

复方苦参注射液治疗原发性肝癌晚期的临床疗效 及对相关炎症指标及肿瘤标志物表达水平的影响

郝春海¹, 何 津¹, 孙嘉阳^{2*}

(1.唐山市人民医院 肝胆外科, 河北 唐山 063000; 2.内蒙古医科大学附属医院 胸外科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】目的 研究复方苦参注射液应用于原发性肝癌晚期治疗中的临床疗效及对患者相关炎症指标、肿瘤标志物表达水平的影响。**方法** 选取2020年1月至2021年6月收治的92例原发性肝癌晚期患者作为研究对象。按随机数表法将入选患者均分为对照组与观察组, 对照组采取吉西他滨联合奥沙利铂化疗, 观察组在对照组的基础上应用复方苦参注射液治疗, 两组均治疗2个化疗周期共计42 d; 两个化疗周期后, 评估两组临床疗效, 观察两组患者治疗前后血清指标表达水平的变化情况; 随访一年, 评估两组患者生活质量, 统计两组患者的无病情进展生存时间(PFS)与总生存时间(OS)并进行生存函数分析。**结果** 观察组局部控制率为91.30%(42/46), 对照组局部控制率为63.04%(29/46), 观察组局部控制率优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组IFN- γ 水平高于对照组, TNF- α 、CEA、VEGF水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后两组患者生理、心理、社会关系、环境各维度评分均增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且观察组均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组PFS、OS均长于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 复方苦参注射液能够提高原发性肝癌晚期患者的临床疗效, 改善炎症指标及肿瘤标志物的表达水平, 提高患者的生活质量, 并可延长患者PFS及OS。

【关键词】 原发性肝癌; 生活质量; 复方苦参注射液; 血清指标

中图分类号: R374.5

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)05-0541-04

原发性肝癌(PLC)为消化系统中一种较为常见的恶性肿瘤, 其发病率位居恶性肿瘤前列。目前, 我国的PLC发病率仍呈现上升趋势。由于本病发病初期多无显著表现, 导致发现时病情往往已进展至晚期, 从而导致患者的生活质量严重下降, 并威胁着患者的生命安全^[1-3]。目前, PLC的最佳治疗手段依然为手术切除, 但晚期PLC患者通常已经丧失了手术治疗时机, 只能采取化疗方式等保守治疗控制病情进展。肝脏是人体重要的免疫器官, PLC晚期患者免疫能力大幅降低, 化疗过程中往往不良反应较大, 导致难以完成化疗而影响疗效。为了提高PLC晚期患者的生活质量, 辅助患者完成化疗周期, 对PLC晚期患者联合应用复方苦参注射液进行治疗。为了客观评估其疗效特开展本次研究, 现将具体研究情况总结于下文。

1 资料与方法

1.1 病例选取

纳入标准: (1)符合《原发性肝癌诊疗规范(2011

年版)》中的诊断与分期标准^[4]。(2)病理分期为Ⅱb~Ⅲb期。(3)预计生存周期大于3个月, 且KPS>60分。(4)肝功能不低于Child-pugh B级。(5)了解本次研究内容后自愿入组且签署知情同意书。(6)丧失手术治疗时机。排除标准: (1)合并其他系统恶性肿瘤。(2)合并造血系统、心、肺、肾、脑等重症原发疾病。(3)心脑血管事件急性期。(4)无法配合完成一年随访。(5)化疗禁忌证。

1.2 一般资料

根据上述病例选取标准, 从2020年1月至2021年6月收治的PLC患者中选取92例作为研究对象, 将入选患者根据随机数表法进行均分, 单号纳入对照组, 双号纳入观察组, 每组分别纳入46例。对照组患者中男性28例, 女性18例; 年龄为36~76岁, 平均年龄(62.37 ± 6.78)岁; 病程0.33~2年, 平均病程(1.34 ± 0.25)年。观察组患者中男性27例, 女性19例; 年龄为35~78岁, 平均年龄(63.15 ± 7.13)岁; 病程0.25~2.2年, 平均病程(1.52 ± 0.31)年。两组一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 有可比性。本研究经过我院伦理委员会审核和批准。

收稿日期: 2021-10-30; 修回日期: 2022-12-04

基金项目: 唐山市科技攻关项目(2018335)

第一作者: 郝春海(1982-), 男, 硕士, 副主任医师。研究方向: 中医肝胆外科的临床。E-mail: haochunhai2009@126.com

*通信作者: 孙嘉阳, 男, 博士, 主任医师。研究方向: 外科学。E-mail: sunnygq2010@sina.com

1.3 治疗方法

对照组采用吉西他滨联合奥沙利铂方案化疗,给予吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司生产,国药准字 H20030104)1000 mg/m²,奥沙利铂(浙江海正药业股份有限公司生产,国药准字 H20093811)85 mg/m²,于疗程第1 d、第8 d静脉滴注,间隔3周后重复上述治疗,治疗21 d为一个化疗周期,共治疗两个化疗周期。

观察组在对照组基础上给予复方苦参注射液(山西振东制药公司生产,国药准字 Z14021230)20 mL,溶于0.9%的氯化钠注射液(北京费森尤斯卡比医药公司生产,国药准字 H20033558)200 mL当中,静脉滴注,1次/d,10 d为一个疗程。于每个化疗周期的第1 d开始连续治疗10 d,共治疗两个疗程。

1.4 观察指标

治疗两个疗程后,评估两组临床疗效,观察两组患者治疗前后血清指标:TNF- α 、IFN- γ 、癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)表达水平的变化情况;随访一年,评估两组患者生活质量,统计两组患者的无病情进展生存时间(PFS)与总生存时间(OS)并进行生存函数分析。

1.5 观察标准与方法

临床疗效依据RECIST标准评估^[5]。以肿瘤完全消失,且维持30 d以上为完全缓解(CR)。以肿瘤的最大直径缩小超过50%,且维持时间超过4周为部分缓解(PR);肿瘤无进展或有增大但最大直径增大不足或等于25%,且未见新的肿瘤病灶为稳定(PD);肿瘤可见增大,最大直径增加超过25%,和(或)出现新的肿瘤病灶为进展(SD);总有效为CR、

PR之和,局部控制为CR、PR、PD之和。

观察两组治疗前后血清炎症因子:干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),血清癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)的表达水平。分别于治疗前、后采集全部患者的清晨空腹外周静脉血5 mL,使用离心机按3000 r/min的速度,离心半径为14.5 cm,处理10 min,分离血清待检;按免疫酶联吸附法(ELISA)法检测IFN- γ 、TNF- α 、CEA的水平,按放射免疫法检测VEGF水平。

生活质量依据世界卫生组织颁布的生活质量评估简表(WHOQOL-BREF)评估^[6]。共分为生理、心理、社会关系、环境四个维度,共26项,得分越高说明生活质量越理想。

1.6 统计学方法

使用SPSS 20.0软件进行统计学处理。计量资料采取 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 描述;计数资料采取 χ^2 检测,等级资料采取秩和检验,以 $[n(\%)]$ 描述;PFS、OS采取Kaplan-Meier分析,对比使用Log-Rank分析;检验水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

两组总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组局部控制率为91.30%(42/46),对照组局部控制率为63.04%(29/46),观察组局部控制率优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表1)。

表1 临床疗效评估对比 $[n(\%)]$

| 组别 | CR | PR | PD | SD | 局部控制 | 总有效 |
|-----|--------------|-----------|-----------|-----------|-------------------|------------------|
| 对照组 | 1(2.17) | 18(39.13) | 10(21.74) | 17(36.96) | 29(63.04) | 19(41.30) |
| 观察组 | 2(4.35) | 34(73.91) | 6(13.04) | 4(8.70) | 42(91.30) | 18(39.13) |
| 统计值 | $Z = -3.688$ | | | | $\chi^2 = 10.428$ | $\chi^2 = 0.045$ |
| P | < 0.01 | | | | < 0.05 | > 0.05 |

2.2 炎症及肿瘤标志物指标

治疗前两组患者炎症指标及肿瘤标志物指标均差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者血清IFN- γ 、TNF- α 、CEA、VEGF组间对比均差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组IFN- γ 表达高于对照组, TNF- α 、CEA、VEGF低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

2.3 生活质量

治疗前两组患者生活质量差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者生理、心理、社会关系、环境各维度均较本组治疗前改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表3)。

2.4 生存时间分析

观察组PFS、OS均长于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表4)。

表2 治疗前后两组患者炎症及肿瘤标志物指标对比($\bar{x} \pm s$, ng/L)

| 标志物 | 对照组 | | | | 观察组 | | | |
|---------------|---------------------|--------------------|----------|----------|---------------------|---------------------|----------|----------|
| | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> | <i>P</i> | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> | <i>P</i> |
| IFN- γ | 15.12 \pm 4.98 | 17.64 \pm 5.87 | 2.220 | 0.029 | 14.87 \pm 4.27 | 20.26 \pm 6.04* | 4.942 | <0.01 |
| TNF- α | 40.61 \pm 5.78 | 37.39 \pm 5.12 | 2.828 | 0.006 | 41.02 \pm 6.03 | 34.04 \pm 4.84* | 6.123 | <0.01 |
| CEA | 35.63 \pm 5.12 | 26.78 \pm 4.36 | 8.926 | 0.000 | 36.14 \pm 5.96 | 19.98 \pm 3.84* | 15.459 | <0.01 |
| VEGF | 736.14 \pm 102.65 | 718.45 \pm 96.79 | 0.850 | 0.397 | 738.25 \pm 100.09 | 671.58 \pm 89.64* | 3.365 | 0.001 |

注:*与对照组同时时间对比 $P < 0.05$ 。表3 治疗前后两组患者生活质量评估对比($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 对照组 | | | | 观察组 | | | |
|------|-----------------|------------------|----------|----------|-----------------|-------------------|----------|----------|
| | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> | <i>P</i> | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> | <i>P</i> |
| 生理 | 6.16 \pm 2.71 | 9.38 \pm 3.85 | 4.639 | 0.000 | 5.98 \pm 2.57 | 11.73 \pm 4.12* | 8.031 | <0.01 |
| 心理 | 6.76 \pm 3.52 | 10.17 \pm 4.39 | 4.110 | 0.000 | 6.32 \pm 2.98 | 13.46 \pm 5.05* | 8.259 | <0.01 |
| 社会关系 | 7.64 \pm 1.05 | 9.87 \pm 1.96 | 6.802 | 0.000 | 7.42 \pm 1.01 | 12.35 \pm 2.32* | 13.215 | <0.01 |
| 环境 | 7.04 \pm 2.16 | 9.46 \pm 3.21 | 4.242 | 0.000 | 6.85 \pm 2.07 | 11.38 \pm 3.95* | 6.890 | <0.01 |

注:*与对照组同时时间对比 $P < 0.05$ 。

表4 PFS、OS生存函数分析统计值明细

| 项目 | 组别 | 对照组 | | | | 观察组 | | | |
|-----|----------|--------|-------|---------|--------|--------|-------|---------|--------|
| | | 估计 | 标准误 | 95%置信区间 | | 估计 | 标准误 | 95%置信区间 | |
| | | | | 下限 | 上限 | | | 下限 | 上限 |
| PFS | 对照组 | 5.774 | 0.491 | 4.811 | 6.736 | 5.700 | 0.678 | 4.372 | 7.028 |
| | 观察组 | 7.257 | 0.552 | 6.175 | 8.338 | 7.300 | 1.073 | 5.197 | 9.403 |
| | LogRank | 4.950 | | | | | | | |
| | <i>P</i> | 0.026 | | | | | | | |
| OS | 对照组 | 7.891 | 0.507 | 6.897 | 8.885 | 8.700 | 1.242 | 6.265 | 11.135 |
| | 观察组 | 10.313 | 0.444 | 9.443 | 11.183 | 11.500 | 0.622 | 10.281 | 12.719 |
| | LogRank | 8.618 | | | | | | | |
| | <i>P</i> | 0.003 | | | | | | | |

3 讨论

PLC是我国较为常见的一种恶性肿瘤,目前我国PLC发生率仍呈现出上升趋势。该疾病具有病情进展较快、恶性程度较高且预后较差的特点。PLC初期多无明显临床表现,当产生腹部肿块或有明显疼痛不适症状时,多数患者的病情已经进展至中晚期而无法应用根治性手术进行治疗,只能通过放化疗等手段尽可能地延长患者的生存时间,提高患者的生活质量。指标是指在恶性肿瘤形成与生长过程中刺激机体合成的各种具有促进其生长或抑制其生长的细胞因子等物质。INF- γ 为T淋巴细胞所合成的一种高效抗肿瘤活性的物质^[7]。当恶性肿瘤形成时,INF- γ 表达水平随之升高以拮抗恶性肿瘤细胞的活性,当机体免疫能力下降,INF- γ 表达水平降低后,恶性肿瘤得以迅速进展。CEA是一种

广谱性的指标,广泛存在于内胚叶起源的各种消化系统恶性肿瘤细胞中^[8]。因此其在消化系统的许多恶性肿瘤患者中可见高表达。VEGF是一种生理活性极强的功能性糖蛋白^[9],可促进恶性肿瘤的异常血管发生侵袭性生长且可提高血管的通透性,因此其过高表达标志着恶性肿瘤的形成与生长。TNF- α 为临床上一种应用广泛的指标,其表达水平与恶性肿瘤的进展程度呈正相关。

我国临床上在PLC晚期治疗方面尚缺乏特效疗法且整体治疗水平仍有待提高。多数PLC患者对于传统化疗药物敏感性较低,单纯应用一种化疗药物难以取得理想疗效。联合应用化疗药物已经成为临床上治疗PLC较为理想的一种治疗手段。有研究表明,联合应用化疗药物的化疗方案可将PLC晚期患者的临床有效率提高20%~35%^[10]。同时,随着中医中药的现代研究与应用,其在PLC晚

期的临床治疗中发挥出重要作用并具有独特优势。奥沙利铂为第三代的水溶性铂类化合物,具有广谱的抗癌功效^[11]。其以DNA为治疗靶点,可阻断恶性肿瘤蛋白质交链、链内交链、链间交链从而抑制其转录与复制。吉西他滨为嘧啶类抗代谢脱氧胞苷近似物,可抑制恶性肿瘤细胞DNA的合成,从而发挥降低肿瘤恶化速度的功效^[12]。吉西他滨与奥沙利铂联合用药可形成协同作用,并可提高患者对抗肿瘤药物的敏感性。同时,联合用药可使两种药物的功效发挥得更加充分。

中医理论中并无恶性肿瘤概念。中医医学认为PLC是因先天禀赋欠缺,或后天失养所导致的肝阳亏虚、肝郁气滞,并由此而形成血瘀、湿阻而致经络不畅,因而形成该疾病。复方苦参注射液以苦参及土苓的提取物质为主要成分,是经现代萃取工艺合成的纯中药注射液^[13]。该药已收录于卫计委制定的中成药药品名录^[14]。该药具有明确的清热解毒、化湿清浊、止痛解郁、逐瘀凉血、软坚散结等功效。现代医理研究表明,苦参的主要有效成分为苦参碱,可诱导恶性肿瘤细胞的凋亡过程,能够有效拮抗恶性肿瘤内部的异常血管新生,从而降低恶性肿瘤的侵袭性^[15]。因此,复方苦参注射液可有效拮抗恶性肿瘤、预防复发,并且可提高患者的免疫功能。

本次研究结果表明,观察组在对照组化疗方案的同时应用复方苦参注射液治疗后,观察组局部控制率为91.30%(42/46),对照组局部控制率为63.04%(29/46),观察组局部控制率优于对照组。这提示复方苦参注射液能够有效提高PLC晚期患者的局部控制率,并可有效提高临床疗效。通过两个化疗周期的治疗,两组患者的IFN- γ 、TNF- α 、CEA、VEGF均有所改善,但观察组IFN- γ 、TNF- α 、CEA、VEGF均优于对照组。这提示联合药物化疗方案可有效改善患者的IFN- γ 、TNF- α 、CEA、VEGF表达水平,但应用复方苦参注射液后可进一步升高IFN- γ 的表达水平,改善患者的免疫功能,进一步降低TNF- α 、CEA、VEGF表达水平,更为有效地抑制肿瘤生长。由于观察组患者的免疫功能得到更好的改善,肿瘤控制效果更为理想。因此观察组患者的生活质量各维度评分均优于对照组。通过对两组患者为期一年的随访,可知对照组中位PFS为5.70个月、中位OS为8.70个月,而观察组中位PFS为7.30个月、中位OS为11.50个月,观察组PFS与OS均长于对照组。这提示复方苦参注射液可有效延长PLC晚期患者的PFS与OS。

综上所述,复方苦参注射液能够进一步提高原发性肝癌患者晚期的临床疗效与局部控制率,有效提升患者的生活质量,升高IFN- γ 抗指标的表达水平并降低TNF- α 、CEA、VEGF指标的表达水平。但本次研究入选病例数相对较少,研究成果仍需要更多研究数据支持。

参考文献

- [1]陈晓乐,徐立涛,王鹏,等.健脾理气方综合治疗原发性肝癌患者的生存分析[J].中华中医药杂志,2018,33(5):2018-2022
- [2]杜世奇,焦栓林,秦建增,等.复方苦参注射液应用于肝癌介入治疗中的价值评价[J].辽宁中医杂志,2017,44(11):2344-2345
- [3]汪猛,秦凯健,杨梦琪,等.原发性肝癌的中医药诊治研究进展[J].中医药导报,2015,21(3):49-52
- [4]中华人民共和国卫生部.原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J].临床肿瘤学杂志,2011,16(10):929-946
- [5]Chung YH, Han G, Yoon JH, et al. Interim analysis of START: study in asia of the combination of TACE, (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial[J]. Int J Cancer, 2013, 132(10): 2448-2458
- [6]Luo Y, Wang H. Correlation research on psychological health impact on nursing students against stress, coping way and social support[J]. Nurse Educ Today, 2009, 29(1): 5-8
- [7]徐晓宏,高守宝,王玥,等. miRNA表达与免疫细胞因子相关性在原发性肝癌早期诊断和预后中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(1): 104-108
- [8]韩洪武,李楠. 125I植入联合TACE治疗原发性肝癌效果及对血清B7-H4、VEGF、CEA、sIL-2R水平的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(2): 202-205
- [9]崔晗,朱艺伟,游杰,等. 四种炎症标志物对HBV相关原发性肝癌术后预后的预测价值[J]. 郑州大学学报:医学版, 2018, 53(1): 93-97
- [10]徐长风,陈思翰,李凌. 原发性肝癌的化疗与分子靶向治疗进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(3): 228-229
- [11]熊书君. 在TACE术中应用奥沙利铂联合表柔比星治疗肝癌患者疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(1): 86-87
- [12]李微旋,曹小龙. 吉西他滨联合奥沙利铂对肝癌晚期化疗的近期疗效和不良反应探讨[J]. 海峡药学, 2017, 29(6): 119-121
- [13]杜世奇,焦栓林,秦建增,等. 复方苦参注射液应用于肝癌介入治疗中的价值评价[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2344-2345
- [14]姚丽鸽. 应用复方苦参注射液联合化疗治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2145-2146
- [15]严伟红,孙成晖,孙钦文,等. 复方苦参注射液联合介入手术治疗原发性肝癌38例[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(2): 314-315