

加味茵陈蒿汤联合顺铂腔内灌注治疗肝癌腹水临床观察

宋振民¹, 宋会群², 宋沛沛³

1. 开封市中医院, 河南 开封 475000
2. 开封市祥符区第二人民医院, 河南 开封 475000
3. 开封市第二人民医院, 河南 开封 475000

[摘要] 目的: 观察加味茵陈蒿汤联合顺铂腔内灌注治疗肝癌合并腹水的疗效及其对自然杀伤细胞(NK)的影响。方法: 将肝癌合并腹水患者90例随机分为2组各45例。对照组采用顺铂腹腔注射进行化疗, 治疗组在化疗方案的基础上口服加味茵陈蒿汤。于治疗前后进行中医证候评分及采血检测谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、甲胎蛋白(AFP); 检测外周血单个核细胞(PBMC)的NK细胞活力; 检测治疗前后腹水的CD4⁺/CD8⁺, NK细胞计数及NK细胞活力。结果: 治疗后, 中医证候疗效总有效率治疗组68.9%, 对照组42.2%, 2组中医证候疗效比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2组血AST、ALT、AFP, 腹腔积液CD4⁺/CD8⁺、NK细胞计数分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗组AST、ALT、AFP, 腹腔积液CD4⁺/CD8⁺、NK细胞计数均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 加味茵陈蒿汤可以减轻肝癌性腹水患者的症状, 增强NK细胞的活力, 有较好的临床疗效。

[关键词] 肝癌性腹水; 茵陈蒿汤; 自然杀伤细胞活力; 谷草转氨酶(AST); 谷丙转氨酶(ALT); 甲胎蛋白(AFP)

[中图分类号] R442.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2018)03-0139-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.03.037

Clinical Observation of Modified Yinchenhao Tang Combined with Cisplatin Intraperitoneal Perfusion for Ascites Hepatoma

SONG Zhenmin, SONG Huiqun, SONG Peipei

Abstract: **objective:** To observe the clinical effect of modified Yinchenhao tang combined with cisplatin intraperitoneal perfusion for ascites hepatoma and effect on natural killer cell(NK). **Methods:** Divided 90 cases of patients with liver cancer merged with ascites into two groups, 45 cases in each group. The control group received cisplatin peritoneal injection for chemotherapy, while the treatment group was given oral administration of modified Yinchenhao tang. Evaluated Chinese medicine syndromes before and after treatment, and collected blood to detect aspartate transferase(AST), alanine transferase(ALT), and alpha-fetoprotein(AFP), to detect NK cell activity of peripheral blood mononuclear cells(PBMC), and to detect CD4⁺/CD8⁺ of ascites, NK cell count before and after treatment. **Results:** After treatment, the total effective rate of curative effect of Chinese medicine syndrome was 68.9% in the treatment group and 42.2% in the control group, difference being significant($P < 0.05$). After treatment, differences were significant when respectively compared AST, ALT, AFP, CD4⁺/CD8⁺ of ascites, NK cell count in both groups with those before treatment($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Modified Yinchenhao tang can reduce the symptoms of patients with ascites hepatoma and enhance the vitality of NK cells. It has a significant clinical effect.

Keywords: Ascites hepatoma; Yinchenhao tang; NK cell activity; Aspartate transferase(AST); Alanine transferase(ALT); Alpha-fetoprotein(AFP)

在我国消化道肿瘤中, 肝癌的发病率、死亡率非常高。肝癌并腹水形成是肝癌晚期的严重表现, 预后差^①。缓解患者症状、改善生活质量、延长患者生命是治疗的要点。笔者对肝胆湿热型肝癌并腹水患者采

[收稿日期] 2017-09-22

[作者简介] 宋振民(1972-), 男, 副主任医师, 研究方向: 中医肿瘤科及消化。

用加味茵陈蒿汤联合顺铂治疗,观察其临床疗效及其对自然杀伤细胞活力的影响,得到较好疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 中医诊断辨证标准:符合《中医内科学》^[2]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中关于肝癌的肝胆湿热型的中医证候诊断标准。西医诊断标准:参照《内科学》^[4]关于原发性肝癌的诊断。B超证实存在大量腹腔积液,且腹腔积液经细胞学检测证实为癌性积液。

1.2 排除标准 所有患者均排除合并严重心脑血管疾病、内分泌疾病、肾病、妇科肿瘤、精神病及传染病等。

1.3 一般资料 观察病例为2015年1月—2017年6月就诊的患者,共90例。按随机数字表法将患者分为2组各45例,治疗组男28例,女17例;年龄35~71岁,平均(43.26±7.15)岁。对照组男27例,女18例;年龄35~70岁,平均(43.68±6.45)岁。2组年龄、性别、病情等经统计学处理,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 患者抽取腹水1000 mL后,给予生理盐水500 mL联合顺铂60 mg(Hospira Australia Pty Ltd,批准文号:H20140372)腹腔内灌注,每周1次,共行2次灌注。

2.2 治疗组 在对照组治疗方案的基础上予加味茵陈蒿汤治疗。处方:茵陈15 g,大黄、半枝莲各9 g,栀子、泽泻、柴胡、蛇莓、苦参各10 g,甘草5 g,中药饮片,购自广州药业股份有限公司,水煎取药汁300 mL,每天1剂,分为早、晚2次,口服,治疗1月后进行疗效观察。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 (1)患者分别于治疗前、治疗后进行中医证候评分,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中的有关标准制订,分为显效、有效、无效三个级别。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)治疗前后以赖氏比色法采取外周血检测:谷草转移酶(AST),谷丙转氨酶(ALT),甲胎蛋白(AFP)。(3)CCK-8检测2组患者外周血自然杀伤细胞(NK)活力^[5-6]。治疗前后抽取2组患者肝素钠抗凝血,采用人外周血单个核细胞(PBMC)分离试剂盒(Veri-

Cells™ PBMC分离盒,货号4250001, Biolegend)获得PBMC,加入NK细胞的效应细胞K562细胞作靶细胞,调节细胞浓度为 3×10^6 个/mL的细胞悬液。在37℃,5%CO₂条件下分别孵育24 h后,每孔加入10 μL CCK8检测液,继续孵育1 h,用酶标仪于480 nm测定OD值。(4)抽取治疗前后腹水,观察CD4⁺/CD8⁺,NK细胞计数。(5)CCK-8检测腹水NK细胞活力^[7]。取治疗前后2组患者的腹水离心,取上清冰冻于-80℃的冰箱中。实验时,将各组腹水分别加入96孔细胞培养板上,并加入靶细胞K562细胞,每孔200 μL。CCK-8检测方法同前。细胞活力计算公式:细胞活力(%)=[A(腹水)-A(空白)]/[A(0腹水)-A(空白)]×100。注:细胞活力:细胞增殖活力或细胞毒性活力;A(腹水):具有细胞、CCK-8溶液和腹水的孔的吸光度;A(空白):具有培养基和CCK-8溶液而没有细胞的孔的吸光度;A(0腹水):具有细胞、CCK-8溶液而没有腹水的孔的吸光度。

3.2 统计学方法 采用GraphPad Prism 5.0软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示;若符合正态分布及方差齐,2组间比较采用 t 检验;若不符合正态分布,采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组中医证候疗效比较 见表1。中医证候疗效总有效率治疗组68.9%,对照组42.2%,2组疗效比较,经秩和检验, $Z=6.576$, $P=0.0373$,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组中医证候疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	45	6	25	14	68.9
对照组	45	3	16	26	42.2

4.2 2组血AST、ALT及AFP水平比较 见表2。治疗后,2组血AST、ALT、AFP分别与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗组AST、ALT、AFP均低于对照组,2组AST、ALT比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);2组AFP比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4.3 2组腹腔积液CD4⁺/CD8⁺及NK细胞计数比较 见表3。治疗后,2组腹腔积液CD4⁺/CD8⁺、NK细胞计数分别与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<$

0.05, $P < 0.01$)。治疗组腹腔积液 CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞计数均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组血AST、ALT 及 AFP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	AST(U/L)	ALT(U/L)	AFP(μ g/L)
治疗组	45	治疗前	32.26 ± 2.26	54.30 ± 3.68	886.5 ± 74.0
	45	治疗后	26.67 ± 1.68 ^{①④}	33.40 ± 2.83 ^{②③}	626.7 ± 65.0 ^②
对照组	45	治疗前	34.22 ± 2.72	56.43 ± 3.64	865.3 ± 68.0
	45	治疗后	27.88 ± 1.12 ^①	44.70 ± 2.45 ^②	642.5 ± 58.0 ^②

与治疗前比较, ① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ③ $P < 0.05$, ④ $P < 0.01$

表 3 2 组腹腔积液CD4⁺/CD8⁺及 NK 细胞计数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞计数
治疗组	45	治疗前	1.20 ± 0.33	23.87 ± 4.54
	45	治疗后	1.40 ± 0.24 ^{①③}	30.50 ± 5.06 ^{①③}
对照组	45	治疗前	1.28 ± 0.48	22.73 ± 4.48
	45	治疗后	1.88 ± 0.35 ^①	43.62 ± 0.08 ^②

与治疗组你比较, ① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ③ $P < 0.05$

5 讨论

肝癌并腹水形成是常见的晚期并发症, 此阶段患者的癌细胞已经发生了腹腔广泛转移, 预后很差。用顺铂进行胸腹腔注射是晚期癌症的常用化疗方法, 顺铂与肿瘤细胞内 DNA 结合后可以破坏其结构功能, 阻止 DNA 的复制, 从而抑制肿瘤细胞的繁殖生长^[8]。但是, 目前临床发现, 单纯应用顺铂化疗, 可能伴随较多不良反应, 腹水消退较缓慢。中西医结合治疗晚期肝癌合并腹水是治疗的重要方法^[9]。茵陈蒿汤出自张仲景《伤寒论》, 为治疗湿热黄疸之要药。笔者采用加味茵陈蒿汤清利湿热的同时, 兼用软坚散结、利水消肿之药物。方中重用茵陈为君药, 清热利湿, 疏肝利胆, 降泄浊逆。湿热蕴结, 故臣以栀子, 清热降火, 通利三焦, 助茵陈使湿热从小便而去, 佐以大黄逐瘀泻热, 通导大便, 推陈致新, 导湿热从大便而去。柴胡疏肝理气, 缓急止痛; 与大黄相配可治腹中结块, 与泽泻相伍可以理气利水消肿。半枝莲、苦参、蛇莓清热解暑, 活血祛瘀, 消肿止痛。诸药配伍, 以奏清利湿热、消肿利水、消癥散结之效。本研究结果表明, 该方能有效改善中医证候, 治疗组的中医证候总有效率优于对照组。

CD4⁺/CD8⁺ 是 T 淋巴细胞的两个分类, 而 NK 细

胞在人体外周血和肝脏淋巴细胞比例较高, 占 PBMC 的 10% ~ 20%, 占肝脏浸润淋巴细胞的 30% ~ 40%^[10]。NK 细胞是一组独立的淋巴细胞亚群, 在人体天然免疫中起免疫监视作用, 它被激活后可以杀伤肿瘤靶细胞, 增强抗癌效应^[5~11]。本研究结果显示, 治疗组患者治疗后腹水的 CD4⁺/CD8⁺, NK 细胞计数均高于治疗前, 且低于对照组($P < 0.05$), 考虑是对照组肿瘤细胞较多, 因此, 被激活的免疫细胞数目也较多。

外周血和腹水 NK 细胞的活力较治疗前明显增强。本研究结果表明, 加味茵陈蒿汤联合顺铂治疗, 促使肿瘤导致的淋巴浸润程度减轻, 患者免疫功能改善, 同时还可以激活血液及腹水的 NK 细胞, 增强活力, 起到抗癌作用。腹水的 NK 细胞活力升高更为明显, 考虑跟药物与癌组织直接作用有关。而血液的 NK 细胞活力, 组间差异无统计学意义, 考虑与药物作用时间较短, 改善全身状态较难有关。AST 可判断肝脏损害程度, ALT 反映肝脏病理变化程度, 两者是衡量肝功能的重要指标^[12], 患者转氨酶明显改善, 提示药物能减轻症状, 促进肝功能的改善。而 AFP 均没有明显改善, 与肿瘤晚期肝癌标志物表达难以改善有关。

综上所述, 加味茵陈蒿汤联合顺铂治疗肝癌并腹水能有效减轻患者症状, 改善肝功能, 增强外周血和腹水的 NK 细胞活力, 增强抗肿瘤效应, 但是具体机制需要进一步去研究。

[参考文献]

- [1] 陈建国. 中国肝癌发病趋势和一级预防[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(4): 256-260.
- [2] 张伯礼, 薛博瑜. 中医内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 199-212.
- [3] 葛波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 210-216.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 258.
- [5] 王海燕, 吴昊, 张晶, 等. 原发性肝癌患者外周血中 NK 细胞亚群及杀伤功能的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(5): 338-341.
- [6] 王晓燕. NK 细胞体外扩增体系建立及中药单体调节 NK 细胞抗肺癌功能及机制研究[D]. 延吉: 延边大学, 2014.
- [7] 刘雄伯, 黄白明, 林焯唐, 等. 癌性腹水抑制自然杀伤

- 细胞活性及消炎药物逆转作用的研究[J]. 河南医学研究, 1992, 1(2): 124-127.
- [8] 邹丽娟, 董志, 陈亚敏. 顺铂对肝癌细胞凋亡及其细胞周期的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2002, 7(4): 267-269.
- [9] 叶晶琳. 恶性腹水的中医学学术源流及中医治疗研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [10] 吕永丰, 陈清霞, 李国成, 等. 乌司他丁对氟尿嘧啶植入剂治疗肝癌手术后恶性胸腹水患者免疫功能的影响观察[J]. 成都医学院学报, 2011, 6(3): 254-256.
- [11] 江金华, 周智锋, 李洁羽, 等. 原发性肝癌和癌旁组织中NK细胞受体表达及意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(5): 529-532.
- [12] 谢荃沁, 陈陆俊, 蒋敬庭, 等. 原发性肝癌患者血清酶变化及预后意义[J]. 中国医药生物技术, 2015, 10(4): 289-293.
- (责任编辑: 刘淑婷)

六味地黄汤加减治疗肝肾阴虚型慢性湿疹临床观察

陈惠娟¹, 洪文¹, 江丽莹¹, 殷贞燕¹, 顾民华¹, 姜好凤¹, 刘治²

1. 广州市东升医院, 广东 广州 510120; 2. 广州市老人院, 广东 广州 510000

[摘要] 目的: 观察六味地黄汤加减治疗肝肾阴虚型慢性湿疹的临床疗效。方法: 将200例确诊为肝肾阴虚型慢性湿疹患者, 按照随机信封分配法分为观察组与对照组各100例, 观察组予六味地黄汤加减治疗, 对照组予西替利嗪治疗, 2组均外用青鹏软膏。采用湿疹面积及严重度指数评分表(EASI)评价患者的皮损情况, 比较2组EASI评分、瘙痒评分、临床疗效及复发率。结果: 临床疗效总有效率观察组97.00%, 对照组88.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组EASI评分、瘙痒评分均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 随访观察3月, 复发率观察组16.9%, 明显低于对照组34.9%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 六味地黄汤加减治疗肝肾阴虚型慢性湿疹, 近远期疗效均优于西替利嗪, 各项指标评分改善明显, 复发率低。

[关键词] 慢性湿疹; 肝肾阴虚型; 六味地黄汤; 湿疹面积及严重度指数评分表(EASI); 复发率

[中图分类号] R758.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 03-0142-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.03.038

Clinical Observation of Modified Liuwei Dihuang Tang for Chronic Eczema of Yin Deficiency of Liver and Kidney Type

CHEN Huijuan, HONG Wen, JIANG Liying, YIN Zhenyan, GU Minhua, JIANG Haofeng, LIU Zhi

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of modified Liuwei Dihuang tang for chronic eczema of yin deficiency of liver and kidney type. **Methods:** Divided 200 cases of patients diagnosed as chronic eczema of yin deficiency of liver and kidney type into the observation group and the control group randomly according to random envelope allocation method, 100 cases in each group. The observation group received modified Liuwei Dihuang tang for treatment, while the control group was given cetirizine for treatment. Both groups received the external application of Qingpeng ointment. Evaluated skin lesions of patients by using eczema area and severity index rating scale(EASI), and compared EASI score, itching score, clinical effect and recurrence rate in two groups. **Results:** The total effective rate of clinical effect was 97.00% in the observation group and 88.00% in the control group, difference being significant($P < 0.05$). After treatment, EASI score and itching score in the observation group were obviously lower than those in the control group, differences being significant($P < 0.05$). After follow-up of 3 months, recurrence rate in the observation group was 16.9%, being evidently lower than 34.9% in the control

[收稿日期] 2017-11-15

[基金项目] 广州市荔湾区科技计划 (2016080075)

[作者简介] 陈惠娟 (1983-), 女, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗湿疹、痤疮、带状疱疹、银屑病等皮肤病。