

肝复乐胶囊联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床研究

窦春青, 金鑫, 孙丽媛, 韩明明, 张宝, 王有龙, 李涛

中国人民解放军总医院第一附属医院 肝胆外科, 北京 100048

摘要: **目的** 评价肝复乐胶囊联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 5 月—2016 年 5 月在中国人民解放军总医院第一附属医院接受治疗的晚期肝癌患者 80 例, 根据治疗方案的差别分成对照组 (40 例) 和治疗组 (40 例)。对照组患者口服甲苯磺酸索拉非尼片, 0.4 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服肝复乐胶囊, 6 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 4 周。评价两组患者治疗前后近期疗效、生存质量改善情况和血清学指标差异。**结果** 治疗后, 对照组的客观缓解率 (ORR) 为 40.00%, 临床获益率 (CBR) 为 75.00%, 治疗组的 ORR 为 67.50%, CBR 为 92.50%, 两组 ORR、CBR 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组的生存质量改善率为 75.00%, 显著低于治疗组的 92.50%, 两组生存质量改善情况比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清血管内皮生长因子 (VEGF)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和骨桥蛋白 (OPN) 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 肝复乐胶囊联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床疗效较好, 可以提高患者免疫能力和改善生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肝复乐胶囊; 甲苯磺酸索拉非尼片; 晚期肝癌; 近期疗效; 血清学指标; 骨桥蛋白

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)04-0644-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.021

Clinical study on Ganfule Capsules combined with sorafenib in treatment of advanced liver cancer

DOU Chun-qing, JIN Xin, SUN Li-yuan, HAN Ming-ming, ZHANG Bao, WANG You-long, LI Tao

Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of Ganfule Capsules combined with sorafenib in treatment of advanced liver cancer. **Methods** Patients (80 cases) with advanced liver cancer in First Affiliated Hospital of PLA General Hospital from May 2014 to May 2016 were divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups according to different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Sorafenib Tosylate Tablets, 0.4 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Ganfule Capsules on the basis of the control group, 6 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for four weeks. After treatment, the differences of the clinical efficacy, short-term efficacy, quality of life, and serological indexes in two groups were evaluated. **Results** ORR and CBR in the control group were 40.00% and 75.00% respectively, and ORR and CBR in the treatment were 67.50% and 92.50% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rate of life quality in the control group was 75.00%, which was significantly lower than 92.50% in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum VEGF, HIF-1 α , and OPN levels in two groups significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ganfule Capsules combined with sorafenib has a good clinical curative effect in treatment of advanced liver cancer, can improve the immune ability and the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Ganfule Capsules; Sorafenib Tosylate Tablets; advanced liver cancer; short-term efficacy; serological index; OPN

收稿日期: 2017-01-10

作者简介: 窦春青 (1979—), 博士, 主治医师, 研究方向是肝胆胰肿瘤的微创治疗。Tel: 13520005263 E-mail: cy71080@163.com

肝癌在全世界的恶性肿瘤中位居第6位，其发病率及死亡率位于所有恶性肿瘤的第2位，并呈逐年升高趋势^[1]。肝癌对放疗和化疗均不敏感，因此，临床上以手术切除、射频消融等治疗手段为主，但治疗后仍存在复发几率，特别是晚期肝癌，临床上还没有任何一种确切治疗方法。因此，寻找安全、有效治疗手段是极为重要的。索拉非尼是一种新型多靶向性治疗肿瘤的口服药，可以阻断血管生成的细胞通路，又可以抑制 Raf 激酶的活性，进而抑制肿瘤细胞的生长^[2]。肝复乐胶囊具有健脾理气、化痰软坚和清热解毒等功效^[3]。本研究对晚期肝癌患者采用肝复乐胶囊联合索拉非尼治疗，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2014 年 5 月—2016 年 5 月在解放军总医院第一附属医院接受治疗的 80 例晚期肝癌患者为研究对象，所有患者均符合晚期肝癌诊断标准^[4]。其中男 43 例，女 37 例；年龄 55~68 岁，平均年龄 (56.74±4.39) 岁；肝功能 Child-pugh 分级：A 级 45 例、B 级 35 例。

纳入标准：(1) 经评估生存期超过 3 个月者；(2) KPS 评分 > 60 分者；(3) 肝功能分级为 A、B 级者；(4) 签署知情同意书者。

排除标准：(1) 合并消化道出血、感染性脑病及严重感染患者；(2) 对研究药物过敏者；(3) 凝血功能异常者；(4) 伴有精神障碍及不配合治疗者。

1.2 药物

肝复乐胶囊由湖南九典制药股份有限公司生产，规格 0.5 g/粒，产品批号 140413；甲苯磺酸索拉非尼片由 Bayer Pharma AG 生产，规格 0.2 g/片，产品批号 140407。

1.3 分组及治疗方法

入选患者根据治疗方案的不同分成对照组和治疗组，每组各 40 例。其中对照组患者年龄 55~65 岁，平均年龄 (56.72±4.37) 岁。治疗组患者年龄 56~68 岁，平均年龄 (56.78±4.42) 岁。两组患者一般资料比较差异没有统计学意义，具有可比性。

对照组患者口服甲苯磺酸索拉非尼片，0.4 g/次，2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服肝复乐胶囊，6 粒/次，3 次/d。两组患者均治疗 4 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解 (CR)：所有靶病灶完全消失，所有

病理淋巴结直径减少至 10 mm 以下；部分缓解 (PR)：靶病灶直径之和较基线水平减少 30% 以上；进展 (PD)：以在治疗过程中全部测量的靶病灶直径之和的最小值为参照，靶病灶直径之和相对增加 20% 以上，并且直径之和的绝对值至少增加 5 mm，或有新病灶出现；稳定 (SD)：靶病灶减小的程度未达到 PR，增加的程度也未达到 PD 水平。

客观缓解率 (ORR) = (CR+PR) / 总例数

临床获益率 (CBR) = (CR+PR+SD) / 总例数

1.5 观察指标

用 KPS 评分来评价患者生存质量^[6]：治疗后 KPS 较治疗前增加 10 分以上者为改善，减少在 10 分以内者为稳定，减少 10 分以上者为下降。

改善率 = (改善+稳定) / 总例数

采用放射免疫法检测两组患者血清血管内皮生长因子 (VEGF)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 及骨桥蛋白 (OPN) 水平。

1.6 不良反应

不良反应评定参照美国国立癌症研究所 (NCI) 不良事件常用术语评定 (CTCAEv4.0)^[7]。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析，连续变量分析使用 *t* 检验，采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后，对照组患者 CR 5 例，PR 11 例，SD 14 例，ORR 为 40.00%，CBR 为 75.00%；治疗组 CR 11 例，PR 16 例，SD 10 例，ORR 为 67.50%，CBR 为 92.50%，两组 ORR、CBR 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者生存质量改善情况比较

治疗后，对照组患者生存质量提高 11 例，稳定 19 例，下降 10 例，生存质量改善率为 75.00%；治疗组患者提高 14 例，稳定 23 例，下降 3 例，生存质量改善率为 92.50%，两组生存质量改善情况比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者血清学指标比较

治疗后，两组患者血清 VEGF、HIF-1 α 和 OPN 水平均较治疗前明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组患者比对照组降低的更明显，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组患者近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	40	5	11	14	10	40.00	75.00
治疗	40	11	16	10	3	67.50*	92.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者生存质量改善情况的比较

Table 2 Comparison on life quality between two groups

组别	n/例	提高/例	稳定/例	下降/例	总改善率/%
对照	40	11	19	10	75.00
治疗	40	14	23	3	92.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者治疗前后血清学指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	n/例	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	HIF-1 α /(ng·L ⁻¹)	OPN/(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	40	726.41 \pm 98.72	63.84 \pm 8.63	31.84 \pm 6.48
	治疗后		695.87 \pm 78.26*	59.78 \pm 5.37*	26.36 \pm 3.33*
治疗	治疗前	40	726.35 \pm 98.63	63.82 \pm 8.65	31.82 \pm 6.45
	治疗后		664.75 \pm 74.75* [▲]	56.91 \pm 5.442* [▲]	21.75 \pm 3.51* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应情况比较

两组患者不良反应均较轻,无血液学毒性、中性粒细胞减少、血小板减少等毒副作用。对照组出现胃肠道反应 3 例,乏力 3 例,手足综合征 4 例,不良反应发生率为 25.00%;治疗组出现胃肠道反应 4 例,乏力 1 例,手足综合征 2 例,不良反应发生率为 17.50%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

肝癌是世界上常见的一种恶性肿瘤,同样是我国高发恶性肿瘤之一,占全世界的 55% 以上,其发病率及死亡率均很高^[8]。目前临床上以手术、射频消融术、多靶向治疗、肝移植及肝动脉化疗栓塞术等治疗为主,晚期肝癌患者则失去手术治疗机会,其生存期仅有 7 个月左右^[9]。因此,寻找安全、有效治疗手段是极为重要的。

索拉非尼是一种新型多靶向性的治疗肿瘤的口服药物,可以阻断血管生成的细胞通路,又可以抑制 Raf 激酶的活性,进而可以抑制肿瘤细胞生长^[2]。

肝复乐胶囊是由党参、沉香、黄芪、桃仁、败酱草、鳖甲(醋制)、牡蛎、香附(制)等制备的中药制剂,具有健脾理气、化瘀软坚和清热解毒等功效^[3]。因此,本文对晚期肝癌患者采用肝复乐胶囊联合索拉非尼治疗,取得了满意效果。

血管内皮生长因子(VEGF)为机体内重要的促血管生成因子,在促进肿瘤生长过程中血管形成等方面具有重要作用^[10]。HIF-1 α 与肿瘤细胞代谢、新生血管形成以及肿瘤的生长、转移具有重要关系,且在缺氧的环境下 HIF-1 α 能够诱导 VEGF 的高度表达而刺激新生血管形成,导致肿瘤生长^[11]。OPN 是细胞基质中的一种分泌型糖蛋白,主要参与骨代谢、新生血管生成、动脉硬化等病理反应^[12]。

本研究中,治疗后,两组患者血清 VEGF、HIF-1 α 和 OPN 水平均较治疗前明显降低,但治疗组降低的更明显 ($P < 0.05$)。说明肝复乐胶囊联合索拉非尼可有效抑制肿瘤新生血管形成。此外,治疗后,治疗组 ORR 为 67.50%, CBR 为 92.50%;均显著高于对照组(ORR 为 40.00%, CBR 为 75.00%),

两组 ORR、CBR 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 治疗组生存质量改善率明显优越于对照组($P<0.05$)。说明肝复乐胶囊联合索拉非尼治疗晚期肝癌效果确切。

综上所述, 肝复乐胶囊联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床疗效较好, 可以提高患者免疫能力及改善生活质量, 值得临床推广应用。

参考文献

[1] Thomas M B, Zhu A X. Hepatocellular carcinoma: the need for progress [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(13): 2892-2899.

[2] 吕允凤, 封宇飞, 胡欣, 等. 索拉非尼的药理及临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(1): 88-91.

[3] 樊素梅. 肝复乐胶囊联合肝动脉栓塞化疗治疗晚期肝癌的临床研究 [J]. 临床医药文献杂志: 电子版, 2014, 1(5): 53.

[4] 杨秉辉, 任正刚, 汤钊猷. 关于肝癌诊断与分期标准的讨论 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3): 133.

[5] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.

[6] Mor V, Laliberte L, Morris J N, *et al*. The karnofsky performance status scale. an examination of its reliability and validity in a research setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.

[7] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.

[8] 郭永章. 原发性肝癌的诊断与治疗研究进展 [J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(7): 1-5.

[9] 杨小兵, 龙顺钦, 吴万垠, 等. 原发性肝癌中医证型分布及生存期差异研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(7): 911-914.

[10] 周晓琳. 肝癌组织中 VEGF-C 及其受体 Fit-4 的表达及意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(3): 340-342.

[11] 倪嘉延, 吴裕丹, 黄康华, 等. HIF-1 α 基因干扰对大鼠 CBRH-7919 肝癌细胞 HIF-1 α 与 VEGF 表达影响的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(22): 1704-1708.

[12] 马桂芳, 蔡红星, 丁风云, 等. 胃癌组织中 OPN, c-Met 蛋白的异常表达及其意义 [J]. 重庆医学, 2012, 41(36): 3823-3824.