解毒颗粒联合经导管肝动脉化疗栓塞术与伽玛刀治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓的临床研究

郭海渊博[1]，操黄明[2]，黄　薇[2]，尹小兰[3]，吴　寅[2]，周　俊[2]*
（1. 平湖市第二人民医院肿瘤科，平湖 314201；2. 同济大学附属东方医院肿瘤科，上海 200120；
3. 中国人民解放军第四一一医院伽玛刀中心，上海 200081）

摘要：目的 观察解毒颗粒联合经导管肝动脉化疗栓塞（TACE）术与伽玛刀立体定向放疗治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓（PVTT）的临床疗效和安全性。**方法** 129 例原发性肝癌伴门静脉癌栓患者分为观察组（n = 66）和对照组（n = 63），对照组采用 TACE 术和伽玛刀立体定向放疗治疗，观察组在此基础上口服解毒颗粒，一日 2 次，每次 1 包。以患者中位生存期和累积生存率进行生存分析，并比较两组患者不良反应。采用 Cox 比例风险模型分析影响患者预后独立因素。**结果** 观察组和对照组的 1、2、3 年累积生存率分别为 45%、23%、17% 和 21%、10%、8%，中位生存期为 10.7 个月和 5.4 个月，生存分析显示，两组差异有统计学意义（P < 0.01）。观察组的不良反应较对照组少，但差异无统计学意义（P > 0.05）。Cox 比例风险模型分析显示，Child-Pugh 分级是患者预后的危险因素，而解毒颗粒则是保护因素。**结论** 解毒颗粒联合 TACE 术和伽玛刀立体定向放疗能延长原发性肝癌伴 PVTT 患者生存期，且安全性、耐受性良好。解毒颗粒是改善患者预后的保护因素，可在临床推广应用。

关键词：解毒颗粒；原发性肝癌；门静脉癌栓；生存分析
中图分类号：R735.7；R923　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)01-0024-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.01.006

Clinical study of the Jiedu granule combined with transcatheter arterial chemoembolization and gamma knife surgery in the treatment of the hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus

GUO Hai-yuan-bo[1], CAO Huang-ming[2], HUANG Wei[2], YIN Xiao-lan[3], WU Yin[2], ZHOU Jun[2]*
(*1. Department of Oncology, The Second People's Hospital of Pinghu, Pinghu 314201; 2. Department of Oncology, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120; 3. Centre of Gamma Knife, The 411st Hospital of Chinese People's Liberation Army, Shanghai 200081, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the efficacy and safety of the Jiedu granule combined with transcatheter arterial chemoembolization（TACE）and gamma knife surgery on the hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus（PVTT）. ***Methods*** Total 129 patients of hepatocellular carcinoma with PVTT were divided into trial group（n=66）and control group（n=63）. TACE and gamma knife surgery were given to both groups, Jiedu granule（twice daily）was added to the trial group. The median survival time and cumulative survival rate were analyzed and the clinical adverse events were compared between two groups. The independent prognostic factors of patients were analyzed by Cox proportional hazard model. ***Results*** The 1-, 2- and 3-year cumulative survival rates were 45%, 23%, 17% in trial group and 21%, 10%, 8% in control group respectively. The median survival time was 10.7 and 5.4 months respectively. Survival analysis showed that the difference between the two groups was statistically significant（P<0.01）. There were no significant differences in clinical adverse events between the two groups（P>0.05）. The Cox proportional hazard model analysis showed that Child-

收稿日期：2017-09-26；**修回日期：**2017-11-21
作者简介：郭海渊博，主治医师，主要从事肿瘤的中西医结合治疗。
通信作者：周　俊，副主任医师，专业方向为肝癌的药物临床研究。
基金项目：上海市科委中医引导类项目(编号：16401933600)；平湖市科技计划项目(编号：2016-68)。

Pugh classification was a risk factor for prognosis, while Jiedu granule was a protective factor. ***Conclusion*** Jiedu granule combined with TACE and gamma knife surgery can prolong the survival time of the hepatocellular carcinoma patients with PVTT, which is safe and well tolerated. The Jiedu granule is a protective factor to improve the prognosis of patients, and it can be widely used in clinic.

Key words: Jiedu granule; hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombus; survival analysis

我国每年新发原发性肝癌患者 46.6 万例 [1]。门静脉癌栓 (PVTT) 是原发性肝癌最重要的恶劣预后相关因素之一。Lu 等 [2-3] 前期研究发现，伽玛刀治疗原发性肝癌伴 PVTT 安全有效，且伽玛刀联合经导管肝动脉化疗栓塞 (TACE) 术治疗有明显的优势。中医将放射线归属为热毒之外邪，易耗气伤阴、瘀阻气血，是放射性不良反应的根本病机。根据“解毒扶正、调节阴阳”中医理论研发的解毒颗粒在预防肝癌术后复发、对 TACE 术减毒增效、延长中晚期肝癌患者生存期和提高生活质量等方面获得了良好的疗效 [4-5]。本研究通过病例对照，观察解毒颗粒能否进一步改善 TACE 术联合伽玛刀治疗原发性肝癌伴 PVTT 患者的预后，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入 2012 年 1 月至 2016 年 12 月同济大学附属东方医院、平湖市第二人民医院和中国人民解放军第四一一医院诊断为原发性肝癌伴门静脉一级分支和 /(或) 主干癌栓患者 129 例。原发性肝癌符合中华人民共和国卫生部《原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版)》中的原发性肝癌的临床诊断标准 [6]。PVTT 诊断依据 B 超联合 CT 和 /(或)MRI，至少两种影像学检查诊断为 PVTT。患者年龄 18 ～ 70 岁，美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分≤ 2 分，Child-Pugh 分级为 A、B 级。

排除标准：①对本方案有不良反应或禁忌者；②已接受手术、射频、经皮穿刺无水乙醇注射治疗、生物治疗者；③伴有可能影响本方案治疗的其他疾病者；④伴有其他恶性肿瘤者；⑤正在参与其他药物试验者；⑥妊娠、哺乳期妇女、过敏体质者。研究终止标准：①出现严重不良事件者；②治疗中需要推迟下一疗程，推迟时间超过 3 个月者；③患者死亡。

1.2 药品

解毒颗粒 (猫人参：石见穿：山慈菇：鸡内金＝ 3 ： 3 ： 1 ： 1)，江阴天江药业有限公司生产，生产批号：1212042、1307045、1403107、150436、1603068，规格：每包 5.9 g。

注射用盐酸吡柔比星，深圳万乐药业有限公司生产，生产批号：1106C6、1304C6、1501C4，规格：10 mg/ 支。

1.3 分组与治疗方法

按照病例对照原则将患者分成两组，观察组 (n ＝ 66) 接受解毒颗粒 (一日 2 次，每次一包，冲服) 联合 TACE 术＋伽玛刀立体定向放疗，对照组 (n ＝ 63) 仅接受 TACE ＋伽玛刀立体定向放疗。

1.3.1 经导管肝动脉化疗栓塞术

采用局麻下一侧股动脉 Seldinger 技术穿刺，将导管插入肝固有动脉或肝右、肝左动脉，造影证实后，将吡柔比星 30 mg 和 10 ～ 20 ml 超液化碘油混悬剂透视下缓慢注入，碘化油流速变慢后即停止注入。治疗周期：至少间隔 2 ～ 3 个月施行 1 次 TACE，多次治疗应根据患者病情而定。伽玛刀立体定向放疗前 7 ～ 10 d 内行 TACE。

1.3.2 伽玛刀立体定向放疗

采用 OUR-QGD 型立体定向体部伽玛射线治疗系统。由两名放射肿瘤科医生共同勾画临床靶体积、计划靶体积 (PTV) 和重要器官 (十二指肠、胰腺、肾脏、胃和骨髓等)。PTV 确定原则如下：肿瘤 5 ～ 10 cm 外扩 0.5 ～ 1 cm，≥ 10 cm 不外扩。放疗处方剂量如下：50% ～ 60% 等剂量曲线能够覆盖整个靶区，单次周边给予 3.2 ～ 3.6 Gy，周边总剂量 40 ～ 50 Gy，隔日治疗一次，共 12 ～ 16 次。照射范围包括原发灶和静脉癌栓区，根据具体情况外扩

或内缩 0.5 ～ 1.0 cm，剂量参考点为 PTV 边缘点。治疗期间避免使用任何化疗药物。

1.4 观察指标

1.4.1 基线指标

人口学信息：包括性别、年龄等；病史信息：包括肝炎、肝硬化病史等；肿瘤信息：类型、分布、大小（肿瘤最大径）、肝功能（Child-Pugh 分级）、PVTT 部位、甲胎蛋白（AFP）水平。

1.4.2 生存分析

记录并计算患者的中位生存期和累积生存率以进行患者生存分析。累积生存率指接受治疗的患者，经若干年随访（本研究为治疗 1、2、3 年）后，尚存活的患者数所占的比例；中位生存期指当累积生存率为 50% 时所对应的生存时间。

1.4.3 不良反应

不良反应按照世界卫生组织（WHO）制定的抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准进行评价，分为Ⅰ～Ⅳ度。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，经正态分布检验和方差齐性分析后，组间比较采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 检验，并采用 Cox 比例风险模型分析预后独立因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

表 1 显示，两组患者基线资料差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。

表 1 两组患者基线资料

Table 1 Baseline data between the two groups

	观察组（n=66）	对照组（n=63）
性别（男：女）/例	60：6	57：6
年龄/岁	50.58±9.14	49.86±9.25
肝炎、肝硬化病史（有：无）/例	56：10	52：11
肿瘤类型/例		
结节型	12	9
块状型	54	54
PVTT 部位 /例		
分支	42	42
主干	24	21
Child-Pugh 分级/例		
A 级	55	55
B 级	11	8
ECOG 评分/例		
0～1分	54	52
2分	12	11
肿瘤最大径/例		
≤5 cm	12	9
＞5 cm～≤10 cm	32	36
＞10 cm	22	18
肿瘤分布/例		
单叶	49	49
左右叶	17	14
AFP 水平/例		
≤400 ng/ml	33	25
＞400 ng/ml	33	38

2.2 生存分析

观察组 1、2 及 3 年累积生存率分别为 45%、23% 和 17%，中位生存期为 10.7 个月；对照组 1、2 及 3 年累积生存率分别为 21%、10% 和 8%，中位生存期为 5.4 个月。生存分析显示，两组差异有统计学意义（$\chi^2 = 14.088$，$P = 0.000$）。两组患者生存曲线见图 1。

2.3 不良反应

主要不良反应为恶心呕吐，白细胞、血小板下降等骨髓抑制反应，谷丙转氨酶和胆红素升高等肝功能异常，腹痛等。表 2 显示，观察组不良反应及严重不良反应（Ⅲ度及以上）发生率均低于对照组，但两组差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

2.4 预后相关因素分析

将患者年龄、性别、PVTT 部位、肿瘤最大径、肿瘤分布、Child-Pugh 分级、ECOG 评分、AFP 水平和服用解毒颗粒等 9 项可能影响患者预后的相关因素引入 Cox 比例风险模型进行分析。结果显示，Child-Pugh 分级和服用解毒颗粒是影响原发性肝癌伴 PVTT 患者预后的独立因素，其中 Child-Pugh 分级是危险因素，而解毒颗粒则是保护因素，见表 3。

3 讨论

原发性肝癌死亡率高居恶性肿瘤第三位[1]，其伴 PVTT 的治疗是近年来肝癌治疗领域中的难题和热点。肝内肿瘤切除联合门静脉取栓术后辅以 TACE 术后 5 年生存率达到 10% ～ 12%[7-8]，但手术并发症发生率为 17.4% ～ 32.8%，术后 1 年复发率高达 86.7%[8]。且绝大多数伴 PVTT 的患者因为肿瘤数量

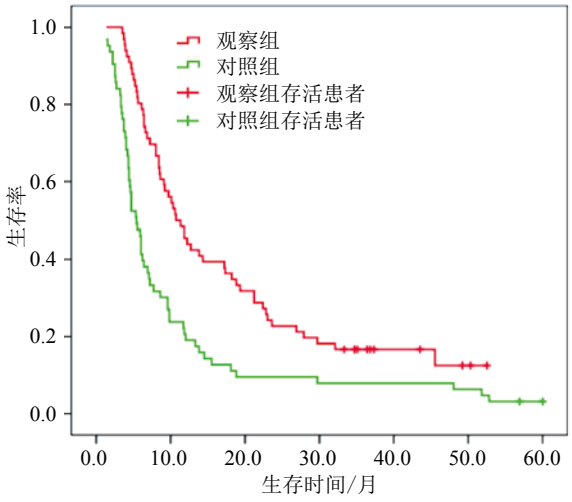


图 1　两组生存曲线分析

Figure 1　Analysis of survival curves between two groups

多、分布广、伴有肝外转移和肝功能异常等因素已失去了手术机会。因为原发性肝癌形成 PVTT 的过程中，门静脉周围逐步生成了广泛的侧支来维持肝脏血供。所以，对肝功能储备良好的伴有门静脉主干或分支癌栓的原发性肝癌患者完全可以行 TACE 术治疗。但由于癌栓双重血供的特点，TACE 术对 PVTT 作用甚微，患者往往因 PVTT 的进展造成肝功能衰竭，综合国内外多项大样本临床研究结果，其 1、2 年累积生存率分别为 11.8% ～ 30.9% 和 0% ～ 18%[9]。随着 PVTT 形成机制的逐步阐明和临床治疗方案的逐渐成熟，国内外学者积极探索 TACE 术联合生物靶向药物、射频消融、放疗等综合治疗模式，并取得了显著成绩[10-11]。基于大量的理论与实践研究，我国 2016 年首次推出了《肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识》，推荐建立多学科综合治疗体系作为临床治疗原发性肝癌伴 PVTT 的最佳模式[12]。

随着技术进步，放疗对原发性肝癌的有效性和安全性都在不断提高，中华医学会放射肿瘤学分会、中国生物医学工程学会精确放疗分会肝癌学组与消化系统肿瘤专家委员会、中国研究型医院学会放射肿瘤学分会肝癌学组共同讨论，最终形成 2016 年中国第 1 版原发性肝癌放疗共识，对早中晚期肝癌的放疗提出了行业标准，进一步确立了放疗在肝癌治疗中的地位[13]。但对肝内肿瘤的放疗，可诱发胃肠道出血，还可能诱发不同程度的肝损伤，轻者表现为 Child-Pugh 评分及转氨酶上升，严重者可以出现放射性肝病。放射性肝病一旦发生，死亡率极高，仍是限制此技术的难题[14]。

中医认为，肝癌属于鼓胀、积聚、黄疸等病证的范畴，主脏在肝，但与脾肾密切相关。放疗、化疗药物一方面有效杀灭恶性肿瘤细胞，另一方面又耗气伤阴、瘀阻气血，成为损害机体和恶性肿瘤细胞的“毒邪”[15]。在此理论指导下，针对肝癌

表 2　两组不良反应情况［单位：例 (%)］

Table 2　Adverse reactions between the two groups［unit: case (%)］

	不良反应		严重不良反应	
	观察组 (n=66)	对照组 (n=63)	观察组 (n=66)	对照组 (n=63)
恶心呕吐/例 (%)	20 (30.30)	26 (41.27)	2 (3.03)	5 (7.94)
白细胞、血小板下降/例 (%)	9 (13.64)	15 (23.81)	0 (0.00)	2 (3.17)
谷丙转氨酶升高/例 (%)	15 (22.73)	23 (36.51)	1 (1.52)	4 (6.35)
胆红素升高/例 (%)	8 (12.12)	13 (20.63)	0 (0.00)	1 (1.59)
腹痛/例 (%)	7 (10.61)	10 (15.87)	0 (0.00)	1 (1.59)

表 3　影响患者预后相关因素分析

Table 3　Analysis of prognostic factors in patients

因素	协变量系数	标准误	卡方值	自由度	P 值	相对危险度	95% CI (相对风险度)	
							上限	下限
Child-Pugh 分级	0.687	0.277	6.133	1	0.013	1.987	1.154	3.421
解毒颗粒	-0.810	0.198	16.704	1	0.000	0.445	0.301	0.656

多见于中老年患者，素体本虚、脏腑失调、癌毒盘踞、放疗为“热毒”的特点，我们确立了“解毒扶正、调节阴阳”治疗恶性肿瘤的学术观点。本研究中，以辨证论治为指导的解毒颗粒（猫人参、石见穿、山慈菇、鸡内金）联合伽玛刀立体定向放疗和TACE术，没有发生导致死亡的严重不良反应。观察组的不良反应较对照组减少，尤其是Ⅲ度及以上不良反应明显减少，而两组间不良反应的差异没有统计学意义，可能与样本量较少有关。因此，服用解毒颗粒具有很好的耐受性和安全性。观察组中位生存期为10.7个月，而对照组为5.4个月，表明解毒颗粒联合TACE术和伽玛刀立体定向放疗能显著延长患者的生存时间；影响预后相关因素分析显示，解毒颗粒是改善原发性肝癌伴PVTT患者预后的独立因素。

本研究是一项回顾性病例对照分析，入组的病例数较少，中药解毒颗粒对患者的生活质量、疾病无进展生存期、免疫状态等的作用缺少完整的资料，其结果需要进行大样本、前瞻性、多中心、随机对照临床研究进行验证。解毒颗粒的作用机制、药物代谢动力学和最佳服用剂量等都没有明确，需要再做详尽的研究来阐述。原发性肝癌伴PVTT的治疗仍面临诸多问题和难点，随着对各种治疗方法的探索和新技术的出现，如何合理选择和有效组合，真正做到规范化和个体化的结合，达到最佳疗效仍然是肿瘤临床工作者亟待研究的问题。

4 结论

解毒颗粒联合TACE术和伽玛刀立体定向放疗能延长原发性肝癌伴PVTT患者生存期，且安全性、耐受性良好。解毒颗粒是改善患者预后的保护因素，可在临床推广应用。

参考文献：

[1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, *et al*. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[2] Lu XJ, Dong J, Ji LJ, *et al*. Safety and effcacy of TACE and gamma knife on hepatocellular carcinoma with portal vein invasion[J]. Gut, 2016, 65(4): 715-716.

[3] Lu XJ, Dong J, Ji LJ, *et al*. Tolerability and efcacy of gamma knife radiosurgery on hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. Oncotarget, 2016, 7(3): 3614-3622.

[4] Zhao H, Zhai X, Chen Z, *et al*. Transarterial chemoembolization combined with Jie-du granule preparation improves the survival outcomes of patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 45234-45241.

[5] Zhai XF, Chen Z, Li B, *et al*. Traditional herbal medicine in preventing recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial[J]. J Integr Med, 2013, 11(2): 90-100.

[6] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范（2011年版）[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(11): 1141-1159.

[7] Zhong JH, Ke Y, Wang YY, *et al*. Liver resection for patients with hepatocellular carcinoma and macrovascular invasion, multiple tumours, or portal hypertension[J]. Gut, 2015, 64(3): 520-521.

[8] Shi J, Lai EC, Li N, *et al*. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(8): 2073-2080.

[9] Xue TC, Xie XY, Zhang L, *et al*. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis[J]. Bio Med Central Gastroenterol, 2013, 13: 60-60.

[10] Zhang Y, Fan W, Wang Y, *et al*. Sorafenib with and without transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with mainportal vein tumor thrombosis: a retrospective analysis[J]. Oncologist, 2015, 20(12): 1417-1424.

[11] Cho JY, Paik YH, Park HC, *et al*. The feasibility of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2014, 34(5): 795-801.

[12] 全国肝癌合并癌栓诊治研究协作组, 中国肿瘤科相关专家小组(统称). 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2016年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(5): 411-416.

[13] 中华医学会放射肿瘤学分会, 中国生物医学工程学会精确放疗分会肝癌学组与消化系统肿瘤专家委员会, 中国研究型医院学会放射肿瘤学分会肝癌学组. 2016年原发性肝癌放疗共识[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(11): 1141-1150.

[14] Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, *et al*. Radiation-associated liver injury[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(3 Suppl): S94-S100.

[15] 凌昌全. “癌毒”是恶性肿瘤之根本[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2): 111-114.

（责任编辑：赵绪韬）