

## 临床经验

## 华蟾素肝动脉推注联合化疗药物热灌注治疗原发性肝癌的临床价值

沈兰超, 张梅芹, 许敏, 吕春

**【摘要】** 目的 探讨华蟾素肝动脉推注联合化疗药物热灌注治疗原发性肝癌的临床价值。方法 选择 2011 年 1 月至 2017 年 1 月淮安市第四人民医院收治的 76 例原发性肝癌患者,按随机数表法随机分为热灌注化疗栓塞组与华蟾素联合组,每组 38 例。热灌注化疗栓塞组采取经肝动脉热灌注化疗药物后,行肝动脉化疗栓塞(TACE);华蟾素联合组采取华蟾素肝动脉推注联合热灌注化疗药物后,行 TACE。比较 2 组疾病控制率、不良反应发生率及无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。**结果** 华蟾素联合组疾病控制率为 63.16%,热灌注化疗栓塞组为 50.00%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。华蟾素联合组疼痛发生率显著低于热灌注化疗栓塞组(36.84% vs 60.53%),PFS、OS 均显著高于热灌注化疗栓塞组[(12.01±2.89)个月 vs (9.76±2.68)个月、(19.32±5.48)个月 vs (16.49±5.07)个月],差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 华蟾素肝动脉推注联合热灌注化疗栓塞治疗原发性肝癌的抗肿瘤效果更佳,患者生存期得以延长且疼痛减轻,值得推广。

**【关键词】** 原发性肝癌;热灌注化疗;经动脉化疗栓塞;华蟾素;生存期

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1008-8199(2020)03-292-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.03.015

## 0 引言

肝肿瘤的热化疗栓塞治疗是将肝动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)与热疗结合在一起,协同杀伤肿瘤细胞,经动脉热灌注化疗后 TACE 在原发性肝癌患者中的应用价值日益凸显。近年研究发现,TACE 对肝癌的治疗效果与碘化油沉积相关,碘化油充盈越充分,患者生存期越长<sup>[1-2]</sup>。国内多将多柔比星或吡柔比星混入碘油进行栓塞,并用吡柔比星、氟尿嘧啶等为主的化疗药物进行动脉热灌注化疗。中医药在肿瘤治疗中发挥重要作用,有证据表明<sup>[3]</sup>,华蟾素联合 TACE 可使肝癌患者进一步受益,但相关研究仍较为缺乏,且华蟾素多以静脉滴注方式进行治疗。本研究采用华蟾素肝动脉推注联合热灌注化疗栓塞治疗原发性肝癌,并与单纯热灌注化疗栓塞治疗进行对比,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2011 年 1 月至 2017 年 1 月淮安市第四人民医院收治的 76 例原发性肝癌患者。入选标准:①肝癌临床分期符合巴塞罗那(BCLC)分期 B 期或 C 期,无门静脉浸润;②肝脏储备功能量化评估分级标准 Child-Pugh 分级为 A、B 级;③患者体力、活动状态:美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 $<3$ 分;④入组前 1 个月内无化疗、放疗或介入治疗史者;⑤预计生存时间 $>3$ 个月;⑥能定期随访;⑦年龄 20~70 岁。排除标准:①合并心、脑血管、造血系统疾病者;②伴其他肿瘤者;③有症状未得到控制的脑转移者;④伴活动性结核、严重感染性疾病、精神疾病者;⑤对化疗药物过敏者;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦未完成全程治疗者;⑧行肝动脉介入术后 1 年内采取了其他治疗方案者。本研究获医院伦理委员会批准(批准号:2011-0106-01),所有患者均签署知情同意书。按随机数表法分为热灌注化疗栓塞组与华蟾素联合组,各 38 例。2 组患者一般临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

作者单位:223000 淮安,淮安市第四人民医院肝病科(沈兰超、张梅芹、许敏、吕春)

通信作者:张梅芹, E-mail:436051724@qq.com

表 1 入组原发性肝癌患者一般临床资料比较

项目	热灌注化疗栓塞组 (n=38)	华蟾素联合组 (n=38)
男/女(n)	25/13	23/15
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	54.69 $\pm$ 7.30	54.01 $\pm$ 6.47
BCLC 分期(n)		
B	28	24
C	10	14
Child-Pugh 分级(n)		
A	26	29
B	12	9
ECOG 评分(n)		
0	12	14
1	21	20
2	2	5
肿瘤大小( $\bar{x}\pm s$ , cm)	4.89 $\pm$ 1.21	4.77 $\pm$ 1.15
肿瘤个数( $\bar{x}\pm s$ , 个)	1.94 $\pm$ 0.42	1.89 $\pm$ 0.45

**1.2 方法** 所有患者按经典 Seldinger 法穿刺股动脉,留置 5F 导管鞘,引入 5FRH 导管,进入腹腔干,数字减影血管造影(DSA)透视下进行肝动脉造影,明确肝肿瘤数目、大小、血供情况。热灌注化疗栓塞组经热化疗灌注机加热氟尿嘧啶(750 mg/m<sup>2</sup>)、吡柔比星(20 mg/m<sup>2</sup>)至 50℃,加压注射超选择注入肿瘤区,将适量吡柔比星与 40%碘油充分乳化后作肿瘤供血动脉远端栓塞,直至肿瘤内碘油沉积,再注入明胶海绵。华蟾素联合组先经微导管加压灌注华蟾素注射液 60 mL(安徽金蟾生化股份有限公司生产,批准文号:国药准字 Z34020274,规格:10 mL),至肿瘤供血动脉近端,后经热化疗灌注机加热氟尿嘧啶(750 mg/m<sup>2</sup>)、吡柔比星(20 mg/m<sup>2</sup>)至 50℃,加压注射超选择注入肿瘤区,将适量吡柔比星与 40%碘油充分乳化后作肿瘤供血动脉远端栓塞,直至肿瘤内碘油沉积,再注入明胶海绵。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 疾病控制率** 治疗完成后通过影像学检查判定疗效,参照 mRECIST 实体瘤评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。疾病控制率=(CR+PR+SD)/n $\times$ 100%。

**1.3.2 不良反应** 观察 2 组患者 TACE 治疗后发热、恶心呕吐、肝功能异常、白细胞减少、白蛋白降低、血小板减少等不良反应的发生情况。

**1.3.3 随访结果** 2 组患者均随访至 2019 年 2 月,记录无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。PFS:第 1 次治疗开始至影像学检查提示肿瘤进展或死亡的

时间。OS:第 1 次治疗开始至死亡或末次随访的时间。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 19.0 进行数据的统计学处理,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用 *n*(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 疾病控制率** 华蟾素联合组经治疗后 3 例 CR、11 例 PR、10 例 SD、14 例 PD,疾病控制率为 63.16%(24/38)。热灌注化疗栓塞组经治疗后 1 例 CR、12 例 PR、6 例 SD、19 例 PD,疾病控制率为 50.00%(19/38)。2 组疾病控制率比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.339, P=0.247$ )。

**2.2 不良反应** 华蟾素联合组疼痛发生率 36.84%,显著低于热灌注化疗栓塞组 60.53%( $P<0.05$ )。2 组发热、恶心呕吐、肝功能异常、白细胞减少、白蛋白减少、血小板减少等不良反应发生率的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 入组原发性肝癌患者治疗后不良反应的比较[n(%)]

不良反应	热灌注化疗栓塞组 (n=38)	华蟾素联合组 (n=38)
疼痛	23(60.53)	14(36.84)*
发热	10(26.32)	14(36.84)
恶心呕吐	13(34.21)	16(42.11)
肝功能异常	18(47.37)	21(55.26)
白蛋白降低	11(28.95)	8(21.05)
白细胞减少	6(15.79)	4(10.53)
血小板减少	10(26.32)	12(31.58)

与热灌注化疗栓塞组比较,\* $P<0.05$

**2.3 随访结果** 华蟾素联合组 PFS 为(12.01 $\pm$ 2.89)个月,显著高于热灌注化疗栓塞组(9.76 $\pm$ 2.68)个月,差异有统计学意义( $t=3.519, P=0.001$ )。华蟾素联合组 OS 为(19.32 $\pm$ 5.48)个月,显著高于热灌注化疗栓塞组(16.49 $\pm$ 5.07)个月,差异有统计学意义( $t=2.337, P=0.022$ )。

## 3 讨论

华蟾素是中华大蟾蜍经加工制得的中药抗肿瘤药物,可杀伤癌细胞、诱导癌细胞凋亡,效果获得认可。本研究华蟾素联合组在经动脉热灌注化疗后 TACE 的基础上经肝动脉推注华蟾素,疾病控制

率 63.16%, 与热灌注化疗栓塞组 50.00% 相比无明显差异, 但 PFS 与 OS 均较热灌注化疗栓塞组明显延长, 提示华蟾素在原发性肝癌中的应用有助于延缓 TACE 后的病情进展, 有利于延长生存期, 与相关报道相符<sup>[4]</sup>。目前认为, 华蟾素主要通过抑制肿瘤细胞 DNA 合成的抑制作用发挥抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。杨光辉等<sup>[6]</sup>的研究证实, 华蟾素可通过抑制血管内皮生长因子作用抑制肿瘤血管生成。中医专家认为, 华蟾素具有清热解毒、活血化瘀、化痰溃坚之效, 适用于肿瘤患者<sup>[7]</sup>。也有研究发现, 华蟾素主要有效成分为蟾毒灵, 属于脂溶性强心苷, 具有血管收缩作用, 可经肝动脉在肿瘤供血血管中弥散而使细小血管收缩, 强化碘化油与吡柔比星的栓塞效果, 故患者远期生存更理想<sup>[8]</sup>。此外, 华蟾素实现了局部治疗与全身治疗的双重作用, 使得华蟾素联合组疗效获得提高。

研究表明, 华蟾素还具有一定的护肝作用<sup>[9]</sup>, 然而本研究中 2 组治疗期间肝功能异常发生率的差异并无统计学意义, 考虑与 TACE 与化疗药物均会造成明显肝损伤<sup>[10]</sup>, 使华蟾素的保肝护肝作用未能得以凸显有关。华蟾素联合组疼痛发生率 36.84%, 显著低于热灌注化疗栓塞组 60.53%, 考虑与华蟾素具有缓解癌性疼痛的作用有关, 王宁军等<sup>[11]</sup>曾有关相关报道。2 组发热、恶心呕吐、肝功能异常、白细胞减少、血小板减少等发生率的差异无统计学意义, 提示华蟾素是一种安全的药物, 不仅可有效减轻患者疼痛, 且不会增加其他不良反应。

综上, 华蟾素肝动脉推注联合热灌注化疗栓塞治疗原发性肝癌具有更理想的抗肿瘤作用, 有利于延长患者生存期并减轻疼痛, 值得临床推广。

## 【参考文献】

- [1] 张慧贤, 马向明, 付庆江, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合经皮微波消融序贯治疗中晚期肝癌的疗效及预后分析[J]. 肝脏, 2017, 22(5): 431-434.
- [2] 邱斌玉, 张金辉, 温浩. 肝移植术前经肝动脉化疗栓塞对肝细胞肝癌预后影响的系统评价[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(6): 613-617.
- [3] 田怀平, 杨宇, 杨萍, 等. 华蟾素经肝动脉栓塞灌注给药治疗中晚期原发性肝癌的系统评价[J]. 环球中医药, 2016, 9(10): 1175-1179.
- [4] 李佳, 曾宝珠, 孙志刚, 等. 动脉置管灌注华蟾素注射液联合 TACE 术对原发性肝癌患者 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 的影响及其机理探讨[J]. 世界中医药, 2018, 13(2): 396-399.
- [5] 冯宝约, 杨莹, 王超然, 等. 华蟾素注射液抗结肠癌移植瘤血管新生的作用研究[J]. 中国医药导报, 2018, 15(20): 4-7.
- [6] 杨光辉, 薛涛, 李萍, 等. 华蟾素注射液对原发性肝癌患者血清前白蛋白及血管内皮生长因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5): 1086-1088.
- [7] 邓振云, 段浩博. 华蟾素联合 TACE 治疗原发性肝癌临床观察[J]. 天津中医药, 2015, 32(5): 275-278.
- [8] 李淑英, 吴申, 陈挺松, 等. 经导管肝动脉栓塞化疗联合华蟾素门静脉灌注治疗中期原发性肝癌疗效研究[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(9): 884-886.
- [9] 陈挺松, 罗明, 李淑英, 等. 华蟾素注射液门静脉灌注联合 TACE 治疗肝癌合并门静脉癌栓的疗效及安全性评价[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(21): 31-33, 58.
- [10] 陈刚, 唐晓军, 魏强, 等. 超声造影评价肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗中晚期肝癌疗效[J]. 东南国防医药, 2016, 18(5): 531-533.
- [11] 王宁军, 芦殿荣, 杨柳, 等. 华蟾素缓解癌性疼痛作用机制的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(4): 590-592.

(收稿日期: 2019-11-22; 修回日期: 2020-01-03)

(责任编辑: 叶华珍)