

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.01.0103

• 短篇论著 •

疏肝健脾解毒方治疗肝内胆管细胞癌术后肝郁脾虚证的临床疗效

万迁迁, 杨子玉, 郭晨旭, 时良慧, 万旭英*

海军军医大学(第二军医大学)东方肝胆外科医院中西医结合科, 上海 201805

[摘要] **目的** 观察疏肝健脾解毒方治疗肝内胆管细胞癌术后肝郁脾虚证的临床疗效。**方法** 本研究为单中心、前瞻性随机对照研究。70例肝内胆管细胞癌术后肝郁脾虚证患者随机分为治疗组35例和对照组35例。入组患者中有乙型肝炎、丙型肝炎病史者继续予抗病毒治疗,必要时予保肝治疗。治疗组加用疏肝健脾解毒方,每日1剂,治疗至少3个月;对照组不予口服中药。治疗3个月后对70例患者的临床症状、Karnofsky功能状态评分(KPS)进行评估。随访4个月至1年计算无进展生存期。**结果** 两组患者性别、年龄、临床分期及Child-Pugh分级等基线资料的差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗3个月后,治疗组患者主要临床症状得以改善,胁肋胀痛、腹胀、纳呆、倦怠乏力症状改善总有效率均高于对照组(P 均 <0.05);治疗组KPS高于对照组($P<0.01$)。随访4个月至1年后,治疗组平均无进展生存期为(48.20±7.34)周、无进展生存率为80.00%,对照组平均无进展生存期为(38.30±16.73)周、无进展生存率为57.14%,两组无进展生存率差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 疏肝健脾解毒方能改善肝内胆管细胞癌术后肝郁脾虚证患者的临床症状,提高患者的生活质量和无进展生存率。

[关键词] 肝内胆管癌;疏肝健脾解毒方;肝郁脾虚证;治疗结果;生活质量

[中图分类号] R 735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2021)01-0103-04

Shugan Jianpi Jiedu recipe for treatment of liver stagnation and spleen deficiency syndrome after surgical excision of intrahepatic cholangiocarcinoma

WAN Qian-qian, YANG Zi-yu, GUO Chen-xu, SHI Liang-hui, WAN Xu-ying*

Department of Integrative Medicine, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 201805, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of *Shugan Jianpi Jiedu* recipe for treatment of liver stagnation and spleen deficiency syndrome after surgical excision of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). **Methods** A single center, prospective, randomized controlled trial was conducted. Seventy patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome after surgical excision of ICC were evenly randomized into two groups ($n=35$): treatment group and control group. Patients with hepatitis B or hepatitis C history continued antiviral treatment and liver protection treatment if necessary. The treatment group was treated with *Shugan Jianpi Jiedu* recipe once a day for at least 3 months. The control group was not given oral traditional Chinese medicine. After 3 months of treatment, the clinical symptoms and Karnofsky performance score (KPS) were evaluated. The patients were followed up for 4 months to 1 year to calculate the progression-free survival. **Results** There were no significant differences in gender, age, clinical stage or Child-Pugh classification between the two groups (all $P>0.05$). After 3 months of treatment, the main clinical symptoms of the treatment group were improved significantly compared with the control group, including flank swelling, abdominal distension, anorexia and fatigue (all $P<0.05$), and the KPS was significantly higher than that of the control group ($P<0.01$). After 4 months to 1 year follow-up, the average progression-free survival was (48.20±7.34) weeks and the progression-free survival rate was 80.00% in the treatment group, while those in the control group were (38.30±16.73) weeks and 57.14%, respectively, with significant difference found in the progression-free survival rates between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** *Shugan Jianpi Jiedu*

[收稿日期] 2020-03-20 **[接受日期]** 2020-06-11

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会中医优势病种培育项目(ZYBZ-2017030),上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划:上海特色诊疗技术提升项目(ZYJS-28). Supported by Cultivating Project of Diseases Suitable for Traditional Chinese Medicine of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (ZYBZ-2017030) and Three-Year Action Plan for Further Accelerating the Development of Traditional Chinese Medicine of Shanghai: Special Diagnosis and Treatment Technology Upgrading Project of Shanghai (ZYJS-28).

[作者简介] 万迁迁, 硕士, 住院医师. E-mail: 18317091985@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81887473, E-mail: wanxuying@126.com

recipe can improve the clinical symptoms, quality of life and progression-free survival rate of patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome after surgical excision of ICC.

[Key words] intrahepatic cholangiocarcinoma; Shugan Jianpi Jiedu recipe; liver stagnation and spleen deficiency syndrome; treatment outcome; quality of life

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(1): 103-106]

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)主要起源于包括二级胆管在内的胆管末梢,发病率占有胆管癌的5%~10%^[1]。其发病隐匿、恶性程度高、预后较差,病因与发病机制尚不明确^[2]。近10年来ICC发病率呈上升趋势,目前根治性切除术是ICC患者获得长期生存最重要的治疗措施,但其长期生存率仍不理想,5年生存率为10%~30%^[3],术后2年复发和转移率高达77.6%^[4]。中医对恶性肿瘤的认识及治疗经验非常丰富,且在临床上取得了一定疗效。本课题组在临床治疗中总结出用疏肝健脾解毒方治疗ICC,本研究旨在观察ICC术后肝郁脾虚证患者应用疏肝健脾解毒方治疗的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究为单中心、前瞻性随机对照研究。纳入2018年1月至2019年3月在我院行ICC根治术并在本院定期随访的肝郁脾虚证患者70例,将患者随机分为治疗组和对照组各35例。随访时间为4个月至1年,随访期间发生疾病进展者结束随访,并行进一步治疗。本研究通过我院临床研究伦理委员会审批,所有患者均签署知情同意书。

纳入标准:(1)ICC术后患者,经病理学确诊为胆管细胞癌;(2)Karnofsky功能状态评分(Karnofsky performance score, KPS)≥60分;(3)年龄18~70岁;(4)预计生存期>3个月;(5)愿意参加本研究治疗;(6)参照《肿瘤科专病中医临床诊治》^[5]属肝郁脾虚证(胁肋胀痛、嗝气、纳呆、腹胀、倦怠乏力、舌淡苔薄白、脉弦)者。

排除标准:(1)伴有明显的心脏、肺、脑、肾功能障碍,有可能影响治疗效果者;(2)伴有其他恶性肿瘤;(3)妊娠期及哺乳期妇女、过敏体质或已知对本方案有不良反应或禁忌证者;(4)伴有可能影响本方案治疗的其他疾病者。

1.2 治疗方法 两组患者中有慢性乙型肝炎、丙型肝炎病史者继续给予抗病毒治疗,必要时予保肝

治疗。治疗组口服疏肝健脾解毒方,于术后2周开始口服,每日1剂,治疗至少3个月。药方组成:猫人参15g、石见穿15g、炒鸡内金10g、柴胡6g、黄芩10g、党参15g、麸炒白术10g、当归10g、茯苓10g、白芍20g、赤芍20g、山慈菇15g、薏苡仁20g、山药20g、预知子10g、灵芝6g、甘草3g。对照组不予口服中药。每4周随访肝肾功能、血常规、肝脏增强CT或MRI。

1.3 疗效评价

1.3.1 症状改善判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定中医肝癌证候积分量表。按症状的无、轻、中、重分级标准分别计0、1、2、3分。显效:治疗后积分比治疗前降低≥2/3;有效:治疗后积分比治疗前降低≥1/3但<2/3;无效:治疗后积分比治疗前降低<1/3或增高者。以显效率和有效率之和为总有效率。

1.3.2 生活质量评价标准 入组后,采用KPS^[7]评价两组患者的生活质量,治疗3个月时再次对患者进行KPS评价。

1.3.3 远期临床疗效评价 用无进展生存期(progression-free survival, PFS)评价远期临床疗效。PFS是从患者入组后的第1天起至疾病进展或因任何原因死亡时止,所有信息的统计截至2020年2月。

1.4 统计学处理 应用SPSS 22.0软件进行统计学分析。本研究年龄资料符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立标本 t 检验;KPS资料不符合正态分布,以中位数(最小值~最大值)表示,采用秩和检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用log-rank检验进行无进展生存分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 患者基线资料 治疗组男24例、女11例,平均年龄(54.90±10.51)岁,临床分期I期6例、II a期15例、II b期9例、III a期5例。Child-Pugh分级A级27例,B级8例。对照组男23例、女12例,平均年龄(57.28±10.73)岁,临床分期

I 期 7 例、II a 期 14 例、II b 期 8 例、III a 期 6 例, Child-Pugh 分级: A 级 26 例、B 级 9 例。两组患者性别、年龄、临床分期 (I ~ II 期 vs III 期) 及 Child-Pugh 分级等基线资料的差异均无统计学意义 (P 均 >0.05), 具有可比性。

2.2 两组 ICC 术后患者治疗前后临床症状比较 治疗前, 对照组胁肋胀痛、腹胀、纳呆、倦怠乏力者分

别为 31、33、28、35 例, 治疗组分别为 32、34、31、35 例, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组部分患者服用疏肝健脾解毒方治疗 1 个月后症状开始出现缓解, 2 个月后患者常见临床症状开始改善, 3 个月后治疗组患者的常见临床症状得以改善, 胁肋胀痛、腹胀、纳呆、倦怠乏力症状改善总有效率均高于对照组 (P 均 <0.05 , 表 1)。

表 1 两组 ICC 术后患者治疗 3 个月后临床症状改善情况

临床症状	治疗组					对照组				
	N	显效, n	有效, n	无效, n	总有效率/%	N	显效, n	有效, n	无效, n	总有效率/%
胁肋胀痛	32	6	21	5	84.38*	31	1	6	24	22.58
腹胀	34	10	17	7	79.41*	33	3	2	28	15.15
纳呆	31	6	16	9	70.97*	28	2	5	21	25.00
倦怠乏力	35	5	22	8	77.14*	35	2	3	30	14.29

ICC: 肝内胆管细胞癌。* $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.3 两组 ICC 术后患者治疗前后 KPS 比较 治疗前, 治疗组和对照组患者 KPS 差异无统计学意义 [80 (70~90) 分 vs 80 (60~90) 分, $P = 0.372$]。经疏肝健脾解毒方治疗 3 个月后, 治疗组患者 KPS 高于对照组 [80 (70~100) 分 vs 70 (50~80) 分, $P < 0.01$], 提示治疗组患者生活质量好于对照组。治疗组患者治疗后 KPS 较治疗前高 [80 (70~100) 分 vs 80 (70~90) 分, $P < 0.05$], 提示治疗后患者生活质量提高。

2.4 两组 ICC 术后患者远期临床疗效比较 随访 4 个月至 1 年后, 治疗组患者平均 PFS 为 (48.20 ± 7.34) 周, 无进展生存率为 80.00%; 对照组平均 PFS 为 (38.30 ± 16.73) 周, 无进展生存率为 57.14%, 治疗组无进展生存率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。

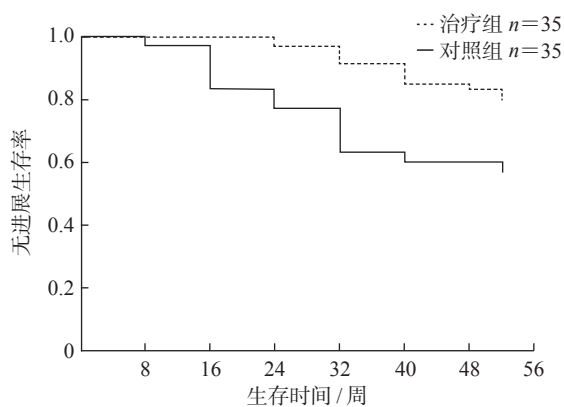


图 1 两组 ICC 术后患者无进展生存期比较
ICC: 肝内胆管细胞癌。

3 讨论

早期临床症状不典型、起病隐匿是 ICC 的主要临床特点, 目前手术治疗是唯一有可能完全治愈的方法, 但只有 20%~30% 的患者有此机会^[8]。由于 ICC 侵袭能力较强, 可沿淋巴扩散到腹腔或随血液循环扩散到其他器官, 尤其是 ICC 术后血清 CA19-9 高水平、肿瘤体积较大或多发、淋巴结侵犯、切缘阳性和血管侵犯、肝内转移/子灶等因素, 导致术后复发率高、患者生活质量低^[9], 目前尚缺乏有效预防 ICC 复发的治疗手段。因此, 探索如何改善 ICC 患者术后生活质量及降低复发率具有重要意义。

中医治疗肿瘤的优势包括多个方面, 如提高手术成功率、减少并发症、减毒增效、改善机体内环境等。我院吴孟超院士曾指出“中医药完全应该参与肝癌防治的全过程, 均可发挥积极的作用”^[10]。ICC 属于中医学的“胁痛”“黄疸”“癥瘕”“臌胀”等范畴, 其病因及病机特点早有记载, 《难经·五十六难·论五脏积病》曰: “肝之积名曰肥气, 在左肋下, 如覆杯, 有头足”。朱丹溪根据《黄帝内经》的理论, 在《格致余论》中也提出“司疏泄者, 肝也”。《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》提出“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”。结合肝主疏泄、肝为刚脏、喜调达而恶抑郁等生理特性及肝病传脾的传变规律, ICC 多是由肝气郁结、日久化热、肝脾不调、湿热蕴久成毒所致。临床治疗以

疏肝健脾、清热解毒散结为法,因此本课题组自拟了疏肝健脾解毒方。方中柴胡、预知子疏肝解郁,党参、白术、茯苓、薏苡仁、山药健脾,黄芩、猫人参、石见穿、山慈菇清热解毒,甘草调和诸药,诸药共用可达到疏肝健脾解毒的作用。现代药理学研究发现,柴胡中的柴胡皂苷能有效保护肝细胞,猫人参、石见穿、山慈菇等的提取物具有杀伤肿瘤细胞的作用^[11-14]。该方长期应用于临床诊疗,在改善 ICC 术后肝郁脾虚证患者临床症状方面有一定优势,本研究旨在进一步明确其疗效。

本研究中,两组 ICC 术后患者性别、年龄、临床分期及 Child-Pugh 分级等基线资料的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。服用疏肝健脾解毒方 3 个月后,治疗组患者的常见临床症状如胁肋胀痛、腹胀、纳呆、倦怠乏力的改善均较对照组明显 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者 KPS 差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗 3 个月后治疗组 KPS 高于对照组 ($P < 0.01$),提示治疗组患者生活质量好于对照组;治疗 3 个月后,治疗组患者 KPS 较治疗前升高 ($P < 0.05$),表明治疗后患者生活质量提高。在随访结束后,治疗组无进展生存率 (80.00%) 高于对照组 (57.14%),差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明在远期临床疗效方面治疗组优于对照组。

综上所述,疏肝健脾解毒方治疗 ICC 术后肝郁脾虚证患者可改善临床症状、提高患者生活质量、提高无进展生存率。但本研究观察、随访时间较短且样本量较少,后续将继续随访和扩大样本量,进一步探讨疏肝健脾解毒方的疗效和具体作用机制。

[参考文献]

- [1] GUPTA A, DIXON E. Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017, 6: 101-104.
- [2] 张娟,李涛,秦博宇,孟宪阳,张素洁,胡毅.紫杉醇(白蛋白结合型)联合替吉奥对晚期胆管癌一线化疗患者的临床观察研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2019, 16: 67-70.
- [3] BRIDGEWATER J, GALLE P R, KHAN S A, LLOVET J M, PARK J W, PATEL T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2014, 60: 1268-1289.
- [4] FARGES O, FUKS D, LE TREUT Y P, AZOULAY D, LAURENT A, BACHELLIER P, et al. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: by the AFC-IHCC-2009 study group[J]. *Cancer*, 2011, 117: 2170-2177.
- [5] 刘伟胜,徐凯.肿瘤科专病中医临床诊治[M].北京:人民卫生出版社,2000:188.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:153-154.
- [7] 孙燕.临床肿瘤内科手册[M].4版.北京:人民卫生出版社,2003:113.
- [8] 魏妙艳,张园园,耿智敏,何宇,李升平,代智,等.肝内胆管癌临床病理特征及淋巴结转移特点的多中心回顾性研究(附1321例报告)[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17: 257-265.
- [9] WANG Y, LI J, XIA Y, GONG R, WANG K, YAN Z, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 1188-1195.
- [10] 王会峰,徐德龙.吴孟超院士中医药治疗肝癌思想初探[J]. *中医学报*, 2012, 27: 35-36.
- [11] 倪新强,曹美群,吴正治,李利民.柴胡疏肝散的化学成分和药理作用研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51: 109-113.
- [12] 李京,徐莹,杨晓丹,刘杨,栾玉婷,林一帆,等.猕猴桃根的抗肿瘤作用及临床研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35: 2745-2747.
- [13] 李琦,陈宇纵,辛海量.山慈菇的化学成分及药理作用研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2014, 32: 250-253, 260.
- [14] 刘媛,钱荣康,钱荣华.石见穿及其提取物抗肿瘤的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27: 3417-3420.

[本文编辑] 尹 茶