

复方苦参注射液联合索拉非尼治疗晚期原发性肝癌的临床研究

郭旭利, 李俊

惠州市中心人民医院 肿瘤内科, 广东 惠州 516000

摘要: **目的** 探讨复方苦参注射液联合索拉非尼治疗晚期原发性肝癌的临床效果。**方法** 选取 2013 年 10 月—2015 年 10 月惠州市中心人民医院收治的原发性肝癌患者 128 例, 按照治疗方案的不同分为对照组和治疗组, 每组各 64 例。对照组患者于 1~14 d 口服甲苯磺酸索拉非尼片, 0.4 g/次, 2 次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注复方苦参注射液, 20 mL 加入 250 mL 生理盐水中, 1 次/d, 14 d 为 1 个疗程, 休息 14 d 进入下 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。观察两组患者的临床效果、疼痛缓解情况和生存质量改善情况, 同时比较两组患者治疗前后血液中抗肿瘤因子变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的有效率分别为 20.31%、32.81%, 临床获益率分别为 59.38%、79.69%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01)。治疗后, 对照组的疼痛缓解率为 48.44%, 显著低于治疗组的 65.63% ($P < 0.01$)。对照组和治疗组患者生活质量改善率分别为 56.25% 和 78.13%, 两组患者生存质量改善率比较差异具有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 对照组肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平显著升高, 治疗组 γ -干扰素 (IFN- γ) 和 TNF- α 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 IFN- γ 和 TNF- α 水平高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗过程中, 对照组的不良反应发生率为 60.94%, 显著高于治疗组的 46.88%, 两组不良反应发生率比较差异具有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 复方苦参注射液联合索拉非尼片对晚期原发性肝癌患者具有较显著的治疗效果, 可显著缓解患者疼痛、提高生活质量、增强免疫功能, 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; 原发性肝癌; 临床获益率; 生存质量; γ -干扰素

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)02 - 0258 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.023

Clinical study on Compound Kushen Injection combined with sorafenib in treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma

GUO Xu-li, LI Jun

Department of Oncology, Huizhou Center People's Hospital, Huizhou 516000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Compound Kushen Injection combined with sorafenib in treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma. **Methods** Patients (128 cases) with advanced primary hepatocellular carcinoma in Huizhou Center People's Hospital from October 2013 to October 2015 were divided into control and treatment groups based on different treatments, and each group had 64 cases. Patients in the control group were *po* administered with Sorafenib Tosylate Tablets from the first day to the 14th day, 0.4 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Compound Kushen Injection on the basis of the control group, 20 mL added into 250 mL normal saline, once daily, and 14 d for a course of treatment. They were repeated the next course of treatment after rest for 14 d, and they were treated for three courses of treatment. After treatment, the clinical efficacy, pain relief rate, and the improvement of survival quality were evaluated, and the change of cytokines in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 20.31% and 32.81%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). At the same time the clinical benefit rate in two groups were 59.38% and 79.69%, respectively, with significant difference between two groups ($P < 0.01$). After treatment, the pain relief rate in the control was 48.44%, which was significantly lower than 65.63% in the treatment group ($P < 0.01$). After treatment, TNF- α in the control group was significantly increased, IFN- γ and TNF- α in the treatment group was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in the treatment group were significantly

收稿日期: 2016-10-22

作者简介: 郭旭利(1979—), 硕士, 主治医师, 研究方向为实体瘤与血液肿瘤的临床与基础研究。Tel: 13421612886 E-mail: 1242037502@qq.com

better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). In the process of treatment, incidence of adverse reactions in the control was 60.94%, which was significantly higher than 46.88% in the treatment group ($P < 0.01$). **Conclusion** Compound Kushen Injection combined with sorafenib has a significant efficacy in treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma, which can relief the pain, improve life quality, immune function, and has a certain clinical application value.

Key words: Compound Kushen Injection; Sorafenib Tosylate Tablets; primary hepatocellular carcinoma; clinical benefit rate; survival quality; IFN- γ

全球肝细胞肝癌发病率位居第 6 位, 并且我国每年肝癌发病人数占全世界总发病人数的一半, 严重威胁人类的生命健康。因此, 肝细胞肝癌的控制和治疗是一项艰巨的任务^[1]。众所周知, 手术切除是肿瘤治疗的主要手段, 但往往由于肝癌早期较难发现, 且该病进展速度较快, 大多数患者被确诊为肝癌时疾病已发展到中晚期, 失去了手术治疗的最佳时机。现代研究表明复方苦参注射液不但具有抗炎、镇痛的作用, 同时还具有提高患者机体免疫力和抵抗恶性肿瘤等作用^[2]。索拉非尼作为一种新的靶向药物, 具有多靶点生物特性, 能够通过抑制表皮生长因子受体 (EGFR) 相互作用来切断肿瘤细胞的营养供应从而抑制新生血管生成, 抑制肿瘤生长, 还可通过阻断 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路起到抑制肿瘤细胞增殖的作用^[3]。因此, 本研究对晚期肝癌患者采用复方苦参注射液联合索拉非尼片的方法进行治疗, 取得了较为满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取惠州市中心人民医院 2013 年 10 月—2015 年 10 月收治的 128 例原发性肝癌患者, 所有入选患者均满足原发性肝癌诊断标准^[4]。其中男 81 例, 女 47 例; 年龄 34~81 岁, 平均年龄 (57.8 \pm 7.9) 岁; 病程 3~31 个月, 平均病程 (15.8 \pm 0.3) 个月。

入选标准: (1) 均不愿接受手术及手术、TACE 治疗后复发的晚期肝细胞癌者; (2) 无手术及肝动脉化疗栓塞术指征; (3) 卡氏评分 60 分以上; (4) 肝功能 Child-Pugh 分级为 A~B 级, 预计生存期至少 3 个月以上; (5) 均有可以进行检查测量的肿瘤病灶; (6) 患者及家属同意接受其治疗方案并配合随访。

1.2 药物

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 BXGB5G3; 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。

1.3 分组及治疗方法

所有入选患者按照入选顺序, 奇数为对照组, 偶数为治疗组, 每组各 64 例。其中对照组男 42 例, 女 22 例; 年龄 34~81 岁, 平均年龄 (58.5 \pm 8.1) 岁; 病程 3~29 个月, 平均病程 16 个月; 治疗组男 39 例, 女 25 例; 年龄 36~80 岁, 平均年龄 (57.1 \pm 8.7) 岁; 病程 5~31 个月, 平均病程 15.5 个月。两组性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者于 1~14 d 口服甲苯磺酸索拉非尼片, 0.4 g/次, 2 次/d。治疗组患者在对照组基础上静脉滴注复方苦参注射液, 20 mL 加入 250 mL 生理盐水中, 1 次/d, 14 d 为 1 个疗程, 休息 14 d 进入下 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。

1.4 疗效评判标准

1.4.1 疗效评估标准^[5] 完全缓解 (CR): 所有旧靶病灶消退, 未出现新病灶, 且肿瘤标志物正常, 至少维持 4 周; 部分缓解 (PR): 靶病灶最大径之和减少 \geq 30%, 至少维持 4 周。稳定 (SD): 靶病灶最大径之和缩小未达 PR, 或增大未达 PD。进展 (PD): 靶病灶最大径之和至少增加 \geq 20%, 其绝对值增加 5 mm 或出现新病灶。

$$\text{有效率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{临床受益率} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

1.4.2 疼痛缓解评定标准^[6] CR: 疼痛完全消失; PR: 疼痛减轻较为明显, 虽然轻度疼痛, 但睡眠基本不受干扰, 能正常生活; 轻微缓解 (MR): 仍有明显疼痛, 但疼痛较治疗前稍减轻, 睡眠受干扰; 无效 (NR): 与治疗前相比, 疼痛无变化。

$$\text{疼痛缓解率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

1.4.3 生存质量参照卡氏评分标准^[7] 提高: 治疗后较治疗前增加 \geq 10 分; 稳定: 治疗后较治疗前变化 $<$ 10 分; 下降: 治疗后较治疗前减少 \geq 10 分。比较治疗 3 个月后两组患者生存质量评分情况。

改善率 = (提高 + 稳定) / 总例数。

1.5 观察指标

监测治疗期间两组患者心、肝、肾功能；治疗前后各抽取外周血 5 mL，肝素抗凝后采用 ELISA 检测 γ -干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。

1.6 不良反应

参照美国国立癌症研究所不良事件常用术语评定不良反应 (CTCAEv4.0) [8]，监测治疗中可能出现的皮疹、腹泻、血压升高，以及手掌或足底部发红、疼痛等药物相关不良反应。

1.7 统计学方法

对所得数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析，计数资料采用 χ^2 检验，以百分数表示；计量资料采用 *t* 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组 CR 为 0 例，PR 为 13 例，SD 为 25 例，有效率 20.31%，临床获益率 59.38%；治疗组 CR 为 0 例，PR 为 21 例，SD 为 30 例，有效

率 32.81%，临床获益率 79.69%，两组有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，临床获益率比较差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 1。

2.2 两组疼痛缓解率比较

治疗后，对照组 CR 为 0 例，PR 为 31 例，疼痛缓解率 48.44%；治疗组 CR 为 2 例，PR 为 40 例，疼痛缓解率 65.63%，两组疼痛缓解率比较差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 2。

2.3 两组生存质量改善情况比较

对照组患者生活质量提高 16 例，稳定 20 例，改善率为 56.25%；治疗组生活质量提高 22 例，稳定 28 例，改善率为 78.13%，两组患者生存质量改善率比较差异具有显著统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 3。

2.4 两组细胞因子变化比较

治疗后，对照组 TNF- α 水平显著升高，治疗组 IFN- γ 和 TNF- α 水平均显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组患者 IFN- γ 和 TNF- α 水平高于对照组，两组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	有效率/%	临床获益率/%
对照	64	0	13	25	26	20.31	59.38
治疗	64	0	21	30	13	32.81*	79.69*

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

表 2 两组患者疼痛缓解率比较

Table 2 Comparison on pain relief rate between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	MD/例	ND/例	疼痛缓解率/%
对照	64	0	31	23	10	48.44
治疗	64	2	40	15	7	65.63**

与对照组比较: ** $P < 0.01$
** $P < 0.01$ vs control group

表 3 两组患者生存质量改善情况比较

Table 3 Comparison on improvement of survival quality between two groups

组别	n/例	提高/例	稳定/例	下降/例	改善率%
对照	64	16	20	28	56.25
治疗	64	22	28	14	78.13**

与对照组比较: ** $P < 0.01$
** $P < 0.01$ vs control group

表4 两组患者细胞因子变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)
Table 4 Comparison on change of cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	观察时间	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	16.21±5.32	3.56±0.89
	治疗后	17.11±5.42	4.09±1.87*
治疗	治疗前	16.24±4.52	3.51±1.43
	治疗后	19.27±5.62* [▲]	4.89±2.17* [▲]

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

治疗过程中, 对照组患者发生胃肠不适、困倦、皮疹等症状者共 39 例, 不良反应发生率为 60.94%; 治疗组患者发生胃肠不适、困倦、皮疹等症状者共 30 例, 不良反应发生率为 46.88%, 两组不良反应发生率比较差异具有显著统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表5 两组患者不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	不良反应情况			
	胃肠不适/例	困倦/例	皮疹/例	发生率/%
对照	16	13	10	60.94
治疗	12	9	9	46.88*

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

3 讨论

肝癌患者症状不明显, 多数患者就诊时已是中晚期, 对于晚期肝癌患者来说, 显然已丧失手术治疗的最好机会, 而且临床上常规使用的化疗药物作用具有一定的局限性, 加之肝癌患者多伴有肝功能低下, 限制了具有细胞毒性的化疗药物的使用。目前, 分子靶向治疗是临床研究的重点。研究表明, 原发性肝细胞肝癌是一种血管源性极高的肿瘤, 血管的发生和 RAF/MEK/ERK 级联信号通路对肝细胞肝癌的发展起关键作用^[9]。索拉非尼通过抑制多种酪氨酸激酶而起到抑制血管形成和阻断肿瘤细胞增殖的作用, 是一种口服的多靶点的多激酶抑制剂^[10]。索拉非尼除具有对抗肿瘤发生发展的作用外, 其引起的不良反应主要包括胃肠道反应、乏力、皮疹等。

在我国采用中西医结合的方法治疗晚期恶性肿瘤患者是一种特有的方法。复方苦参注射液能改善

化疗药物引起的疼痛、发热、消化道反应、乏力等症状, 提高患者机体免疫功能和生活质量^[11-12]。已有的研究证实, 复方苦参注射液能够通过抑制肿瘤血管的形成而抑制肿瘤的生长^[13-14], 同时它具有直接杀伤肿瘤细胞的作用, 并能通过诱导肿瘤细胞分化和促进凋亡, 从而抑制肿瘤细胞侵袭和转移^[15-16]。

本研究结果表明, 治疗组患者在有效率、疼痛缓解率以及生活质量改善率等方面均明显高于对照组患者。同时, 治疗后两组患者血液中 IFN- γ 、TNF- α 水平提高, 并且治疗组上述指标的改善程度高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组患者胃肠不适、困倦等不良反应发生率低于对照组患者。

综上所述, 复方苦参注射液联合索拉非尼能显著提高晚期肝癌患者临床疗效, 明显缓解患者疼痛, 提高患者生活质量。同时也能明显减少由单独使用索拉非尼引起不良反应, 并能提高患者体内抗肿瘤细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 的水平, 增强患者抵抗肿瘤发生发展的作用。因此, 复方苦参注射液联合索拉非尼可作为晚期肝癌不能手术的患者采用的一种较为理想的治疗方法。

参考文献

- [1] Girometti R, Del Pin M, Pullini S, *et al.* Accuracy of visual analysis vs apparent diffusion coefficient quantification in differentiating solid benign and malignant focal liver lesions with diffusion-weighted imaging [J]. *Radiol Med*, 2013, 118(3): 343-355.
- [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] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(3): 135.
- [5] Therasse P, Susan G, Arbuck S G, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *JNCI*, 2000, 92(3): 205-216.
- [6] 李同度. 癌痛控制与姑息治疗分册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 10-22.
- [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] Semela D, Dufour J F. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepato*, 2004, 41(5): 864-880.
- [10] Zhu A X. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2008, 112(2): 250-259.
- [11] 陈秀清. 复方苦参注射液治疗丙型肝炎肝硬化的临床疗效及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(5): 527-531.
- [12] 赵晓蓓, 李世杰, 李方舟. 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 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1502-1505.
- [13] 贾英杰, 张莹, 史福敏. 复方苦参注射液对小鼠移植性 S180 肉瘤血管形成抑制作用 [J]. 天津中医药大学学报, 2006, 25(1): 25-26.
- [14] 李敏, 钱晓萍, 刘宝瑞. 复方苦参注射液联合热疗抗血管生成作用的实验研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2007, 11(3): 57-61.
- [15] 王景洁, 何安兵, 付美霞, 等. 复方苦参注射液对肝癌细胞 survivin 表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(21): 1770-1773.
- [16] 华海清, 姜子瑜, 杨爱珍, 等. 复方苦参注射液联合奥沙利铂对人肝癌细胞株 SMMC-7721 增殖与凋亡的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(1): 10-15.