

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.07.024

甲苯磺酸索拉非尼片联合奥沙利铂治疗肝癌化疗患者的疗效及对肝功能的影响

刘朝辉¹, 张晓晓¹, 赵 朵¹, 刘腊腊²

河南科技大学第一附属医院:1. 门诊药房;2. 肿瘤科, 河南洛阳 471003

摘要:目的 研究甲苯磺酸索拉非尼片联合奥沙利铂治疗肝癌化疗患者的疗效及对肝功能的影响。方法 选取该院 2019 年 7 月至 2022 年 7 月收治的肝癌化疗患者 62 例, 依照抽签法随机分为常规组(31 例)、试验组(31 例)。常规组采用奥沙利铂治疗, 试验组采用甲苯磺酸索拉非尼片联合奥沙利铂治疗。对比两组治疗后临床总有效率(ORR)、疾病控制率(DCR); 对比两组治疗前后视觉模拟疼痛评分(VAS)、肝功能指标[天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)]水平、肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、甲胎蛋白(AFP)]水平, 以及血管内皮生长因子(VEGF)、骨桥蛋白(OPN)、结缔组织生长因子(CTGF)、缺氧诱导因子(HIF)-1 α 水平。结果 治疗后试验组 ORR、DCR 分别为 74.19%、93.55%, 高于常规组的 48.39%、70.97% ($P<0.05$); 治疗后试验组 VAS 评分低于常规组 ($P<0.05$); 与治疗前相比, 治疗后两组 AST、ALT、TBIL 水平明显下降, ALB 水平明显上升, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 且治疗后试验组 AST、ALT、TBIL 水平低于常规组, ALB 水平高于常规组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后试验组 AFP、CEA、CA199 水平低于常规组 ($P<0.05$); 治疗后试验组 VEGF、OPN、CTGF、HIF-1 α 水平低于常规组 ($P<0.05$); 两组各项不良反应发生情况比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 甲苯磺酸索拉非尼片联合奥沙利铂治疗肝癌化疗患者疗效显著, 可有效改善肝功能, 抑制肿瘤生长, 延缓病情发展。

关键词: 甲苯磺酸索拉非尼片; 奥沙利铂; 肝癌; 肝功能; 骨桥蛋白; 结缔组织生长因子; 化疗
中图法分类号: R735.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2024)07-0976-04

Effect of sorafenib tosylate tablets combined with oxaliplatin in treatment of chemotherapeutic patients with hepatocellular carcinoma and its influence on liver function

LIU Chaohui¹, ZHANG Xiaoxiao¹, ZHAO Duo¹, LIU Lala²

1. Department of Outpatient Pharmacy; 2. Department of Oncology, First Affiliated Hospital, Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China

Abstract: **Objective** To study the efficacy of sorafenib tosylate tablets combined with oxaliplatin in the treatment of chemotherapeutic patients with hepatocellular carcinoma and its influence on the liver function. **Methods** Sixty-two patients with hepatocellular carcinoma treated with chemotherapy in this hospital from July 2019 to July 2022 were selected and divided into conventional group (31 cases) and experimental group (31 cases) according to the lottery method. The conventional group was treated with oxaliplatin, and the experimental group was treated with sorafenib tosylate tablets combined with oxaliplatin. The total clinical effective rate (ORR) and disease control rate (DCR) were compared between the two groups. The VAS pain score, liver function indexes [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), albumin (ALB)] levels, tumor markers [carcino-embryonic antigen (CEA), glycoantigen 199 (CA199), alpha-fetoprotein (AFP)] levels before and after treatment were compared between the two groups, as well as of vascular endothelial growth factor (VEGF), osteopontin (OPN), connective tissue growth factor (CTGF), hypoxia-inducing factor (HIF)-1 α levels. **Results** After treatment, ORR and DCR in the experimental group were 74.19% and 93.55% respectively, which were higher than 48.39% and 70.97% in the conventional group ($P<0.05$). The VAS score after treatment in the experimental group was lower than that in the conventional group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the AST, ALT and TBIL levels after treatment in the two groups were significantly decreased, while the ALB level was significantly increased, with statistically significant differences ($P<0.05$); and the levels of AST, ALT and TBIL in the experimental group were lower than those in the conventional group, while the level of ALB was higher than that in the conventional group, and the differences had statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the levels of AFP, CEA and CA199 in the experimental group were lower than those in the conventional group ($P<0.05$). After

treatment, the levels of VEGF, OPN, CTGF and HIF-1 α in the experimental group were lower than those in the conventional group ($P < 0.05$). The occurrence of various adverse reactions had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Sorafenib tosylate tablets combined with oxaliplatin has significant effect in the treatment of chemotherapeutic patients with hepatocellular carcinoma, which can effectively improve the liver function, inhibit the tumor growth and delay the development of the disease.

Key words: sorafenib tosylate tablets; oxaliplatin; hepatocellular carcinoma; liver function; osteopontin; connective tissue growth factor; chemotherapy

肝癌为一种常见恶性肿瘤,主要由肝细胞及肝内胆管上皮细胞恶变引起,其发病率、病死率在恶性肿瘤中高居第 2 位,且近年仍呈上升趋势^[1]。由于肝癌早期症状隐匿,偶有食欲减退、腹泻等症状或无症状,易被患者忽略,当出现恶心呕吐、肝区疼痛等明显症状时,多数患者病情已发展至中晚期,手术治疗无法根治,临床常采取放、化疗手段治疗^[2]。奥沙利铂是第 3 代铂类抗癌药物,抗肿瘤活性较高,且其毒性低于氟尿嘧啶、阿霉素、顺铂、丝裂霉素等常规化疗药物,其临床常用于辅助治疗,但易产生胃肠道或神经系统的不良反应^[3]。甲苯磺酸索拉非尼是一种分子靶向抗癌药物,可抑制肿瘤细胞生长,对治疗肝癌有一定效果^[4]。本研究旨在探讨甲苯磺酸索拉非尼片联合奥沙利铂治疗肝癌化疗患者的疗效及其对肝功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2019 年 7 月至 2022 年 7 月收治的肝癌化疗患者 62 例,依照抽签法随机分为常规组(31 例)、试验组(31 例)。常规组男 19 例,女 12 例;年龄 50~79 岁,平均(65.23 $\pm$ 5.11)岁;肝癌Ⅱ期 24 例,Ⅲ期 7 例;原发性肝癌 25 例,继发性肝癌 6 例。试验组男 17 例,女 14 例;年龄 51~80 岁,平均(66.12 $\pm$ 4.55)岁;肝癌Ⅱ期 25 例,Ⅲ期 6 例;原发性肝癌 23 例,继发性肝癌 8 例。本研究经本院伦理委员会审核批准(审批号:2020-06-B022),患者或其家属知情本研究且签署同意书。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)符合肝癌诊断标准^[5];(2)肝区持续性胀痛、刺痛或钝痛;(3)存在恶心呕吐、乏力、腹泻等临床症状。排除标准:(1)对本研究药物过敏患者;(2)合并其他肿瘤患者;(3)有精神障碍或无法配合治疗患者;(4)病情危重患者;(5)合并传染性疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均进行镇痛、护肝及常规化疗,依据各自病情使用氟尿嘧啶、阿霉素、顺铂、丝裂霉素等化疗药物。常规组:采用奥沙利铂(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20093811)治疗,首日静脉滴注 85 mg/m²,于 3 h 内滴注完毕。4 周为 1 个疗程,于每疗程第 1 天滴注。试验组:在常规组基础上加用甲苯磺酸索拉非尼片(Bayer Schering Pharma AG,国药准字 H20110599)治疗,口服,400 mg/次,2 次/d;若出现严重不良反应则减量为 200 mg/次,2 次/d。两组均持续治疗 8 周。

1.2.2 检测方法 分别于治疗前、治疗后采集两组空腹静脉血 10 mL,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min 后取上清液,于-80℃条件下保存备检。肝功能指标天门冬氨酸氨基转移酶(AST)采用单试剂法检测,清蛋白(ALB)采用溴甲酚绿法检测,总胆红素(TBIL)采取酶联免疫吸附试验检测,丙氨酸氨基转移酶(ALT)采用赖氏比色法检测。血清肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)]采用酶联免疫吸附试验检测。骨桥蛋白(OPN)、结缔组织生长因子(CTGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子(HIF)-1 α 采用放射免疫法检测。

1.3 疗效评估标准 完全缓解(CR):肿瘤消失;部分缓解(PR):肿瘤最大径缩小 $\geq 50\%$;稳定(SD):肿瘤最大径缩小 $< 50\%$;恶化(PD):肿瘤最大径增大或出现新病灶^[6]。总有效率(ORR)=CR 率+PR 率,疾病控制率(DCR)=CR 率+PR 率+SD 率。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 对比两组治疗后 ORR、DCR。

1.4.2 视觉模拟疼痛(VAS)评分 对比治疗前后两组 VAS 评分,分值范围为 0~10 分,分值越高表示疼痛程度越重。

1.4.3 肝功能指标 对比两组治疗前后肝功能指标 AST、ALB、TBIL、ALT 水平。

1.4.4 肿瘤标志物 对比两组治疗前后血清肿瘤标志物 AFP、CEA、CA199 水平。

1.4.5 其他指标 对比两组治疗前后 VEGF、OPN、CTGF、HIF-1 α 水平。

1.4.6 不良反应 记录两组治疗期间骨髓抑制、恶心呕吐、白细胞减少、脱发、皮肤瘙痒等不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比 治疗后试验组 ORR 及 DCR 分别为 74.19%、93.55%,高于常规组的 48.39%、70.97%,差异均有统计学意义($\chi^2 = 4.351$ 、4.292, $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后 VAS 评分对比 与治疗前比较,治疗后两组 VAS 评分均有下降,且试验组 VAS 评分低于常规组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后肝功能指标水平对比 与治疗前相比,治疗后两组 AST、ALT、TBIL 水平明显下降, ALB 水平明显上升,差异均有统计学意义($P <$

0.05),其中试验组 AST、ALT、TBIL 水平低于常规组,而 ALB 水平高于常规组,差异均有统计学意义($P <$ 0.05)。见表 3。

表 1 两组临床疗效对比[n(%)]

组别	<i>n</i>	PD	SD	PR	CR	ORR	DCR
试验组	31	2(6.45)	6(19.35)	14(45.16)	9(29.03)	23(74.19)	29(93.55)
常规组	31	9(29.03)	7(22.58)	11(35.48)	4(12.90)	15(48.39)	22(70.97)

表 2 两组治疗前后 VAS 评分对比($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
试验组	31	6.12±1.59	2.81±0.70	10.608	<0.001
常规组	31	5.88±1.58	4.55±1.03	3.926	<0.001
<i>t</i>		0.596	−7.779		
<i>P</i>		0.553	<0.001		

2.4 两组治疗前后肿瘤标志物水平对比 治疗后两组 AFP、CEA、CA199 水平均低于治疗前,且试验组

AFP、CEA、CA199 水平低于常规组,差异均有统计学意义($P <$ 0.05)。见表 4。

2.5 两组治疗前后 VEGF、OPN、CTGF、HIF-1α 水平对比 治疗后两组 VEGF、OPN、CTGF、HIF-1α 水平低于治疗前,且试验组 VEGF、OPN、CTGF、HIF-1α 水平低于常规组,差异均有统计学意义($P <$ 0.05)。见表 5。

2.6 两组不良反应对比 两组各项不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义($P >$ 0.05)。见表 6。

表 3 两组治疗前后肝功能指标水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AST(U/L)		TBIL(μmol/L)		ALT(U/L)		ALB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	31	182.42±21.43	49.48±8.33 ^a	50.61±7.08	27.34±4.13 ^a	217.52±36.29	56.82±8.34 ^a	26.22±3.02	41.46±3.36 ^a
常规组	31	183.59±20.89	101.44±15.05 ^a	51.08±7.12	37.34±5.02 ^a	216.81±36.47	140.22±15.15 ^a	25.98±3.15	34.77±4.01 ^a
<i>t</i>		−0.218	−16.818	−0.261	−8.565	0.077	−26.851	0.306	7.120
<i>P</i>		0.828	<0.001	0.795	<0.001	0.939	<0.001	0.761	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P <$ 0.05。

表 4 两组治疗前后肿瘤标志物水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AFP(ng/mL)		CEA(ng/L)		CA199(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	31	325.76±21.32	86.87±17.13 ^a	35.84±6.63	18.47±3.37 ^a	86.27±13.41	58.59±9.56 ^a
常规组	31	326.12±21.36	175.34±18.23 ^a	36.23±5.71	25.63±4.68 ^a	85.38±12.43	71.56±11.17 ^a
<i>t</i>		−0.066	−19.691	−0.248	−6.913	0.271	−4.912
<i>P</i>		0.947	<0.001	0.805	<0.001	0.787	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P <$ 0.05。

表 5 两组治疗前后 VEGF、OPN、CTGF、HIF-1α 水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF(ng/L)		OPN(μg/L)		HIF-1α(ng/L)		CTGF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	31	724.26±98.54	655.01±74.34 ^a	31.38±6.15	21.35±3.45 ^a	62.48±8.47	56.11±5.48 ^a	1 630.88±213.17	1 428.53±201.47 ^a
常规组	31	726.38±98.25	695.96±78.17 ^a	30.97±6.12	26.41±3.15 ^a	63.53±8.52	59.14±5.18 ^a	1 641.32±215.34	1 586.37±206.14 ^a
<i>t</i>		−0.085	−2.114	0.263	−6.031	−0.487	−2.237	−0.192	−3.049
<i>P</i>		0.933	0.039	0.793	<0.001	0.628	0.029	0.849	0.003

注:与同组治疗前比较,^a $P <$ 0.05。

表 6 两组不良反应比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	骨髓抑制	恶心呕吐	脱发	皮肤瘙痒	白细胞减少
试验组	31	1(3.22)	13(41.94)	9(29.03)	2(6.45)	2(6.45)
常规组	31	2(6.45)	11(35.48)	10(32.26)	3(9.68)	1(3.22)
χ^2		<0.001	0.068	0.076	<0.001	<0.001
<i>P</i>		0.999	0.794	0.783	0.999	0.999

3 讨 论

肝癌分为原发性肝癌、继发性肝癌,相关研究认

为,其主要由黄曲霉素、肝炎病毒、亚硝酸盐摄入过多、酗酒及肝硬化等原因导致^[7]。目前临床对于肝癌

的首选治疗方式为手术,但由于多数患者确诊时已为晚期,手术治疗意义不大,因此,化疗成为治疗不可手术肝癌患者的首选方式^[8]。奥沙利铂与其他铂类药物比较,其使用剂量更低,不良反应更轻^[9]。相关研究指出,甲苯磺酸索拉非尼对于晚期肝癌疗效显著,该药为临床广泛应用的抗癌药物,常用于肝癌及肾癌,属于多激酶抑制剂,可抑制肿瘤细胞生长^[10]。ALT、AST、TBIL、ALB 为常见肝功能指标。其中 ALT 与 AST 水平升高表示肝细胞存在受损情况;TBIL 与 ALB 可反映肝脏受损状态,当肝脏有合成障碍时,ALB 水平会降低^[11-12]。本研究结果显示,治疗后试验组 ORR、DCR 及 ALB 水平高于常规组,AST、ALT、TBIL 水平低于常规组,提示联合治疗可提高疗效,改善患者肝功能。AFP 是临床诊断肝癌的重要指标,在肝癌患者体内呈高表达;CEA 为监测肿瘤疗效及预后效果的指标,病情好转时其水平下降;CA199 水平在肿瘤患者体内升高,与病情相关^[13-15]。本研究显示,治疗后两组 AFP、CEA、CA199 水平均低于治疗前,且试验组 AFP、CEA、CA199 水平均低于常规组,这表示奥沙利铂可降低肿瘤标志物水平,但 2 种药联用对肿瘤标志物的改善作用更为明显,可有效控制病情发展。

VEGF 在肿瘤生成时可促进血管形成,在患者体内呈高表达状态;OPN 是细胞基质中的分泌型蛋白,与血管生成、动脉硬化等病理变化具有相关性^[16];CTGF 水平与肿瘤淋巴结及肝内外转移呈正相关,与肝癌发生关系密切;HIF-1 α 与肿瘤细胞生长、代谢及血管生成均有密切联系,且与 VEGF 水平呈正相关^[17-18]。本研究结果显示,治疗后两组血清 VEGF、OPN、CTGF、HIF-1 α 水平均明显下降,提示 2 种药物均具有抑制肿瘤细胞生长的作用,本研究还发现,治疗后试验组 VEGF、OPN、CTGF、HIF-1 α 水平低于常规组,提示甲苯磺酸索拉非尼片联合奥沙利铂治疗对肿瘤细胞的抑制作用更为显著,还可抑制新生血管生成,有助于患者康复。分析其原因在于:(1)奥沙利铂抗肿瘤活性较高,可阻断癌细胞合成,达到促进细胞凋亡的目的;(2)甲苯磺酸索拉非尼片属于一种多靶点抗肿瘤药物,可通过阻断细胞通路达到抑制肿瘤细胞生长的作用;(3)两者联合治疗,可发挥协同效应,有效改善患者预后,延缓病情发展^[19-20]。

综上所述,甲苯磺酸索拉非尼片联合奥沙利铂治疗对肝癌化疗患者疗效确切,可有效抑制肿瘤细胞生长,改善患者肝功能,提高生活质量。

参考文献

[1] 潘锋.我国肝癌主要病因预防取得长足进展:访国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院曲春枫教授[J].中国医药导报,2022,19(17):1-4.

[2] 杜尚云,翁莉,武敏. TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期原发性肝癌患者临床疗效研究[J].实用肝脏病杂志,2023,26(1):116-119.

[3] 邱发凯,程媛,胡洋,等.奥沙利铂辅助治疗对中晚期肝癌患者预后的影响[J].癌症进展,2022,20(20):2091-2094.

[4] GOPAKUMAR L, SREERANGANATHAN M, CHAPPAN S, et al. Enhanced oral bioavailability and antitumor therapeutic efficacy of sorafenib administered in core-shell protein nanoparticle[J]. Drug Deliv Transl Res, 2022, 12(11):2824-2837.

[5] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J].中华外科杂志,2022,60(4):273-309.

[6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].中华肝脏病杂志,2001,9(6):324.

[7] 李秀惠,袁慧鑫.从病因病机入手提高中医药治疗原发性肝癌的疗效[J].临床肝胆病杂志,2021,37(9):2001-2004.

[8] 彭磊,梅琳,刘婷,等.维生素 C 辅治肝细胞肝癌化疗及对外周血肿瘤相关因子、循环肿瘤细胞的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(1):155-158.

[9] 魏涛.含奥沙利铂化疗方案用于治疗原发性肝癌的临床疗效及对患者免疫功能及肿瘤标志物的影响[J].实用癌症杂志,2021,36(9):1463-1466.

[10] 孙媛,罗建梅,米晶晶.紫杉醇联合索拉非尼治疗原发性肝癌的近远期疗效[J].癌症进展,2022,20(15):1601-1603.

[11] 刘莹莹,张国尊,梁育飞,等.益脾养肝法联合 TACE 对原发性肝癌患者肝功能及巨噬细胞介导细胞因子水平的影响[J].湖北中医药大学学报,2022,24(5):39-42.

[12] 余伟明,洪文倩,孙丙伦,等.白蛋白-胆红素分级对经肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌患者肝功能变化及其预后评估价值的 Meta 分析[J].临床肝胆病杂志,2021,37(11):2575-2583.

[13] 凌冰,韩绪生,杨勇,等.阿帕替尼联合 TACE 治疗肝癌疗效及对患者血管内皮生长因子和甲胎蛋白的影响[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(12):1585-1590.

[14] 付强,王倩,王鹏.雷替曲塞联合奥沙利铂治疗不可切除肝细胞癌对患者血清癌胚抗原、甲胎蛋白水平及生存率的影响[J].中国临床医生杂志,2020,48(9):1032-1034.

[15] 张俊,姜登鹤,杨彩丰,等.CA199、CEA 在肝癌中诊断价值及与 LVD 和 MVD 相关性分析[J].胃肠病学和肝病杂志,2022,31(11):1278-1283.

[16] 徐琪,陈垂志,庄桂凤,等.血清骨桥蛋白和甲胎蛋白及甲胎蛋白异质体对原发性肝癌的诊断价值[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(9):655-659.

[17] 丁慎华,沈春娟.索拉非尼和奥沙利铂对肝癌患者血管内皮生长因子及骨桥蛋白等水平的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(3):288-291.

[18] 王晓东,朱兴,李东屿.黄芩汤联合序贯肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者血清 NF- κ B、HIF-1 α 、AFP 水平和肝功能的影响[J].长春中医药大学学报,2022,38(2):175-178.

[19] 徐赞,郭锰,张成辉.吉西他滨联合奥沙利铂介入栓塞治疗原发性肝癌对缺氧诱导因子-1 α 的影响[J].实用癌症杂志,2020,35(1):120-123.

[20] 冯雪,李毅,陈谭昇.西黄胶囊结合甲苯磺酸索拉非尼片对肝癌化疗疗效、不良反应及肝功能影响研究[J].中华中医药学刊,2020,38(12):221-224.