

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.22.011

# 复方叶下珠颗粒剂联合西药治疗乙型肝炎相关原发性肝癌经肝动脉化疗栓塞术后患者 30 例临床观察

王李安安, 彭立生, 魏春山\*

(广州中医药大学第四临床医学院深圳市中医院, 广东省深圳市福田区福华路 1 号, 518033)

**摘要** 目的 观察复方叶下珠颗粒剂治疗乙型肝炎相关原发性肝癌经肝动脉化疗栓塞 (TACE) 术后患者的临床疗效。方法 将 60 例乙型肝炎相关原发性肝癌 TACE 术后患者随机分为对照组和治疗组各 30 例, 对照组予西医基础对症治疗, 治疗组在对照组基础上加服复方叶下珠颗粒剂, 每日 1 剂。两组均治疗 24 周。治疗前后比较两组患者乏力、气短、腹胀、纳差、便溏中医症状评分, 肝功能及相关血生化指标 [丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、甲胎蛋白 (AFP)], 并进行查尔德-皮尤肝脏储备功能量化评估标准 (Child-Pugh) 评分、KPS 评分。结果 对照组治疗后 ALT、HBsAg、AFP、Child-Pugh 评分较治疗前均降低 ( $P < 0.05$ )。治疗组治疗后 ALT、HBsAg、AFP、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 及 Child-Pugh 评分较治疗前均明显降低 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 治疗组治疗后 HBV-DNA、AFP 及 Child-Pugh 评分均明显降低 ( $P < 0.05$ )。对照组患者治疗后乏力、纳差、腹胀、便溏评分均明显降低 ( $P < 0.05$ )。治疗组患者治疗后乏力、纳差、腹胀、便溏评分均明显降低 ( $P < 0.05$ ), KPS 评分升高 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 治疗组治疗后乏力、纳差、气短、腹胀评分均明显降低 ( $P < 0.05$ ), KPS 评分明显升高 ( $P < 0.05$ )。结论 复方叶下珠颗粒剂联合西药治疗乙型肝炎相关原发性肝癌 TACE 术后患者的临床症状、肝功能、生活质量等方面均有所改善, 且优于常规西药治疗。

**关键词** 原发性肝癌; 乙型肝炎; 经肝动脉化疗栓塞; 复方叶下珠颗粒剂

原发性肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 其病因复杂受多种因素影响, 由乙型肝炎病毒感染导致肝癌发生占全球 54%<sup>[1]</sup>。深圳市中医院肝病科对中药复方叶下珠颗粒剂防治乙型肝炎相关原发性肝癌做了前期实验与机理探讨, 认为其有抗病毒、抗炎保肝、抗肿瘤作用<sup>[2]</sup>。我们用复方叶下珠颗粒剂治疗乙型肝炎相关原发性肝癌经肝动脉化疗栓塞 (TACE) 术后患者, 报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版)》<sup>[3]</sup> 及《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)》<sup>[4]</sup> 标准诊断为原发性肝癌。

中医诊断标准参照《中医内科常见病诊疗指南·中医病症部分》<sup>[5]</sup> 诊断为肝癌。

### 1.2 纳入标准

符合上述诊断标准者; 乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性或乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 定量可检出; 已明确肝癌由乙型肝炎病毒感染导致; TACE 术后; 无严重肝、肾功能损害, 心、肾及造血功能正常或代偿较好; KPS 评分<sup>[6]</sup>  $> 60$  分, 预计生存期  $> 6$  个月; 年龄 18 ~ 80 岁; 签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

合并丙型肝炎、丁型肝炎、血吸虫肝病和 (或) 酒精性肝病者; 妊娠、哺乳期妇女, 精神病患者; 大量吸烟或长期饮酒者。

### 1.4 一般资料

60 例均来源于 2015 年 4 月至 2017 年 4 月在深圳市中医院肝病科住院的乙型肝炎相关原发性肝癌经肝动脉化疗栓塞术后患者, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组中男 24 例, 女 6 例; 年龄 46 ~ 69 岁, 平均  $(52.1 \pm 9.9)$  岁。对

基金项目: 深圳市科技计划项目 (JCYJ20150401163247220)

\* 通讯作者: wcs66@qq.com, (0755) 88605146

照组中男 28 例,女 2 例;年龄 45~76 岁,平均 (53.7±11.2) 岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

**对照组:** 患者 TACE 术后给予对症支持基础治疗。口服核苷类药物马来酸恩替卡韦片 (江苏正大天晴药业股份有限公司生产,国药准字 H20120039),每日 1 次,每次 0.5 mg;静脉滴注人血白蛋白 20% 注射液 (同路生物制药有限公司,国药准字 S10960083) 每日 1 次,每次 50 ml,患者白蛋白低于 35 g/L 时补充;静脉滴注新鲜血浆或红悬液 (来源于深圳市血站) 每日 1 次,每次滴注新鲜血浆 200~400 ml,红悬液每次 2~4u,视患者凝血功能及血红蛋白情况对症处理。

**治疗组:** 在对照组基础上加服复方叶下珠颗粒剂 (由广东一方制药有限公司生产),处方: 叶下珠 30 g,黄芪 20 g,莪术 15 g,山慈菇 15 g,半枝莲 15 g。胁肋胀痛者加郁金 15 g,三棱 10 g,延胡索 20 g; 脘痞腹胀者加厚朴 15 g,枳实 10 g,乌药 15 g; 胃纳差者加谷芽 20 g,麦芽 20 g,白术 15 g; 便溏者加厚朴 15 g,芡实 10 g; 神疲乏力者加太子参 10 g,升麻 10 g,补骨脂 10 g; 有腹水者加茯苓 20 g,猪苓 20 g,泽泻 15 g,肉桂 10 g,白术 10 g。每日 1 剂,分两次冲服。

两组均以 4 周为 1 个疗程,共治疗 24 周。

### 2.2 观察指标及方法

**2.2.1 中医症状评分** 包括纳差、乏力、腹胀、气短、便溏,根据《中药新药临床研究指导原则 (试行)》<sup>[4]</sup>,中医症状按照无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分,于治疗前后各评价 1 次。

**2.2.2 查尔德-皮尤肝脏储备功能量化评估标准 (Child-Pugh) 评分** 参照《原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版)》<sup>[5]</sup>,依据肝性脑病、腹水、总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间延长生化指标评分, A

级: 5~6 分, B 级: 7~9 分, C 级:  $\geq 10$  分。

**2.2.3 生化指标** 治疗前后分别测定丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、甲胎蛋白 (AFP)、HBsAg、HBV-DNA (HBV-DNA 及 HBsAg 定量值分别取对数)。

**2.2.4 生活质量改善情况** 治疗后随访 6 个月用 KPS 评分<sup>[6]</sup>评估。如果患者失访,将其最后 1 次的随访时间记为生存时间作为最终结果进行统计。

### 2.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计学软件,计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 两组患者治疗前后生化指标及 Child-Pugh 评分比较

表 1 示,两组治疗前各指标比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。对照组患者治疗后 ALT、HBsAg、AFP、Child-Pugh 评分均较治疗前降低 ( $P<0.05$ ),HBV-DNA 无明显变化 ( $P>0.05$ )。治疗组患者治疗后 ALT、HBsAg、AFP、HBV-DNA 及 Child-Pugh 评分较治疗前均明显降低 ( $P<0.05$ )。与对照组比较,治疗组患者治疗后 HBV-DNA、AFP 及 Child-Pugh 评分均明显降低 ( $P<0.05$ ),而 ALT、HBsAg 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 3.2 两组患者治疗前后中医症状评分及 KPS 评分比较

表 2 示,两组治疗前各指标比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。对照组患者治疗后乏力、纳差、腹胀、便溏评分均明显降低 ( $P<0.05$ ),气短评分及 KPS 评分改善不明显 ( $P>0.05$ )。治疗组患者治疗后乏力、纳差、腹胀、便溏评分均明显降低 ( $P<0.05$ ),气短评分改善不明显 ( $P>0.05$ ),KPS 评分升高 ( $P<0.05$ )。与对照组比较,治疗组治疗后乏力、纳差、气短、腹胀评分均明显降低 ( $P<0.05$ ),而便溏评分无明显变化 ( $P>0.05$ ),KPS 评分明显升高 ( $P<0.05$ )。

表 1 两组乙型肝炎相关原发性肝癌经肝动脉化疗栓塞术后患者治疗前后生化指标及 Child-Pugh 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间  | 例数 | ALT (U/L)    | HBV-DNA     | HBsAg      | AFP (ng/ml)     | Child-Pugh 评分 (分) |
|-----|-----|----|--------------|-------------|------------|-----------------|-------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 30 | 85.65±81.49  | 3.47±2.60   | 2.79±0.80  | 45176.19±2.20   | 7.50±0.63         |
|     | 治疗后 | 30 | 42.03±53.41* | 2.06±1.65*△ | 2.52±0.74* | 5961.00±20.12*△ | 5.80±1.06*△       |
| 对照组 | 治疗前 | 30 | 83.32±59.40  | 3.47±1.60   | 2.80±0.79  | 45350.59±2.20   | 7.53±0.57         |
|     | 治疗后 | 30 | 40.08±22.30* | 3.07±2.60   | 2.43±1.04* | 8603.00±24.25*  | 6.87±0.82*        |

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; HBV-DNA, 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸; HBsAg, 乙型肝炎表面抗原; AFP, 甲胎蛋白; Child-Pugh, 查尔德-皮尤肝脏储备功能量化评估标准; 与本组治疗前比较, \*  $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较, △  $P<0.05$

表 2 两组乙型肝炎相关原发性肝癌经肝动脉化疗栓塞术后患者治疗前后中医症状评分及 KPS 评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间  | 例数 | 乏力                        | 纳差                        | 气短                       | 腹胀                        | 便溏                       | KPS 评分                    |
|-----|-----|----|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 30 | 2.10 ± 0.55               | 2.93 ± 0.25               | 2.10 ± 0.40              | 2.60 ± 0.72               | 2.63 ± 0.49              | 72.3 ± 6.23               |
|     | 治疗后 | 30 | 1.37 ± 0.49 <sup>*△</sup> | 1.03 ± 0.41 <sup>*△</sup> | 1.20 ± 0.55 <sup>△</sup> | 1.07 ± 0.45 <sup>*△</sup> | 1.33 ± 0.48 <sup>*</sup> | 78.3 ± 6.50 <sup>*△</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 30 | 2.13 ± 0.57               | 2.90 ± 0.31               | 2.13 ± 0.51              | 2.50 ± 0.82               | 2.63 ± 0.56              | 73.7 ± 6.70               |
|     | 治疗后 | 30 | 1.76 ± 0.43 <sup>*</sup>  | 2.00 ± 0.37 <sup>*</sup>  | 1.80 ± 0.48              | 1.43 ± 0.50 <sup>*</sup>  | 1.63 ± 0.49 <sup>*</sup> | 74.0 ± 8.10               |

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

#### 4 讨论

原发性肝癌与乙型病毒性肝炎关系密切, 手术切除是首选方案, 但由于目前国内早前检出率较低, 符合手术切除指征的仍只是少数。TACE 作为错失手术切除机会的患者的一线治疗方案, 术后仍存在复发及转移风险, 且目前尚无确切的应对手段, 各种并发症的存在也可能降低患者术后生存质量, 加重病情进展<sup>[1]</sup>。

中医学认为, 肝癌以脏腑气血亏虚为本, 气、血、湿、热、瘀毒互结为标, 主病在肝, 渐为癥积而成<sup>[2]</sup>。临床以右胁肿痛疼痛, 消瘦, 食欲不振, 乏力, 或有黄疸或昏迷等为主要表现。正虚是致癌首因, 应以扶正祛邪为根本治疗原则, 标本兼顾, 以期阻断肝癌的发生发展, 改善临床症状和全身状况。复方叶下珠以叶下珠为君, 能清热解毒、活血化瘀; 以山慈菇及半枝莲为臣, 加强清热解毒、活血化瘀之效, 还能散结消肿止痛; 佐以黄芪益卫固表、托毒生肌、补中益气, 莪术消炎止痛、开胃消食、活血化瘀、去腐生肌。全方扶脾护肝、解毒消癖、平衡阴阳, 用药有攻有补, 标本兼顾。

本研究结果显示, 复方叶下珠颗粒剂治疗乙型肝炎相关原发性肝癌 TACE 术后患者在症状、实验室指标、肝功能及生活质量的改善均优于单纯西医基础治疗组, 这可能是由于复方叶下珠颗粒剂中叶下珠、黄芪、莪术、山慈菇、半枝莲五药旨在扶脾护肝、解毒消癖、平衡阴阳, 借助诸药或抗病毒, 或抗癌, 或抗凝, 或抗肝纤, 或影响细胞周期的作用, 并主要利用它们增强机体免疫能力的作用以扶助正气, 达到正胜邪退、毒去新生的目的<sup>[3]</sup>; 同时体现了中医药标本同治的优点, 扶正与驱邪兼顾, 并发挥中医辨证论治的特色, 随症加减, 因人制宜, 体现了个体化治疗的优势。说明复方叶下珠颗粒剂对保肝抗炎、抗病毒方面有一定作用, 如能做到早期诊断、早期治疗于乙型肝炎患者或能有效

延缓甚至阻断乙型肝炎发展为肝硬化至肝癌。

由于本研究存在样本量较小, 选取的乙型肝炎相关原发性肝癌 TACE 术前患者 Child-Pugh 分级在 A ~ B 级, 术前 KPS 评分也较高, 术后随访时间较短, 选取的肝功能监测指标少, 缺乏肿瘤复发的特异性监测指标。同时, 由于 TACE 术后患者出现的并发症多样且原因复杂, 也不能排除西医对症处理因素的干扰, 因而对疗效的评估难以准确全面。在后续临床研究中, 除了充分重视核苷(酸)类等抗乙型肝炎病毒治疗药物的作用, 还需进一步加强研究设计, 充分利用前期实验研究结果, 优化组方配伍, 选择更合适的评价指标, 进一步提高复方叶下珠颗粒剂的临床疗效。

#### 参考文献

- [1] European association for the study of the liver; European organization for research and treatment of cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 908-943.
- [2] 魏春山, 贺劲松, 贺宪, 等. 中药复方叶下珠防治原发性肝癌探析 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(3): 199-200.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6): 929-946.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版) [J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [5] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南: 中医病证部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 98-107.
- [6] 周宜强. 实用中医肿瘤学 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2006: 583-584.
- [7] 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: 208-216.
- [8] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 98-107.

# Clinical Observation on 30 Cases of Hepatitis B-related Primary Hepatocellular Carcinoma after Transcatheter Arterial Chemoembolization Treated by Compound Yexiazhu Granule (复叶下珠颗粒剂) Combined with Western Medicine

WANG Li'an'an, PENG Lisheng, WEI Chunshan

(Shenzhen Chinese Medicine Hospital, Forth Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen, 518033)

**ABSTRACT Objective** To observe the clinical effect of Compound Yexiazhu Granule (复方叶下珠颗粒剂, CYG) in the treatment of patients with Hepatitis B-related primary hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** Sixty patients with hepatitis B-related primary liver cancer after TACE were randomized into control group and treatment group with 30 cases in each group. Both groups were given basic symptomatic treatment in western medicine. In addition, the treatment group was given CYG with one dose a day. Both groups were treated for 24 weeks. Before and after treatment, Chinese medicine symptom scores of the lack of strength, shortness of breath, abdominal distension, loss of appetite and thin, unformed stool were compared, so as the liver function and related blood biochemical indexes [alanine aminotransferase (ALT), hepatitis B surface antigen (HBsAg), alpha-fetoprotein (AFP)]. Child-Pugh score and KPS score were also evaluated. **Result** After treatment, the levels of ALT, HBsAg and AFP, and Child-Pugh score in the control group were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ); the levels of ALT, HBsAg, AFP and HBV-DNA, and Child-Pugh score in the treatment group were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). Compared with those in the control group, the levels of HBV-DNA and AFP, and Child-Pugh score significantly decreased in the treatment group after treatment ( $P < 0.05$ ). The scores of the lack of strength, loss of appetite, abdominal distension and thin, unformed stool significantly decreased in the control group ( $P < 0.05$ ). The scores of the lack of strength, loss of appetite, abdominal distension and thin, unformed stool significantly decreased ( $P < 0.05$ ), while the KPS score increased in the treatment group ( $P < 0.05$ ). Compared with those in the control group, the scores of the lack of strength, loss of appetite, shortness of breath and abdominal distention significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the KPS score significantly increased in the treatment group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The clinical symptoms, liver function and quality of life of patients with hepatitis B-related primary hepatocellular carcinoma could be improved by the combination of CYG with western medicine, which seems superior to conventional western medicine.

**Keywords** Primary hepatocellular carcinoma; hepatitis B; transcatheter arterial chemoembolization (TACE); Compound Yexiazhu Granule (复方叶下珠颗粒剂)

(收稿日期: 2017-06-12; 修回日期: 2017-08-13)

编辑: 叶 晨

## 特色王氏热透灸培训

### 1 王氏热透灸的特点

1) 药艾条直径 4 cm, 长 10 cm, 单根可燃烧 3 个小时, 多根并用 (3~16 根) 燃烧温度高达 551°; 2) 无需人工手拿 (有专用灸器); 3) 无烟 (艾烟净化器专利号: ZL 2016 2 0232880. x); 4) 面积大、时间短、近距离、高温、药力峻、强渗透、立即有灸感; 5) 病患易于接受; 6) 高效, 充分展现古灸大法的功力。

### 2 可植入针灸康复疼痛科、肾病科、肿瘤科、治未病科等。

热透灸创始人简介: 王廷峰, 安徽省阜阳人。安徽省阜阳市东方针灸医院院长; 安徽省阜阳市颍淮基层名中医; 曾出版《扶阳化脓灸法》《扁鹊灸法治顽疾》《中国灸法》等著作, 擅长化脓灸疗法、王氏热透灸疗法治病, 临床施灸均获良效。地址: 安徽省阜阳东方针灸医院, 电话 (微信): 15956910166。

