

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.18.027

热灌注化学治疗联合重组人 p53 腺病毒治疗肝癌腹腔积液临床研究*

边晨峰,王 辉

(河北省定州市人民医院,河北 保定 073000)

摘要:目的 探讨热灌注化学治疗(简称化疗)联合重组人 p53 腺病毒治疗肝癌腹腔积液对患者恶性肿瘤相关物质群(TSGF)、癌胚抗原(CEA)、基质金属蛋白酶(MMPs)及血管内皮生长因子(VEGF)的影响。方法 选取医院2017年1月至2018年1月收治的肝癌腹腔积液患者78例,依据治疗方式的不同分为两组,各39例。对照组予热灌注化疗,试验组予热灌注化疗联合重组人 p53 腺病毒注射液治疗。结果 试验组 TSGF、CEA、MMPs 及 VEGF 水平显著低于对照组($P < 0.05$);试验组总有效率为 94.87%,显著高于对照组的 76.92%($P < 0.05$);两组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 热灌注化疗联合重组人 p53 腺病毒治疗肝癌腹腔积液可有效降低 TSGF、CEA、MMPs、VEGF 水平,提升疗效,且不良反应少。

关键词:热灌注化疗;重组人 p53 腺病毒;肝癌;腹腔积液;恶性肿瘤相关物质;癌胚抗原;基质金属蛋白酶;血管内皮生长因子

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)18-0072-04

Clinical Study on Hyperthermic Perfusion Chemotherapy Combined with Recombinant Human Adenovirus p53 in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Complicated with Abdominal Dropsy

BIAN Chenfeng, WANG Hui

(People's Hospital of Dingzhou City, Baoding, Hebei, China 073000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of hyperthermic perfusion chemotherapy combined with recombinant human aden-

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20171502]。

第一作者:边晨峰,男,大学本科,主治医师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)278631759@qq.com。

水平均明显降低,且观察组明显低于对照组,提示丹栀逍遥丸联合氟伐他汀能有效改善肝功能。氟伐他汀通过影响胆固醇限速酶活性降低胆固醇水平,从而有效调节血脂水平,减轻肝脏的脂肪病变程度,改善血管内皮功能,且能显著降低心血管事件发生率^[9]。同时,丹栀逍遥丸中的主要药物栀子、白术、茯苓有护肝利胆功效,可降低血糖水平,改善胰岛素抵抗,纠正糖脂代谢异常^[8]。炎性细胞因子在肝细胞变性的发展进程中发挥重要作用,TNF- α 可诱导细胞因子的释放,高水平状态可减少脂肪分解,加快脂肪肝的发生与发展。IL-1 β 和 IL-6 可促进肝细胞内中性粒细胞的聚集及浸润,加速肝细胞的损伤^[10]。两组患者治疗后的 TNF- α , IL-1 β , IL-6 水平均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组($P < 0.05$),提示丹栀逍遥丸治疗 NAFLD 能降低血清炎性细胞因子水平,这可能与丹栀逍遥丸中的牡丹皮、当归、白术、茯苓等中药成分的抗炎作用有关,且与氟伐他汀联用可发挥协同抗炎作用。治疗过程中两组均未出现明显不良反应,提示联合治疗不增加不良反应。

综上所述,丹栀逍遥丸联合氟伐他汀治疗 NAFLD,能调节血脂及炎性细胞因子水平,改善肝功能,且不增加不良反应。

参考文献:

[1] 姜 澜,陈 刚,陈 伟,等. 氟伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病

临床疗效及对患者血清炎性因子、肝脏组织脂肪变性及纤维化程度的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(1):43-47.

[2] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2010,49(3):1-3.

[3] 张声生,李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志,2017,58(19):1706-1710.

[4] 梁 丹,廖日房,余慕婉. 肠道益生菌类制剂对非酒精性脂肪性肝病疗效的 Meta 分析[J]. 中国药业,2016,25(16):43-48.

[5] KAPRAVELOU G, MARTÍNEZ R, ANDRADE AM, et al. Aerobic interval exercise improves parameters of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and other alterations of metabolic syndrome in obese Zucker rats[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2015, 40(12): 1242-1252.

[6] 张晓兰,张志钢,闻勤生. 氟伐他汀对非酒精性脂肪性肝炎的治疗作用[J]. 肝脏,2009,14(1):47-48.

[7] 王 磊. 泽泻饮合三棱丸治疗非酒精性脂肪肝 34 例[J]. 西部中医药,2013,26(9):64-65.

[8] 唐 丹,孙克伟. 丹栀逍遥散治疗非酒精性脂肪肝的临床效果[J]. 中外医学研究,2018,16(6):42-43.

[9] DE KEYSER CE, KOEHLER EM, Schouten JN, et al. Statin therapy is associated with a reduced risk of non-alcoholic fatty liver in overweight individuals[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(8): 720-725.

[10] 邹 楠,李 灿,张 霞. 炎症细胞因子在非酒精性脂肪性肝病中的作用研究进展[J]. 现代医药卫生,2015,31(1):73-75.

(收稿日期:2019-01-16)

ovirus p53 in the treatment of hepatocellular carcinoma(HCC) complicated with abdominal dropsy and its effect on tumor supplied group of factors(TSGF), carcinoembryonic antigen(CEA), matrix metalloproteinases(MMPs) and vascular endothelial growth factor(VEGF).

Methods Totally 78 patients with HCC complicated with abdominal dropsy admitted to our hospital from January 2017 to January 2018 were selected and divided into two groups according to different treatment methods, 39 cases in each group. The patients in the control group were treated with hyperthermic perfusion chemotherapy, while the patients in the experimental group were treated with hyperthermic perfusion chemotherapy combined with Recombinant Human Adenovirus p53 Injection. **Results** The levels of TSGF, CEA, MMPs and VEGF in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the experimental group was 94.87%, which was significantly higher than 76.92% of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Hyperthermic perfusion chemotherapy combined with recombinant human adenovirus p53 can effectively reduce the levels of TSGF, CEA, MMPs and VEGF in the patients with HCC complicated with abdominal dropsy, and it can improve the clinical efficacy with fewer adverse reactions.

Key words: hyperthermic perfusion chemotherapy; recombinant human adenovirus p53; hepatocellular carcinoma; abdominal dropsy; tumor supplied group of factors; carcinoembryonic antigen; matrix metalloproteinases; vascular endothelial growth factor

我国肝癌发病率居癌症发病率第3位^[1],肝癌并发腹腔积液患者会有腹痛、胸闷、憋气等症状产生,缩短生存期限。腹腔热灌注化疗(简称化疗)是腹腔积液的主要治疗手段,热疗与化疗相结合,可有效杀灭肿瘤细胞。重组人 p53 腺病毒可在肿瘤细胞中插入治疗基因野生型 p53,促进大量 p53 蛋白表达,达到诱导肿瘤细胞凋亡的效果^[2]。本研究中探讨热灌注化疗联合重组人 p53 腺病毒治疗肝癌腹腔积液的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:参照《原发性肝癌诊断标准》^[3],影像学检查可见肝实质占位性病变,病理学检查可见肝癌细胞,甲胎蛋白(AFP)超过 400.0 $\mu\text{g/L}$;影像学检查可见腹腔大量积液,可见癌细胞。

纳入标准:符合诊断标准;预计生存期限在3个月以上;符合热灌注化疗适应证;签署知情同意书。

排除标准:卡氏生存质量评分低于60分;对热灌注化疗不耐受;合并严重器官、系统疾病;合并其他腹腔疾病;由其他原因导致的腹腔积液。

病例选择与分组:选取医院2017年1月至2018年1月收治的肝癌腹腔积液患者78例,根据治疗方式的不同分为对照组与试验组,各39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($n=39$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		卡氏生存质量评分(分)		肿瘤分期(例)	
		范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	Ⅲ期	Ⅳ期
对照组	25/14	45~78	61.52 $\pm$ 6.75	71~85	78.12 $\pm$ 4.56	18	21
试验组	24/15	46~79	62.54 $\pm$ 5.79	72~84	78.56 $\pm$ 5.11	17	22
χ^2/t 值	0.051		0.042		0.039		0.028
P 值	0.561		0.659		0.762		0.862

注:与对照组比较, $\chi^2=0.769$, $^*P=0.380 < 0.05$ 。

1.2 方法

对照组予热灌注化疗,常规展开腹腔闭式引流术,引流尽腹腔积液,于0.9%氯化钠注射液2000 mL中加入60 mg/ m^2 紫杉醇,静脉滴注,随后予HGC-3000型肿瘤介入热疗机治疗,控制温度为53℃,流率控制为0.5~1.0 mL/s,灌注入腹腔,指导患者15 min变换1次体位,灌注液保留4 h,每周1次,持续4次;同时地塞米松5 mg联合盐酸苯海拉明注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020617,规格为每支1 mL:20 mg)20 mg肌肉注射。

试验组予热灌注化疗联合重组人 p53 腺病毒注射液治疗。热灌注化疗方式与对照组一致,灌注液体为2000 mL 0.9%氯化钠注射液、60 mg/ m^2 紫杉醇、 4×10^{12} VP 重组人 p53 腺病毒注射液,灌注方式与对照组一致。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采集血液标本,通过分光光度法测定恶性肿瘤相关物质群(TSGF),通过酶联免疫法测定癌胚抗原(CEA);采集腹腔积液标本,以免疫组化法测定基质金属蛋白酶(MMPs)和血管内皮生长因子(VEGF)。

临床疗效:腹腔积液全部消失,且28 d未见增加,为完全缓解;腹腔积液有50.0%以上的减少,且持续28 d,为部分缓解;28 d内腹腔积液减少50.0%以下,或增加不足25.0%,为无效;28 d内腹腔积液增加25.0%以上,为进展^[4]。总有效=完全缓解+部分缓解。

不良反应:统计患者恶心呕吐、粒细胞下降、血小板下降、胸痛、肝功能损害、发热等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0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4。两组不良反应发生率比较,差

表2 两组患者TSGF,CEA,MMPs,VEGF水平比较($\bar{X} \pm s, n=39$)

组别	TSGF(U/mL)				CEA(ng/mL)				MMPs-9(ng/mL)				VEGF(pg/mL)			
	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	78.87±4.36	62.53±3.21 ^a	22.962	0.000	18.19±2.42	16.02±1.03 ^a	4.854	0.026	126.73±3.22	93.87±2.13 ^a	16.878	0.000	527.28±8.76	342.38±3.46 ^a	54.085	0.000
试验组	78.88±4.34	51.20±2.15 ^b	25.427	0.000	18.20±2.41	11.26±1.24 ^b	15.991	0.003	126.72±3.23	81.65±2.22 ^b	27.663	0.000	527.29±8.75	198.72±2.33 ^b	85.194	0.000
t值	-0.125	21.915			-0.018	18.152			0.001	14.081			-0.005	62.799		
P值	0.872	0.000			0.682	0.000			0.786	0.001			0.896	0.000		

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

表3 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=39$]

组别	完全缓解	部分缓解	无效	进展	总有效
对照组	7(17.95)	23(58.97)	7(17.95)	2(5.13)	30(76.92)
试验组	25(64.10)	12(30.77)	2(5.13)	0(0)	37(94.87) [#]

注:与对照组比较, $\chi^2=5.258$,[#] $P=0.022<0.05$ 。

表4 两组患者不良反应比较[例(%), $n=39$]

组别	恶心呕吐	粒细胞下降	血小板下降	胸痛	肝功能损害	发热
对照组	5(12.82)	3(7.69)	3(7.69)	4(10.26)	2(5.13)	4(10.26)
试验组	6(15.38)	4(10.26)	3(7.69)	5(12.82)	2(5.13)	5(12.82)
χ^2 值	0.106	0.157	0.000	0.125	0.000	0.125
P值	0.745	0.691	1.000	0.723	1.000	0.723

异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

腹腔积液是中晚期肝癌的常见并发症,发生机制主要为肿瘤细胞转移至腹腔淋巴结,导致淋巴液、血液无法正常回流,加之肿瘤细胞对腹膜毛细血管产生刺激作用,使其通透性提升^[5]。临床多通过腹腔穿刺引流治疗肝癌腹腔积液,虽可在短时间内有效缓解症状,但易复发,且穿刺导致的并发症较多。近年来,逐渐将热灌注化疗应用于恶性肿瘤导致的腹腔积液治疗中,紫杉醇可通过干扰细胞分裂达到抗肿瘤效果。

热灌注化疗结合了物理治疗、化学治疗方式,化疗药物与灌注液混合加热后,灌注入腹腔,可充分应用高温对肿瘤细胞的杀伤作用,对腹腔中的肿瘤细胞进行杀灭。郭建峰^[6]采用热灌注化疗治疗胃癌合并腹腔积液,治疗后患者MMPs与CEA水平均显著下降。重组人p53腺病毒是一种从p53基因入手研制而成的药物,可对肿瘤细胞周期产生阻滞作用,使肿瘤细胞发生程序性死亡,并对VEGF产生抑制作用,促使肿瘤细胞凋亡^[7]。唐友明等^[8]将重组人p53腺病毒应用于原发性肝癌治疗,治疗总有效率为91.4%。本研究结果显示,治疗后试验组患者的TSGF,CEA,MMPs,VEGF水平均较对照组低,且试验组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

TSGF是导致肿瘤及其周围毛细血管增生的主要物质,可促进肿瘤生长、转移;CEA是常见肿瘤标志物,可对癌细胞分化、凋亡进行调控,促进肿瘤浸润、转移^[9-10]。

MMPs属内肽酶,可对细胞外基质进行降解,可反映肿瘤新生血管情况^[11]。恶性肿瘤发生后,VEGF可对肿瘤血管产生诱导作用,使其生成增多,促进肿瘤生长^[12]。肝癌腹腔积液患者接受热灌注化疗联合重组人p53腺病毒治疗时,药物直接对腹腔中的肿瘤细胞产生作用,可有效杀灭肿瘤细胞,降低TSGF,CEA,MMPs,VEGF水平,使毛细血管通透性下降,促进淋巴、血液正常回流,进而减少腹腔积液^[13-14]。本研究结果显示,肝癌腹腔积液通过热灌注化疗联合重组人p53腺病毒方案治疗的安全性较理想。

综上所述,热灌注化疗联合重组人p53腺病毒治疗肝癌腹腔积液可有效降低TSGF,CEA,MMPs,VEGF水平,提升疗效,且不良反应少。但本研究仅为回顾性分析,且样本量较小,随访时间不长,尚需展开多项研究,以进一步探讨其临床价值。

参考文献:

- [1] 侯春光,徐磊. 复生康胶囊联合实时虚拟导航射频消融术治疗原发性肝癌临床评价[J]. 中国药业,2018,27(9):44-47.
- [2] LIU Y, YANG P, CHEN N, et al. Effects of recombinant human adenovirus - p53 on the regression of hepatic fibrosis[J]. International Journal of Molecular Medicine,2016,38(4):1093-1100.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(3):135.
- [4] 冉广汉. 康莱特联合化学治疗药物腹腔循环热灌注治疗原发性肝癌伴恶性腹腔积液60例[J]. 中国药业,2015,24(10):125-127.
- [5] 苏杭,胡冰. 恶性腹腔积液的靶向治疗进展[J]. 医药导报,2016,35(5):496-500.
- [6] 郭建峰. 早期循环式腹腔热灌注化疗对胃癌合并腹腔积液的效果及对患者血清MMPs与CEA的影响[J]. 实用癌症杂志,2016,31(9):1414-1416.
- [7] 李闯,刘影,周军. 明胶海绵微粒联合重组人p53腺病毒TACE治疗肝癌疗效分析[J]. 肝胆胰外科杂志,2017,29(6):468-472.
- [8] 唐友明,田洪刚,张来安,等. 重组人p53腺病毒联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复,2016,23(12):1424-1427.
- [9] ZHANG X, SCHULZ BL, PUNYADEERA C. The current status of heart failure diagnostic biomarkers[J]. Expert Review of Molecu-