

· 论 著 ·

去甲斑蝥素联合索拉菲尼对原发性肝癌的疗效分析*

王德华, 郑欢伟, 王建民, 苗同国, 董金红, 任桂芳

(河北省石家庄市第五医院肿瘤科, 河北石家庄 050017)

摘要:目的 探究去甲斑蝥素联合索拉菲尼对原发性肝癌(PHC)患者肝肾功能、白细胞水平及肝纤维化的影响。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 8 月该院收治的 86 例不可切除性 PHC 患者的临床资料, 根据治疗方案的不同将 86 例 PHC 患者分为研究组和对照组, 每组各 43 例, 对照组在经肝动脉化疗栓塞术(TACE)后给予索拉菲尼治疗, 研究组在对照组基础上给予去甲斑蝥素治疗, 两组均连续用药 12 周。比较两组临床疗效、不良反应、白细胞计数(WBC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、肝胆酸(CG)、透明质酸(HA)、三型前胶原肽(PC3)、层粘连蛋白(LN)、肝脏弹性值。结果 研究组治疗总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗前两组血清 ALT、AST、ALB、BUN、SCr、WBC、CG、HA、PC3、LN 水平、肝脏弹性值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组血清 ALT、AST、CG、HA、PC3、LN 水平、肝脏弹性值较治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后两组血清 ALB、BUN、SCr、WBC 水平较治疗前升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后研究组血清 ALT、AST、CG、HA、PC3、LN 水平、肝脏弹性值较对照组降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后研究组血清 ALB、BUN、SCr、WBC 水平较对照组升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究组总不良反应发生率略高于对照组, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 去甲斑蝥素联合索拉菲尼治疗 PHC 疗效确切, 可有效改善患者肝肾功能, 提高机体白细胞水平, 减轻肝纤维化的发生, 安全性良好, 建议推广。

关键词: 去甲斑蝥素; 索拉菲尼; 原发性肝癌; 肝功能; 肾功能; 肝纤维化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.017

中图法分类号: R735.7

文章编号: 1673-4130(2020)13-1608-04

文献标识码: A

Effect of norepinephrine combined with sorafenib on primary liver cancer*

WANG Dehua, ZHENG Huanwei, WANG Jianmin, MIAO Tongguo, DONG Jinhong, REN Guifang
(Department of Oncology, Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050017, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of norepinephrine combined with sorafenib on liver and kidney function, leukocyte level and liver fibrosis in patients with primary hepatocellular carcinoma(PHC). **Methods** The clinical data of 86 patients with unresectable PHC admitted to the hospital from January 2015 to August 2019 were analyzed retrospectively. Patients were divided into two groups according to the different treatment methods, each with 43 cases. After transcatheter arterial chemoembolization(TACE), the control group received the sorafenib, while the study group received the sorafenib combined with the norepinephrine. Then various indexes were compared after the continuous treatment of 12 weeks, including clinical efficacy, adverse reactions, white blood cells(WBC), alanine aminotransferase(ALT), glutamic oxaloacetic transaminase(AST), albumin(ALB), serum creatinine(SCr), blood urea nitrogen(BUN), cholyglycine(CG), hyaluronic acid(HA), procollagen type III peptide(PC3), laminin(LN), liver elasticity. **Results** The total effective rate of the study group was significantly higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum ALT, AST, ALB, BUN, SCr, WBC, CG, HA, PC3, LN, liver elasticity levels showed no difference between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, serum ALT, AST, CG, HA, PC3, LN, liver elasticity were decreased in both groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and were lower in the study group than in the control group, the difference was statistically significant ($P <$

* 基金项目: 2016 年石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目(161462273)。

作者简介: 王德华, 女, 主治医师, 主要从事消化系统疾病研究。

本文引用格式: 王德华, 郑欢伟, 王建民, 等. 去甲斑蝥素联合索拉菲尼对原发性肝癌的疗效分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(13):

0.05)。Meanwhile, serum ALB, BUN, SCr, WBC levels were increased in both groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and were higher in the study group than in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of total adverse reactions in the study group was slightly higher than that in the control group, with no statistic difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of the norepinephrine combined with sorafenib can effectively and safely ameliorate the liver and kidney function, white blood cell level, as well as reduce the incidence of liver fibrosis for PHC patients.

Key words: norcantharidin; sorafenib; primary hepatocellular carcinoma; liver function; renal function; live fibrosis

原发性肝癌(PHC)是我国常见的恶性肿瘤之一,具有较高发病率和致死率,其病死率仅次于胃癌、食道癌^[1-2]。据统计,我国每年约有 11 万人死于肝癌,约占全世界肝癌死亡人数的 45%^[3]。由于 PHC 早期缺乏特异性症状,确诊时多已处于中晚期,而中晚期患者只有 20%~30%可接受外科手术或肝移植^[4]。目前,经肝动脉化疗栓塞术(TACE)为主的介入治疗已成为中晚期原发性肝癌的首选方案^[5],且 TACE 联合多种方法的综合介入模式可使原发性肝癌治疗疗效更佳。有研究显示,PHC 患者在 TACE 后给予去甲斑蝥素或索拉菲尼具有一定治疗作用,但去甲斑蝥素联合索拉菲尼治疗 PHC 的研究甚少^[6-7]。因此,本研究在 TACE 基础上给予去甲斑蝥素联合索拉菲尼治疗原发性肝癌,以期探讨其对患者肝肾功能、白细胞计数(WBC)水平及肝纤维化的影响,为临床治疗原发性肝癌提供一定理论依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院伦理委员会批准,回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 8 月本院收治的 86 例不可切除性 PHC 患者的临床资料。纳入标准:(1)符合 PHC 诊断标准^[1];(2)25~75 岁;(3)未合并血液系统疾病;(4)肝功能 Child-Pugh A~B 级;(5)入院资料完整;(6)获得患者及家属知情同意。排除标准:(1)对本研究药物有禁忌;(2)凝血功能障碍或造血系统异常;(3)怀孕或哺乳期妇女;(4)认知功能障碍;(5)存在肝性脑病、病毒性感染、消化道出血等严重并发症;(6)入院前已接受化疗治疗。根据治疗方案的不同将 86 例 PHC 患者分为研究组和对照组,每组各 43 例。研究组男 32 例,女 11 例,平均年龄(61.23±5.56)岁;肿瘤平均直径(2.88±0.45)cm。对照组男 30 例,女 13 例,平均年龄(60.78±6.05)岁;肿瘤平均直径(2.93±0.30)cm。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有均衡可比性。

1.2 治疗方法 两组患者均行 TACE 治疗,即患者局部麻醉后经皮穿刺股动脉,将导管置入肝总动脉,应用 STD125-26S 微导管(日本朝日英达科株式会社)对肿瘤供血动脉进行超选择插管,使用吡柔比星、5-FU、表阿霉素等进行化疗栓塞,均治疗 1 次。对照组

在此基础上予以索拉菲尼(由患者自行购买),口服,每次 400 mg,每天 2 次,连续用药 12 周。研究组在对照组基础上给予去甲斑蝥素(华北制药有限公司,国药准字 H37023401),口服,每次 15 mg,每天 3 次,连续用药 12 周。

1.3 观察指标 (1)临床疗效:根据世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效标准^[1]将临床疗效分为疾病进展(PD)、疾病稳定(SD)、部分缓解(PR)、完全缓解(CR)4 个等级,总有效率=(CR+PR)/总例数×100%。(2)肝功能指标:于治疗前后采集两组患者外周静脉血各 5 mL 于抗凝管中,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用 ADVIA2400 全自动生化仪(日本 Siemens 公司)检测血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)水平。(3)肾功能指标:采用 ADVIA2400 全自动生化仪检测血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)水平。(4)WBC:采用 XE-2100 全自动血液分析仪(日本 Sysmex 公司)检测两组治疗前后外周血中 WBC。(5)肝纤维化指标:采用放射免疫法检测两组治疗前后血清中甘胆酸(CG)、透明质酸(HA)、三型前胶原肽(PC3)、层粘连蛋白(LN)水平;应用 FibroTouch 瞬时弹性检测仪(无锡海斯凯尔医学技术有限公司)检测两组治疗前后肝脏硬度,以肝脏弹性值表示。(6)不良反应:包括恶心呕吐、食欲减退、脱发、皮疹。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对本研究数据进行统计分析,计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验比较两组性别、临床疗效总有效率、不良反应总发生率,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验比较两组 ALT、AST、ALB、BUN、SCr、WBC、CG、HA、PC3、LN 水平、肝脏弹性值, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 研究组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者肝功能指标比较 治疗前,两组血清 ALT、AST、ALB 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组血清 ALT、AST 水平较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 ALB 水平较治疗前升

高($P < 0.05$);治疗后研究组血清 ALT、AST 水平较对照组降低($P < 0.05$),血清 ALB 水平较对照组升高($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	n	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	总有效率[n(%)]
研究组	43	9	23	9	2	32(74.42)
对照组	43	4	17	17	5	21(48.84)
χ^2						5.950
P						0.015

表 2 两组患者肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	ALT(U/mL)	AST(U/L)	ALB(g/L)
研究组	43	治疗前	88.42±12.45	111.15±14.72	30.33±2.46
		治疗后	47.12±10.31 ^{ab}	52.38±12.96 ^{ab}	37.39±2.29 ^{ab}
对照组	43	治疗前	91.02±13.42	113.47±13.85	28.15±2.57
		治疗后	69.77±9.34 ^a	81.27±11.68 ^a	32.72±2.53 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者肾功能指标及 WBC 比较 治疗前,两组患者 BUN、SCr、WBC 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 BUN、SCr、WBC 水平较治

疗前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后研究组 BUN、SCr、WBC 水平较对照组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者肾功能指标及 WBC 计数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	WBC($\times 10^9/L$)
研究组	43	治疗前	3.49±0.35	46.20±10.22	5.91±1.55
		治疗后	5.25±1.70 ^{ab}	65.88±18.67 ^{ab}	8.59±1.86 ^{ab}
对照组	43	治疗前	3.51±0.43	45.35±9.86	5.93±1.58
		治疗后	4.66±1.25 ^a	54.13±14.73 ^a	7.12±1.77 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者肝纤维化指标比较 治疗前,两组患者血清 CG、HA、PC3、LN 水平、肝脏弹性值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者血清 CG、HA、PC3、LN 水平、肝脏弹性值较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后研究组患者血清 CG、HA、PC3、LN 水平、肝脏弹性值低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较 研究组总不良反应发生率略高于对照组,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 4 两组患者肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CG(μ g/mL)	HA(ng/mL)	PC3(μ g/L)	LN(ng/mL)	肝脏弹性值(kPa)
研究组	43	治疗前	10.12±7.66	230.15±75.69	98.71±15.78	111.43±16.78	30.78±10.82
		治疗后	6.15±2.64 ^{ab}	149.77±41.08 ^{ab}	78.67±9.89 ^{ab}	94.65±12.62 ^{ab}	15.36±6.75 ^{ab}
对照组	43	治疗前	10.05±7.95	229.68±75.88	97.63±15.94	110.59±16.91	31.72±9.89
		治疗后	8.13±5.05 ^a	180.45±59.34 ^a	89.61±12.32 ^a	101.66±14.75 ^a	22.34±7.66 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者不良反应比较

组别	n	食欲减退(n)	恶心呕吐(n)	脱发(n)	皮疹(n)	总不良反应[n(%)]
研究组	43	5	5	5	2	17(39.53)
对照组	43	4	3	4	2	13(30.23)
χ^2						0.819
P						0.366

3 讨论

PHC 好发于 40~50 岁人群,受食物污染黄曲霉素 B1、病毒感染、大量饮酒、长期吸烟等多种因素影响。PHC 病情发展迅速,恶性程度高,病死率高,严重危害人类生命健康。由于该病发病隐匿,确诊时多已处于中晚期,而中晚期 PHC 患者多数已失去手术机会,放、化疗等治疗效果均不理想,因此,寻求新的有效治疗方案对提高原发性肝癌患者生存率有重要意义。

索拉菲尼是一种多靶向分子药物,也是一种多激酶抑制剂,其可通过抑制髓样细胞白血病-1 和激活哺乳动物雷帕霉素靶向基因信号传导通路而抑制肝癌细胞生长^[7-8]。索拉菲尼作为晚期肝癌一线治疗药物,已逐渐开展应用。有研究显示,TACE 联合索拉菲尼有助于延长晚期肝细胞肝癌患者总体生存时间,有效改善其肝功能^[9]。去甲斑蝥素属于细胞周期性药物,为人工合成的斑蝥素衍生物,可阻断肿瘤细胞分裂于 M 期,抑制 DNA 合成,提高对癌细胞呼吸控制率及溶酶体酶活性,并能升高白细胞,且不易产生耐药性亦无骨髓抑制现象,临床上主要用于治疗 PHC、食管癌、乙型肝炎、白细胞低下症等^[10]。有研究显示,去甲斑蝥素对肿瘤干细胞具有促凋亡作用^[11]。本研究结果显示,研究组总有效率明显高于对照组,提示去甲斑蝥素联合索拉菲尼治疗 PHC 疗效确切,其治疗效果明显优于单纯使用索拉菲尼治疗。本研究中两组在用药后均出现食欲减退、恶心、呕吐

等轻微不良反应,提示去甲斑蝥素联合索拉菲尼治疗 PHC 安全性良好,无严重毒副作用。ALT、AST、ALB 为评价肝功能的常用指标^[12],本研究结果显示,治疗后研究组血清 ALT、AST 水平较对照组降低,血清 ALB 水平较对照组升高,提示去甲斑蝥素联合索拉菲尼能够显著改善 PHC 患者肝功能。BUN、SCr 为评价肾功能的常用指标^[13],本研究中治疗后研究组 BUN、SCr 水平较对照组升高,提示去甲斑蝥素联合索拉菲尼能够显著改善 PHC 患者肾功能。WBC 是血液中没有呼吸色素细胞的总称,其数量减少常见于肿瘤放疗、造血功能障碍等^[14]。本研究中治疗后研究组 WBC 水平较对照组升高,提示去甲斑蝥素联合索拉菲尼可能促进原发性肝癌患者骨髓代谢从而增加白细胞生成。CG、HA、PC3、LN、肝脏弹性值为反映肝纤维化进展的指标,血清中 CG、HA、PC3、LN 水平及肝脏弹性值越高提示肝纤维化程度越严重^[15]。本研究中治疗后研究组患者血清 CG、HA、PC3、LN 水平、肝脏弹性值明显低于对照组,提示去甲斑蝥素联合索拉菲尼对防治 PHC 患者肝脏进一步转向肝硬化有积极作用,可减轻患者肝纤维化的发生。其机制可能为去甲斑蝥素联合索拉菲尼通过阻断酪氨酸激酶受体的激活而抑制血管内皮细胞生长因子、血小板衍生生长因子受体表达,从而抑制肿瘤血管形成及肿瘤细胞增殖^[8]。

4 结 论

综上所述,去甲斑蝥素联合索拉菲尼治疗 PHC 疗效确切,可有效改善患者肝肾功能,提高机体白细胞水平,减轻肝纤维化的发生,安全性良好,建议推广。但本研究时间短,纳入样本数少,有待扩大样本和研究时间作进一步研究。

参考文献

[1] 张余飞,康静波,温居一,等. RECIST 1.1 标准和 mRECIST 标准在原发性肝癌 SBRT 治疗后疗效评价中的对比研究[J]. 中国肿瘤临床,2016,43(20):902-906.

[2] YANG J G, HE X F, HUANG B, et al. Rule of changes in serum GGT levels and GGT/ALT and AST/ALT ratios in primary hepatic carcinoma patients with different AFP levels[J]. Cancer Biomark,2018,21(4):743-750.

[3] SONG P, WANG M, NING W U, et al. Interventional therapy for primary hepatic carcinoma associated with

IVC-RA tumor thrombus: initial experience in 17 cases [J]. J Inter Radiol,2017,20(7):102-107.

[4] AI N, LIU W, LI Z G, et al. High expression of GP73 in primary hepatocellular carcinoma and its function in the assessment of transcatheter arterial chemoembolization [J]. Oncology Letters,2017,14(4):3953-3958.

[5] 刘亮,刘劲松,贺娟. 原发性肝癌患者 TACE 术后血清 HIF-1 α 和 VEGF 水平变化[J]. 实用肝脏病杂志,2017,12(6):26-31.

[6] 李在林. 去甲斑蝥素与淫羊藿联合对原发性肝癌的临床效果分析[J]. 中外医学研究,2015,26(2):8-9.

[7] 邢爱丽,王洋,李威. 索拉菲尼联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 实用医学杂志,2017,3(14):9-12.

[8] 吴友祥,路远,晏彬,等. 血清白细胞介素-35 水平对索拉菲尼联合非规则性肝切除术治疗的原发性肝癌患者临床疗效及预后的影响[J]. 广西医学,2017,11(6):286-291.

[9] 孙向阳,李彩霞,张凯,等. TACE 联合索拉菲尼治疗不可手术切除的肝癌[J]. 中国介入影像与治疗学,2017,25(1):8-12.

[10] 陈静,崔宝弟,孙震晓. 去甲斑蝥素作用早期对人肝癌细胞活性氧及 NF-E2 相关因子 2/抗氧化反应元件信号通路的激活[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2017,31(1):94-100.

[11] 颜道宇,郑典鹏,高维鸿,等. 去甲斑蝥素诱导肿瘤干细胞凋亡作用研究[J]. 中草药,2017,23(11):101-103.

[12] FANG C H, TAO H S, YANG J, et al. Impact of three-dimensional reconstruction technique in the operation planning of centrally located hepatocellular carcinoma[J]. J Am Coll Surg,2015,220(1):28-37.

[13] TONG F, LUO L, LIU D. Effect of intervention in mast cell function before reperfusion on renal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Kidney Blood Press Res,2016,41(3):335-344.

[14] LYONS T W, CRUZ A T, FREEDMAN S B, et al. Interpretation of cerebrospinal fluid white blood cell counts in young infants with a traumatic lumbar puncture[J]. Ann Emerg Med,2016,8(12):567-569.

[15] 黄东彬,管静. 龙葵承气汤对原发性肝癌患者 TACE 术后肝纤维化指标及免疫功能的影响[J]. 新中医,2016,6(5):211-213.

(收稿日期:2019-10-18 修回日期:2019-12-15)