

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.25.027

文章编号: 1005-8982 (2018) 25-0125-04

临床报道

康莱特联合索拉非尼对晚期肝癌患者 T 细胞亚群及生存质量的影响*

周世繁, 孙宏新

(河南中医药大学第二附属医院 肿瘤一区, 河南 郑州 450002)

摘要: 目的 探讨康莱特联合索拉非尼对晚期肝癌患者 T 细胞亚群及生存质量的影响。**方法** 将 108 例晚期肝癌分为观察组和对照组, 每组 54 例。对照组给予索拉非尼治疗。观察组采用康莱特注射液联合索拉非尼治疗。检测两组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞、Treg 细胞的水平。健康调查量表 (SF-36) 评估患者生存质量的变化。**结果** 观察组的有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后与治疗前比较, 观察组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞升高, Treg 细胞降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 高于对照组, Treg 细胞低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组的 SF-36 评分的各项评分较治疗前升高, 且高于对照组治疗后的水平, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组的不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 康莱特能改善晚期肝癌患者 T 细胞亚群的水平, 提高生存质量。

关键词: 康莱特注射液; 索拉非尼; 肝癌; T 细胞亚群; 生存质量

中图分类号: R735.7

文献标识码: B

肝癌在早期无典型的临床症状, 隐匿性较高, 确诊时大多数患者已处于局部晚期, 而仅有少数患者有机会进行外科手术根治性治疗。肝癌的恶性程度较高, 预后普遍较差, 仅 10% 左右患者能达到 5 年生存期, 临床治疗难度较大^[1]。近年来, 索拉非尼治疗肝癌的疗效得到了普遍认可, 能显著阻止病情恶化, 延长晚期肝癌患者的生存期, 开启了靶向治疗肝癌的新时代^[2]。随着中医药在癌症研究的深入, 中医药的整体理念、辨证论治的优势逐渐受到医师的重视。康莱特注射液是由中药薏苡仁中提取的有效物质, 具有益气养阴、散结消癥的功效, 适用于临床原发性肝癌及原发性非小细胞肺癌的治疗^[3]。本研究对 54 例晚期肝癌患者采用康莱特联合索拉非尼治疗, 获得了良好的治疗效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 1 月 -2017 年 6 月河南中医药大学第二附属医院收治的晚期肝癌患者 108 例, 按照

随机数字表法分为观察组 54 例患者和对照组 54 例患者。观察组男性 41 例, 女性 13 例; 年龄 39 ~ 73 岁, 平均 (52.09 ± 3.68) 岁; 病程 2 ~ 8 年, 平均 (4.03 ± 1.21) 年; 肝动脉化疗栓塞术 (transhepatic arterial chemotherapy and embolization, TACE) 次数 1 ~ 4 次, 平均 (2.09 ± 0.35) 次; 肝功能 Child-pugh 分级为 A 级 21 例, B 级 33 例; 临床分期为 III 期 20 例, IV 期 34 例; 合并肝硬化 41 例, 远处转移 12 例, 乙型肝炎 50 例。对照组男性 38 例, 女性 16 例; 年龄 38 ~ 72 岁, 平均 (52.11 ± 3.70) 岁; 病程 2 ~ 8 年, 平均 (3.98 ± 1.17) 年; TACE 次数 1 ~ 4 次, 平均 (2.03 ± 0.39) 次; 肝功能 Child-pugh 分级为 A 级 24 例, B 级 30 例; 临床分期为 III 期 23 例, IV 期 31 例; 合并肝硬化 39 例, 远处转移 11 例, 乙型肝炎 48 例。两组患者性别、病程、TACE 次数、肝功能、临床分期、合并症比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准

①患者经病理学检测确诊为晚期肝癌, 符合《原发性肝癌诊疗规范》中相关诊断标准^[4]; ②患者不可

收稿日期: 2017-12-09

* 基金项目: 河南中医学院省属科研业务专项自主创新项目 (No.: 2014kyywf-zzcx3-07)

[通信作者] 孙宏新, E-mail: doctorsun@qq.com

进行手术治疗；③无放化疗治疗史；④美国东部肿瘤协作组行为状态分级 ECOG 评分 <2 分；⑤预计生存期 >6 个月；⑥患者了解本研究所有研究措施，签订同意书。

1.3 排除标准

①心脑血管、肾功能、营养不良等严重病变者；②血栓栓塞患者，需抗凝治疗；③对本文使用药物过敏者；④合并自身免疫系统感染、急慢性感染病变；⑤依从性差，未完成整个疗程者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 给予索拉非尼治疗，口服甲苯磺酸索拉非尼片（德国拜耳公司，规格：200 mg，批准文号：H20130137，生产批号：20151108），2 次/d，400 mg/次，以 28 d 为 1 个周期，连续治疗 3 个周期。

1.4.2 观察组 在对照组基础上，给予静脉滴注康莱特注射液（浙江康莱特药业有限公司，规格：100 ml，批准文号：国药准字 Z10970091，生产批号：20150928）治疗，1 次/d，200 ml/次，连续治疗 21 d，暂停 7 d，以 28 d 为 1 个周期，连续治疗 3 个周期。

1.5 疗效标准

按照实体瘤治疗疗效评价标准（RECIST）评价标准拟定^[9]，①完全缓解（CR），肿瘤病变完全消失，持续至少 4 周，无新病灶产生；②部分缓解（PR），肿瘤病灶体积缩小 $\geq 50\%$ ，持续至少 4 周，无新病灶产生；③稳定（NC），肿瘤病灶体积缩小 <50%，或增大 <25%；④进展（PD），肿瘤病灶体积增大 $\geq 25\%$ ，有新病灶出现。有效率 = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 观察指标

于治疗前后，采集患者空腹肘静脉血 5 ~ 8 ml，采用流式细胞仪（美国贝克曼 CytoFLEX S 型）检测 T 细胞亚群的水平，包括 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞、Treg 细胞。采用健康调查量表（SF-36）评估患者生存质量的变化^[6]，包括生理功能、情感职能、生理职能、精神健康、社会功能、躯体疼痛、活力、总体健康共 8 个项目 36 个小条目，总分 100 分，分值越大代表生存质量越高。记录两组的不良反应（皮疹、腹泻、脱发、血小板降低）发生情况。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件，计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验，组内比较采用配对样本 *t* 检验，计数资料采用例 (%) 表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组的有效率高于对照组，差异有统计学意义 ($\chi^2=4.696$, *P*=0.030)。见表 1。

2.2 两组 T 淋巴细胞比较

如表 2 所示，治疗后与治疗前比较，观察组的

表 1 两组疗效比较 (n=54)

组别	完全缓解 / 例	部分缓解 / 例	稳定 / 例	进展 / 例	有效率 / %
对照组	20	22	9	3	77.78
观察组	29	21	3	1	92.59

表 2 两组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞比较 (n=54, $\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞 /%	Treg 细胞 /%
对照组					
治疗前	61.14 \pm 5.81	31.03 \pm 3.38	1.10 \pm 0.33	18.02 \pm 4.31	9.37 \pm 2.80
治疗后	59.76 \pm 6.39	30.71 \pm 3.92	1.07 \pm 0.29	17.84 \pm 5.09	9.04 \pm 2.53
<i>t</i> 值	1.600	1.164	1.338	0.419	1.032
<i>P</i> 值	0.113	0.247	0.184	0.676	0.261
观察组					
治疗前	60.93 \pm 5.75	30.84 \pm 3.51	1.08 \pm 0.31	17.83 \pm 4.20	9.54 \pm 2.71
治疗后	66.02 \pm 6.40	36.25 \pm 4.06	1.40 \pm 0.38	23.51 \pm 6.27	4.68 \pm 1.32
<i>t</i> 值	3.920	7.134	4.495	5.433	12.335
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞升高, Treg 细胞降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 高于对照组, Treg 细胞低于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 5.086$ 、 7.214 、 5.073 、 5.159 、 11.228 , 均 $P = 0.000$)。

2.3 两组生存质量比较

观察组治疗后 SF-36 的各项评分较治疗前升高, 且高于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 2.259$ 、 3.774 、 4.219 、 3.712 、 2.441 、 2.950 、 3.449 、 2.615 和 3.762 ,

$P = 0.000$ 、 0.000 、 0.000 、 0.000 、 0.016 、 0.004 、 0.001 、 0.010 和 0.000)。见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 观察组出现皮疹 3 例、腹泻 5 例、脱发 2 例、血小板降低 1 例, 不良反应的发生率 20.37%; 对照组出现皮疹 4 例、腹泻 11 例、脱发 4 例、血小板降低 2 例, 不良反应的发生率 38.89%; 观察组的不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.441$, $P = 0.035$)。

表 3 两组的生存质量比较 ($n = 54$, $\bar{x} \pm s$)

组别	生理功能	情感职能	生理职能	精神健康	社会功能	躯体疼痛	活力	总体健康	SF-36 评分
对照组									
治疗前	59.01 ± 9.83	60.93 ± 8.52	53.06 ± 6.81	63.70 ± 8.54	58.54 ± 9.51	61.24 ± 7.81	59.74 ± 8.81	56.03 ± 9.11	59.94 ± 8.70
治疗后	58.92 ± 9.14	59.43 ± 7.46	51.99 ± 6.16	62.81 ± 7.40	57.98 ± 8.60	60.95 ± 6.93	58.06 ± 9.15	55.49 ± 9.73	58.14 ± 7.92
t 值	0.597	1.622	1.657	1.229	0.894	0.908	1.550	0.849	1.499
P 值	0.552	0.108	0.101	0.222	0.373	0.366	0.124	0.398	0.068
观察组									
治疗前	58.24 ± 9.93	60.32 ± 8.76	52.71 ± 6.50	63.24 ± 8.37	57.91 ± 9.24	60.83 ± 7.55	59.04 ± 8.60	55.60 ± 9.03	59.40 ± 8.62
治疗后	62.81 ± 8.75	65.01 ± 7.90	57.36 ± 7.04	68.30 ± 7.96	62.05 ± 8.73	65.02 ± 7.40	64.15 ± 9.20	60.14 ± 8.72	63.95 ± 8.13
t 值	3.093	3.545	4.333	3.855	2.971	3.608	3.565	3.243	3.442
P 值	0.003	0.000	0.000	0.000	0.004	0.000	0.001	0.002	0.001

3 讨论

新生血管在肝癌的发病、发展、转移、侵袭、复发中具有重要作用, 血管内皮生长因子 (VEGF) 是新生血管生长和转移的主要细胞因子, 成纤维细胞生长因子 (FGF) 能与 VEGF 发挥协同作用, 进一步促进血管生成^[7]。索拉非尼是种多激酶抑制剂, 能靶向作用于恶性肿瘤细胞及肿瘤血管上的苏氨酸激酶、丝氨酸、受体酪氨酸激酶等, 一方面可抑制 Fms 样酪氨酸激酶 3、干细胞因子受体及 RAF/MEK/ERK 途径, 抑制恶性肿瘤细胞增殖; 一方面可抑制血管内皮生长因子受体活性, 抑制丝氨酸、苏氨酸激酶的生成, 从而抑制肿瘤血管的生成, 发挥抗肿瘤作用^[8]。

康莱特注射液主要是由薏苡仁油组成, 能阻滞肿瘤细胞 G₂+M 时相细胞, 降低 G₀、G₁ 时相细胞, 减轻 S 期细胞, 抑制肿瘤细胞有丝分裂及增殖, 还能上调肿瘤细胞 P53 基因的表达, 及下调 Bcl-2 基因的表达, 以诱导肿瘤细胞凋亡; 还能通过血管的生成发挥抗癌

作用; 还能逆转肿瘤细胞对多种化疗药物的耐受性, 与抗肿瘤药物发挥协同作用, 进一步杀死肿瘤细胞; 还能下调 MCF7 细胞 MCU1 基因的表达, 发挥抗肿瘤转移作用。唐翠萍等^[9]通过体外培养研究表明, 康莱特注射液能提高紫杉醇治疗人乳腺癌的疗效, 抑制 VEGF 相关因子的表达, 阻止肿瘤血管的生成, 降低肿瘤的侵袭能力。

晚期肝癌存在一定的免疫功能缺陷, 血清中 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞的水平明显低于健康人群, 而 Treg 细胞的水平明显升高^[10]。Treg 细胞是种抑制性 T 细胞, 具有免疫抑制的特性, 其机制包括 Treg 细胞能通过细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、转化生长因子 (TGF-β)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体 (GITR) 等作用于靶细胞上的受体, 抑制 IL-2 的表达, 发挥抑制效应 T 淋巴细胞增殖; 还能分泌抑制性细胞因子 (IL-4、IL-10、TGF-β 等), 参

与免疫抑制作用^[11]。本研究结果显示, 观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞提高, 且高于对照组治疗后的水平, Treg 细胞的水平明显降低。结果提示, 康莱特注射液能有效改善晚期肝癌患者的 T 淋巴细胞的水平, 有助于改善患者的免疫功能, 与付鹏等^[12] 研究结果相似, 付鹏等^[12] 研究中晚期非小细胞肺癌患者在 NP 化疗治疗基础上, 给予康莱特注射液治疗, 改善了患者的 T 细胞亚群、免疫球蛋白、白细胞计数的水平, 显著提高化疗的疗效。

随着分子生物技术的不断进步, 患者的生存期明显延长, 带瘤生存的生存质量逐步受到医患及社会的广泛关注。本研究结果发现, 观察组治疗后 SF-36 评分明显改善, 且高于对照组治疗后的水平, 结果表明, 康莱特注射液能有效提高晚期肝癌患者的生存质量, 其可能的机制与康莱特注射液改善免疫功能相关。王艳等^[13] 研究对老年中晚期结直肠癌患者在替吉奥治疗基础上, 给予康莱特联合治疗, 发挥明显的增效减毒作用, 改善患者的生存质量及免疫功能, 与本研究具有相似的效果, 进一步肯定康莱特注射液在肝癌治疗中的价值。

综上所述, 康莱特能显著改善晚期肝癌患者 T 细胞亚群的水平, 提高生存质量, 提高临床治疗效果。

参 考 文 献:

- [1] 赵荣荣, 邓永东, 袁宏. 236 例原发性肝癌患者流行病学及临床特点分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8): 1538-1542.
- [2] 王立东, 李凯. 索拉非尼治疗我国晚期肝癌细胞癌临床研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(1): 5-11.
- [3] 李爱科, 林萍萍, 杜新生, 等. 康莱特对局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗的影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(9): 1082-1086.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6): 929-946.
- [5] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准 -RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.
- [6] 许军, 胡敏燕, 杨云滨, 等. 健康测量量表 SF-36 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 1999, 8(2): 150-152.
- [7] 万健, 唐才喜, 冯斌, 等. 原发性肝癌中 Numb 和 VEGF 的表达及临床意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(1): 39-44.
- [8] 张朝亚, 赵相轩, 卢再鸣, 等. 索拉非尼诱导肝癌细胞凋亡信号通路的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 816-820.
- [9] 唐翠萍, 吴阳, 周寒静, 等. 康莱特注射液联合紫杉醇对人乳腺癌细胞的化疗增效作用 [J]. 重庆医学, 2016, 45(24): 3336-3339.
- [10] 张晓媛, 黄鹏, 李燕京, 等. 晚期原发性肝癌治疗的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(10): 1655-1659.
- [11] 张增光, 秦鸣放. 肝癌患者外周血 Treg、Th17 百分比及 IL-17 水平观察 [J]. 山东医药, 2015, 55(15): 37-39.
- [12] 付鹏, 李翔, 王超, 等. 康莱特注射液在中晚期非小细胞肺癌治疗中的临床应用研究 [J]. 癌症进展, 2016, 14(3): 266-268.
- [13] 王艳, 陈新, 高旭灵, 等. 康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 65-69.

(张蕾 编辑)