

· 论著 ·

五禽戏联合仑伐替尼对晚期肝恶性肿瘤患者治疗疗效及免疫功能影响*

石馨¹ 石玲^{2,*} 梅耀国¹ 张宇¹ 吴锦瑜¹

1.九江市第一人民医院肝病科(江西九江332000)

2.九江市第一人民医院肿瘤科(江西九江332000)

【摘要】目的 研究五禽戏联合仑伐替尼对晚期肝恶性肿瘤患者诊治效果及免疫功能影响。**方法** 临床研究对象选择2018.06~2022.06在我科进行晚期肝癌诊治的患者60例,按照随机排列法将其分为试验组和对照组,每组各30例。对照组患者使用仑伐替尼进行诊治,试验组患者在对照组基础上联合使用五禽戏进行诊治,观察两组患者淋巴细胞亚群、生活质量、肿瘤标志物、不良反应以诊治效果,并进行分析。**结果** 试验组患者诊治后CD4和CD4/CD8值及NK细胞活性高于诊治前,对照组较治疗前明显下降,且试验组淋巴细胞亚群相对于对照组更高;试验组患者卡氏功能状态(KPS)评分总有效率(90.00%)相对于对照组(63.33%)更高($P<0.05$);诊治前两组患者甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9(CA199)及肿瘤大小基本相同($P>0.05$),诊治后试验组各项肿瘤标志物指标及肿瘤直径相对于对照组更低($P<0.05$);试验组不良反应总发生率(16.67%)相对于对照组(50.00%)更低($P<0.05$);试验组患者诊治总有效率(96.67%)相对于对照组(80.00%)更高($P<0.05$)。**结论** 针对晚期肝恶性肿瘤患者采取仑伐替尼联合五禽戏进行诊治,有利于改善患者淋巴细胞亚群情况、提高患者生活质量、改善患者肿瘤标志物指标、减少患者不良反应发生以及提高患者整体诊治有效率,具有临床应用价值,提倡推广使用。

【关键词】五禽戏;仑伐替尼;晚期肝恶性肿瘤;免疫功能

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

【基金课题】江西省中医药管理局科技计划(2022A042)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.2.039

Treatment Effect and Immune Function of Wuqinxi and Lunavatinib in Patients with Advanced Liver Malignancy Influence*

SHI Qing¹, SHI Ling^{2,*}, MEI Yao-guo¹, ZHANG Yu¹, WU Jin-yu¹.

1.Department of Hepatology, First People's Hospital of Jiujiang City, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China

2.Department of Oncology, First People's Hospital of Jiujiang City, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China

Abstract: Objective To study the effect of wuqinxi and lunavatinib on immune function in patients with advanced liver malignancy. **Methods** The clinical research subjects selected 60 patients with diagnosis and treatment of advanced liver cancer in our department from 2018 to 2022, and they were divided into test group and control group according to the random arrangement table method, with 30 cases in each group. Patients in the control group used lunavatinib for diagnosis and treatment, and patients in the test group used wuqinxi on the basis of the control group. The lymphocyte subsets, quality of life, tumor markers and adverse reactions of the patients in the two groups were observed, and the diagnosis and treatment effect was analyzed. **Results** The values of CD4 and CD4 / CD8 and NK cell activity were higher after the previous treatment of the test group, and the control group had higher functional status (KPS) score total effective rate(90.00%) higher than the control group (63.33%) ($P<0.05$); alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), sugar antigen 19-9 (CA199) and the tumor size was basically the same ($P>0.05$), and the tumor marker index and tumor diameter of the test group after diagnosis and treatment were lower than that of the control group ($P<0.05$); The overall incidence of adverse reactions (16.67%) was lower than the control group (50.00%) ($P<0.05$), and the overall response rate (96.67%) was higher than the control group (80.00%) ($P<0.05$). **Conclusion** For advanced liver malignancy patients take wuqinxi, is helpful to improve lymphocyte subgroup in patients, improve the quality of life, improve patients tumor marker index, reduce adverse reactions in patients and improve the overall diagnosis and treatment of patients, has clinical application value, advocate the use.

Keywords: Wuqinxi; Lunavatinib; Advanced Liver Malignancy; Immune Function

晚期肝恶性肿瘤又称为“肝癌晚期”,肝癌主要分为两种,原发性肝癌和继发性肝癌^[1]。继发性肝癌为转移性肝癌,是患者身体由于其他器官起源的恶性肿瘤发生扩散或转移。而原发性肝癌是指患者肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤^[2]。有数据显示^[3],原发性肝癌中肝细胞性肝癌为主要类型,大约占85%~90%,且其5年生存率大约为5%~30%。早期肝癌无显著症状难以察觉,发现已经是中晚期,对患者日常生活甚至生命造成严重影响,因此,采取合理有效方式进行诊治十分重要。仑伐替尼是一种酪氨酸激酶受体抑制剂,可以抑制患者血管内皮生长因子受体、抑制其他肿瘤病理生理性血管生成、抑制肿瘤生长及病情发展,是晚期肝癌患者诊治常规方案,具有一定程度诊治效果,但仑伐替尼具有一定程度副作用,会造成患者肝肾功能受损、胃肠道损伤及机体免疫系统损伤等,诊治效果不理想^[4]。中医认为,晚期肝癌为正气衰竭导致患者消瘦、精神状态差,因此认为应当以扶正为主进行诊治,并提出使用五禽戏进行诊治^[5]。五禽戏是

神医华佗按照“虎、鹿、熊、猿、鸟”日常活动进行模仿健身运动,可以让患者机体气贯通全身,调整气血舒畅以及改善患者肝肾功能等^[6]。但临床针对五禽戏与晚期肝癌诊治研究较少,因此本研究选取我科60例晚期肝癌患者展开研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象选择2018.06~2022.06在我科进行晚期肝癌诊治的患者60例,按照随机排列法将其分为试验组和对照组,每组各30例。两组患者性别、年龄及病程基本相同($P>0.05$),具有可比性,见表1。

纳入标准: 通过病理及免疫组化确诊为肝癌晚期者;预计生存期>3个月;年龄18~75岁;上报至九江市伦理委员会并通过批准;临床资料完整;存在可测量病灶;ECOG评分0~2分;患者及其家属知情同意并签订同意书。**排除标准:** 合并心、肾等严重脏器障碍者;ECOG评分>2分;合并其他恶性肿瘤者;对本研究药

【第一作者】石馨,男,主治医师,主要研究方向:肿瘤疾病诊治研究。E-mail: 6583227@qq.com

【通讯作者】石玲,女,主治医师,主要研究方向:肿瘤研究。E-mail: juanlin201802@sina.com

物存在禁忌者；合并患有精神系统疾病或认知障碍，无法主动配合者。

1.2 方法 对照组患者使用仑伐替尼(生产厂家: 卫材(中国)药业有限公司; 规格: 4mg, 批号: 进口药品注册标准JX20180063)进行诊治, 每天服用一次, 每次12mg(体重 \geq 60kg)或8mg(体重 $<$ 60kg)。

试验组患者在对照组基础上进行五禽戏锻炼具体操作如下: 练习1套五禽戏的总时间为13分钟左右, 计算靶心率时间, 正常情况男性9分钟, 女性10分钟。按照五禽戏标准, 做到神形兼备, 动作柔和、协调、循序渐进, 并根据患者实际情况, 对运动量进行实时调整。锻炼频次: 起势-虎戏-鹿戏-熊戏-猿戏-鸟戏-引气归元收工为一次, 从患者首次进行化疗开始, 持续21天。每次练习2~3遍, 时间控制在大约30~39分钟, 每周5次。锻炼时注重防寒保暖, 不可饮食过度。

1.3 观察指标 (1)采用免疫荧光法, 对患者诊治前后淋巴细胞亚群(CD4、CD8、CD4/CD8及NK淋巴细胞)进行检测, 并进行对比分析。(2)使用卡氏功能状态(KPS)^[7]评分对两组患者体力情况进行评分, 满分100, 分值越高表明患者体力越强, 化疗耐受能力越大。分为: ①诊治后比诊治前提高20以上分为显效; ②诊治后比诊治前提高10以上分为有效; ③诊治后比诊治前提高10分以内或未改变为稳定; ④诊治后比诊治前下降为无效。(3)使用全自动电化学发光免疫分析仪对患者肿瘤标志物: 甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9(CA199)指标进行检测; 对患者诊治前后肿瘤直径进行检测对比。(4)观察两组患者不良反应恶心、呕吐、血压波动、发热及腹泻等情况。(5)根据患者肿瘤标志物水平及肿瘤直径, 对患者临床诊治效果进行评估, 分为①显效肿瘤标志物水平降至正常水平且可见肿瘤病完全消失, 持续4周以上; ②有效: 肿瘤标志物下降至诊治前一半, 肿瘤病灶最大直径与最大垂直横径乘积缩小50%以上; ③无效: 肿瘤标志物下降与诊治前无

明显差异, 肿瘤直径无显著缩短。总有效率=(显效+有效)/总例数 \times 100%。

1.4 统计学处理 统计学分析, 使用SPSS 21.0统计软件进行数据分析, 计数资料, 以[n(%)]表示, 使用 χ^2 检验进行比较; 计量资料, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用t检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴细胞亚群对比 试验组患者诊治后CD4和CD4/CD8值及NK细胞活性高于诊治前, 对照组较治疗前明显下降, 且试验组淋巴细胞亚群相对于对照组更高($P < 0.05$), 见表2。

2.2 KPS评分对比 试验组患者KPS评分总有效率(90.00%)相对于对照组(63.33%)更高($P < 0.05$), 见表3。

2.3 肿瘤标志物、肿瘤大小对比 诊治前两组患者AFP、CEA及CA199及肿瘤大小基本相同($P > 0.05$), 诊治后试验组各项肿瘤标志物指标及肿瘤直径相对于对照组更低($P < 0.05$), 见表4。

2.4 不良反应对比 试验组不良反应总发生率(16.67%)相对于对照组(50.00%)更低($P < 0.05$), 见表5。

2.5 诊治效果对比 试验组患者诊治总有效率(96.67%)相对于对照组(80.00%)更高($P < 0.05$), 见表6。

表1 病人一般资料对比

组别	n	性别(n%)		平均年龄(岁)	平均病程(月)
		男	女		
试验组	30	21(70.00)	9(30.00)	43.25 \pm 4.35	2.15 \pm 0.12
对照组	30	22(73.33)	8(26.67)	45.22 \pm 4.52	2.10 \pm 0.15
χ^2/t	-	0.082	1.720	1.426	
P	-	0.775	0.091	0.159	

表2 淋巴细胞亚群对比

组别	n	CD4(%)		CD8(%)		CD4/CD8		NK活性	
		诊治前	诊治后	诊治前	诊治后	诊治前	诊治后	诊治前	诊治后
试验组	30	27.66 \pm 2.75	33.36 \pm 3.22	19.71 \pm 1.97	19.12 \pm 2.12	1.48 \pm 0.14	1.67 \pm 0.16	25.19 \pm 1.22	22.22 \pm 1.02
对照组	30	29.43 \pm 2.55	25.91 \pm 2.55	18.21 \pm 1.82	18.95 \pm 1.95	1.61 \pm 0.16	1.03 \pm 0.11	24.79 \pm 1.25	21.36 \pm 1.11
t	-	0.144	14.610	0.042	13.471	0.079	7.930	0.931	9.340
P	-	0.886	0.001	0.966	0.001	0.937	0.001	0.356	0.001

表3 KPS评分对比(n%)

组别	n	无效	稳定	有效	显效	总有效率
试验组	30	1	2	7	20	27(90.00)
对照组	30	5	6	6	13	19(63.33)
χ^2	-	-	-	-	-	5.963
P	-	-	-	-	-	0.015

表5 不良反应对比(n%)

组别	n	恶心	呕吐	血压波动	腹泻	发热	总发生率
试验组	30	2(6.67)	1(3.33)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)	5(16.67)
对照组	30	6(20.00)	3(10.00)	1(3.33)	2(6.67)	3(10.00)	15(50.00)
χ^2	-	-	-	-	-	-	7.500
P	-	-	-	-	-	-	0.006

表4 肿瘤标志物对比、肿瘤大小

组别	n	AFP(IU/ml)		CEA(ng/ml)		CA199(U/ml)		肿瘤直径(cm)	
		诊治前	诊治后	诊治前	诊治后	诊治前	诊治后	诊治前	诊治后
试验组	30	52.42 \pm 5.12	13.52 \pm 1.13	8.45 \pm 1.25	3.42 \pm 0.58	76.22 \pm 7.33	21.12 \pm 2.12	6.25 \pm 0.65	3.55 \pm 0.22
对照组	30	51.62 \pm 5.16	30.45 \pm 3.21	8.33 \pm 1.56	6.75 \pm 1.22	75.15 \pm 7.25	45.26 \pm 4.33	6.22 \pm 0.62	5.01 \pm 0.22
t	-	0.274	12.125	0.747	15.128	0.547	17.388	0.770	10.097
P	-	0.785	0.038	0.458	0.001	0.587	0.001	0.443	0.001

表6 诊治效果对比(n%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
试验组	30	7(23.33)	22(73.33)	1(3.33)	29(96.67)
对照组	30	9(30.00)	15(50.00)	6(20.00)	24(80.00)
χ^2	-	-	-	-	4.043
P	-	-	-	-	0.044

3 讨论

肝癌是一种发生在患者肝脏的恶性肿瘤，目前肝癌具体病因及发病机制尚不明确，但有学者认为，肝癌与患者饮酒、病毒性肝炎、食物及饮水及遗传等多种因素相关^[8-9]。虽然此类危险因素明确，但导致正常肝细胞癌变确切原因尚不清楚。有研究数据表明^[10]，2015年我国恶性肿瘤中肝癌新发病例37万，位居恶性肿瘤第4位，死亡病例32.6万，位居恶性肿瘤第二位。且临床表明^[11]，肝癌多发于男性患者，2015年肝癌发病率位居男性第3位，死亡率位居男性第2位，具有发病率高、死亡率高等特点。早期肝癌具有较强隐匿性，表现不显著，肝癌早期可能会产生食欲下降、腹胀、恶心、腹泻等不显著症状，难以被发现，待发现时病情已发展成中晚期^[12]。随着病情发展，患者会出现右上腹或中上腹持续疼痛、消化道系统障碍、发热、腹水及引发其他疾病，最后甚至造成患者死亡^[13]。晚期肝癌对患者身心健康，甚至生命安全，造成严重危害，因此，采取科学有效诊治方式十分重要。临床上常规使用仑伐替尼在晚期肝癌诊治具有一定程度效果，有效对激酶及肿瘤血管生成致病起到抑制作用，但由于长期服用该药物，会造成患者肾等脏器造成损伤等，诊治效果不理想^[14]。

中医认为，晚期肝癌为正气衰竭造成，因此诊治以扶正气为主。研究可知^[15]，五禽戏通过模仿“虎、鹿、熊、猿、鸟”形态进行锻炼，从而使机体气贯通全身，活络通气，调整血流畅通及改善内脏功能，对肝癌晚期患者具有较高诊治效果。肝癌晚期本研究可知，试验组患者诊治后CD4和CD4/CD8值及NK细胞活性高于诊治前，对照组较治疗前明显下降，且试验组淋巴细胞亚群相对于对照组更高($P>0.05$)；诊治前两组患者AFP、CEA及CA199及肿瘤大小基本相同($P>0.05$)，诊治后试验组各项肿瘤标志物指标及肿瘤直径相对于对照组更低($P<0.05$)。该研究数据表明，试验组相对于对照组患者，其淋巴细胞亚群水平提高。淋巴细胞亚群各个指标为调节人体免疫功能组成部分。而淋巴细胞亚群得到改善表明患者免疫功能也得到改善。研究显示^[16]，五禽戏可以提高淋巴细胞亚群水平，维持人体免疫平衡。淋巴细胞对患者癌细胞、病毒感染及寄生虫等均具有清除能力，而五禽戏可改善患者淋巴细胞亚群，加强患者免疫功能^[17-18]。而肿瘤标志物及肿瘤直径为病情发展的体现，当患者机体免疫力增强，表明患者抗病能力更强且病情好转，从而患者肿瘤标志物水平及肿瘤直径减小^[19-20]。由此研究可知，试验组患者KPS评分总有效率(90.00%)相对于对照组(63.33%)更高($P<0.05$)；试验组不良反应总发生率(16.67%)相对于对照组(50.00%)更低($P<0.05$)。肝癌晚期患者机体免疫力下降，仑伐替尼虽在晚期肝癌诊治中具有较高诊治效果，但由于晚期肝癌恶性程度高、易复发且患者久病体虚，患者免疫力下降及该药物对患者机体损伤，造成恶心、呕吐等不良反应^[21-22]。而试验组在此基础上进行五禽戏锻炼，五禽戏主治患者五脏，通过长期进行此五禽戏锻炼，进行动静结合，让患者全身气贯通，调整气血舒畅，舒缓筋骨，改善患者肝等脏器功能，强身健体，加强患者体力，从而提高患者抗病能力、生活质量及减低不良反应^[23-24]。通过本次研究表明，试验组患者诊治总有效率(96.67%)相对于对照组(80.00%)更高($P<0.05$)。由本研究数据可知，试验组患者肿瘤标志物各个水平及肿瘤直径相对于对照组更低。而肿瘤标志物是反映患者肿瘤存在和生长的物质，肿瘤直径表示患者病情发展^[25]。肿瘤标志物水平越高、肿瘤直径越大表明患者病情越严重，而试验组诊治后肿瘤标志水平显著下降且肿瘤

直径减小，表明该组患者诊治效果越高。

综上所述，针对晚期肝恶性肿瘤患者采取仑伐替尼联合五禽戏进行诊治，一方面有利于改善患者淋巴细胞亚群情况、提高患者生活质量及改善患者肿瘤标志物指标及降低肿瘤直径大小；另一方面减少患者不良反应发生以及提高患者整体诊治有效率。因此，仑伐替尼联合五禽戏在晚期肝癌临床诊治中具有应用价值，提倡推广使用。

参考文献

- [1] 杨丽华, 官园, 郑娟, 等. 五禽戏之虎鹿双戏联合隔药饼灸对紫杉醇联合卡铂方案化疗患者肝肾功能损伤的影响[J]. 中医导报, 2022, 29(7): 111-115.
- [2] 李琦, 杨娟, 于冬冬, 等. 改良五禽戏处方对肝肾亏虚型绝经后骨质疏松症疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(3): 154-157.
- [3] Sarker D, Plummer R, Meyer T, et al. MTL-CEBPA, a small activating RNA therapeutic upregulating C/EBP- α , in patients with advanced liver cancer: a first-in-human, multicenter, open-label, phase I trial[J]. Clinical cancer research, 2020, 26(15): 3936-3946.
- [4] Zhang Q, Bian S Q, Lv W, et al. Observation of efficacy of TACE combined with HIFU on patients with middle-advanced liver cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(3): 239-46.
- [5] Koh Y X, Tan H L, Lye W K, et al. Systematic review of the outcomes of surgical resection for intermediate and advanced Barcelona Clinic Liver Cancer stage hepatocellular carcinoma: A critical appraisal of the evidence[J]. World Journal of Hepatology, 2018, 10(6): 433-441.
- [6] 刘海, 沈妮妮, 刘晓梅, 等. 五禽戏对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者有效性的Meta分析[J]. 西部中医药, 2023, 36(2): 53-58.
- [7] 杜珊珊. 五禽戏的健身特点及对老年人免疫功能的调节作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(7): 867-869.
- [8] 刘耀鸿, 林宜圣, 杨荣煊, 等. 仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术对中晚期原发性肝癌患者近期疗效、T淋巴细胞免疫功能及预后的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(7): 60-63.
- [9] Cao W, Liu J, Wang L, et al. Modeling liver cancer and therapy responsiveness using organoids derived from primary mouse liver tumors[J]. Carcinogenesis, 2019, 40(1): 145-154.
- [10] Liu H Y, Lee Y, McLean K, et al. Efficacy and toxicity of stereotactic body radiotherapy for early to advanced stage hepatocellular carcinoma-initial experience from an Australian Liver Cancer Service[J]. Clinical Oncology, 2020, 32(10): e194-e202.
- [11] Hamdane N, Jühling F, Crouchet E, et al. HCV-induced epigenetic changes associated with liver cancer risk persist after sustained virologic response[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2313-2329.
- [12] 李冰, 马南, 杨植楠, 等. 仑伐替尼联合经导管动脉栓塞化疗治疗老年原发性肝癌的疗效[J]. 癌症进展, 2022, 20(11): 1121-1124.
- [13] 彭雨, 李海涛, 杨文丽, 等. PD-1抑制剂联合仑伐替尼治疗老年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): 112-115.
- [14] 王瑛, 袁鹤立, 赵利, 等. 清热利胆自拟方对仑伐替尼联合卡铂顺铂单抗治疗晚期原发性肝癌患者炎症因子、免疫细胞水平和生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(24): 2664-2669.
- [15] Schütte K, Schinner R, Fabritius M P, et al. Impact of extrahepatic metastases on overall survival in patients with advanced liver dominant hepatocellular carcinoma: a subanalysis of the SORAMIC trial[J]. Liver Cancer, 2020, 9(6): 771-786.
- [16] Nault J C, Cheng A L, Sangro B, et al. Milestones in the pathogenesis and management of primary liver cancer[J]. Journal of Hepatology, 2020, 72(2): 209-214.
- [17] 仑伐替尼联合吉非替尼是晚期肝细胞癌的潜在疗法[J]. 实用肿瘤学杂志, 2021, 35(4): 296.
- [18] 杨欣荣, 孙惠川, 谢青, 等. 仑伐替尼肝癌全病程应用中国专家指导意见[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(2): 167-180.
- [19] 邱亮, 郭庆良, 段焱焱, 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.
- [20] Liu G, Kuang S, Cao R, et al. Sorafenib kills liver cancer cells by disrupting SCD1-mediated synthesis of monounsaturated fatty acids via the ATP-AMPK-mTOR-SREBP1 signaling pathway[J]. The FASEB Journal, 2019, 33(9): 10089-10103.
- [21] Wang C, Cao Y, Yang C, et al. Exploring liver cancer biology through functional genetic screens[J]. Nature reviews Gastroenterology & Hepatology, 2021, 18(10): 690-704.
- [22] Zhou J, Sun H C, Wang Z, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017 Edition)[J]. Liver cancer, 2018, 7(3): 235-260.
- [23] 何韬, 张祥波, 费云霞, 等. 抗PD-1治疗晚期肝恶性肿瘤诱发1型糖尿病1例[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(6): 518-520.
- [24] 齐中, 刘峙嵘, 李有国, 等. 肝恶性肿瘤围术期管理要点[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(5): 526-528.
- [25] Singer A W, Reddy K R, Telep L E, et al. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection and risk of incident liver cancer: a retrospective cohort study[J]. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2018, 47(9): 1278-1287.

(收稿日期: 2023-09-25)

(校对编辑: 孙晓晴)