

中医药对原发性肝癌微波消融后生存状态影响的回顾性队列研究

王建彬 杨宇飞 韩志宇 程志刚 于晓玲 梁 萍

摘 要 **目的** 探讨中医药治疗对原发性肝癌微波消融后患者生存状态的影响。**方法** 以消融时间在 2008 年 1 月 1 日 ~ 2010 年 7 月 31 日间的原发性肝癌微波消融治疗患者为研究对象,随访中详细记录患者使用中药情况,根据服用中药时间分高暴露、低暴露和无暴露 3 个队列。**结果** 总共入组 336 例,失访 31 例,纳入统计 305 例,其中男性 253 例,女性 52 例;患者年龄 56.24 ± 11.19 岁;高暴露队列 105 例、低暴露队列 93 例、无暴露队列 107 例。3 组在性别、年龄、病灶数目、病灶大小、最大直径、基础肝病类型、病理分化程度、Child 分级等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。高暴露、低暴露及无暴露组的总的复发、转移率分别为 69.2% (74/107)、50.5% (47/93)、61.9% (65/105),低暴露组的 1、2 年复发、转移率与无暴露组相比差异有统计学意义 (P 值分别为 0.014、0.009),高暴露组的 1 年复发、转移率与无暴露组相比差异有统计学意义 ($P = 0.025$),2 年的复发、转移率虽低于无暴露组,但差异无统计学意义 ($P = 0.131$)。高暴露组与低暴露组相比,1、2 年的复发、转移率均差异无统计学意义 (P 值分别为 0.880、0.306)。3 组总的病死率分别为 39.3% (42/107)、30.1% (28/93)、28.6% (30/105)。3 组的 1 年生存率均 $> 90\%$,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),高暴露组 3 年的累计生存率与无暴露组相比差异有统计学意义 ($P = 0.043$)。多因素 Cox 回归分析表明,服用中药为保护因素,低暴露与高暴露的相对危险度分别为 0.648、0.693,回归系数分别为 -0.434、-0.367。**结论** 对于微波消融术后的原发性肝癌患者,联合中医药治疗可以减少微波消融治疗后的复发转移,并由此提高 3 年生存率。

关键词 原发性肝癌 微波消融治疗 中医药治疗 队列研究

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.014

A Retrospective Cohort Study of Traditional Chinese Medicine on Primary Liver Cancer after Percutaneous Microwave Ablation. Wang Jianbin, Yang Yufei, Han Zhiyu, et al. Department of Oncology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100090, China

Abstract **Objective** To investigate the efficiency of traditional Chinese medicine (TCM) on the survival of primary liver cancer (PLC) after percutaneous microwave ablation (PMWA). **Methods** From January 2008 to July 2010, patients with PLC received PMWA were reviewed retrospectively. Patients received TCM treatment by syndrome differentiation voluntarily or not, also with or without a traditional patent medicine. According to the time of TCM treatment, the patients were classified into high exposure group, low exposure group and non-exposure group. **Results** In all 336 patients, 31 of them were lost to follow-up. The high exposure, low exposure and non-exposure group contained 105, 93 and 107 respectively. The recurrence and metastasis rates of 1-year and 2-year of the low exposure group were lower significantly compared to that of the non-exposure group ($P = 0.014$ and 0.009). In high exposure group, the recurrence and metastasis rates of 1-year were lower significantly compared with the non-exposure ($P = 0.025$). The 3-year overall survival rate of the high exposure group was lower significantly compared with the non-exposure group ($P = 0.043$). **Conclusion** The treatment of TCM may reduce the recurrence and metastasis of PLC after PMWA, and improve the 3-year survival rate.

Key words Primary liver cancer (PLC);Percutaneous microwave ablation(PMWA);Traditional Chinese medicine(TCM);Cohort study

中国每年新发肝癌患者数量占世界新发肝癌病例数的一半以上,但仅有约 20% 的患者能够进行手术治疗^[1,2]。经皮微波消融治疗原发性肝癌临床应

用已有多数,既往研究表明,微波消融治疗与手术相比,远期生存率相同,但微波消融具有损伤小、恢复快、可反复操作等特点,因而被越来越多的患者选用^[3,4]。但不管采用哪种治疗方法,复发转移都是影响治疗效果的重要因素^[5]。中医药治疗是在原发性肝癌治疗中容易出现症状改善的治疗方法^[6]。为了探讨中医药对原发性肝癌微波消融治疗后复发转移的影响,笔者采用队列研究的方法,观察不同暴露情

基金项目:国家科技部科技支撑计划项目(2013BAI01B01)

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院肿瘤科(王建彬、杨宇飞);中国人民解放军总医院介入超声科(韩志宇、程志刚、于晓玲、梁萍)

通讯作者:王建彬,电子信箱:wjb0603@126.com

况下原发性肝癌微波消融治疗后结局的变化。

资料与方法

1. 病例来源:以行微波消融治疗后的原发性肝癌患者为对象,病例来自中国人民解放军总医院介入超声科,微波消融治疗时间为2008年1月1日~2010年7月31日。总共纳入336例,失访31例,纳入统计305例,其中男性253例,女性52例;患者年龄为 56.24 ± 11.19 岁。

2. 纳入标准:①肝脏单发病灶直径 ≤ 5 cm;或病灶数目 ≤ 3 个且最大直径 ≤ 3 cm;②无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移;③肝功能Child-Pugh分级为A或B;④消融后影像证实病灶灭活完全。

3. 排除标准:①消融治疗后出现严重并发症或合并症(如消化道出血、未能控制的感染、大量腹腔积液等);②肝、肾、心脏等主要脏器出现严重功能障碍;③合并有其他肿瘤者。

4. 诊断标准:原发性肝癌的诊断参照国家卫生和计划生育委员会医政司《原发性肝癌诊疗规范》。

5. 治疗方法:(1)微波消融治疗:使用南京康友微波能应用研究所生产KY-2000型微波消融治疗仪,发射频率为2450MHz,输出功率10~100W连续可调。微波天线外径15G,分为 T_{11} (针尖距硬质缝隙1.1cm)、 T_5 (针尖距硬质缝隙0.5cm)2种。采用内部水冷却系统降低杆温,微波仪器配备有测温系统,能在消融的同时实时监测温度。(2)中医治疗:消融治疗后患者自愿选择口服或不口服中药汤药/免煎颗粒、汤药或免煎颗粒剂均由三级医院医生开具,水煎服或冲服,每日1剂。是否口服中成药如肝复乐片、槐耳颗粒、金龙胶囊、参一胶囊等,详细记录患者服用中药汤药/免煎颗粒及中成药的持续时间。(3)队列确定:以是否使用中药为暴露因素,由中国中医科学院西苑医院肿瘤科中医肿瘤专家和研究者共同根据暴露因素的大小确定队列。①高暴露:微波消融治疗后服用中药汤剂或免煎颗粒至少3个月以上,加或不加抗肿瘤中成药;②低暴露:具备以下两种情况之一:a.微波消融治疗后服用中药汤剂或免煎颗粒 < 3 个月;b.未曾使用中药汤剂或免煎颗粒仅使用过抗肿瘤中成药者 > 1 个疗程;③无暴露:微波消融治疗后未使用中药汤剂或免煎颗粒或抗肿瘤中成药 < 1 个疗程者。

6. 结局指标:详细记录出现复发、转移的时间或死亡时间等。

结 果

随访截止时间为2012年7月31日,最长随访时间为55个月,最短随访时间为24个月,中位随访时间为38个月;失访31例,纳入统计305例,高暴露组105例、低暴露组93例、无暴露组107例。

1.3 组基线资料比较:高暴露、低暴露及无暴露组在性别、年龄、病灶数目、最大直径、基础肝病类型、病理分化程度、Child-Pugh分级等方面差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 3组基线资料比较

项目	无暴露组($n = 107$)	低暴露组($n = 93$)	高暴露组($n = 105$)	P
性别				
男性	90	78	85	0.797
女性	17	15	20	
年龄(岁)	57.08 ± 11.97	56.66 ± 10.84	56.4 ± 11.28	0.996
病灶数目(个)				
1	89	72	84	0.546
2	15	19	16	
3	3	2	5	
最大直径(cm)	2.6 ± 1.1	2.7 ± 1.3	2.8 ± 1.3	0.802
肝病类型				
乙型肝炎	90	83	88	0.052
丙型肝炎	13	8	12	
酒精性脂肪肝	2	1	2	
其他	2	1	3	
病理分化				
高分化	24	16	33	0.173
中分化	28	22	30	
低分化	3	4	4	
无病理	52	51	38	
Child-Pugh 分级				
A	97	83	93	0.485
B	10	10	12	

2.3 组复发、转移率比较:高暴露、低暴露及无暴露组的总的复发率、转移率分别为 61.9% (65/105)、50.5% (47/93) 和 69.2% (74/107), 各组 1、2 年的复发、转移率见表 2。低暴露组的 1、2 年复发率、转移率与无暴露组相比差异有统计学意义 (P 值分别为 0.014、0.009), 高暴露组的 1 年复发率、转移率与无暴露组相比差异有统计学意义 ($P=0.025$), 2 年的复发率、转移率虽低于无暴露组, 但差异无统计学意义 ($P=0.131$)。高暴露组与低暴露组相比, 1、2 年的复发率、转移率差异均无统计学意义 (P 值分别为 0.880、0.306)。

表 2 不同队列的 1、2 年的复发率和转移率 [$n(\%)$]

队列	1 年复发转移率	2 年复发转移率
无暴露组	54 (50.5)	68 (63.6)
低暴露组	30 (32.3) *	41 (44.1) **
高暴露组	36 (34.3) *	55 (52.4)

与无暴露组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3.3 组生存率比较:3 组总的病死率分别为 39.3% (42/107)、30.1% (28/93)、28.6% (30/105) 各组 1、3、5 年的累计生存率见表 3。3 组的 1 年生存率均 $>90\%$, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 高暴露

组 3 年的累计生存率与无暴露组相比差异有统计学意义 ($P=0.043$), 5 年的累计生存率高暴露组和低暴露组均高于无暴露组, 但差异无统计学意义 (P 值分别为 0.351、0.183)。

表 3 不同队列 1、3、5 年累计生存率 (%)

队列	1 年累计生存率	3 年累计生存率	5 年累计生存率
无暴露组	90.7	64.4	51.2
低暴露组	90.5	72.0	59.4
高暴露组	93.3	77.1 *	61.9

与无暴露组比较, * $P<0.05$

4. Cox 多因素回归分析:将患者的年龄、性别、基础肝病、病灶数目、最大直径、Child - Pugh 分级等基线资料和暴露因素、结局状态及无病生存时间等, 进行 Cox 多因素回归分析, 结果见表 4。从表 4 看出, 不同暴露因素分组队列的 $P<0.05$, 低暴露与高暴露的相对危险度分别为 0.648、0.693, 回归系数分别为 -0.434、-0.367, 说明服用中药为保护因素。年龄、性别、基础肝病、病灶数目、最大直径、Child 分级等因素的回归系数均为正值。不同暴露因素的无病生存曲线见图 1。

表 4 Cox 多因素回归分析

项目	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)
组别			6.445	0.040		
低暴露组	-0.434	0.193	5.076	0.024	0.648	0.444 ~ 0.945
高暴露组	-0.367	0.182	4.056	0.044	0.693	0.485 ~ 0.990
年龄	0.007	0.007	1.033	0.309	1.007	0.994 ~ 1.020
性别	0.070	0.205	0.115	0.734	1.072	0.717 ~ 1.603
基础肝病	0.383	0.277	1.910	0.167	1.467	0.852 ~ 2.524
病灶数目	0.139	0.123	1.276	0.259	1.150	0.903 ~ 1.464
最大直径	0.075	0.087	0.746	0.388	1.078	0.909 ~ 1.278
child 分级	0.084	0.203	0.173	0.678	1.088	0.730 ~ 1.621

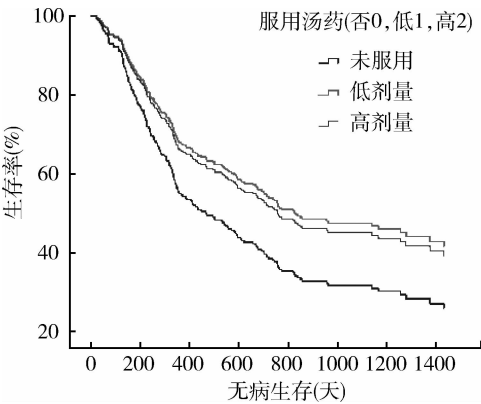


图 1 不同暴露因素的无病生存曲线

讨 论

原发性肝癌是发生率和病死率均较高的恶性肿瘤, 中国多数病例发现时已属中晚期, 失去了手术切除的机会。目前比较几种肝癌治疗技术的回顾性研究显示, 对于病灶 $\leq 5\text{cm}$ 的原发性肝癌, 手术、微波消融、射频消融等治疗后的 5 年生存率差异无统计学意义^[7,8]。近年来, 影像引导下的肿瘤微创消融治疗有了突飞猛进的发展, 已成为肝癌治疗的重要治疗方法之一^[9]。有报道超引导下经皮穿刺射频消融小肝癌 ($\leq 5\text{cm}$) 治疗后 1、3、5 年生存率为 89%、71%、41%^[10]。与射频消融相比, 微波消融治疗具有热疗

效率高、创伤小、原位灭活肿瘤彻底、并发症少等优点^[11]。本组患者 1、3、5 年累计生存率分别为 91.5%、71.1%、57.4%，第 1、3 年的累计生存率与上述报道相似。

不管采取哪种治疗方法，复发转移都是影响肝癌患者生存的重要因素。肝癌手术切除后也有较高的复发率，其 2 年复发率和 5 年复发率分别为 50% 和 75%。当然，微波消融后也面临着复发的问題，本组患者中，1、2 年复发率分别为 39.3% 和 53.8%，与其他临床报道一致。但高暴露及低暴露队列的复发转移率均低于无暴露队列，说明中医药治疗能减少肝癌消融治疗后的复发转移。另外本研究发现，高暴露组的复发转移率却高于低暴露组，进一步分析发现有部分患者消融后并没有早期进行中医治疗，出现复发转移后才开始服用中药并坚持了较长时间，统计时也将这部分患者归入了高暴露组，这是本回顾性研究的不足之处，故需要前瞻性研究予以证实。由此推断对于微波消融术后的原发性肝癌患者，联合中医药治疗可能会减少复发转移。

有研究认为肝癌的治疗效果取决于对癌灶的杀灭和对正常肝组织的保护两方面，只有综合治疗才可能提高其总体疗效^[12]。中医药治疗又提高机体免疫力、抗肝纤维化、改善肝功能等作用，从而缓解中晚期肝癌患者的临床症状，能改善患者的生活质量，在一定程度上延缓病程进展。良好的肝功能储备是肝癌患者长期生存的关键因素，肝功能改善后有可能在一定程度上使生存期延长。本组患者中，高暴露及低暴露队列的生存率较无暴露有所提高，是否与中医药具有改善患者的肝功能、抗纤维化、提高机体的免疫力等作用有关，有待于前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69–90
- 2 Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future[J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(1): 59–69
- 3 Dong BW, Zhang J, Liang P, *et al.* Sequential pathological and immunologic analysis of percutaneous microwave coagulation therapy of hepatocellular carcinoma [J]. Int J Hyperthermia, 2003, 19(2): 119–133
- 4 Liang P, Wang Y. Treatment of malignant liver tumors with percutaneous microwave ablation: complications among a 1136 Patients Cohort[J]. Radiology, 2009, 251(3): 933–940
- 5 Izumi N, Asahina Y, Noguchi O, *et al.* Risk factors for distant recurrence of hepatocellular carcinoma in the liver after complete coagulation by microwave or radiofrequency ablation[J]. Cancer, 2001, 91(5): 949–956
- 6 Tang ZY. From the biological of viewpoint of liver cancer[J]. J Med Res, 2008, 37(1): 1–3
- 7 Lu MD, Xu HX, Xie XY, *et al.* Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study[J]. J Gastroenterol, 2005, 40(11): 1054–1060
- 8 Wang Z, Liang P, Dong B, *et al.* Prognostic factors and recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatic resection or microwave ablation: a retrospective study[J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12(2): 327–337
- 9 Itoh S, Ikeda Y, Kawanaka H, *et al.* Efficacy of surgical microwave therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(13): 3650–3656
- 10 Leneioni R, Cioni D, Crecetti L, *et al.* Early – stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long – term results of percutaneous image guided radiofrequency ablation[J]. Radiology, 2005, 234(3): 961–967
- 11 Liang P, Yu J, Yu XL, *et al.* Percutaneous cooled – tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicentre analysis of 1363 treatment – naive lesions in 1007 patients in China [J]. Gut, 2012, 61(7): 1100–1101
- 12 Gish RG, Marrero JA, Benson AB. A multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterol Hepatol, 2010, 6(3 Suppl6): 1–16

(收稿日期: 2016–07–10)

(修回日期: 2016–08–02)

(上接第 38 页)

参考文献

- 1 Owan TE, Hodge DO, Herges RM, *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction[J]. New Engl J Med, 2006, 355(3): 251–259
- 2 Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Eur Heart J, 2011, 32(6): 670–679
- 3 Chamberlain AM, Sauver JL, Gerber Y, *et al.* Multimorbidity in heart failure: a community perspective [J]. Am J Med, 2015, 128(1): 38–45
- 4 Oktay AA, Shah SJ. Current perspectives on systemic hypertension in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16(12): 272–274
- 5 Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart fail-

ure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2007, 28(20): 2539–2550

- 6 Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by doppler echocardiography: update 2003[J]. Heart, 2003, 89(suppl3): 18–23
- 7 Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction mechanisms, clinical features, and therapies[J]. Circ Res, 2014, 115(1): 79–96
- 8 Jeong EM, Dudley SC Jr. New diagnostic and therapeutic possibilities for diastolic heart failure[J]. R I Med J, 2013, 97(2): 35–37
- 9 杨涛, 张伟, 张雷. 大鼠腹主动脉缩窄模型的制备及其效果的探讨[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(1): 24–26

(收稿日期: 2016–04–30)

(修回日期: 2016–05–25)