

葫芦素片联合沙利度胺经TACE治疗老年不可切除原发性肝癌的临床疗效及安全性

谭栋, 何盟国, 沈乃营, 韩朝, 梁刚, 郑康, 王智翔 (陕西核工业215医院 肝胆外科, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 目的 探讨葫芦素片联合沙利度胺经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗老年不可切除原发性肝癌的临床疗效及安全性。方法 选取2013年1月至2014年1月本院收治的76例不可切除原发性肝癌老年患者为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组及对照组, 每组38例, 所有患者均给予TACE治疗。对照组另给予沙利度胺进行治疗, 观察组则在对照组的基础上给予葫芦素片进行治疗。采用实体瘤疗效评价标准评价各组患者的近期疗效。随访观察两组患者的远期疗效及不良反应。结果 观察组近期疗效的总有效率为89.4% (34/38), 显著高于对照组的71.1% (27/38), 差异有统计学意义($\chi^2 = 3.829, P = 0.040$)。观察组平均总生存时间为(21.5 ± 2.8)个月, 平均无疾病进展生存时间为(17.4 ± 1.6)个月, 均显著长于对照组(U 值分别为3.519、3.691, P 值分别为0.042、0.041); 治疗期间, 所有患者均未发生严重不良反应, 两组患者不良反应发生率的差异均无统计学意义(P 均> 0.05)。结论 葫芦素片联合沙利度胺经TACE治疗老年不可切除原发性肝癌疗效确切, 值得深入研究。

关键词: 葫芦素片; 沙利度胺; 肝动脉化疗栓塞; 原发性肝癌

Clinical efficacy and safety of TACE using cucurbitacin tablet combined with thalidomide in treatment of elderly patients with unresectable primary liver cancer

TAN Dong, HE Meng-guo, SHEN Nai-ying, HAN Chao, LIANG Gang, ZHENG Kang, WANG Zhi-xiang (Department of Hepatobiliary Surgery, 215 Hospital of Shanxi Nuclear Industry, Xianyang 712000, Shanxi Province, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) using cucurbitacin tablet combined with thalidomide in treatment of elderly patients with unresectable primary liver cancer. **Methods** Total of 78 elderly patients with unresectable primary liver cancer in our hospital from January 2013 to January 2014 were selected and divided into observation group and control group according to random number table method, 38 cases in each group. All patients were treated with TACE, patients in control group were given thalidomide on the basis of TACE and patients in observation group were given cucurbitacin tablets on the basis of control group. The curative effect were evaluated according to RECIST. Long curative effects and adverse reactions of both groups were observed. **Results** The total effective rate in observation group was 89.4% (34/38), which was significantly higher than that of control group [71.1% (27/38), $\chi^2 = 3.829, P = 0.040$]. The overall survival (OS) and progression-free-survival (PFS) in observation group were (21.5 ± 2.8) months and (17.4 ± 1.6) months, respectively, which were longer than those in control group ($U = 3.519, 3.691; P = 0.042, 0.041$). No serious adverse reactions occurred during the treatment. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** TACE using cucurbitacin tablet combined with thalidomide in treatment of unresectable primary liver cancer in the elderly patients has an exact effect and is worthy of further study.

Key words: Cucurbitacin tablet; Thalidomide; Transcatheter arterial chemoembolization; Primary liver cancer

原发性肝癌是我国最常见恶性肿瘤之一,手术切除是最主要的治疗手段,但由于该病病程隐匿,临床多表现不典型,且老年人群多体质较差,故大部分老年肝癌患者确诊时已处于不可切除状态^[1,2]。临床对于不可切除性肝癌多采用局部消融治疗、肝动脉介入治疗和系统化疗等,其中经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是肝动脉介入治疗中最常见的治疗方法,尽管其具有较好的疗效,但仍存在部分患者疗效不佳等不足,还需优化治疗^[3,4]。随着我国中医药的不断发展,中西医结合用于肿瘤的治疗日益受到重视,其往往较单一西医治疗具有更好的疗效^[5]。葫芦素片是一种临床常用的现代化中成药,对于慢性肝炎及原发性肝癌均具有较好的疗效^[6]。沙利度胺可通过抑制肿瘤血管生成降低肿瘤的血液供应,从而产生抗肿瘤活性^[7]。为此,本课题组采用葫芦素片联合沙利度胺经TACE治疗老年不可切除原发性肝癌,以期临床优化治疗提供借鉴,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及纳入标准 选取2013年1月至2014年1月本院肿瘤科收治的76例不可切除原发性肝癌老年患者为研究对象,入选患者均符合下述标准:根据《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》^[8]中标准,结合活检组织病理学及细胞学明确诊断为原发性肝癌;预计生存期>3个月;无TACE手术禁忌证;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分≤2分;肝功能Child-Pugh A级和B级;血红蛋白≥8.0 g/L、白细胞计数≥ 3.5×10^9 /L、总胆红素<40 μmol/L、血小板计数≥ 70×10^9 /L;无严重心血管疾病、凝血功能障碍、其他肝脏疾病、活动性胃肠疾病及对治疗药物过敏;通过本院伦理委员会批准,且本人同意参与本研究并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 采用随机数字表法将上述患者分为观察组和对照组,每组38例。治疗前所有患者均给予细胞保护剂、止呕及镇痛等对症治疗,所有患者均采用Seldinger方法给予TACE治疗:患者局部浸润麻醉后,经皮穿刺股动脉将导管置入肝总动脉,采用Yashiro导管对动脉进行造影,同时明确肿瘤的位置、血供、大小与数目。采用2.7 F Progreat微导管对肝癌肿瘤组织供血动脉进行超选择插管,并采用20~50 mg盐酸多柔比星与5~20 ml碘油进行化疗栓塞,根据患者肿瘤大小等实际情况对药物的使用量进行合理调整,所有患者均治疗1次。对照组在上述TACE治疗的基础上另给予口服沙利度胺胶囊(苏

州长征-欣凯制药有限公司;批号:2014110927;国药准字H20100186;规格:25 mg/粒),1粒/次,4次/天。观察组在对照组治疗基础上另给予口服葫芦素片(天津药物研究院药业有限责任公司;国药准字Z12020128;批号:2014102308;国药准字Z12020128;规格:0.1 mg/片),初始时2片/次,3次/天,于饭后服用,若无胃肠道反应,服药7天后增至4片/次,3次/天。各组患者疗程均为12周。

1.3 近期疗效评价标准 治疗结束后,采用实体瘤的疗效评价标准^[9]对本研究中近期疗效进行评价。完全缓解(complete remission, CR):通过MRI及超声检查治疗前后病灶大小,治疗后病灶最大直径与最大垂直直径乘积较治疗前减小>80%,且无新病灶出现,并持续28天以上;部分缓解(partial remission, PR):通过MRI及超声检查治疗前后病灶大小,治疗后病灶最大直径与最大垂直直径乘积较治疗前减小50%~80%,且无新病灶出现,并持续28天以上;无改变(stable development, SD):治疗后病灶最大直径与最大垂直直径乘积较治疗前减小不足50%,或增大不足25%,并持续28天以上;进展(progress development, PD):治疗后病灶最大直径与最大垂直直径乘积较治疗前增大25%以上,或出现新病灶。总有效率=(CR+PR)/总例数×100%。

1.4 远期疗效评价 以无疾病进展生存时间(progression-free-survival, PFS)和总生存时间(overall survival, OS)作为衡量远期疗效的主要指标^[10]。无疾病进展生存时间是指从治疗起始至全身任何部位均发现肿瘤进展所经历的时间;总生存时间是指从治疗起始至患者死亡的时间。各组患者均随访2年,随访时间间隔均为2个月。

1.5 不良反应评价 采用世界卫生组织统一标准评价各组患者治疗期间的各类不良反应^[11]。

1.6 统计学处理 利用SPSS 19.0软件进行数据处理,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,采用Kaplan-Meier法进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料 观察组男性21例,女性17例;年龄60~72岁,平均年龄(65.9 ± 5.2)岁;Child-Pugh分级:A级29例,B级9例;肝癌最大直径3.0~15.2 cm,平均最大直径(8.7 ± 1.1)cm;单个病灶17例,多个肝癌病灶21例。对照组男性23例,女性15例;年龄61~74岁,平均年龄(66.4 ± 5.6)岁;Child-Pugh分级:A级27例,B级11例;

肝癌最大直径3.2~15.7 cm, 平均最大直径(8.9 ± 1.2) cm; 单个病灶15例, 多个肝癌病灶23例。患者一般情况如性别、年龄、Child-Pugh分级、肝癌最大直径及病灶数目等差异无统计学意义(P 均> 0.05)。

2.2 各组患者近期疗效比较 观察组患者完全缓解和部分缓解例数分别为12例和22例, 总有效率为89.4% (34/38), 显著高于对照组的71.1% (27/38), 差异有统计学意义($\chi^2 = 3.829$, $P = 0.040$), 见表2。

2.3 两组患者远期疗效比较 各组患者均完成了为期2年的随访, 无失访病例出现。观察组和对照组患者1年生存率分别为84.2% (32/38) 和78.9% (30/38), 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.102$, $P = 0.113$); 观察组患者2年生存率为68.4% (26/38), 显著高于对照组的55.2% (21/38), 差异有统计学意义($\chi^2 = 3.671$, $P = 0.041$)。观察组患者平均总生存时间为(21.5 ± 2.8)个月, 平均无疾病进展生存时间为(17.4 ± 1.6)个月, 均显著长于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 见表3、图1和图2。

2.4 不良反应的比较 所有患者治疗期间均发生不同程度的粒细胞减少、头晕头痛及白细胞减少等不良反应, 经合理对症治疗后均得到有效控制。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表4。

3 讨论

目前, 临床对于老年不可切除的原发性肝癌多采用TACE进行治疗, 该方法是一种安全且有效的

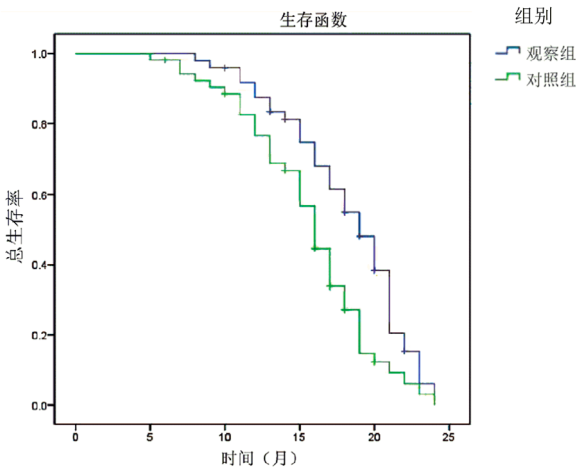


图1 两组不可切除原发性肝癌老年患者总生存时间的生存曲线

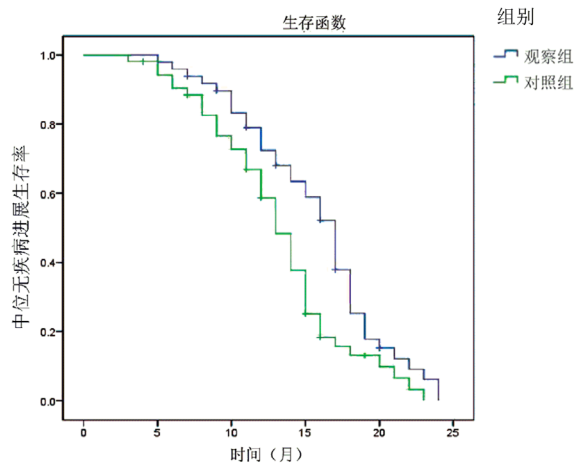


图2 两组不可切除原发性肝癌老年患者无疾病进展生存时间的生存曲线

表1 两组不可切除原发性肝癌老年患者的一般资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	Child-Pugh分级(例)		肝癌最大直径 (cm)	病灶数目(例)	
			A级	B级		单个	多个
观察组	38	65.9 ± 5.2	29	9	8.7 ± 1.1	17	21
对照组	38	66.4 ± 5.6	27	11	8.9 ± 1.2	15	23
统计量值	-	$t = 1.092$	$\chi^2 = 1.110$		$t = 0.892$	$\chi^2 = 0.793$	
P值	-	0.391	0.387		0.411	0.432	

注: “-”为无相关数据

表2 两组不可切除原发性肝癌老年患者近期疗效(例)

组别	完全缓解(例)	部分缓解(例)	无改变(例)	进展(例)	总有效率[例(%)]
观察组($n = 38$)	7	27	1	3	34 (89.4)
对照组($n = 38$)	4	23	5	6	27 (71.1)
χ^2 值	-	-	-	-	3.829
P值	-	-	-	-	0.040

注: “-”为无相关数据

表3 两组不可切除原发性肝癌老年患者远期疗效

组别	1年生存率 [例(%)]	2年生存率 [例(%)]	总生存时间 ($\bar{x} \pm s$, 月)	中位无疾病进展生存时间 ($\bar{x} \pm s$, 月)
观察组 ($n=38$)	84.2 (32)	68.4 (26)	21.5 ± 2.8	17.4 ± 1.6
对照组 ($n=38$)	78.9 (30)	55.2 (21)	19.7 ± 1.9	16.1 ± 1.4
统计量值	$\chi^2 = 2.102$	$\chi^2 = 3.671$	$t = 3.519$	$t = 3.691$
P值	0.113	0.041	0.042	0.041

表4 两组不可切除原发性肝癌老年患者的不良反应

组别	粒细胞减少 (例)	血小板减少 (例)	恶心呕吐 (例)	腹泻腹痛 (例)	头晕头痛 (例)	皮疹 (例)	口腔黏膜炎 (例)
观察组 ($n=38$)							
I	8	5	11	15	14	4	3
II	3	2	8	7	7	1	1
III	1	1	4	3	2	0	1
IV	0	0	0	0	0	0	0
总发生率[% (例)]	31.6 (12)	21.1 (8)	60.5 (23)	65.8 (25)	60.5 (23)	13.2 (5)	13.2 (5)
对照组 ($n=38$)							
I	7	6	12	13	13	3	2
II	2	1	5	8	8	1	1
III	2	0	4	3	1	0	0
IV	0	0	0	0	0	0	0
总发生率[% (例)]	28.9 (11)	18.4 (7)	55.3 (21)	63.2 (24)	57.8 (22)	10.5 (4)	10.5 (4)
χ^2 值	1.312	1.163	1.212	1.725	1.491	1.722	1.421
P值	0.143	0.138	0.137	0.141	0.136	0.141	0.142

新型抗肿瘤治疗手段^[12]。TACE主要通过肿瘤动脉将高浓度、大剂量的抗肿瘤药物灌注于肿瘤组织,该方法不仅可使抗肿瘤药物持续存在于肿瘤组织,还可有效阻断肿瘤组织的血液及营养供应,最终有效杀伤癌细胞^[13]。尽管该方法有诸多优点,但单独TACE治疗仍无法广泛杀灭所有癌细胞,而化疗药物则仅存在于肿瘤局部,故TACE还需与其他治疗方式(如化学治疗等)联合应用^[14]。目前,临床对于在TACE基础上联合化疗药物进行治疗的相关研究较多,但对于TACE联合中药与化疗药物治疗的相关研究则较少,该新型治疗方式是否具有更好的疗效亦需进行深入探讨。

沙利度胺可有效抑制肿瘤组织的血管生成,并通过减少肿瘤的血液供应来抑制肿瘤生长。此外,该药物还可阻滞细胞的生长周期,诱导肿瘤细胞凋亡,使癌细胞的生长停止于G₁期,最终增强其抗肿瘤活性^[15]。目前,该药物多用于肝细胞癌、多发性骨髓瘤、食管癌、非小细胞肺癌与结直肠癌等的治疗中,不良反应主要为恶心呕吐、头晕乏力等,经相关对症治疗后可多缓解,故其安全性较高^[16,17]。葫芦素片是提取自葫芦科等多种植物的苦味苷元成

分,是一种临床常用的现代化中药制剂,具有利湿退黄及解毒清热等功效,可用于原发性肝癌、迁延性肝炎及慢性肝炎等疾病的辅助治疗^[18]。葫芦素片的抗肿瘤机制主要在于其可使控制肿瘤细胞分裂的酶分解,并作用于肿瘤细胞M期,最终直接抑制癌细胞的生长与分裂^[19]。此外,由于细胞膜通透性与肿瘤细胞增殖密切相关,肿瘤细胞中cAMP水平较低,细胞膜通透性增加,细胞外营养物质源源不断进入癌细胞供应其增殖,而葫芦素片可有效增加cAMP含量,降低肿瘤细胞通透性,最终抑制癌细胞增殖^[20]。为此,本院采用葫芦素片联合沙利度胺经TACE治疗老年不可切除原发性肝癌,以期临床优化治疗提供一定的理论依据。

本研究结果显示,观察组近期疗效总有效率为89.4%,显著高于对照组;远期疗效评价中,观察组总生存时间与中位无疾病进展生存时间均显著长于对照组,提示加用葫芦素片可显著提高近期与远期疗效,延长患者生存时间。此外,不良反应观察结果显示,两组患者各不良反应发生率无显著差异,且无严重不良反应发生,提示葫芦素片的使用不会增加不良反应,总体来说用药较为安全。然而由于

沙利度胺头部症状和胃肠道刺激作用均较强,故患者中存在较高的头晕头痛和恶心呕吐发生率,但其发生程度均较轻,且相比于该药物的治疗作用,上述不良反应在老年晚期肝癌的治疗中仍可以接受。

综上所述,利用葫芦素片联合沙利度胺经TACE治疗老年不可切除原发性肝癌的疗效较好,安全性较高。但由于本研究仍存在样本量不足等问题,后期还需要通过加大样本量及多试验中心进行深入研究。

参考文献

- [1] Bhayani NH, Jiang Y, Hamed O, et al. Advances in the pharmacologic treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2015, 10(4):299-304.
- [2] 叶颖江, 申占龙, 王杉. 转移性肝癌的治疗理念和策略[J/CD]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2014, 8(1):26-29.
- [3] 吕天石, 邹英华, 王健, 等. 经肝动脉化疗栓塞术联合射频消融治疗原发性肝癌的现状[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(1):49-55.
- [4] 乔彬彬, 虞希祥, 王舒婷, 等. TACE术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的临床效果分析[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24(4):349-353.
- [5] 张娟. 不同年龄原发性肝癌患者TACE术后自我管理效能感的相关影响因素分析及护理对策[J/CD]. *中国肝胆病杂志(电子版)*, 2016, 8(1):76-80.
- [6] Chan KT, Li K, Liu SL, et al. Cucurbitacin B inhibits STAT3 and the Raf/MEK/ERK pathway in leukemia cell line K562[J]. *Cancer Lett*, 2010, 289(1):46-52.
- [7] Ley AM, Chau CH, Figg WD. Structural studies reveal thalidomide's mechanism of action and clinical effects: crystal clear or clearly complexed[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(1):19-20.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(11):1141-1159.
- [9] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2012, 118(1):147-156.
- [10] 丁婕, 戴旭, 孟宪运, 等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2015, 22(9):1150-1152.
- [11] 孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2003:323.
- [12] 贺红杰, 宋磊, 赵丹懿, 等. 雷替曲塞联合奥沙利铂经TACE治疗不可切除肝癌患者的疗效评价[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25(1):40-43.
- [13] 周小英, 杨晓霞, 叶春媚. 超声造影诊断原发性小肝癌与肝硬化再生结节的价值[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2016, 8(2):24-28.
- [14] 陈路锋, 苏洪英, 徐克, 等. 索拉非尼联合经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝细胞癌的疗效和安全性[J]. *中国医学科学院学报*, 2014, 36(1):33-36.
- [15] 潘骥群, 鲁光平, 于志坚. 沙利度胺抗肿瘤的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(7):552-555.
- [16] XU H, MI R, FAN R, et al. Effects of Thalidomide Combined with Interferon on Inhibiting Kasumi-1 Cell Proliferation[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(3):403-408.
- [17] WANG X, SHEN Y, LI S, et al. Importance of the interaction between immune cells and tumor vasculature mediated by thalidomide in cancer treatment (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(4):1021-1029.
- [18] WU YL, ZHANG YJ, YAO YL, et al. Cucurbitacin E ameliorates hepatic fibrosis in vivo and in vitro through activation of AMPK and blocking mTOR-dependent signaling pathway[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 258:147-158.
- [19] Sinha S, Khan S, Shukla S, et al. Cucurbitacin B inhibits breast cancer metastasis and angiogenesis through VEGF-mediated suppression of FAK/MMP-9 signaling axis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 77(Pt A):41-56.
- [20] Mei J, Li S, Jin H, et al. A biotransformation process for the production of cucurbitacin B from its glycoside using a selected *Streptomyces* sp[J]. *Bioprocess Biosyst Eng*, 2016, 39(9):1435-1440.

收稿日期: 2016-10-11

谭栋, 何盟国, 沈乃营, 等. 葫芦素片联合沙利度胺经TACE治疗老年不可切除原发性肝癌的临床疗效及安全性[J/CD]. *中国肝胆病杂志(电子版)*, 2017, 9(2):36-40.