

引用:李欣依,王其美,邓湘生,吴玉华. 经肝动脉灌注鸦胆子油乳注射液联合碘油栓塞治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 湖南中医杂志,2020,36(8):5-7,17.

经肝动脉灌注鸦胆子油乳注射液联合碘油栓塞 治疗中晚期原发性肝癌的临床研究

李欣依,王其美,邓湘生,吴玉华

(湖南中医药大学附属中西医结合医院,湖南 长沙,410006)

[摘要] 目的:观察鸦胆子油乳注射液联合碘油栓塞介入治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效及毒副作用。方法:将196例中晚期原发性肝癌患者按照随机分组原则分为治疗组和对照组,每组各98例。治疗组采用经肝动脉灌注鸦胆子油乳注射液联合碘油栓塞治疗,对照组采用经肝动脉灌注吉西他滨、顺铂注射液联合碘油栓塞治疗。比较2组患者的实体瘤疗效、中医证候积分、生活质量评分及不良反应发生情况。结果:瘤体总有效率和疾病控制率治疗组分别为17.35%(17/98)和74.49%(73/98),对照组分别为16.33%(16/98)和74.49%(73/98),组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明2组瘤体疗效相当。治疗组治疗后中医临床证候积分、生活质量评分及不良反应分度情况均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论:鸦胆子油乳注射液联合碘油介入栓塞治疗原发性肝癌,临床实体瘤疗效与介入化疗栓塞相当,但前者不良反应轻、安全可靠,且在改善患者临床症状、生活质量等方面明显优于传统化疗药物,值得临床推广应用。

[关键词] 原发性肝癌;肝动脉灌注;鸦胆子油乳注射液;碘油栓塞

[中图分类号] R273.57 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.08.002

Clinical effect of hepatic arterial infusion with *Brucea javanica* oil emulsion injection combined with lipiodol embolization in treatment of advanced primary liver cancer

LI Xinyi, WANG Qimei, DENG Xiangsheng, WU Yuhua

(Integrated Traditional Chinese and Western Medical Hospital Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect and toxic and side effects of *Brucea javanica* oil emulsion injection combined with lipiodol embolization in the treatment of advanced primary liver cancer. Methods: A total of 196 patients with advanced primary liver cancer were randomly divided into treatment group and control group, with 98 patients in each group. The patients in the treatment group were given hepatic arterial infusion with *Brucea javanica* oil emulsion injection combined with lipiodol embolization, and those in the control group were given hepatic arterial infusion with gemcitabine and cisplatin combined with lipiodol embolization. The two groups were compared in terms of solid tumor response, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, quality of life score, and adverse reactions. Results: There were no significant differences between the treatment group and the control group in overall response rate [17.35% (17/98) vs 16.33% (16/98), $P>0.05$] and disease control rate [74.49% (73/98) vs 74.49% (73/98), $P>0.05$], suggesting that the two groups had a similar tumor outcome. After treatment, the treatment group had significantly better TCM syndrome score, quality of life score, and grade of adverse reactions than the control group ($P<0.01$ or $P<0.05$). Conclusion: In the treatment of primary liver cancer, *Brucea javanica* oil emulsion injection combined with lipiodol embolization has similar solid tumor response to chemoembolization, with slighter adverse reactions, good safety and reliability, and better effects in improving clinical symptoms and quality of life, and therefore, it holds promise for clinical application.

[Keywords] primary liver cancer; hepatic arterial infusion; *Brucea javanica* oil emulsion injection; lipiodol embolization

基金项目:湖南省第四批名老中医药专家(吴玉华)学术经验继承项目;湖南省科技创新计划项目(2017SK50406)

第一作者:李欣依,女,主治医师,研究方向:疑难杂症的中西医诊治

通讯作者:吴玉华,女,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合肿瘤学, E-mail: 573631005@qq.com;

王其美,男,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合肿瘤学, E-mail: 94082238@qq.com

目前,原发性肝癌仍是我国最常见的恶性肿瘤之一,且其发病率呈现逐年上升趋势。据有关报道,我国肝癌发病人数约占全球的55%^[1]。由于其起病隐匿,就诊时大多患者已经属于中、晚期,能够接受手术切除的患者只占10%~30%^[2]。因此,绝大部分患者需要手术以外的其他治疗手段,而介入化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)是不能手术切除的中晚期原发性肝癌患者的首选治疗方法。多项随机对照试验证实TACE可明显延长中晚期肝癌患者的生存期^[3-4],化疗药物具有一系列毒副作用,如消化道反应(腹胀、恶心呕吐)、骨髓抑制、肝肾功能损害、发热等。因此,在充分考虑治疗效果的前提下,行肝动脉栓塞治疗时如能寻找到一种能替代传统化疗药物,且可减轻患者化疗栓塞后的各种临床症状、提高生活质量、减少化疗药物毒副作用的药物,具有极为重要的临床意义。

鸦胆子油乳注射液是以鸦胆子油为主要成分制成的抗癌药物,在临床上进行经肝动脉介入治疗时,常并用碘油栓塞等方法以阻断肿瘤的供血及降低局部肿瘤灌注血管的血流量,进一步提高临床疗效。我院近十余年来采用鸦胆子油乳注射液联合碘油介入栓塞治疗98例中晚期原发性肝癌患者,取得了较为满意的疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集我院自2008年5月至2020年5月收治的中晚期原发性肝癌患者196例,按照随机分组原则将其分为2组,每组各98例。治疗组中,男75例,女23例;年龄最小22岁,最大68岁,平均 (52.2 ± 6.7) 岁;临床分期:Ⅱ期55例,Ⅲ期43例;肝功能Child分级:A级58例,B级40例;肿瘤平均直径 (5.47 ± 2.23) cm。对照组中,男72例,女26例;年龄最小21岁,最大67岁,平均 (52.7 ± 6.3) 岁;临床分期:Ⅱ期53例,Ⅲ期45例;肝功能Child分级:A级56例,B级42例;肿瘤平均直径 (5.62 ± 2.26) cm。2组性别、年龄、临床分期、肝功能Child分级、肿瘤平均直径等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 符合中华医学会制定的《临床诊疗指南·肿瘤分册》^[5]中的有关标准,或具有《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)》^[6]中的病理诊断结果者,可诊断为原发性肝癌。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)性别不限,年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 70 岁;3)临床分期为Ⅱ~Ⅲ期,已无法进行手术切除;4)既往未进行放疗;5)具有可测量的病灶;6)卡劳夫斯基(Karnofsky, KPS)评分^[7] ≥ 60 分;7)预计生存期 ≥ 3 个月;8)自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)对碘剂、相关化疗药物或鸦胆子油乳注射液过敏;2)存在严重心脑血管疾病、肝肾功能不全、外周神经及中枢神经疾病、门静脉主干癌栓和明显门脉高压及其他介入禁忌证;3)存在黄疸、腹水、全身恶病质、脑等其他多个部位转移及血常规与凝血功能明显异常;4)妊娠期或哺乳期妇女。

2 治疗方法

2.1 治疗组 采用经肝动脉灌注鸦胆子油乳注射液联合碘油栓塞治疗。采用Seldinger法插管行肝动脉灌注,先注入经稀释后的鸦胆子油乳注射液(广州白云山明兴制药有限公司,批准文号:国药准字Z44021325,规格:10ml/支)30ml,然后将进口超液化碘化油10~30ml混悬液缓慢注入瘤体血管,待血流出现明显减慢即停止,并注入明胶海绵颗粒以栓塞肿瘤大血管,操作完毕后拔除导管,加压包扎止血。

2.2 对照组 采用经肝动脉灌注吉西他滨、顺铂注射液联合碘油栓塞治疗。操作方法与治疗组相同,注入的药物为经稀释后的吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20010381,规格:0.2g/支)1.0~1.2g、顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20040812,规格:10mg/支)30~40mg和进口超液化碘化油10~30ml混悬液。

嘱2组患者术后均静卧24h,右下肢制动8h。术后须监测生命体征12h,观察排尿及足背动脉搏动情况。2组均4周重复治疗1次,行2次栓塞治疗为1个疗程。术后注意护肝、护胃及对症支持治疗。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)实体瘤疗效。2)中医证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]中的症状评分标准对主症(右侧胁肋部疼痛、脘腹胀满、纳呆食少)按照无、轻、中、重分别计0、2、4、6分,次症(神疲乏力、情绪抑郁、形体消瘦)分别计0、1、2、3分,计算并比较2组治疗前后总积分。3)生活质

量评分:参照《实用肿瘤内科学》^[7]中的 KPS 评分标准,即以 100 分为满分,分值越高,代表患者健康状况越好,越能忍受各种治疗给身体带来的毒副作用,因而也就有可能接受相关的抗肿瘤治疗;反之,若分值越低,代表患者健康状况越差,若低于 60 分,则许多相关的抗肿瘤治疗无法正常进行。4) 不良反应:采用世界卫生组织制定的《抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)》^[9]评定不良反应发生情况。出现药物相关的不良反应时按照反应发生的轻重程度采用立即停药或调整药物剂量等方法处理。

3.2 疗效标准 采用 RECIST 1.1 实体瘤疗效的标准^[10]评定。完全缓解(CR):所有靶病灶消失,无新病灶出现,且肿瘤标志物正常,至少维持 4 周;部分缓解(PR):靶病灶最大径之和减少≥30%,至少维持 4 周;进展(PD):靶病灶最大径之和至少增加≥20%或出现新病灶;稳定(SD):靶病灶最大径之和缩小未达 PR,或增大未达 PD。同时评价总有效率(ORR,即 CR + PR)、疾病控制率(DCR,即 CR + PR + SD)。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间、组内治疗前后差异性检验采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,疗效对比采用 Radit 分析;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组实体瘤疗效比较 瘤体总有效率和疾病控制率治疗组分别为 17.35% 和 74.49%,对照组分别为 16.33% 和 74.49%,组间比较,差异无统计学意义,说明 2 组瘤体疗效相当。(见表 1)

表 1 2 组实体瘤疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR + PR	CR + PR + SD
治疗组	98	0	17(17.35)	56(57.14)	25(25.51)	17(17.35) ^a	73(74.49) ^a
对照组	98	0	16(16.33)	57(58.16)	25(25.51)	16(16.33)	73(74.49)

注:与对照组比较,^a*P* > 0.05。

3.4.2 2 组治疗前后中医证候积分比较 2 组治疗后中医证候积分均较治疗前降低(均 *P* < 0.01),且治疗组的降低幅度明显大于对照组,组间比较,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。(见表 2)

3.4.3 2 组治疗前后 KPS 评分比较 治疗组治疗后 KPS 评分较治疗前明显提高(*P* < 0.01),对照组提高幅度则较小(*P* > 0.05),治疗后组间比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。(见表 3)

表 2 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	98	15.68 ± 2.23	9.26 ± 2.36	10.70	0.0001
对照组	98	15.79 ± 2.31	11.59 ± 2.34	6.91	0.0004
<i>t</i> 值			3.79		
<i>P</i> 值			0.0003		

表 3 2 组治疗前后 KPS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	98	78.26 ± 7.95	84.08 ± 8.22	2.75	0.008
对照组	98	77.49 ± 7.12	79.56 ± 7.34	1.10	0.28
<i>t</i> 值			2.22		
<i>P</i> 值			0.03		

3.4.4 2 组不良反应发生情况比较 所有患者主要以消化道反应(纳差、腹胀、恶心呕吐)、骨髓抑制、肝肾功能损害、发热为主要不良反应。除发热外,治疗组消化道反应、骨髓抑制及肝肾功能损害分度情况均明显优于对照组,组间比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.01)。(见表 4)

表 4 2 组不良反应发生情况比较(例)

组别	例数	消化道反应			骨髓抑制			肝肾功能损害		
		0 度	I 度	II 度	0 度	I 度	II 度	0 度	I 度	II 度
治疗组	98	68	30	0	25	0	0	83	15	0
对照组	98	22	56	20	54	36	8	61	29	8

4 讨 论

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤,但其病因及发病机制尚未完全明了。根据该病所处的不同阶段酌情进行个体化治疗是提高临床疗效的关键,目前,经肝动脉介入化疗栓塞术已经广泛应用于临床不能手术切除的原发性肝癌。而化疗药物在临床应用过程中往往会产生多种毒副作用,以致患者无法耐受而终止治疗。国内有关临床研究尝试将中药注射剂与肝动脉栓塞化疗同时使用,在增加疗效、提升免疫功能、减轻肝动脉栓塞化疗术后不良反应等方面取得了较好的效果^[11]。鸦胆子油乳注射液是一种纯中药抗癌注射剂^[12-13],其主要抗肿瘤成分为油酸。因鸦胆子油乳与肿瘤细胞有较强的亲和力,从而使抗肿瘤药物增加向肿瘤细胞内渗的机会,其作用机制可能是选择性破坏肿瘤的细胞膜和线粒体,从而产生抑制和杀伤肿瘤细胞的作用,同时不伤害正常细胞,且鸦胆子油乳联合放、化疗具有增效减毒、增强机体免疫力等作用^[14]。

本研究结合中晚期原发性肝癌的临床治疗现状,充分考虑鸦胆子油乳注射液的临床治疗优势及传统化学药物的毒副作用,采用 (下转第 17 页)

- 准[S].北京:中国医药科技出版社,2012:37.
- [3] JAGETI GC, BALIGA MS. The evaluation of nitric oxide scavenging activity of certain Indian medicinal plants in vitro: a preliminary study[J]. J Med Food, 2004, 7(3): 343–348.
 - [4] PATRICK L OWEN, TIMOTHY JOHNS. Antioxidants in medicines and spices as cardioprotective agents in tibetan highlanders[J]. Pharmaceutical biology, 2002, 40(5): 346–357.
 - [5] BIWAPRIYA B MISRA, SATYAHARI DEY. Evaluation of in vivo anti-hyperglycemic and antioxidant potentials of α -santalol and sandalwood oil[J]. Phytomedicine, 2013, 20(5): 409–416.
 - [6] 田程飘, 宋雅玲, 许海棠, 等. 超临界和水蒸汽蒸馏提取沉香精油成分分析及抗氧化、抑菌活性对比研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 4000–4008.
 - [7] RAYAN NA, BABY N, PITCHAI D, et al. Costunolide inhibits proinflammatory cytokines and iNOS in activated murine BV2 microglia[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2011, 3(1): 1079–1091.
 - [8] YANAN W, LILEI Z, XU Z, et al. Costunolide protects lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury in mice by inhibiting NF- κ B signaling pathway[J]. Journal of Surgical Research, 2017, 20(12): 40–45.
 - [9] HO PAE, GS JEONG, HS KIM, et al. Costunolide inhibits production of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 by inducing heme oxygenase-1 in RAW264.7 macrophages[J]. Inflammation Research, 2007, 56(12): 520–526.
 - [10] 刘韵, 黄文菁, 吴孟华, 等. 去氢木香内酯调控肺癌干细胞干性分子的研究[J]. 中药材, 2018, 41(6): 1471–1474.
 - [11] 肖新怀, 徐米清, 方燕龄, 等. 丹红注射剂在冠状动脉粥样硬化症患者中的作用研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(2): 245–246.
 - [12] 张建国, 林兴建, 徐海青, 等. 丹参酮胶囊对缺血性脑卒中合并颈动脉粥样硬化血清黏附分子及基质金属蛋白酶的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(34): 3844–3847.
 - [13] 赵幻希, 修洋, 焦雨丽, 等. 生晒参、红参中性多糖的分级及体外抗氧化活性研究[J]. 中国药房, 2017, 28(7): 943–947.
 - [14] 罗世江. 三七止血与抗血栓作用的实验观察[J]. 贵阳医学院学报, 2013, 35(1): 260.
 - [15] CHEN SX, LIU JLI, LIU XY, et al. Panax notoginseng saponins inhibit ischemia-induced apoptosis by activating PI3K/Akt pathway in cardiomyocytes[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 137(1): 263–270.
 - [16] HAN SY, LI HX, MA X, et al. Evaluation of the anti-myocardial ischemia effect of individual and combined extracts of Panax notoginseng and Carthamus tinctorius in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(3): 722–727.
 - [17] 刘桂林, 窦迎春, 刘粉叶, 等. 三七总皂苷对 oxLDL 诱导的人脐静脉内皮细胞 CD40, VCAM-1 表达的影响[J]. 山东大学学报: 医学版, 2010, 48(10): 14–19.
 - [18] JIA CL, XIONG MQ, WANG PW, et al. Notoginsenoside R1 attenuates atherosclerotic lesions in ApoE deficient mouse model[J]. PLoS ONE, 2014, 9(6): e99849.

(收稿日期: 2019-10-28)

(上接第7页) 鸦胆子油乳注射液联合碘油介入栓塞治疗中晚期原发性肝癌患者, 取得了较为理想的临床效果。观察结果表明, 治疗组实体瘤疗效与传统介入化疗栓塞相当, 但不良反应轻、安全可靠, 且在改善患者临床症状、生活质量等方面明显优于传统化疗药物组。可见, 临床使用鸦胆子油乳注射液为主的栓塞治疗中晚期原发性肝癌, 疗效确切、安全可靠、不良反应少、使用方便, 值得临床推广运用。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 21(1): 259–269.
- [2] LAU WY. Management of hepato carcinoma[J]. JR Coll Surg Edinb, 2002, 47(1): 389–399.
- [3] MARELLI L. Which technique is more cohort and randomized studies[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30(1): 6–25.
- [4] LLOVE JM, BRUIX J. Systematic review of chemoembolization improves survival[J]. Hepatology, 2003, 37(2): 429–442.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南·肿瘤分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 325–326.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(6): 833–839.
- [7] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 537.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 91–94.
- [9] 世界卫生组织. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)[J]. 癌症, 1992, 4(3): 254.
- [10] EISENHAUE EA, THERASSE P. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228–247.
- [11] 刘华强, 陈思现, 李勇, 等. 康艾注射液联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌34例临床观察[J]. 海南医学, 2007, 18(8): 19–20.
- [12] 尹绍成. 鸦胆子油乳注射液对 C6 胶质瘤细胞作用的实验研究[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2012, 10(1): 10–13.
- [13] 路广秀, 范洁宇, 马瑞莲. 鸦胆子临床新用及研究进展[J]. 内蒙古医学院学报, 2012, 34(5): 423–427.
- [14] 韩凤娟, 蔡冬燕, 吴效科, 等. 鸦胆子油乳抗肿瘤机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(3): 669–671.

(收稿日期: 2020-06-17)