

# 参芪扶正注射液辅助治疗中晚期原发性肝癌临床研究

董旭辉

河南中医药大学第三附属医院, 河南 郑州 450000

**[摘要]** 目的: 观察参芪扶正注射液辅助治疗中晚期原发性肝癌对患者肝功能和细胞免疫功能的影响。方法: 选取 160 例中晚期原发性肝癌患者为研究对象, 按照随机数字表法分为联合组和常规组, 每组 80 例。常规组采用经导管肝动脉化疗栓塞 (TACE) 治疗, 联合组在此基础上辅以参芪扶正注射液治疗。观察 2 组治疗前后肝功能、细胞免疫功能和中医症状积分的变化。结果: 治疗后, 2 组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP) 水平均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 联合组 ALT、AST、ALP 水平均低于常规组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2 组 CD4<sup>+</sup>、NK 值均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ); CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 值均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); 联合组 CD4<sup>+</sup>、NK 值均高于常规组 ( $P < 0.05$ ), CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 值低于常规组 ( $P < 0.05$ )。与治疗前比较, 治疗后联合组 4 项中医症状积分及常规组气短、腹胀积分均降低 ( $P < 0.05$ )。治疗后联合组纳差、腹胀、乏力积分均低于常规组 ( $P < 0.05$ )。结论: 参芪扶正注射液辅助治疗中晚期原发性肝癌, 能有效改善患者的肝功能指标, 提高细胞免疫功能, 改善腹胀、乏力等中医症状, 值得临床推广。

**[关键词]** 原发性肝癌; 中晚期; 中西医结合疗法; 参芪扶正注射液; 肝功能; 细胞免疫功能; 中医症状

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 02-0198-03

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.02.060

## Clinical Study of Shenqi Fuzheng Injection in Adjuvant Treatment for Advanced Primary Liver Cancer

DONG Xuhui

**Abstract:** **Objective:** To observe the clinical effect of Shenqi Fuzheng injection in adjuvant treatment for advanced primary liver cancer, and its effect on the liver function and cellular immune function of patients. **Methods:** Selected 160 cases of patients with advanced primary liver cancer as study subjects, and divided them into the combination group and the routine group randomly, 80 cases in each group. The routine group received transcatheter arterial chemoembolization (TACE), while the combination group additionally received Shenqi Fuzheng injection. Observed the changes of liver function, cellular immune function and Chinese medicine symptom scores before and after treatment in both groups. **Results:** After treatment, the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) in both groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the levels of ALT, AST and ALP in the combination group were lower than those in the routine group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the indexes of CD4<sup>+</sup> and NK in both groups were higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the indexes of CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ); the indexes of CD4<sup>+</sup> and NK in the combination group were higher than those in the routine group ( $P < 0.05$ ), and the indexes of CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were lower than that in the routine group ( $P < 0.05$ ). After treatment, Chinese medicine scores of 4 items in the combination group and scores of short breath and abdominal distention in the routine group were all lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). Scores of poor appetite, abdominal distention and hypodynamia in the combination group were all lower than those in the routine group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Shenqi Fuzheng injection in adjuvant treatment for advanced primary liver cancer can effectively improve the indexes of liver function of patients, enhance cellular immune function, and relieve such Chinese medicine symptoms as abdominal distention and hypodynamia. It is worthy of clinical promotion.

**Keywords:** Primary liver cancer; Advanced stage; Integrated Chinese and western medicine therapy; Shenqi Fuzheng injection; Liver function; Cellular immune function; Chinese medicine symptoms

**[收稿日期]** 2018-05-31

**[作者简介]** 董旭辉 (1982-), 男, 医学硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤科临床工作。

原发性肝癌是发生于肝内胆管细胞或肝细胞的恶性上皮肿瘤,在临床上较为常见,病死率高。经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)为临床上常用的姑息性非手术治疗方法,该法创伤小、疗效高,治疗中晚期肝癌效果较好<sup>[1]</sup>。中晚期肝癌患者会出现不同程度的肝功能障碍,TACE治疗也会进一步损害肝功能,并降低患者的免疫力。索拉非尼是一种多靶向性肿瘤治疗药物,作为多激酶及其受体酪氨酸激酶的抑制剂,它能有效抑制肿瘤血管生成和细胞增殖<sup>[2]</sup>。参芪扶正注射液具有益气扶正的功效,能有效改善中晚期肝癌患者的临床症状,提高生活质量<sup>[3]</sup>。本研究观察参芪扶正注射液辅助治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效,并探讨其对患者肝功能和免疫功能的影响,现报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 选取本院2013年1月—2017年12月收治的160例中晚期原发性肝癌患者,按照随机数字表法分为联合组和常规组,每组80例。联合组男44例,女36例;年龄(47.91±6.43)岁;TNM(T为原发灶,N为淋巴结,M为远处转移)分期:Ⅲ期38例,Ⅳ期42例。常规组男35例,女45例;年龄(46.32±5.87)岁;TNM分期:Ⅲ期37例,Ⅳ期43例。2组性别、年龄、TNM分期等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 纳入标准 ①经CT、MRI、肝穿刺活检确诊为中晚期原发性肝癌;TNM分期标准参照《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》<sup>[4]</sup>,为Ⅲ期或Ⅳ期。②参考《中医虚证辨证参考标准》<sup>[5]</sup>中脾虚证的辨证标准,症见纳差,乏力,大便溏泻,腹胀,舌质淡、苔白或腻,脉缓。③无远处淋巴转移。④经本院医学伦理委员会审批,患者及家属知情同意。

1.3 排除标准 ①合并严重心脑血管疾病及感染性疾病者;②对本研究涉及药物过敏者;③合并其他恶性肿瘤、严重血液系统疾病者;④有精神障碍者;⑤妊娠或哺乳期妇女。

## 2 治疗方法

2.1 常规组 采用TACE联合甲磺酸索拉非尼片(德国Bayer Schering Pharma AG)治疗。采用Seldinger法行右侧股动脉穿刺,将动脉导管(5F)推送至肝总动脉,然后推注碘伏醇造影,观察肿瘤数目、大小及位置。在肿瘤供血血管内插入微导管,用乳剂剂栓塞肿瘤。用顺铂(齐鲁制药有限公司)进行化疗,静脉滴注,给药前2~16h和给药后6h之内,进行充分水化治疗。每周1次,共2次,每次用量50 mg/m<sup>2</sup>(体表面积),4周为1疗程。羟喜树碱(贵州汉方制药有限公司),每次10~30 mg,用氯化钠注射液稀释后静脉滴注,每天1次,上午9:00~11:00,每周3次,6周为1疗程,术后给予保肝治疗。TACE治疗同时口服甲磺酸索拉非尼片,每天2次,每次0.4 g,治疗14天。

2.2 联合组 在常规组治疗基础上加用参芪扶正注射液(丽珠集团利民制药厂),每天1次,每次250 mL,疗程14天,在

化疗前3天开始使用。

## 3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①记录2组治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)水平,用全自动生化分析仪(美国贝克曼公司)检测。②采用流式细胞仪测定外周血T细胞亚群CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和自然杀伤细胞(NK)值。③记录治疗前后中医症状(包括乏力、纳差、腹胀、气短)积分,按无、轻、中、重分别记0、1、2、3分。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 4 治疗结果

4.1 2组治疗前后肝功能指标比较 见表1。治疗前,2组ALT、AST、ALP水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,2组ALT、AST、ALP水平均较治疗前降低( $P<0.05$ ),联合组ALT、AST、ALP水平均低于常规组( $P<0.05$ )。

表1 2组治疗前后肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	ALP(U/L)
常规组	80	治疗前	801.4±26.3	731.6±26.5	259.4±20.5
	80	治疗后	244.5±28.7 <sup>①</sup>	234.8±19.7 <sup>①</sup>	53.6±3.4 <sup>①</sup>
联合组	80	治疗前	798.1±30.4	729.1±25.6	261.8±23.2
	80	治疗后	226.3±20.6 <sup>①②</sup>	199.4±17.3 <sup>①②</sup>	25.3±2.9 <sup>①②</sup>

与同组治疗前比较,① $P<0.05$ ;与常规组治疗后比较,

② $P<0.05$

4.2 2组治疗前后细胞免疫功能指标比较 见表2。治疗前,2组CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK值比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,2组CD4<sup>+</sup>、NK值均较治疗前升高( $P<0.05$ );CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值均较治疗前降低( $P<0.05$ );联合组CD4<sup>+</sup>、NK值高于常规组( $P<0.05$ ),CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值低于常规组( $P<0.05$ )。

表2 2组治疗前后细胞免疫功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK(%)
常规组	80	治疗前	29.82±6.43	26.28±1.51	2.86±0.17	12.73±2.21
	80	治疗后	47.51±6.24 <sup>①</sup>	24.73±3.84 <sup>①</sup>	1.34±0.25 <sup>①</sup>	15.57±4.39 <sup>①</sup>
联合组	80	治疗前	28.15±6.32	26.19±1.62	2.76±0.23	12.91±2.58
	80	治疗后	41.63±6.57 <sup>①②</sup>	22.83±1.44 <sup>①②</sup>	1.71±0.22 <sup>①②</sup>	17.47±1.64 <sup>①②</sup>

与同组治疗前比较,① $P<0.05$ ;与常规组治疗后比较,

② $P<0.05$

4.3 2组治疗前后中医症状积分比较 见表3。治疗前,2组纳差、气短、腹胀、乏力积分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与治疗前比较,治疗后联合组4项中医症状积分及常规组气短、腹胀积分均降低( $P<0.05$ )。治疗后联合组纳差、腹胀、乏力积分均低于常规组( $P<0.05$ )。

表3 2组治疗前后中医症状积分比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	n	时间	纳差	气短	腹胀	乏力
常规组	80	治疗前	1.45±0.72	1.62±0.64	1.76±0.51	1.39±0.64
	80	治疗后	1.28±0.74	1.34±0.57 <sup>①</sup>	1.19±0.52 <sup>①</sup>	1.22±0.67
联合组	80	治疗前	1.48±0.69	1.59±0.65	1.68±0.54	1.29±0.75
	80	治疗后	0.63±0.57 <sup>②</sup>	1.23±0.48 <sup>①</sup>	0.62±0.37 <sup>②</sup>	0.58±0.42 <sup>②</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与常规组治疗后比较,

② $P < 0.05$

## 5 讨论

中医学认为, 原发性肝癌形成的主要原因是饮食不节, 七情失和, 脏腑蓄毒, 继而引起气滞、血瘀、痰凝、湿聚, 或机体正气虚弱, 以致邪毒侵袭, 渐生肿瘤。TACE 是中晚期原发性肝癌非手术治疗的首选方法, 但患者经 TACE 治疗后容易出现栓塞综合征<sup>⑥</sup>, 严重影响生活质量。TACE 在治疗原发性肝癌的同时, 化疗毒性、手术创伤均可视为一种邪气, 损伤正气和肝胆、脾胃功能, 使肝胆失于条达, 气机郁滞, 湿热困阻中焦, 脾胃受损, 脾失升清, 从而出现发热、腹胀、恶心呕吐等症状。参芪扶正注射液有益气扶正的功效, 用于肺脾气虚引起的神疲乏力、少气懒言、自汗、眩晕等症。其主要由黄芪、党参提取物制成, 内含有多种氨基酸、多糖和微量元素, 具有抗肿瘤、提高免疫力等作用<sup>⑦</sup>。

顺铂是临床上常用的抗肿瘤药物, 抗癌谱广, 作用性强, 它可与细胞核内 DNA 的碱基结合, 形成 3 种形式的交联, 造成 DNA 损伤, 破坏 DNA 复制和转录, 高浓度时也抑制 RNA 及蛋白质合成。但顺铂用于治疗癌症有一定毒性, 会引起副作用, 因此, 需要不断寻找毒性较小而临床效果与顺铂相近的类似物。羟喜树碱是细胞毒类抗肿瘤药, 该药为细胞周期特异性药物, 主要作用于 S 期, 对 DNA 拓扑异构酶 I 有选择性抑制作用, 通过抑制拓扑异构酶 I 的活性阻滞 DNA 复制及转录, 干扰肿瘤细胞增殖周期。索拉非尼具有抗肿瘤血管生成和抗细胞增殖双重作用, 其通过靶向作用于 Raf 激酶, 从而阻断 Ras/Raf/MAPK 通路, 直接抑制肿瘤增殖<sup>⑧</sup>。

中晚期肝癌患者会出现不同程度的肝功能障碍, ALT、AST、ALP 是肝功能检查的常用指标, ALT、AST、ALP 水平可以反映肝功能受损情况。本研究结果显示, 治疗后 2 组 ALT、AST、ALP 水平均较治疗前降低, 联合组下降更明显, 表明联合组能有效改善肝功能, 提高生活质量。联合组治疗后各项中医症状积分均明显降低, 腹胀、乏力、纳差积分明显低于常规组, 说明参芪扶正注射液辅助治疗中晚期原发性肝癌能降低化疗栓塞后的毒副作用, 有效防治原发性肝癌栓塞综合征。机体的免疫应答依赖 CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 等免疫细胞, 它们介导的免疫反应可杀伤肿瘤细胞并抑制肿瘤生长<sup>⑨</sup>。CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>

之间的动态改变可调节免疫反应, 维持免疫平衡, CD4<sup>+</sup> 与 CD8<sup>+</sup> 比值降低提示免疫抑制。NK 是一种广谱杀伤细胞, 也是抗肿瘤的第一道防线。肿瘤发生远处转移与 NK 细胞活性下降密切相关<sup>⑩</sup>。治疗后 2 组患者 NK、CD4<sup>+</sup> 值均高于治疗前, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 值低于治疗前, 联合组 NK、CD4<sup>+</sup> 值均高于常规组, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 值低于常规组, 说明参芪扶正注射液辅助治疗可改善 TACE 导致的细胞免疫功能抑制, 提高治疗效果。

综上所述, 参芪扶正注射液辅助治疗中晚期原发性肝癌能够有效改善肝功能, 增强细胞免疫反应。此外, 中西医结合治疗在改善患者腹胀、乏力、纳差方面也有较好的疗效, 值得临床推广使用。

## 【参考文献】

- [1] 曹辉, 许钟, 张玲玲, 等. 参芪扶正注射液辅助 TACE 治疗原发性肝癌的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2017, 28(27): 3804-3808.
- [2] 邢爱丽, 王洋, 李威. 索拉非尼联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(14): 2251-2254.
- [3] 廖巧, 邢蓉. 参芪扶正注射液的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(24): 3455-3456.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [5] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准[J]. 临床荟萃, 1987, 2(4): 189.
- [6] 莫春梅, 荣震, 吕建林, 等. 敷和备化方联合雷火灸治疗原发性肝癌介入术后综合征 40 例临床观察[J]. 时珍国医国药, 2016, 25(2): 378-379.
- [7] 杨婉婷, 侯恩存. 参芪扶正注射液联合经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌效果与安全性的 Meta 分析[J]. 中国医药导报, 2017, 14(19): 110-113.
- [8] 蔡绍朋, 马振超. 平消胶囊联合索拉非尼片对老年肝癌患者免疫功能及 VEGF 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 22(3): 146-149.
- [9] 苗静, 袁晨翼, 李秋伟, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染患者外周血 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞的表达与 HBsAg 定量的相关性分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(4): 399-403.
- [10] 郎香花, 章敏, 陈心怡, 等. HBV 感染原发性肝癌患者外周血 T 细胞与 NK 细胞亚群及 NKT 细胞表达特点分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(17): 3883-3885.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)