

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.16.021

沙利度胺联合奥沙利铂及吡柔比星介入治疗原发性肝癌对 TK1 及 CXCL13 水平的影响

郭 浚¹, 曹梦娟^{2△}

(1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院·湖北理工学院附属医院, 湖北 黄石 435000; 2. 湖北理工学院医学院, 湖北 黄石 435000)

摘要:目的 探讨沙利度胺联合奥沙利铂及吡柔比星在动脉化疗栓塞介入(TACE)治疗不可切除原发性肝癌中的疗效及对患者 TK1 和 CXCL13 水平的影响。方法 选取医院 2012 年 1 月至 2015 年 12 月收治的原发性肝癌患者 73 例,根据 TACE 治疗方案的不同分为对照组(37 例)及观察组(36 例)。对照组患者采用氟脲苷联合奥沙利铂及吡柔比星治疗,观察组的采用沙利度胺联合奥沙利铂及吡柔比星治疗。结果 观察组总有效率为 36.11%,疾病控制率为 88.88%,明显长于对照组的 29.72% 和 62.16% ($\chi^2=3.874, 7.016, P=0.049, 0.008 < 0.05$);观察组患者中位无疾病进展时间为 7.4 个月,高于对照组的 4.8 个月 ($\chi^2=4.044, P=0.044 < 0.05$);观察组患者不良反应发生率为 27.77%,明显低于对照组的 51.35% ($\chi^2=3.874, P=0.040 < 0.05$);治疗后,观察组患者 TK1 及 CXCL13 水平分别为 (7.03 ± 1.09) pmol/L 和 (45.69 ± 2.69) pg/mL,明显低于对照组的 (11.64 ± 2.34) pmol/L 和 (50.36 ± 7.69) pg/mL ($t=10.739, 3.444, P < 0.05$)。结论 沙利度胺联合奥沙利铂及吡柔比星介入治疗不可切除原发性肝癌疗效佳,安全性较高,且能有效降低 TK1 及 CXCL13 水平。

关键词: 沙利度胺;奥沙利铂;吡柔比星;动脉栓塞介入治疗;原发性肝癌;疗效;TK1;CXCL13

中图分类号:R969.4;R979.1+2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)16-0064-03

Effect of Thalidomide Combined with Oxaliplatin and Pirarubicin for Transcatheter Arterial Chemoembolization on the Levels of TK1 and CXCL13 in Patients with Primary Hepatic Carcinoma

Guo Jun¹, Cao Mengjuan²

(1. Huangshi Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei, China 435000;

2. Medical College of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei, China 435000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of thalidomide combined with oxaliplatin and pirarubicin for transcatheter arterial chemoembolization(TACE) in the treatment of unresectable primary hepatic carcinoma and its effect on the levels of TK1 and CXCL13.

Methods Totally 73 patients with primary hepatic carcinoma admitted to our hospital from January 2012 to December 2015 were selected and divided into the control group(37 cases) and the observation group(36 cases) according to the different treatment regimens. The control group was treated with floxuridine combined with oxaliplatin and pirarubicin for TACE treatment, while the observation group was treated with thalidomide combined with oxaliplatin and pirarubicin. **Results** The total effective rate and the disease control rate of the observation group were 36.11% and 88.88%, which were significantly higher than 29.72% and 62.16% of the control group ($\chi^2=3.874, 7.016, P=0.049, 0.008 < 0.05$). The median PFS of the observation group was 7.4 months, which was significantly longer than 4.8 months of the control group ($\chi^2=4.044, P=0.044 < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the observation group was 27.77%, which was significantly lower than 51.35% in the control group ($\chi^2=3.874, P=0.040 < 0.05$). After treatment, the levels of TK1 and CXCL13 in the observation group were (7.03 ± 1.09) pmol/L and (45.69 ± 2.69) pg/mL, which were significantly lower than (11.64 ± 2.34) pmol/L and (50.36 ± 7.69) pg/mL in the observation group ($t=10.739, 3.444, P < 0.05$). **Conclusion** Thalidomide combined with oxaliplatin and pirarubicin for TACE in the treatment of patients with unresectable primary hepatic carcinoma has good effect and high safety, it can effectively reduce the levels of TK1 and CXCL13.

Key words: thalidomide; oxaliplatin; pirarubicin; transcatheter arterial chemoembolization; primary hepatic carcinoma; curative effect; TK1; CXCL13

原发性肝癌(PHC)死亡率高,目前临床对不可切除性 PHC 的主要治疗方式为放射治疗(简称放疗)与化学治疗(简称化疗)、动脉化疗栓塞介入(TACE)治疗等^[1]。TACE 作为不可切除 PHC 患者的重要介入治疗手段,常

第一作者:郭浚,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为外科学,(电话)0714-6261011(电子信箱)1871690638@qq.com。

△通信作者:曹梦娟,女,大学本科,讲师,研究方向为临床医学,(电子信箱)332918623@qq.com。

联合化疗药物协同治疗,其中包括蒽环类、铂类、氟尿嘧啶类等,主要药物有吡柔比星、奥沙利铂、氟脲苷。沙利度胺又名反应停,最初用于镇静,后来发现其抗肿瘤活性是多机制的,且联合其他药物治疗恶性肿瘤效果明显。本研究中收集 73 例 PHC 患者的临床资料,探讨了沙利度胺联合奥沙利铂/吡柔比星介入治疗不可切除 PHC 的疗效及对患者 TK1 及 CXCL13 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:肝功能 Child-Pugh 分级为 A~B 级;预计生存时间超过 3 个月;经临床确诊为 PHC;本研究通过我院临床伦理委员会审查,患者均知情同意。

排除标准:同时合并其他恶性肿瘤;Karnofsky (KPS)评分小于 60 分;国际抗癌联盟(UICC)肝癌 TNM 分期 $< T_2$ 期。

病例选择与分组:选取我院 2012 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 PHC 患者 73 例,根据治疗方案的不同,分为对照组(37 例)及观察组(36 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。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别	年龄	肿瘤大小	肝功能分级(例)	
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,cm)	A 级	B 级
观察组($n=36$)	20/16	45.51 $\pm$ 10.25	7.42 $\pm$ 4.12	17	19
对照组($n=37$)	21/16	46.25 $\pm$ 10.77	7.24 $\pm$ 4.36	20	17
χ^2/t 值	0.011	0.298	0.180	0.341	
P 值	0.918	0.766	0.857	0.559	

1.2 方法

治疗方法:使用 Seldinger 技术经患者股动脉插管,行腹腔动脉、肝总动脉造影,记录肿瘤具体位置、体积及供血情况,采用 2.7F Progeal 微导管于肿瘤供血动脉中插管,根据患者影像学资料进行灌注化疗栓塞。观察组患者采用沙利度胺联合奥沙利铂/吡柔比星,沙利度胺服用剂量 300 mg,每晚 1 次,奥沙利铂 100 mg/m²,吡柔比星 400 mg/m²。对照组患者采用氟脲苷联合奥沙利铂/吡柔比星,氟脲苷 1 000 mg,奥沙利铂 100 mg/m²,吡柔比星 400 mg/m²。灌注时间 ≥ 20 min。患者手术后常规进行保肝、止吐、补液等支持治疗,记录患者胃肠道、高热等不良反应。于手术后第 4 天抽取清晨空腹静脉血,复查血常规及肝、肾功能指标,2 次治疗间隔 4~6 周,直至疗效评价完全缓解(CR)或患者不可耐受。

检验方法:采集患者治疗前后清晨空腹静脉血 3~5 mL 送检,使用 CIS 系列化学数字成像分析仪检测 TK1 水平(试剂盒来源于深圳市华瑞同康生物有限公

司),采用酶联免疫吸附法检测 CXCL13 水平(试剂盒购自 R&D 公司)。

1.3 观察指标及疗效判定标准

根据改良的实体瘤疗效评价标准(mRECIST)进行疗效评价。完全缓解(CR):病灶消失,效果维持 4 周,无新病灶形成;部分缓解(PR):病灶最长直径总和减少 $\geq 30\%$,效果维持 4 周;疾病稳定(SD):病灶缩小总直径未达到 PR 或直径增加未达 PD;疾病进展(PD):病灶直径大小总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。总有效(RR) = CR + PR,疾病控制(DCR) = CR + PR + SD。随访日期至 2016 年 4 月或患者复发、死亡,随访方式包括回院复查、电话随访等,比较两组患者无疾病进展时间(PFS),随访率 100.00%。记录并比较两组患者不良反应发生情况,如胃肠道反应、白细胞减少等。比较两组患者治疗前后 TK1 及 CXCL13 水平变化情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件分析。正态计量资料采用 $\bar{X} \pm s$ 进行描述,行 t 检验;计数资料采用率和构成比描述,行 χ^2 检验,使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,行 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。

3 讨论

目前,临床治疗 PHC 的方案较多,其中最关键的是外科手术治疗,虽然 PHC 根治性切除术因扩大切除了肝脏出现的病变区域,从而可控制癌细胞的扩散,是临床治疗的首选方式,但对于分期较高、瘤体较大或不愿进行手术治疗者,需寻找其他可有效控制 PHC 病情进展的治疗方式^[2-3]。全身静脉滴注化疗是临床针对无法行外科手术治疗癌症患者的常见手段,其中化疗药物包括顺铂、阿霉素及其衍生物等,在化疗方案选择上可采用单药化疗及联合化疗,基于 PHC 患者已在肝内出现有分散的癌灶或存在动-静脉短路、门静脉-肝静脉短路,联合介入方案可协同抗癌提高其治疗效果^[4]。TACE 作为中晚期 PHC 主要治疗手段,相对于外科手术根治术对人体创伤较小,但临床在选择联合化疗药物时尚无统一标准,缺少高级别循证医学证据的方案,常见种类包括核苷类、蒽环类、铂类及氟尿嘧啶类,代表性药物分别为吉西他滨、吡柔比星、奥沙利铂及氟脲苷^[5-6]。

氟脲苷为第 1 代抗代谢药,是目前临床应用范围最广的抗嘧啶类药物,在控制实体癌病情进展中疗效肯定,但对人体毒副作用也较大,血性腹泻、骨髓抑制发生率高^[7-8]。本研究中,对照组不良反应发生率明显高于观察组,虽未出现高级别胃肠道或血常规异常,但仍显示氟脲苷毒性反应较大。沙利度胺来源于谷氨酸衍生

表2 两组患者治疗效果比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
观察组(n=36)	0(0)	13(36.11)	19(52.77)	4(11.11)	13(36.11)*	32(88.88)*
对照组(n=37)	0(0)	11(29.72)	12(32.43)	14(37.83)	11(29.72)	23(62.16)

注:与对照组相比, $\chi^2=3.874, 7.016, *P=0.049, 0.008 < 0.05$ 。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

类别	观察组(n=36)	对照组(n=37)
胃肠道反应	4(11.11)	3(8.11)
发热	1(2.78)	4(10.81)
白细胞减少 I~II 度	1(2.78)	3(8.11)
贫血	1(2.78)	3(8.11)
血小板减少 I 度	1(2.78)	3(8.11)
疲倦乏力	2(5.56)	3(8.11)
合计	10(27.78)*	19(51.35)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.235, *P=0.040 < 0.05$ 。

表4 两组患者 TK1 及 CXCL13 水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	TK1(pmol/L)	CXCL13(pg/mL)
观察组 (n=36)	治疗前	30.36 ± 13.26	69.59 ± 12.58
	治疗后	7.03 ± 1.09	45.69 ± 2.69
	t 值	10.521	11.147
	P 值	<0.001	<0.001
对照组 (n=37)	治疗前	30.45 ± 13.51	69.48 ± 12.61
	治疗后	11.64 ± 2.34	50.36 ± 7.69
	t 值	8.344	7.875
	P 值	<0.001	<0.001

物,最先以镇静、免疫调节功能运用于麻风及关节炎治疗中,但随着临床研究的深入,将沙利度胺用于抗肿瘤^[9]。相对于氟脲苷,沙利度胺抗肿瘤活性呈现多机制性,较常见的机制表现在两个方面,一是通过调节机体某些细胞因子或黏附分子的表达水平,二是改善患者整体细胞免疫,以提高抗肿瘤活性^[10-11]。本研究中,观察组 RR, DCR,中位 PFS 均明显高于对照组,证实沙利度胺联合奥沙利铂/吡柔比星 TACE 在控制患者病情进展中临床效果优势明显。相关文献报道,45.5%~53.8%的 PHC 患者合并肝硬化及慢性肝炎,对化疗耐受程度低,沙利度胺可能通过多机制来提高抗肿瘤活性^[12]。

TK 作为一类嘧啶补救途径的酶,主要以 TK1 及 TK22 种同工酶的形式出现,正常细胞中 TK1 受细胞周期的调控,在恶性肿瘤患者机体中,其水平异常上升。通过微阵列分析技术检测肺癌患者中细胞因子水平,发现 CXCL13 在 84 类因子中表达水平最高,其水平的升高与诱导肿瘤分化呈正相关^[13]。本研究结果显示,两组患者治疗后 TK1 及 CXCL13 水平均显著下降,观察组患者明显低于对照组。虽然 TK1 及 CXCL13 水平在 PHC 患者机体中的相关作用机制尚不明确,但该结果仍可在

一定程度上说明沙利度胺联合奥沙利铂/吡柔比星 TACE 治疗能抑制 PHC 进展、转移。

综上所述,沙利度胺联合奥沙利铂/吡柔比星介入治疗不可切除 PHC 的疗效佳,安全性较高,能有效降低 TK1 及 CXCL13 水平。本研究病例数量较小且随访时间较短,故仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] 贺红杰,宋磊,赵丹懿,等.雷替曲塞联合奥沙利铂经 TACE 治疗不可切除肝癌患者的疗效评价[J].介入放射学杂志,2016,25(1):40-43.
- [2] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2012, 118(1):147-156.
- [3] 张金梁,翟博,方泰石,等.晚期肝癌和复发性肝癌治疗的研究进展[J].现代生物医学进展,2016,16(2):358-361.
- [4] 蔡烈,李志伟,王元喜.原发性肝癌的手术切除及介入治疗分析[J].医学综述,2015,21(6):1121-1123.
- [5] 沈永奇,黄军,陈超庭,等.雷替曲塞联合奥沙利铂治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J].川北医学院学报,2017,32(1):57-59.
- [6] 袁云.XELOX 方案治疗索拉菲尼耐药晚期原发性肝癌的临床疗效及预后生存分析[J].中国药业,2016,25(21):52-54.
- [7] 周毅,周健,钟盛洁.沙利度胺联合 FOLFOX4 方案治疗晚期原发性肝癌的疗效分析[J].实用癌症杂志,2017,32(1):115-117.
- [8] Keane FK, Hong TS. Role and Future Directions of External Beam Radiotherapy for Primary Liver Cancer[J]. Cancer Control Journal of the Moffitt Cancer Center, 2017, 24(3):107.
- [9] 高菲菲,李青山.沙利度胺促进肝癌细胞株 SMMC7721 凋亡的研究[J].热带医学杂志,2016,16(6):715-717.
- [10] 王保信,武振明,张锐,等.联合应用雷替曲塞及表柔比星经肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌的临床观察[J].临床肝胆病杂志,2015,30(5):725-728.
- [11] 孙向阳,李彩霞,张凯,等.TACE 联合索拉菲尼治疗不可手术切除的肝癌[J].中国介入影像与治疗学,2017,14(1):3-7.
- [12] Ghidini M, Braconi C. Non-Coding RNAs in Primary Liver Cancer[J]. Frontiers in Medicine, 2015, 2(2):36.
- [13] 崔贤杰,范春花,汤小玉.雷替曲塞在 TACE 治疗中晚期原发性肝癌中疗效观察[J].现代仪器与医疗,2016,22(1):113-114.

(收稿日期:2017-12-28)