

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.13.014

经导管动脉化疗栓塞联合姜黄素治疗肝癌疗效及预后评估*

石荣跃, 聂凯, 胡添松, 姚猛飞[△]

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院·厦门大学附属东南医院, 福建 漳州 363000)

摘要:目的 探讨经导管动脉化疗栓塞术(TACE)联合姜黄素治疗肝癌的临床疗效及预后。方法 选取医院2016年6月至2018年4月收治的原发性肝癌患者80例,随机分为治疗组和对照组,各40例。两组均予以TACE治疗,治疗组加用姜黄素。结果 治疗组缓解率为47.50%,控制率为97.50%,均明显高于对照组的25.00%和82.50% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者肿瘤大小、血清甲胎蛋白(AFP)、肝功能指标水平均明显低于治疗前,且治疗组改善情况显著优于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者的卡氏生活质量量表(KPS)评分明显高于对照组 ($P < 0.05$);经随访,治疗组术后0.5,1,2年生存率均高于对照组 ($P < 0.05$),术后1,2年复发率均低于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率无明显差异 ($P > 0.05$)。结论 TACE联合姜黄素治疗原发性肝癌临床疗效显著,可改善临床症状,延长患者的生存时间,改善生存质量,且安全有效。

关键词:经导管动脉化疗栓塞术;姜黄素;肝癌;预后

中图分类号:R969.4;R2-031;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)13-0047-03

Efficacy and Prognosis of Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined with Curcumin in the Treatment of Liver Cancer

SHI Rongyue, NIE Kai, HU Tiansong, YAO Mengfei

(The 909th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Zhangzhou, Fujian, China 363000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and prognosis of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with curcumin in the treatment of liver cancer. **Methods** Totally 80 patients with primary liver cancer admitted to our hospital from June 2016 to April 2018 were selected and randomly divided into the treatment group and the control group, 40 cases in each group. The patients in the two groups were treated with TACE, on this basis, the patients in the treatment group were treated with curcumin. **Results** The effective rate and control rate of the treatment group were 47.50% and 97.50%, which were significantly higher than 25.00% and 82.50% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the tumor size, serum alpha-fetoprotein (AFP) and indexes of liver function in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the improvement of the treatment group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the KPS score in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After follow-up, the survival rates of 0.5, 1 and 2 years after operation in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the recurrence rates of 1 and 2 years after operation in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** TACE combined with curcumin in the treatment of primary liver cancer has significant clinical efficacy, it can improve the clinical symptoms, prolong the survival time of patients and improve the quality of life, which is safe and effective.

Key words: transcatheter arterial chemoembolization; curcumin; liver cancer; prognosis

经导管动脉化疗栓塞术(TACE)是不可切除的肝细胞癌的首选治疗方法^[1]。作为血液供应丰富的实体瘤,肝细胞癌生长迅速,易形成新血管,建立侧支循环,因而易复发和远处转移,是治疗中最大的困难^[2]。姜黄素作为第3代肿瘤化学预防药,具有抑制肿瘤细胞和血管生长,促进肿瘤细胞凋亡、抑制细胞迁移等作用,从而抑制肿瘤的复发和转移^[3]。但姜黄素对经TACE治疗原发性肝癌(PHC)的临床疗效及预后影响尚不完全清楚。本研究中探讨了TACE联合姜黄素治疗PHC的临床疗效及预后。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中PHC的临床诊断标准,确诊为原发性肝细胞肝癌且无转移^[4];预计生存期大于3个月;术前无化学治疗(简称化疗)史;符合介入治疗适应证,无手术切除指征;临床资料完整,患者依从性高;本研究经我院医学伦理委员会批准实施,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:PHC合并转移;合并其他恶性肿瘤;有精神意识障碍;不能配合治疗;妊娠期或哺乳期。

*基金项目:福建省自然科学基金[2017J01164]。

第一作者:石荣跃,男,大学本科,医师,研究方向为肝癌介入治疗,(电子信箱)shirongyue_2010@163.com。

[△]通信作者:姚猛飞,男,大学本科,主治医师,研究方向为癌痛介入治疗,(电子信箱)shirongyue_ue_2010@163.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=40$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 月)	临床分期(例)			病理分型(例)		
				I期	II期	III期	结节型	巨块型	弥漫型
治疗组	26/14	55.38 ± 13.46	6.27 ± 0.83	3	25	12	24	12	4
对照组	29/11	57.66 ± 15.35	5.91 ± 0.73	4	26	10	25	13	2
t/χ^2 值	0.252	1.839	2.014		0.532			0.418	
P	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05			>0.05	

病例选择与分组:选取我院2016年6月至2018年4月收治的PHC患者80例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各40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。

1.2 方法

两组患者均在局部麻醉下,将动脉导管插入肝动脉进行血管造影,使用Seldinger技术选择性地插入肿瘤负荷动脉。以导管注入氟尿嘧啶注射液(天津金耀药业有限公司,批号为1805061,国药准字H12020959,规格为每支10 mL:0.25 g)1.00 g和注射用奥沙利铂(连云港杰瑞药业有限公司,批号为16101814,国药准字H20103049,规格为每支50 mg)60~100 mg,联合灌注30 min以上;将表阿霉素40 mg与碘化油注射液(烟台鲁银药业有限公司,国药准字H37022398,规格为每支10 mL)3~10 mL制成栓塞乳剂,经导管缓慢注入肿瘤供血动脉内行血管栓塞化疗。最后将明胶海绵颗粒栓塞剂栓塞肿瘤动脉,阻断肿瘤血供。根据供血动脉情况,TACE每3周1次为1个疗程,治疗组治疗3~10个疗程,平均(5.5 ± 1.2)个疗程,对照组治疗4~9个疗程,平均(6.0 ± 1.5)个疗程^[5]。治疗组术后用降脂通络软胶囊(神威药业集团有限公司,国药准字Z20040032,规格为每粒含姜黄素类化合物50 mg),每次200 mg,口服,2次/日,2个月为1个疗程,用3~5个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

血清甲胎蛋白(AFP)及肝功能指标:采集患者清晨空腹静脉血,分离血清,使用酶联免疫吸附(ELISA)法检测肝癌常用血清标志物AFP及肝功能指标白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。试剂盒均购于R&D公司,严格按试剂盒操作说明书操作。

肿瘤大小:治疗前后,用CT扫描测定肿瘤大小,单个病变的肿瘤面积以肿块2个最大垂直直径的积代表肿瘤的大小,多个病变则选择肿块直径(Φ) ≥ 3 cm的2个最大垂直直径的积之和代表肿瘤大小,治疗后肿瘤大小变化依据2个相当层面的测量结果确定。

临床疗效:参照实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价疗效^[6]。缓解,病灶大小减小 $\geq 50\%$,至少维持1个月;稳定,病灶大小增大 $< 25\%$,减小 $< 50\%$;进展,出现新病灶或原病灶增大 $> 25\%$ 。以缓解统计有效率,以缓解+稳定统计疾病控制率。

卡氏生活质量(KPS)评分:功能状态疗效根据KPS评分变化评价,KPS评分上升 ≥ 10 分为改善;KPS评分波动 < 10 分为稳定;KPS评分降低 ≥ 10 分为降低。

生存率和复发率:于0.5,1,2年进行随访,并计算生存率和复发率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料用率表示,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。治疗前,治疗组KSP评分为(75.39 ± 8.77)分,对照组为(75.91 ± 8.83)分,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组KSP评分为(85.76 ± 8.49)分,对照组为(80.28 ± 8.02)分,均较治疗前升高($P<0.05$),且治疗组评分显著高于对照组

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=40$]

组别	缓解	稳定	进展	疾病控制
治疗组	19(47.50)*	20(50.00)	1(2.50)	39(97.50)*
对照组	10(25.00)	23(57.50)	7(17.50)	33(82.50)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.381, 5.000, *P<0.05$ 。

表3 两组患者肿瘤大小、血清AFP及肝功能指标水平变化比较($\bar{X} \pm s$)

组别	肿瘤大小(mm ²)		AFP(ng/L)		ALB(g/L)		ALT(U/L)		AST(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	63.55 ± 22.87	22.67 ± 5.49**	528.10 ± 205.74	138.47 ± 72.32**	35.78 ± 5.32	45.66 ± 6.25**	65.42 ± 5.82	40.16 ± 4.23**	75.66 ± 7.47	41.48 ± 4.77**
对照组	62.74 ± 21.53	35.27 ± 6.31#	524.53 ± 213.28	243.64 ± 107.88#	35.84 ± 5.11	40.25 ± 5.27#	65.33 ± 5.21	47.39 ± 5.28#	76.31 ± 6.93	50.76 ± 6.83#
t 值	2.774		3.639		2.397		4.593		2.462	
P	<0.05		<0.05		<0.05		<0.05		<0.05	

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。

表4 两组患者功能状态疗效比较[例(%), n=40]

组别	改善	稳定	降低
治疗组	28(70.00)*	8(20.00)	4(10.00)
对照组	19(47.50)	12(30.00)	9(22.50)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.178$, $*P<0.05$ 。

表5 两组患者生存率和复发率比较[例(%), n=40]

组别	生存			复发	
	0.5年	1年	2年	1年	2年
治疗组	34(85.00)	28(70.00)	20(50.00)	14(35.00)	24(60.00)
对照组	26(65.00)	19(47.50)	11(27.50)	23(57.50)	31(77.50)
χ^2 值	4.267	4.178	4.266	4.073	4.713
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

($P<0.05$)。治疗组发生恶心呕吐1例,腹痛腹泻2例,不良反应发生率为7.50%;对照组发生恶心呕吐2例,发热反应、腹痛腹泻各1例,不良反应发生率为10.00%。两组不良反应发生率无明显差异($P>0.05$)。两组均未见严重肝脏毒性、血液学毒性等不良反应。

3 讨论

由于肿瘤大小、多中心发生和伴随血管侵袭等因素,使得仅约20%的PHC患者适合外科手术切除,且外科切除后肿瘤的复发率高到50%以上^[7]。PHC组织的90%血供来源于肝动脉系统,因此TACE是治疗中晚期PHC非手术治疗的重要方法,可明显降低肿瘤负荷,延长生存期,提高生存质量,改善预后。但单纯的TACE治疗的远期疗效较差,如栓塞无法完全栓塞肿瘤微血管网,肿瘤栓塞后侧支循环血管的开放,以及栓塞后所致肿瘤微环境的改变诱导缺氧诱导因子、血管内皮生长因子(VEGF)的表达等,刺激血管的生成,从而导致PHC复发和转移^[2]。

本研究结果显示,治疗组患者2年生存率优于对照组患者,即仅单纯采用TACE治疗难以延长患者生存期及提高疗效。究其原因可能与肿瘤组织存在多条供血动脉有关,即使只存在1条供血动脉,TACE术后也可能重新建立侧支循环,因此不能完全实现肿瘤组织缺血坏死,从而复发,故长期疗效不理想。联合治疗的患者肿瘤大小、血清AFP改善情况均显著优于单用治疗($P<0.05$),表明联合治疗可更好地清除癌细胞、抑制癌细胞生长,同时促进正常肝细胞的生理功能,改善机体症状。姜黄素已被美国国立肿瘤所列为第3代肿瘤化学预防药,是一种从草本姜科植物姜黄的根茎中提取的酚类色素,属于天然抗氧化剂,具有抗炎、抑制肿瘤细胞增殖与转移、诱导

诱导肝癌细胞凋亡^[9]、抑制肿瘤血管生长和转移生长^[10]、逆转肝癌细胞多药耐药^[11]。

TACE后常发生一定程度的肝损害,本研究结果显示,联合治疗的患者ALB、ALT、AST相较于单用治疗的患者恢复更明显,即姜黄素改善了TACE术后患者的肝功能。分析原因,可能是由于姜黄素具有保肝、有效调节肝功能、减轻肝功能损害的作用,从而促进TACE术后肝功能快速恢复^[9]。联合治疗患者的功能状态、生存质量均明显优于单用治疗($P<0.05$)。一方面可能由于姜黄素抑制了肿瘤细胞的生长、减少了肿瘤的复发和转移,另一方面可能与姜黄素改善了患者的肝功能,提高了患者的免疫力相关。两组患者不良反应发生率无明显差异($P>0.05$),表明联合治疗不会增加不良反应。

综上所述,TACE联合姜黄素治疗PHC,可有效改善临床症状,提高生存质量和生存时间,降低复发率,且不增加不良反应,值得推广。

参考文献:

- [1] TSURUSAKI M, MURAKAMI T. Surgical and Locoregional Therapy of HCC: TACE [J]. Liver Cancer, 2015, 4(3): 165-175.
- [2] CHRISTIAN - MILLER N, FRENETTE C. Hepatocellular cancer pain: impact and management challenges [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2018, 5: 75-80.
- [3] 王雪婷, 李 宁, 刘 婷, 等. 姜黄素脂质体载药量与体外抗肿瘤效果的关系 [J]. 中国药业, 2018, 27(8): 1-5.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(11): 1141-1159.
- [5] 宋 杰, 许 虹, 唐家强, 等. 肝动脉灌注榄香烯乳联合化疗药物治疗原发性肝癌临床研究 [J]. 中国药业, 2007, 16(16): 23-24.
- [6] MOR V, LALIBERTE L, MORRIS JN, et al. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting [J]. Cancer, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [7] SCHÜRE K, BORNSCHEIN J, MALFERTHEINER E, et al. Hepatocellular carcinoma - epidemiological trends and risk factors (2009) [J]. Dig Dis, 2009, 27: 80-92.
- [8] 邱 伟, 刘 阳, 曹 卫, 等. 姜黄素抑制肝癌细胞系HepG2的增殖、侵袭及其机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(22): 3221-3225.
- [9] ZHENG R, YOU Z, JIA J, et al. Curcumin enhances the antitumor effect of ABT-737 via activation of the ROS-ASK1-JNK pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(2): 1570-1576.
- [10] 李帅帅, 孙 军. PI3K/AKT/mTOR信号传导通路在姜黄素抑制人肝癌细胞Cox-2表达中的作用 [J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(1): 30-34.
- [11] 曹仕琼, 李 萍, 尹太勇, 等. 姜黄素对人肝癌耐药细胞株Bel7402/5-FU多药耐药性的逆转作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(2): 135-139.

(收稿日期: 2018-10-12)

本栏自由

重庆赢英康医疗器械有限公司

协 办

肿瘤细胞凋亡等作用^[3]。其在治疗PHC中的作用机制包括抑制肝细胞生长及增殖^[8]、