

## 白莲化癖汤对原发性肝癌 TACE 术后患者 VEGF、肝功能及 AFP-L3 表达水平的影响

石磊, 郝建梅, 杭嘉敏, 杨震

西安市中医医院肝病科, 陕西 西安 710021

**【摘要】目的** 探究白莲化癖汤对原发性肝癌患者在肝动脉栓塞化疗(TACE)术后的肝功能以及血管内皮生长因子(VEGF)、甲胎蛋白异质体(AFP-L3)表达水平的影响。**方法** 选择2017年1月至2018年7月在西安市中医医院治疗的128例原发性肝癌患者作为研究对象,按照入院先后顺序将其分为观察组67例和对照组61例。对照组患者接受TACE治疗,观察组患者在此基础上加服白莲化癖汤。治疗3个月后,比较两组患者的实体瘤近期疗效,并于治疗前、治疗后3个月比较两组患者的肝功能水平和VEGF、AFP-L3表达水平。同时比较两组患者治疗后6个月、12个月、18个月、24个月的生存率。**结果** 观察组患者治疗后的总缓解率为82.09%,明显高于对照组的65.57%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗前,两组患者的谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TB)水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者治疗3个月后的ALT、AST、TB水平分别为(41.56±8.23) U/L、(45.38±9.71) U/L、(21.64±2.98) μmol/L,明显低于同期对照组的(53.11±10.27) U/L、(54.76±11.56) U/L、(25.06±3.13) μmol/L, ALB水平为(35.78±5.77) g/L,明显高于同期对照组的(31.21±5.06) g/L,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗前的VEGF和AFP-L3水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗3个月后,两组患者的VEGF、AFP-L3水平均明显低于治疗前,且观察组患者的VEGF、AFP-L3水平分别为(90.33±13.86) ng/L、(16.41±3.17) ng/mL,明显低于对照组的(125.51±16.72) ng/L、(23.09±4.03) ng/mL,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者治疗后6个月、12个月、18个月和24个月的生存率分别为80.60%、76.12%、70.15%、61.19%,明显高于对照组的63.93%、55.74%、42.62%、34.42%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** TACE术后加服白莲化癖汤能够明显改善原发性肝癌患者的肝功能以及VEGF、AFP-L3等指标,使其治疗效果及生存率均得到显著提升,值得临床上推广应用。

**【关键词】** 原发性肝癌;白莲化癖汤;肝动脉栓塞化疗术;血管内皮生长因子;甲胎蛋白异质体;肝功能

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)03-0278-04

**Effect of Bailian Huapi decoction on vascular endothelial growth factor, liver function, and AFP-L3 expression in patients with primary liver cancer after TACE.** SHI Lei, HAO Jian-mei, HANG Jia-min, YANG Zhen. Department of Hepatology, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of Bailian Huapi decoction on liver function, the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and alpha-fetoprotein heteromeres (AFP-L3) in patients with primary liver cancer after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** A total of 128 patients with primary liver cancer treated in Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to July 2018 were selected as the research objects. They were divided into observation group (67 cases) and control group (61 cases) according to the order of admission. The patients in the control group were treated with TACE, and the patients in the observation group were given Bailian Huapi decoction on the basis of TACE. After 3 months of treatment, the short-term efficacy of solid tumors between the two groups was compared. The levels of liver function, VEGF and AFP-L3 were compared between the two groups before and 3 months after treatment. The survival rates of the two groups at 6 months, 12 months, 18 months and 24 months were analyzed and compared. **Results** The total remission rate of the observation group was 82.09%, which was significantly higher than 65.57% of the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the levels of alanine aminotransferase (ALT), alanine aminotransferase (AST), albumin (ALB), and total bilirubin (TB) between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ). After 3 months of treatment, the levels of ALT, AST, and TB in the observation group were (41.56±8.23) U/L, (45.38±9.71) U/L, (21.64±2.98) μmol/L, respectively, which were significantly lower than (53.11±10.27) U/L, (54.76±11.56) U/L, (25.06±3.13) μmol/L in the control group at the same period. The ALB of the observation group was (35.78±5.77) g/L, which was significantly higher than (31.21±5.06) g/L of the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in VEGF and AFP-L3 levels between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ). The levels of VEGF, AFP-L3 between the two groups after 3 months of treatment were significantly lower than those before treatment, and the levels of VEGF, AFP-L3 in the observation group were (90.33±13.86) ng/L, (16.41±3.17) ng/mL, which

基金项目:陕西省西安市卫生和计划生育委员会科研项目(编号:J201703068)

通讯作者:郝建梅, E-mail: hjmypz@163.com

were significantly lower than (125.51±16.72) ng/L, (23.09±4.03) ng/mL in the control group ( $P<0.05$ ). The survival rates of the observation group at 6 months, 12 months, 18 months and 24 months were 80.60%, 76.12%, 70.15%, and 61.19%, respectively, which were significantly higher than 63.93%, 55.74%, 42.62%, and 34.42% of the control group at the same period ( $P<0.05$ ). **Conclusion** TACE addition of Bailian Huafu decoction after operation can significantly improve the liver function and VEGF、AFP-L3 of patients with primary liver cancer, so that the therapeutic effect and survival rate are significantly improved, which is worthy of clinical application.

**【Key words】** Primary liver cancer; Bailian Huapi decoction; Hepatic artery embolization chemotherapy; Vascular endothelial growth factor; Alpha fetoprotein heterogeneity; Liver function

原发性肝癌是指发生在肝细胞或肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤,在中医学上属于“肝积”、“黄疸”、“膨胀”等范畴<sup>[1-2]</sup>。对于中晚期的原发性肝癌患者,目前以肝动脉栓塞化疗(TACE)术治疗为主,然而TACE术可造成正常肝实质损害而使肝硬化加剧,或引起免疫功能紊乱。中药具有抗肿瘤、改善机体免疫力和降低化疗药物不良反应等作用<sup>[3]</sup>,在提高临床疗效、提高生存期方面具有一定优势。白莲化癖汤是杨震教授治疗原发性肝癌的自拟经验方,其疗效已得到相关研究证实<sup>[4]</sup>。本研究在原发性肝癌患者TACE术后加服白莲化癖汤,通过观察、比较其肝功能以及血管内皮生长因子(VEGF)、甲胎蛋白异质体(AFP-L3)等指标的变化,旨在为临床治疗原发性肝癌提供新的途径和方法。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月至2018年7月在西安市中医医院治疗且符合以下纳入和排除标准的128例原发性肝癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)临床诊断为中、晚期原发性肝癌,符合原发性肝癌的相关诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)KAP评分 $\geq 60$ 分,预计生存期不少于3个月;(3)耐受TACE术治疗,对化疗药物无禁忌;(4)意识清晰,沟通能力良好,能够积极配合完成相关治疗。排除标准:(1)病历资料不全者;(2)肿瘤转移者;(3)合并有严重心脑血管疾病者;(4)入院前有手术、放疗及化疗等肿瘤治疗史者。按照入院先后顺序将上述患者分为观察组67例和对照组61例。观察组中男性43例,女性24例;年龄47~71岁,平均(61.29±7.26)岁;病程1~5年,平均(2.23±0.46)年。对照组中男性39例,女性22例;年龄49~72岁,平均(61.42±7.33)岁;病程1~5年,平均(2.19±0.51)年。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均详细知情,并均在知情同意书上签字。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 本组患者接受常规TACE术治疗:(1)患者取平卧位,常规局部麻醉后采用Seldinger法经股动脉穿刺,将导管经肝固有动脉、左右肝动脉置入至肿瘤供血部位;(2)经导管局部灌注1 mg 5-氟尿嘧啶,40 mg 表阿霉素,顺铂20 mg,采用3~5 mL碘化

油栓塞肝动脉;(3)封管固定后采用生理盐水冲洗后拔管,持续治疗5 d,1次/月,连续治疗3个月;(4)术后同时做好保肝、止吐、抑酸等对症治疗。

1.2.2 观察组 本组患者在TACE术治疗的基础上加服白莲化癖汤。组方:灵芝30 g、穿山甲8 g、黄芪30 g、当归12 g、桃仁10 g、红花6 g、山萸肉10 g、阿胶10 g、白花蛇舌草15 g、半枝莲15 g、半边莲15 g、山慈菇15 g、重楼10 g、茯苓15 g、鸡内金15 g、白矾1 g、青黛1 g。用水煎服至400 mL,分2次温服,1剂/d,以30 d为一个疗程,连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标与检测方法 治疗前、治疗后3个月分别采集两组患者的空腹肘静脉血5 mL,以3 500 r/min的速度离心10 min后提取血清,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TB)等肝功能指标,并对其血管内皮生长因子(VEGF)、甲胎蛋白异质体(AFP-L3)水平进行测定,试剂盒均购自广州华韵生物科技有限公司,检测仪器为ALCY-ON300型全自动生化分析仪,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。对两组患者进行为期2年的随访调查,统计治疗后6个月、12个月、18个月、24个月两组患者的生存率。

1.4 疗效评价标准 治疗3个月后参照WHO实体瘤治疗客观效果判定标准评价两组患者的实体瘤疗效。全缓解(CR):病灶完全消失,至少能够维持4周以上;部分缓解(PR):病灶面积减少50%以上,至少维持4周以上,且未出现新病灶;稳定(SD):病灶面积减少25%~50%,未见新病灶出现;恶化(PD):病灶面积增加25%以上,或出现新病灶。总缓解率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 应用SPSS21.0软件对数据资料进行统计学分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的实体瘤疗效比较 观察组患者治疗后的总缓解率为82.09%,明显高于对照组的65.57%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.551 7, P=0.032 9<0.05$ ),见表1。

表 1 两组患者的实体瘤疗效比较(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总缓解率(%)
观察组	67	0	34	21	12	82.09
对照组	61	0	14	26	21	65.57

2.2 两组患者治疗前后的肝功能比较 治疗前, 两组患者的 ALT、AST、ALB 和 TB 水平比较差异均

表 2 两组患者治疗前后的肝功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	治疗前				治疗 3 个月后			
		ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TB ( $\mu\text{mol/L}$ )	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TB ( $\mu\text{mol/L}$ )
观察组	67	62.23 $\pm$ 13.76	71.64 $\pm$ 16.22	26.28 $\pm$ 4.49	32.03 $\pm$ 5.13	41.56 $\pm$ 8.23 <sup>a</sup>	45.38 $\pm$ 9.71 <sup>a</sup>	35.78 $\pm$ 5.77 <sup>a</sup>	21.64 $\pm$ 2.98 <sup>a</sup>
对照组	61	62.18 $\pm$ 13.81	71.85 $\pm$ 16.37	26.41 $\pm$ 4.61	31.94 $\pm$ 5.19	53.11 $\pm$ 10.27 <sup>a</sup>	54.76 $\pm$ 11.56 <sup>a</sup>	31.21 $\pm$ 5.06 <sup>a</sup>	25.06 $\pm$ 3.13 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.020 5	0.072 8	0.161 5	0.098 6	7.049 8	4.985 6	4.743 9	6.331 2
<i>P</i> 值		0.983 7	0.942 1	0.871 9	0.921 6	0.000 1	0.000 1	0.000 1	0.000 1

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

2.3 两组患者治疗前后的 VEGF 和 AFP-L3 水平比较 两组患者治疗前的 VEGF 和 AFP-L3 水平比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗 3 个月后,两组患者的 VEGF、AFP-L3 水平明显低于治疗前,且观察组明显低于同期对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

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

组别	例数	VEGF (ng/L)		AFP-L3 (ng/mL)	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
观察组	67	164.56 $\pm$ 23.23	90.33 $\pm$ 13.86 <sup>a</sup>	62.29 $\pm$ 13.58	16.41 $\pm$ 3.17 <sup>a</sup>
对照组	61	161.09 $\pm$ 22.56	125.51 $\pm$ 16.72 <sup>a</sup>	63.11 $\pm$ 13.26	23.09 $\pm$ 4.03 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.855 7	13.002 3	0.345 0	10.469 9
<i>P</i> 值		0.393 8	<0.05	0.730 6	<0.05

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

2.4 两组患者术后随访 2 年的生存情况比较 术后随访 2 年,观察组患者在 6 个月、12 个月、18 个月和 24 个月的生存率明显高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

表 4 两组患者术后随访 2 年的生存情况比较[例(%)]

组别	例数	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
观察组	67	54 (80.60)	51 (76.12)	47 (70.15)	41 (61.19)
对照组	61	39 (63.93)	34 (55.74)	26 (42.62)	21 (34.42)
$\chi^2$ 值		4.462 2	5.945 8	9.872 4	9.160 2
<i>P</i> 值		0.034 7	0.014 8	0.001 7	0.002 5

### 3 讨论

原发性肝癌作为临床上常见的恶性肿瘤,具有病情进展迅速、恶化程度高、容易转移、自然生存期较短等特点<sup>[6]</sup>。TACE 术是目前临床治疗原发性肝癌的首选方案,通过导管将化疗药物及栓塞直接输送到病灶,可有效抑制肿瘤生长和发展,缩小病灶,进而达到改善患者预后的目的<sup>[7]</sup>。然而 TACE 术所用的化疗药物具有细胞毒性,治疗的同时对正常肝功能有较大损害,引起的术后不良反应可直接影响患者的耐受性和

无统计学意义(*P*>0.05);治疗 3 个月后,两组患者的 ALT、AST、TB 水平明显低于治疗前,ALB 水平明显高于治疗前,且观察组患者治疗 3 个月后 ALT、AST、TB 水平明显低于同期对照组,ALB 水平明显高于同期对照组,差异均具有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

肝功能,从而对患者的临床疗效及预后造成不良影响。因此,进一步优化现有治疗方案,降低药物不良反应,改善肝功能水平是临床医师关注的热点。

中医学根据原发性肝癌的临床症状,将其归为“肝积”、“黄疸”、“膨胀”的范畴,认为其病因多为饮食不节、情志不畅、湿热毒邪入侵导致肝喜条达、肝气郁结、气滞血瘀,形成癥积、痞块<sup>[8]</sup>。因此,扶正化瘀、解毒抗癌是治疗原发性肝癌的主要原则<sup>[9]</sup>。白莲化癖汤是杨震教授治疗原发性肝癌的自拟经验方,该方以灵芝、穿山甲为君药,灵芝具有大补元气之功,穿山甲有软坚散结、活血化瘀之效<sup>[10]</sup>。以黄芪、当归、桃仁、红花、山萸肉、阿胶为臣药,其中黄芪、当归可和血益气,桃仁、红花活血散瘀则可补穿山甲之不足,山萸肉、阿胶可补肾填精<sup>[11]</sup>。以白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、山慈菇、重楼、茯苓、鸡内金、白矾为佐药,其中白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、山慈菇、重楼具有清热解毒、消痛散结之效,茯苓、鸡内金可清热凉血、活血化瘀<sup>[12-13]</sup>,白矾可祛痰燥湿、杀虫解毒、止血止泻。青黛为使药引经药入肝,消解肝经淤毒。全方共奏可达到扶正化瘀、疏肝解郁、解毒抗癌的功效。

本研究结果显示,TACE 术后加服白莲化癖汤的患者的总缓解率明显高于未服白莲化癖汤的患者,TACE 术后加服白莲化癖汤的患者在治疗 3 个月后的 ALT、AST、TB 水平明显低于同期未服用白莲化癖汤的患者,ALB 水平明显高于同期未服用白莲化癖汤的患者。此外,TACE 术后加服白莲化癖汤的患者在 6 个月、12 个月、18 个月和 24 个月的生存率也均明显高于未服用白莲化癖汤的患者。上述结果提示,TACE 术后加服白莲化癖汤能够显著改善原发性肝癌患者的肝功能水平,使其短期治疗效果以及生存率均得到显著提升。

肿瘤的浸润和转移是影响其恶性程度的重要因

素, VEGF 作为由肿瘤分泌的重要促血管生长因子, 其水平与肿瘤的发生、侵袭、转移密切相关<sup>[14-15]</sup>, 是评价肿瘤患者预后的重要指标。AFP-L3 由肝癌细胞产生分泌的一种 AFP 异质体, 是临床原发性肝癌的特异性标志物, 其水平也能够体现患者病情的进展和缓解程度<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, TACE 术后加服白莲化癥汤的患者在治疗 3 个月后的 VEGF、AFP-L3 水平均明显低于同期未服用白莲化癥汤的患者。上述结果提示白莲化癥汤能够在一定程度上抑制肿瘤细胞的血管形成, 在一定程度上降低了肝癌细胞的增殖、侵袭和转移, 患者的病情有所缓解。

综上所述, TACE 术后服用白莲化癥汤能够显著改善原发性肝癌患者的肝功能以及 VEGF、AFP-L3 水平, 患者病情有所延缓, 在提高其临床疗效及生存质量上能够发挥积极作用。

#### 参考文献

- [1] 余静芳, 周晓玲, 陈峭, 等. 麻黄升麻汤治疗乙肝相关性原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征的疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 136-139.
- [2] 闫振华, 随娜锋, 谢辉东, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤化裁方联合经皮肝动脉栓塞化疗术治疗原发性肝癌 15 例[J]. 中医研究, 2017, 30(12): 30-32.
- [3] 王曜, 程铜斐, 胡天穹. 下瘀血汤加减辅助 TACE 治疗原发性肝癌肝热血瘀证临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(9): 19-23.
- [4] 石磊, 郝建梅, 李知强, 等. 白莲化癥汤联合经肝动脉栓塞化疗术治疗原发性肝癌临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(5): 413-414.
- [5] ZHOU J, SUN HC, 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.
- [6] 黎小花, 王群拴, 刘阿静, 等. 原发性肝癌患者血清 AFP、AFU、TSGF、GP73 水平变化及其 CT 特征分析[J]. 海南医学, 2019, 30(19): 2473-2475.
- [7] YANG B, ZHENG B, YANG M, et al. Liver resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of Barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Int, 2018, 12(5): 417-428.
- [8] 张妮. 三金柴疏散联合肝动脉灌注化疗治疗中晚期肝癌的临床疗效[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(2): 164-165.
- [9] 刘东, 张罡, 沈忠培, 等. 艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者的临床疗效、血管生长因子及细胞免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(23): 1770-1775.
- [10] 徐彩霞, 李德, 倪玲琴, 等. 加味逍遥散联合三维适形放疗对原发性肝癌患者血清生长因子及免疫功能的影响[J]. 新中医, 2020, 52(4): 26-29.
- [11] 王可冉, 焦红军. 柴胡蚤休汤联合化疗治疗原发性肝癌临床疗效及对相关血清指标的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 173-176.
- [12] 乔喜婷, 王昊, 杨林, 等. 复元活血汤合化积丸联合肝动脉栓塞化疗术治疗原发性肝癌临床研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(8): 998-1000.
- [13] 钱赟达, 楼晓军, 沈灵娜, 等. 膈下逐瘀汤联合精准肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌临床研究[J]. 新中医, 2018, 50(9): 140-143.
- [14] WAZIRI PM, ABDULLAH R, ROSLI R, et al. Clausenidin induces caspase 8-dependent apoptosis and suppresses production of VEGF in liver cancer cells [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(4): 917-922.
- [15] 林福煌, 林碧泉, 吴宁, 等. TACE 联合局部注入恩度乳剂治疗中晚期肝癌疗效评价[J]. 海南医学, 2017, 28(12): 1905-1907.
- [16] 王高卿, 江伟, 华永飞. 雷替曲塞联合腹腔镜肝切除术对原发性肝癌患者肝功能及 CIART、AFP-L3、GP73 的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(7): 752-756.

(收稿日期: 2020-08-21)