

## 愈肝散结方联合华蟾素注射液治疗中晚期原发性肝癌的临床研究

刘伟, 侯爱画, 黄晓明, 马春燕, 谭松, 孙敏

烟台市中医医院, 山东 烟台 264001

**【摘要】目的** 探讨愈肝散结方联合华蟾素注射液与化疗对中晚期原发性肝癌的疗效及生活质量的影响。**方法** 选取2017年3月至2019年10月在烟台市中医医院就诊的中晚期肝细胞癌患者, 随机分为两组, 治疗组65例, 应用愈肝散结方辨证加减口服联合华蟾素注射液进行治疗; 对照组65例, 应用FOLFOX4(奥沙利铂联合亚叶酸钙、氟尿嘧啶)方案进行化疗, 比较两组的客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、中位生存期(Median overall survival, mOS)、中位无进展生存期(Median progression free survival, mPFS)、卡氏评分、中医症状的变化以及进行安全性评价。**结果** 治疗组可评价55例, ORR为14.5%, DCR为50.9%, mOS为7.9个月, mPFS为3.5个月; 对照组可评价53例, ORR为15.0%, DCR为45.3%, mOS为7.5个月, mPFS为3.3个月, 两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗组在提高卡氏评分、改善临床症状方面与对照组比较, 两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组在白细胞减少、消化道反应、肝功能损害、心脏毒性、神经毒性方面的发生率均低于对照组。**结论** 愈肝散结方联合华蟾素注射液治疗中晚期肝癌是安全有效, 疗效不劣于FOLFOX4方案且不良事件发生率低, 改善症状明显。

**【关键词】** 原发性肝癌; 愈肝散结方; 华蟾素注射液; FOLFOX4方案; 化疗

中图分类号: R730.52; R735.7

文献标志码: A

DOI: 10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2021.03.005

## Clinical Study of *Yugan Sanjie* Prescription Combined with Cinobufacini Injection in the Treatment of Advanced Primary Liver Cancer

LIU Wei, HOU Ai-hua, HUANG Xiao-ming, MA Chun-yan,  
TAN Song, SUN Min

Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264001 Shandong, China

**Abstract: Objective** To explore the effect of *Yugan Sanjie* Prescription combined with Cinobufacini Injection and chemotherapy on the curative effect and quality of life of advanced primary liver cancer. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. Patients with advanced hepatocellular carcinoma admitted in Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2017 to October 2019 were randomly divided into two groups: the treatment group (65 cases) was treated with oral use of the decoction of *Yugan Sanjie* Prescription and Cinobufacini Injection, and a total of 65 patients in the control group were treated with FOLFOX4 regimen (oxaliplatin combined with calcium folinate and 5-fluorouridine. The clinical outcomes included objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), median survival time (mOS), median progression-free survival (mPFS), Karnofsky Performance Status (KPS) scores, and changes in TCM symptoms. Meanwhile, the safety evaluation was also performed in the two groups. **Results** In the treatment group, 55 cases were evaluable, with ORR being 14.5%, DCR being 50.9%, mOS being 7.9 months and mPFS being 3.5 months. In the control group, 53 cases were evaluable, with ORR being 15.0%, DCR being 45.3%, mOS being 7.5 months and mPFS being 3.3 months, and there was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The treatment group was more effective than the control group on improving KPS scores and clinical symptoms, and the differences between

收稿日期: 2021-03-17

作者简介: 刘伟(1982-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤。Email: liuwei8210@126.com。

通信作者: 侯爱画, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤。Email: zlk2127926@163.com。

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(编号: 2017-383); 烟台市科技局项目(编号: 2014WS039)。

the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidences of leukopenia, digestive tract reaction, liver function damage, cardiotoxicity and neurotoxicity in the treatment group were lower than those in the control group. **Conclusion** *Yugan Sanjie* Prescription combined with Cinobufacini Injection is safe and effective for the treatment of patients with advanced liver cancer, and its curative effect is not inferior to FOLFOX 4 scheme, with low incidence of adverse events and obvious improvement of symptoms.

**Keywords:** primary liver cancer; *Yugan Sanjie* Prescription; Cinobufacini Injection; the FOLFOX4 scheme; chemotherapy

2020年原发性肝癌全球新增病例约90.6万,死亡病例约80万例,其死亡数位于所有癌症死亡第三位<sup>[1]</sup>。原发性肝癌在我国高发,是常见恶性肿瘤第四位和所有肿瘤第二位的致死病因。原发性肝癌的治疗手段有手术、介入、射频消融、化疗、靶向、免疫治疗、中医药治疗。目前手术及介入治疗是治疗肝癌的最有效方法,但大部分肝癌确诊时已经属于中晚期,丧失了外科手术及局部治疗的机会。以仑伐替尼、索拉非尼、瑞戈非尼等为代表的靶向药物,免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗联合抗血管生成药物贝伐珠单抗、阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗以及以奥沙利铂为主的化疗药物均为指南所推荐,但直至2021年3月仑伐替尼和免疫治疗药物卡瑞利珠单抗才进入医保,本研究开始时除索拉非尼外其余药物均未进入医保,且药物可及性较差,大部分小城市及农村地区的肝癌患者药物选择范围仍很窄,患者生活质量差。2010年CSCO年会上报告的研究表明,采用FOLFOX4方案治疗晚期肝癌,在无进展生存期和总生存期及疾病控制率等方面相对于阿霉素单药更优<sup>[2]</sup>,因此被指南推荐应用。而中医药有价格低廉、使用方便等优点,在烟台市中医医院肿瘤科广泛应用,取得良好临床疗效。愈肝散结方为我科运用多年的治疗肝癌的经验方,为我院国家级名中医传承工作室专家、全国中医传承工作室指导老师孙敏教授经验方,此方有着疏肝健脾,养阴柔肝,化痰祛瘀,解毒散结的作用,前期研究显示临床疗效显著<sup>[3,4]</sup>。华蟾素注射液临床疗效确切,为治疗肝癌的常用中成药制剂。二者联合应用在我科应用多年,前期临床观察取得较好临床疗效,故自2017年开始进行此项研究,观察愈肝散结方联合华蟾素注射液与FOLFOX4方案化疗治疗中晚期原发性肝癌的疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

此随机对照试验在山东省烟台市中医医院进行。选取2017年3月至2019年10月在我院就诊的130例中晚期肝细胞癌患者,采用随机数字表法进行分组,试验组65例,对照组65例。研究者知情同意研究方案并签署书面知情同意书。本试验通过烟台市中医医院伦理委员会批准(伦理审批号:2017-383)。

### 1.2 病例选择标准

纳入标准:(1)18~75岁,签署知情同意书,依从性好,可随访者;(2)病理组织学或细胞学检查证实为肝细胞肝癌,或影像学加甲胎蛋白(AFP)检查符合全国统一的临床诊断标准并诊断为Ⅲ期、Ⅳ期中晚期肝癌;(3)因病情不适合或者个人原因无法行介入、靶向药、免疫药物治疗;(4)其血液学和生化指标在以下范围内:中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ,血小板 $\geq 80 \times 10^9/L$ ,血清肌酐 $< 110 \mu\text{mol/L}$ ,总胆红素 $\leq 1.5\text{UNL}$ (正常上限),谷丙转氨酶、谷草转氨酶和碱性磷酸酶 $\leq 3\text{UNL}$ ;(5)预计生存期 $\geq 3$ 个月;(6)所有患者均至少有一个可测量的肿瘤病灶,复治患者与末次治疗时间至少已间隔4周以上;(7)卡氏评分(karnofsky performance status, KPS)在60分以上者。

排除标准:(1)合并有其它恶性肿瘤者;(2)急性心、脑血管病者,有严重外伤或接受手术者,严重感染者;(3)患精神障碍疾病不能配合研究者;(4)严重慢性胃肠道疾病者。

剔除标准:(1)由于主观或客观原因中途停止治疗或病情恶化死亡者;(2)临床或实验室资料不全无法判定疗效者;(3)治疗过程出现非肿瘤原因导致的死亡者;(4)依从性差,不能配合治疗者。

### 1.3 治疗方法

治疗组：给予愈肝散结方口服联合华蟾素注射液静滴治疗。愈肝散结方组成：鳖甲 15 g、龟板 15 g、八月札 15 g、山慈菇 15 g、茯苓 20 g、白术 15 g、大枣 10 g 组成，采用北京康仁堂药业有限公司的中药配方颗粒，不需煎煮，预混包装，即冲即服。用法：每天两次，早晚各一次，每次一包，温水冲服，持续应用至华蟾素注射液治疗疗程全部结束。华蟾素注射液：为安徽金蟾生化股份有限公司生产的，生产批号为 Z34020274。用法：因华蟾素注射液对外周静脉刺激较重，所有患者给予经外周静脉置入中心静脉置管(Peripherally Inserted Central Catheter, PICC)，华蟾素注射液 30 ml+5%葡萄糖 500 ml 静脉滴注，1 天 1 次，21 天为 1 个疗程，休息 1 周后重复使用，每 4 周 1 个疗程，若病情未进展或未出现不可耐受毒性，则可应用 4 个疗程，至少完成 2 个疗程后评价，部分肿瘤标志物明显升高或症状明显加重患者可提前复查。

对照组：采用标准的 FOLFOX4 方案化疗。即奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> iv, d1；亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> iv 2 h, d1、d2；5-FU, 400 mg/m<sup>2</sup> 静推, d1、d2；继以 600 mg/m<sup>2</sup> 持续静滴 22h, d1、d2。14 天为 1 周期，2 周期为 1 疗程。系统化疗持续至患者出现病情进展或不可耐受的毒性反应，如病情未出现进展或不可耐受的毒性，则可应用 4 个疗程。化疗前常规给予 5-羟色胺 3 受体拮抗剂预防性止吐。至少完成 2 个疗程后评价，部分 AFP 持续升高或症状明显加重患者可提前复查。

### 1.4 疗效判定

治疗前进行基线评价，包括年龄、性别、分期、肿瘤单发及多发、肝功能分级、KPS 评分、中医证候积分等。疗效评价在治疗后每 8 周进行，采用实体肿瘤评价标准 RECIST1.1 进行评价：完全缓解(complete response, CR)：所有目标病灶消失；部分缓解(partial response, PR)：基线病灶长径总和缩小 30%；疾病稳定(stable disease, SD)：基线病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD；疾病进展(progressive disease, PD)：基线病灶长径总和增加 20% 或出现新病灶。电话随访间隔为半个月，总随访时间为 12 个月。评价目标包括两组的客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、

中位生存期(Median overall survival, mOS)、中位无疾病进展生存期(Median progression free survival, mPFS)、KPS 评分、中医症状的变化以及进行安全性评价。ORR=(CR+PR)/总例数×100%，DCR=(CR+PR+SD)/总例数×100%。中医证候疗效按照《中药新药临床研究指导原则》制订：把腹胀、乏力、纳呆、便溏、情志抑郁等按照轻中重分别记为 1、2、3 分，治疗前后按照积分值进行疗效评价：(1) 显效：临床中医证候积分下降 ≥ 70%；(2) 有效：30% ≤ 临床中医证候积分下降 < 70%；(3) 无效：临床中医证候积分下降 < 30% 或上升。有效率=(显效+有效/总数)×100%。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计分析，计量资料将采用均数 ± 标准差进行统计描述，计数资料采用绝对数(频数)与相对数(率、比)进行统计描述，组间比较：二分类变量采用卡方检验，单向有序多分类变量(等级资料)采用 Ridit 分析或秩和检验；生存分析采用 Kaplan-Meier、Log Rank 方法、寿命表法等。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

在治疗过程中因各种原因产生脱落病例 22 例，其中治疗组脱落 10 例(无法耐受愈肝散结方味道拒绝继续用药 3 例，因华蟾素注射液引起胃肠道反应拒绝继续用药 2 例，依从性差、不能每天服用愈肝散结方 5 例)，对照组脱落 12 例(因家庭原因拒绝继续治疗 3 例，因手足麻木拒绝继续治疗 3 例，依从性差、不按时返院治疗 4 例，资料不全 2 例)，最后可评价疗效 108 例，其中治疗组 55 例，对照组 53 例。两组研究对象的性别、年龄等一般资料比较，差异无统计学意义(P > 0.05)，具有可比性(见表 1)。

### 2.2 两组疗效比较

两组患者经治疗后，瘤体的变化情况如下：治疗组 CR 0 例，PR 8 例，SD 20 例，PD 27 例，ORR 为 14.5%，DCR 为 50.9%；对照组 CR 为 0 例，PR 为 8 例，SD 为 16 例，PD 29 例，ORR 为 15.0%，DCR 为 45.3%，经统计学分析，两组差异无统计学意义(P > 0.05)(见表 2)。

表1 两组患者的基线特征( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Baseline characteristics of two groups

	治疗组(n=55)	对照组(n=53)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄	56.51 ± 10.78	58.68 ± 10.08	-1.071	0.287
性别(n)			0.007	0.935
男	38	37		
女	17	16		
病灶情况(n)			0.111	0.739
单发	14	15		
多发	41	38		
临床分期(n)			0.002	0.968
Ⅲ期	22	21		
Ⅳ期	33	32		
child-pugh分级(n)			0.011	0.918
A级	43	41		
B级	12	12		
KPS评分	72.55 ± 8.65	73.21 ± 8.72	-0.396	0.693
中医证候积分	36.64 ± 3.64	35.66 ± 4.25	1.283	0.202

表2 两组治疗后瘤体变化情况

Table 2 Changes of tumor after treatment in two groups

组别	CR	PR	SD	PD	客观缓解率(ORR)	疾病控制率(DCR)
治疗组	0	8	20	27	14.5%	50.9%
对照组	0	8	16	29	15.1%	45.3%

2.3 两组患者的无进展生存期

治疗组的中位无进展生存时间为3.5个月,对照组的无进展生存时间为3.3个月,经统计学分析,两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表3,图1)。

2.4 两组患者的中位生存时间

截止到随访时间结束,治疗组共有47人出现统计终点(肝癌死亡),对照组有44人出现统计终点(肝癌死亡),治疗组的中位OS为7.9个月,对照组的OS为7.5个月,经统计学分析,两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表4,图2)。

2.5 两组KPS比较

经治疗后,治疗组KPS评分较治疗前升高,治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。对照组

表3 两组患者的中位PFS

Table 3 Median progression free survival of two groups

组别	例数(n)	中位PFS(月)	P值
治疗组	55	3.5	0.467
对照组	53	3.3	

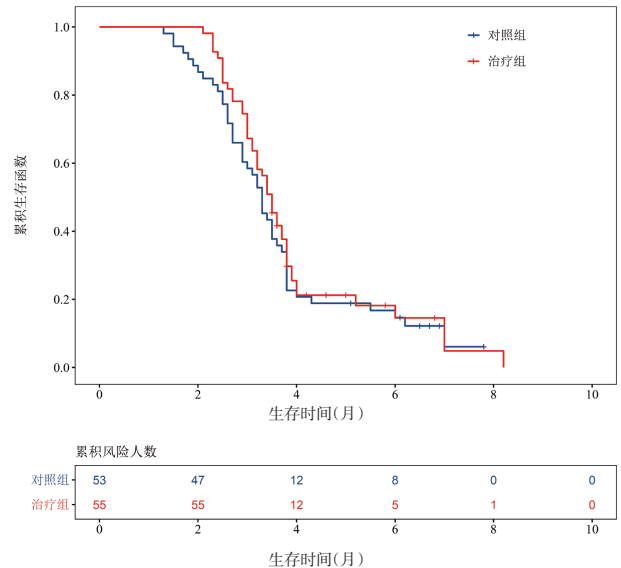


图1 两组患者的无进展生存期的比较

Figure 1 Comparison of progression-free survival between two groups

表4 两组患者的中位OS

Table 4 Median overall survival of two groups

组别	例数(n)	中位PFS(月)	P值
治疗组	55	7.9	0.207
对照组	53	7.5	

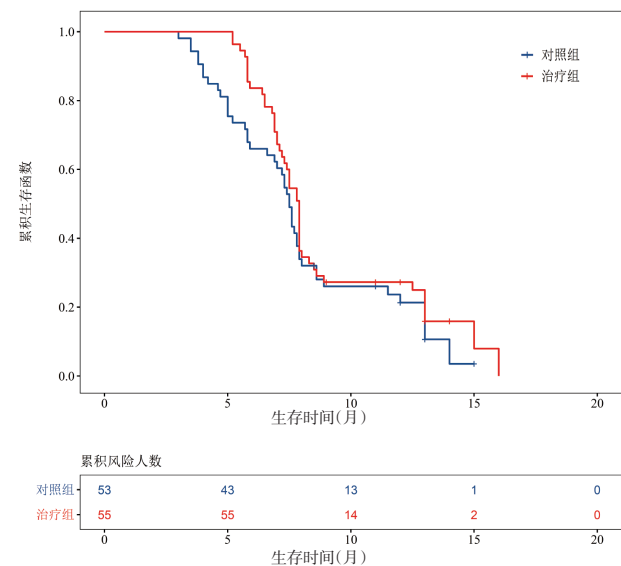


图2 两组患者的中位生存时间的比较

Figure 2 Comparison of median overall survival between two groups

KPS评分较治疗前降低,治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。比较两组治疗前后差值,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )(见表5)。



表5 两组患者KPS评分( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 5 KPS score of two groups

组别	例数	治疗前	治疗后	P值(治疗前后比较)
治疗组	55	72.20 ± 8.87	79.09 ± 5.19	<0.001
对照组	53	73.33 ± 8.83	69.62 ± 9.40	0.005

## 2.6 两组中医证候及中医症状改善情况比较

### 2.6.1 中医证候疗效比较

对治疗前后的中医证候积分分析, 治疗组显效为9例, 有效为35例, 无效为11例, 有效率为80%。对照组显效的为8例, 有效为22例, 无效为23例, 有效率为56.6%。经统计学分析, 两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见表6)。

### 2.6.2 中医证候积分比较

两组患者的中医证候积分在经过治疗后均有降低, 但治疗组的中医证候积分的下降更为明显, 经统计学分析, 两组治疗前后积分差值比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见表7)。

### 2.6.3 中医症状改善情况比较

经统计分析, 治疗组主要在腹胀、乏力、纳

表6 两组患者中医证候疗效比较[n(%)]

Table 6 Comparison of TCM syndrome efficacy

组别	例数	显效	有效	无效	有效率	P值
治疗组	55	9 (16.4)	35 (63.6)	11 (20.0)	80.0%	0.009
对照组	53	8 (15.1)	22 (41.5)	23 (43.4)	56.6%	

注: 经卡方检验,  $\chi^2 = 6.849$ ,  $P = 0.009$  差异有统计学意义。

表7 中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 7 Comparison of TCM syndrome score

组别	例数	治疗前	治疗后	P值(治疗前后比较)
治疗组	55	36.64 ± 3.64	25.13 ± 7.24	<0.001
对照组	53	35.66 ± 4.25	28.25 ± 8.34	<0.001

呆、便溏、情志抑郁等症状方面, 具有明显改善。对照组在相关症状方面没有明显改善(表8)。

## 2.7 两组不良事件比较

治疗组与对照组相比, 在白细胞减少、消化道反应、肝功能损害、心脏毒性、神经毒性方面, 治疗组明显少于对照组(见表9)。

表8 两组中医主要症状改善情况( $\bar{x} \pm s$ )

Table 8 Improvement of main TCM symptoms in two groups

症状	治疗组		P值	对照组		P值
	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
腹胀	1.92 ± 0.79	1.18 ± 0.43	<0.001	1.66 ± 0.76	1.43 ± 0.57	0.077
乏力	1.69 ± 0.66	1.22 ± 0.53	<0.001	1.66 ± 0.55	1.73 ± 0.66	0.577
纳呆	1.98 ± 0.76	1.32 ± 0.55	<0.001	1.60 ± 0.69	1.43 ± 0.60	0.129
便溏	1.62 ± 0.76	1.20 ± 0.56	0.001	1.51 ± 0.80	1.42 ± 0.53	0.416
情志抑郁	1.80 ± 0.68	1.13 ± 0.39	<0.001	1.89 ± 0.75	1.76 ± 0.68	0.172

注: P值为各组治疗前后比较。

表9 两组不良事件发生情况比较[n(%)]

Table 9 Comparison of adverse events between two groups

组别	治疗组(n = 55)			对照组(n = 53)		
	I	II	III	I	II	III
白细胞减少	13(23.6)	0	0	20(37.7)	10(18.9)	3(5.7)
消化道反应	19(34.5)	0	0	18(34.0)	14(26.4)	0
肝功能损害	12(23.6)	2(3.6)	0	20(37.7)	13(24.5)	2(3.8)
心脏毒性	0	0	0	12(22.6)	12(22.6)	0
神经毒性	0	0	0	22(41.5)	6(11.3)	0

## 3 讨论

肝癌为全球范围内高发病率、高病死率的恶性肿瘤之一, 在我国大部分肝癌患者诊断时即为

中晚期, 无手术及介入治疗机会<sup>[5]</sup>, 因此预后差。中华医学会推荐FOLFOX4方案为肝功能Child-pugh A级或较好的B级(小于等于7分)患者的一线治疗, 但由于其一些不良反应发生率较高, 限制了其应用。

愈肝散结方为我院肿瘤科应用十余年的经验方, 临床观察疗效确切, 且有多项研究证实了此方的有效性及安全性<sup>[3,4]</sup>。此方为我院孙敏教授经验方, 孙教授认为肝癌的病因为情志不舒, 肝气郁结, 肝郁犯脾, 脾失健运, 痰湿瘀血阻滞, 或者肝炎邪毒损伤, 气机不畅, 血行受阻, 湿热瘀毒阻滞所致, 提出肝癌总病机“肝郁脾虚、湿瘀痰毒”学说。肝主疏泄, 肝体阴而用阳, 故应注

重疏肝理气与养阴柔肝并用，标本兼治，以恢复肝主疏泄之功能；“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”，且脾为后天之本，气血生化之源，脾主运化，脾之运化功能正常，则气血运行流畅，湿瘀毒邪有出路，从而缓解病情。其提出治法为“疏肝健脾，养阴柔肝，化痰祛瘀，解毒散结”。在此理论上组方的愈肝散结汤，组成药物为鳖甲、龟板、山慈菇、八月札、茯苓、白术、大枣，具有疏肝健脾，养阴柔肝，化痰祛瘀，解毒散结的功效，体现了“肝脾同调”的治疗大法及“扶正祛邪”治疗原则。方中鳖甲滋养肝阴，软坚散结；龟板滋阴潜阳，益肾健骨，体现“滋水涵木”思想；山慈菇消肿散结、化痰清热解毒；八月札疏肝理气、软坚散结；白芍养阴柔肝，缓急止痛；茯苓、白术健脾化湿，培助“后天之本”，肝脾同治；大枣补中益气，养血安神。方中各药经现代药理研究证实均有一定调节免疫力和抗肿瘤作用，如鳖甲在提高机体的免疫力、抗肿瘤等方面具有较好的临床功效<sup>[6]</sup>。山慈菇具有抗肿瘤、抗新生血管形成的作用，临床上可以应用于多种肿瘤的治疗<sup>[7]</sup>。龟甲，别名龟板，为乌龟的背、腹甲，具有提高细胞免疫及体液免疫功能的作用<sup>[8]</sup>。八月札，别称预知子，有研究检测出八月札含有三萜及皂苷类物质等，其具有抗肿瘤、抗炎等作用<sup>[9]</sup>。茯苓的有效成分可以抑制抗肿瘤药物的耐药<sup>[10]</sup>。大枣中含有大量的多糖等物质，能够提高巨噬细胞的吞噬作用，还具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[11]</sup>。白术能抑制肿瘤细胞增殖，促进机体的免疫功能，包括增强T淋巴细胞的增殖以及体液免疫等作用，从而增加对肿瘤的抑制作用及减少肿瘤细胞侵袭<sup>[12]</sup>。

华蟾素注射液为中华大蟾蜍的全皮经提取加工制成的水溶性成分，华蟾素的化学成分有蟾毒内酯类、吲哚生物碱类、多肽等。现代药理研究证实，华蟾素注射液可抑制肿瘤细胞增殖，促使其凋亡，还能抑制新生血管形成<sup>[13]</sup>，增强免疫应答<sup>[14]</sup>。且多项研究证实华蟾素注射液联合中药能减毒增效<sup>[15,16]</sup>。另外我国大部分肝癌患者具有HBV感染的情况，华蟾素注射液能够起到抗乙肝病毒的作用<sup>[17]</sup>。而抗病毒治疗在肝癌的综合治疗过程中起到重要作用。我们研究中选用了愈肝散结方联合华蟾素注射液治疗中晚期肝癌，期待取得增效作用。

本研究结果显示，愈肝散结方联合华蟾素注

射液在缩小瘤体、稳定瘤体方面，疗效与FOLFOX4方案疗效相当。生存分析治疗组较对照组的mPFS及mOS均有延长趋势，但差异无统计学意义，提示对于中晚期肝癌患者接受愈肝散结方联合华蟾素注射液可达到与化疗相当的生存期。而从生活质量来看，治疗组在改善临床症状(腹胀、乏力、纳呆、便溏、情志抑郁)，提高KPS评分方面优于FOLFOX4组，且治疗组不良反应少，特别对于FOLFOX4方案常出现的神经毒性、心脏毒性，治疗组均未出现。提示愈肝散结方与华蟾素注射液的联合应用，能够扶助机体的正气，改善患者的体力状况，减轻患者不适症状，在生活质量更好的情况下得到与化疗相当的生存时间。虽然中医治疗组在缩小瘤体方面不明显，但能有更好的生活质量，起到“带瘤生存”的目的，这正是中医药治疗的优势所在。

#### 参考文献:

- [1] 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 Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] QIN S, CHENG Y, LIANG J, et al. Efficacy and safety of the FOLFOX4 regimen versus doxorubicin in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A subgroup analysis of the EACH study[J]. Oncologist, 2014, 19(11): 1169-1178.
- [3] 谭松, 侯爱画, 于春风, 等. 愈肝散结颗粒对晚期肝癌患者血清VEGF及HIF-1 $\alpha$ 的影响[J]. 西部中医药, 2019, 32(1): 5-8.
- [4] 谭松, 刘伟, 张金波, 等. 愈肝散结颗粒治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(S1): 246-247.
- [5] 孟亚平. 索拉非尼联合TACE治疗进展期原发性肝癌的临床研究[J]. 肝脏, 2016, 21(10): 867-870.
- [6] 蒋华波, 陆斌. 鳖甲在抗肝纤维化和抗肝癌作用中的研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(4): 1446-1450.
- [7] 沈瑾秋. 山慈菇的临床应用及药理研究纂要[J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(10): 3-4.
- [8] 李长泉. 龟甲药理作用及临床应用的现代研究[J]. 长春中医药大学学报, 2003, 19(4): 55-56.
- [9] 高亚玲, 张静, 高秀玲, 等. 预知子的化学成分、药理作用与临床应用研究[J]. 河北化工, 2011, 34(5): 35-37, 52.
- [10] 何珊. 茯苓抗肿瘤细胞多药耐药性有效成分及作用研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011.
- [11] 张仙土, 付承林, 陈灵斌, 等. 大枣多糖对S-180瘤细胞杀伤性实验研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(12): 20-21.

(下转第39页)

海为足太阴脾经之穴位，其功效为统血、补益脾气，脾气得补，血生有源。髓海为八脉交会穴之髓会，可益精生髓，以期达到兴奋骨髓造血之功能<sup>[14]</sup>。

本研究发现观察组治疗后临床有效率(91.67%)高于对照组(64.44%)，且白细胞计数改善情况明显优于对照组，说明针刺足三里、三阴交联合 rhG-CSF 治疗肿瘤术后化疗白细胞减少症的疗效确切，可提升白细胞数量。这可能是因为针刺法操作简便，患者无不良反应，且足三里、三阴交均具有较强补益气血的作用，加之悬钟、血海均有较好养血、补血作用，故四穴可共奏益气壮阳、补气养血之功。此外，赵兰凤等<sup>[15]</sup>研究证实化疗后使用针刺足三里可有效增加机体白细胞数量。另有研究证实针刺三阴交及悬钟可一定程度提高白细胞数量<sup>[16]</sup>。此外，本研究应用“一灸、二针、三药”配合使用，穴位的针刺刺激可调节气血，同时降低各种副作用产生的可能，艾灸可使肿瘤患者的NK细胞活性明显增强，T淋巴细胞数量和活性也明显增强，加之药物的作用，极大地激发患者免疫功能，对于提高乳腺癌术后化疗患者白细胞减少症有一定效果。综上所述，针灸联合 rhG-CSF 治疗乳腺癌术后化疗粒细胞减少症的疗效理想，值得进一步研究及推广。

参考文献:

[1] 李文建, 张丹. 足三里穴位注射胎盘多肽治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症的疗效观察[J]. 广西医学, 2018, 40(3): 340-342.  
 [2] 田楨, 李泉旺, 肖俐, 等. 针刺联合穴位贴敷治疗消化道恶性肿瘤术后胃瘫综合征[J]. 中医学报, 2018, 33(6): 953-957.  
 [3] 李丹, 孙瑞瑞, 李庆玲, 等. 针刺联合阿片类药物治疗中重度

癌性疼痛: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(3): 257-261.

[4] 张宝昕, 李卫, 段胜刚, 等. 足三里穴位注射治疗化疗后白细胞 I<sup>h</sup> 减少症临床观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(5): 509-512.  
 [5] 陈莉, 王东强, 李志军, 等. 中西医结合四联疗法治疗麻痹性肠梗阻的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(1): 36-39.  
 [6] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007.  
 [7] 黄亚莲, 琚枫, 陈宗存, 等. 电针刺激足三里、三阴交穴联合莫沙必利对糖尿病胃轻瘫患者胃动力及血糖波动的影响[J]. 广东医学, 2018, 39(22): 3422-3425.  
 [8] 陈爱文, 李亚娟, 马文, 等. 基于中医传承辅助平台的针刺治疗癌痛选穴规律数据挖掘研究[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(6): 16-20.  
 [9] 唐镜铤, 邹德宏, 何向明, 等. 中药复方治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症用药规律研究[J]. 中医学报, 2018, 33(10): 1838-1842.  
 [10] 刘珊, 魏蕊霞, 于晓惠, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子治疗 IVF-ET 不明原因反复种植失败患者的效果研究[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(4): 29-33.  
 [11] 陆慧. 中药辅助治疗肿瘤化疗致白细胞减少的临床研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(6): 46-47.  
 [12] 郑俭昭. 中医古代文献针灸治疗痿病的选穴整理与分析[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.  
 [13] 赵天平, 吴焕淦, 马晓芑, 等. 全国针法灸法临床与科研学术研讨会暨脊柱病研究新进展论文汇编: 针灸调节免疫功能的现代研究[C]. 杭州: 中国针灸学会, 2005: 6.  
 [14] 杨志新. 相对穴位的临床应用(5): 绝骨(悬钟)、三阴交穴的应用[J]. 中国临床医生, 2003, 31(6): 50-51.  
 [15] 赵兰凤, 马洪举, 曾科学, 等. 针刺改善肿瘤化疗术后白细胞减少症的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(7): 1521-1522.  
 [16] 李康宁, 樊永平, 王文明, 等. 针刺对复发-缓解型多发性硬化患者疲劳的疗效评价及对血清白细胞介素 1 $\beta$  和肿瘤坏死因子  $\alpha$  的影响[J]. 环球中医药, 2016, 9(8): 1024-1026.

(上接第29页)

[12] 郑广娟. 白术对小鼠 S180 肉瘤的抑瘤作用及肿瘤凋亡相关基因 bcl-2 表达的影响[J]. 生物医学工程研究, 2003, 22(3): 48-50.  
 [13] 王琳, 李泉旺, 周天, 等. 华蟾素对大鼠膀胱癌组织 VEGF 及微血管密度的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(2): 182-185.  
 [14] 何玮. 中药华蟾素对晚期恶性肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 中医临床研究, 2014, 6(29): 19-20.  
 [15] 邵世祥, 邵泽蓉, 王子鑫, 等. 连慈饮华蟾素注射液并用治疗

原发性肝癌临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2005, 19(6): 571.

[16] 邵世祥, 王子鑫, 毕磊. 五倍子散配合华蟾素注射液治疗原发性肝癌 51 例[J]. 实用中医内科杂志, 2006, 20(1): 93.  
 [17] 罗川, 赵海誉, 边宝林, 等. 华蟾素注射液治疗慢性乙型肝炎的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(17): 212-218.