

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.21.012

扶正解毒消积方辅助治疗早中期原发性肝癌患者 2 年生存情况回顾性分析及对 NLR 的影响

刘尧¹, 高方媛¹, 黄云义^{1,2}, 王晓静¹, 王宪波^{pk}

1. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京市朝阳区京顺东街 8 号, 100015; 2. 北京中医药大学

摘要 目的 探讨扶正解毒消积方对早中期原发性肝癌患者 2 年生存情况的影响及可能作用机制。方法 回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心首次确诊的原发性肝癌且随访满 2 年 (24 个月) 的早中期患者 76 例, 根据治疗方式的不同分为扶正解毒消积方组 55 例和西医治疗组 21 例。比较两组患者 2 年病死率, 治疗前及治疗 6、12、18、24 个月时中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)。结果 扶正解毒消积方组 2 年病死率为 12.7%, 明显低于西医治疗组的 33.3% ($P < 0.05$)。扶正解毒消积方组在治疗 6、12、18 个月时 NLR 水平与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而治疗 24 个月与治疗前比较明显升高 ($P < 0.05$)。西医治疗组在治疗 6、12、18、24 个月与治疗前比较 NLR 均明显升高 ($P < 0.05$)。扶正解毒消积方组治疗 6、12、18、24 个月时 NLR 水平均明显低于同时间西医治疗组 ($P < 0.05$)。结论 扶正解毒消积方能提高早中期原发性肝癌患者两年生存率, 调节维持 NLR 水平可能是其重要作用机制之一。

关键词 原发性肝癌; 扶正解毒消积方; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 生存率

原发性肝癌 (primary hepatic carcinoma, PHC) 是肝脏最常见的恶性肿瘤, 其发病率高居恶性肿瘤第 4 位, 肿瘤相关死亡位居第 2 位^[1]。本研究团队发现, 基于扶正解毒消积方的中西医结合治疗方案能够提高患者生存率, 延长生存时间^[2]。中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 作为预测 PHC 预后的一个独立指标, 与其他临床常见的生化指标和肿瘤学指标相比, 具有最高的预测价值^[3]。本研究旨在探讨扶正解毒消积方对早中期原发性肝癌患者 2 年生存情况以及对 NLR 的影响。现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断及分期标准

参照《原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版)》^[4] 中原发性肝癌诊断标准: 有乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎, 或有任何原因引起肝硬化者, 发现肝内直径 ≤ 2 cm 结节, 动态增强 MRI 或动态增强 CT、超声造影或肝细胞特异性对比剂 Gd-EOB-DPTA 增强 MRI, 4 项检查中至少有 2 项显示动脉期病灶明

显强化、门静脉期和 (或) 平衡期肝内病灶强化低于肝实质即“快进快出”的肝癌典型特征; 对于发现肝内直径 > 2 cm 结节, 则上述 4 种影像学检查中只要有 1 项典型的肝癌特征, 即可诊断。

疾病分期标准根据巴塞罗那 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC) 分期^[5]。BCLC 0 期 (极早期): 定义为单个肿瘤, 且直径 < 2 cm, 无门脉高压。BCLC A 期 (早期): 定义为单个任何大小的肿瘤, 或 3 个以内肿瘤, 但单个肿瘤直径均 < 3 cm, Child-Pugh 分级^[6] 为 A 或 B。BCLC B 期 (中期): 定义为多个肿瘤, 同时 Child-Pugh 分级为 A 或 B, 行为状态 (PS) 评分^[7] 为 0 分。BCLC C 期 (晚期): 定义为肿瘤侵犯血管或转移, Child-Pugh 分级为 A 或 B, PS 评分为 1 ~ 2 分。BCLC D 期 (终末期): 定义为 Child-Pugh 分级为 C 或 PS 评分为 3 ~ 4 分的任何肿瘤。

1.2 纳入标准

1) 符合原发性肝癌诊断标准, 同时 BCLC 分期处于 0 期、A 期或 B 期; 2) 年龄 ≥ 18 岁; 3) 随访时间 ≥ 2 年。

1.3 排除标准

合并有其他部位的恶性肿瘤; 确诊时有明显的

基金项目: 北京市科技计划项目 (Z191100006619033)

* 通讯作者: wangxianbo638@163.com, (010) 84322301

活动性感染、败血症等; 确诊时使用重组人粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 等影响白细胞、粒细胞的药物。

1.4 一般资料

回顾性收集在首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 2008 年 10 月—2012 年 12 月首次诊断为原发性肝癌且随访满 2 年及以上的 76 例患者。根据治疗方式的不同, 将其分为扶正解毒消积方组 55 例和西医治疗组 21 例, 两组患者基线资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。详见表 1。

表 1 两组早中期原发性肝癌患者基线资料比较

项目	扶正解毒消积方组 (55 例)	西医治疗组 (21 例)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	56.65 $\pm$ 8.58	57.00 $\pm$ 11.19	0.886
AST (U/L, $\bar{x} \pm s$)	58.87 $\pm$ 69.35	44.38 $\pm$ 27.00	0.356
GGT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	77.22 $\pm$ 88.00	61.68 $\pm$ 50.00	0.448
NLR ($\bar{x} \pm s$)	2.27 $\pm$ 1.32	2.54 $\pm$ 1.83	0.476
ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	38.30 $\pm$ 6.05	35.47 $\pm$ 7.60	0.093
PTA (% $\bar{x} \pm s$)	81.41 $\pm$ 18.51	74.14 $\pm$ 19.14	0.135
MELD ($\bar{x} \pm s$)	5.33 $\pm$ 4.94	5.29 $\pm$ 3.69	0.913
AFP $\geq$ 400 μ g/L (例)	6	13	0.684
性别 (例, 男/女)	44/11	19/2	0.278
Child-Pugh (A/B/C) (例)	41/13/1	12/9/0	0.225

注: AST, 门冬氨酸氨基转移酶; GGT, γ -谷氨酰转肽酶; NLR, 中性粒细胞与淋巴细胞比值; ALB, 白蛋白; PTA, 凝血酶原活动度; AFP, 甲胎蛋白; MELD, 终末期肝病模型; Child-Pugh, 肝功能分级

2 方法

2.1 治疗方法

两组均给予西医治疗方法: 分别给予肝部分切除术、射频消融术、肝动脉化疗栓塞术。其中扶正解毒消积方组行肝部分切除术者 6 例, 射频消融术 10 例, 肝动脉化疗栓塞术 39 例。西医治疗组行肝部分切除术者 4 例, 射频消融术 2 例, 肝动脉化疗栓塞术 15 例。两组患者均为 HBV-DNA 阳性的患者, 均给予核苷 (酸) 类似物抗病毒治疗。

扶正解毒消积方组: 在西医治疗的基础上加用扶正解毒消积方, 处方: 党参 15 g, 黄芪 15 g, 白术 15 g, 茯苓 15 g, 沙参 15 g, 麦冬 15 g, 当归 15 g, 熟地黄 15 g, 蜈蚣 3 条, 七叶一枝花 15 g, 并随证 (症) 加减。兼肝肾阴虚者, 加枸杞子、女贞子、墨旱莲各 15 g 等; 兼肾阳虚者, 加补骨脂、益智仁、菟丝子各 15 g 等; 兼脾胃虚弱者, 加山药、薏苡仁各 15 g 等; 气滞明显者, 加八月札 15 g、青皮 10 g、陈皮 10 g 等; 瘀血明显者, 加桃仁 10 g、红花 10 g、川芎 15 g 等; 癥积明显者, 加

牡蛎 15 g、法半夏 10 g、浙贝母 15 g 等; 热毒明显者, 加白花蛇舌草、半边莲、半枝莲各 15 g 等; 有出血者, 加三七粉 3 g (冲服)、仙鹤草 15 g、侧柏叶 15 g 等; 有黄疸或转氨酶升高者, 加茵陈、金钱草、垂盆草各 15 g 等; 食欲不振者, 加鸡内金、焦山楂、焦神曲、焦麦芽各 15 g 等; 脘腹胀满者, 加瓜蒌 30 g、枳实 10 g、厚朴 10 g 等; 大便黏滞不爽者, 加黄连 6 g、木香 10 g、白扁豆 15 g 等; 小便不利者, 加车前子、白茅根各 15 g 等; 心烦失眠者, 加酸枣仁 30 g、合欢皮 15 g、合欢花 15 g 等。累计服药 6~23 个月, 中位时间为 11 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 生存时间 记录两组患者从确诊之日起的生存时间, 绘制生存曲线, 计算病死率。

2.2.2 NLR 分别记录治疗前及治疗 6、12、18、24 个月时的中性粒细胞计数和淋巴细胞计数, 并计算 NLR。记录日期前后 1 周内未出现过明显感染, 未使用过激素、抗生素和 G-CSF 等影响白细胞、粒细胞的药物。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析, 符合正态分布的计量资料采用 t 检验; 非正态分布的计量资料采用非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。生存曲线绘制采用 Kaplan-Meier 法, 病死率比较采用 Log-Rank 法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者 2 年病死率比较

扶正解毒消积方组患者 55 例, 死亡 7 例, 病死率 12.7%; 西医治疗组患者 21 例, 死亡 7 例, 病死率 33.3%。扶正解毒消积方组病死率明显低于西医治疗组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.628$, $P = 0.0314$)。图 1 为两组患者 2 年内生存曲线。

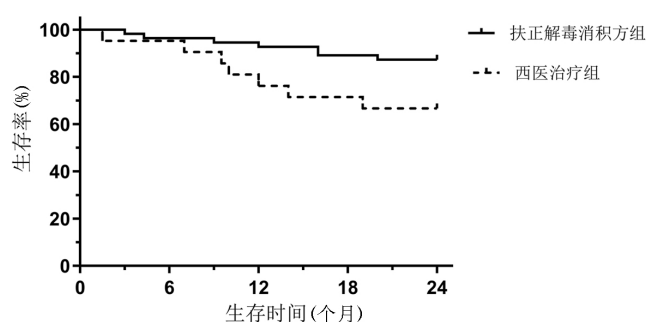


图 1 两组早中期原发性肝癌患者 24 个月内存活曲线

3.2 两组患者治疗前疗后不同时间 NLR 水平比较

表 2 示, 治疗前两组患者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。扶正解毒消积方组在治疗 6、12、18 个月时 NLR 与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而治疗 24 个月时 NLR 与治疗前比较明显升高 ($P < 0.05$)。西医治疗组在治疗 6、12、18、24 个月时 NLR 与治疗前比较均明显升高 ($P < 0.05$)。两组治疗 6、12、18、24 个月比较, 扶正解毒消积方组 NLR 均明显低于西医治疗组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组早中期原发性肝癌患者治疗前后不同时间 NLR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NLR
扶正解毒消积方	治疗前	55	2.27 ± 1.32
	治疗 6 个月	53	$2.99 \pm 3.85^{\Delta}$
	治疗 12 个月	51	$2.05 \pm 1.02^{\Delta}$
	治疗 18 个月	49	$2.31 \pm 1.78^{\Delta}$
	治疗 24 个月	48	$3.70 \pm 3.98^{* \Delta}$
西医治疗组	治疗前	21	2.54 ± 1.83
	治疗 6 个月	20	$5.12 \pm 4.43^{*}$
	治疗 12 个月	16	$4.72 \pm 3.23^{*}$
	治疗 18 个月	15	$4.62 \pm 3.13^{*}$
	治疗 24 个月	14	$4.77 \pm 3.15^{*}$

注: NLR, 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 与本组治疗前比较,

* $P < 0.05$, 与西医治疗组同时间比较, $\Delta P < 0.05$; 表中减少的例数均为死亡例数

4 讨论

原发性肝癌属于中医学“积聚”“癥瘕”等范畴, 病理性质为正虚邪实, 本虚标实, 虚实夹杂。“正虚”包括疾病早期的脾胃气虚、中期的气阴两虚、晚期的肝肾阴阳两虚。“邪实”主要指血瘀、热毒等。气阴不足、毒瘀蕴积贯穿疾病始末。扶正解毒消积方是北京地坛医院多年来治疗 PHC 的经验方, 方中党参、黄芪、白术、茯苓共用旨在健脾益气, 黄芪为补气第一药, 不仅补中气, 且可补一身之气兼能升气; 党参为补中益气之要药; 白术、茯苓善健脾胃、化痰湿, 补益之中又能祛除痰湿之邪, 四药为在四君子汤的基础上化裁加用黄芪, 益气之效更强。方中沙参、麦冬滋补脾胃之阴以佐金平木、培土制木, 当归补血活血, 又缓肝木之急, 肝病久则及肾, 用熟地黄滋阴补肝肾, 沙参、麦冬、当归、熟地黄四药共用补肝血、柔肝体。蜈蚣善走窜内达肝脏, 外通肝络, 开气血之凝聚, 七叶一枝花善清热解毒, 治疗一切无名肿毒, 上述两药善走血分, 入肝经, 通络活血, 清热解毒。

恶性肿瘤的发生与机体炎症和免疫平衡状态密切相关^[1]。中性粒细胞的升高与肿瘤相关巨噬细胞的浸润密切相关^[2], 增多的中性粒细胞不仅可以通过释放血管内皮生长因子促进肿瘤血管的生成, 而且可以通过增加肿瘤细胞的运动性以及对肝窦细胞的黏附性来促进肿瘤的转移^[3]。淋巴细胞是抗肿瘤免疫的重要组成部分之一, 其数量的减少提示免疫机制异常和抗肿瘤免疫能力下降, 同时也创造了肿瘤侵袭和转移的环境^[4]。因此, 抑制中性粒细胞相关的肿瘤炎症, 减少淋巴细胞的凋亡, 促进淋巴细胞生成, 可以有效调节维持 NLR 水平。

现代研究发现, 扶正解毒消积方中的党参、黄芪、白术、茯苓可以抑制中性粒细胞相关的肿瘤炎症^[5]。党参所含氨基酸和多糖能增加网状内皮系统的吞噬功能, 从而提高患者淋巴细胞转换率, 黄芪中的黄芪多糖亦能促进 T 细胞转化^[6]。沙参、麦冬、熟地黄等养阴中药可以促进淋巴细胞的增殖, 诱导 CD3、CD4 T 淋巴细胞及自然杀伤 (NK) 细胞的表达^[7]。当归中的当归内酯能够抑制荷 H22 小鼠的肿瘤生长, 促进淋巴细胞增殖, 增强巨噬细胞吞噬作用以及 NK 细胞杀伤能力^[8]。

本研究结果显示, 以扶正解毒消积方为基础的中西医结合治疗方案, 能提高 PHC 早中期患者 2 年生存率, 调节维持 NLR 水平可能是其重要作用机制之一。但本研究为回顾性分析, 入组病例数较少, 且为单中心研究, 存在一定的局限性, 今后应开展多中心随机对照临床研究并深入探讨作用机制。

参考文献

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 谷莉莉, 刘慧敏, 周小兵, 等. 基于扶正解毒消积方的中西医结合方案治疗原发性肝癌的疗效分析 [J]. 中医杂志, 2014, 55(7): 576-579.
- [3] GAO F, LI X, GENG M, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio: an independent predictor of survival in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(11): e639.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 277-292.
- [5] LLOVET J, BRUC, BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification [J]. Semin Liver Dis, 1999, 19(3): 329-338.
- [6] CHILD CG, TURCOTTE JG. The liver and portal hypertension [M]. Philadelphia: Saunders, 1964: 50.

- [7] SORENSEN JB, KLEE M, PALSHOF T, et al. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study [J]. Br J Cancer 1993, 67(4): 773-775.
- [8] NAKAMURA K, SMYTH MJ. Targeting cancer-related inflammation in the era of immunotherapy [J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(4): 325-332.
- [9] 王宪波, 高方媛, 刘尧. 中性粒细胞与淋巴细胞比值: 一项评价肝细胞癌患者预后的新指标 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 649-652.
- [10] COFFELT SB, WELLENSTEIN MD, DE VISSER KE. Neutrophils in cancer: neutral no more [J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(7): 431-446.
- [11] FARHOOD B, NAJAFI M, MORTEZAEE K. CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: a review [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 8509-8521.
- [12] 张欣悦, 钟融, 崔洪蛟, 等. 加味四君子汤对小鼠 CT26 大肠癌移植瘤的抑制作用及肿瘤相关巨噬细胞 CD68、CD206 蛋白表达的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(2): 61-65.
- [13] 胡文雷, 徐焕海. 扶正补虚方对原发性肝癌患者细胞免疫功能及生活质量的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(8): 444-446.
- [14] 赖小东, 赵益, 尚广彬, 等. 4 种滋阴药含药血清的免疫调节作用的比较研究 [J]. 江西中医药, 2013, 44(8): 65-67.
- [15] 龙锐. 当归内酯的免疫调节作用及抗肿瘤活性的研究 [D]. 成都: 四川大学, 2006.

Retrospective Analysis of 2-year Survival Status of Patients with Primary Liver Cacinoma in Early and Mid-term Treated with *Fuzheng Jiedu Xiaoji Fomula* (扶正解毒消积方) and Its Influence on Neutrophil to Lymphocyte Ratio

LIU Yao¹, GAO Fangyuan¹, HUANG Yunyi^{1,2}, WANG Xiaojing¹, WANG Xianbo¹

1. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100015; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing

ABSTRACT **Objective** To investigate the effects of *Fuzheng Jiedu Xiaoji Fomula* (扶正解毒消积方) on two-year survival status of patients with primary hepatic carcinoma (PHC) in early and middle stages, and its possible mechanism. **Methods** Retrospective analysis was done on 76 cases of early and mid-term PHC patients diagnosed for the first time and followed up for more than two years by Center of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University. The patients were assigned into a *Fuzheng Jiedu Xiaoji Fomula* group and a western medicine treatment group according to different treatment methods. The mortality of both groups, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) before treatment and at 6, 12, 18, and 24 months of treatment were compared. **Results** The two-year mortality rate of *Fuzheng Jiedu Xiaoji Fomula* group was 12.7%, lower than that of western medicine group (33.3%, $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in NLR levels in the *Fuzheng Jiedu Xiaoji Decoction* group at 6, 12, and 18 months of treatment compared with that before treatment ($P > 0.05$), while it was significantly higher than that before treatment at 24 months of treatment ($P < 0.05$). In the western medicine treatment group, NLR was significantly higher at 6, 12, 18, and 24 months of treatment than before treatment ($P < 0.05$). The NLR level in the *Fuzheng Jiedu Xiaoji Fomula* group was significantly lower than that of the western medicine treatment group at 6, 12, 18, and 24 months ($P < 0.05$). **Conclusion** *Fuzheng Jiedu Xiaoji Fomula* can improve the two-year survival rate of patients with primary hepatic cancer in the early and middle stages, and regulating and maintaining NLR levels might be one of its important mechanisms.

Keywords primary hepatic carcinoma; *Fuzheng Jiedu Xiaoji Fomula* (扶正解毒消积方); neutrophil-to-lymphocyte ratio; survival rate

(收稿日期: 2020-06-18; 修回日期: 2020-07-01)

编辑: 叶晨