

## 参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗索拉非尼耐药的晚期原发性肝癌的临床研究

李颖璐, 崔瑶, 张萌

南阳医学高等专科学校第一附属医院 肿瘤内科, 河南 南阳 473000

**摘要:** **目的** 探讨参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗索拉非尼耐药的晚期原发性肝癌的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 3 月—2020 年 1 月南阳医学高等专科学校第一附属医院接收的 80 例索拉非尼耐药的晚期原发性肝癌患者, 根据入院奇偶顺序将患者分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。两组均给予 FOLFOX4 方案化疗, 以 2 周为 1 个周期, 化疗 4 个周期。第 1 天静脉滴注奥沙利铂注射液, 85 mg/m<sup>2</sup>; 第 1~2 天静滴注射用亚叶酸钙, 200 mg/m<sup>2</sup>; 第 1~2 天静推氟尿嘧啶注射液, 400 mg/m<sup>2</sup>, 同时持续静滴氟尿嘧啶注射液 600 mg/m<sup>2</sup>。治疗组在对照组治疗的基础上饭前 0.5 h 温水送服参一胶囊, 20 mg/次, 2 次/d, 最少连续使用 8 周。观察两组疗效, 比较两组的生活质量、免疫功能和血清肿瘤标志物水平。**结果** 治疗后, 治疗组的临床有效率 (47.50%)、客观缓解率 (82.50%) 高于对照组的临床有效率 (25.00%)、客观缓解率 (55.00%) ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 SF-36 各维度评分均升高, 同组治疗前后对比有差异 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组的 SF-36 各维度评分高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组免疫球蛋白 (Ig) G、IgA、IgM、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 均显著升高, 同组治疗前后对比具有显著差异 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 IgG、IgA、IgM、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组甲胎蛋白 (AFP)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA-125) 水平均降低, 同组治疗前后对比有显著差异 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组的 AFP、CEA、CA-125 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗索拉非尼耐药的晚期原发性肝癌可有效延缓疾病进展, 改善患者生活质量和免疫功能, 降低血清肿瘤标志物水平。

**关键词:** 参一胶囊; FOLFOX4; 奥沙利铂注射液; 注射用亚叶酸钙; 氟尿嘧啶注射液; 晚期原发性肝癌; 生活质量; 免疫功能; 血清肿瘤标志物

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)09-1916-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.029

## Clinical study on Shenyi Capsules combined with FOLFOX4 chemotherapy regimen in treatment of sorafenib resistant advanced primary liver cancer

LI Ying-lu, CUI Yao, ZHANG Meng

Department of Internal Medicine-Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Shenyi Capsules combined with FOLFOX4 chemotherapy regimen in treatment of sorafenib resistant advanced primary liver cancer. **Methods** Patients (80 cases) with sorafenib resistant advanced primary liver cancer in the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College from March 2018 to January 2020 were divided into control and treatment groups according to admission parity order, and each group had 40 cases. Patients in the control group were given FOLFOX4 chemotherapy regimen, took 2 weeks as a cycle, treated for 4 cycles: Patients in the control group were intravenous infusion administered with Oxaliplatin Injection on the first day, 85 mg/m<sup>2</sup>, were intravenous infusion administered with Calcium Folate for injection on the first to second day, 200 mg/m<sup>2</sup>, and were intravenous infusion administered with Fluorouracil Injection on the first to second day, 400 mg/m<sup>2</sup>, continuous intravenous drip administered with Fluorouracil Injection of 600 mg/m<sup>2</sup>. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenyi Capsules on the basis of the control group at 0.5 h before meals, 20 mg/time, twice daily, treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the quality of life, the immune function, and the serum levels of tumor markers in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate (47.50%) and objective remission rate (82.50%) in the treatment group were higher than those in the control group (25.00%) and objective remission rate

收稿日期: 2021-06-16

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201603373)

作者简介: 李颖璐 (1979—), 女, 河南南阳人, 副主任医师, 硕士, 研究方向为肿瘤内科。E-mail: nyyzliynglu@163.com

(55.00%) ( $P < 0.05$ ). After treatment, the each dimension scores of SF-36 in two groups were increased, and there was a difference between the same group before and after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the each dimension scores of SF-36 in the treatment group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the IgG, IgA, IgM, CD3<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup> in two groups were increased, and there was a difference before and after treatment in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the IgG, IgA, IgM, CD3<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup> in the treatment group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of AFP, CEA, and CA-125 in two groups were decreased, and there was a difference between the same group before and after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of AFP, CEA, and CA-125 in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Shenyi Capsules combined with FOLFOX4 chemotherapy regimen in treatment of sorafenib resistant advanced primary liver cancer can effectively delay disease progression, improve patients' quality of life and immune function, and reduce the serum level of tumor markers.

**Key words:** Shenyi Capsules; FOLFOX4; Oxaliplatin Injection; Calcium Folate for injection; Fluorouracil Injection; quality of life; advanced primary liver cancer; immune function; serum tumor marker

原发性肝癌是指肝细胞或肝内胆管细胞发生的肿瘤,其中肝细胞癌约占90%,其余为胆管细胞癌和混合性肝癌等。目前我国肝癌发病人次约34.7万人/年,约占全球总发病率的55%,病情形势严峻<sup>[1]</sup>。由于原发性肝癌早期多无明显症状,当出现消瘦、肝区疼痛、食欲减退等症状时疾病已到达中晚期,治疗手段有限。索拉非尼是多靶点治疗药物,尽管被多个国家批准用于不可手术切除的晚期原发性肝癌患者的治疗中,但有效率不高,中位疾病进展期较短,中位总生存期的改善效果有限<sup>[2]</sup>。近年来,FOLFOX4方案在临床治疗中受到广泛关注,2010年美国临床肿瘤学(ASCO)会议上指出,晚期原发性肝癌患者可在FOLFOX4治疗中获益,并且《原发性肝癌诊疗规范(2011版)》也认可并收录这一治疗方案<sup>[3-4]</sup>。中西药结合治疗晚期原发性肝癌的临床重要性日益突出,其中参一胶囊具有培元固本、补益气血的功效,有助于提高原发性肺癌、肝癌的疗效<sup>[5]</sup>。本研究选取南阳医学高等专科学校第一附属医院接收的80例晚期原发性肝癌患者,采用参一胶囊联合FOLFOX4方案治疗索拉非尼耐药的晚期原发性肝癌患者,取得了较好的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2018年3月—2020年1月南阳医学高等专科学校第一附属医院接收的80例晚期原发性肝癌患者,所有患者一线均接受过索拉非尼治疗,并出现疾病进展(即肿瘤最大直径之和增加20%或出现新病灶)。研究方案获得了南阳医学高等专科学校第一附属医院伦理委员会批准同意实施。本研究患者中男46例,女34例;年龄范围42~72岁,中位年龄(56.76±4.98)岁;经病理学检查:肝细胞癌

65例、肝细胞癌/胆管细胞癌混合型5例,胆管细胞癌10例;肝外转移70例,无肝外转移10例;肝功能Child-Pugh分级:A级65例,B级15例;Karnofsky功能状态(KPS)评分范围60~84分,平均KPS评分(72.47±5.61)分;肝脏切除52例,肝移植11例,无手术史17例;临床分期:IIIb期52例,IV期28例。

纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》<sup>[6]</sup>中的相关标准;(2)生存期经评估大于3个月;(3)临床分期为IIIb~IV期;(4)KPS评分≥60分;(5)肝功能Child-Pugh<C级;(6)心电图均正常,影像学检查显示肿瘤直径均≥1cm;(7)患者或其家属对本研究知情同意。

排除标准:(1)伴有躁狂症、精神分裂症等精神疾病者;(2)伴有消化道出血、肝性脑病;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)合并乙型肝炎者;(5)血液疾病、免疫缺陷病等其他疾病;(6)相关药物使用禁忌证,依从性差。

### 1.2 分组和治疗方法

根据入院奇偶顺序将患者分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组男24例,女16例;年龄范围42~71岁,中位年龄(54.69±5.24)岁;经病理学检查:肝细胞癌33例、肝细胞癌/胆管细胞癌混合型2例,胆管细胞癌5例;肝外转移34例,无肝外转移6例;肝功能Child-Pugh分级:A级31例,B级9例;KPS评分范围60~83分,平均KPS评分(72.69±2.17)分;肝脏切除25例,肝移植5例,无手术史10例;临床分期:IIIb期25例,IV期15例。治疗组男22例,女18例;年龄范围44~72岁,中位年龄(54.83±6.17)岁;经病理学检查:肝细胞癌32例、肝细胞癌/胆管细胞癌混合型3例,

胆管细胞癌 5 例；肝外转移 36 例，无肝外转移 4 例；肝功能 Child-Pugh 分级：A 级 34 例，B 级 6 例；KPS 评分范围 61~84 分，平均  $(72.25 \pm 3.49)$  分；肝脏切除 27 例，肝移植 6 例，无手术史 7 例；临床分期：IIIb 期 27 例，IV 期 13 例。两组患者 KPS 评分、年龄、转移情况、治疗情况、疾病分类、功能 Child-Pugh 分级、性别、临床分期等一般资料组间对比无差异，具有临床可比性。

两组均给予 FOLFOX4 方案化疗，以 2 周为 1 个周期，化疗 4 个周期。第 1 天静脉滴注奥沙利铂注射液[齐鲁制药(海南)有限公司生产，规格 10 mL:50 mg，产品批号 180219、190127、190815]， $85 \text{ mg/m}^2$ ；第 1~2 天静滴注射用亚叶酸钙(重庆药友制药有限责任公司生产，规格 0.1 g/瓶，产品批号 180124、190214、190918)， $200 \text{ mg/m}^2$ ；第 1~2 天静推氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司生产，规格 10 mL:0.25 g，产品批号 171205、180924、190327)， $400 \text{ mg/m}^2$ ，同时持续静滴氟尿嘧啶注射液  $600 \text{ mg/m}^2$ 。治疗组在对照组治疗的基础上饭前 0.5 h 温水送服参一胶囊(吉林亚泰制药股份有限公司生产，规格 10 mg/粒，产品批号 180129、181016、190813)，20 mg/次，2 次/d，最少连续使用 8 周。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[7]</sup>

完全缓解(CR)：治疗后所有靶病灶消失。部分缓解(PR)：肝癌病灶较治疗前缩小 80%以上，且维持 4 周以上。疾病稳定(SD)：肝癌病灶较治疗前缩小 50%以内或增大 25%以内。疾病进展(PD)：出现新病灶或肝癌病灶较治疗前增大 25%以上。

临床有效率 = (CR + PR) / 总例数

客观缓解率 = (CR + PR + SD) / 总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 生活质量** 治疗前后采用健康调查简表(SF-36)观察两组生活质量变化情况。SF-36 包括 36 条目 8 个维度，包含社会功能、生理职能、精神健康、躯体疼痛、情感职能、生理功能、活力和总体健康，每个维度各 100 分，评分越高表示生活质量越好<sup>[8]</sup>。

**1.4.2 免疫功能指标和肿瘤标志物** 取两组患者治疗前后的肘静脉血 7 mL，置于 EDTA 抗凝试剂管中，使用德国 Hettich MIKRO220/220R 离心机，经 3 400 r/min 离心 13 min，留取血清，置于  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  低

温冰箱中待检。采用电化学发光免疫法测定血清甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA-125)水平，试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司；采用免疫散射比浊法测定免疫球蛋白(Ig) G、IgA、IgM，试剂盒购自北京泽平科技有限责任公司；以安捷伦科技(中国)有限公司的 Agilent NovoCyte 流式细胞仪检测 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>等 T 细胞亚群指标水平。实验步骤参考试剂盒说明书进行。

### 1.5 不良反应观察

依据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 版评价两组患者不良反应发生情况<sup>[9]</sup>。

### 1.6 统计学方法

选用 SPSS 25.0 软件分析数据。以例数表示计数资料，采用  $\chi^2$  检验。计量资料用 Kolmogorov Smirnov 检验数据正态性，均符合正态分布，以  $\bar{x} \pm s$  表示，组内前后比较行配对 *t* 检验，组间比较行成组 *t* 检验。均为双侧检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组临床有效率(47.50%)、客观缓解率(82.50%)高于对照组的临床有效率(25.00%)、客观缓解率(55.00%)( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组生活质量比较

治疗后，两组 SF-36 各维度评分均升高，同组治疗前后对比有显著差异( $P < 0.05$ )；治疗后，治疗组的 SF-36 各维度评分高于对照组( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组免疫功能指标比较

治疗后，两组 IgG、IgA、IgM、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>均升高，同组治疗前后对比有显著差异( $P < 0.05$ )；治疗后，治疗组 IgG、IgA、IgM、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>高于对照组( $P < 0.05$ )，见表 3。

### 2.4 两组血清肿瘤标志物比较

治疗后，两组 AFP、CEA、CA-125 水平均降低，同组治疗前后对比有显著差异( $P < 0.05$ )；治疗后，治疗组的 AFP、CEA、CA-125 水平低于对照组( $P < 0.05$ )，见表 4。

### 2.5 两组不良反应比较

两组不良反应发生率组间对比差异无统计学意义，见表 5。

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	临床有效率/%	客观缓解率/%
对照	40	0	10	12	18	25.00	55.00
治疗	40	0	19	14	7	47.50*	82.50*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group表2 两组生活质量比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )Table 2 Comparison on quality of life between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	观察时间	社会功能评分	生理职能评分	精神健康评分	躯体疼痛评分
对照	治疗前	57.13 ± 6.94	61.73 ± 7.21	46.81 ± 5.30	46.85 ± 6.42
	治疗后	68.61 ± 6.97*	70.26 ± 8.29*	61.04 ± 7.43*	67.34 ± 6.12*
治疗	治疗前	57.22 ± 5.02	61.24 ± 6.35	46.70 ± 6.32	46.21 ± 5.48
	治疗后	79.42 ± 6.14*▲	82.13 ± 5.27*▲	73.94 ± 6.36*▲	79.25 ± 6.25*▲

  

组别	观察时间	情感职能评分	生理功能评分	活力评分	总体健康评分
对照	治疗前	50.83 ± 7.62	52.87 ± 6.45	43.64 ± 7.28	40.34 ± 7.97
	治疗后	67.28 ± 8.44*	65.28 ± 7.54*	59.15 ± 8.73*	61.25 ± 4.68*
治疗	治疗前	50.26 ± 6.57	53.34 ± 6.68	42.72 ± 7.49	40.05 ± 6.32
	治疗后	75.16 ± 7.31*▲	77.52 ± 8.84*▲	70.32 ± 7.59*▲	73.69 ± 7.86*▲

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 两组免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )Table 3 Comparison on immune function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	观察时间	IgG/(g L <sup>-1</sup> )	IgA/(g L <sup>-1</sup> )	IgM/(g L <sup>-1</sup> )	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%
对照	治疗前	7.82 ± 1.36	1.38 ± 0.22	1.49 ± 0.23	41.74 ± 3.10	32.77 ± 3.75
	治疗后	10.04 ± 2.27*	1.75 ± 0.30*	1.82 ± 0.38*	45.47 ± 3.85*	36.30 ± 3.24*
治疗	治疗前	7.88 ± 1.57	1.35 ± 0.27	1.45 ± 0.38	41.84 ± 5.34	32.45 ± 4.80
	治疗后	14.25 ± 1.98*▲	1.98 ± 0.34*▲	2.17 ± 0.32*▲	49.93 ± 4.52*▲	41.23 ± 3.92*▲

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 两组血清肿瘤标志物水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )Table 4 Comparison on levels of tumor marker in serum between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	观察时间	AFP/(μg L <sup>-1</sup> )	CEA/(μg L <sup>-1</sup> )	CA-125/(U mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	36.85 ± 3.59	35.13 ± 4.56	81.92 ± 7.53
	治疗后	31.79 ± 4.75*	30.92 ± 3.41*	63.94 ± 6.48*
治疗	治疗前	36.54 ± 4.48	35.37 ± 4.07	81.41 ± 8.09
	治疗后	27.05 ± 3.52*▲	24.59 ± 5.11*▲	42.28 ± 6.23*▲

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	血小板减少/例	白细胞减少/例	肝功能损害/例	恶性呕吐/例	周围神经毒性/例	发生率/%
对照	40	2	3	2	4	3	35.00
治疗	40	1	3	1	3	3	27.50

### 3 讨论

晚期原发性肝癌患者中只有 15%~20% 的患者可接受手术治疗, 其余多依靠非手术治疗。索拉非尼是多靶点分子靶向药物, 主要通过抑制 Raf/MEK/ERK 信号传导通路来阻止肿瘤增殖或通过抑制血管生成因子受体和血小板衍生生长因子受体而阻断肿瘤新生血管的形成以发挥间接抗肿瘤作用<sup>[10]</sup>。既往一项关键性的国际多中心 III 期临床试验中, 晚期肝细胞癌患者经索拉非尼治疗后, 中位疾病进展期可延长 1.4~2.7 个月, 中位总生存期可延长 2.3~2.8 个月<sup>[11]</sup>, 故其被不少国家认可为治疗晚期原发性肝癌的一线药物, 但长期使用仍会产生耐药性, 疗效一般, 如何进行后续治疗以延长患者生存期成为现阶段的临床研究热点。

奥沙利铂属于第 3 代铂类药物, 对人类和动物多种肿瘤细胞系均具有较好的抗肿瘤活性<sup>[12-13]</sup>。以奥沙利铂为主的 FOLFOX4 方案于 2013 年 3 月获得原国家食品药品监督管理总局批准用于不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移的肝细胞癌患者中<sup>[14]</sup>, 但现阶段化疗效果的进展也已处于瓶颈期, 除了对患者生存期改善作用有限外, 化疗的毒副作用无法避免地弱化患者的免疫系统, 进而从客观上影响临床化疗效果。中医学认为, 原发性肝癌属“癥瘕”“积聚”“胁痛”“肝积”“臌胀”“黄疸”等范畴, 主要与气阴两虚、正气虚损、肝肾亏虚、肝郁、痰饮、湿热、瘀血等密切相关<sup>[15]</sup>。在治疗中应注重扶正驱邪相结合, 而治疗虚症, 自古首推人参, 取其益气活血、温补阴阳之功效。人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 为参一胶囊中的活性成分, 可通过作用于 G<sub>2</sub>/M 肿瘤细胞增殖周期诱导细胞凋亡或选择性地抑制肿瘤细胞浸润和黏附, 从而抑制肿瘤的生长<sup>[16]</sup>。陈洪志等<sup>[17]</sup>研究结果也显示, 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 具有调节人体免疫功能的作用。本研究结果显示, 参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗索拉非尼耐药的晚期原发性肝癌可改善患者生活质量。同时, 本研究发现两组不良反应发生率组间对比无统计学差异, 可见联合参一胶囊治疗后不良反应可耐受, 安全性较好。

AFP 为临床上最早发现的用于诊断原发性肝癌的最佳标志物<sup>[18]</sup>; CEA 可广泛存在于内胚叶起源的消化系统癌<sup>[19]</sup>, CA-125 最常见于上皮性卵巢肿瘤患者的血清中<sup>[20]</sup>, 其水平同肝癌的发生有着密切关系。本研究结果显示, 参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗索拉非尼耐药的晚期原发性肝癌可有效降低 AFP、CEA、CA-125 水平。本研究结果中, 参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗可改善患者的体液免疫和细胞免疫功能, 其原因可能是因为人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 具有促进脾淋巴细胞增殖的作用, 使 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 向正向免疫方向漂移, 改善机体免疫力<sup>[21]</sup>。

综上所述, 参一胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗索拉非尼耐药的晚期原发性肝癌可有效延缓疾病进展, 改善患者生活质量和免疫功能, 降低血清肿瘤标志物水平。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 杨妍, 胡燕梅, 韩静, 等. 索拉非尼对老年原发性肝癌患者肝功能及血清 AFP、CEA、CA125、CA19-9 水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(13): 2753-2756.
- [3] 杨柳青, 秦叔逵, 赵宁莉, 等. FOLFOX4 方案治疗中晚期原发性肝癌的临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(2): 108-113.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(11): 1141-1159.
- [5] 魏小娟, 郭艳, 王云溪. 参一胶囊联合 SOX 方案治疗原发性肝癌的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2758-2761.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12): 886-895.
- [7] 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, 111.
- [8] 李春波, 何燕玲. 健康状况调查问卷 SF-36 的介绍 [J]. 国外医学: 精神病学分册, 2002, 29(2): 116-119.

- [9] 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.
- [10] 郭旭利, 李俊. 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 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(2): 258-262.
- [11] Cheng A L, Kang Y K, Chen Z D, *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25-34.
- [12] 王萍, 姬生威, 朱晓东, 等. 尼美舒利联合奥沙利铂对人胃癌移植瘤裸鼠肿瘤生长及淋巴转移的影响 [J]. 河北医药, 2019, 41(23): 3525-3530.
- [13] 刘静, 阚庆生. 替吉奥联合奥沙利铂治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性评价 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(5): 420-422, 440.
- [14] 贺小军, 杨振宇, 杜锡林, 等. FOLFOX4 化疗方案联合免疫治疗在中晚期肝癌中的应用价值 (附 2 例报告) [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(14): 2518-2523.
- [15] 李京, 韩涛, 徐莹, 等. 从清法论治原发性肝癌的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(8): 1773-1776.
- [16] 张奉海, 张瑞荣, 陈淑娟, 等. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 联合紫杉醇抑制人肝癌细胞 HepG2 增殖和对裸鼠移植瘤模型的作用机制研究 [J]. 中医药学报, 2020, 48(10): 16-20.
- [17] 陈洪志, 罗花南, 权博源, 等. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 对鼻咽癌放疗患者 CD80/86 表达及细胞免疫功能的影响 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(12): 1211-1214.
- [18] 杜江标, 崔英, 梁新强, 等. 多种肿瘤标志物对原发性肝癌的诊断价值 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(12): 2210-2214.
- [19] 胡中保, 陈敬生, 孟平, 等. 胃癌患者血清 CEA、MG-Ag、bFGF 表达水平与术后复发转移的相关性分析 [J]. 热带医学杂志, 2021, 21(2): 197-200.
- [20] 邓森灵, 兰代群, 曹雅文, 等. 血清 miR-222、HE4 及 CA125 水平联合 ROMA 指数对上皮性卵巢癌的诊断价值 [J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(3): 189-192.
- [21] 刘迎, 陈妍心, 吴谦, 等. 20(S/R)-人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 的制备及调节 Th1/Th2 免疫失衡活性 [J]. 高等学校化学学报, 2018, 39(11): 2419-2424.

[责任编辑 解学星]