

益气扶正汤治疗中晚期原发性肝癌的回顾性分析

丁芋友

大邑望县中医医院, 四川 成都 611330

摘要: 目的: 分析益气扶正汤治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性。方法: 回顾分析 2023 年 3 月至 2024 年 7 月在我院肿瘤科治疗的 60 例中晚期肝癌患者, 其中 30 例在常规西医治疗的基础上予中药益气扶正汤治疗, 为治疗组, 另外 30 例常规西医治疗, 为对照组, 对比分析两组患者治疗前后中医症候积分、肿瘤标志物 AFP、KPS 评分变化、疾病控制率以及不良反应事件。结果: 两组患者治疗后中医症候积分、KPS 评分均有改善, 治疗组优于对照组; 两组患者甲胎蛋白均有下降, 治疗组优于对照组; 治疗组疾病控制率 57%, 对照组疾病控制率 37%, 两组对比有统计学差异 ($P < 0.05$); 不良反应方面, 乏力、腹泻不良反应治疗组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 高血压、蛋白尿、手足综合不良反应相当, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 益气扶正汤是治疗中晚期肝癌的有效方剂, 对比单纯西医治疗, 联合中药益气扶正汤能更好地控制疾病发展、改善患者生活质量, 并降低西医治疗的部分不良反应, 临床疗效满意, 且安全性好。

关键词: 原发性肝癌; 益气扶正汤; 靶向治疗; 免疫治疗

肝癌是我国发病率第 4 位、死亡率第 2 位的恶性肿瘤, 主要包括肝细胞癌、胆管细胞癌, 其中肝细胞癌约占 85% 左右。原发性肝细胞癌 (hepatocellular, HCC) 是一种起源于肝细胞的恶性肿瘤, 发病隐匿, 早期无典型症状, 多数患者在确诊时已处于中晚期, 中晚期患者无法行根治性手术治疗, 局部介入治疗加全身药物治疗是中晚期 HCC 的主要治疗模式, 药物治疗主要是靶向治疗和免疫治疗^[1]。靶向治疗针对肿瘤特定靶点或信号通路抑制肿瘤的生长、扩散。仑伐替尼属于酪氨酸激酶 (PTK) 的一种受体抑制剂, 能够抑制 Raf 激酶和血管内皮生长因子受体 VEGFR1、2、3 以及其他激酶的活性, 能够对成纤维细胞生长因子等通路产生制约, 从而发挥抗肿瘤作用^[2]。免疫治疗是通过免疫检查的抑制剂来调动自身免疫细胞攻击肿瘤细胞, 从而发挥抗肿瘤治疗作用。尽管靶向和免疫联合治疗, 但肝癌临床疗效仍不尽人意, 同时也存在一定的治疗副作用, 如乏力、血压升高、腹泻、蛋白尿、手足综合症等^[3]。研究表明, 中医药可一定程度上可提高肿瘤治疗耐受性, 预防复发转移, 提高整体疗效, 延长生存时间, 减轻不良反应^[4]。我科运用中医药治疗中晚期肝癌, 针对中晚期肝癌患者正气亏虚、肝郁脾虚的病因病机, 施以益气扶正、疏肝健脾之法, 在四君子汤基础上加味组成益气扶正汤, 具有益气扶正、疏肝健脾作用, 联合西医治疗中晚期肝癌有减毒增效作用。现将研究内容报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2023 年 3 月至 2024 年 7 月在大邑望县中医医院肿瘤科治疗的 60 例中晚期 HCC 患者, 其中 30 例患者在常规西医治疗的基础上口服益气扶正汤, 对照组 30 例仅常规西医治疗。治疗组 30 例患者中, 男性 16 例, 女性 14 例, 平均年龄 65.14 ± 5.23 岁, B 期患者 14 例, C 期患者 16 例; 对照组 30 例患者中, 男性 15 例, 女性 15 例, 平均为 64.69 ± 6.64 岁, B 期患者 13 例, C 期 17 例。两组患者基线情况无明显差异 ($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

HCC 诊断标准参照《原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版)》^[5]

病理诊断: 有组织病理学证实为原发性肝细胞癌; 临床诊断: AFP $> 400 \mu\text{g/L}$, 至少有 1 种影像学 (增强 CT、增强 MRI、超声造影、肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠增强 MRI) 检查提示肝癌特征性的占位病变, 且排转移性肝癌、生殖胚胎系肿瘤、活动性肝病、妊娠。

中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]

气虚夹湿主要中医症候: 面目萎黄、神疲乏力、少气懒言、肢体困倦、不思饮食、腹胀、大便不成形、舌淡胖, 苔白润或腻, 脉濡缓。

1.3 治疗方法

对照组常规西医治疗: 靶向药物选择甲磺酸仑伐替尼胶囊 (体重 $\geq 60\text{kg}$ 口服 12mg 1 天次, 体重 $< 60\text{kg}$ 口服

8mg 1天1次,在每天同一时间口服)。免疫检查的抑制剂选择:信迪利单抗注射液或替雷利珠单抗注射液或卡瑞利珠单抗注射液 200mg 每3周1次。并且根据病情行肝脏介入治疗(TACE)。

治疗组在对照组常规西医治疗的基础上口服中药益气扶正汤。益气扶正汤药物组成为:

人参 20g 炙黄芪 40g 炒白术 20g 茯苓 20g
法半夏 15g 陈皮 15g 砂仁 10g(后下) 石斛 30g
白芍 20g 当归 15g 柴胡 15g 白花蛇舌草 30g
鸡矢藤 30g 建曲 20g 焦山楂 20g 甘草 5g

每付药物先浸泡10分钟,加水1500ml煎煮至600ml,再浓缩至150ml。每次口服50ml,1日3次。连续口服3个月,中间停药时间累及不超过2周。中药均由我院中药房提供并煎煮浓缩。中药与甲磺酸仑伐替尼胶囊间隔至少1小时。

2 疗效评价

2.1 中医证候积分

对比两组患者治疗前后中医证候积分变化,中医证候包括:神疲乏力、腹痛胁痛、腹胀、纳呆食少、腹泻、呕吐6个方面,根据症状轻重程度从无症状到重度6级,分别记0、1、2、3、4、5、6分。

2.2 血清肿瘤标志物

对比两组患者在治疗前、治疗3月后甲胎蛋白(AFP)的变化。

2.3 KPS 评分

对比治疗前、治疗后3个月KPS评分变化。

表1 KPS 评分标准

生活质量	评分
正常,无症状和体征	100
能进行正常活动,有轻微症状和体征	90
勉强进行正常活动,有一些症状或体征	80
生活能自理,但不能维持正常生活和工作	70
生活能大部分自理,但偶尔需要别人帮助	60
常需要他人照料	50
生活不能自理,需要特别照顾和帮助	40
生活严重不能自理	30
病情较重,需要住院和积极的支持治疗	20
病情危重,临近死亡	10
死亡	0

2.4 疗效变化

对比两组患者在治疗前及治疗后3个月的疗效变化情况。根据实体瘤疗效评价标准(2009 RECIST 1.1)进行

临床疗效判定^[7],完全缓解(CR):靶病灶全部消失;部分缓解(PR):靶病灶直径之和较基线减少 $\leq 30\%$;疾病进展(PD):靶病灶直径之和较基线增加 $\geq 20\%$;疾病稳定(SD):靶病灶变化程度介于PR和PD之间。疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$

2.5 不良反应

对比两组患者治疗后出现乏力、腹泻、高血压、蛋白尿、手足综合征等,根据常见不良反应事件评价标准(CTCAE 4.0)^[8],不良反应将分为I~IV级。

3 统计方法

所有数据均采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料以百分率表示,进行卡方检验。组间和组内比较采用独立样本t检验和配对t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 结果

(1)两组患者治疗前后中医证候积分均有所下降,治疗组优于对照组($P < 0.05$),具体见表2。

表2 两组患者治疗前后中医积分比较

症状	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
乏力	4.11 $\pm$ 1.03	1.16 $\pm$ 0.14* Δ	4.06 $\pm$ 0.81	1.72 $\pm$ 0.52*
腹痛	3.85 $\pm$ 0.82	1.27 $\pm$ 0.34* Δ	3.78 $\pm$ 0.92	4.28 $\pm$ 1.11*
腹胀	4.28 $\pm$ 1.02	1.33 $\pm$ 0.12* Δ	4.18 $\pm$ 1.16	2.73 $\pm$ 0.12*
纳呆	4.33 $\pm$ 1.06	1.63 $\pm$ 0.22* Δ	4.23 $\pm$ 1.15	2.85 $\pm$ 0.18*
腹泻	4.03 $\pm$ 0.72	1.32 $\pm$ 0.12* Δ	4.19 $\pm$ 0.75	2.92 $\pm$ 0.18*
呕吐	4.26 $\pm$ 1.05	1.51 $\pm$ 0.13* Δ	4.22 $\pm$ 1.03	3.12 $\pm$ 0.54*

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

(2)两组患者治疗后甲胎蛋白(AFP)均有所下降,治疗组优于对照组,具体见表3。

表3 两组患者治疗前后肿瘤标志物(AFP)比较

	对照组 AFP(ng/ml)	治疗组 AFP(ng/ml)
治疗前	723.84 $\pm$ 172.56	711.60 $\pm$ 171.12
治疗后3月	312.16 $\pm$ 112.12* Δ	401 $\pm$ 102.35*

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

(3)两组患者治疗后KPS均有提高,治疗组优于对照组,具体见表4。

表4 两组患者治疗前后 KPS 对比

组别	n	治疗前	对照后
治疗组	30	69.14 ± 7.12	78.53 ± 6.81*△
对照组	30	69.45 ± 9.71	72.52 ± 8.73△

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

(4) 两组患者治疗后疗效对比，治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)，具体见表5。

表5 两组患者疗效对比

组别	CR[例 (%)]	PR[例 (%)]	SD[例 (%)]	PD[例 (%)]	DCR[例 (%)]
治疗组	0 (0.00)	9 (0.30)	8 (0.27)	13 (0.43)	17 (0.57)
对照组	0 (0.00)	6 (0.20)	5 (0.20)	19 (0.63)	11 (0.37)

(5) 两组患者治疗后不良反应比较，治疗组出现乏力、腹泻不良反应低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者出现高血压、蛋白尿、手足综合不良反应相当，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表6

表6 两组患者治疗前后不良反应对比

组别		乏力	腹泻	高血压	蛋白尿	手足综合症
治疗组 (n=30)	I 级 (例)	5	4	3	3	4
	II 级 (例)	2	1	1	2	1
	III 级 (例)	0	1	0	0	0
对照组 (n=30)	I 级 (例)	9	6	4	3	5
	II 级 (例)	4	3	1	1	1
	III 级 (例)	2	1	0	1	1

5 讨论

原发性肝癌起病隐匿，早期一般在体检时发现，我国早期发现的肝癌患者不足 30%，多数患者在出现腹痛、腹胀、黄疸、呕吐、消化不良等症状时就诊，检查往往已到了中晚期^[9]。中晚期肝癌患者失去根治性治疗机会，疾病发展迅速，整体预后差，近期疗效及远期生存率低。药物治疗是中晚期肝癌的重要治疗手段之一，其中靶向治疗及免疫治疗在目前肝癌治疗中占据重要地位。靶向药物作用于肿瘤细胞的特定信号通路，抑制肿瘤生长扩散。甲磺酸仑伐替尼是一种酪氨酸激酶 (RTK) 受体抑制剂^[10]，主要

作用于血管内皮生长因子受体 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、纤维生长因子受体 FGFR1、血小板源性生长因子受体 α (PDGFR α)、RET 等信号通路^[11]。研究表明，甲磺酸仑伐替尼相较于索拉非尼疗效更好，但也存在诸多不良反应如乏力、高血压、腹泻、蛋白尿、手足综合症等^[12-13]。免疫检查点抑制剂在肝癌的治疗中也取得突破，国产抗 PD-L1 抗体免疫检查点抑制剂如信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝癌均有获益。

随着中医药的研究发展，中医对肝癌的认识更加深入，中西医结合治疗取得了良好的临床疗效。

中医古籍中无“肝癌”病名，根据临床症状表现，肝癌可归属于“癥瘕、臌胀、黄疸、肝积”等范畴。目前，多出医家认为肝癌主要病因为本虚、标实，本虚乃人体正气亏虚，标实主要以血瘀、气郁、湿聚、热毒、痰结为主，治疗上多采取扶正固本，兼以行气活血、健脾化湿、清热解毒等^[14]。黄挺教授指出肝癌基本病机为正虚邪实、本虚标实，中焦脾虚、气血羸弱为本，气郁瘀阻、癌毒内盛为标，脾虚肝郁是核心病机，治疗上以健运脾土、行气揉木、解毒抑癌为基本治法，其效甚验^[15]。朴炳奎教授强调中西医互参，从阴阳虚实角度辨治原发性肝癌，总结肝阴虚、肝阳虚、肝阴实、肝阳实四种分型，强调分期、辨病论治，在自拟主方的基础上，根据主要矛盾的不同，分别运用三脏同调、辅以通行、清热利湿、散结解毒、扶正为主、随症治之等治疗思路，有效改善了晚期肝癌的并发症以及 ALT、AST、AFP、HBV-DNA 等现代医学指标异常^[16]。王宗傲^[17]等运用加味玉屏风散治疗晚期肝癌，通过临床研究观察到加味玉屏风散可显著延缓气虚毒瘀型晚期肝癌患者的肿瘤生长，改善患者的中医证候，提高患者的生存质量，具有较高安全性。周仲瑛^[18]教授认为晚期肝癌病机多属正气亏虚，癌毒与痰、湿、瘀等病理产物交结、转化而形成，晚期肝癌多表现为气虚毒瘀，益气扶正、解毒破瘀抗癌为主要治法。总之，肿瘤的形成关键因素在于气滞血瘀、痰湿内生、热毒内蕴、正气亏虚。正气亏虚是所有肿瘤的基本病机，扶正固本应该贯穿肿瘤治疗的蒸过过程。而对于中晚期肝癌患者来讲，因肿瘤导致纳差、腹胀、腹部不适、疼痛等临床症状，多数患者出现脾胃亏虚，脾胃亏虚而后天不足，加重机体正气亏耗，故中晚期肝癌患者应加强益气扶正固本治疗。

益气扶正汤是我科经验方、协定方，该方是在四君子汤基础上加味组成，以人参、黄芪健脾益气为君药，以白术、茯苓、法半夏、陈皮、砂仁健脾除湿、柴胡、白芍、

当归疏肝理气共为臣药,石斛益胃生津,白花蛇舌草、鸡矢藤清热解毒,建曲、焦山楂消食和胃共为佐药,甘草调和诸药为使药,共奏益气扶正、疏肝健脾之功效。现代药理研究表明,本方中君药人参中的人参皂苷类成分具有抗炎、抗肿瘤、抗细胞凋亡及免疫调节等作用^[19]。黄芪主要化学成分有多糖类、皂苷类、黄酮类等,具有抗肿瘤、调节免疫功能、改善血糖等,黄芪多糖对化疗有减毒增效的作用^[20]。白术的主要成分苍术酮、白术多糖及白术内酯 I、II、III 等可抑制肿瘤细胞增殖和转移、诱导肿瘤细胞凋亡、调节机体免疫功能,对多种肿瘤均具有一定的抑制作用^[21]。方中除君药人参、黄芪、白术外,其他多种药物如法半夏、茯苓、川芎中的有效成分等也具有不同程度的抗炎、抗肿瘤、调节免疫的作用。鸡矢藤可以减轻肝脏的炎症反应,促进肝脏的解毒排泄功能,维护正常的肝细胞功能。

本研究回顾分析了益气扶正汤在中晚期肝癌中的治疗,结果显示,联合中药治疗对比单纯使用西医治疗手段有更高的疾病控制率,同时能够改善患者的中医症候积分,提高患者生活质量,降低西医治疗所产生的不良反应,临床运用安全有效。

参考文献:

- [1]梁宾勇,陈孝平.免疫治疗时代肝癌外科治疗的机遇与挑战[J].临床外科杂志,2023,31(10):901-903.
- [2]何韬宸.仑伐替尼治疗中晚期肝癌的研究进展[J].中国实用医药,2022,17(07):205-208.
- [3]杨彦伟,王卫国,蔡灯塔.61 例仑伐替尼至不良反应文献分析[J].中国药物应用与监测,2023,20(04):283-286.
- [4]陈虹宇,黄海福,潘艳丽等.中医治疗对不可根治肝癌生存时间及预后的影响[J].中国肿瘤学杂志,2023,5(06):1-6.
- [5]王姗,吴庆旺,李小科,等.《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》解读[J].临床肝胆病杂志,2020,36(5):996-999.
- [6]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.
- [7]Eisenhauer EA,Therasse P,Bogaerts J,et al. New response evaluation criteria in tumours: revised RECIST guideline(version 1.1)[J].Eur J Cancer,2009,45(2):228-247.
- [8]皋文君,刘砚燕,袁长蓉.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J].肿瘤,2012,32.142-144.
- [9]Yang JD,Heimbach JK.New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma[J].BMJ,2020,371:m3544.
- [10]QI Zhuo-ran,DU Xiao-jing,YANG Bi-wei,et al.Lenvatinib in hepatocellular carcinoma:resistance mechanism and novel treatment strategy[J].Chinese Journal Of Clinical Medicine,2023,30(02):335-342.
- [11]王庆洋,李明,谭绍英等.抗肿瘤药物仑伐替尼合成研究进展.广州化学,2020,45(3):42-45.
- [12]LLOVET J M,KELLEY R K,VILLANUEVA A,et al.Hepatocellular carcinoma[J].Nat Rev Dis Primers,2021,7(1):6.
- [13]陈晨,刘海,张新娟,等.仑伐替尼的不良信号挖掘与评价[J].实用药物与临床,2021,24(06):557-561.
- [14]覃木华,农耀斌,黄鸿娜,等.原发性肝癌的中医治疗研究进展[J].云南中医中药杂志,2024,45(3):90-93.
- [15]周河燃,黄挺.黄挺教授自拟理气健脾方治疗晚期原发性肝癌经验撷萃[J].浙江中医药大学学报,2022,46(04):428-432.
- [16]姜晓晨,张传龙,强睿等.全国名中医朴炳奎诊治原发性肝癌临床经验拾萃[J].北京中医药,2021,40(09):926-929.
- [17]王宗傲,张明慧,孙华等.加味玉屏风散治疗气虚毒瘀型晚期肝癌的临床研究[J].南京中医药大学学报:413-418.
- [18]程海波,吴勉华.周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J].中华中医药杂志,2010,25(06):866-869.
- [19]王森,张宇,董榕,等.拟人参皂苷 F11 的生物活性研究进展[J].转化医学杂志,2023,12(05):286-290.
- [20]潘成学,张芳平,张奇怪,等.基于对癌细胞作用的人参与黄芪的药性异同点的分子机制研究[J].北京中医药大学学报,2024,47(02):199-212.
- [21]杨娥,钟艳梅,冯亦凡.白术化学成分和药理作用的研究进展[J].广东药学院学报,2012,2(28):218-221.

作者简介: 丁芋友(1987-),女,汉族,硕士研究生,研究方向为中西医结合肿瘤方向。