

- 广州: 华南理工大学, 2017.
- [23] 张美鸣. 近红外光谱法快速评定小麦营养价值的研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2023.
- [24] 王超, 刘言, 夏珍珍, 等. 基于近红外光谱技术的小龙虾新鲜度快速检测研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2023, 43(1): 156-161.
- [25] 罗正飞, 龚正礼, 杨坚, 等. 基于近红外的掺糖红茶快速无损检测方法[J]. 光谱学与光谱分析, 2023, 43(8): 2649-2656.
- [26] 杨唯瀚, 郝经文, 黄和平, 等. 近红外漫反射光谱法快速测定蕨菜多糖含量的研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(5): 597-602.

疏肝健脾解毒方联合替雷利珠单抗及贝伐珠单抗对晚期肝癌患者的临床疗效

周坤¹, 袁维², 伍静³, 夏章³, 张帆^{3*}

(1. 广州中医药大学深圳医院(福田)感染性疾病科, 广东深圳 518034; 2. 湖南中医药大学第一附属医院肝病科, 湖南长沙 410007; 3. 深圳市第三人民医院中医科, 广东深圳 518112)

摘要: **目的** 考察疏肝健脾解毒方联合替雷利珠单抗及贝伐珠单抗对晚期肝癌患者的临床疗效。**方法** 61例患者随机分为对照组(30例)和观察组(31例), 对照组给予替雷利珠单抗及贝伐珠单抗, 观察组在对照组基础上加用疏肝健脾解毒方, 疗程3个月。检测中医证候评分、肿瘤标志物(PIVKA II、AFP)、肝功能指标(ALT、AST、TBIL)、血清T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、VAS评分、EORTC QLQ-C30评分、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$), 不良反应发生率更低($P<0.05$)。治疗后, 2组中医证候评分、肿瘤标志物、ALT、AST、VAS评分、EORTC QLQ-C30评分降低($P<0.05$), CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$); 2组TBIL、CD8⁺无明显变化($P>0.05$)。**结论** 疏肝健脾解毒方联合替雷利珠单抗及贝伐珠单抗可安全有效地改善晚期肝癌患者临床症状, 缓解癌痛, 提升免疫功能及生活质量。

关键词: 疏肝健脾解毒方; 贝伐珠单抗; 替雷利珠单抗; 晚期肝癌

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)12-4221-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.052

肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 治疗难度大, 早期发病不明显, 多数患者发现时已发展为晚期, 导致死亡率高, 预后差^[1-3], 临床大多采用放化疗, 但对患者健康存在较大损伤^[4-5]。近年来, 免疫治疗、靶向治疗肝癌取得一定进展^[6-7], 但单药免疫疗效有限, 而靶向治疗可提升效果, 故两者联用可更好地抑制肿瘤^[8-9]。

替雷利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗晚期肝癌已取得较好临床效果^[10], 为进一步提升疗效, 保证安全性, 可在此基础上加用中药^[11]。临床发现, 晚期肝癌患者以肝郁脾虚血瘀型多见, 临床表现为虚、毒、瘀, 故可予以疏肝解郁、健脾益气、活血化瘀之法。本研究考察疏肝健脾解毒方联合替雷利珠单抗及贝伐珠单抗对晚期肝癌患者的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2021年11月至2023年10月收治于广州中医药大学深圳医院(福田)的61例晚期肝癌患者, 随

机数字表法分为对照组(30例)和观察组(31例)。其中, 对照组男性18例, 女性12例; 年龄46~77岁, 平均年龄(63.82±3.38)岁; 体质指数(BMI)17~31 kg/m², 平均BMI(22.63±1.17) kg/m²; 肿瘤直径4~6.9 cm, 平均肿瘤直径(5.23±0.15) cm; 病理类型黏液腺癌4例, 中分化腺癌6例, 低分化腺癌20例; TNM分期Ⅲ期17例, Ⅳ期13例。观察组男性18例, 女性13例; 年龄45~79岁, 平均年龄(63.79±3.40)岁; BMI 17.5~31 kg/m², 平均BMI(22.68±1.20) kg/m²; 肿瘤直径4~7.1 cm, 平均肿瘤直径(5.19±0.19) cm; 病理类型黏液腺癌5例, 中分化腺癌6例, 低分化腺癌20例; TNM分期Ⅲ期18例, Ⅳ期13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。研究经医院伦理委员会批准(伦理号HE2021064)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医(晚期肝癌) 参照《原发性肝癌诊疗指南

收稿日期: 2024-09-05

基金项目: 国家青年科学基金(81904182); 深圳市科创委项目(JCYJ20220530163407018); 惠兰公益基金项目(23250H1002)

作者简介: 周坤(1983—), 男, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合防治肝癌研究。E-mail: 76715159@qq.com

*通信作者: 张帆(1985—), 女, 博士, 副主任医师, 从事中西医结合防治肝癌研究。E-mail: Lucky_zf1985@163.com

(2022年版)》^[12], (1) 有肝区疼痛、腹腔积液、消化道不适等症状; (2) 出现典型肝癌影像学特征占位性病变, 如X射线计算机断层成像与正电子发射计算机断层成像、核磁共振成像等; (3) 经肝穿刺活检病理诊断确诊。

1.2.2 中医(肝郁脾虚血瘀型) 参照《原发性肝癌中西医结合介入诊疗专家共识》^[13], 主证右上腹或胁肋处疼痛、善太息、急躁易怒、四肢乏力、口干或口苦、神脾少言; 次证厌食油腻、大便时稀时干、纳呆; 舌苔白或腻、舌质紫、脉弦或者细。

1.3 纳入、排除、剔除标准

1.3.1 纳入标准 (1) 符合“1.2”项下诊断标准; (2) 年龄18~80岁; (3) 对疏肝健脾解毒方、替雷利珠单抗、贝伐珠单抗耐受; (4) 患者了解本研究, 签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1) 疾病终末期或者生存期不足6个月; (2) 合并精神、心理疾病而无法配合治疗; (3) 合并心脏、脑部疾病; (4) 合并免疫疾病; (5) 合并其他肿瘤。

1.3.3 剔除标准 (1) 自愿退出研究; (2) 严重不良反应; (3) 无法耐受治疗或疾病进展; (4) 突发意外情况, 如车祸等。

1.4 治疗手段 对照组给予替雷利珠单抗(广州百济神州生物制药有限公司, 100 mg/10 mL, 国药准字S20190045)联合贝伐珠单抗(德国罗氏诊断有限公司, 100 mg/4 mL, 国药准字SJ20170035), 分别静脉滴注200 mg、15 mg/kg, 每21 d用药1次, 连续治疗3个月, 若患者出现进展或无法耐受药物则中止治疗。观察组在对照组基础上加用疏肝健脾解毒方, 组方药材柴胡20 g、白芍15 g、莪术15 g、鳖甲10 g、白花蛇舌草15 g、半枝莲15 g、当归15 g、黄芪20 g, 每天1剂, 水煎取汁450 mL, 分3次餐后服用, 连续治疗3个月。

1.5 临床疗效 参照文献[14]报道, (1) 完全缓解, 病灶消失; (2) 部分缓解, 病灶长径缩小30%及以上; (3) 疾病稳定, 病灶长径缩小30%以内或者增加20%以内; (4) 疾病进展, 出现新病灶或者病灶长径增加20%及以上。总有效率=[(完全缓解例数+部分缓解例数+疾病稳定例数)/总例数]×100%。

1.6 指标检测

1.6.1 不良反应发生率 治疗期间, 记录2组不良反应发生情况, 计算其发生率。

1.6.2 中医证候评分 参照文献[15]报道, 根据无症状、轻度、中度、重度, 主证分别计为0、2、4、6分, 次证及舌脉分别计为0、1、2、3分。

1.6.3 肿瘤标志物水平 采用磁微粒化学发光试验检测异常凝血酶原(PIVKA II)水平, 酶联免疫试验检测甲胚蛋白(AFP)水平。

1.6.4 肝功能指标 采用酶联免疫试验检测总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)水平。

1.6.5 血清T细胞亚群水平 采用流式细胞仪检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平, 计算CD4⁺/CD8⁺。

1.6.6 VAS评分、EORTC QLQ-C30评分 采用视觉模拟疼痛评分法(VAS)^[16]评估癌痛程度, 得分0~10分, 分值越高, 程度越剧烈。采用生存质量测定量表^[17](EORTC QLQ-C30, V3.0中文版)评估生活质量, 得分0~100分, 分值越高, 生活质量越高。

1.7 统计学分析 通过SPSS 28.0软件进行处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用t检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$), 见表1。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数/例	完全缓解/例	部分缓解/例	疾病稳定/例	疾病进展/例	总有效/[例(%)]
对照组	30	0	8	10	12	18(60.00)
观察组	31	0	17	10	4	27(87.10)*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 不良反应发生率 观察组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$), 见表2。

表2 2组不良反应发生率比较

组别	例数/例	胃肠道不适/例	头晕头痛/例	骨髓抑制/例	总发生/[例(%)]
对照组	30	4	3	1	8(26.67)
观察组	31	1	1	0	2(6.45)*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 中医证候评分 治疗后, 2组中医证候评分降低($P < 0.05$), 以观察组更明显($P < 0.05$), 见表3。

2.4 肿瘤标志物水平 治疗后, 2组PIVKA II、AFP水平降低($P < 0.05$), 以观察组更明显($P < 0.05$), 见表4。

2.5 肝功能指标 治疗后, 2组ALT、AST水平降低($P < 0.05$), 以观察组更明显($P < 0.05$); 2组TBIL水平无明显变化($P > 0.05$), 见表5。

2.6 血清T细胞亚群水平 治疗后, 2组CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺升高($P < 0.05$), 以观察组更明显($P < 0.05$), 2组CD8⁺水平无明显变化($P > 0.05$), 见表6。

2.7 VAS评分、EORTC QLQ-C30评分 治疗后, 2组VAS评分降低($P < 0.05$), EORTC QLQ-C30评分升高($P < 0.05$), 以观察组更明显($P < 0.05$), 见表7。

表3 2组中医证候评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	主证	次证	舌脉
对照组	30	治疗前	19.54±2.52	3.13±0.21	3.35±0.20
		治疗后	6.23±0.85*	0.68±0.11*	0.60±0.13*
观察组	31	治疗前	19.60±2.49	3.04±0.18	3.29±0.19
		治疗后	2.15±0.88*#	0.20±0.07*#	0.18±0.04*#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

表4 2组肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	PIVKA II/(mAU·mL ⁻¹)	AFP/(ng·L ⁻¹)
对照组	30	治疗前	585.23±11.42	115.45±9.62
		治疗后	281.54±8.35*	90.55±8.52*
观察组	31	治疗前	590.23±8.94	115.39±9.58
		治疗后	244.85±7.94*#	71.65±7.23*#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

表5 2组肝功能指标比较(U/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	ALT	AST	TBIL
对照组	30	治疗前	111.62±5.82	94.29±6.66	55.23±2.23
		治疗后	66.23±7.23*	51.45±5.52*	54.76±1.52
观察组	31	治疗前	111.58±6.00	94.32±6.59	55.19±3.30
		治疗后	49.75±4.95*#	32.10±4.23*#	55.02±1.29

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

表6 2组血清T细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	30	治疗前	63.82±4.65	25.37±2.99	21.33±3.14	1.19±0.12
		治疗后	68.72±3.92*	28.45±2.51*	22.05±2.41	1.29±0.10*
观察组	31	治疗前	63.79±4.70	25.40±3.01	20.99±2.34	1.21±0.11
		治疗后	72.39±5.05*#	33.29±1.84*#	22.34±2.47	1.49±0.09*#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

表7 2组VAS评分、EORTC QLQ-C30评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	VAS评分	EORTC QLQ-C30评分
对照组	30	治疗前	6.23±0.35	57.92±4.21
		治疗后	2.85±0.44*	72.12±6.23*
观察组	31	治疗前	6.19±0.40	58.03±4.18
		治疗后	1.79±0.38*#	84.28±5.52*#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

3 讨论

中医将肝癌归于“癌病”“癌毒”等范畴^[18-20],认为其属于本虚标实,为感受疫毒之邪、体虚疲劳、饮食异常、情志不畅^[21-22],病变在肝,与脾胃等关系密切^[23-24]。肝郁脾虚血瘀型为晚期肝癌临床常见证型,久病情志不畅,肝气郁结,阴血亏虚,肝失疏泄;肝木克脾土,脾乃气血生化源头,脾虚气滞,湿邪内生,气滞血瘀,瘀血日久则聚集癥瘕,邪凝毒聚,放化疗、靶向治疗等致使毒邪更盛^[25-27],与“毒”“瘀”“虚”相关,治疗当以疏肝解郁、健脾益气、活血化痰^[28-29]。疏肝健脾解毒方中柴胡及黄芪为君药,具有疏肝解郁、健脾益气之功;白芍及鳖甲为臣药,辅助君药益气健脾、疏肝潜阳、止痛;莪术、白花蛇舌草、半枝莲及当归为佐药,具有活血化瘀、清热解毒及散结之功,可消除肿瘤,解西药之毒,诸药合用,共同发

挥保肝、抗炎、调节免疫、抗肿瘤作用^[30-31]。

替雷利珠单抗、贝伐珠单抗治疗肝癌效果较好^[32-33],前者属免疫检查点抑制剂肿瘤免疫药,对多种肿瘤具有明显作用,可调节机体免疫功能及抑制血管内皮生长因子,改善血管渗透性,抑制肿瘤血管生成、生长与转移;后者可抑制血管内皮生长因子,减少肿瘤血管生成而抑制转移灶,避免肿瘤进展,两者联用有增效作用^[34]。本研究发现,观察组总有效率高于对照组,中医证候评分更低,表明疏肝健脾解毒方可改善临床症状;观察组不良反应发生率更低,提示疏肝健脾解毒方能清热解毒,减少西药带来的副作用;观察组肿瘤标志物水平、肝功能指标(TBIL除外)、血清T细胞亚群水平(CD8⁺除外)改善程度优于对照组,提示疏肝健脾解毒方具有较好增强机体免疫力、抑制肿瘤细胞、抗肝损伤作用;观察组VAS评分、EORTC QLQ-C30评分改善程度优于对照组,提示疏肝健脾解毒方可缓解癌痛,提升生活质量。

综上所述,疏肝健脾解毒方联合替雷利珠单抗及贝伐珠单抗可缓解晚期肝癌患者癌痛及临床症状,提升免疫功能及生活质量,安全性较高。

参考文献:

[1] 罗茜茜,陈佳梅,石薇,等.晚期原发性肝癌靶向及免

- 疫治疗的研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(1): 92-96.
- [2] 赵成利, 温泽迎, 周 舟, 等. 多期组学特征联合应用在经中医药联合微创术综合治疗后肝癌早期复发中的预测价值[J]. 影像科学与光化学, 2024, 42(3): 192-200.
- [3] 刘东明, 穆 瀚, 刘长富, 等. 免疫及靶向药物联合肝动脉灌注化疗治疗晚期肝癌的回顾性分析[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(17): 888-892.
- [4] 邸 亮, 郭庆良, 段斌炜, 等. 免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗 TACE 抵抗晚期原发性肝癌的效果及对血清 PDGF、VEGF 的影响[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(1): 54-59.
- [5] 梁 雄, 伍楚蓉, 唐武兵, 等. 介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗治疗中晚期肝癌的近期疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(20): 3812-3817.
- [6] 喻 丹, 何胜利, 沈 婕, 等. 如意金黄散联合 ICIs 治疗肝癌晚期伴肝胆湿热证者的临床观察[J]. 中国药房, 2023, 34(12): 1488-1492.
- [7] 韩 萍, 张志勇, 王兴东, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合程序性死亡受体 1 抑制剂治疗晚期肝癌的临床研究[J]. 中国医刊, 2023, 58(2): 187-191.
- [8] 杜尚云, 翁 莉, 武 敏. TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期原发性肝癌患者临床疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(1): 116-119.
- [9] 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, 2024, 40(4): 413-418.
- [10] 韩传军, 黄剑辉, 陈 佳. TACE 联合靶向药物治疗晚期原发性肝癌患者的疗效[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2023, 15(4): 368-372.
- [11] 梁 菲, 燕腾飞, 王久利, 等. 扶正安中汤联合索拉非尼在中晚期肝癌患者的临床观察[J]. 世界中医药, 2024, 19(3): 377-382.
- [12] 王鹏利, 周小燕, 魏 辉, 等. 清肝抗癌方对肝胆湿热型晚期肝癌患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2557-2561.
- [13] 申雪晗, 周江敏, 张志伟, 等. NLR 对 TACE 联合仑伐替尼及免疫治疗的中晚期肝癌患者预后的预测价值[J]. 肝胆胰外科杂志, 2023, 35(1): 19-24.
- [14] 徐 路, 周武元, 苏 展, 等. 老年晚期肝癌患者 TACE 治疗前后膜联蛋白 A5 表达变化及其预后价值[J]. 中国医疗设备, 2023, 38(3): 124-130.
- [15] 蔡 争, 宋建涛, 甄文瑞, 等. MRI 扩散加权成像联合外周血 CD4+/CD8+ 比值预测 Calli-Spheres 载药微球栓塞介入治疗晚期肝癌疗效的价值[J]. 放射学实践, 2023, 38(1): 84-88.
- [16] 王 东, 陈玉晓, 董转丽, 等. 中晚期肝癌免疫治疗现状与前景[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(11): 2065-2068.
- [17] 宁会彬, 李 宽, 尚 佳. 免疫治疗新时代下晚期肝癌患者的希望之路[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(4): 301-303.
- [18] 张北光, 刘 颖, 于占杰, 等. 老年中晚期原发性肝癌患者介入治疗的临床效果[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(19): 4665-4667.
- [19] 吴徐璐, 陈炜越, 郑丽云, 等. 索拉非尼联合免疫检查点抑制剂治疗 TACE 抵抗的中晚期肝癌的疗效及安全性[J]. 肝胆胰外科杂志, 2021, 33(10): 585-589; 595.
- [20] 李 晨, 曹爱红. 载药微球经动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼及 PD-1 单抗治疗中晚期肝癌的疗效及安全性分析[J]. 徐州医科大学学报, 2023, 43(6): 404-409.
- [21] 黄沛沛, 束 夷, 孙 华, 等. 四逆汤辅助治疗阳虚型原发性肝癌晚期 30 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2024, 56(7): 39-42.
- [22] 吕艳杭, 吴姗姗, 王振常, 等. 柔肝化解毒颗粒治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效及对血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(2): 277-280.
- [23] 徐艳丽, 李晓欢, 徐玉芬. 恩替卡韦联合康艾注射液治疗晚期肝癌伴乙型肝炎疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 219-221.
- [24] 朱燃培, 李小青, 张 华, 等. 大黄廑虫丸治疗肝癌的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(1): 166-173.
- [25] 郑元元, 李良松, 赵 彪. 培元抗癌汤联合针刺治疗中晚期肝癌气虚血瘀证的临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2023, 45(6): 673-678.
- [26] 杨 益, 张赤志, 李晓东, 等. 张赤志教授从脾胃辨治晚期肝癌临证经验集萃[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(6): 549-550; 552.
- [27] 李 哲. 淫羊藿提取物阿可拉定联合多学科综合治疗晚期原发性肝癌 1 例报道[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(8): 1662-1667.
- [28] 石 彧, 王志祥, 孙丕云, 等. 中西医结合治疗晚期肝癌验案 1 例报告[J]. 中医肿瘤学杂志, 2023, 5(6): 64-68.
- [29] 徐砚南, 王熊辉, 洪 靖, 等. 凌昌全教授辨治标准治疗失败或不耐受的晚期肝癌用药规律及作用机制探讨[J]. 中医肿瘤学杂志, 2023, 5(6): 26-34.
- [30] 李瀚曼. 基于“肝癌肝再生微环境”的肝癌防治策略与方案的研究进展及展望[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(8): 673-681; 672.
- [31] 李兴强, 晁 旭, 冯雪松. 槲皮素对肝细胞性肝癌的增效减毒效应研究进展[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2024, 26(2): 287-293.
- [32] 王宏博, 刘福晨, 刘 辉, 等. 经肝动脉化疗栓塞术联合多纳非尼与替雷利珠单抗治疗中晚期肝癌 34 例[J]. 临床放射学杂志, 2024, 43(3): 443-449.
- [33] 王子龙, 张容亮, 李进涛, 等. 低频低功率聚焦超声辐照造影剂微泡空化效应联合贝伐单抗治疗兔 VX2 肝癌的实验研究[J]. 重庆医学, 2023, 52(7): 970-975.
- [34] 高金平, 朴 瑛, 陈 娟, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂联合贝伐单抗治疗不可切除肝癌的疗效和安全性分析[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(4): 300-306.