

· 论著 ·

疏肝理气汤联合射频消融对晚期肝癌患者预后及肿瘤标志物的影响

王 鹏* 司东晓 余令兵
商丘市立医院(河南 商丘 476000)

【摘要】目的 观察疏肝理气汤联合射频消融(RFA)对晚期肝癌患者预后及肿瘤标志物的影响。方法 收集本院2018年1月至2020年3月期间80例晚期肝癌患者的数据。通过随机对照数字表的方法,我们将这些患者分为观察组和对照组。对照组的40例患者接受RFA治疗,而另外40例患者在对照组基础上联合疏肝理气汤治疗作为观察组。比较两组患者的近期治疗效果,计算总的有效率(objective response rate, ORR)。比较治疗前和治疗1个月后甲胎蛋白(AFP)、糖链抗原199(CA199)和癌胚抗原(CEA)的水平。比较患者3年生存率。统计患者在治疗后并发症。结果 观察组患者治疗后ORR明显要高于对照组患者,存在统计学差异($P=0.033$)。观察组患者治疗后CEA, AFP和CA19-9明显低于对照组患者($P<0.05$)。两组患者第1年生存率不存在差异($P=0.054$)。第2年与第3年对照组患者生存率明显低于观察组患者,存在统计学差异($P=0.026$, $P=0.020$)。观察组患者肝功能衰竭人数要低于对照组患者($P=0.025$)。结论 疏肝理气汤联合射频消融可显著改善患者近期疗效,降低肿瘤标志物,增加患者3年生存率,减少肝功能衰竭的发生。

【关键词】疏肝理气汤, 射频消融, 晚期肝癌, 预后, 肿瘤标志物

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.6.026

Effect of Shu Gan Li Qi Decoction Combined with Radiofrequency Ablation on Prognosis and Tumor Markers in Patients with Advanced Liver Cancer

WANG Peng*, SI Dong-xiao, YU Ling-bing.
Shangqiu Municipal Hospital, Shangqiu 476000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* This study assesses the impact of combining Shu Gan Li Qi decoction with radiofrequency ablation (RFA) on the prognosis and biomarkers of advanced liver cancer patients. *Methods* Data from 80 advanced liver cancer patients treated from January 2018 to March 2020 were analyzed. Patients were randomly assigned to either a control group, receiving only RFA, or an observation group, receiving both RFA and Shu Gan Li Qi decoction, using a randomized control number table approach. We evaluated the immediate effects of the treatments, measured the objective response rate (ORR), and tracked levels of alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 199 (CA199), and carcinoembryonic antigen (CEA) before and one month post-treatment. Additionally, three-year survival rates and post-treatment complications were examined. *Results* Post-treatment, the observation group exhibited a significantly higher ORR than the control group ($P=0.033$). Furthermore, post-treatment levels of CEA, AFP, and CA19-9 were notably reduced in the observation group compared to the control group ($P<0.05$). While the one-year survival rates were similar between groups ($P=0.054$), survival at two and three years was significantly better in the observation group ($P=0.026$, $P=0.020$). Incidences of liver failure were also fewer in the observation group ($P=0.025$). *Conclusion* The combination of Shu Gan Li Qi decoction and RFA markedly enhances treatment efficacy in advanced liver cancer, decreases tumor marker levels, improves three-year survival rates, and lowers the occurrence of liver failure.

Keywords: Shu Gan Li Qi Decoction; Radiofrequency Ablation; Advanced Liver Cancer; Prognosis; Tumor markers

在全球范围内的恶性肿瘤疾病统计中,肝癌的影响力不可忽视,其位于排名第六,而在癌症致死率榜单中位于第二。每年约有840,000的新增病例和780,000的死亡病例^[1]。主要患病人群年龄大约在50岁左右,且男性患者数量多于女性。肝细胞癌(HCC)的全球发病率逐年上升,大部分病例集中在亚洲^[2-3]。在我国,近一半的HCC病例发生,这主要与我国的HBV、HCV感染状况有关^[4]。据悉,我国的病毒性肝炎病毒感染人数庞大,慢性乙型肝炎病毒感染者约占全球的三分之一,这些病例大多最终演变为肝硬化,进一步发展为HCC^[5]。因此,HCC的诊治工作亟待进一步加强和优化。

尽管手术切除和肝移植通常被视为治愈肝癌的主要手段,但在确诊时大多数患者已处于晚期,使得仅约30%的患者能够采用这些治疗方法。作为一种创新的局部治疗技术,射频消融术(RFA)已被广泛用于肝癌的治疗^[6]。研究指出,对于早期单[动画表情]发肝癌,RFA的疗效可与手术切除媲美^[7],而在处理多发或晚期肝癌时,RFA能有效提高患者的长期生存率。然而,RFA可能引起包括肝衰竭、胸膜积液、出血及肝脓肿等严重并发症,有时甚至危及生命,这些并发症可能导致治疗中断,使得晚期肝癌患者的五年

生存率常常不足10%^[8-9]。因此,迫切需要开发有效的策略以预防和管理这些由RFA引起的并发症,从而提升治疗效果和改善患者预后。研究逐渐显示,中药作为辅助疗法能显著减轻抗肿瘤治疗的副作用,并提升治疗效果,有助于延长晚期肝癌患者的生存期。

在这次研究中,我们的目标是分析疏肝理气汤联合射频消融对晚期肝癌患者预后及肿瘤标志物的影响,为临床治疗方案的选择提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 我们收集了本院2018年1月至2020年3月期间80例晚期肝癌患者的数据。通过随机对照数字表的方法,我们将这些患者分为观察组和对照组。对照组的40例患者接受RFA治疗,而另外40例患者在对照组基础上联合疏肝理气汤治疗作为观察组。两组患者在基线资料方面没有统计学上的差异($P>0.05$),具体请参见表1。该研究已经通过了医院伦理委员会的审批,并获得了所有患者的知情同意。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:原发性肝细胞癌(HCC)患者;按照巴塞罗那临

【第一作者】王 鹏,男,主治医师,主要研究方向:中西医结合感染方向。E-mail: wp686363@163.com

【通讯作者】王 鹏

床肝癌(BCLC)分期,属于B期或C期;根据Child-Pugh肝功能评级,为A级或B级;预期生存期超过3个月;临床资料完备。排除标准:合并有重要器官功能不全的患者;存在严重的凝血功能异常者;正在使用其他抗肿瘤药物或接受其他治疗的患者;合并有其他类型的恶性肿瘤者;对本研究中使用的药物有过敏反应的患者。

1.3 治疗方案

1.3.1 对照组治疗方案 对照组接受的治疗方法为RFA。治疗过程如下:首先,在局部麻醉作用下,基于肿瘤的具体位置和大小,选择适配的消融电极。利用超声监视,进行射频消融操作,患者需调整至仰卧或右侧抬高体位。通过皮肤穿刺定位至肿瘤边缘,针尖向前推进约1厘米。根据肿瘤体积,逐渐深入,并调整消融功率及时间。对于小肿瘤,可能一次消融即可完成;大肿瘤则可能需多次消融。消融后,还需对针道进行消融处理。该治疗每2至4周重复一次,患者每次需住院7至10天,并接受对症支持治疗,如肝脏保护和止吐措施。疗效评估通过增强型CT扫描进行。射频消融的终止指征包括CT评估未见残余肿瘤、患者主动请求终止、出现肝功能衰竭或其他严重并发症。

1.3.2 观察组治疗方案 在对照组基于肝射频消融术(RFA)的治疗方案之上,观察组进一步采用了疏肝理气汤作为辅助治疗。该药方由以下成分组成:柴胡(15克)、枳壳(12克)、茯苓(15克)、甘草(5克)、山药(15克)、半夏(10克)、山楂(15克)、莲子(20克)、茵陈(20克)和大腹皮(25克)。患者每天一次,每次一剂,通过水煎方式服用。疏肝理气汤的服用从开始接受射频消融治疗的当天起,持续为期7天。

1.4 观察指标 (1)医学影像评估:研究参与者将通过CT扫描和MRI等医学成像技术进行肿瘤状态的详细评估,依据RECIST 1.1指南对肿瘤的转变进行定级,包括CR、PR、SD和PD四种可能的结果。(2)治疗反应率的确定:通过累加CR与PR的数量,计算得出治疗的反应率,作为衡量疗效的关键指标。(3)血液生物标志

物的测定:在治疗前后,从患者那里采集5毫升的空腹血液,随后以特定的离心速度分离出血清,并运用放射免疫分析技术测定AFP、CA199和CEA的血清水平。(4)患者追踪观察:研究将对患者进行长达三年的跟踪观察,利用病历复查、定期的医疗复查、电话沟通或电子通讯等手段,以监控患者的健康状况。(5)治疗安全性与生存率的监测:记录治疗后患者出现的并发症,以此评估治疗的安全性。此外,通过对比患者三年内的生存情况,对治疗的长期效果进行评价。

1.5 统计学分析 采用Graph Pad Prism 8.0对数据进行可视化处理,计量资料使用均数±标准差(SD±meas)表示,符合正态分布数据使用t检验,组间比较使用独立样本t检验,以t表示;计数资料使用率(%)表示,使用卡方检验,以 χ^2 表示;采用K-M曲线分析两组患者的3年生存率。当 $P<0.05$ 表示数据存在统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评估 观察组患者治疗后ORR明显要高于对照组患者,存在统计学差异($P=0.033$),详见表2。

2.2 肿瘤标志物变化 研究发现,两组患者治疗前CEA, AFP和CA19-9不存在统计学差异($P>0.05$)。治疗后两组患者CEA, AFP和CA19-9与治疗前比明显降低($P<0.05$)。此外,观察组患者治疗后CEA, AFP和CA19-9明显低于对照组患者($P<0.05$),详见表3。

2.3 患者生存情况 我们统计了两组患者1, 2, 3年的生存情况。通过比较发现两组患者第1年生存率不存在差异($P=0.054$)。第2年与第3年对照组患者生存率明显低于观察组患者,存在统计学差异($P=0.026$, $P=0.020$)。详见图1。

2.4 术后并发症 统计了两组患者术后并发症发生情况,结果显示对照组患者与观察组患者发热,胸腔积液,肝脓肿,自发性腹膜炎,腹痛,腹腔内出血以及消化道出血均不存在差异($P>0.05$),但是观察组患者肝功能衰竭人数要低于对照组患者($P=0.025$),详见表4。

表1 基线资料

因素	对照组(n=40)	观察组(n=40)	P值
年龄(岁)	49.0±9.5	51.1±11.9	0.376
性别(男/女)	33/7	28/12	0.143
肿瘤直径(cm)	7.5±1.5	7.6±1.8	0.698
Child-Pugh分级(A/B)	20/20	24/16	0.369
肿瘤数量(≥3个/<3个)	15/25	8/32	0.084
KPS评分(≥80/<80)	25/15	20/20	0.260
肝病情况(HBV/HCV/其他)	30/7/3	27/8/5	0.696

表2 患者疗效评估

分组	对照组(n=40)	观察组(n=40)	χ^2 值	P值
CR	10(25.00%)	20(50.00%)		
PR	20(50.00%)	17(42.50%)		
SD	5(12.50%)	3(7.50%)		
PD	5(12.50%)	1(2.50%)		
ORR	30(75.00%)	37(92.50%)	4.501	0.033

注:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)以及疾病进展(PD)。

表3 治疗前后肿瘤标志物变化

分组	CEA (ng/mL)		AFP (ng/mL)		CA19-9 (U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=40)	58.7±10.5	43.6±5.5a	781.0±137.2	607.3±81.2a	146.9±30.0	62.0±10.2a
观察组(n=40)	59.1±7.5	35.7±5.5a	783.7±111.8	553.4±70.7a	143.4±28.2	47.3±10.6a
t值	0.155	6.340	0.095	3.162	0.532	6.291
P值	0.876	<0.001	0.924	0.002	0.595	<0.001

注:甲胎蛋白(AFP)、糖链抗原199(CA199)和癌胚抗原(CEA); a表示与治疗前相比 $P<0.05$ 。

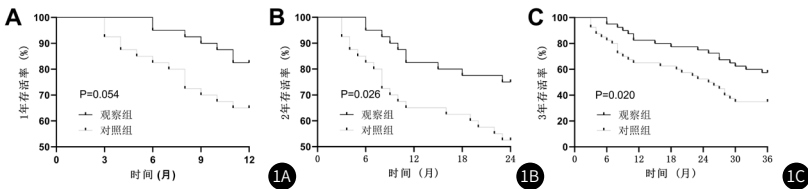


图1 患者3年生存情况。图1A: 两组患者第1年生存率比较; 图1B: 两组患者第2年生存率比较; 图1C: 两组患者第3年生存率比较。

表4 患者并发症比较

因素	对照组(n=40)	观察组(n=40)	χ^2 值	P值
发热	3(7.50%)	5(12.50%)	0.556	0.456
胸腔积液	4(10.00%)	3(7.50%)	0.692	0.156
肝脓肿	2(5.00%)	4(10.00%)	0.720	0.395
自发性腹膜炎	3(7.50%)	2(5.00%)	0.213	0.644
腹痛	7(17.50%)	4(10.00%)	0.948	0.330
腹腔内出血	3(7.50%)	1(2.50%)	1.053	0.304
消化道出血	4(10.00%)	1(2.50%)	1.920	0.165
肝功能衰竭	7(17.50%)	1(2.50%)	5.000	0.025

3 讨论

当前，临床上治疗肝细胞癌(HCC)的方法众多，包括肝移植、肝切除术(LR)、RFA、肝动脉化疗栓塞术(TACE)、无水乙醇注射(PEI)、靶向治疗和免疫治疗等。尽管新兴治疗技术在近年来不断涌现，手术切除技术依然是HCC治疗中的核心手段^[10-12]。然而，多数HCC患者通常伴随慢性肝炎或肝硬化等基础肝疾病，在确诊时已存在不同程度的肝功能损伤和较低的肝功能储备^[13-14]。因此，微创手术方法如超声引导下的射频消融术(RFA)和腹腔镜肝切除术(LH)因其显著的优势，在治疗原发性小肝癌中已被广泛采用并得到认可。

RFA是一种利用物理产热原理使肿瘤组织发生凝固性坏死的治疗方法，从而实现对肿瘤的治疗目标^[15]。这种方法不需要切除肿瘤组织，只需破坏特定区域的肿瘤组织即可。随着射频电极和辅助定位技术的不断进步，治疗的精准度和影响组织的范围都在不断提高。据相关临床研究表明^[16]，肿瘤细胞的热耐受能力明显低于正常细胞。当局部温度超过50℃时，会导致肿瘤细胞发生凝固坏死；当温度超过60℃时，可导致细胞内细胞器和DNA发生不可逆变性。射频消融的并发症发生率较高，这限制了其应用。部分患者甚至需要中断治疗，对预后产生不利影响^[17]。因此，如何减轻患者术后并发症的发生，是提高治疗效果和改善预后的关键。

在我们的研究中，我们观察到治疗后的两组患者中，接受疏肝理气汤联合射频消融治疗的观察组患者的整体反应率(ORR)显著高于对照组，这表明疏肝理气汤和射频消融的联合使用可以提高治疗效果。这与吕云勇^[18]等人的研究结果相符，他们也发现疏肝理气汤联合射频消融可以提升治疗效果。我们认为这是由于疏肝理气汤中党参和苍术都有补气健脾的作用，这有助于增强患者的免疫力。半夏、山楂和山药具有温补脾胃的作用，有助于缓解由化疗引发的食欲不振和便秘等问题。茯苓和大腹皮则通过其利尿除湿的属性，帮助减轻肝癌导致的腹水症状。莲子的清热和镇定效果能有效减轻化疗引起的内热症状。甘草则促进肝脏解毒，保护肝功能，而茵陈的利黄功效有助于缓解黄疸，进而支持肝功能的恢复和提升治疗效果。

在恶性肿瘤的预测、疾病监测和预后评估中，肿瘤标志物扮演着关键角色。CEA是一种酸性糖蛋白，具有人类胚胎抗原的特性，主要分布在由内胚层细胞分化形成的癌细胞表面。它是细胞膜的重要组成部分，常用于某些癌症的生物标志物^[19]。另一方面，CA19-9是一种糖类抗原，源于糖基化的细胞外MUC1蛋白的表达。在肿瘤的发展、细胞分化和转移过程中，CA19-9能够诱导肿瘤细胞与血小板的聚集，推动新生血管的形成，并增加细胞间的黏附性^[20]。AFP是由胎儿肝细胞与卵黄囊细胞产生的一种血清蛋白，在人体内通常表达较低，但当肝细胞受损时，其表达会显著增高^[21]。在本次研究中我们通过分析发现，观察组患者治疗后肿瘤标志物水平要显著低于对照组患者。这是由于通过RAF治疗后，通过消除患者病灶减少了肿瘤细胞对CEA、CA19-9和CA19-9蛋白的释放。而疏肝理气汤通过调整体内的气血平衡，改善肝脏的功能，从而可能影响到这些标志物的水平。此外袁满^[22]等人的

研究发现，鲜茵陈提取物对人肝癌HepG2细胞株增殖的抑制和凋亡的诱导作用，这可能是疏肝理气汤改善晚期肝癌患者疗效的潜在相关机制。研究的最后我们发现，观察组患者通过治疗后3年生存时间要高于对照组，且观察组肝功能衰竭人数要显著低于对照组。这说明疏肝理气汤联合射频消融可以提升患者生存时间减少肝功能衰竭的发生。

然而，本次研究还是存在一定局限，首先本次研究中我们收集到符合要求的样本较少。其次，本次研究中随访时间较短，两种方案对患者长期预后是否存在影响还需要更多的数据来证实。希望在后续的研究中增加实验来完善我们的研究结论。

综上所述，疏肝理气汤联合射频消融可显著改善患者近期疗效，降低肿瘤标志物，增加患者3年生存率，减少肝功能衰竭的发生。

参考文献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424.

[2] 杜爽媚, 王欧成, 刘迎春, 等. 影像组学对原发性肝癌临床治疗预后评估的研究进展[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (4): 178-180.

[3] 陈建国, 陈万青, 张思维, 等. 中国 2003—2007 年肝癌发病率与死亡率分析[J]. 中国流行病学杂志, 2012, 33 (6): 547-553.

[4] 谢年华, 王夏, 吴斯, 等. 武汉市 HIV/AIDS 合并 HBV/HCV 感染的流行特征和影响因素分析[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2019, 48 (2): 183-188.

[5] 许文涛. 肝癌治疗新时代中西医结合治疗策略探析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29 (6): 564.

[6] 高远初, 陈思佳, 侯英文, 等. TACE 联合射频消融术序贯槐耳颗粒治疗原发性肝癌[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36 (4): 84-687.

[7] 张汉洋, 庄志彬, 林春冬, 等. 经皮射频消融术与腹腔镜肝切除术治疗原发性小肝癌的疗效及预后比较[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28 (1): 24-30.

[8] 陈盈, 陈惠敏, 蔡汝珠. 肝癌射频消融术后相关并发症的原因分析及护理[J]. 解放军护理杂志, 2013, 30 (24): 53-55.

[9] 周丹丹, 李华侨, 任诗君. 多层螺旋CT联合血清PIVKA-II对原发性肝癌的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (1): 117-119.

[10] Park H J, Kim G H, Kim K W, et al. Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers, 2021, 13 (1): 120.

[11] 胡泽明, 陈彪, 钟佳宁, 等. 原发性肝癌治疗方法的应用进展[J]. 山东医药, 2019 (9): 106-110.

[12] 王宇翮. 原发性肝癌患者综合治疗的研究进展[J]. 中国疗养医学, 2020, 29 (8): 3.

[13] 陈孝平, 吴在德, 裘法祖. 肝癌切除联合脾切除治疗肝癌合并肝硬化, 脾功能亢进[J]. 中华外科杂志, 2005, 43 (3): 442-446.

[14] 张子侠, 李德林, 张国梁. RFA联合益脾养肝方治疗原发性肝癌患者临床疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26 (1): 3.

[15] 张淑红, 霍传红. 消融治疗术后肝癌患者的相关生存质量研究[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25 (6): 3.

[16] 陈安, 柏强善, 谭凯, 等. TACE联合RFA治疗原发性肝癌临床效果及对免疫功能、预后的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022 (034-006).

[17] 王占奎, 陈治远. 经导管动脉栓塞化疗联合射频消融术治疗原发性肝细胞肝癌的效果观察[J]. 2022 (1).

[18] 吕云勇, 钟方泽, 张明艳. 疏肝理气汤联合肝射频消融对晚期肝癌患者的疗效及预后影响因素分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019 (10): 3.

[19] 向丹丹, 王丛. AFP、CEA、CA199、CA125及CA153联合检测诊断原发性肝癌的价值研究[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29 (2): 63-64, 73.

[20] 石磊, 安梓铭, 冯琴. 联合检测血清AFP、AFP-L3%和PIVKA-II水平早期诊断和判断原发性肝癌患者预后临床价值探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26 (3): 404-407.

[21] 张俊, 姜登鹤, 杨彩丰, 等. CA199、CEA在肝癌中诊断价值及与LVD和MVD相关性分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31 (11): 1278-1283.

[22] 袁满, 张君利, 傅风华, 等. 鲜茵陈提取物对人肝癌HepG2细胞增殖和凋亡的作用[J]. 中医药信息, 2020, 37 (6): 45-49.