

中药川芎嗪联合经皮肝穿刺瘤内注射碘油吡柔比星 治疗中晚期肝癌的疗效及安全性观察

赵洪涛, 张占云, 李 威

[摘要] **目的:**探讨中药川芎嗪联合经皮肝穿刺瘤内注射碘油吡柔比星治疗中晚期肝癌的疗效及安全性观察。**方法:**选取 102 例中晚期肝癌病人,随机分为观察组和对照组,各 51 例。对照组给予经皮肝穿刺瘤内注射碘油吡柔比星治疗,观察组在对照组基础上联合川芎嗪治疗。观察 2 组治疗疗效,检测 2 组治疗前后白细胞介素(IL)-1、IL-4 和转化生长因子(TGF)- β 变化。**结果:**观察组近期疗效总有效率为 88.24%,对照组总有效率为 70.59%,观察组疗效优于对照组($P < 0.05$);2 组 1 年、2 年生生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组 3 年生生存率高于对照组($P < 0.05$);2 组治疗后 IL-1、IL-4 和 TGF- β 均较治疗前明显升高($P < 0.01$),但观察组均明显低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**中药川芎嗪联合经皮肝穿刺瘤内注射碘油吡柔比星治疗中晚期肝癌安全有效,并能改善病人相关免疫学指标。

[关键词] 肝肿瘤;川芎嗪;吡柔比星

[中图分类号] R 735.7

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.07.025

原发性肝癌是一种恶性程度较高的消化系统肿瘤,病人确诊后仅有 2~4 个月的自然生存期^[1]。肝癌的有效治疗手段是早期手术切除肝癌肿瘤病灶,但由于肝癌起病隐匿,绝大部分病人确诊时已是中晚期,从而错失了手术治疗的时机。经动脉灌注化疗栓塞术是治疗中晚期肝癌的有效方法,但由于肿瘤组织血管的复杂性,栓塞剂及化疗药物等无法完全填满肿瘤而影响治疗效果。经皮肝穿刺瘤内注射治疗可较好地克服上述缺点,但治疗效果仍旧一般^[2]。中药川芎嗪是从植物体内提取的生物碱类化合物,具有较强的抗癌作用,且已应用于多种癌症的治疗中,但目前对肝癌的研究资料甚少^[3]。本研究探讨中药川芎嗪联合经皮肝穿刺瘤内注射碘油吡柔比星治疗中晚期肝癌的疗效,并对其安全性进行了观察,旨在进一步提高中晚期肝癌治疗效果。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 2 月至 2013 年 5 月在我院接受治疗的 102 例中晚期肝癌病人。纳入标准:(1)诊断符合 2011 版《原发性肝癌诊疗规范》中的中晚期肝癌标准^[4],且经病理组织学或细胞学检查确诊;(2)卡氏评分(KPS 评分) ≥ 60 分;(3)病人及家属知情同意并签署同意书。排除标准:(1)最近 1 个月内有放化疗、手术等治疗史;(2)合并有

心、肾功能不全等严重疾病;(3)合并其他肿瘤;(4)严重脑疾病、精神疾病等;(5)既往有血栓性疾病。采用随机数字表法将病人随机分为观察组和对照组,各 51 例,2 组病人性别、年龄、临床分期等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1),具有可比性。

表 1 2 组病人一般资料比较

分组	n	男	女	年龄/岁	KPS 评分/分	临床分期	
						II 期	III 期
观察组	51	31	20	57.23 \pm 6.72	71.20 \pm 9.32	27	24
对照组	51	28	23	58.01 \pm 7.80	69.73 \pm 8.01	30	21
t	—	0.36*	0.54	0.85	0.36*		
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		

*示 χ^2 值

1.2 治疗方法 对照组给予经皮肝穿刺瘤内注射碘油吡柔比星(国药准字 H10930105,深圳万乐药业有限公司生产)治疗,碘油用量为按肿瘤直径(cm):碘油量(mL) = 1:1 给药,吡柔比星用量为每次 60 mg,数字减影血管造影术联合超声引导下应用 21G Chiba 针穿刺瘤体注入,先负压抽吸确定无胆汁或回血以保证注入药物不进入胆管或血管,若乳剂确认是在瘤内弥散可继续注入,注意需边退针边注药,直至退针至靶区近端边缘^[5]。同时瘤体较大者行多点、多方向、多层面注射给药,透视引导下见碘油吡柔比星乳剂沉积良好后结束手术。

观察组在对照组基础上联合川芎嗪注射(国药准字 H20043412,天津金耀制药有限公司生产)治疗,每次 40 mg,每天 1 次,10 天为 1 个疗程,每疗程间隔 3 d,共治疗 3 个疗程。

1.3 检测方法 采集病人清晨空腹静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心后分离血清,应用全自动免疫生化仪(EI70 型,瑞士罗氏公司)酶联免疫法检测 2 组治疗前后白细胞介素(IL)-1、IL-4 和转化生长因子(TGF)- β 变化。试剂盒购于南京建成生物研究所,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 评价标准 参考实体瘤疗效标准评价病人术后 3 个月疗效:完全缓解(CR)为病人肿瘤病灶完全消失,维持时间 ≥ 4 周,无新发肿瘤病灶;部分缓解(PR)为病人肿瘤病灶最大直径总和较治疗前减少 $>50\%$,维持时间 ≥ 4 周,无新发肿瘤病灶;稳定(SD)为病人肿瘤病灶最大直径总和较治疗前减少 $<50\%$,无新发肿瘤病灶;恶化(PD)为病人肿瘤病灶最大直径总和较治疗前增加 $>25\%$ 或有新发肿瘤病灶出现^[6]。总有效为 CR + PR。

1.5 随访 随访截至 2016 年 5 月,采用门诊、电话等方式随访病人生存情况,记录 2 组病人 1、2 和 3 年生存率。本次研究观察组共随访到 46 例,失访 5 例,失访率为 9.80%;对照组随访到 47 例,失访 4 例,失访率为 7.84%。2 组失访率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.122, P > 0.05$)。

1.6 统计学方法 采用 t (或 t') 检验、 χ^2 检验和 Mann-Whitney U 检验。

2 结果

2.1 2 组近期疗效比较 观察组近期疗效优于对照组($P < 0.05$) (见表 2)。

表 2 2 组近期疗效比较[n ;百分率(%)]

分组	n	CR	PR	SD	PD	总有效	u_c	P
观察组	51	8(15.69)	37(72.55)	4(7.84)	2(3.92)	45(88.24)		
对照组	51	5(9.80)	31(60.78)	9(17.65)	6(11.76)	36(70.59)	-2.11	<0.05
合计	102	13(12.75)	68(66.67)	13(12.75)	8(7.84)	81(79.41)		

2.2 2 组长期疗效比较 观察组 1 年和 2 年生存率与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),3 年生存率明显高于对照组($P < 0.05$) (见表 3)。

2.3 2 组免疫学指标比较 2 组治疗前 IL-1、IL-4 和 TGF- β 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后 IL-1、IL-4 和 TGF- β 均较治疗前明显升高($P < 0.01$),但观察组均明显低于对照组($P < 0.01$) (见表 4)。

2.4 不良反应及并发症 2 组病人主要不良反应为发热、上腹隐痛不适等,程度均较轻,给予一般对

表 3 2 组长期疗效比较[n ;百分率(%)]

分组	n	1 年生存率	2 年生存率	3 年生存率
观察组	46	33(71.74)	29(63.04)	24(52.17)
对照组	47	30(63.83)	27(57.45)	15(31.91)
合计	93	63(67.74)	56(60.22)	39(41.94)
χ^2	—	0.67	0.30	3.92
P	—	>0.05	>0.05	<0.05

表 4 2 组治疗前后 IL-1、IL-4 和 TGF- β 比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	IL-1/(ng/L)	IL-4/(ng/L)	TGF- β /(ng/mL)
治疗前				
观察组	51	23.41 \pm 5.63	74.22 \pm 9.16	4.51 \pm 1.25
对照组	51	23.53 \pm 6.04	74.01 \pm 8.90	4.49 \pm 1.30
t	—	0.10	0.12	0.08
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后				
观察组	51	45.62 \pm 8.15 $\Delta\Delta$	120.04 \pm 34.22 $\Delta\Delta$	6.64 \pm 2.25 $\Delta\Delta$
对照组	51	78.95 \pm 9.02 $\Delta\Delta$	230.92 \pm 40.15 $\Delta\Delta$	12.01 \pm 3.17 $\Delta\Delta$
t	—	19.56	15.01	9.87*
P	—	<0.01	<0.01	<0.01

* 示 t' 值;组内配对 t 检验; $\Delta\Delta P < 0.01$

症处理后症状减轻或消失。2 组均无肿瘤破裂出血、肝功能衰竭、肝脓肿、穿刺道种植转移等严重并发症。

3 讨论

原发性肝癌是我国多发恶性肿瘤之一,其发病率和病死率一直处于高位。早期肝癌病人手术切除治疗效果较好,但由于原发性肝癌早期症状隐匿,病人确诊时多已为中晚期,丧失最佳治疗机会。临床治疗肝癌最常用的治疗手段是肝动脉化疗栓塞术,但是该方式治疗中晚期肝癌病人虽可近期内缓解病情,使大部分肿瘤病灶缺血坏死,而栓塞剂无法将肿瘤病灶完全充填而残存部分肿瘤病灶,导致远期治疗效果欠佳^[7]。

现阶段,经皮肝穿肿瘤内注射碘油吡柔比星治疗中晚期肝癌的资料逐渐增多,其临床效果也得到了证实。鲁东等^[8-9] 研究显示其主要作用机制可分为以下几点:(1) 药物可将瘤体完全充填,从而充分发挥对肿瘤细胞的毒性作用;(2) 可破坏肿瘤细胞的生存环境,抑制周围组织与肿瘤细胞的物质交换;(3) 肿瘤细胞将含有化疗药物的碘油带入细胞质,破坏自身的遗传物质而起到抗肿瘤的作用,且可以显著抑制血管内皮生长因子及增殖细胞核抗原的表

达,而抑制肿瘤细胞的生长浸润。但王强等^[10]的研究发现单纯经皮肝穿刺瘤内注射碘油吡柔比星治疗疗效仍无法令人满意。本研究中经皮肝穿刺瘤内注射碘油吡柔比星治疗中晚期肝癌的总有效率为70.59%,且治疗1年、2年和3年生存率分别为63.83%、57.45%和31.91%。

中医对肝癌具有明显的调理优势,对中晚期肝癌的化疗辅助作用显著。川芎嗪是一种新型抑制肿瘤细胞的中药制剂,该药物含有的川芎生物碱为其有效成分,经现代药理学研究^[11-12]发现其可以诱导肿瘤细胞及血管内皮细胞的凋亡,显著抑制血管内皮细胞的增殖及生长,并可抑制肿瘤血管内皮细胞生长因子的表达,可多方面发挥抗癌作用,但目前川芎嗪关于肝癌的研究资料甚少。本研究探讨了中药川芎嗪联合经皮肝穿刺瘤内注射碘油吡柔比星治疗中晚期肝癌的疗效,并对其安全性进行了观察,旨在寻求进一步提高中晚期肝癌治疗效果的有效方法。近年来炎症与肝癌的研究较多,炎症反应是机体的重要防御反应,对待组织损伤,可通过调节机体内环境各炎症因子的水平,维持内环境平衡,但是某些持续性刺激导致的过度炎症反应可影响肝癌的发生、发展过程^[13]。相关文献^[14-15]也报道,血清中IL-1、IL-4和TGF- β 水平的升高有助于对肝癌疗效及安全性的判断。

本研究中观察组治疗后IL-1、IL-4和TGF- β 分别为(45.62 \pm 8.15)ng/L、(120.04 \pm 34.22)ng/L和(6.64 \pm 2.25)ng/mL,明显低于对照组治疗后水平。上述结果说明加用中药川芎嗪治疗后可显著降低机体炎症反应,也间接说明了中药川芎嗪联合经皮肝穿刺瘤内注射碘油吡柔比星治疗中晚期肝癌的疗效显著,安全性高。本研究结果显示观察组近期疗效总有效率为88.24%,疗效显著优于对照组;且观察组3年生存率明显高于对照组。上述结果充分说明中药川芎嗪联合经皮肝穿刺瘤内注射碘油吡柔比星治疗中晚期肝癌的疗效显著并且远期效果较好,可提高中晚期肝癌病人的远期生存率。

[参 考 文 献]

[1] 杨小平,孙孝环.吡柔比星联合奥沙利铂及氟尿嘧啶治疗晚

期肝癌的疗效及安全性[J].中国肿瘤临床与康复,2015,7(5):565.

- [2] 刘倚河,毕建民,吴秀艳,等.超声引导下经皮肝穿刺射频消融治疗肝癌的临床疗效观察[J].临床军医杂志,2014,42(7):697.
- [3] 申淑群,杨业发,张一军,等.经皮肝穿刺胆管内射频消融联合金属支架植入治疗恶性胆道梗阻的短期疗效及安全性[J].介入放射学杂志,2014,23(11):969.
- [4] 柯要军.肝动脉化疗栓塞联合经皮射频治疗中晚期肝癌的疗效观察[J].实用癌症杂志,2015,30(2):191.
- [5] 李志强,孙海,邓小明,等.肝动脉化疗栓塞联合经皮射频治疗老年中晚期肝癌的疗效[J].胃肠病学和肝病杂志,2014,23(5):494.
- [6] 杜婕,孟爱凤,周志燕,等.B超引导下经皮肝穿刺射频消融治疗肝癌的护理体会[J].实用老年医学,2014,28(3):257.
- [7] HE X, LI J, GUO W, *et al.* Targeting the microRNA-21/API axis by 5-fluorouracil and pirarubicin in human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(4):2302.
- [8] 鲁东,吕维富,肖景坤,等.经皮肝穿刺胆道腔内射频消融联合支架植入治疗恶性梗阻性黄疸(附2例报告)[J].介入放射学杂志,2014,23(7):593.
- [9] PARK KH, YOON SY, OH SC, *et al.* Pirarubicin, UFT, leucovorin chemotherapy in non-embolizable and transcatheter arterial chemoembolization-failed hepatocellular carcinoma patients: a phase II clinical study[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 34(4):280.
- [10] 王强,龙晶.中医药联合肝动脉栓塞术治疗原发性肝癌临床观察[J].湖北中医药大学学报,2014,16(3):73.
- [11] 刘墨,杨树法,王海林,等.经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)联合经皮射频消融术(RFA)治疗中晚期肝癌的疗效及预后影响因素分析[J].实用癌症杂志,2015,30(4):616.
- [12] SONG L, ZHANG Y, ZHAO G, *et al.* Complete remission of diffuse hepatocellular carcinoma in a young adult after GSP-TACE; a case report[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12(1):1.
- [13] 王雅娟,朱慧志,孔献春,等.川芎嗪改善哮喘大鼠气道高反应性的作用观察[J].中成药,2014,36(4):834.
- [14] ZHAO C, WANG XJ, WANG S, *et al.* Lobaplatin combined floxuridine/pirarubicin-based transcatheter hepatic arterial chemoembolization for unresectable primary hepatocellular carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(5):2057.
- [15] 胡清雯,钱国军.经皮肝穿刺微波治疗肝癌的严重并发症18例分析[J].介入放射学杂志,2014,23(1):38.

(本文编辑 刘梦楠)