

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.22.018

# 参芪扶正注射液联合索拉非尼对晚期原发性肝癌的疗效及对患者 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 水平的影响\*

刘东梅<sup>1</sup> 张 剑<sup>1</sup> 张兵兵<sup>1</sup> 马彦娥<sup>2</sup> 李小峰<sup>1Δ</sup>

(1 榆林市第一医院 肿瘤科 陕西 榆林 719000; 2 延安大学第二附属医院 肿瘤科 陕西 榆林 719000)

**摘要 目的:**探讨参芪扶正注射液联合索拉非尼(SOR)治疗晚期原发性肝癌(PLC)的临床效果及对患者血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )水平的影响。**方法:**选取我院 2015 年 3 月~2017 年 3 月收治的 116 例晚期 PLC 患者,采取随机数字表法均分为两组。对照组采取 SOR 进行分子靶向治疗,观察组在此基础上加用参芪扶正注射液辅助治疗。比较两组的临床疗效,治疗前后 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平的变化及不良反应的发生情况。**结果:**治疗 3 个月后,观察组临床获益率与有效率分别为 81.0%、39.7%,较对照组(63.8%、20.7%, $P<0.05$ )均明显上升。两组血清 VEGF 随治疗时间的延长而逐渐下降( $P<0.01$ ),且观察组治疗 1、3 个月后的 VEGF 低于对照组同期 ( $P<0.05$ ); 两组血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平均随治疗时间的延长而逐渐升高( $P<0.01$ ); 且与对照组同期相比,观察组治疗 1、3 个月以上指标均显著更高( $P<0.01$ )。观察组不良反应率为 43.1%,与对照组(62.1%)比较明显降低( $P<0.05$ )。**结论:**参芪扶正注射液联合索拉非尼治疗晚期原发性肝癌的疗效显著,可能与其显著改善血清中 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平有关,同时其减毒效果更佳,可作为晚期原发性肝癌临床治疗的一种较为理想的用药方案。

**关键词:**晚期原发性肝癌;参芪扶正注射液;索拉非尼;血管内皮生长因子;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; $\gamma$ -干扰素

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)22-4287-04

## Effect of Shenqi Fuzheng Injection Combined with Sorafenib on Advanced Primary Liver Cancer and Its Effect on VEGF, TNF- $\alpha$ and IFN- $\gamma$ Levels in Patients\*

LIU Dong-mei<sup>1</sup>, ZHANG Jian<sup>1</sup>, ZHANG Bing-bing<sup>1</sup>, MA Yan-e<sup>2</sup>, LI Xiao-feng<sup>1Δ</sup>

(1 Department of Oncology, First Hospital of Yulin City, Yulin, Shaanxi, 719000, China;

2 Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Yan'an University, Yulin, Shaanxi, 719000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the clinical efficacy of shenqi fuzheng injection combined with sorafenib (SOR) on the advanced primary liver cancer (PLC) and effect on the vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\gamma$  levels. **Methods:** The subjects of this study were selected from 116 cases of patients with advanced PLC admitted in our hospital from March 2015 to March 2017. The 116 cases were evenly divided into two groups on the basis of random time table. The control group was given SOR molecular targeted therapy, while the observation group was administrated with shenqi fuzheng injection based on the control group. The clinical efficacy, changes of Karnofsky (KPS) score, serum TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  levels before and after treatment as well as the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** At three months after treatment, the clinical benefit rate and effective rate of observation group were 81.0% and 39.7%, which were significantly increased as compared with those of the control group (63.8% and 20.7%) ( $P<0.05$ ). The serum VEGF of the two groups decreased gradually with the prolongation of treatment time ( $P<0.01$ ), and the VEGF of the observation group after 1 and 3 months of treatment was lower than that of the control group at the same time ( $P<0.05$ ); The levels of serum TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in both groups increased gradually with the prolongation of treatment time ( $P<0.01$ ). Compared with the control group, the above indexes in the observation group were significantly higher after 1 and 3 months of treatment ( $P<0.01$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was 43.1%, which was much lower than 62.1% of the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Shenqi Fuzheng Injection combined with sorafenib has significant therapeutic effect on advanced primary liver cancer, which may be related to the significant improvement of serum VEGF, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  levels. Meanwhile, it has better attenuation effect and can be used as an ideal medication scheme for clinical treatment of advanced PLC.

**Key words:** Advanced primary liver cancer; Shenqi fuzheng injection; Sorafenib; Vascular endothelial growth factor; Tumor necrosis factor; Interferon- $\gamma$

\* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(20140517)

作者简介:刘东梅(1985-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:肿瘤内科临床方面,E-mail:yuanfeiyishi@sina.com,电话:15319770851

Δ 通讯作者:李小峰(1980-),女,本科,副主任医师,研究方向:肿瘤内科临床疾病治疗

(收稿日期:2019-05-28 接受日期:2019-06-23)

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)22-4287-04

## 前言

原发性肝癌(Primary liver cancer, PLC)属肿瘤内科常见病,外科手术是其首选治疗方法<sup>[1]</sup>。但 PLC 起病隐匿,早期缺乏典型临床表现,病情进展较快,多数患者确诊时已进入中晚期转移阶段,错过了手术治疗的最佳时机<sup>[2]</sup>。索拉非尼(Sorafenib, SOR)属靶向抗肿瘤药物,是目前临床治疗晚期 PLC 的一线药物<sup>[3]</sup>。但单一采用 SOR 治疗,毒副作用较大,患者耐受性较差,总体疗效并不理想。文献<sup>[4]</sup>报道恶性肿瘤患者采取中医药治疗可起到增效减毒与提高生活质量的效果。参芪扶正注射液属中成药,具有补益中气、扶正固本之功效,当前已广泛应用于中晚期癌症的辅助治疗<sup>[5]</sup>。

研究显示血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)能够诱导血管新生,促进肿瘤的复发及转移<sup>[6]</sup>。肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 作为多功能细胞因子和肝癌转移与侵袭密切相关,可用于评估预后。辅助性 T 细胞(简称 Th 细胞)主要包括 Th1 细胞和 Th2 细胞两大亚群,其中  $\gamma$ -干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )来自于 Th1 细胞,具有免疫调节作用,参与肿瘤的发生发展与转移<sup>[7]</sup>。本研究以我院 2015 年 3 月~2017 年 3 月收治的晚期 PLC 患者为研究对象,探讨晚期 PLC 应用参芪扶正注射液联合 SOR 治疗的临床效果及对患者 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平的影响,旨在为临床治疗晚期 PLC 提供客观依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

116 例晚期 PLC 患者入选标准:①符合《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》中制定的晚期 PLC 诊断标准<sup>[8]</sup>,并经临床表现及影像学检查、血清标记物检测、病理检查等确诊;②无肝动脉化疗栓塞术(TACE)与外科手术指征,预计生存期 $\geq 3$ 个月;③年龄 18~70 岁;④自愿受试,签署知情同意书;⑤肝功能 Child-Pugh 分级为 A、B 级;⑥健康状况一般,Karnofsky(KPS)评分 $>60$ 分;⑦依从性高,能接受定期随访,积极配合治疗方案;⑧无化疗药物和手术治疗史;⑨TNM 分期为 III、IV 期;⑩临床资料齐全。排除标准:①过敏体质或对本研究涉及药物过敏者;②合并精神疾病、肾功能不全、活动性结核病或严重感染性疾病、心功能不全、冠心病、高血压者;③伴有血液、心血管、呼吸、泌尿等系统严重原发性疾病者;④因未按规定用药等缘故,致使疗效无法判断者;⑤患有肝脓肿、继发性肝癌、肝硬化、肝良性肿瘤等疾病者;⑥合并第二原发肿瘤者;⑦哺乳或妊娠期妇女。本研究经我院医学伦理委员会审查同意。

采取随机数字表法均分为两组。观察组 58 例,男 37 例,女 21 例;年龄( $53.2 \pm 9.5$ )岁;合并腹水者 34 例,乙肝表面抗原(HBsAg)阳性者 38 例;Child-Pugh 分级:A 级 20 例,B 级 38 例;TNM 分期:III 期 31 例,IV 期 27 例;临床分型:弥漫型 8 例,结节型 20 例,巨块型 30 例。对照组 58 例,男 40 例,女 18 例;年龄( $52.4 \pm 9.7$ )岁;合并腹水者 31 例,HBsAg 阳性者 36 例;

Child-Pugh 分级:A 级 22 例,B 级 36 例;TNM 分期:III 期 28 例,IV 期 30 例;临床分型:弥漫型 7 例,结节型 18 例,巨块型 33 例。两组基线资料相比差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

对照组:采取索拉非尼(注册证号 H20130137,德国拜耳医药保健)行分子靶向治疗;具体为在空腹下以一杯温开水口服,0.4 g/次,2 次/d,以 2 周为 1 个疗程,连用 2 周后再停药 2 周,而后再进入下个疗程,共治疗 3 个疗程。观察组:在此基础上,加用参芪扶正注射液(国药准字 Z19990065,丽珠集团利民制药厂)[主要成分为黄芪、党参]辅助治疗;静脉滴注 250 mL,1 次/d,21d 为 1 个疗程,持续治疗 2 个疗程。

### 1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定标准 ①完全缓解(CR):可见靶病灶均消失,且未见新病灶,相关肿瘤标志物[如甲胎蛋白(AFP)等]含量恢复正常,此状态维持 $\geq 4$ 周;②部分缓解(PR):所有靶病灶最大径之和( $\sum \Phi_{max}$ )缩小幅度 $\geq 30\%$ ,且维持 $\geq 4$ 周;③稳定(SD): $\sum \Phi_{max}$ 减小幅度不及 PR,或增加幅度 $<20\%$ ;④进展(PD): $\sum \Phi_{max}$ 增大幅度 $\geq 20\%$ ,或有新病灶产生<sup>[9]</sup>。注:有效率= $\frac{CR+PR}{总例数} \times 100\%$ ,临床获益率= $\frac{CR+PR+SD}{总例数} \times 100\%$ 。

1.3.2 细胞因子水平测定 ①所有患者均于治疗前和治疗 1、3 个月后清晨空腹各抽取 3 mL/次肘静脉血,离心后取上清液,并置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存待测;②仪器选用多功能酶标仪(北京普天,PT-3502B),运用酶联免疫法检测 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平,试剂盒均购自上海劲马生物;③严格依照各配套说明书对以上指标进行测定。

1.3.3 不良反应情况 对每位患者总疗程内因用药而致的皮疹、困倦、胃肠不适等不良症状进行详细记录。

### 1.4 统计学分析

应用统计软件 SPSS20.0 处理数据,计数资料以[例(%)]表示,组间比较运用  $\chi^2$  检验,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 t 检验,多组数据比较采取单因素方差分析,以  $P<0.05$  说明差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组近期疗效的比较

治疗 3 个月后,观察组临床获益率与有效率分别为 81.0% (47/58)、39.7%(23/58),较对照组均明显上升 [63.8%(37/58)、20.7%(12/58), $P<0.05$ ],见表 1。

### 2.2 两组治疗前后血清 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 水平的比较

两组血清 VEGF 随治疗时间的延长而逐渐下降、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平亦均随治疗时间的延长而逐渐上升( $P<0.01$ ),且观察组治疗 1、3 个月后的 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平较对照组同期变化更明显( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组不良反应发生情况的比较

治疗期间,两组均无脱失病例。观察组出现 7 例皮疹,8 例困倦,11 例胃肠不适;对照组有 8 例皮疹,12 例困倦,15 例胃

表 1 两组近期疗效的比较(n=58)

Table 1 Comparison of the short-term efficacy between two groups(n=58)

Groups	CR	PR	SD	PD	Clinical benefit rate(%)	Effective rate (%)
Observation group	0	23	24	11	81.0	39.7
Control group	0	12	25	21	63.8	20.7
<i>P</i>					0.038 <sup>#</sup>	0.026 <sup>#</sup>

Note: <sup>#</sup>*P*<0.05.

表 2 两组治疗前后血清 VEGF、TNF-α、IFN-γ 水平的比较( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL, n=58)

Table 2 Comparison of the serum VEGF, TNF-α, IFN-γ levels between two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL, n=58)

Items	Groups	Before treatment	1months after treatment	3months after treatment	<i>P</i>
TNF-α	Observation group	3.34± 0.78	4.07± 1.06	5.13± 1.48	0.000*
	Control group	3.29± 0.81	3.69± 0.95	4.25± 1.36	0.000*
<i>P</i>		0.736	0.044 <sup>#</sup>	0.001	
IFN-γ	Observation group	15.37± 4.81	17.65± 5.13	20.16± 5.72	0.000*
	Control group	15.12± 4.64	15.73± 4.95	17.89± 5.43	0.009*
<i>P</i>		0.776	0.043	0.030	
VEGF	Observation group	262.89± 35.17	210.96± 29.05	163.26± 25.49	0.000*
	Control group	272.11± 30.22	175.37± 23.18	123.29± 20.15	0.000*
<i>P</i>		0.131	0.000*	0.000*	

Note: \**P*<0.01, <sup>#</sup>*P*<0.05.

肠不适。两组均未见严重不良反应 / 事件。观察组不良反应率为 43.1%(25/58) 与对照组的 62.1%(36/58) 比较明显降低(*P*=0.041)。

### 3 讨论

肝癌的发生发展与非酒精性脂肪肝、生活饮食因素(包括食入黄曲霉毒素、抽烟、饮酒等)、糖尿病、遗传因素、感染因素[如幽门螺旋杆菌(*HP*)、乙 / 丙型肝炎病毒(*HBV/HCV*)等]及肥胖等多重因素密切相关<sup>[11]</sup>。现代医学认为肝癌的发病机制较为复杂,其病理生理过程可能与新生血管增生异常、细胞信号传导通路、多种基因突变等重要环节有关<sup>[12]</sup>。文献<sup>[13]</sup>表明对无禁忌证的晚期 PLC 患者来说采取系统治疗(即全身治疗)较支持对症治疗更有益。

SOR 属一种口服的多激酶抑制剂,为 PLC 分子靶向治疗的首选药物。Gramenzi 等<sup>[14]</sup>报道显示中晚期肝癌患者采用 SOR 治疗能获得和接受经肝动脉放疗(TARE)治疗相近的生存率。SOR 用于抗肿瘤的药理机制主要包括:①抑制肿瘤细胞(TC)增殖:通过抑制 Raf/MEK/ERK 信号通路中丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶(Akt)活性,据此可阻断信号传导通路,从而对 TC 增生产生直接抑制作用,并可加速 TC 凋亡;②抗肿瘤血管生成:还可通过抑制血小板衍生生长因子(PDGF)与血管内皮生长因子(VEGF)受体等表达,使肿瘤新生血管生成受阻,进而可使 TC 的营养供应被切断,从而间接起到抑制肿瘤生长的作用。一项系统评价<sup>[15]</sup>指出 SOR 能有效延长晚期 PLC 患者的总生存期(OS)与疾病进展时间(TTP)、降低死亡率和疾病进展率,但同时

会增加患者皮疹、手足综合征、腹泻等毒副反应发生率。另外, Federico 等<sup>[16]</sup>研究显示晚期肝癌患者可大剂量口服 SOR 治疗,且只要未出现严重不良事件(AEs)的情况下,应尽可能坚持服药、长期治疗,才能取得预期疗效。由此可见, SOR 用于治疗晚期 PLC 具有一定有效性与安全性。

中医药对癌症患者因接受常规西医治疗而产生的毒性具有明显的减毒作用,并可进一步缓解患者癌症相关症状、延长生存期、提高生活质量,是目前临床治疗晚期 PLC 重要的辅助手段<sup>[17,18]</sup>。参芪扶正注射液为纯中药制剂,由黄芪、党参两味药经现代制药技术提取精制而成,二者均为补中益气、扶正祛邪之要药,药理研究报告黄芪可促进巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬及杀菌功能,从而增强机体免疫功能,且可起到强心、保肝、降血压等作用<sup>[19]</sup>。党参则有抗缺氧、降压、抗癌等药理作用<sup>[20]</sup>。曹辉等<sup>[21]</sup>报道指出中晚期消化系统肿瘤(如胰腺癌、肝癌、胃癌等)在化疗时采用参芪扶正注射液治疗可起到减轻患者胃肠道反应、减少骨髓抑制、镇痛及改善生活质量等作用。廖巧等<sup>[22]</sup>研究也显示对于手术无法切除的肝癌患者在 TACE 基础上加用参芪扶正注射液治疗能改善其近期生存率,减少 AEs。一项 Meta 分析<sup>[23]</sup>表明中晚期肝癌患者采取参芪扶正注射液治疗是安全、有效的,且患者依从性较高。牛丽娟等<sup>[24]</sup>研究已将参芪扶正注射液联合 SOR 的用药方案应用于晚期肾癌的临床治疗,并已取得较高疗效。

本研究中,与采取 SOR 治疗的对照组(63.8%、20.7%)相比,在此基础上加用参芪扶正注射液治疗的观察组经 3 个月治疗临床获益率和有效率均明显升高,分别为 81.0%、39.7%。这

与 Nejatian M 等<sup>[25]</sup>报道结果一致,提示参芪扶正注射液联合 SOR 治疗晚期 PLC 更能有效减小瘤体尺寸、控制肿瘤进展,显著提高治疗效果。加用参芪扶正注射液治疗增效的原因可能与参芪扶正注射液中党参能够诱导肿瘤细胞凋亡,抗肿瘤血管生成、抗转移、抗肿瘤多药耐药性等多种抗癌作用有关<sup>[26]</sup>。此外,本研究结果显示与对照组的不良反应发生率(62.1%)比较,观察组不良反应发生率明显下降,仅为 43.1%,且两组均未见严重不良反应/事件,提示参芪扶正注射液 +SOR 联合治疗晚期 PLC 具有减毒效果,患者耐受性较好,且更易被患者所接受,与有关研究<sup>[27,28]</sup>结果相似。究其原因可能与参芪扶正注射液中黄芪有一定保肝作用,加上党参能够稳定细胞膜、清除自由基,从而促进肝脏对药物、毒物的代谢、减少肝毒性损伤等有关。

肿瘤的生长、侵袭性和血管再生有良好关系,VEGF 作为一种促血管生成因子,在肿瘤生长发育中有决定性作用。VEGF 具有促分裂趋化、增加血管通透性、刺激内皮细胞增殖及迁移,抑制内皮细胞凋亡等多种作用,为肿瘤的生长、浸润及转移提供有利条件,其高度表达可增强恶性肿瘤的生物学行为。已有研究报道<sup>[29]</sup>,VEGF 在机体多种恶性肿瘤中的表达呈上升趋势。TNF- $\alpha$  是一种多功能细胞因子,对肝癌的发生发展具有抑制作用,主要由单核细胞(MC)与巨噬细胞(MAC)等产生。正常生理状态下,TNF- $\alpha$  在体内的含量是很少量的,当机体处于肿瘤等病理状态下,TNF- $\alpha$  会持续释放。IFN- $\gamma$  为高效抗肿瘤活性物质,具有广泛的免疫调节作用,是由 T 淋巴细胞被有丝分裂原刺激而分泌产生。IFN- $\gamma$  是机体免疫系统中杀灭癌细胞的重要因子,但恶性肿瘤患者体内 IFN- $\gamma$  水平却是持续下降的,从而无法有效抗击肿瘤。本研究中,与对照组同期对比,观察组治疗 1、3 个月后血清 VEGF 水平明显下降,TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平则显著升高,说明参芪扶正注射液联合 SOR 的治疗方案更能有效控制晚期 PLC 患者的肿瘤进展,并可提高晚期 PLC 患者机体的免疫功能,从而更有效的减轻瘤负荷。参芪扶正注射液中黄芪联合党参可明显增强网状内皮系统功能,从而提高机体对疾病的抵抗能力,起到扶正祛邪的治疗目的<sup>[30]</sup>。可见参芪扶正注射液抗肿瘤的关键增效机制之一是通过增强机体免疫功能实现的。

综上所述,参芪扶正注射液联合索拉非尼治疗晚期原发性肝癌的疗效显著,可能与其显著改善血清中 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平有关,同时其减毒效果较佳,可作为晚期原发性肝癌临床治疗的一种较为理想的用药方案。

#### 参考文献(References)

- [1] Kim YK, Kim JA, Ryu SH, et al. Synchronous Primary Leiomyosarcoma in the Thoracic Vertebra and the Liver[J]. Korean J Gastroenterol, 2019, 74(1): 57-62
- [2] Petrick JL, McGlynn KA. The changing epidemiology of primary liver cancer[J]. Curr Epidemiol Rep, 2019, 6(2): 104-111
- [3] Alessandrino F, Qin L, Cruz G, et al. 5-Fluorouracil induced liver toxicity in patients with colorectal cancer: role of computed tomography texture analysis as a potential biomarker [J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(9): 3099-3106
- [4] Chagas AL, Felga GEG, Diniz MA, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a Brazilian multicenter study: clinical profile and prognostic factors of survival [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(9): 1148-1156
- [5] Radwan HA, Hamed EH, Saleh OM. Significance of Serum Adiponectin and Insulin Resistance Levels in Diagnosis of Egyptian Patients with Chronic Liver Disease and HCC [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(6): 1833-1839
- [6] Godin C, Bodeau S, Saidak Z, et al. Early decrease in serum amphiregulin or vascular endothelial growth factor levels predicts sorafenib efficacy in hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Rep, 2019, 41(3): 2041-2050
- [7] Hsu BE, Tabariès S, Johnson RM, et al. Immature Low-Density Neutrophils Exhibit Metabolic Flexibility that Facilitates Breast Cancer Liver Metastasis[J]. Cell Rep, 2019, 27(13): 3902-3915
- [8] Ghiasloo M, Kahya H, Van Langenhove S, et al. Effect of treatment sequence on survival in stage IV rectal cancer with synchronous and potentially resectable liver metastases[J]. J Surg Oncol, 2019, 120(3): 415-422
- [9] Kawagoe S, Nakano M, Uchino K, et al. Analysis of Response Evaluation Criteria in Solid Tumors reduction ratio of primary chemotherapy in unresectable advanced or recurrent colorectal cancer [J]. Mol Clin Oncol, 2019, 11(3): 243-251
- [10] Tandon P, Reddy K R, O'Leary J G, et al. A Karnofsky performance status-based score predicts death after hospital discharge in patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2017, 65(1): 217-224
- [11] Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis [J]. Annu Rev Med, 2016, 67: 103-117
- [12] Singh AK, Weber C, Varshney A, et al. Characterization of liver specific promoters in a foamy viral vector pMD09 [J]. Acta Virol, 2019, 63(2): 162-168
- [13] Troschel AS, Miks A, Troschel FM, et al. Chronic liver disease promotes lesions of the colorectal adenoma-carcinoma sequence, independent of liver cirrhosis [J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(5): 662-672
- [14] Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C, et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis[J]. Liver Int, 2015, 35(3): 1036-1047
- [15] Tripathy S, Tripathi M, Parida GK, et al. Primary Cardiac Angiosarcoma with Extensive Visceral Metastases: Utility of <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Response Assessment to Sorafenib [J]. Indian J Nucl Med, 2019, 34(3): 241-243
- [16] Federico A, Orditura M, Cotticelli G, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A or B cirrhosis[J]. Oncol Lett, 2015, 9(4): 1628-1632
- [17] Niinivirta M, Enblad G, Lindskog C, et al. Tumoral Pyruvate Kinase L/R as a Predictive Marker for the Treatment of Renal Cancer Patients with Sunitinib and Sorafenib[J]. J Cancer, 2019, 10(14): 3224-3231
- [18] 宋慧娟, 乔飞, 邵铭. 中医药治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(01): 174-177
- [19] 韩鲁军, 张红欣, 许会军, 等. 奥沙利铂联合参芪扶正注射液对原发性肝癌患者 AFP 与 GP73 水平的影响及临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(22): 4289-4291+4366

- lymphoma[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(12): 1440-1443
- [18] Bozukluhan K, Merhan O, Ogun M, et al. Investigation of haptoglobin, serum amyloid A, and some biochemical parameters in calves with omphalitis[J]. *Vet World*, 2018, 11(8): 1055-1058
- [19] Mittelman NS, Stefanovski D, Johnson AL. Utility of C-reactive protein and serum amyloid A in the diagnosis of equine protozoal myeloencephalitis[J]. *J Vet Intern Med*, 2018, 32(5): 1726-1730
- [20] Braun J, Deodhar A, Landewé R, et al. Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies [J]. *RMD Open*, 2018, 4(2): e000749
- [21] Suyasa IK, Lestari AAW, Setiawan IGNY, et al. Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein And Interleukin-6 Plasma As Risk Factors For Symptomatic Lumbar Osteoarthritis In Postmenopausal Women[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(11): 2107-2110
- [22] Tamura T, Naito M, Maruyama K, et al. The association between self-rated health and high-sensitivity C-reactive protein level: a cross-sectional and 5-year longitudinal study[J]. *BMC Public Health*, 2018, 18(1): 1380
- [23] Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, et al. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2017, 17(6): 593-601
- [24] 于珊玲,刘菲菲,徐淑凤,等.重症慢性阻塞性肺病急性发作期患者血清 PCT, hs-CRP 及 D-D 的表达及意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2017,17(18): 3557-3560
- [25] 李俊,翁育清,曾利恒.经鼻持续气道正压通气治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 水平的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(4): 293-294
- [26] 李文武,欧阳艳红.盐酸氨溴索辅助治疗对 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者炎症因子与肺功能的影响 [J]. *海南医学*, 2017, 28(23): 3910-3912
- [27] 孙万里,史红霞,卢光临,等.血清淀粉样蛋白 A、降钙素原在慢性阻塞性肺疾病患者中的水平及临床意义[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(7): 14-15
- [28] 折哲,李凤森,赵志翔,等.复方佛耳草合剂对 AECOPD 患者外周血炎症因子及单核细胞 Toll 样受体表达影响的随机、双盲、安慰剂对照研究[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(6): 38-41
- [29] 吴明景. COPD 患者血清炎症因子水平及其与 COPD 加重期的相关性[J]. *安徽医学*, 2016, 37(7): 852-854
- [30] 段玉香,范晔,杨海峰,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺部真菌感染对血清炎症因子的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(4): 754-757

## (上接第 4290 页)

- [20] 杨婉婷,侯恩存. 参芪扶正注射液联合经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌效果与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(19): 110-113
- [21] 曹辉,许钟,张玲玲,等. 参芪扶正注射液辅助 TACE 治疗原发性肝癌的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(27): 3804-3808
- [22] 廖巧,邢蓉. 参芪扶正注射液的药理作用和临床应用研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(24): 3455-3456
- [23] 任芳,王茂云,陈格格,等. 参芪扶正注射液联合全身化疗减轻肿瘤化疗不良反应的临床观察 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2018, 30(4): 251-254
- [24] 牛丽娟,李涛,关丽云. 斑蝥酸钠维生素 B<sub>6</sub> 联合参芪扶正注射液对晚期恶性肿瘤患者生活质量的影响[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2015, 22(2): 236-238
- [25] Nejatian M, Jonaidi-Jafari N, Abbaszadeh S, et al. Using the mixture design approach to predict the rheological properties of low-calorie dairy desserts containing gum tragacanth exuded by three Iranian *Astragalus* species[J]. *Food Sci Biotechnol*, 2018, 28(2): 405-412
- [26] 刘志勇,周建伟,潘龙赐,等. 参芪扶正注射液联合甲地孕酮改善晚期恶性肿瘤患者癌因性疲乏的临床研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(3): 216-219
- [27] Faranda T, Grossi I, Manganelli M, et al. Differential expression profiling of long non-coding RNA GASS and miR-126-3p in human cancer cells in response to sorafenib[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9118
- [28] Harrison JG, Forister ML, Mcknight SR, et al. Rarity does not limit genetic variation or preclude subpopulation structure in the geographically restricted desert forb *Astragalus lentiginosus* var. *piscinensis*[J]. *Am J Bot*, 2019, 106(2): 260-269
- [29] Taira K, Nadatani Y, Hirano S, et al. Large Skin Ulcer and Delayed Wound Healing around a Colostomy in a Patient with Metastatic Colorectal Cancer Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Inhibitor Therapy[J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12(2): 370-375
- [30] 宋广福,陈丽娜,许玉凤,等. 参芪扶正注射液对免疫低下小鼠的免疫调节作用及其机制研究[J]. *中医药导报*, 2017, 23(20): 17-20