

· 临床 ·

## 加味小柴胡汤联合微波消融治疗原发性肝细胞癌的临床疗效

王文英, 张克勤\*, 刘金明, 余海滨, 万萍, 杨文娟, 李丛  
(南昌大学附属感染病医院, 南昌 330029)

**[摘要]** **目的:**观察加味小柴胡汤联合微波消融(MWA)治疗原发性肝细胞癌(HCC)的临床疗效及对肿瘤微环境的影响。**方法:**将128例患者随机分为对照组(64例,脱失2例、剔除2例,完成60例)和观察组(64例,脱失3例、剔除2例,完成59例),两组于MWA术后给予综合治疗措施。对照组,口服鳖甲煎丸,3 g/次,3次/d。观察组,口服加味小柴胡汤,1剂/d。两组均连续治疗3个月。进行治疗前后实体肿瘤大小评价,记录无进展生存期(PFS);检测治疗前后甲胎蛋白异质体(AFP-L3)、脱- $\gamma$ -羧基-凝血酶原(DCP)、高尔基体糖蛋白73(GP73)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平,进行治疗前后体力状况(PS)评分、肝功能评价和肝郁气滞证评分;比较Ⅲ级及以上不良反应的发生率。**结果:**观察组实体肿瘤疗效总有效率为91.53%(54/59),高于对照组的76.67%(46/60),差异具有统计学意义( $\chi^2=4.895, P<0.05$ );观察组PFS为(7.16 $\pm$ 0.95)个月,多于对照组的(6.24 $\pm$ 0.89)个月( $P<0.01$ );观察组中医证候疗效有效率为88.14%(52/59),高于对照组的70.00%(42/60),差异具有统计学意义( $\chi^2=5.897, P<0.05$ ),观察组中医证候显效率为57.63%(34/59),显著高于对照组的31.67%(19/60),差异具有统计学意义( $\chi^2=8.116, P<0.01$ );观察组AFP-L3、DCP、GP73、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、VEGF和MMP-2水平低于对照组( $P<0.01$ );观察组PS评分、肝功能评分和肝郁气滞证积分低于对照组( $P<0.01$ );观察组Ⅲ级及以上不良反应累积发生率为16.95%,低于对照组的33.33%( $\chi^2=4.261, P<0.05$ )。**结论:**原发性肝癌MWA术后给予加味小柴胡汤巩固治疗,可减轻症状和不良反应,改善体力状况和肝功能,调节肿瘤微环境,抑制肿瘤标志物,延长生存期,临床疗效优于鳖甲煎丸,值得临床使用。

**[关键词]** 原发性肝癌; 肝郁气滞证; 加味小柴胡汤; 巩固治疗; 肿瘤微环境

**[中图分类号]** R242;R285.5;R2-031;R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)07-0121-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220794

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220110.1153.004.html>

**[网络出版日期]** 2022-01-10 16:56

## Clinical Study of Jiawei Xiaochaihutang Combined with Microwave Ablation in Treatment of Primary Hepatocellular Carcinoma

WANG Wen-ying, ZHANG Ke-qin\*, LIU Jin-ming, YU Hai-bin, WAN Ping,  
YANG Wen-juan, LI Cong

(Infectious Disease Hospital of Nanchang University, Nanchang 330029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of Jiawei Xiaochaihutang combined with microwave ablation (MWA) in the treatment of primary hepatocellular carcinoma (HCC) and its influence on tumor microenvironment. **Method:** A total of 128 patients were randomly divided into control group (64 cases: 2 cases of dropout, 2 cases of elimination, and 60 cases of completion) and observation group (64 cases: 3 cases of dropout, 2 cases of elimination, and 59 cases of completion). Both groups were given comprehensive treatment after MWA surgery. Patients in control group took Biejiajian Wan orally (3 g/time, 3 times/d), and

**[收稿日期]** 2021-06-22

**[基金项目]** 江西省南昌市科技支撑计划项目(20172228)

**[第一作者]** 王文英, 硕士, 从事脾胃肝胆疾病的中医研究, E-mail: 315709329@qq.com

**[通信作者]** \* 张克勤, 副主任医师, 从事肝脏肿瘤科临床工作, E-mail: 737394596@qq.com

those in observation group took Jiawei Xiaochaihutang (1 dose/d). The treatment lasted for 3 consecutive months. The size of solid tumor before and after treatment was evaluated to record the progression-free survival (PFS). The alpha-fetoprotein-L13 (AFP-L3), des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP), Golgi protein 73 (GP73), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) levels, as well as performance status (PS), liver function and syndrome of liver depression and Qi stagnation scores were also detected before and after treatment. In addition, the incidence of side effects of grade III and above was compared. **Result:** The total effective rate of solid tumor in observation group was 91.53% (54/59), higher than that (76.67%, 46/60) in control group ( $\chi^2=4.895, P<0.05$ ). The PFS in observation group was (7.16 $\pm$ 0.95) months, longer than that (6.24 $\pm$ 0.89 months) in control group ( $P<0.01$ ). The effective rate of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome in observation and control groups were 88.14% (52/59) and 70.00% (42/60), respectively ( $\chi^2=5.897, P<0.05$ ). The observation group (57.63%, 34/59) had higher marked effective rate of TCM syndrome than control group (31.67%, 19/60) ( $\chi^2=8.116, P<0.01$ ). The AFP-L3, DCP, GP73, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , VEGF and MMP-2 levels and the PS, liver function and syndrome of liver depression and Qi stagnation scores in observation group were lower than those in control group (both  $P<0.01$ ). The cumulative incidence of side effects of grade III and above in observation and control groups was 16.95% and 33.33%, respectively ( $\chi^2=4.261, P<0.05$ ). **Conclusion:** Consolidation treatment of HCC after MWA surgery with Jiawei Xiaochaihutang relieved symptoms and side effects, improved PS and liver function, regulated tumor microenvironment, inhibited tumor markers and prolonged survival time. The clinical effect was better than that of Biejia decoction pill, and thus it was worthy of clinical use.

**[Keywords]** primary hepatocellular carcinoma (HCC); syndrome of liver depression and Qi stagnation; Jiawei Xiaochaihutang; consolidation treatment; tumor microenvironment

原发性肝细胞癌(HCC)是我国第4位常见恶性肿瘤及第2位肿瘤致死病因,虽然近来HCC的年龄调整发病率呈逐年下降趋势,但肝癌所导致的疾病负担仍呈上升趋势,患者5年生存率无显著性提高,对我国人民的健康造成了极大威胁<sup>[1-2]</sup>。由于多数HCC患者合并肝硬化或发现时已经达中晚期,失去了根治手术的机会,因此多数患者以局部消融治疗,其中微波消融(MWA)具有创伤小、消融效率高、消融时间短、疗效确切、对肝功能损伤小等诸多优点,但现有措施难以有效控制肿瘤扩散,长期生存率和复发率依然困扰临床,因此,HCC治疗需要多种治疗方法、多个学科共同参与,以期进一步提高治疗的效果<sup>[1,3-4]</sup>。

本病属于中医积聚、癥瘕、胁痛等范畴,为本虚标实之证,中医药治疗HCC取得了一定的成就,表现在可抑制肝癌细胞增殖、诱导细胞凋亡与自噬作用、抑制侵袭和转移、调节免疫功能、增效减毒和逆转耐药等方面<sup>[5]</sup>。笔者认为HCC病位在肝,多因饮食、情志、邪毒内犯,使肝失疏泄,肝脾受损,气机阻滞,血行不畅,邪毒、湿热、痰浊、瘀血互结于肝络,肝府失调,日久聚而成积<sup>[6]</sup>。国医大师刘嘉湘教授

也认为HCC病机关键为少阳枢机不利,运用疏利少阳法,顺从肝性,以小柴胡汤加减,使其条达舒畅,从而达到消散癌肿的目的<sup>[7]</sup>。小柴胡汤是和解少阳的代表方,出于张仲景的《伤寒论》,药理研究证实其方中的多成分可通过多靶点、多通路协同作用起到抗肝癌的作用<sup>[8-9]</sup>,但目前研究多限于实验研究和名中医经验,鲜见临床研究。近来中医药在微创消融的围微创治疗阶段和微创治疗后的巩固治疗方面均取得明显优势,成为研究的热点<sup>[10]</sup>。本研究课题团队基于HCC病机特点,以加味小柴胡汤用于HCC微波消融后的巩固治疗,取得了较好的临床疗效,现总结如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 研究经南昌大学附属感染病医院伦理委员批准(BF201811025-03)。本研究共筛选了本院肝脏肿瘤科住院部2019年2月至2020年10月的128例符合要求的患者作为研究对象。采用随机数字表分为两组。对照组,64例,男43例,女21例;年龄48~74岁,平均(59.73 $\pm$ 8.15)岁;肝功能情况,Child-Pugh A级19例,Child-Pugh B级45例;中国肝癌的分期(CNLC),I a期19例,I b期15例,

II a期17例, II b期13例。观察组,64例,男44例,女20例;年龄46~71岁,平均(58.41±7.88)岁;肝功能情况, Child-Pugh A级24例, Child-Pugh B级40例; CNLC, I a期18例, I b期17例, II a期14例, II b期15例。对照组脱落、失访2例,剔除2例,完成60例,观察组脱落、失访3例,剔除2例,完成59例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义,资料具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 HCC诊断标准** 参考《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》<sup>[11]</sup>,根据临床症状、体征,影像学[动态增强计算机断层扫描(CT)和多模态磁共振成像(MRI)扫描]检查发现肝占位性病变、血清甲胎蛋白(AFP)持续升高,或经细胞学或病理学检查确诊。

**1.2.2 肝郁气滞证诊断标准** 参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[12]</sup>,胁肋/胃脘胀痛,走窜疼痛,或胁肋部刺痛,腹胀,脘闷暖气,情绪抑郁或急躁易怒,善太息,倦怠乏力,便溏不爽,食少纳呆,舌质淡暗,苔白,脉弦涩。

**1.3 纳入标准** ①所有患者均经细胞学或病理学检查诊断为HCC,且为I a、I b、II a和II b期患者;②肝功能分级为Child-Pugh A/B级者;③无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移;④不宜或拒绝手术治疗,愿意行MWA治疗,术后病程在1周内;⑤符合肝郁气滞证辨证;⑥年龄45~75岁,性别不限;⑦同意本研究治疗方案,愿意配合治疗,并取得书面知情同意书者。

**1.4 排除标准** ①肝内胆管癌(ICC),或HCC合并ICC者,继发性肝癌;②Child-Pugh C级,合并严重肾功能不全,心肺功能不全者;③合并凝血机制异常,发热,严重腹水者、肝性脑病者;④合并其他肿瘤、精神病患者;⑤沟通或认知功能障碍者;⑥严重过敏体质,对本研究已知药物成分过敏者;⑦同期合并其他治疗措施,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** MWA治疗后常规给予保肝、抗病毒、营养支持、抑酸护胃及补液等综合措施。

**1.5.1 对照组** 口服鳖甲煎丸(国药集团中联药业有限公司,国药准字Z42020772,3 g/袋),3 g/次,3次/d。连续治疗3个月。

**1.5.2 观察组** 口服加味小柴胡汤,药物组成为柴胡15 g、黄芩10 g、半枝莲15 g、人参10 g、清半夏12 g、炙甘草10 g、生姜5 g、大枣10 g、郁金10 g、莪术10 g、黄芪30 g、白术15 g、鳖甲20 g、土鳖虫10 g、佛手10 g。随证加减,疼痛明显加姜黄、延胡索、三

棱各10 g;情绪抑郁或急躁易怒,善太息加八月札、绿萼梅、枳壳各10 g;倦怠乏力,便溏不爽,食少纳呆加茯苓、鸡内金、炒谷芽各15 g。饮片为本院中药房提供,并经殷娟娟中药师鉴定为正品,1剂/d,采用华东源医疗公司YJZ20-GL型智能煎药机统一煎煮,每剂取药液约300 mL,分2袋真空包装,分早晚饭后30 min服用。每周辨证处方,连续治疗3个月。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 主要结局指标** ①实体肿瘤疗效<sup>[11]</sup>,以MRI进行检查,评价实体肿瘤大小、消失情况等。②无进展生存期(PFS),所有病例进行随访,记录肿瘤发生任何方面进展或死亡的时间。

**1.6.2 次要结局指标** ①血清肿瘤标志物,甲胎蛋白异质体(AFP-L3)、脱- $\gamma$ -羧基-凝血酶原(DCP)、高尔基体糖蛋白73(GP73),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由北京科美生物有限公司提供,批号分别为J20371、S91061、A192082,治疗前后各检测1次。②体力状况(PS)评分,采用美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分方法<sup>[10]</sup>,将患者的活动状态分为0~5级,分别记0~5分,评分越高表示一般健康状况和对治疗耐受能力越差,治疗前后各评价1次。③肝功能评价,采用Child-Pugh改良分级法<sup>[10]</sup>,对肝性脑病、腹水、血清胆红素、血清白蛋白、凝血酶原时间5项分别进行(1~3分)评分,A级为5~6分;B级为7~9分;C级为10~15分。治疗前后各评价1次。④肝郁气滞证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[12]</sup>,各症状按无、轻、中、重分别记0、2、4、6分,各症状评分相加为肝郁气滞证积分。治疗前后各评价1次。⑤肿瘤微环境,采用酶联免疫吸附法检测治疗前后血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶-2(MMP-2),武汉赛培生物公司试剂盒(批号分别为A210245、T6087、D5293、S46217)。⑥不良反应,采用世界卫生组织(WHO)抗癌药物毒副反应分级标准<sup>[10]</sup>,对肾、骨髓抑制、周围神经毒性、消化道等各系统不良反应进行评价,比较III级及以上毒副反应的发生率。

**1.7 疗效标准** ①实体肿瘤疗效标准如下<sup>[11]</sup>。完全缓解(CR),靶病灶动脉期强化消失;部分缓解(PR),目标病灶的长径总和减少 $\geq 30\%$ ;疾病稳定(SD),变化介于PR和PD之间;疾病进展(PD),目标病灶的长径总和增加 $\geq 20\%$ ,并且长径总和增加的绝对值 $\geq 5$  mm,或出现新的病灶。有效率=(CR+PR)/病例数 $\times 100\%$ 。②中医证候疗效标准<sup>[12]</sup>,采用

尼莫地平法,疗效指数=(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前得分×100%。显效,疗效指数≥70%;改善,30%≤疗效指数<70%;无效,疗效指数<30%。有效率=(显效+改善)/病例数×100%。

**1.8 统计学处理** 统计分析软件采用SPSS 22.0,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用

$t$ 检验,均以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者实体肿瘤疗效比较** 治疗后,观察组实体肿瘤疗效总有效率为91.53%(54/59),高于对照组的76.67%(46/60),差异有统计学意义( $\chi^2=4.895, P<0.05$ ),见表1。

表1 两组患者实体肿瘤疗效比较

Table 1 Comparison of the curative effect of solid tumors in two groups

例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR有效率
对照组	60	15(25.00)	31(51.67)	10(16.67)	4(6.67)	46(76.67)
观察组	59	22(37.28)	32(54.24)	4(6.78)	1(1.69)	54(91.53) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ (表6同)

**2.2 两组患者PFS比较** 观察组PFS为(7.16±0.95)个月,多于对照组的(6.24±0.89)个月( $P<0.01$ )。

**2.3 两组患者中医证候疗效比较** 治疗后,观察组中医证候疗效有效率为88.14%(52/59),高于对照组的70.00%(42/60),差异有统计学意义( $\chi^2=5.897, P<0.05$ );观察组中医证候显效率为57.63%(34/59),显著高于对照组的31.67%(19/60),差异有统计学意义( $\chi^2=8.116, P<0.01$ ),见表2。

**2.4 两组患者治疗前后AFP-L3、DCP和GP73水平比较** 与本组治疗前比较,两组AFP-L3、DCP和

表2 两组患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of curative effect of traditional Chinese medicine syndromes in two groups

例(%)

组别	例数	显效	改善	无效	有效率
对照组	60	19(31.67)	23(38.33)	18(30.00)	42(70.00)
观察组	59	34(57.63) <sup>2)</sup>	18(30.51)	7(11.86)	52(88.14) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.05, ^2)$  $P<0.01$

GP73水平均降低( $P<0.01$ );治疗后与对照组比较,观察组AFP-L3、DCP和GP73水平更低,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表3。

表3 两组患者治疗前后AFP-L3、DCP和GP73水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of AFP-L3, DCP and GP73 levels before and after treatment in two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	AFP-L3	DCP	GP73
对照组	60	治疗前	315.56±42.39	98.22±13.14	219.68±33.75
		治疗后	92.63±15.71 <sup>1)</sup>	56.36±8.97 <sup>1)</sup>	84.26±11.64 <sup>1)</sup>
观察组	59	治疗前	320.49±45.14	96.59±14.32	22.93±35.08
		治疗后	61.28±10.53 <sup>1,2)</sup>	40.92±6.20 <sup>1,2)</sup>	51.47±7.85 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P<0.01$ (表4和表5同)

**2.5 两组患者治疗前后PS评分、肝功能评分和肝郁气滞证积分比较** 与本组治疗前比较,两组PS评分、肝功能评分和肝郁气滞证积分均降低( $P<0.01$ );

与对照组治疗后比较,观察组PS评分、肝功能评分和肝郁气滞证积分更低,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表4。

表4 两组患者治疗前后PS评分、肝功能评分和肝郁气滞证积分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of PS score, liver function score and liver-Qi stagnation syndrome score before and after treatment in two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

分

组别	例数	时间	PS评分	肝功能评分	肝郁气滞证积分
对照组	60	治疗前	1.77±0.25	7.45±1.14	21.37±3.29
		治疗后	1.09±0.21 <sup>1)</sup>	6.46±0.95 <sup>1)</sup>	13.79±1.85 <sup>1)</sup>
观察组	59	治疗前	1.74±0.23	7.53±1.07	21.84±3.14
		治疗后	0.65±0.13 <sup>1,2)</sup>	5.62±0.83 <sup>1,2)</sup>	6.58±1.02 <sup>1,2)</sup>

2.6 两组患者治疗前后 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、VEGF 和 MMP-2 水平比较 与本组治疗前比较,两组 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、VEGF 和 MMP-2 水平均降低 ( $P <$

0.01);与对照组治疗后比较,观察组 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、VEGF 和 MMP-2 水平更低,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、VEGF 和 MMP-2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , VEGF and MMP-2 levels before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	TGF- $\beta$ / $\mu$ g·L <sup>-1</sup>	VEGF/ng·L <sup>-1</sup>	MMP-2/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>
对照组	60	治疗前	45.19 $\pm$ 6.36	44.06 $\pm$ 5.81	48.95 $\pm$ 6.37	86.19 $\pm$ 12.45
		治疗后	29.62 $\pm$ 3.13 <sup>1)</sup>	32.54 $\pm$ 4.76 <sup>1)</sup>	35.28 $\pm$ 4.50 <sup>1)</sup>	60.31 $\pm$ 7.92 <sup>1)</sup>
观察组	59	治疗前	46.08 $\pm$ 6.24	44.69 $\pm$ 5.73	50.12 $\pm$ 6.79	85.46 $\pm$ 11.53
		治疗后	22.70 $\pm$ 2.81 <sup>1,2)</sup>	25.62 $\pm$ 3.34 <sup>1,2)</sup>	27.37 $\pm$ 3.65 <sup>1,2)</sup>	48.82 $\pm$ 6.21 <sup>1,2)</sup>

2.7 两组Ⅲ级及以上不良反应发生情况比较 观察组Ⅲ级及以上不良反应累积发生率为 16.95%,低

于对照组的 33.33%,差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.261$ ,  $P < 0.05$ ),见表 6。

表 6 两组患者Ⅲ级及以上不良反应发生情况比较

Table 6 Comparison of the occurrence of side effects of grade Ⅲ and above in two groups

例(%)

组别	例数	肾功能损伤	周围神经症状	消化道症状	骨髓抑制	累积发生
对照组	60	3(5.00)	3(5.00)	8(13.33)	6(10.00)	20(33.33)
观察组	59	2(3.39)	2(3.39)	3(5.08)	3(5.08)	10(16.95) <sup>1)</sup>

### 3 讨论

局部消融基于医学影像技术的引导对肿瘤靶向定位,采用物理或化学的方法直接杀灭肿瘤组织,是 HCC 临床常用的替代治疗方案,具有相当大的治疗优势,MWA 是其中常用手段之一<sup>[1]</sup>。多学科融合是治疗 HCC 的趋势,中西医临床协作的肝癌防治体系正在形成,并制定了《原发性肝癌微创消融联合中医诊疗专家共识》<sup>[10]</sup>,充分肯定了中医药在围微创治疗阶段和微创治疗后巩固阶段的治疗优势。

中医认为“少阳为枢”,指少阳经脉如枢机般调节太阳、阳明表里阳气的正常出入运转,通过肝胆疏泄之气的斡旋,全身脏腑阴阳气血流传输布,三焦气道得以畅达<sup>[13]</sup>。若少阳受邪,枢机不利,阴阳失和,肝失疏泄,气机升降出入紊乱,三焦通道不畅,脾胃升降失常,血瘀、痰浊、湿热内生,邪毒内结,日久成积,从而衍生肝癌<sup>[7]</sup>。肝体阴而用阳,主疏泄,调畅气机,喜条达,以气为用,若饮食、情志、邪毒等使肝体失养,肝用失常,则肝失疏泄、郁滞化火、刑金乘土、邪毒内生,聚而成积<sup>[14]</sup>。故国医大师刘嘉湘教授指出少阳枢机在肝癌的发生发展变化中有着重要的枢纽作用,治疗关键是疏利少阳枢机,枢机利则百气转,以调畅少阳枢机为基本,可使得气机畅、三焦通、湿热清、瘀血去,正气来复,则癌肿自消<sup>[7,15]</sup>。

加味小柴胡汤中以柴胡疏肝解郁、和解少阳、清透少阳之邪,黄芩清泄少阳半里之热毒,生姜、清半夏和胃降逆、燥湿化痰,姜、枣合用调和营卫,人参大补元气、生津养血、补脾益肺,炙甘草补脾益气,黄芪补气升阳、生津养血,白术健脾益气化湿,半枝莲清热解毒化瘀,佛手疏肝理气、和胃止痛、燥湿化痰,郁金行气解郁、活血止痛,莪术行气破血、消积止痛,土鳖虫破血逐瘀,鳖甲软坚散结。全方标本兼顾,共奏和解少阳、疏肝健脾、理气止痛、活血软坚、清热解毒、燥湿化痰之功。

鳖甲煎丸具有活血化瘀,软坚散结之功,临床用于肝癌等肿瘤辅助治疗,是 HCC 较公认的辅助治疗药<sup>[16]</sup>,因此本研究选择鳖甲煎丸作为对照药。本组资料显示治疗后观察组实体肿瘤疗效总有效率、中医证候疗效有效率和显效率高于对照组,PFS 长于对照组,PS 评分、肝功能评分和肝郁气滞证积分低于对照组,Ⅲ级及以上毒副反应累积发生率低于对照组,结果表明加味小柴胡汤联合 MWA 治疗 HCC 可减轻症状和毒副反应,改善体力状况和肝功能,临床疗效优于鳖甲煎丸。

监测血清肿瘤标志物有助于对治疗效果与预后的进行判断。AFP-L3 是肝癌细胞特异甲胎蛋白,具有较高的特异性,除了用于 HCC 诊断外,也是 HCC 预后判断重要标志物<sup>[17]</sup>。DCP 与 HCC 发生、发展、浸润和转移等密切相关,对于肝癌预后判断

有较高的临床价值<sup>[18]</sup>。GP73是一种高尔基体Ⅱ型跨膜蛋白,在毒性干细胞中呈高表达状态,与HCC诊断、预后密切相关<sup>[18]</sup>。本研究显示治疗后观察组AFP-13、DCP和GP73水平低于对照组,结果提示了加味小柴胡汤可抑制AFP-L3等肿瘤标志物的表达,稳定了病情,有助于预后的改善。

调节肿瘤微环境成为抗肿瘤治疗的研究热点之一。TNF- $\alpha$ 具有较强促炎作用,可刺激其他炎症因子释放,加剧炎症反应,促使肿瘤恶化;VEGF是促血管生成因子,可促进内皮增殖、迁移、侵袭信号途径的激活,是肿瘤生长和转移重要因子;TGF- $\beta$ 在肝癌进程中具有双重的生物效应,在肿瘤进展中可上调VEGF等表达,诱导MMP-2等产生,促进了肿瘤间质血管的新生和肿瘤侵袭,MMP-2具有促进血管内皮基膜降解的酶系,其表达水平上调能促进肿瘤新生血管生成,与肿瘤的侵袭、转移等密切相关<sup>[19-20]</sup>。本组结果显示治疗后观察组TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、VEGF和MMP-2水平低于对照组,结果提示了加味小柴胡汤能调节肿瘤微环境,调控细胞因子表达,抑制肝癌细胞增殖,阻滞肝癌生长。

综上所述,在原发性肝癌MWA术后给予加味小柴胡汤巩固治疗,可减轻症状和毒副作用,改善体力状况和肝功能,调节肿瘤微环境,抑制肿瘤标志物,延长生存期,临床疗效优于鳖甲煎丸,值得临床使用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] 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]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 112-128.

[2] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020版)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(1): 12-29.

[3] 张昊, 孙元栋, 韩建军. 热消融对原发性肝癌患者免疫功能影响研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(23): 1681-1686.

[4] 郭若闻, 杨森, 曹林, 等. 原发性肝癌的中西医结合治疗进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(6): 573-576.

[5] 徐菲, 曾杨丽, 李娟, 等. 中药复方防治肝癌作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 196-204.

[6] 林丽珠, 肖志伟, 黄学武, 等. 原发性肝癌中西医结合诊疗实践回眸[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(1): 5-9.

[7] 惠登城, 孙明瑜, 刘嘉湘. 刘嘉湘运用疏利少阳法治疗肝癌经验[J]. 国医论坛, 2021, 36(2): 56-58.

[8] 翟玉莹, 赵怡, 项荣武, 等. 基于加权网络药理学的小柴胡汤抗肝癌作用机制研究[J]. 中国药物化学杂志, 2020, 30(11): 658-668.

[9] 钱晓涛, 张媛媛. 基于网络药理学研究小柴胡汤治疗肝癌的机制[J]. 淮海医药, 2021, 39(1): 57-63.

[10] 龙江, 高宠. 原发性肝癌微创消融联合中医治疗专家共识[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2021, 9(1): 9-19.

[11] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12): 886-895.

[12] 郑筱萸. 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: 208-215.

[13] 姚嘉良, 刘海涛, 赵外荣, 等. 从少阳为枢论治肝癌合并抑郁[J]. 中医学报, 2021, 36(2): 289-292.

[14] 徐樱, 翟昌明, 黄一茜, 等. 徐书运用经方治疗原发性肝癌经验[J]. 四川中医, 2019, 37(3): 13-15.

[15] 郭文海, 张炯善, 黎少东, 等. 肝癌从少阳论治[J]. 中医学报, 2017, 32(9): 1580-1582.

[16] 彭涛. 鳖甲煎丸在肝癌治疗中的临床应用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(6): 481-483.

[17] 龙静, 刘洁玲, 韩朝辉, 等. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体与TNF- $\alpha$ 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用及其临床价值[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2021, 42(3): 418-422.

[18] 吴晓英. 血清甲胎蛋白 高尔基体糖蛋白 73 与去 r-羧基凝血酶原三项联合检测在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(5): 824-825.

[19] 刘康, 范小宇, 彭力. 基于TGF- $\beta$ /Smad信号通路探讨扶正解毒散结方对原发性肝癌患者细胞免疫状态、肿瘤微环境的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(5): 330-335, 341.

[20] 时克, 黄云义, 侯杰, 等. 扶正解毒方药调节肝癌微环境作用机制研究进展[J]. 北京中医药, 2020, 39(12): 1321-1323.

[责任编辑 王鑫]