

综合介入治疗联合中药对肝细胞肝癌患者长期生存影响的分析

河文峰, 邓宏, 李秋萍, 龙顺钦

广州中医药大学第二附属医院, 广东省中医院, 广东 广州 510120

【摘要】目的: 探讨肝细胞肝癌(HCC)患者综合介入治疗联合中药对其长期生存的影响。**方法:** 回顾性分析22例接受介入微创联合中药治疗或介入微创联合手术及中药治疗,或介入微创联合中药并细胞因子诱导杀伤(CIK)治疗的HCC患者,获取患者4年以上生存时间的临床资料和随访资料,分析其介入微创综合治疗情况、患者术后生存情况、治疗前后肿瘤反应性、肝功能情况、肝内复发及远处转移情况。**结果:** 采用介入微创+中药治疗9例,介入微创+中药+手术治疗5例,介入微创+中药+CIK治疗8例。最终患者共接受TACE等介入微创治疗203次,人均9.23次。其中手术患者(5例)共接受介入微创治疗68次,占33.5%,人均6.8次;未手术患者直接接受介入微创治疗135次,占66.5%,人均11.25次。所有患者均存活4年以上,其中现仍存活14例,肝癌Ⅱ期20例(90.9%),Ⅲ期2例(9.1%);Child-Pugh分级A级19例(86.4%),B级8例(13.6%);患者5、7、9年累积生存率分别为90.2%、76.6%和51.0%;中位生存期(9.35±0.60)年。患者接受介入综合治疗的完全缓解率、部分缓解率均较介入综合治疗前升高($P<0.05$)。介入综合治疗后,患者的ALT、TBil指标较治疗前降低($P<0.05$),白蛋白水平较治疗前升高($P<0.05$);AFP指数转阴4例,原本AFP阴性的6例患者在后期随访中持续升高。随访期间发生肝内转移10例(占45.5%),肝外转移7例(占27.3%)。**结论:** 介入微创联合中医药等综合治疗方法是提高肝细胞肝癌患者长期生存的重要手段之一。

【关键词】 肝细胞肝癌(HCC);介入治疗;中医药疗法;综合疗法;预后

【中图分类号】 R273 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415(2018)08-0137-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.08.041

Analysis on Effect of Comprehensive Interventional Therapy on Long-term Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma

HE Wenfeng, DENG Hong, LI Qiuping, LONG Shunqin

Abstract: Objective: To observe the effect of comprehensive interventional therapy on long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods:** Conducted retrospective analysis on 22 cases of patients with HCC who received minimally invasive intervention combined with Chinese medicine, or minimally invasive intervention combined with operation and Chinese medicine, or minimally invasive intervention combined with Chinese medicine and cytokine-induced killer(CIK). Obtained the clinical data and follow-up data of patients who survived for more than 4 years. Analyzed the therapeutic condition, postoperative survival, tumor reactivity before and after treatment, liver function, intrahepatic recurrence and distant metastasis after receiving comprehensive minimally invasive intervention. **Results:** There were 9 cases with treatment of minimally invasive intervention plus Chinese medicine, 5 cases with treatment of minimally invasive intervention plus operation and Chinese medicine, and 8 cases with treatment of minimally invasive intervention plus Chinese medicine and CIK. In total, patients received TACE and other interventional minimally invasive treatment 203 times, 9.23 times per capita. Among them, 5 cases of operation patients received minimally invasive intervention 68 times(33.5%), 6.8 times per capita; patients receiving no operation were treated directly with minimally invasive intervention 135 times(66.5%), 11.25 times per capita. All patients survived for more than 4 years, and 15 of them are still alive. There were 20 cases of liver cancer II phase(90.9%) and 2 cases of III phase(9.1%). According to Child-Pugh score, there were 19 cases of A level(86.4%) and 8 cases of B level(13.6%). The cumulative survival rates of patients were 90.2%, 76.6% and 51.0% respectively in the 5th, 7th and 9th years. Median survival time was(9.35±0.60) year. The complete remission rate and partial remission rate of patients having received comprehensive interventional therapy were increased when compared with those before

【收稿日期】 2018-03-26

【基金项目】 广东省科技计划项目(2016KT1007)

【作者简介】 河文峰(1978-),男,主治医师,主要从事肝癌、肺癌、癌肠的中西医结合临床研究。

【通信作者】 龙顺钦, E-mail: thinkinglong@126.com。

treatment($P < 0.05$). After receiving comprehensive interventional therapy, levels of ALT and TBil of patients were decreased when compared with those before treatment($P < 0.05$), and levels of albumin were increased when compared with those before treatment($P < 0.05$). There were 4 cases of AFP becoming negative, and levels of AFP negative in 6 original cases of AFP-negative patients were consistently elevated in later follow-ups. During follow-up, there were 10 cases of intrahepatic metastasis(45.5%) and 7 cases of extrahepatic metastasis(27.3%). **Conclusion:** Comprehensive therapy like minimally invasive intervention combined with Chinese medicine is the key factor to improve the long-term survival of patients with HCC.

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC); Interventional treatment; Chinese medicine therapy; Comprehensive therapy; Prognosis

原发性肝癌(Primary liver cancer, PLC)是指发生于肝脏的恶性肿瘤。肝细胞肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是 PLC 最常见的类型。HCC 起病隐匿、发展迅速、预后差,具有高发率及高死亡率的特点,目前手术切除仍是治疗 HCC 首要选择,但对于部分中晚期 HCC 患者已失去手术指征,需求助于其他的治疗手段^[1]。肝动脉化疗栓塞术(TACE)、射频、冷冻和微波消融等局部微创介入技术是治疗中晚期 HCC 和复发性肝癌的有效治疗方法。目前微创介入联合手术、化放疗、免疫等治疗方式的综合治疗已成为肝癌治疗的新模式^[2-3]。本研究回顾性分析本院收治的 22 例肝细胞肝癌患者的临床资料,总结综合介入治疗联合中药对此类患者长期生存的影响,为肝癌介入综合治疗提供借鉴和参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005 年 3 月—2017 年 4 月于本院肿瘤科收治的 22 例 HCC 患者的相关临床资料进行分析。纳入条件:患者均经过介入微创治疗,有临床完整病例资料,生存时间均超过 4 年以上。其中男 18 例,女 4 例;年龄 42~82 岁,平均年龄(64.15 ± 12.32)岁;肿瘤分型单结节 11 例,多结节 7 例,巨块型 3 例,弥漫型 1 例;伴肝硬化 18 例;肝内转移 10 例,肝外转移 7 例;肝储备功能分级采用 Child-Pugh 肝功能改良分级 A 级 19 例, B 级 3 例;第一次甲胎蛋白(AFP)检查 $> 20 \text{ ng/mL}$ 8 例, $< 20 \text{ ng/mL}$ 14 例。病理及临床诊断标准参照《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》^[4],经影像或病理学确诊,采用介入微创联合手术、化疗、免疫和中药等综合治疗,其中介入微创 + 中药治疗 9 例,介入微创 + 中药 + 细胞因子诱导杀伤(CIK)治疗 8 例,手术 + 介入微创 + 中药治疗 5 例。

1.2 治疗方法

1.2.1 TACE 治疗 采用 Seldinger 插管法进行 TACE 治疗,首先行肝总动脉或腹腔动脉造影确定病灶位置、性质以及肿瘤供血动脉和门静脉有无癌栓及栓塞,将导管前端置入供应肿瘤的肝动脉分支,再注入化疗药物的碘化油混悬剂进行栓塞,根据情况加用明胶海绵颗粒强化栓塞,化疗药物包括阿霉素、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶等,具体剂量由病灶及肝功能情况确定。冷冻消融:CT 引导下氩氦刀完成消融穿刺,靶点冷冻固定后 CT 扫描确认位置行两个氩氦冷冻循环,适时 CT 扫描,控制消融进程,等消融范围覆盖靶点及其周边 1 cm,拔出消融针。

射频消融:在 CT 引导下射频消融术,使用 Cool-Tip 射频消融系统,确保消融边缘达 5~10 mm。微波消融:确定穿刺位置后局部麻醉,在 B 超引导下穿刺至瘤体中心位置,根据病灶形态及大小设定消融参数,采用多次叠加治疗或多针同时多中心消融,治疗过程中监视患者各项生命体征。每次时间 5~10 min,治疗范围覆盖肿瘤边缘 1 cm 左右。

1.2.2 中药治疗 予健脾理气抑瘤方治疗。处方:党参、薏苡仁、八月札、白花蛇舌草、蚤休各 30 g,白术、茯苓、柴胡、法半夏、莪术、山楂各 15 g,甘草 6 g。加减:肝郁脾虚证者采用原方;气滞血瘀证者,加用延胡索、郁金各 15 g;湿瘀互结证者,加用藿香、佩兰、郁金各 15 g;湿热蕴结证者,加用黄芩、绵茵陈各 15 g;肝肾阴虚证者,加用枸杞子、女贞子各 15 g。

1.3 随访观察 随访方法通过门诊、电话、微信相结合的方式,其中生存时间以患者首次接受肿瘤治疗开始至患者死亡或失访为终点,存活患者末次随访时间为 2017 年 4 月 5 日。

1.4 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立 t 检验;计数资料采用百分比或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法计算中位生存期及生存率。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术后生存情况 22 例患者中死亡 8 例,至今存活者 14 例,未有失访病例。肝癌 II 期 20 例(90.9%), III 期 2 例(9.1%), Child-Pugh 分级 A 级 19 例(86.4%), B 级 8 例(13.6%),患者 5、7、9 年累积生存率分别为 90.2%、76.6%和 51.0%,最长生存期为 11 年 6 个月,中位生存期(9.35 ± 0.60)年,生存曲线如图 1。

2.2 介入微创综合治疗情况 患者单个病灶最大直径 14 cm,最小 1 cm,多个病灶者最多 7 个,累加直径 16 cm。病灶均为富血供,未见明显的动静脉瘘。其中有 5 例患者行肝癌切除术后接收介入微创治疗,占 22.7%。最终患者共接受 TACE 等介入微创治疗 203 次,人均 9.23 次。其中手术患者共接受介入微创治疗 68 次,占 33.5%,人均 6.8 次。未接受手术患者接受介入微创治疗 135 次,占 66.5%,人均 11.25 次。

2.3 介入综合治疗前后肿瘤反应性情况比较 见表 1。所有

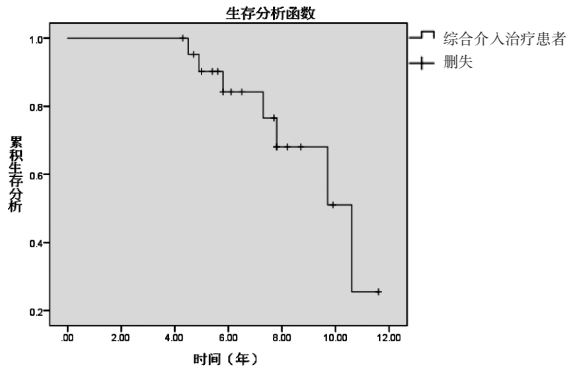


图1 患者Kaplan-Meier生存曲线

患者单纯介入治疗4次后,开始采用介入微创联合中药治疗的方式进行治疗。介入综合治疗后,患者完全缓解率和部分缓解率均显著高于介入综合治疗前($P < 0.05$)。

表1 介入综合治疗前后肿瘤反应性情况比较 例(%)

| 时 间 | 完全缓解 | 部分缓解 | 疾病稳定 | 疾病进展 |
|------------|-----------|----------|----------|----------|
| 治疗前 | 7(31.82) | 8(36.36) | 3(13.64) | 4(18.18) |
| 治疗后 | 13(59.09) | 4(18.18) | 3(13.64) | 2(9.09) |
| χ^2 值 | 14.699 | 8.219 | 0 | 3.468 |
| P 值 | 0.000 | 0.004 | 1.000 | 0.063 |

2.4 介入综合治疗前后肝功能变化比较 见表2。介入综合治疗后,患者谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)等指标均比治疗前有显著低($P < 0.05$),白蛋白水平明显高于治疗前($P < 0.05$)。患者AFP指数降低较慢,但有4例转阴;另有6例原本AFP阴性患者在后期随访中AFP升高,并且指数随着介入治疗次数而升高,未再转阴。

表2 介入综合治疗前后肝功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

| 时 间 | ALT(U/L) | TBil($\mu\text{mol/L}$) | AFP($\mu\text{g/L}$) | 白蛋白(g/L) |
|-------|----------------|---------------------------|------------------------|--------------|
| 治疗前 | 134.25 ± 21.55 | 56.89 ± 13.53 | 90.36 ± 11.13 | 42.98 ± 6.87 |
| 治疗后 | 54.68 ± 10.69 | 29.11 ± 10.88 | 77.51 ± 11.68 | 73.85 ± 6.54 |
| t 值 | 11.357 | 8.695 | 5.325 | 10.692 |
| P 值 | 0.025 | 0.046 | 0.067 | 0.031 |

2.5 肿瘤肝内复发和远处转移情况 在随访中10例发生肝内转移,占45.5%,其中首次介入综合治疗1年后发生转移6例,占27.3%,首次介入综合治疗后3年发生转移3例,占13.6%,多为单结节型病灶,此部分患者均采用介入综合治疗。6例发生远处转移,占27.3%,其中发生肺转移5例,占22.7%,胸膜转移2例,占9.1%,肾上腺及腹腔转移各1例,占4.5%。

3 讨论

我国是肝癌大国,发病率具全球首位,每年新发病人占全球总发病人数2/3,形势相当严峻。HCC起病隐匿,恶性程度高,容易发生肝外转移,就目前来说手术切除仍然是治

疗HCC的第一选择,但部分中晚期HCC或肝癌复发患者,已不具备手术指征,这时TACE等介入微创成为首选标准治疗方法^[4-8]。

中医药在治疗和预防肝癌方面有其独到的优势,中医药强调整体治疗,又兼顾局部,可针对多个靶点起效。近年来针对TACE等介入微创治疗过程中出现的毒副作用,临床研究运用中药加以辅助治疗,目的在于增效减毒、改善预后,延长生存期,并取得了一系列成果^[9-12]。本研究采用健脾理气抑瘤方联合介入进行治疗,本方集广东省中医院肿瘤科专家吴万根教授数十年治疗总结成的方剂,其以四君子汤为底,党参补气健脾,白术、茯苓、薏苡仁健脾利湿,法半夏燥湿化痰,柴胡、八月札疏肝理气,白花蛇舌草、蚤休清热解毒,莪术破血行气,山楂健脾化食,甘草调和诸药。体外研究健脾理气抑瘤方可抑制人肝癌HepG2细胞增殖并可促进肿瘤细胞凋亡^[13-14]。

临床分期、肿瘤分型、AFP水平、有无扩散转移等均对介入治疗后患者的生存有显著影响。本研究分析22例中药联合介入治疗后生存4年以上患者的临床资料,患者临床分期Ⅱ期占90.9%,肿瘤以单结节和多结节型为主,血管造影发现肿瘤富血供,无动静脉分流有利于TACE的治疗效果。本组患者平均介入次数9.23次,由于TEAC等介入微创治疗会使肝功能受损,因此肝功能对治疗效果及长期预后有着重要的影响。本组研究者Child-Pugh分级A级占86.4%,B级13.6%,研究发现介入治疗使得患者的生存期延长。该结果也与多项同类研究一致^[15-17]。而通过对比患者介入微创联合中药治疗前后的反应率情况,结果也提示患者接受综合介入治疗后的完全缓解率、部分缓解率显著高于综合治疗前($P < 0.05$);且经综合介入治疗后发现,患者的ALT、TBil等指标比综合介入治疗前有显著降低,而患者的白蛋白水平显著高于治疗前,AFP指数也呈现出一定程度的改善。本研究结果证实采用介入微创联合中药治疗对于HCC患者的肝功能有较好的改善效果。

综上,本研究结果显示在治疗HCC中给予积极的TACE联合中药治疗等介入微创综合治疗有利于提高肝细胞肝癌患者的累计生存率,显著延长患者的生存时间。目前大多数临床研究已证实,肝切除及中药治疗在内的多学科综合治疗已经显示出治疗肝癌的优越性^[15,12]。作为一项回顾性研究,本研究样本量较小,无法完全控制临床资料的均质性,因此更大样本的随机对照研究是有必要的。

【参考文献】

[1] 余子牛,鲁东,周春泽,等.原发性肝癌患者TACE治疗后预后和生存分析[J].安徽医科大学学报,2015,50(10):1515-1518.
 [2] 张婷婷,李开艳,张伟,等.经皮微波消融治疗术后复发性肝癌的长期生存影响因素分析[J].中华超声影像学杂志,2013,22(11):957-961.

- [3] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 16(11): 929-946.
- [4] Stal P, Hubert A, Daniele B, et al. 1034 Real world management of HCC with Sorafenib TACE in europe from gideon(global investigation of therapeutic decisions in HCC of its treatment with Sorafenib) [J]. Journal of Hepatology, 2012, 56(7): 404-405.
- [5] 刘玉金, 张秀美, 张家兴, 等. 动脉化疗栓塞辅助手术切除对肝癌患者长期生存的研究[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(8): 847-851.
- [6] 曹宏霞, 黄景香, 李藏妥, 等. 肝癌患者应用微创介入治疗对 T 细胞免疫功能的影响研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(1): 66-68.
- [7] 姚红响, 陈根生, 诸葛英, 等. 肝动脉化疗栓塞联合 CT 引导射频消融序贯治疗中小肝癌的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21(4): 301-304.
- [8] Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or Placebo plus TACE with Doxorubicin-Eluting Beads for Intermediate-Stage HCC: Phase II, Randomized, Double-Blind SPACE Trial[J]. Journal of Hepatology, 2016, 64(5): 1090.
- [9] 李霞, 孙莉. 中药辨证维持治疗对晚期原发性肝癌患者生存质量和生存率的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(10): 207-211.
- [10] 张宝南, 魏治鹏. 参附注射液对肝癌行 TAGE 后生存质量影响的研究[J]. 山东医药, 2009, 49(24): 103.
- [11] 杜昌利, 李平, 张梅, 等. 50 例原发性肝癌中医药介入干预状况与生存期关系分析[J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(6): 57-60.
- [12] 蒋树龙, 刘瑞, 花宝金. 中医药联合 TACE 治疗原发性肝癌的系统评价[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(12): 2406-2409.
- [13] 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.
- [14] 张晓轩, 龙顺钦, 杨小兵, 等. 健脾理气抑瘤方联合 CIK 治疗对晚期肝细胞癌患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(3): 441-444.
- [15] Sieghart W, Huckle F, Pinter M, et al. The ART of decision making: Retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013, 58(6): 2261-73.
- [16] Terzi E, Piscaglia F, Golfieri R, et al. 659 Analysis of efficacy improvement of repeated TACE for HCC[J]. Journal of Hepatology, 2011, 54(11): S266-S266.
- [17] 丘奕文, 林丽珠, 黄学武, 等. 多中心回顾性队列研究中医药对中晚期原发性肝癌生存期的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 35(5): 699-705.

(责任编辑: 冯天保)