

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.13.011

复方斑蝥胶囊辅助治疗对原发性肝癌脾虚血瘀证患者三年生存情况影响的回顾性研究

侯杰^{1,2}, 时克², 刘遥², 陈佳良², 张群², 王宪波²✉

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓5号, 100700; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院

[摘要] **目的** 探讨复方斑蝥胶囊辅助西医治疗对原发性肝癌(PLC)脾虚血瘀证患者三年生存情况的影响。**方法** 回顾性收集首次诊断为PLC并辨证为脾虚血瘀证的住院患者资料,根据是否加服复方斑蝥胶囊≥3个月,将患者分为复方斑蝥胶囊组和西医治疗组。西医治疗组患者根据适应症情况给予包括手术切除、微创疗法和姑息治疗等在内的治疗方案;复方斑蝥胶囊组在西医治疗组的基础上服用至少3个月的复方斑蝥胶囊(每次0.75 g,每日2次)。将丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板(PLT)、白蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)、血红蛋白(Hb)、甲胎蛋白(AFP)≥400 ng/ml、Child-Pugh分级、巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期、服用复方斑蝥胶囊、西医治疗方式作为变量,采用单因素和多因素Cox回归分析探讨影响PLC患者三年生存的因素,比较两组患者三年生存率和服用复方斑蝥胶囊不同累计时间患者的三年生存率,比较两组不同BCLC分期、不同Child-Pugh分级、乙型肝炎和非乙型肝炎病因患者的三年生存率。**结果** 共纳入患者406例,倾向性评分匹配(PSM)前,西医治疗组272例,复方斑蝥胶囊组134例,两组患者基线指标存在差异;PSM后,两组各117例患者,两组关键的基线指标表现出平衡性。单因素Cox回归分析显示,ALT、AST、TBIL、NLR、PLT、ALB、PTA、Hb、AFP≥400 ng/ml、Child-Pugh分级、BCLC分期、服用复方斑蝥胶囊及西医治疗方式是患者三年生存的影响因素;多因素Cox回归分析显示,AST、TBIL、NLR、PLT、AFP≥400 ng/ml、Child-Pugh B/C级、手术切除、微创治疗、服用复方斑蝥胶囊是患者三年生存的独立影响因素。PSM前,西医治疗组三年生存率为30.5%(83例/272例),复方斑蝥胶囊组为74.6%(100例/134例);PSM后,西医治疗组三年生存率为60.7%(71例/117例),三年平均生存时间为25.17个月,复方斑蝥胶囊组分别为74.4%(87例/117例)及29.91个月。PSM后,复方斑蝥胶囊组的三年生存率高于西医治疗组($P=0.013$),且服用复方斑蝥胶囊>12个月的患者三年生存率明显提高($P<0.001$);对于BCLC 0-A期、BCLC B-D期、Child-Pugh B/C级、乙型肝炎病因患者,复方斑蝥胶囊组较西医治疗组均有更高的三年生存率($P=0.045$ 、 $P=0.028$ 、 $P=0.028$ 、 $P=0.011$)。**结论** 复方斑蝥胶囊辅助西医治疗可延长PLC脾虚血瘀证患者生存时间,提高三年生存率,且服用复方斑蝥胶囊1年以上者生存获益更多。

[关键词] 原发性肝癌;脾虚血瘀;复方斑蝥胶囊;生存分析;生存率

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是来源于肝脏细胞或者肝内胆管上皮细胞的肝恶性肿瘤^[1]。在我国,PLC是第五大常见的恶性肿瘤和第二大肿瘤死亡病因^[2]。目前,PLC的主要治疗方法包括手术切除、射频消融(RFA)、经导管动脉化疗栓塞(TACE)、靶向药物治疗等。随着现代医学发展,PLC的预后有所改善,但死亡率仍然很

高^[3-4]。复方斑蝥胶囊是临床常用的复方中药抗肿瘤制剂,具有破血消瘀、攻毒蚀疮的功效。多项研究表明,复方斑蝥胶囊具有抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,减少肿瘤复发、转移风险,调节免疫功能,降低放疗、化疗毒副作用等作用^[5-8]。本研究回顾性分析接受复方斑蝥胶囊联合西医治疗的PLC患者的三年生存情况,以判断复方斑蝥胶囊辅助治疗对PLC患者预后的影响。本研究通过首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会审批[京地

基金项目:北京市科技计划(Z191100006619033)

✉ 通讯作者:wangxianbo638@163.com, (010)84322586

伦科字(2020)第(002)-01号]。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》^[9],对于肝内结节直径 ≤ 2 cm,动态增强磁共振成像(MRI)、增强电子计算机断层扫描(CT)、超声造影、肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)增强MRI,上述4项影像检查中至少有2项显示典型肝癌病变特征,即动脉期肝内病灶明显强化、门脉期和(或)平衡期肝内病灶强化低于肝实质,PLC的临床诊断成立;对于肝内结节直径 > 2 cm,上述4项影像检查中的1项显示典型肝癌病变特征,则PLC的临床诊断成立。

中医辨证标准参照《中医内科学》^[10],辨证为脾虚血瘀证,症见上腹部肿块胀痛不适,或肝区疼痛拒按,乏力纳差,脘腹胀闷,小便短黄,大便溏或干结,舌质紫暗或舌边有齿痕,苔白或黄,脉弦细或弦涩。

1.2 纳入标准

1)影像学或者组织学诊断为PLC,并符合上述中医辨证标准;2)性别、民族不限,年龄 ≥ 18 岁;3)在首都医科大学附属北京地坛医院首次确诊PLC的住院患者,并进行3年随访;4)复方斑蝥胶囊组患者累计服用复方斑蝥胶囊 ≥ 3 个月。

1.3 排除标准

1)合并其他恶性肿瘤;2)妊娠期或哺乳期患者;3)患有精神疾病;4)缺少关键的临床信息或者实验室数据。

1.4 研究对象

回顾性收集2008年10月至2017年9月首都医科大学附属北京地坛医院首次诊断为PLC的住院患者,记录患者年龄、性别、血常规、肝功能、肾功能、凝血指标、甲胎蛋白(AFP)、腹部影像等结果,记录PLC病因、西医治疗方式、累计服用复方斑蝥胶囊时间、PLC确诊日期、患者死亡或者随访截止日期。根据患者是否加用复方斑蝥胶囊 ≥ 3 个月分为复方斑蝥胶囊组和西医治疗组。

2 方法

2.1 治疗方法

西医治疗组:1)根据患者的病情,有适应症的患者应首选手术切除或者肝移植;RFA、微波消融(MWA)和经皮无水乙醇注射(PEI)的局部消融方法适用于最大直径 ≤ 5 cm的单个肿瘤或者数量为

2~3个、肿瘤最大直径 ≤ 3 cm者;对于肿瘤 ≥ 4 个、Child-Pugh分级A/B级^[11]患者建议进行经肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗;系统化疗、服用索拉非尼和仑伐替尼是晚期肝癌患者的一线治疗方案^[9];对于肝功能严重受损(Child-Pugh分级C级)和/或体能活动状态评分^[12]为3~4分的患者进行支持治疗。患者首次治疗后建议每1~2个月复查,如果有手术或介入适应症,需继续接受手术或介入治疗。2)乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)阳性者在患者知情同意的基础上给予抗病毒治疗。

复方斑蝥胶囊组在西医治疗组的基础上加服复方斑蝥胶囊(每粒0.25 g,贵州益佰制药股份有限公司生产,批准文号:国药准字Z52020238,组成包括斑蝥、人参、黄芪、刺五加、三棱、半枝莲、莪术、山茱萸、女贞子、熊胆粉、甘草),每次0.75 g,每日2次。复方斑蝥胶囊累计用药时间 ≥ 3 个月。

两组患者均于确诊3年后统计生存结局。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 患者三年生存的影响因素 采用单因素和多因素Cox回归分析探讨PLC患者三年生存的影响因素。将丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板(PLT)、白蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)、血红蛋白(Hb)、AFP ≥ 400 ng/ml、Child-Pugh分级、巴塞罗那临床肝癌(BCLC)^[13]分期、西医治疗方式、服用复方斑蝥胶囊纳入到单因素Cox回归分析,将单因素Cox回归分析 $P < 0.05$ 的变量纳入到多因素Cox回归分析,最终得出PLC患者三年生存的独立影响因素。

2.2.2 患者三年生存率 从患者确诊为PLC的日期开始记录生存时间,至患者死亡或者3年随访时间截止,比较两组三年生存率,并比较服用复方斑蝥胶囊不同累计时间患者的三年生存率。

2.2.3 不同分期、不同分级及不同病因患者的生存情况比较 将患者分为BCLC 0-A期者、BCLC B-D期者,Child-Pugh A级者、Child-Pugh B/C级者,乙型肝炎病因者、非乙型肝炎病因者,比较上述各种分类中复方斑蝥胶囊组患者和西医治疗组患者在3年随访期内的生存结局。

2.3 统计学方法

采用SPSS 26.0进行统计分析。计数资料用频数表示,两组间比较采用卡方检验。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料用中位数和四分位数 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney

U 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。采用单因素和多因素 Cox 回归分析判定患者三年生存的影响因素。使用 GraphPad Prism 8 绘制生存曲线, Log-rank 法比较两组生存率。

3 结果

3.1 两组患者基线情况比较

共纳入 406 例 PLC 患者的临床资料, 其中中西医治

疗组 272 例, 复方斑蝥胶囊组 134 例。表 1 示, PSM 前, 两组 PLC 患者基线资料存在差异, 不具有可比性。选取肝功能、血常规中有代表意义的指标 ALT、AST、TBIL、NLR、PLT, 并根据年龄、Child-Pugh 分级、BCLC 分期及西医治疗方式在两组间进行 1:1 倾向性评分匹配 (PSM)。PSM 后两组各 117 例, 患者关键基线指标表现出平衡性 ($P>0.05$), 两组具有可比性。

表 1 两组原发性肝癌患者 PSM 前后基线资料比较

指标	PSM 前			PSM 后		
	西医治疗组 (272 例)	复方斑蝥胶囊组 (134 例)	P 值	西医治疗组 (117 例)	复方斑蝥胶囊组 (117 例)	P 值
年龄/岁, $M(Q_1, Q_3)$	58(50, 64)	57(51, 62)	0.472	58(50, 63)	57(52, 62)	0.995
性别(男)/例	203	105	0.409	83	94	0.094
实验室检查						
ALT/ $U \cdot L^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	39.5(24.8, 75.1)	30.0(19.8, 45.8)	<0.001	28.9(17.8, 46.0)	28.8(19.8, 46.4)	0.694
AST/ $U \cdot L^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	61.4(32.6, 142.4)	37.6(28.0, 53.2)	<0.001	32.9(24.0, 56.3)	37.6(27.6, 55.8)	0.198
TBIL/ $\mu mol \cdot L^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	29.3(17.0, 63.8)	16.7(11.6, 25.3)	<0.001	18.0(11.1, 23.9)	16.7(11.6, 25.1)	0.851
GGT/ $U \cdot L^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	85.8(33.7, 217.9)	49.2(26.1, 92.1)	<0.001	47.1(22.6, 97.4)	46.5(24.3, 93.9)	0.938
ALP/ $U \cdot L^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	123.9(80.3, 207.9)	85.0(70.1, 119.5)	<0.001	86.1(69.0, 125.7)	86.0(70.6, 119.5)	0.960
Cr/ $\mu mol \cdot L^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	68.0(57.2, 83.8)	67.4(59.8, 79.1)	0.953	67.0(58.0, 75.0)	67.2(59.9, 78.8)	0.447
PT/s, $M(Q_1, Q_3)$	14.2(12.9, 16.5)	13.0(12.1, 14.2)	<0.001	13.2(12.1, 14.1)	13.1(12.1, 14.5)	0.663
WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	5.0(3.5, 7.4)	4.1(3.1, 5.5)	<0.001	4.3(3.0, 5.5)	4.2(3.0, 5.6)	0.881
NLR/ $M(Q_1, Q_3)$	3.4(2.0, 6.3)	2.0(1.4, 3.0)	<0.001	2.1(1.4, 3.4)	2.0(1.4, 3.1)	0.547
Hb/ $g \cdot L^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	119.0(97.5, 136.9)	133.2(117.6, 145.0)	<0.001	128.2(104.9, 140.7)	133.5(117.0, 144.8)	0.058
PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	96.2(64.0, 152.8)	84(61, 137)	0.094	95.0(63.7, 143.2)	90.0(60.5, 139.9)	0.440
ALB/ $g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$	32.4 $\pm$ 6.8	36.5 $\pm$ 5.9	<0.001	36.3 $\pm$ 6.4	36.4 $\pm$ 6.0	0.960
PTA/%, $\bar{x} \pm s$	68.1 $\pm$ 20.6	79.0 $\pm$ 15.8	<0.001	80.2 $\pm$ 16.9	78.9 $\pm$ 16.1	0.540
MELD 评分/分, $M(Q_1, Q_3)$	11.1(8.4, 15.9)	8.3(6.9, 10.4)	<0.001	8.4(7.3, 10.0)	8.4(7.0, 10.7)	0.754
AFP ≥ 400 ng $\cdot ml^{-1}$ /例	85	14	<0.001	21	11	0.094
Child-Pugh 分级/例						
A	88	93	<0.001	82	80	0.777
B	99	35	0.038	33	31	0.769
C	85	6	<0.001	2	6	0.150
BCLC 分期/例						
0-A	82	79	<0.001	66	64	0.792
B	30	36	<0.001	24	35	0.098
C	72	13	<0.001	24	12	0.030
D	88	6	<0.001	3	6	0.308
病因/例						
乙型肝炎	221	115	0.252	98	102	0.458
丙型肝炎	20	8	0.605	11	7	0.326
酒精性肝病	9	8	0.208	1	5	0.098
其他	22	3	0.021	7	3	0.196
西医治疗方式/例						
手术切除	8	4	0.980	6	3	0.308
微创治疗	97	108	<0.001	86	93	0.281
姑息治疗	167	22	<0.001	25	21	0.511

注: PSM, 倾向性评分匹配; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; TBIL, 总胆红素; GGT, γ -谷氨酰基转移酶; ALP, 碱性磷酸酶; Cr, 肌酐; PT, 凝血酶原时间; WBC, 白细胞计数; NLR, 中性粒细胞-淋巴细胞比值; Hb, 血红蛋白; PLT, 血小板; ALB, 白蛋白; PTA, 凝血酶原活动度; MELD, 终末期肝病模型; AFP, 甲胎蛋白; BCLC 分期, 巴塞罗那临床肝癌分期。

3.2 患者三年生存的影响因素

表 2 示, 单因素 Cox 回归分析显示, AST、TBIL、NLR、PLT、ALT、ALB、PTA、Hb、AFP $\geq$ 400 ng/ml、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、服用复方斑蝥胶囊及西医治疗方式是 PLC 患者三年生存的影响因素。将这些变量纳入到多因素 Cox 回归分析中, 结果表明, AST、TBIL、NLR、PLT、AFP $\geq$ 400 ng/ml、Child-Pugh B/C 级、服用复方斑蝥胶囊、手术切除和微创治疗是 PLC 患者三年生存的独立影响因素。

3.3 两组患者三年生存率比较

PSM 前, 西医治疗组三年生存率为 30.5% (83 例/272 例), 复方斑蝥胶囊组为 74.6% (100 例/134 例); PSM 后, 西医治疗组三年生存率为 60.7% (71 例/117 例), 三年平均生存时间为 25.17 个月, 复方斑蝥胶囊组分别为 74.4% (87 例/117 例) 及 29.91 个月。

生存曲线显示, PSM 后复方斑蝥胶囊组三年生

存率高于西医治疗组, 两组比较差异有统计学意义 ($P=0.013$) (见图 1)。根据累计服用复方斑蝥胶囊时间, 进一步将西医治疗组、复方斑蝥胶囊组服用 3~12 个月者、复方斑蝥胶囊组服用 >12 个月者进行比较, 结果显示, PSM 后, 复方斑蝥胶囊组服用 3~12 个月者与西医治疗组三年生存率比较差异无统计学意义 ($P=0.397$); 复方斑蝥胶囊组服用 >12 个月者与西医治疗组比较三年生存率明显提高 ($P<0.001$)。见图 2。

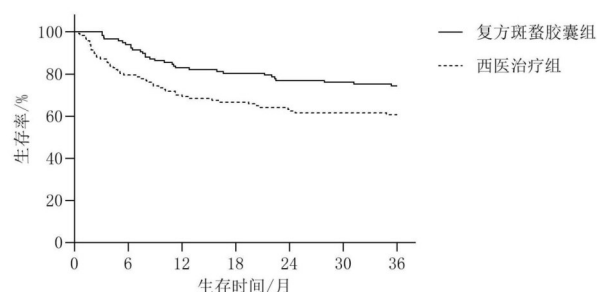


图1 两组原发性肝癌患者生存曲线

表2 原发性肝癌患者三年生存影响因素的单因素和多因素 Cox 回归分析结果

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
AST	1.001	1.001-1.001	<0.001	1.000	1.000-1.001	0.001
TBIL	1.004	1.004-1.005	<0.001	1.002	1.001-1.003	<0.001
NLR	1.042	1.031-1.055	<0.001	1.026	1.005-1.047	0.016
PLT	1.003	1.002-1.005	<0.001	1.003	1.001-1.004	0.005
ALT	1.001	1.001-1.002	0.001	—	—	—
ALB	0.911	0.894-0.929	<0.001	—	—	—
PTA	0.964	0.957-0.971	<0.001	—	—	—
Hb	0.984	0.979-0.989	<0.001	—	—	—
AFP $\geq$ 400 ng·ml ⁻¹	3.576	2.706-4.725	<0.001	2.133	1.573-2.891	<0.001
Child-Pugh 分级						
A		1.000 (参考)			1.000 (参考)	
B	4.297	3.011-6.133	<0.001	2.310	1.554-3.435	<0.001
C	11.836	8.173-17.140	<0.001	3.141	1.993-4.949	<0.001
BCLC 分期						
0-A		1.000 (参考)			1.000 (参考)	
B	1.411	0.807-2.467	0.227	—	—	—
C	12.789	8.453-19.348	<0.001	—	—	—
D	16.168	10.787-24.233	<0.001	—	—	—
服用复方斑蝥胶囊	0.216	0.150-0.312	<0.001	0.581	0.387-0.873	0.009
西医治疗方式						
姑息治疗		1.000 (参考)			1.000 (参考)	
手术切除	0.077	0.024-0.241	<0.001	0.149	0.046-0.481	0.001
微创治疗	0.055	0.038-0.079	<0.001	0.101	0.067-0.154	<0.001

注: HR, 风险比; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; TBIL, 总胆红素; NLR, 中性粒细胞-淋巴细胞比值; PLT, 血小板; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; ALB, 白蛋白; PTA, 凝血酶原活动度; Hb, 血红蛋白; AFP, 甲胎蛋白; BCLC 分期, 巴塞罗那临床肝癌分期; —, 无统计学意义数据未列出。

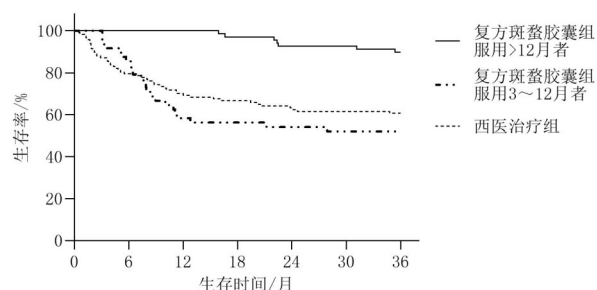


图2 西医治疗组及复方斑蝥胶囊组不同服药时间原发性肝癌患者生存曲线

3.4 不同分期、不同分级及不同病因两组患者生存情况比较

两组不同分期、不同分级、不同病因患者生存曲线图分别见图3-8。PSM后，在BCLC 0-A期（图3）或BCLC B-D期（图4）、Child-Pugh B/C级（图6）和乙型肝炎病因（图7）方面，复方斑蝥胶囊组三年生存率均高于西医治疗组（ $P=0.045$ 、 $P=0.028$ 、 $P=0.028$ 和 $P=0.011$ ）；在Child-Pugh A级（图5）、非乙型肝炎病因（图8）方面，复方斑蝥胶囊组与西医治疗组三年生存率比较差异无统计学意义（ $P=0.119$ 、 $P=0.633$ ）。

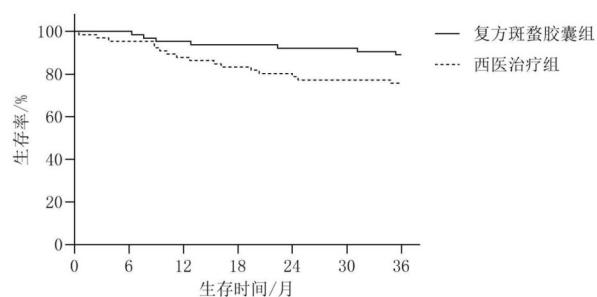


图3 两组巴塞罗那临床肝癌分期0-A期原发性肝癌患者生存曲线

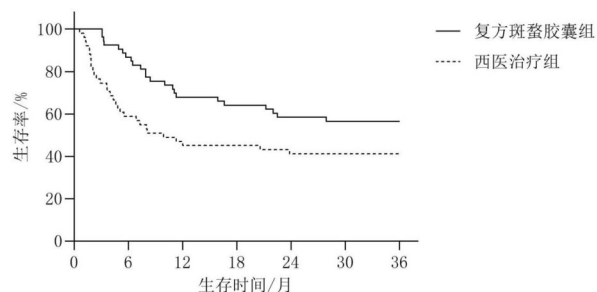


图4 两组巴塞罗那临床肝癌分期B-D期原发性肝癌患者生存曲线

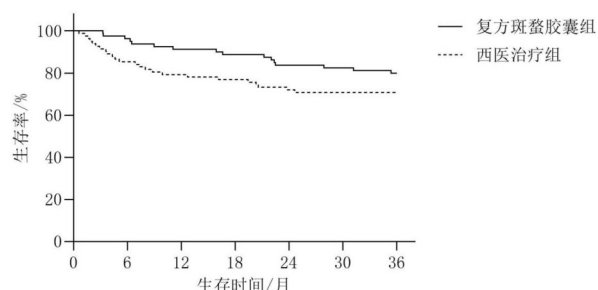


图5 两组Child-Pugh A级原发性肝癌患者生存曲线

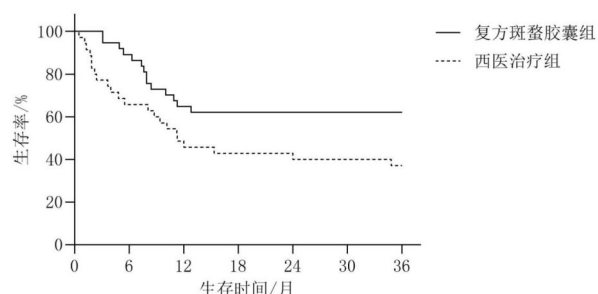


图6 两组Child-Pugh B/C级原发性肝癌患者生存曲线

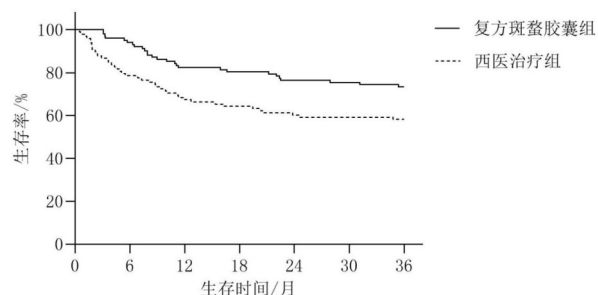


图7 两组乙型肝炎病因原发性肝癌患者生存曲线

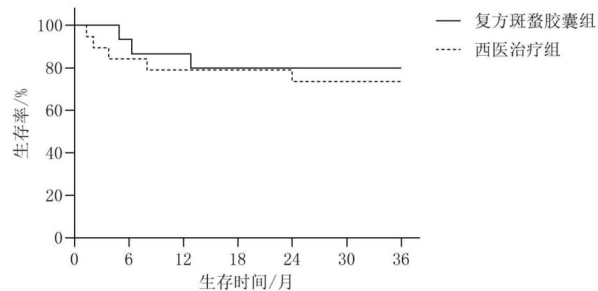


图8 两组非乙型肝炎病因原发性肝癌患者生存曲线

4 讨论

中医学认为，PLC属于“积聚”“胁痛”“肝积”等范畴^[14]。多由于体虚、情志失调、饮食不节加之外感邪毒等原因导致正气亏虚，脏腑功能失和，瘀血、热毒、痰浊等病理产物蕴结肝内，最终发展成恶性疾患^[15]。复方斑蝥胶囊中人参甘温，大补五脏元气；黄芪、刺五加皆可补中气，与人参

相伍补气固本之功益著。肝藏血,肝体为阴,以女贞子、山茱萸补益肝肾,壮水涵木,与熊胆粉配伍增强滋阴清热之效。斑蝥逐瘀散结、攻毒蚀疮,半枝莲清热解毒、活血祛瘀,三棱、莪术相须为用,增强破血行气、消积止痛之功,甘草调和为用。诸药合用,共奏破血消瘀、攻毒蚀疮、清热散结、益气健脾之效。

现代研究表明,斑蝥可通过调控白细胞介素6(IL-6)、有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)1/3、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、雌激素受体1(ESR1)的表达,抑制肿瘤血管生成,改善肿瘤炎症微环境、促进肝癌细胞凋亡^[16]。人参皂苷Rh2可提高肝癌小鼠腹腔的巨噬细胞吞噬能力,并促进分泌细胞因子白细胞介素2(IL-2),提高抗肿瘤免疫功能^[17]。黄芪多糖通过激活核因子 κ B(NF- κ B),使得免疫细胞活性增强,并且NF- κ B调控下游靶基因,促使肿瘤细胞凋亡及细胞周期阻滞^[18-19]。刺五加可能通过增加血清IL-2和干扰素 γ (INF- γ)水平,抑制实体瘤小鼠H22细胞的生长^[20]。三棱、莪术属于活血化瘀类中药,二者合用可减少血小板聚集、降低血液黏度,并抑制形成癌栓,从而遏制肿瘤的复发和转移^[21]。半枝莲提取物可以将人肝癌Hep-G2细胞周期阻滞在G0/G1期,从而抑制Hep-G2细胞增殖^[22]。

本研究结果表明,在西医治疗基础上联合复方斑蝥胶囊治疗PLC脾虚血瘀证患者,可以有效提高患者三年生存率。治疗后复方斑蝥胶囊组BCLC 0-A期和BCLC B-D期患者三年生存率均高于仅接受西医治疗的患者,表明联合复方斑蝥胶囊对提高PLC早期及晚期患者生存率均有较好的疗效;治疗后复方斑蝥胶囊组Child B/C级患者三年生存率高于西医治疗组,提示联合复方斑蝥胶囊对肝功能较差患者的生存有改善作用;治疗后复方斑蝥胶囊组乙型肝炎病因患者三年生存率高于西医治疗组,表明联合复方斑蝥胶囊疗法可以提高乙型肝炎相关PLC患者的生存率。此外,服用复方斑蝥胶囊12个月以上的患者生存获益更大。

综上所述,复方斑蝥胶囊辅助治疗对延长PLC脾虚血瘀证患者生存时间,提高患者三年生存率有很好的临床疗效。本研究为回顾性研究且样本量偏少,尚存在局限性,今后还需开展前瞻性、大规模随机对照试验对结果进一步验证。

参考文献

[1]李亚,邓鑫,文彬.原发性肝癌的中西医研究进展[J].

湖南中医杂志,2019,35(12):134-136.

- [2]蒋益兰,潘敏求,黄钢.原发性肝癌中西医结合诊疗专家共识[J]. 中医药导报,2021,27(9):101-107.
- [3]HASSANIPOUR S, VALI M, GAFFARI-FAM S, et al. The survival rate of hepatocellular carcinoma in Asian countries: a systematic review and meta-analysis[J]. EXCLI J, 2020,19:108-130. doi: 10.17179/excli2019-1842.
- [4]LIN C W, CHEN Y S, LO G H, et al. Comparison of overall survival on surgical resection versus transarterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in intermediate stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1):99. doi: 10.1186/s12876-020-01235-w.
- [5]杨忠英,岳德永,程凤姣.复方斑蝥胶囊对肝癌细胞 Hippo/YAP 通路及血管生成拟态的影响[J]. 中国药师, 2021,24(11):1983-1986,1992.
- [6]洪桂花,陈思环,黄珊.复方斑蝥胶囊对原发性肝癌患者免疫功能及临床疗效的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(2):365-368,373.
- [7]胡志辉.复方斑蝥胶囊联合XELOX方案对胃癌术后血清转移相关指标水平和T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中医学报,2018,33(4):536-540.
- [8]李永杰,黄巧云,廖益喜.复方斑蝥胶囊在宫颈癌术后放化疗中的应用价值分析及对肿瘤标志物的影响[J]. 中华中医药学刊,2022,40(3):205-208.
- [9]中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.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.
- [10]周仲瑛,蔡淦,王旭,等. 中医内科学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2008:417-431.
- [11]OSTOJIC Z, OSTOJIC A, BULUM J, et al. Safety and efficacy of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in patients with end-stage liver disease [J]. World J Cardiol, 2021,13(11):599-607.
- [12]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.
- [13]LIOVET JM, BRU C, BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification [J]. Semin Liver Dis, 1999,19(3):329-338.
- [14]吴玉潇,盛庆寿. 中医药治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 广西医学,2020,42(4):483-485.
- [15]吴云,刘新燕,黄煜璋,等. 中医对原发性肝癌的认识及治疗现状[J]. 中国针灸,2015,35(S1):126-128.
- [16]林晓彤,黄重铭,彭慧婷,等. 基于网络药理学和分子对接探究斑蝥治疗肝癌的作用机制[J]. 中国医药导报,2021,18(23):8-12,197.
- [17]葛迎春,李晨燕,任慧君,等. 人参皂甙Rh₂注射液对荷

- 肝癌(H₂₂)小鼠免疫功能的影响[J]. 特产研究, 2002, 24(3):4-7.
- [18] WEI W, XIAO HT, BAO WR, et al. TLR-4 may mediate signaling pathways of Astragalus polysaccharide RAP induced cytokine expression of RAW264. 7 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 179: 243-252. doi: 10. 1016/j. jep. 2015. 12. 060.
- [19] PANG G, WANG F, ZHANG LW. Dose matters: Direct killing or immunoregulatory effects of natural polysaccharides in cancer treatment [J]. Carbohydr Polym, 2018, 195:243-256. doi: 10. 1016/j. carbpol. 2018. 04. 100.
- [20] MENG Q, PAN J, LIU Y, et al. Anti-tumour effects of polysaccharide extracted from *Acanthopanax senticosus* and cell-mediated immunity [J]. Exp Ther Med, 2018, 15 (2):1694-1701.
- [21] 寇露露, 刘海霞, 邵好, 等. 三棱、莪术抗肿瘤生物活性研究 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(7):722-724.
- [22] 林敬明, 刘煜, 罗荣城. 半枝莲提取物抗人肝癌 Hep-G2 细胞增殖及其机制研究 [J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(7):975-977.

The Effect of *Fufang Banmao Capsule* (复方斑蝥胶囊) Combined with Western Medicine on the Survival of Patients with Primary Liver Cancer and Spleen Deficiency and Blood Stasis Syndrome: A Retrospective Study HOU Jie^{1,2}, SHI Ke², LIU Yao², CHEN Jialiang², ZHANG Qun², WANG Xianbo²

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University

ABSTRACT Objective To investigate the effect of *Fufang Banmao Capsule* (复方斑蝥胶囊, FFBMC) combined with western medicine on the three-year survival of patients with primary liver cancer (PLC) and spleen deficiency and blood stasis syndrome. **Methods** Data on hospitalized patients with first PLC were retrospectively collected, and the patients were divided into western medicine group and FFBMC group according to whether FFBMC was additionally used. Western medicine group received surgical resection, minimally invasive therapy and palliative treatment according to the condition. Additionally, the FFBMC group took FFBMC (0.75 g per time, twice daily) for at least 3 months. Univariate and multivariate Cox regression analysis was conducted to explore the affecting factors of the 3-year survival of patients with PLC, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet (PLT), albumin (ALB), prothrombin activity (PTA), hemoglobin (Hb), alpha-fetoprotein (AFP) ≥ 400 ng/ml, Child-Pugh grade, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), taking FFBMC, western medicine type. The 3-year overall survival rate was compared between the two groups and between the different courses of FFBMC; the subgroup analyses in terms of different BCLC stages, different Child-Pugh grades, and hepatitis B type versus non-hepatitis B type were performed on the 3-year overall survival rate. **Results** A total of 406 cases were included, with 272 cases in the western medicine group and 134 cases in the FFBMC group showing imbalance baseline data between groups; after propensity score matching (PSM), 117 cases in each group were matched obtaining comparability in critical baseline indicators. Univariate Cox regression analysis showed that AST, TBIL, NLR, PLT, ALT, ALB, PTA, Hb, AFP ≥ 400 ng/ml, Child-Pugh grades, BCLC staging, taking FFBMC, and western medicine type were the influencing factors of 3-year survival of PLC patients. Multivariate Cox regression showed that AST, TBIL, NLR, PLT, AFP ≥ 400 ng/ml, Child-Pugh B/C grade, surgical resection, minimally invasive treatment, and taking FFBMC were independent influencing factors affecting the 3-year survival. Before PSM, the 3-year survival rate in the western medicine group was 30.5% (83/272), while that of the FFBMC group was 74.6% (100/134). After PSM, the 3-year overall survival rate in the western medicine group was 60.7% (71/117), and the average three-year survival time was 25.17 months, while those of the FFBMC group were 74.4% (87/117) and 29.91 months, respectively. After PSM, the 3-year overall survival rate of the FFBMC group was higher than that of the western medicine group ($P = 0.013$), and patients who took FFBMC for more than 12 months had higher survival rate ($P < 0.001$). For patients in the subgroup of BCLC stage 0-A, BCLC stage B-D, Child-Pugh grade B/C, and hepatitis B-related PLC, the FFBMC group had a higher 3-year survival rate than the western medicine group ($P = 0.045$, $P = 0.028$, $P = 0.028$ and $P = 0.011$, respectively). **Conclusion** FFBMC in addition to western medicine can prolong the survival time and increase the 3-year survival rate of PLC patients with spleen deficiency and blood stasis syndrome, and those who take FFBMC for more than 1 year show more benefits.

Keywords primary liver cancer; spleen deficiency and blood stasis; *Fufang Banmao Capsule* (复方斑蝥胶囊); survival analysis; survival rate

(收稿日期: 2022-01-20; 修回日期: 2022-03-14)

[编辑: 叶晨]