

复方苦参注射液联合索拉非尼和白细胞介素-2 治疗晚期肾癌的临床研究

赵晓蓓, 李世杰, 李方舟

中国医科大学附属盛京医院 泌尿外科, 辽宁 沈阳 110004

摘要: **目的** 探讨复方苦参注射液联合索拉非尼和白细胞介素-2 治疗晚期肾癌的临床疗效。**方法** 选择2013年7月—2015年3月在中国医科大学附属盛京医院接受治疗的晚期肾癌患者86例,按照治疗方法不同分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组于饭后2h口服甲苯磺酸索拉非尼片,400mg/次,2次/d。注射用重组人白细胞介素-2以 3×10^5 U/m²加入0.9%生理盐水500mL中经PICC管滴注,静滴2~3h,1次/d,每周连用4d,连用4周为1个疗程。治疗组在对照组治疗基础上经PICC管滴注复方苦参注射液,20mL加入到0.9%生理盐水250mL中,1次/d,1个疗程连用14d。4周为一个疗程,两组均连续治疗3个疗程。观察两组的临床疗效和生活质量改善情况,同时比较两组患者治疗前后免疫功能的变化情况。**结果** 治疗后,对照组有效率为20.93%,临床获益率为65.12%;治疗组有效率为41.86%,临床获益率为83.72%,两组有效率、临床获益率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组生活质量改善率分别为67.44%、86.05%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺较治疗前均有不同程度增高,CD⁸⁺水平降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 复方苦参注射液联合索拉非尼和白细胞介素-2 治疗晚期肾癌疗效较好,可改善患者的生活质量和免疫功能,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方苦参注射液; 甲苯磺酸索拉非尼片; 注射用重组人白细胞介素-2; 晚期肾癌

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)12-1502-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.12.017

Clinical study on Compound Kushen Injection combined with sorafenib and interleukin-2 in treatment of advanced kidney cancer

ZHAO Xiao-bei, LI Shi-jie, LI Fang-zhou

Department of Urinary Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Compound Kushen Injection combined with sorafenib and interleukin-2 in treatment of advanced kidney cancer. **Methods** Patients (86 cases) with advanced kidney cancer in Shengjing Hospital of China Medical University from July 2013 to March 2015 were enrolled in this study. According to the different treatment plan, patients were divided into treatment (43 cases) and control (43 cases) groups. The patients in the control group were *po* administered with Sorafenib Tosylate Tablets 2 h after meals, 400 mg/time, twice daily. They were also *iv* administered with Recombinant Human Interleukin-2 for injection by PICC tube during 2-3 h, 3×10^5 U/m² added into normal saline 500 mL. The patients were treated with Recombinant Human Interleukin-2 for 4 d in one week, and 4 weeks were as one course. The patients in the treatment group were *iv* administered with Compound Kushen Injection by PICC tube on the basis of control group, 20 mL added into 0.9% normal saline 250 mL, once daily, 14 d in one course. One course of treatment included 4 weeks, and two groups were treated for three courses. The clinical efficacy and improvement of life quality in two groups were evaluated, and the changes of immune function in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of control group was 20.93%, and the clinical benefit rate was 65.12%, while the total effective rate of treatment group was 41.86%, and the clinical benefit rate was 83.72%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The improvement rate of life quality in the control and treatment groups were 67.44% and 86.05%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD³⁺, CD⁴⁺, and CD⁴⁺/CD⁸⁺ cell in two groups were increased, and the level of CD⁸⁺ cell was lower, and the difference was statistically significant

收稿日期: 2015-08-07

作者简介: 赵晓蓓, 工作于中国医科大学附属盛京医院泌尿外科。Tel: 18940259792 E-mail: zxp7929@163.com

in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Kushen Injection combined with sorafenib and interleukin-2 has the good clinical effect in treatment of advanced kidney cancer, and can improve the life quality and immune function, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Kushen Injection; Sorafenib Tosylate Tablets; Recombinant Human Interleukin-2 for injection; advanced kidney cancer

肾癌作为泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一，一直困扰着人类的健康，由于早期肾癌症状缺乏特异性，因此多数患者就诊时已是中晚期，晚期转移性肾癌预后差，死亡率高，并对传统的放疗、化疗、激素等治疗反应十分有限，平均预期寿命仅为12个月，5年生存率低于10%，临床上尚缺乏有效的治疗措施^[1]。临床上对于恶性肿瘤的治疗主要方法是化疗，有研究表明复方苦参注射液除了具有抗炎、镇痛作用外，还具有提高机体免疫力和抗肿瘤等作用^[2]。索拉非尼是一种多靶点生物靶向药物，可通过阻断由RAF/MEK/ERK介导的细胞信号传导通路抑制肿瘤细胞增殖，又可通过作用于表皮生长因子受体(EGFR)抑制新生血管生成和切断肿瘤细胞的营养供应，进而起到抑制肿瘤生长的作用^[3]。而反复进行静脉穿刺很容易导致药物外渗，引起患者局部组织损伤，给患者带来极大痛苦。PICC置管静脉化疗，具有操作简单、创伤小、患者易于接受以及能够减少药物对血管的损伤和减少并发症发生等优势。基于上述药物的药理作用，中国医科大学附属盛京医院对晚期转移性肾癌患者采用复方苦参注射液联合索拉非尼和PICC置管注射重组人白细胞介素-2进行治疗，取得了满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年7月—2015年3月在中国医科大学附属盛京医院接受治疗的晚期转移性肾癌患者86例为研究对象，所有患者均符合晚期转移性肾癌的相关诊断标准^[4]。其中男42例，女44例；年龄40~77岁，平均年龄(58.72±4.42)岁。

入选标准：(1)经相关病理学检查确诊为晚期转移性肾癌，并且年龄在18岁以上患者；(2)KPS评分≥70%者；(3)脑转移患者经评估神经系统稳定，并不需要接受皮质激素医治者；(4)肝肾功能及骨髓造血功能正常者；(5)签署知情同意书者。

排除标准：(1)近期接受过放疗、化疗以及应用其他靶向治疗和免疫治疗药物等对实验效果具有影响者；(2)对实验药物过敏者；(3)长期服用皮

质类激素和免疫抑制剂者；(4)伴有严重心、肺功能异常以及肝肾功能异常和重度感染者。

1.2 药物

复方苦参注射液由山西振东制药股份有限公司生产，规格5 mL/支，产品批号130611；甲苯磺酸索拉非尼片由德国拜耳医药保健股份公司生产，规格200 mg/片，产品批号BXGB5G3；注射用重组人白细胞介素-2由深圳市海王英特龙生物技术股份有限公司生产，规格100万U/支，产品批号20130203。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按治疗方案不同分为对照组和治疗组，每组各43例。其中，对照组男20例，女23例；年龄42~77岁，平均年龄(58.71±4.42)岁；透明肾细胞癌33例，乳头细胞癌8例，嫌色细胞癌2例；肾切除41例，未切除2例；肺转移20例，多发转移14例，其他部位转移9例。治疗组男22例，女21例；年龄40~75岁，平均年龄(58.65±4.35)岁；透明肾细胞癌32例，乳头细胞癌7例，嫌色细胞癌4例；肾切除40例，未切除3例；肺转移19例，多发转移13例，其他部位转移11例。两组一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

PICC管生产公司为美国BD公司，长65 cm，型号为4f。所有患者均采用肘静脉穿刺，操作完成后经X线平片确定导管尖端位置后将导丝撤出，连接肝素帽，并用稀释的肝素液进行封管。所有患者均给予补充维生素以及营养支持等常规治疗。对照组于饭后2 h口服甲苯磺酸索拉非尼片，400 mg/次，2次/d。注射用重组人白细胞介素-2以 3×10^5 U/m²加入0.9%生理盐水500 mL中经PICC管滴注，静滴2~3 h，1次/d，每周连用4 d，连用4周为1个疗程。治疗组在对照组治疗基础上经PICC管滴注复方苦参注射液，20 mL加入到0.9%生理盐水250 mL中，1次/d，1个疗程连用14 d。4周为一个疗程，两组均连续治疗3个疗程。

1.4 临床疗效判定标准

1.4.1 近期疗效^[5] 所有既有病灶完全消失或3个月内无新发病灶视为完全反应(CR)；既有转移病

灶减少超过 30%视为部分反应 (PR); 新发病灶直径小于 1 cm 或原有病灶直径减少少于 30%或增加小于 20%视为疾病稳定 (SD); 新发病灶大于 1 cm 或原有病灶直径增长大于 20%视为疾病进展 (PD)。

有效率 = (CR + PR) / 总例数

临床获益率 = (CR + PR + SD) / 总例数

1.4.2 生活质量^[6] 治疗后 Karnofsky 评分较治疗前增加 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

1.5 观察指标

对两组患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群水平变化情况进行比较。CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺等 T 淋巴细胞亚群的检测采用 Beckman Coulter EpicsXL 流式细胞仪进行检测, 并计算 CD⁴⁺/CD⁸⁺。

1.6 不良反应

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

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对所得数据进行统计

分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

治疗后, 对照组 CR 0 例, PR 9 例, SD 19 例, 有效率 20.93%, 临床获益率 65.12%; 治疗组 CR 0 例, PR 18 例, SD 18 例, 有效率 41.86%, 临床获益率 83.72%, 两组有效率和临床获益率比较差异均有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

2.2 两组生活质量改善情况比较

治疗后, 对照组生活质量提高 12 例, 稳定 17 例, 改善率为 67.44%; 治疗组提高 15 例, 稳定 22 例, 改善率为 86.05%, 两组改善率比较差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

2.3 两组 T 淋巴细胞亚群变化比较

治疗后, 两组 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺较治疗前均有不同程度增高, CD⁸⁺水平降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 治疗后, 治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | CR/例 | PR/例 | SD/例 | PD/例 | 有效率/% | 临床获益率/% |
|----|-----|------|------|------|------|--------|---------|
| 对照 | 43 | 0 | 9 | 19 | 15 | 20.93 | 65.12 |
| 治疗 | 43 | 0 | 18 | 18 | 7 | 41.86* | 83.72* |

与对照组比较: **P* < 0.05

**P* < 0.05 vs control group

表 2 两组生存质量改善情况比较

Table 2 Comparison on improvement of life quality between two groups

| 组别 | n/例 | 改善/例 | 稳定/例 | 下降/例 | 改善率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 43 | 12 | 17 | 14 | 67.44 |
| 治疗 | 43 | 15 | 22 | 6 | 86.05* |

与对照组比较: **P* < 0.05

**P* < 0.05 vs control group

表 3 两组 T 淋巴细胞亚群变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 3 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

| 组别 | 观察时间 | CD ³⁺ /% | CD ⁴⁺ /% | CD ⁸⁺ /% | CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺ |
|----|------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 52.32 ± 10.18 | 45.35 ± 8.24 | 43.86 ± 11.63 | 1.11 ± 0.37 |
| | 治疗后 | 57.29 ± 9.25* | 49.29 ± 8.75* | 38.52 ± 9.43* | 1.32 ± 0.56* |
| 治疗 | 治疗前 | 52.31 ± 10.22 | 45.23 ± 8.32 | 43.63 ± 11.84 | 1.12 ± 0.42 |
| | 治疗后 | 63.48 ± 9.23*▲ | 54.22 ± 9.86*▲ | 34.53 ± 8.32*▲ | 1.57 ± 0.58*▲ |

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 两组不良反应比较

治疗过程中,对照组发生疲倦 22 例,发生率为 51.16%,发热 19 例,发生率为 44.19%,胃肠道反应 15 例,发生率为 34.88%;治疗组发生疲倦 13 例,发生率为 30.23%,发热 10 例,发生率为 23.26%,胃肠道反应 7 例,发生率为 16.28%,治疗组疲倦、发热、胃肠道反应的发生率均低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

有 25%~30%的肾癌患者在初次诊断时就伴有远处转移,局限性肾癌进行根治性肾切除术后有 20%~40%会发生远处转移,在肾癌患者中有 30%~50%最终发展为转移性肾癌^[8]。由于早期肾癌症状缺乏特异性,因此多数患者就诊时已是中晚期,对于晚期肾癌患者来说,预后差,死亡率高,并对传统的放疗、化疗、激素等治疗均不敏感,5 年生存率小于 10%。近年来,随着肿瘤的发生、发展机制的进一步探究,新的分子靶点的发现及血管生成抑制剂在肿瘤综合治疗应用以来,肾癌的治疗已发生了巨大的改变,靶向治疗成为了现今肿瘤治疗领域十分重要的治疗方式。

肾癌属于免疫性相关的恶性肿瘤,特别是转移性肾癌,其预后与机体免疫力的强弱有密切相关性,机体的免疫机制主要是通过 NK 细胞、巨噬细胞以及 T 淋巴细胞等免疫活性细胞来完成。重组人白细胞介素-2 是一种被激活的淋巴细胞产生的淋巴因子,具有刺激机体免疫活性细胞杀伤能力,诱导 γ -干扰素和淋巴毒素等淋巴因子的作用,进而可以杀伤肿瘤细胞。索拉非尼为一种口服的小分子多重激酶抑制剂,是一种多靶点生物靶向药物,可通过阻断由 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路抑制肿瘤细胞增殖,又可通过作用于 VEGFR 抑制新生血管生成和切断肿瘤细胞的营养供应,进而起到抑制肿瘤生长的作用,已获得 FDA 审批并应用于不能手术的晚期肾癌^[9]。复方苦参注射液是以中药苦参和白土茯苓为主要组份而制成的一种中药抗癌制剂,其抗肿瘤机制包括:抑制肿瘤增殖、抑制肿瘤新生血管生成、诱导分化及凋亡、增强机体免疫力、抑制癌细胞扩散、减轻机体炎症、抑制肿瘤耐药性以及减轻化疗过程中不良反应等^[10]。有关研究证实,复方苦参注射液可以对端粒酶的活性产生影响,来直接杀灭肿瘤细胞,进而发挥诱导肿瘤细胞凋亡以及

抑制肿瘤细胞转移和增强机体免疫能力等作用^[11]。

本研究结果显示,治疗组在有效率、获益率以及生存质量改善率上均显著高于对照组。治疗后,同医治前相比,两组患者 CD^{3+} 、 CD^{4+} 和 CD^{4+}/CD^{8+} 比值上升,而 CD^{8+} 细胞比例下降,治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组疲倦、发热及胃肠道等不良反应发生率低于对照组,说明复方苦参注射液联合索拉非尼和白细胞介素-2 治疗晚期肾癌疗效较好,且不良反应发生率低于对照组。

综上所述,复方苦参注射液联合索拉非尼和白细胞介素-2 治疗晚期肾癌疗效较好,可改善患者的生活质量和免疫功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Garcia J A, Rini B I. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma [J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(2): 112-125.
- [2] 王宇, 蒋梦影, 刘竞研. 复方苦参注射液的抗肿瘤作用研究进展 [J]. *国际生物制品学杂志*, 2015, 38(1): 36-38.
- [3] 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.
- [4] 那彦群, 孙则禹, 叶章群, 等. *中国泌尿外科疾病诊断治疗指南* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 8-9.
- [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] Ljungberg B, Cowan N C, Hanbury D C, et al. *Eau guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update* [J]. *Eur Urol*, 2010, 58(3): 398-406.
- [9] 张小丽, 王鸿. 索拉非尼及其抗肿瘤作用 [J]. *安徽医药*, 2008, 12(3): 266-269.
- [10] 宁四清, 徐海声, 杨超. 复方苦参注射液联合 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(3): 275-278.
- [11] 张文谨, 海丽娜, 连增林. 复方苦参注射液抗肿瘤作用及其机制实验研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(8): 101-103.