

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.025

康莱特注射液配合化疗对肝癌的治疗效果及免疫细胞活性的影响*

李颖^{1△} 赵兴敏¹ 徐洪亮¹ 李军¹ 孙辉²

(1 山东省莱芜市人民医院 山东 莱芜 271199; 2 哈尔滨医科大学 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要 目的:观察康莱特注射液联合化疗对肝癌患者的临床疗效及其对患者自身免疫细胞活性的影响。**方法:**收集 150 例确诊为肝癌的患者,随机平均分为对照组与治疗组。其中对照组患者采用西医方案进行化疗,治疗组在对照组的基础上给予康莱特注射液配合治疗,连续治疗 2 个月后,观察两组患者治疗前后的近期疗效、体重变化、生活质量改善、化疗毒性反应、患者治疗 1、3、5 年后的生存率及对免疫细胞活性的影响。**结果:**对照组与治疗组近期总有效率分别为 44%、68%,治疗组显著高于对照组;对照组与治疗组患者生活质量改善率分别为 33.3%、66.7%,治疗组显著高于对照组;治疗前后对照组与治疗组的体质量变化好转率分别为 21.3%、24%,差异不显著;对照组患者治疗 1、3、5 年后的生存率明显低于治疗组;治疗组患者在治疗后,免疫力明显提升,两组患者治疗后各免疫学指标相比差异显著;对照组化疗毒性反应明显高于治疗组。**结论:**采用康莱特注射液联合化疗可以明显提高肝癌患者的治疗效果与免疫细胞的活性,有效缓解患者的临床症状,提高生活质量,明显降低化疗药物的不良反应。

关键词:康莱特注射液;肝癌;临床疗效;免疫细胞活性

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)11-2103-04

Clinical efficacy and Influence of Kanglaite Combined with Chemotherapy on the Activity of Immune Cells in Patients with Liver Cancer*

LI Ying^{1,△}, ZHAO Xing-min¹, XU Hong-liang¹, LI Jun¹, SUN Hu²

(1 Laiwu People's Hospital of Shandong Province, Laiwu, Shandong, 271199, China; 2 Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical effects of Kanglaite applied to the chemotherapy on the activity of immune cells in patients with liver cancer. **Methods:** 150 patients who were diagnosed the liver cancer were collected and randomly divided into the control group and the treatment group by average. The patients in the control group were treated by chemotherapy with western medicine, while the patients in the treatment group were treated by Kanglaite combined with the chemotherapy mixed with the western medicine. After treating for two months, the recent curative effect, variation of body weight, the improvement of the life quality, the adverse reaction of patients were observed. The survival rate of one-year, three-year and five-year after the treatment was analyzed and the activity of immune cells in patients was compared before and after the treatment. **Results:** The rate of short-term efficacy of patients in the control group was 44% and 68% in the treatment group with statistically significant differences ($P < 0.05$); The improvement of life quality of patients in the control groups was 33.3%, while in the treatment group was 66.7% with statistically significant difference ($P < 0.05$); The variation of body weight in the control group was 21.3%, while in the treatment group was 24% with statistically significant difference ($P < 0.05$); The rate of survival in the treatment group was higher than that of the control group when treated for one-year, three-year and five-year later; The activity of immunity of patients in the treatment group were significantly improved after treatment, and the immuno-logical indexes of patients in the two groups after treatment were significantly different; The adverse reaction of patients in the control group is significantly higher than that of the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusions:** It is indicated that the application of Kanglaite combined with chemotherapy should be well promoted in the clinical field with the advantages of better efficacy, and the stimulation of immune cells' activity for the patients with liver cancer.

Key words: Kanglaite injection; Liver cancer; Clinical efficacy; Activity of immune cells

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

Article ID:1673-6273(2014)11-2103-04

前言

肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤,致死率高。据统计,全球范围内每年新增患者约 62 万,在我国每年新增患者约为 34 万,病死率也高达 98%,严重影响人类的身体健康和生存质量,

随着肝癌的发病率逐渐升高,该病的临床治疗方法也不断改进^[1,2]。目前治疗肝癌的主要方法是手术治疗、化学治疗及放射治疗等,其中放疗会对患者产生局部的骨髓抑制反应,导致血相低下而放弃治疗。化疗所采用的药物在杀伤癌细胞的同时伤害大量的正常细胞,引起患者机体不适,如骨髓抑制、脏器受损

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81100305)

作者简介:李颖(1978-),女,本科,主管药师,主要研究方向:西药 E-mail: sdlwliuke@126.com

(收稿日期:2013-11-06 接受日期:2013-11-30)

及神经毒反应等,患者往往因无法耐受而结束治疗,导致化疗的效果不佳^[3-5]。近年来,中药作为辅助治疗的一种被广泛应用于恶性肿瘤的临床治疗中并取得了一定的疗效。据大量文献证实,选择中药与化疗配合治疗肝癌具有积极的作用,不但可以减少毒性反应,还能够补益脾胃、补血生气,提高患者的生存周期及质量。更重要的是,中药可以抑制肿瘤细胞的增殖与转移,抑制肿瘤复发和转移。为了探究上述结论,本研究采用康莱特注射液配合化疗治疗肝癌,效果显著。现将具体资料汇报如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2011 年 4 月 -2013 年 8 月在我院就诊并确诊的 150 例肝癌患者,诊断依据与《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中的相关要求相符合。排除标准:合并有其他种类严重型疾病、精神病、急性传染病及恶病质患者、妊娠期妇女患者与治疗期间未按照医生嘱咐而使用其他药物治疗的患者。临床分期包括 I 期 28 例,II 期 32 例,III 期 59 例,IV 期 31 例。临床分型:单纯型 43 例,硬化型 77 例,炎症型 30 例。然后将其随机分为对照组与治疗组。其中对照组 75 例,男性 39 例,女性 36 例;年龄为 35~75 岁,平均年龄为(52.1±2.84)岁;病程为 3 年~8 年。治疗组 75 例,男性 40 例,女性 35 例;年龄为 36~73 岁,平均年龄为(53.2±2.55)岁;病程为 3 年半~7 年半。

1.2 方法

1.2.1 均衡性检验分析 为了保证实验对象的可靠性,采用均衡性 χ^2 对各组实验对象的性别比例、年龄分布及病程长短共三个因素进行了均衡性分析。

1.2.2 治疗方法 对照组化疗方案:第 1-5 天,每天采取腹腔穿刺的方法灌入 43℃ 的温生理盐水 2000 mL 及氟尿嘧啶 325 mg/m²,为预防化学性腹膜炎,在灌注液中加入利多卡因和地塞米松,有腹水病人可先适量抽取腹水,每次治疗间隔 30 天;静脉注射多柔比星 40-60 mg/m²,每隔 15-20 天治疗一次;切记在治疗第 1 天口服司莫司汀 150 mg/m²,30 天为一个疗程。治疗组化疗方案:在对照组的基础上,给予康莱特注射液进行辅助治疗,康莱特注射液(200 mL/d,第 1 天到第 20 天,每天一次),

20 天为一疗程。

两组患者按上述治疗方案均接受治疗 2 个月后,然后按照世界卫生组织标准,并结合统计学方法来观察两组患者治疗前后的近期疗效、体重变化、生活质量改善、化疗毒性反应、患者治疗 1、3、5 年后的生存率及对免疫细胞活性的影响。

1.3 判定指标

根据国际抗癌联盟(UICC)推荐的实体瘤疗效评定标准:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)、进展(PD)。治疗有效率=(CR+PR)/总例数×100%,临床稳定率=(CR+PR+NC)/总例数×100%。治疗后对患者的体质量变化、生活质量改善、化疗毒性反应及患者治疗 1、3、5 年生存率进行随访。其中,生活质量评价采用 KPS 评分法:治疗后的 KPS 分值增加 >10 为提高,KPS 分值降低 >10 分即为下降,增加与降低均 <10 分为稳定。体质量变化指标评价标准:排除体腔积液等因素造成的体重增加;好转:体质量增加 >2 kg,维持 30 天;稳定:增加或降低均 <2 kg;病情恶化:体质量降低 >2 kg,维持 30 天以上。生存率:治疗 1、3、5 年后的生存率。免疫细胞活性指标:采用 FAC-SCalibur 流式细胞仪检测外周静脉血中的 T 细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺)进行评价,每次化疗前后对治疗组与对照组均进行比较。毒副反应指标:根据 1981 年 WHO 制定的抗癌药物化疗毒性反应的分级标准对两组患者的化疗毒副反应进行比较,该标准依据毒副反应严重程度分为 0~IV 度。

1.4 统计学方法

数据结果用平均值±标准差表示,采用卡方(χ^2)检验进行计数资料组间差异分析,采用两个独立样本 t 检验进行组间差异分析,采用秩和检验对等级资料进行差异性分析。采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,以 P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 均衡性检验结果

两组患者的性别构成、年龄分布以及病程的长短等变量经统计学分析后结果见表 1,从表 1 可以看出其无显著差异(P>0.05),所以该实验中实验对象的选取是可靠的。

表 1 两组患者均衡性检验结果

Table 1 Results of balance test

Factors		Control group	Treatment group	χ^2 value	P
Gender	Male	39	40	0.003	1.00
	Female	36	35		
	35~50 years	32	35		
Age	51~75 years	43	40	0.034	1.00
	3~5 years	37	38		
	5~8 years	38	37		

Note: P>0.05 no statistically significant difference.

2.2 近期疗效比较

两组患者分别通过不同的方法治疗后,临床疗效结果见表 2。从表 2 中可以看出,对照组临床稳定率为 69.3%,治疗组为 88%,差异显著;对照组总有效率为 44%,治疗组为 68%,差异显著。这就说明康莱特注射液联合化疗对肝癌患者临床疗效要优于单独采用化疗进行治疗的效果。

2.3 生活质量比较

对照组 75 例患者生活质量总的提高率为 33.3% (25/75),治疗组 75 例患者生活质量总的提高率为 66.7% (50/75)。与对照组相比,治疗组患者的生活质量提高率明显大于对照组, P<0.05,差异显著。

2.4 体质量变化比较

表 2 两种不同治疗方法近期临床疗效比较

Table 2 Results of clinical curative effect comparison of two methods

Groups	CR(n)	PR(n)	NC(n)	PD(n)	Clinical stability	Total efficacy
Treatment group(n=75)	13	38	15	9	88%	68%
Control group(n=75)	1	32	19	23	69.3%	44%
P	-	-	-	-	0.041	0.036

Note: $P < 0.05$, statistically significant difference.

对照组 75 例患者治疗前后的体质量变化: 总好转率为 21.3% (16/75), 病情恶化为 20% (15/75); 治疗组 75 例患者治疗前后的体质量变化为: 总的好转率为 24% (18/75), 病情恶化为 13.3% (12/75); 经统计学方法处理后发现治疗组与对照组病情恶化率有显著性差异。

2.5 生存率指标

对照组患者治疗 1、3、5 年的生存率分别为 68%、28% 与 10%; 与对照组比, 治疗组患者治疗 1、3、5 年的生存率分别为

88%、56% 与 24%, $P < 0.05$, 差异显著。

2.6 免疫细胞活性比较

治疗组患者各免疫学指标在治疗后均比治疗前有显著提高, $P < 0.05$, 表示无显著性差异; 对照组患者各免疫学指标在治疗后均比治疗前有一定的降低, 但是 $P > 0.05$, 无显著性差异。但是比较两组患者治疗后的各免疫学指标, 结果显示 $P < 0.05$, 有显著性差异。

表 3 治疗组与对照组免疫细胞活性比较

Table 3 Comparison of immune index change between two groups

Groups		CD3 ⁺ (个 /ul)	CD4 ⁺ (个 /ul)	CD3 ⁺ /CD8 ⁺
Treatment group(n=75)	Before treatment	1006.13± 378.11	603.87± 267.89	1.58± 0.24
	After treatment	1267.24± 399.18*	782.41± 255.81*	1.87± 0.29*
Control group(n=75)	Before treatment	1011.17± 401.32	605.12± 288.98	1.59± 0.26
	After treatment	834.58± 319.38 ^a	501.34± 211.09 ^a	1.39± 0.22 ^a

Note: * indicates that: Compared with the immune cell activity of treatment group before treatment, immune cell activity of treatment group increased significantly after treatment, $P < 0.05$. ^a indicates that: Compared with the immune cell activity of control group after treatment, immune cell activity of treatment group increased significantly after treatment, $P < 0.05$.

2.6 化疗毒性反应比较

两种治疗方法在用药后均会产生一定的化疗毒性反应, 结果见表 4。从表 4 可以看出, 治疗组与对照组的出现骨髓抑制的患者比例分别为 58.7%、68%, 差异不显著; 治疗组与对照组的

出现腹胀腹痛的患者比例为 13.3%、16%, 差异不显著; 治疗组与对照组的出现恶心呕吐的患者比例为 5.3%、8%, 差异显著; 治疗组与对照组的出现脱发的患者比例为 25.3%、33.3%, 差异显著。

表 4 治疗组与对照组化疗毒副反应比较(例数(百分比))

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups (n (%))

Groups	Degree	Myelosuppression	Abdominal distension/ abdominal pain	Nausea&vomiting	Alopecia
Treatment group(n=75)	0	31(41.3)	65(86.7)	71(94.7)	56(74.7)
	I -II	38(50.1)	10(13.3)	4(5.3)	19(25.3)
	III-IV	6(8)	0	0	0
	In total	44(58.7)	10(13.3)	4(5.3)	19(25.3)
Control group(n=75)	0	24(32)	63(84)	69(92)	50(66.7)
	I -II	32(42.7)	12(16)	6(8)	21(28)
	III-IV	19(25.3)	0	0	4(5.3)
	In total	51(68)	12(16)	6(8)	25(33.3)

3 讨论

肝癌在中医理论中属于人体正气亏虚, 脏腑气血瘀滞, 日久结毒所致。现在理应驱邪扶正。气血瘀滞则易生火, 故当温中健脾, 清热燥湿^[6]。

肝癌的发生是一个多阶段与多因素的累积作用过程, 和其他肿瘤性疾病一样一般包括启动、促癌和演进等阶段^[7], 该病也是多个基因参与和突变的结果, 其病因到目前为止还不是特别清楚, 但是资料显示应该与下列因素有关: 肝炎病毒、黄曲霉毒

素、遗传因素、饮水污染及其他因素, 其他因素一般包括无机砷、性激素及糖尿病等。临床上该病的诊断方法包括以下三个方面: 一是临床症状, 二是实验室检查, 三是中医辨证分型^[8-10]。治疗方法包括以下几个方面: 一是西医治疗, 包括外科根治手术、药物治疗、放射治疗、其他姑息性外科治疗及肝脏移植; 二是中医治疗方法, 以补虚泻实, 调整阴阳为原则; 三是中西医结合治疗方法, 包括中医与手术结合治疗方法、中医与化疗结合及中医与放疗结合方法; 四是饮食调理治疗方法, 常用于辅助治疗; 五是分子治疗方法, 包括抑制基因治疗、联合分子治疗、

反义疗法、调控治疗、细胞因子基因治疗、共刺激分子治疗、抑制血管生成及免疫治疗^[11-13]。

其中西医治疗方法中的化疗疗法虽然在一定程度上具有一定的抗癌作用,但是其在治疗癌症的同时往往对患者的免疫系统、消化系统产生一定的毒副反应,从而使得患者的免疫功能逐渐下降,最终会影响到患者的生活质量^[14-16]。所以,寻找并逐步推广应用与化疗有协同作用或者能够减少化疗药物的毒副作用、并且还可以提高机体免疫力的药物是当今医学界肿瘤治疗的研究热点之一。而康莱特注射液是从中药薏苡仁中研究开发出来的一种新世纪抗癌新药,运用较先进的手段可以将其制作成可供静脉、动脉输注的多功能乳剂,既有较明显的抑杀癌细胞功能,又能提高机体免疫功能,且对放疗、化疗有一定的增效和减毒作用,兼有提供营养和缓解疼痛之功效,逐步成为了目前临床上较为理想的抗肿瘤药物^[17-19]。

康莱特注射液属于中成药,目前中草药及中成药依赖其多靶点、低残留等优点逐渐被人们所普遍使用,因此本文采用对比的方法观察了康莱特注射液联合化疗对肝癌患者临床疗效及免疫细胞活性的影响,结果显示采用康莱特注射液联合化疗可以明显提高肝癌患者的治疗效果与免疫细胞的活性,有效缓解患者的临床症状,提高生活质量,明显降低化疗药物的不良反应。资料显示,詹姗姗等人在临床上通过评价患者的总有效率、疾病控制率及临床受益反应评价有效者等指标来观察康莱特联合氟尿嘧啶腹腔化疗治疗晚期胃癌的临床疗效及副作用,结果发现康莱特联合氟尿嘧啶腹腔化疗治疗晚期胃癌疗效好,毒性低^[20],该结论与本文的相符合。因此,康莱特注射液在癌症治疗方面可以大量推广使用。

参考文献(References)

- [1] 姜福胜,魏博,张广亮等.康莱特注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌 62 例临床观察[J]. 临床医药实践, 2010, 19(3): 345-347
Jiang Fu-sheng, Wei Bo, Zhang Guang-liang, et al. Combination of Kanglaite Injection and PTX+CBP Chemotherapy in the Treatment of Non-small-cell Lung Cancer [J]. Proceeding of clinical Medicine, 2010, 19(3):345-347
- [2] Raze Le, Lilienbaum R. New developments in chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2006, 18(2): 156-171
- [3] 廖国清,王贵徽,刘鹏辉,等.康莱特注射液配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用肿瘤学杂志, 2009, 24(6): 595-598
Liao Guo-qing, Wang Gui-hui, Liu Peng-hui, et al. Chemotherapy combined with Kanglaite in treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Journal of Practical Oncology, 2009, 24(6): 595-598
- [4] JALLALH, VALENTINO M L, Chen G, et al. ASrc/Abl kinase inhibitor, SKI-606, blocks breast cancer invasion, growth, and metastasis in vitro and in vivo [J]. Cancer Res, 2007, 67 (4): 1580-1588
- [5] Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, et al. Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution [J]. Br J Surg, 2009, 96(3): 274-279
- [6] World Health Organization. Section of cancer information 2008 [J]. Geobo Cancer, 2012, (4): 3
- [7] Zhang Hui, Zhou Qian-mei, Lu Yi-yu, et al. Aidi Injection alters the expression profiles of microRNAs in human breast cancer cells [J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31(1): 10-16
- [8] Qu Yun-zhi, Guan Jing-zhi, Pan Hui, et al. Effects of the Aidi Dripping Pills on immune functions of the tumor-bearing mouse [J]. J Tradit Chin Med, 2010, 30(2): 122-125
- [9] Revie MA. Computer program [M]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, 2008: 204-205
- [10] Jemal A, Thun MJ, R IesLA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control [J]. J Nat l Cancer Inst, 2008, 100 (23): 1672-1694
- [11] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non small-cell lung cancer in Asia (IPASS)[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2866-2874
- [12] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer molecular and clinical predictors of outcome[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 133-144
- [13] 李勃,许晓莲.肝动脉化疗栓塞联合重组人血管内皮抑制素介入治疗原发性肝癌[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(6): 466-468
Li Bo, Xu Xiao-lian. Combination of transarterial chemoembolization and recombinant human endostatin in patients with hepatocellular carcinoma[J]. China Cancer, 2012, 21(6): 466-468
- [14] 周澍,周萍.邓中甲教授治疗肝癌经验分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 260-261
Zhou Ying, Zhou Ping. To analyze clinical experience of Deng Zhong-jia in curing liver cancer [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(2): 260-261
- [15] 戴伟华,刘小平,龚毅,等.艾迪注射液联合 TACE 术治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中国医药导报, 2010, 7(22): 105-106
Dai Wei-hua, Liu Xiao-ping, Gong Yi, et al. Clinical observation of Aidi injection combined with TACE in treatment of primary liver cancer[J]. China Medical Herald, 2010, 7(22): 105-106
- [16] 阿衣夏木古丽,柳江.艾迪注射液联合肝动脉灌注栓塞治疗原发性肝癌 108 例临床观察[J]. 现代肿瘤杂志, 2011, 19(1): 111-114
A Yixiamu-guli, Liu Jiang. Clinical efficacy of Aidi injection combined with transcatheter arterial chemoembolization in 108 patients with primary hepatic carcinoma [J]. Journal of Modern Oncology, 2011, 19(01): 111-114
- [17] 张建新.肝动脉化疗栓塞联合艾迪治疗原发性肝癌 113 例疗效观察[J]. 临床合理用药, 2011, 4(1): 43-44
Zhang Jian-xin. Hepatic arterial chemotherapy embolization combined Aidi treatment of primary liver cancer clinical observation of 113 cases [J]. Journal of Clinical Rational Drug Use, 2011, 4(1): 43-44
- [18] 张国顺,张文媛,马利转,等.艾迪注射液联合肝动脉介入治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(5): 1253-1255
Zhang Guo-shun, Zhang Wen-huan, Ma Li-zhuan, et al. Clinical study on transcatheter arterial chemoembolization and Aidi injection in treatment of primary hepatocellular carcinoma [J]. Modern Preventive Medicine, 2012, 39(5): 1253-1255
- [19] 吴清,何欣.艾迪注射液联合化疗治疗中晚期肺癌的疗效分析[J]. 中国老年学杂志, 2011, 36(23): 3364-3365
Wu Qing, He Xin. Aidi injection combined chemotherapy of mid and late stage lung cancer curative effect analysis [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2011, 36(23): 3364-3365
- [20] 詹姗姗,王志刚,傅木昌.康莱特联合氟尿嘧啶腹腔化疗治疗晚期胃癌[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(1): 87-89
Zhan Shan-shan, Wang Zhi-gang, Fu Mu-chang. Kanglaite combined with fluorouracil intraperitoneal chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2009, 17(1): 87-89