

中医药对原发性肝癌微波消融后复发转移影响的前瞻性队列研究^{*}

王建彬^{1**} 杨宇飞¹ 吴煜¹ 韩志宇² 程志刚² 于晓玲² 梁萍²

(1. 中国中医科学院西苑医院肿瘤科 北京 100091; 2. 中国人民解放军总医院介入超声科 北京 100851)

摘要:目的:本文主要探讨了中医药对原发性肝癌微波消融后患者复发转移的影响。方法:采用前瞻性队列研究的方法,以消融时间在2011年11月1日-2012年5月31日间的原发性肝癌微波消融治疗后患者为研究对象,以服用中药为暴露因素,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:共入组患者180例(高暴露组65例、低暴露组56例、无暴露组59例),三组治疗后3个月主症评分均较治疗前明显降低,高暴露组下降分值更多,但与其它两组比较无显著差异。低暴露组、高暴露组治疗后3个月NK样T细胞与无暴露组相比有显著差异。三组患者2年的复发转移率分别为68.6%、57.4%、33.3%,高暴露组复发转移率明显低于无暴露组。Cox多因素回归分析提示暴露因素为保护因素。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消融后的复发转移。

关键词:原发性肝癌 微波消融治疗 复发 转移 中医药治疗 队列研究

doi:10.11842/wst.2016.10.004 中图分类号:R273 文献标识码:A

原发性肝癌是世界第二大致死性肿瘤^[1],中国每年新发肝癌患者数量占世界新发肝癌病例约50%以上,其中仅有约20%的患者能够接受手术质量^[2]。微波消融治疗原发性肝癌已有多年,既往研究表明,微波消融与手术相比,远期生存率相同,具有损伤小、恢复快、可反复操作等特点^[3],但复发转移仍是影响治疗效果的重要因素。原发性肝癌是传统医药治疗中最常见到效果的肿瘤之一,本文采用队列研究的方法,观察不同暴露情况下原发性肝癌微波消融治疗后结局的变化,进而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。

1 资料和方法

1.1 病例来源

纳入2011年11月1日-2012年5月31日之

间在301解放军总医院介入超声科住院的所有符合纳入标准的原发性肝癌的患者,根据患者意愿,在西医常规治疗的同时,加或不加中医药治疗,详细记录患者治疗期间的所有治疗措施及持续时间。根据回顾性研究:暴露组复发率60%,非暴露组复发率38%, $\alpha=0.05$, $\beta=0.25$,计算每组的约54.7,按失访率10%,每组的约60例,三组共180例。以是否使用中药为暴露因素,根据患者暴露因素的大小(服用中药时间的长短)将患者分为高暴露、低暴露、无暴露三组。

1.2 暴露因素分类

由方法学专家和研究者共同根据暴露因素确定队列。

1.2.1 高暴露组

具备以下2种情况之一者归为高暴露组:经常规西医治疗后加用中医辨证论治汤剂至少6个月以上,加或不加一种以上抗肿瘤中成药;如患者在术后半年内即出现复发转移,则使用中药辨证论治

收稿日期 2016-07-11

修回日期 2016-08-30

^{*} 国家科技部科技支撑计划项目(2013BAI01B01)肝癌的微波消融治疗研究,负责人 梁萍。

^{**} 通讯作者 王建彬,博士,副主任医师,主要研究方向:中西医结合防治肿瘤。

汤剂疗程达其无病生存期的 2/3 以上。

1.2.2 低暴露组

具备以下 3 种情况之一者归为低暴露组：经常规西医治疗后加用中医辨证论治汤剂加或不加抗肿瘤中成药 < 6 个月，如患者在术后半年内即出现复发转移，则使用中药辨证论治汤剂疗程不到无病生存期的 2/3；未曾使用辨证论治中药汤药仅使用过口服或静点抗肿瘤中成药者。

1.2.3 无暴露

微波消融治疗后未使用辨证论治汤剂或抗肿瘤中成药者。

1.3 纳入标准

1.3.1 诊断标准

所有病例均符合中华人民共和国卫生部《原发性肝癌诊疗规范》中有关临床及组织学诊断标准^[4]。复发转移判断标准：肿瘤完全消融后在消融灶的边缘出现新的病灶，新病灶与消融灶相连；肝内其他部位新发生的病灶；出现肝外的转移灶。

1.3.2 入组标准

本研究入组标准为：肝脏单发肿瘤，最大直径 ≤ 5cm 或数目 ≤ 3 个，且最大直径 ≤ 3cm；无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移；肝功能分级为 Child-Pugh A 或 B；行微波消融治疗后病情稳定。

1.3.3 排除标准

本研究排除标准为：肿瘤巨大或者弥漫型肝癌；肝功能分级为 Child-Pugh C，经护肝治疗无法改善者；治疗前 1 个月内有食管（胃底）静脉曲张破裂出血；不可纠正的凝血功能障碍和明显的血象异常，具有明显出血倾向者；顽固性大量腹水，恶液质；合并活动性感染，尤其是胆管系统炎症等；

肝肾、心肺、脑等主要脏器功能衰竭；不签署知情同意书的患者。

1.4 治疗方案

1.4.1 西医治疗

术前患者完善相关检查，签署知情同意书。首先以二维超声清晰显示肝脏肿瘤，若二维超声显示不清，则在超声造影辅助引导下进行定位。静脉麻醉，采用微波消融治疗仪（南京康友微波能应用研究所，型号 KY-2000 型），微波发射频率为 2 450 MHz，输出功率 10~100 W（连续可调）。微波天线外径 15 G，分为 T11（针尖距硬质缝隙 1.1 cm）、T5（针尖距硬质缝隙 0.5 cm）2 种，均可直接穿刺深部组织。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^[5]。

术后予保肝、抗感染对症治疗，出院后根据情况继续使用胸腺五肽或胸腺法新等免疫增强剂。

1.4.2 中医治疗

根据患者意愿开具辨证论治汤药，加或不加抗肿瘤中成药。抗肿瘤中成药选用槐耳颗粒、金龙胶囊、肝复乐片等。肝癌的中医证候诊断按照中华医学会颁布的诊断标准执行^[6]。辨证论治汤药开具时，根据肝癌消融后的主要临床特点和证候演变规律^[7]，进行辨证论治并随证加减。

2 随访观察

治疗后 1、3 和 6 个月肝脏三期 CT/MRI 扫描或者超声造影，以及血、尿、便常规，肝、肾功能、细胞免疫、肿瘤标记物等，记录中医主症评分，之后每 3~6 个月动态随访，根据随访结果判断肿瘤复发和进展情况。观察 1、2、3 年复发转移率及总生存率（Overall Survival, OS）。

3 结果

总共纳入 180 例，随访截止时间为 2013 年 6 月 1 日，最长随访 55 个月，最短随访 24 个月，中位随访时间为 38 个月；其中男性 142 例，女性 38 例；年龄 59.24 ± 10.59 岁；高暴露组 65 例、低暴露组 56 例、无暴露组 59 例。

3.1 基线资料

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 分级等方面无显著差异（ $P > 0.05$ ），见表 1。

3.2 治疗前中医主症分布比较

无暴露组、低暴露组和高暴露组患者在主症分布方面无显著差异，见表 2。

3.3 治疗前后患者主症评分比较

治疗前无暴露组、低暴露组和高暴露组患者的主症评分无明显差异（ $P = 0.694$ ），三组患者治疗后 3 个月主症评分均较治疗前明显降低（ $P = 0.000$ ），高暴露组下降分值更多，但与无暴露组、低暴露组患者比较无显著差异（ $P = 0.66$ ）。详见表 3。

3.4 治疗前后甲胎球蛋白（Alpha-Fetoproteins, AFP）变化情况

治疗前无暴露组、低暴露组和高暴露组患者

表 1 无暴露组、低暴露组和高暴露组患者基线资料比较

项目 1	项目 2	无暴露组(n=65)	低暴露组(n=56)	高暴露组(n=59)	P 值
性别	男	52	43	47	0.897
	女	13	13	12	
年龄 / 岁	-	59.62 ± 10.73	61.34 ± 9.51	57.25 ± 11.98	0.128
是否新发	是	19	18	21	0.751
	否	46	38	38	
合并疾病	高血压病	13	11	17	0.800
	糖尿病	13	8	9	
	冠心病	3	1	2	
	无	42	40	37	
病灶数目	1 个	45	40	40	0.970
	2 个	16	13	14	
	3 个	4	3	5	
最大直径 /cm	-	2.57 ± 1.03	2.39 ± 0.85	2.51 ± 0.93	0.555
基础肝病	乙肝	55	50	54	0.378
	丙肝	7	3	5	
	其它	3	3	0	
病理分化	高分化	11	10	14	0.616
	中分化	28	16	23	
	低分化	14	8	5	
	无病理	20	21	19	
Child 分级	A	59	49	51	0.735
	B	6	7	8	

表 2 无暴露组、低暴露组和高暴露组患者中医主症分布比较

主症	无暴露组(n=65)	低暴露组(n=56)	高暴露组(n=59)	P 值
腹胀纳差	11	9	12	0.907
大便溏稀	8	6	8	
大便秘结	8	6	5	
腰膝酸软	6	8	5	
夜尿次频	6	8	7	
口干口苦	4	3	2	
急躁易怒	5	5	6	
失眠多梦	5	3	4	
头痛头晕	5	4	4	
神疲乏力	7	4	6	

AFP 无显著差异($P=0.312$), 三组治疗后 3 个月 AFP 均较治疗前明显降低($P=0.017$ 、 0.011 、 0.005), 高暴露组 AFP 下降更多, 分别与无暴露组和低暴露组比较均有显著差异($P=0.016$ 、 0.035), 低暴露组治疗后 3 个月 AFP 与无暴露组比较有显著差异($P=0.037$)。详见表 4。

3.5 治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化

治疗前细胞毒 T 细胞、抑制 T 细胞、NK 样 T 细胞、调节 T 细胞在无暴露组、低暴露组和高暴露组患者间无显著差异($P=0.451$ 、 0.289 、 0.183 、 0.283), 高暴露组 NK 样 T 细胞较治疗前明显升高($P=0.045$), 低暴露组、高暴露组治疗后 3 个月 NK 样 T 细胞与无暴露组相比有显著差异($P=0.047$ 、 0.035)。治疗后细胞毒 T 细胞、抑制 T 细胞、调节 T 细胞三组间无显著差异($P=0.271$ 、 0.363 、 0.268)。详见表 5。

3.6 治疗后复发转移率比较

至本次随访结束, 无暴露组、低暴露组和高暴露组中共有 73 例出现复发转移, 分别是无暴露组 35 例、低暴露组 24 例、高暴露组 14 例, 经 Log-Rank 检验, 三组复发转移率有显著差异($P=0.000$)。详见表 6。

3.7 原发性肝癌患者的预后因素

将患者的年龄、性别、是否新发病例、基础肝病、病灶数目、最大直径、病理分化、Child 分级、AFP 等基线资料和暴露因素、结局状态及无瘤生存时间等, 进行 Cox 多因素回归分析, 结果见表 7。从表 7 看出, 暴露因素、年龄、是否新发病例、病灶数目、病理分化、AFP 均为影响预后的因素($P<0.05$), 其中暴露因素、是否新发病例的回归系数分别为 -0.625 、 -1.000 , 相对危险度分别为 0.521 、 0.368 , 说明暴露因素和新发病例为保护因素, 暴露(服用中药)时间愈

表 3 无暴露组、低暴露组和高暴露组患者治疗前后主症评分比较

时间	无暴露组(n=65)	低暴露组(n=56)	高暴露组(n=59)
治疗前	1.820 ± 0.079	1.770 ± 0.084	1.860 ± 0.082
治疗后 3 个月	1.190 ± 0.100*	1.200 ± 0.115*	1.070 ± 0.102*

注 治疗后与治疗前比较 , *P<0.01。

表 4 无暴露组、低暴露组和高暴露组患者治疗前后 AFP 变化 /μg·L⁻¹

时间	无暴露组(n=65)	低暴露组(n=56)	高暴露组(n=59)
治疗前	195.236 ± 91.688	198.721 ± 70.288	176.152 ± 73.006
治疗后 3 个月	37.209 ± 9.992*	17.386 ± 6.946* #	7.234 ± 1.251* #

注 治疗后与治疗前比较 , *P<0.05 ;与无暴露比较 , # P<0.05 ;与低暴露比较 , P<0.05。

表 5 无暴露组、低暴露组和高暴露组患者治疗前后 T 细胞亚群变化情况 /%

T 细胞亚群	时间	无暴露组(n=65)	低暴露组(n=56)	高暴露组(n=59)
细胞毒 T 细胞	治疗前	11.433 ± 0.782	12.897 ± 1.024	12.505 ± 0.931
	治疗后 3 个月	10.608 ± 0.786	13.209 ± 0.934	12.214 ± 1.034
抑制 T 细胞	治疗前	17.333 ± 1.379	15.660 ± 1.149	15.592 ± 0.999
	治疗后 3 个月	18.258 ± 1.566	15.522 ± 1.249	16.171 ± 1.266
NK 样 T 细胞	治疗前	5.680 ± 0.641	6.006 ± 0.809	5.772 ± 0.694
	治疗后 3 个月	4.541 ± 0.437	6.242 ± 0.996 #	7.611 ± 0.982* #
调节 T 细胞	治疗前	7.428 ± 0.384	8.313 ± 0.684	7.703 ± 0.360
	治疗后 3 个月	7.640 ± 0.486	8.672 ± 0.450	8.196 ± 0.487

注 治疗后与治疗前比较 , *P<0.05 ;与无暴露比较 , # P<0.05。

表 6 无暴露组、低暴露组和高暴露组患者治疗后复发转移率比较

队列	1 年复发转移率	2 年复发转移率
无暴露组	51.8%	68.6%
低暴露组	34.9%	57.4%
高暴露组	17.4%	33.3%

长 ,预后越好。不同暴露因素的无瘤生存曲线见图 1。

4 讨论

原发性肝癌是中国发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一 ,肝癌的治疗不仅要关注消除肿瘤本身 ,同时也须注重患者的肝功能保护 ,减少肝功能损害 [8] ,改善肿瘤微环境、增强患者的抗肿瘤免疫 ,将有助于提高总体疗效 ,延长患者生存期 [9,10]。有研究显示 [11,12] ,对于小肝癌 ,局部消融治疗与手术切除疗效相似。但消融治疗安全性高、副反应轻。在超声指导下实施精准消融可减少了对正常肝组织的损伤。局部消融治疗肝功能损害轻 ,机体恢复快 ,对新生成复发癌可行多次再治疗 [13]。本研究采用微波消融治疗原发

表 7 原发性肝癌患者的预后因素

因素	回归系数	相对危险度	95% 可信区间	P 值
暴露因素	-0.625	0.521	0.383-0.710	0.000
年龄	0.035	1.036	1.011-1.062	0.005
性别	-0.395	0.673	0.354-1.281	0.228
是否新发	-1.000	0.368	0.194-0.697	0.002
基础肝病	0.064	1.066	0.654-1.736	0.798
病灶数目	0.401	1.507	1.024-2.216	0.037
最大直径	-0.061	0.941	0.720-1.229	0.654
病理分化	0.333	1.395	1.098-1.772	0.006
child 分级	0.568	1.765	0.867-3.597	0.117
AFP	0.001	1.001	1.000-1.001	0.002

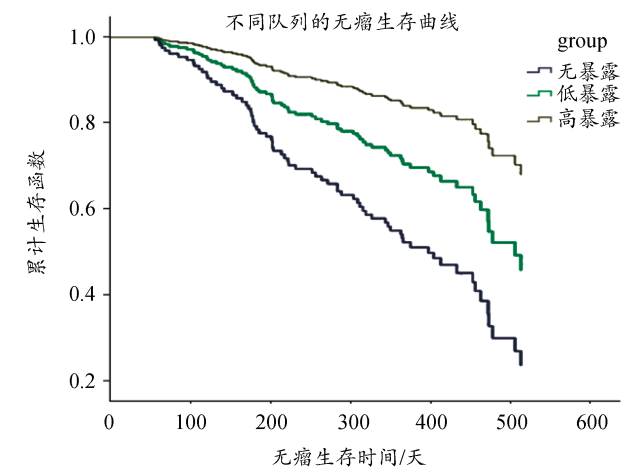


图 1 不同队列患者的无瘤生存情况

性肝癌,达到创伤小、恢复快的目的,然后再采用中医治疗,观察是否具有保护肝功能、改善微环境等作用,能否达到减少复发转移的目的。

本研究中,微波消融后,患者的细胞免疫发生了一定的变化,可能与微波消融治疗肝癌后局部免疫细胞浸润有关^[14,15]。其可能的机制为:消融后引起部分或全部肿瘤变性坏死,消除体内肿瘤免疫抑制因子来源,解除对宿主免疫抑制作用;消融治疗后,变性坏死的肿瘤细胞暴露其表面肿瘤抗原决定簇,增强了免疫原性,刺激产生特异性和非特异性抗肿瘤免疫,从而改善机体的免疫功能;微波消融加温可引起非特异性炎症反应,同样可以刺激机体免疫系统;高温热疗可以促进肿瘤组织合成一种热休克蛋白,其在细胞内形成复合物,从而被T淋巴细胞识别,产生特异性免疫反应^[16,17]。

中医药的积极参与是肝癌综合治疗的一个重要组成部分,是提高肝癌综合疗效的重要途径之一。中医药在治疗中晚期肝癌方面具有改善症状,不良反应小,少数患者血清AFP下降,肿瘤亦可缩小或带瘤较长期生存,中药参与的多模式治疗的肝癌患者有更长的生存期,发展中药为主的多模式治疗更是肝癌治疗的重要策略^[18]。本研究观察到高暴露组AFP下降更为明显,说明消融后加上中医治疗具有协同作用。

对于肝癌消融后患者,常见的主要症状有乏力、腹泻、便秘、腹胀、纳差、腰膝酸软、夜尿次频、口苦、头晕、失眠、急躁等,结合舌苔脉象归纳为以下5种常见中医证型:肝郁脾虚、脾虚湿盛、肝肾阴虚、气滞血瘀、肝胆湿热。有学者检索到339篇中医诊治原发性肝癌的文献中,肝郁脾虚、肝肾阴虚、气滞血瘀、肝胆湿热、脾虚湿盛为常见证型,共占62.8%^[19]。本研究纳入肝癌患者的中医证型符合上述分布规律,辨证论治依据充分,治疗后中医主症改善明显。

本研究发现高暴露组复发转移率较其它组较低,多因素分析认为中医治疗是保护因素,说明中医可能有减少复发转移作用。微波消融治疗虽可以定点灭活癌细胞,但达不到真正意义上的完全清除肿瘤,中医药治疗虽不能大量杀死癌细胞,但能杀灭或抑制少量癌细胞,并可以改善生活质量,从而减少复发转移,改善预后。相对于消融及免疫增强剂而言,中医药对免疫指标的影响虽然存在,但短期内尚不足以产生显著的差异,在本研究中仅发现NK样T淋巴细胞的增加。对于早中期肝癌来说,采用微波消融灭活肿瘤,创伤小,机体恢复快,可最大限度的保存有效肝组织,配合中医药治疗可进一步提高生活质量,减少复发转移,从而改善预后。本研究随访时间较短,样本量较小,有待于进一步随访并扩大样本量进行多中心研究。

参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- 2 Chen J G, Zhang S W. Liver cancer epidemic in China: past, present and future. *Semin Cancer Biol*, 2011, 21(1): 59-69.
- 3 EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 908-943.
- 4 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- 5 Dong B W, Liang P, Yu J. Microwave ablation principles and techniques. Microwave ablation treatment of solid tumors. *Springer Science+Business Media Dordrecht*, 2015: 3-13.
- 6 中华中医药学会. 中华中医药学会标准 ZYYXH/T136-156-2008: 肿瘤中医诊疗指南. 中国中医药出版社, 2008: 98-112.
- 7 Wang J B, Liang P. Traditional Chinese medicine combined with microwave ablation against hepatocellular carcinoma. microwave ablation treatment of solid tumors. *Springer Science+Business Media Dordrecht*, 2015: 161-168.
- 8 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊疗专家共识. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(3): 259-269.
- 9 Cabibbo G, Latter F, Antonucci M, et al. Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(3): 159-169.
- 10 樊嘉, 史颖弘, 高强. 小肝癌的规范化治疗路径. 中国实用外科杂志, 2011, 31(1): 36-38.
- 11 Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012, 57(4): 794-802.
- 12 Zhen W P, Xiao J L, Yao J Z, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: A retrospective comparative study. *Radiology*, 2012, 262(3): 1022-1033.
- 13 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 原发性肝癌局部消融治疗的专家共识. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(1): 70-73.
- 14 王志利, 张跃伟, 徐丹凤. 射频消融治疗肝癌后机体免疫功能变化

- 的研究进展. 当代医学, 2012, 18(14): 24-25.
- 15 Widenmeyer M, Shebzukhov Y, Haen S P, *et al.* Analysis of tumor antigen- specific T cells and antibodies in cancer patients treated with radiofrequency ablation. *Int J Cancer*, 2011, 128(11): 2653-2662.
- 16 阚晓, 潘家超, 荆燕, 等. 原发性肝癌患者微波消融治疗后外周血 T 淋巴细胞亚群的变化. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(1): 71-73.
- 17 陈爱林, 钟清华. 微波消融治疗对肝癌患者免疫功能的影响. 中国老年学杂志, 2012, 32(14): 3025-3026.
- 18 汪猛, 秦凯健, 杨梦琪, 等. 原发性肝癌的中医药诊治研究进展. 中医药导报, 2015, 21(3): 49-52.
- 19 司富春, 岳静宇, 刘紫阳. 近 30 年临床原发性肝癌中医证型和用药规律分析. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(1): 8-10.

A Cohort Study of Traditional Chinese Medicine (TCM) on Primary Liver Cancer in the Recurrence and Metastasis after Microwave Ablation

Wang Jianbin¹, Yang Yufei¹, Wu Yu¹, Han Zhiyu², Cheng Zhigang², Yu Xiaoling², Liang Ping²

(1. Department of Onology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100090, China;

2. Department of Interventional Ultrasound, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100851, China)

Abstract: This study aimed to investigate the efficacy of TCM on the recurrence and metastasis of primary liver cancer (PLC) after percutaneous microwave ablation (PMWA). From November 2011 to May 2013, patients with PLC were voluntarily received PMWA treatment, and then TCM treatment based on syndrome differentiation with traditional patent medicine. In regard to the start date of TCM treatment, the patients were classified into the high exposure group, the low exposure group and the non-exposure group. In this study, 180 patients were recruited in aggregate. The high exposure, the low exposure and the non-exposure group included 65, 56 and 59 patients, respectively. The figure of nature killer T cell (NKT) count of the high exposure group was significantly increased after TCM treatment. While the number of NKT cell count of the low- and high-exposure groups were augmented significantly three months after TCM treatment compared with the non-exposure group. The 2-year recurrence and metastasis of the three groups were 68.6%, 57.4% and 33.3% respectively. The recurrence rate of the high-exposure group was significantly decreased after TCM treatment compared with the non-exposure group. Cox multivariate regression analysis showed that TCM treatment was a protective factor in recurrence and metastasis. In conclusion, TCM treatment may improve the recurrence and metastasis of PLC after PMWA.

Keywords: Primary liver cancer, percutaneous microwave ablation, traditional Chinese medicine, recurrence and metastasis, cohort study

(责任编辑: 朱黎婷, 责任译审: 朱黎婷)