

槐耳颗粒用于肝癌肝移植术后的临床观察

莫 斌, 杨家印[△], 严律南, 徐明清, 王文涛

四川大学华西医院 肝脏及血管外科 (成都 610041)

【摘要】 目的 研究槐耳颗粒用于肝癌肝移植术后患者的安全性和有效性。方法 回顾性研究四川大学华西医院肝移植中心的 206 例肝癌肝移植患者, 分成治疗组 56 例和对照组 150 例, 比较两组的急性排斥率、肿瘤复发率和生存时间。结果 两组急性排斥率分别为 12.5% 和 12.0%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组 6 月及 1、3 年的复发率与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。生存分析发现治疗组生存时间及无瘤生存时间较对照组长($P < 0.05$)。符合 milan、UCSF 和成都标准时, 治疗组与对照组的生存时间和生存率差异没有统计学意义($P > 0.05$), 而超出 milan、UCSF 和成都标准时, 治疗组与对照组的生存时间和生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 槐耳颗粒用于肝癌肝移植患者, 能够提高患者的无瘤生存时间和生存时间。尤其是针对晚期肝癌肝移植, 能够明显改善生存状况。

【关键词】 肝移植 肝癌 预后 槐耳颗粒

槐耳颗粒的主要活性成分是多糖蛋白, 其化学结构为由 6 种单糖组成的杂多糖结合 18 种氨基酸构成的蛋白质^[1]。在国内研究中证实, 槐耳颗粒在治疗中晚期肝癌或配合其他治疗方法治疗肝癌的疗效肯定, 具有改善机体的免疫功能和良好的抑制肿瘤细胞生长的作用, 从而提高患者的生存时间^[2]。

肝移植是治疗肝癌最为有效的手段^[3], 具有彻底根治肿瘤和治愈终末期肝脏病变的特点, 然而术后肿瘤复发和转移仍然是影响肝移植疗效的一大难题。肝移植术后免疫抑制状态加速肿瘤生长和促进肿瘤复发, 也是肝癌复发和转移的一个不容忽视的因素。槐耳颗粒作为抗肿瘤药物用于肝癌肝移植患者是否能够降低肝癌的复发率和改善患者生存状况是我们非常关注的问题, 其在改善机体免疫功能同时是否会破坏移植后需要的免疫抑制状态, 从而增加免疫排斥反应也是亟需研究的课题。本研究通过回顾性研究 9 年间, 在四川大学华西医院肝移植中心因肝细胞肝癌行肝移植治疗的 206 例患者, 按是否使用槐耳颗粒分为治疗组和对照组, 比较排斥的发生率, 评估槐耳颗粒应用于肝癌肝移植患者的安全性, 并对其术后肝癌复发情况和术后的生存情况进行分析, 从而评估槐耳颗粒在肝癌肝移植患者中运用的有效性。现将我中心的结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 一般资料

2000 年 1 月至 2009 年 6 月, 我中心共实施原位肝移植术 732 例, 其中肝癌肝移植 305 例 (41.67%)。根据下列标准进行排除: 3 月内死于围手术期并发症者; 合并其他非肝细胞源性恶性肿瘤者; 使用其他抗肿瘤药物。排除后共收集病例 206 例, 其中术前诊断为肝细胞癌(HCC)的患者 202 例 (98.06%), 术后病肝内经组织学检查发现 HCC 的患者(意

外 HCC) 4 例 (1.94%)。根据肝移植术后是否使用槐耳颗粒 (口服, 20 g/次, 3 次/d, 术后 1 月内开始服用, 间断不超过 2 月为标准), 将 206 例患者分成治疗组 56 例和对照组 150 例。并按是否符合 milan 标准^[4] (单个肿瘤结节, 直径不超过 5 cm; 多结节者不超过 3 个, 最大直径不超过 3 cm, 无大血管浸润, 无淋巴结或肝外转移), UCSF 标准^[5] (单个肿瘤直径 ≤ 6.5 cm, 或多发肿瘤数目 ≤ 3 个且每个肿瘤直径均 ≤ 4.5 cm, 所有肿瘤直径总和 ≤ 8 cm), 成都标准^[6] (不论肿瘤数目、分布, 满足肿瘤总直径 ≤ 9 cm, 且无大血管受侵、淋巴结转移及肝外转移) 分为 3 个亚组进行分析。

1.2 随访方法

本研究随访时间截止至 2009 年 11 月 27 日, 中位随访时间为 20 月, 最短 3 月, 最长 104 月。术后半年每月复查腹部彩超、甲胎蛋白(AFP)、肝肾功能、他克莫司或环孢素 A 血药浓度等指标, 术后半年至 1 年每 2 月复查, 术后 1 年之后每 3 个月复查 1 次; 怀疑有复发或转移者, 进一步检查相应部位 CT、MRI 或骨扫描。患者复查所有数据均予专人登记保存, 对于异地不能返回本中心患者则定时电话随访患者生存状况, 计算累积生存时间和无瘤生存时间。

累积生存时间的计算定义为: 移植手术日至患者死亡日, 或移植手术日至随访截止日, 或移植手术日至患者失访日。后两种情况按截尾数据处理。无瘤生存时间的计算定义为: 移植手术日至发现肿瘤复发转移日, 或移植手术日至随访截止日, 或移植手术日至患者失访日。同样, 后两种情况也按截尾数据处理。

1.3 统计学方法

计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 、中位数或率表示, 组间比较采用 t 检验或卡方检验。生存分析运用 Kaplan Meier 法, 生存期比较采用 log-rank 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间构成比分析

[△] 通讯作者, E-mail: yan.lunanh@163.com

治疗组与对照组男女构成比分别为 52: 4 和 132: 18, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 年龄分别为(45.66 ± 9.92)岁、(46.13 ± 10.02)岁, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 乙肝病史、术前血清乙肝病毒 DNA 情况、肝功能分级、AFP 水平、手术情况、肿瘤组织学分化程度 Edmondson 分级、TNM 肿瘤分期、免疫抑制方案等的构成比分析, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 患者基本资料及构成比[例数(%)]

项目	治疗组 (n=56)	对照组 (n=150)	合计 (n=206)
Child Pugh 分级			
A	34(60.7)	80(53.3)	114(55.3)
B	18(32.1)	56(37.3)	74(35.9)
C	4(7.1)	14(9.3)	18(8.8)
术前 AFP (ng/mL)			
< 10	11(19.6)	28(18.7)	39(18.9)
10~ 400	17(30.4)	42(28.0)	59(28.6)
> 400	28(50.0)	80(53.3)	108(52.4)
合并乙肝	52(92.9)	136(90.7)	188(91.3)
术前 HBV-DNA 阳性	26(46.4)	64(42.7)	90(43.7)
符合 milan 标准	20(35.7)	37(24.7)	57(27.7)
符合 UCSF 标准*	22(39.3)	47(31.3)	69(33.5)
符合成都标准	29(51.8)	61(40.7)	90(43.7)
手术方式			
尸体	39(69.6)	107(71.3)	146(70.9)
活体	17(30.4)	43(28.7)	60(29.1)
静脉转流	7(12.5)	23(15.3)	30(14.6)
Edmondson 分级			
I 级	11(19.6)	34(22.7)	45(21.8)
II 级	28(50.0)	57(38.0)	85(41.3)
III 级	14(25.0)	45(30.0)	59(28.6)
IV 级	3(5.4)	14(9.3)	17(8.3)
TNM 肿瘤分期			
I 期	11(19.6)	39(26.0)	50(24.3)
II 期	18(32.1)	42(28.0)	60(29.1)
III 期	27(48.2)	69(46.0)	96(46.6)
免疫抑制剂方案			
环孢素 A	20(35.7)	46(30.7)	66(32.0)
他克莫司	36(64.3)	104(69.3)	140(68.0)

* UCSF 标准来自美国加利福尼亚大学旧金山分校(University of California San Francisco, UCSF)分析合并肝硬变的肝癌肝移植患者的病例资料

2.2 安全性分析

25 例患者发生急性排斥反应, 发生率 12.1%, 其中治疗组 7 例, 对照组 18 例, 发生率分别为 12.5% 和 12.0%, 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 肝癌复发率

治疗组 20 例复发, 18 例死亡, 4 例带瘤生存, 复发中位时间为 11 月; 对照组 65 例复发, 66 例死亡, 6 例带瘤生存, 复发中位时间为 11 月。治疗组 6 月及 1、3 年的复发率为 10.7%、16.7%、33.9%, 对照组为 20.0%、28.7%、44.0%, 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 生存分析

见表 2。治疗组平均生存时间及平均无瘤生存时间较对照组长($P < 0.05$), 且两组间的生存率、无瘤存活率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组间生存分析结果

项目	治疗组	对照组
平均生存时间(月)	71.76 ± 6.36*	54.48 ± 4.09
平均无瘤生存时间(月)	69.79 ± 6.61*	52.83 ± 4.17
生存率(%)		
6 月	98.2*	90.0
1 年	87.5*	74.1
3 年	69.7*	47.1
5 年	54.5*	44.7
无瘤存活率(%)		
6 月	94.6*	84.0
1 年	82.1*	66.6
3 年	63.0*	49.4

* $P < 0.05$, 与对照组比较

分别对两组患者进行亚组间生存分析时发现, 符合 milan、UCSF 和成都标准的患者中, 治疗组与对照组的生存时间和生存率差异没有统计学意义($P > 0.05$)。而超出 milan、UCSF 和成都标准时, 治疗组与对照组的生存时间和生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组进行亚组间生存分析结果

组别	平均生存时间 (月)	生存率(%)		
		6 月	1 年	5 年
符合 milan 标准				
治疗组	87.16 ± 6.00	95.0	95.0	83.1
对照组	73.98 ± 5.27	97.3	97.3	85.1
超出 milan 标准				
治疗组*	59.25 ± 7.31	94.4	83.2	42.5
对照组	39.18 ± 2.76	88.5	67.4	24.5
符合 UCSF 标准				
治疗组	86.65 ± 4.40	95.2	87.1	79.2
对照组	75.17 ± 5.72	90.1	82.4	71.1
超出 UCSF 标准				
治疗组*	55.64 ± 8.46	95.7	79.8	40.5
对照组	33.18 ± 3.23	86.3	65.1	22.3
符合成都标准				
治疗组	85.38 ± 6.96	92.7	88.1	80.1
对照组	81.60 ± 5.47	91.9	86.4	74.1
超出成都标准				
治疗组*	50.16 ± 5.66	94.4	78.6	42.3
对照组	36.37 ± 2.76	88.6	66.3	22.5

* $P < 0.05$, 与对照组比较

3 讨论

大量研究表明槐耳颗粒能够增强机体的免疫能力^[7], 而槐耳颗粒在肝移植患者的运用是否会改变机体的免疫抑制状态, 从而增加发生急性排斥反应的几率? 在本研究中, 我们发现治疗组和对照组的急性排斥反应发生率差异无统计学意义, 即槐耳颗粒运用于肝癌肝移植术后患者不会增加免疫排斥的发生, 可以安全使用。

本研究发现, 两组的肿瘤中位复发时间和 6 月、1 年、3 年的复发率差异无统计学意义($P > 0.05$)。在进行生存分析时, 治疗组患者平均生存时间, 平均无瘤生存时间, 6 月、1 年、3 年、5 年累计存活率, 6 月、1 年、3 年无瘤存活率均优于对照组($P < 0.05$)。提示槐耳颗粒在抑制肿瘤生长复发方面或有作用, 而且使用槐耳颗粒后, 患者的生存时间和生存

率均提高。至于中位复发时间和 6 月、1 年、3 年复发率接近的原因,可能与相当部分早期发生肿瘤复发的患者行肝移植时已经处于肿瘤晚期,或有血管侵犯或有淋巴转移等有关^[8]。目前也尚未有药物能够将残留在血液或其他部位的肿瘤细胞杀灭清除,如索拉非尼^[9]、brivanib^[10]、ABT-869^[11]等药物虽然被证实可以显著延长肝癌患者总生存期,但是仍然不能完全杀灭肿瘤,所以槐耳颗粒对改善短期内复发率的作用有限也是可以理解的。

大量文献报道术前 AFP 水平、肿瘤类型、肿瘤分化程度、血管侵犯是影响患者累计和无瘤生存率的独立危险因素^[12-14]。为了尽可能地排除上述因素对生存情况的影响,在本研究中根据现有的国际国内公认的肝移植标准(主要是 milan、UCSF、成都标准),分析发现对于符合 milan、UCSF、成都标准的肝移植患者运用槐耳颗粒的治疗组对改善其生存状况的影响不大,原因可能是符合标准的肝移植大多是肝癌早期,肝移植术后的预后相对较好,用药与否对改善这类患者预后的效果并不明显。但是超出标准的患者,大多为中晚期肝癌,用药防止术后复发对改善术后预后相对重要,而且从本研究中也发现,用药后治疗组的生存状况得到明显提高。另外,肝移植标准中 milan 标准已获得广大学者公认,但是 milan 标准相对来说过于严苛,使得很多可以接受肝移植的患者丧失最后的救治手段。随后发展出 UCSF 标准及成都标准,获得多数学者的认可,但这两个标准涵盖部分的中晚期肝癌,部分学者对这些患者肝移植的疗效存在质疑。我们以 milan、UCSF 及成都标准分别做亚组分析时发现,超出 milan 标准的生存时间和生存率存在差异,而符合 UCSF 和成都标准是无差异的,但是部分超出 milan 标准的患者是符合 UCSF 和成都标准的,那么这部分患者的生存分析结论就存在矛盾,这该怎么理解呢?我们认为,即使 UCSF 和成都标准相对宽松,但是涵盖的仍然是那些可治疗的中晚期肝癌患者,这些患者相对于超出 milan 标准的中晚期患者而言对结论的统计学效应贡献并不大,最主要还是由超出成都标准的中晚期患者的统计学效应导致上述看似矛盾的结论。从上述分析可以看出,槐耳颗粒运用于中晚期肝癌肝移植对于生存状况的改善更加明显,对延长生存时间有更大的作用。

本研究不足之处在于因为是回顾性研究,虽然收集的 206 例病例都是可以予槐耳颗粒进行治疗的,但是由于患者的经济条件或者患者依从性等问题,最后按标准坚持服用槐耳颗粒的 56 例纳入治疗组,其余为对照组,这样的选择会产生一些偏倚,前瞻性的研究我们正在进一步的努力中。

综上,从本资料中我们看到,槐耳颗粒可以安全地用于

肝癌肝移植患者,其运用能够提高患者的生存时间和生存率。尤其是针对中晚期肝癌肝移植,能够明显改善肝癌肝移植患者的生存状况,延长生存时间。

参 考 文 献

- 1 庄毅. 抗癌新药槐耳冲剂的研究. 中国药杂志, 1998; 33(5): 273-275.
- 2 李立新, 叶胜龙, 王艳红等. 槐耳浸膏对人肝癌高转移细胞系转移的抑制作用研究. 中国肿瘤, 2006; 15(4): 265-268.
- 3 严律南, 王震侠. 肝癌肝移植的适应症及应用前景. 中国普外基础与临床杂志, 2006; 13(2): 132-134.
- 4 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996; 334(11): 693-699.
- 5 Yao FY, Ferrell L, Bass NM, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 2001; 33(6): 1394-1403.
- 6 Li J, Yan LN, Yang JY. Indicators of prognosis after liver transplantation in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol*, 2009; 15(33): 4170-4176.
- 7 庄毅. 真菌抗癌药物槐耳颗粒的研制. 中国肿瘤, 1999; 8(12): 540-543.
- 8 Hidaka M, Eguchi S, Okudaira S, *et al.* Multicentric occurrence and spread of hepatocellular carcinoma in whole explanted end-stage liver. *Hepatol Res*, 2008; 39(2): 143-148.
- 9 Lovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med*, 2008; 359(4): 378-390.
- 10 Huynh H, Ngo VC, Fargnoli J, *et al.* Brivanib alaninate, a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases, induces growth inhibition in mouse models of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2008; 14(19): 6146-6153.
- 11 Jasinghe VJ, Xie Z, Zhou J, *et al.* ABT-869, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in combination with rapamycin is effective for subcutaneous hepatocellular carcinoma xenograft. *J Hepatol*, 2008; 49(6): 985-997.
- 12 周宁新, 严律南. 肝癌肝移植的预后因素分析. 癌症, 2006; 25(6): 736-739.
- 13 吕波, 文天夫, 陈哲宇等. 肝癌肝移植术后肝癌复发特点的初步分析. 四川大学学报(医学版), 2008; 39(2): 335-337.
- 14 Kaido T, Takada Y, Uemoto S. Selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in liver transplantation. *Transplantation*, 2009; 88(3): 442-443.

(2010-12-17 收稿, 2011-04-29 修回)

编辑 吕熙