

改善其夜间通气状况,这主要是因为补肺健脾通窍汤充分体现了中医辨证论治的特点,通过针对儿童 OSAHS 证候特点、中医病机拟方,选择符合病机论治所需功效的药材,可达到预期功效。

### [参考文献]

- [1] 中华耳鼻咽喉科头颈外科杂志编委会,中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(2): 83-84.
- [2] 操金华,陈绪清,郑志刚,等. 腺样体大小对儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征影响的研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(31): 4418-4420.
- [3] 邱志辉,伍颖欣,严惠婵,等. 不同年龄段睡眠呼吸暂停低通气患儿呼吸暂停的特点[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(6): 419-421.
- [4] 桂萍,樊恭春. 化痰祛瘀开窍汤加减治疗脾虚湿困型阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(18): 2017-2019.
- [5] 石健,赵少宁. 自拟涤痰活血汤加减治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 150 例的疗效观察[J]. 贵阳中医学报, 2013, 35(4): 126-129.
- [6] 王惠霞. 中西医结合治疗脾虚湿困型阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 30 例[J]. 河南中医, 2015, 35(12): 3152-3153.
- [7] 冯炜,高峰,杨翼,等. 健脾化痰方治疗痰浊型阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 60 例[J]. 环球中医药, 2015, 8(11): 1377-1379.
- [8] 张瑛,周颖. 温胆汤联合无创正压通气治疗重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的临床研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(6): 686-690.

(责任编辑:刘淑婷)

## 氩氦冷冻消融术联合中医药治疗 51 例原发性肝癌临床观察

王雄文<sup>1</sup>, 贺凡<sup>2</sup>, 蔡玉荣<sup>1</sup>

1. 广州中医药大学第一附属医院肿瘤中心二区, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405

**[摘要]** 目的: 观察氩氦冷冻消融术联合中医药治疗不同巴塞罗那肝癌临床 (BCLC) 分期的原发性肝癌的临床疗效。方法: 回顾病例资料, 将 51 例原发性肝癌患者按照 BCLC 分期分为 A 期、B 期及 C 期共 3 组, 分别统计 3 组无进展生存期 (PFS)、总生存 (OS) 及 6 月、1 年、2 年生存率, 并通过 Log-rank 检验比较 3 组 PFS、OS 的差异。结果: 原发性肝癌 BCLC A 期、B 期、C 期各组中位 PFS 分别为 (14.0±3.0) 月、(7.0±1.9) 月、(7.0±2.0) 月, 3 组 PFS 经统计学处理, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); BCLC A 期、B 期、C 期各组中位 OS 分别为 (52.0±11.2) 月、(32.0±7.1) 月、(33.0±5.4) 月, 3 组 OS 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); BCLC A 期、B 期、C 期各组 6 月、1 年、2 年生存率分别为 100%、91.7%、75.0%, 92.9%、78.6%、57.1%, 96.0%、76.0%、44.0%。不同分期肝癌 6 月、1 年、2 年生存率, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。经多因素 COX 回归分析, BCLC 分期 A 期、B 期, KPS 评分 80 分、90 分, 冷冻次数、冷冻针数为预后的保护因素, 肝硬化病史, KPS 评分 60 分、70 分为预后的危险因素。结论: 氩氦冷冻联合中医药治疗可延长原发性肝癌的生存期, 联合治疗方案具有优势。

**[关键词]** 原发性肝癌; 氩氦冷冻消融术; 巴塞罗那肝癌临床 (BCLC) 分期; 生存分析

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 07-0146-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.07.044

**[收稿日期]** 2017-10-12

**[作者简介]** 王雄文 (1968-), 男, 教授, 主要从事中西医结合防治肿瘤疾病临床工作。

## Clinical Observation of Argon-Helium Cryoablation Combined with Chinese Medicine for 51 Cases of Primary Liver Cancer

WANG Xiongwen, HE Fan, CAI Yurong

**Abstract:** **Objective:** To observe the clinical effect of argon-helium cryoablation combined with Chinese medicine for primary liver cancer at different Barcelona Clinic Liver Cancer(BCLC) stages. **Methods:** Reviewed medical records, divided 51 cases of primary liver cancer into the BCLC stage-A group, the BCLC stage-B group and the BCLC stage-C group, respectively analyzed progression free survival(PFS), overall survival(OS) and the survival rate in the 6th month, 12th month and 24th month of the three groups, and compared the differences of PFS and OS among the three groups via Log-rank test. **Results:** The median PFS of primary liver cancer in the BCLC stage-A group, the BCLC stage-B group and the BCLC stage-C group was (14.0 ± 3.0) months, (7.0 ± 1.9) months and (7.0 ± 2.0) months respectively, which were processed by statistics, difference being significant ( $P < 0.05$ ); the median OS in the BCLC stage-A group, the BCLC stage-B group and the BCLC stage-C group was (52.0 ± 11.2) months, (32.0 ± 7.1) months and (33.0 ± 5.4) months respectively, and there was significant difference being found in the comparison of OS among the three groups ( $P < 0.05$ ); the survival rate in the 6th month, 12th month and 24th month of the BCLC stage-A group, the BCLC stage-B group and the BCLC stage-C group was 100%, 91.7%, 75.0%, 92.9%, 78.6%, 57.1%, 96.0%, 76.0%, 44.0% respectively. There was significant difference being found in the survival rate of primary liver cancer at different stages in the 6th month, 12th month and 24th month ( $P < 0.05$ ). Through multivariate Cox regression analysis, at the BCLC stage A and B, the scores of 80 and 90 in KPS, the times of freezing and the quantity of cryoprobe were the protective factors for prognosis, while a history of cirrhosis and the scores of 60 and 70 in KPS were the dangerous factors for prognosis. **Conclusion:** The treatment of argon-helium cryoablation combined with Chinese medicine can prolong the survival time of primary liver cancer, and the combination therapy regimen has advantages.

**Keywords:** Argon-helium cryoablation; Primary liver cancer; Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stages; Survival analysis; Progression free survival(PFS); Overall survival(OS)

原发性肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,我国是肝癌高发国家,肝癌在男性、女性中的发病率分别居全部恶性肿瘤的第三和第五位,死亡率分别居第二和第三位<sup>[1]</sup>,并将呈现上升趋势<sup>[2]</sup>,因此,原发性肝癌防治形势严峻。氩氦冷冻消融术,因其可重复操作性高,对肝功能储备要求相对较低,对机体损伤较小,目前已成为肝癌治疗的一个有益补充。对局部肿瘤的消除是一较好的治疗手段。中医药在改善肝癌患者的全身症状、稳定肝功能等方面具有重要作用。氩氦冷冻联合中医药治疗肝癌的中西医多手段联合治疗模式值得进一步探讨。

### 1 临床资料

**1.1 纳入标准** 经病理或临床诊断为原发性肝癌患者;年龄18~80岁;治疗前经CT、MRI或肝脏超声造影评估病灶,并行血分析、生化等实验室检查,无手术禁忌症者;配合完成整个治疗过程,术前资料完整、术后获得完整随访者。

**1.2 一般资料** 观察病例为2010年1月—2016年6月在广州中医药大学第一附属医院肿瘤中心二区住院,确诊为原发性肝癌,并行肝癌冷冻消融术联合中医药治疗,术后获得随访的患者,共51例。肝细胞癌12例,胆管细胞癌3例,临床诊断原发性肝癌者36例。男49例,女2例;平均年龄56.2岁。按巴塞罗那肝癌临床(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期

不同分为3组,51例患者中,BCLC A期12例,BCLC B期14例,BCLC C期25例,3组患者性别、年龄、肝炎病史、肝硬化病史等一般情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2 治疗方法

**2.1 仪器设备** 冷冻设备为以色列伽利略公司生产Cryo-Hit™低温冷冻手术系统,冷冻针直径为1.47 mm,包括ICEROD及ICESEED两种型号。彩超引导设备采用荷兰飞利浦三维彩超进行术前检查及术中实时引导、定位。

**2.2 治疗方法** 氩氦冷冻治疗术前对患者进行全面评估,术前常规肌注盐酸哌替啶注射液75 mg镇静,经彩超充分检查、明确病灶进针部位后,嘱患者固定体位,常规消毒、铺巾及2%利多卡因局部麻醉,由一位经验丰富的超声科医师引导B超探头进行冷冻针穿刺精确定位,由术者循B超探头将冷冻针穿刺进入瘤体内,进针过程中嘱患者呼吸配合,根据肿瘤部位及大小决定进针深度,布针采用多针组合方式,冷冻针之间间隔2~3 cm。治疗期间B超实时监测冰球消融范围,根治性冷冻治疗,冷冻冰球覆盖面积超过肿瘤病灶1 cm;姑息性冷冻治疗,冰球包绕病灶,较大病灶分次冷冻,经冷冻、复温2~3个循环左右,术毕拔针、局部消毒、纱布覆盖。术中密

切观察患者生命体征及反应，术后常规禁食6h，并予常规心电监护、止血、止痛等处理，术后第2天常规复查血分析、肝肾功能及凝血功能等指标，疗程结束后予CT、MRI或超声造影等影像学检查手段评估治疗效果。

所有病例全程均行中医药治疗，肝癌患者的中医药辨证治疗方案参照国家中医药管理局“十一五”重点专科肝癌协作组验证工作方案，肝癌患者的中医药辨证分型治疗标准如下：①肝郁脾虚：上腹肿块胀闷不适，消瘦乏力，倦怠短气，腹胀纳少，进食后胀甚，口干不喜饮，大便溏数，小便黄短，甚则出现腹水、黄疸、下肢浮肿，舌质胖、舌苔白，脉弦细。②肝胆湿热：头重身困，身目黄染，心烦易怒，发热口渴，口干而苦，胸脘痞闷，胁肋胀痛灼热，腹部胀满，肋下痞块，纳呆呕恶，小便短少黄赤，大便秘结或不爽，舌质红、舌苔黄腻，脉弦数或弦滑。③肝热血瘀：上腹肿块石硬，胀顶疼痛拒按，或胸肋疼痛拒按，或胸肋灼痛不适，烦热，口干唇燥，大便干结，小便黄或短赤，甚则肌肤甲错，舌质红或暗红，舌苔白厚，脉弦数或弦滑有力。④脾虚湿困：腹大胀满，神疲乏力，身重纳呆，肢重足肿，尿少。口粘不欲饮，时觉恶心，大便溏烂，舌淡，舌边有齿痕，苔厚腻，脉细弦或滑或濡。⑤肝肾阴虚：臌胀肢肿，蛙腹青筋，四肢柴瘦，短气喘促，唇红口干，纳呆畏食，烦躁不眠，溺短便数，甚或循衣摸床，上下血溢，舌质红绛、舌光无苔，脉细数无力，或脉如雀啄。中医药治疗过程中依法处方，随证加减。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①观察时间：2010年1月1日开始纳入研究，2017年6月1日作为观察随访截止日期。②观察3组患者无进展生存期(PFS)、总生存(OS)、卡氏评分等。

3.2 统计学方法 运用SPSS22.0统计学软件进行分析，根据不同数据类型，采用独立样本t检验、Pearson卡方检验、Fisher's精确概率法、Mann-Whitney U秩和检验对合格病例进行基线均衡性分析后，使用Kaplan-Meier法绘制3组OS的生存曲线，通过Log-rank检验比较3组PFS、OS的差异。所有统计学检验均采用双侧检验，P<0.05将被认为所检验的差异有统计学意义，可信区间采用95%的可信度。

4 研究结果

4.1 各期冷冻后PFS比较 见表1。各期患者PFS为2~45月，BCLC A期、BCLC B期、BCLC C期平均PFS、中位PFS，经Log-rank检验，差异均有统计学意义(P<0.05)。

组别	n	平均PFS	中位PFS
BCLC A期	12	18.904 ± 3.659	14.0 ± 3.0
BCLC B期	14	10.929 ± 2.254	7.0 ± 1.9
BCLC C期	25	10.458 ± 1.723	7.0 ± 2.0

4.2 BCLC各期OS比较 见表2，图1。术后随访患者，OS

在3~72月之间，随访至截止日期仍有8例BCLC A期患者存活。所有患者6月、1年、2年总体生存率分别为96.1%、80.4%、54.9%。BCLC A期患者6月、1年、2年生存率分别为100%、91.7%、75.0%，BCLC B期患者6月、1年、2年生存率分别为92.9%、78.6%、57.1%，BCLC C期患者6月、1年、2年生存率分别为96.0%、76.0%、44.0%，不同分期肝癌患者6月、1年、2年生存率比较，差异均有统计学意义(P<0.05)。

组别	n	平均OS	中位OS
BCLC A期	12	54.856 ± 6.367	52.00 ± 11.23
BCLC B期	14	40.214 ± 8.278	32.00 ± 7.13
BCLC C期	25	24.137 ± 4.365	33.00 ± 5.37

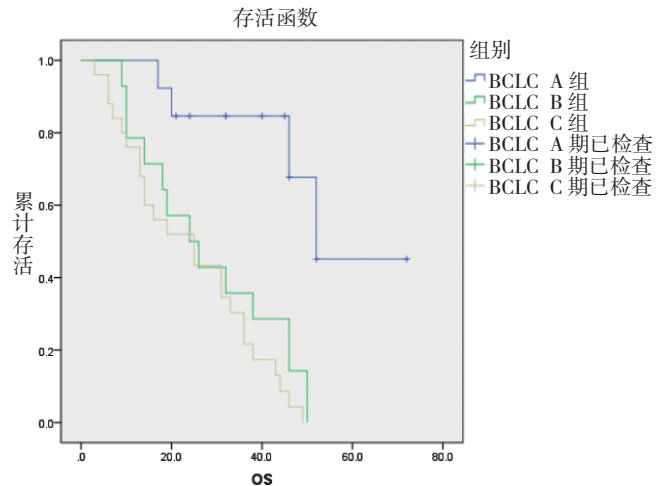


图1 BCLC各期OS生存曲线

4.3 多因素COX回归分析 将BCLC分期、肝功能分级、病理类型、病灶个数、KPS评分、乙肝病史、肝硬化病史、冷冻治疗时间、冷冻次数、冷冻时长、冷冻针数、性别、年龄、中医证型等指标量化赋值作为自变量，以总生存期为因变量，其中将死亡作为终点事件，死亡病例记录死亡时间，生存病例记录末次随访时间(2017年6月1日)，将各个影响因素量化赋值同时引入COX模型，进行单因素回归分析，并在此分析结果的基础上，采用逐步回归法进行多因素COX回归分析。

结果显示：BCLC分期A期、B期，KPS评分80分、90分，冷冻次数、冷冻针数为预后的保护因素；肝硬化病史，KPS评分60分、70分为预后的危险因素。

5 讨论

原发性肝癌的发病率及病死率均较高，手术作为首要治疗方式，但由于其起病隐匿，大多数患者首诊时已是中晚期，失去手术机会；肝脏作为机体重要的解毒器官，对化疗药物反应不甚敏感，疗效欠佳；介入、靶向、放疗等治疗手段目前多有报道，但其副作用不可避免，临床应用各有局限，肝癌的治疗

表3 多因素 COX 回归分析

变量	回归系数 B	SE	Wald $\chi^2$	P 值	OR
BCLC 分期 A 期			8.217	0.016	
BCLC 分期 B 期	-3.551	1.251	8.058	0.005	0.029
BCLC 分期 C 期	-0.466	0.612	0.579	0.447	0.628
KPS 评分 60 分			18.876	0.000	
KPS 评分 70 分	3.827	1.434	7.124	0.008	45.931
KPS 评分 80 分	-1.728	0.667	6.718	0.010	0.178
KPS 评分 90 分	-1.456	0.542	7.208	0.007	0.233
肝硬化病史	2.024	0.848	5.702	0.017	7.572
病灶个数	0.982	0.383	6.565	0.010	2.671
冷冻次数	-0.966	0.273	12.512	0.000	0.381
冷冻针数	-0.096	0.039	6.230	0.013	1.101

仍然面临巨大挑战,所以肝癌的治疗提倡多学科共同协作。

氩氦冷冻治疗与手术切除相比,其适应范围更广、损伤更小、肝储备功能损伤更轻、患者依从性更好;与射频消融、微波消融、超声聚焦等热消融相比,其适用消融部位更多,疼痛更轻微,对周边脏器损害更小,在肝癌的众多治疗手段中更具优势<sup>[9]</sup>。有文献报道,TACE联合沙利度胺治疗中晚期肝癌的中位PFS为6.9月,比较本研究结果中的中晚期肝癌中位PFS,其疗效不劣于介入治疗联合方案<sup>[9]</sup>。周霖等<sup>[9]</sup>对124例无法手术切除、行氩氦冷冻治疗的原发性肝癌患者进行随访,BCLC A期、B期、C期肝癌的OS平均为(31.3±3.2)月、(17.4±0.9)月、(6.8±0.3)月,本研究中3组的中位OS均高于既有研究报道,提示氩氦冷冻消融术联合中医药的疗效优于单纯氩氦冷冻治疗。

本研究中氩氦冷冻联合中医药治疗原发性肝癌的6月、1年、2年总体生存率分别为96.1%、80.4%、54.9%,易峰涛等<sup>[6]</sup>报道行氩氦刀加TACE治疗肝癌患者,1年、2年总生存率分别为70.4%、52.3%,Louis C等<sup>[7]</sup>研究射频治疗肝癌1年及2年生存率分别为79.0%和52.0%;比较相关研究发现,本研究总生存期及生存率优于其他同类报道;进行生存期COX回归分析可知,冷冻次数、冷冻针数为预后的保护因素,肝硬化病史为预后的危险因素。

考虑本研究中行氩氦冷冻消融术联合中医药治疗,治疗全程使用中药,通过辨证论治,使中药在改善肝功能、预防复发、延长生存期等方面起到一定作用;本研究中行冷冻治疗的冷冻针单次使用2~12支,单个病灶冷冻治疗1~6次,冷冻时长8~60 min(其中一病灶最大径18.3 cm,冷冻三个循环后

退针0.5 cm继续冷冻三个循环,共60 min),使肿瘤消融疗效较好。比较氩氦冷冻治疗与其他微创治疗的优势在于氩氦冷冻消融术通过在冷冻针尖端形成冰球,冰球1 cm以内病灶可彻底消融,针杆绝缘,对穿刺针道周围组织损伤较小,对肝功能储备要求较低,且B超下实时监控、可重复操作性强,疼痛较轻微,患者耐受性较好。对术后患者出现针道出血、发热、恶心呕吐、纳差等副作用,可通过中医辨证论治,加强护肝健脾养胃等作用,促进机体正气恢复,减轻术后反应,患者多在治疗后第2天至治疗后1周症状缓解、病情改善出院,可见氩氦冷冻消融术联合中医药治疗,驱邪与扶正相配合,中西医结合,取长补短,可获得较好的疗效。以氩氦冷冻消融术联合中医药为主的多学科的综合治疗结果,其优势明显。

由于本研究采用回顾性研究,避免出现回顾性偏倚,且搜集的资料完整的病例数量有限,因此,搜集的数据统计结果,其结论尚不能较全面、准确地反映治疗的远期疗效。且由于尚未对冷冻术后患者的中医证型变化规律进行分析,下一步可通过扩大样本量,进行前瞻性研究,严格设置纳入与排除标准观察氩氦冷冻术联合中医药治疗原发性肝癌的疗效,从而为氩氦冷冻联合中医药治疗的优势提供更确切的证据,并进一步推而广之。

#### [参考文献]

- [1] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(1): 1-10.
- [2] 陈建国. 中国肝癌发病趋势和一级预防[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(4): 256-260.
- [3] 王雄文. 氩氦冷冻消融术在肝肿瘤治疗中的临床应用及展望[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(15): 2481-2482.
- [4] 杜江,尹会友,陈宝文. TACE联合沙利度胺治疗中晚期肝癌44例疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(29): 246-247.
- [5] 周霖,杨永平,冯永毅,等. 氩氦刀冷冻治疗原发性肝癌的初步临床研究[J]. 癌症, 2009, 28(1): 58-62.
- [6] 易峰涛,卢崎萍,舒建山,等. 氩氦刀联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌[J]. 腹部外科杂志, 2013, 26(5): 313-316.
- [7] Louis C, Dewas S, Mirabel X, et al. Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results [J]. Technol Cancer Res Treat., 2010, 9(5): 479-487.

(责任编辑:刘淑婷)