

康力欣胶囊联合甘露聚糖肽治疗肝癌的临床研究

王四明

玉溪市人民医院 肿瘤科, 云南 玉溪 653100

摘要: 目的 探讨康力欣胶囊联合甘露聚糖肽治疗肝癌的临床疗效。方法 选取2014年2月—2015年7月在玉溪市人民医院肿瘤科接受治疗的肝癌患者86例, 分成对照组(43例)和治疗组(43例)。所有患者均给予必要的化疗和碘油栓塞治疗, 1次/周, 连续治疗2周。对照组在此基础上静脉滴注甘露聚糖肽注射液, 10 mg加入250 mL生理盐水, 1次/d。治疗组在对照组基础上口服康力欣胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者均连续治疗4周。观察两组的临床疗效, 同时比较两组生存质量、免疫功能和血清基质金属蛋白酶水平改善情况。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率(ORR)为41.86%, 临床获益率(CBR)为74.42%; 治疗组ORR为65.12%, CBR为90.70%, 两组ORR、CBR比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组与治疗组患者生存质量改善率分别为74.42%和93.02%, 两组差异比较具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 和 CD^{4+}/CD^{8+} 上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组变化的更显著($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平较同组治疗前明显降低($P < 0.05$); 与对照组相比, 治疗组降低的更显著($P < 0.05$)。**结论** 康力欣胶囊联合甘露聚糖肽治疗肝细胞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, 具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 康力欣胶囊; 甘露聚糖肽注射液; 肝细胞癌; 临床疗效

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)06-0859-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.030

Clinical study on Kanglixin Capsules combined with mannatide in treatment of liver cancer

WANG Si-ming

Department of Oncology, People's Hospital of Yuxi City, Yuxi 653100, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacies of Kanglixin Capsules combined with mannatide in treatment of liver cancer. **Methods** Patients (86 cases) with liver cancer from February 2014 to July 2015 in People's Hospital of Yuxi City were divided into control group (43 cases) and treatment group (43 cases). All patients were given necessary chemotherapy and lipiodol embolization therapy, once a week, and were treated for 2 weeks. Based on the foresaid, the patients in the control group were iv administered with Mannatide Injection, 10 mg added into normal saline 250 mL, once daily. The patients in the treatment group were po administered with Kanglixin Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement of survival quality, immune function and serum matrix metalloproteinase levels in two groups were compared. **Results** After treatment, ORR and CBR in the control group were 41.86% and 74.42%, respectively, accordingly, 65.12% and 90.70% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, improvement rate of survival quality in the control and treatment group were 74.42% and 93.02%, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, CD^{3+} , CD^{4+} , and CD^{4+}/CD^{8+} were increased ($P < 0.05$); And the changes of immune function in treatment were more significant than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum MMP-2 and MMP-9 levels decreased more significantly than those before treatment ($P < 0.05$). But the reduction in treatment group was more significant than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kanglixin Capsules combined with Mannatide Injection has a good clinical efficacy in the treatment of hepatocellular carcinoma, and can improve the immune function and survival quality, which has a certain clinical application value.

Key words: Kanglixin Capsules; Mannatide Injection; hepatocellular carcinoma; clinical efficacy

收稿日期: 2016-02-11

作者简介: 王四明(1975—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向肿瘤防治。Tel: 13987769696 E-mail: wsming96@sina.com

肝癌是临床常见的肝脏恶性肿瘤,每年造成全球约 70 万人死亡,位列肿瘤相关性死因的第 3 位^[1]。目前主要以外科手术治疗为主,结合局部消融、放射介入、中医中药等方法进行综合治疗^[2]。康力欣胶囊具有扶正祛邪、软坚散结的功效^[3]。甘露聚糖肽具有很强的抗肿瘤活性,可增加 T 细胞、B 细胞、NK 细胞和 LAK 细胞活性,进而发挥杀灭肿瘤细胞的作用^[4]。基于上述药物作用,本研究采用康力欣胶囊联合甘露聚糖肽治疗肝癌,取得了满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 2 月—2015 年 7 月在玉溪市人民医院肿瘤科接受治疗的肝癌患者 86 例,其中男 45 例,女 41 例;年龄 40~66 岁,平均年龄(52.69±3.38)岁;临床分期:II 期 45 例、III 期 41 例;肝功能 child-pugh 分级:A 级 41 例、B 级 45 例。所有患者均符合肝癌诊断标准^[5]。

纳入标准:经评估生存期超过 6 个月者;Karnofsky (KPS) 评分大于 60 分者;肝功能分级为 A 级和 B 级者;签署知情同意书者。

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

1.2 药物

康力欣胶囊由云南名扬药业有限公司生产,规格 0.5 g/粒,产品批号 20140116;甘露聚糖肽注射液由成都利尔药业有限公司生产,规格 2 mL:5 mg,产品批号 20140109。

1.3 分组和治疗方法

按照治疗方法的不同分成对照组(43 例)和治疗组(43 例)。其中对照组男 23 例,女 20 例;年龄 42~65 岁,平均年龄(52.58±3.23)岁;临床分期:II 期 23 例、III 期 20 例;肝功能 child-pugh 分级:A 级 21 例、B 级 22 例。治疗组男 22 例,女 21 例;年龄 40~66 岁,平均年龄(52.65±3.36)岁;临床分期:II 期 22 例、III 期 21 例;肝功能 child-pugh 分级:A 级 20 例、B 级 23 例。两组患者性别、年龄、临床分期等一般临床资料间差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者肝动脉介入化疗,向肿瘤供血动脉注入 5-氟脲嘧啶、阿奇霉素、顺铂并进行碘油栓塞治疗,1 次/周,连续治疗 2 周。对照组在此基础上静

脉滴注甘露聚糖肽注射液,10 mg 加入 250 mL 生理盐水,1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服康力欣胶囊,3 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。

1.4 疗效评价标准^[6]

完全缓解(CR):所有靶病灶完全消失;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

采用 KPS 评分^[7]来评价患者生存质量:治疗后 KPS 增加 10 分以上为改善,减少 10 分以内为稳定,减少 10 分以上为下降。

总改善率 = (改善+稳定) / 总数

采用 SAP 免疫酶桥联法检测 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺等 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞。采用酶联免疫吸附法检测血清基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平的变化。

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)^[8]。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对所有数据进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续变量分析采用 *t* 检验;率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组 ORR 为 41.86%, CBR 为 74.42%;治疗组 ORR 为 65.12%, CBR 为 90.70%,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比较

治疗后,对照组患者改善 15 例,稳定 17 例,下降 11 例,总改善率为 74.42%;治疗组患者改善 22 例,稳定 18 例,下降 3 例,总改善率为 93.02%,两组总改善率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者免疫功能比较

治疗后, 两组患者 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺均较治疗前明显增高, CD⁸⁺显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组变化的更明显, 两组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血清基质金属蛋白酶水平比较

治疗后, 两组患者血清 MMP-2 和 MMP-9 水平均较同组治疗前明显降低, 同组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但治疗组降低的更显著, 两组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	43	8	10	14	11	41.86	74.42
治疗	43	13	15	11	4	65.12*	90.70*

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的比较

Table 2 Comparison on the improvement of survival quality between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	下降/例	总改善率/%
对照	43	15	17	11	74.42
治疗	43	22	18	3	93.02*

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 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 3 Comparison on immune function 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	48.55 ± 8.48	26.88 ± 8.59	28.91 ± 7.47	0.93 ± 0.07
	治疗后	58.32 ± 8.57*	32.64 ± 8.37*	24.72 ± 6.38*	1.36 ± 0.32*
治疗	治疗前	48.53 ± 8.47	26.85 ± 8.54	28.89 ± 7.45	0.92 ± 0.06
	治疗后	73.26 ± 8.64*▲	39.87 ± 8.65*▲	21.32 ± 6.23*▲	1.84 ± 0.55*▲

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 两组基质金属蛋白酶水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 4 Comparison on matrix metalloproteinase levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	MMP-2/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	121.51 ± 10.42	117.44 ± 10.35
	治疗后	67.23 ± 8.43*	68.54 ± 8.26*
治疗	治疗前	121.46 ± 10.46	117.36 ± 10.27
	治疗后	32.15 ± 6.34*▲	34.53 ± 8.03*▲

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

2.5 两组不良反应比较

两组患者不良反应均较轻, 无明显骨髓抑制、白细胞和血小板下降等毒副反应。治疗组出现 2 例恶心, 2 例腹泻, 不良反应发生率为 9.30%; 对照组出现 2

例恶心、呕吐, 3 例腹泻, 不良反应发生率为 11.63%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

肝癌是我国最为常见的恶性肿瘤之一, 具有发

病率高、侵袭性高、发病隐匿、进展快及易复发等特点,常在确诊时已处于中晚期,错过了手术最佳时间,严重危害患者生命健康。目前还没有非常理想的治疗药物,化疗虽有一定的疗效,但存在较多毒副作用,而中药及其提取物制剂用于治疗肿瘤的临床研究越来越多,其在抗肿瘤、提高免疫、降低化疗药副作用等方面具有独特的优势^[9-10]。因此,本研究采用康力欣胶囊联合甘露聚糖肽治疗肝细胞癌,以探讨其临床效果。

康力欣胶囊是由姜黄、冬虫夏草、阿魏、九香虫、丁香、大黄、木香和诃子等制成的中药制剂,具有抗癌和提高机体免疫的作用。处方中姜黄和大黄具有抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡和抑制肿瘤血管生成和侵袭的作用,可增加肿瘤患者对化疗的敏感性;冬虫夏草具有调节机体免疫,抑制、杀伤肿瘤细胞,抗疲劳和增加细胞能量代谢等作用;阿魏具有消积、散痞、杀虫等作用;九香虫具有行气止痛、温肾壮阳的作用;丁香具有理气降逆、温中止痛、暖肾等作用;木香具有调气导滞和细胞毒性作用。甘露聚糖肽为链球菌制剂,是一种 α -甘露聚糖肽类结构物质,有很强的抗肿瘤活性,可增加T细胞、B细胞、NK细胞和LAK细胞活性,进而发挥杀灭肿瘤细胞作用,并能激活机体甘露糖及凝集素受体,从而提高机体免疫能力,提高 CD^{3+} 和 CD^{4+} 等T淋巴细胞亚群水平,诱导产生白细胞介素、肿瘤坏死因子、干扰素,还可以激活补体系统,发挥免疫和抗肿瘤作用^[4]。基于上述药物作用,本研究采用康力欣胶囊联合甘露聚糖肽治疗肝细胞癌,取得了满意的临床疗效。

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 CD^{3+} 和 CD^{4+} 细胞被认为是重要的亚群, CD^{8+} 细胞是细胞毒性T淋巴细胞,稳定的 CD^{4+}/CD^{8+} 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^[11]。基质金属蛋白酶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和血管基底膜的降解中起重要作用^[12]。本研究中,治疗后,两组患者 CD^{3+} 、 CD^{4+} 和 CD^{4+}/CD^{8+} 比值均上升,且治疗组变化的更显著($P<0.05$)。治疗后两组患者血清

MMP-2和MMP-9水平均较同组治疗前明显降低,且治疗组降低的更显著。两组在不良反应发生率上比较没有明显差别。

综上所述,康力欣胶囊联合甘露聚糖肽治疗肝癌具有很好的临床疗效,可以提高患者免疫、抑制肿瘤新生血管形成和改善生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 姚蓉蓉,王艳红.肝细胞肝癌免疫微环境的研究进展[J].中国临床医学,2014,21(4):487-496.
- [2] 牛永健,包永星.原发性肝癌的不同治疗手段的临床预后因素分析[J].中国社区医师:医学专业,2009;11(21):66-67.
- [3] 温先敏,杨绍南,段为钢,等.康力欣胶囊抗肿瘤活性的实验研究[J].云南中医中药杂志,2009,30(1):48-49.
- [4] 王允生,王晓燕.甘露聚糖肽(多抗甲素)的药理作用与临床应用[J].中国药师,2004,7(4):302-305.
- [5] 中国医疗保健国际交流促进会,北方肝癌治疗专家委员会.北方肝癌治疗专家委员会肝细胞癌诊疗共识(草案)[J].肝癌电子杂志,2014,10(1):1-13.
- [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] 游雪梅,王言焱,钟鉴宏,等.中药配合放疗治疗中晚期肝细胞癌的系统评价[J].广西医学,2015,37(9):1253-1257.
- [10] 马明,李东良,赵丹云,等.竹节香附素A对人肝癌细胞裸鼠移植瘤的抑制作用[J].药物评价研究,2015,38(1):40-43.
- [11] 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.
- [12] 陆海军,郭春宝,金先庆,等.基质金属蛋白酶在肺癌转移中作用的研究[J].临床肿瘤学杂志,2006,11(7):486-490.