

# 龙葵承气汤对原发性肝癌患者 TACE 术后 肝纤维化指标及免疫功能的影响

黄东彬, 管静

南方医科大学附属江门市人民医院肿瘤科, 广东 江门 529000

**[摘要]** 目的: 观察龙葵承气汤对原发性肝癌肝动脉栓塞化疗 (TACE) 术后患者肝纤维化指标及免疫功能的影响。方法: 将入院病例分为治疗组 22 例和对照组 18 例。治疗组予常规 TACE、护肝治疗加龙葵承气汤, 对照组以常规 TACE 与护肝治疗。2 组均以 4 周为 1 疗程, 观察 3 疗程。观察 2 组治疗前后的肝纤维化指标、T 淋巴细胞亚群及自然杀伤 (NK) 细胞的变化。结果: 治疗后, 治疗组透明质酸 (HA) 较治疗前下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 肝胆酸 (CG)、三型前胶原肽 (PC3)、层黏蛋白 (LN) 较治疗前升高不明显或略下降, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对照组 CG、HA、PC3、LN 较治疗前均有升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组 CG、HA、PC3、LN 值均高于治疗组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组 NK 细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均较治疗前增高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而对照组 NK 细胞治疗前后变化不大, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 则较治疗前下降, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗组 NK 细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 与对照组比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 在 TACE 基础上联合使用龙葵承气汤治疗原发性肝癌患者, 可起到抗肝纤维化、提高患者细胞免疫功能的作用, 可能对延长患者的远期生存有一定意义。

**[关键词]** 原发性肝癌 (PLC); 肝动脉栓塞化疗 (TACE); 肝纤维化; 龙葵承气汤

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 05-0211-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.05.081

## Clinical Observations of Longkui Chengqi tang on Liver Fibrosis Indexes and Immunologic Function of Patients with Primary Liver Cancer after TACE

HUANG Dongbin, GUAN Jing

**Abstract:** **Objective:** To observe the effect of Longkui Chengqi tang on hepatic fibrosis indexes and immunologic function of patients with primary liver cancer after transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE). **Methods:** The patients were divided into 2 groups, 22 cases in the treatment group and 18 cases in the control group. The patients in the treatment group were treated with conventional TACE, liver-protecting therapy added by Longkui Chengqi tang; the patients in the control group were treated with conventional TACE and liver-protecting therapy. Regarding 4 weeks as one treatment course in 2 groups, observed results after 3 treatment courses. Observe the changes of liver fibrosis indexes, T lymphocyte subgroup and NK cells of 2 groups after treatment. **Results:** After treatment, hyaluronic acid (HA) in the treatment group was decreased, as comparing with that before treatment, differences being significant ( $P < 0.05$ ); serum chileglycine (CG), Type III Procollagen Peptide (PC3) and laminin (LN) were improved slightly ( $P > 0.05$ ). The levels of CG, HA, PC3 and LN in the control group were all increased, as comparing with those before treatment, differences being significant ( $P < 0.05$ ). The levels of CG, HA, PC3 and LN in the control group were all higher than those in the treatment group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of NK cells and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the treatment group were all higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ); while the levels of NK cells and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the control group were changed slightly ( $P > 0.05$ ). Comparing the levels of NK cells and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> between the two groups, difference was significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The application of Longkui Chengqi tang on treating patients with primary liver cancer on the basis of TACE can play an important role of anti-liver fibrosis and improving cells immunologic function of patients, which is significant on extending long-dated survival of patients.

**Keywords:** Primary liver cancer (PLC); Transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE); Liver fibrosis; Longkui Chengqi tang

**[收稿日期]** 2016-01-23

**[基金项目]** 广东省中医药局建设中医药强省立项资助课题 (20131079)

**[作者简介]** 黄东彬 (1981-), 男, 副主任中医师, 研究方向: 肿瘤介入、中医药治疗。

原发性肝癌(PLC)指原发于肝细胞或胆管上皮的恶性肿瘤。本病恶性程度高,疾病早期常缺乏特异性的症状,故早期发现比例低、预后差。目前,早期手术切除虽然是 PLC 的最佳治疗手段,但由于很大比例的 PLC 患者在确诊时已属中晚期或合并有肝脏功能障碍,故在确诊时 80% 左右的患者失去手术机会。肝动脉栓塞化疗(TACE)是目前应用较广泛的姑息治疗方法,近期疗效肯定,但会导致正常肝组织的损伤,加重肝硬化<sup>[1]</sup>,引起肝储备功能下降及进行性的肝功能衰竭,严重影响病情控制及患者的生活质量、生存时间。探索行之有效的抗纤维化方法一直为临床医师所关注,中药配合介入治疗在减轻肝组织损害方面的作用已被大多数学者认同。为寻求有效的抗肝纤维化的方法,笔者研究了龙葵承气汤对肝癌介入治疗后患者肝纤维化指标及免疫功能的影响,报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 纳入标准** 按照《原发性肝癌诊疗规范》明确诊断为原发性肝癌;肝功能 Child 分级为 A 级或 B 级;预计生存时间在 3 月以上;术前患者无严重肝、肾、心、肺、脑疾病,符合肝癌介入治疗的适应证。中医临床辨证参照《临床中医肿瘤学》,辨证属肝火瘀血者;患者知情同意。

**1.2 排除标准** ①妊娠及哺乳期妇女;②合并有心、脑血管与肝、肾和造血系统等严重原发性疾病;③依从性差者;④肝功能 Child 分级为 C 级,或预计生存时间在 3 月以下。

**1.3 一般资料** 观察病例来源于 2012 年 8 月—2014 年 12 月于本院住院的 40 例患者,按随机抽样分为治疗组与对照组。治疗组 22 例,男 18 例,女 4 例;年龄 46~72 岁,平均(50.70±3.2)岁;原发性肝细胞性肝癌 20 例,胆管细胞癌 2 例。对照组 18 例,男 15 例,女 3 例;年龄 45~67 岁,平均(48.8±3.5)岁;原发性肝细胞性肝癌 15 例,胆管细胞癌 3 例。2 组性别、年龄等资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 单纯给予 TACE 介入常规治疗,采用氟尿嘧啶(5-Fu)、奥沙利铂(L-OHP)、吡柔比星(THP)经超选择动脉灌注化疗、碘化油栓塞,4 周后再使用 1 次,每次为 1 疗程,观察期为 3 疗程。同时给予护肝治疗(门冬氨酸鸟氨酸注射液)。

**2.2 治疗组** 在介入常规治疗前 2 天开始服用龙葵承气汤,基本方:鲜龙葵果 30 g,厚朴、枳实、白

芍、柴胡各 12 g,大黄 10 g,甘草 8 g,并随症加减,每天 1 剂,于饭后 30 min 服下。服用至术后 5 天。4 周后再使用 1 次,每次为 1 疗程,观察期为 3 疗程。治疗同时给予护肝治疗。护肝治疗与介入常规治疗同对照组。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** 观察 2 组患者治疗前后的血清肝纤维化 4 项指标(放射免疫法)。血清肝纤维化 4 项指标为:肝胆酸(CG),正常参考值  $< 1.43 \mu\text{g/mL}$ ;透明质酸(HA),正常参考值  $< 100 \text{ ng/mL}$ ;三型前胶原肽(PC3),正常参考值  $< 120 \mu\text{g/L}$ ;层粘蛋白(LN),正常参考值  $< 130 \text{ ng/mL}$ 。观察治疗前后细胞免疫 T 淋巴细胞亚群  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$  和自然杀伤(NK)细胞的变化(放射免疫法)。

**3.2 统计学方法** 采用 SPSS16.0 统计分析软件处理数据,计量资料采用  $t$  检验,当  $P < 0.05$  时认为差异有统计学意义。

## 4 治疗结果

**4.1 2 组治疗前后肝纤维化指标比较** 见表 1。治疗后,治疗组 HA 较治疗前下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CG、PC3、LN 较治疗前升高不明显或略下降,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组 CG、HA、PC3、LN 较治疗前均有升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组 CG、HA、PC3、LN 值均高于治疗组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 2 组治疗前后肝纤维化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CG( $\mu\text{g/mL}$ )	HA( $\text{ng/mL}$ )	PC3( $\mu\text{g/L}$ )	LN( $\text{ng/mL}$ )
治疗组	治疗前	9.91±7.72	226.05±74.83	86.82±9.93	105.46±36.92
	治疗后	7.20±2.58 <sup>②</sup>	151.83±40.02 <sup>①②</sup>	94.22±14.98 <sup>②</sup>	93.67±12.71 <sup>②</sup>
对照组	治疗前	8.56±2.93	217.47±134.76	88.86±11.36	102.72±16.62
	治疗后	17.00±9.46 <sup>①</sup>	303.60±91.30 <sup>①</sup>	168.50±45.86 <sup>①</sup>	122.67±31.59 <sup>①</sup>

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

**4.2 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞比较** 见表 2。治疗后,治疗组 NK 细胞、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  均较治疗前增高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而对对照组 NK 细胞治疗前后变化不大, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  则较治疗前下降,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗组 NK 细胞、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  与对照组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 5 讨论

PLC 是我国最为常见的恶性肿瘤。对于不能根治切除的肝癌,TACE 已成为非手术治疗的首选方法,但是化疗栓塞引起的肝脏损害不容忽视。虽然在

表 2 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD4 <sup>+</sup>	25.82±1.46	32.52±1.57	27.95±1.49	35.55±1.14
CD8 <sup>+</sup>	24.27±1.24	25.18±0.96	24.84±1.06	27.10±0.71
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.33±0.14	1.57±0.25 <sup>①②</sup>	1.15±0.37	1.05±0.09
NK 细胞	21.29±1.83	27.67±0.69 <sup>①②</sup>	23.52±2.88	24.42±2.25

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

TACE 治疗中, 碘油-化疗药混悬剂大部分随血流通通过“虹吸作用”选择性进入肿瘤组织, 但非癌区肝组织同样可以吸收碘油-化疗药混悬剂, 合并肝硬化者更明显<sup>[2]</sup>。文献[3]报道肝癌患者在 TACE 治疗后肿瘤本身得到了有效控制, 而临床肝硬化症状和体征逐渐加重, 部分患者并非死于肿瘤本身的发展, 而死于肝硬变的并发症。孔健等<sup>[4]</sup>指出多次重复 TACE 治疗加速了肝纤维化的发展, 加重肝硬化, 引起肝储备功能下降及进行性的肝功能衰竭。由此笔者认识到, 对肝癌 TACE 术后患者加强抗肝纤维化显得尤为重要。

肝癌介入术后多伴见腹胀腹痛、便秘、发热等阳明病证表现, 偏“瘀”、偏“热”, 本研究参考《伤寒论》阳明腑实证治疗法则, 施以由小承气汤加龙葵果化裁而来的龙葵承气汤, 该方由龙葵果、大黄、厚朴、枳实、赤芍、柴胡、甘草组成。已有药理学研究证明龙葵具有抗癌成分, 有明显的细胞毒作用和抗核分裂作用<sup>[5]</sup>, 有助于癌症的治疗、防止转移和复发。大黄泻热通便, 现代药理学研究证明其有效成分姜黄素对肝纤维化有治疗作用<sup>[6]</sup>; 柴胡疏肝清热, 现代药理学研究证明其能直接抑制金属蛋白酶组织抑制物-1(TIMP-1)进行抗纤维化治疗, 还能够对肝细胞起到保护作用<sup>[7]</sup>; 赤芍行瘀止痛, 能有效抑制细胞外基质(ECM)的沉积并且加快其降解速度, 达到抗纤维化的目的<sup>[8]</sup>, 配以厚朴行气散满, 枳实破气消痞。诸药合用, 起到扶正驱邪、柔肝理气的作用。

关于血清肝纤维化指标 CG、HA、PC3、LN 对诊断肝纤维化的意义已多有报道, 本研究未行组织病理学对照检查, 但血清肝纤维化指标反映肝纤维化的病理变化是一致的, 其中 HA 是最敏感的筛选肝纤维化、肝硬化的指标, LN、PC3 与肝纤维化分级呈正相关<sup>[9]</sup>。本研究结果表明加用龙葵承气汤对抗介入治疗所致的肝纤维化有一定作用, 对防治肝脏进一步转向肝硬化有积极作用。

机体抗肿瘤效应中, 细胞免疫起主导作用, 体液免疫仅在某些情况下起协同作用。机体的细胞免疫由 T 淋巴细胞介导, 因此评估患者的 T 淋巴细胞亚群对

判断预后和疗效极其重要。PLC 患者的细胞免疫功能低下, 表现为辅助性 T 淋巴细胞 CD4<sup>+</sup> 减少、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值降低<sup>[10]</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值能直接反映患者的细胞免疫水平。NK 细胞是外周血中除 T、B 细胞之外的一类重要的淋巴细胞, 参与机体的细胞免疫, 对抗肿瘤和机体自身免疫功能的调节发挥了重要作用。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组 NK 细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值与治疗前比较均显著增加, 提示龙葵承气汤具有良好的免疫调节作用, 可明显提高机体的免疫功能。

综上所述, 在 TACE 基础上联合使用龙葵承气汤治疗 PLC 患者, 可起到抗肝纤维化、提高患者细胞免疫功能的作用, 可能对延长患者的远期生存有一定意义。笔者将继续扩大样本量并随访患者生存期以进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 王天才, 谌辉, 李善高, 等. 原发性肝癌患者肝动脉栓塞化疗前后肝纤维化指标的变化[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 1999, 8(1): 50-51.
- [2] Madsen MT, Park CH, Thakur ML, et al. Dosimetry of iodine-131 ethiodol in the treatment of hepatoma[J]. J Nucl Med, 1998, 29(6): 1038-1044.
- [3] 郑传胜, 冯敢生, 黄群. 肝动脉化疗栓塞损害肝功能的临床研究[J]. 临床消化病杂志, 1996, 18(3): 112.
- [4] 孔健, 窦永充, 许林峰, 等. 肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌后肝纤维化指标的改变[J]. 中华肝胆外科杂志, 2002, 7(8): 414-416.
- [5] 安磊, 唐劲天. 龙葵抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(15): 1225-1226.
- [6] 展玉涛, 魏红山, 王志荣, 等. 大黄素抗肝纤维化作用的实验研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(4): 235-236, 239.
- [7] 郑丽娜, 韩涛, 王宝恩, 等. 柴胡对肝星形细胞胶原降解作用的体外研究[J]. 天津医药, 2000, 20(4): 235-237.
- [8] 李延昌, 孙玉凤, 冯志杰, 等. 赤芍抗肝纤维化的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 23(10): 767-768.
- [9] Oberti F, Valsesia E, Pilette C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis[J]. Gastroenterology, 1997, 13(5): 1609-1613.
- [10] Mizukoshi E, Nakamoto Y, Marukawa Y, et al. Cytotoxic T cell responses to human telomerase reverse transcriptase in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2006, 43(6): 1284-1287.

(责任编辑: 吴凌)