

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.036

康莱特注射液联合信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗肝癌患者的效果 及对肝功能、生存质量的影响*

方 祯 卜文静 李伟良 王 霞 许尤琪[△]

(南京中医药大学第二附属医院肿瘤科 江苏 南京 210017)

摘要 目的: 探究康莱特注射液联合信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗肝癌患者的效果及对肝功能、生存质量的影响。**方法:** 筛选 2021.2 至 2024.2 入院诊治的肝癌患者共 90 例,分为对照组(信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗)和观察组(康莱特注射液联合信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗),各 45 例。对比两组相关指标。**结果:** 观察组治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组 TBil、DBil、AST、ALT 指标水平均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组 CD4⁺、NK 指标水平升高,CD8⁺ 指标水平降低,观察组较对照组比较有差异($P < 0.05$)。治疗后观察组 CEA、AFP、CA199 指标水平均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组 KPS 评分高于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 康莱特注射液联合信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗肝癌患者可提高治疗总有效率,改善肝功能,提升免疫功能,降低肿瘤标志物水平,提高生活质量。

关键词: 康莱特注射液;信迪利单抗;贝伐珠单抗;肝癌;肝功能

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)23-4532-03

Effect of Conlaite Injection Combined with Sindilizumab and Bevacizumab in the Treatment of Patients with Liver Cancer and Its Influence on Liver Function and Quality of Life*

FANG Zhen, BU Wen-jing, LI Wei-liang, WANG Xia, XU You-qi[△]

(Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210017, China)

ABSTRACT Objective: To explore the efficacy of Kanglaite injection combined with Sindilizumab and bevacizumab in the treatment of liver cancer patients and the influence on liver function and quality of life. **Methods:** A total of 90 patients with liver cancer who were hospitalized from 2021.2 to 2024.2 were selected and divided into control group (sintilimab+bevacizumab treatment) and observation group (Conlett injection combined sintilimab+bevacizumab treatment), 45 cases in each group. Compare the two groups of relevant indicators. **Results:** The total effective rate of observation group was higher than that of control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TBil, DBil, AST and AST in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, two groups of CD4⁺ and NK index levels, CD8⁺ index levels, there are differences between the observation group than the control group comparison ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA, AFP and CA199 in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the KPS score of observation group was higher than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Kanglaite injection combined with sindillizumab and bevacizumab in the treatment of liver cancer patients can increase the total response rate, improve liver function, enhance immune function, reduce the level of tumor markers, and improve the quality of life.

Key words: Kanglaite injection; Sindilimab; Bevacizumab; Liver cancer; Liver function

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

Article ID:1673-6273(2024)23-4532-03

前言

近年来,肝癌的治疗虽有进步,但晚期肝癌患者的生存状况仍不容乐观^[1,2]。当前肝癌综合治疗为手术切除、肝移植、放疗及免疫治疗等。其中信迪利单抗可以阻断 PD-1 受体,从而达到增强抗肿瘤免疫的效应^[3];贝伐珠单抗能够抑制肿瘤新生血

管形成,从而减少肿瘤供血和生长^[4]。康莱特注射液作为一种具有抗肿瘤和调节免疫的中药制剂,已用于多种恶性肿瘤的辅助治疗,通过联合其他药物可提高疗效减少不良反应^[5]。然而,目前关于康莱特注射液联合信迪利单抗和贝伐珠单抗治疗肝癌的报道较少。本研究旨在探索这一联合治疗方案对肝癌患者的疗效及其对肝功能、生存质量的影响,为肝癌综合治疗提

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(ZD20211031);南京中医药大学第二附属医院院级名老中医专家学术经验传承项目

(省二中教育[2023]1号);南京中医药大学第二附属医院院内科科研基金(SEZ202112)

作者简介:方祯(1989-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:中医肿瘤内科,E-mail: fz159963@163.com

△ 通讯作者:许尤琪(1960-),男,硕士研究生,主任医师,研究方向:中西医结合肿瘤学诊治,E-mail: xuyouqi1960@126.com

(收稿日期:2024-06-12 接受日期:2024-07-10)

供新思路 and 依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021.2 月至 2024.2 入院诊治的肝癌患者 90 例,分为对照组和观察组,各 45 例。经医学伦理委员会审核批准。对照组平均年龄(57.72±4.32)岁;男 21 例,女 24 例;平均病灶直径(8.42±1.31)cm;Child-puugh 分级:9 例 A 级、33 例 B 级、3 例 C 级;CNLC 肝癌分期:16 例 II B 期、29 例 IIIA 期。观察组平均年龄(58.13±4.46)岁;男 23 例,女 22 例;平均病灶直径(8.53±1.28)cm;Child-puugh 分级:8 例 A 级、35 例 B 级、2 例 C 级;CNLC 肝癌分期:17 例 II B 期、28 例 IIIA 期。两组患者基础资料对比($P>0.05$)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合原发肝癌诊断标准^[6]和中医病证诊断标准^[7],患者经由病理检查确诊为肝癌;病情稳定能够配合完成治疗过程;患者意识清醒,愿意参与研究并签署知情同意书。

排除标准:肝功能严重受损无法耐受研究药物者;存在其他恶性肿瘤者;对研究药物过敏者;存在严重感染性疾病者;存在肾脏、心脏以及脑部疾病者;精神异常者。

1.3 方法

对照组采用信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗。贝伐珠单抗 [Roche Pharma (Switzerland)Ltd.;S20120069;400 mg (16 mL)/瓶]静脉输注,给药剂量 15 mg/kg,每 3 周给一次。首次静脉输注时间需持续 90 分钟。若首次输注耐受良好则第二次缩短至 60 分钟,若 60 分钟输注也耐受良好,那么后续所有输注可用 30 分钟完成。治疗持续至病情进展或不耐受。信迪利单抗[信达生物制药;S20180016;10 mL:100 mg]静脉输注,静脉输注剂量

200 mg,每 3 周给一次。静脉输注时间与贝伐珠单抗保持一致。观察组采用康莱特注射液联合信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗。康莱特注射液(浙江康莱特药业;Z10970091;100 mL:10 g)静脉滴注,200 mL/次,1 次/日,14 天为 1 疗程,间隔 5-7 天后进行下一疗程。连续治疗 3 个疗程。

1.4 观察指标

治疗效果^[8]:完全缓解:肿瘤完全消失,症状显著改善;部分缓解:瘤体缩小 $\geq 50\%$,症状有所好转;疾病稳定:25% \leq 瘤体缩小 $<50\%$,症状未明显改善;疾病进展:瘤体增加 $>25\%$ 或出现新病灶,总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总数 $\times 100\%$ 。抽取患者治疗前后清晨静脉血 5 mL,4000 r/min 离心 10 min,检测患者肝功能(TBil、DBil、AST、ALT)、免疫功能(CD4⁺、CD8⁺、NK)以及肿瘤标志物(CEA、AFP、CA199)水平。患者治疗前后的生活质量评估采用 KPS 评分^[9], >70 分生活能够自理,非依赖级别;50~70 分生活半自理,半依赖级别; <50 分生活需要他人协助,依赖级别。KPS 评分越高生活质量越好。

1.5 统计学方法

采取 SPSS 26.0,计数资料 χ^2 检验;计量资料 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对比临床治疗效果

观察组疗效与对照组比较有差异 [86.67%(39/45)vs 68.89%(31/45)]($P<0.05$)。

2.2 对比两组肝功能

治疗后观察组 TBil、DBil、AST、ALT 指标水平均低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 对比两组肝功能($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of liver function between the two groups($\bar{x}\pm s$)

| Groups | n | TBil($\mu\text{mol/L}$) | | | | DBil($\mu\text{mol/L}$) | | | |
|-------------------|----|---------------------------|----------------|--------|--------|---------------------------|----------------|--------|--------|
| | | Pre-treatment | Post-treatment | t | P | Pre-treatment | Post-treatment | t | P |
| Observation group | 45 | 47.27±4.57 | 29.47±2.73* | 22.431 | <0.001 | 11.64±1.20 | 7.84±0.76* | 17.946 | <0.001 |
| Control group | 45 | 46.85±4.31 | 34.52±3.65 | 14.645 | <0.001 | 11.38±1.16 | 8.75±0.68 | 13.121 | <0.001 |

续表 1

Continuation of table 1

| Groups | n | AST(U/L) | | | | ALT(U/L) | | | |
|-------------------|----|---------------|----------------|--------|--------|---------------|----------------|--------|--------|
| | | Pre-treatment | Post-treatment | t | P | Pre-treatment | Post-treatment | t | P |
| Observation group | 45 | 83.64±6.49 | 43.47±3.56* | 36.403 | <0.001 | 115.37±8.86 | 57.74±3.96* | 39.836 | <0.001 |
| Control group | 45 | 84.17±5.62 | 51.28±4.86 | 29.695 | <0.001 | 114.72±9.67 | 65.65±4.58 | 30.764 | <0.001 |

Note: * Compared with the control group, $P<0.05$, same below.

2.3 对比两组免疫功能

治疗后两组 CD4⁺、NK 水平升高,CD8⁺水平降低,观察组较对照组有差异($P<0.05$)。

2.4 对比两组肿瘤标志物水平

治疗后观察组 CEA、AFP、CA199 指标水平均低于对照组

($P<0.05$)。见表 3。

2.5 对比两组生存质量

治疗后观察组 KPS 评分高于对照组($P<0.05$),如表 4 所示。

3 讨论

表 2 对比两组免疫功能($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of immune function between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| Groups | n | CD4 ⁺ (%) | | | | CD8 ⁺ (%) | | | | NK | | | |
|-------------------|----|----------------------|----------------|--------|--------|----------------------|----------------|--------|--------|---------------|----------------|--------|--------|
| | | Pre-treatment | Post-treatment | t | P | Pre-treatment | Post-treatment | t | P | Pre-treatment | Post-treatment | t | P |
| Observation group | 45 | 31.54±4.93 | 46.77±2.58* | 18.361 | <0.001 | 35.63±3.87 | 25.95±2.63* | 13.878 | <0.001 | 12.87±1.64 | 16.87±1.43* | 12.332 | <0.001 |
| Control group | 45 | 31.49±4.89 | 40.83±2.46 | 11.446 | <0.001 | 35.56±4.12 | 30.82±1.96 | 6.829 | <0.001 | 12.79±1.48 | 14.76±1.37 | 6.553 | <0.001 |

表 3 对比两组肿瘤标志物水平($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of tumor marker levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| Groups | Number of cases | CEA(g/mL) | | | | AFP(g/L) | | | | CA199(U/mL) | | | |
|-------------------|-----------------|---------------|----------------|--------|--------|---------------|----------------|--------|--------|---------------|----------------|--------|--------|
| | | Pre-treatment | Post-treatment | t | P | Pre-treatment | Post-treatment | t | P | Pre-treatment | Post-treatment | t | P |
| Observation group | 45 | 20.18±1.63 | 11.65±2.53* | 19.013 | <0.001 | 355.31±27.26 | 225.86±13.86* | 28.396 | <0.001 | 243.53±26.67 | 174.72±12.76* | 15.613 | <0.001 |
| Control group | 45 | 19.82±1.38 | 13.74±2.64 | 13.691 | <0.001 | 354.87±31.63 | 262.73±15.64 | 17.517 | <0.001 | 244.62±25.61 | 211.63±13.57 | 7.636 | <0.001 |

表 4 对比两组生存质量($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of quality of life between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| Groups | n | Pre-treatment | Post-treatment | t | P |
|-------------------|----|---------------|----------------|--------|--------|
| Observation group | 45 | 56.82±4.83 | 76.43±5.38* | 18.195 | <0.001 |
| Control group | 45 | 57.15±5.21 | 70.75±4.39 | 13.391 | <0.001 |

肝癌是一种起源于肝脏的恶性肿瘤,原发性肝癌主要由肝细胞或肝内胆管细胞恶性转变而来,若不及时治疗,将迅速恶化并危及患者生命^[1]。本研究发现,采用康莱特注射液的观察组相较于对照组治疗总有效率显著提高($P<0.05$)。康莱特注射液主要成分为薏苡仁中提取的天然抗肿瘤活性物质,能有效抑制肝癌细胞复制,对抗肝癌生长和扩散,减缓疾病进展;同时,其镇痛作用能够提升患者的治疗耐受性和依从性,从而提高治疗效率^[10]。此外,药物联合治疗展现出增效作用,治疗后观察组 TBil、DBil、AST、ALT 指标水平均低于对照组($P<0.05$)。薏苡仁油中的抗氧化物质和天然抗癌成分,如黄酮类化合物、皂苷及维生素 E 等,能抑制癌细胞生长,减轻肿瘤对肝脏的损害,恢复肝功能;其脂肪酸成分还能改善脂质代谢紊乱,减轻肝脏代谢负担,促进肝功能恢复^[11,12]。

肝癌患者易受疾病及治疗影响,易并发感染,增强免疫功能对预防并发症、降低感染风险及抑制癌细胞生长扩散至关重要。本研究发现,观察组治疗后肝功能、免疫功能均优于对照组($P<0.05$)。薏苡仁油中含有丰富的营养物质,具有一定的药理活性,能够直接或间接调节身体代谢改善免疫功能^[13]。结果显示,治疗后观察组肿瘤标志物水平低于对照组($P<0.05$),表明薏苡仁油能调节免疫系统,提高机体识别和攻击肿瘤细胞的能力,降低肿瘤标志物水平。此外,薏苡仁油还能调节血脂,抗炎抗氧化,减轻肝脏负担,缓解炎症反应和氧化应激状态,促进肝

功能恢复,间接影响肿瘤标志物水平。治疗后,观察组 KPS 评分高于对照组($P<0.05$),表明薏苡仁油有助于控制疾病进展,提高患者生活质量。薏苡仁油作为中成药,副作用少且轻微,有助于患者保持良好身体和精神状态,提升患者生活质量。

综上,康莱特注射液联合信迪利单抗+贝伐珠单抗治疗肝癌,可提高临床治疗有效率,改善肝功能,提升免疫功能,降低肿瘤标志物水平,提高患者生活质量。

参考文献(References)

- [1] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [2] Shen Y, Wang X, Lu J, et al. Reduction of Liver Metastasis Stiffness Improves Response to Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer [J]. Cancer Cell, 2020, 37(6): 800-817.e7.
- [3] 杨建奇,曹文森,吴银霞,等.卡瑞利珠单抗或信迪利单抗联合仑伐替尼治疗肝癌的效果及对肿瘤标志物的影响[J].肝脏, 2022, 27(10): 1080-1083.
- [4] 王韡,程晋坤,杨政道.伊立替康联合卡培他滨和贝伐珠单抗治疗结肠癌伴肝转移患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志, 2024, 40(18): 2660-2664.
- [5] Cao L, Long L, Hu C. Efficacy of Paclitaxel Combined with Kanglaite Injection in Treatment of Bone Metastases of Lung Cancer [J]. Iran J Public Health, 2019, 48(8): 1445-1451.

龄升高、结石数目多发、重度 HG 均为 >1 cm 输尿管结石患者 ESWL 治疗失败的独立危险因素。分析其原因:年龄越大的患者输尿管收缩功能越弱,结石排出受阻,从而影响结石排除率^[7]。ESWL 术中对上/中段结石定位过程中的干扰因素较多,碎石效果不理想^[8,9]。多发结石会影响尿液流体力学特性,导致排石难度进一步增加,成功率降低。重度 HG 会严重损伤患者肾功能导致输尿管蠕动活动强度降低,导致排石困难,ESWL 成功率降低。

本研究结果显示,MSD、PUD、UWT、MCD、MATD、MITD 均升高为影响 >1 cm 输尿管结石患者 ESWL 治疗失败的独立危险因素。究其原因:MSD 越大,提示结石密度越大,ESWL 碎石难度越大,并且密度越均匀结石被击碎的难度更大^[10]。PUD、UWT 水平升高表示结石嵌顿越严重,结石排出越困难。MCD、MATD 升高表明结石直径越大,其被击碎后结石碎片也更大,结石碎片排出更加困难,从而导致 ESWL 成功率降低^[11]。MITD 越大,结石与输尿管周围的延展空间越小,击碎后的结石更难分散排除,从而降低 ESWL 成功率^[12,13]。

本研究基于多因素 Logistic 回归分析结果,构建了 >1 cm 输尿管结石患者 ESWL 治疗失败的列线图预测模型,绘制 ROC 曲线显示,该模型预测 >1 cm 输尿管结石患者 ESWL 治疗失败的 AUC 为 0.894,该模型的预测曲线与理想曲线贴合度良好,表明该模型对 >1 cm 输尿管结石患者 ESWL 治疗失败具有较好的预测价值。

综上所述,年龄、结石位置、结石数目、MSD、PUD、HG、UWT、MCD、MATD、MITD 均为 >1 cm 输尿管结石患者 ESWL 治疗失败的影响因素,基于上述影响因素构建的列线图预测模型对 >1 cm 输尿管结石患者 ESWL 治疗失败具有较好的预测效能。

参考文献(References)

[1] Nakamae Y, Deguchi R, Nemoto M, et al. AI prediction of extracorporeal shock wave lithotripsy outcomes for ureteral stones by

machine learning-based analysis with a variety of stone and patient characteristics[J]. *Urolithiasis*, 2023, 52(1): 9.

[2] Ali Ć J, Helji Ć J, Hadziosmanovi Ć O, et al. The Efficiency of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) in the Treatment of Distal Ureteral Stones: An Unjustly Forgotten Option? [J]. *Cureus*, 2022, 14(9): e28671.

[3] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 [M]. 人民卫生出版社, 2007.

[4] Gong Z, Li Y, Zhang H, et al. Prospective comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopy in distal ureteral stones[J]. *Urolithiasis*, 2023, 51(1): 86.

[5] 夏天, 郝林, 蒋博, 等. 预测输尿管结石 ESWL 清石率列线图的建立与内部验证[J]. *徐州医学院学报*, 2021, 41(7): 515-521.

[6] Kailavasan M, Berridge C, Yuan Y, et al. A systematic review of nomograms used in urolithiasis practice to predict clinical outcomes in paediatric patients[J]. *J Pediatr Urol*, 2022, 18(4): 448-462.

[7] 徐慧新, 宋日进. 预测 1cm 输尿管结石体外冲击波治疗失败的临床因素分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(1): 29-32.

[8] 刘磊, 王阳, 胡跃世, 等. 早期体外冲击波碎石术治疗输尿管结石的疗效及影响因素分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(5): 581-584.

[9] Wagenius M, Oddason K, Utter M, et al. Factors influencing stone-free rate of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL); a cohort study[J]. *Scand J Urol*, 2022, 56(3): 237-243.

[10] 林飞鹤, 谢春发, 高海亮, 等. 体外冲击波碎石治疗输尿管结石 1280 例临床分析[J]. *中国基层医药*, 2017, 24(10): 1540-1542.

[11] 冯才鑫, 邱晓拂, 廖俊发, 等. 输尿管结石体外冲击波碎石疗效的影响因素[J]. *现代临床医学*, 2021, 47(6): 441-444.

[12] 郭吉军, 熊大波. 影响输尿管结石患者体外冲击波碎石术疗效的因素分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(20): 50-53.

[13] 席启林. 体外冲击波碎石术的操作技巧 [J]. *临床外科杂志*, 2022, 30(2): 115-117.

(上接第 4534 页)

[6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(2): 143-168.

[7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 114-116.

[8] 鲍云华, 李俊杰. 介绍新的实体瘤治疗反应评价标准(RECIST)[J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(1): 77-78.

[9] 陈坚, 缪亦锋. 脑膜瘤患者生存质量量表的研究[J]. *中国康复*, 2001, 16(4): 198-200.

[10] Liu ZP, Song QY, Chu CL, et al. Efficacy of Kanglaite against

radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer, a phase II trial[J]. *Cancer Radiother*, 2022, 26(4): 585-593.

[11] Liu H, Li L, Zou J, et al. Coix seed oil ameliorates cancer cachexia by counteracting muscle loss and fat lipolysis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 267.

[12] 李洁. 康莱特注射液联合开腹肝切除术治疗肝癌的临床价值[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(21): 128-130.

[13] 李肖芸, 时磊, 程艳会. 康莱特注射液配合化疗对肝癌的疗效及免疫系统的影响研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019(A02): 2100-2101.