

奥沙利铂联合表柔比星介入治疗原发性肝癌的临床研究

于志海, 成科, 王海涛

浙江省宁波大学医学院附属医院介入科, 浙江 宁波 315000

摘要:目的 观察奥沙利铂联合表柔比星介入治疗原发肝癌的效果及不良反应,探讨其临床价值。方法 选择2013年1月—2015年3月宁波大学医学院附属医院收治的需行介入治疗的原发性肝癌患者78例入选本研究,均符合原发性肝癌诊断标准,根据患者体重、病情等临床资料按照配对分组法分为2组,每组39例,均行介入治疗,其中,对照组灌注奥沙利铂治疗,观察组灌注奥沙利铂及表柔比星,比较2组患者疗效及不良反应发生率。结果 观察组完全缓解24例(61.5%),部分缓解11例(28.2%),总有效率35例(89.7%)明显高于对照组25例(64.1%),差异具有统计学意义, $P < 0.05$ 。观察组治疗后AFP水平(14 397 ± 5 463) ng/ml,明显低于对照组(22 974 ± 5 673) ng/ml,与治疗前(23 147 ± 5 793) ng/ml比较,差异具有统计学意义,均 $P < 0.05$ 。观察组不良反应14例(35.9%),与对照组不良反应15例(38.5%)比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.055, P > 0.05$)。结论 奥沙利铂联合表柔比星介入治疗原发肝癌效果较佳,疗效显著,且不良反应发生率低,具有重要的临床价值。

关键词:奥沙利铂;表柔比星;原发肝癌;介入治疗;不良反应

中图分类号: R735.7 R730.53 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-4152(2016)02-0326-02

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.02.056

目前,全球范围内乙肝患者众多,肝硬化、肝癌患者临床也较为常见。据研究^[1-2]报道,我国每年约有11万患者死于肝癌。肝癌的发生发展严重威胁患者的生命安全,预后较差,病死率较高。正因肝癌对人民生命安全威胁严重,临床极为重视其治疗。随着技术、理念、药物的逐渐发展,肝癌的诊断、治疗均取得长足进步,其中,对于早期癌症患者采取手术治疗效果较佳,但因部分患者发现时已处于中晚期,已丧失手术治疗机会或手术治疗效果欠佳。介入治疗为原发性肝癌的重要治疗手段之一,经导管肝动脉化疗栓塞具有疗效确切、创伤小等优点^[3]。奥沙利铂及表柔比星应用于原发肝癌治疗均具有一定的疗效,本研究旨在探讨两者联合应用的效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择本科室收治的晚期肝癌患者78例入选本研究,且符合伦理委员会基本要求,患者均结合临床表现、相关实验室指标及影像学表现符合2001年第八届全国肝癌会议通过的原发性肝癌诊断及临床分期^[4],且均符合介入治疗指征,均未合并先天性心脏病、腹部外伤、严重肝肾功能不全等。78例患者按照配对分组法分为2组,对照组39例,男性21例,女性18例,年龄46~65岁,平均(57.6 ± 9.8)岁,体重指数(22.5 ± 2.8) kg/m²,合并高血压22例、糖尿病9例、高血脂11例。观察组39例,男性23例,女性16例,年龄44~69岁,平均(58.9 ± 10.5)岁,体重指数(22.1 ± 2.7) kg/m²,合并高血压19例、糖尿病8例、高血脂12例。2组患者年龄、性别构成、合并疾病、肿瘤位置、大小等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 78例患者均于局麻下行介入栓塞治

疗,采取 seldinger 技术进行右侧股动脉穿刺,置入5F动脉短鞘,然后置入5Fcobra导管,行肝左或者肝右动脉造影,使用微导管超选至肿瘤血管,对照组给予奥沙利铂,130 mg/m²溶于5%葡萄糖溶液中,缓慢灌注。观察组于对照组基础上联合应用表柔比星灌注,35 mg/m²,然后注入碘佛醇与明胶海绵颗粒混合液,造影确定肿瘤染色消失后对下一病灶进行药物灌注。

1.3 观察指标 观察2组患者治疗后临床疗效;比较2组患者血清甲胎蛋白(AFP)水平变化;比较2组不良反应发生率。

1.4 疗效评定标准 根据WHO制定的客观疗效标准进行客观评价,完全缓解(CR):临床症状及体征消失,且时间长于4周;部分缓解(PR):肿瘤大小减小大于50%,且时间长于4周;病情稳定(SD):病情无明显变化4周;病情进展(PD):出现新病灶,或者肿瘤增大大于25%^[5]。总有效率 = CR + PR。

1.5 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采取t检验,多分类有序变量之间的比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗后临床疗效比较 观察组完全缓解24例,部分缓解11例,总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.059, P < 0.05$),见表1。

表1 2组患者治疗后临床疗效分析比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | CR | PR | SD | PD | 总有效 |
|-----|----|----------|----------|---------|---------|----------|
| 对照组 | 39 | 15(38.5) | 10(25.6) | 9(23.1) | 5(12.8) | 25(64.1) |
| 观察组 | 39 | 24(61.5) | 11(28.2) | 3(7.7) | 1(2.6) | 35(89.7) |

2.2 2组患者治疗前后AFP水平变化分析 观察组治疗后AFP水平明显低于对照组,且与治疗前(23 147 ± 5 793) ng/ml比较,差异具有统计学意义(均

$P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后 AFP 水平变化分析 (ng/ml)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 |
|-------|----|----------------|----------------|
| 观察组 | 39 | 23 147 ± 5 793 | 14 397 ± 5 463 |
| 对照组 | 39 | 23 216 ± 5 863 | 22 974 ± 5 673 |
| t 值 | | 1.024 | 6.801 |
| P 值 | | >0.05 | <0.05 |

2.3 2 组患者不良反应发生率比较 观察组出现恶心、呕吐 6 例, 白细胞减少 3 例, 末梢神经感觉异常 2 例, 血小板减少 3 例, 不良反应共计 14 例 (35.9%); 对照组出现恶心、呕吐 7 例, 白细胞减少 3 例, 末梢神经感觉异常 3 例, 血小板减少 2 例, 不良反应共计 15 例 (38.5%), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.055, P > 0.05$)。

3 讨论

我国人口基数大, 乙肝患者、肝硬化及肝癌患者较多。肝癌病死率较高, 严重威胁患者的生命安全及生活质量, 且给患者及社会带来极大的负担。研究^[6-7]表明, 肝癌治疗通常采取手术切除肿瘤, 效果较佳。研究肝癌的有效治疗对挽救患者生命、促进预后具有重要意义。肝癌的发病机制极为复杂, 相关研究^[8-9]表明, 肝癌细胞的发生、发展及转移与机体多种基因突变、细胞信号传导通路等改变均有密切关系。

目前, 临床研究发现, 极大多数患者诊断肝癌时已处于中晚期, 丧失手术治疗最佳时机, 或者手术切除效果较差。其他治疗方式, 如介入治疗、化疗、放疗等治疗临床有所应用。表柔比星为临床常用的抗癌化疗药物, 属于蒽环类抗生素, 其作为肿瘤化疗的主要使用药物, 既为细胞周期药物, 又为 DNA 复制阻滞药物, 经研究, 其药理机制主要为: ①可与 DNA 结合, 表柔比星配基可嵌入双螺旋碱基对之间, 抑制 DNA 聚合酶, 阻碍肿瘤细胞的 DNA 复制及转录, 达到中止癌细胞在 G2 期增殖的目的; ②生成自由基; ③结合金属离子; ④结合细胞膜。正因表柔比星具有多项作用, 应用其治疗肝癌可有效阻止恶性肿瘤细胞增殖、恶化, 延长患者生存时间^[10-11]。奥沙利铂应用于肝癌治疗疗效已得到临床肯定, 其机制主要为: 奥沙利铂可使肿瘤细胞内 DNA 形成链间、链内交联, 最终阻止 DNA 合成, 最终表达为细胞毒性及抗肿瘤活性。研究^[12]表明, 奥沙利铂可用 1, 2-二氨基环己烷集团取代顺铂的氨基, 因此

其阻断肿瘤细胞的 DNA 合成效果较佳。本研究采取奥沙利铂联合表柔比星介入治疗原发性肝癌取得较为显著的疗效, 且不良反应发生率^[13-14]。

综上所述, 介入栓塞治疗原发性肝癌采取奥沙利铂联合表柔比星灌注可取得较为显著的疗效, 且不良反应发生率低, 具有重要临床价值。值得说明的是, 本研究为单中心研究, 且所纳入病例数较少, 尚需更大样本临床研究给予进一步说明。

参考文献

- [1] 杨全良. 巨噬细胞在肝细胞癌中的分布及与预后的相关性[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(12): 1322-1324.
- [2] 陈良冬, 卓德强, 冯茂辉, 等. ZnSe: Mn/ZnSe-IgG 掺杂量子点探针对人肝癌细胞的免疫荧光成像的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(12): 2570-2573.
- [3] 沈炜. 肝动脉介入治疗对手术后复发性肝癌的疗效分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(12): 1381-1383.
- [4] Reni M, Balzano G, Aprile G, et al. Adjuvant PEF (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) or gemcitabine followed by chemoradiation in pancreatic cancer: a randomized phase II trial[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(7): 2256-2263.
- [5] 吕俊丽, 刘志佳, 刘玮璐, 等. 奥沙利铂或 5-FU 对人肝癌 HepG2 细胞低氧低血清损伤后的增殖的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(33): 6460-6462.
- [6] 邢志华, 解菊芬, 达海丽, 等. 以吡柔比星为主的联合化疗方案治疗血液系统恶性肿瘤 68 例[J]. 白血病·淋巴瘤, 2012, 21(12): 759-760.
- [7] 倪志强. 奥沙利铂联合卡培他滨行新辅助化疗治疗进展期胃癌临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(23): 154-155.
- [8] Seki A, Hori S. Switching the loaded agent from epirubicin to cisplatin; salvage transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Cadd Interv Radiol, 2012, 35(3): 555-562.
- [9] 郑颖娟, 胡焕焕. 不同来源的细胞因子诱导的杀伤细胞对肝癌细胞 SMMC7721 的杀伤效应比较[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(10): 801-803.
- [10] Saimura M, Anan K, Mitsuyama S, et al. A multicenter study of epirubicin-docetaxel (ET) as primary chemotherapy for patients with inflammatory breast cancer (IBC) [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2012, 39(7): 1075-1079.
- [11] 冯岗, 王忠, 廖东彪, 等. 重组人血管内皮抑素介入栓塞治疗肝癌 16 例的疗效观察[J]. 广西医学, 2013, 35(4): 434-435.
- [12] 罗世政. 奥沙利铂联合卡培他滨治疗晚期结直肠癌 30 例临床疗效分析[J]. 贵州医药, 2014, 38(4): 340-341.
- [13] 陈昕好, 胡晓桦, 罗小玲. 吉西他滨为主的化疗方案治疗晚期原发性肝细胞癌的临床观察[J]. 广西医学, 2014, 36(2): 173-176.
- [14] 张良, 姚振涛, 王兆阳, 等. 中晚期或无法手术切除的原发性肝癌临床分析[J]. 医药论坛杂志, 2014(3): 113-115.

(本文编辑: 赵瑞)

收稿日期: 2015-09-08

(上接第 287 页)

- [20] Gerace D, Martiniello-Wilks R, O'Brien BA, et al. The use of beta-cell transcription factors in engineering artificial beta cells from non-pancreatic tissue[J]. Gene therapy, 2015, 22(1): 1-8.
- [21] Chen J, Chen S, Huang P, et al. In vivo targeted delivery of AN-GPTL8 gene for beta cell regeneration in rats [J]. Diabetologia, 2015, 58(5): 1036-1044
- [22] Campochiaro PA. Gene transfer for neovascular age-related macular degeneration[J]. Human gene therapy, 2011, 22(5): 523-529.
- [23] Zhang JX, Wang NL, Lu QJ. Development of gene and stem cell therapy for ocular neurodegeneration[J]. International journal of ophthalmology, 2015, 8(3): 622-630.

- [24] Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, et al. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, 110(6): E517-E525.
- [25] Rothe M, Schambach A, Biasco L. Safety of gene therapy: new insights to a puzzling case [J]. Current gene therapy, 2014, 14(6): 429-436.

(本文编辑: 陈子康)

收稿日期: 2015-11-04