

绿色方案治疗晚期肝癌的生存分析※

● 魏 莉 王秀玲 梅丽俊 郑 甦[▲]

摘 要 目的:评价绿色方案对生存和疾病进展的影响。方法:入选病例随机分为 2 组,治疗组采用索拉非尼,胸腺肽 $\alpha 1$,复方苦参注射液,对照组予单纯西药常规支持对症处理。随访 18 个月。结果:治疗组中位生存时间 11 个月,对照组中位生存时间 6 个月,二者生存分布比较差异非常显著,治疗组中位生存时间延长。治疗组中位进展时间 6 个月,对照组中位进展时间 2 个月,二者生存分布比较差异非常显著, ($P < 0.001$), 治疗组中位进展时间延长。结论:绿色方案可以延长晚期肝癌患者的生存和无疾病进展时间。

关键词 复方苦参注射液 胸腺肽 $\alpha 1$ 索拉菲尼 晚期肝癌 生存分析

在我国原发性肝癌发病率高,预后差。很多患者在临床发现疾病时已处于晚期。虽然手术、介入、消融等治疗手段有一定的疗效,但对于晚期患者,因为一般状况及肝功能较差等诸多原因使这些治疗措施的应用受到限制。绿色方案为我科自拟方案,指联合应用复方苦参注射液、胸腺肽 $\alpha 1$ 和靶向药物索拉菲尼。我科使用该方案治疗晚期肝癌取得一定的疗效,对该方案的生存分析研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所选病例为 2008 至 2010 年住院患者,入选病例随机单盲分为 2 组,治疗组 64 例、对照组 68 例,共 132 例,其中男性 89 例,女性 43 例,年龄 28 ~ 65 岁,平均年龄 55.6 岁。两组在两组患者在性别、年龄、临床表现及肝功能等方面基本相似,无显著性差异,具有可比性。

1.2 纳入标准 (1)均符合“原发性肝癌诊疗规范”(1990 年)的诊断标准;(2)无法或不愿接受放化疗、手术切除、消融、介入等治疗手段者;(3)经其他方法

治疗失败的患者;(4)Child - Pugh 评分为 A 级,或者为 B 级;(5)患者治疗前卡氏评分 ≥ 60 分,心、肝、肾功能正常,近两个月未曾进行抗肿瘤治疗,预计生存期在 2 个月以上;(6)AFP 检测阳性。所有受试对象均签署受试知情同意书。

1.3 治疗方法 治疗组采用索拉非尼(Nexavar; 400mg,2 次/日)治疗,胸腺肽 $\alpha 1$ (迈普新;1.6mg,2 次/周),复方苦参注射液(岩舒;20ml,1 次/日),每 4 周为 1 疗程。并根据病情需要予支持对症治疗。治疗持续至出现放射学的肿瘤进展、症状进展或任何需要退出试验的不良事件。

对照组予单纯西药常规支持对症处理,止痛采用盐酸布桂嗪 100mg/日肌注。每 4 周为 1 疗程。并根据病情需要予支持对症治疗。

对症处理:两组患者若出现血浆白蛋白低下性腹水,使用利尿药,静脉滴注人体白蛋白,或人体新鲜血浆,若门静脉高压,或门静脉癌栓形成,造成腹水不退或进行性加重,可间歇性少量多次缓慢地放腹水。若合并感染,可用抗生素。出血者予维生素 K、立止血等止血,静脉输液调整水电解质的失衡。

每月对患者进行电话或邮件随访,共随访 18 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 生存率(OS) 生存期定义为从随机入组的

※基金项目 江西省科技厅计划资助项目(No:2008BA04600)

▲通讯作者 郑甦,男,主任医师。E-mail:2587796840@qq.com

●作者单位 江西省中医院(330006)

时间到死于各种原因为止。

1.4.2 无疾病进展时间(TTP) 定义为随机入组的时间到出现放射学的肿瘤进展为止。

1.5 统计方法 采用 Kaplan - Meier 法绘制生存曲线,两组间比较采用 logrank 检验,数据处理采用 SPSS11.0 统计软件包。 $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 两组总体生存率比较 最后随访日期截至到 2011 年 8 月,随访期间,治疗组共死亡 60 例,中位生存时间 11 个月,95% 可信区间(9.91 - 12.09),危险系数 0.81,截至研究结束,尚有 4 例存活;对照组死亡 68 例,中位生存时间 6 个月,95% 可信区间(4.88 - 7.12),危险系数 0.15,二者生存分布比较差异非常显著, ($P < 0.001$),治疗组中位生存时间延长。因研究工作结束、治疗费用高放弃治疗、死于其他疾病等造成失访,治疗组截尾值为 7 例,占总数的 10.9%;对照组 6 例,占 8.8%。生存曲线见图 1。

2.2 两组无疾病进展生存率比较 截至最后随访日期,观察放射学进展情况,治疗组中位进展时间 6 个月,95% 可信区间(5.505 - 6.495);对照组中位进展时间 2 个月,95% 可信区间(1.719 - 2.281),二者生存分布比较差异非常显著, ($P < 0.001$),治疗组中位进展时间延长。治疗组截尾值为 2 例,占总数的 3.1%;对照组 2 例,占 2.9%。无疾病进展时间见图 2。

3 讨论

已有的文献表明^[1]:对晚期肝癌患者选择各种不同方法进行多模式综合治疗,发挥相加或协同的抗癌效应,有助于提高晚期肝癌患者的生存率。绿色方案即是联合应用了复方苦参注射液、胸腺肽- $\alpha 1$ 和靶向药物索拉菲尼的一个治疗晚期肝癌的综合方案,该方案联合应用了靶向治疗、生物治疗、中药治疗的途径。

方案中,索拉菲尼是一种新颖的多靶点的抗肿瘤药物。为酪氨酸抑制剂、血管生成抑制剂和血管内皮生长因子抑制剂。

胸腺肽 $\alpha 1$ 近年来被广泛用于治疗肿瘤、免疫缺陷性疾病等,对肝癌的治疗也有实验和临床的报道^[4-5]。一项前瞻性随机对照试验结果发现胸腺肽 $\alpha 1$ 对肝癌治疗有抗复发作用^[6]。

复方苦参注射液是纯中药抗肿瘤制剂,由苦参、白茯苓、山慈菇等提取制成。中医认为,苦参具有清热燥湿之功效,《内经》记载“主心腹气结,瘕积聚……除痼肿。”苦参含有苦参碱、氧化苦参碱、脱氧苦参碱等多种活性抗癌成分,具有抑制肿瘤细胞生长、升白细胞、抗感染、保护机体免疫功能等作用,被用于多种中晚期肿瘤的治疗。常用于晚期肝癌的治疗。已有的多项研究表明:复方苦参注射液治疗晚期肝癌安全、有效,能有效地改善晚期肝癌患者的症状,提高生活质量^[7]。

(下转第 51 页)

左室主动阻止主动脉血流的能力有关。血管僵硬度的参数越高, W2 越大。根据计算公式 $WI = (dP/dt) (dV/dt)$ 推导, 负值 dV/dt 与正值 dP/dt 乘积为负值, 从而形成收缩中期的 WI 负向波 (NA)。外周血管阻力的增加和压力波传导距离的缩短, 可能是 WI 负向波面积增大的主要原因^[5]。NA 对于评价外周血管病变阻力大小具有临床实用价值^[5], Bleasdale 等研究表明 NA 可反应脑循环的功能, 脑血管紧张度增高时 NA 值升高^[6]。

本研究结果表明, 2 型糖尿病血瘀组 W1 明显低于正常组和非血瘀组 ($P < 0.01$)。2 型糖尿病血瘀组为糖尿病的中晚期, 动脉内皮功能受损, 大动脉的顺应性下降, 僵硬增加, 缓冲功能减低, W1 值可因大动脉顺应性下降而脉搏波传导速度增加时 W1 减低。本研究中血瘀证组 W2 值是升高的, 推测可能随着血瘀证形成, 大动脉顺应性进一步减低, 外周血管阻力增大, 脉搏波速度增加, 使 W2 值升高, 这时大动脉顺应性因素贡献更大。本研究中 NA 值在血瘀证组、非血瘀组与正常对照组比较明显增加, 在血瘀组更明显。可能与外周血管阻力较大时相关。随着糖尿病患者的动脉壁受大量糖基化产物、异常细胞外基质沉积及钙化的影响, 导致动脉弹性减退, 外周血管病变阻力增大, 而血管顺应性越差, 反射波折返越快, 压力

波传导距离的缩短, 所以 NA 值增大。

糖尿病大血管病变的起病比较隐袭, 常常是病理发展到终末期出现临床症状时才被发现, 而此时的治疗已十分被动。因此早期发现动脉粥样硬化, 控制其发展的危险因素是糖尿病治疗的重要方面。而 WI 技术所提供的血流动力学参数为临床综合评估血瘀证患者的心脏、血管功能提供了新的方法。

参考文献

- [1] 肖沪生, 徐智章, 张爱宏, 等. Wave intensity 的命名探讨[J]. 上海医学影像, 2008, 17(2): 81-82.
- [2] 陈可冀, 史载祥. 实用血瘀证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 5-8.
- [3] Hu FB, Stampfer MJ. Is type 2 diabetes mellitus a vascular condition? Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(10): 1715-1716.
- [4] Niki K, Sugawara M, Uchida K, et al. A noninvasive method of measuring wave intensity, a new hemodynamic index: application to the carotid artery in patients with mitral regurgitation before and after surgery. Heart Vessels[J], 1999, 14(6): 263-271.
- [5] 肖沪生, 徐芳, 银浩强, 等. 股总动脉瞬时波强负向波面积测定及机理探讨[J]. 上海医学影像, 2008, 17(3): 196-199.
- [6] Bleasdale RA, Mumford CE, Campbell RI, et al. Wave intensity analysis from the common carotid artery: a new noninvasive index of cerebral vasomotor tone [J]. Heart Vessels, 2003, 18(4): 202-206.

(上接第 47 页)

该方案的近期临床疗效研究结果表明^[8], 绿色方案治疗晚期肝癌, 可以显著改善生存质量, 虽然不能明显减小肿瘤体积大小, 但在控制肿瘤进展方面优于对照的最佳支持治疗组。本研究以为期 18 个月的生存、疾病进展随访数据为依托, 评价绿色方案的长期临床疗效。18 个月的生存分析结果治疗组中位生存时间延长 5 个月, 并具有统计学意义, 无疾病进展时间延长 4 个月, 和对照组比较差异显著。我国原发性肝癌患者的发病和疾病的进展都与肝炎病毒感染情况密切相关。单药索拉菲尼虽然对肝癌具有一定的疗效, 但绿色方案中复方苦参注射液联合胸腺肽 $\alpha 1$ 既可以对肝炎病毒具有一定的抑制作用, 同时又增强了免疫功能, 从多靶点、多途径对晚期肝癌进行治疗, 延长了患者的生存和无疾病进展时间。

参考文献

- [1] 黎乐群, 彭民浩, 郭雅. 晚期肝癌综合治疗研究进展[J]. 临床外科

杂志, 2002, 10, (5): 302-304.

- [2] Abou - Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(26): 4293.
- [3] 中国医学论坛报/2007 年/10 月/11 日/第 B09 版
- [4] Palmier G, Biondi E, Morabito A, et al. Could thymostimulin prevent hepatocellular carcinoma occurrence in patients with liver cirrhosis [J]. Oncol Rep, 1997, 3: 655-656.
- [5] Stefanini GF, Foschi FG, Gastelli E, et al. Alpha-1-thymosin and transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients: a preliminary experience [J]. Hepatogastroenterology, 1998, 45: 209-215.
- [6] 程树群, 吴孟超, 陈汉. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对原发性肝癌术后复发的影响 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2004, 10(9): 592-593.
- [7] 张少忠, 谢哲, 黄达仁. 复方苦参注射液治疗晚期肝癌的临床观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(6): 460-461.
- [8] 魏莉, 王秀玲, 郑甦. 绿色方案治疗晚期肝癌的临床研究 [J]. 中国健康月刊·B 版, 2011, 30(11): 55-56.