

· 论 著 ·

安珙特抗肝癌 TACE 术后肝纤维化的临床及影像学评价

邵泽锋¹, 王国品², 邓钢³, 张成佳¹, 白卓杰¹

1. 东南大学附属南京江北人民医院介入放射科, 江苏 南京 210048;

2. 东南大学附属南京江北人民医院消化科, 江苏 南京 210048;

3. 东南大学附属中大医院放射科, 江苏 南京 210009

摘要: **目的** 探讨复方牛胎肝提取物(安珙特)在治疗原发性肝癌行选择性肝动脉灌注化疗栓塞(TACE)术后肝纤维化的临床疗效。**方法** 收集 2012 年 1 月至 2014 年 1 月原发性肝癌患者 40 例,均于 TACE 术后行 MRI 弥散加权成像(DWI)、肝纤维化指标[透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PC Ⅲ)及 IV 型胶原(Ⅳ-C)]诊断为肝纤维化,将患者随机分为两组:对照组 20 例,TACE 术后即给予甘草酸二铵胶囊常规口服;实验组 20 例,在常规给予甘草酸二铵胶囊口服基础上,给予安珙特口服。于治疗 6 个月后复查 DWI、肝功能及肝纤维化指标,分析治疗前后 DWI 的表观弥散系数(ADC)值,HA、LN、PC Ⅲ、Ⅳ-C 及肝功能的改变。**结果** 实验组患者治疗 6 个月后较治疗前肝纤维化指标(HA、LN、PC Ⅲ、Ⅳ-C)明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),ADC 值明显升高($P < 0.05$),肝功能(ALT、AST、TBIL、ALB)明显改善(P 均 < 0.05);而对照组患者治疗后的肝纤维化指标、ADC 值及肝功能虽有好转,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 安珙特可以抗原发性肝癌 TACE 术后肝纤维化,有助于 TACE 术后肝功能的恢复。

关键词: 肝癌,原发性; 肝纤维化; 肝动脉灌注化疗栓塞术; 磁共振弥散加权成像; 表观弥散系数; 甘草酸二铵; 复方牛胎肝提取物; 安珙特

中图分类号: R 735.7 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)12-1557-03

Clinical and imaging evaluation of Anfate for treatment of hepatic fibrosis after TACE in patients with primary liver cancer

SHAO Ze-feng*, WANG Guo-pin, DENG Gang, ZHANG Cheng-jia, BAI Zhuo-jie

* Department of Radiology, Nanjing Jiangbei People's Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210048, China

Corresponding author: WANG Guo-pin, E-mail: bjb088@163.com; DENG Gang, E-mail: 994939978@qq.com

Abstract: Objective To study the effect of anfate, a compound fetal cow liver extract tablet, for treatment of hepatic fibrosis after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary liver cancer. **Methods** Forty patients with primary liver cancer treated in our hospital from January 2012 to January 2014 were selected in this study and were randomly divided into experiment group ($n = 20$) and control group ($n = 20$). All patients were confirmed as hepatic fibrosis after TACE by MRI diffusion weighted imaging (DWI) and liver fibrosis indexes including hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type III collagen (PC III), type IV procollagen (IV-C). The patients in experiment group received combination therapy of diammonium glycyrrhizinate capsules and anfate, and the patients in control group received oral diammonium glycyrrhizinate capsules alone. The DWI, liver functions including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL) and albumin (ALB) and liver fibrosis indexes were reexamined 6 months after treatment. The apparent diffusion coefficient (ADC) of DWI, liver fibrosis and liver function indexes before and after treatment were analyzed and compared between two groups. **Results** Compared with pre-treatment, HA, LN, PC III and IV-C levels significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); ADC values significantly increased ($P < 0.05$); ALT, AST, TBIL and ALB levels significantly improved 6 months after treatment in experiment group (all $P < 0.05$). In control group, there were no statistical differences in the aforementioned indexes before and after treatment though they improved to some extent after

treatment (all $P > 0.05$). **Conclusions** Anfate has antagonistic effect to hepatic fibrosis after TACE and can contribute to recovery of liver functions after TACE.

Key words: Liver cancer, primary; Liver fibrosis; Transcatheter arterial chemoembolization; Diffusion weighted imaging; Apparent diffusion coefficient; Diammonium glycyrrhizinate; Compound fetal cow liver extract; Anfate

原发性肝细胞癌是常见的消化道恶性肿瘤,由于发现时间晚等原因,70%以上的肝癌患者失去手术切除的机会。选择性肝动脉化疗栓塞术(TACE)是治疗不能手术切除肝癌的首选方法之一^[1-2],但TACE术可导致肝纤维化的发生,肝硬化程度加重,影响患者的整体和长期疗效。复方牛胎肝提取物片(安珐特)是从牛胎肝中提取的,可以抑制星状细胞活化,降低胶原合成,阻碍纤维化形成。本文选取原发性肝癌TACE术后患者,在常规保肝药口服基础上,给予安珐特口服,探讨安珐特对肝癌TACE术后患者肝纤维化的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究提交医院伦理委员会批准,所有入组患者均被明确告知并签署知情同意书。(1)入组标准:经MRI弥散加权成像(DWI)检查及肝纤维化指标测定诊断有肝纤维化、TACE术后的原发性肝癌患者,年龄20~70岁,男女不限,均为中期原发性肝癌符合TACE适应证的患者,患者肝功能Child-Pugh分级A级。本研究共收集2012年1月至2014年1月符合以上标准原发性肝癌患者40例,男29例,女11例;年龄36~75(50.8±10.2)岁。(2)研究对象分组:按数字表法随机分为两组。对照组20例:男14例,女6例;年龄36~73(51.2±9.8)岁;TACE术后即给予甘草酸二铵胶囊(甘利欣)口服,每次150mg,每日3次。实验组20例:男15例,女5例;年龄43~75(50.0±11.3)岁;在常规给予甘草酸二铵胶囊口服基础上,给予安珐特口服,每次150mg,每日3次。

1.2 肝脏纤维化评价方法 两组患者于治疗后6个月用放射免疫分析法测定患者血清中肝纤维化指标:透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C),分析患者血清中肝纤维化指标的变化,同时行DWI,选择b值(弥散敏感度)=

600 s/mm²,选取肝门中心层面及其上和其下各两个层面的ADC图中直接测量表观弥散系数(ADC)值,分析ADC值的变化。

1.3 评价指标 (1)肝纤维化指标:HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C;(2)DWI中的ADC值;(3)肝功能:ALT、AST、TBIL、ALB。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对t检验,组间比较采用成组t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者的年龄、性别及合并基础病比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表1。

2.2 两组患者治疗6个月后肝纤维化指标、ADC值及肝功能比较 实验组患者治疗6个月后与治疗前比较,肝纤维化指标(HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C)、ADC值及肝功能(ALT、AST、TBIL、ALB)均有明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$)。而对照组患者治疗前后的肝纤维化指标、ADC值及肝功能比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表2、表3。

3 讨论

TACE术中灌注的5-FU、阿霉素类及铂类等化疗药物可以直接损伤肝细胞,肝动脉末梢及毛细血管被

表1 两组患者临床资料比较 例(%)

项目	实验组 (n=20)	对照组 (n=20)	χ^2 值	P 值
性别				
男	15(75.0)	14(70.0)	0.13	0.72
女	5(25.0)	6(30.0)		
年龄				
>60岁	16(80.0)	15(75.0)	0.14	0.70
<60岁	4(20.0)	5(25.0)		
合并基础病	9(45.0)	7(35.0)	0.42	0.52

表2 两组患者治疗前后肝纤维化指标及ADC值比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	实验组(n=20)		t 值	P 值	对照组(n=20)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
HA(ng/ml)	301.1±59.5	214.2±80.8	3.87	0.001	298.6±26.9	287.4±28.1	1.27	0.211
LN(ng/ml)	188.3±11.2	113.8±24.8	12.21	0.000	198.6±13.3	190.2±14.5	1.91	0.064
PCⅢ(ng/ml)	238.4±65.2	129.4±57.2	5.61	0.000	229.7±28.4	213.1±27.8	1.86	0.071
Ⅳ-C(ng/ml)	192.4±32.8	100.2±29.9	9.28	0.000	189.5±29.4	170.8±32.2	1.92	0.063
ADC	1.5±0.2	1.8±0.5	2.28	0.031	1.5±0.2	1.6±0.4	1.03	0.315

表 3 两组患者治疗前后肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	实验组 ($n=20$)		t 值	P 值	对照组 ($n=20$)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
ALT (U/L)	124.2 ± 51.2	48.0 ± 32.1	5.63	0.000	120.5 ± 49.3	90.9 ± 43.2	2.016	0.051
AST (U/L)	109.8 ± 32.3	39.8 ± 29.6	7.14	0.000	115.4 ± 38.2	94.2 ± 33.5	1.867	0.070
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	35.6 ± 7.9	28.3 ± 7.2	3.01	0.005	34.9 ± 3.5	31.5 ± 6.6	2.010	0.054
ALB (g/L)	29.3 ± 10.6	37.1 ± 9.8	2.42	0.021	30.5 ± 11.2	35.7 ± 10.3	1.528	0.135

栓塞后,肝组织缺氧导致自由基物质大量产生,溶酶体系统被激活,细胞 ATP 酶功能障碍,细胞膜耐受化学毒性的能力降低;术中使用的药物还促使各种细胞因子增加,促进了胶原纤维的合成,导致肝纤维化的发生^[1],加重了肝硬化程度,影响 TACE 术后患者的长期生存率。在本研究中,40 例患者在 TACE 术后血清肝纤维化指标及 ADC 值均提示肝脏的纤维化有不同程度的发展,进一步证实了 TACE 术会加重肝脏纤维化。安珙特是从牛胎肝中提取的,含有干扰素、促肝细胞生长素等细胞因子的小分子多肽物质,可通过所含细胞因子之间的相互作用,抑制星状细胞活化,降低胶原的合成,抑制纤维化的形成。此外,安珙特通过细胞因子的相互协同作用来激发肝细胞粗面内质网及核糖体功能,促进白蛋白和载脂蛋白的合成与分泌,并能诱导肝细胞及线粒体膜的聚糖蛋白受体,促进细胞对葡萄糖的摄取和利用,提高线粒体的能量代谢,促进肝内脂肪代谢,降低肝内脂肪积聚,从而改善肝功能^[3]。

本实验组 20 例患者,经过安珙特治疗半年后,血清中肝纤维化指标较治疗前明显改善,DWI 的 ADC 值明显升高,证实了安珙特在改善肝脏纤维化方面的作用,同时,患者肝功能指标较治疗前也有明显改善,差异均有统计学意义,提示安珙特也具有改善肝功能、促进白蛋白和载脂蛋白的合成与分泌功效。谢益明等^[4]用恩替卡韦和复方牛胎肝提取物片治疗 40 例肝纤维化患者,疗程 8 个月,发现肝纤维化指标较治疗前均明显下降。吕丹^[5]应用复方牛胎肝提取物片治疗肝纤维化患者 69 例,治疗后肝纤维化指标较治疗前均明显改善,与本研究结果相同。

肝纤维化诊断的金标准是肝脏穿刺活检病理学检查,是衡量纤维化程度及疗效的依据,但因其具有创伤性,绝大部分患者不接受用它来进行评估肝纤维化程度。目前检测肝纤维化的无创性方法主要有血清纤维化标志物检测及利用 MRI 对肝纤维化进行评估,国内外多篇文献证实了血清纤维化标志物检测及利用 MRI 评价肝纤维化的可靠性^[6-11],因此,本研究采用血清肝纤维化指标检测及 ADC 值作为疗效评价标准对治疗前后的肝纤维化变化进行评价。

本研究仍存在一定的局限性:(1)由于入组条件

限制本课题纳入的病例数较少,随访时间较短,没有统计入组患者的长期生存率,在后续的研究中会逐渐增加病例数,并延长随访时间,使研究的数据更加完善。(2)本研究采用血清肝纤维化指标及 DWI 作为标准来评价治疗前后肝脏纤维化情况,虽然有国内外文献支持,但可能会存在误差。在今后的研究中,我们尽可能用肝脏穿刺活检的方法来弥补这一缺陷。总之,本研究结果表明,安珙特可以抗 TACE 术后肝纤维化,有助于 TACE 术后肝功能的恢复。

参考文献

- [1] 邵泽峰,邓钢.复方牛胎肝提取物片抗肝癌 TACE 后肝纤维化作用的临床及影像学评价[J].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(19):5961-5962.
- [2] Kwon JH. Is percutaneous ethanol injection therapy still effective for hepatocellular carcinoma in the era of radio frequency ablation? [J]. Gut Liver,2010,4 Suppl 1:S105-S112.
- [3] 浙江省脂肪肝和酒精肝协作组.复方牛胎肝提取物治疗非酒精性脂肪性肝病的多中心临床研究[J].临床肝胆病杂志,2011,27(2):166-169,173.
- [4] 谢益明,朱建荣,周文光,等.恩替卡韦联合复方牛胎肝提取物片抗纤维化疗效观察[J].海南医学院学报,2012,18(10):1450-1451,1454.
- [5] 吕丹.安珙特对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响[J].中国实用医药,2011,6(9):156-157.
- [6] 罗瑞虹,杨绍基,谢俊强,等.肝纤维化血清五项标志物的诊断意义[J].中华肝脏病杂志,2001,9(3):148-150.
- [7] 王秋实,梁长虹,刘辉,等. DWI 和 1H-MRS 在肝纤维化中的诊断价值[J].放射学实践,2012,27(2):136-139.
- [8] Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, et al. Clinical utility of apparent diffusion coefficient values obtained using high b-value when diagnosing prostate cancer using 3 tesla MRI: comparison between ultra-high b-value (2000 s/mm²) and standard high b-value (1000 s/mm²) [J]. J Magn Reson Imaging,2012,36(1):198-205.
- [9] 张冬艳,薛雁山.磁共振扩散成像肝脾 ADC 比值评价肝纤维化程度的研究[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2012,10(3):46-49.
- [10] Bakan AA, Inci E, Bakan S, et al. Utility of diffusion-weighted imaging in the evaluation of liver fibrosis [J]. Eur Radiol,2012,22(3):682-687.
- [11] 倪燕君,王吉耀,李海,等.慢性乙型肝炎患者肝纤维化无创诊断模型的评价[J].中国临床医学,2010,17(5):614-617.

收稿日期:2015-08-20 编辑:王国品