

明胶海绵微粒与洛铂经肝动脉化疗栓塞联合槐耳颗粒治疗原发性肝癌

赵广生 刘影 张跃伟 李闯 唐顺雄 周军 刘松

【摘要】 目的 观察应用明胶海绵微粒经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合口服槐耳颗粒治疗原发性肝癌的疗效及安全性。方法 62 例原发性肝癌患者随机分为对照组(31 例)和实验组(31 例),对照组应用 350 ~ 560 μm 明胶海绵微粒联合单一化疗药物洛铂行 TACE 术。实验组应用 TACE 与口服槐耳颗粒联合治疗,观察及总结实验组治疗肝癌患者的中远期疗效和安全性。结果 随访时间为 12 ~ 42 个月,平均 28.7 个月。实验组 6、12 个月生存率分别为 100% 和 93.5%,对照组 6、12 个月生存率分别为 90.3% 和 80.6%,2 组患者 12 个月生存率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.213, P < 0.05$);实验组和对照组中位生存期分别为 20.6 和 17.1 个月,2 组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.745, P > 0.05$);实验组和对照组患者行 TACE 次数分别为(2.9 \pm 8.7)次,(4.1 \pm 7.3)次,2 组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 7.262, P < 0.05$);实验组和对照组 6 个月及 1 年肿瘤客观有效率分别为 87.1% 和 72.4%、73.3% 和 64.3%,差异有统计学意义(分别 $\chi^2 = 5.945, 6.384$, 均 $P < 0.05$)。2 组患者的不良反应比较差异无统计学意义(分别 $\chi^2 = 0.435, 0.485, 2.037, 0.137, 0.325$, 均 $P > 0.05$)。结论 350 ~ 560 μm 明胶海绵微粒与洛铂化疗栓塞联合槐耳颗粒治疗原发性肝癌安全有效。

【关键词】 癌,肝细胞; 药物治疗,联合; 明胶海绵,吸收性; 槐耳颗粒; 肝动脉化疗栓塞术

Huaier granules combined with intraarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma ZHAO Guang-sheng, LIU Ying, ZHANG Yue-wei, LI Chuang, TANG Shun-xiong, ZHOU Jun, LIU Song. Department of Interventional Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China

Corresponding author: ZHANG Yue-wei, E-mail: zhangyuewei1121@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of combined transcatheter intraarterial chemoembolization with 350 - 560 μm gelatin sponge particles and lobaplatin (GSPs-TACE) and oral Chinese herb medication Huaier granules in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** This is a case-control, single-institution clinical trial. 31 HCC patients receiving GSPs-TACE (group A) were matched with 31 patients receiving GSPs-TACE and Huaier granules (group B). Tumor response was evaluated by CECT using response evaluation criteria in solid tumors at 1 month after initial GSPs-TACE. The overall survival was calculated from the data of initial GSPs-TACE using the Kaplan-Meier method. **Results** The overall mean follow-up period was 28.7 (range 12 - 42) months. The overall 6- and 12-month survival rates in group A and group B were 90.3% and 80.6% vs 100% and 93.5%, respectively. There was statistically significant difference in 12-month survival rates ($\chi^2 = 5.213, P < 0.05$). Median survival time respectively was 17.1 and 20.6 months ($\chi^2 = 0.745, P > 0.05$). The average TACE times were (4.1 \pm 7.3) and (2.9 \pm 8.7) respectively in group A and group B ($P = 0.01$). Tumor objective response rate was statistically different in 6- and 12-month in two arms ($\chi^2 = 5.945, 6.384, P < 0.05$). There was no statistically significant difference in complications (respectively $\chi^2 = 0.435, 0.485, 2.037, 0.137, 0.325$, all $P > 0.05$). **Conclusions** Huaier granules combined with transcatheter intraarterial chemoembolization with 350 - 560 μm gelatin sponge particles and carboplatin for HCC is safe and effectively prolongs patients' survival.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Drug therapy, combination; Gelatin sponge, absorbable; Huaier granules; Transcatheter intraarterial chemoembolization

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2013.06.011

基金项目:辽宁省社会发展科技攻关基金资助项目(2012225020)

作者单位:116001 辽宁省,大连大学附属中山医院介入治疗科

通信作者:张跃伟, E-mail: zhangyuewei1121@sina.com

新型明胶海绵微粒 (gelatin sponge particles, GSPs) 是我国国产化的微粒型中期栓塞剂^[1]。应用 GSPs 经导管肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗原发性肝癌术后近期出现肿瘤坏死及缩小^[2]。体外研究证实, 槐耳颗粒可通过诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞生长作用达到抗肿瘤目的^[3]。我们总结两者联合应用治疗原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的中远期疗效与安全性。

资料与方法

一、病例选择

入选标准: (1) 年龄在 80 岁以下; (2) 男、女不限; (3) HCC 诊断明确并行 TACE 术, 无法行外科切除或不同意行外科手术者; (4) 肝功能 Child Pugh A ~ B 级, BCLC A ~ C 级; (5) 术前未接受过其他抗癌治疗; (6) 预计生存期 > 3 个月; (7) 书面同意自愿参加本研究。

排除标准: ①造影剂、化疗药过敏、口服槐耳颗粒有严重不良反应者; ②有明显心、肾、脑功能障碍者。

二、TACE 技术

采用 Seldinger 法穿刺右侧股动脉, 5F-RH 肝管常规行腹腔动脉、肝总动脉造影, 根据肿瘤部位、大小及肿瘤染色是否完整等情况, 辅助行膈动脉、肠系膜上动脉、胃左动脉、右肾动脉等异位供血动脉造影, 以明确肿瘤所有供血动脉。操作方法同 TACE 常规技术, 区别在于根据肿瘤大小选择直径 350 ~ 560 μm 的 GSPs (杭州艾力康医药科技有限公司) 与 10 ~ 20 mg 注射用洛铂 (海南长安国际制药有限公司) 混合成为微粒悬浮液, 于肿瘤区域供血动脉内, 透视下经导管缓慢推注 GSPs 与化疗药物微粒悬浮液, 栓塞停止标准: 肿瘤染色完全消失, 区域动脉内血流停滞。术中根据造影或 Dyna CT 血管造影情况决定是否补充栓塞。

三、给药方式

药品: 槐耳颗粒 (商品名: 金克, 启东盖天力药业有限公司)。实验组: TACE 术前 3 d 开始槐耳颗粒, 每次 20 g, 3 次/d, 术后继续口服。退出标准: 不能耐受, 患者死亡。

四、疗效评价及不良反应观察

1. 术后 4 d 行 CT 平扫, 术后每月行 1 次增强 CT 以观察病灶大小、坏死程度及有无新发病灶。术后 4、7 d 及术后每月复查血常规、AFP、肝功能。综

合评估介入效果及确定是否再次接受介入治疗。

2. 根据 2010 年药物不良反应评价标准对不良反应进行评价。

3. 肿瘤反应的评价参照实体瘤疗效评价标准, 所有患者术后每 1 ~ 2 个月来院行腹部增强 CT 扫描以评价疗效, 观察肿瘤有无进展, 确定是否再次行介入治疗。

4. 随访时间: 2009 年 6 月至 2012 年 12 月。

五、统计学方法

采用数字随机表将 62 例患者随机分为实验组和对照组。本组数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 生存率采用 Kaplan-Meier 统计方法。

结 果

本研究共纳入 HCC 患者 62 例, 其中男 56 例, 女 6 例, 年龄 36 ~ 79 岁, 平均 53.7 岁, 患者均行 TACE 治疗。2 组患者的年龄、性别、肿瘤大小等指标比较差异无统计学意义 (表 1)。

表 1 2 组患者的一般资料

临床资料	实验组	对照组	χ^2 值	P 值
例数	31	31	0.000	1.00
平均年龄 (岁)	64.9	62.7	0.054	0.53
性别 (例)			0.422	0.61
男	27	29		
女	4	2		
肝炎病史 (例)			0.071	0.42
HBV	22	23		
HCV	4	3		
酒精性肝病	2	0		
无	3	5		
Child-Pugh 分级 (例)			0.899	0.22
A	24	26		
B	7	5		
C	0	0		
BCLC 分级 (例)			0.812	0.23
A	6	4		
B	20	23		
C	5	4		
癌栓 (例)			0.182	0.37
门静脉癌栓	4	4		
下腔静脉癌栓	1	0		
肿瘤平均最大直径 (cm)	6.7	7.1	0.745	0.27
肿瘤大小 (cm)			0.069	0.43
< 5	3	2		
5 ~ 10	18	17		
0 > 10	10	12		
AFP ($\mu\text{g/L}$)			2.046	0.18
≤ 400	22	20		
> 400	9	11		

表 2 2 组患者治疗期间不良反应对比情况

组别	例数	白细胞下降		血小板下降		腹泻		纳差乏力		胃区不适	
		例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
实验组	31	3	10	3	10	10	32	3	10	5	16
对照组	31	5	16	4	13	8	26	8	26	7	23
χ^2 值		0.435		0.485		2.037		0.137		0.325	
P 值		0.54		0.49		0.18		0.72		0.34	

术后两组患者均有不同程度发热(37.2℃~39.1℃),考虑与肿瘤坏死、吸收有关。2 组患者均未见急性肝损伤、手术及化疗药物相关性死亡。2 组患者的不良反应比较差异无统计学意义(表2)。

随访时间为 12~42 个月,平均 28.7 个月。实验组死亡 11 例(35.5%,无失访患者)。对照组死亡 16 例(51.5%,含 2 例失访患者)。实验组 6 个月生存率 100%、12 个月生存率 93.5%,对照组 6 个月生存率 90.3%、12 个月生存率 80.6%,2 组患者的 12 个月生存率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.213, P < 0.05$);实验组中位生存期 20.6 个月、对照组中位生存期 17.1 个月,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.745, P > 0.05$),但实验组较对照组中位生存期延长了 3.5 个月(图 1)。2 组患者行 TACE 次数分别为(2.9±8.7)次,(4.1±7.3)次,2 组比较差异有统计学意义(表 3),提示 TACE 联合槐耳颗粒可减少介入治疗次数。

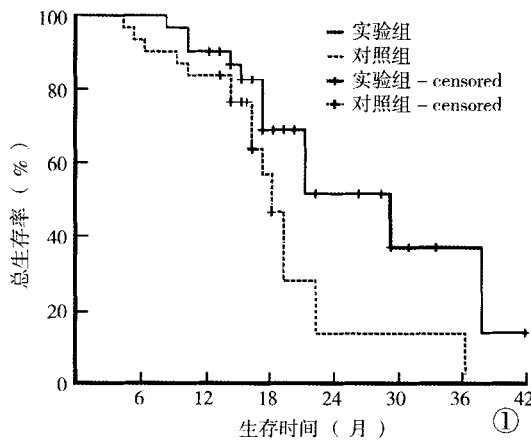


图 1 2 组肝癌患者的总生存率曲线

表 3 2 组患者的生存情况比较

组别	例数	6 个月		12 个月		中位生存期(月)	治疗次数
		例	%	例	%		
实验组	31	31	100	29	94	20.6	2.9±8.7
对照组	31	28	90	25	81	17.1	4.1±7.3
χ^2 值		2.437		5.213		0.745	7.262
P 值		0.14		0.02		0.27	0.01

实验组和对照组 6 个月肿瘤客观有效率分别为 87.1% 和 73.3% ($\chi^2 = 5.945, P < 0.05$);2 组 1 年肿瘤客观有效率分别为 72.4% 和 64.3% ($\chi^2 = 6.384, P < 0.05$),2 组比较差异有统计学意义(表 4)。

讨 论

原发性肝癌更是我国最常见的恶性肿瘤之一,年发病率超过 37/10 万人,位全球之首。以碘化油为主要栓塞剂的 TACE 是不能手术切除 HCC 的标准治疗手段,但总反应率为 17%~61.9%,肿瘤完全坏死率仅为 0%~4.8%^[4],而且可以引起肺栓塞等严重并发症^[5]。国外 TACE 的研究热点是应用永久性药载微粒作为栓塞剂治疗肝细胞癌。DC 微粒、contour SE 微粒、Embospheres 微粒、明胶海绵微粒等栓塞剂介入栓塞肝癌^[6],使瘤体坏死更加明显,提高了肿瘤反应率。上述栓塞材料中,除明胶海绵微粒外,其余均属于永久栓塞剂,特点是只能将肿瘤靶动脉完全阻断,而不能行肿瘤区域动脉栓塞,否则会引起严重的肝功能损伤,而完全阻断瘤体供血动脉是 TACE 的第一要务。新型 GSPs 是我国国产化的微粒型中期栓塞剂^[1-2],是由北京大学药物院 2006 年开发的新型栓塞剂,应用直径为 350~560 μm 的

表 4 2 组患者 TACE 治疗后不同时间的疗效比较

组别	例数	完全缓解		部分缓解		疾病稳定		疾病进展		客观有效	
		例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
实验组	31										
1 个月		13	42	15	48	2	6	1	3	28	90 ^a
6 个月		13	42	14	45	2	6	2	6	27	87 ^a
1 年		12	41	9	31	4	14	4	14	21	72 ^b
对照组	31										
1 个月		12	39	16	52	3	10	0	0	28	90 ^b
6 个月		10	33	12	40	4	13	4	13	22	73 ^b
1 年		9	32	9	32	3	11	7	25	18	64 ^b

注:术后同时时间组间比较,^a $P > 0.05$ 、^b $P < 0.05$

GSPs 可以行区域性介入栓塞肝肿瘤,术后近期出现肿瘤坏死及缩小,肝脏功能恢复快,取得了良好的近期疗效。而如何抑制术后肿瘤新生血管形成、改善患者远期肝功能、减少术后复发及转移是提高 TACE 术后 HCC 远期疗效的关键。

近年来分子靶向治疗成为治疗 HCC 的研究热点,尤其以针对表皮生长因子受体等为靶点的药物,如索拉非尼、吉非替尼以及西妥昔单抗等,其中代表性多靶点药物索拉非尼联合 TACE 治疗 HCC 使肿瘤反应率进一步提高,给 PHC 患者带来了新的希望^[7]。然而此类药品均较昂贵,有效率低,而且不良反应明显,限制了临床的广泛应用,尤其不适合我国医疗卫生的实际情况。槐耳是寄生于老龄中国槐的高等真菌子实体,槐耳颗粒含 10 余种矿物质元素,其化学结构为由 6 种杂多糖结合 18 种氨基酸构成的蛋白质,主要活性成分是多糖蛋白。历代本草书籍记载槐耳有清毒、破血、益力之功。多项研究证实槐耳颗粒在治疗原发性肝癌中的作用^[8-9],最新研究结果还证实,槐耳中主要成分多糖体还具有抗胆管细胞癌作用^[10]。

本研究结果显示 GSPs-TACE 联合槐耳颗粒治疗 HCC 取得了良好的临床疗效,而且随着随访时间延长,实验组肿瘤反应率、手术次数、生存时间等方面逐渐优于对照组。实验组中位生存期达 20.6 个月,较对照组延长了 3.5 个月,两者联合使用能够取得较好临床疗效,分析原因如下。

其一,我们的最新一项研究证实了 GSPs 化疗栓塞 PHC 术后外周血中血管内皮生长因子水平升高^[11],成为肝肿瘤复发的微血管环境基础。实验研究显示槐耳颗粒通过影响血管内皮细胞的增殖、迁移、附壁能力,抑制 HCC 组织的血管生成,降低血管内皮生长因子水平^[12],这是两者结合治疗肝癌在分子水平上的必要性。GSPs-TACE 术后因肝肿瘤在机体内迅速坏死,抗原暴露可能激活机体特异性抗肿瘤活性,通过原发性肝癌患者自身免疫达到抗肿瘤目的,而我们的前期工作也观察到了 GSPs-TACE 术后机体免疫功能是改善的,逆转 Th1/Th2 漂移现象。而槐耳颗粒增强巨噬细胞活性,增加“管家基因”P53 表达数量,下调 Bcl-2 表达能够提高免疫功能^[10,12],GSPs-TACE 术后机体免疫功能持续改善是两者免疫治疗水平联合的必要性。

其二,TACE 主要通过肿瘤“饥饿”疗法达到消灭肝肿瘤目的,肿瘤细胞如果出现耐“饥饿”情况便会逃逸,如同机体免疫监视下出现肿瘤细胞逃逸一

样,槐耳颗粒能够直接抑制肿瘤的生长,促进肿瘤细胞的凋亡和坏死^[9,12],TACE 术后槐耳颗粒的持续性“扫荡”奠定了机体彻底消灭肿瘤细胞的可能性,是两者在肿瘤细胞学方面联合的必要性。另外,我国 90% 以上原发性肝癌患者具有乙型肝炎肝硬化背景,肝硬化程度及肝脏功能是影响 TACE 术后远期的预后因素^[1,9],然而 TACE 中碘化油能够促进肝脏纤维化进程,而且化疗药物对肝细胞的毒性作用也被研究证实^[4]。尽管目前微粒型栓塞剂对肝硬化有无影响暂未见报道,但反复的 TACE 治疗必然对肝脏功能造成影响。槐耳颗粒具有潜在的抗病毒修复肝细胞损伤作用^[7,9],因此槐耳颗粒对 GSPs-TACE 术后 HCC 患者的远期疗效起到了“保驾护航”作用。2 组在药物不良反应方面无统计学差异。

总之,应用直径 350 ~ 560 μm GSPs-TACE 联合槐耳颗粒能够提高 HCC 的中远期疗效。本研究不足之处为单中心研究,而且样本量小,两者联合的确切作用机制是还需要进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 赵广生,杨晓红,李闯,等. 新型明胶海绵颗粒栓塞剂在肝癌介入治疗中的应用. 中国新药杂志, 2010, 19:48-51.
- [2] 赵广生,刘影,张跃伟,等. 明胶海绵微粒化疗栓塞原发性肝癌术后致急腹症一例. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6:497-498.
- [3] 徐亮,张晟,张霖,等. 槐耳清膏诱导人乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 凋亡的研究. 中华普通外科杂志, 2010, 25:76-78.
- [4] 敖劲,张跃伟,徐克. 明胶海绵微粒经动脉栓塞治疗原发性肝癌的研究现状. 介入放射学杂志, 2011, 20:1010-1013.
- [5] 赵广生,徐克,梁松年,等. 原发性肝癌 TACE 术后严重并发症原因及预防. 介入放射学杂志, 2008, 17:773-775.
- [6] 刘影,张跃伟. 肝癌介入治疗用微粒型栓塞剂的研究进展. 介入放射学杂志, 2012, 21:969-972.
- [7] 赵广生,赵彤,李闯,等. 明胶海绵微粒经肝动脉栓塞化疗联合索拉非尼治疗肝癌切除术后复发一例. 中华普通外科杂志, 2013, 28:239-240.
- [8] Ren J, Zheng C, Feng G, et al. Inhibitory effect of extract of fungi of huaier on hepatocellular carcinoma cells. J Huazhong Univ Sci Technol, 2009, 29:198-201.
- [9] Chen L, Lu ZX, Lu P, et al. Anticancer effect of PS-T on the experimental hepatocellular carcinoma. Chinese-German J Clin Oncol, 2004, 3: 55-59.
- [10] Sun Y, Sun TW, Wang F, et al. A polysaccharide from the fungi of Huaier exhibits anti-tumor potential and immunomodulatory effects. Carbohydr Polym, 2013, 92:577-582.
- [11] 张志刚,张跃伟,王帅. 明胶海绵微粒化疗栓塞肝细胞癌后外周血中血管内皮生长因子水平变化. 中国介入影像与治疗学, 2012, 9:744-747.
- [12] 陈孝平,何松青,赵旭,等. 槐耳清膏联合肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体对肝癌细胞生长的影响. 中华外科杂志, 2005, 43:1524-1527.

(收稿日期:2013-01-19)

(本文编辑:林林)