

消癌平注射液联合榄香烯注射液治疗中晚期原发性肝癌的临床研究

童光武¹, 高鹏²

1. 蕲春县人民医院, 湖北 黄冈 435300

2. 河南省中医药研究院, 河南 郑州 450004

摘要: **目的** 探讨消癌平注射液联合榄香烯注射液治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效。**方法** 选取2014年1月—2015年9月在蕲春县人民医院接受治疗的中晚期原发性肝癌患者82例,按照治疗方法的差别分成对照组和治疗组,每组各41例,对照组患者静脉滴注榄香烯注射液,0.6 g加入5%葡萄糖溶液500 mL,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注消癌平注射液,40 mL加入5%葡萄糖溶液250 mL,1次/d。两组患者均连续治疗2个疗程,其中3周为1个疗程,休息1周后进行下一个疗程治疗。观察两组近期临床疗效和生存质量改善率,比较两组CD³⁺、CD⁴⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺淋巴细胞水平变化,并对比两组治疗前后血清MMP-2和MMP-9水平的变化。**结果** 治疗后,对照组客观缓解率(ORR)43.90%,临床获益率(CBR)75.61%,治疗组客观缓解率(ORR)65.85%,临床获益率(CBR)92.68%,两组ORR、CBR比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组与治疗组生存质量改善率分别为80.49%、95.12%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺均较治疗前明显增高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$),但治疗组增高更明显,与对照组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组血清MMP-2和MMP-9水平均比同组治疗前明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),治疗组降低的更显著,与对照组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 消癌平注射液联合榄香烯注射液治疗中晚期原发性肝癌具有良好的临床疗效,安全性高,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 消癌平注射液; 榄香烯注射液; 中晚期原发性肝癌; 临床疗效

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)05-0691-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.05.029

Clinical study on Xiaoaiping Injection combined with Elemene Injection in treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma

TONG Guang-wu¹, GAO Peng²

1. Qichun People's Hospital, Huanggang 435300, China

2. Henan Province Chinese Medicine Research Institute, Zhengzhou 450004, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of Xiaoaiping Injection combined with Elemene Injection in treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma. **Methods** Patients (82 cases) with advanced primary hepatocellular carcinoma in Qichun People's Hospital from January 2014 to September 2015 were divided into control and treatment groups, each group had 41 cases. Patients in the control group were iv administered with Elemene Injection, 0.6 g Elemene Injection added into 5% glucose solution 500 mL, once daily. The patients in treatment group were iv administered with Xiaoaiping Injection on the basis of control group, 40 mL Xiaoaiping Injection added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. The patients in two groups were treated for two courses of treatment, a course of 3 weeks, the next course was progressed after one week of rest. After treatment, the clinical efficacies and the life quality were evaluated, and the changes of CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, MMP-2, and MMP-9 in two groups were compared before and after treatment. **Results** After treatment, ORR and CBR in the control group respectively were 43.90% and 75.61%, accordingly 65.85% and 92.68% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$); Improvement rate of survival quality in the control and treatment groups were 80.49% and 95.12%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$); After treatment, CD³⁺, CD⁴⁺ and CD⁴⁺/CD⁸⁺ were higher than those before treatment, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the observational indexes

收稿日期: 2016-01-07

作者简介: 童光武(1966—),男,副主任医师,研究方向是肿瘤临床治疗。Tel: 13803531516 E-mail: dgw15168@163.com

were much better in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$); The serum MMP-2 and MMP-9 levels were lower than those before treatment, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), but the indexes in treatment group were significantly lower than that in control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoaiping Injection combined with Elemene Injection has good clinical efficacy in the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma, and has high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Xiaoaiping Injection; Elemene Injection; advanced primary hepatocellular; clinical efficacy

原发性肝癌是我国最为常见的恶性肿瘤之一, 具有高度侵袭性、发病隐匿、发病率高、疾病进展快及易复发等特点, 往往确诊进展至中晚期, 错过了最佳手术治疗时机, 预后差^[1], 临床上多采用放、化疗及分子靶向药物等进行治疗^[2]。目前尚无理想的治疗药物, 中医中药在抗肿瘤、提高免疫、降低化疗药副作用等方面取得了肯定的成绩。消癌平注射液具有抑制肿瘤生长、杀灭癌细胞、提高机体免疫力及消炎、平喘和利尿等作用^[3]。榄香烯注射液具有降低肿瘤细胞有丝分裂能力, 诱发肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的生长等作用^[4]。本文主要探讨消癌平注射液联合榄香烯注射液治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2015 年 9 月在蕲春县人民医院就诊的中晚期原发性肝癌患者 82 例, 其中男性 43 例, 女性 39 例, 年龄 35~65 岁, 平均年龄为 (45.68±4.39) 岁。所有患者均符合中晚期原发性肝癌诊断标准^[5]。临床分期: IVa 期 43 例、IVb 期 39 例, 肝功能 child-pugh 分级: A 级 37 例、B 级 55 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 经评估生存期超过 3 个月者; (2) Karnofsky (KPS) 评分大于 60 分者; (3) 肝功能分级为 A 级和 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) 凝血功能异常者; (3) 对研究药物过敏者; (4) 伴有精神障碍及不配合治疗者。

1.3 药物

消癌平注射液由南京圣和药业股份有限公司生产, 规格: 20 mL/支, 产品批号 20131209。榄香烯注射液由大连华立金港药业有限公司生产, 规格: 20 mL : 0.1 g, 产品批号 20131107。

1.4 分组和治疗方法

按照治疗方法的差别将患者分成对照组和治疗组, 每组 41 例。对照组男 22 例, 女 19 例, 年龄

35~65 岁, 平均年龄 (45.72±4.43) 岁, 临床分期 IVa 期 21 例, IVb 期 20 例; child-pugh 分级 A 级 19 例、B 级 22 例。治疗组男 21 例, 女 20 例, 年龄 35~60 岁, 平均年龄 (45.65±4.36) 岁, 临床分期 IVa 期 22 例、IVb 期 19 例; child-pugh 分级 A 级 18 例、B 级 23 例。两组患者一般资料间比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者静脉滴注榄香烯注射液, 0.6 g 加入 5%葡萄糖溶液 500 mL, 1 次/d, 3 周 1 个疗程, 休息 1 周后进行下 1 个疗程治疗。治疗组在对照组基础上静脉滴注消癌平注射液, 40 mL 加入 5%葡萄糖溶液 250 mL, 1 次/d, 3 周为 1 个疗程, 休息 1 周后进行下 1 个疗程治疗。两组患者均连续治疗 2 个疗程。

1.5 疗效评价标准^[6]

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): 以在医治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, 或者有新病灶出现; 稳定 (SD): 靶病灶减小的程度未达到 PR, 增加程度也未达到 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

1.6 观察指标

以 KPS 法观察患者生存质量改善率^[4, 7]: 治疗后比治疗前 KPS 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) / 总数

利用全自动流式细胞仪检测 CD³⁺、CD⁴⁺和 CD⁴⁺/CD⁸⁺淋巴细胞水平变化; 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测两组患者治疗前后血清 MMP-2 和 MMP-9 水平的变化。

1.7 不良反应^[8]

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 (CTCAEv 4.0)。

1.8 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件对所得数据进行统计学分析, 连续变量分析使用 t 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效的比较

治疗后, 对照组 ORR 为 43.90%, CBR 为 75.61%; 治疗组 ORR 为 65.85%, CBR 为 92.68%, 两组 ORR、CBR 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者生存质量改善情况的比较

治疗后, 对照组与治疗组生存质量改善率分别为 80.49%、95.12%, 两组之间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后免疫功能的比较

治疗后, 两组患者血清 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 均较治疗前明显增高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但治疗组增高的更明显, 组间

比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血清 MMP-2 和 MMP-9 水平比较

治疗后, 两组患者血清 MMP-2 和 MMP-9 水平均较治疗前明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 MMP-2 和 MMP-9 水平下降程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应发生情况比较

两组患者不良反应均较轻, 无明显骨髓抑制、无白细胞和血小板下降等毒副反应。对照组 3 例恶心, 3 例腹泻, 不良反应发生率 14.63%; 治疗组 2 例恶心, 3 例腹泻, 不良反应发生率 12.20%。

3 讨论

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 具有高度侵袭性、发病隐匿、发病率高、疾病进展快及易复发等特点, 往往确诊进展至中晚期, 错过了最佳手术治疗时机, 严重危害患者的生命健康。目前尚缺乏理想的治疗药物, 传统西药化疗虽然具有一定临床疗效, 但会导致许多副反应发生, 而近年

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on the short-term efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	41	7	11	13	10	43.90	75.61
治疗	41	12	15	11	3	65.85*	92.68*

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 the improvement rate of survival quality between two groups

组别	n/例	提高/例	稳定/例	下降/例	改善率/%
对照	41	17	16	8	80.49
治疗	41	23	16	2	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 3 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察指时间	$CD^{3+}/\%$	$CD^{4+}/\%$	CD^{4+}/CD^{8+}
对照	治疗前	48.46 \pm 8.67	27.85 \pm 8.62	0.95 \pm 0.08
	治疗后	57.77 \pm 8.64*	32.67 \pm 8.35*	1.35 \pm 0.31*
治疗	治疗前	48.44 \pm 8.62	27.87 \pm 8.63	0.93 \pm 0.07
	治疗后	72.88 \pm 8.73* [▲]	39.89 \pm 8.75* [▲]	1.73 \pm 0.52* [▲]

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

表4 两组血清 MMP-2 和 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)Table 4 Comparison on serum levels of MMP-2 and MMP-9 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察指时间	MMP-2/(ng L ⁻¹)	MMP-9/(ng L ⁻¹)
对照	治疗前	120.86 ± 11.25	118.94 ± 10.75
	治疗后	67.47 ± 8.23*	68.63 ± 8.06*
治疗	治疗前	121.45 ± 11.38	119.56 ± 10.67
	治疗后	32.28 ± 8.54* [▲]	34.63 ± 8.15* [▲]

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

来, 采用中药制剂治疗肿瘤的研究越来越多, 其在抗肿瘤、提高免疫、降低化疗药副作用等方面具有独到的优势^[9-10]。因此, 本研究采用消癌平注射液联合榄香烯注射液治疗中晚期原发性肝癌, 来探讨其临床效果。

消癌平注射液是从通关藤中经现代工艺提取出来的灭菌溶液, 主要成分为皂苷、多糖、绿原酸、硒及生物碱等, 具有抑制肿瘤生长、杀灭癌细胞、提高机体免疫力及消炎、平喘和利尿等作用^[3]。研究显示, 消癌平注射液可对肝细胞癌 Bel-7404 细胞增殖进行抑制, 可明显降低肝癌细胞分泌甲胎蛋白, 并通过干扰癌细胞核酸及 DNA 合成, 阻止癌细胞分裂、繁殖, 抑制其发展, 并可诱导肝癌细胞向正常细胞方向分化, 提高机体免疫能力, 延长患者生存期^[11-12]。榄香烯注射液是从姜科植物温郁金中提取的抗癌有效成分, 以榄香烯为主的萜烯类化合物, 其主要生物学活性为降低肿瘤细胞有丝分裂能力, 诱发肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的生长。药理实验表明, 腹腔注射榄香烯乳对肿瘤细胞的 DNA、RNA 及蛋白质合成有明显的抑制作用。该药还能直接作用于细胞膜, 使肿瘤细胞破裂, 可以改变和增强肿瘤细胞的免疫原性, 诱发和促进机体对肿瘤细胞的免疫反应^[4]。基于上述药物作用, 本文采用消癌平注射液联合榄香烯注射液治疗中晚期原发性肝癌, 取得了满意疗效。

T 淋巴细胞是一种能直接介导细胞免疫功能的细胞群体, 其中 CD³⁺和 CD⁴⁺细胞被认为是重要的细胞亚群。CD⁸⁺细胞是细胞毒性 T 淋巴细胞, 稳定的 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值对维持机体免疫功能具有重要意义, 机体免疫功能下降时其比值降低^[13]。本研究中两组患者治疗后 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺均较治疗前明显增高, 但治疗组增高更明显 ($P < 0.05$), 说明消癌平注射液联合榄香烯注射液可明显提高中晚期原发性肝癌患者细胞免疫能力。基质金属蛋白酶

(MMP) 是高度依赖于锌离子的内切蛋白酶, MMP-2、MMP-9 在内皮血管形成早期血管基底膜的降解中起重要作用^[14]。本研究中治疗后两组患者血清 MMP-2 和 MMP-9 水平均较同组医治前明显降低, 但治疗组降低的更显著 ($P < 0.05$), 说明消癌平注射液联合榄香烯注射液可抑制内皮细胞生成血管, 防止原发性肝癌的浸润性转移。除此之外, 治疗后, 对照组 ORR 为 43.90%, CBR 为 75.61%, 治疗组 ORR 为 65.85%, CBR 为 92.68%; 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 ($P < 0.05$), 说明消癌平注射液联合榄香烯注射液治疗中晚期原发性肝癌效果显著。

总之, 消癌平注射液联合榄香烯注射液治疗中晚期原发性肝癌具有很好的临床疗效, 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] 褚志强, 吴向未, 杨宏强, 等. 原发性肝癌手术治疗的生存率分析及影响因素研究 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(5): 787-789.
- [2] 黄赞松, 仇仪英, 周喜汉. 原发性肝癌现代医学治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(24): 4169-4172.
- [3] 姜成, 郑全英, 肖何. 消癌平抗肿瘤药理实验与临床研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2007, 10(7): 78-79.
- [4] 王宏虹, 刘华钢, 刘丽敏. β -榄香烯抗肿瘤作用机制研究概况 [J]. 药物评价研究, 2009, 32(2): 140-143.
- [5] 孙燕, 石远征. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 153.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 389-389.
- [10] 马莹, 李润琴, 贾建伟, 等. 注射用黄芪多糖联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌疗效观察 [J]. 中草药, 2008, 41(12): 1856-1858.
- [11] 吕芳芳. 消癌平注射液治疗中晚期原发性肝癌临床观察 [J]. 河北中医, 2011, 33(8): 1218-1219.
- [12] 乔占兵, 何秀兰, 曹阳, 等. 消癌平注射液联合顺铂治疗膀胱癌的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(10): 1238-1241.
- [13] 孔丽, 姚树坤, 刘金星, 等. 原发性肝癌患者细胞免疫功能变化及其与转归的关系 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(3): 194-197.
- [14] 李代挑. 观察榄香烯注射液联合放疗治疗肺癌脑转移的疗效及对血清中基质金属蛋白酶-2 和-9 的影响 [J]. 吉林医学, 2014, 35(9): 1805-1806.