

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.08.021

肝动脉化疗栓塞术联合碘油吡柔比星乳剂治疗原发性肝癌 疗效及对肿瘤标志物水平的影响

徐浩, 芮翊

(安徽省马鞍山市中心医院, 安徽 马鞍山 243000)

摘要:目的 探讨肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合碘油吡柔比星乳剂治疗原发性肝癌的有效性和安全性,及其对患者血清甲胎蛋白(AFP)及糖类抗原 19-9(CA19-9)水平的影响。方法 选取医院 2015 年 1 月至 2016 年 6 月收治的中晚期原发性肝癌患者 68 例,随机分为对照组和研究组,各 34 例。对照组患者给予单纯 TACE 治疗,研究组患者联合经皮瘤内注射碘油吡柔比星乳剂治疗。结果 研究组患者临床获益率为 82.34%,显著高于对照组的 58.82% ($P < 0.05$);研究组患者治疗后的血清 AFP 和 CA19-9 水平分别为 $(423.74 \pm 10.58) \mu\text{g/L}$ 和 $(23.58 \pm 15.76) \text{U/mL}$,显著低于对照组的 $(469.13 \pm 10.22) \mu\text{g/L}$ 和 $(34.74 \pm 20.14) \text{U/mL}$ ($P < 0.05$);研究组患者治疗 3 个月后的躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能和社会功能的得分均明显高于对照组 ($P < 0.01$);研究组患者治疗后 6 个月的生存率为 91.18%,与对照组的 85.29% 相当 ($P > 0.05$);研究组患者治疗后 12 个月的生存率为 85.29%,显著高于对照组的 61.76% ($P < 0.05$)。结论 TACE 联合碘油吡柔比星乳剂治疗原发性肝癌,可降低患者血清 AFP 和 CA19-9 水平,延长生存时间,提高生存质量,值得推广。

关键词:肝动脉化疗栓塞术;吡柔比星;原发性肝癌;甲胎蛋白;糖类抗原 19-9

中图分类号:R965.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)08-0065-03

Effect of Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined with Lipiodol Emulsion of Pirarubicin in Treating Primary Liver Cancer and Its Effect on the Levels of Tumor Markers

Xu Hao, Rui Xuan

(The Central Hospital of Ma'anshan, Ma'anshan, Anhui, China 243000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with lipiodol emulsion of pirarubicin in the treatment of primary liver cancer and its effect on the levels of alpha fetoprotein (AFP) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9). **Methods** Totally 68 patients with primary hepatic carcinoma admitted to our hospital from January 2015 to June 2016 were selected and randomly divided into the control group and the study group, 34 cases in each group. The control group was treated with TACE, and the study group was treated with TACE combined with lipiodol emulsion of pirarubicin. **Results** The clinical benefit rate of the study group was 82.34%, which was significantly higher than 58.82% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum AFP and CA19-9 in the study group were $(423.74 \pm 10.58) \mu\text{g/L}$ and $(23.58 \pm 15.76) \text{U/mL}$, respectively, which were significantly lower than $(469.13 \pm 10.22) \mu\text{g/L}$ and $(34.74 \pm 20.14) \text{U/mL}$ in the control group ($P < 0.05$). After 3 months of treatment, the scores of physical function, role function, cognitive function, emotional function and social function of the study group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). 6 months after treatment, the survival rate of the study group was 91.18%, which was equivalent to 85.29% of the control group ($P > 0.05$). 12 months after treatment, the survival rate of the study group was 85.29%, which was significantly higher than 61.76% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** TACE combined with lipiodol emulsion of pirarubicin in the treatment of primary liver cancer can reduce the levels of serum AFP and CA19-9, prolong the survival time and improve the quality of life, which is worthy of promotion.

Key words: transcatheter arterial chemoembolization; pirarubicin; primary liver cancer; alpha fetoprotein; carbohydrate antigen 19-9

甲胎蛋白(AFP)和糖类抗原 19-9(CA19-9)在原发性肝癌的发生、发展中有重要作用。目前,对于手术不可切除的原发性肝癌的治疗,临床首选肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)^[1]。但由于肿瘤供血血管的复杂多样,使得化疗药物无法到达或填充肿瘤病灶,从而导致治疗效果不佳^[2]。为此,本研究中采用 TACE 联合碘油吡柔比星乳剂治疗原发性肝癌,旨在探讨二者联用的有效性和安全性,及其对患者

血清 AFP 及 CA19-9 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:符合《原发性肝癌诊疗规范》(2011 年版)中原发性肝癌的诊断标准^[3],且经病理活检确诊;肿瘤 TNM 分期不小于Ⅲ期,无法接受手术切除治疗;肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级,且卡氏生活质量(KPS)评分不低于 60 分;预计生存期不短于 3 个月。

排除标准:合并肝癌脑转移或其他严重脑疾病;合并其他恶性肿瘤;患有精神意识障碍而不能配合治疗;妊娠期,哺乳期。

病例选择与分组:选取我院 2015 年 1 月至 2016 年 6 月收治的中晚期原发性肝癌患者 68 例,随机分为研究组和对照组,各 34 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($n = 34$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	TNM 分期(例)	
			Ⅲ期	Ⅳ期
研究组	21/13	59.87 $\pm$ 2.43	24	10
对照组	19/15	58.79 $\pm$ 2.14	22	12
χ^2/t 值	0.243	1.945	0.269	
P 值	0.622	0.056	0.604	

1.2 治疗方法

对照组患者单纯行 TACE 治疗,即 CT 引导下采用 Seldinger 穿刺法穿刺股动脉,并将导管穿刺到肝总动脉、肠系膜上动脉等靶血管一级分支;了解肿瘤病灶情况,明确肿瘤供血动脉;然后经导管依次注入奥沙利铂注射液(浙江海正药业股份有限公司,批号分别为 20141212, 20150505, 20151105, 规格为每支 50 mg) 100 ~ 120 mg、5-氟尿嘧啶注射液(西安海欣制药有限公司,批号分别为 20141102, 20150307, 20151015, 规格为每支 10 mL : 0.25 g) 1.0 g 及超液化碘油(法国加柏公司,批号为 97LU013A,规格为每支 10 mL) 10 ~ 30 mL。研究组患者在对照组治疗方案的基础上,在 CT 引导下经皮瘤内注射适量碘油吡柔比星乳剂[注射用盐酸吡柔比星(深圳万乐药业有限公司,国药准字 H10930105,规格为每瓶 10 mg) 10 mg + 超液化碘油 10 mL 制成],乳剂用量根据残存病灶大小决定。对于瘤体较大的患者,选择碘油沉积较差的部位,并采用多点、多方向、多层面输注,当感觉注入阻力大时即停止输注,然后换点再行输注。注药前,应先进行负压抽吸,明确无胆汁或回血时方可进行输注。对于形成坏死液化区的的瘤体,每次注药均应穿刺,并抽出坏死液化组织。注药后复查 CT,见碘油吡柔比星乳剂沉积好即完成。两组患者疗程均为 6 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

治疗前后清晨抽取患者空腹肘静脉标准血 5 mL,不加抗凝剂,室温放置 30 min,以 3 000 r/min 的速率离心 10 min,静置,取上清液并密封保存于 -20°C 冰箱中。采用酶联免疫吸附法测定 AFP 及 CA19-9 水平。随访 1 年,了解患者的生存情况,并计算 6, 12 个月生存率。参照文献[4]判定临床疗效。完全缓解:影像学检查结果显示肿瘤病灶完全消失,并维持 4 周以上;部分缓解:病灶至少缩小 50%,并维持 4 周以上;病情稳定:病灶缩小低于 50%,且 4 周内增大不超过 25%;进展:病灶增大超过 25%。以前三者合计为临床获益。参照美国国家癌症研究所不良事件通用标准 4.0 的标准评价不良反应^[5]。采用 EORTC QLQ-C30 量表评价患者的生活质量^[6],包括躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能和社会功能 5 个维度,每个维度满分为 100 分,得分越高表示患者的生活质量越好。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。研究组治疗后 6 个月的生存率为 91.18% (31/34),与对照组的 85.29% (29/34) 相当($\chi^2 = 0.567$, $P = 0.452$);研究组治疗后 12 个月的生存率为 85.29% (29/34),明显高于对照组的 61.76% (21/34)($\chi^2 = 4.836$, $P = 0.028$)。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 34$]

组别	完全缓解	部分缓解	病情稳定	进展	临床获益
研究组	0(0)	12(35.29)	16(47.06)	6(17.65)	28(82.34)*
对照组	0(0)	8(23.53)	12(35.29)	14(41.18)	20(58.82)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.533$,* $P = 0.033 < 0.05$ 。

表 3 两组患者血清 AFP 和 CA19-9 水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 34$)

组别	AFP($\mu\text{g/L}$)		CA19-9(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	602.65 $\pm$ 14.58	423.74 $\pm$ 10.58*	76.58 $\pm$ 26.79	23.58 $\pm$ 15.76*
对照组	600.97 $\pm$ 15.24	469.13 $\pm$ 10.22*	75.79 $\pm$ 27.12	34.74 $\pm$ 20.14*
t 值	0.4645	17.9923	0.1208	2.5446
P 值	0.644	0.000	0.904	0.013

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 同。

表 4 两组患者生活质量评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 34$)

项目	研究组		对照组		t 值		P 值	
	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
躯体功能	61.52 $\pm$ 6.58	78.64 $\pm$ 7.52*	60.25 $\pm$ 5.34	70.12 $\pm$ 6.57*	0.8739	4.9751	0.385	0.000
角色功能	60.52 $\pm$ 5.82	79.59 $\pm$ 6.67*	61.94 $\pm$ 6.38	69.79 $\pm$ 7.21*	0.9588	5.8179	0.341	0.000
认知功能	62.53 $\pm$ 6.14	80.22 $\pm$ 7.24*	61.79 $\pm$ 6.85	71.52 $\pm$ 7.43*	0.4691	4.8900	0.641	0.000
情绪功能	61.73 $\pm$ 5.84	80.52 $\pm$ 6.53*	62.04 $\pm$ 6.74	72.42 $\pm$ 5.16*	0.2027	5.3124	0.840	0.000
社会功能	62.52 $\pm$ 5.38	81.24 $\pm$ 7.62*	61.42 $\pm$ 6.53	71.55 $\pm$ 6.28*	0.7581	5.7221	0.451	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=34$]

组别	恶心呕吐	发热	腹痛	黑便	转氨酶升高
研究组	6(17.65)*	4(11.76)*	2(5.88)*	2(5.88)*	10(29.41)*
对照组	4(11.76)	3(8.82)	3(8.82)	1(2.94)	8(23.53)

注:与对照组比较,* $P>0.05$ 。

3 讨论

TACE 是治疗不可手术切除的原发性肝癌的有效手段,已广泛应用于临床。研究显示,TACE 可切断肿瘤的供血动脉,减少肿瘤血供,减少肿瘤细胞生长繁殖所需营养物质的供给,从而抑制肿瘤细胞生长,改善患者预后^[7]。此外,经导管注射的奥沙利铂、5-氟尿嘧啶等化疗药物均有抑制或直接杀死肿瘤细胞的作用^[8]。但随着 TACE 在临床的广泛应用,局限性也逐渐显现。单纯行 TACE 治疗原发性肝癌近期缓解率可观,但远期疗效并不理想,且经反复多次治疗后,甚至存在肿瘤复发或远处转移的风险,患者 3 年生存率低于 20%,严重影响预后^[9]。故 TACE 常联合微波、射频等使用,以杀灭残留肿瘤病灶。

经皮瘤内注射碘油化疗药物乳剂亦是临床治疗原发性肝癌的常用方法,多用于对 TACE 术不耐受或作为 TACE 术后残留肿瘤病灶的补充治疗手段^[10]。吡柔比星是临床常用的半合成蒽环类化疗药物,经人体吸收后可迅速到达病灶部位并进入肿瘤细胞,其可通过抑制 DNA 聚合酶来影响 DNA 的复制和转录过程,从而发挥抑制和杀灭肿瘤细胞的作用^[11]。经皮瘤内注射碘油吡柔比星乳剂更大程度地发挥了吡柔比星抑制和杀死肿瘤细胞的作用,可破坏肿瘤细胞生长增殖的微环境,并可阻止其与组织液之间的物质交换,使得肿瘤细胞酸中毒,从而杀死肿瘤细胞^[12]。经皮瘤内注射,经过肿瘤细胞的吞饮作用,碘油和吡柔比星可快速进入肿瘤细胞并发挥细胞毒性作用,同时可局部存留和弥漫,对 TACE 术后残留肿瘤病灶具有长期、持续的细胞毒性作用^[13]。因此,TACE 联合经皮瘤内注射碘油吡柔比星乳剂治疗原发性肝癌具有一定的可行性。

本研究结果显示,研究组患者治疗的临床获益率显著高于对照组($P<0.05$),且治疗后 3 个月的躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能和社会功能的得分,以及治疗后 12 个月的生存率均显著高于对照组($P<0.05$),提示 TACE 联合碘油吡柔比星乳剂可有效抑制和杀死肿瘤细胞,延长患者的生存时间,疗效优于单纯行 TACE 治疗。患者行 TACE 后,对 TACE 术后碘油沉积较差的部位,采用多点、多方向、多层面进行经皮瘤内注射碘油吡柔比星乳剂,从而补充治疗 TACE 术后残留的肿瘤病灶组织,二者协同作用,从而增强了抑制和杀死肿瘤细胞的作用,而且并未增加不良反应。

AFP 是原发性肝癌的重要肿瘤标志物,在诊断、临

床疗效及预后评估中均具有较高的特异性和敏感度,CA19-9 在肝癌患者的预后评估中具有较高的临床价值^[14]。本研究中,研究组患者治疗后血清 AFP 和 CA19-9 水平显著低于对照组($P<0.05$),间接证实了 TACE 联合经皮瘤内注射碘油吡柔比星乳剂治疗原发性肝癌的临床效果及其对预后的改善作用。

综上所述,TACE 联合碘油吡柔比星乳剂治疗原发性肝癌,可降低患者血清 AFP 和 CA19-9 的水平,延长生存时间,提高生存质量,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 郭伟伟,刘莉,吴德华. DC-CIK 细胞免疫治疗联合 TACE 术治疗原发性肝癌[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(5): 674-678.
- [2] 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.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [4] 刘博,于硕,邢莉,等. 西黄丸联合介入化疗治疗中晚期原发性肝癌 80 例疗效分析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 947-948.
- [5] 乔彬彬,虞希祥,王舒婷,等. TACE 术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的临床效果分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(4): 349-353.
- [6] 王建军,刘大略. 开普拓联合 5-氟尿嘧啶治疗对 5-氟尿嘧啶耐药晚期大肠癌的临床效果[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(14): 2341-2345.
- [7] 田迎棠. 经皮肝动脉化疗栓塞术联合瘤内注药治疗中晚期原发性肝癌的疗效分析[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2012, 2(2): 179-180.
- [8] 司君圣,胡延丽. 奥沙利铂及重组人血管内皮抑素经肝动脉灌注联合 TACE 治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(18): 10-11.
- [9] 陈勇,赵剑波,曾庆乐,等. 经皮穿刺瘤内注入碘油化疗药物乳剂治疗原发性肝癌[J]. 中华普通外科杂志, 2009, 24(12): 992-995.
- [10] 全毅,刘建刚,蔡悦成,等. 经肝动脉化疗栓塞联合肿瘤间质治疗肝癌临床研究[J]. 重庆医学, 2010, 39(8): 924-926.
- [11] 袁牧,管小青,顾书成,等. 盐酸吡柔比星术前介入化疗治疗局部晚期乳腺癌的临床研究[J]. 中国医药导刊, 2012, 14(12): 2158-2159.
- [12] 赵许亚,周石. TACE 联合经皮瘤内注射碘油吡柔比星乳剂治疗中晚期肝癌疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21(8): 675-678.
- [13] 李涌,倪惠君,迟长功. 肝动脉化疗栓塞术联合经皮瘤内注射药物治疗中晚期肝癌临床观察[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(5): 668-669.
- [14] 周桂华. AFP、AFU、CA19-9 在原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. 按摩与康复医学, 2013, 4(7): 27-29.

(收稿日期:2017-11-28;修回日期:2017-12-12)