

本文引用: 赵 容, 李 静, 严 涵, 黄 玮. 柴胡化积方对原发性肝癌 TACE 术后综合征外周血炎症因子及 bFGF、MMP-9、VEGF 水平的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(12): 2328–2334.

柴胡化积方对原发性肝癌 TACE 术后综合征 外周血炎症因子及 bFGF、MMP-9、VEGF 水平的影响

赵 容¹, 李 静², 严 涵³, 黄 玮^{4*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 重庆合川区中医院, 重庆 401520;

3. 重庆市江津区第一人民医院, 重庆 402260; 4. 重庆市中医院, 重庆 400021

〔摘要〕 目的 观察柴胡化积方对原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)术后综合征的外周血炎症因子及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的影响。方法 选择来自重庆市中医院肝病科的 105 例原发性肝癌 TACE 术后综合征患者为手术组, 根据随机数字表法将其分为对照组和观察组, 对照组 53 例(后脱落 3 例)仅接受西医基础治疗, 观察组 52 例(后脱落 2 例)在对照组基础上加用柴胡化积方口服治疗, 每天 1 剂, 分早晚温服。两组连续治疗 7 d。同时纳入 20 名健康志愿者作为健康组。采用 ELISA 法检测并比较健康组、对照组、观察组的血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、bFGF、MMP-9、VEGF 水平; 比较观察组和对照组治疗前后中医证候评分、临床疗效; 分层比较观察组相同 PHC 分期治疗前后 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 水平; 分层比较手术组相同 PHC 分期治疗后 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 水平; 比较治疗过程中对照组、观察组的安全性。结果 与对照组比较, 观察组除胁痛证候外, 其余各项中医证候评分及总分均降低($P<0.05$); 与治疗前比较, 观察组、对照组治疗后的中医证候各项评分及总分均降低($P<0.05$)。与对照组比较, 观察组临床总有效率较高($P<0.05$)。与健康组比较, 观察组、对照组术前第 2 天 CRP 水平升高($P<0.05$); 与术后第 1 天比较, 对照组、观察组术后第 7、28 天 CRP 水平下降($P<0.05$)。与健康组比较, 观察组、对照组术前第 2 天外周血 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 水平升高($P<0.05$); 与对照组比较, 观察组术后第 7、28 天外周血 IL-12、MMP-9、VEGF 水平下降($P<0.05$); 与术后第 1 天比较, 对照组、观察组术后第 7、28 天外周血 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 水平下降($P<0.05$)。与对照组比较, 观察组 I b、II a、III a 患者术后第 7 天外周血 IL-12、MMP-9、VEGF 水平下降 ($P<0.05$), 观察组 II b 患者术后第 7 天外周血 IL-12、MMP-9 水平下降($P<0.05$); 与术后第 1 天比较, 观察组 I b、II a、II b 患者术后第 7 天外周血 IL-12、MMP-9 水平下降($P<0.05$), III a 患者术后第 7 天外周血 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 水平下降($P<0.05$)。治疗过程中两组未出现不良反应。治疗过程中检测患者血常规、肝功能、肾功能未见明显异常。结论 柴胡化积方可以改善原发性肝癌 TACE 术后综合征患者临床表现、降低外周血 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 水平。

〔关键词〕 原发性肝癌; 经导管动脉化疗栓塞术; 栓塞综合征; 柴胡化积方; 炎症因子

〔中图分类号〕 R273

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.12.028

Effects of Chaihu Huaji Formula on peripheral blood inflammatory factors and bFGF, MMP9, and VEGF levels of post-TACE syndrome in PHC patients

ZHAO Rong¹, LI Jing², YAN Han³, HUANG Yi^{4*}

〔收稿日期〕 2023-07-14

〔基金项目〕 重庆市科卫联合中医药技术创新与应用发展项目(2021ZY024085)。

〔第一作者〕 赵 容, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医肝胆病。

〔通信作者〕 * 黄 玮, 女, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: 417094299@qq.com。

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Chongqing Hechuan Chinese Medicine Hospital, Chongqing 401520, China; 3. The First People's Hospital of Jiangjin District of Chongqing, Chongqing 402260, China; 4. Chongqing Hospital of Chinese Medicine, Chongqing 400021, China

[Abstract] Objective To observe the effects of Chaihu Huaji Formula (CHHJF) on peripheral blood inflammatory factors, basic fibroblast growth factor (bFGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with primary hepatic carcinoma (PHC) after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** A total of 105 PHC patients with post-TACE syndrome from the Department of Hepatology of Chongqing Hospital of Chinese Medicine were selected as surgery group. According to the random number table method, they were divided into control group and observation group. The control group, consisting of 53 cases (three cases dropped out later), received only basic treatment with western medicine, while 52 cases in the observation group (two cases dropped out later) were treated with CHHJF on the basis of control group, one dose daily, administered by dissolving it in water, taken in two portions in the morning and in the evening respectively. Both groups were treated continuously for seven days. Meanwhile, 20 healthy volunteers were included as the healthy group. ELISA was used to determine and compare the levels of serum C-reactive protein (CRP), interleukin-12 (IL-12), bFGF, MMP-9, and VEGF in healthy group, control group, and observation group. The TCM pattern score and clinical efficacy were compared between the observation group and the control group before and after treatment. In addition, the levels of bFGF, IL-12, MMP-9, and VEGF were compared by stratification before and after treatment at the same PHC stage. Besides, stratified comparisons were made within the surgery group in terms of bFGF, IL-12, MMP-9, and VEGF levels after treatment at the same PHC stage. Furthermore, the safety of the control group and the observation group during the treatment were also compared. **Results** Compared with the control group, the observation group showed a decrease in the scores of various Chinese medicine patterns as well as the total score, except for the scores of hypochondriac pain pattern ($P<0.05$). Additionally, compared with those before treatment, the scores of various Chinese medicine patterns and the total score in the observation group decreased after treatment ($P<0.05$). Moreover, compared with the control group, the total effective rate of the observation group increased ($P<0.05$). Compared with the healthy group, the CRP level in the observation group and the control group increased on the second day before surgery ($P<0.05$), and compared with the first day after surgery, the CRP level in the observation group and the control group decreased on the 7th and 28th days after surgery ($P<0.05$). Besides, compared with the healthy group, the levels of bFGF, IL-12, MMP-9, and VEGF in the peripheral blood of the observation group and the control group increased on the second day before surgery ($P<0.05$). Furthermore, compared with the control group, the levels of IL-12, MMP-9, and VEGF in the peripheral blood of the observation group decreased on the 7th and 28th days after surgery ($P<0.05$). Compared with the first day after surgery, the levels of bFGF, IL-12, MMP-9, and VEGF in peripheral blood of the observation group and the control group decreased on the 7th and 28th day after surgery ($P<0.05$). Compared with the control group, the levels of IL-12, MMP-9, and VEGF in peripheral blood of I b, II a, and III a patients in the observation group decreased on the first day after surgery ($P<0.05$), and the levels of IL-12 and MMP-9 in peripheral blood of II b patients in the observation group decreased on the first day after surgery ($P<0.05$). Furthermore, the levels of IL-12 and MMP-9 in peripheral blood of I b, II a, and II b patients were lower than those before treatment on the first day after surgery ($P<0.05$), and the levels of bFGF, IL-12, MMP-9, and VEGF in peripheral blood of III a patients were lower than those before treatment on the first day after surgery ($P<0.05$). During the treatment, there were no adverse reactions in either group, and there was no obvious abnormality in blood routine, liver function, and renal function. **Conclusion** CHHJF can improve the TCM clinical manifestations of post-TACE syndrome in PHC patients, and reduce the levels of bFGF, IL-12, MMP-9, and VEGF in peripheral blood.

[Keywords] primary hepatic carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; embolism syndrome; Chaihu Huaji Formula; inflammatory factor

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)目前位居我国常见恶性肿瘤第4位,位居肿瘤致死病因第2位^[1],且我国肝癌的发病率位居全球首位^[2]。原发性肝癌根据其病理类型,分为肝细胞癌、肝内胆管癌和混合性肝细胞癌-胆管癌,其中肝细胞癌是肝

癌的主要组织类型,占肝癌病例的75%~85%,病死率高,病程进展快,容易发生转移和侵袭,预后差^[3]。经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)术被认为是原发性肝癌非手术治疗的首选方法,是中晚期肝癌治疗的一线治疗方案^[4-5]。

但其术后容易出现栓塞术后综合征,如发热、恶心呕吐、胁痛、肝功能损害、骨髓抑制、食欲不振等症状^[6]。发热、疼痛是由于肝动脉被栓塞后引起局部组织缺血、坏死,而恶心、呕吐主要与化学药物治疗有关^[7]。TACE 术后血浆炎症细胞因子白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)释放,促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)的形成^[8]。慢性炎症是癌症发生发展的基础。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是在 IL-6 刺激下由肝脏分泌的一种急性期蛋白^[9],参与机体的炎症反应和免疫过程,在多种恶性肿瘤细胞中高表达。

原发性肝癌属于中医学“胁痛”“癥积”“肝积”范畴。现代医家对原发性肝癌的辨证论治各不相同,但认为 PHC 总病机归属于本虚标实,正气亏虚为本,气滞、血瘀、痰浊、湿热互结为标。李秀惠等^[10]认为,PHC 的病机为气滞、血瘀、痰毒内生蕴结于肝脏,日久成积。PHC 患者正气亏虚,TACE 术后正气进一步损伤,加之栓塞剂、化学治疗药物作为外来邪气,进一步损耗正气,气不行血,加重瘀滞,故出现不通则痛、郁而发热等一系列 TACE 术后综合征。黄祯教授团队前期回顾性研究发现,柴胡化积方能减轻 TACE 术后发热、恶性呕吐、疼痛、纳差、白细胞减少等不良反应,TACE 术后应用柴胡化积方的患者的 3 年总生存率显著高于单纯西医治疗组^[11]。本研究团队采用柴胡化积方联合西医基础治疗原发性肝癌 TACE 术后综合征患者,观察外周血炎症因子及 bFGF、MMP-9、VEGF 水平变化,方法与结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入 2021 年 3 月至 2022 年 2 月来自重庆市中医院肝病科住院病房的原发性肝癌 TACE 术后综合征患者 105 例为手术组。同时纳入 20 名来自重庆市中医院体检中心的健康志愿者为健康组,其中男 7 名,女 13 名,年龄(45.80±17.58)岁。根据 PHC 临床分期^[12]进行分层,形成 I b、II a、II b、III a 4 个亚组,各亚组内按照随机数字表法将手术组分为对照组和观察组。对照组 53 例:男性 44 例,女性 6 例;年龄(56.96±7.95)岁;其中 I b 期 24 人,II a 期 7

人,II b 期 8 人,III a 期 11 人。观察组 52 例:男性 43 例,女性 7 例;年龄(57.90±8.23)岁;其中 I b 期 20 人,II a 期 5 人,II b 期 10 人,III a 期 15 人。在术后 28 d 随访过程中,观察组脱落 2 例,对照组脱落 3 例。观察组、对照组、健康组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。肝癌是全球常见的恶性肿瘤之一,男性肝癌发病率、死亡率均高于女性^[12]。本试验纳入的原发性肝癌患者男性多于女性,符合临床实际。本次试验均在患者知情同意下完成,并通过重庆市中医院伦理委员会批准(编号:2020-ky-71),本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》要求。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》^[13]中原发性肝癌诊断标准:(1)具有肝癌高危因素,例如乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、其他原因引起的肝硬化、过度饮酒、非酒精性脂肪性肝炎、肝癌家族史,尤其是年龄>40 岁的男性;(2)发现肝内结节直径≤2 cm,任意 2 项影像学(多参数 MRI、动态增强 CT、超声造影、肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠增强 MRI)检查结果提示肝癌征象;(3)肝内结节直径>2 cm,任意 1 项影像学结果提示肝癌征象;(4)肝穿刺活检结果提示肝癌;(5)血清甲胎蛋白水平超过检测正常值上限,任意 1 项影像学结果提示肝癌征象。满足诊断标准 (1)和 (2)(3)(4)(5)中的任意 1 条,即可诊断为 PHC。

分期标准参照《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》^[13]中的中国肝癌的分期方案(China liver cancer staging, CNLC)。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医诊断学》^[13]中少阳病证及《中医内科学》^[14]中医证型辨证为邪郁少阳、瘀血内结证。(1)主症:发热、恶心呕吐、胁痛;(2)次症:口干、口苦、纳差、尿黄;(3)舌脉象:舌质紫暗或暗红有瘀斑,苔薄白或薄黄,脉弦细或弦数。满足主症 2 项及以上、次症 2 项及以上者,即可确诊。

1.3 纳入标准

(1)满足上述原发性肝癌西医诊断标准及中医辨证者;(2)符合 CNLC I b~III a 期的患者;(3)未接受过任何关于 PHC 的治疗,如外科切除、消融、TACE 术等;(4)有良好的依从性,按时服药,定期复查;(5)年龄为 18~70 岁。

1.4 排除标准

(1)同时合并其他系统恶性肿瘤患者;(2)严重的药物不良反应者;(3)合并有肿瘤、肝硬化失代偿晚期合并严重并发症如上消化道出血、肝肾综合征、肝性脑病等患者;(4)有精神疾患或不能合作者;(5)存在 TACE 术治疗绝对禁忌证者;(6)有严重心脏病患者,或肾、脑、肺及造血系统疾病患者。

1.5 剔除标准

(1)凡在入组后发现不符合试验方案者;(2)入组后依从性 $<80\%$,不按方案服药的患者;(3)临床研究期间出现严重不良反应,或出现其他严重并发症者;(4)临床研究期间,病情突然恶化或死亡病例。

1.6 介入方法

手术组患者均接受传统 TACE 术治疗,即局部麻醉下经股动脉入路,在行化疗栓塞前,通过动脉造影证实病灶的滋养动脉,后通过使用微导管超选至肿瘤各滋养动脉,化疗栓塞过程为经典“三明治”过程,即先后注入化学治疗药物、多柔比星与碘油混合液、栓塞微粒球。栓塞的治疗终点是肿瘤滋养动脉中血流的停滞,最终通过肝动脉造影证实肿瘤染色消失明显,肿瘤滋养动脉无明显血流^[15]。

1.7 治疗方法

1.7.1 对照组 在接受 TACE 治疗后适当休息及活动,食用容易消化的食物,禁止吸烟、饮酒及服用相关肝损害药物,根据原发性肝癌患者 TACE 术后出现的发热、恶心呕吐、胁痛、肝功能异常等西医对症处理:冰袋贴敷物理降温;盐酸帕洛诺洛司琼注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:国药准字 H20140043)5 mg/次,加入 0.9%氯化钠注射液(太极西南药业股份有限公司,批号:国药准字 H50021772)10 mL,1次/d,静脉推注止吐;盐酸布桂嗪注射液(天津金耀药业有限公司,批号:国药准字 H12020965)100 mg/次,1次/d,肌肉注射止痛;注射用谷胱甘肽(重庆药友制药有限责任公司,批号:国药准字 H19991067)1.8 g/次,加入 5%葡萄糖注射液(天圣制药集团股份有限公司,批号:国药准字 H50021391)100 mL,1次/d,静脉滴注保肝降酶;注射用艾司奥美拉唑钠(辽宁海思科制药有限公司,批号:国药准字 H20183443)40 mg/次,加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL,1次/d,静脉推注抑酸护胃。

1.7.2 观察组 在对照组的基础上服用柴胡化积方治疗,药物组成:醋柴胡、海浮石、瓦楞子各 30 g,麸炒枳壳 15 g,醋三棱、醋莪术、醋香附各 10 g,酒黄芩、法半夏、人参片、生姜各 9 g,苏木、炒槟榔各 6 g,上述药物均由重庆市中医院中药房提供的免煎颗粒,术后第 1 天开始服用,每天 1 剂,2 次/d,餐后半小时冲服 150 mL。

1.7.3 疗程 两组连续治疗 7 d。

1.8 观察指标

1.8.1 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[16]主症为发热、恶心呕吐、胁痛,按无、轻、中、重程度分别记 0、2、4、6 分;次症为口干、口苦、大便稀溏、纳差,按无、轻、中、重程度分别 0、1、2、3 分。分别评定观察组和对照组患者在 TACE 术后第 1 天、术后第 7 天的证候总积分。

1.8.2 中医疗效 治疗前后中医证候评分。(1)痊愈:患者的临床症状、体征基本消失,或者完全消失, $n \geq 95\%$;(2)显效:患者的临床症状、体征都有显著改善, $n \geq 70\%$;(3)有效:患者的临床症状、体征都有缓解, $n \geq 30\%$ 。(4)无效:患者的临床症状、体征并没有得到改善,或者加重, $n < 30\%$ 。

中医证候疗效指数(n)=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。

1.8.3 CRP 及 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 的检测 健康组于采血当日清晨空腹抽肘静脉血,观察组、对照组均于术前第 2 天、术后第 1 天、术后第 7 天、术后 28 天清晨空腹采集肘静脉血。采用 ELISA 法检测血清 CRP、IL-12、bFGF、VEGF、MMP-9 水平。试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号:IF2QKKN2K4。

1.8.4 安全性观察 检测两组患者治疗前后血常规、肝功能、肾功能,记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验,Fisher's 确切概率法。等级资料采用秩和检验。计量资料符合正态分布均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组样本比较采用独立样本 t 检验,两组以上单变量样本比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD 法检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组治疗前后中医证候评分及临床疗效比较

与治疗前比较,观察组、对照组治疗后的中医证候各项评分及总分均降低($P<0.05$)。治疗后,与对照组比较,观察组除胁痛证候外,其余各项中医证候评分及总分均降低($P<0.05$)。详见表1。与对照组比较,观察组临床总有效率较高($P<0.05$)。详见表2。

表1 观察组和对照组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

中医证候	观察组($n=50$)		对照组($n=50$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
发热	3.76±1.49	0.20±0.61 ^{##}	4.00±1.46	0.96±1.16 [*]
恶心呕吐	2.48±1.43	0.48±0.86 ^{##}	2.60±1.41	1.28±1.26 [*]
胁痛	3.16±1.22	0.76±0.98 [*]	3.16±1.22	0.96±1.01 [*]
口干	0.72±0.57	0.34±0.48 ^{##}	0.72±0.61	0.68±0.47 [*]
口苦	1.62±0.83	0.32±0.47 ^{##}	1.56±0.84	1.40±0.78 [*]
大便稀溏	0.86±0.73	0.34±0.59 ^{##}	0.92±0.80	0.84±0.74 [*]
纳差	1.30±0.81	0.38±0.53 ^{##}	1.38±0.83	1.00±0.64 [*]
证候总分	13.90±3.69	3.00±2.39 ^{##}	14.34±3.45	7.12±2.47 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,^{##} $P<0.05$ 。

表2 观察组和对照组临床疗效评价(例)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	50	10	29	11	0	100 ^{##}
对照组	50	0	5	35	10	80

注:与对照组比较,^{##} $P<0.05$ 。

2.2 CRP 检测结果比较

与健康组比较,观察组、对照组术前第2天CRP

水平升高($P<0.05$);与术后第1天比较,对照组、观察组术后第7、28天CRP水平下降($P<0.05$);与对照组比较,观察组术前第2天及治疗后CRP水平差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表3。

2.3 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 水平比较

与健康组比较,观察组、对照组术前第2天外周血bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF水平升高($P<0.05$);与对照组比较,观察组术后第7、28天外周血IL-12、MMP-9、VEGF水平下降($P<0.05$);与术后第1天比较,对照组、观察组术后第7、28天外周血bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF水平下降($P<0.05$)。详见表4。

2.4 观察组相同 PHC 分期治疗前后、手术组相同 PHC 分期治疗后 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 水平分层比较

与对照组比较,观察组Ⅰb、Ⅱa、Ⅲa患者术后第7天外周血IL-12、MMP-9、VEGF水平下降($P<0.05$),观察组Ⅱb患者术后第7天外周血IL-12、MMP-9水平下降($P<0.05$);与术后第1天比较,观察组Ⅰb、Ⅱa、Ⅱb患者术后第7天外周血IL-12、MMP-9水平下降($P<0.05$),Ⅲa患者术后第7天外周血bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF水平下降($P<0.05$)。详见表5。

2.5 安全性比较

治疗过程中两组未出现不良反应。治疗过程中检测患者血常规、肝功能、肾功能未见明显异常。

3 讨论

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一,其早期无典型临床征象,易被忽视,大多数患者在确诊时

表3 健康组观察组、对照组 CRP 检测结果比较($\bar{x}\pm s$,mg/L)

项目	健康组($n=20$)	观察组($n=50$)				对照组($n=50$)			
		术前第2天	术后第1天	术后第7天	术后第28天	术前第2天	术后第1天	术后第7天	术后第28天
CRP	10.53±19.35	15.03±23.18 [△]	42.81±56.67	17.48±18.88 [*]	21.18±29.68 [*]	13.68±27.19 [△]	36.24±40.49	18.89±19.53 [*]	19.66±23.34 [*]

注:与健康组比较,[△] $P<0.05$;与术后第1天比较,^{*} $P<0.05$ 。

表4 健康组、观察组、对照组 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 检测结果比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

项目	健康组($n=20$)	观察组($n=50$)				对照组($n=50$)			
		术前第2天	术后第1天	术后第7天	术后第28天	术前第2天	术后第1天	术后第7天	术后第28天
bFGF	47.48±48.12	149.01±151.85 [△]	280.98±206.87	189.52±115.22 [*]	129.67±101.83 [*]	180.1±159.56 [△]	277.56±190.85	192.05±105.33 [*]	160.79±96.25 [*]
IL-12	2.94±3.30	171.85±237.93 [△]	418.71±321.49	142.53±120.75 ^{##}	109.99±84.06 ^{##}	229.35±169.06 [△]	346.36±200.79	255.53±91.88 [*]	179.99±67.26 [*]
MMP-9	27.80±9.49	71.76±39.47 [△]	164.15±70.62	41.26±33.77 ^{##}	40.72±24.64 ^{##}	68.19±31.81 [△]	166.82±87.40	127.06±56.43 [*]	88.12±40.99 [*]
VEGF	43.48±18.91	103.22±112.73 [△]	250.18±188.76	158.37±90.16 ^{##}	122.54±106.97 ^{##}	105.59±64.49 [△]	317.50±152.60	245.45±87.94 [*]	192.6±54.37 [*]

注:与健康组比较,[△] $P<0.05$;与对照组比较,^{##} $P<0.05$;与术后第1天比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 5 观察组相同 PHC 分期治疗前后、手术组相同 PHC 分期治疗后 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 水平分层比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

指标	观察组							
	I b(n=20)		II a(n=5)		II b(n=5)		III a(n=15)	
	术后第 1 天	术后第 7 天	术后第 1 天	术后第 7 天	术后第 1 天	术后第 7 天	术后第 1 天	术后第 7 天
bFGF	196.88±168.70	163.52±103.12	198.97±96.43	212.64±113.99	283.96±141.15	178.05±111.19	418.45±250.87	224.12±133.57*
IL-12	283.26±306.63	104.41±120.51*#	478.33±117.61	130.99±63.35*#	504.83±341.91	146.43±114.03*#	522.03±332.90	194.62±129.52*#
MMP-9	163.07±86.53	28.61±13.50*#	152.08±35.43	27.63±17.83*#	182.66±47.82	44.61±40.06*#	157.26±71.53	60.46±43.85*#
VEGF	216.79±195.52	154.28±77.23#	189.06±189.80	120.16±66.76#	262.36±100.16	173.09±96.85	306.94±222.69	166.76±110.79*#

指标	对照组			
	I b(n=20)	II a(n=5)	II b(n=10)	III a(n=15)
	术后第 7 天	术后第 7 天	术后第 7 天	术后第 7 天
bFGF	154.67±81.35	259.42±119.91	176.61±101.73	241.94±117.5
IL-12	202.34±77.23	307±60.70	287.38±87.10	315.65±81.83
MMP-9	105.51±46.64	150.29±50.63	150.7±74.53	142.08±54.65
VEGF	208.05±81.38	314.73±54.69	244.79±92.83	283.44±80.79

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与术后第 1 天比较,* $P<0.05$ 。

已处于中晚期,错失手术时机^[17]。而 TACE 术可选择性阻断肝癌组织的供血动脉,使肿瘤组织因血流中断而引起缺血、缺氧,同时可以延长药物对肿瘤细胞的作用时间,从而使肿瘤组织坏死、肿瘤缩小,有效控制肿瘤生长,明显延长患者生存期,成为公认的非手术治疗原发性肝癌首选和最有效的方法^[18-19]。但其术后易出现不良反应,如发热、恶心呕吐、胁痛、肝功能损害、骨髓抑制、食欲不振等综合征^[20]。TACE 术后综合征导致患者生活质量下降,易引起抑郁、悲观情绪,进而不配合后续治疗。因此,发挥中医药优势治疗原发性肝癌 TACE 术后综合征至关重要。

TACE 术包括栓塞和化学治疗两个过程,黄祯^[11]教授认为这个过程所使用的化学治疗药物和栓塞剂是一种外来毒邪,易损伤肝脾,毒邪与正气交争,邪在半表半里,少阳枢机不利,症见往来寒热、胸胁苦满、不欲饮食、心烦喜呕、口苦、咽干、目眩、舌苔薄白,脉弦。TACE 术中栓塞肿瘤供血,可郁遏气机,阻滞脉络,加重气滞血瘀,“不通则痛”故原发性肝癌 TACE 术后综合征患者可见发热、恶心呕吐、纳差、胁痛等症状。

柴胡化积方源自汉代张仲景《伤寒论·辨少阳病脉证并治第九》中小柴胡汤合《杂病源流犀烛·卷二·治气痛方十》中的化积丸化裁而来,共奏和解少阳、化瘀消积之功。柴胡化积方中醋柴胡、酒黄芩疏散少阳之邪,疏理少阳气郁;法半夏配生姜,降逆止呕;人参、甘草补气和缓,使邪不得复传入里;醋三棱、醋

莪术、苏木活血化瘀;醋香附、炒槟榔、麸炒枳壳理气止痛;海浮石、瓦楞子消痰散结。全方共奏祛邪不伤正、调畅气机、通行血脉、调理肝脾之功。本研究结果显示,原发性肝癌 TACE 术后患者经柴胡化积方治疗 7 d 后临床症状得到明显改善,通过检测治疗前、治疗后外周血 IL-12、VEGF、bFGF、MMP-9 水平,进一步证实柴胡化积方能降低原发性肝癌 TACE 术后综合征患者外周血 IL-12、VEGF、bFGF、MMP-9 水平。比较观察组不同 PHC 分期患者外周血 IL-12、VEGF、bFGF、MMP-9 下降水平,推断柴胡化积方在不同 PHC 分期影响不同。IL-12 由 Th1 细胞因子介导,是在肿瘤免疫和炎症免疫中发挥作用的最重要细胞因子^[21-22]。TACE 术后血浆炎性细胞因子 IL-12 释放,促进 VEGF、bFGF、MMP-9 的形成。VEGF 和 bFGF 是与血管生长相关的特异性生长因子,选择性参与肿瘤血管新生过程,与肿瘤的侵袭、转移等密切相关^[23-24]。PHC 的转移侵袭依靠 MMPs 作用,MMP-9 作为其中一员,在多种恶性肿瘤中高表达,进一步增加肿瘤发生转移风险^[25]。MMP-9 在肝癌组织和血浆中高表达,能显著增加肿瘤的发展和转移^[26-27]。TACE 术后形成缺血缺氧环境,促进肿瘤血管生成,诱导 VEGF 水平上升,导致肿瘤复发。本试验结果提示,柴胡化积方可以降低炎症因子、血管内皮生长因子水平,减缓 PHC 的发展转移。观察组 I b、II a、II b、III a 患者治疗后外周血 IL-12、MMP-9 水平下降,推测柴胡化积方在降低外周血 IL-12、MMP-9 水平更

具优势。观察组 I b、II a、II b、III a 患者治疗后外周血 IL-12、MMP-9 水平下降程度优于对照组,再次佐证此结果。TACE 术后 IL-12 释放,促进 VEGF、bFGF、MMP-9 的形成。由此推测,柴胡化积方可以降低原发性肝癌 TACE 术后综合征外周血 IL-12 水平,从而减少 bFGF、MMP-9、VEGF 的产生。

综上所述,柴胡化积方联合西药基础治疗可通过降低原发性肝癌 TACE 术后外周血 bFGF、IL-12、MMP-9、VEGF 水平,改善临床表现,提高临床有效率,减缓原发性肝癌发展转移。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303.
- [2] 刘宗超, 李哲轩, 张 阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [3] 李 照, 朱继业. 《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1027-1029.
- [4] LU H H, LIANG B, XIA X W, et al. Efficacy and safety analysis of TACE + Donafenib + Toripalimab versus TACE + Sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A retrospective study[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 1033.
- [5] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2021, 71(3): 209-249.
- [6] PAN Y, CHANG R, HE Z L, et al. How to prophylactically alleviate postembolization syndrome following transarterial chemoembolization: Protocol of a double blinded, randomized, placebo-controlled trial[J]. Medicine, 2021, 100(14): e25360.
- [7] 彭昭宣, 朱晓宁, 彭孟云, 等. 原发性肝癌 TACE 术后的并发症及治疗[J]. 中国医药科学, 2023, 13(5): 53-56.
- [8] 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.
- [9] 梁寻杰, 陈 椿, 黄桂柳, 等. 术前 C-反应蛋白、血小板/淋巴细胞比值对肝细胞肝癌患者预后评估价值[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(5): 617-621, 647.
- [10] 李秀惠, 袁慧鑫. 从病因病机入手提高中医药治疗原发性肝癌的疗效[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2001-2004.
- [11] XU H, DENG Y C, ZHOU Z, et al. Chinese herbal medicine (chaihu-huaji decoction) alleviates postembolization syndrome following transcatheter arterial chemoembolization and improves survival in unresectable hepatocellular cancer: A retrospective study[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019: 6269518.
- [12] 赫 捷, 陈万青, 沈洪兵, 等. 中国人群肝癌筛查指南(2022, 北京)[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(8): 587-631.
- [13] 李灿东, 方朝义. 中医诊断学[M]. 新世纪第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 181-182.
- [14] 吴勉华, 石 岩. 中医内科学[M]. 新世纪第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 252.
- [15] 戚 诚, 王文斌. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗临床实践指南(2021 年版)解读[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(10): 1117-1120.
- [16] 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: 211-212.
- [17] 都亚薇, 张宁宁, 陆 伟. 肝癌免疫治疗的研究现状及展望[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(5): 393-398.
- [18] Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2020, 70(4): 313.
- [19] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中国肿瘤整合诊治指南(CACA)-肝癌部分[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(3): 31-63.
- [20] 吴姗姗, 王振常, 吕艳杭, 等. 柔肝化纤解毒方治疗原发性肝癌 TACE 术后综合征的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 3038-3041.
- [21] 张小红, 李 江, 张然蓉. 慢性乙肝、肝硬化及肝癌患者 Treg 细胞、IL-10、IL-12 表达水平及临床意义[J]. 海南医学, 2022, 33(15): 1921-1924.
- [22] 潘国刚, 杨碧秀. 鼻咽癌不同临床分期中白细胞介素水平表达的最新研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 184-188.
- [23] 陈晓琦, 张鹏鸽, 陈新蕊, 等. 扶正消瘤颗粒对原发性肝癌血清中 VEGF、HIF-1 α 表达的影响及临床意义[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2020, 22(10): 3629-3635.
- [24] 宋春荣, 南 然, 刘永刚, 等. 益脾养肝方对肝郁脾虚证原发性肝癌 TACE 患者 bFGF、VEGF、AFP-L3 及免疫功能影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(1): 80-84.
- [25] SCHEAU C, BADARAU I A, COSTACHE R, et al. The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma[J]. Analytical Cellular Pathology (Amsterdam), 2019, 2019: 9423907.
- [26] 彭 珍, 毛咏梅, 郭亚楠, 等. 柴胡鳖甲汤对原发性肝癌患者血清 MMP-9、VEGF、IGF-2 水平及 MSCT 检查情况的影响研究[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(4): 409-412.
- [27] 陈 宁. VEGF 和 MMP-9 在肝癌病理诊断中的应用分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(16): 32-34.

(本文编辑 田梦妍)