

槐耳颗粒对原发性肝癌患者术后长期生存的影响

阎涛 毕新宇 方仪 周健国 赵建军 黄振 周海涛 李聪 李原 赵平 蔡建强

【摘要】 目的 观察槐耳颗粒对原发性肝癌术后复发转移的影响。方法 回顾性分析 2002 年 1 月至 2006 年 1 月我院外科治疗的 175 例原发性肝癌患者的临床资料。根据术后是否应用槐耳颗粒分为治疗组(A 组, 87 例, 术后加用槐耳颗粒, 60 g/d, 服用时间大于 6 个月)和对照组(B 组, 88 例, 术后未服用槐耳颗粒)。结果 全组术后 1、3、5 年总生存率分别为 91.9%、73.9%、56.0%。1、3、5 年无复发生存率分别为 68.1%、48.4%、40.2%。其中治疗组患者 1、3、5 年总生存率分别为 91.8%、79.3%、65.2%, 显著高于对照组的 92.0%、68.3%、46.6% ($P=0.038$)。另外, 治疗组患者复发后 1、3、5 年带瘤生存率为 78.6%、46.9%、38.2%, 也明显高于对照组的 69.0%、16.8%、12.6% ($P=0.040$)。COX 多因素生存分析显示: 术后是否服用槐耳颗粒、是否合并肝炎以及肝硬化程度和脉管瘤栓是影响肝癌患者术后总生存率的独立因素 ($P<0.05$); 围手术期输血以及肿瘤组织学分级是影响无复发生存率的独立因素; 术后是否服用槐耳颗粒以及病理类型是影响带瘤生存率的独立因素。**结论** 原发性肝癌根治术后辅助槐耳颗粒治疗可降低肝癌术后复发率, 延长复发后生存时间, 从而提高原发性肝癌患者的总生存率。

【关键词】 原发性肝癌; 槐耳颗粒; 转移复发

Adjuvant huaier on long-term survivals after curative hepatectomy for primary liver cancer YAN Tao, BI Xin-yu, FANG Yi, ZHOU Jian-guo, ZHAO Jian-jun, HUANG Zhen, ZHOU Hai-tao, LI Cong, LI Yuan, ZHAO Ping, CAI Jian-qiang. Department of Abdominal Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100021, P. R. China

Corresponding author: CAI Jian-qiang, Email: blizzardyt@163.com

【Abstract】 **Objective** To study the effects of adjuvant Huaier on long-term survivals after curative partial hepatectomy for primary liver cancer. **Methods** 175 patients with primary liver cancer who received curative partial hepatectomy from January 2002 to January 2006 were divided into two groups: the treatment group (group A, $n=87$) and the control group (group B, $n=88$). Group A was treated with Huaier (60 g per day for 6 months) after the operation while group B received no Huaier treatment. **Results** The overall 1-, 3- and 5-year survival rates and disease-free survival rates were 91.9%, 73.9%, and 56.0% and 68.1%, 48.4% and 40.2%, respectively. The overall 1-, 3- and 5-year survival rates in group A were significantly higher than group B (91.8%, 79.3%, 65.2% vs 92.0%, 68.3%, 46.6%, $P=0.038$). In addition, the 1-, 3- and 5-year survival rates after tumor recurrence in group A was also significantly higher than group B (78.6%, 46.9%, 38.2% vs 69.0%, 16.8%, 12.6%, $P=0.040$). Multivariate analysis showed that the use of Huaier, hepatitis infection, severity of cirrhosis, vascular cancer thrombus were the most important prognostic factors for overall long-term survival ($P<0.05$). Blood transfusion and histological grade were independent risk factors for disease free survival. The use of Huaier and the clinicopathological type were significantly co-related to the survival from recurrence/metastasis to death. **Conclusion** The use of Huaier improved disease free survival and the survival from recurrence or metastasis for patients with primary liver cancer following curative hepatectomy.

【Key words】 Primary liver cancer; Huaier; Recurrence; Metastasis

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC, 简称肝癌)为全球第五大常见恶性肿瘤, 每年约有 50 万肝

癌新发患者^[1], 病死率位居恶性肿瘤死亡率的第三位。我国肝癌的死亡率居恶性肿瘤死亡率的第 2 位^[2], 占全世界肝癌死亡人数的 45%。近年来, 随着外科技术及围手术期处理的不断完善, 肝癌术后近期疗效虽有明显提高, 但复发率仍然很高。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2012.02.006

作者单位: 100021 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院腹部外科

通信作者: 蔡建强, 电子信箱: blizzardyt@163.com

Ochiai 等^[3]报道肝癌术后 2 年内复发率约为 70%，吴孟超等^[4]报道术后 3 年复发率高达 57%~81%。虽然广大学者在预防肝癌术后复发转移方面做了大量的研究，但目前尚无被广泛认可的预防术后复发转移的有效措施。多项基础实验表明槐耳颗粒可通过增强机体免疫力、抑制由血管内皮生长因子(VEGF)诱导新生血管重建以及抑制肝硬化形成等多重功效抑制肝癌肿瘤细胞的生长^[5]。我们以往的小样本研究也提示槐耳颗粒具有预防肝癌术后复发转移的作用。本文拟通过回顾性分析 175 例原发性肝癌患者的临床资料，进一步探讨术后应用槐耳颗粒对原发性肝癌预后的影响。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2002 年 1 月至 2006 年 1 月手术治疗的原发性肝癌患者,共计 190 例。其中 15 例失随访,将随访资料完整的 175 例患者依据术后是否使用槐耳颗粒分为治疗组(A 组,87 例)和对照组(B 组,88 例)。两组一般情况相似,统计学无显著差异(表 1)。

2. 治疗方法:A 组患者在术后 1 周开始口服槐耳颗粒 20 g/次,3 次/d,服用时间大于 6 个月。B 组患者术后未服用槐耳颗粒。

3. 统计学处理:采用 SPSS 13.0 for windows 统计软件分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料采用 *t* 检验。总生存率、无瘤生存率计算采用 Kaplan-Meier 法,单因素分析采用 log-rank 检验组间差异;多因素分析采用 COX 比例风险模型。以双尾 $\alpha < 0.05$ 为统计学差异显著性指标。

结 果

本组 175 例原发性肝癌患者术后 1、3、5 年生存率分别为 91.9%、73.9%、56.0%。1、3、5 年无复发生存率分别为 68.1%、48.4%、40.2%。其中 A 组患者 1、3、5 年总生存率为 91.8%、79.3%、65.2%;B 组分别为 92.0%、68.3%、46.6%($P = 0.038$)。A 组患者 1、3、5 年无复发生存率为 67.5%、49.2%、42.5%;B 组分别为 68.8%、47.5%、37.8%,A 组和 B 组患者中位复发时间分别为 11 个月和 8 个月($P = 0.652$)。A 组患者复发后 1、3、5 年带瘤生存率为 78.6%、46.9%、38.2%;B 组分别为 69.0%、16.8%、12.6%($P = 0.040$)。

单因素生存分析显示,术后服用槐耳颗粒、肝炎与否、肝硬化程度、围手术期输血、脉管瘤栓与肝癌

患者术后总生存率相关。术后服用槐耳颗粒可提高肝癌患者术后总生存率($P = 0.038$)以及复发后带瘤生存率($P = 0.040$)。COX 多因素生存分析显示(表 2):术后服用槐耳颗粒、肝炎与否、肝硬化程度以及脉管瘤栓是影响肝癌患者术后总生存率的独立因素($P < 0.05$);围手术期输血以及肿瘤组织学分级是影响术后无复发生存率的独立因素(表 3);术后服用槐耳颗粒以及病理类型是影响复发后带瘤生存率的独立因素(表 4)。

表 1 175 例原发性肝癌患者一般情况

指 标	槐耳颗粒组 (n=87)	非槐耳颗粒组 (n=88)	P 值
平均年龄(岁)	55	56	0.785
性别			0.628
男性	75	78	
女性	12	10	
肝炎病毒感染			0.098
有	73	81	
无	14	7	
肝硬化程度	70	75	0.220
中度以下	33	43	
中度及以上	37	32	
肿瘤平均大小(cm)	4.91±2.31	5.32±2.66	0.321
脉管瘤栓			0.790
有	6	7	
无	81	81	
组织学分级			0.480
1 级	14	19	
2 级	49	42	
3 级	24	27	
Child-Pugh 分级			0.472
A 级	85	88	
B 级	2	0	
TNM 分期			0.792
I 期	73	69	
II 期	11	16	
III 期	2	2	
IV 期	1	1	
病理类型			0.298
肝细胞肝癌	82	78	
胆管细胞癌	4	6	
混合性肝癌	1	4	
平均输血量(ml)	268.67±387.73	320.27±362.22	0.072
肝门阻断时间(min)	2.89±8.36	2.76±6.87	0.912
复发后辅助介入治疗	16	21	0.620
复发后辅助其他方法	30	32	

注:除特别注明者外,表中所列数据单位均为例数

表 2 影响肝癌术后总生存率的 COX 多因素分析

变 量	回归系数 (B)	标准误 (SE)	P 值	相对危险度 Exp(B)
服用槐耳颗粒	1.110	0.450	0.032	2.875
肝炎有无	-1.310	0.359	0.000	0.270
肝硬化程度	0.943	0.312	0.003	2.567
围手术期输血	0.458	0.287	0.111	1.581
脉管瘤栓	1.006	0.437	0.021	2.733

表 3 影响肝癌术后无复发生存率的 COX 多因素分析

变 量	回归系数 (B)	标准误 (SE)	P 值	相对危险度 Exp(B)
围手术期输血	0.581	0.224	0.009	1.787
组织学分级	0.471	0.181	0.009	1.601
脉管瘤栓	0.391	0.380	0.304	1.478

表 4 影响肝癌术后带瘤生存率的 COX 多因素分析

变 量	回归系数 (B)	标准误 (SE)	P 值	相对危险度 Exp(B)
服用槐耳颗粒	0.516	0.292	0.047	1.675
肝炎有无	-0.610	0.358	0.088	0.544
病理类型	0.531	0.306	0.042	1.719

讨 论

近年来肝癌外科技术不断改进,多元化的肝癌治疗模式不断创新,肝癌疗效得到稳步提高,但其远期生存率仍无明显改善。有报道肝癌术后复发率高达 40%~60%,5 年生存率只有 30.6%~45.7%^[6]。因此,术后综合治疗是降低肿瘤复发,提高远期生存率的必经途径^[7]。多项基础研究表明^[5,8-9]:槐耳颗粒可以通过增强机体免疫力、抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导新生血管重建以及抑制肝硬化形成等多重功效抑制肿瘤细胞的生长^[5],从而抑制肝癌术后复发以及控制复发后肿瘤增长,因此可能提高肝癌患者术后的生存率及生存质量。

1. 根治术后服用槐耳颗粒对原发性肝癌术后复发转移的影响:我院肝癌患者根治术后口服槐耳颗粒组 1、3、5 年无复发生存率为 67.5%、49.2%、42.5%;对照组为 68.8%、47.5%、37.8%。A 组和 B 组患者中位复发时间分别为 11 个月和 8 个月。生存曲线显示(图 1),两组患者术后 3 年内无复发生存率基本相同,但 3 年后治疗组与对照组相比,无复发生存率优势逐渐明显。提示术后服用槐耳颗粒有预防肿瘤复发转移的趋势。统计学分析显示两组无显著差异,可能与样本量较少,随访时间不够有关。

肝癌术后复发转移率高达 40%~60%,术后 2 年为复发高峰期,故有效控制根治切除术后微小转移灶是降低复发转移率和延长生存期的重要环节。既往研究显示槐耳颗粒可通过增强机体免疫功能以及预防和抑制肝硬化形成而减少肝癌复发转移。

多组研究表明 T 细胞为主的细胞免疫功能失调与肿瘤的发生发展密切相关,测定 T 细胞亚群 CD4、CD8 可作为 T 细胞免疫功能的一个客观指标和参数^[10]。我们既往的研究表明,服用槐耳颗粒 6 个月后 CD4/CD8 比值明显增加,提示槐耳颗粒具

有增强患者细胞免疫功能的作用^[8]。另有研究证实辅助性 T 细胞 Th1 可通过分泌细胞 IFN- γ 、IL-2 和 TNF- β 等细胞因子抑制肿瘤细胞生长,而辅助性 T 细胞 Th2 却与 Th1 作用相反,不利于抗肿瘤免疫。王晓伟等报道肝癌患者肿瘤切除后口服槐耳颗粒 1 个月可使 Th1/Th2 偏向 Th1 状态,从而达到控制肿瘤的目的^[11]。

肝癌合并肝硬化的发病率高达 50%~85%,肝硬化对肝癌形成具有促进作用^[12]。国际肝癌协作组对 143 例术后存活 5 年以上患者进行研究发现:合并中度以上肝硬化的患者 58% 术后仍死于肝癌,而无肝硬化或轻度肝硬化患者则仅有 7% 死于肝癌^[13]。陈莉等通过复制小鼠肝硬化-肝癌形成过程模型发现:槐耳具有较强的抑制肝硬化和肝癌的作用,且疗效与疗程呈密切相关^[14]。

2. 根治术后服用槐耳颗粒对复发后带瘤生存率的影响:本文两组患者在复发后辅助治疗方式方面并无差异(表 1, $P=0.620$),但治疗组患者复发后 5 年带瘤生存率明显优于对照组(38.2% 比 12.6%) (图 2)。多因素分析表明术后服用槐耳颗粒是影响带瘤生存率的独立因素($P=0.047$),提示槐耳颗粒可能抑制肿瘤细胞生长,从而延长复发后患者的生存时间。

基础实验研究亦为以上结论提供了理论依据。有报道槐耳颗粒能调控基因表达和细胞周期从而促进肿瘤细胞凋亡,并且凋亡率与药物浓度和作用时间呈正比^[15]。众所周知,Bcl-2 家族在细胞凋亡信号转导途径中发挥重要的作用,其中 Bax 和 Bcl-2 分别是 Bcl-2 家族中最具有代表性的促进凋亡和抑制凋亡基因^[16-17]。槐耳可通过下调肝癌细胞株 Bcl-2 基因表达以及上调 Bax 基因表达诱导肝癌细胞株凋亡^[18]。

VEGF 是目前已知作用最强的促进血管内皮生长的细胞因子,可诱导肿瘤血管形成,增加血管通透性,促进肿瘤侵袭转移。多组研究证明槐耳颗粒可下调肝癌患者血清 VEGF 的表达,抑制肝癌复发转移^[8-9]。在既往的研究中,我们曾采用 ELISA 的方法检测肝癌患者入院后、术后 10 d、术后 6 个月血清中 VEGF 的表达。结果显示加用槐耳颗粒的患者术后 6 个月血清 VEGF 值明显低于对照组($P<0.05$),而且其复发转移率也明显降低($P<0.05$)。

另外,郑有合等^[19]的研究表明槐耳颗粒还可通过下调耐药基因 MDR-1 表达,而逆转肝癌细胞株耐药。

3. 根治术后服用槐耳颗粒对总生存率的影响: COX 分析表明术后服用槐耳颗粒是影响总生存率的独立因素($P=0.032$)。根治术后治疗组患者 1、3、5 年总生存率分别为 91.8%、79.3%、65.2%;而对照组结果则分别为 92.0%、68.3%、46.6%,两者差异有统计学意义($P=0.038$),并且随着随访时间的延长,两者生存曲线明显分离(图 3)。槐耳颗粒的这一作用可能是通过抑制肝癌复发转移以及延缓复发后肿瘤进展来实现的。

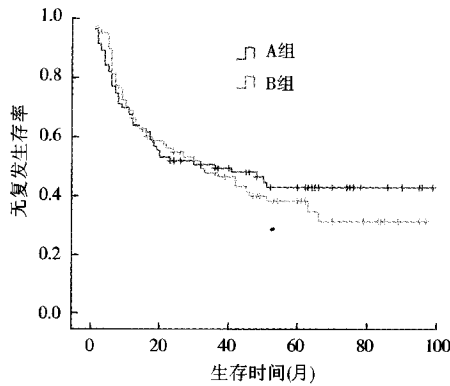


图 1 槐耳颗粒对肝癌术后无复发生存率的影响

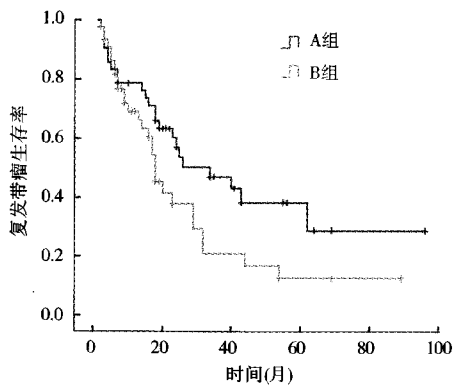


图 2 槐耳颗粒对肝癌术后复发患者带瘤生存率的影响

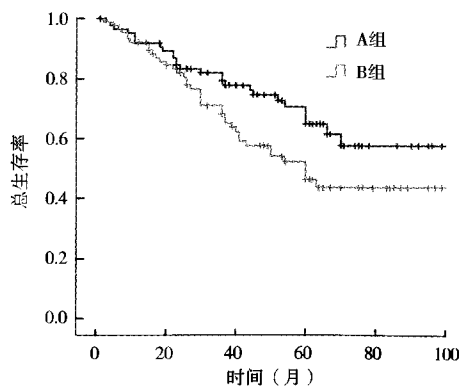


图 3 槐耳颗粒对肝癌术后总生存率的影响

总之,槐耳颗粒具有提高机体抗肿瘤免疫、诱导肿瘤细胞凋亡、逆转耐药、抑制血管生成、改善肝硬化等多重功效。原发性肝癌患者术后口服槐耳颗粒可降低肝癌术后复发率,延长复发后生存时间,从而提高肝癌患者的总生存率。以后的研究如能扩大入组病例数以及进行前瞻性随机对照研究,以上结论将会得到更进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, et al. Evolution of prognostic factors in hepatocellular carcinoma in Japan[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010,31:407-414.
- [2] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 第 2 版. 上海:复旦大学出版社, 2003: 737-738.
- [3] Ochiai T, Sonoyama T, Kikuchi S, et al. Results of repeated hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2007,54:858-861.
- [4] 左朝晖, 谭春祁, 莫胜川, 等. 原发性肝癌术后复发的治疗体会[J]. 肝胆外科杂志, 2009;215-217.
- [5] 王运玉, 吴柱国. 槐耳抗肿瘤的机制及临床应用[J]. 广东医学院学报, 2007;77-79.
- [6] 李华, 刘青光. 根治性切除肝癌预后影响因素分析[J]. 肝胆外科杂志, 2000;90-92.
- [7] 汤钊猷. 提高肝癌疗效的我见[J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16:561-562.
- [8] 赵建军, 蔡建强, 毕新宇, 等. 槐耳颗粒对原发性肝癌术后转移复发的影响[J]. 中国综合临床, 2007,23:245-247.
- [9] 陈大兴, 张万广. 槐耳清膏治疗肝癌的实验研究[J]. 中国普通外科杂志, 2004;578-582.
- [10] 吴敏, 何凡, 徐胜元, 等. CD4+ CD25+ FOXP3+ T 细胞在肝癌肝移植肿瘤复发中的作用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16:516-519.
- [11] 王晓伟, 杨丽君, 邱法波, 等. 槐耳颗粒对原发性肝癌术后 Th1/Th2 漂移的影响[J]. 中国现代药物应用, 2008,2:7-9.
- [12] Chen Li LZ, Lu Peng ea. Anticancer effect of PST on the experimental hepatocellular carcinoma[J]. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2004,3:55-59.
- [13] Bilimoria MM, Lauwers GY, Doherty DA, et al. Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma[J]. Arch Surg, 2001,136:528-535.
- [14] 陈莉, 李德生, 陆正鑫, 等. 槐耳清膏在肝癌治疗中的抑癌研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2003,12:2399-2401.
- [15] 李立新, 叶胜龙, 王艳红, 等. 槐耳浸膏诱导肝癌细胞凋亡的实验研究[J]. 中国临床医学, 2005;1152-1153.
- [16] Guo B, Zhai D, Cabezas E, et al. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation [J]. Nature, 2003,423:456-461.
- [17] Thomadaki H, Scorilas A. BCL2 family of apoptosis-related genes: functions and clinical implications in cancer[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2006,43:1-67.
- [18] 张光军, 郑起, 袁周, 等. 槐耳清膏体外诱导人肝癌细胞 MH-CC97H 凋亡[J]. 肿瘤学杂志, 2010;281-284.
- [19] 郑有合, 刘英杰, 景琴, 等. 槐耳颗粒对晚期原发性肝癌疗效分析[J]. 医学信息, 2006;1815-1817.

(收稿日期:2011-07-18)