

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.11.12

白虎汤治疗原发性肝癌 TACE 术后患者的临床疗效及预后的影响研究

喻 晖^{1,2}, 乔 樵³, 张财明⁴, 郝伟军²

¹ 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053;

² 台州黄岩中医院 内科, 浙江 台州 318020;

³ 浙江省中医院 消化内科, 浙江 杭州 310006;

⁴ 台州恩泽医疗中心(集团)浙江省台州医院 肝胆外科, 浙江 台州 318000)

摘要:[目的]研究白虎汤治疗对原发性肝癌 TACE 术后患者的基质金属酶水平及 T 细胞亚群的影响。[方法]以 2012 年 10 月~2014 年 7 月我院收治的 120 例原发性肝癌并行 TACE 术后有发热症状的患者作为研究对象,根据随机数字表法分成研究组和对照组,每组 60 例。对照组患者进行常规的西医治疗,口服头孢克肟分散片,2 次/d,100 mg/次,予消炎痛栓纳肛,2 次/d,50 mg/次,疗程 10 d。研究组在对照组基础上予以白虎汤加减治疗,早晚各一剂,疗程 10 d。一个疗程结束后评价 2 组患者的疗效及不良反应情况,比较治疗前后基质金属蛋白酶以及 T 细胞亚群的变化情况,同时评估随访半年、1 年和 2 年患者的生存率和复发率。[结果]1 个疗程治疗后研究组患者的有效率(90.00%)明显高于对照组(71.67%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组患者的 MMP-1、MMP-3、MMP-9 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组患者 CD3⁺、CD4⁺ 细胞亚群以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后研究组患者 CD3⁺、CD4⁺ 细胞亚群以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后对照组的 ALT 和 AST 水平明显高于研究组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后半年、1 年、2 年 2 组患者的生存率逐渐降低,且对照组的生存率低于研究组,仅随访第 2 年生存率之间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组半年、1 年和 2 年内肿瘤的复发率均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。[结论]白虎汤治疗原发性肝癌 TACE 术后具有一定的疗效,且安全性高,能够增强患者的免疫保护和保肝降酶作用,对于术后复发具有一定的预防作用,有很好的临床应用前景。

关键词:白虎汤;原发性肝癌;基质金属酶;TACE 术后;免疫保护

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)11-0850-05

Clinical efficacy of baihu tang in patients with primary liver cancer after TACE

YU Hui^{1,2}, QIAO Qiao³, ZHANG Caiming⁴, JIA Weijun²

(¹Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; ²Department of Internal Medicine, Huangyan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taizhou 318020, Zhejiang, China; ³Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, China; ⁴Taizhou Enze Medical Center, Zhejiang, Taizhou 318000, China)

Corresponding author: YU Hui, E-mail: 85346926@qq.com

Abstract:[Objective]To study the clinical efficacy of Baihu Decoction on patients with primary liver cancer after TACE, we analysed the level of MMPs and the proportion of T lymphocyte subpopulation in baihu tang treated and non-treated liver cancer patients after TACE. [Methods]From October 2012 to July 2014, 120 patients with primary liver cancer who had fever after TACE were divided into study group(60 cases)and control group(60 cases)randomly. The patients in the control group were treated with conventional western medicine, and cefaclor was orally administered twice daily, 100 mg/time, and indomethacin

收稿日期:2017-04-10

作者简介:喻 晖,男,本科,主治中医师

通讯作者:喻 晖, E-mail: 85346926@qq.com

suppository was given twice a day for 10 days. Patients in the study group were treated with conventional western medicine combined Baihu Tang, 10 days for a course. At the end of one course of treatment, the clinical efficacy and side effects were evaluated. The level of matrix metalloproteinases(MMPs) and the proportion of T lymphocyte subpopulation before and after treatment were compared. The 6 months, 1 year and 2 years survival and recurrence rates were also assessed in patients. [Results] The effective rate (90.00%) in the study group was significantly higher than that in the control group (71.67%) ($P < 0.05$). The levels of MMP-1, MMP-3 and MMP-9 in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The ratio of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the study group were significantly increased ($P < 0.05$), and the ratios of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of ALT and AST in the control group were significantly higher than those in the study group ($P < 0.05$). The 2 years survival rate of the study group was higher than control group ($P < 0.05$). The 6 months, 1 year and 2 years recurrence rate of the patients in the study group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). [Conclusion] We found that liver cancer patients after TACE could be treated with Baihu Tang, which decreased the recurrence rate through enhancing the immune protection, protecting liver and reducing enzyme level.

Key words: Baihu Tang; primary liver cancer; matrix metalloenzyme; TACE; immune protection

原发性肝癌是一种常见的恶性肿瘤,其临床特点是恶性程度高、转移性强、死亡率高^[1]。我国是肝病高发的国家之一,面临肝病的治疗形式非常严峻。对于原发性肝癌的治疗首选仍然是手术治疗,也是最为有效的治疗方法之一^[2]。目前经动脉插管化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已经成为非手术疗法的首选,尤其是不能接受手术治疗的患者以及手术后复发的患者^[3-4]。白虎汤是一种重要的方剂,具有“壮热面赤,汗出恶热,烦渴引饮,脉洪大有力”,近年来研究显示,白虎汤不仅能够清热退烧,而且还具有一定的免疫保护作用^[5-6]。本研究以 120 例原发性肝癌并行 TACE 术后有发热症状的患者作为研究对象,探讨白虎汤对其临床疗效、基质金属酶水平及 T 细胞亚群的影响,具体研究报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2012 年 10 月~2014 年 7 月我院收治原发性肝癌并行 TACE 术后有发热症状的患者 120 例,原发性肝癌的诊断标准参考中国抗癌协会专业委员会制定的关于原发性肝癌的诊断标准^[7]。本研究中男性 64 例,女性 56 例,年龄 40~65 岁,平均年龄(56.85±5.70)岁。所有患者的发热症状出现在 TACE 术当天至术后第 3 天,研究组患者中男性 34 例,女性 26 例,体温(38.52±0.77)℃,瘤体大小(12.98±7.44)cm²;对照组患者中男性 33 例,女性 27 例,体温(38.38±0.69)℃,瘤体大小(12.98±7.44)cm²。2 组患者的年龄、性别、体温以及瘤体大小等基线资料之间的差异没有统计学意义($P > 0.05$),具有可

比性。所有患者均签署了知情同意书。

1.2 研究对象入选标准

纳入标准:符合原发性肝癌的诊断标准,且没有其他转移病灶;行 TACE 术后出现了不同程度的发热症状(37.5℃以上);术前 3 个月未服用化疗药物、激素类药物等影响本次实验观察的药物的患者。排除标准:有全麻禁忌症者;有严重的心脑血管疾病者;处于妊娠或者哺乳期的妇女;有凝血功能障碍的患者;有其他 TACE 术禁忌症的患者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 对照组:所有患者治疗前均行常规的肝肾功能检查,入院时化疗 5 d,化疗的药物为第 1 天 150 mg/m² 奥沙利铂(国药准字 H20051985),第 1 天至第 5 天 100 mg/m² 亚叶酸钙(国药准字 H20060055),350 mg/m² 氟尿嘧啶(国药准字 H12020675),停药 2 d 后继续口服以上化疗药物,3 周一疗程,共化疗 2 个疗程后立即进行 TACE 化疗治疗,此时的化疗药物为 1 g 5 氟尿嘧啶、80 mg 顺铂(国药准字 H21020751)、20 mg 丝裂霉素(国药准字 H42020263)混合使用,栓塞剂为碘油。针对术后 3 d 内出现的发热症状,研究组患者采取的治疗方法为口服头孢克无分散片,2 次/d,100 mg/次,予消炎痛栓纳肛,2 次/d,50 mg/次,疗程 10 d。研究组患者采取的治疗方法为在对照组基础上予以白虎汤加减治疗,早晚各一剂,疗程 10 d。白虎汤的配方为 6 g 炙甘草、6 g 粳米、15 g 知母、15 g 石膏。每半年复查一次肿块情况,如果肿块较治疗前增大则为复发。

1.3.2 基质金属蛋白酶的检测方法 采用石蜡切

片免疫组化 SP 法测定所有患者的 MMP-1、MMP-3、MMP-9 的表达水平,石蜡切片均来源于手术区周围的肝标本,用 10% 的福尔马林固定,石蜡包埋,每个标本制作两张连续的石蜡切片,并进行 HE 染色,单克隆抗体来源于美国 Gene Tex 公司,操作参考试剂盒说明书。信号的采集和分析系统为德国 Leica 公司生产的 Qwin550 W 型图像信号采集系统,免疫组化图像中胞浆内的黄色颗粒显示为阳性,扫描阳性细胞的面积,以平均灰度评价 MMP-1、MMP-3、MMP-9 的表达水平。在 400× 倍镜下随机选择 5 个视野(约 117.9×115μm),计算其平均值以此代表患者该切片 MMP-1、MMP-3、MMP-9 的表达水平。

1.3.3 T 细胞亚群的检测 分别检测治疗前和治疗 1 个疗程后 2 组患者的 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺,检测方法为 Beckman-Coulter 公司的 EPICS XL 流式细胞仪,抗体均购于 Sigma 公司。

1.3.4 ALT 和 AST 水平检测 采用贝克曼库尔特 AU680 全自动生化分析仪检测。

1.4 临床疗效的评价及评价指标

疗效的评价^[8]:①痊愈:用药后一周内体温恢复正常,观察 3 d 并未回升;②好转:用药后 1 周内体温降低约升高的一半,但是并未恢复正常,观察 3 d 后稳定不回升;③无效:治疗前后症状体征等没有明显的改变,患者体温未能得到有效的控制,停药后又恢复至用药前的水平,甚至有加重的趋势。总有效率=(治愈+有效)/总病例数×100%。评价指标:治疗前、治疗一个疗程后 2 组患者的临床疗效、基质金属蛋白酶水平、T 细胞亚群、ALT 和 AST 水平、患者的生存率和复发率、不良反应情况。

表 2 治疗前后 2 组患者 MMP-1、MMP-3、MMP-9 的表达水平情况比较

组别	例数	时间	MMP-1	MMP-3	MMP-9
研究组	60	治疗前	83.01±9.55	87.33±11.29	85.59±9.85
		治疗后	52.43±5.48 ¹⁾	61.43±5.44 ¹⁾	61.34±10.03 ¹⁾
对照组	60	治疗前	82.75±10.04	86.99±10.85	84.77±10.23
		治疗后	78.96±8.97	79.56±12.43	77.12±9.65

与对照组比较,¹⁾P<0.05。

2.3 T 细胞亚群检测结果比较

治疗后研究组患者 CD3⁺、CD4⁺ 细胞亚群以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著升高,差异有统计学意义(P<0.05),CD8⁺ 较治疗前差异没有统计学意义(P>0.05)。对照组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞亚群

1.5 安全性评价

观察冰激凌治疗过程中患者出现的不良反应情况,包括恶心、呕吐、过敏、皮疹以及其他肝肾功能异常症状,评估其用药的安全性。

1.6 统计学处理

本研究中数据的统计学分析采用 SPSS 20.0 统计学分析软件,计量资料先行正态性检验,符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间统计学分析采用 t 检验,计量资料的表示方法为[n(%)],统计学分析采用 χ^2 检验,显著性水准取 $\alpha=0.05$,P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

经过一个疗程治疗后 2 组患者均取得了一定的疗效,且研究组的有效率(90.00%)明显高于对照组(71.67%),差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较 例

组别	例数	痊愈	有效	无效	有效率/%
研究组	60	40	14	6	90.00 ¹⁾
对照组	60	30	13	17	71.67

与对照组比较,¹⁾P<0.05。

2.2 基质金属蛋白酶水平的变化比较

治疗前 2 组患者的 MMP-1、MMP-3、MMP-9 的表达水平之间的差异没有统计学意义(P>0.05);治疗后 2 组患者的 MMP-1、MMP-3、MMP-9 水平明显降低(P<0.05),且研究组患者的 MMP-1、MMP-3、MMP-9 水平明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),详见表 2。

以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值较治疗前的差异没有统计学意义(P>0.05)。组间比较,治疗后研究组患者 CD3⁺、CD4⁺ 细胞亚群以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 3 治疗前后 2 组患者 T 细胞亚群测定结果比较

 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
研究组	60	治疗前	58.35±7.45	36.17±4.33	27.04±3.15	1.31±0.35
		治疗后	64.55±5.25 ¹⁾	40.03±4.12 ¹⁾	26.54±3.14	1.49±0.43 ¹⁾
对照组	60	治疗前	57.64±5.84	36.75±3.12	27.54±2.42	1.36±0.63
		治疗后	58.78±4.93	35.68±4.05	27.10±4.03	1.32±0.45

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.4 治疗前后 ALT 和 AST 水平比较

治疗前 2 组患者的 ALT 和 AST 水平之间的差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后对照组患者的 ALT 和 AST 水平明显升高,且显著高于研究组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 4。

表 4 治疗前后 2 组患者 ALT 和 AST 水平比较

 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	ALT/(IU·L ⁻¹)	AST/(IU·L ⁻¹)
研究组	60	治疗前	37.94±4.39	44.31±6.81
		治疗后	39.13±5.34 ¹⁾	46.85±7.93 ¹⁾
对照组	60	治疗前	36.59±7.45	43.57±5.13
		治疗后	42.71±6.51	51.04±7.15

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.5 生存率和复发率

治疗后半年、1 年、2 年 2 组患者的生存率逐渐降低,且对照组患者的生存率低于研究组,仅 2 年生存率之间的差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 5。治疗后研究组半年、1 年和 2 年内肿块的复发率均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 6。

表 5 治疗后 2 组患者生存率比较 例(%)

组别	例数	半年	1 年	2 年
研究组	60	58(96.67)	51(85.00)	41(68.33) ¹⁾
对照组	60	55(91.67)	45(75.00)	30(50.00)

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

表 6 治疗后肿块的复发率比较 例(%)

组别	例数	半年	1 年	2 年
研究组	60	4(6.67) ¹⁾	9(15.00) ¹⁾	13(21.67) ¹⁾
对照组	60	12(20.00)	20(33.33)	28(46.67)

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.6 不良反应情况比较

2 组患者均未出现较严重的不良反应,研究组

出现 2 例皮肤瘙痒,3 例食欲减退,对照组患者出现 3 例皮肤瘙痒,1 例轻微的胃痛,1 例食欲减退,均经过对症处理后消退。

3 讨论

原发性肝癌往往恶性程度高、浸润性转移性强,死亡率高,其发病机制目前尚不明确,通常认为其发生与肝硬化、病毒性肝炎、致癌物质如黄曲霉以及环境因素有关^[9]。尽管手术治疗是原发性肝癌的最主要治疗方式,但是由于原发性肝癌往往早期症状并不明显,患者发现时已经处于中晚期,此时多出现转移而使手术治疗并不能彻底切除^[10]。目前介入治疗已成为原发性肝癌治疗的主要手段之一,作为一种微创疗法,介入治疗具有疗效确切、损伤小、可重复操作等优势^[11]。然而由于血液供给和碘化油的局部存留等问题以及受肿瘤的不同分化程度影响,为了达到最佳治疗效果,应该全身化疗与肝动脉栓塞疗法相结合进行治疗^[12]。

本研究在全身化疗的基础上采用 TACE 疗法,全身化疗与肝动脉栓塞疗法结合治疗是目前非手术疗法的首选,由于原发性肝癌病灶主要是由肝动脉进行供血,而采用 TACE 治疗后瘤体内的药物浓度较高,化疗药物首次流经肝脏是易被吸收,其疗效好、不良反应较少。国内外研究显示,基质金属蛋白酶的表达并未见明显下调,说明 TACE 术后近期疗效较好,但是远期疗效并不显著^[13]。研究显示肿瘤细胞外基质在原发性肝癌的发生中起着重要的作用,具体作用机制是肿瘤细胞在突破基底膜进行侵袭生长过程中需要借助基质金属蛋白酶来降解细胞外基质,这其中主要包含 MMP-1、MMP-3、MMP-9,因此其表达情况可以间接的反应肿瘤病灶的侵袭能力,进而推断其预后复发情况^[14-15]。本研究结果显示,在 TACE 术后并发热时,采用白虎汤治疗不仅疗效较好,明显高于对照组的常规西药治疗,而且检测患者的 MMP-1、MMP-3、MMP-9 蛋白表达水平均显著下降,且研究组患者的下降趋势相对对照组具有显著性差异($P<0.05$),说明白虎汤在治疗过程中有一定抑制原发性肝癌细胞的侵袭能力,随

访结果显示研究组患者的远期生存率明显高于对照组,复发率明显低于对照组($P < 0.05$),这也进一步说明白虎汤能够抑制基质金属蛋白酶的产生,在阻止肝癌细胞突破基底膜过程中具有一定的作用。另外,本研究结果显示,治疗后研究组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 细胞亚群以及 $CD4^+/CD8^+$ 比值明显高于对照组($P < 0.05$),治疗后对照组患者的 ALT 和 AST 水平也明显高于研究组($P < 0.05$),说明白虎汤配合化疗药物使用能够有效提高原发性肝癌患者的免疫功能,保护患者的肝功能,相关研究结果还有待进一步研究证实。

综上所述,白虎汤治疗原发性肝癌 TACE 术后发热患者具有一定的疗效,且治疗的安全性较高,患者治疗后复发率低,能够提高患者的免疫保护功能和保护肝功能,下调基质金属蛋白酶的表达,但相关机制研究有待进一步证实。

参考文献

[1] 赵荣荣, 邓永东, 袁宏等. 236 例原发性肝癌患者流行病学及临床特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8):1538-1542.

[2] 李明岳, 刘嘉林, 郑锦锋, 等. 原发性肝癌患者手术治疗后生存状况的影响因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(7):802-804.

[3] Yin X, Zhang L, Wang Y H, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation delays tumor progression and prolongs overall survival in patients with intermediate(BCLC B)hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1):849-849

[4] Zheng J S, Long J, Sun B, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation can improve survival of patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis; ex-

tending the indication for ablation[J]? Clinical Radiology, 2014, 69(6):253-263.

[5] 赵海霞, 徐向东. 白虎汤的抗炎作用及其作用机理的研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1):60-62.

[6] 于佳宏, 郭华. 《名医类案》中白虎汤的应用研究[J]. 环球中医药, 2015, 8(10):1240-1242.

[7] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3):135-135.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京. 南京大学出版社, 1994:210-217.

[9] Mcglynn K A, Hagberg K, Chen J, et al. Statin Use and Risk for Primary Liver Cancer in the Clinical Practice Research Datalink[J]. JNCI, 2015, 107(4):993-996.

[10] 王伟, 葛瑞良, 胡雷, 等. 原发性肝癌患者手术治疗远期疗效的影响因素[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(6):678-680.

[11] 田慧, 夏景林. 原发性肝癌介入治疗中化疗药物剂量的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(4):299-302.

[12] 冯超, 赵剑波, 陈勇, 等. 原发性肝癌切除术后预防性经肝动脉介入治疗:肝动脉化疗栓塞术和化疗灌注术比较[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23(8):679-682.

[13] Sarkate A P, Murumkar P R, Lokwani D K, et al. Design of selective TACE inhibitors using molecular docking studies; Synthesis and preliminary evaluation of anti-inflammatory and TACE inhibitory activity[J]. SAR and QSAR in Environmental Research, 2015, 26(11):905-923.

[14] 张巍巍, 解祥军, 耿长新, 等. 胰腺肿瘤细胞外基质金属蛋白酶诱导因子的表达及意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015(14):26-30.

[15] 朱江瑞. 高转移性肿瘤细胞在细胞外基质界面的强侵袭性行为研究[D]. 中国科学院大学, 2015.