

本文引用:张 杨,孙立哲,刘宝刚,耿翠翠.中西医联合放化疗对原发性肝癌患者疗效及转移相关因子的影响[J].湖南中医药大学学报,2017,37(2):188-191.

中西医联合放化疗对原发性肝癌患者疗效及转移相关因子的影响

张 杨,孙立哲,刘宝刚,耿翠翠

(陕西中医药大学第二附属医院放疗肿瘤科,陕西 咸阳 712000)

〔摘要〕 **目的** 探讨中西医联合放化疗治疗原发性肝癌临床疗效及其对相关转移因子的影响作用。**方法** 选择于2010年1月~2013年1月在我院接受治疗的60例原发性肝癌患者,将其随机分为观察组和对照组,各30例。对照组行经导管动脉内化疗栓塞术(transarterial Chemoembolization, TACE)联合三维适形放疗(three dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT),观察组在对照组基础上加用中药治疗。分别采用酶联免疫吸附法、RT-PCR法检测VEGF和COX-2基因表达治疗前后的动态变化,观察两组患者治疗效果。**结果** 观察组治疗有效率76.67%较对照组43.33%显著提高($P<0.01$)。观察组患者术后1年、2年和3年的存活率分别为76.67%(23/30)、66.67%(20/30)和50.00%(15/30),对照组患者术后1年、2年和3年的存活率分别为50.00%(15/30)、36.67%(11/30)和30.00%(9/30),随访1、2年时两组生存率差异有统计学意义($P<0.05$),而3年存活率基本相当。治疗后观察组血清VEGF表达下调,对照组明显上调,组间比较差异有显著统计学意义($P<0.01$);观察组COX-2阳性率显著降低($P<0.05$)。**结论** 中西医联合放化疗治疗原发性肝癌可获得满意疗效,增效作用与COX-2、VEGF的调控有关,且对1、2年生存率改善显著,使转移风险降低获益。

〔关键词〕 原发性肝癌;清肝化瘀汤;经导管动脉内化疗栓塞术;三维适形放疗;转移

〔中图分类号〕R273

〔文献标识码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.02.020

Effect of Combined Therapy of Chinese and Western Combined with Radiotherapy on the Patients With Primary Liver Cancer and its Metastasis Related Factors

ZHANG Yang, SUN Lizhe, LIU Baogang, GENG Cuicui

(Radiotherapy Oncology Department, the Second Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine, Xiayang, Shanxi 712000, China)

〔Abstract〕 Objective To explore the clinical effect of combined treatment of traditional Chinese medicine and Western medicine combined with radiotherapy in the treatment of primary liver cancer and its effect on the metastasis factors. **Methods** The 60 cases of primary liver cancer from January 2010 to January 2013 were randomly divided into the observation group and the control group, 30 cases in each group. The control group was treated by transcatheter arterial chemoembolization combined with three dimensional conformal radiotherapy, and the observation group was treated with traditional Chinese medicine on the basis of the control group. The dynamic changes of VEGF and COX-2 expression in the two groups were respectively detected by enzyme linked immunosorbent assay and RT-PCR method before and after treatment. The therapeutic effect of the two groups were observed. **Results** The total effective rate in the observation group (76.67%) was significantly higher than that in the control group (43.33%) ($P<0.01$). The survival rate of patients in the observation group after 1 year, 2 years and 3 years was 76.67% (23/30), 66.67% (20/30) and 50.00% (15/30), respectively. While survival rate in the control group after 1 year, 2 years and 3 years was 50.00% (15/30), 36.67% (11/30) and 30.00% (9/30), respectively. The

〔收稿日期〕2016-04-24

〔作者简介〕张杨,女,硕士研究生,主治医师,研究方向:肿瘤内科,E-mail: 425560422@qq.com。

survival rates after 1 year and 2 years follow up were statistically significant ($P<0.05$), while the survival rate of 3-year were similar. After treatment, serum VEGF levels were down regulated while the levels in the observation group were significantly up regulated ($P<0.01$). After treatment, the positive rate of COX-2 in the observation group was significantly lower ($P<0.05$).

Conclusion The combination of Chinese and Western medicine combined with radiotherapy and chemotherapy shows satisfying effects in the treatment of primary liver cancer. Its synergy effect is related to the regulation of COX-2 and VEGF, and it can improve 1-year and 2-year survival rates and reduce the risk of metastasis.

〔**Keywords**〕 primary liver cancer; Qinggan Huayu decoction; transcatheter arterial chemoembolization; three dimensional conformal radiotherapy; metastasis

原发性肝癌是全球范围内常见恶性肿瘤,确诊时往往已延误最佳手术治疗时间窗^[1]。放化疗是目前常用的对不能进行手术切除的原发性肝癌的较为有效的治疗手段,经导管动脉内化疗栓塞术(transarterial Chemoembolization, TACE)和三维适形放疗(three dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)是目前使用最多的两种化疗和放疗技术^[2-3]。中医学经长期科学验证已被证实有利于提高患者免疫功能,并对神经-内分泌系统有一定的调节作用,用于癌症的辅助治疗有良好的增效作用,且能够缓解西医治疗的毒副作用^[4]。本研究对TACE联合3D-CRT术后患者给予中药联合治疗,旨在探讨中药辅助治疗原发性肝癌的疗效机制及可能的作用靶点,为放化疗期肝癌患者的临床治疗提供临床试验依据。

1 临床资料和方法

1.1 临床资料

选取我院2010年1月至2013年1月60例原发性肝癌患者为研究对象,其中男40例,女20例,年龄50~65岁,平均(55.6±6.5)岁,经组织学检查、影像学检查、甲胎蛋白联合确诊为原发性肝癌,且已维持1月;肝功能分级Child-Pugh A-B级。参考中国抗癌协会肝癌专业委员会分期标准:Ⅰ期8例,Ⅱ期42例,Ⅲ期10例。排除标准:(1)合并其他严重心、肺、肾疾病者;(2)TACE、3D-CRT禁忌症;(3)继发性肝癌、结节性肝囊肿患者;(4)妊娠、哺乳期妇女;(5)已知本研究涉及药物过敏史;(6)无法配合研究或随访期间失访者。将60例患者随机分为对照组和观察组,各30例。对照组男19例,女11例,平均年龄(55.5±8.7)岁,分期:Ⅰ期4例,Ⅱ期22例,Ⅲ期4例,合并肝硬化16例,感染HBV 18例,感染HCV 2例。肝内转移、复发13例,其中行TACE 9例,TACE+PEI 1例,TACE+肝再切除术3例。观察组男21例,女9例,平均年龄(56.9±7.9)

岁,分期:Ⅰ期4例,Ⅱ期20例,Ⅲ期6例,合并肝硬化17例,感染HBV 16例,感染HCV 3例。肝内转移、复发11例,其中行TACE 7例,TACE+PEI 2例,TACE+肝再切除术2例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

两组治疗期间均进行护肝治疗及营养支持对症治疗,治疗后不定期进行护肝干预,肝硬化患者以保肝药物改善肝功能,抑制肝硬化进展,感染HBV、HCV者进行必要的抗病毒治疗。对照组患者行TACE联合3D-CRT治疗。TACE治疗采用经皮肤穿刺右股动脉插管,将导管选择性插管至肝总动脉,行数字减影血管造影,可见肝内肿瘤染色,经导管灌注以下化疗药物:40~60 mg 吡柔比星(国药准字H10930106,生产单位:深圳万乐药业有限公司,规格:20 mg/支,按C32H37NO12计)、0.75~1 g 5-氟尿嘧啶(国药准字H21021858,生产单位:沈阳药大药业有限责任公司,规格:10 mL:0.25 g/支)、6~12 mg 丝裂霉素(国药准字H20023070,生产单位:江苏恒瑞医药股份有限公司,规格2mg/支)和10~30 mL超液化碘化油(国药准字H31021603,生产单位:上海旭东海普药业有限公司,规格:10 mL/支),每4周重复治疗1次,进行2次治疗。3D-CRT在CT引导下定位病灶,以美国拓能公司VENUS放疗系统进行放疗,根据CT图像描绘肿瘤大致轮廓,掌握体积信息,将肿瘤边缘扩展1~1.5 cm为计划靶区,进行中心点、非共面照射,15 mV X线照射放射野,靶区内剂量梯度<15%,照射总剂量30~60 Gy,每周放疗5次,间隔2 d继续下一周治疗,以4周为1个疗程。

观察组患者在对照组治疗基础上加服清肝化痰汤治疗,组方:三棱、莪术、半枝莲、黄芪、白花蛇舌草等组成,饭后服用,2次/d,以4周为1疗程。

1.3 样本采集及检测

介入前后空腹采集静脉血5mL,常规分装、离

心处理后低温(-30 °C)保存待检,采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后外周血中 VEGF 蛋白水平表达。

提取患者外周血中 RNA,采用逆转录 PCR (RT-PCR)检测 COX-2 基因表达,以 β -actin 作为参比。

1.4 疗效判断

每3月进行1次随访,期间记录患者生存率、KPS评分及毒副作用。近期疗效采用WHO实体瘤疗效评价标准^[4]进行评估,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),CR:持续1月未见病灶;PR:瘤灶最大径减少 $\geq 30\%$;PD:瘤灶最大径增加 $\geq 25\%$;SD:未达以上标准,以CR和PR计算治疗有效率,有效率=(CR+PR)/该组患者总数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

利用SPSS 15.0软件进行数据统计分析,其中计数资料采用 χ^2 检验,计量资料表示以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

观察组总有效率为76.67%与对照组43.33%比较显著较高($P < 0.01$),详见表1。

2.2 两组患者生存状况比较

观察组患者术后1年、2年和3年的存活率分

表1 两组患者近期疗效比较 [n(%)]

组别	病例数(n)	CR	PR	SD	PD	治疗总有效
对照组	30	2(6.67)	11(36.67)	12(40.00)	5(16.67)	13(43.33)*
观察组	30	6(20.00)	17(56.67)	4(13.33)	3(10.00)	23(76.67)
χ^2 值						6.944
P值						0.008

注:与对照组相比,* $P < 0.01$ 。

别为76.67%(23/30)、66.67%(20/30)和50.00%(15/30),对照组患者术后1年、2年和3年的存活率分别为50.00%(15/30)、36.67%(11/30)和30.00%(9/30),两组患者术后3年存活率差异无统计学意义($P > 0.05$),术后1年和2年存活率差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后 VEGF 和 COX-2 表达情况

两组患者经过治疗血清 VEGF 水平均显著改变,观察组显著降低,对照组显著升高,两组治疗后血清 VEGF 水平差异有显著统计学意义($P < 0.01$),见表2。治疗前两组患者 COX-2 表达阳性率无显著差异,经过治疗,观察组 COX-2 阳性率差异有显著统计学意义($P < 0.01$),见表3。

表2 两组患者治疗前后 VEGF 表达情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	病例数(n)	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	30	286.36 \pm 75.76	398.76 \pm 89.82	5.239	0.000
观察组	30	293.23 \pm 72.29	214.15 \pm 46.72	5.032	0.000
t值		0.359	9.987		
P值		0.721	0.000		

表3 两组患者治疗前后 COX-2 表达情况比较

组别	病例数(n)	治疗前		治疗后	
		阳性表达例数(n)	阳性表达率(%)	阳性表达例数(n)	阳性表达率(%)
对照组	30	21	70.00	20	66.67
观察组	30	20	66.67	12	40.00
χ^2 值			0.077		4.286
P值			0.781		0.038

3 讨论

由于近年人们生活、饮食方式的改变,原发性肝癌发病率较以往有显著增高,我国最新统计研究《2015年中国肿瘤年报》^[5]中指出其发病率及死亡率已分别达恶性肿瘤第三、第二位。放化疗是无法行手术根治的晚期肝癌患者主要的治疗措施,且因为大部分患者确诊时均为晚期,故放化疗的临床开展量大。TACE是常见非手术治疗方法之一,虽可短期抑制疾病进展,但对患者远期生存率的影响不佳,且

复发率高,导致患者生存质量明显下降^[6]。3D-CRT属新型放疗技术,优点在于准确度高、安全性可靠,可在保障疗效的同时减少对周围正常组织的损伤,故患者耐受度良好^[7]。

化疗虽可对癌症患者肿瘤发展产生抑制作用,但同时可形成大量自由基,并最终诱发细胞毒性,出现脂质过氧化损伤,TACE后氧化应激反应可直接导致肝癌患者肝功能损伤,从而存在较高的潜在风险。同时TACE后栓塞剂及化疗药物对病灶周围组织也可产生损伤,可导致包括干细胞缺氧、缺血等一

系列不良事件,并因氧化应激反应导致正常细胞损伤或坏死,因此患者多无法耐受,导致治疗时机延误,或因出现耐药性导致疗效下降。另外介入治疗也属有创操作,可导致肝功能不同程度损伤,影响化疗疗效。中医学认为此病因内伤七情、外感湿热邪毒或饮食不当等导致,进而引发脏腑气血亏虚、蕴结成块最终发生肝癌,病位以肝为主,但与脾、胃、胆相关,此证属正虚邪实。由于中医具备的众多优势,将其与化疗栓塞及经导管动脉化疗灌注术联合可基于整体眼光对疾病进行治疗,实现减毒增效作用。介入治疗早期给予和胃降逆、理气健脾可降低早期恶心、呕吐等不良事件发生率,同时化疗栓塞后配合益气养血法干预可降低因化疗出现的骨髓移植风险,避免贫血等一系列不良反应出现,另采取养阴柔肝法增强肝功能,避免术后出现肝损伤而导致其他严重不良事件发生。本次研究显示观察组治疗总有效率显著高于对照组,提示中医联合放化疗治疗具有显著的增效作用,且对患者短期内生活质量的改善较为显著。

肿瘤血管生成是肿瘤进展的主要原因,当肿瘤无血管活性时通常是较小病灶,且一般不会出现转移,但随着疾病的不断进展,血管形成表型被激活后出现较强的血管形成活性阶段,即血管化期。VEGF为临床常见促血管生成因子,参与肿瘤的发生与发展,肿瘤发生时其表达明显上升,并促进肿瘤的转移^[8]。COX-2则属快速反应基因,多存在诱生性表达,参与炎症反应、肿瘤进展等过程,其可抑制肿瘤细胞凋亡,降低免疫,最终导致血管生成加快及肿瘤转移^[9]。中药已被证实具有明确的抗肿瘤生成作用,与西医不同的是中医基于整体调节,可发挥活血化瘀、软坚散结等作用,同时扶正中药可提高患者免疫能力;活血药物则可恢复血小板的正常功能,并抑制转移;解

毒散结药物可诱导癌细胞凋亡。配合其他干预可强化药效并中和药性避免毒副作用。清肝化瘀汤可清热解毒、破瘀散结、健脾益气,抗肿瘤作用显著。本研究结果表明,经过治疗,观察组血清VEGF水平显著降低,对照组显著升高,两组治疗后血清VEGF水平差异显著($P<0.01$)。治疗前两组患者COX-2表达阳性率无显著差异,经过治疗,观察组COX-2阳性率显著降低($P<0.01$)。综上,中西医结合放化疗治疗原发性肝癌,疗效肯定,可明显提高患者短期存活率,降低转移风险。

参考文献:

- [1] 陈冬,王仁本.原发性肝癌外放疗临床应用现状[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(1):76-80.
- [2] 芦东徽,唐隽,周俊平,等.三维适形放射治疗联合经皮肝动脉化疗栓塞不同序贯顺序治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓的临床对照[J].中华肝脏病杂志,2015,23(3):184-188.
- [3] 尹卫华,胡小雄,范惠珍,等.不同剂量三氧化二砷静滴联合适形放疗治疗中晚期原发性肝癌[J].山东医药,2014,54(3):32-34.
- [4] 胡琦,朱克俭.中药有效成分抗肝癌复发转移的实验研究进展[J].湖南中医药大学学报,2015,35(2):60-63.
- [5] Chen WQ, Zheng RS, PD. Baade, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [6] 冯超,赵剑波,陈勇,等.原发性肝癌切除术后预防性经肝动脉介入治疗:肝动脉化疗栓塞术和化疗灌注术比较[J].介入放射学杂志,2014,23(8):679-682.
- [7] 陈凤舞,陈金平,周爱民,等.三维适形放射治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].江西医药,2010,45(1):38-40.
- [8] 郑燕怡.血浆VEGF在原发性肝癌TACE术后疗效评价作用的meta分析[D].南宁:广西医科大学,2015.
- [9] 唐武兵,杨文,曹修准,等.COX-2在原发性肝癌介入化疗后的表达变化及意义[J].现代肿瘤医学,2008,16(1):74-76.

(本文编辑 李杰)