

安替可胶囊联合 GP 方案治疗晚期原发性肝癌的临床研究

王全晖, 袁守信, 张元浩, 郭明辉

中国人民解放军第一五三中心医院 普外肝胆科, 河南 郑州 450042

摘要: **目的** 探讨安替可胶囊联合吉西他滨和顺铂治疗晚期原发性肝癌的临床疗效。**方法** 选取2014年4月—2015年4月在中国人民解放军第一五三中心医院治疗的晚期原发性肝癌患者86例,根据用药的差别分为对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组静脉滴注注射用盐酸吉西他滨,1 000 mg/m²,1次/周,连续治疗3周,休息1周,同时静脉滴注顺铂注射液,80 mg/m²,1次/d,连续治疗3 d,间隔3周再治疗。治疗组在对照组基础上饭后口服安替可胶囊,2粒/次,3次/d。两组均患者均治疗8周。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖抗原(CA242)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、血管内皮生长因子(VEGF)、骨桥蛋白(OPN)、可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)、缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)水平。**结果** 治疗后,对照组患者ORR和CBR分别为41.86%和72.09%,均分别显著低于治疗组的69.77%和86.05%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清AFP、CEA、CA242、AFU、VEGF、OPN、sIL-2R、HIF-2 α 水平均显著降低,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),且治疗后治疗组患者上述肿瘤标志物水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 安替可胶囊联合吉西他滨和顺铂治疗晚期原发性肝癌可显著降低机体肿瘤标志物水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 安替可胶囊;注射用盐酸吉西他滨;顺铂注射液;晚期原发性肝癌;甲胎蛋白;癌胚抗原;骨桥蛋白;可溶性白细胞介素-2受体

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)03-0709-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.029

Clinical study on Antike Capsules combined with gisitabine and cisplatin in treatment of advanced primary liver cancer

WANG Quan-hui, YUAN Shou-xin, ZHANG Yuan-hao, GUO Ming-hui

Department of General Hepatobiliary Surgery, No.153 Central Hospital of PLA, Zhengzhou 450042, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Antike Capsules combined with gisitabine and cisplatin in treatment of advanced primary liver cancer. **Methods** Patients (86 cases) with advanced primary liver cancer in the No.153 Central Hospital of PLA from April 2014 to April 2015 were divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Gemcitabine Hydrochloride Injection, 1 000 mg/m², once a week, and they were treated for 3 weeks and rested for 1 week. At the same time, they were iv administered with Cisplatin Injection for 3 d, 80 mg/m², once daily, then re-treated at intervals of 3 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Antike Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the AFP, CEA, CA242, AFU, VEGF, OPN, sIL-2R and HIF-2 α levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate and clinical benefit rate in the control group were 41.86% and 72.09%, which were significantly lower than 69.77% and 86.05% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the AFP, CEA, CA242, AFU, VEGF, OPN, sIL-2R, and HIF-2 α levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), and these indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Antike Capsules combined with gisitabine and cisplatin in treatment of advanced primary liver cancer can significantly reduce the level of tumor markers, which has a certain clinical application value.

Key words: Antike Capsules; Gemcitabine Hydrochloride Injection; Cisplatin Injection; advanced primary liver cancer; AFP; CEA; OPN; sIL-2R

收稿日期: 2018-08-16

作者简介: 王全晖(1976—),男,副主任医师,主要从事肝胆胰肿瘤研究。E-mail: wangqh1016@sina.com

原发性肝癌是消化系统常见的一种恶性肿瘤,好发于 40~50 岁人群,男性发病较多,早期多无明显症状,中晚期临床多以肝区疼痛、消瘦、食欲减退、腹胀等为主要表现,临床对肝癌的治疗主要手段为手术、放化疗、射频消融等,但复发率仍较高,尤其是晚期肝癌,目前仍没有合适的治疗手段^[1]。因此,探寻有效治疗措施对患者来说是非常重要的。顺铂能够以水合阳离子的形式同细胞内 DNA 结合形成链间、链内或蛋白质 DNA 交联,进而对 DNA 的结构和功能进行破坏,达到抗肿瘤作用^[2]。吉西他滨具有阻止 DNA 链合成,进而 DNA 断裂、细胞死亡等作用^[3]。安替可胶囊具有软坚散结、解毒定痛、养血活血的功效^[4]。因此,本研究对晚期原发性肝癌采用安替可胶囊联合吉西他滨和顺铂进行治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 4 月—2015 年 4 月在中国人民解放军第一五三中心医院进行治疗的 86 例晚期原发性肝癌患者为研究对象,其中男 52 例,女 34 例;年龄 45~72 岁,平均年龄 (57.47 ± 1.25) 岁;Child-pugh 分级:A 级 51 例,B 级 35 例。

纳入标准:符合晚期原发性肝癌诊断标准^[5];生存期经评估大于 3 个月者;KPS 评分大于 60 分者;Child-pugh 分级低于 C 级。

排除标准:过敏体质者;伴有精神分裂症、躁狂症等精神疾病者;严重肝肾功能异常者;近期经过其他方案治疗者;伴有消化道出血、肝性脑病及其他恶性肿瘤者;伴有造血系统及凝血功能异常者;不配合治疗者;未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用盐酸吉西他滨由江苏豪森药业集团有限公司生产,规格 1.0 g/支,产品批号 140205、150108;顺铂注射液由 Hospira Australia Pty Ltd 生产,规格 50 mL:50 mg,产品批号 140107、150203;安替可胶囊由长春雷允上药业有限公司生产,规格 0.22 g/粒,产品批号 140109、150208。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别分为对照组(43 例)和治疗组(43 例),其中对照组男 27 例,女 16 例;年龄 45~70 岁,平均年龄 (57.34 ± 1.16) 岁;child-pugh 分级 A 级 25 例、B 级 18 例。治疗组男 25 例,女 18 例;年龄 45~72 岁,平均年龄 (57.53 ± 1.32) 岁;

Child-pugh 分级 A 级 26 例,B 级 17 例。两组患者一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

入组者均给予补充维生素、抗过敏、止吐等常规治疗。对照组静脉滴注注射用盐酸吉西他滨,1 000 mg/m²,1 次/周,连续治疗 3 周,休息 1 周,对照组患者同时静脉滴注顺铂注射液,80 mg/m²,1 次/d,连续治疗 3 d,间隔 3 周再治疗。治疗组在对照组基础上饭后口服安替可胶囊,2 粒/次,3 次/d。两组均患者均治疗 8 周后进行效果评价。

1.4 疗效评价标准^[6]

完全缓解(CR):所有靶病灶完全消失,所有病理淋巴结直径减少至 10 mm 以下;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):以在治疗过程中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 5mm,或者有新病灶出现;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 Evidence investigator 生物芯片检测仪检测两组血清甲胎蛋白(AFP,雅培公司)、癌胚抗原(CEA,上海基免生物科技有限公司)、糖抗原(CA242,上海基免生物科技有限公司)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU,上海海军医学研究所)水平,所有操作均严格按照说明书进行。采用放射免疫法检测血管内皮生长因子(VEGF,上海晶抗生物工程有限公司)、骨桥蛋白(OPN,上海沪震实业有限公司)、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R,上海江莱生物科技有限公司)、缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α ,上海樊克生物科技有限公司)水平,所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

毒副反应应用 CTCAEv 4.0 评定^[7]。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件分析数据,两组治疗前后肿瘤标志物水平,血清 VEGF、OPN、sIL-2R、HIF-2 α 水平对比行 t 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,ORR、CBR 对比行用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者 CR 1 例,PR 17 例,SD 13

例, PD 12 例, ORR 为 41.86%, CBR 为 72.09%; 治疗组患者 CR 2 例, PR 28 例, SD 7 例, PD 6 例, ORR 为 69.77%, CBR 为 86.05%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物比较

治疗后, 两组患者血清 AFP、CEA、CA242、AFU 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组患者上述肿瘤标志物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 2。

2.3 两组血清学指标比较

与治疗前相比, 治疗后两组患者血清 VEGF、OPN、sIL-2R、HIF-2 α 水平均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组患者比对照组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 两组患者均出现明显药物毒副反应, 如胃肠道反应、骨髓抑制、皮疹、转氨酶升高, 但两组患者不良反应发生情况比较差异无统计学意义, 见表 4。

3 讨论

肝癌是一种高发的全球恶性肿瘤, 其中我国肝癌的发生率占全球的 55%, 死亡率极高, 而对于晚期肝癌患者来说已经丧失了手术机会, 其生存期约有 7 个月, 严重威胁患者生命^[8]。顺铂为细胞周期非特异性抗肿瘤药, 其在低氯环境中可快速解离, 并以水合阳离子的形式同细胞内 DNA 结合形成链间、链内或蛋白质 DNA 交联, 进而对 DNA 的结构和功能进行破坏, 达到抗肿瘤作用^[2]。吉西他滨是新的胞嘧啶核苷衍生物, 其进入机体内可由脱氧胞嘧啶激酶活化, 其代谢产物在细胞内掺入 DNA, 并

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	43	1	17	13	12	41.86	72.09
治疗	43	2	28	7	6	69.77	86.05*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on tumor markers between two ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	AFP/(ng·mL ⁻¹)	CEA/(μg·L ⁻¹)	CA242/(IU·mL ⁻¹)	AFU/(U·L ⁻¹)
对照	43	治疗前	1 171.43 ± 76.78	62.84 ± 8.35	87.68 ± 12.32	16.39 ± 2.65
		治疗后	845.62 ± 24.34*	32.56 ± 2.53*	54.45 ± 7.23*	9.34 ± 0.82*
治疗	43	治疗前	1 171.47 ± 76.76	62.87 ± 8.33	87.65 ± 12.36	16.37 ± 2.63
		治疗后	132.15 ± 23.25*▲	17.39 ± 2.45*▲	31.27 ± 7.15*▲	2.52 ± 0.74*▲

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	OPN/(μg·L ⁻¹)	sIL-2R/(ng·L ⁻¹)	HIF-2 α /(ng·L ⁻¹)
对照	43	治疗前	732.43 ± 85.74	32.47 ± 5.68	714.82 ± 45.41	67.84 ± 5.63
		治疗后	647.94 ± 34.96*	25.86 ± 3.49*	446.43 ± 23.86*	48.78 ± 4.52*
治疗	43	治疗前	732.47 ± 85.72	32.43 ± 5.64	714.85 ± 45.39	67.82 ± 5.65
		治疗后	515.36 ± 34.85*▲	20.12 ± 3.43*▲	231.37 ± 23.65*▲	34.61 ± 4.73*▲

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例			骨髓抑制/例		
		0 级	I - II 级	III-IV 级	0 级	I - II 级	III-IV 级
对照	43	28	11	0	27	12	2
治疗	43	29	9	0	26	11	0

组别	n/例	皮疹/例			转氨酶升高/例		
		0 级	I - II 级	III-IV 级	0 级	I - II 级	III-IV 级
对照	43	23	10	0	28	11	0
治疗	43	21	9	0	26	10	0

还能抑制脱氧胞苷脱酶,从而使得更多代谢产物与 dCTP 竞争结合进入 DNA 链,插入至 DNA 链中脱氧胞苷的位点,并允许鸟苷与其配对,吉西他滨分子就被此鸟苷“掩蔽”使其免受核糖核酸外切酶的移除修复,然后 DNA 链合成停止,进而 DNA 断裂、细胞死亡^[3]。安替可胶囊的主要组分为当归、蟾皮,具有软坚散结、解毒定痛、养血活血的功效,用于消化道肿瘤的治疗^[4]。

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^[9]。CEA 是消化道肿瘤诊断常用的标志物,其水平同肝癌的发生有着密切关系^[10]。CA242 是一种与肿瘤相关的唾液酸化的糖蛋白抗原决定簇,对肝癌有一定诊断灵敏性和特异性^[11]。AFU 是一种溶酶体水解酶,其在肝脏及肾组织含量极高,当肝脏发生癌变时,AFU 释放增加,其对肝癌的诊断时可补充 AFP 的检测不足^[12]。本研究中,治疗后两组血清 AFP、CEA、CA242、AFU 水平均显著降低,并以治疗组降低最为明显,说明安替可胶囊联合吉西他滨和顺铂可有效降低晚期肝癌血清肿瘤标志物水平。VEGF 在肿瘤的血管生成中起着重要作用^[13]。OPN 是一种分泌型糖蛋白,参与肿瘤新生血管形成^[14]。sIL-2R 为体内淋巴细胞活性指标,其可脱落于恶性肿瘤细胞表面而进入血液循环^[15]。HIF-2 α 为肿瘤细胞缺氧调节因子,在缺氧时可稳定表达,并与新生血管有着密切关系^[16]。本研究中,治疗后两组血清 VEGF、OPN、sIL-2R、HIF-2 α 水平均显著降低,并以治疗组降低最为明显,说明安替可胶囊联合吉西他滨和顺铂可有效抑制晚期肝癌新生血管生成。此外,经治疗,治疗组 ORR、CBR 分别为 69.77%、86.05%,而对照组分别为 41.86% 和 72.09%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明安替可联合吉西他滨和顺铂治疗晚期原

发性肝癌能效果显著。

综上所述,安替可胶囊联合吉西他滨和顺铂治疗晚期原发性肝癌能够显著降低机体肿瘤标志物水平,抑制机体 VEGF、OPN、sIL-2R、HIF-2 α 表达,有着很好临床应用价值。

参考文献

- [1] Thomas M B, Zhu A X. Hepatocellular carcinoma: the need for progress [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(13): 2892-2899.
- [2] 刘应荣. 西药顺铂的药理作用和临床应用效果 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(67): 13227-13228.
- [3] 孙家跃, 左靖, 金义光. 吉西他滨的体内外抗肝癌作用研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(28): 3941-3943.
- [4] 王四旺, 谢艳华, 李予蓉, 等. 安替可胶囊抗肿瘤作用及对晚期消化道肿瘤的近期疗效 [J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(3): 236-239.
- [5] 杨秉辉. 肝癌诊断与分期标准 [J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324.
- [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] 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.
- [8] 郭永章. 原发性肝癌的诊断与治疗研究进展 [J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(7): 1-5.
- [9] 李建华, 白吉明, 王翔, 等. AFP、CEA、GPC3 单独及联合检测在原发性肝癌诊断中的应用 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(11): 2351-2353.
- [10] 董欣敏, 张剑, 金雨. 原发性肝癌患者 CEA、AFP、CA199 和铁蛋白检测的意义 [J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(3): 295-296.
- [11] 梁育飞, 石亮, 孙宁宁, 等. CA724、CA242 及 AFP 在肝癌 TACE 治疗前后的表达变化及临床意义 [J]. 天津医药, 2015, 43(10): 1183-1186.
- [12] 宁珠, 殷芳, 刘海, 等. 血清 AFP、CEA、AFU、

- GGT-II联合检测诊断原发性肝癌的临床价值 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(2): 73-75.
- [13] 周晓琳. 肝癌组织中 VEGF-C 及其受体 Fit-4 的表达及意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(3): 340-342.
- [14] 张 辉, 任 宁, 叶青海, 等. 联合检测血浆骨桥蛋白和细胞间黏附分子对预测肝细胞癌患者术后预后的价值 [J]. 中华外科杂志, 2005, 43(15): 985-988.
- [15] 贾绮宾, 梁学亚, 吴改玲, 等. 肝癌、肝硬化患者血清 TNF- α , IL-2, sIL-2R 检测的临床意义 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2002, 11(3): 243-244, 248.
- [16] 姚启杨, 潘婷婷, 许戈良, 等. 缺氧诱导因子 2 α 在肝癌中的表达及其与血管生成、上皮间质转化的关系 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(4): 491-494.