

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.036

# 超声引导下经皮经肝无水乙醇注射联合索拉非尼口服治疗原发性肝癌临床评价\*

闫斌<sup>1</sup>, 王克锋<sup>1</sup>, 刘军<sup>2</sup>, 欧亚非<sup>1</sup>

(1. 河北省沧州市传染病医院, 河北 沧州 061001; 2. 河北省沧州市人民医院, 河北 沧州 061000)

**摘要:**目的 探讨超声引导下经皮经肝无水乙醇注射联合索拉非尼治疗原发性肝癌的临床效果及对术后复发情况的影响。方法 选取沧州市传染病医院2014年1月至2015年12月收治的原发性肝癌患者92例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各46例。两组患者均予超声引导下经皮经肝无水乙醇注射治疗,观察组患者加服甲磺酸索拉非尼片。统计并比较两组患者的近期疗效、血清肿瘤标志物水平、不良反应发生率,并门诊随访3年以观察肿瘤复发率、远端转移率、死亡率。结果 观察组近期有效率为86.96%,明显高于对照组的69.57% ( $P < 0.05$ );治疗后,观察组患者的甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)水平均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ );治疗期间,观察组不良反应发生率为21.74%,与对照组的13.04%相当 ( $P > 0.05$ )。门诊随访3年,观察组肿瘤复发率、远端转移率、死亡率均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论 超声引导下经皮经肝无水乙醇注射联合索拉非尼口服治疗原发性肝癌,能提高近期疗效,降低患者体内血清肿瘤标志物水平和复发率。

**关键词:**原发性肝癌;超声造影;无水乙醇;索拉非尼;复发率;肿瘤标志物

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0122-03

## Contrast-Enhanced Ultrasound-Guided Percutaneous Transhepatic Ethanol Injection Combined with Sorafenib in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

YAN Bin<sup>1</sup>, WANG Kefeng<sup>1</sup>, LIU Jun<sup>2</sup>, OU Yafei<sup>1</sup>

(1. Cangzhou Infectious Disease Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061001; 2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of percutaneous transhepatic ethanol injection combined with sorafenib guided by contrast-enhanced ultrasound in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and its effect on postoperative recurrence. **Methods** A total of 92 patients with hepatocellular carcinoma admitted to the hospital from January 2014 to December 2015 were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, 46 cases in each group. The control group was treated with percutaneous transhepatic ethanol injection under the guidance of contrast-enhanced ultrasound, and the observation group was added with sorafenib on this basis. The short-term curative effect, serum tumor markers and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. The patients in the two groups were followed for 3 years, and the recurrence rate, distal metastasis rate and mortality rate of tumors in the two groups within 3 years were compared. **Results** The total effective rate in the observation group was 86.96%, which was significantly higher than 69.57% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of alpha-fetoprotein (AFP), carcino-embryonic antigen (CEA) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions was 21.74% in the observation group and 13.04% in the control group; there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). After 3 years of follow-up, the recurrence rate, distal metastasis rate and mortality of the patients in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound-guided percutaneous ethanol injection combined with sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma patients can improve the short-term efficacy of patients, reduce the level of serum malignant biological indicators in patients and the recurrence rate.

**Key words:** hepatocellular carcinoma; contrast-enhanced ultrasound; absolute ethanol; sorafenib; recurrence rate; serum tumor markers

原发性肝癌是临床常见恶性肿瘤,具有较高的发病率和病死率,严重威胁患者的生命<sup>[1]</sup>。手术根治是治疗早期原发性肝癌较好的方法,常规的开腹病灶切除术由于手术创伤较大,术中失血量多,术后并发症发生率高,不利于预后<sup>[2]</sup>。随着微创技术的发展,超声引导下的无水乙醇微创介入术在肝癌治疗中的应用不断增多,对患

者的病灶及癌细胞均有较好的杀灭、消融作用,可有效抑制肿瘤病灶的扩散<sup>[3-4]</sup>。有报道显示,经皮经肝无水乙醇注射治疗难以根治肝癌病灶,治疗后仍有复发和进展的可能<sup>[5]</sup>。索拉非尼为恶性肿瘤靶向制剂,对原发性肝癌、肾细胞癌、胃癌等有确切疗效<sup>[6-7]</sup>。本研究在无乙醇注射治疗原发性肝癌的基础上增

\*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20171528]。

第一作者:闫斌,女,大学本科,主治医师,研究方向为超声学,(电子信箱)qianzhang68806@163.com。

表1 两组患者一般资料比较( $n=46$ )

| 组别           | 性别<br>(男/女,例) | 年龄<br>( $\bar{X} \pm s$ , 岁) | 肿瘤直径<br>( $\bar{X} \pm s$ , cm) | TNM 分期(例) |      | Child-Pugh 分级(例) |     |
|--------------|---------------|------------------------------|---------------------------------|-----------|------|------------------|-----|
|              |               |                              |                                 | I 期       | II 期 | A 级              | B 级 |
| 观察组          | 27/19         | 58.22 $\pm$ 9.31             | 4.10 $\pm$ 1.12                 | 25        | 21   | 24               | 22  |
| 对照组          | 24/22         | 57.10 $\pm$ 8.85             | 4.22 $\pm$ 1.15                 | 29        | 17   | 28               | 18  |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.396         | 0.591                        | 0.507                           | 0.717     |      | 0.708            |     |
| $P$ 值        | 0.529         | 0.556                        | 0.613                           | 0.397     |      | 0.400            |     |

加索拉非尼辅助治疗,并观察临床疗效及复发率。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:经 CT、MRI 和组织病理活检确诊,符合《原发性肝癌诊疗规范》<sup>[8]</sup>;TNM 分期为 I 期或 II 期;均在超声引导下经皮经肝无水乙醇注射术;对本研究拟用药物无严重过敏反应或禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:妊娠期或哺乳期;精神状态异常;凝血功能障碍;肝、肾功能严重异常;预计生存期小于 6 个月;中途退出研究或失访。

病例选择与分组:选取沧州市传染病医院 2014 年 1 月至 2015 年 12 月收治的原发性肝癌患者 92 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 46 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

两组患者均予 ACUSON Oxana Series 型彩色多普勒超声诊断仪(德国西门子公司)对肝部常规超声检查和增强造影检查,初步确定病灶范围,然后在超声引导下经皮无水乙醇注射术。患者取仰卧位,常规消毒铺巾后,在穿刺点处予利多卡因局部浸润麻醉给药。在超声造影引导下用 21G 酒精针刺入病灶底部边缘区域,采用移行退针注射的方式缓慢注入无水乙醇并覆盖整个病灶区域,在病灶边缘处进行针道内注射,边注射边退针,无水乙醇的注射剂量为 1.5~3.0 mL/cm<sup>3</sup>,每周注射 1 次,连续 4 周。观察组患者加服甲苯磺酸索拉非尼片(Bayer Schering Pharma AG,商品名多吉美,进口药品注册证号 H20130137,规格为每片 0.2 g),每次 2 片,每日 2 次,连续 4 周。

### 1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采集患者空腹静脉血

10 cm,5 000 r/min 离心 10 min,分离得血清。采用 Infinite F50 型多功能酶标仪(瑞士帝肯公司)检测患者手术前后的血清肿瘤标志物水平,包括甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF),试剂盒均购自江苏菲亚生物科技有限公司,严格按说明书操作。

近期疗效判定标准:完全缓解(CR),病灶完全消失超过 1 个月;部分缓解(PR),病灶减少达 50%,且持续超过 1 个月;稳定(SD),病灶缩小不超过 50%或增大不超过 25%,持续超过 1 个月;进展(PD),病灶增大超过 25%。有效=CR+PR。

安全性及远期疗效:观察患者治疗期间恶心呕吐、腹泻、消化道出血、骨髓抑制等不良反应发生情况;治疗结束后门诊随访 3 年,统计肿瘤复发率、远端转移率、死亡率。

### 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  $\chi^2$  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。

## 3 讨论

肝癌是危害性最大的肿瘤疾病,治疗难度大,复发率、死亡率均较高。微创技术的发展和推广,使其在肝癌

表2 两组患者近期疗效比较[例(%),  $n=46$ ]

| 组别  | CR        | PR        | SD       | PD       | 有效         |
|-----|-----------|-----------|----------|----------|------------|
| 观察组 | 26(56.52) | 14(30.43) | 4(8.70)  | 2(4.35)  | 40(89.96)* |
| 对照组 | 21(45.65) | 11(23.91) | 8(17.39) | 6(13.04) | 32(69.57)  |

注:与对照组比较, $\chi^2=4.089$ ,\* $P=0.043<0.05$ 。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n=46$ ]

| 组别  | 恶心呕吐    | 腹泻      | 消化道出血   | 骨髓抑制    | 合计         |
|-----|---------|---------|---------|---------|------------|
| 观察组 | 3(6.52) | 3(6.52) | 2(4.35) | 2(4.35) | 10(21.74)* |
| 对照组 | 2(4.35) | 2(4.35) | 1(2.17) | 1(2.17) | 6(13.04)   |

注:与对照组比较, $\chi^2=1.211$ ,\* $P=0.271>0.05$ 。

表4 两组患者远期疗效比较[例(%),  $n=46$ ]

| 组别         | 肿瘤复发      | 远端转移      | 死亡        |
|------------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组        | 10(21.74) | 7(15.22)  | 5(10.87)  |
| 对照组        | 19(41.30) | 16(34.78) | 13(28.26) |
| $\chi^2$ 值 | 4.079     | 4.696     | 4.420     |
| $P$ 值      | 0.043     | 0.030     | 0.036     |

各 3 mL,采用 Optima™ XPN 超速离心机(美国贝克曼库尔特公司),以离心半径

本栏自由  
重庆赢英康医疗器械有限公司  
协办

表5 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 ( $\bar{X} \pm s, n = 46$ )

| 组别  | AFP (ng/mL)        |                     | CEA ( $\mu\text{g/L}$ ) |                  | VEGF (ng/mL)     |                  |
|-----|--------------------|---------------------|-------------------------|------------------|------------------|------------------|
|     | 治疗前                | 治疗后                 | 治疗前                     | 治疗后              | 治疗前              | 治疗后              |
| 观察组 | 582.31 $\pm$ 63.18 | 120.76 $\pm$ 23.37* | 12.31 $\pm$ 3.18        | 4.61 $\pm$ 1.08* | 13.34 $\pm$ 2.49 | 5.98 $\pm$ 1.80* |
| 对照组 | 573.60 $\pm$ 65.61 | 141.82 $\pm$ 25.70* | 13.50 $\pm$ 3.61        | 6.07 $\pm$ 1.34* | 14.05 $\pm$ 2.71 | 7.89 $\pm$ 2.12* |
| t 值 | 0.649              | 4.112               | 1.678                   | 5.754            | 1.308            | 4.658            |
| P 值 | 0.518              | 0.000               | 0.097                   | 0.000            | 0.194            | 0.000            |

注:与本组治疗前比较,\*  $P < 0.05$ 。

的治疗中发挥着越来越重要的作用。超声引导下的经皮经肝无水乙醇注射治疗,是通过超声检查的方法确定肿瘤病灶具体位置,并经过微创穿刺的方法在肿瘤病灶处注入无水乙醇。无水乙醇具有脱水、凝固作用,可直接引起肝部肿瘤组织的缺血、蛋白变性、肿瘤细胞坏死或组织消融而杀灭肿瘤细胞,对旁系正常组织的损伤较小,具有定位准确、可重复性操作、安全等优点<sup>[9-10]</sup>。然而,无水乙醇注射治疗虽能抑制肿瘤细胞生长,但无法根除病灶,患者治疗后复发率较高<sup>[11]</sup>。采用相应的辅助治疗措施进一步提升疗效十分必要。

本研究结果显示,观察组患者治疗后近期疗效显著提高,肿瘤病灶得到有效控制。这是因索拉非尼为多激酶抑制类靶向制剂,通过口服浓集于肝部肿瘤病灶处,通过抑制肿瘤细胞增长的酪氨酸激酶受体,主要作用于血管内皮细胞生长因子受体、苏氨酸、丝氨酸蛋白酶,抑制相应酶和受体的作用,从而抑制肿瘤新生血管生成及肿瘤细胞的增殖<sup>[12-13]</sup>。观察组患者血清肿瘤标志物水平明显低于对照组,进一步表明索拉非尼对肝癌肿瘤有较好的抑制作用。AFP,CEA,VEGF 均为常见肿瘤标志物,其中 AFP 是原发性肝癌的主要敏感诊断标志物,VEGF 反映了肿瘤新生血管的生长情况,本研究上述指标在体内的水平均降低,进一步证明索拉非尼有助于控制肿瘤病灶<sup>[14-15]</sup>。两组不良反应发生率相当,表明增加索拉非尼治疗不会明显增加不良反应。3 年随访中,观察组患者的肿瘤复发率、远端转移率、死亡率均显著低于对照组,这是因索拉非尼进一步增强了对肝癌肿瘤病灶的抑制作用,较大程度上延缓了肿瘤细胞的增殖和转移,从而降低了复发率<sup>[16]</sup>。

综上所述,超声引导下经皮经肝无水乙醇注射联合索拉非尼治疗原发性肝癌,能提高近期疗效,降低患者体内的血清肿瘤标志物水平和复发率。

#### 参考文献:

- [1] 张晓媛,黄 鹏,李燕京,等. 晚期原发性肝癌治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(10):1655-1659.
- [2] DUTTA R, MAHATO RI. Recent Advances in Hepatocellular Carcinoma Therapy [J]. Pharmacology Therapeutics, 2017, 173(12):106-117.
- [3] 王超群,钦伦秀. 中期肝癌患者治疗方式选择的再思考:

从手术到全身治疗[J]. 肝脏,2017,22(9):779-781.

- [4] 王克锋,欧亚非,张伟伟,等. 超声造影引导下经皮经肝注射无水乙醇治疗肝癌残留灶的临床观察[J]. 临床超声医学杂志,2017,19(1):68-69.
- [5] 孙 巍,丁晓燕,陈京龙,等. CT 引导下经皮碘海醇混合无水乙醇注射联合射频消融治疗高危部位原发性肝癌[J]. 中华肿瘤杂志,2017,39(9):2023-2025.
- [6] 严 彦,杨环文. 索拉非尼治疗晚期肝癌 40 例疗效评价[J]. 中国药业,2015,24(24):129-131.
- [7] ZHENG M, XU H, LIAO XH, et al. Inhibition of the prolyl isomerase Pin1 enhances the ability of sorafenib to induce cell death and inhibit tumor growth in hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2017,8(18):771-784.
- [8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 传染病信息,2017,16(7):705-720.
- [9] 丁文金,李飞平,樊光文,等. TACE 联合索拉非尼与 TACE 治疗巴塞罗那 B 期肝癌的临床对比研究[J]. 肿瘤药学,2015,28(3):230-234.
- [10] 林晓花,李晓江. 索拉非尼对肝癌晚期患者的临床疗效和血清标志物的影响[J]. 医学临床研究,2017,34(6):1229-1231.
- [11] LIAO Y, ZHENG Y, HE W, et al. Sorafenib therapy following resection prolongs disease-free survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma at a high risk of recurrence[J]. Oncology Letters, 2017,13(2):984-989.
- [12] 赵晓华,温珍平,孙玉书,等. 索拉非尼联合肝动脉化疗栓塞对中期肝癌患者肝功能及肿瘤标记物的影响[J]. 疑难病杂志,2016,15(12):1246-1249.
- [13] 陈金金. 经皮肝动脉化疗栓塞术联合索拉非尼在肝癌治疗中的临床效果观察[J]. 中国保健营养,2017,27(3):128-130.
- [14] CHEN L, MA X, LIU X, et al. Sorafenib combined with radiofrequency ablation as treatment for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Buon, 2017,22(6):1525-1532.
- [15] MERCHANTE N, IBARRA S, REVOLLO B, et al. Real-life experience with sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients (RIS-HEP12/GEHEP-002 study)[J]. Aids, 2017,31(1):89-95.
- [16] 俞南松,严培军,郑媛媛,等. 射频消融联合索拉非尼治疗中晚期肝癌对患者肝功能的影响及疗效分析[J]. 中华全科医学,2018,16(5):79-81.

(收稿日期:2019-04-25;修回日期:2019-09-22)