

扶正化瘀方联合 TACE 治疗肝细胞癌疗效及对患者血清 PIVKA-Ⅱ、ENO1 及 AFP-L3 水平的影响

张恺¹ 赵庆华² 杨静¹ 高庆轮³ 葛树龙⁴ (1. 山东省立第三医院药学部 济南 250031; 2. 济南市第九人民医院药剂科; 3. 山东省立第三医院肝胆外科; 4. 山东省立第三医院中医科)

摘要 **目的:** 观察扶正化瘀方联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗肝细胞癌(HCC)的疗效,及对患者血清异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)、α-烯醇化酶(ENO1)、甲胎蛋白异质体(AFP-L3)水平的影响。**方法:** HCC 患者 96 例随机分为观察组与对照组各 48 例。对照组行 TACE 治疗,观察组行 TACE+扶正化瘀方治疗。治疗 3 个月后,比较两组治疗前后血清总胆红素(TBIL)、白蛋白(Alb)、ALT、AST、肿瘤标志物水平等肝功能指标,以及血清 PIVKA-Ⅱ、ENO1、AFP-L3 等肿瘤标志物水平和中医症状积分变化,评价两组临床疗效。随访 1~3 年,比较两组总生存率(OS)及药品不良反应发生情况。**结果:** 治疗后,两组患者血清 Alb 均较前升高,血清 TBIL、ALT、AST、肿瘤标志物水平及中医症状积分则较前降低($P<0.05$);且观察组上述指标均明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。观察组控制率高于对照组($P<0.05$),两组 1 年 OS 无差异($P>0.05$),观察组 2、3 年 OS 大于对照组($P<0.05$)。观察组不良反应发生率小于对照组($P<0.05$)。**结论:** 扶正化瘀方联合 TACE 治疗 HCC 有助于杀灭肿瘤细胞,抑制其分泌肿瘤标志物,增强肝功能,改善临床症状,提高近远期疗效,安全性较高。

关键词 扶正化瘀方;肝动脉化疗栓塞术;肝细胞癌;疗效;异常凝血酶原;α-烯醇化酶;甲胎蛋白异质体

中图分类号:R289 文献标识码:A 文章编号:1008-049X(2021)12-2212-05

DOI:10. 19962/j. cnki. issn1008-049X. 2021. 12. 014

Efficacy of Fuzheng Huayu Formula Combined with TACE in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma and its Effects on Serum Levels of PIVKA-Ⅱ, ENO1 and AFP-L3

Zhang Kai¹, Zhao Qinghua², Yang Jing¹, Gao Qinglun³, Ge Shulong⁴ (1. Department of Pharmacy, Shandong Provincial Third Hospital, Ji'nan 250031, China; 2. Department of Pharmacy, Ninth People's Hospital of Ji'nan; 3. Hepatobiliary Surgery, Shandong Provincial Third Hospital; 4. Department of Traditional Chinese Medicine, Shandong Provincial Third Hospital)

ABSTRACT Objective: To study the efficacy of Fuzheng Huayu Formula combined with TACE in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC), and its effects on serum levels of abnormal prothrombin (PIVKA-Ⅱ), α-enolase (ENO1) and alpha-fetoprotein heterogene (AFP-L3) in patients. **Methods:** A total of 96 HCC patients were randomly divided into observation group and control group with 48 cases in each group. The control group was treated with TACE, while the observation group was treated with TACE and Fuzheng Huayu Formula. After 3 months of treatment, the levels of serum total bilirubin (TBIL), albumin (Alb), ALT, AST and other liver function indexes as well as serum PIVKA-Ⅱ, ENO1, AFP-L3 and other tumor markers levels were compared before and after treatment between the two groups. And changes in TCM symptom scores were also observed to evaluate the clinical efficacy of the two groups. After follow-up for 1 to 3 years, the overall survival rate (OS) and the occurrence of adverse drug reactions between the two groups were compared. **Results:** After treatment, the serum Alb levels of the two groups were all higher than those before treatment, and the serum levels of TBIL, ALT and AST as well as tumor markers levels and TCM symptom scores were lower than those before treatment ($P<0.05$); the indexes of the observation group were significantly better than those of the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The control rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). There was no difference in one-year OS between the two groups ($P>0.05$), while the 2-year and 3-year OS of the observation group were greater than those of the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Fuzheng Huayu Formula combined with TACE in the treatment of HCC can help kill tumor cells, inhibit secretion of tumor markers, enhance liver function, improve clinical symptoms and enhance short-term and long-term efficacy with high security.

KEY WORDS Fuzheng Huayu Formula; Hepatic artery chemoembolization; Hepatocellular carcinoma; Efficacy; Abnormal prothrombin; Alpha-enolase; Alpha-fetoprotein heteroplasm

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)为消化系统常见恶性肿瘤,具有隐匿性强、恶性程度高、易转移等特征,临床根治极为困难^[1]。早期诊治HCC是改善患者预后、延长其生命的关键,但多数患者确诊时已进展至中晚期,失去了手术治疗的最佳时机^[2]。对于HCC,临床多行肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization,TACE),尽管疗效确切、创伤小,但存在远期预后差、复发率高

通信作者:杨静 Tel:15853199531 E-mail:sdsjtyyyjk@163.com

等缺点^[3]。祖国传统医学认为,HCC 患者多素体亏虚、脉络不畅,久之则致瘀血阻滞于肝,结为肝癌,故临证治疗需扶正化瘀,以除癥瘕^[4]。异常凝血酶原 (protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ,PIVKA-Ⅱ)、 α -烯醇化酶(α -enolase,ENO1)及甲胎蛋白异质体(alpha-fetoprotein alloplasm-3,AFP-L3)为 HCC 重要的肿瘤标志物(tumor marker,TM),其血清水平与 HCC 分期关系密切,监测其血清水平改变对于观察临床疗效具有积极意义^[5,6]。本文观察扶正化瘀方联合 TACE 治疗 HCC 的疗效,及其对患者血清 PIVKA-Ⅱ、ENO1 及 AFP-L3 的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经山东省立第三医院伦理委员会审批(批件号:20150402),选取 2015 年 7 月~2017 年 6 月入住山东省立第三医院的 HCC 患者 96 例,其中男 51 例,女 45 例,年龄 43~74 岁,平均(56.93±5.81)岁;肝功能 Child 分级:A 级 35 例,B 级 61 例;中国肝癌分期方案(CNLC)分期:Ⅱb 期 32 例,Ⅲa 期 64 例;病灶直径 5.00~16.50 cm,平均直径(8.93±0.94)cm;原发病:HBV 感染性肝炎 63 例,HCV 感染性肝炎 33 例。

纳入标准:①符合《原发性肝癌诊疗规范》^[7]中 HCC 诊断标准:肝内结节,影像学检查可见动脉期病灶强化明显,门脉或延迟期强化下降的“快进快出”典型特征;症状不显著者行肝穿刺活检,明确病理。辨证符合《中药新药临床研究指导原则》^[8]中气滞血瘀证者,症见:面色暗黄,脉弦涩,舌质暗紫可见瘀斑,右胁剧痛,或痛及肩背,入夜加重,右肋下可触及较大结块,质硬且按之甚痛,左肋或可见结块,食欲不振,脘腹胀满,大便溏结。②Karnofsky 功能状态(KPS)评分>60 分。③预期生存>3 个月。④具有 TACE 适应证。⑤对本研究知情同意。⑥依从性好。排除标准:①多发病灶者;②病灶已转移者;③转移性肝癌者;④放化疗史者;⑤本研究药物不耐受者;⑥合并其他癌症;⑦心、肾等脏器功能失常。

采用随机数字表法将入组患者随机分为观察组与对照组各 48 例,两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 治疗方法

分析两组患者导致肝癌的因素,若为乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV)感染所致,给予聚乙二醇干扰素 α 、恩替卡韦、索非布韦等抗病毒药物治疗。

对照组行 TACE 治疗:患者局麻,股动脉穿刺,置入导管后行肝动脉造影,准确判断病灶位置、血供及大小,经导管将氟尿嘧啶(海南中化联合制药工业股份有限公司,规格:0.5 g,批号:2015031806)10 mg·kg⁻¹、多柔比星(意法玛西亚,规格:10 mg/瓶,批号:2015040213)40~60 mg+碘油(10~20 mg)依次灌注后栓塞肝动脉。每月治疗 1 次,连续治疗 3 个月。

观察组患者在对照组治疗基础上给予扶正化瘀方(自拟)治疗。处方:黄芪 30 g,半枝莲、生薏苡仁、龙葵各 20 g,柴胡、厚朴、泽兰、枳实、莪术、泽兰、当归各 15 g,郁金 12 g,桃仁、土元各 10 g。方中药材由医院中药房提供,并统一制备成汤剂。水煎服,每日 1 剂,共 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗前及治疗 3 个月后,抽取两组患者清晨空腹静脉血,离心取上层血清,采用全自动生化分析仪检测总胆红素(total bilirubin,TBIL)、白蛋白(albumin,Alb)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)等肝功能指标;采用电化学发光法、ELISA 法检测血清 PIVKA-Ⅱ、ENO1 水平;分别以 CLIA 法、亲和吸附离心柱法检测 AFP、AFP-L3 水平后,再对 AFP-L3 占 AFP 比例进行计算。所有检测均严格参考试剂盒说明书进行。

1.3.2 治疗前及治疗 3 个月后,对两组患者进行中医症状积分评定。中医症状积分参考《中药新药临床研究指导原则》^[8]中相关标准制定,包括腹胀、口苦、纳呆、肋痛、乏力等 5 项,采用 5 级评分,得分越高说明症状越严重。

1.3.3 观察两组患者的总生存率(overall survival,OS)及药品不良反应发生情况。两组均电话随访 3 年。总生存率=(生存患者例数/入组患者总例数)×100%。不良反应按照毒性反应不良事件的通用术语标准(CTCAE V)4.03^[9]评价。

表 1 两组患者一般资料比较($n,\bar{x}\pm s,n=48$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	Child 分级(A 级/B 级)	CNLC 分期(Ⅱb 期/Ⅲa 期)	病灶直径(cm)	原发病(HBV/HCV)
观察组	24/24	56.8±5.8	18/30	17/31	8.9±0.9	30/18
对照组	27/21	57.8±5.9	17/31	15/33	9.0±1.0	33/15

1.4 疗效评价标准

依据实体瘤疗效评价标准 (mRECIST)^[10] 制定疗效评价标准:完全缓解 (complete remission, CR): 靶病灶完全消失;部分缓解 (partial remission, PR): 相较于起始状态靶病灶最大径乘积减小 1/2 及以上;稳定 (stable disease, SD): 介于 PR、PD 之间;进展 (progression disease, PD): 相较于起始状态靶病灶最大径乘积增加 1/4 及以上,或有新病灶发生。控制率 (disease control rate, DCR) = CR+PR+SD 例数/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能指标变化比较

治疗前,两组各项肝功能指标水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者的血清 Alb 均较治疗前升高,血清 TBIL、ALT、AST 则较前均降低 ($P<0.05$);且观察组血清 Alb 高于对照组,ALT、AST、TBIL 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后的血清肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组血清 PIVKA-Ⅱ、ENO1、AFP-L3 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 3 个月后,两组血清 PIVKA-Ⅱ、ENO1、AFP-L3 水平均较治疗前降低 ($P<0.05$),且观察组血清 PIVKA-Ⅱ、ENO1、AFP-L3 水平均低于对照组 ($P<0.01$)。见表 3。

2.3 两组治疗前后的中医症状积分比较

治疗前,两组腹胀、口苦、纳呆、肋痛、乏力等中医症状积分差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 3 个月后,两组上述各项症状积分均较治疗前降低 ($P<0.05$),且观察组症状积分均低于对照组 ($P<0.01$)。见表 4。

2.4 两组临床疗效比较

观察组 DCR 明显高于对照组 ($P<0.05$)。见表 5。

表 2 两组患者治疗前后的肝功能指标比较 ($\bar{x}\pm s, n=48$)					
组别	时间	TBIL($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	Alb($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	ALT($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	AST($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)
观察组	治疗前	25.3±2.6	36.9±3.8	53.00±5.4	55.7±5.7
	治疗后	15.1±1.5 ^{ab}	45.8±4.7 ^{ab}	38.0±3.8 ^{ab}	43.4±4.5 ^{ab}
对照组	治疗前	25.2±2.6	37.0±3.8	52.9±5.4	55.6±5.7
	治疗后	17.4±1.8 ^a	42.7±4.4 ^a	40.7±4.3 ^a	45.7±4.6 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后相比,^b $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后的血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=48$)				
组别	时间	PIVKA-Ⅱ($\text{mAU}\cdot\text{ml}^{-1}$)	ENO1($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	AFP-L3(%)
观察组	治疗前	796.4±80.2	8.3±0.9	21.6±2.3
	治疗后	180.6±19.2 ^{ab}	4.1±0.4 ^{ab}	2.8±0.3 ^{ab}
对照组	治疗前	791.6±80.1	8.3±0.8	21.5±2.3
	治疗后	199.5±20.4 ^a	5.0±0.5 ^a	3.3±0.4 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后相比,^b $P<0.01$ 。

表 4 两组患者治疗前后的中医症状积分比较 ($\bar{x}\pm s, \text{分}, n=48$)						
组别	时间	腹胀	口苦	纳呆	肋痛	乏力
观察组	治疗前	3.6±0.4	3.4±0.4	3.5±0.4	4.0±0.4	3.8±0.4
	治疗后	0.7±0.1 ^{ab}	0.7±0.1 ^{ab}	0.9±0.1 ^{ab}	1.0±0.1 ^{ab}	0.8±0.1 ^{ab}
对照组	治疗前	3.5±0.4	3.4±0.4	3.5±0.4	4.0±0.4	3.7±0.4
	治疗后	0.9±0.1 ^a	0.8±0.1 ^a	1.1±0.1 ^a	1.2±0.1 ^a	1.0±0.4 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后相比,^b $P<0.01$ 。

表 5 两组临床疗效比较 [$n(\%)$, $n=48$]					
组别	CR	PR	SD	PD	DCR
观察组	2(4.17)	22(45.83)	13(27.08)	11(22.92)	37(77.08) ^a
对照组	1(2.08)	17(35.42)	9(18.75)	21(43.75)	27(56.25)

注:与对照组相比,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组患者随访 1~3 年 OS 比较

随访 1 年两组 OS 无差异 ($P>0.05$),随访 2 年、3 年,观察组 OS 明显高于对照组 ($P<0.05$)。见表 6。

表 6 两组随访 1~3 年 OS 比较 [$n(\%)$, $n=48$]			
组别	1 年	2 年	3 年
观察组	32(66.67)	23(47.92) ^a	18(37.50) ^a
对照组	27(56.25)	13(27.08)	8(16.67)

注:与对照组相比,^a $P<0.05$ 。

2.6 两组药品不良反应比较

观察组不良反应发生率小于对照组 ($P<0.05$)。见表 7。

表 7 两组不良反应比较 [$n(\%)$, $n=48$]					
组别	骨髓抑制	胃肠道反应	周围神经损伤	肾功能异常	不良反应发生率
观察组	4(8.33)	8(16.67)	1(2.08)	3(6.25)	16(33.33) ^a
对照组	7(14.58)	13(27.08)	1(2.08)	6(12.50)	27(56.25)

注:与对照组相比,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

TACE 可阻断病灶血供,且局部药物浓度高,可最大限度杀灭肿瘤细胞,适应证广,是当前非手术治

疗 HCC 的首选^[11]。研究证明,尽管 TACE 可使多数 HCC 患者获益,但仍存在着较高的复发率,其原因主要是部分 HCC 患者肝动脉发生解剖性变异,难以彻底阻断病灶血供,且病灶还存在微侧支循环,并可接受源于门静脉的血供,仅行 TACE 难以彻底清除 HCC 细胞^[12]。此外,在缺血缺氧状态下,肿瘤细胞可生成多种促血管生成因子,致使病灶侧支血管形成,导致 HCC 复发,影响患者预后^[13]。

祖国传统医学将 HCC 纳入“肋痛”、“癥瘕”等范畴。患者多七情内伤,肝气横逆,疏泄无功,以致气滞血瘀,伤及脾脏,脾主运化,运化无力,则致正气虚弱,难以营为。若外邪入侵,搏之脏腑,瘀于肝胆,内外邪合,互为纠结,久之则癌毒内生,肝癌乃成^[14]。扶正化癥方中黄芪健脾益气、固表升阳,半枝莲散瘀消肿、解毒清热,生薏苡仁健脾燥湿、清热除痹,龙葵清热解毒、消肿散瘀,柴胡疏肝解郁、和表解里、助升阳气,厚朴消积燥湿、条达肝气,泽兰消瘀散滞、疏肝解郁,枳实除痞化痰、消积破气,莪术活血化瘀、祛除邪毒,当归活血补血,郁金行气解郁、疏肝利胆,桃仁祛瘀破血,土元活血化瘀。上述诸药合用,可共奏健脾疏肝、扶正祛邪、化解癌毒之功。现代医学研究证明,扶正化癥方具有抗肝纤维化作用,其机制主要有抑制肝星状细胞活化,避免肝星状细胞纤维化及肝内结构重构;保护肝细胞,避免其发生过氧化损伤,抑制肝细胞凋亡;抑制细胞外基质代谢;抑制肝脏新生血管形成^[15]。本研究中,治疗 3 个月后,两组患者的血清 Alb 均较治疗前升高,血清 TBIL、ALT、AST 及中医症状积分则较前均降低,且观察组的 Alb 高于对照组,ALT、AST、TBIL 及中医症状积分均低于对照组,说明扶正化癥方联合 TACE 治疗 HCC 可增强患者肝功能,改善中医症状。观察组 DCR 率及 2、3 年 OS 均高于对照组,提示扶正化癥方联合 TACE 治疗 HCC 可提高近远期疗效,较单纯行 TACE 治疗具有显著优势。

肿瘤标志物是存在于体液或肿瘤细胞中肿瘤细胞分泌的细胞成分,也是反映肿瘤存在及评价其疗效的重要指标^[16]。PIVKA-II 是一种无凝血酶活性的凝血酶原前体。通常,凝血酶原前体在羧化酶羧化作用下生成凝血酶原,但在肝细胞癌变过程中,羧化酶羧化作用减弱或丧失,致使凝血酶原前体中侧链谷氨酸残基羧化不完整,从而产生 PIVKA-II^[17]。研究证明,HCC 患者 PIVKA-II 水平多异常升高,且其异常升高水平与 HCC 恶性程度关系密切^[18]。ENO1 是机体糖酵解关键酶,可经促进糖代谢促进肿瘤细胞增殖^[19]。ENO1 可激活 Notch 信号通道,

并经与其相互作用提高下游多种靶基因活性,参与 HepG₂ 细胞生物学行为的调控,促进其增殖、侵袭及迁移,加速肝癌进展^[20]。AFP-L3 是独特存于肝癌细胞中的糖蛋白,对 HCC 具有较高的特异性^[21]。研究证明,血清 AFP-L3 水平与 HCC 病灶直径、分期呈正相关,对于 HCC 诊断及预后评价具有重要价值^[22]。本研究治疗 3 个月后,两组血清 PIVKA-II、ENO1、AFP-L3 水平均较治疗前降低,且观察组血清 PIVKA-II、ENO1、AFP-L3 均低于对照组,说明扶正化癥方联合 TACE 治疗 HCC 可抑制 HCC 细胞活性,降低机体 TM 水平。此外,本研究中,观察组不良反应发生率小于对照组,说明扶正化癥方治疗肝细胞肝癌有助于降低不良反应发生率,减少患者痛苦,促进患者转归,具有较高的安全性。

总之,扶正化癥方联合 TACE 治疗 HCC 有助于杀灭肿瘤细胞,抑制其分泌 TM,增强肝功能,改善临床症状,提高近远期疗效,且安全性较高。

参 考 文 献

- 1 刘震,刘延,朱建国. 基于网络药理学预测复方白花蛇舌草胶囊治疗肝细胞癌的潜在靶点及其机制研究[J]. 中国药师, 2021, 24(2): 261-268
- 2 Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Semin Diagn Pathol, 2017, 34(2): 153-159
- 3 Zhang X, Wang K, Wang M, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib versus TACE for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 29416-29427
- 4 张羽飞,朱鸿帆,吴申,等. 健脾化痰法联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝瘀脾虚型原发性肝癌近期疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(15): 1661-1664
- 5 张兵,陈瑞红,杨威,等. 肝细胞癌患者血清 HSP90 α 和 PIVKA-II 水平变化及其临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(4): 548-551.
- 6 彭磊,梅琳,刘婷,等. 维生素 C 辅治肝细胞肝癌化疗及对外周血肿瘤相关因子、循环肿瘤细胞的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(1): 155-158
- 7 原国家卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946
- 8 中药新药临床研究指导原则[S]. 2002. 208-210
- 9 National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.00 [S/OL]. (2010-06-14) [2009-05-28] https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
- 10 Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 52-60
- 11 王会品,张丽红,李雷可. 多柔比星载药微球经导管动脉化疗栓塞治疗肝癌临床疗效观察[J]. 中国药师, 2018, 21(4): 654-656
- 12 吴嘉瑞,薛佳平,王凯欢,等. 基于 Meta 分析的华蟾素注射剂辅助治疗肝癌的临床评价研究[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(2): 92-97, 121
- 13 Sun YD, Zhang H, Xu HR, et al. Combination therapy: Meta-analysis of the effects of TACE and cryoablation on hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(49): e18030

焦点管理循环法对某院放化疗科静脉用药不合理医嘱的分析与干预

金晶 杨莹菲 吴东方 （武汉大学中南医院药学部 武汉 430071）

摘要 目的：考察某院放化疗科静脉用药的合理性,对不合理医嘱进行分析与干预。**方法：**采用焦点管理循环法(FOCUS-PDCA)对2020年6~11月(干预前)与2020年12月~2021年5月(干预后)某院静脉药物调配中心(PIVAS)接受的放化疗科所有医嘱进行回顾性评价,采用帕累托图对不合理医嘱类型分级,筛选出主要、次要以及一般类型进行分析,制定干预方案,将干预前后不合理医嘱情况进行对比分析。**结果：**干预前,126 130份医嘱中存在600份不合理医嘱(0.476%),共计6种类型,溶媒种类(46.17%)和体积不适宜(19.83%)为不合理医嘱的主要类型,用药剂量不适宜(17.17%)为次要类型,用药频次不适宜(9.50%)、药品配伍禁忌(4.33%)和其他(3.00%)为一般类型。经FOCUS-PDCA法干预后,125 786份医嘱中不合理医嘱259份(0.206%),发生率明显下降。**结论：**以FOCUS-PDCA法形成的持续改进方案,降低不合理医嘱发生率,从而减少用药差错,可极大提升临床合理用药水平,并为肿瘤患者用药的安全性、有效性提供保障。

关键词 焦点管理循环;放化疗科;静脉药物调配中心;不合理医嘱;帕累托图;用药差错

中图分类号:R969.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1008-049X(2021)12-2216-06

DOI:10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.12.015

Analysis and Intervention of Irrational Medical Orders for Intravenous Medication in Oncology Department of Our Hospital by FOCUS-PDCA Method

Jin Jing, Yang Yingfei, Wu Dongfang(Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the rationality of intravenous medication in oncology department of a hospital, analyze and intervene irrational medical orders, and ensure rational medications for cancer patients. **Methods:** The FOCUS-PDCA diagram was used to evaluate medical orders of PIVAS from June 2020 to November 2020 (before intervention) and from December 2020 to May 2021 (after intervention) for retrospective evaluation. Combined with the Pareto diagram to classify the types of irrational medical orders, the main, secondary and general factors were screened for analysis, so as to formulate intervention plans. The irrational medical orders before and after intervention were compared and analyzed. **Results:** Before intervention, among 126 130 medical orders, 600 (0.476%) irrational medical orders were found and classified into 6 types, and the main factors included inappropriate solvent type (46.17%) and volume (19.83%), the secondary factor was inappropriate drug dose (17.17%), and inappropriate drug use frequency (9.50%), drug contraindications (4.33%) and other factors (3.00%) were the general factors. Under the continuous quality improvement of the FOCUS-PDCA model, there were 259 irrational medical orders (accounting for 0.206%) in 125 786 medical orders after intervention, and the incidence of irrational medical orders was decreased. **Conclusion:** The continuous improvement plan formed by the FOCUS-PDCA model reduces the incidence of irrational medical orders, thereby reducing medication errors, greatly improving the level of clinical rational medication, and providing guarantee for the safety and effectiveness of medications for cancer patients.

KEY WORDS FOCUS-PDCA; Oncology department; PIVAS; Irrational medical orders; Pareto diagram; Medication errors

焦点管理循环法(FOCUS-PDCA)是由美国医院组织(HCA)于20世纪90年代提出的一种质量持

通信作者:吴东方 Tel:(027)67813548 E-mail:dfwu2010@whu.edu.cn

14 乔丽娟,邵明义. 化疗治疗原发性肝癌中医证候分布规律研究[J]. 中医学报, 2019, 34(6): 1322-1325

15 邢心睿. 扶正化疗方抗肝纤维化的网络多靶标作用机制研究[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学硕士学位论文, 2019

16 Sauerbrei W, Taube SE, McShane LM, et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): an abridged explanation and elaboration[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(8): 803-811

17 Qi F, Zhou A, Yan L, et al. The diagnostic value of PIVKA-II, AFP, AFP-L3, CEA, and their combinations in primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(5): e23158

18 Payancé A, Dioguardi Burgio M, Peoc'h K, et al. Biological response under treatment and prognostic value of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in a French cohort of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(10): 1364-1372

19 Jiang K, Dong C, Yin Z, et al. Exosome-derived ENO1 regulates integrin alpha6beta4 expression and promotes hepatocellular carcinoma growth and metastasis[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11): 972

20 Chen JM, Chiu SC, Chen KC, et al. Enolase 1 differentially contributes to cell transformation in lung cancer but not in esophageal cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 19(4): 3189-3196

21 Chen VL, Sharma P. Role of biomarkers and biopsy in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Liver Dis, 2020, 24(4): 577-590

22 Li Z, Li H, Deng D, et al. Mass spectrometric assay of alpha-feto-protein isoforms for accurate serological evaluation[J]. Anal Chem, 2020, 92(7): 4807-4813

(2021-05-24 收稿 2021-09-18 修回)