TACE联合放射性^{125}I粒子及槐耳颗粒治疗中晚期肝癌的临床研究*

何超雄①　冯惠岗②　翁裕③

【摘要】 **目的：**探讨分析经导管动脉化学栓塞（TACE）联合放射性 ^{125}I 粒子及槐耳颗粒治疗中晚期肝癌的效果。**方法：**选取番禺区中心医院收治的中晚期肝癌患者 80 例，按照随机数字表法分为观察组和对照组，各 40 例。对照组给予 TACE 联合放射性 ^{125}I 粒子治疗，观察组在对照组基础上给予槐耳颗粒治疗。比较两组近期临床疗效，治疗后 1 周 AFP 变化，随访 6、12、18、24 个月的生存率及不良反应。**结果：**观察组近期临床疗效缓解率为 95.00%，高于对照组的 72.50%（$P<0.05$）；治疗后 1 周，观察组 AFP 变化优于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；观察组随访 6、12、18、24 个月的生存率均高于对照组（$P<0.05$）；观察组不良反应发生率为 10.00%，低于对照组的 12.50%，但比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**TACE 联合放射性 ^{125}I 粒子及槐耳颗粒治疗中晚期肝癌可提高近期临床疗效，延长患者的生存期，并且提高其生命质量，值得在临床上广泛推广。

【关键词】 经导管动脉化学栓塞；　放射性 ^{125}I 粒子；　槐耳颗粒；　中晚期肝癌

Clinical Study of TACE Combined with Radioactive ^{125}I Particles and Huaier Granule in Treatment of Middle and Advanced Liver Cancer/HE Chaoxiong，FENG Huigang，WENG Yu.//Medical Innovation of China，2018，15（06）：013-016

【Abstract】 **Objective：**To investigate and andyze the transcatheter arterial chemoembolization（TACE）combined with radioactive ^{125}I particles and Huaier Granule in treatment of middle and advanced liver cancer. **Method：**A total of 80 patients with middle and advanced liver cancer in Panyu District Central Hospital were selected，according to the random number table method，they were divided into observation group and control group，40 cases in each group.The control group was treated with TACE combined with radioactive ^{125}I particles treatment，and observation group was treated with Huaier Granule on the basis of control group.The short term clinical effect，change of AFP at 1 week after treatment，survival rate and adverse reaction between two groups were compared.**Result：**The short term clinical efficacy of observation group was 95.00%，which was higher than 72.50% of control group（$P<0.05$）.After treatment 1 week，the change of AFP in observation group was better than that of control group，the difference was statistically significant（$P<0.05$）.The survival rate of 6，12，18 and 24 months in observation group was higher than that of control group（$P<0.05$）.The incidence of adverse reactions in observation group was 10.00%，which was lower than 12.50% of control group，but the difference was not statistically significant（$P>0.05$）.**Conclusion：**TACE combined with radioactive ^{125}I particles and Huaier Granules in treatment of middle and advanced liver cancer can improve the short term clinical curative effect，prolong the survival period of patients and improve the quality of life，which is worth to be widely popularized clinically.

【Key words】 Transcatheter arterial chemoembolization；　Radioactive ^{125}I particles；　Huaier Granule；Middle and advanced liver cancer

First-author's address：Shawan People's Hospital of Panyu District in Guangzhou，Guangzhou 511400，China

doi：10.3969/j.issn.1674-4985.2018.06.004

* 基金项目：番禺区科技计划基金资助项目（2015-Z03-20）

①广州市番禺区沙湾人民医院　广东　广州　511400
②广州市番禺区中心医院
③广州市番禺区沙湾镇社区卫生服务中心
通信作者：何超雄

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

流行病学研究显示，原发性肝癌在我国是一种常见病，居恶性肿瘤的第三位，其发病率呈现上升之势，肝细胞癌世界每年发病估计不少于 100 万例新患者，45% 的新发肝癌患者在我国 [1]。经导管动脉化学栓塞（TACE）反复多次治疗灌注顺铂等化疗药物会引起肝、肾功能的损害，^{125}I 放射性粒子植入术能够在不同部位适形种植摧毁肿瘤，已在临床推广应用，取得了一定的疗效，槐耳作为一种新型真菌型抗肿瘤药，能抑制肿瘤的生长，逆转肿瘤细胞对化疗药物的耐药问题，还可改善患者的生存质量 [2]。本研究旨在探讨分析 TACE 联合放射性 ^{125}I 粒子及槐耳颗粒治疗中晚期肝癌的效果，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2014 年 1 月 –2015 年 12 月广州市番禺区中心医院收治的中晚期肝癌患者 80 例。（1）纳入标准：①男性或非妊娠女性；②年龄 18~70 岁（超过 60 岁的患者不能同时有 2 种以上心、肺、肝、肾功能不全的表现）；③肝内病灶病理确诊为肝细胞型肝癌，或两种影像学检查临床诊断为肝癌，BCLC 分期为 B、C 期；④临床试验开始前均未接受过粒子植入治疗及 TACE 治疗；⑤预期生存期 >3 个月；⑥依从性好，能配合观察不良事件和疗效；⑦无其他抗肿瘤伴随治疗；⑧ Child 分期 A、B 级（肝功能状态）；⑨ ECOG 评分 0~2 分（体能状态）；⑩首次治疗前 7 d 内经实验室检查证实患者骨髓、肝肾功能满足白细胞计数≥ 4×10^9/L，中性粒细胞≥ 1.5×10^9/L，血小板计数≥ 100×10^9/L，血红蛋白≥ 70 g/L，血清胆红素≤ 2 倍正常值上限，AST、ALT ≤ 5 倍正常值上限，肌酐≤ 1.5 倍正常值上限，凝血功能正常的条件 [3]。（2）排除标准：①弥漫型 HCC；②研究者认为患者不能够完成整个试验治疗；③ HIV 抗体阳性，或患有其他获得性、先天性免疫缺陷疾病（器官移植史除外）；④药物未能控制的高血压（收缩压 >160 mm Hg 或舒张压 >100 mm Hg）；⑤明显的心血管异常（如心肌梗死、上腔静脉综合征、入组前有 2 级以上的心脏病，或根据研究者判断，患者患有增加室性心律失常风险的心脏病）；⑥之前抗癌治疗的毒性反应尚未恢复或尚未从之前的抗瘤治疗中完全恢复 [4]。按照随机数字表法分为观察组和对照组，各 40 例。患者及家属均对本研究知情同意，且已报医院医学伦理委员会审查与备案。

1.2　方法　（1）对照组采用 TACE 联合放射性 ^{125}I 粒子治疗。术前准备：行血尿便常规、心电图、胸片、血糖、凝血功能、肝、肾功能、肿瘤及肝炎病毒标志物检查，以及腹部平扫 + 增强 CT 或 MRI 检查。准备常用的造影器械、对比剂、化疗药、栓塞剂、止吐药、镇痛药等。TACE 插管运用 Selidinger 技术，选择性进行腹腔、肠系膜上动脉造影，若是治疗需要则行右膈下、肾、肾上腺、腰动脉造影，再将导管插入到肿瘤的供血动脉内进行造影，对合并有门静脉瘘的要先栓塞瘘口，再经导管注入洛铂 25~50 mg+ 吡柔比星 10~40 mg+ 碘油 10~20 mL，术后给予护肝、支持及对症治疗，TACE 间隔为 4 周。放射性 ^{125}I 粒子治疗的第一部是使用 CT 扫描定位肿瘤的位置、大小并将信息传输到放射性粒子治疗的计划系统，第二部进行治疗区域的三维立体图的重建，计算出需要植入的粒子数目、位置和剂量，订购平均能量 7~35 keV ^{125}I 粒子，术前常规止血，CT 确定穿刺部位后在靶区分批次进行穿刺，达到预计深度后拔出针芯回抽无血表示穿刺成功，将 ^{125}I 粒子通过粒子植入枪植入到肿瘤内，植入结束后再次使用 CT 进行扫描，确认粒子全部植入到位，若发现遗漏的要及时补种，在保证靶区剂量需要的同时要保护周围组织，最后拔出穿刺导针，包扎，术后积极抗感染治疗 3 d[5]。（2）观察组在对照组基础上给予槐耳颗粒治疗（生产厂家：启东盖天力药业有限公司；批准文号：国药准字 Z20000109；规格：20 g × 6 袋），TACE 术前 3 d 开始服用槐耳颗粒，20 g/ 次，3 次 /d，以 1 个月为 1 疗程，长期服用。

1.3　观察指标及评价标准　（1）近期疗效。主要使用影像学检查对患者的治疗 1 个月后的效果进行评价，依据肝脏 CT 分析肿瘤的大小和坏死程度，完全缓解（CR）：影像学检查未能发现肿瘤或者仅仅有索状影响，提示肿瘤完全坏死、消失；部分缓解（PR）：影像学检查肿瘤坏死程度和缩小明显，较治疗前减少 50% 以上；无变化（NC）：影像学检查肿瘤坏死程度和缩小较治疗前减少不足 50% 或者增大不足 25%；进展（PD）：影像学检查肿瘤较治疗前增大超过 25%，或者有新的病灶出现 [6]。缓解 =CR+PR。（2）甲胎蛋白（AFP）是原发性肝癌的高特异性和高灵敏度的肿瘤标志物，治疗前和治疗后 1 周对患者进行检测，比较 AFP 的变化，方法：流式荧光发光法，仪器：全自动流式荧光发光免疫分析仪（型号为 TESMI–F4000），试剂：甲胎蛋白检

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

测试剂盒。（3）随访 6、12、18、24 个月比较两组生存率。（4）统计两组治疗后的不良反应。

1.4　统计学处理　使用 SPSS 19.0 软件对所得数据进行统计分析，计量资料用（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以率（%）表示，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　两组基线资料比较　观察组男 21 例，女 19 例；年龄 21~68 岁，平均（59.01 ± 12.10）岁；肿瘤直径 3~8 cm，平均（5.41 ± 1.91）cm；Child 分期：A 级 24 例，B 级 16 例。对照组男 23 例，女 17 例；年龄 22~69 岁，平均（59.22 ± 12.08）岁；肿瘤直径 3~8 cm，平均（5.32 ± 1.56）cm；Child 分期：A 级 25 例，B 级 15 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

2.2　两组近期临床疗效比较　观察组近期临床疗效缓解率为 95.00%，高于对照组的 72.50%，比较差异有统计学意义（$\chi^2=7.440$，$P=0.006$），见表 1。

表1　两组近期临床疗效比较　例（%）

组别	CR	PR	NC	PD	缓解
观察组（n=40）	32（80.00）	6（15.00）	1（2.50）	1（2.50）	38（95.00）
对照组（n=40）	21（52.50）	8（20.00）	7（17.50）	4（10.00）	29（72.50）

2.3　两组治疗后 1 周 AFP 变化比较　治疗后 1 周，观察组 AFP 变化优于对照组，其中观察组 AFP 转阴率高于对照组患者，升高率较对照组患者显著降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 2。

表2　两组治疗后1周AFP变化比较　例（%）

组别	转阴	降低	升高
观察组（n=40）	32（80.00）	6（15.00）	2（5.00）
对照组（n=40）	20（50.00）	11（27.50）	9（22.50）
χ^2 值	7.912	1.867	5.165
P 值	0.005	0.172	0.123

2.4　两组随访生存率比较　观察组随访 6、12、18、24 个月的生存率均高于对照组，比较差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表 3。

表3　两组随访生存率比较　例（%）

组别	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
观察组（n=40）	36（90.00）	32（80.00）	30（75.00）	22（55.00）
对照组（n=40）	28（70.00）	20（50.00）	16（40.00）	10（25.00）
χ^2 值	5.000	7.912	10.026	7.500
P 值	0.025	0.002	0.002	0.006

2.5　两组不良反应比较　观察组不良反应发生率为 10.00%，低于对照组的 12.50%，但比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 4。

表4　两组不良反应比较　例（%）

组别	胃肠道反应	肝功能损害	骨髓抑制	合计
观察组（n=40）	3（7.50）	1（2.50）	0	4（10.00）
对照组（n=40）	2（5.00）	2（5.00）	1（2.50）	5（12.50）
χ^2 值	0.213	0.346	1.013	0.125
P 值	0.644	0.556	0.314	0.723

3　讨论

以往临床上对于中晚期肝癌患者的首选治疗方法是 TACE，经患者的肝动脉注射抗肿瘤的药物，肿瘤组织的药物浓度较其他组织显著提高，杀灭癌细胞的效果更好 [7-8]。研究表明药物浓度增高 1 倍，杀灭癌细胞的能力提高 10 倍，甚至 100 倍 [9]。因此 TACE 不仅提高化疗药物对肿瘤的治疗效果，同时降低了化疗药物对正常组织的反应毒性 [10-12]。TACE 治疗时化疗药物与碘油同时肝动脉注射缓慢释放抗肿瘤药物，肿瘤局部保持长时间高浓度化疗药，并且肝动脉栓塞还能够对肿瘤的血供进行有效阻断，进而肿瘤细胞出现坏死和凋亡 [13]。但是化疗药物对于肿瘤的特异性较差，多次反复进行 TACE 治疗后才能有效果，加重患者肝肾功能的损伤，尤其是对肝实质造成损害，降低其生存率 [14-15]。单纯 TACE 治疗肝癌的肿瘤坏死率不高，可能是因为肿瘤的侧支循环较多，供血的支动脉较多，不能完全栓塞，多次 TACE 治疗后化疗药物极易出现去血管化，后期治疗难以找到供血动脉，肿瘤边缘不能完全坏死，提高复发率、增加毒副作用，缩短患者的生存周期 [16-17]。

临床实践研究显示，放射性 ^{125}I 粒子对于中晚期肝癌患者有一定的临床疗效 [18]。微型粒子持续散发低能量的 X 和 γ 射线，在 ^{125}I 半衰期内，局部组织吸收剂量可达 160~180 Gy，在 1.7 cm 的范围内，局部组织的剂量可以达到最高，而周围组织的剂量陡降，呈现一种半径平方反比定律，周围正常的组织吸收射线的剂量很少，癌细胞的再增殖与修复，放射性 ^{125}I 粒子治疗可以根据肿瘤的具体形状进行种植，任何部位的肿瘤均可以放射治疗，放射性粒子植入到肿瘤内部，达到有效的放射量，但是周围组织的剂量仅仅占 1/4，并且 ^{125}I 粒子的放射线缓慢，正常组织的剂量仅仅出现潜伏性损伤和亚致死性损伤，在较短的时间内可以恢复，因此放射性 ^{125}I 粒子对肿瘤细胞具有明显的杀伤作用，且不会损伤周围正常的组织，治疗肿瘤的同时对正常的组织又起到了保护的作用 [19]。采用放射性 ^{125}I 粒子联合 TACE 治疗中晚期肝癌虽然临床疗效有所提高，但

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

是生命质量和生存率仍旧不高。

近年来槐耳作为新型的抗肿瘤药物，具有良好增强免疫的作用，肿瘤的生长受到抑制，肿瘤细胞对化疗药物的耐药问题有显著的逆转作用，提高患者的生命质量，是理想的真菌性抗肿瘤药物，多糖蛋白（PS-T）是最主要的抗肿瘤成分，其抗癌活性良好，免疫的调节作用增强[20]。槐耳的免疫调节机制：激活巨噬细胞和 NK 细胞的活性，促进 T 淋巴细胞的分裂、增殖、成熟及分化，不断调节 T 细胞的比例，患者的体液免疫也显著提高，并且可以产生 NK 细胞激活因子等进一步激活细胞免疫[21]。

本研究结果显示，观察组近期临床疗效缓解率为 95.00%，高于对照组的 72.50%（$P<0.05$）；治疗后 1 周，观察组 AFP 变化优于对照组，其中观察组 AFP 转阴 32 例，高于对照组的 20 例，比较差异有统计学意义（$P<0.05$）；观察组随访 6、12、18、24 个月的生存率均高于对照组，比较差异均有统计学意义（$P<0.05$）；观察组不良反应发生率为 10.00%，低于对照组的 12.50%，但比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果提示，TACE 联合放射性 ^{125}I 粒子及槐耳颗粒治疗中晚期肝癌的副反应少，安全性高。本研究将微创介入治疗的理念引进治疗中晚期肝癌，TACE 首先将肿瘤的主体杀灭，洛铂替代顺铂治疗肿瘤具有低毒、高效等特点；其次放射性 ^{125}I 粒子植入到残留的肿瘤病灶，根据肿瘤的具体形态清除肿瘤；最后槐耳在抑制肿瘤生长的同时对肝细胞损伤的修复具有促进作用，提高患者的生命质量。

综上所述，TACE 联合放射性 ^{125}I 粒子及槐耳颗粒治疗中晚期肝癌可提高患者近期临床疗效，延长患者的生存期，并且提高其生命质量，值得推广。

参 考 文 献

[1] 肖运平，肖恩华 . 中药在肝癌介入治疗中的应用及展望 [J]. 介入放射学杂志，2005，14（6）：657-659.

[2] 高恒军，梁惠宏，陈敏山，等 . 射频消融联合经导管肝动脉栓塞化疗治疗肝癌疗效分析 [J]. 中华医学杂志，2008，88（36）：2529-2532.

[3] 陈自谦，杨利，杨熙章，等 . 肝癌介入治疗现状与进展 [J]. 介入放射学杂志，2008，17（3）：223-227.

[4] Sugimori K，Nozawa A M，Shirato K，et al.Extension of Radiofrequency Ablation of the Liver by Transcatheter Arterial Embolization with Iodized Oil and Gelatin Sponge：Results in a Pig Model[J].J Vasc Interv Radiol，2005，16（6）：849-856.

[5] 含笑，吕维富 . 经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌远期疗效的荟萃分析 [J]. 介入放射学杂志，2013，22（5）：387-391.

[6] 赵明，王健鹏，吴沛宏，等 .TACE 与 TACE 联合 R FA 治疗中晚期原发性肝癌 167 例临床对比分析 [J]. 中华医学杂志，2010，90（41）：2916-2921.

[7] 卢鑫，曾国斌，林龙潜，等 . 经皮肝动脉碘油化疗栓塞联合 B 超引导下 ^{125}I 放射性粒子植入治疗巨块型肝癌 [J/OL]. 中华普通外科学文献（电子版），2014，8（2）：36-38，43.

[8] Zheng Y F，Chen K M，Wang Z M，et al.Clinical application of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of larger hepatocellular carcinomas[J].J Interv Radiol，2009，18（5）：353-356.

[9] 吴健松，黄红敏 . 索拉非尼联合 TACE 治疗中晚期肝癌的疗效分析及其对血清相关细胞因子表达的影响 [J]. 西南军医，2017，19（3）：246-249.

[10] 赵广生，刘影，张跃伟，等 . 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 [J]. 中华普通外科杂志，2013，28（6）：440-443.

[11] 周婷婷，董会娟，李罗红，等 . 肝动脉栓塞化疗在中晚期原发性肝癌患者中的疗效观察及术后并发症影响因素研究 [J]. 四川医学，2017，38（8）：958-960.

[12] Liao G S，Yu C Y，Shih M L，et al.Radiofrequency ablation after transarterial embolization as therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J].Eur J Surg Oncol，2014，34（1）：61-66.

[13] 蒋汉城，蒋水明，卢海明 . 肝动脉化疗栓塞术联合氟尿嘧啶缓释剂序贯治疗中晚期肝癌 [J]. 广西医学，2017，39（2）：193-195.

[14] 蒲德利，廖江荣 . 射频消融联合放射性 ^{125}I 粒子植入治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 现代医药卫生，2017，33（22）：3410-3413.

[15] 张大为，何津，吴会静，等 . 放射性 ^{125}I 粒子治疗中晚期肝癌的剂量学分析 [J]. 现代肿瘤医学，2016，24（12）：1937-1939.

[16] 张慧贤，马向明，付庆江，等 . 经肝动脉化疗栓塞联合经皮微波消融序贯治疗中晚期肝癌的疗效及预后分析 [J]. 肝脏，2017，22（5）：431-434.

[17] 何枫，郎伟思，吴小明，等 .^{125}I 粒子植入联合化疗治疗原发性中晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 第三军医大学学报，2017，39（23）：2307-2311.

[18] 康秀华，张伟，白薇，等 .^{125}I 放射性粒子植入术治疗小细胞肺癌的疗效 [J]. 实用临床医学，2017，18（8）：6-8，47，108.

[19] 冯晓彬，艾军华，郑树国，等 . 槐耳颗粒对肝癌肝移植术后患者疗效的影响 [J]. 中华消化外科杂志，2008，7（6）：428-430.

[20] 李靖，肖金成，郑琳，等 . 含洛铂方案经肝动脉化疗栓塞联合 ^{125}I 粒子植入术治疗不能手术的中晚期肝癌的疗效观察 [J]. 中国癌症杂志，2017，27（11）：896-902.

[21] 金光鑫，王智，王军，等 . 肝动脉化疗栓塞联合 ^{125}I 粒子植入治疗原发性肝癌的临床研究 [J]. 实用癌症杂志，2016，31（12）：1957-1959，1973.

（收稿日期：2018-02-07）（本文编辑：董悦）

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net