

TACE 联合鸦胆子油乳注射液治疗进展期肝癌 22 例疗效观察

陈秋艳

南方医科大学附属南海医院高压氧室, 广东 佛山 528200

[摘要] 目的: 观察经导管肝动脉化疗栓塞 (TACE) 联合鸦胆子油乳注射液治疗进展期肝癌的疗效。方法: 将 43 例患者随机分为 2 组。A 组 21 例行单纯 TACE 治疗; B 组 22 例在 TACE 治疗基础上联合鸦胆子油乳注射液治疗。随访 2 组患者生存情况, 并监测血清 AFP, 观察疗效。结果: B 组 AFP 阳性率由治疗前的 81.82% 降至治疗完成后 1 月的 31.82%, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 总有效率 A 组为 38.10%, B 组为 77.27%, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 1、2、3 年生存率 A 组分别为 47.62%、23.81%、9.52%, B 组分别为 81.82%、54.55%、36.36%, 2 组比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。结论: TACE 联合鸦胆子油乳注射液治疗进展期肝癌的疗效优于单纯 TACE。

[关键词] 肝癌; 进展期; 中西医结合疗法; 肝动脉化疗栓塞 (TACE); 鸦胆子油乳注射液

[中图分类号] R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 03-0146-03

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一, 部分患者确诊时已属中、晚期(即进展期)。经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗被公认为是无法手术切除的进展期肝癌的首选治疗方法, 但治疗后易于复发。鸦胆子油是一种纯中药抗癌制剂, 近年来较为广泛应用于临床。笔者通过观察比较单纯 TACE、TACE 术后辅助应用鸦胆子油乳注射液治疗中、晚期肝癌的疗效, 探讨提高进展期肝癌疗效的新方法。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月~2010 年 12 月本院住院的原发性肝癌患者, 共 43 例。按就诊顺序将患者随机分为 2 组。A 组 21 例, 男 14 例, 女 7 例; 年龄 28~73 岁, 平均(57.3±10.5)岁; 肿瘤直径 6.3~11.0 cm, 平均(8.1±2.7)cm; 术前肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 6 例, B 级 15 例。B 组 22 例, 男 15 例, 女 7 例; 年龄 31~70 岁, 平均(54.4±9.3)岁; 肿瘤直径 5.8~10.2 cm, 平均(7.6±3.9)cm; 术前肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 8 例, B 级 14 例。2 组性别、年龄、肝功能分级及肿瘤大

小等一般资料经统计学处理, 差异均无显著性意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。于治疗前告知患者对其拟采取的治疗方式, 全部患者知情同意。

1.2 诊断标准 参照巴塞罗那肝癌分期标准^[1], 均经超声、CT 和(或)MRI 等影像学检查诊断, 其中 11 例经肝脏穿刺活检及病理学检查证实。主要临床表现有消瘦、厌食、腹痛、腹胀、腹部肿块等, 其中 33 例血清甲胎蛋白(AFP)不同程度增高。

2 治疗方法

2.1 A 组 采用 TACE 方法治疗。以 Seldinger 法穿刺股动脉, 行选择性腹腔动脉及肠系膜上动脉造影, 明确肿瘤供血情况。超选择插管至肿瘤供血动脉, 尽可能达到肝段动脉以上水平, 先经导管灌注丝裂霉素 10 mg、5-氟尿嘧啶 1 000 mg, 然后用表阿霉素 30 mg 与超液态碘化油 10~30 mL 混合乳剂进行栓塞, 最后加用明胶海绵颗粒栓塞。首次 TACE 治疗后, 每间隔 1 月(即于第 1、2、3 月)重复 TACE 治疗 1 次, 治疗 3 次为 1 疗程。若肿瘤复发, 重复上述治疗 1 疗程。

2.2 B 组 采用 TACE 加鸦胆子油乳注射液治疗。

[收稿日期] 2013-08-12

[作者简介] 陈秋艳 (1975-), 女, 主治医师, 研究方向: 中西医结合内科。

TACE 治疗方案同 A 组。在 TACE 术后第 7~9 天患者病情平稳时，静脉滴注鸦胆子油乳注射液(广州白云山明兴制药有限公司，10 mL/支)，每次 20 mL 加入生理盐水 250 mL 中，每天 1 次，于 2 次 TACE 治疗间歇期内连续用药 21 天。

2 组均于随访过程中定期复查肝功能、AFP、腹部超声、CT 等。

3 观察项目与统计学方法

治疗 1 疗程后 1 月检测血清 AFP，复查腹部 CT 或 MR，观察肿瘤变化。随访时间 1~3 年，观察 1、2、3 年生存率。统计数据采用 SPSS13.0 统计学软件包分析处理，2 组间率的比较采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据 WHO 实体瘤疗效评价标准^[2]，将疗效分为：完全缓解(CR)：瘤体活性部分完全消失，并至少维持 4 周以上；部分缓解(PR)：肿瘤病灶的最大径及其最大垂直径的乘积减少 50%，以上并维持 4 周以上；稳定(NC)：肿瘤病灶两径乘积缩小 < 50%，或增大 < 25%，无新病灶出现；进展(PD)：肿瘤病灶两径乘积增大 > 25%，或出现新病灶。总有效率(RR)以 CR 和 PR 计算。

4.2 2 组治疗前、后 AFP 阳性率情况比较 治疗前、后 AFP 阳性率 A 组分别为 71.43%、42.86%， $\chi^2 = 3.50$ ，差异无显著性意义($P > 0.05$)；B 组分别为 81.82%、31.82%， $\chi^2 = 9.26$ ，差异有显著性意义($P < 0.05$)。AFP 阳性率 2 组间治疗前、治疗后比较， $\chi^2_{前} = 0.19$ ， $\chi^2_{后} = 0.63$ ，差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

4.3 2 组治疗 1 疗程后 1 月结果比较 见表 1。总有效率 A 组为 38.10%，B 组 77.27%，2 组比较， $\chi^2 = 6.78$ ，差异有显著性意义($P < 0.05$)。

组别	n	CR	PR	NC	PD	RR
A组	21	1(4.76)	7(33.33)	8(38.10)	5(23.81)	8(38.10)
B组	22	3(13.64)	14(63.64)	5(22.73)	0	17(77.27) ^①

与 A 组比较，^① $P < 0.05$

4.4 2 组治疗后生存率比较 见表 2。治疗后 1、2、3 年组间生存率分别比较， $\chi^2_{1年} = 5.52$ ， $\chi^2_{2年} = 4.24$ ， $\chi^2_{3年} = 4.33$ ，差异均有显著性意义($P < 0.05$)。

4.5 2 组毒副作用情况比较 2 组患者在 TACE 治疗后 5~7 天内，均出现不同程度的发热、恶心、呕吐

及腹痛等栓塞后综合征，给予相应对症治疗后明显好转，无严重栓塞并发症发生。B 组在随后的鸦胆子油乳治疗期间，3 例有油腻感、恶心、厌食等消化道不适的反应，经对症处理后减轻，所有患者全身状况改善优于 A 组。

组别	n	1年	2年	3年
A组	21	10(47.62)	5(23.81)	2(9.52)
B组	22	18(81.82) ^①	12(54.55) ^①	8(36.36) ^①

与 A 组同时段比较，^① $P < 0.05$

5 讨论

TACE 是目前治疗肝癌尤其是进展期肝癌的主要手段之一，其疗效确切，然而治疗后肿瘤周围可能残存癌组织，易于复发^[3]。有研究报道，单纯 TACE 仅可使 20% 左右的病变达到完全坏死。本研究中，单纯 TACE 治疗后复查 CT 或 MRI，一些瘤体内可见碘油稀疏或缺损区，且随着 TACE 治疗次数增多，反复插管及药物灌注，使肿瘤主要供血动脉狭窄甚至闭塞，而新形成的侧支供血动脉细小或迂曲，增加了后续介入治疗的难度，影响治疗效果^[4]。针对肝癌 TACE 术后易复发、难处理这个难题，一些学者尝试在 TACE 间歇期应用化疗药物来达到联合治疗目的。化疗对于体内的肿瘤有直接的抑制作用，可诱导肿瘤细胞凋亡^[5]。但由于 TACE 术后患者全身状况较差，肝功能、免疫功能等均有不同程度损害，而常规化疗药物由于较强的肝、肾毒性及对于免疫功能的抑制等副作用，使得 TACE 术后的患者常常难以耐受，影响后续治疗。

鸦胆子油乳注射液是我国首创的抗肿瘤中药制剂，其主要成分鸦胆子(Brucea javanica)是苦木科植物鸭胆的干燥成熟种子，苦寒，有毒。鸦胆子油的主要活性成分为油酸(5%~6%)和亚油酸(2%)，为细胞周期非特异性抗癌药，对癌组织有良好的亲和力，可抑制细胞 DNA 合成。进入癌细胞，通过影响质膜系统和线粒体，使之变性、坏死，破坏肿瘤细胞的生物膜结构，诱导肿瘤细胞凋亡，从而发挥抗癌作用^[6]。特别是高龄患者治疗后，乏力、疼痛、纳差等症状可明显改善，且无明显不良反应，更适合晚期肿瘤患者治疗^[7]。实验及临床研究表明，鸦胆子油脂质体对人肝癌细胞株 HepG2 细胞在体内、体外具有抑

制增殖的作用,并可诱导肿瘤细胞凋亡,对肝脏肿瘤具有强烈的杀灭作用^[8-9]。近年来,不少学者将鸦胆子油作为抗肿瘤药物,经皮经导管于动脉内进行灌注及栓塞治疗原发性肝癌,已取得较好疗效。祝洪富等^[10]将鸦胆子油与其他药物联合使用,对62例肝癌经过2~5次经动脉栓塞治疗后,肿瘤缩小,肿瘤血管减少,患者生存率提高。也有研究^[11]表明,鸦胆子油乳肝动脉灌注联合碘油栓塞治疗原发性肝癌,疗效与单纯TACE相似,但其能提高生活质量,且毒副反应较轻。

以上有关鸦胆子油注射液在肝癌治疗中的应用报道,仅为在TACE术中一次性使用,而《中国药典》对该药的推荐疗程为连用15~30天。因此,为发挥其最佳抗癌效果,本研究不是将鸦胆子油直接在TACE术中使用,而是在TACE术后间歇期内连续静脉用药21天,经联合治疗1疗程后1月观察疗效,总有效率为77.27%,高于单纯TACE治疗(38.10%)。且治疗后1、2、3年生存率较单纯TACE治疗组均有较明显提高,疗效显著,与文献报道一致^[12]。其作用机理可能是由于TACE术后经鸦胆子油乳治疗,使得患者血清T细胞亚群、NK细胞的含量较单纯TACE治疗升高,增强了T细胞亚群和NK细胞的活性,从而有效地发挥了抗肿瘤作用^[13]。本研究还发现,TACE术后应用鸦胆子油乳,可以减轻TACE治疗后的毒副作用,改善患者身体状况,其毒副作用小,仅少数患者有消化道不适的反应,对症处理后均可改善。该药在应用过程中需注意,静脉注射不宜过快,浓度不宜过高,量不宜过大,以减少不良反应的发生。

由于肝癌恶性程度高,易于复发及转移,治疗后应定期复查,包括肝功能、AFP、腹部超声、CT、MR检查等,以便及早发现,及时治疗。总之,TACE联合鸦胆子油乳注射液治疗进展期肝癌安全有效,毒副作用小,疗效优于单一疗法,值得临床推广

应用。

[参考文献]

- [1] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].13版.北京:人民卫生出版社,2009:2104-2113.
- [2] 孙燕,周际昌.临床肿瘤内科分册[M].北京:人民卫生出版社,2003:110-112.
- [3] 王洪武,杨仁杰.肿瘤微创治疗技术[M].北京:科学技术出版社,2007:580-583.
- [4] 黄娟,周祥平,刘荣波,等.原发性肝癌血供特点的螺旋CT表现及其与病理学特征的相关性研究[J].中华放射学杂志,2000,34(11):753-756.
- [5] Kleibl Z, Raisova M, Novotny J, et al. Apoptosis and its importance in the development and therapy of tumors (review)[J]. Sb Lek, 2002, 103(1): 1-13.
- [6] 左铮云.鸦胆子油药理作用研究概况[J].实用中西医结合临床,2005,5(6):88-90.
- [7] 苏全胜,林勇,杨继红.鸦胆子油乳注射液治疗晚期恶性肿瘤疗效观察[J].医学研究生报,2006,19(8):765-766.
- [8] 石磊,岳媛,王作仁.鸦胆子油脂质体对人肝癌细胞株HepG2抑制作用的体内外研究[J].西安交通大学学报:医学版,2011,32(6):772-777.
- [9] 楚建设.中药在原发性肝癌介入栓塞治疗方面的研究进展[J].山西中医,2005,21:58-59.
- [10] 祝洪富,任千里,王立乾.鸦胆子油在肝癌介入治疗中疗效探讨[J].医学影像学杂志,2010,20(5):712-714.
- [11] 李心忠,姜松岭,王亚,等.鸦胆子油乳肝动脉灌注联合碘油栓塞治疗原发性肝癌的临床观察[J].肿瘤基础与临床,2010,23(2):146-148.
- [12] 李文志,冯汝就.鸦胆子油乳注射液联合TACE治疗原发性肝癌的临床疗效观察[J].中药材,2006,29(6):632-633.
- [13] 卢艺涛,董颖,高承志.鸦胆子油乳注射液治疗晚期肝癌的临床疗效[J].现代预防医学,2005,32(7):845-846.

(责任编辑:黎国昌)