

- [12] Kontos CK, Scorilas A. Molecular cloning of novel alternatively spliced variants of BCL2L12, a new member of the BCL2 gene family, and their expression analysis in cancer cells[J]. Gene, 2012, 505(1):153-166.
- [13] Zhu W, Zhu D, Lu S, et al. miR-497 modulates multidrug resistance of human cancer cell lines by targeting BCL2[J]. Med Oncol, 2012, 29(1):384-391.
- [14] Hanova M, Vodickova L, Vaclavikova R, et al. DNA damage, DNA

repair rates and mRNA expression levels of cell cycle genes (TP53, p21 (CDKN1A), BCL2 and BAX) with respect to occupational exposure to styrene[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(1):74-79.

- [15] Qin Y, Chu B, Gong W, et al. Inhibitory effects of deleted in liver cancer 1 gene on gallbladder cancer growth through induction of cell cycle arrest and apoptosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(5):964-972.

收稿日期:2015-02-10 修回日期:2015-03-27 编辑:王果品

· 临床研究 ·

斑蝥酸钠注射液联合肝动脉介入治疗 原发性肝癌的疗效观察

梁传新^{1,2}

1. 滨州医学院, 山东 滨州 264003; 2. 山东铝业公司医院肿瘤科, 山东 淄博 255052

摘要: **目的** 观察斑蝥酸钠注射液联合肝动脉介入治疗肝癌的临床疗效及毒副作用。**方法** 将 2008 年 9 月至 2014 年 9 月收治的 60 例确诊为肝癌的患者采用随机数字表法分为两组, 斑蝥酸钠注射液联合肝动脉介入治疗组 (30 例) 及对照组 (30 例)。两组均给予肝动脉化疗栓塞, 联合组肝动脉化疗栓塞后给予斑蝥酸钠注射液 6 ml + 0.9% 氯化钠 250 ml 静滴, 每天 1 次, 连续 15 d 为 1 个疗程; 对照组不予斑蝥酸钠治疗, 两组均给予保肝、护肝、保护胃黏膜治疗等。4 个疗程后评价总有效率、甲胎蛋白 (AFP) 变化、白细胞变化、生活质量变化。**结果** 联合组总有效率 63.3%, 对照组总有效率 33.3%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后 AFP 均有下降, 联合组 AFP 下降幅度明显高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后联合组白细胞值升高, 且明显高于对照组治疗后, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合组治疗后生理状况、家庭/社会状况、情感状况、功能状况及量表总分均高于对照组 (P 均 < 0.05)。**结论** 斑蝥酸钠注射液联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌, 可提高疗效, 改善症状, 减轻毒副作用, 安全有效。

关键词: 原发性肝癌; 斑蝥酸钠注射液; 肝动脉介入

中图分类号: R 735.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)06-0742-03

肝癌恶性程度高, 预后不良, 由于肝癌确诊时一般病情较晚, 自然病程为 3~6 个月。目前肝动脉化疗栓塞为肝癌的首选治疗手段。但单纯肝动脉化疗栓塞治疗效果较差, 本文采用斑蝥酸钠注射液联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌, 观察临床疗效及毒副作用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择山东铝业公司医院 2008 年 9 月至 2014 年 9 月收治的 60 例原发性肝癌患者, 所有患者均依据临床表现、症状、阳性体征、彩超、腹部强化 CT 检查及乙肝五项检查、甲胎蛋白 (AFP) 等检查, 排除其他疾病而确诊肝癌, 其中 18 例由经皮肝穿

刺病理活检证实, 其病理类型均为肝细胞肝癌。采用数字表法随机分成两组, 联合组 30 例, 采用肝动脉化疗栓塞 + 斑蝥酸钠注射液静脉滴注治疗, 其中男性 16 例, 女性 14 例; 年龄 43~68 岁, 中位年龄 53 岁; 肿瘤最大直径 4.3~9.2 cm, 平均 6.8 cm; 甲胎蛋白 (AFP): $(1\ 036.8 \pm 118.6) \mu\text{g/L}$; Chlid-Pugh 分级: A 级 18 例, B 级 12 例; KPS 得分: > 80 分者 19 例, 70~80 分者 11 例。对照组 30 例, 采用单纯肝动脉化疗栓塞治疗, 其中男性 18 例, 女性 12 例; 年龄 40~66 岁, 中位年龄 52 岁; 肿瘤最大直径 4.1~9.4 cm, 平均 6.8 cm。AFP: $(1\ 034.2 \pm 116.8) \mu\text{g/L}$; Chlid-Pugh 分级: A 级 19 例, B 级 11 例; KPS 得分 > 80 分者 20 例, 70~80 分者 10 例。综合评估后均可耐受介入治疗, 并经患者同意其治疗方法。两组患者各项临床资料差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者均采用 Seldinger 法经皮股动脉穿刺。超选择插管至肝左动脉及肝右动脉,分别给予灌注化疗药物。其中常规用药为:氟尿嘧啶 0.5~1.0+顺铂 40~80 mg/奥沙利铂 100~200 mg+表柔比星 60~100 mg+碘化油 20 ml 的混合悬液进行化疗栓塞治疗。栓塞时尽量避免栓塞正常肝组织及非靶区器官。两组肝动脉化疗栓塞后当天均给予保肝护肝治疗、保护胃黏膜治疗及对症处理等。联合组加用斑蝥酸钠注射液(贵州金桥药业,规格 2 ml/支)6~10 ml+0.9%氯化钠 250 ml 或 5%葡萄糖 250 ml 静脉滴注,1 次/d,15 d 为 1 个疗程。间隔 3~4 周后,重复上述治疗过程 3~4 次。

1.3 观察指标 (1)所有患者治疗前后均经腹部彩超、强化 CT 检查,按 WHO 的实体瘤疗效判定标准评估:①完全缓解(CR):肿瘤完全消失,至少维持四周以上;②部分缓解(PR):肿瘤体积缩小 50%以上,至少维持四周以上;③稳定(SD):肿瘤缩小不到 25%,或增大小于 25%;④进展(PD):肿瘤体积增大大于 25%,或出现新病灶。以 CR+PR 计算总有效率。(2)联合组及对照组治疗前后 AFP 及白细胞(WBC)变化。(3)根据癌症患者生活功能指标(functional living index cancer, FLIC),评价治疗前后患者生活质量改善情况,分为 5 项内容:生理状况(7 条目,0~28 分)、家庭/社会状况(7 条目,0~28 分)、情感状况(6 条目,0~24 分)、功能状况(7 条目,28 分)及量表总分(27 条目,0~108 分),分数越低,生活质量越差。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理。率的比较用百分比(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,若满足方差齐性与正态分布,比较采用成组 t 检验和配对 t 检验,否则采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 联合组总有效率 63.3%,对照组总有效率 33.3%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 AFP 及白细胞变化 两组治疗后 AFP 均有下降(P 均 < 0.05),联合组 AFP 下降幅度明显高于对照组($P < 0.05$);治疗后联合组白细胞值升高($P < 0.05$),但明显高于对照组治疗后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗后生活质量得分情况比较 联合组治疗后生理状况、家庭/社会状况、情感状况、功能状况及量表总分均高于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

表 1 两组疗效比较 例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR
联合组	30	2(6.7)	17(56.7)	8(2.7)	3(10.0)	19(63.3)
对照组	30	0	10(33.3)	7(23.3)	13(33.3)	10(33.3)
P 值						< 0.05

表 2 两组 AFP 及白细胞变化有统计学意义 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时段	AFP($\mu\text{g/L}$)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)
联合组	30	治疗前	1036.80 \pm 118.60	6.2 \pm 2.0
		治疗后	543.26 \pm 95.52 ^{**}	9.8 \pm 2.6 ^{**}
对照组	30	治疗前	1034.20 \pm 116.80	6.8 \pm 2.3
		治疗后	823.50 \pm 89.40 [#]	5.3 \pm 2.1

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗后生活质量得分情况比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	生理状况	家庭/社会状况	情感状况	功能状况	量表总分
联合组	25.6 \pm 6.4	22.8 \pm 7.5	21.5 \pm 8.3	22.9 \pm 10.5	93.6 \pm 34.6
对照组	14.2 \pm 5.9	13.9 \pm 9.8	13.6 \pm 5.6	14.8 \pm 7.8	57.6 \pm 28.9
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

原发性肝癌为我国常见的消化系统恶性肿瘤之一,发病率呈上升趋势,手术切除为首选治疗手段,因确诊时大都处于中晚期,失去手术治疗机会,治疗效果不佳。肝动脉化疗栓塞,虽为目前首选治疗手段,但因肝癌供血除了主要有肝动脉供血外,还伴有门静脉及其他侧支循环供血,肝动脉介入治疗,不可能达到彻底控制肿瘤的作用,容易造成复发、转移,所以,单一介入治疗手段一般难以达到满意疗效。因此多方法联合治疗为目前主要的治疗措施。本文研究显示斑蝥酸钠联合肝动脉介入治疗,能增强疗效,减轻患者症状,改善生活质量,减轻毒副作用。

斑蝥酸钠是从斑蝥体中提取的一种单萜烯类的物质,斑蝥素的半合成衍生物^[1],药理研究证明,它可进入肝癌细胞的核及核仁,抑制癌细胞内 DNA 和 RNA 含量及前体的渗入,作用于癌细胞的核酸代谢,继而使癌细胞形态及功能发生改变,发生凋亡,杀死癌细胞^[2];它能降低癌细胞 CAMP 磷酸二酯酶活性,提高过氧化氢酶活性;因为斑蝥酸钠消化道吸收完全且迅速,12 h 血中浓度即达峰值,24 h 明显抑制 HepG2 细胞 S 期 DNA 合成,诱导 G2/M 期阻滞,干扰细胞的有丝分裂,抑制肿瘤细胞的增殖,抑制一些基因的表达,包括致癌基因、肿瘤特异表达基因、参与细胞周期进程的基因等^[3],能产生明显的抗肿瘤作用,使血清 AFP 的浓度明显降低,而 AFP 是评估患者病情、治疗效果及预后的一个独立因子^[4]。斑蝥酸钠能提高肝动脉介入后疗效,还因为它能与介入所用的化疗药物,如氟尿嘧啶、表阿霉素等,能产生协同作

用^[5];同时,多次介入化疗治疗,可能产生药物耐药性,而影响疗效。但已有国外研究报道,斑蝥酸钠能部分逆转肿瘤细胞的耐药性,增加耐药细胞的敏感性^[6-7],提高联合治疗的疗效。同时斑蝥酸钠还有免疫调节的作用,它能刺激巨噬细胞、多核细胞、淋巴细胞等免疫细胞产生白细胞介素,提高机体免疫力。所以,斑蝥酸钠不仅能直接杀死肿瘤细胞,同时通过调节机体免疫功能间接抑制肝癌生长^[8-9],增强疗效,提高患者生活质量;通过抑制生成趋化因子白细胞介素-8,抑制肿瘤血管的生成^[10],从而减少肿瘤的转移及复发。作为一种广谱抗肿瘤药物,已有多项临床研究显示斑蝥酸钠对肺癌、食管癌、胃肠道癌、乳腺癌等都能起到协同放化疗作用,并能减少骨髓抑制及改善临床症状^[11-14]。

肝动脉多次介入后,化疗药物可造成骨髓抑制,导致白细胞降低,延误下一步治疗,严重者可造成严重感染,加重病情。应用斑蝥酸钠可减轻这一毒副作用的发生,因为斑蝥酸钠可刺激骨髓造血系统,缩短白细胞成熟释放时间,升高白细胞;并且后期可促进骨髓造血干细胞的分化,进一步减轻化疗药物对血液系统的毒害作用^[15]。

综上所述,斑蝥酸钠联合肝动脉介入治疗肝癌,能提高疗效,减轻复发、转移,增强患者免疫力,改善患者生活质量,减轻毒副作用。

参考文献

- [1] 黄帅. 斑蝥酸钠注射液治疗晚期消化道恶性肿瘤的临床观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(3): 20-22.
- [2] 孙震晓, 李家实. 去甲斑蝥素抗肿瘤研究热点[J]. 西北药学杂

志, 1998, 13(5): 227-229.

- [3] 杨尚君, 罗治彬, 张波, 等. 斑蝥酸钠对肝癌细胞 HepG2 增殖抑制作用的研究[J]. 西部医学, 2011, 23(6): 1007-1009.
- [4] 郑奇, 龙剑. 血清 α -甲胎蛋白水平与肝癌的临床特征和预后分析[J]. 临床荟萃, 2012, 27(19): 1718-1721.
- [5] 李建华. 中药抗肝癌免疫调节的研究进展[J]. 中国医药导报, 2011, 8(3): 87-88.
- [6] Yi SN, Wass J, Vincent P, et al. Inhibitory effect of norcantharidin on K562 human myeloid leukemia cells in vitro[J]. Leuk Res, 1991, 15(10): 883-886.
- [7] Gil J, Yamamoto H, Zapata JM, et al. Impairment of the proapoptotic activity of Bax by missense mutations found in gastrointestinal cancers[J]. Cancer Res, 1999, 59(9): 2034-2037.
- [8] 庞杰, 曹洋, 陈锐深. 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液作用肝癌 H22 的实验研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(6): 693-697.
- [9] 王宏昌. 复方斑蝥酸钠联合 NP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 陕西中医, 2014, 35(8): 1026-1026, 1099.
- [10] 魏素菊, 苑素云, 刘义冰. 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液体外调节细胞因子的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(9): 1226-1228.
- [11] 王冰. 中药联合斑蝥酸钠维生素 B6 注射液治疗晚期肺癌疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2010, 26(11): 784.
- [12] 曹辉, 许钟, 鲁亮, 等. 斑蝥酸钠注射液联合放疗治疗食管癌的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 214-217.
- [13] 范清玲, 王永, 赵克欣, 等. 斑蝥酸钠维生素 B6 联合替吉奥(S-1)治疗晚期胃肠道肿瘤的近期疗效观察[J]. 光明中医, 2013, 28(4): 786-788.
- [14] 鲁祥石, 李令根, 王志华, 等. 斑蝥酸钠维生素 B6 在乳腺癌辅助化疗中的应用[J]. 中国基层医药, 2012, 19(9): 1291-1292.
- [15] 高倬, 姜平, 熊惠周, 等. 斑蝥素衍生物与铂络合物抗癌活性的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(1): 37-39.

收稿日期: 2015-01-20 修回日期: 2015-02-28 编辑: 王娜娜