

# 槐耳颗粒联合索拉非尼对原发性肝癌术后复发患者的临床疗效研究

张庆辉 梁艳华

**【摘要】** 目的 观察槐耳颗粒联合索拉非尼对原发性肝癌术后复发/转移患者的临床疗效。方法 60 例原发性肝癌术后复发/转移的患者随机分为对照组和治疗组,每组 30 例。对照组予索拉非尼单药治疗,治疗组在对照组基础上联合槐耳颗粒辅助治疗。观察 2 组的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、1 年生存率、无进展生存时间(PFS)和不良反应。结果 治疗组和对照组的 ORR 分别为 46.7% 和 20.0%,DCR 分别为 76.7% 和 50.0%,1 年生存率分别为 60.0% 和 33.3%,两组比较  $P < 0.05$ 。治疗组和对照组的 PFS 分别为(4.77 ± 2.27) 个月和(3.57 ± 1.78) 个月  $P < 0.05$ 。治疗期间,治疗组和对照组的不良反应发生率分别为 16.7% 和 33.3%  $P < 0.05$ 。结论 槐耳颗粒联合索拉非尼治疗原发性肝癌术后复发/转移患者的临床疗效好、1 年生存率高、PFS 得到改善、不良反应发生率低,值得进一步推广应用。

**【关键词】** 原发性肝癌;索拉非尼;槐耳颗粒;无进展生存时间

DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2019.09.049

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1001-5930(2019)09-1560-03

## Clinical Efficacy of Huaier Granule Combined with Sorafenib on Patients with Postoperative Recurrence of Primary Liver Cancer

ZHANG Qinghui LIANG Yanhua. Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang, 461000

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical effect of huaier granule combined with sorafenib on patients with recurrence or metastasis of primary liver cancer after operation. **Methods** 60 patients with recurrence or metastasis of primary liver cancer after operation were randomly divided into the control group and the treatment group, 30 cases in each group. The control group was treated with sorafenib monotherapy, and the treatment group was treated with huaier granule on the basis of the control group. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), 1-year survival rate, progression-free survival time (PFS), and adverse reactions were observed in the 2 groups. **Results** The ORR of the treatment group and the control group were 46.7% and 20.0%, respectively, and the DCR of the 2 groups were 76.7% and 50.0%, respectively. The 1-year survival rates of the 2 groups were 60.0% and 33.3%  $P < 0.05$ . The PFS of the treatment group and the control group were (4.77 ± 2.27) months and (3.57 ± 1.78) months  $P < 0.05$ . During the treatment period, the incidence of adverse reactions in the treatment group and the control group were 16.7% and 33.3%  $P < 0.05$ . **Conclusion** Huaier granule combined with sorafenib has good clinical efficacy, high 1-year survival rate, improved PFS and low incidence of adverse reactions in the treatment of recurrence or metastasis of primary hepatocellular carcinoma after operation, which is worthy of further clinical application.

**【Key words】** Primary liver cancer; Sorafenib; Huaier granules; Progression-free survival time

(The Practical Journal of Cancer 2019, 34: 1560 ~ 1562)

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>,外科治疗术后 5 年的肿瘤复发转移率仍高达 40% ~ 70%<sup>[2]</sup>。索拉非尼作为唯一获批的治疗晚期肝癌的分子靶向药物,可延长晚期肝癌患者的生存时间,已成为晚期肝癌患者的一线治疗药物<sup>[3]</sup>。槐耳颗粒用于治疗肝癌,其具有扶正固本、活血消癥的作用,可缓解肝癌患者的肝区疼痛、腹胀、乏力等症状,还能改善索

拉菲尼单独用药的不良反应,提高临床疗效和生存率<sup>[4]</sup>。因此本研究选取原发性肝癌术后复发/转移患者为研究对象,观察应用索拉非尼联合槐耳颗粒对其的临床疗效,现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取 2013 年 3 月至 2015 年 12 月我院肝胆外科

作者单位: 461000 河南科技大学附属许昌市中心医院

收治的原发性肝癌术后复发/转移患者 60 例,所有患者既往曾行肝切除术。纳入标准:①具有可测量病灶,且无法再次手术切除;②卡氏评分 > 60 分;③预计患者的生存时间 > 3 个月;④肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级;⑤年龄 18 ~ 70 岁;⑥签署知情同意书。排除标准:①不符合上述诊断标准;②合并严重心、肾、造血系统等疾病;③对研究药物有过敏史。采用随机数字表法将所有患者分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组男性 23 例,女性 7 例;肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 23 例, B 级 7 例;年龄(49.63 ± 9.06)岁;KPS 评分(80.00 ± 14.38)分;病程(2.70 ± 1.06)年。对照组男性 21 例,女性 9 例;肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 22 例, B 级 8 例;年龄(52.57 ± 8.92)岁;KPS 评分(80.33 ± 14.02)分;病程(2.80 ± 1.06)年。经统计学分析,两组病例一般资料的比较无差异,具有可比性。

## 1.2 治疗方法

对照组患者口服甲苯磺酸索拉非尼片 0.4 g bid (拜耳公司生产,规格 0.2 g/片)。治疗组患者在对照组基础上口服槐耳颗粒 1 袋 tid(启东盖天力药业有限公司生产,规格 20 g/袋)。以 1 个月为 1 个周期,连续治疗 2 个周期后复查,直到病情进展或出现不能耐受的副作用时终止研究。

两组患者均视具体情况给予常规护肝降酶、护胃、抗乙肝病毒等一般治疗。

## 1.3 疗效评价标准<sup>[5]</sup>

采用改良后的实体瘤疗效评价标准(mRECIST)<sup>[5]</sup>进行疗效评估,分为完全缓解(CR):所有目

标病灶消失,维持至少 4 周;部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小 30% 以上,维持至少 4 周;疾病进展(PD):基线病灶长径总和增加 20% 以上或出现新病灶;病情稳定(SD):基线病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。客观缓解率(ORR, objective response rate) = (CR + PR) 例数 / 总例数 × 100%; 疾病控制率(DCR, disease control rate) = (CR + PR + SD) 例数 / 总例数 × 100%。

## 1.4 观察指标

①临床疗效:观察 2 组的客观缓解率、疾病控制率;②无进展生存时间(PFS):2 组患者从接受治疗开始至疾病进展或死亡的时间;③1 年生存率:所有患者均随访 1 年,了解并记录其生存情况。

## 1.5 不良反应

治疗期间对两组患者出现的药物不良反应进行统计。

## 1.6 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件建立数据库并进行统计分析。计数资料间比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料组间比较采用 *t* 检验,使用 Kaplan-Meier 分析比较组间患者生存情况。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床有效率比较

治疗组客观缓解率、疾病控制率和 1 年生存率均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组临床有效率比较(例,%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR	1 年生存
治疗组	30	1(3.3)	13(43.4)	9(30.0)	7(23.3)	46.7*	76.7*	18(60.0)*
对照组	30	0(0)	6(20.0)	9(30.0)	15(50.0)	20.0	50.0	10(33.3)

注:\* 为与对照组比较  $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组无进展生存时间的比较

采用 Kaplan-Meier 分析法比较两组治疗方案与无进展生存时间的关系,Log-rank 检验两组患者无进展生存时间的差别,以疾病进展或死亡为结局,无进展生存为截尾数据。至 1 年期的随访结束,治疗组 29 例患者出现疾病进展,对照组 30 例患者出现疾病进展。结果显示:治疗组的无进展生存时间 [(4.77 ± 2.27) 个月] 长于对照组 [(3.57 ± 1.78) 个月],差异有统计学意义(图 1)。

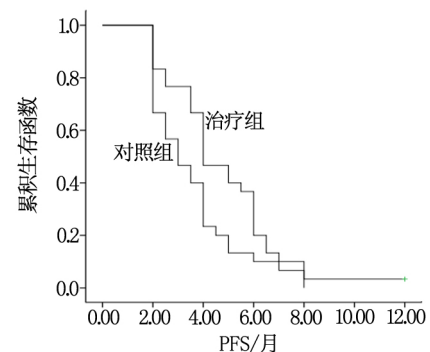


图 1 患者无进展生存曲线

2.3 两组患者不良反应比较  
与对照组比较,治疗组的不良反应发生率较低,差

异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组不良反应情况比较/例

组别	例数	皮疹	腹泻	恶心呕吐	高血压	手足综合征	总发生
治疗组	30	2	1	0	0	2	5(16.7)
对照组	30	4	2	1	1	2	10(33.3)

3 讨论

肝癌是 1 种恶性度高、预后差的恶性肿瘤,目前肝癌切除术是肝癌治疗的最佳手段之一,但其术后 1、3、5 年的复发率仍高达 30.1%、62.3% 和 79%<sup>[6]</sup>,且复发/转移后往往肿瘤处于中晚期,而失去再次手术与介入治疗的机会。对此类患者,多以包括分子靶向药物治疗、系统化疗、免疫治疗、中医药治疗等的全身治疗为主,以期减轻肿瘤负荷,改善肿瘤相关症状,提高生活质量,延长生存时间<sup>[2]</sup>。

分子靶向药物索拉非尼是 1 种口服的多靶点、多激酶抑制剂,既可通过 Raf/MEK/ERK 信号传导通路直接抑制肿瘤细胞的生长,又可通过抑制血管内皮生长因子受体和血小板源性生长因子受体而阻断肿瘤新生血管的形成<sup>[7]</sup>。国际大型临床研究证实索拉非尼可延缓原发性肝癌的肿瘤进展,使其生存获益<sup>[3,8]</sup>。槐耳颗粒是一种中成药制剂,含有多种有机成分,基础研究证实其可通过多种途径阻滞细胞周期、抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡,对肝癌细胞起到杀伤作用;通过阻断 EMT 信号通路来抑制肝癌细胞的侵袭与转移;抑制 VEGF 的表达,从而抑制肿瘤的新生血管;改善肝损伤及免疫功能,从而提高治疗效果<sup>[9]</sup>。临床研究表明原发性肝癌根治术后辅助槐耳颗粒治疗可降低肝癌术后复发率,延长复发后生存时间,从而提高原发性肝癌患者的总生存率<sup>[10]</sup>。

目前虽然很多文献报道了索拉非尼在晚期肝癌患者中的使用,及槐耳颗粒或索拉非尼在肝癌根治术后的辅助治疗,但很少文献对这两种药物在肝癌术后复发/转移的治疗效果进行研究。本研究选取原发性肝癌术后复发/转移患者为研究对象,观察索拉非尼联合槐耳颗粒的临床疗效及安全性,结果显示,较单纯的索拉非尼靶向治疗,联合槐耳颗粒可提高客观缓解率、疾病控制率;对患者的 1 年生存率、无进展生存时间也有显著提升作用;且不良反应发生率低。但由于本研究的样本量较小,未对治疗组临床获益的可能因素进行分层分析;且死亡终点的失访率较高,故未对总生存时

间 OS 进行比较。

综上所述,槐耳颗粒联合索拉非尼治疗原发性肝癌术后复发/转移患者的临床疗效好、1 年生存率高、PFS 得到改善、不良反应发生率低,值得在临床上进一步推广应用。

参考文献

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China 2015 (J). CA Cancer J Clin 2016, 66(2): 115-132.

[2] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版) (J). 传染病信息 2017, 16(3): 705-720.

[3] 黄爱军,姚勇,张青河. 吲哚美辛栓治疗原发性肝癌经肝动脉栓塞化疗术后发热和疼痛的临床研究 (J). 现代医学 2016, 44(3): 368-371.

[4] 刘嘉,王捷夫,田斐,等. 槐耳颗粒联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的临床研究 (J). 现代药物与临床 2017, 32(11): 2207-2211.

[5] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) (J). Eur J Cancer 2009, 45(2): 228-247.

[6] 邓少源. 血清 MMP-7 和 MMP-2 联合肝癌预测预后的价值及其与肝癌浸润转移的关系 (J). 现代医学 2016, 44(7): 961-964.

[7] 窦春青,金鑫,孙丽媛,等. 肝复乐胶囊联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床研究 (J). 现代药物与临床 2017, 32(4): 644-647.

[8] 沈永奇,黄军,陈超庭,等. 雷替曲塞联合奥沙利铂治疗中晚期原发性肝癌的临床研究 (J). 川北医学院学报, 2017, 32(1): 57-59, 63.

[9] 孙晓,徐恩松,邱春玉,等. 微波消融术联合索拉非尼治疗原发性肝癌的效果观察 (J). 实用癌症杂志 2018, 33(4): 664-667.

[10] 赵云,王华明,周霖,等. 索拉非尼对中晚期肝癌介入治疗患者生存率及不良反应的影响 (J). 实用癌症杂志 2016, 31(12): 1974-1976.

( 收稿日期 2018 - 08 - 10 修回日期 2019 - 04 - 25)

( 编辑: 吴小红)