

## 槐耳颗粒联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌的疗效观察

杜冰清, 韩梦玲, 陈俊勇, 黎航, 邵子力, 宋笑冬\*

(广州医科大学附属第二医院, 广东 广州 510260)

**摘要** 目的: 观察槐耳颗粒联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌的临床疗效及安全性。方法: 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月广州医科大学附属第二医院收治的 40 例晚期原发性肝癌患者的临床资料, 均采用口服仑伐替尼联合槐耳颗粒治疗。观察患者有效率、疾病控制率、肿瘤无进展生存期、生存期及毒副反应等情况。结果: 40 例晚期原发性肿瘤患者完全缓解 0 例、部分缓解 6 例、稳定 13 例、进展 21 例, 有效率为 15.0%, 疾病控制率为 47.5%。中位无进展生存时间为 4.9 个月, 中位生存期为 9.8 个月。不良反应分级 1~2 级, 对症治疗后症状好转。结论: 仑伐替尼联合槐耳颗粒可作为晚期原发性肝癌的有效治疗手段, 同时改善患者疲倦乏力、食欲减退等症状。

**关键词** 原发性肝肿瘤; 仑伐替尼; 槐耳颗粒

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 2095-9664(2022)05-0062-03

## Efficacy of Huai'er Granules plus Lenvatinib in treatment of advanced primary hepatic carcinoma

Du Bingqing, Han Mengling, Chen Junyong, Li Hang, Shao Zili, Song Xiaodong\*

(Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China)

\* Corresponding author; Email: ky\_drsong@163.com

**Abstract Objective:** To determine the clinical efficacy and safety of Huai'er Granules plus Lenvatinib in the treatment of advanced primary hepatic carcinoma. **Methods:** The clinical data of 40 patients with advanced primary hepatic carcinoma admitted to the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University between January 2019 and December 2021 were retrospectively analyzed. All patients were treated with Huai'er Granules plus Lenvatinib. The overall response rate, disease control rate, progression-free survival, overall survival, and the toxic and adverse reactions were determined. **Results:** In the 40 patients with advanced primary hepatic carcinoma, none achieved complete remission, 6 partial remission, 13 stable disease, and 21 progressive disease, thus yielding an overall response rate of 15.0% and a disease control rate of 47.5%. The median progression-free survival was 4.9 months, and the median overall survival was 9.8 months. The adverse reactions were of grades I to II, and all relieved after symptomatic treatment. **Conclusion:** Huai'er Granules plus Lenvatinib may be used as an effective treatment for advanced primary hepatic carcinoma, particularly in relieving symptoms such as fatigue and anorexia.

**Key words** Primary hepatic carcinoma; Lenvatinib; Huai'er Granules

目前, 原发性肝癌是我国第四大常见恶性肿瘤、第二位肿瘤致死病因, 严重威胁着人民生命健康<sup>[1-3]</sup>。该病起病隐匿, 首次诊断只有不到 30% 的患者能够接受手术根治性治疗, 其余患者只适合接受包括靶向药物、中药治疗在内的系统全身性治疗。

系统抗肿瘤治疗在晚期肝癌治疗中发挥重要的作用<sup>[4-5]</sup>。在晚期肝癌全球多中心临床 III 期对照研究中, 仑伐替尼展示出较好的治疗效果<sup>[6]</sup>。槐耳颗粒具有抗肿瘤血管生成和调节免疫功能, 可改善晚期肝癌患者相关症状。本研究回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月我院收治的 40 例晚期原发性肝癌患者的临床资料, 旨在观察口服仑伐替尼联合槐耳颗粒治疗该病的疗效。

DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2022.05.12

基金项目: 广东省中医药局科研面上项目(20221244)

\* 通讯作者; Email: ky\_drsong@163.com

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗指南 2022 年版》原发性肝癌标准:血清 AFP 升高,动态增强 CT 或肝细胞特异性对比剂“普美显”其中一项显示肝癌典型影像学特征;(2)Ⅲa~Ⅲb 期,不适宜根治性外科手术;(3)ECOG 评分<2 分,Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级;(4)既往曾经行 TACE 治疗或进展或不适宜 TACE 术。

排除标准:(1)原发性肝癌 IV 期;(2)有严重心、肝、肾功能障碍;(3)有活动性出血或出血倾向。

本组晚期肝癌患者 40 例,其中男 37 例,女 3 例;中位年龄 65 岁;Ⅲa 期 35 例、Ⅲb 期 5 例。临床资料见表 1。

### 1.2 治疗方法

仑伐替尼联合槐耳颗粒治疗。仑伐替尼 200 mg/d,每日 1 次;槐耳颗粒,每次 20g,3 次/日。连续治疗至肿瘤进展或不能耐受毒副反应为止。

### 1.3 疗效评价

每个月进行 1 次疗效评价,根据 RECIST 1.1 标准评价疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。计算有效率(RR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)等。根据 WHO 抗癌药物毒性评价标准,将不良反应分为 0~IV 级。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS20.0 统计学软件进行分析,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

末次随访时间为 2022 年 3 月 1 日,均追踪到死亡事件,无失访病例,见表 1。40 例晚期原发性肝癌患者中 CR 0 例、PR 6 例、SD 13 例、PD 21 例,RR 为 15%,DCR 为 47.5%;PFS 为 4.9 个月,中位 OS 为 9.8 个月。生存曲线见图 1、2。

### 2.2 不良反应

40 例患者中出现服药后血压增高 20 例,给予调整加用口服降压药物后,血压恢复正常;手足综合征 11 例,外用尿素软膏后症状消失;腹泻 15 例、食欲下降 9 例、疲劳 6 例,不良反应分级 1~2 级,对症治疗后症状好转,无需减少用药剂量。见表 2。

表 1 40 例晚期原发性肝癌患者临床资料

临床因素	例数
性别	
男	37
女	3
肝癌分期	
Ⅲa	35
Ⅲb	5
肝功能 Child's 分级	
A	29
B	11
肝硬化	
有	11
无	29
HBsAg	
阳性	30
阴性	10
AFP(ng/mL)	
≥400	21
9~400	17
<9	2
肿瘤数目	
单发	33
多发	7
肿瘤大小(cm)	
≥10	30
<10	10
大血管侵犯	
是	40
否	0
肝外转移	
是	5
否	35

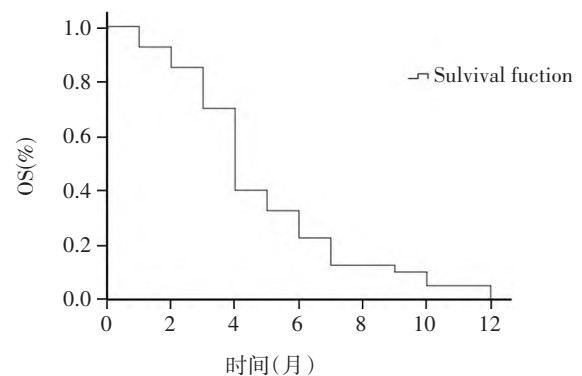


图 1 40 例晚期肝癌患者 PFS 曲线

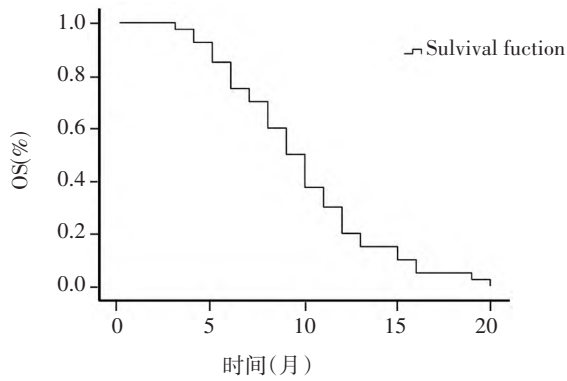


图 2 40 例晚期肝癌患者 OS 曲线

表 2 40 例晚期原发性肝癌患者仑伐替尼联合槐耳颗粒治疗后不良反应

不良事件	例数(%)
高血压	20(50)
腹泻	15(37.5)
食欲减退	9(22.5)
疲劳乏力	6(15)
手足综合征	11(27.5)

### 3 讨论

我国 70%~80% 的肝癌患者在初诊时已为中晚期,失去了手术机会,5 年生存率不足 20%<sup>[7]</sup>。如何通过系统治疗延长晚期肝癌患者 PFS 和 OS,对于提升患者总体预后意义重大。

靶向治疗在原发性肝癌治疗中发挥着越来越重要的作用<sup>[8]</sup>。仑伐替尼是一种酪氨酸激酶受体抑制剂,在原发性肝癌诊疗指南中被定为适用于不可切除的晚期肝癌患者的一线靶向治疗用药。REFLECT 全球多中心临床 III 期对照研究结果显示,仑伐替尼 PFS、ORR 显著优于索拉非尼<sup>[6]</sup>,其不良反应主要为高血压、蛋白尿、腹泻、食欲下降、乏力疲劳、手足综合征等。槐耳颗粒是苦参干根的主要活性成分之一,可阻滞细胞周期,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡<sup>[9-11]</sup>,还可有效抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞浸润转移<sup>[12]</sup>。

本研究中晚期原发性肝癌患者分期属于 III a 期或 III b 期,均合并有门静脉癌栓,预后较差。有研究表明,此类患者中位生存期仅 2.7~4.0 个月<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示,仑伐替尼联合槐耳颗粒联合治疗后 DCR 为 47.5%,中位 PFS 为 4.9 个月,中位 OS 为 9.8 个月,PFS 和 OS 明显延长,这表明仑伐替尼联合槐耳颗粒在晚期原发性肝癌治疗中可取得较好疗效。还有研究结果显示,阿帕替尼联合槐耳颗粒治疗 35 例晚期肝癌患者,中位无进展生存时间为 4.5 个月,中位生存期为 10.4 个月<sup>[15]</sup>。上述结果说明槐耳颗粒与多种靶向药物联合使用,均可取得良好疗效。

在不良反应方面,本研究 40 例患者中高血压 20 例

(50%)、腹泻 15 例(37.5%)、乏力疲劳 6 例(15%)、食欲减退 9 例(22.5%)、手足综合征 11 例(27.5%),较 REFLECT 研究中仑伐替尼治疗晚期肝癌后乏力(30%)和食欲减退(34%)发生率明显减少<sup>[6]</sup>,这可能与槐耳颗粒具有一定的减毒作用有关<sup>[16]</sup>。

综上所述,仑伐替尼联合槐耳颗粒治疗晚期肝癌可取得较好疗效,同时改善乏力、腹胀、食欲减退等不良反应。但由于本研究病例数相对较少,且未设置对照组,今后还需进一步开展更大样本的前瞻性研究,为晚期肝癌治疗提供更加有效的方案和循证医学证据。

### 参考文献

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204):1145-1158.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] World Health Organization. Lyon: International agency for research on cancer(2020) [EB/OL].
- [4] Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations [J]. Liver Cancer, 2021, 10(4):320-329.
- [5] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(1):1-10.
- [6] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. Lancet, 2018, 391(10126):1163-1173.
- [7] Schlachterman A, Craft WW Jr, Hilgenfeldt E, et al. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(28):8478-8491.
- [8] Ye S, Zhao XY, Hu XG, et al. TP53 and RET may serve as biomarkers of prognostic evaluation and targeted therapy in hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Rep, 2017, 37(4):2215-2226.
- [9] Hu Z, Yang A, Su G, et al. Huaier restrains proliferative and invasive potential of human hepatoma SKHEP-1 cells partially through decreased Lamin B1 and elevated NOV [J]. Sci Rep, 2016, 6:31298.
- [10] Zhang C, Zhang J, Li X, et al. Huaier Aqueous Extract Induces hepatocellular carcinoma cells arrest in S phase via JNK signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015:171356.

(下转第 68 页)

快新的中鼻甲生成,有助于早期解除鼻腔内机械性阻塞,恢复鼻腔、窦口通气、引流功能,进而帮助患者改善临床症状,改善鼻腔功能;(2)鼻黏膜覆盖双侧中鼻甲,能避免骨质裸漏,预防窦腔容积缩小、筛窦术腔鼻塞等,从而减轻气道阻力,同时可完整地保留嗅区黏膜,进而能改善鼻黏膜形态、嗅觉功能;(3)能在重建鼻腔鼻窦通气引流基础上,减少嗅神经上皮细胞损伤,改善嗅觉功能。

另外,本研究还发现,术后 1d,两组均出现炎性应激反应,而 B 组 YKL-40、IL-5、TGF- $\beta$ 1 均低于 A 组( $P<0.05$ )。其中,YKL-40 在机体免疫应答、炎症反应具有调控作用,为新型炎性标志物;IL-5 能刺激生成嗜酸粒细胞,并增强其生物活性,参与鼻窦炎性病发生、进展;TGF- $\beta$ 1 能调节成纤维细胞活性,促进杯状细胞分泌黏液,加重炎症反应<sup>[4,8]</sup>。可见,与鼻内镜中鼻甲部分切除术对比,鼻内镜 Messerklinger 中鼻甲成形术治疗 CRSwNP 对机体炎性应激影响小。

综上,与鼻内镜中鼻甲部分切除术对比,鼻内镜 Messerklinger 中鼻甲成形术治疗 CRSwNP,效果显著,能有效改善鼻腔功能,减小炎性应激。

参考文献

[1] 李静波,王俊杰,蔡纪堂.温阳化湿法治疗慢性鼻-鼻窦

炎伴鼻息肉疗效观察[J].中医学报,2018,33(9):1782-1785.

[2] 潘喜荣.内镜鼻窦手术治疗慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉疗效观察[J].实用医技杂志,2018,25(5):543-545.

[3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(2):81-100.

[4] 马菲,李斐,李雪娟.鼻内镜 Messerklinger 中鼻甲成形术对慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻腔功能及炎性应激反应的影响[J].广东医学,2020,41(22):2317-2321.

[5] 黄春姐.鼻内镜下治疗慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉 230 例临床体会[J].广州医科大学学报,2017,45(2):79-81.

[6] 刘伟,蒋敏丽.鼻内镜下 Messerklinger 中鼻甲成形术治疗慢性鼻-鼻窦炎合并鼻息肉患者的短期随访研究[J].国际医药卫生导报,2020,26(9):1278-1281.

[7] 王宝贵.鼻内镜 Messerklinger 中鼻甲成形术对慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻腔及嗅觉功能的影响[J].临床研究,2021,29(4):103-104.

[8] 安丽,闫娟,张杰,等.慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者血清 25(OH)D 和 Tregs 的表达水平及临床意义[J].海南医学,2020,31(22):2911-2914.

(收稿日期:2021-06-12)

(本文编辑:张翔)

(上接第 64 页)

[11] Bao H, Liu P, Jiang K, et al. Huaier polysaccharide induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells through p38 MAPK[J]. Oncol Lett, 2016, 12(2):1058-1066.

[12] Wang X, Zhang N, Huo Q, et al. Anti-angiogenic and antitumor activities of Huaier aqueous extract [J]. Oncol Rep, 2012, 28(4):1167-1175.

[13] Yang T, Lin C, Zhai J, et al. Surgical resection for advanced hepatocellular carcinoma according to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(7):1121-1129.

[14] Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular

carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(2):413-420.

[15] 甄振华,申传厚,杜文凯.阿帕替尼联合槐耳颗粒治疗晚期原发性肝癌的临床疗效[J].现代肿瘤医学,2019,27(17):3086-3089.

[16] Xia NX, Qiu BA, Wang JH, et al. Chemotherapy combined with Huaier granule in the prognosis of patients with recurrent/metastatic after primary hepatocellular carcinoma [J]. Clin J Med Office, 2017, 45(9):887-890.

(收稿日期:2022-03-30)

(本文编辑:张辉)