扶阳化阴方加减治疗原发性肝癌临床研究

郭淑梅[1]，李黄河[1]，马纯政[2]，刘培民[2]

1. 新蔡县中医院肝胆病科，河南 新蔡 463500；2. 河南省中医院肝胆病科，河南 郑州 450002

［摘要］**目的：**观察扶阳化阴方加减治疗原发性肝癌（HCC）的临床疗效。**方法：**采用掷币法将91例HCC患者分为对照组（45例）与观察组（46例）。对照组给予肝动脉化疗栓塞术（TACE）治疗，观察组在对照组基础上加用扶阳化阴方加减治疗。比较2组治疗前后肝功能指标［谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、总胆红素（TB）］、血管增生因子指标［血管内皮生长因子（VEGF）、转化生长因子-β1（TGF-β1）］、肿瘤标志物指标［甲胎蛋白（AFP）、甲胎蛋白异质体（AFP-L3）比率、高尔基体蛋白73（GP73）］及中医证候积分，并评估2组临床疗效及不良反应发生情况。**结果：**治疗后，观察组总缓解率80.43%，高于对照组60.00%（$P<0.05$）。治疗后，2组GP73、AFP及AFP-L3比率均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组治疗后GP73、AFP水平及AFP-L3比率低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组AST、ALT及TB均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组治疗后肝功能指标低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组VEGF、TGF-β1及中医证候积分均较治疗前明显降低（$P<0.05$），且观察组治疗后血管增生因子指标及中医证候积分均低于对照组（$P<0.05$）。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**扶阳化阴方加减治疗HCC效果显著，能有效改善患者肝功能，降低血管增生因子及肿瘤标志物水平，安全性较高。

［关键词］原发性肝癌；肝动脉化疗栓塞术；扶阳化阴方；肝功能；血管增生因子；肿瘤标志物
［中图分类号］R273 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0165-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.034

Clinical Study on Modified Fuyang Huayin Prescription for Hepatocellular Carcinoma

GUO Shumei, LI Huanghe, MA Chunzheng, LIU Peimin

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of modified Fuyang Huayin Prescription on hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** A total of 91 patients with HCC were divided into the control group and the observation group according to the coin tossing method, with 45 and 46 cases in each group respectively. The control group was given transarterial chemoembolization (TACE) for treatment, and the observation group was additionally treated with modified Fuyang Huayin Prescription based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the indexes of liver function, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and total bilirubin (TB), the indexes of angiogenic factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor-β1 (TGF-β1), the indexes of tumor markers, including alpha fetoprotein (AFP), alpha fetoprotein-heteroplasmon ratio(AFP-L3) and golgin protein 73 (GP73), and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were compared between the two groups. The clinical effects and incidence of adverse reactions in the two groups were also evaluated. **Results:** After treatment, the total remission rate was 80.43% in the observation group, higher than that of 60.00% in the control group ($P<0.05$). After

［收稿日期］2021-12-14
［修回日期］2023-01-29
［作者简介］郭淑梅（1977-），女，副主任中医师，E-mail：xcxzyygsm@163.com。

treatment，the levels of GP73，AFP and AFP-L3 ratio in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the above three levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the AST，ALT and TB in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the indexes of liver function in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the VEGF，TGF-β1 and TCM syndrome scores in both groups were significantly decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the indexes of angiogenic factors and the TCM syndrome scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of incidence of adverse reactions in both groups ($P>0.05$). **Conclusion**：Modified Fuyang Huayin Prescription has a significant curative effect on patients with advanced hepatocellular carcinoma，which can effectively improve the liver function of patients and decrease the levels of angiogenic factors and tumor markers，with better safety.

Keywords：Hepatocellular carcinoma；Transarterial chemoembolization；Fuyang Huayin Prescription；Liver function；Angiogenic factor；Tumor marker

原发性肝癌(HCC)是指发生于肝细胞或肝内胆管细胞的癌肿，由于该病发病隐匿，早期多无明显症状，导致多数患者难以察觉，发现时癌肿已处于中晚期，丧失手术治疗的最佳时机，临床救治难度大[1]。当前，西医对于中晚期 HCC 多采用肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗，能够阻断肿瘤的血液供应，并借助局部注射化疗药物来杀死肿瘤细胞，从而达到治疗 HCC 的效果。但研究发现 TACE 治疗的同时会对正常肝造成伤害，从而加剧肝功能损伤[2]。中医将 HCC 归属于积聚、肝积等范畴，认为阳动而散，能促进万物气化，阴静而凝，可促进万物凝聚成形，而癌肿的形成即是“阴成形”的过程，若阳气不足，无以化阴，使阴凝聚成形，化为肿瘤[3]。本研究观察扶阳化阴方加减治疗 HCC 的临床疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》[4]中 HCC 的诊断标准。存在肝区疼痛、肝大等典型症状，甲胎蛋白(AFP)＞400 μg/L，同时能排除活动性肝病、妊娠、转移性肝癌等其他疾病，且经影像学检查存在肝癌特征性占位性病变。

1.2 辨证标准 符合《中医内科学》[5]中阳虚证辨证标准。腹部积块明显，质地较硬，固定不移，隐痛或剧痛，畏寒肢冷，神疲乏力，舌淡胖，脉弱。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；中晚期 HCC，且 TNM 分期为Ⅲa~Ⅳ期；预计最小生存期＞3 个月；能够耐受 TACE 治疗；患者或其家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 肿瘤转移或存在严重肝肾功能损伤者；对本研究所用药物存在禁忌者；入院前有放化疗史、手术史、肿瘤治疗史等。

1.5 一般资料 选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月新蔡县中医院收治的 91 例 HCC 患者作为研究对象，根据掷币法将其分为对照组(45 例)及观察组(46 例)。对照组男 23 例，女 22 例；年龄 45～70 岁，平均(54.38±8.06)岁；病程 10～19 个月，平均(13.80±2.78)个月；分期：Ⅲa 期 27 例，Ⅲb 期 15 例，Ⅳ期 3 例。观察组男 26 例，女 20 例；年龄 41～72 岁，平均(53.70±9.14)岁；病程 8～20 个月，平均(13.57±3.44)个月；分期：Ⅲa 期 23 例，Ⅲb 期 19 例，Ⅳ期 4 例。2 组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究获得新蔡县中医院医学伦理委员会批准(伦理批号：202106)。

2 治疗方法

2.1 对照组 进行 TACE 治疗，取平卧位，局麻，采用 Seldinger 技术穿刺股动脉，将导管经肝固有动

脉、肝动脉置入肿瘤供血动脉，然后将 100 mg 的氟尿嘧啶注射液（上海旭东海普药业有限公司，国药准字 H31020593）、80 mg 的顺铂注射液（江苏豪森药业股份有限公司，国药准字 H20010743，）与 30 mg 盐酸多柔比星脂体注射液（上海复旦张江生物医药股份有限公司，国药准字 H20084432）混合以微量注射泵的方式持续灌注入肝内动脉，最后采用 10～20 mL 的超乳化碘化油（上海万巷制药有限公司，国药准字 H20064893）栓塞肿瘤血管。术后常规给予护肝、补液等对症治疗。

2.2　观察组　在 TACE 的基础上加用扶阳化阴方加减治疗，处方：海藻、瓦楞子各 15 g，附子、干姜、昆布各 10 g，吴茱萸 6 g。随症加减：腰膝酸软、小便清长者加杜仲、补骨脂各 10 g；肿块疼痛者加五灵脂 9 g，延胡索 12 g；腹胀疼痛者加川楝子 9 g，木香 6 g。每天 1 剂，上药加水煎煮，分早晚温服，每次约 200 mL，每天 1 次。

2 组持续治疗 12 周。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①肿瘤标志物指标。采集 2 组晨起空腹静脉血约 3 mL，离心后，采用酶联免疫吸附法检测 2 组治疗前后血清高尔基体蛋白 73（GP73）、AFP，采用磁微粒化学发光免疫分析法检测甲胎蛋白异质体（AFP-L3）比率。②肝功能指标及血管增生因子。采集 2 组空腹静脉血，采用酶联免疫吸附法检测血清中谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）以及总胆红素（TB）、血管内皮生长因子（VEGF）、血清转化生长因子-β1（TGF-β1）水平。③中医证候积分。对 2 组治疗前后腹部积块疼痛、腹胀、纳呆、畏寒肢冷、神疲乏力中医证候进行计分，按症状的无、轻、中、重程度，分别计 0 分、2 分、4 分、6 分，分值越高症状越严重[6]。④不良反应。

3.2　统计学方法　采用统计学软件 SPSS22.0 对数据进行分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间及组内比较分别采用独立样本 t 检验及配对样本 t 检验；计数资料以百分比（%）表示，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　参照文献[7]拟定。完全缓解（CR）：病灶完全消失，且持续 4 周以上；部分缓解（PR）：肿瘤病灶面积缩小程度＞50%，且持续 4 周以上未见新病灶；稳定（SD）：肿瘤病灶面积减少≤50%或增大≤25%，且未见新病灶；恶化（PD）：肿瘤病灶面积增大＞25%，或见新病灶。总缓解率=（CR+PR+SD）例数/总例数×100%。

4.2　2 组临床疗效比较　见表 1。治疗后，观察组总缓解率高于对照组（$P<0.05$）。

表 1　2 组临床疗效比较　例（%）

组　别	例数	CR	PR	SD	PD	总缓解
对照组	45	0	13（28.89）	14（31.11）	18（40.00）	27（60.00）
观察组	46	0	19（41.30）	18（39.13）	9（19.57）	37（80.43）①

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3　2 组治疗前后血清肿瘤标志物指标比较　见表 2。治疗前，2 组 GP73、AFP 水平及 AFP-L3 比率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2 组 GP73、AFP 水平及 AFP-L3 比率均较治疗前明显降低（$P<0.05$），且观察组治疗后血清肿瘤标志物指标低于对照组（$P<0.05$）。

表 2　2 组治疗前后血清肿瘤标志物指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	GP73（ng/mL）	AFP（μg/L）	AFP-L3 比率（%）
对照组	治疗前	45	183.42±19.55	642.49±90.12	20.12±2.86
	治疗后	45	140.68±16.04①	351.77±37.19①	16.19±1.65①
观察组	治疗前	46	180.37±21.72	650.35±85.70	19.48±2.33
	治疗后	46	98.14±10.17①②	104.61±10.75①②	12.06±1.19①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2 组治疗前后肝功能指标比较　见表 3。治疗前，2 组 AST、ALT 与 TB 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2 组 AST、ALT 及 TB 水平均较治疗前明显降低（$P<0.05$），且观察组治疗后肝功能指标低于对照组（$P<0.05$）。

表 3　2 组治疗前后肝功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	AST（U/L）	ALT（U/L）	TB（μmol/L）
对照组	治疗前	45	69.78±7.59	60.85±6.39	31.79±3.52
	治疗后	45	57.83±6.11①	52.72±5.39①	26.18±2.46①
观察组	治疗前	46	70.32±7.03	61.13±6.12	32.08±3.09
	治疗后	46	42.17±5.03①②	40.86±4.16①②	20.84±2.05①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2 组治疗前后血管增生因子水平比较　见表 4。治疗前，2 组血管增生因子水平比较，差异无统计学

意义（$P>0.05$）。治疗后，2组VEGF、TGF-β1水平均较治疗前明显降低（$P<0.05$），且观察组治疗后血管增生因子水平低于对照组（$P<0.05$）。

4.6　2组治疗前后中医证候积分比较　见表5。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组中医证候积分均较治疗前明显降低（$P<0.05$），且观察组治疗后中医证候积分低于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后血管增生因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	VEGF（pg/mL）	TGF-β1（μg/L）
对照组	治疗前	45	49.83±5.75	43.11±4.56
	治疗后	45	31.12±3.60①	28.76±3.12①
观察组	治疗前	46	50.19±5.37	42.80±4.90
	治疗后	46	20.74±2.33①②	19.33±2.40①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表5　2组治疗前后中医证候积分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	时　间	例数	腹部积块疼痛	腹胀	纳呆	畏寒肢冷	神疲乏力
对照组	治疗前	45	4.89±0.65	4.22±0.52	4.09±0.47	4.53±0.59	4.49±0.55
	治疗后	45	4.06±0.47①	3.79±0.45①	3.70±0.44①	3.88±0.41①	3.69±0.38①
观察组	治疗前	46	5.01±0.52	4.30±0.44	4.16±0.51	4.61±0.55	4.62±0.47
	治疗后	46	3.77±0.38①②	2.97±0.27①②	2.91±0.25①②	3.04±0.29①②	2.94±0.30①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.7　2组不良反应发生率比较　对照组发生恶心呕吐6例，发热2例，腹痛腹胀3例，不良反应发生率为24.44%。观察组发生恶心呕吐4例，发热3例，腹痛腹胀1例，不良反应发生率为17.39%。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

5　讨论

TACE是HCC常用的治疗方法，可通过注射栓塞剂来阻断肿瘤的血液供应，抑制肿瘤细胞的生长，还可通过注射大量化疗药物来杀死肿瘤细胞，从而进一步阻止肿瘤细胞的生长[8]。但研究发现TACE不仅能够损伤肝实质，引起一定肝功能损害，同时术中所用的化疗药物具有较大细胞毒性，从而影响患者治疗耐受性和肝功能，不利于患者预后[9]。中医将HCC归属于积聚、肝积等范畴，现代医学认为肿瘤的形成是有形之物日久蓄积而成，其根本原因为阳气不足，气化不及，使脏腑功能失于温煦、濡养、推动，使气血运行受阻，精血津液生成、输布、排泄障碍，最终形成痰、浊、湿、毒、瘀等病理产物，诸多病理产物皆属阴邪，阴邪凝聚日久不化，故而成形，化为肿瘤。本研究采用扶阳化阴方加减治疗，方中附子温补脾阳，温肾壮阳，为君药。吴茱萸、干姜为辛热温散之品，干姜补脾胃阳气、散寒化饮，吴茱萸疏肝理气、助阳，共为臣药。海藻、昆布、瓦楞子软坚散结、利水消肿、消痰化瘀，共为佐药。全方配伍，共奏温阳散寒、软坚散结、消肿化瘀之功。本研究结果显示，观察组总缓解率高于对照组，中医证候积分低于对照组，提示扶阳化阴方加减治疗HCC疗效确切，能有效缓解患者临床症状。

AFP是特异性较高的肝癌肿瘤标志物，是HCC的主要血清标志物[10]；AFP-L3是AFP的一个结合型异质体，其主要源于肝癌细胞，是新一代高特异性的肝癌肿瘤标志物[11-12]；GP73是一种高尔基体跨膜糖蛋白，其主要由胆管上皮细胞表达，在肝细胞表达很少，当肝细胞受到病毒感染后可引起表达上调，尤其对早期肝癌的诊断具有重要价值[13]。本研究结果显示，观察组GP73、AFP、AFP-L3比率、AST、ALT及TB水平均低于对照组，提示扶阳化阴方加减治疗能够改善患者肿瘤标志物及肝功能。药理学研究发现海藻对肝癌、肺癌、胃癌细胞均具有显著的抑制作用，能够使癌细胞内钙库的Ca^{2+}释放，从而降低癌细胞内Ca^{2+}的浓度，启动细胞凋亡机制，从而达到抗肿瘤活性[14]；昆布不仅能够通过激活巨噬细胞，释放细胞毒性，抑制肿瘤细胞增殖，还可通过抑制肿瘤血管生成，阻断肿瘤的血液供应，抑制肿瘤细胞生长，减轻肿瘤细胞对肝功能的影响；昆布中多糖硫酸酯成分还可提高肝癌细胞对5-氟尿嘧啶、丝裂霉素（MMC）等化疗药物的敏感性，与TACE联合可协同增效[15]；附子中附子多糖成分能够诱导肿瘤细胞凋亡，同时还可通过增强自然杀伤

细胞的杀伤活性来达到抗肿瘤的效果[16]。

相关研究表明，肝癌的转移是一个连续的过程，首先由运动因子启动，然后经运动因子与受体结合引发癌细胞的运动，在信号传导、相关受体和因子的作用下转移至新的位置，最后形成转移病灶[17]。在肝癌转移过程中，运动因子、黏附分子、细胞降解机制、血管增生因子均参与其中，而VEGF、TGF-β1是临床常见的血管增生因子，其水平与肿瘤侵袭、转移密切相关，是评价肝癌患者预后的重要指标[17-18]。本研究结果显示，观察组VEGF、TGF-β1水平均明显低于对照组，表明扶阳化阴方加减治疗能够降低患者血管增生因子水平，减少肝癌细胞的浸润及转移，有利于改善患者预后。药理研究发现吴茱萸次碱成分是一种选择性的氧化酶P450（CYP）1A抑制剂，其能够通过抑制CYP1A来发挥抗癌作用；吴茱萸碱是一种细胞毒性极小的抗肿瘤转移药，其能够抑制癌细胞的迁移和增殖[19-20]。本研究结果显示，2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义，表明扶阳化阴方加减治疗安全性较高。

综上所述，在TACE基础上加用中医扶阳化阴方加减治疗HCC疗效确切，能够抑制肿瘤细胞生长，降低血管增生因子水平，安全性较高。

[参考文献]

[1] 钊梦媛，张国梁. 中医药治疗原发性肝癌的切入点与难点[J]. 临床肝胆病杂志，2021，37(9)：2016-2024.
[2] 胡毅，郭启勇，卢再鸣. TACE治疗原发性肝癌所致急性肝损伤与化疗栓塞容积的相关性研究[J]. 中国临床医学影像杂志，2008，19(11)：820-822.
[3] 许博文，李杰，高瑞珂，等. 基于“阳化气，阴成形”理论探讨肿瘤的中医辨治[J]. 中医杂志，2020，61(4)：315-318.
[4] 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]. 中华消化外科杂志，2020，19(1)：1-20.
[5] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2003：287-293.
[6] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：126.
[7] WATANABE H，OKADA M，KAJI Y，et al. [New response evaluation criteria in solid tumours- revised RECIST guideline (version 1.1)][J]. Gan To Kagaku Ryoho，2009，36(13)：2495-2501.
[8] 于锋，万文博. 超声引导下微波消融术联合TACE治疗特殊部位中晚期原发性肝癌的疗效及安全性分析[J]. 临床超声医学杂志，2019，21(6)：479-480.
[9] 武中林，吴勇超，荣小翠，等. 原发性肝癌经导管肝动脉灌注化疗栓塞所致急性肝损伤的最优保肝方案筛选[J]. 中国全科医学，2019，22(26)：3159-3164.
[10] 段飞，周刚，张秀辉，等. 血清AFP、TSGF、GP73及GGT联合MSCT检查对原发性肝癌的诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志，2021，19(10)：101-103.
[11] 谈艳芳，刘利洪，袁成良. AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-Ⅱ联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床，2021，18(20)：2970-2972.
[12] 胡仁智，赵世巧，申波，等. 血清甲胎蛋白及其异质体和异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志，2019，27(8)：634-637.
[13] 张晓坤，司徒瑞儒. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体3比率、高尔基体蛋白73联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 实用医学杂志，2021，37(8)：1068-1071.
[14] 凌娜，李玮璐，汲晨锋，等. 海藻多糖的化学结构及生物活性研究新进展[J]. 中国海洋药物，2021，40(1)：69-78.
[15] 董浦江，姚榛祥. LAMS拮抗肝癌细胞分泌物对T细胞转化的影响[J]. 中华肝胆外科杂志，2002，8(5)：309-310.
[16] 杨欣，李亚辉，潘思佳，等. 基于PI3K/Akt信号通路筛选附子-半夏抗肿瘤的活性成分及关键靶点[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(10)：170-179.
[17] 宋海燕，刘银坤，崔杰峰，等. 人肝细胞性肝癌组织转移相关分子的比较蛋白质组学研究[J]. 中华肝脏病杂志，2005，13(5)：331-334.
[18] 王成，刘承利，张洪义，等. 外源性TGF-β1影响肝癌细胞中YAP mRNA及TGF-β1 mRNA的研究[J]. 空军医学杂志，2020，36(1)：45-47.
[19] 胡长平，李元建. 吴茱萸碱和吴茱萸次碱的药理学研究进展[J]. 中国药理学通报，2003，19(10)：1084-1087.
[20] 黎军宏，龙富立，黄晶晶，等. 扶阳保元方通过NEDD9/TGF-β1信号介导肝癌QGY-7701细胞增殖、侵袭及迁移的实验研究[J]. 广西中医药，2021，44(1)：55-58.

（责任编辑：冯天保，沈崇坤）