

· 临床论著 ·

参桃软肝丸方合羟基喜树碱介入治疗 大肝癌的预后因素分析

林丽珠 周岱翰 刘 琨 王芳军 蓝韶清 叶小卫

摘要 目的 观察口服参桃软肝丸合羟基喜树碱(Hydroxycamptothecine, HCPT)介入治疗 52 例中晚期大肝癌的临床疗效,分析影响大肝癌预后的相关因素。**方法** 85 例患者随机分为治疗组 52 例与对照组 33 例,治疗组口服参桃软肝丸方合肝动脉插管局部灌注 HCPT;对照组以肝癌介入的常规疗法经导管动脉内化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)作为标准对照。从瘤体变化评价两组的临床疗效,用 Cox 比例风险模型进行预后因素分析,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。**结果** (1)治疗组瘤体有效率为 19.2%,稳定率为 82.7%,对照组分别为 21.2%,81.8%,两组比较差异无显著性($P>0.05$);(2)中位生存期治疗组为 326 天,对照组为 262 天。0.5 年、1 年及 2 年生存率治疗组分别为 80.95%,41.39%,12.42%,对照组分别为 64.29%,25.00%及 8.33%,两组比较差异有显著性($P<0.05$);(3)3 种中医辨证分型中肝盛脾虚型与肝热血瘀型在生存期、生存率方面疗效相当,差异无显著性($P>0.05$),但与肝肾阴虚型比较,差异有显著性($P<0.05$);(4)影响预后的有利因素为治疗方法,治疗组优于对照组($P<0.05$)。影响预后的危险因素有中医分型、临床分期及肝功能。肝盛脾虚型预后最好,肝热血瘀型次之,肝肾阴虚型最差;临床分期越晚,预后越差;肝功能 Child-Pugh 分级越差,预后越差。**结论** (1)参桃软肝丸合 HCPT 介入治疗大肝癌在生存率、生存期方面优于单纯 TACE;(2)不同中医证型对预后有一定影响;(3)中医药局部与全身的联合治疗可作为大肝癌非手术治疗的有效手段之一。

关键词 原发性肝癌;参桃软肝丸方;介入治疗;预后因素;生存分析

Analysis on the Prognostic Factors in Patients with Large Hepatocarcinoma Treated by Shentao Ruangan Pill and Hydroxycamptothecine LIN Li-zhu, ZHOU Dai-han, LIU Kun, et al *Center of Oncology, First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou (510405)*

Objective To observe the effect of intervention therapy with Shentao Ruangan pill (SRP) and hydroxycamptothecine (HCPT) in treating 85 patients with middle-advanced large hepatocarcinoma, and to analyze the factors that could affect the prognosis. **Methods** Eighty-five patients were randomly divided into the treated group ($n = 52$) and the control group ($n = 33$). The treated group was treated by oral taking of SRP combined with local perfusion of HCPT through hepatic artery catheterization, while to the control group, the conventional therapy, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) was conducted for control. The clinical efficacy of treatment in the two groups was evaluated by the change of tumor size, the factors related with prognosis were analyzed using Cox proportional hazards model and the analysis of survival conducted by Kaplan-Meier method. **Results** (1) The tumor size reducing rate in the treated group was 19.2% and the tumor size stabilizing rate was 82.7%, while those in the control group was 21.2% and 81.8% respectively, comparison of the criteria between the two groups showed insignificant difference ($P > 0.05$); (2) The median survival time, 0.5 - year, 1 - year and 2 - year survival rate in the treated group was 326 days, 80.95%, 41.39% and 12.42% respectively, those in the control group was 262 days, 64.29%, 25.00% and 8.33% respectively, comparison between the two groups showed significant difference ($P < 0.05$); (3) Among the 3 TCM types in patients, the survival time and rates in patients of Gan-excess with Pi-deficiency type was similar to those in patients of Gan-heat with blood stasis type showing insignificant difference ($P > 0.05$), but as compared with those in pa-

基金项目:国家中医药管理局资助(No.00-01LP15)
 作者单位:广州中医药大学第一附属医院肿瘤中心(广州 510407)
 通讯作者:林丽珠, Tel:020-36591376, E-mail:lizhulin903@hotmail.com

tients of Gan-Shen Yin-deficiency type, the difference was significant ($P < 0.05$); (4) Beneficial factor to the prognosis were therapeutic method, that used in the treated group was superior to that used in the control group. The risk factors to the prognosis were TCM type, clinical stage and liver function. Patients of Gan-excess with Pi-deficiency type had the optimal prognosis, those of Gan-heat with blood stasis type the next and of Gan-Shen Yin-deficiency the worst. The later the clinical stage and the worse the Child-Pugh grade of liver function was, the worse the prognosis would be. **Conclusion** (1) SRP combined with HCPT intervention treatment is superior to the simple TACE treatment in elevating patients' survival rate and time; (2) There are some relations between TCM types and prognosis; (3) Local Chinese drug therapy combined with systemic therapy could be one of the effective measures of non-operational therapy in treating large hepatocarcinoma.

Key words primary hepatocarcinoma; Shentao Ruangan pill; intervention therapy; prognostic factors; analysis on survival

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)简称肝癌,早期手术切除是其最佳治疗方案,但由于条件所限,80%以上的患者确诊时已丧失手术的机会。经导管动脉内化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为不能切除肝癌的主要治疗方法之一。本研究通过对不能手术的Ⅱ~Ⅲ期大肝癌用参桃软肝丸方加减辨治合羟基喜树碱局部介入治疗,与常规的 TACE 作为比较,进行前瞻性的临床随机对照研究。用 Cox 比例风险模型分析影响大肝癌的预后因素,用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析。

资料与方法

1 基本资料 入选病例为 2000 年 1 月—2004 年 3 月间在广州中医药大学第一附属医院住院治疗,并根据中华人民共和国医政司编著的《新编常见恶性肿瘤诊治规范·原发性肝癌》所制定的标准确诊为原发性肝癌的Ⅱ~Ⅲ期患者。肝脏瘤体 ≥ 5 cm。肝功能 Child-Pugh 分级 B 级以上,年龄 18~75 岁,估计生存期超过 3 个月,Karnofsky ≥ 60 分,符合介入治疗适应症者。并设相应的排除标准。

按照区组随机的方法,区组长度为 5,按 3:2 比例分为治疗组和对照组,共 20 个区组,设计为 100 例(60:40),实际纳入病例 90 例,剔除不合格病例 5 例,实际入选合格病例 85 例。其中男 76 例,女 9 例。年龄 18~75 岁,平均 51.67 岁。临床分期属Ⅱ期 58 例。Ⅲ期 27 例。有明确乙肝病者 41 例,肝硬化病史者 3 例。既往曾接受手术治疗者 6 例,曾做介入(TACE 或 TAE 或 TAI)者 17 例,曾接受其他治疗的 11 例,未接受任何治疗者 51 例。中医分型:肝盛脾虚型 28 例,肝热血瘀型 46 例,肝肾阴虚 11 例。肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 82 例,B 级 3 例。治疗组为 52 例,对照组为 33 例。两组间性别、临床分期、中医辨证分型、

肝病背景、病灶类型、癌栓经 χ^2 检验,年龄、症状积分及 Karnofsky 评分经 t 检验,肝功能经秩和检验比较差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。至 2004 年 3 月 31 日失访 15 例,失访率 17.6%,最终纳入生存分析的病例数为治疗组 42 例,对照组 28 例。

2 治疗方法 治疗组口服参桃软肝丸方辨证加减加肝动脉插管局部灌注羟基喜树碱(HCPT);对照组以丝裂霉素(MMC)、卡铂(CBP)、吡柔比星(THP)行肝动脉插管灌注化疗。两组均可使用栓塞剂 LP/GS。4 周 1 次,2 次为 1 个疗程,共用 1 个疗程。肝动脉插管灌注治疗采用 Seldinger 法。参桃软肝丸主要由茵陈、白花蛇舌草、半枝莲、莪术、桃仁、当归、丹参、人参、茯苓、冬虫夏草等组成。本研究以参桃软肝丸的组成为基本方,再按肝热血瘀、肝盛脾虚、肝肾阴虚 3 种分型辨证加减。肝热血瘀型加大黄、田七、三棱等;肝盛脾虚型加党参、白术、薏苡仁、柴胡等;肝肾阴虚型加用地、旱莲草、女贞子、山茱萸、枸杞子等。对症用药:纳差加神曲、炒谷麦芽、山楂等;疼痛加延胡索、蒲黄、五灵脂等;腹胀加槟榔、木香;腹水肢肿酌加白茅根、泽泻、大腹皮等;黄疸酌加水牛角、山栀子、田基黄、溪黄草等;出血酌加仙鹤草、三七、羚羊角、茜草等。中药汤剂每日 1 剂,直至疗程结束。

3 观察指标 观察项目包括症状、体征、肝肾功能、甲胎蛋白、影像学指标(CT/MRI、B 超)、Karnofsky 评分等,定期随访评价生存期。

4 统计学方法 应用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析,采用 Cox 风险比例模型对预后因素进行多因素分析,选用后退法(Backward: wald)进行变量筛选,进入标准为 $P \leq 0.05$,移除标准为 $P \geq 0.10$;采用乘积极限法(Kaplan-Meier method)进行生存分析,并经 Log-rank 检验。

结 果

1 肿瘤病灶疗效比较 疗效判定主要为以 WHO 实体瘤标准评价近期疗效,分为完全缓解(CR):可见的病变完全消失,超过 1 个月;部分缓解(PR):肿块缩小 50% 以上,时间不少于 4 周;无变化(NC):肿块缩小不及 50%或增大未超过 25%;进展(PD):肿块缩小不及 50%或增大超过 25%。结果:1 个疗程结束后,治疗组 CR 0 例,PR 10 例,NC 33 例,PD 9 例,有效(CR+PR)率为 19.2%,稳定(NC)率为 82.7%;对照组 CR 0 例,PR 7 例,NC 20 例,PD 6 例,有效率为 21.2%,稳定率为 81.8%;有效率及稳定率两组间比较差异均无显著性($P>0.05$),两组疗效相当。

2 预后因素分析 选择 18 项可能影响肝癌预后的因素,予量化赋值,详见表 1。将其引入 Cox 风险比例模型进行多因素分析,结果共 4 个有统计学意义的变量进行模型,按 Wald 值大小依次为:中医分型、组别、临床分期、肝功能,见表 2。

表 1 各影响因素量化赋值表

变量号	变量名	数量化
X1	病灶类型	单结节=0 多结节=1 块状型=2
X2	病灶数目	单个=0 多个=1
X3	病灶部位	左叶=0 右叶=1 左右叶=2
X4	癌栓	无=0 门静脉癌栓=1 肝静脉癌栓=2
X5	肝病背景	无=0 有=1
X6	临床分期	Ⅱ期=0 Ⅲ期=1
X7	中医分型	肝盛脾虚=0 肝热血瘀=1 肝肾阴虚=2
X8	肝功能 Child-Pugh 分级	A 级=0 B 级=1 C 级=2
X9	TB(总胆红素)	实际数值(mg/d)
X10	AFP(甲胎蛋白)	实际数值($\mu\text{g/L}$)
X11	ALT(谷丙转氨酶)	实际数值(mmol/L)
X12	AKP(碱性磷酸酶)	实际数值(mmol/L)
X13	A/G(白蛋白/球蛋白)	正常=0 异常=1
X14	γ -GT	实际数值(mmol/L)
X15	组别	对照组=0 治疗组=1
X16	临床症状积分	实验分值
X17	主观健康感觉	优=0 良好=1 中等=2 差=3
X18	Karnofsky 评分	实际分值
Y	生存期	实际天数
cens	指标变量	截尾=0 死亡=1

表 2 Cox 回归多因素分析结果

变量号	变量名	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	相对危险度
X7	中医分型			23.505	0.000	
X7-1	中医分型 - 肝热血瘀	0.645	0.319	4.090	0.043	1.906
X7-2	中医分型 - 肝肾阴虚	2.172	0.449	23.420	0.000	8.779
X15	组别	-0.853	0.278	9.410	0.002	0.426
X6	临床分期	0.849	0.310	7.501	0.006	2.337
X8	肝功能	1.463	0.688	4.520	0.033	4.320

注:Wald 值反映该因素对预后的影响程度

中医分型、临床分期、肝功能的回归系数均 >0 ,为预后危险因素。中医分型中肝肾阴虚型的回归系数大于肝热血瘀型的回归系数,且均大于 0,提示中医分型中预后最差的是肝肾阴虚型,其次是肝热血瘀型,最好

的是肝盛脾虚型。肝热血瘀型的相对危险度是肝盛脾虚型的 1.906 倍,肝肾阴虚型的相对危险度是肝盛脾虚型的 8.779 倍。临床分期是影响 PHC 患者预后的危险因素,Ⅲ期患者的相对危险度是Ⅱ期患者的 2.337 倍。肝功能 Child-Pugh 分级亦是危险因素,Child-Pugh 分级每增加 1 个级别,患者的相对危险度增加 $4.320 - 1 = 3.320$ 倍。组别的回归系数 <0 ,为预后保护因素。这里的组别代表了治疗方法,提示治疗组的预后较对照组好,治疗组的相对危险度比对照组少 $1 - 0.426 = 0.574$ 倍。

3 生存分析 采用 Kaplan-Meier 法计算出各种对预后有影响的因素的中位生存期及生存率,见表 3。

表 3 影响预后主要因素生存率比较

因素	例数	中位生存期 (天)	生存率(%)			P 值
			0.5 年	1 年	2 年	
组别 治疗	42	326	80.95	41.39	12.42	<0.05
对照	28	262	64.29	25.00	8.33	
中医分型 肝盛脾虚	25	367	92.00	50.82	18.48	<0.05
肝热血瘀	35	287	74.29	30.61	8.16	
肝肾阴虚	10	94	30.00	0	0	
临床分期 Ⅱ期	43	328	81.40	47.84	18.00	<0.05
Ⅲ期	27	216	62.96	14.81	0	
肝功能 A 级	67	287	76.12	34.84	11.20	<0.05
B 级	3	129	33.33	0	0	

治疗组中位生存期为 326 天,对照组为 262 天。0.5、1、2 年生存率治疗组分别为 80.95%、41.39%、12.42%;对照组分别为 64.29%、25.00% 及 8.33%。提示治疗组的生存率较对照组高,生存期较对照组长,经 Log-Rank 检验差异有显著性($P<0.05$)。中医分型中肝盛脾虚型的中位生存期最长,肝热血瘀型次之,肝肾阴虚型最差,经检验,差异有显著性($P<0.05$)。临床分期Ⅱ期中位生存期为 328 天,Ⅲ期为 216 天,Ⅱ期生存期较Ⅲ期长,生存率较其高,差异有显著性($P<0.05$)。肝功能分级越差,生存期越短,0.5、1、2 年生存率越低,差异有显著性($P<0.05$)。

讨 论

1 中药局部与全身治疗可提高大肝癌生存期

本研究采用中药局部介入与全身辨证治疗的方法治疗临床上不能手术的大肝癌,中药辨证用药以参桃软肝丸方加减治疗。参桃软肝丸为全国名中医周岱翰教授的经验方,主要由人参、桃仁、茵陈、白花蛇舌草、半枝莲、莪术、当归、丹参、茯苓、冬虫夏草等组成,具有健脾养肝、解毒祛瘀、软坚散结之功效,临床用于治疗原发性肝癌有较好的疗效。实验证明^[1,2],参桃软肝丸可以明显地抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长,并呈现出良好的量

效关系,其高、低剂量组的平均瘤重均显著低于模型组,抑瘤率分别为 46.2% 和 39.2%;且对免疫器官具保护作用,使受抑制的免疫功能提高,从而达到抑制肿瘤生长,阻止癌细胞扩散的目的。HCPT 为中草药珙桐科旱莲属植物喜树碱提取物,为细胞周期特异性药物,它可与 DNA 拓扑异构酶-I 结合而影响 DNA 的合成,亦可直接与 DNA 结合而使 DNA 易受内切酶的攻击,促进癌细胞凋亡。李祥武等^[3]报道,使用 HCPT 进行肝动脉介入疗效优于使用 ADM(DDP) + MMC 介入,且副作用较后者轻。

本研究使用 HCPT 行肝动脉灌注,配合内服健脾祛瘀之中药汤剂,既有局部的抗癌作用,又能避免化疗药物导致的肝功能损害的加重,通过局部的抗癌祛邪与全身的养肝扶正相结合,在一定程度上提高了大肝癌的生存期。

2 预后因素分析 有关肝癌预后因素的报道很多,由于作者研究的重点和备选参数的差异,其结果不可能完全一致。目前认识比较一致的预后因素是:临床分期、肿瘤大小、治疗方法、肝功能、门脉癌栓等。

2.1 本文的组别实际上即是治疗方法。据文献报道,在各种治疗方法中,手术切除仍为各种方法之冠^[4]。目前,TACE 已成为不能切除肝癌的主要治疗方法之一。但 TACE 所致的肝功能的损害成为影响大肝癌患者生存的主要因素之一,多种方法综合或序贯应用的治疗模式越来越受到强调,综合治疗运用得当,可以出现 1+1+1>3 的现象。本研究中,治疗组采用对肝功能损害较小的 HCPT 介入,配合中药保肝抑瘤,减轻了介入治疗所致的肝功能的损害,这是影响预后的主要原因之一,进一步印证了中医药综合治疗的优势。

2.2 中医分型 林丽珠等^[5]从证型与机体免疫功能的关系分析,发现肝盛脾虚型的机体细胞免疫功能较好,肝热血瘀型次之,肝肾阴虚型最差。从临床上分析,肝盛脾虚型多合并有肝硬化,病程较长,多见于中老年患者;肝热血瘀型多合并消化道出血,病程较短,多见于青壮年。此两型至终末期均可转为肝肾阴虚型,肝肾阴虚型多见于Ⅲ期患者,病至此期已肝阴枯竭,邪盛正虚,生命垂危。本研究结果与临床观察及文献报道基本一致,在一定程度上揭示了肝癌中医病机的转变规律是:肝盛脾虚型→肝肾阴虚型;肝热血瘀型→肝肾阴虚型,而肝盛脾虚型和肝热血瘀型是机体对疾病的不同反应状态。

2.3 肝功能 Child-P 分级 肝脏为人体能量代谢和生化活动的中心,肝功能动态变化始终左右病程

的进展,肝功能损害既是疾病演变结果,也是影响疗效和生存时间的主要因素。介入治疗在使肿瘤缩小的同时,在一定程度上损害了肝脏功能。在肝癌的非手术治疗中,肝功能已成为影响生存的最主要因素。因此,保肝抑瘤是治疗过程中矛盾的统一体。

2.4 临床分期 本研究显示:Ⅲ期患者的死亡危险度是Ⅱ期患者的 2.337 倍。Ⅲ期患者已出现黄疸、腹水或远处转移,此时患者的肝功能已严重损害,多属 C 级,肝功能的损害又限制了治疗的开展,因此预后很差。

本研究已显示出中医药综合治疗大肝癌的优势,但仍处于初始阶段。今后可更深入地研究各种治疗方法如何更合理地综合与序贯运用,更深入地探索中医药治疗在综合治疗中的作用及对肝癌预后的影响。

参 考 文 献

- 戴馨仪,陈林香,周岱翰,等.参桃软肝丸对荷瘤动物抑瘤与免疫的实验研究.中国肿瘤 2001;10(7):426—428.
Dai XY, Chen LX, Zhou DH, et al. The effects of "Shentao Ruangan Wan" on tumor inhibition and immunity in tumor bearing mice. China Tumor 2001;10(7):426—428.
- 石世德,李任先,周岱翰,等.参桃软肝丸对荷肝癌小鼠的抑瘤作用及提高 IL-2、NK 活性的实验研究.中药新药与临床药理 2001;12(3):216—218.
Shi SD, Li RX, Zhou DH, et al. Experimental study on Shentao Ruangan Wan in inhibiting the growth of carcinoma in mice with hepatocarcinoma and promoting the activity of IL-2 and NK cells. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol 2001;12(3):216—218.
- 李祥武,谷文韬,梁兆玉.羟基喜树碱经肝动脉介入治疗原发性肝癌的临床研究总结.中国肿瘤临床 2000;27(5):396—397.
Li XW, Gu WD, Liang ZY. The clinical summarize of treating PHC Patients with TACE transfused with HCPT. Chin Tumor Clinic 2000;27(5):396—397.
- 汤钊猷.汤钊猷临床肝癌学.上海:上海科技教育出版社,2001:245.
Tang ZY. Tang Zhaoyou clinical liver oncology. Shanghai: Shanghai Scientific and Technological Education Publishing House, 2001:245.
- 林丽珠,蓝韶清,周岱翰.原发性肝癌中医证型与相关客观化指标的关系研究.中医杂志 2001;42(8):486—488.
Lin LZ, Lan SQ, Zhou DH. Study on relation of TCM syndrome types of primary liver cancer with relative objective indexes. J TCM 2001;42(8):486—488.

(收稿:2004-08-18 修回:2004-10-12)