

槐耳颗粒联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床研究

唐亦非¹, 朱晓骏¹, 黄凌鹰¹, 张鑫², 郑超¹, 高月求^{1*}

1. 上海中医药大学附属曙光医院 肝病科, 上海 201203

2. 上海中医药大学附属曙光医院 细胞免疫实验室, 上海 201203

摘要: **目的** 探讨槐耳颗粒与索拉非尼联合治疗晚期肝癌患者的临床效果。**方法** 选择上海中医药大学附属曙光医院 2016 年 1 月—2017 年 1 月收治的晚期肝癌患者 113 例, 随机分成对照组 (56 例) 和治疗组 (57 例)。对照组患者口服甲苯磺酸索拉非尼片, 2 片/次, 2 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服槐耳颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 2 个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血管内皮生长因子 (VEGF)、甲胎蛋白 (AFP) 和白蛋白 (ALB) 水平, KPS 和 IBI 评分及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 46.43%, 临床控制率为 64.28%, 1 年生存率为 57.14%, 治疗组临床有效率为 68.42%, 临床控制率为 87.72%, 1 年生存率为 77.19%, 两组分别比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 VEGF、AFP 和 ALB 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 VEGF、AFP 和 ALB 水平明显低于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 KPS 评分显著升高 ($P < 0.05$), IBI 评分显著降低 ($P < 0.05$), 同时治疗后治疗组患者的 KPS 评分和 IBI 评分均显著优于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗期间, 对照组患者不良反应发生率为 19.64%, 显著高于治疗组患者的 5.26%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 槐耳颗粒联合索拉非尼治疗晚期肝癌临床疗效显著, 不良反应发生率低, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 槐耳颗粒; 甲苯磺酸索拉非尼片; 晚期肝癌; 临床疗效; 血管内皮生长因子; 甲胎蛋白; 不良反应

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)07-1732-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.039

Clinical study on Huaier Granules combined with sorafenib in treatment of advanced liver cancer

TANG Yi-fei¹, ZHU Xiao-jun¹, HUANG Ling-ying¹, ZHANG Xin², ZHENG Chao¹, GAO Yue-qiu¹

1. Department of Hepatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Cell Immunization Laboratory, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Huaier Granules combined with sorafenib in treatment of advanced liver cancer. **Methods** Patients (113 cases) with advanced liver cancer in Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from January 2016 to January 2017 were randomly divided into control (56 cases) and treatment (57 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Sorafenib Tosylate Tablets, 2 tablets/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huaier Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the VEGF, AFP and ALB levels, KPS and IBI scores, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical curative effect in the control group was 46.43%, and the clinical control rate was 64.28%, 1 year survival rate was 57.14%, and the clinical curative effect, the clinical control rate, 1 year survival rate in the treatment group respectively were 68.42%, 87.72%, and 77.19%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VEGF, AFP, and ALB levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the

收稿日期: 2018-03-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81603589、81403351、81774256); 上海市青年科技启明星计划项目 (13QA1403500)

作者简介: 唐亦非 (1988—), 硕士, 住院医师, 研究方向为中西医结合肝病诊治。E-mail: 461616499@qq.com

*通信作者 高月求 (1966—), 博士, 主任医师, 研究方向为中西医结合肝病。E-mail: gaoyueqiu@hotmail.com

control group ($P < 0.05$). After treatment, the KPS scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), the IBI scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the KPS and IBI scores in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the control group was 19.64%, which was significantly higher than 5.26% in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Huaier Granules combined with sorafenib in treatment of advanced liver cancer has good clinical efficacy with lower adverse reactions incidence, which has a certain clinical application value.

Key words: Huaier Granules; Sorafenib Tosylate Tablets; advanced liver cancer; clinical effect; VEGF; AFP; adverse reaction

肝癌是临床上常见的恶性肿瘤,因其起病隐匿、早期诊断困难,因此大多数患者确诊时已出现远处转移^[1]。目前我国肝癌发病人次约 34.7 万人/年,占全球总数 55%左右,死亡率约占全球的 45%,已成为一种“中国特色”的癌症病种^[2]。近年来索拉菲尼的问世为肝癌患者的治疗带来了突破性进展,该药可显著延长肝癌患者的生存时间,阻止病情的进一步恶化,已成为靶向治疗肝癌的常用药物^[3]。槐耳颗粒是中医临床上常用的中成药,其主要组分为槐耳菌质,具有扶正固本、活血消癥的功效,对肝癌患者肝区疼痛、腹胀等均有显著改善作用^[4]。因此本研究选取 113 例晚期肝癌患者作为研究对象,观察使用槐耳颗粒与索拉非尼治疗晚期肝癌的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 1 月上海中医药大学附属曙光医院肝病科收治 113 例晚期肝癌患者为研究对象,其中男 81 例,女 32 例;年龄 35~74 岁,平均年龄 (52.16±7.33) 岁;病程 6 个月~3 年,平均病程 (1.67±0.57) 年。

纳入标准:年龄 30~75 岁;符合《原发性肝癌诊断标准》中对晚期肝癌的诊断^[5];未进行其他抗癌方案治疗;未发生远处转移;自愿签订知情同意书。排除标准:患者肝肾功能严重不全;预计生存期在 6 个月以内;对造影剂或本次研究药物过敏者。

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 BXHR3E2;槐耳颗粒由启东盖天力药业有限公司生产,规格 20 g/袋,产品批号 CJ08。

1.3 分组及治疗方法

随机分为对照组 (56 例) 和治疗组 (57 例),其中对照组男 41 例,女 15 例;年龄 35~74 岁,平均年龄 (52.34±7.27) 岁;病程 6 个月~3 年,平

均病程 (1.63±0.61) 年。治疗组男 40 例,女 17 例;年龄 35~74 岁,平均年龄 (51.97±7.41) 岁;病程 6 个月~3 年,平均病程 (1.72±0.55) 年。两组患者一般临床资料之间相比差异无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,2 片/次,2 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服槐耳颗粒,1 袋/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 2 个月。

1.4 疗效评价标准^[6]

完全缓解 (CR): 治疗后影像学显示肝癌病灶完全消失,且消失时间超过 4 周以上;部分缓解 (PR): 治疗后影像学显示肝癌病灶较治疗前缩小 80%以上,且 4 周内并无新病灶出现或原病灶增加现象;疾病稳定 (SD): 治疗后影像学显示肝癌病灶较治疗前缩小在 50%以内或增大 25%以内,且未见新病灶出现;疾病进展 (PD): 治疗后影像学显示肝癌病灶较治疗前增大 25%以上或出现新病灶。

临床有效率 = (CR+PR) / 总例数

临床控制率 = (CR+PR+SD) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 1 年生存率 所有患者均行 1 年随访,了解其生存情况。

1.5.2 血管内皮生长因子 (VEGF)、白蛋白 (ALB) 和甲胎蛋白 (AFP) 采用酶联免疫吸附法,使用人血管内皮生长因子检测试剂盒 (上海康朗生物科技有限公司)、白蛋白测定试剂盒 (上海经科化学科技有限公司) 以及甲胎蛋白定量测定试剂盒 (北京热景生物技术有限公司) 对患者治疗前后的 VEGF、ALB 以及 AFP 水平进行测定。

1.5.3 KPS 评分^[7] 总分 0~100 分,得分越高表明患者身体功能状态越好,越能承受化疗给自身带来的副作用。

1.5.4 IBI 评分^[7] 根据治疗前血清白蛋白水平和 CRP 水平的评分之和进行,白蛋白 ≥35 g/L 和 CRP <10 mg/dL 计为 0 分,白蛋白 <35 g/L 和 CRP ≥10 mg/dL

计为1分,总分范围为0~2分,分数越高表明预后风险越大。

1.6 不良反应

治疗期间对两组患者出现的药物不良反应进行统计。

1.7 统计学处理

本次研究中的所有数据均采用SPSS 18.0 统计学软件处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 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 两组患者临床有效率比较

治疗后,对照组患者CR 4例,PR 22例,SD 10例,临床有效率为46.43%,临床控制率为64.28%,1年生存率为57.14%;治疗组患者CR 9例,PR 30例,SD 9例,临床有效率为68.42%,临床控制率

为87.72%,1年生存率为77.19%,两组患者临床有效率、临床控制率和1年生存率比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者 VEGF、AFP 和 ALB 水平比较

治疗后,两组患者VEGF、AFP和ALB水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者VEGF、AFP和ALB水平明显低于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者 KPS 和 IBI 评分比较

治疗后,两组患者KPS评分显著升高,IBI评分显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);同时治疗后治疗组患者的KPS评分和IBI评分均显著优于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床有效率比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	临床有效率/%	临床控制率/%	1年生存率/%
对照	56	4	22	10	20	46.43	64.28	57.14
治疗	57	9	30	9	9	68.42*	87.72*	77.19*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组 VEGF、AFP 和 ALB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VEGF, AFP and ALB levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(pg·mL ⁻¹)		AFP/(ng·mL ⁻¹)		ALB/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56	309.57 ± 17.14	226.94 ± 12.14*	407.21 ± 31.97	316.87 ± 26.33*	27.31 ± 5.14	34.29 ± 6.56*
治疗	57	312.46 ± 16.87	138.77 ± 8.51* [▲]	406.17 ± 32.54	244.97 ± 21.52* [▲]	26.97 ± 4.97	40.49 ± 7.31* [▲]

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3 两组 KPS 和 IBI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on KPS and IBI between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	KPS 评分		IBI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56	64.21 ± 6.37	76.44 ± 7.25*	1.63 ± 0.37	1.06 ± 0.31*
治疗	57	63.78 ± 6.75	88.31 ± 8.52* [▲]	1.59 ± 0.42	0.53 ± 0.22* [▲]

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 两组患者不良反应比较

治疗过程中,对照组发生腹泻4例,皮疹3例,恶心呕吐2例,高血压2例,不良反应发生率为19.64%;治疗组发生腹泻2例,皮疹1例,不良反

应发生率为5.26%,两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

肝癌是临床常见的恶性肿瘤,其发病率和致死

率分别占我国肿瘤发病的第4位和致死的第2位。目前临床上治疗肝癌的主要有手术、化学药物、放疗和靶向治疗等方式,由于肝癌诊断时大部分已处于中晚期,手术切除往往已经失去了最佳时机,其它治疗方式多数属于姑息性疗法,患者的中位生存期仅为10~20年,因此如何改善患者的生存质量,提升肝癌治疗的有效率是治疗关键^[8]。肝癌的发病机制较为复杂,临床研究发现其发生与患者的基因突变、新生血管增生异常以及细胞信号传导通路等均存在显著关系,这就为分子生物学的靶向治疗提供了理论基础^[9]。索拉非尼是一种多靶向分子治疗药物,对受体酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶均具有抑制作用,因此对肿瘤细胞的增殖和肿瘤血管的生成起到了双重抑制作用^[10]。槐耳颗粒是一种药用真菌制成的中成药制剂,其组分主要包含多种氨基酸、蛋白质、生物碱等,药理显示其具有抑制肿瘤生长、抗肝炎病毒及提升免疫功能等作用,对肝癌患者的治疗具有一定的辅助作用^[11]。

治疗后,治疗组患者的临床有效率和临床控制率均要显著高于索拉非尼单独治疗的对照组患者,且1年生存率同样显著高于索拉非尼单独治疗的对照组患者,以上数据表明槐耳颗粒联合索拉非尼治疗晚期肝癌能够显著提升临床治疗有效率,且对提升患者1年生存率方面也有着显著作用。VEGF是一种促血管生成因子,在肿瘤血管生成和增长方面起到了关键的调节作用,研究表明抑制VEGF通路可以显著抑制肿瘤血管生成和肿瘤的生长,因此VEGF水平与癌症的发生、发展呈显著的正相关^[12]。AFP是白蛋白家族中的一种,主要是由胎儿卵黄囊和肝细胞合成,但其血清浓度随着出生而显著下降,因此成人血清中很难检测到AFP。研究发现AFP与多种肿瘤的发生与发展有着密切关系,因此临床上将其作为多种肿瘤的阳性检测指标^[13]。本次研究中槐耳颗粒联合索拉非尼治疗的治疗组患者治疗后VEGF、ALB和AFP水平均要显著优于索拉非尼单独治疗的对照组患者,因此槐耳颗粒联合索拉非尼治疗肝癌对改善肿瘤相关因子具有显著作用。临床研究发现晚期肝癌患者体内炎症反应明显,与IBI评分之间存在着明显的联系,同时患者生活质量显

著降低,因此对比两组患者治疗前后的IBI评分和KPS评分,本研究发现,治疗后治疗组患者IBI评分和KPS评分均优于对照组患者,为进一步治疗打下了坚实的基础。同时,本研究发现槐耳颗粒与索拉非尼联合用药还能够显著改善索拉非尼单独用药的不良反应,提高了药物治疗肝癌的安全性。

综上所述,槐耳颗粒联合索拉非尼治疗晚期肝癌临床疗效好、1年生存率高、不良反应发生率低,且治疗后生活质量水平显著提高,值得在临床上进一步推广应用。

参考文献

- [1] 汤钊猷. 肝癌诊治现状与前景 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2003, 10(3): 191.
- [2] 叶家才, 崔书中, 巴明臣. 原发性肝癌的流行病学特征及其危险因素 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(10): 1839-1841.
- [3] 傅思睿, 陆骊工. 索拉非尼在肝癌靶向治疗中的应用 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(29): 2084-2086.
- [4] 李思维, 邹立勇, 尹宜发. 槐耳颗粒在肿瘤临床中的应用 [J]. 中国肿瘤, 2005, 14(10): 698-700.
- [5] 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.
- [6] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.
- [7] Friendlander A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [8] 李焱, 程朋. 中晚期肝癌临床治疗进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(3): 233-236.
- [9] 焦宇辰. 肝癌基因组学与肝癌发病机制 [J]. 肝癌电子杂志, 2015, 2(3): 22-24.
- [10] 张惠洁, 郭卫东. 索拉非尼在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(1): 137-139.
- [11] 刘嘉, 王捷夫, 田斐, 等. 槐耳颗粒联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(11): 2207-2211.
- [12] 邓靖宇, 何生. VEGF在肝癌中作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(2): 454-458.
- [13] 赵恒, 廖静, 刘瑜, 等. 甲胎蛋白与肝癌 [J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24(5): 385-387.