

· 临床 ·

参芪扶正注射液联合干扰素- α 治疗中晚期原发性肝癌

汪唐顺*, 陈晓珩, 丁治国, 高翔, 冯雪, 李乃卿
(北京中医药大学东直门医院外一科, 北京 100700)

[摘要] **目的:**探讨参芪扶正注射液联合干扰素- α 治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效及不良反应。**方法:**通过回顾性病例研究,选取已经失去了手术、放疗及化疗的中晚期原发性肝癌患者单独应用干扰素- α 和联合应用干扰素- α 及参芪扶正注射液患者的肿瘤缩小率、生存期、Karnofsky 功能状态(KPS)评分、治疗期间体重变化及治疗过程中毒副反应进行对比研究。**结果:**联合用药组肿瘤缩小率在6个月时两组疗效差异无统计学意义;12,24个月时研究组总有效率优于对照组($P < 0.05$);联合用药组患者6,12,24个月生存率高于对照组($P < 0.05$);联合用药组患者KPS评分高于对照组($P < 0.05$);联合用药组患者体重下降情况低于对照组($P < 0.05$);联合用药组患者毒副反应低于对照组($P < 0.05$);联合用药组患者治疗后血清谷氨酰转氨酶(GGT)水平与对照组相比差异无统计学意义,而血清AST水平优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**参芪扶正注射液联合干扰素- α 在治疗中晚期原发性肝癌时起到增效作用,在延长患者生存期、改善患者的生活质量方面有独特疗效,而且毒副反应轻微,值得临床推广应用。

[关键词] 中晚期原发性肝癌; 干扰素- α ; 参芪扶正注射液

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)18-0174-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014180174

Clinical Studies in Treatment of Middle-late Stage Primary Liver Cancer with Shenqi Fuzheng Injection Combined with Interferon- α

WANG Tang-shun*, CHEN Xiao-heng, DING Zhi-guo, GAO Xiang, FENG Xue, LI Nai-qing
(Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate Shenqi Fuzheng injection in combination with interferon- α treatment of advanced primary liver cancer clinical efficacy and adverse reactions. **Method:** A retrospective case studies selected has lost surgery, radiotherapy and chemotherapy alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma and combined interferon- α and interferon- α Shenqi Fuzheng injection rate of tumor regression in patients, survival, Karnofsky functional status score (KPS), weight changes and side effects of treatment during the study comparing the treatment of poisoning. **Result:** The combination group in tumor shrinkage rate, survival, KPS score, weight changes during treatment and side effects of treatment of poisoning are better than interferon- α alone group. **Conclusion:** Shenqi Fuzheng injection combination with interferon- α play a synergistic role in the treatment of advanced primary liver cancer when, there is a unique effect in prolong survival and improve quality of life for patients, the adverse reactions were mild and worth clinical application.

[Key words] middle-late stage primary liver cancer; interferon- α ; Shenqi Fuzheng injection

原发性肝细胞性肝癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一。由于原发性肝癌缺乏特异性的临床表

现,其临床症状很难受到患者及家属甚至临床工作者的重视。因此待确诊时患者处于中晚期,手术切

[收稿日期] 20140421(002)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81001524)

[通讯作者] *汪唐顺,硕士,从事中西医结合临床研究, Tel:13811685566, E-mail: xiaoheng.chen@outlook.com

除率极低,仅有30%以内的患者可行手术切除术。异体肝移植治疗因其价格昂贵难以推广。目前,对于已经失去手术完全根治的原发性中晚期肝癌患者对目前常用的化疗药物存在抵抗,其他的治疗方法有动脉化学栓塞术、冷冻、射频消融治疗、高强度聚焦超声治疗、瘤内无水乙醇注射术、电化学治疗、激光凝固治疗等^[1]。但其多属于姑息疗法,治疗效果并不理想,5年生存率仅2%~5%。因此对于提高中晚期原发性肝癌临床疗效的研究意义重大。

干扰素- α (IFN- α)是最早发现的一种细胞因子,研究表明其不仅有抗病毒感染、调节免疫功能,更有直接抑制肿瘤细胞作用和间接的免疫抗肿瘤作用^[2]。目前干扰素已被广泛应用到肝癌、肾癌、前列腺癌、膀胱癌、神经内分泌瘤、恶性黑色素瘤等的治疗研究中。对于肝细胞肝癌,IFN- α 单独或者以IFN- α 为基础的联合化疗已被用于治疗伴有门静脉癌栓或者肺转移的进展期肝癌^[3]。且多项临床研究结果表明IFN- α 可推迟肝细胞肝癌术后的复发并能抑制肺转移,已成为临床上预防肝癌术后复发的常规治疗方案之一^[4-6]。此外,一些回顾性及样本量较少的前瞻性研究发现,IFN- α 可以提高原发性中晚期肝癌患者的总生存率^[7]。

目前,中医中药治疗方法在治疗原发性肝癌方面已被认为具有减轻化疗栓塞术后、射频消融治疗等的毒副作用,并且能改善晚期肿瘤患者生活质量。参芪扶正注射液是由党参、黄芪2味中药提取而成,具有益气升阳、护卫固表的作用,属于中医的益气扶正治疗原则的范畴。目前关于中西医结合生物免疫制剂治疗原发性中晚期肝癌患者的文献报道较少,因此本研究从观察参芪扶正注射液联合重组人IFN- α 注射液治疗原发性中晚期肝癌的临床疗效入手,探讨中药结合生物免疫制剂治疗原发性中晚期肝癌患者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自北京东直门医院2009年1月至2011年12月的无手术适应证或不愿手术的中晚期原发性肝癌45例,按照患者意愿和随机原则分为对照组21例、研究组24例。对照组男10例,女11例,年龄24~76岁,平均(47±14.97)岁,原发性肝癌Ⅱ期11例,Ⅲ期10例,KPS评分(74.4±2.7)分;研究组男11例,女13例,年龄25~73岁,平均(45±14.43)岁,原发性肝癌Ⅱ期13例,Ⅲ期11例,KPS评分(73.9±2.9)分,两组性别、年龄、肝癌分期、KPS评分比较不具有统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入标准 凡符合2001年中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的原发性肝癌的临床诊断与分期标准^[8]的原发性中晚期肝癌患者。

1.3 排除标准 ①病人依从性差、违反既定的治疗计划者或4周内参加过其他临床实验者;②治疗期间应用其他的保肝药物及其他的局部治疗手段(无水乙醇消融术、射频、冷冻等)治疗者;③其他严重疾病或状况:心、脑、肾等重要脏器严重疾病者,精神障碍等疾病,严重的门脉高压胃底静脉曲张,消化性溃疡病史,肝硬化已处于失代偿期;④不符合中医辨证分型标准属于肝热血癖型:上腹肿块石硬,胀顶疼痛拒按,或胸胁掣痛不适,烦热口干,或烦躁口苦喜饮,大便干结,溲黄或短赤,甚则肌肤甲错,舌苔黄厚,舌质红或暗红,时有齿印,脉弦数或弦滑有力者。

1.4 病理诊断 根据《中国常见恶性肿瘤诊治规范》(1991年第二版)中的原发性肝癌病理分类及肝组织学或肝外组织学检查证实为肝细胞癌者^[9]。

1.5 临床诊断 ①甲胎蛋白(AFP) $>400\text{ pg}\cdot\text{L}^{-1}$,持续4周以上,并能排除妊娠、活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤及转移性肝癌者,并能触及肿大、坚硬及有大结节状肿块的肝脏或影像学检查有肝癌特征的占位性病变者;AFP $<400\text{ pg}\cdot\text{L}^{-1}$,并能排除妊娠、活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤及转移性肝癌者,并能触及肿大、坚硬及有大结节状肿块的肝脏或影像学检查有肝癌特征的占位性病变者,能排除肝血管瘤和转移性肝癌,并有2种影像学检查有肝癌特征的占位性病变或有2种肝癌标志物(血浆异常凝血酶原、谷氨酰转氨酶、 α -L-岩藻糖苷酶及糖类抗原CA19-9)阳性及一种影像学检查有肝癌特征的占位性病变者;②无手术指征或肿瘤生长部位特殊,手术难度较大;无合并其他原发性肿瘤且未得到有效控制患者;③Karnofsky ≥ 50 ,且预计生存期不少于3个月;④无黄疸,肝、肾功能相关指标不超过正常值2倍,肝功能尚处于代偿期;⑤无不可控制的或明显的心肺疾病如:6个月以内的新发性心肌梗死,明显的充血性心衰,Ⅱ级以上房室传导阻滞,室上性或室性心率失常,慢性阻塞性肺疾病,肺动脉高压等;无有影响患者自诉能力的脑转移、严重脑疾病或精神疾病;⑥既往治疗:距上次化疗或生物免疫治疗结束至少4周;距上次局部治疗(动脉化学栓塞术、射频消融、瘤内无水乙醇消融术、微波凝固、冷冻等)结束至少4周;距上次应用具有保肝作用的西药或中成药治疗结束至少4周;⑦符合中医辨证分型标准:Ⅰ肝肾阴亏型:颧胀肢肿,蛙腹青筋,消瘦乏力,唇红口

干,纳呆畏食,烦躁不眠,溲短便数,舌光无苔,舌质红绛,脉细数无力;II 肝盛脾虚型:上腹肿块胀顶不适,消瘦乏力,怠倦短气,腹胀纳少,进食后胀甚,眠差转侧,口干不喜饮,大便塘数,溲黄短,甚则出现腹水、黄疸、下肢浮肿,舌苔白,舌质胖,脉弦细;⑧患者必须在入组前签署知情同意书且必须依从性好。

1.6 观察指标 治疗过程中每周复查血、尿、粪三大常规 1 次,疗程结束后复查血、尿、粪三大常规、肝、肾功能、凝血功能、AFP 值、心电图、CT、磁共振成像(MRI)、胸片,观察疗效并随访。随访时间为 24 个月。

1.7 疗效及毒性评价 ①疗效评价:按 WHO 制定的实体瘤疗效国际标准于治疗后 3,6,12 个月通过腹部 B 超、CT、MRI 或者数字减影血管造影(DSA)观察肿瘤缩小情况、肿瘤组织坏死和存活情况。评价标准分为完全缓解(CR),所有可见病变完全消失并至少维持 4 周以上;部分缓解(PR),肿瘤病灶的最大径及其最大垂直径的乘积减少 > 50%,维持 4 周以上;稳定(SD),肿瘤病灶两径乘积缩小 < 25%,无新病灶出现;病变进展(PD),肿瘤病灶两径乘积增大 > 25%,或出现新病灶。本研究以完全缓解(CR)和部分缓解(PR)之和作为统计指标,以计算肿瘤缩小率总缓解率^[10]。②生存率,通过住院和门诊复查或电话的形式对其进行随访,随访时间最长 24 个月,至统计日仍存活者作为截尾值处理;生存期的计算以患者首次治疗为起点;统计 6,12,24 个月的生存率评价两者组的疗效。③采用 Karnofsky 评分和体重变化来评价治疗前后患者生活质量的变化:以 KPS 评分增加 > 10 分和体重增加 1 kg 为改善,KPS 评分减少 10 分和体重减少 1 kg 为降低,KPS 评分增加或减少不足 10 分和体重增加或减少不足 1 kg 为稳定。④毒性反应按世界卫生组织制定的统一标准观察心电图、骨髓抑制、肝损害、分级变化及化疗毒副反应,分为 0, I, II, III, IV 度^[11]。

谷氨酰转氨酶(GGT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST):两组患者在开始治疗前及结束治疗后分别进行血生化检查,其中丙氨酸转氨酶(ALT)及 AST 数值在一定程度上可以表示其肝细胞功能水平及肝脏受损程度。本研究对研究组及对照组患者治疗前及治疗后的 GGT 及 AST 进行对比,以了解其中差异。

1.8 治疗 将参芪扶正注射液(丽珠集团利民制药厂,批号 S20110107)250 mL 静脉注射,每日 1 次;重组人 IFN α -1b 注射液(北京三元基因工程有限公

司,批号 S20110107)300 万 U,皮下注射,每日 1 次。以上药物连用 30 d 为 1 个周期,间歇 2 周重复,连用 2 个周期为 1 个疗程。研究组给予参芪扶正注射液和重组人 IFN α -1b 注射液联合治疗,对照组只给予重组人 IFN α -1b 注射液治疗。两组均采用相同的一般治疗措施:①调节患者水、电解质及酸碱失衡,饮食宜流质和清淡饮食、营养状况差或不能进食的患者给予可补充脂肪乳、氨基酸、葡萄糖、复合维生素、必要时给予血浆或白蛋白等;②合并感染,可加用退热药物和抗生素(具体遵循抗生素使用原则);③癌性疼痛遵循 WHO 三阶梯止痛原则选药,轻中度癌痛先选用中药止痛剂结合外敷止痛;④其他并发症,根据病情对症治疗。

1.9 统计学方法 采用 SAS 8.2 软件包进行分析和统计处理,记量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 *T* 检验或 *F* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有显著性统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗中晚期原发性肝癌的疗效比较 治疗后 6,12,24 个月研究组肿瘤缩小总有效率研究组分别为 84.7%, 30.0%, 25.0%, 对照组分别为 83.4%, 78.6%, 90.0%。6 个月时两组疗效不具有显著性差异;12,24 个月时研究组总有效率优于对照组,两组间比较具有显著性差异(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者的疗效比较

组别	例数	时间 /月	肿瘤缩小/例(%)				总有效 /%
			CR	PR	SD	PD	
对照	13	6	5(38.5)	6(46.2)	2(15.4)	0(0.0)	84.7
	10	12	1(10.0)	2(20.0)	4(40.0)	3(30.0)	30.0
	4	24	0(0.0)	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	25.0
研究	18	6	5(27.8)	10(55.6)	3(16.7)	0(0.0)	83.4
	14	12	5(35.7)	6(42.9)	2(14.3)	1(7.1)	78.6 ¹⁾
	10	24	2(20.0)	7(70.0)	0(0.0)	1(10.0)	90.0 ¹⁾

注:与对照组治疗同期比较¹⁾*P* < 0.05。

2.2 两组患者的生存期比较 治疗 6,12,24 个月计算患者生存率分别为治疗组(75.0 \pm 0.27)%, (58.3 \pm 0.15)%, (16.7 \pm 0.11)%, 对照组分别为(60.7 \pm 0.14)%, (47.6 \pm 0.22)%, (9.52 \pm 0.21)%。6,12,24 个月时研究组生存率优于对照组,两组间比较具有显著性差异(*P* < 0.05)。

2.3 生活质量 研究组治疗后 KPS 评分增加 11 例,稳定 9 例,有效率为 83.3%,对照组治疗后 KPS

评分增加5例,稳定5例,有效率为47.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后显示研究组体重增加7例,稳定12例,有效率为79.2%,对照组治疗后体重增加5例,稳定4例,有效率为42.9%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组毒副反应 两组患者均无心电图改变。白细胞下降、血小板下降、消化道反应、肝损害、脱发等毒副作用发生率比较上可以看出,研究组的各项不良反应发生率均低于对照组。见表2。

表2 两组患者治疗后的毒副反应比较

指标	研究组($n=24$)					对照组($n=21$)				
	I	II	III	IV	发生率	I	II	III	IV	发生率
	/例	/例	/例	/例	/%	/例	/例	/例	/例	/%
白细胞下降	5	2	0	0	29.2 ¹⁾	7	3	1	0	41.7
血小板下降	4	1	0	0	20.8 ¹⁾	6	5	2	0	61.9
消化道反应	7	2	1	0	41.7 ¹⁾	7	4	3	0	66.6
肝损伤	1	0	0	0	4.17 ¹⁾	2	1	0	0	14.3
脱发	0	2	0	0	41.7 ¹⁾	10	6	3	0	90.5

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表3同)。

2.5 两组血清肝功的比较 研究组及对照组在治疗前GGT及AST水平进行比较,其数值无统计学差异;两组分别予治疗并于疗程结束后复查血清肝功,发现GGT数值两组无统计学差异,而AST数值表现研究组要优于对照组($P < 0.05$),见表3。

表3 两组治疗前、后GGT,AST的比较($\bar{x} \pm s$) U·L⁻¹

组别	例数	时间	GGT	AST
对照	21	治疗前	61.02 ± 9.02	59.07 ± 8.85
		治疗后	49.90 ± 10.56	58.53 ± 8.63
研究	24	治疗前	60.40 ± 10.40	60.12 ± 10.74
		治疗后	47.32 ± 9.72	45.76 ± 8.82 ¹⁾

3 讨论

在本研究中,对已经失去了手术、放疗及化疗的中晚期原发性肝癌患者,在运用IFN- α 进行生物免疫治疗的同时,运用中药提取物参芪扶正注射液从整体上纠正患者脏腑气血失调,顾护人体的正气,以期能起到增效减毒的作用。参芪扶正注射液主要成分为党参、黄芪,其对于脾气虚之肝癌患者,健脾益气,强一身之气,正气足而祛邪外出,达到治疗目的,其对于肝肾阴虚患者之所以疗效显著,主要在于参芪扶正注射液功效主以益气扶正,补益脾肾之气,脾气足而化生有余,先后天相互资生,肝肾精血得以充足,党参配黄芪亦有益气生津之效,肝肾阴虚得以纠正,从而有效改善肝癌证属肝肾阴虚患者的症状。本研究结果提示:联合用药组在肿瘤缩小率、生存

期、KPS评分、治疗期间体重变化及治疗过程中毒副反应、治疗前后AST值均优于单独应用干扰素- α 组。

综上,从本研究可以得出,参芪扶正注射液联合干扰素- α 在治疗中晚期原发性肝癌时起到增效作用,在延长患者生存期、改善患者的生活质量方面有独特疗效,而且毒副反应轻微,能够在一定程度上降低血清肝功能指标,值得临床应用。

[参考文献]

- [1] Yau T, Chan P, Epstein R, et al. Evolution of systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(42):643.
- [2] Uka K, Aikata H, Mori N, et al. Combination therapy of oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 and interferon alpha for HCC patients with extrahepatic metastases[J]. Oncology, 2008, 75(1/2):8.
- [3] Nagano H, Miyamoto A, Wada H, et al. Interferon-alpha and 5-fluorouracil combination therapy after palliative hepatic resection in patients with advanced hepatocellular carcinoma, portal venous tumor thrombus in the major trunk, and multiple nodules[J]. Cancer, 2007, 110(11):2493.
- [4] Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis[J]. Hepatology, 2006, 44(6):1543.
- [5] Lo C M, Liu C L, Chan S C, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2007, 245(6):831.
- [6] Shiratori Y. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis virus[J]. Ann Intern Med, 2003, 138(4):299.
- [7] 杨义明,张水兰,宋华勇,等.亚硝酸联合干扰素治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J].临床肿瘤学杂志, 2002, 7(5):355
- [8] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].中华肝脏病杂志, 2001, 9(6):324.
- [9] 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[S].北京:北京医科大学,中国协和医科大学联合出版社,1991:651.
- [10] Sanchez H, vanssonenberg E D, agostine H, et al. Percutaneoustissue ablation by radio-frequency thermal energy as a preliminary to tumor ablation[J]. Minimally Invasive Ther, 1993, 9(6):299.
- [11] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].5版.北京:人民卫生出版社,2007:142.

[责任编辑 邹晓翠]