

健脾理气法治疗原发性肝癌预后的单因素及多因素分析

杨小兵 龙顺钦 吴万垠 邓 宏 潘宗奇 河文峰 周宇姝 廖桂雅

摘要 目的 探讨影响健脾理气法治疗原发性肝癌的预后因素,为健脾理气法治疗肝癌提供依据,并指导健脾理气法治疗方案的优化。**方法** 回顾性分析 2007 年 5 月—2009 年 3 月在广东省中医院接受健脾理气法治疗的 151 原发性肝癌患者的临床资料,对可能影响预后的各种因素进行单因素分析,将单因素分析中可能影响预后的指标依次引入 COX 比例风险模型进行多因素分析。**结果** 全组患者 1 年生存率为 21.85%,中位生存期为 6.80 个月,平均生存期是 8.98 个月。单因素分析显示,中医证型、就诊时症状、腹水情况、肿瘤类型、病灶比例、门脉癌栓、肝内转移、AFP 水平、总胆红素分级、白蛋白分级、肝功能分级及中国肝癌分期等对预后有影响($P < 0.05$)。多因素分析表明,中医证型、腹水情况、肿瘤类型、门脉癌栓、甲胎蛋白(AFP)水平、肝功能分级及中国肝癌分期为影响肝癌预后的独立因素($P < 0.05$)。**结论** 健脾理气法治疗肝癌的预后是由多种因素决定的,其中中医证型、腹水情况、肿瘤类型、门脉癌栓、AFP 水平、肝功能分级及中国肝癌分期是影响其预后的主要因素。

关键词 原发性肝癌;健脾理气法;预后分析

Treating Primary Liver Cancer Patients by Pi-strengthening and Qi-regulating Method: Univariate and Multivariate Analyses of Their Prognoses YANG Xiao-bing, LONG Shun-qin, WU Wan-yin, DENG Hong, PAN Zong-qi, HE Wen-feng, ZHOU Yu-shu, and LIAO Gui-ya *Oncology Department, Second Clinical College, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120), China*

ABSTRACT Objective To evaluate the prognostic factors in treating primary liver cancer (PLC) patients by Pi-strengthening and qi-regulating method (PSQRM), thus providing evidence and optimizing Pi-strengthening and qi-regulating program. **Methods** Clinical data of 151 PLC patients treated by PSQRM at Oncology Department, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2007 to March 2009 were retrospectively analyzed. The univariate analysis was determined to analyze possible prognostic factors. Selected key factors were introduced into the COX proportional hazard model, and multivariate analysis was carried out. **Results** The 1-year survival rate was 21.85%, the median survival time was 6.80 months, and the mean survival time was 8.98 months. The univariate analysis showed that Chinese medicine (CM) syndrome types, clinical symptoms at the initial diagnosis, ascites, tumor types, ratios of foci, portal vein tumor thrombus, intrahepatic metastasis, α -fetoprotein (AFP) levels, total bilirubin classification, albumin classification, Child-Pugh classification, and domestic staging of liver cancer were significant prognostic factors ($P < 0.05$). The statistic data of multivariate analysis indicated that CM syndrome types, ascites, tumor types, portal vein tumor thrombus, AFP levels, Child-Pugh classification, and domestic staging of liver cancer were independent factors influencing prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The prognosis of PLC treated with PSQRM is determined by multiple factors including CM syndrome types, ascites, tumor types, portal vein tumor thrombus, AFP levels, Child-Pugh classification, and domestic staging of liver cancer.

基金项目:吴阶平医学基金会资助项目(No. 320. 6700. 1124)

作者单位:广州中医药大学第二临床医学院肿瘤科(广州 510120)

通讯作者:吴万垠, Tel: 020-81499399 转 8642, E-mail: wwanyn@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 02. 0162

KEYWORDS primary liver cancer; Pi-strengthening and qi-regulating method; prognostic analysis

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的发病率在世界范围内排第 5 位,其病死率居第 2 位^[1]。PLC 发现时多为晚期,大部分患者失去手术机会,治疗上以局部治疗、靶向治疗或对症支持治疗为主,在中国,大部分患者接受中医药治疗^[2]。中医药在缓解症状、改善生活质量及延长生存期等方面有一定的作用,中医药治疗 PLC 最常用的治法是健脾理气法^[3]。笔者通过对广东省中医院接受健脾理气法治疗的 PLC 病例进行回顾性分析,以期发现影响健脾理气法治疗 PLC 的预后因素,为 PLC 的中医药治疗及预后判断提供依据,并指导健脾理气法治疗方案的优化。

资料与方法

1 诊断标准 PLC 诊断标准参照《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[4]。中医辨证分型标准参照《肿瘤科专病中医临床诊治》^[5]分为 5 型:(1)脾虚肝郁证:两胁胀痛,暖气纳呆,泛吐酸水,舌淡苔薄白,脉弦;(2)气滞血瘀证:右胁下积块,按之则硬,胀痛或刺痛,窜及两胁,舌质紫黯或有瘀斑,苔薄白,脉弦或涩;(3)湿热蕴结证:右胁下积块,增大较快,发热,口苦口干,或面目黄如橘子色,小便短赤,大便干或溏,舌红苔黄腻,脉弦滑数;(4)湿瘀互结证:右胁下积块,质硬,腹痛且胀,按之如囊裹水,小便少,或面目黄而晦黯,舌质黯淡,苔白腻滑,脉沉濡;(5)肝肾阴虚证:右胁下积块疼痛,低热或午后潮热,五心烦热,或手足心热,口干喜饮,舌红少苔,脉弦细数。

2 纳入标准及排除标准 纳入标准:临床或病理证实为 PLC;年龄 18~85 岁;美国东部协作组体能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale, ECOG-PS) 0~3 分;肝、肾、心功能正常者;同意参加本研究并签署知情同意书,能够随访者。排除标准:合并活动性结核及严重感染性疾病者;有活动性的重复癌者;患严重心脑血管疾病或精神障碍性疾病的患者。

3 一般资料 收集 2007 年 5 月—2009 年 3 月于广东省中医院肿瘤科接受健脾理气法治疗的 PLC 病例 151 例,其中男 127 例(84.1%),女 24 例(15.9%),男:女比例为 5.3:1。年龄 27~81 岁,中位年龄为 56 岁。参照中国抗癌协会肝癌专业委员会 2001 年修订肝癌分期标准^[6]:Ⅰa 期 15 例,Ⅰb 期 20 例,Ⅱa 期 14 例,Ⅱb 期 33 例,Ⅲa 期 61 例,Ⅲb 期 8 例。

4 治疗方法 患者接受单纯中医药汤剂治疗或中西医结合治疗。单纯中医药中药汤剂采用健脾理气方加减,健脾理气方组成:太子参 30 g 白术 10 g 茯苓 15 g 八月扎 30 g 甘草 6 g 白花蛇舌草 30 g 法半夏 10 g 山楂 15 g 神曲 15 g 陈皮 6 g 麦芽 15 g 谷芽 15 g 枳壳 6 g;以上药物加水 1000 mL,煎煮成 300 mL(分 2 次温服),早晚各 1 次。气滞血瘀证者,加用柴胡 15 g,莪术 15 g 以活血理气化瘀;湿瘀互结证者,加用藿香 15 g,佩兰 15 g 以化湿,莪术 15 g 活血化瘀;湿热蕴结证者,加用黄芩 15 g,茵陈 15 g 等以清热化湿;肝肾阴虚证者,加用枸杞子 15 g,女贞子 15 g 以滋补肝肾。中西医结合治疗是在中医治疗基础上根据肿瘤及肝功情况选择经导管动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)、注射用三氧化二砷或索拉非尼等治疗,其中接受单纯中医药治疗 81 例, TACE 治疗者 53 例, RFA 者 3 例,注射用三氧化二砷 49 例,索拉非尼 5 例,部分患者行 TACE 后接受注射用三氧化二砷或索拉非尼治疗。

5 观察指标 观察患者中医证型、就诊时症状(是否合并上腹痛或腹胀)、腹水情况(根据腹水 B 超情况分为少量、中量及大量。少量:腹水出现于肝肾间隙、盆腔及肝右前上间隙;中量:除上述部位外,于胆囊床、膀胱周围、网膜囊及脾周围均可见无回声区;大量:于肝脾周围、盆腔、肠襻周围均可见无回声区,并可见肠系膜、肠管在无回声区漂动)、肿瘤类型(巨块型、弥漫型、结节型、混合型)、病灶比例(以 50% 为界)、门脉癌栓(无、分支、主干)、肝内转移(是否合并肝内转移)、甲胎蛋白(AFP)水平(以 400 μg/mL 为界)、总胆红素分级(<34 mmol/L、34~51 mmol/L、>51 mmol/L)、白蛋白分级(>35 g/L、28~35 g/L、<28 g/L)、肝功能分级(参照 Child-Pugh 分级^[7])及中国肝癌分期^[8]等。

6 随访方法 2008 年 1 月—2010 年 3 月采用回院复查、院内住院资料查询或电话随访等方式进行随访。若患者家属忘记具体死亡时间,只记月份,以当月 15 日为事件发生时间;若患者家属拒绝回答,该病例予以剔除。末次随访时间为 2010 年 3 月 11 日,中位随访时间为 19.0 个月。

7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件,用 Kaplan-Meier 进行生存率分析,进行时序检验(Log-

rank test) 进行组间生存率的单因素比较, 检验各个临床因素对预后的影响; 采用 COX 比例风险模型多因素分析筛选出预后相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 生存率及中位生存时间 全组患者 0.5 年及 1 年生存率分别为 35.76% 及 21.85%, 中位生存期为 6.80 个月, 平均生存期是 8.98 个月。

2 影响健脾理气法治疗 PLC 预后的单因素分析 (表 1) 中医证型、就诊时症状、腹水情况、肿瘤类型、病灶比例、门脉癌栓、肝内转移、AFP 水平、总胆红素分级、白蛋白分级、肝功能分级及中国肝癌分期等对预后有影响 ($P < 0.05$)。

3 影响健脾理气法治疗 PLC 预后的多因素分析 (表 2) 中医证型、腹水情况、肿瘤类型、门脉癌栓、AFP 水平、肝功能分级及中国肝癌分期为影响肝癌预后的独立因素 ($P < 0.05$), 而就诊时症状、病灶比例、肝内转移、总胆红素分级及白蛋白分级差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

健脾理气治法取自“养正积自除”之意, 理论源自于李东垣的《脾胃论》, 于尔辛^[9] 对此进行了全面研究, 认为对于晚期肝癌患者, 健脾理气治法效果更优, 在临床被广泛应用。广东省中医院吴万垠^[10] 结合肝癌发生的病因病机, 遵循辨病、辨证及对症的指导思想, 结合现代药理学特点, 拟定了健脾理气方。健脾理气方以四君子汤为底方, 四君子汤健脾益气, 顾护胃气, 坚实中土, 滋养后天之本, 针对肝郁病机, 辅以麦芽、枳壳、陈皮疏肝健脾理气, 肝气乘脾, 脾气亏虚, 肝癌患者大部分出现纳差等症状, 故予山楂、神曲、谷芽健脾消食, 八月札以活血理气, 白花蛇舌草清热解毒、散结抑瘤, 法半夏消痞散结。诸药合参, 以顾护后天之本为主, 结合辨病辨证对症治疗的整体理念, 根据肝郁脾虚病因, 加用疏肝理气及抑瘤之品, 以达疏肝理气、化瘀抑瘤之效。针对肝癌的各种证型均有相应的药物进行干预, 如气滞血瘀证者, 八月札、山楂以活血理气化瘀; 湿瘀互结证者, 茯苓、白术健脾化湿, 山楂消食活血化瘀; 湿热蕴结证者, 茯苓、白术健脾化湿, 白花蛇舌草清热解毒; 肝肾阴虚证者, 改党参为太子参以益气养阴。因此, 健脾理气方经加减后可用于临床各种证型肝癌患者。本研究通过对影响健脾理气法治疗肝癌的

表 1 影响健脾理气法治疗 PLC 预后的单因素分析结果

变量	例数	中位生存期(月)	95%CI	P 值
中医证型				
肝郁脾虚	52	14.77	10.22 - 19.32	1.48 E - 14
气滞血瘀	14	6.13	2.19 - 10.08	
湿热蕴结	13	5.27	2.43 - 8.11	
湿瘀互结	65	4.77	2.57 - 6.97	
肝肾阴虚	7	0.80	0.44 - 1.16	
就诊时症状				
无	100	13.30	9.44 - 17.16	0.040
有	51	5.27	3.14 - 7.39	
腹水情况				
无	95	11.03	6.23 - 15.84	3.84 E - 4
少量	49	3.53	4.54 - 8.59	
中量	6	3.57	1.20 - 8.47	
大量	1	1.40	0.50 - 1.90	
肿瘤类型				
巨块型	60	3.53	2.69 - 4.38	2.28 E - 5
弥漫型	7	3.50	1.92 - 5.08	
结节型	82	12.43	8.75 - 16.11	
混合型	2	8.10	5.46 - 10.4	
病灶比例				
≤50%	82	12.43	9.39 - 15.47	3.3 E - 7
>50%	69	2.90	1.73 - 4.08	
门脉癌栓				
无	109	9.10	4.94 - 13.26	0.042
分支	11	8.10	3.96 - 12.6	
主干	31	3.50	0.62 - 6.38	
肝内转移				
无	96	12.13	8.18 - 16.09	0.010
有	55	3.57	1.56 - 5.58	
AFP 水平(μg/mL)				
<400	77	15.47	8.80 - 22.13	0.001
≥400	74	4.77	2.05 - 7.49	
总胆红素分级(mmol/L)				
<34	109	8.10	3.93 - 12.27	0.002
34 ~ 51	19	6.23	4.90 - 7.57	
>51	23	2.63	1.12 - 4.15	
白蛋白分级				
>35 g/L	69	13.30	6.09 - 20.51	2.66 E - 7
28 ~ 35 g/L	58	5.47	2.45 - 8.49	
<28 g/L	24	2.10	0.90 - 3.30	
肝功能分级				
Child-Pugh A	107	10.80	5.77 - 15.83	7.2 E - 5
Child-Pugh B	36	3.53	2.10 - 6.91	
Child-Pugh C	8	1.57	1.12 - 3.97	
中国肝癌分期				
I a	15	17.67	13.73 - 21.60	2.76 E - 6
I b	20	17.90	11.60 - 24.20	
II a	14	13.30	10.04 - 16.56	
II b	33	3.60	1.26 - 5.94	
III a	61	4.73	2.51 - 6.96	
III b	8	1.57	1.20 - 3.97	

表 2 影响健脾理气法治疗 PLC 预后的多因素分析结果

变量	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI
就诊时症状	-0.543	0.753	0.521	1	0.470	0.581	0.133 - 2.539
中医证型	0.576	0.221	6.777	1	0.009	1.779	1.153 - 2.745
腹水情况	0.927	0.327	8.015	1	0.005	2.527	1.330 - 4.801
肿瘤类型	-0.663	0.280	5.617	1	0.018	0.515	0.298 - 0.892
病灶比例	0.499	0.593	0.707	1	0.400	1.647	0.515 - 5.271
门脉癌栓	0.755	0.288	6.860	1	0.009	2.129	1.209 - 3.746
肝内转移	0.575	0.441	1.702	1	0.192	1.777	0.749 - 4.213
AFP 水平	0.843	0.412	4.198	1	0.040	2.324	1.037 - 5.205
总胆红素分级	-0.595	0.345	2.974	1	0.085	0.552	0.280 - 1.085
白蛋白分级	0.536	0.527	1.031	1	0.310	1.709	0.608 - 4.804
中国肝癌分期	-0.961	0.255	14.187	1	0.000	0.383	0.232 - 0.631
肝功能分级	2.423	0.846	8.204	1	0.004	11.282	2.149 - 59.222

预后因素进行单因素及多因素分析,可以更全面地估计患者的情况及判断预后,为健脾理气法治疗肝癌提供依据,并根据相关预后因素优化治疗方案。

本文单因素分析发现,中医证型、就诊时症状、腹水情况、肿瘤类型、病灶比例、门脉癌栓、肝内转移、AFP 水平、总胆红素分级、白蛋白分级、肝功能分级及中国肝癌分期等因素对预后有影响;多因素分析示中医证型、腹水情况、肿瘤类型、门脉癌栓、AFP 水平、肝功能分级及中国肝癌分期是影响其预后的主要因素。研究结果与文献报道^[11,12]相似,对不能手术的患者,肝功能分级、肿瘤类型及门脉癌栓是预后的重要影响因素。宋飞翔等^[11]对接受中医药治疗的患者进行分析,单因素分析示治疗有意义的预后因素为临床分期、肿瘤大小、静脉癌栓、肝功能 Child-Pugh 分级、治疗方式、介入方式、莪术油介入、化疗介入、介入次数和中药剂数;多因素分析对生存有显著意义的预后因素为肿瘤大小,肝功能 Child-Pugh 分级为预后危险因素。商春雨等^[12]对 120 例接受 TACE 治疗的肝癌患者进行单因素分析与预后有关的有治疗次数、肿瘤类型、门脉癌栓、碘油沉积类型、肿瘤缩小率、肝癌分期(BCLC);多因素分析与预后相关的有显著意义的因素变量为治疗次数、肿瘤类型、门脉癌栓、肿瘤缩小率。保志军等^[13]对不能手术的中晚期肝癌患者进行多因素分析发现,肿瘤直径、治疗后直径差值、介入治疗次数、门静脉主干癌栓、家庭人均收入和生活质量改善等影响患者预后。对于能手术的患者,门脉癌栓仍是影响预后的重要因素。对于能接受手术治疗的患者,门脉癌栓是影响预后的独立因素^[14]。黄金球等^[15]对接受根治性手术切除的 145 例原发性肝癌进行分析,单因素分析显示:年龄、肿瘤包膜形成、肿瘤包膜浸润、门脉癌栓、微血管浸润、肿瘤直径和肿瘤早期复发对预后有影响;多因素分析表明:肿瘤早期复发、门脉癌栓、微血管

浸润为影响肝癌预后的独立因素。

因此,影响健脾理气法治疗肝癌预后的主要因素是中医证型、腹水情况、肿瘤类型、门脉癌栓、AFP 水平、肝功能分级及中国肝癌分期;目前西医发现肿瘤类型、门脉癌栓、微血管浸润、肝功能及介入治疗次数等是影响预后的重要因素,与本研究结果相似,但本研究未发现微血管浸润、介入治疗次数与预后相关,主要是接受中医药治疗的患者已不适合行手术治疗,微血管浸润是术后病理诊断,未进行手术治疗者不能判断是否有微血管浸润,因此未将其纳入观察;介入治疗对预后没影响的可能原因是与本组患者接受 TACE 治疗的例数偏少(约为 1/3)有关。同时本研究发现中医证型、腹水情况也与预后密切相关。其中出现腹水、肝功能差的患者中医健脾理气法治疗效果亦不理想,结合中医“既病防变”的治未病思想,笔者思考在患者尚未出现腹水、门脉癌栓及肝功能异常时,在健脾理气法的基础上,结合“辨证、辨病及对症”的指导思想,对健脾理气方进行优化,如提前加用猪苓、泽泻等利水消肿延缓腹水生成,加用莪术、田七等活血类药物防治门脉癌栓,加用五味子、枸杞子及何首乌等现代药理学认为有护肝作用的药物,可能会得到更好的治疗效果,值得进一步研究及在临床上进行尝试;此外,由于中国肝癌患者大部分合并乙肝病史,肝癌术后抗病毒治疗能降低肝癌复发^[16],对于合并乙肝的患者也可尝试加用板蓝根、大青叶等具有抗病毒作用的中药。

综上,健脾理气法治疗肝癌的预后是由多种因素决定的,根据本研究的结果在临床实践中可以优化健脾理气法治疗方案。日后研究可进一步加大样本量并比较健脾理气法与单纯西医治疗对肝癌预后的影响。

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] 周岱翰. 中医肿瘤学临床研究现状与评析[J]. 新中医, 2006, 38(6): 4-6.
- [3] 刘鲁明主编. 肝癌中西医结合治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 139-155, 165, 179, 183, 194-195, 205-208, 254-265, 279, 302, 312, 323-330.
- [4] 中华医学会主编. 临床诊疗指南肿瘤分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 322-323.
- [5] 刘伟胜主编. 肿瘤科专病中医临床诊治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 237-238.
- [6] 中国抗癌协会主编. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 450.
- [7] 汤钊猷主编. 汤钊猷临床肝癌学[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2001: 2-3.
- [8] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 肝脏, 2004, 9(Suppl): 67-68.
- [9] 于尔辛. 肝癌的健脾理气方治疗[J]. 中国肿瘤, 2000, 9(8): 344.
- [10] 杨小兵, 龙顺钦, 吴万垠, 等. 原发性肝癌中医证型分布及生存期差异研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(7): 911-914.
- [11] 宋飞翔, 程剑华. 中医药综合治疗原发性肝癌的疗效及影响生存因素的 Cox 模型分析[J]. 亚太传统医药, 2008, 4(11): 54-57.
- [12] 商春雨, 苏洪英, 刘静, 等. 原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术(TACE) 预后多因素分析[J]. 现代肿瘤学, 2011, 19(12): 2466-2469.
- [13] 保志军, 竺越, 于晓峰, 等. 中晚期原发性肝癌预后因素的 Cox 回归分析[J]. 肝脏, 2000, 5(3): 142-145.
- [14] The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients[J]. Hepatology, 1998, 28(3): 751-755.
- [15] 黄金球, 彭民浩, 邹全庆, 等. 原发性肝癌切除术后预后因素的 Cox 模型分析[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(2): 137-139.
- [16] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on post-operative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (29): 3647-3655.

(收稿: 2013-05-07 修回: 2013-12-01)

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

近日, 中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、《Chinese Journal of Integrative Medicine》的热点文章信息, 同时发布中西医结合行业的相关新闻, 欢迎广大读者订阅。

