

平消片联合索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌的临床研究

钱国武¹, 王建锋¹, 张海洋¹, 吕柯¹, 宋展¹, 崔广莹^{2*}

1. 南阳市中心医院 普外科, 河南 南阳 473009

2. 郑州大学第一附属医院 肝病科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 探究平消片联合甲磺酸索拉非尼片治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2017年8月在南阳市中心医院接受规范治疗的中晚期原发性肝癌患者116例为研究对象, 将入选患者按抗肿瘤方案分为对照组和治疗组, 每组各58例。对照组口服甲磺酸索拉非尼片, 400 mg/次, 2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服平消片, 0.92 g/次, 3次/d。两组患者均连续治疗12周。观察两组的临床疗效, 比较两组的生活质量、癌痛程度、肿瘤标志物和生存情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床获益率分别为70.69%、84.48%, 客观缓解率分别为25.86%、51.72%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组KPS评分、SF-36评分均高于治疗前, VAS评分均低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组KPS评分、SF-36评分高于对照组, VAS评分低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清AFP水平均明显低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组血清AFP水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组中位生存期明显长于对照组, 1年存活率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 平消片联合甲磺酸索拉非尼片治疗中晚期原发性肝癌具有较好的临床疗效, 能改善患者生活质量、生存情况, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 平消片; 甲磺酸索拉非尼片; 中晚期原发性肝癌; 生活质量; 生存情况

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)02-0419-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.032

Clinical study on Pingxiao Tablets combined with sorafenil in treatment of middle-advanced primary liver cancer

QIAN Guo-wu¹, WANG Jian-feng¹, ZHANG Hai-yang¹, LÜ Ke¹, SONG Zhan¹, CUI Guang-ying²

1. Department of General Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, China

2. Department of Liver Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of Pingxiao Tablets combined with Sorafenib Tosylate Tablets in treatment of middle-advanced primary liver cancer. **Methods** Patients (116 cases) with middle-advanced primary liver cancer in Nanyang Central Hospital from January 2016 to August 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 58 cases. Patients in the control group were *po* administered with Sitagliptin Phosphate Tablets, 100 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Pingxiao Tablets on the basis of the control group, 0.3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and quality of life, cancer pain degree, tumor markers, and survival situations in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical benefit rates in the control and treatment groups were 70.69% and 84.48%, respectively, and the objective response rates in the control and treatment groups were 25.86% and 51.72%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, KPS scores and SF-36 scores in two groups were significantly increased, but VAS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AFP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of AFP in the

收稿日期: 2018-12-11

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81702757)

作者简介: 钱国武 (1986—), 男, 河南南阳人, 主治医师, 硕士, 从事普通外科疾病基础与临床研究。E-mail: gwqian@163.com

*通信作者 崔广莹 (1988—), 女, 河南南阳人, 主治医师, 博士, 硕士, 从事肝癌的综合治疗及发病机制研究。E-mail: 574490764@qq.com

treatment group was significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the median survival time in the treatment group was significantly longer than that in the control group, and the 1-year survival rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Pingxiao Tablets combined with Sorafenib Tosylate Tablets has clinical curative effect in treatment of middle-advanced primary liver cancer, can improve quality of life and survival situation, which has a certain clinical application value.

Key words: Pingxiao Tablets; Sorafenib Tosylate Tablets; middle-advanced primary liver cancer; quality of life; survival situation

原发性肝癌作为临床高发恶性肿瘤之一,具有发病隐匿、早期无特异性症状、病情恶化进展的特点,因此原发性肝癌确诊时已经到中晚期,部分患者合并肝硬化,部分晚期患者甚至已经出现远处转移,大部分原发性肝癌患者确诊时已经无法接受手术或介入治疗。原发性肝癌预后差,无特效疗法,近年来随着原发性肝癌全球发病率不断升高,抗肿瘤药物治疗在原发性肝癌中的研究不断增多。索拉非尼作为靶向抗肿瘤药物,被证实能延长恶性肿瘤生存时间,增强体力状态,对预后改善效果^[1-4]。平消片(或平消胶囊)作为常用的活血、化瘀、止痛、散结的中药,对恶性肿瘤具有良好治疗作用^[5-6]。本研究选取在南阳市中心医院接受规范治疗的116例中晚期原发性肝癌患者为研究对象,分析平消片联合甲苯磺酸索拉非尼片的临床疗效,旨在为改善中晚期原发性肝癌预后提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2017年8月在南阳市中心医院接受规范治疗的中晚期原发性肝癌患者116例为研究对象。其中男60例,女56例;年龄27~67岁,平均 (48.29 ± 7.35) 岁;II期69例,III期47例;卡氏评分51~80分,平均 (67.07 ± 4.76) 分。

纳入标准:经影像学检查、病理学检查确诊为原发性肝癌;依据美国癌症联合委员会分期标准^[7],明确肿瘤分期为II~III期;无法接受手术或介入治疗,自愿接受靶向抗肿瘤治疗;对治疗方案知情同意,并自愿参与。

排除标准:合并肾功能障碍、心肺功能异常、血液疾病、免疫缺陷病等其他疾病;既往未接受无肿瘤治疗;无相关药物使用禁忌证,有良好依从性。

1.2 分组和治疗方法

将入选患者按抗肿瘤方案分为对照组和治疗组,每组各58例。对照组男31例,女27例;年龄28~67岁,平均 (47.06 ± 7.16) 岁;II期36例,III期22例;卡氏评分51~78分,平均 (68.01 ± 4.61) 分。治疗组男29例,女29例;年龄27~66岁,平

均 (48.97 ± 7.62) 岁;II期33例,III期25例;卡氏评分52~80分,平均 (66.72 ± 4.93) 分。两组患者性别、年龄、肿瘤分期、卡氏评分等资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均接受地塞米松、叶酸、维生素B₁₂等常规治疗。对照组口服甲苯磺酸索拉非尼片(德国拜耳制药公司生产,规格200 mg/片,产品批号701994、701956),400 mg/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服平消片(西安正大制药有限公司生产,规格0.23 g/片,产品批号150542、160637),0.92 g/次,3次/d。两组患者均连续治疗12周,治疗期间不再接受其他治疗。

1.3 临床疗效评价标准

治疗后按照RECIST 1.1实体瘤疗效标准对近期抗肿瘤效果进行评价^[11]。完全缓解(CR):全部肿瘤病灶消失;部分缓解(PR):肿瘤病灶体积减少 $\geq 30\%$;稳定(SD):肿瘤病灶体积减少 $< 30\%$ 或增大 $< 20\%$;进展(PD):病灶体积增大 $\geq 20\%$ 或出现新的肿瘤病灶。

临床获益率 = (CR + PR + SD) / 总例数

客观缓解率 = (CR + PR) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生活质量评价 治疗前后均分别评价患者生活质量。在Karnofsky (KPS)评分中,症状越重,活动能力越差,分数越低,其中无症状和体征为100分,死亡为0分^[8]。SF-36评分中SF-36功能量表整体健康状况量表包括生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、心理健康、情感职能、社会功能等8个方面,每个条目采取5级计分法,分数越高,功能越好,对患者负面影响越小^[9]。

1.4.2 癌痛程度评价 治疗后均对癌性疼痛程度进行评分,评价标准为视觉模拟评分法(VAS评分),最低分0分(无痛),最高分10分(剧痛),即得分越高,疼痛程度越重^[10]。

1.4.3 肿瘤标志物测定 治疗前后各抽取外周静脉血1次,离心留取血清后,以免疫层析法测定血清甲胎蛋白(AFP)水平,试剂盒均购自武汉明德生

物科技股份有限公司。

1.4.4 生存情况 随访（门诊或电话随访）不少于12个月，对比1年内存活率和中位生存期。

1.5 毒副反应

统计治疗期间胃肠道反应、手足综合征、乏力、脱发、血压升高等毒副反应的发生情况。

1.6 统计学分析

使用 SPSS 22.0 分析数据，计量资料用 t 检验；

计数资料用 χ^2 检验，等级资料用秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组 PR 为 15 例，SD 为 26 例，临床获益率为 70.69%，客观缓解率 25.86%；治疗组 PR 为 30 例，SD 为 19 例，临床获益率为 84.48%，客观缓解率 51.72%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

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	临床获益率/%	客观缓解率/%
对照	58	0	15	26	17	70.69	25.86
治疗	58	0	30	19	9	84.48*	51.72*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组生活质量和癌痛程度比较

治疗后，两组 KPS 评分、SF-36 评分均高于治疗前，而 VAS 评分均低于治疗前，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组 KPS 评分、SF-36 评分高于对照组，而 VAS 评分低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组生活质量和癌痛程度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 58$)

Table 2 Comparison on quality of life and cancer pain degree between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 58$)

组别	观察时间	KPS 评分	SF-36 评分	VAS 评分
对照	治疗前	68.01 ± 4.61	3.82 ± 1.48	6.57 ± 1.14
	治疗后	73.29 ± 7.84*	4.91 ± 0.95*	4.29 ± 1.02*
治疗	治疗前	66.72 ± 4.93	3.78 ± 1.53	6.63 ± 1.12
	治疗后	78.12 ± 5.68* [▲]	5.89 ± 0.41* [▲]	3.28 ± 0.81* [▲]

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

2.3 两组肿瘤标志物比较

治疗后，两组血清 AFP 水平均明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组血清 AFP 水平明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组生存情况比较

治疗后，治疗组中位生存期明显长于对照组，1 年存活率显著高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 3 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 58$)

Table 3 Comparison on tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 58$)

组别	观察时间	AFP/(ng mL ⁻¹)
对照	治疗前	343.71 ± 25.48
	治疗后	182.09 ± 20.42*
治疗	治疗前	348.86 ± 26.53
	治疗后	101.95 ± 14.34* [▲]

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 两组生存情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 58$)

Table 4 Comparison on survival situations between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 58$)

组别	中位生存期/月	1 年存活率	
		n/例	存活率/%
对照	12.06 ± 1.89	34	58.62
治疗	16.45 ± 1.45*	44	75.86*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组毒副作用比较

治疗期间，治疗组和对照组患者均出现明显的药物毒副反应，在胃肠道反应、手足综合征、乏力方面组间相比差异无统计学意义。治疗组患者血压升高发生率 (24.14%) 明显低于对照组 (6.89%)，两组血压升高发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表5 两组毒副作用比较

Table 5 Comparison on toxic reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应		手足综合征		血压升高		乏力	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	58	17	29.31	8	13.79	14	24.14	12	20.69
治疗	58	16	27.58	6	10.34	4	6.89*	9	15.52

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

3 讨论

原发性肝癌发病机制目前尚不明确,有研究认为原发性肝癌与肝炎病毒感染、应用黄曲霉素、过度饮酒等诸多因素有关,是一种多因素共同作用的结果。中晚期原发性肝癌多无法进行手术和介入治疗,抗肿瘤药物治疗是目前中晚期原发性肝癌治疗最主要的方法。

索拉菲尼是目前最常用的原发性肝癌靶向抗肿瘤药物,其作为多激酶抑制剂之一,能够通过抑制RAF激酶活性进行有效阻滞,而使RAF/MEK/ERK信号通路中断,产生抑制肿瘤细胞体内增殖、促进肿瘤细胞凋亡的效果。不仅如此,索拉菲尼作为靶向药物可与血管内皮细胞生长因子受体-2(VEGFR-2)、血管内皮细胞生长因子受体-3(VEGFR-3)、血小板衍生生长因子受体 β 等联合,通过抑制血管生成而产生抗肿瘤作用。现有研究已经证实索拉菲尼对原发性肝癌生活质量、生存时间、抗肿瘤疗效均有改善作用,但研究也发现,索拉菲尼存在一定毒副作用,其疗效仍有较大提升空间^[12-14]。随着中医药发展,中医药在恶性肿瘤治疗中发挥重要作用。中医学认为恶性肿瘤的发生于气滞、血瘀、痰湿、热毒、正气亏虚等有关,在治疗中应注重扶正驱邪相结合。平消片主要组分为郁金、马钱子、白矾、仙鹤草、火硝、五灵脂、干漆、枳壳等,具有理气、活血、软坚、化瘀、散结、止痛、扶正的功效,现代药理实验研究也证实平消片可增强荷瘤小鼠的免疫功能^[15]。相关临床研究也证实其对原发性肝癌预防有改善作用^[16]。本研究结果发现,与对照组相比,治疗后治疗组生活质量评分、临床疗效高于对照组,而且疼痛评分、毒副作用发生率低于对照组,生存时间、生存率高于对照组,这说明与单用索拉菲尼相比,平消片联合索拉菲尼不仅能提升患者生活质量、延长生存时间,而且能减轻患者疼痛程度、提高抗肿瘤效果,且在一定程度上提升使用安全性,

这与平消片抗肿瘤效果关系密切。

鉴于血清AFP作为人体胚胎时期所形成的特殊蛋白之一,主要在肝细胞内合成,相关研究^[17]证实血清AFP作为原发性肝癌标志物之一,可以为原发性肝癌诊断提供参考价机制,因此,本研究同时对组间血清AFP表达水平进行比较,治疗后,两组血清AFP均明显低于治疗前,组内治疗前后血清AFP相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清AFP低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,平消片联合甲苯磺酸索拉菲尼片治疗中晚期原发性肝癌具有较好的临床疗效,能改善患者生活质量、生存情况,具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 魏天翼,顾殿华,时汀,等.索拉菲尼在肝细胞性肝癌患者临床治疗中的应用效果[J].实用癌症杂志,2016,31(5):846-848.
- [2] 戴峰,朱西琪.索拉菲尼在中晚期肝细胞肝癌治疗中的临床价值[J].东南大学学报:医学版,2016,35(1):106-108.
- [3] 孟亚平.索拉菲尼联合TACE治疗进展期原发性肝癌的临床研究[J].肝脏,2016,21(10):867-870.
- [4] 刘林森,龙文汀,张悦,等.索拉菲尼对肝癌细胞中PD-L1表达的影响及机制[J].山东医药,2017,57(29):5-7.
- [5] 孙秋实,曹传华,张凌云.平消胶囊联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝癌60例的临床分析[J].现代肿瘤医学,2012,20(2):322-324.
- [6] 慕竹青,韩丽娟.复方苦参注射液联合平消片对乳腺癌患者血清相关因子及T淋巴细胞亚群的影响[J].中国合理用药探索,2017,14(11):17-19.
- [7] Edge S B, Compton C C. The american joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J].Ann Surg Oncol, 2010, 17(6):1471-1474.

- [8] 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.
- [9] 李 鲁, 王红妹, 沈 毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试 [J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(2): 109-113.
- [10] Collins S L, Moore R A, McQuay H J. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres [J]. *Pain*, 1997, 72(1-2): 95-97.
- [11] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1. 1) [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [12] 吴友祥, 路 远, 晏 彬, 等. 血清白细胞介素-35 水平对索拉菲尼联合非规则性肝切除术治疗的原发性肝癌患者临床疗效及预后的影响 [J]. 广西医学, 2017, 39(6): 782-785.
- [13] 王 程, 王宁菊. 索拉菲尼治疗晚期原发性肝癌患者的临床疗效及毒副反应观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(12): 1139-1140.
- [14] 张惠洁, 郭卫东, 屈振杰. TACE 联合索拉菲尼治疗原发性肝癌的疗效观察及血清 VEGF、bFGF 水平的变化 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(21): 3164-3168.
- [15] 杨军英, 程体娟, 马建秀. 平消片对荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2001, 17(2): 32-33.
- [16] 肖晓红, 姜立伟, 张荣华, 等. 平消片联合化疗治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效观察 [J]. 肿瘤药学, 2012, 2(3): 216-219.
- [17] 甘 雨, 于新发, 周成宇, 等. 甲胎蛋白在原发性肝癌的诊断和预后判断中的临床价值 [J]. 海南医学, 2016, 27(6): 891-894.