

复方苦参注射液防治原发性肝癌复发转移的临床效果

张大为 何 津 张海光 王丽莉 郝春海 张跃伟 马龙滨

(唐山市人民医院肝胆外科,唐山,063000)

摘要 目的:研究复方苦参注射液防治原发性肝癌(HCC)复发转移的效果并探究其对血清 P53 抗体、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)及 Ki67 表达的影响。方法:选取 2014 年 7 月至 2016 年 7 月唐山市人民医院收治的原发性肝癌患者 72 例,根据入院顺序编号采取随机数表法将患者分为 2 组,每组 36 例,对照组给予单纯化疗治疗,观察组在对照组治疗基础上联合复方苦参注射液治疗,比较 2 组患者临床疗效及治疗安全性。结果:观察组患者总有效率为 47.22% 显著高于对照组的 25.00% ($P < 0.05$);治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平分别为 (58.15 ± 9.25)%、(44.41 ± 5.63)%、1.71 ± 0.56 高于对照组的 (51.14 ± 6.54)%、(32.66 ± 4.29)%、1.06 ± 0.26 ($P < 0.05$);观察组患者血清 P53 抗体、VEGF、TGF- β_1 及 Ki67 水平分别为 (153.29 ± 31.85) pg/mL、(214.39 ± 31.28) pg/mL、(16.47 ± 1.93) ng/mL、(71.34 ± 6.27)% 低于对照组的 (189.94 ± 44.21) pg/mL、(352.87 ± 43.67) pg/mL、(25.63 ± 4.26) ng/mL、(82.37 ± 7.12)% ($P < 0.05$);观察组患者发热、骨髓抑制发生率分别为 5.56%、2.78%, 低于对照组的 27.78%、36.11% ($P < 0.05$)。结论:复方苦参注射液联合化疗治疗能通过降低血清标志物水平、诱导癌细胞凋亡杀灭癌细胞,有效防治 HCC 复发转移的发生,且临床不良反应发生率低。

关键词 复方苦参注射液;原发性肝癌;复发;转移

Effects of Compound Kushen Injection in Prevention and Treatment of Recurrence and Metastasis of Primary Hepatic Cellular Carcinoma and the Effect on Serum P53 Antibody, VEGF, TGF- β_1 and Ki67 levels

Zhang Dawei, He Jin, Zhang Haiguang, Wang Lili, Hao Chunhai, Zhang Yuewei, Ma Longbin

(Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Tangshan, Tangshan 063000, China)

Abstract Objective: To study the effects of compound Kushen injection in prevention and treatment of primary hepatic cellular carcinoma (HCC) and the effect on serum P53 antibody, vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) and Ki67 levels. **Methods:** A total of 72 patients with primary HCC who were admitted to our hospital between July 2014 and July 2016 were randomly divided into two groups according to the order of admission, with 36 cases in each group. The control group was treated with chemotherapy alone, while the observation group was treated with compound Kushen injection on the basis of the control group. The clinical efficacy and safety were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of treatment was significantly higher in the observation group than the control group (47.22% vs 25.00%) ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3, CD4 and CD4/CD8 in the observation group [(58.15 ± 9.25)%, (44.41 ± 5.63)%, (1.71 ± 0.56)] were significantly higher than those in the control group [(51.14 ± 6.54)%, (32.66 ± 4.29)%, (1.06 ± 0.26)] ($P < 0.05$). The levels of serum P53 antibody, VEGF, TGF- β_1 and Ki67 in the observation group [(153.29 ± 31.85) pg/mL, (214.39 ± 31.28) pg/mL, (16.47 ± 1.93) ng/mL, (71.34 ± 6.27)%] were significantly lower than those in the control group [(189.94 ± 44.21) pg/mL, (352.87 ± 43.67) pg/mL, (25.63 ± 4.26) ng/mL, (82.37 ± 7.12)%] ($P < 0.05$). The incidence rates of fever and bone marrow suppression in the observation group (5.56%, 2.78%) were significantly lower than those in the control group (27.78%, 36.11%) ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compound Kushen injection combined with chemotherapy can effectively control recurrence and metastasis of HCC by reducing the levels of serum markers and inducing cancer cell withering. The incidence of clinical adverse reactions is low.

Key Words Compound Kushen injection; Primary hepatic cellular carcinoma; Recurrence; Metastasis

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.013

原发性肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一,其发病率位于我国恶性

基金项目:河北省 2015 年度医学科学研究重点课题计划(20150982)

作者简介:张大为(1981.07—),男,本科,主治医师,研究方向:肝胆外科,肝脏恶性肿瘤外科及介入治疗,E-mail:18931506021@163.com

通信作者:何津(1976.05—),男,硕士,主任医师,研究方向:肝胆胰脾疾病外科治疗,E-mail:13180160503@163.com

肿瘤的第3位,由于其发病较为隐匿且恶性程度高,给人类的生命健康造成极大的威胁,患者死亡率高^[1]。目前HCC的发病机制尚未确定,但是通过研究发现与肝硬化、病毒性肝炎、致癌物质、环境因素有关,高发年龄段为40~50岁,东南沿海地区为高发地区,且男性的发病率高于女性^[2]。手术治疗是根治HCC的唯一方法,但是大多数患者确诊时已为中晚期,失去手术切除机会,通常采用化疗、放疗等保守方法治疗^[3]。单纯的化疗的疗效差,患者预后差,所以,提高患者治疗的疗效,改善其预后是目前临床研究的重点。近年来中医药控制在肝癌病情控制方面取得了不错的进展,在改善患者生命质量、延长生存期方面取得了一定成效^[4-5]。复方苦参注射液是一种具有凉血解毒、清热利湿的中药处方药,能缓解癌肿疼痛、出血症状^[6]。本研究特选取我院HCC患者72例,分别给予单纯化疗治疗和复方苦参注射液联合化疗治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年7月至2016年7月我院原发性肝癌患者72例,根据入院顺序采取随机数表法将患者分为2组,每组36例。观察组男22例,女14例,年龄37~64岁,平均年龄(50.12±11.85)岁,临床属于原发性肝癌Ⅱ期7例,Ⅲ期19例,Ⅳ期10例,其中有肝炎病史27例,合并肝硬化20例,腹水9例;对照组男23例,女13例,年龄34~65岁,平均年龄(49.62±12.07)岁,临床属于原发性肝癌Ⅱ期8例,Ⅲ期20例,Ⅳ期8例,中有肝炎病史者25例,合并肝硬化21例,腹水8例。2组患者在年龄、性别、分期等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均签署了知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 所有患者均符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[7]中关于原发性肝癌的诊断标准。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)所有患者经CT扫描结合甲胎蛋白测定确诊;3)卡氏评分(KPS)≥60分,预计生存期≥3个月;4)符合介入治疗适应证。

1.4 排除标准 1)继发性肝癌者;2)符合介入治疗禁忌证;3)大量腹水或合并有重度肝硬化者;4)合并有明显的心、肾、脑、神经系统功能障碍者;5)化疗药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 1)中途放弃治疗者;2)中途去世者;依从性差者。

1.6 治疗方法 对照组:实施GP化疗方案,于第1

天静脉滴注40 mg 甲泼尼龙(普强苏州制药有限公司,注册证号H20130303)40 mg;于第1天、第8天、第15天静脉滴注昂丹司琼(宁波市天衡制药有限公司,国药准字H10960148)8 mg;于第1天、第8天、第15天静脉滴注西咪替丁(上海第一生化药业有限公司,国药准字H31022471)0.4 g;于第1天、第8天、第15天静脉滴注吉西他滨(山东罗欣药业股份有限公司,国药准字H20123341),1 000 mg/m²,滴注时间为30 min;于第1天、第8天、第15天静脉滴注顺铂(南京制药厂有限公司,国药准字H20030675),75 mg/m²;于第1天、第8天、第15天静脉滴注呋塞米(山东圣鲁制药有限公司,国药准字H37021208)20 mg;于第1天、第8天、第15天口服甲氧氯普胺(沈阳格林制药有限公司,国药准字H21022871)10 mg。所有药物均为1次/d。观察组:在对照组治疗基础上联合复方苦参注射液(山西振东制药股份有限公司,国药准字Z14021230)治疗,将30 mL的复方苦参注射液加入到250 mL的10%的葡萄糖注射液中进行静脉滴注,1次/d。4周为1个疗程,2组患者均在治疗2个疗程后进行评价。

1.7 观察指标 1)比较2组患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群水平变化情况,采用流式细胞仪检测2组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。2)比较治疗后2组血清P53抗体、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子-β₁(TGF-β₁)及Ki67水平。治疗结束后于清晨在患者空腹状态下采集血清标本,采用酶联免疫吸附试验检测血清P53抗体、VEGF、TGF-β₁水平,检测试剂盒购自美国CNLIFE公司。采用SP法染色判断Ki67水平,以细胞质和细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性。3)根据WHO制定的药物毒性反应及分级指标评价并比较2组患者治疗过程中出现的不良反应发生率。

1.8 疗效判定标准 肿瘤近期疗效根据WHO实体肿瘤疗效评定标准^[8]进行评价,完全缓解(CR):患者可监测到的目标病灶完全消失,未发现新的病灶,肿瘤标志物水平下降至正常范围,并维持4周;部分缓解(PR):可监测目标病灶最大直径及垂直径乘积缩小50%以上,且其他病灶无增大现象,并维持4周;无变化(NC):病灶最大直径及垂直径的乘积缩小50%以下或增大25%以下,未出现新病灶,并持续4周;进展(PD):有新病灶出现,或监测目标病灶最大直径及垂直径乘积增大25%以上。治疗有效率=CR率+PR率。

1.9 统计学方法 选用SPSS 19.0统计软件对研

究数据进行分析和处理,计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 观察组总有效率为47.22% (17/36) 高于对照组的25.00% (9/36), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 2组外周血T淋巴细胞亚群比较 对照组治疗后组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平较治疗前显著较低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平较对照组显著较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 2组血清P53抗体、VEGF、TGF- β_1 及Ki67水平比较 治疗2个疗程后观察组患者血清P53抗体、VEGF、TGF- β_1 及Ki67水平较对照组显著较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.4 2组患者不良反应发生情况比较 观察组患者发热、骨髓抑制发生率分别为5.56%、2.78%较对照组27.78%、36.11%显著较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

3 讨论

HCC患者大多起病隐匿,而病情发展迅速,确诊时已为晚期,失去手术机会,临床通常给予化疗等方式治疗,选用合理的治疗方法是降低肿瘤复发、转移率,延长患者生存期,提高其生命质量的关键^[9-10]。我国中医药在肺癌治疗方面取得了令人瞩目的疗效,中医认为,“肝为刚脏,体阴而用阳,肝之疏泄失常,易于化火生热而成热毒内盛之证”,对临床HCC患者进行中医辨证分型发现以肝郁脾虚型、湿热瘀毒型最为多见,肝癌发生多由于热毒结聚,因此治疗的关键是清热利湿、凉血解毒^[11-12]。复方苦参注射液主要成分为苦参、白土苓,苦参味苦、性寒,归心、肝、胃、大肠、膀胱经,具有清热燥湿、杀虫、利尿之功效;白土苓味甘、淡,性平,归肝、脾、膀胱经,主要功效是健脾除湿、祛风、解毒。经临床药理研究证实,苦参中含有苦参碱、氧化苦参碱、脱茎苦参碱等化学物质,这些物质对肿瘤细胞具有直接杀伤作用,能够诱导肿瘤细胞向正常组织分化并促进其凋亡,复方苦参注射液能在不破坏人体正常组织细胞的情况下,抗肿瘤浸润和远处转移,且与抗癌药物结合使用能有效抑制肿瘤耐药性,降低化疗期间不良

表1 2组外周血T淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组(n=36)				
治疗前	60.04 \pm 9.11	43.56 \pm 3.62	24.07 \pm 3.24	1.71 \pm 0.67
治疗后	51.14 \pm 6.54*	32.66 \pm 4.29*	26.17 \pm 4.03	1.06 \pm 0.26*
观察组(n=36)				
治疗前	59.27 \pm 9.31	43.21 \pm 1.59	25.24 \pm 3.84	1.74 \pm 0.74
治疗后	58.15 \pm 8.25 Δ	44.41 \pm 5.63 Δ	26.71 \pm 4.53* Δ	1.71 \pm 0.56 Δ

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表2 2组血清P53抗体、VEGF、TGF- β_1 及Ki67水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	P53抗体(pg/mL)	VEGF(pg/mL)	TGF- β_1 (ng/mL)	Ki67(%)
对照组(n=36)				
治疗前	360.04 \pm 69.51	543.56 \pm 68.62	42.07 \pm 6.24	151.71 \pm 20.65
治疗后	189.94 \pm 44.21*	352.87 \pm 43.67*	25.63 \pm 3.26*	82.37 \pm 7.12*
观察组(n=36)				
治疗前	355.27 \pm 70.32	546.21 \pm 71.59	41.24 \pm 6.77	148.74 \pm 18.74
治疗后	153.29 \pm 31.85* Δ	214.39 \pm 31.28* Δ	16.47 \pm 1.93* Δ	71.34 \pm 6.27* Δ

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表3 2组不良反应比较[例(%)]

组别	发热	疼痛	肝功能损伤	胃肠道反应	骨髓抑制
观察组(n=36)	2(5.56)	4(11.11)	2(5.56)	3(8.33)	1(2.78)
对照组(n=36)	10(27.78)	7(19.44)	5(13.89)	6(16.67)	13(36.11)
χ^2	6.400	0.966	1.424	1.143	12.768
P	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

反应发生率,发挥协同增效的作用^[13-14]。

刘岩等^[15]研究认为,复方苦参注射液对晚期肝癌的支持治疗具有积极的意义,能通过抑制癌细胞的扩散直接杀灭癌细胞,且复方苦参注射液中的苦参碱和氧化苦参碱具有保护肝细胞和使白细胞水平升高的作用,有利于提高患者临床免疫力。本研究发现,经过2个疗程的治疗,观察组患者临床治疗有效率显著高于对照组,复方苦参注射液联合化疗治疗有效抑制了肿瘤细胞的生长分化,肿瘤复发转移得到有效控制。对照组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较治疗前显著较低,观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较对照组显著较高,化疗治疗在杀死癌细胞的同时会对正常组织细胞造成损害,且HCC患者机体的免疫能力会随着肿瘤的发展而降低,肿瘤通过产生大量的免疫抑制因子广泛抑制或杀伤免疫细胞群的活性,机体免疫力低下,抗肿瘤能力受限,会对抗肿瘤治疗造成不利影响^[16],复方苦参注射液具有抗癌、镇痛、提高免疫功能的作用,因此观察组患者治疗后其外周血T淋巴细胞亚群水平较高。P53基因突变是恶性肿瘤中最常见的基因突变,血清P53抗体是机体对突变型P53蛋白产生的免疫应答产物^[17-18],临床通过血清P53抗体的表达判断肿瘤治疗疗效以及复发情况;VEGF、TGF-β₁能够促进肿瘤局部血管新生,其水平升高意味着患者预后不良;Ki67基因是一种核增殖标志基因,是判断肿瘤恶性程度以及预后的生物标志物,肿瘤恶性程度越高、肿瘤细胞增殖越快则Ki67蛋白表达水平越高^[19],观察组患者血清P53抗体、VEGF、TGF-β₁及Ki67水平较对照组显著较低,说明复方苦参注射液联合化疗治疗有效发挥了药物抗肿瘤作用,抑制了肿瘤心血管的生成,较好的控制了病情。观察组患者发热、骨髓抑制发生率较对照组显著较低,联合治疗降低了化疗不良反应,临床应用安全性高。本研究进一步验证了以上研究者观点。

综上所述,复方苦参注射液联合化疗治疗能提高原发性肝癌复发转移防治效果,降低化疗不良反应发生率,可作为恶性肿瘤化疗的辅助药物在临床使用。

参考文献

[1]张磊.原发性肝癌介入治疗的研究现状[J].医学综述,2014,20

(8):1392-1394.

- [2]王珂,汪爱勤,尹文,等.原发性肝癌的治疗进展[J].山东医药,2014,54(43):88-90.
- [3]隋义,韩杰,严鹏程,等.三种介入治疗方案对原发性肝癌的疗效分析[J].海南医学院学报,2014,20(3):421-423.
- [4]蒋梅,李静华.中西医结合治疗对老年中晚期肝癌生存期的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(21):6030-6032.
- [5]顾露,吴冬梅,谢坪,等.中药联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌系统评价的再评价[J].中国药房,2016,27(15):2073-2075,2076.
- [6]左罗,孟德姣,覃岭,等.动脉灌注栓塞术后静脉滴注复方苦参注射液治疗中期肝癌临床观察[J].实用医院临床杂志,2014,11(6):96-98.
- [7]中华人民共和国卫生部医政司.中国常见恶性肿瘤诊治规范[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991:2-12,10-5.
- [8]孙燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2001:994.
- [9]陈一博,张俊晶,孟兴凯,等.原发性肝癌预后影响因素的研究进展[J].肝胆胰外科杂志,2015,27(2):164-166,170.
- [10]冯超,赵剑波,陈勇,等.原发性肝癌切除术后预防性经肝动脉介入治疗:肝动脉化疗栓塞术和化疗灌注术比较[J].介入放射学杂志,2014,23(8):679-682.
- [11]彭海燕,张静,尤夏,等.原发性肝癌治法探讨[J].南京中医药大学学报,2014,30(3):203-206.
- [12]郑东海,郑东京,郑伟鸿,等.名老中医郑伟达运用慈丹胶囊治疗肝郁脾虚型肝癌医案4例[J].世界中医药,2015,10(11):1739-1740.
- [13]张喜锋,周敏.复方苦参注射液辅助化疗治疗原发性肝癌48例[J].河南中医,2014,34(10):1929-1930.
- [14]曾敏,徐利强,严会志,等.甘氨双唑钠联合苦参注射液治疗食管癌术后复发患者的临床疗效分析[J].现代生物医学进展,2017,17(3):536-539.
- [15]刘岩,谷锋,张洪安,等.复方苦参注射液用于晚期肝癌支持治疗的效果评价[J].实用癌症杂志,2014,29(10):1345-1346.
- [16]万磊,陈佳佳,刘建军,等.原发性肝癌患者CTCs与CD4⁺/CD8⁺、NLR、TTV及肿瘤分期的相关性研究[J].中国病理生理杂志,2016,32(6):1017-1021.
- [17]李东辉,王海鹏,孙华,等.重组人p53基因腺病毒注射液在原发性肝癌介入治疗中的临床研究[J].现代肿瘤医学,2015,23(22):3286-3289.
- [18]崔守章,史守良,陶红,等.P53基因治疗药动静脉给药治疗原发性肝癌的疗效比较[J].河北医药,2014,36(18):2758-2759.
- [19]曾祥,李岩,裴冬梅,等.DOG1、CD117和Ki67在胃肠道间质瘤中的表达及其与临床病理因素和危险度的相关性[J].中国医科大学学报,2014,43(5):449-453.

(2017-04-17 收稿 责任编辑:杨觉雄)