

胎盘多肽联合 TACE 方案治疗晚期原发性肝癌的临床研究

苏红艳¹, 刘也夫^{2*}

1. 辽宁省肿瘤医院 药剂科, 辽宁 沈阳 110042

2. 辽宁省肿瘤医院 肝胆外科, 辽宁 沈阳 110042

摘要: **目的** 探究胎盘多肽联合 TACE 方案治疗晚期原发性肝癌的临床疗效。**方法** 收集 2011 年 2 月—2013 年 12 月辽宁省肿瘤医院收治的原发性肝癌患者 88 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组 44 例。对照组采用经导管介入肝动脉灌注化疗栓塞术 (TACE) 治疗, 治疗组在对照组基础上每个 TACE 疗法周期的 1~14 d 加用胎盘多肽注射液, 8 mL 加入 250 mL 生理盐水中缓慢静脉滴注, 1 次/d。两组患者均连续治疗 4 个周期。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后 Karnofsky 评分、免疫功能指标的变化以及药物的毒副反应发生情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 13.64%、31.82%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组患者治疗后 Karnofsky 评分、 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 高于治疗前, CD^{8+} 低于治疗前, 同组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组患者治疗后 Karnofsky 评分、 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 高于对照组, CD^{8+} 低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组患者的白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、腹泻、口腔黏膜减少、贫血等毒副反应的发生率显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 胎盘多肽联合 TACE 方案治疗晚期原发性肝癌能提高患者的临床疗效, 改善生活质量, 提高患者的免疫功能和减少化疗药物的毒副反应, 值得临床推广应用。

关键词: 胎盘多肽注射液; TACE 疗法; 原发性肝癌

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)03-0283-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.012

Clinical study of placenta polypeptide combined with TACE option in treatment of advanced primary liver cancer

SU Hong-yan¹, LIU Ye-fu²

1. Department of Pharmacy, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China

Abstract: Objective To explore the clinical effects of placenta polypeptide combined with TACE option in treatment of advanced primary liver cancer. **Methods** The patients with advanced primary liver cancer (88 cases) of Liaoning Cancer Hospital from February 2011 to December 2013 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 44 cases. The patients in the control group were accepted TACE option. The patients in the treatment group were iv administered with Placenta Polypeptide Injection (8 mL diluted with 250 mL physiological saline) on the basis of control group on days 1—14 of one cycle, once daily. The patients in two groups were treated for four cycles. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of Karnofsky score, immune function indexes and drug adverse reaction were compared. **Results** The efficacies in the control and treatment groups were 13.64% and 31.82%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Karnofsky score, CD^{3+} , CD^{4+} , and CD^{4+}/CD^{8+} in treatment group were higher than before the treatment, CD^{8+} was lower, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). Karnofsky score, CD^{3+} , CD^{4+} , and CD^{4+}/CD^{8+} in treatment group were higher than those in the control group, while CD^{8+} was lower than that in the control group, with the significant difference between two groups ($P < 0.05$). The incidences of adverse reaction such as leukopenia, thrombocytopenia, nausea, vomiting, diarrhea, reducing of the oral mucosa, and anemia were significantly lower than those in the control group. **Conclusion** Placenta polypeptide

收稿日期: 2015-01-03

作者简介: 苏红艳 (1965—), 女, 研究方向是化疗药物的治疗方案。Tel: 13555733218 E-mail: suhongyanjy@163.com

*通信作者 刘也夫 (1967—), 男, 主任医师, 研究方向是肝胆外科的手术治疗。

combined with TACE option can improve the clinical curative effect of advanced primary liver cancer, and can improve the quality of life and immune function, while can reduce the adverse reaction of chemotherapy drugs, which is worth clinical popularization and application.

Key words: Placenta Polypeptide Injection; TACE option; primary liver cancer

原发性肝癌是最临床上最为常见的恶性肿瘤,发病率呈逐年上升的趋势^[1]。外科治疗和局部治疗是目前治疗原发性肝癌的重要手段^[2-3],但大多数患者就诊时多已是中晚期,仅有 5%~15%原发性肝癌和 10%~15%转移性肝癌适用于手术治疗^[4]。对于不能直接手术的原发性肝癌患者,经导管介入肝动脉灌注化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是首选治疗方法^[5]。由于癌细胞难以完全杀灭,肿瘤容易复发和转移,胎盘多肽能够增强机体细胞的免疫功能,具有抗肿瘤等作用^[6],可用来辅助治疗肝癌。本研究观察胎盘多肽联合 TACE 方案治疗晚期原发性肝癌的临床效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2011 年 2 月—2013 年 12 月辽宁省肿瘤医院收治的原发性肝癌患者 88 例,其中男 51 例,女 37 例,年龄 33~75 岁,平均年龄(53.4±4.35)岁。所有患者及家属均知情同意。

纳入标准 患者血清甲胎蛋白显著升高,经彩色超声多普勒以及上腹部 CT 或 MRI 提示肝内占位性病变,肝穿刺活检确诊为原发性肝癌;且患者无相关的药物过敏史,未合并严重高血压、糖尿病等。

1.2 药物

胎盘多肽注射液由贵州泰邦生物制品有限公司生产,4 mL/支,产品批号 20100928;注射用顺铂由齐鲁制药有限公司生产,10 mg/支,产品批号 200501;注射用丝裂霉素由海正辉瑞制药有限公司生产,规格 2 mg/支,产品批号 20100820;注射用盐酸吡柔比星由深圳万乐药业有限公司生产,规格 10 mg/支,产品批号;碘化油注射液由烟台鲁银药业有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 20100930。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组 44 例。对照组男 26 例,女 18 例,年龄 33~75 岁,平均年龄(52.8±4.22)岁,Child-pugh 分级 A 级 30 例, B 级 14 例。治疗组男 25 例,女 19 例,年龄 34~74 岁,平均年龄(53.2±5.32)岁,Child-pugh

分级 A 级 31 例, B 级 13 例。两组患者一般情况比较差异无统计学意义,有可比性。

对照组采用单纯 TACE 疗法,通过介入方法,按照患者每平方米的体表面积注入 40~60 mg 注射用顺铂,每平方米体表面积注入 6~10 mg 注射用丝裂霉素;随后,每平方米体表面积注入 30 mg 注射用盐酸吡柔比星和 8~20 mL 碘化油注射液;明胶海绵栓塞目标动脉后,治疗结束。每 4~5 周为 1 个周期。治疗组在对照组基础上每个 TACE 疗法周期的 1~14 d 加用胎盘多肽注射液,8 mL 加入 250 mL 生理盐水中缓慢静脉滴注,1 次/d。两组患者均连续治疗 4 个周期。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

所有患者的随访时间为 10~14 个月,参照修订版的 RECIST 标准评价治疗效果。完全缓解(CR):病灶组织完全消失或功能丧失;部分缓解(PR):病灶组织体积缩小 $\geq 30\%$,CT 显示组织中央凝固性坏死;疾病稳定(SD):病灶组织体积缩小但未达 PR,中央未发现坏死;疾病进展(PD):肝内发现新的病灶或原位病灶体积增长。

总有效率=(CR+PR)/总例数

1.5 观察指标

用 Karnofsky 评分对两组患者治疗前后的生存质量进行评估,得分越高表示患者越健康^[8]。在治疗前后取患者空腹静脉血,用流式细胞法测量 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺的变化,评估患者的免疫功能变化。

1.6 不良反应

参考世界卫生组织(WHO)抗癌药物毒副反应标准评价治疗过程中的毒副反应^[9]。

1.7 统计学方法

对所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验或者 *F* 检验;计数资料用率来表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组 CR 0 例, PR 6 例,总有效率为 13.64%;治疗组 CR 1 例, PR 13 例,总有效率为

为 31.82%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗组患者治疗后 Karnofsky 评分、 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 高于治疗前， CD^{8+} 低于治疗前，同组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗组患者治疗后 Karnofsky 评分、 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 高于对照组， CD^{8+} 低于对照组，两组比较差异具有

统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组不良反应比较

治疗期间两组患者出现不同程度的不良反应，但未出现因不良反应导致的治疗中断、患者死亡。治疗后治疗组患者的白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、腹泻、口腔黏膜减少、贫血等毒副反应的发生率显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
对照	44	0	6	23	25	13.64
治疗	44	1	13	23	9	31.82*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=44$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=44$)

组别	观察时间	Karnofsky 评分/分	$CD^{3+}/\%$	$CD^{4+}/\%$	$CD^{8+}/\%$	$CD^{4+}/CD^{8+}/\%$
对照	治疗前	60.7 ± 11.3	61.4 ± 4.9	38.4 ± 4.9	31.0 ± 6.1	1.1 ± 0.8
	治疗后	69.7 ± 11.5*	56.1 ± 4.4*	34.1 ± 4.4*	32.2 ± 6.3*	0.9 ± 0.7*
治疗	治疗前	61.2 ± 10.5	61.3 ± 5.4	38.3 ± 5.5	30.6 ± 8.0	1.1 ± 0.7
	治疗后	78.6 ± 12.0* [▲]	67.3 ± 6.7* [▲]	42.3 ± 6.7* [▲]	25.1 ± 6.5* [▲]	1.4 ± 1.0* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 3 组患者化疗后毒副作用比较

Table 3 Comparison on side effects of three groups after chemotherapy

组别	n/例	白细胞减少						血小板减少					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	44	24	10	4	4	2	45.45	24	12	4	3	1	45.45
治疗	44	36	4	3	0	1	18.18*	34	8	1	1	0	22.73*

组别	n/例	恶心、呕吐						腹泻					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	44	21	10	6	6	1	52.27	22	10	8	3	1	50.00
治疗	44	32	6	4	1	1	27.27*	33	6	5	0	0	25.00*

组别	n/例	贫血						口腔黏膜炎					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	44	25	5	7	5	2	43.18	21	9	7	5	2	52.27
治疗	44	36	4	2	1	1	18.18*	31	7	3	2	1	29.55*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

原发性肝癌患者的主要临床表现是肝脏进行性

肿大、黄疸，并伴有食欲减退、消瘦等。死亡率较高，严重影响患者的身心健康以及生活质量^[10]。由

于药物治疗有耐药现象而影响疗效^[11]。TACE 是目前治疗不可切除原发性肝癌的首选治疗方法,能够有效阻断肝脏癌细胞的血液供应,提高化疗药物的疗效^[12]。大部分接受 TACE 治疗的患者受累于不同程度的肝功能损害和潜在肝毒性。虽然化疗药物可以显著延长患者的生存时间,但是带来较大的毒副作用^[13-14]。如何在提高临床治疗效果的基础上,最大程度减少化疗药物的毒副作用,提高患者的生活质量是亟待解决的问题。

肿瘤细胞的发展和机体免疫功能有紧密的联系,二者互为因果。新的研究发现,化疗药物联合免疫疗法可提高肿瘤的综合治疗效果^[15]。因此,通过化疗和提高机体细胞的免疫功能进行综合治疗,最终提高临床治疗效果,改善患者生活质量和尽可能地减少药物的毒副作用。胎盘多肽注射液是一种从健康产妇的胎盘中提取的有显著生物活性的小分子多肽,能提高免疫细胞介导的免疫应答,激活 T 淋巴细胞,促进 CD³⁺、CD⁴⁺细胞的产生,调节 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值^[16-17]。此外,胎盘多肽注射液还有抗突变、抗衰老、抗变态反应等作用,有效缓解化疗药物所致的白细胞减少,减少化疗药物的毒副作用。本研究结果治疗组患者有效率高于对照组;治疗组患者的 Karnofsky 评分高于对照组,毒副作用发生率和程度低于对照组,免疫功能指标优于对照组,说明胎盘多肽注射液能提高患者的免疫功能和减少化疗药物对机体的毒害作用,提高患者的生活质量。

综上所述,胎盘多肽联合 TACE 方案治疗晚期原发性肝癌能提高患者的临床疗效,改善生活质量,提高患者的免疫功能和减少化疗药物的毒副作用,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Sherman M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol*, 2010, 78(1): 7-10.
- [2] Bruix J. Management of hepatocellular carcinoma: An update [J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 1020-1022.
- [3] Forner A, Llovet J M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1245-1255.
- [4] 杨晓华, 李东华. 经皮穿刺微波消融术治疗肝癌的护理 [J]. *江苏医药*, 2012, 38(11): 1359-1360.
- [5] 常程. 原发性肝癌临床发病特征浅析 [J]. *中国现代药物应用*, 2011, 5(7): 15-16.
- [6] 徐春华, 于力克. 胎盘多肽注射液在晚期非小细胞肺癌患者化疗中的作用 [J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(10): 772-775.
- [7] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [8] 周绪堂. 实用肿瘤诊疗手册 [M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 1999.
- [9] Louvet C. Prognostic factor analysis in advanced gastric cancer patients treated with hydroxyurea, leucovorin, 5-fluorouracil, and cisplatin (HLFP regimen) [J]. *Cancer Invest*, 2003, 21(1): 14-20.
- [10] 田慧, 和振坤, 徐庆杰, 等. TACE 联合放疗治疗原发性肝癌的疗效及对生存质量的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(20): 4987-4989.
- [11] 霍晓奎, 刘克辛. ATP 结合盒转运体介导的肝癌多药耐药研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(1): 1-5.
- [12] 张孔志, 余文昌, 陈示光, 等. TACE 联合放疗对原发性肝癌合并门静脉癌栓患者生存的影响 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(1): 35-37.
- [13] Shi M, Ky K G, Fang W Q, et al. Roles played by chemolipiodolization and embolization in chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a single-blind, randomized trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(1): 59-68.
- [14] Shi M, Chen J A, Lin X J, et al. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(2): 264-269.
- [15] Tsai J P, Chen H W, Cheng M L, et al. Analysis of host versus tumor interaction in cancer patients: opposing role of transforming growth factor-beta1 and interleukin-6 in the development of in situ tumor immunity [J]. *Immunobiology*, 2005, 210(9): 661-671.
- [16] 吴兴茂, 汪海源, 杨振宇, 等. 胎盘多肽对重症呼吸机相关性肺炎老年患者免疫功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(10): 2240-2242.
- [17] 王艳, 陈新, 高旭灵. 康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(1): 65-69.