

季德胜蛇药治疗中晚期湿热瘀毒型肝癌患者的 临床疗效观察及对患者血清 miR-335 的影响*

张玉¹ 高倩² 邵建国³ 达坤林¹ 陈宇锋¹ 翁佳欣¹ 陈琳³

[摘要] 目的:观察季德胜蛇药治疗中晚期湿热瘀毒型肝癌患者的临床疗效以及对患者血清 miR-335 的影响。方法:选取 2019 年 1 月—2021 年 9 月在南通大学附属南通第三医院住院部准备接受治疗的 62 例符合条件的中晚期湿热瘀毒型肝癌患者,将他们随机分为观察组和对照组各 31 例,在西医对症药物治疗的基础上观察组给予季德胜蛇药口服治疗 3 个月,而对照组不予中药治疗,3 个月后进行复诊。对比 2 组肝癌患者治疗前后的谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)情况,治疗前后 T 淋巴细胞水平变化情况,加用季德胜蛇药治疗后的临床有效率以及患者生活质量改变情况,对比分析不良反应的发生率。比较治疗时、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月患者外周血中 miR-335 表达水平。结果:治疗后,2 组患者 AST、ALT、TBIL 均低于治疗前($P < 0.05$),同时观察组这 3 项指标均显著低于对照组($P < 0.05$);2 组治疗前后 ALB 指标无明显变化($P > 0.05$)。治疗后,2 组患者 T 淋巴细胞检测 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 指标均较治疗前升高($P < 0.05$),且观察组均高于对照组($P < 0.05$);2 组治疗前后 $CD8^+$ 表达水平无明显改变($P > 0.05$)。加用季德胜蛇药治疗后的肝癌患者临床治疗有效率为 74.19%,高于对照组的 61.29%($P < 0.05$);生活质量提高率为 67.74%,高于对照组的 48.39%($P < 0.05$);生活质量下降率为 12.90%,低于对照组的 25.81%($P < 0.05$);加用季德胜蛇药治疗后没有提高药物不良反应发生率($P > 0.05$)。2 组患者治疗时外周血 miR-335 表达差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 1 个月观察组外周血 miR-335 表达较治疗时有所升高,治疗后 3 个月明显高于治疗时($P < 0.05$),而对照组基本持平($P = 0.969$)。结论:应用季德胜蛇药对中晚期湿热瘀毒型肝癌患者可以提高患者临床疗效,改善患者生活质量,并且能提高患者外周血 miR-335 表达水平,具有一定的抗癌临床应用意义。

[关键词] 季德胜蛇药;肝癌;临床疗效;miR-335

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.06.06

[中图分类号] R735.1 **[文献标志码]** A

Clinical efficacy observation of Jidesheng snake medicine in the treatment of patients with middle and advanced liver cancer of damp-heat and stasis toxin syndrome and correlation study of its influence on serum miR-335

ZHANG Yu¹ GAO Qian² SHAO Jianguo³ DA Kunlin¹
CHEN Yufeng¹ WENG Jiaxin¹ CHEN Lin³

(¹Department of Traditional Chinese Medicine, Nantong Third Hospital, Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226006, China; ²Department of Respiratory Medicine, Nantong Third Hospital, Nantong University; ³Institute of Liver Disease, Nantong Third Hospital, Nantong University)

Corresponding author: CHEN Lin, E-mail: 1723008318@qq.com

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Jidesheng snake medicine on patients with middle and advanced liver cancer of damp-heat and stasis toxin syndrome and study its effect on serum miR-335. **Methods:** Sixty-two patients with middle and advanced liver cancer of damp-heat and stasis toxin syndrome who were prepared for basic treatment in the inpatient department of Nantong Third Hospital were selected from January 2019 to September 2021. They were randomly divided into observation group and control group ($n = 31$), on the basis of western medicine symptomatic drug treatment, the observation group was given Jidesheng snake medicine oral treatment for 3 months, while the control group was not given Traditional Chinese Medicine treatment. A follow-

*基金项目:南通市卫生健康委员会科研立项课题(No:QA2020030);江苏省卫健委课题(No:Z2020011);南通市科技局(No:MS22020014)

¹南通大学附属南通第三医院中医科(江苏南通,226006)

²南通大学附属南通第三医院呼吸科

³南通大学附属南通第三医院肝病研究所

通信作者:陈琳,E-mail:1723008318@qq.com

引用本文:张玉,高倩,邵建国,等.季德胜蛇药治疗中晚期湿热瘀毒型肝癌患者的临床疗效观察及对患者血清 miR-335 的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2022,30(6):411-418. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.06.06.

up visit was made after 3 months. The levels of AST, ALT, ALB, TBIL and the changes of T lymphocyte level were compared between the two groups of liver cancer patients before and after treatment. To compare the clinical effective rate and life quality of patients treated with Jidesheng snake medicine. The incidence of adverse reactions was analyzed. The expression levels of miR-335 in peripheral blood of patients were compared at the time of treatment, one month and three months after treatment. **Results:** AST, ALT and TBIL after treatment in two groups were lower than before treatment ($P < 0.05$), and the above three indexes in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant change in ALB before and after treatment in both groups ($P > 0.05$). $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ indexes of T lymphocytes after treatment in two groups were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the two indexes in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant change in $CD8^+$ expression before and after treatment ($P > 0.05$). The effective rate of liver cancer patients treated with Jidesheng snake medicine was 74.19%, which was higher than that of 61.29% in the control group ($P < 0.05$), the improvement rate of life quality was 67.74%, which was higher than that of 48.39% in control group ($P < 0.05$), the reduction rate of quality of life was 12.90%, which was lower than that of 25.81% in the control group ($P < 0.05$). No increase in the incidence of adverse drug reactions after the addition of Jidesheng snake medicine treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in the expression of miR-335 in peripheral blood between two groups ($P > 0.05$), the expression of miR-335 in peripheral blood of the observation group was little increased after one month, and significantly higher after three months ($P < 0.05$), the control group was basically flat ($P = 0.969$). **Conclusion:** Jidesheng snake medicine can improve the clinical efficacy, improve the life quality of patients, and improve the expression level of miR-335 in peripheral blood in patients with middle and advanced liver cancer of damp-heat and stasis toxin syndrome, which has certain anticancer clinical application significance.

Key words Jidesheng snake medicine; liver cancer; clinical efficacy; miR-335

肝癌为临床常见恶性肿瘤,其发病主要和病毒性肝炎、遗传因素、饮酒及生活习惯息息相关^[1-2]。我国是病毒性肝炎高发性的国家,每年新发现的肝癌患者占总比例的 40% 以上,病死率全球最高^[3]。肝癌和其他恶性肿瘤相比较属于起病比较隐匿的肿瘤,它的早期临床症状一般不显著,仅有一些轻微乏力、食欲减退、胁痛等,因此患者多不予以重视,待出现明显乏力、肝区疼痛、黄疸等临床表现再去检查时大多数已经处于中晚期阶段,而一旦进入中晚期病情会快速进展,患者的生命健康受到严重威胁。由于人们自身饮食不节,七情内伤,或者受外界湿热毒邪之侵,从而引起肝失疏泄,血行不畅,若中晚期肝癌患者以此类病因病机为主则治疗上宜清热解毒化痰。季德胜蛇药是南通地区特色的中成药,并在全国范围内广泛使用,具有清热解毒化痰之效,善治蛇毒。近年来相关临床研究和实践表明:对肝癌患者治疗中,联合应用季德胜蛇药,可提升治疗效果、改善预后^[4]。因此结合肝癌的病因病机,本文着重讨论湿热瘀毒型中晚期肝癌。

miRNA 近年来一直是小分子 RNA 类的研究热点,目前有多项且最新的研究表明 miR-335 在卵巢癌^[5]、前列腺癌^[6]、乳腺癌^[7]、肝癌^[8]、肺癌^[9]等多项肿瘤中呈低表达,推断出 miR-335 在细胞中扮演抑癌基因的角色,它的含量过低会导致肿瘤的发生发展,而本文的前期研究通过检测肝癌患者与健康者血清中 miR-335 的表达水平^[10]以及针对性的肝癌细胞实验^[11],结果提示 miR-335 在肝癌患者

血清中表达下调,季德胜蛇药含药血清在一定浓度范围内能上调 miR-335 的表达量进而抑制肝癌细胞的增殖。因此本文旨在探究季德胜蛇药在中晚期湿热瘀毒型肝癌中的临床应用效果以及对患者血清 miR-335 的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月—2021 年 9 月在南通大学附属南通第三医院住院部治疗的 62 例中晚期肝癌患者,中医辨证属于湿热瘀毒型,将其随机分为观察组和对照组各 31 例。患者及家属对本研究知情并且自愿加入本临床研究。本研究经我院伦理委员会批准(批号:EK2020020)。

1.2 实验试剂与仪器

淋巴细胞亚群检测实验试剂 CD3-FITC/CD8-PE/CD45-PerCP/CD4-APC 四色试剂;流式溶血剂。微小 RNA 的提取以及逆转录相关的试剂盒购买于德国凯杰公司;PCR 相关的试剂盒以及 miR-335 的引物(miR-335 引物序列:RTprimer: GTC GTA TCC AGT GCA GGG TCC GAG GTA TTC GCA CTG GAT ACG ACA。PCRprimer: Foward:GCC GTC AAG AGC AAT AAC G;Reverse:GTG CAG GGT CCG AGC T)购买于广州锐博公司;qRT-PCR 检测系统、BriCyte E6 自动流式进样机由我院实验中心提供。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:①所有研究对象均符合临床西医肝

癌诊断标准,临床或病理诊断明确,分期为巴塞罗那 B、C 期的原发性肝细胞癌,可参照 2019 年版的原发性肝癌诊疗规范^[12];②中医临床辨证诊断根据《中医内科学》及原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)中肝癌辨证属于湿热瘀毒型^[12-13]。临证可见:腹胀,黄疸,右肋部疼痛,食欲差,乏力,尿量减少,面色黄或紫暗,溲赤。舌脉可见:舌质红或紫暗,有瘀点、瘀斑,苔黄腻,脉弦滑或弦数。③患者精神状态正常,可配合完成研究,年龄 36~82 岁;④患者治疗前一般状况尚好,Karnofsky 评分 ≥ 70 分,肝功能 Child-Pugh 分级属 A 或 B 级者,预估患者生存期 3 个月以上。排除标准:①合并心肺或肾脏严重衰竭;②合并其他原发性肿瘤或者继发性肝癌;③合并无法配合的精神疾病;④巴塞罗那肝癌分期为 A 或 D 期;⑤治疗药物禁忌证或过敏体质;⑥妊娠或哺乳期患者;⑦研究期间脱失失访或病情危重,难以对治疗有效性做出评价。

1.4 治疗方法

本研究选取的患者在明确诊断后前期采取过手术或者放化疗治疗,但是本次入院结合病情无需再次进行手术或者放化疗治疗,仅使用一般西医药物对症治疗,其中主要包括使用甘草酸制剂进行护肝降酶治疗,使用香菇多糖抗肿瘤治疗:①甘草酸二铵注射液 150 mg 加入 250 mL 的 0.9%氯化钠注射液中每日静滴;②注射用香菇多糖 1 mg 加入 250 mL 的 0.9%氯化钠注射液中每周 2 次静滴。所有患者以 15 d 为一个疗程,患者至少连续在院治疗 2 个疗程。所有患者在治疗开始时随机分为 2 组:观察组给予季德胜蛇药片(规格:0.4 g/片)口服治疗,用法为早晚各服用 5 片,持续治疗 3 个月,而对照组仅予以临床观察,不另加中药干预。治疗 3 个月后 2 组患者均需门诊或者病房复诊,复查相关血液及影像指标,并填写 Karnofsky(KPS)功能状态评分表。

1.5 观察指标及评价标准

1.5.1 肝功能 观察 2 组肝癌患者在治疗前后的肝功能改变情况。

1.5.2 T 淋巴细胞亚群 观察 2 组患者在治疗前后患者体内静脉血中 T 淋巴细胞亚群变化情况,主要包括:CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等。T 淋巴细胞亚群检测方法取 1 支试管加入 10 μ L CD3-FITC/CD8-PE/CD45-PerCP/CD4-APC 四色试剂,吸取 50 μ L EDTA 抗凝静脉血加入试管底部,若血碰到管壁,立即用棉签擦掉;试管轻旋混匀,室温避光孵育 15 min;向试管中入 450 μ L 溶血剂,震荡,避光孵育 15 min;最后在 BriCyte E6 自动流式进样机上检测。

1.5.3 临床治疗 比较加用季德胜蛇药治疗后的临床治疗效果;参考世界卫生组织对肿瘤的疗效评价指南,其中将临床疗效指标分为 4 个等级,主要包括:①进展期:在肝脏的不同部位发生新病灶或者原病灶总长度增多 20%甚至以上;②稳定期:肿瘤直径没有明显变化也不增加新病灶的阶段;③部分缓解期:与发现肿瘤时的原病灶相对比总长度减少 30%甚至以上;④完全缓解期:肿瘤病灶基本或者全部清除。2 组患者治疗 3 个月后进行 CT 或者超声复查,观察病灶情况,肝癌临床治疗的有效率定义为肝癌的稳定期,部分缓解期以及完全缓解期的人数之和与总人数的百分比。

1.5.4 生活质量 比较加用季德胜蛇药治疗后的患者生活质量改变情况:治疗前、治疗完成时,以 KPS 功能状态评分表^[14]评估患者生活质量,设置最高分为 100 分,患者治疗后自我感受越好得分也相应较高;治疗后患者自我评分较治疗时分数增多 10 分及以上提示生活质量有所改善,相反较治疗时分数减少 10 分及以上则提示生活质量有所下降,改善与下降之间为稳定。

1.5.5 不良反应发生率 对比分析加用季德胜蛇药治疗后的不良反应发生率,主要包括:局部或者全身过敏反应,肾功能受损、胃肠道不适、神经系统受损等。

1.5.6 miR-335 的表达水平 比较 2 组患者治疗时、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月外周血中 miR-335 的表达水平并进行分析。miR-335 的检测方法①血清样本的采集:抽取 2 组患者的血液样本 4 mL,待室温下血液凝固后以 4000 r/min 转速离心 10 min,吸取上清液备用。②血清总 RNA 提取:吸取上清液按 RNA 提取试剂盒方法提取血清 RNA。吸取 1 μ L 血清 RNA 样本进行检测 RNA 浓度和纯度,OD260/OD280 实验比值应为 1.7~2.1。③miRNA 的逆转录反应:依照逆转录试剂盒使用方法建立反应体系:在 37℃ 的温度下孵育 1 h,95℃ 的温度下孵育 5 min。④实时荧光定量 PCR 反应:依照 PCR 试剂盒使用方法建立反应体系:95℃ 的温度下起始模板变性 20 s,95℃ 的温度下 PCR 模板变性 10 s,60℃ 的温度下退火延伸 20 s,70℃ 的温度下信号收集 10 s。

1.6 统计学方法

数据统计软件为 SPSS 20.0,先进行正态性检验,满足正态分布时,计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,2 组间均数比较采用 *t* 检验;计数资料采用例(%)表示,采用 χ^2 检验;患者外周血 miR-335 不同时间点的表达水平为多组间均数比较,采用 *F* 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组肝癌患者基线资料比较

结果显示:2 组患者在年龄、性别、肝癌病程、是否乙肝患者、Child-Pugh 分级、治疗史等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明 2 组具有可比性,见表 1。

表 1 2 组患者的基线特征

项目	对照组 ($n=31$)	观察组 ($n=31$)	χ^2/t	P
年龄/岁	63.68±9.38	59.10±9.11	0.328	0.576
性别/例			0.075	0.785
男	20	19		
女	11	12		
肝癌病程/年	5.23±2.34	4.98±1.79	0.228	0.626
乙肝患者/例	27	29	0.127	0.814
Child-Pugh 分级/例			0.042	0.839
A 级	20	18		
B 级	11	13		
治疗史/例			0.321	0.643
TACE 术治疗	7	8		
TACE 术+系统治疗	24	23		

2.2 2 组肝癌患者治疗前后的肝功能变化

2 组患者 AST、ALT、TBIL 均低于治疗前

($P < 0.05$),同时观察组这 3 项指标均显著低于对照组($P < 0.05$)。2 组治疗前后 ALB 指标无明显变化($P > 0.05$),见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后体内静脉血中 T 淋巴细胞水平变化

治疗后,2 组患者 T 淋巴细胞检测的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 指标均较治疗前升高($P < 0.05$),同时观察组这两项指标均高于对照组($P < 0.05$)。2 组治疗前后 CD8⁺ 表达水平无明显改变($P > 0.05$),见表 3 及图 1。

2.4 2 组患者临床治疗效果比较

加用季德胜蛇药治疗后的肝癌患者临床治疗有效率为 74.19%,高于对照组的 61.29%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 2 组生活质量改善情况比较

加用季德胜蛇药治疗后的肝癌患者生活质量改善率为 67.74%,高于对照组的 48.39%,差异有统计学意义($P < 0.05$),生活质量下降率为 12.90%,低于对照组的 25.81%($P < 0.05$),见表 5。

2.6 2 组患者治疗后不良反应比较

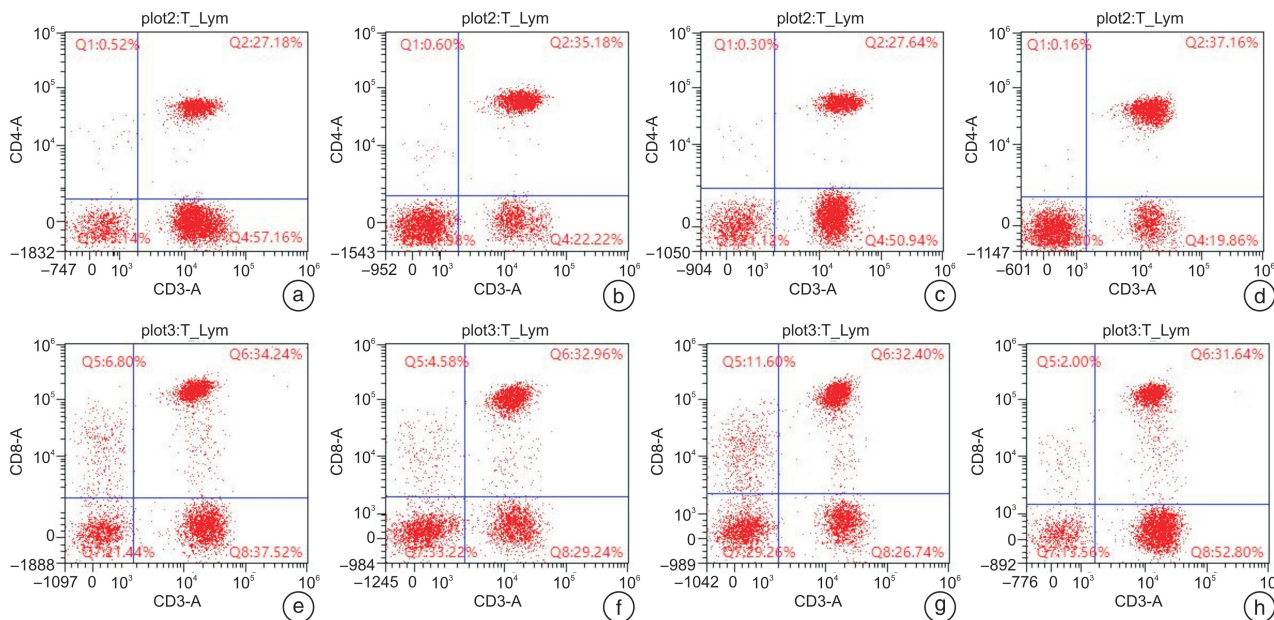
观察组的不良反应包括肾功能受损、胃肠道不适、神经系统受损等。对照组的不良反应包括局部或者全身过敏反应,肾功能受损、胃肠道不适等,2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,且不良反应都属轻症,予临床对症处理。见表 6。

表 2 2 组患者治疗前后的肝功能指标变化

指标	对照组($n=31$)	观察组($n=31$)	t	P
$\bar{X} \pm S$				
AST/(U·L ⁻¹)				
治疗前	79.10±22.66	74.43±17.80	0.141	0.761
治疗后	53.00±14.06	42.33±2.78	2.782	0.044
t	2.987	5.231		
P	0.034	<0.001		
ALT/(U·L ⁻¹)				
治疗前	104.50±19.41	100.31±20.26	0.113	0.921
治疗后	82.32±11.23	71.21±23.45	2.953	0.035
t	3.253	5.341		
P	0.021	0.000		
ALB/(g·L ⁻¹)				
治疗前	31.34±3.23	30.23±2.35	0.063	0.872
治疗后	32.12±3.21	29.11±2.45	0.952	0.292
t	0.354	0.328		
P	0.431	0.576		
TBIL/(μmol·L ⁻¹)				
治疗前	26.12±6.12	27.13±4.43	0.021	0.882
治疗后	22.15±4.23	19.21±4.23	4.132	0.023
t	3.185	5.968		
P	0.025	0.000		

表 3 2 组患者治疗前后 T 淋巴细胞水平变化

指标	对照组 (n=31)	观察组 (n=31)	t	P
$\bar{X} \pm S$				
CD4 ⁺ / %				
治疗前	27.32 ± 4.31	27.53 ± 4.32	0.124	0.821
治疗后	35.24 ± 3.51	37.69 ± 4.57	3.782	0.036
t	3.429	5.325		
P	0.032	<0.001		
CD8 ⁺ / %				
治疗前	34.23 ± 2.81	32.70 ± 2.96	0.073	0.091
治疗后	32.94 ± 2.46	31.85 ± 2.52	1.953	0.435
t	1.376	1.967		
P	0.265	0.324		
CD4 ⁺ / CD8 ⁺				
治疗前	1.22 ± 0.16	1.32 ± 0.14	1.163	0.222
治疗后	1.52 ± 0.39	1.78 ± 0.54	3.153	0.032
t	3.448	3.476		
P	0.032	0.026		



a: 对照组 CD4⁺ 治疗前; b: 对照组 CD4⁺ 治疗后; c: 观察组 CD4⁺ 治疗前; d: 观察组 CD4⁺ 治疗后; e: 对照组 CD8⁺ 治疗前; f: 对照组 CD8⁺ 治疗后; g: 观察组 CD8⁺ 治疗前; h: 观察组 CD8⁺ 治疗后。

图 1 2 组患者治疗前后 CD4⁺、CD8⁺ 水平流式图

表 4 2 组患者临床治疗效果比较 例

组别	例数	疾病进展	疾病稳定	部分缓解	完全缓解	临床有效率 / %
对照组	31	12	11	8	0	61.29
观察组	31	8	12	11	0	74.19
χ^2						4.324
P						0.033

表 5 2 组生活质量改善情况比较 例(%)

组别	例数	改善	稳定	下降
对照组	31	15(48.39)	8(25.81)	8(25.81)
观察组	31	21(67.74)	6(19.35)	4(12.90)
χ^2		5.034	0.884	4.592
P		0.025	0.347	0.033

2.7 2 组患者治疗时及治疗 1、3 个月后患者外周血中 miR-335 的表达水平比较

治疗开始时抽取 2 组患者外周血以检测 miR-335 表达水平, 2 组 miR-335 表达水平差异无统计学意义 ($P=0.885$)。治疗组患者服用季德胜蛇药治疗 1 个月后 miR-335 表达水平较对照组略有所升高, 但差异无统计学意义 ($P=0.576$)。治疗组患者继续服用季德胜蛇药治疗 3 个月后 miR-335 表达水平显著高于对照组 ($P=0.028$), 而 3 个不同时间点对对照组基本持平 ($P=0.969$), 观察组较前升高 ($P=0.041$), 见表 7。

表 6 2 组患者治疗后的不良反应比较

组别	例数	过敏	肾功能受损	胃肠道不适	神经受损	发生率/%
对照组	31	1(3.2)	2(6.5)	2(6.5)	0	16.1
观察组	31	0	1(3.2)	3(9.7)	1(3.2)	16.1
χ^2		1.40	2.01	0.17	2.24	0.01
<i>P</i>		0.54	0.44	0.65	0.35	0.91

表 7 不同时间点 2 组患者外周血中 miR-335 的表达水平

时间点	对照组	观察组	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗时	1.23±0.18	1.27±0.26	0.145	0.885
治疗 1 个月后	1.28±0.25	1.45±0.16	0.561	0.576
治疗 3 个月后	1.31±0.21	2.11±0.28	2.258	0.028
<i>F</i>	0.032	3.302		
<i>P</i>	0.969	0.041		

3 讨论

肝癌为临床常见恶性肿瘤,发病原因尚不清晰,一般认为与环境、饮食、病毒感染等因素相关。肝癌的前期多以手术治疗为主,通过切除病灶、肝动脉栓塞术等清除病灶,并通过放化疗治疗,阻断肿瘤细胞浸润及转移,以改善预后^[15]。但在对肝癌患者特别在放化疗治疗中,会增加患者健康组织细胞功能损伤,诱发局部炎症反应,诱发相关并发症,影响患者生命质量;而化疗治疗期间,可能会引发骨髓抑制,影响患者免疫能力。因此考虑在肝癌患者治疗上加用中医药联合治疗。中医将肝癌归属于“积聚”“胁痛”“黄疸”等范畴。主要辨证分型包括肝气郁结型、气滞血瘀型、湿热聚毒型、肝阴亏虚型。人们自身饮食不节,七情内伤,或者受外界湿热毒邪之侵,从而引起肝失疏泄,血行不畅,痰毒癖阻于脉络,痰瘀互结形成痞块,因此本病主要以湿热癖毒淤结为标。若中晚期肝癌患者邪毒炽盛,治疗上应以祛邪为主,主要选用清热解毒化痰类中草药治疗,临床通常选用蛇舌草、半枝莲、金银花、丹参、三七、藏红花、夏枯草、猫爪草、山慈菇等。季德胜蛇药为江苏南通地区著名蛇医季德胜先生研制,为国家秘方,主要含有重楼、蜈蚣、蟾蜍皮、地锦草等药物,方中重楼、蜈蚣都善于清热通络止痛、攻毒散结,且联合应用后可通过解痉、清热以缓解气血瘀滞引发的疼痛感受,并通过清邪毒以改善临床症状;蟾蜍皮具拔毒消肿止痛之效;地锦草味辛,性平,具解毒凉血止血、利湿之效,因此季德胜蛇药能起清热解毒化痰之功效。近年来随着季德胜蛇药药理学研究的不断深入,目前已经证实该中药主要成分均具有抗肿瘤作用,主要成分中重楼皂苷Ⅶ具有明显的体内抗肝癌作用,其作用机制可能与其促进肿瘤细胞凋亡、抑制增殖、降低微血管密度密切相关^[16];蜈蚣提取液可抑制人肝癌 HepG2 细胞的增殖,并能够有效抑制肝原位移植瘤的发育生

长^[17];蟾蜍的主要成分蟾蜍噻啉对肿瘤细胞的抑制率高达 80% 以上,同时在诱导肝癌 Bel-7402 细胞凋亡效果显著^[18];地锦草乙醇提取物在体外抑制胃癌细胞增殖活性,其机制可能与其诱导细胞凋亡和周期阻滞有关^[19]。近年来已有体外细胞实验证实季德胜蛇药含药血清可抑制人肝癌细胞 HepG2 增殖,诱导细胞凋亡^[20]。除体外实验证实季德胜蛇药有抗肝癌作用外,亦有临床研究表明季德胜蛇药联合 TACE 或者联合化疗治疗肝癌有一定的临床疗效^[4,21]。因此结合现代多位学者的相关研究以及依据临床用药要遵照辨病与辨证相结合的方法,我们进一步研究季德胜蛇药对湿热瘀毒型肝癌患者具有一定的抗癌祛邪功效。

本文主要通过观察季德胜蛇药治疗中晚期湿热瘀毒型肝癌患者的临床疗效,观察组在使用季德胜蛇药后 AST、ALT、TBIL 指标低于对照组($P < 0.05$),观察组在 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平上高于对照组($P < 0.05$),说明在治疗组加服季德胜蛇药后改善了肝功能指标,能提高 CD4⁺ 细胞杀灭肿瘤、增强抵抗力的能力,积极参与肝癌患者机体免疫调节,维护机体正常所需^[22]。加用季德胜蛇药治疗后的肝癌患者临床治疗有效率高于对照组($P < 0.05$),从而再次表明季德胜蛇药对肝癌患者具有一定的抗癌祛邪功效。生活质量改善率高于对照组($P < 0.05$),生活质量下降率低于对照组($P < 0.05$),考虑在应用季德胜蛇药治疗后,方中成分重楼的抗菌、镇静、镇痛作用在治疗中一定程度上改善患者不适感受,提升患者生活质量;蜈蚣具抗肿瘤、促进免疫功能、活血化瘀止痛之效,可协同肝癌综合治疗方案阻止肿瘤细胞转移,并通过促进免疫功能作用,提升患者自身免疫能力对患者肿瘤细胞控制能力;蟾蜍皮中含有丰富的有机酸、甲壳质、氨基酸,具有明显的镇静作用,在对肝癌患者治疗中,蟾蜍皮可通过该作用缓解患者癌痛、不

适感等临床症状;地锦草中含有3种黄酮苷,对血清胆红素升高具有抑制作用,改善患者消化系统作用;因此可说明应用季德胜蛇药,可通过药物调节免疫力、抗肿瘤等作用,以增强患者自身免疫能力以及对肿瘤细胞杀伤能力,达到提高临床治疗有效率的作用;而通过镇静、抗惊厥作用,可缓解患者治疗相关不适感,促进患者 KPS 评分提升,进而改善患者生活质量。同时在用药安全性对比上,加用季德胜蛇药并没有提高不良反应发生率,说明加用季德胜蛇药口服治疗中晚期湿热瘀毒型肝癌具有较高的安全性。

越来越多的研究发现 miRNA 在肝癌的发生发展中扮演着各种角色,它与肝癌细胞的异常增殖凋亡,快速侵袭等病理过程密切相关。有研究结果表明肝癌中有很多扮演抑癌基因作用的 miRNAs,如:miRNA-200b 与索拉菲尼耐药机制研究中发现,miRNA-200b 能抑制肝癌细胞的异常增殖并且诱导肝癌细胞快速凋亡,从而逆转耐药性^[23];miR-152 与肝癌的发生发展和侵袭转移关系中发现,miR-152 在肝癌组织中异常低表达从而加重肝癌患者病理分化、癌细胞转移、侵犯^[24];miR-4282 对肝癌细胞侵袭、迁移作用研究发现:miR-4282 以 miR-4282-GRB2-Ras 为信号通路,抑制肝癌细胞的侵袭与迁移^[25]。目前值得关注的是 miR-335 在多种恶性肿瘤中都发挥着重要的调节功能,miR-335 的过度表达可抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移^[26]。在临床应用方面,miR-335 已经表现出作为潜在的基因标志物用于多种恶性肿瘤诊断或者筛查的价值。如在肝癌方面 miR-335 可以通过调节 ROCK1 抑制肝癌细胞的增殖和侵袭^[27]。通过评价患者血清 miR-335 水平能够预测 TACE 治疗后肝癌患者死亡的灵敏度、特异性以及预后水平^[28]。而本文前期研究通过检测肝癌患者与健康者血清中 miR-335 的表达水平以及相应的肝癌细胞实验,实验结果表明 miR-335 在肝癌患者血清中表达下调,季德胜蛇药含药血清在一定浓度内能上调 miR-335 的表达量进而抑制肝癌细胞的增殖。因此本实验进一步研究季德胜蛇药对患者血清 miR-335 的影响,发现在患者治疗 1 个月后观察组 miR-335 表达水平较对照组略有所升高,在患者治疗 3 个月后 miR-335 表达水平较对照组明显升高($P < 0.05$),从而说明季德胜蛇药能调节 miR-335 在患者血清中的表达。miR-335 在未来或许能够成为季德胜蛇药治疗肝癌间接或者直接的靶基因,为中医药治疗恶性肿瘤提供有价值的基因靶点。

综上所述,应用季德胜蛇药治疗中晚期湿热瘀毒型肝癌患者可以通过季德胜蛇药的抗癌祛邪功效提高患者的临床治疗效果,改善患者生活质量,并通过提高外周血 miR-335 表达水平,能够进一步

治疗肝癌。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李佳莹,张秋丽,张修礼.射频消融在早期肝癌治疗中的应用进展[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2021,11(5):226-228.
- [2] 卢梅,戴锴,陈莎.肝癌细胞免疫治疗研究进展[J].医学综述,2021,27(15):2972-2976.
- [3] 吴驻林,魏春山,康建媛,等.中医益气健脾解毒法辅助治疗原发性肝癌的荟萃分析[J].中医肿瘤学杂志,2021,3(4):94-101.
- [4] 倪雪娇,许春明,徐爱兵,等.季德胜蛇药联合化疗治疗原发性肝癌的临床效果观察[J].实用临床医药杂志,2019,23(24):61-63.
- [5] Liang H,Zhang C,Guan H,et al. lncRNA DANCR promotes cervical cancer progression by upregulating ROCK1 via sponging miR-335-5p[J]. J Cell Physiol, 2019,234(5):7266-7278.
- [6] Zhang P,Yang X,Wang L,et al. Overexpressing miR-335 inhibits DU145 cell proliferation by targeting early growth response 3 in prostate cancer[J]. Int J Oncol,2019,54(6):1981-1994.
- [7] 姚丽娜,陈国忠,张磊,等.血清外泌体中 miR-335-5p 作为诊断三阴性乳腺癌的生物标志物研究[J].中华内分泌外科杂志,2021,15(5):458-462.
- [8] 曹英,马许辉,张卉,等.联合检测 HCC 患者血清中 GP73、GLYPICAN-3、MiR-335 表达水平与患者诊断价值的关系[J].实验与检验医学,2021,39(3):706-709.
- [9] 杨栋勇,徐源,樊冀闽,等.抑制 lncRNA LINC01503 通过靶向调控 miR-335-5p 对肺癌细胞活力、迁移和侵袭的影响及其机制研究[J].中国病理生理杂志,2020,36(4):619-627.
- [10] 张玉,陈琳,卞兆连,等. miR-335 在肝细胞肝癌血清中的表达及其意义[J].中华肝脏病杂志,2017,25(1):47-49.
- [11] 张玉,邵建国,陈琳,等.季德胜蛇药通过调控 miR-335 抑制肝癌 Huh-7 细胞增殖作用机制探讨[J].环球中医药,2017,10(4):452-456.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》[J].中华肝脏病杂志,2020,28(2):112-128.
- [13] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2014:456.
- [14] 张炫,李晓辉.肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌的临床观察[J].解放军医药杂志,2020,32(5):29-32.
- [15] 蒋兆荣.联合化疗治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J].中国实用医药,2019,14(36):124-126.
- [16] 张超,黄喜燕,李祥,等.重楼皂苷Ⅶ对肝癌的体内抗肿瘤作用及机制研究[J].中药新药与临床药理,2022,33(1):7-13.
- [17] 滕永杰,柳卓,廖柳,等.蜈蚣提取物对人肝癌细胞 HepG2 及肝癌原位移植瘤 STAT3 信号通路的影响

- [J]. 数字中医药(英文),2020,3(2):67-79.
- [18] 刘薰,杨柱,龙奉玺,等. 蟾蜍等有毒中药在肿瘤防治中的应用[J]. 西部中医药,2020,33(9):129-132.
- [19] 王耀杰,相晓晗,韩丽娜,等. 中药地锦草乙醇提取物体外抑制胃癌细胞增殖活性及机制研究[J]. 癌变·畸变·突变,2020,32(3):187-193.
- [20] 李慧,姚建华,田芝奥,等. 季德胜蛇药含药血清对人肝癌细胞 Hep-G2 增殖和凋亡的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2012,22(1):32-33,37.
- [21] 姚建华,田芝奥,李慧,等. 季德胜蛇药联合 TACE 治疗中晚期肝癌的临床观察[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14(5):379-380.
- [22] 沈宗毅,李卯晨,白素杭,等. 肝癌免疫治疗的研究进展[J]. 生物工程学报,2019,35(12):2326-2338.
- [23] 邓永,唐腾骞,张雷达. miRNA-200b 逆转肝细胞癌 HepG2 细胞对索拉菲尼的耐药性及其相关机制[J]. 第三军医大学学报,2021,43(22):2435-2440.
- [24] 彭契六,韦尚谋,张磊,等. miRNA-152 在肝癌组织中的表达及临床意义[J]. 肿瘤防治研究,2021,48(8):769-773.
- [25] 王汇锋,陈洁,赵思龙. miR-4282 对肝癌细胞侵袭、迁移能力的影响[J]. 锦州医科大学学报,2021,42(4):15-20.
- [26] 刘雪婷,王莹,宋家羽,等. miR-335 对恶性肿瘤的调控作用及其临床应用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(4):721-724.
- [27] Li HW, Liu J. Circ_0009910 promotes proliferation and metastasis of hepato-cellular carcinoma cells through miR-335-5p/ROCK1 axis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24:1725-1735.
- [28] 张小舟,帅领,王庆大,等. 接受 TACE 治疗的肝细胞癌患者血清 miR-335 水平变化及其对预后判断的价值分析[J]. 实用肝脏病杂志,2019,22(2):268-271.
- (收稿日期:2022-03-15)

(上接第 410 页)

- [7] Wu G, Wu D, Lo J, et al. A bioartificial liver support system integrated with a DLM/GelMA-based bioengineered whole liver for prevention of hepatic encephalopathy via enhanced ammonia reduction[J]. Biomater Sci,2020,8(10):2814-2824.
- [8] 杨文龙,孙水林,周锡进,等. 终末期肝病模型评分与 Child-Turcotte-Pugh 分级对非生物型人工肝治疗乙型肝炎相关性肝衰竭患者预测价值的研究[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2016,9(1):20-27.
- [9] Shang J, Wang M, Wen Q, et al. A novel prognostic model to predict outcome of artificial liver support system treatment[J]. Sci Rep,2021,11(1):7510.
- [10] Bertani H, Gelmini R, Del Buono MG, et al. Literature overview on artificial liver support in fulminant hepatic failure; a methodological approach[J]. Int J Artif Organs,2002,25(10):903-910.
- [11] 徐燕梅,黄国峰. 人工肝治疗机双重血浆置换治疗 PBC 皮肤瘙痒症的护理[J]. 黑龙江科学,2019,10(4):80-81.
- [12] Zhang HF, Xie ZY, Ouyang XX, et al. Accuracy of pipeline blood glucose monitoring in patients with severe liver injury undergoing artificial liver support system treatment[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2019,18(5):484-487.
- [13] 危敏,彭虹,熊庭婷,等. 新型人工肝组合技术双重血浆分子吸附联合血浆置换与单纯血浆置换治疗肝衰竭[J]. 中国组织工程研究,2019,23(14):2235-2240.
- [14] Yang CF, Zhang Z, Zhang XY, et al. Artificial liver support system in pediatric acute liver failure due to mushroom poisoning: Case series[J]. Ann Hepatol,2021,23:100290.
- [15] Ma Y, Chen F, Liu C, et al. A novel predictive score for citrate accumulation among patients receiving artificial liver support system therapy with regional citrate anticoagulation[J]. Sci Rep,2020,10(1):12861.
- (收稿日期:2022-03-15)