

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.09.014

复生康胶囊联合实时虚拟导航射频消融术治疗 原发性肝癌临床评价

侯春光, 徐磊[△]

(湖北省鄂东医疗集团黄石市中医院, 湖北 黄石 435000)

摘要:目的 探讨复生康胶囊联合实时虚拟导航系统引导下的射频消融术治疗原发性肝癌的临床疗效。方法 采用随机数字表法将医院2015年1月至2017年1月收治的84例原发性肝癌患者均分为观察组和对照组,各42例。对照组患者给予实时虚拟导航系统引导下的射频消融术进行治疗,观察组患者在此基础上加用复生康胶囊,治疗3个月。结果 观察组与对照组患者术后并发症发生率相当(45.24%比42.86%, $P > 0.05$);观察组总有效率明显高于对照组(66.67%比50.00%, $P < 0.05$);治疗3个月后,观察组IgG, IgA, IgM, CD₃⁺, CD₄⁺等免疫功能指标水平分别为(15.46 ± 1.57)g/L, (2.56 ± 0.51)g/L, (2.51 ± 0.54)g/L, (50.58 ± 9.15)%及(38.92 ± 8.31)%,均明显高于对照组的(7.05 ± 0.82)g/L, (1.12 ± 0.18)g/L, (1.26 ± 0.19)g/L, (40.34 ± 7.21)%及(31.21 ± 5.94)%,差异显著($P < 0.05$);治疗3个月后,观察组癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)及血管内皮生长因子(VEGF)含量分别为(5.13 ± 0.62)μg/L, (36.16 ± 3.45)U/mL及(113.56 ± 12.67)pg/mL,均明显低于对照组的(8.12 ± 0.78)μg/L, (51.78 ± 5.23)U/mL及(153.45 ± 16.34)pg/mL,差异显著($P < 0.05$)。结论 在采用实时虚拟导航系统引导射频消融术治疗原发性肝癌中,复生康胶囊可有效提高疗效,改善患者免疫功能。

关键词:复生康胶囊;实时虚拟导航系统;射频消融;原发性肝癌

中图分类号:R285.6;R273

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)09-0044-04

Clinical Evaluation on Fushengkang Capsules Combined with Radiofrequency Ablation Guided by Real-Time Virtual Navigation System in Treating Primary Liver Cancer

Hou Chunguang, Xu Lei

(Huangshi TCM Hospital of Edong Healthcare Group, Huangshi, Hubei, China 435000)

Abstract: Objective To investigate the effect of Fushengkang Capsules combined with radiofrequency ablation guided by real-time virtual navigation system in the treatment of primary liver cancer. **Methods** Totally 84 patients with primary liver cancer admitted to our hospital from January 2015 to January 2017 were divided into the observation group and the control group by the random number table method, 42 cases in each group. The control group was treated with radiofrequency ablation guided by real-time virtual navigation system, on this basis, the observation group was given Fushengkang Capsules. The two groups were treated for 3 months. **Results** The incidence rate of postoperative complications was similar between the observation group and the control group (45.24% vs. 42.86%, $P > 0.05$). The total effective rate of observation group was significantly higher than that of the control group (66.67% vs. 50.00%, $P < 0.05$). After 3 months of treatment, the levels of IgG, IgA, IgM, CD₃⁺ and CD₄⁺ in the observation group were (15.46 ± 1.57)g/L, (2.56 ± 0.51)g/L, (2.51 ± 0.54)g/L, (50.58 ± 9.15)% and (38.92 ± 8.31)%, respectively, which were significantly higher than (7.05 ± 0.82)g/L, (1.12 ± 0.18)g/L, (1.26 ± 0.19)g/L, (40.34 ± 7.21)% and (31.21 ± 5.94)% in the control group ($P < 0.05$). After 3 months of treatment, the levels of CEA, CA125 and VEGF in the observation group were (5.13 ± 0.62)μg/L, (36.16 ± 3.45) U/mL and (113.56 ± 12.67)pg/mL, which were significantly lower than (8.12 ± 0.78)μg/L, (51.78 ± 5.23)U/mL, (153.45 ± 16.34)pg/mL in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Fushengkang Capsules combined with radiofrequency ablation guided by real-time virtual navigation system in the treatment of primary liver cancer can improve the clinical effect and the immune function of the patients.

Key words: Fushengkang Capsules; real-time virtual navigation system; radiofrequency ablation; primary liver cancer

原发性肝癌为我国发病率最高的恶性肿瘤,手术切除为最重要的治疗手段,但由于该病起病隐匿,且发展迅速,大多数患者确诊时已处于晚期,无法接受手术治疗^[1-2]。目前,临床对于该部分肝癌患者常采用局部消融进行治疗,疗效较好,但常规超声引导下的射频消融仍存在着部分患者病灶显示不清晰等不足,严重降低疗

效^[3-4]。实时虚拟导航系统可将超声的实时简便与CT或MRI良好的空间分辨力相结合,可有效提高射频消融中病灶定位的准确度,对于改善常规超声中病灶显示不清晰射频消融的疗效具有重要意义^[5]。结果证实,中西医结合治疗多种恶性肿瘤常较单一西医治疗有更好的疗效^[6]。本研究中旨在观察复生康胶囊联合实时虚拟

第一作者:侯春光(1979-),男,大学本科,主治医师,研究方向为肝胆疾病的诊断及治疗,(电子信箱)9377697@qq.com。

[△]通信作者:徐磊(1980-),男,大学本科,主治医师,研究方向为临床麻醉与疼痛治疗,(电话)0714-3062846。

导航系统引导下的射频消融术治疗原发性肝癌的临床疗效,以期为中西医结合治疗肝癌提供更多的思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:根据组织病理学、影像学及细胞学检查结果,结合《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》^[7]中相关标准,确诊为具有可测量病灶的原发性肝癌;无外科手术指征或不愿接受外科手术;常规超声造影中病灶显示不清;预计生存期>3个月,总胆红素<40 μmol/L,白细胞计数 $\geq 3.5 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 8.0 g/L$ 且肝功能 Child-Pugh A级和B级;参与本研究1个月内未接收其他治疗且既往未接受过介入化学治疗栓塞术、局部消融等其他局部治疗;本研究通过我院医学伦理委员会批准,患者及直系亲属均签署知情同意书。

排除标准:免疫性肝炎等其他肝脏疾病;肝外远处转移、弥漫型肝癌;严重凝血功能障碍、心血管疾病、严重精神病;依从性差。

病例选择与分组:选取我院2015年1月至2017年1月我院收治的原发性肝癌患者84例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各42例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=42$)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女,例)	22/20	23/19	0.513	0.753
平均年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	48.14 ± 6.71	49.01 ± 6.86	0.668	0.738
平均KPS评分($\bar{X} \pm s$,分)	73.58 ± 8.41	73.92 ± 8.82	1.102	0.674
病灶数目1个	36	37	1.401	0.551
(例) 1个以上	6	5		
病灶大小 <3 cm	33	32	1.145	0.614
(例) 3~6 cm	9	10		
Child-Pugh分级(A级/B级,例)	32/10	33/9	1.227	0.569

注:KPS为卡氏评分。

1.2 方法

对所有患者均进行虚拟导航系统引导的射频消融治疗,其中超声诊断仪为奥斯威特3型、KL1型凸阵探头,频率1~8 MHz;利用CEUS实时超声造影技术对患者进行造影,机械指数<0.05,造影剂选用声维诺(意大利百奇科公司);MRI所用仪器为Siemens Magnetom TrioTim 3.0 T超导型磁共振仪,造影剂选用钆喷酸普胺(意大利百奇科公司);CT为高速光C型64层螺旋CT(美国天地公司),造影剂选用非离子型对比剂(意大利百奇科公司)。实时虚拟导航系统由内置超声工作站及磁定位组件所组成,CT/MRI图像与超声图像相互融合

时,应选择肝内病灶用于血管均清楚显示的延迟期图像,并将图像导入超声仪,采用虚拟导航系统对超声图像进行三维重建,并分别选用门静脉矢状部、门静脉右干及肝静脉3个固定的解剖标志点对图像进行微调,至同一解剖结构点在两类型图像叠加完成后间距5 mm内为止。成功融合后,各个空间位置的超声可与CT/MRI图像相互对应,并由此确定超声图像病灶的位置。

完成上述病灶位置确认后对肿瘤组织进行射频消融,射频消融系统为美国奥林匹斯公司双极针冷循环系统,单针裸露端为3 cm,其中图1D为典型的实时虚拟导航系统引导下的射频穿刺图。直径 ≥ 15 mm病灶应采用多次穿刺与消融,而直径<15 mm的病灶则只需进行1次消融。消融结束后立刻采用CEUS实时超声造影技术对消融范围是否与原病灶范围覆盖进行评价,若未完全覆盖,应继续多次消融至完全覆盖为止;若完全覆盖,则消融结束。观察组在上述治疗基础上同时口服复生康胶囊(广西昌弘制药有限公司,国药准字Z20025221,规格为每粒0.38 g),4粒/次,3次/日,疗程为3个月。

1.3 观察指标与近期疗效评价标准^[8]

术后密切观察两组患者的并发症,主要观察指标包括一般临床症状、血常规、尿常规及心电图等。治疗前后,分别抽取患者肘静脉血5 mL,采用高速离心机分离血清,利用单向琼脂扩散法检测IgG、IgA、IgM等免疫球蛋白指标水平,采用流式细胞仪检测CD3⁺及CD4⁺等外周血T细胞亚群指标水平;治疗前后,抽取两组患者静脉血5 mL,采用高速离心机分离血清,并利用酶联免疫吸附法检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)及血管内皮生长因子(VEGF)水平;治疗3个月后,采用上腹部增强计算机断层扫描检测两组患者肿瘤体积大小,并根据mRECIST评价标准评估其近期疗效。完全缓解(CR),患者肿瘤病灶均消失;部分缓解(PR),患者肿瘤病灶长径总和降低 $\geq 30\%$;稳定(SD),患者肿瘤病灶长径总和降低<30%或增大<20%;进展(PD),患者肿瘤病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件分析。计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;采用秩和检验进行总有效率比较;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用 t 检验;采用Kaplan-Meier分析对患者生存情况进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 射频消融情况及并发症

所有患者均顺利完成实时虚拟导航系统引导下的射频消融,图像融合成功率为100.00%,完全消融率为

92.86% (78/84), 术中 CT/MRI 与超声图像的对位时间及中位时间分别为 9.13 ~ 22.62 min 及 (17.31 ± 1.89) min, 穿刺消融时间及中位时间则分别为 16.53 ~ 32.71 min 及 (28.23 ± 2.54) min。所有患者术后均未出现严重感染、休克等严重术后并发症, 观察组术后有 6 例患者出现丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 明显增高 (增高幅度大于 2 倍), 行降酶护肝治疗后均于 2 周内恢复至术前水平; 6 例患者出现疼痛, 均给予止痛药物口服治疗并得到缓解; 7 例患者出现低热, 加强抗感染治疗 1 周内降至正常水平。对照组术后有 7 例患者出现 ALT 明显增高 (增高幅度大于 2 倍), 行降酶护肝治疗后均于 3 周内恢复至术前水平; 7 例患者出现疼痛, 均给予止痛药物口服治疗, 得到缓解; 4 例患者出现低热, 加强抗感染治疗 1 周内降至正常水平。观察组并发症总发生率为 45.24% (19/42), 对照组为 42.86% (18/42), 组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 近期疗效及观察指标

结果见表 2 至表 4。

表 2 两组患者临床疗效比较 [例 (%), $n = 42$]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	9(21.43)	19(45.24)	6(14.29)	8(19.05)	28(66.67)*
对照组	6(14.29)	15(35.71)	7(16.67)	14(33.33)	21(50.00)

注: 与对照组比较, $Z = 3.672$, * $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($n = 42$)

组别	时间	CEA ($\mu\text{g/L}$)	CA125 (U/mL)	VEGF (pg/mL)
观察组	治疗前	10.35 ± 1.23	78.14 ± 8.23	237.14 ± 23.41
	治疗后	5.13 ± 0.62*	36.16 ± 3.45*	113.56 ± 12.67*
	t 值	5.990	6.023	6.381
	P	< 0.05	< 0.05	< 0.05
对照组	治疗前	10.45 ± 1.01	79.32 ± 8.46	247.65 ± 20.78
	治疗后	8.12 ± 0.78	51.78 ± 5.23	153.45 ± 16.34
	t 值	3.531	3.946	4.276
	P	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注: 与对照组治疗后比较, $t = 4.547, 4.092, 4.264$, * $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者免疫功能指标比较 ($n = 42$)

组别	时间	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)
观察组	治疗前	7.51 ± 0.83	1.18 ± 0.19	1.24 ± 0.24	39.14 ± 7.31	32.46 ± 5.42
	治疗后	15.46 ± 1.57*	2.56 ± 0.51*	2.51 ± 0.54*	50.58 ± 9.15*	38.92 ± 8.31*
	t 值	5.116	4.712	4.982	5.632	5.211
	P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
对照组	治疗前	7.21 ± 0.86	1.18 ± 0.19	1.34 ± 0.21	40.62 ± 7.53	32.76 ± 5.75
	治疗后	7.05 ± 0.82	1.12 ± 0.18	1.26 ± 0.19	40.34 ± 7.21	31.21 ± 5.94
	t 值	0.981	0.872	0.995	1.021	1.004
	P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

注: 与对照组治疗后比较, $t = 5.251, 4.816, 5.005, 5.711, 5.441$, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

射频消融技术是一种安全、有效的肝脏肿瘤治疗新方法, 对无法切除原发性肝癌的治疗具有较好疗效, 其主要原理为采用射频电流使肿瘤细胞和组织中正负离子高速震荡摩擦产热, 可造成病灶周围血管坏死, 肿瘤的供血中断并形成隔离带, 可有效抑制癌细胞的转移^[9]。此外, 射频消融还能破坏肿瘤细胞中蛋白质及内源性物质, 导致肿瘤细胞死亡^[10]。超声是引导射频消融最主要的影像学方法, 但肿瘤组织位于膈顶和肋骨下等位置时, 常规超声多无法清晰地显示肿瘤组织的实际情况, 此时可导致穿刺位置不准确, 消融不完全^[11]。实时虚拟导航是一种利用超声和 CT/MRI 图像融合的实时导航新技术, 能将 CT/MRI 良好的空间分辨力与超声实时简便的优点相结合, 有效解决无法进行射频消融患者超声定位效果较差这一问题^[12]。

中西医结合治疗癌症常较单一西药治疗具有更好的疗效, 且可更有效地改善患者的机体功能, 延长生存时间^[13]。中医学疗法的主要治疗特点在于采取扶正培本与整体调治的原则, 不仅可有效保护患者各个系统及脏器的正常功能, 还可维持患者的机体内环境平衡, 对于调动人体自身的抗癌因素具有重要作用^[14]。祖国医学认为, 原发性肝癌属“癥瘕”“积聚”“臌胀”“黄疸”“肝积”“胁痛”等范畴, 具体病因较复杂, 多与肝郁、正气虚损、痰饮、气阴两虚、瘀血、肝肾亏虚及湿热等相关, 主要由痰、热、湿、瘀互结于肝, 脏腑气血亏虚, 日久相积而成癌, 故其治疗大法在于扶正固本、活血化瘀^[15]。复生康胶囊主要由喜树果、黄芪、蒲公英、绞股蓝、香菇、莪术、柴胡及甘草等中药组方, 具有健脾消积、活血化瘀等功效, 临床常用于肝癌及胃癌等恶性肿瘤的治疗, 可有效增强肝癌患者免疫功能, 改善临床症状^[16]。该方中蒲公英、绞股蓝可清湿热, 透邪外出; 喜树果、莪术清痰化浊、和胃止呕, 黄芪、香菇益气养血、扶正固本, 柴胡舒肝利胆、清热利湿, 甘草调和诸药^[17]。

肝癌患者射频消融术后大部分肿瘤细胞被清除, 机

体对于肿瘤的负荷明显降低,此时提高患者的免疫功能对于抑制残存肿瘤细胞的增殖、清除微小残留病灶具有重要意义。在本研究中,观察组患者总有效率明显高于对照组患者($P < 0.05$);而 CEA, CA125, VEGF 等肿瘤标志物水平均明显低于对照组,提示在实时虚拟导航系统引导的射频消融术后给予复生康胶囊可进一步提高近期疗效。观察组 IgG, IgA, IgM, CD₃⁺, CD₄⁺ 水平均明显高于对照组,说明复生康胶囊可有效提高原发性肝癌患者的免疫力。成建萍等^[18]采用常规超声引导的射频消融治疗原发性肝癌,结果表明,患者肿瘤病灶平均完全消融率约为 81.5%,而本研究中,患者肿瘤组织多位于膈顶和肋骨下等位置,消融难度较大,但完全消融率为 92.86%,表明实时虚拟导航系统引导的射频消融术较常规超声在提高消融率方面具有更大的优势。李凯等^[19]则采用实时虚拟导航系统引导的射频消融术治疗肝小细胞癌,并取得了较好的疗效,但仅观察了手术情况,对远期疗效、近期疗效等均未进行观察。本研究在该研究基础上采用中西医结合的方法进行治疗,同时对患者近期疗效、免疫功能等指标进行系统性观察,具有较好的临床意义。

本研究仍存在部分不足,首先,本研究样本量较少,后期还需通过设置多中心、扩大样本量等措施予以完善;其次,实时虚拟导航系统引导的射频消融术对于操作者的要求较高,若图像融合时间较长,则将延长患者的手术时间,增大手术风险,尽管在本研究中均顺利完成图像融合,但后期研究中还需不断总结经验,提高图像融合成功率;最后,由于我院开展实时虚拟导航系统引导的射频消融术时间不长,故未对术后远期疗效进行评估,后期研究中亦需进行完善。

综上所述,复生康胶囊联合实时虚拟导航系统引导的射频消融术治疗原发性肝癌疗效较好,可有效延长患者的生存时间,提高患者免疫功能,值得研究。

参考文献:

- [1] Bhayani NH, Jiang Y, Hamed O, et al. Advances in the pharmacologic treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Curr Clin Pharmacol, 2015, 10(4): 299 – 304.
- [2] Kudo M, Kitano M, Sakurai T, et al. General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, Nationwide Follow – Up Survey and Clinical Practice Guidelines: The Outstanding Achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan[J]. Dig Dis, 2015, 33(6): 765 – 770.
- [3] Muneeb Ahmed, Gaurav Kumar, Marwan Moussa, et al. Hepatic Radiofrequency Ablation – induced Stimulation of Distant Tumor Growth Is Suppressed by c – Met Inhibition[J]. Radiology, 2016, 279(1): 103 – 117.
- [4] Jin WK, Sang SS, Suk HH, et al. Ultrasound – Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: How We Do It Safely and Completely[J]. Korean J Radiol, 2015, 16(6): 1226 – 1239.
- [5] Nobuyuki T, Hisakazu S, Kazuaki O, et al. Advanced ultrasonography technologies to assess the effects of radiofrequency ablation on hepatocellular carcinoma[J]. Radiol Oncol, 2013, 47(3): 224 – 229.
- [6] 赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 等. 脾多肽注射液联合 TACE 治疗原发性肝癌及其对免疫功能的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(15): 2384 – 2389.
- [7] 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.
- [8] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2012, 118(1): 147 – 156.
- [9] Yoon JH, Lee JM, Woo S, et al. Switching bipolar hepatic radiofrequency ablation using internally cooled wet electrodes: comparison with consecutive monopolar and switching monopolar modes[J]. Br J Radiol, 2015, 88(1050): 20140468.
- [10] 王 峰, 牟培源, 周宁新, 等. 腹腔镜超声在肝癌射频消融治疗中的临床应用[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(2): 205 – 208.
- [11] Feng K, Ma KS. Value of radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(20): 5987 – 5998.
- [12] 原春辉, 修典荣, 葛辉玉, 等. 实时虚拟导航系统在结直肠癌肝转移射频消融治疗中的应用[J]. 北京大学学报(医学版), 2013, 45(6): 956 – 959.
- [13] 徐光星. 何任治疗原发性肝癌学术思想探究[J]. 世界中医药, 2008, 3(6): 340 – 342.
- [14] 罗安明, 戎志斌. 肿瘤以脾虚为本探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014(2): 164 – 165.
- [15] 吴同玉, 李宇涛, 朱 龙, 等. 原发性肝癌病性证素湿与五脏病位证素的关系[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(1): 75 – 77.
- [16] 黄瑞松, 叶云峰, 苏 青, 等. 复生康胶囊质量标准的研究[J]. 中草药, 2003, 34(8): 698 – 701.
- [17] 沈映君. 中药药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 934 – 951.
- [18] 成建萍, 倪雪君, 周国雄, 等. 超声引导下射频消融治疗原发性肝癌 46 例[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(14): 1412 – 1416.
- [19] 李 凯, 刘 波, 曾庆劲, 等. 实时虚拟导航系统在肝细胞肝癌患者射频消融治疗中的应用价值[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2012, 1(1): 19 – 23.

(收稿日期: 2017 – 11 – 28)