

# 健脾理气抑瘤方联合细胞因子介导的杀伤细胞 治疗晚期肝细胞癌的临床研究

龙顺钦<sup>1</sup> 张晓轩<sup>2△</sup> 杨小兵<sup>1</sup> 周宇姝<sup>1</sup> 河文峰<sup>1</sup> 廖桂雅<sup>1</sup> 欧阳育树<sup>1</sup>  
李秋萍<sup>1</sup> 黄锦鹏<sup>1</sup> 邓宏<sup>1</sup> 潘宗奇<sup>1</sup> 肖舒静<sup>1</sup> 蔡姣芝<sup>1</sup> 吴万垠<sup>1</sup>

**摘要 目的** 评价健脾理气抑瘤方联合细胞因子介导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)治疗晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的临床疗效。**方法** 自2011年1月—2014年1月共纳入60例晚期HCC患者,根据是否愿意服用健脾理气抑瘤方,分为治疗组和对照组,每组30例。两组均给予CIK细胞治疗:CIK细胞 $1\sim 3\times 10^9$ 个/次,第1~3天进行静脉滴注,每天1次;同时治疗组予健脾理气抑瘤方汤剂,对照组予辨证中药汤剂,两组均接受2周期以上的治疗。观察两组患者的疾病控制率(disease control rate, DCR)、疾病进展时间(time to progress, TTP)、总生存期(overall survival, OS)、体能状态评分(performance status scale, PS)、Child-Pugh评分及不良反应,并作亚组分析。**结果** 截至2014年5月31日,两组所有患者均达到临床终点。治疗组TTP为3.5个月(95%CI 3.30~4.10),优于对照组2.5个月(95%CI 2.32~2.68),差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组和对照组DCR分别为36.7%和30.0%,OS为5.2个月(95%CI 4.53~5.87)和4.6个月(95%CI 4.06~5.14),差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗组治疗后PS[(1.60±0.10)分]低于治疗前[(1.80±0.09)分],差异有统计学意义( $P<0.05$ )。在PS 0~1、2分和Child-Pugh评分为A级时,治疗组TTP均长于对照组( $P<0.05$ )。治疗期间两组患者未见明显不良反应。**结论** 健脾理气抑瘤方联合CIK细胞较辨证中药治疗组可延长患者TTP及改善体力状态评分,且在体力状态评分0~2分或Child-Pugh评分为A级的情况下,可能是晚期HCC患者的更优治疗方案。

**关键词** 健脾理气抑瘤方;细胞因子介导的杀伤细胞治疗;晚期肝细胞癌;总生存期;疾病进展时间

Combination of Jianpi Liqi Yiliu Formula with Cytokine-induced Killer Cell Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma LONG Shun-qin<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-xuan<sup>2</sup>, YANG Xiao-bing<sup>1</sup>, ZHOU Yu-shu<sup>1</sup>, HE Wen-feng<sup>1</sup>, LIAO Gui-ya<sup>1</sup>, OUYANG Yu-shu<sup>1</sup>, LI Qiu-ping<sup>1</sup>, HUANG Jin-peng<sup>1</sup>, DENG Hong<sup>1</sup>, PAN Zong-qi<sup>1</sup>, XIAO Shu-jing<sup>1</sup>, CAI Jiao-zhi<sup>1</sup>, and WU Wan-yin<sup>1</sup> 1 Department of Oncology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120); 2 Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405)

**ABSTRACT Objective** To evaluate the clinical efficacy of Jianpi Liqi Yiliu Formula (JLYF) combined with cytokine-induced killer (CIK) cells for treating patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Between January 2011 and January 2014, 60 advanced HCC patients were enrolled in this study, who were assigned to the treatment group and the control group according to their willingness for taking JLYF, 30 cases in each group. All patients received CIK cell treatment:  $1\times 10^9\sim 3\times 10^9$  each time, by intravenous dripping from the 1st day to the 3rd day, once per day. Besides, patients in the treatment group took JLYF decoction, while those in the control group took Chinese medical decoction by syndrome typing. All patients received treatment of at least two cycles. The time to progression (TTP), overall survival (OS), disease control rate (DCR), performance status scale (PS), Child-Pugh

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(No. 320. 6700. 1124, No. 320. 6750. 15082)

作者单位:1.广东省中医院肿瘤科(广州 510120);2.广州中医药大学第二临床医学院(广州 510405)

△现在单位:广东省中医院名医工作室(广州 510120)

通讯作者:吴万垠, Tel:020-81499399 转 8642; E-mail:wwanyin@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 02. 0160

scale, and adverse reactions were observed, and subgroup analyzed. Results To May 31, 2014, all patients reached the clinical endpoint. TTP was 3.5 months (95%CI: 3.30–4.10) in the treatment group, better than that (2.5 months, 95%CI: 2.32–2.68) of the control group ( $P < 0.05$ ). DCR was 36.7% in the treatment group and 30.0% in the control group ( $P > 0.05$ ). OS was 5.2 months (95%CI: 4.53–5.87) in the treatment group and 4.6 months (95%CI: 4.06–5.14) in the control group ( $P > 0.05$ ). The PS scale was  $1.60 \pm 0.10$  after treatment, lower than that ( $1.80 \pm 0.09$ ) before treatment in the treatment group ( $P < 0.05$ ). When the PS scale was 0–2 or Child-Pugh scale was class A, TTP was longer in the treatment group than in the control group ( $P < 0.05$ ). No adverse reaction occurred in the two groups during the treatment course. Conclusions The combination of JLYF with CIK cell treatment could prolong advanced HCC patients' TTP, improve PS scale, as compared with syndrome typed Chinese medical decoction treatment group. Besides, when the PS scale was 0–2 or Child-Pugh scale was class A, it was a better treatment program for advanced HCC patients.

**KEYWORDS** Jianpi Liqi Yiliu Formula; cytokine-induced killer cell treatment; advanced hepatocellular carcinoma; overall survival; time to progression

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 起病隐匿、进展迅速, 大部分患者发现本病时已属晚期。目前针对晚期 HCC 的全身或局部治疗疗效有限、价格昂贵、不良反应多, 患者难以耐受。细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine-induced killer, CIK) 回输治疗具有增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广、不良反应小、对正常骨髓造血影响轻微等优点。多个体内外研究表明, CIK 细胞回输治疗与 TACE、靶向药物联合能抑制肝癌细胞的生长, 从而发挥治疗肝癌作用<sup>[1-3]</sup>。研究证实部分中药可调节 T 淋巴细胞功能、增强 CIK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[4-6]</sup>, 且已有临床文献报道, 中药联合 CIK 细胞治疗肿瘤取得满意效果<sup>[7-9]</sup>。健脾理气抑瘤方为广东省中医院肿瘤科吴万垠教授在于尔辛教授的健脾理气法基础上, 根据辨证与辨病相结合的治则加减而成<sup>[10, 11]</sup>。临床研究发现, 健脾理气类方联合体外高频热疗可有效延长肝癌患者总生存时间和疾病进展时间, 联合亚砷酸能对肝癌患者起到增效减毒作用<sup>[12, 13]</sup>。本研究通过对健脾理气抑瘤方联合 CIK 治疗晚期 HCC 的疗效观察, 以探讨该方案能否延长晚期 HCC 的患者疾病进展时间和生存期, 现报道如下。

## 资料与方法

**1 诊断标准** HCC 诊断标准参照《原发性肝癌规范化诊治专家共识》<sup>[14]</sup>。中医辨证分型标准参照《肿瘤科专病中医临床诊治》<sup>[15]</sup> 分为 5 型: (1) 肝郁脾虚证: 两胁胀痛, 暖气纳呆, 泛吐酸水, 舌淡苔薄白, 脉弦; (2) 气滞血瘀证: 右肋下积块, 按之则硬, 胀痛或刺痛, 窜及两胁, 舌质紫黯或有瘀斑, 苔薄白, 脉弦或涩; (3) 湿热蕴结证: 右肋下积块, 增大较快, 发热, 口苦口

干, 或面目黄如橘子色, 小便短赤, 大便干或溏, 舌红苔黄腻, 脉弦滑数; (4) 湿瘀互结证: 右肋下积块, 质硬, 腹痛且胀, 按之如囊裹水, 小便少, 或面目黄而晦黯, 舌质黯淡, 苔白腻滑, 脉沉濡; (5) 肝肾阴虚证: 右肋下积块疼痛, 低热或午后潮热, 五心烦热, 或手足心热, 口干喜饮, 舌红少苔, 脉弦细数。

**2 纳入标准** (1) 经病理或影像学确诊为 HCC; (2) 年龄 18~80 岁; 不能或拒绝接受手术、介入或放射治疗; (3) 2010 年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会临床分期<sup>[16]</sup> 为 IIIc 或 IV 期; (4) 美国东部协作组体能状态评分 (performance status scale, PS)<sup>[17]</sup>  $\leq 2$  分, 预计生存期  $\geq 1$  个月; (5) 至少接受 2 周期治疗; (6) Child-Pugh 评分<sup>[18]</sup> A 级或 B 级; (7) 骨髓、心、肺、肾机能基本正常; (8) 签署知情同意书, 可随访者。

**3 排除标准** (1) 正在使用免疫抑制药物, 或器官移植后长期使用免疫抑制剂的患者; (2) 正在接受化疗、放疗患者, 不能与化疗、放疗同时应用, 要求间隔 2 周或以上; (3) T 细胞淋巴瘤患者; 严重过敏体质者, 尤其对 IL-2 过敏患者; (4) 凝血功能或肾功能异常、严重感染未控制或高热、严重心脑血管疾病、自身免疫性疾病、人类免疫缺陷病毒阳性、顽固性或持续性癫痫患者; (5) 孕妇、哺乳期女性。

**4 一般资料** 60 例均为 2011 年 1 月—2014 年 1 月广东省中医院肿瘤科住院的患者, 根据是否愿意服用健脾理气抑瘤方分为治疗组 (健脾理气抑瘤方口服并联合 CIK 细胞回输) 和对照组 (根据中医辨证分型给予对应中药口服并联合 CIK 细胞回输), 每组 30 例。两组治疗前在年龄、性别、PS 评分、门静脉栓塞、TNM 分期、HBV 病毒感染、Child-Pugh 评分、甲

胎蛋白、中医辨证分型情况比较(表 1), 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究已通过广东省中医院伦理委员会审批。

表 1 两组一般资料比较

项目	治疗组(30 例)	对照组(30 例)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	57.0 $\pm$ 9.7	59.5 $\pm$ 9.7
性别[例(%)]		
男	24(80.0)	25(83.3)
女	6(20.0)	5(16.7)
PS 评分[例(%)]		
0 分	1(3.3)	0(0.0)
1 分	4(13.3)	7(23.3)
2 分	25(83.4)	23(76.7)
门静脉栓塞[例(%)]		
无	16(53.3)	12(40.0)
有	14(46.7)	18(60.0)
TNM 分期[例(%)]		
IIIc	4(13.3)	5(16.6)
IVa	9(30.0)	11(36.7)
IVb	17(56.7)	14(46.7)
HBV 病毒感染[例(%)]		
否	10(33.3)	9(30.0)
是	20(66.7)	21(70.0)
Child-Pugh 评分[例(%)]		
A 级	19(63.3)	21(70.0)
B 级	11(36.7)	9(30.0)
AFP 分级[例(%)]		
<400	19(63.3)	22(73.3)
$\geq 400$	11(36.7)	8(26.7)
中医辨证分型(例)		
肝郁脾虚证	10	9
气滞血瘀证	4	6
湿瘀互结证	10	10
湿热蕴结证	4	3
肝肾阴虚证	2	2

## 5 治疗方法

5.1 CIK 细胞治疗 将收集的患者外周血单个核细胞用生理盐水洗涤 2 次后, 重新悬浮于无血清淋巴细胞培养基并接种于培养皿中, 置于 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 孵育箱中, 3~4 h 后将未贴壁细胞吸出。将上述未贴壁细胞, 用无血清淋巴细胞培养液调整细胞密度为  $2 \times 10^6$ /mL 并接种于培养瓶中, 加入  $\gamma$  干扰素 1 000 U/mL, 计为第 0 天, 置 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 孵育箱中培养 24 h 后加入 IL-1 1 000 U/mL、IL-2 1 000 U/mL、抗人 CD3 单克隆抗体 50  $\mu$ g/mL。之后, 根据细胞生长情况, 每天补加 IL-2 及无血清培养液, 培养至 14~16 天细胞成熟。CIK 细胞在培养至第 14、15、16 天时, 经检测示细菌、霉菌培养均阴性、活性细胞占 95%、流式表型分析提示 CD3<sup>+</sup> 细胞比例  $\geq 70\%$  时, 分别通过输血器静脉输注, 回输细胞数为  $(1 \sim 3) \times 10^9$ /次, 每个治疗周期为 30 天。治疗组、对照组患者均接受 2 周期以上的 CIK 细胞治疗。

5.2 中药治疗 两组患者从入组后即开始接受中药治疗。治疗组患者采用健脾理气抑瘤方(方药由党参 30 g 白术 15 g 茯苓 15 g 柴胡 15 g 法半夏 15 g 薏苡仁 30 g 莪术 15 g 山楂 15 g 八月札 30 g 白花蛇舌草 30 g 蚤休 30 g 甘草 6 g 组成)加减。肝郁脾虚证者使用原方; 气滞血瘀证者, 加用枳壳 15 g、桃仁 10 g 以活血理气化瘀; 湿瘀互结证者, 加用藿香 15 g、佩兰 15 g 以化湿; 湿热蕴结证者, 加用黄芩 15 g、茵陈 15 g 等以清热化湿; 肝肾阴虚证者, 加用枸杞子 15 g、女贞子 15 g 以滋补肝肾。对照组患者参照《肿瘤科专病中医临床诊治》<sup>[15]</sup> 辨证并给与对应的中药: 肝郁脾虚证予柴胡疏肝散合四君子汤, 气滞血瘀证予膈下逐瘀汤, 湿热蕴结证予茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤, 湿瘀互结证予当归龙荟丸, 肝肾阴虚证予一贯煎。以上药物每剂加水 1 000 mL, 煎煮成 300 mL, 早晚各温服 150 mL, 每天 1 剂, 每个治疗周期为 30 天, 随 CIK 细胞回输时开始服用。中药治疗持续至病情进展、不良反应不能耐受、患者死亡或自行停药。

## 6 观察指标及方法

6.1 近期疗效 根据《实体瘤的疗效评价标准 1.1》<sup>[19]</sup> 进行评价, 在首次治疗 2 个月后评价近期疗效。疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progress disease, PD), 若为 CR、PR、SD 则间隔 2 个月后再次复查以确定疗效, 以 CR + PR + SD 计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。以首次治疗开始至影像学评价为进展计算疾病进展时间(time to progress, TTP), 以首次治疗开始至患者死亡计算总生存期(overall survival, OS)。

6.2 其他观察指标 包括患者 PS 评分(表 2)、Child-Pugh 评分(表 3)、不良反应等。PS 评分、Child-Pugh 评分于治疗开始的前 1 天及治疗结束后 1 个月各评价 1 次, 不良反应根据《抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)》<sup>[20]</sup> 评价。观察两组中相同 PS 评分或 Child-Pugh 评分(C 级患者肝功能差, 预后欠佳, 未纳入本研究)患者的 TTP 及 OS 差异。

表 2 PS 评分标准

行为状态	评分(分)
从事正常活动	0
有症状, 但几乎完全可自由活动	1
有时卧床, 但白天卧床时间 $\leq 50\%$	2
患者严重衰弱, 白天时间卧床 $> 50\%$	3
患者危重, 卧床不起	4
死亡	5

表 3 肝功能 Child-Pugh 评分标准

项目	评分		
	1 分	2 分	3 分
总胆红素(μmol/L)	<34	34~51	>51
血清白蛋白(g/L)	>35	28~35	<28
凝血酶原时间延长(s)	1~3	4~6	>6
腹水	无	轻度	中等量
肝性脑病(级)	无	1~2	3~4

注:按积分法,5~6 分为 A 级;7~9 分 B 级;10~15 分 C 级

6.3 随访情况 患者结束上述治疗后进行随访,方式为本科室门诊,若患者 1 个月未就诊,则进行电话随访直至患者死亡或失访。随访截止日期为 2014 年 5 月 31 日。

7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析。用 Kaplan-Meier 进行生存率分析,进行时序检验(Log-Meier rank test)进行组间生存率的单因素比较;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用配对样本 t 检验;率的构成比采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1 脱落及随访情况 截至 2014 年 5 月 31 日,无病例中途退出或因失访而脱落,所有病例均已死亡,没有截尾数据。60 例患者随访时间为 1.9~10.0 个月,中位随访时间为 5.5 个月。

2 治疗周期 治疗组共行 89 个周期治疗,其中 2 个周期 13 例,3 个周期 8 例,4 个周期 7 例,5 个周期 1 例,6 个周期 1 例,中位周期数为 3 个周期;对照组共行 83 个周期治疗,其中 2 个周期 16 例,3 个周期 9 例,4 个周期 2 例,5 个周期 2 例,6 个周期 1 例,中位周期数为 2 个周期。两组完成治疗周期的情况比较,差异无统计学意义( $P = 0.47$ )。

#### 3 近期疗效

3.1 两组 DCR 比较 治疗组和对照组均无 CR、PR 病例。治疗组 SD 11 例(36.7%),PD 19 例(63.3%),DCR 为 36.7%;对照组 SD 9 例(30.0%),PD 21 例(70.0%),DCR 为 30.0%。两组 DCR 比较,差异无统计学意义( $P = 0.785$ )。

3.2 两组 TTP 比较(图 1) 治疗组的中位 TTP 为 3.7 个月(95% CI 3.30~4.10)高于对照组 2.5 个月(95% CI 2.32~2.68),差异有统计学意义( $P = 0.006$ )。

3.3 两组 OS 比较(图 2) 治疗组中位 OS 为 5.2 个月(95% CI 4.53~5.87),对照组为 4.6 个月(95% CI 4.06~5.14),两组比较,差异无统计学意义( $P = 0.083$ )。

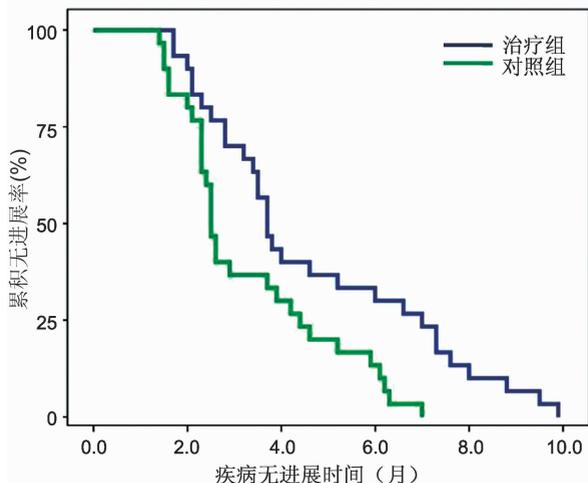


图 1 两组疾病无进展时间的 Kaplan-Meier 生存曲线

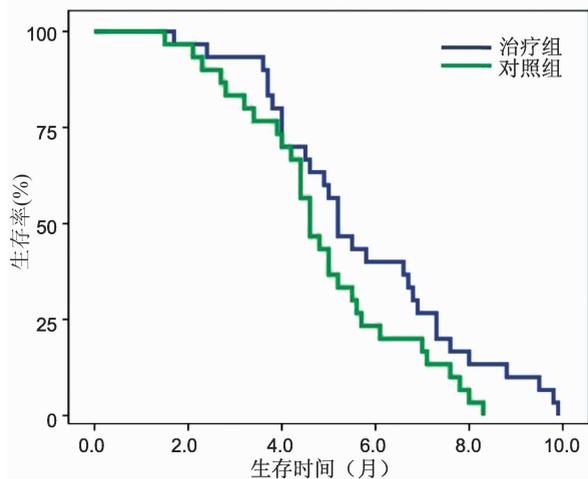


图 2 两组生存时间的 Kaplan-Meier 生存曲线

#### 4 其他指标

4.1 两组治疗前后 PS 评分和 Child-Pugh 评分比较(表 4) 与本组治疗前比较,治疗组治疗后 PS 评分降低,差异有统计学意义( $P = 0.03$ ),对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组 Child-Pugh 评分差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 4 两组治疗前后 PS 评分和 Child-Pugh 评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	PS 评分	Child-Pugh 评分
治疗	30	治疗前	1.80 ± 0.09	6.10 ± 0.21
		治疗后	1.60 ± 0.10*	5.83 ± 0.19
对照	30	治疗前	1.77 ± 0.08	6.10 ± 0.23
		治疗后	1.63 ± 0.10	5.97 ± 0.17

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$

4.2 两组治疗前 PS 评分相同的患者预后比较(表 5) 相同 PS 评分下,治疗组 TTP 均优于对照组,

差异有统计学意义( $P=0.02$ ,  $P=0.03$ );相同 PS 评分下,两组 OS 差异均无统计学意义( $P=0.20$ ,  $P=0.15$ )。

表 5 两组治疗前 PS 评分相同患者 TTP、OS 比较

组别	PS 评分	例数	中位 TTP	95%CI	中位 OS	95%CI
治疗	0~1	6	7.30*	5.83~8.77	7.3	6.85~7.75
	2	24	3.50*	3.21~3.79	5.0	4.42~5.58
对照	0~1	7	4.40	0.55~8.25	5.2	3.66~6.74
	2	23	2.50	2.27~2.73	4.6	4.13~5.07

注:与对照组相同 PS 评分比较, \* $P<0.05$

4.3 两组治疗前 Child-Pugh 评分相同的患者预后比较(表 6) Child-Pugh 评分 A 级患者治疗组 TTP 优于对照组,差异有统计学意义( $P=0.02$ );Child-Pugh 评分 B 级患者与对照组比较,治疗组 TTP 差异无统计学意义( $P=0.06$ );Child-Pugh 评分 A 级和 B 级患者,两组 OS 差异均无统计学意义( $P=0.33$ ,  $P=0.20$ )。

表 6 两组治疗前 Child-Pugh 评分相同患者 TTP、OS 比较

组别	Child-Pugh 评分	例数	中位 TTP	95%CI	中位 OS	95%CI
治疗	A	19	4.6*	0.48~8.72	6.6	4.47~8.73
	B	11	2.8	1.61~3.99	5.0	3.87~6.13
对照	A	21	2.6	2.38~2.82	4.8	4.13~5.47
	B	9	2.5	2.22~2.78	4.4	3.82~4.98

注:与对照组 Child-Pugh 相同评分比较, \* $P<0.05$

4.4 不良反应 两组患者治疗期间均未见发热、血液学毒性及肝肾毒性反应,无因不良反应而终止治疗。

## 讨 论

HCC 发病率在全球居第 3 位<sup>[21]</sup>,占我国恶性肿瘤病死率第 2 位<sup>[22]</sup>,是最常见的恶性肿瘤之一。大部分晚期 HCC 患者难以耐受化疗及靶向药物带来的不良反应和经济负担<sup>[23, 24]</sup>,同时发现疾病时可能已出现远处广泛转移或合并门静脉癌栓等手术禁忌症,已不适合行局部介入治疗<sup>[25, 26]</sup>。CIK 细胞是目前除手术、放疗、化疗外肿瘤患者综合治疗的重要手段之一<sup>[27]</sup>。然而因 CIK 细胞对晚期荷瘤较大的患者疗效欠佳,目前国内部分研究对晚期患者行 CIK 联合中药治疗,以期达到更好疗效<sup>[28, 29]</sup>。健脾理气抑瘤方针对原发性肝癌肝郁脾虚的基本病机组方而成,应用临床十余年,疗效良好。体外研究已证实健脾理气抑瘤方对人肝癌 HepG2 细胞的增殖有抑制作用,并能诱导其凋亡<sup>[30]</sup>。基于上述背景及基础,本课题组对健脾理气抑瘤方联

合 CIK 细胞的临床疗效进行了观察。

本研究显示,健脾理气抑瘤方联合 CIK 细胞的治疗组在延长 TTP、改善 PS 评分均优于辨证中药联合 CIK 细胞的对照组。另外,两组治疗前 PS 评分相同的患者,无论是 0~1 分还是 2 分,治疗组的 TTP 均优于对照组。提示健脾理气抑瘤方联合 CIK 细胞治疗对于稳定病灶、改善患者 PS 评分方面存在优势。

两组在治疗后 Child-Pugh 评分、胆红素、白蛋白和腹水变化虽有所好转,但差异无统计学意义,考虑可能与本研究入组的患者均为局部晚期或远处转移,并 50% 以上伴有血管侵犯相关。研究中无论是治疗组、对照组均不能改善患者 Child-Pugh 评分,但是对于 Child-Pugh 评分同为 A 级的患者,治疗组的 TTP 优于对照组,显示对于晚期 Child-Pugh 评分较好的 HCC 患者,接受健脾理气抑瘤方联合 CIK 细胞可能是更优方案。

于尔辛教授认为,晚期肝癌患者,辨证并不能完全反映肝癌此种疾患的病因病机,使用健脾理气法效果更优。广东省中医院吴万垠教授在于尔辛教授治疗肝癌的健脾理气法基础上,遵循辨病、辨证、对症治疗的指导思想,结合现代药理学特点,拟定了健脾理气抑瘤方。健脾理气抑瘤方组方以四君子汤健脾益气,滋养后天之本;针对肝癌肝气郁结、湿瘀互结的基本病机,以柴胡疏肝健脾理气,八月札活血理气,莪术活血化瘀,白花蛇舌草、蚤休清热解毒、散结抑瘤,法半夏消痞散结;因肝郁乘脾,肝癌患者大部分出现纳差、疲倦等脾虚湿困症状,予山楂健脾消食、薏苡仁健脾渗湿。另外针对肝癌的各种证型,全方也可进行各种化裁。因此健脾理气抑瘤方并非简单的一病一方,而是在辨病的基础上同时存在辨证、对症治疗的要素。故健脾理气抑瘤方可适用于临床各种证型的肝癌患者,较传统的肝癌中医辨证分型,更能兼顾肝癌的总体规律及各辨证分型的特殊规律。

综上,健脾理气抑瘤方联合 CIK 细胞治疗晚期肝癌细胞癌,能延长患者的 TTP、改善 PS 评分;对晚期 PS 评分及 Child-Pugh 评分较好的肝细胞癌患者,健脾理气抑瘤方联合 CIK 细胞可能是更优的治疗方案。值得注意的是,本研究为扩大病例纳入范围,两组患者的治疗方案均联合 CIK 细胞治疗,故研究结果并不能说明单独使用 CIK 细胞治疗或单独使用中药治疗时的情况。然而,本研究结果或许能为目前肿瘤中医治疗选择“辨病治疗”还是“辨证治疗”的争议提供有益启示。本研究亦存在样本量不足、并非随机研究等缺陷,有待更进一步的深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] 徐永茂, 张南征, 张国龙, 等. 双介入联合 CIK 细胞治疗中晚期肝细胞肝癌[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(6): 34-37.
- [2] 周启明, 吴沛宏, 赵明, 等. 原发性肝癌经综合微创治疗后联合细胞因子诱导杀伤细胞灌注的近期疗效观察[J]. 癌症, 2006, 25(11): 1414-1418.
- [3] 李建旺, 彭大为, 黄春珍, 等. 自体 CIK 细胞及 DC 细胞联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(5): 459-461.
- [4] 储晶, 葛信国, 蒋敬庭. 中药单体联合 CIK 细胞治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(10): 2098-2101.
- [5] 颜维仁, 余琴, 刘立华, 等. 参芪扶正注射液对脐血 CIK 细胞体外增殖及杀瘤活性的影响[J]. 中医杂志, 2012, 53(14): 1226-1229.
- [6] 许云霞, 刘晓健, 屈飞. 中药多糖与过继免疫联合治疗卵巢癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 231-234.
- [7] 张晓冰. 黄芪多糖联合 DC-CIK 治疗气虚证乳腺癌患者的临床观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2011: 18.
- [8] 王雪冰, 殷东风, 张桂荣. 健脾益气中药联合 CIK 细胞治疗对恶性肿瘤患者免疫功能影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(7): 235-237.
- [9] 黄永明. 扶正固本法对骨肉瘤化疗免疫功能影响的临床及实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009: 26-35.
- [10] 于尔辛. 肝癌的健脾理气方治疗[J]. 中国肿瘤, 2000, 9(8): 344.
- [11] 刘鲁明, 宋明志主编. 于尔辛肝癌经验集: 健脾理气法则治疗肝癌的研究[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 196-205.
- [12] Wu WY, Chai XS, Huang L, et al. Arsenic trioxide combined with Chinese traditional Jianpi Liqi Formula in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: an analysis of 32 cases[J]. J US-China Med Sci, 2009, 6(6): 40-47.
- [13] 周宇姝. 新健脾理气方联合热疗治疗晚期原发性肝癌的临床与实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013: 53-54.
- [14] 杨秉辉, 丛文铭, 周晓军, 等. 原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(3): 259-269.
- [15] 吴万垠, 刘伟胜主编. 肿瘤科专病中医临床诊治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 237-238.
- [16] Thomas W, Rice E. AJCC cancer staging manual [M]. 7th ed. New York: Springer-Verlag New York Inc., 2010: 41-45.
- [17] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6): 649-655.
- [18] Idezuki Y. Portal hypertension transection and devascularization procedures for bleeding from esophagogastric varices[J]. Baillière's Clin Gastroenterol, 1992, 6(3): 549-561.
- [19] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [20] 佚名. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)[J]. 癌症, 1992, 11(3): 254.
- [21] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. Ca Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [22] 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国 2009 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(1): 2-12.
- [23] Mishra A, Otgonsuren M, Venkatesan C, et al. The inpatient economic and mortality impact of hepatocellular carcinoma from 2005 to 2009: a analysis of the US nationwide inpatient sample[J]. Liver Int, 2013, 33(8): 1281-1286.
- [24] Fukudo M, Ito T, Mizuno T, et al. Exposure-toxicity relationship of sorafenib in Japanese patients with renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma[J]. Clin Pharmacok, 2014, 53(2): 185-196.
- [25] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1245-1255.
- [26] Kim DY, Han KH. How to improve treatment outcomes for hepatocellular carcinoma of intermediate and advanced stage[J]. Dig Dis, 2012, 30(6): 598-602.
- [27] Schmidt-Wolf GD, Negrin RS, Schmidt-Wolf IG. Activated T cells and cytokine-induced CD3 + CD56 + killer cells[J]. Ann Hematol, 1997, 74(2): 51-56.
- [28] 柴小妹, 李柳宁, 何春霞, 等. 中药联合 CIK 细胞治疗对晚期恶性肿瘤患者生活质量和免疫功能的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(4): 224-226.
- [29] 刘清池, 吴维海, 李刚荣, 等. 凌丹康复方配合 DC-CIK 治疗白血病临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(4): 347-350.
- [30] 张晓轩, 周宇姝, 陈晓, 等. 健脾理气抑瘤方对人肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 广东医学, 2014, 35(4): 510-512.