

季德胜蛇药联合化疗 治疗原发性肝癌的临床效果观察

倪雪娇¹, 许春明¹, 徐爱兵², 徐虎²,
顾寄树¹, 卫国华¹, 季进锋¹, 杨洋¹

(江苏省南通市肿瘤医院, 1. 中西医结合科; 2. 肝胆科, 江苏南通, 226001)

摘要: **目的** 观察季德胜蛇药联合化疗治疗原发性肝癌的临床疗效。**方法** 选取江苏省南通市肿瘤医院住院治疗的原发性肝癌患者 50 例, 随机分成对照组和观察组。对照组给予 FOLFOX4 方案全身化疗, 观察组在对照组基础上加上季德胜蛇药口服治疗。比较 2 组患者临床疗效、血清甲胎蛋白(AFP)反应率、治疗前后血清谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)及白蛋白(ALB)水平、治疗前后生活质量量表(QOL)评分及毒副反应发生率。**结果** 观察组治疗后疾病控制率、血清 AFP 反应率均高于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者治疗后 ALT 及 TBIL 水平均显著低于治疗前, 且观察组显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 对照组治疗后 ALB 水平显著低于治疗前($P < 0.01$), 而观察组治疗后 ALB 水平无显著变化($P > 0.05$), 且观察组治疗后 ALB 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。2 组患者治疗后 QOL 评分均显著高于治疗前, 且观察组显著高于对照组($P < 0.01$)。2 组患者毒副反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。**结论** 季德胜蛇药联合化疗治疗原发性肝癌的临床疗效与化疗相当, 但能明显改善患者肝功能及生活质量, 不增加毒副反应。

关键词: 原发性肝癌; 季德胜蛇药; 化疗; 肝功能; 生活质量

中图分类号: R 735.7 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)24-061-03 DOI: 10.7619/jcmp.201924019

Clinical effect of Ji Desheng snake medicine combined with chemotherapy in treating primary liver cancer

NI Xuejiao¹, XU Chunming¹, XU Aibing², XU Hu²,
GU Jishu¹, WEI Guohua¹, JI Jinfeng¹, YANG Yang¹

(1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine; 2. Hepatobiliary Department, Nantong Tumor Hospital in Jiangsu Province, Nantong, Jiangsu, 226001)

ABSTRACT: Objective To observe the Ji Desheng snake medicine combined with chemotherapy in treating primary liver cancer. **Methods** A total of 50 patients with primary liver cancer hospitalized in Nantong Cancer Hospital were randomly divided into control group and observation group. The control group received FOLFOX4 regimen for systemic chemotherapy while the observation group received FOLFOX4 regimen combined with oral administration of Ji Desheng snake medicine. Clinical efficacy, response rate of serum alpha fetoprotein(AFP), serum alanine transaminase (ALT), total bilirubin (TBIL) and albumin (ALB) levels before and after treatment, Quality of Life (QOL) score and incidence of adverse events of the two groups were compared. **Results** The disease control rate and serum AFP response rate in the observation group were higher than those in the control group, but the difference showed no significant differences($P > 0.05$). The levels of ALT and TBIL in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The ALB level in the control group was significantly lower than before treatment ($P < 0.01$), while was not significantly decreased in the observation group after treatment ($P > 0.05$), and the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The QOL scores in the two groups were significantly higher than before treatment, and the observation group was significantly higher than the control group

($P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of Ji Desheng snake medicine combined with chemotherapy in the treatment of primary liver cancer is comparable to that of chemotherapy, but it can significantly improve the liver function and the quality of life, and does not increase the incidence of adverse events.

KEY WORDS: primary liver cancer; Ji Desheng snake medicine; chemotherapy; liver function; quality of life

原发性肝癌是临床上常见的消化道恶性肿瘤之一,在中医学中属于“癥积”“积聚”范畴。最新流行病学研究^[1-2]显示,肝癌是全球癌症死亡的第 4 大原因,而中国的肝癌发病率和病死率在全球范围内最高^[3-4]。该病起病隐匿,进展迅速,早期症状不明显,确诊时往往已到中晚期,预后极差。本研究以江苏省南通市肿瘤医院住院治疗的 50 例原发性肝癌患者为研究对象,观察季德胜蛇药联合化疗治疗原发性肝癌的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取江苏省南通市肿瘤医院 2015 年 6 月—2019 年 6 月收治的原发性肝癌患者 50 例为研究对象,随机分为对照组和观察组。纳入标准:①参照中华人民共和国国家卫计委发布的《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》标准^[5],符合肝癌病理诊断或临床诊断标准者,局部治疗进展或初发的中晚期肝癌患者,无局部治疗指征,至少有 1 个可测量病灶;②卡氏功能状态(KPS)评分 60 分以上;③肝功能 Child-Pugh 评分为 A 或 B 级(< 7 分);④预计生存期 3 个月以上。排除标准:①合并主要脏器功能障碍者;②孕妇或哺乳期妇女,有精神疾患者;③接受过肝移植的肝癌患者;④对季德胜蛇药或相关中药成分或化疗药物有过敏史者;⑤有化疗禁忌证者。观察组 25 例,男 21 例,女 4 例,年龄 36~73 岁,平均年龄(53.70 ± 7.90)岁。对照组 25 例,男 21 例,女 4 例,年龄 41~71 岁,平均年龄(56.70 ± 7.80)岁。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组给予 FOLFOX4 方案进行全身化疗,具体用药如下。第 1 天奥沙利铂 85 mg/m^2 静脉滴注;第 1、2 天,亚叶酸钙 200 mg/m^2 静脉滴注;第 1、2 天,5-氟尿嘧啶 400 mg/m^2 静脉推注, 600 mg/m^2 持续静脉滴注 22 h。每 2 周为 1 个周期,治疗时

间持续至疾病进展或出现不能耐受的毒副反应时,每例患者至少系统化疗 2 个周期。观察组在对照组治疗基础上联合应用季德胜蛇药片口服,5 粒/次,2 次/d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评价:治疗前后对所有患者复查上腹部 CT 或 MRI,参照 RECIST 1.1 版(2009 年)进行疗效评估。完全缓解(CR):靶病灶全部消失;部分缓解(PR):以基线为参照,靶病灶最长直径总和缩小至少 30%;疾病进展(PD):以治疗开始后所记录的靶病灶最长直径总和的最小值为参照,靶病灶最长直径总和至少增大 20%且至少绝对增加 5 mm,或出现新病灶;病变稳定(SD):介于部分缓解和疾病进展之间。其中 CR、PR、SD 之和为疾病控制率(DCR)。

1.3.2 血清学指标:所有患者均在治疗前后清晨空腹采血,采用进口日立公司的 7600-020 全自动生化分析仪和肝功能检测试剂盒(购自浙江蓝怡医药有限公司)对患者血液进行分析,检测 2 组患者谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)及白蛋白(ALB)水平。采用进口罗氏的 Combas 8000 全自动分析仪检测甲胎蛋白(AFP)水平,AFP 试剂盒购自罗氏诊断产品上海有限公司。AFP 值较基线值下降 $\geq 50\%$ 且维持 ≥ 4 周定义为血清 AFP 反应^[6]。

1.3.3 生活质量量表(QOL)评分:所有患者治疗前后采用肿瘤患者 QOL 评分标准表^[7]评估受试者的生活质量情况。

1.3.4 毒副反应:记录所有患者治疗期间的毒副反应,包括胃肠道反应、肝功能损害、骨髓抑制、末梢神经损伤等。

2 结果

2.1 临床疗效评价比较

对照组 PR 2 例,SD 11 例,PD 12 例,DCR 为 52.00%;观察组 PR 4 例,SD 13 例,PD 8 例,DCR 为 68.00%。观察组治疗后 DCR 高于对照

组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 血清学指标比较

观察组血清 AFP 的反应率为 32.00% (8/25), 高于对照组的 20.00% (5/25), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者治疗后 ALT 及 TBIL 水平均显著低于治疗前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且观察组治疗后 ALT 及 TBIL 水平均显著低于对照组($P < 0.05$); 对照组治疗后 ALB 水平显著低于治疗前($P < 0.01$), 而观察组治疗后 ALB 水平无显著降低($P > 0.05$), 且观察组治疗后 ALB 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时点	对照组	观察组
ALT/(U/L)	治疗前	47.40 ± 16.36	47.65 ± 20.74
	治疗后	36.96 ± 12.54**	28.00 ± 11.46***
ALB/(g/L)	治疗前	41.31 ± 4.69	41.48 ± 4.42
	治疗后	36.80 ± 5.61*	39.72 ± 4.33**
TBIL/(μmol/L)	治疗前	22.40 ± 8.49	22.03 ± 6.05
	治疗后	18.56 ± 6.61**	14.53 ± 5.27***

ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白。

与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;

与对照组比较, # $P < 0.01$ 。

2.3 QOL 评分、毒副反应比较

对照组治疗前 QOL 评分为(34.48 ± 3.37)分, 治疗后为(38.76 ± 6.06)分; 观察组 QOL 评分为(34.16 ± 3.31)分, 治疗后为(43.68 ± 7.56)分。2 组患者治疗后的 QOL 评分均高于治疗前($P < 0.01$), 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

对照组胃肠道反应 6 例, 肝功能损害 4 例, Ⅲ°骨髓抑制 3 例, 末梢神经损伤 8 例; 观察组胃肠道反应 7 例, 肝功能损害 3 例, Ⅲ°骨髓抑制 3 例, 末梢神经损伤 7 例。观察组与对照组毒副反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。

3 讨论

季德胜蛇药主要由蟾蜍皮、重楼、蜈蚣、地锦草等 10 多味中草药配伍而成, 其中多种中药成分均具有清热解毒、消肿散结的作用, 现代医学研究亦证实各中药成分具有抗肿瘤作用。近年来研究^[8]发现, 季德胜蛇药所含的药血清可抑制人肝癌细胞 Hep-G2 增殖, 诱导细胞凋亡, 同时具有抑制肝癌 HuH-7 细胞增殖的作用, 能通过调控肝癌细胞中 miR-335 过表达从而下调靶向 Bcl-w 促进细胞凋亡^[9]。季德胜蛇药含药血清亦可通过提高 SMMC-7721 肝癌细胞中 hsa-circ-0013290 的表

达来抑制肝癌细胞增殖并诱导凋亡^[10]。除体外实验证实季德胜蛇药有抗肝癌作用外, 亦有临床研究^[11]显示, 季德胜蛇药联合肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗中晚期肝癌的临床有效率明显高于对照组, 同时可以改善患者生活质量。

本研究发现, 观察组疾病控制率、血清 AFP 反应率均高于对照组, 但差异无统计学意义, 考虑可能与本研究观察例数较少有关。2 组患者治疗后 ALT、TBIL 水平均显著低于治疗前, 且观察组显著低于对照组; 对照组治疗后的 ALB 水平显著低于治疗前, 而观察组治疗后无显著降低, 观察组治疗后 ALB 水平显著高于对照组, 表明 2 种方法治疗原发性肝癌患者均能有效改善患者的 ALT、TBIL 水平, 季德胜蛇药联合化疗方法对 ALT、TBIL 指标的改善更显著, 且不会显著降低 ALB 水平。另外, 2 组患者治疗后的 QOL 评分均显著高于治疗前, 且观察组显著高于对照组, 但 2 组毒副反应发生率无显著差异, 表明季德胜蛇药联合化疗临床疗效与单纯化疗相当, 但对肝功能指标、生活质量的改善更显著, 且不增加毒副反应。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359 - E386.
- [2] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87 - 108.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394 - 424.
- [4] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132.
- [5] 李民, 熊俊. 《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》解读 [J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(7): 785 - 789.
- [6] 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.
- [7] 孙燕. 内科肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1009 - 1012.
- [8] 李慧, 姚建华, 田芝奥, 等. 季德胜蛇药含药血清对人肝癌细胞 Hep-G2 增殖和凋亡的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(1): 32 - 33, 37.
- [9] 张玉. 季德胜蛇药通过调控 miR-335 抑制肝癌细胞增殖作用机制探讨 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [10] 周旭红. 季德胜蛇药通过调控 hsa-circ0013290 抑制肝细胞肝癌的机制探讨 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [11] 姚建华, 田芝奥, 李慧, 等. 季德胜蛇药联合 TACE 治疗中晚期肝癌的临床观察 [J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(5): 379 - 380.