

## 解表剂桂枝汤加味治疗晚期肝癌合并腹水的临床疗效及对血清炎症因子影响分析

任素华, 杨春旭, 魏晓

(新乡医学院第四临床学院, 新乡市中心医院, 河南新乡 453000)

**摘要:**【目的】分析解表剂桂枝汤加味治疗晚期肝癌合并腹水的临床疗效及对血清炎症因子的影响。【方法】通过便利抽样、对照原则回顾性收集2020年1月至2022年1月期间在新乡市中心医院住院治疗的100例晚期肝癌合并腹水患者,根据治疗方法的不同分为观察组和对照组,每组各50例。对照组给予常规西药治疗,观察组在对照组的基础上给予解表剂桂枝汤加味治疗,疗程为21 d。观察2组患者治疗前后腹围、Karnofsky功能状态(KPS)评分、血清炎症因子、肝功能、血清肿瘤标志物的变化情况,并评价2组患者的临床疗效。【结果】(1)治疗21 d后,观察组的总有效率为84.00%(42/50),对照组为60.00%(30/50),组间比较,观察组的疗效明显优于对照组( $P < 0.01$ )。(2)观察组治疗1周、2周、3周后及对照组治疗2周、3周后的腹围均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),KPS评分均较治疗前升高( $P < 0.05$ ),且治疗组在治疗1周、2周、3周后对腹围的降低作用及对KPS评分的升高作用均明显优于对照组( $P < 0.01$ )。(3)观察组治疗1周、2周、3周后及对照组治疗2周、3周后的血清白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、癌胚抗原125(CA125)、甲胎蛋白(AFP)水平均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ),且观察组在治疗1周、2周、3周后对上述指标的降低作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。【结论】在常规西药治疗基础上配合解表剂桂枝汤加味治疗,可有效减少腹水量,缩小腹围,提高治疗效果,减轻炎症反应,降低血清肿瘤标志物水平,改善患者肝功能及生存状况,具有一定的临床价值。

**关键词:** 桂枝汤; 晚期肝癌; 腹水; 炎症反应; 肝功能; 血清肿瘤标志物; 临床疗效

中图分类号: R273.57

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2023)05-1096-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.05.008

## Clinical Efficacy of Diaphoretic Recipe Modified *Guizhi* Decoction for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma Complicated with Ascites and Its Effect on Serum Inflammatory Factors

REN Su-Hua, YANG Chun-Xu, WEI Xiao

(The Fourth Clinical Medical School of Xinxiang Medical University, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000 Henan, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy of diaphoretic recipe modified *Guizhi* Decoction for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma complicated with ascites and to observe its effect on serum inflammatory factors. **Methods** A total of 100 patients with advanced hepatocellular carcinoma complicated with ascites who were hospitalized in Xinxiang Central Hospital from January 2020 to January 2022 was retrospectively collected by blinding method, convenience sampling and control principle. The patients were divided into observation group and control groups according to the treatment methods, with 50 cases in each group. The control group was treated with conventional western medicine, while the observation group was treated with the diaphoretic recipe modified *Guizhi* Decoction on the basis of treatment for the control group. The course of treatment for the two groups lasted for 21 days. The pre- and post-treatment changes in abdominal circumference, Karnofsky performance status(KPS) scores, serum inflammatory factors, liver function and serum tumor markers in the two groups were observed. Moreover, the clinical efficacy of the patients in the two groups was evaluated. **Results** (1) After 21 days of treatment, the total effective rate of the observation group was 84.00% (42/50) and that of the control group was

收稿日期: 2022-11-06

作者简介: 任素华(1980-),男,硕士,副主任中医师; E-mail: sk87339@163.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 8180140119)

60.00% (30/50), and the efficacy of the observation group was significantly superior to that of the control group when compared between the two groups ( $P < 0.01$ ). (2) The abdominal circumference in the observation group after one, 2 and 3 week (s) of treatment and in the control group after 2 and 3 weeks was decreased, and the KPS scores in both groups were increased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ). The effect on reducing abdominal circumference and increasing KPS scores in the treatment group after one, 2 and 3 week (s) of treatment was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.01$ ). (3) The serum levels of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), carcinoembryonic antigen 125 (CA125) and alpha-fetoprotein (AFP) in the observation group after one, 2 and 3 week (s) of treatment and in the control group after 2 and 3 weeks of treatment were all significantly decreased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ). The effect on decreasing the above indexes in the observation group was significantly superior to that in the control group after one, 2 and 3 week (s) of treatment ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** On the basis of conventional western medicine treatment, the combined use of the diaphoretic recipe modified *Guizhi* Decoction can effectively reduce the volume of ascites, reduce the abdominal circumference, enhance the therapeutic effect, decrease the inflammatory response, lower the levels of serum tumor markers and improve the liver function and survival of patients, which has certain clinical value.

**Keywords:** *Guizhi* Decoction; advanced hepatocellular carcinoma; ascites; inflammatory response; liver function; serum tumor markers; clinical efficacy

肝癌是我国四大恶性肿瘤中较为常见的一种,死亡率居于第2位,具有发病率高、死亡率高、预后差等特征<sup>[1]</sup>。腹水是晚期肝癌患者较为常见的一种并发症,具体表现为尿少、腹胀、腹部疼痛等,容易引发原发性脑膜炎、消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征等并发症,严重威胁患者的生命安全<sup>[2-3]</sup>。肝癌合并腹水患者普遍存在感染性病变,在疾病进展过程中,会释放大量白细胞介素等炎症介质,对肝功能造成严重不良影响<sup>[4]</sup>。因此,临床上在治疗肝癌合并腹水过程中应加强对炎症反应的控制。西医治疗肝癌合并腹水以呋塞米等为主,虽然对腹水症状具有一定的缓解作用,但整体疗效欠佳,存在一定的局限性。中医在治疗肝癌、腹水方面具有整体观念、辨证施治的优势,可集中于通腑泄热、解表散寒、清肝解毒等多方面。目前,基于“少阳为枢”探究中医对晚期肝癌合并腹水患者炎症反应调控作用的报道较少。基于此,为分析解表剂桂枝汤加味治疗晚期肝癌合并腹水的临床疗效及其对血清炎症因子的影响,拟通过便利抽样、对照原则回顾性研究新乡市中心医院2020年1月至2022年1月住院的100例晚期肝癌合并腹水患者的临床资料,现将

研究结果报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 通过便利抽样、对照原则,回顾性收集2020年1月至2022年1月期间在新乡市中心医院住院治疗的100例晚期肝癌合并腹水患者。根据治疗方法(包括抗癌方法和中药使用情况)的不同分为观察组和对照组,每组各50例。本研究符合医学伦理学要求并通过新乡市中心医院伦理委员会的审核批准。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照国家卫生健康委员会医政医管局颁布的《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》<sup>[5]</sup>中有关肝癌的诊断标准,并均经病理诊断确诊;参照中国中西医结合学会消化疾病专业委员会制定的《肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见》<sup>[6]</sup>中有关肝病腹水诊断标准。腹水严重程度判定标准:腹水量 $< 500$  mL为轻度腹水,腹水量在 $500 \sim 2\,000$  mL为中度腹水,腹水量 $> 2\,000$  mL为重度腹水。

1.2.2 中医辨证标准 参照国家重大疑难疾病(原发性肝癌)中西医临床协作组制定的《原发性

肝癌中西医结合诊疗专家共识》<sup>[7]</sup>中有关肝癌少阳病证的辨证标准,出现营卫失和、枢机不运、经气郁滞、气机不畅、经气不利等所致的疼痛、欲呕、口苦、发热等证候以及升降失常、气机紊乱等所致的胸胁满闷不舒证候。

**1.3 纳入标准** ①符合上述晚期肝癌合并腹水的诊断标准以及中医少阳病证的辨证标准。②年龄>18周岁,性别不限。③Child-Pugh分级为A~C级。④治疗前Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分>60分。⑤生命体征平稳,神志清楚。⑥重要器官功能符合下列要求:中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ;血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ ;总胆红素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN),谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和/或碱性磷酸酶(ALP) $\leq 2.5 \times$ ULN;血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或肌酐清除率 $> 60$  mL/min(Cockcroft-Gault公式计算);活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)和凝血酶原时间(PT) $\leq 1.5 \times$ ULN。⑦预计生存期>3个月。⑧美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为0~1分。⑨自愿参加本研究并签署知情同意书的患者。

**1.4 排除标准** ①合并有泌尿、呼吸、血液、免疫系统疾病的患者;②哺乳期和妊娠期女性;③肿瘤体积>肝脏体积70%的患者;④合并有双相情感障碍、躁狂症等精神性疾病的患者;⑤已知对本研究所涉及药物过敏的患者;⑥合并有消化道出血的患者;⑦存在酒精、药物依赖史和滥用史的患者;⑧无腹水的早、中期肝癌患者;⑨中途死亡或由于病情变化中断治疗的患者;⑩合并有全身严重感染性疾病的患者。

### 1.5 治疗方法

**1.5.1 对照组** 给予常规西药治疗:①呋塞米片(北京太洋药业有限公司生产,批准文号:国药准字H11020844),口服,每日2次,每次20 mg,如果利尿效果不明显,单次给药剂量可增加至40 mg,每日2次;②注射用人血白蛋白(上海莱士血液制品股份有限公司生产,批准文号:国药准字S10930020)5~10 g,溶于150 mL的0.9%氯化钠溶液中,静脉滴注,4~6 h滴注完毕。治疗21 d为1个疗程,疗程结束后评价疗效。

**1.5.2 观察组** 在对照组的基础上给予解表剂桂枝汤加味治疗。方药组成:生姜10 g、大枣15 g、

桂枝25 g、白芍25 g、赤芍25 g、党参30 g、生半夏15 g、黄芩10 g、炙甘草10 g。随症加减:食欲欠佳者,加焦三仙10 g;胸胁胀痛者,加桔梗10 g、枳壳10 g;神疲乏力者,加升麻10 g、黄芪30 g;胃脘部胀满不适者,加旋复花9 g、姜厚朴9 g;夜寐欠佳者,加柏子仁15 g、酸枣仁15 g;腹泻便溏者,加山药30 g、白术30 g;头痛目赤者,加知母12 g、黄柏12 g。每日1剂,常规煎取200 mL,分2次服用。治疗21 d为1个疗程,疗程结束后评价疗效。

### 1.6 观察指标及疗效评价标准

**1.6.1 临床疗效评价标准** 参照文献[8-9]。完全缓解(CR):病灶及腹水完全消失;部分缓解(PR):病灶直径总和比治疗前缩小 $\geq 30\%$ ,腹水比治疗前减少 $> 50\%$ ;稳定(SD):病灶直径总和比治疗前缩小 $< 30\%$ ,或比治疗前增加 $< 20\%$ ,腹水比治疗前减少 $< 50\%$ ,或增加 $\leq 25\%$ ;进展(PD):病灶直径总和比治疗前增加 $\geq 20\%$ ,腹水比治疗前增加 $> 25\%$ 。总有效率=(CR例数+PR例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

**1.6.2 腹围测量** 测量时间为治疗前及治疗1周、2周、3周后于晨起排尿、排便后,最终记录值为连续测量3次的平均值。

**1.6.3 生活能力评估** 采用KPS评分评估患者的生活能力,共分10个等级,满分为100分。其中,100分:表示功能正常,无任何症状;90分:表示症状轻微,可以正常活动;80分:表示症状轻微,可勉强活动;70分:表示生活可以自理,但无法工作;60分:表示生活大部分可自理,偶尔需要他人帮助;50分:表示经常需要他人照顾;40分:表示特别需要他人照顾;30分:表示生活严重无法自理;20分:表示病情严重,需给予积极对症治疗;10分:表示临近死亡,病情危重;0分:表示死亡。分值越高,表示身体状况越好<sup>[10]</sup>。分别于治疗前和治疗1周、2周、3周后由主治医师测评。

**1.6.4 血清炎症因子、肝功能、血清肿瘤标志物测定** 分别于治疗前和治疗1周、2周、3周后,抽取患者空腹静脉血5 mL,离心10 min,离心速率为3 200 r/min,离心半径为8 cm,分离上层清液后置于 $-72$  °C环境中待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、C反应蛋白

(CRP)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,采用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特公司,型号:AU5800)检测谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)水平,采用化学发光法检测癌胚抗原125(CA125)水平,采用免疫层析法检测甲胎蛋白(AFP)水平。

1.7 统计方法 应用SPSS 26.0 统计软件进行数据的统计分析。计量资料(腹围、KPS评分、血清炎症因子、肝功能、血清肿瘤标志物等)均呈正态分布,数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验,组内治疗前后比较采用配对设计 $t$ 检验;计数资料(临床疗效)以率或构成比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,若理论频数 $<1$ 时取精确概率值;等级资料(腹水程度、Child-Pugh分级等)组间比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者的基线资料比较 表1和表2结果显示:2组患者的性别、年龄、病程、体质量指数(BMI)、病灶直径、腹水程度、Child-Pugh分级等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

2.2 2组患者临床疗效比较 表3结果显示:治疗21 d后,观察组的总有效率为84.00%(42/50),对照组为60.00%(30/50),组间比较,观察组的疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.3 2组患者治疗前后腹围和KPS评分比较 表4结果显示:治疗前,2组患者的腹围和KPS评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组治疗1周、2周、3周后及对照组治疗2周、3周后的腹

表1 2组晚期肝癌合并腹水患者基线资料(计数资料)比较

Table 1 Comparison of baseline data (enumeration data) between the two groups of patients with advanced hepatocellular carcinoma complicated with ascites [例(%)]

组别	例数/例	性别		腹水程度			Child-Pugh 分级		
		男性	女性	轻度	中度	重度	A级	B级	C级
观察组	50	31(62.00)	19(38.00)	15(30.00)	20(40.00)	15(30.00)	16(32.00)	21(42.00)	13(26.00)
对照组	50	29(58.00)	21(42.00)	18(36.00)	22(44.00)	10(20.00)	15(30.00)	24(48.00)	11(22.00)
$\chi^2/Z$ 值		0.167		0.970			0.107		
$P$ 值		0.498		0.332			0.914		

表2 2组晚期肝癌合并腹水患者基线资料(计量资料)比较

Table 2 Comparison of baseline data (measurement data) between the two groups of patients with advanced hepatocellular carcinoma complicated with ascites ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	年龄/岁	腹水病程/个月	病灶直径/cm	腹围/cm	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )
观察组	50	50.84 $\pm$ 4.14	19.62 $\pm$ 5.04	5.16 $\pm$ 1.68	96.25 $\pm$ 8.11	26.34 $\pm$ 1.05
对照组	50	50.26 $\pm$ 4.38	19.55 $\pm$ 5.17	5.14 $\pm$ 1.71	97.11 $\pm$ 8.29	26.22 $\pm$ 1.15
$t$ 值		0.680	0.069	0.059	0.524	0.545
$P$ 值		0.498	0.946	0.953	0.601	0.587

表3 2组晚期肝癌合并腹水患者临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups of patients with advanced hepatocellular carcinoma complicated with ascites [例(%)]

组别	例数/例	完全缓解(CR)	部分缓解(PR)	稳定(SD)	进展(PD)	总有效(CR+PR)
观察组	50	16(32.00)	26(52.00)	8(16.00)	0(0.00)	42(84.00) <sup>①</sup>
对照组	50	10(20.00)	20(40.00)	15(30.00)	5(10.00)	30(60.00)
$\chi^2$ 值						7.143
$P$ 值						0.008

注:① $P < 0.01$ ,与对照组比较

表4 2组晚期肝癌合并腹水患者治疗前后腹围、Karnofsky功能状态(KPS)评分比较

Table 4 Comparison of abdominal circumference and Karnofsky performance status(KPS) scores between the two groups of patients with advanced hepatocellular carcinoma complicated with ascites before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	例数/例	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗3周后
腹围/cm	观察组	50	96.25 ± 8.11	92.59 ± 6.25 <sup>①②</sup>	89.64 ± 4.02 <sup>①②</sup>	87.26 ± 3.66 <sup>①②</sup>
	对照组	50	97.11 ± 8.29	96.52 ± 7.16	92.25 ± 5.12 <sup>①</sup>	90.33 ± 4.16 <sup>①</sup>
	<i>t</i> 值		0.524	2.924	2.835	3.918
	<i>P</i> 值		0.601	0.004	0.006	0.000
KPS评分/分	观察组	50	52.62 ± 5.66	58.81 ± 6.05 <sup>①②</sup>	63.66 ± 8.26 <sup>①②</sup>	75.24 ± 6.17 <sup>①②</sup>
	对照组	50	53.11 ± 5.26	54.55 ± 4.16	57.26 ± 5.06 <sup>①</sup>	61.55 ± 4.37 <sup>①</sup>
	<i>t</i> 值		0.448	4.103	4.672	12.803
	<i>P</i> 值		0.655	0.000	0.000	0.000

注：① $P < 0.05$ ，与治疗前比较；② $P < 0.01$ ，与对照组同期比较

围均较治疗前降低( $P < 0.05$ )，KPS评分均较治疗前升高( $P < 0.05$ )，且治疗组在治疗1周、2周、3周后对腹围的降低作用及对KPS评分的升高作用均明显优于对照组，差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.4 2组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 表5结果显示：治疗前，2组患者血清IL-1 $\beta$ 、CRP、TNF- $\alpha$ 水平比较，差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组治疗1周、2周、3周后及对照组治疗2周、3周后的血清IL-1 $\beta$ 、CRP、TNF- $\alpha$ 水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ )，且观察组在治疗1周、2周、3周后对血清IL-1 $\beta$ 、CRP、TNF- $\alpha$ 水平的降低作用均明显优于对照组，差异均有统计

学意义( $P < 0.01$ )。

2.5 2组患者治疗前后肝功能指标比较 表6结果显示：治疗前，2组患者血清AST、ALT水平比较，差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组治疗1周、2周、3周后及对照组治疗2周、3周后的血清AST、ALT水平均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ )，且观察组在治疗1周、2周、3周后对血清AST、ALT水平的降低作用均明显优于对照组，差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.6 2组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 表7结果显示：治疗前，2组患者血清CA125、AFP水平比较，差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组治疗1周、2周、3周后及对照组治

表5 2组晚期肝癌合并腹水患者治疗前后血清炎症因子水平比较

Table 5 Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups of patients with advanced hepatocellular carcinoma complicated with ascites before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	例数/例	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗3周后
IL-1 $\beta$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	观察组	50	38.62 ± 5.11	24.52 ± 3.05 <sup>①②</sup>	16.82 ± 3.14 <sup>①②</sup>	9.16 ± 1.52 <sup>①②</sup>
	对照组	50	38.59 ± 5.19	36.88 ± 6.16	28.66 ± 4.17 <sup>①</sup>	15.92 ± 3.11 <sup>①</sup>
	<i>t</i> 值		0.029	12.715	16.039	13.809
	<i>P</i> 值		0.977	0.000	0.000	0.000
CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	观察组	50	49.62 ± 9.34	36.82 ± 6.05 <sup>①②</sup>	22.11 ± 3.18 <sup>①②</sup>	13.25 ± 2.55 <sup>①②</sup>
	对照组	50	48.11 ± 9.52	46.58 ± 8.16	32.82 ± 4.11 <sup>①</sup>	22.62 ± 5.15 <sup>①</sup>
	<i>t</i> 值		0.801	6.794	14.573	11.529
	<i>P</i> 值		0.425	0.000	0.000	0.000
TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	观察组	50	45.26 ± 9.05	33.25 ± 8.11 <sup>①②</sup>	23.82 ± 5.14 <sup>①②</sup>	16.82 ± 3.85 <sup>①②</sup>
	对照组	50	45.11 ± 9.55	44.29 ± 10.25	35.82 ± 8.14 <sup>①</sup>	26.88 ± 5.14 <sup>①</sup>
	<i>t</i> 值		0.097	5.973	8.814	11.077
	<i>P</i> 值		0.923	0.000	0.000	0.000

注：① $P < 0.05$ ，与治疗前比较；② $P < 0.01$ ，与对照组同期比较

表6 2组晚期肝癌合并腹水患者治疗前后肝功能指标比较

Table 6 Comparison of liver function indexes between the two groups of patients with advanced hepatocellular carcinoma complicated with ascites before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	例数/例	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗3周后
AST/(U·L <sup>-1</sup> )	观察组	50	48.66 ± 5.16	39.82 ± 4.22 <sup>①②</sup>	28.62 ± 3.11 <sup>①②</sup>	20.16 ± 4.25 <sup>①②</sup>
	对照组	50	49.05 ± 5.26	47.28 ± 9.28	40.82 ± 3.27 <sup>①</sup>	35.16 ± 4.08 <sup>①</sup>
	<i>t</i> 值		0.374	5.174	19.116	18.003
	<i>P</i> 值		0.709	0.000	0.000	0.000
ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	观察组	50	49.52 ± 4.05	41.26 ± 3.55 <sup>①②</sup>	32.16 ± 5.05 <sup>①②</sup>	22.92 ± 3.06 <sup>①②</sup>
	对照组	50	48.11 ± 4.25	46.82 ± 6.28	40.77 ± 5.16 <sup>①</sup>	33.82 ± 6.37 <sup>①</sup>
	<i>t</i> 值		1.698	5.450	8.432	10.906
	<i>P</i> 值		0.093	0.000	0.000	0.000

注: ① $P < 0.05$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.01$ , 与对照组同期比较

表7 2组晚期肝癌合并腹水患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

Table 7 Comparison of serum tumor marker levels between the two groups of patients with advanced hepatocellular carcinoma complicated with ascites before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	例数/例	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗3周后
CA125/(U·mL <sup>-1</sup> )	观察组	50	138.66 ± 20.68	125.17 ± 15.66 <sup>①③</sup>	109.82 ± 13.88 <sup>①③</sup>	91.52 ± 10.05 <sup>①③</sup>
	对照组	50	139.59 ± 19.25	136.88 ± 23.52	125.88 ± 20.16 <sup>①</sup>	118.92 ± 18.62 <sup>①</sup>
	<i>t</i> 值		0.233	2.930	4.640	9.157
	<i>P</i> 值		0.816	0.004	0.000	0.000
AFP/(ng·mL <sup>-1</sup> )	观察组	50	106.82 ± 20.44	95.62 ± 16.33 <sup>①②</sup>	73.26 ± 15.06 <sup>①③</sup>	59.66 ± 13.55 <sup>①③</sup>
	对照组	50	107.11 ± 21.82	105.88 ± 25.82	92.82 ± 20.44 <sup>①</sup>	81.26 ± 16.07 <sup>①</sup>
	<i>t</i> 值		0.069	2.375	5.448	7.266
	<i>P</i> 值		0.946	0.020	0.000	0.000

注: ① $P < 0.05$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.05$ , ③ $P < 0.01$ , 与对照组同期比较

疗2周、3周后的血清CA125、AFP水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 且观察组在治疗1周、2周、3周后对血清CA125、AFP水平的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

据报道<sup>[11]</sup>, 目前, 我国新发肝癌患者占到了全球的44%, 发病率在恶性肿瘤中居于第4位。腹水是晚期肝癌较为常见的一种并发症, 主要是由于门静脉高压或者肝功能受损所致, 具体表现为小便不利、纳差、胸胁胀痛、腹胀等<sup>[12]</sup>。晚期肝癌患者一旦发生腹水, 提示疾病已经发展到了终末期阶段, 病情急剧恶化, 平均生存期不足3个月。随着腹水量的增多, 患者腹胀等症状日益严重, 甚至引发呼吸困难等症状, 给患者的身心健康均

带来严重的不良影响<sup>[13-14]</sup>。肝癌合并腹水患者由于肝细胞受损、肝脏炎症反应等因素的影响, 机体会释放出大量的炎症因子, 进一步加重肝损伤程度, 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白(CRP)等炎症因子表达量与患者病情及预后有着密切的联系<sup>[15]</sup>。目前, 临床治疗肝癌腹水的方法较多, 包括腹腔穿刺、服用利尿剂等, 以上治疗虽然可减少腹水量, 但总体疗效有限, 存在一定的局限性。因此, 晚期肝癌合并腹水的治疗仍旧是临床关注的重点。

肝癌合并腹水属于中医领域“鼓胀”的范畴, 属于“膈、臌、癆、风”四大顽症之一<sup>[16]</sup>。中医治疗肝癌合并腹水多从气血阴阳俱虚证候入手, 着重于气血双补、健脾补肾、益气养阴, 同时兼顾“瘀、热、湿”等病理因素。恶性肿瘤患者由于机体正气不足, 如果单纯地补益, 容易滋

腻碍胃,引起脾胃运化功能的失常,从而出现“越补越虚”的现象;如果一味地活血化瘀、清热祛湿,则会引起正虚不耐、顾此失彼、得不偿失。因此,本研究改用甘温清补、调和阴阳的原则,以恢复患者的生理机能。在《伤寒论》桂枝汤的基础上,根据兼证的具体情况进行加减,可调和阴阳,攻守兼备,统筹全局,潜移默化,具有“生生”之灵机活法,适合用于治疗太阳少阳合病<sup>[17]</sup>。

本研究结果显示:治疗21 d后,观察组的总有效率为84.00%(42/50),对照组为60.00%(30/50),组间比较,观察组的疗效明显优于对照组,且观察组对腹围的降低作用及对Karnofsky功能状态(KPS)评分的升高作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。说明桂枝汤加味在晚期肝癌合并腹水的治疗中效果显著。分析如下:桂枝汤中的桂枝具有助阳化气、辛能散邪、温经通脉、发汗解肌、和营止痛功效,还可以暖脾胃、通血脉、补元阳,在缓解腹胀引起的胸胁胀痛等症方面效果显著。白芍、赤芍具有敛阴止汗、养血调经、柔肝止痛、收敛补血作用,其中赤芍不仅可以散瘀,还能泻肝火、止痛、活血,是预防晚期肝癌合并腹水患者门脉癌栓形成的良好药物。桂枝与芍药联合,可以振奋太阳阳气。大枣具有缓和药性、补益脾胃、补中益气功效;生姜具有温肺止咳、温中止呕、解表散寒作用;生半夏具有消痞散结、降逆止呕、燥湿化痰功效,可促使肝气周转正常;黄芩具有泻火解毒、清热燥湿作用;党参具有补中益气作用;炙甘草具有清热解毒、补益脾气作用;同时,炙甘草、大枣、党参合用,可以让气血生化有源、生发中焦阳气、调达肝脾气机,畅达一身之气。全方诸药配伍,协同作用,可升降同调、表里同治、扶正祛邪,促进腹水症状消退,改善患者生理机能。中医认为,太阳承接少阳之气,而桂枝汤可以振奋太阳阳气,因此晚期肝癌合并腹水患者选用桂枝汤加味治疗,可使患者阴阳调和、一身之气机通利。

TNF- $\alpha$ 是促炎因子中的起始因子,主要由单核-巨噬细胞产生,具有介导炎症反应的作用,促进CRP等炎症因子合成<sup>[19]</sup>。白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )可增加血管细胞黏附分子1等多种细胞因子表达

量,促使嗜酸性粒细胞、中性粒细胞炎症募集,引发级联炎症反应。当机体发生恶性肿瘤、组织损伤、炎症反应时,血清CRP水平均会升高,血清CRP水平与机体炎症反应呈正相关性。本研究结果显示:观察组在治疗1周、2周、3周后对血清IL-1 $\beta$ 、CRP、TNF- $\alpha$ 水平的降低作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。说明桂枝汤具有调控晚期肝癌合并腹水患者炎症反应的作用。现代药理研究<sup>[19]</sup>表明:党参中的党参多糖具有抑制肿瘤细胞活性、增强机体免疫力的作用;法半夏中的半夏多糖可抑制肿瘤细胞生长,减轻肿瘤细胞对正常肝组织的破坏程度,从而降低炎症因子表达量;生姜中的10-姜酚通过MAPK通路影响ERK、P38磷酸化水平,从而降低肿瘤细胞活性;大枣中含有大枣多糖,可增强人体免疫功能,抑制炎症反应,促进炎症介质吸收;炙甘草中含有甘草多糖、甘草总黄酮、甘草酸苷等成分,具有修复受损肝功能、提高淋巴细胞增殖能力的作用,可减轻肝脏受损程度,从而抑制炎症因子释放。夏凯等<sup>[20]</sup>将桂枝汤应用于急性期肩周炎治疗中,发现桂枝汤可有效调节血清TNF- $\alpha$ 等炎症因子,验证了桂枝汤在抑制炎症反应方面的效果显著。本研究创新之处在于将桂枝汤加味应用到晚期肝癌合并腹水患者的治疗中,结果发现桂枝汤的抗炎效果显著。

本研究结果还显示:观察组在治疗1周、2周、3周后对血清AST、ALT、CA125、AFP水平的降低作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。说明桂枝汤在晚期肝癌合并腹水治疗中,不仅可以改善患者肝功能,还能降低血清肿瘤标志物水平。分析如下:生姜中的姜烯酮、姜酮等成分,对血管、呼吸运动中枢具有兴奋作用,可改善肝区血液循环,对CA125等肿瘤标志物的释放起到抑制作用;大枣中含有环磷酸腺苷、三萜类化合物,具有良好的抗过敏、抗癌作用;桂枝中含有桂枝皮醛等成分,可控制肿瘤生长,改善肝功能;白芍、赤芍具有抗肿瘤、护肝等功效;党参、黄芩等药物可调节机体免疫功能,对人肝癌细胞HepG-2具有诱导凋亡、抑制增殖的作用。由此可见,桂枝汤加味通过阴阳双补、调和营卫、培育生生之气、助人体正气之恢复,维持祛邪与扶正之间的平衡,使元

气周而复始,循环往复,通达周身,改善晚期肝癌合并腹水患者的生存状况。

综上所述,晚期肝癌合并腹水患者在常规西药治疗基础上配合解表剂桂枝汤加味治疗,可有效减少腹水量,缩小腹围,改善患者肝功能及生存状况,抑制炎症因子及肿瘤标志物释放,具有良好的参考、推广及借鉴价值。

#### 参考文献:

- [1] GARIN E, TSELIKAS L, GUIU B, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(1): 17-29.
- [2] 王军, 厉晶萍. 复方苦参注射液联合顺铂治疗肝癌并发血性腹水患者的临床观察[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(1): 44-46.
- [3] 何宝明. 原发性肝癌患者血清和腹水铁蛋白、VEGF和LPA的表达变化及意义[J]. *医学临床研究*, 2020, 37(4): 593-595.
- [4] 穆怀博, 张延方, 初冬梅, 等. 养阴散结法联合替考拉宁对肝硬化顽固性腹水腹腔感染患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2021, 43(6): 1471-1475.
- [5] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(2): 143-168.
- [6] 中国中西医结合学会消化疾病专业委员会. 肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(9): 1171-1174.
- [7] 国家重大疑难疾病(原发性肝癌)中西医临床协作组. 原发性肝癌中西医结合诊疗专家共识[J]. *中医药导报*, 2021, 27(9): 101-107.
- [8] 孙楨, 李小东, 李伟, 等. 贝伐珠单抗联合白介素-2腹腔灌注治疗恶性腹腔积液的有效性及安全性[J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(4): 170-173.
- [9] 杨晓玲, 彭婧媛, 胡峻. 保肝利水汤联合西药治疗肝癌晚期合并腹水的临床疗效及对血清AFP、CA125和生活质量的影响[J]. *四川中医*, 2022, 40(3): 105-109.
- [10] FUJISAKI S, TAKASHINA M, TOMITA R, et al. Long-term survival of patient having advanced esophageal cancer with cirrhosis after overcoming anastomotic leakage, purulent osteomyelitis, cervical lymph node recurrence, and systemic edema—a surgical case [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2022, 49(1): 91-93.
- [11] 王瑛, 袁鹤立, 赵利, 等. 清热利胆自拟方对仑伐替尼联合卡瑞丽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.
- [12] 周小兵, 张登奎, 黄聪. 腹腔镜肝癌根治术联合扶正解毒法治疗原发性肝癌的效果及对肿瘤标志物的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2021, 27(5): 707-711.
- [13] 许志营, 张向化, 孙经建, 等. 原发性肝癌术后膈下积液的预防和治疗[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2020, 32(6): 361-363.
- [14] 罗洁, 刘芳, 吴万梅. 健脾抑瘤汤辅助治疗对晚期原发性肝癌患者近期疗效、免疫功能及预后生存的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(4): 26-29.
- [15] FUKUSHIMA D, IMAI S, NISHINO N, et al. A case of complete remission of advanced hepatocellular carcinoma with type III portal vein tumor thrombosis treated using transarterial chemoembolization with microspheres and radiation therapy [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(5): 847-854.
- [16] 杨元磊, 曹玉鹏, 孙韬, 等. 解毒疏肝汤治疗原发性肝癌介入术后综合症的疗效及对炎症反应、生活质量的影响[J]. *四川中医*, 2020, 38(11): 113-116.
- [17] 樊姝宁, 张双, 徐甜, 等. 《金匮要略》柴胡桂枝汤治疗腹中卒痛的理论基础浅析[J]. *环球中医药*, 2020, 13(1): 80-82.
- [18] 龙静, 刘洁玲, 韩朝辉, 等. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体与TNF- $\alpha$ 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用及其临床价值[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2021, 42(3): 418-422.
- [19] 方雨潇, 王淑美, 杨倩, 等. 柴胡桂枝汤加减方联合卡培他滨抑制三阴性乳腺癌裸鼠皮下移植瘤的生长: 基于抑制IL-6/STAT3信号通路[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(6): 905-912.
- [20] 夏凯, 牛素玲, 朱小磊, 等. 平乐治筋手法联合桂枝汤加减治疗肩周炎(急性期)的疗效及对血清炎症细胞因子的影响[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(2): 268-270, 285.

【责任编辑: 陈建宏】