

雷替曲塞联合吉西他滨治疗原发性肝癌的临床研究

侯计平, 韩恩崑, 杜庆云

天津市宝坻区人民医院 普通外科, 天津 301800

摘要: **目的** 探究注射用雷替曲塞联合注射用盐酸吉西他滨治疗原发性肝癌的临床疗效。**方法** 选取2013年3月—2016年3月天津市宝坻区人民医院收治的不可手术切除原发性肝癌患者118例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各59例。对照组于治疗开始的1、8、15 d 静脉滴注注射用盐酸吉西他滨, 1 000 mg/m² 加入到0.9%氯化钠注射液50 mL中(可进一步稀释), 给药时间30 min, 21 d为一个疗程; 治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用雷替曲塞, 3 mg/m² 加入到0.9%氯化钠注射液50~250 mL中, 给药时间15 min, 每21天给药1次。两组患者均治疗42 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的生存质量和血清学指标情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的有效率分别为38.98%、57.63%, 疾病控制率分别为77.97%、89.83%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的生存质量改善率分别为81.36%、91.53%, 两组比较差异具有显著性($P < 0.05$)。治疗后, 两组甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 注射用雷替曲塞联合注射用盐酸吉西他滨治疗原发性肝癌具有较好的临床疗效, 能改善生存质量, 调节血清学指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用雷替曲塞; 注射用盐酸吉西他滨; 原发性肝癌; 生活质量; 血清学指标

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)02-0263-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.024

Clinical study on raltitrexed combined with gemcitabine in treatment of primary liver cancer

HOU Ji-ping, HAN En-kun, DU Qing-yun

Department of General Surgery, Tianjin Baodi People's Hospital, Tianjin 301800, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Raltitrexed for injection combined with Gemcitabine Hydrochloride for injection in treatment of primary liver cancer. **Methods** Patients (118 cases) with unresectable primary liver cancer in Tianjin Baodi People's Hospital from March 2013 to March 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 59 cases. Patients in the control group were iv administered with Gemcitabine Hydrochloride for injection at 1, 8, 15 d, 1 000 mg/m² added into normal saline 50 mL (may be further diluted), the administration time was 30 min, 21 d for a course. Patients in the treatment group were iv administered with Raltitrexed for injection on the basis of the control group, 3 mg/m² added into normal saline 50 — 250 mL, the administration time was 15 min, once every 21 d. Patients in two groups were treated for 42 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and quality of life and serological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 38.98% and 57.63%, respectively; the disease control rates in the control and treatment groups were 77.97% and 89.83%, respectively, and there were difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rates of life quality in the control and treatment groups were 81.36% and 91.53%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AFP and CEA in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Raltitrexed for injection combined with Gemcitabine Hydrochloride for injection has clinical curative effect in treatment of primary liver cancer, can improve quality of life, and regulate serological index, which has a certain clinical application value.

Key words: Raltitrexed for injection; Gemcitabine Hydrochloride for injection; primary liver cancer; quality of life; serological index

收稿日期: 2016-09-29

作者简介: 侯计平(1979—), 男, 硕士, 研究方向为肝胆外科。Tel: 13212022963 E-mail: tianjinbjp@126.com

原发性肝癌是目前全球范围内较为常见的一种消化系统恶性肿瘤,具有发病率高、侵袭性强以及预后差等特点,并且隐匿性高,往往在确诊时就已经发生转移,可以进行手术切除治疗的患者不到 20%,严重威胁到人类的健康^[1]。对于不可手术切除肝癌的常用治疗手段有多种,如栓塞化疗、放疗以及射频等,其中化疗是目前应用最广的一种治疗手段,虽然效果显著,但长时间的化疗会导致一系列的不良反应,增加患者的痛苦。临床研究发现,传统的单一用药效果差,并且毒副作用大。因此,采用联合用药来进一步提高疗效,减少不良反应已经成为不可手术切除肝癌治疗中的重要课题之一。雷替曲塞常用于结肠癌、胃癌等消化系统肿瘤的治疗,其进入细胞后可以长期存储于细胞,发挥抑癌作用^[2];吉西他滨是目前应用较多的一种抗代谢类核苷类肿瘤药物,被广泛应用于原发性肝癌的治疗^[3]。因此,本研究采用雷替曲塞联合吉西他滨治疗原发性肝癌,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 3 月—2016 年 3 月天津市宝坻区人民医院收治的不可手术切除原发性肝癌患者 118 例。患者经增强电子计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)、血清学、肝组织病理学联合确诊。

纳入标准:符合《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》中关于肝癌的诊断标准^[4];经肿瘤 TNM 分期以及其他检查确认为不能进行手术切除的中晚期肝癌;预计生存时间 ≥ 6 个月;患者及家属知情同意,并签署知情同意书。

排除标准:伴发严重的心、肾器官功能或造肝功能障碍患者;妊娠和哺乳期妇女;伴发有严重感染患者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 59 例。其中对照组男 37 例,女 22 例;年龄 45~76 岁,平均(64.16 \pm 15.82)岁;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 23 例,B 级 36 例;TNM 分期:III 期 25 例,IV 期 34 例;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为 0~2 分,平均(1.17 \pm 0.69)分。治疗组男 35 例,女 24 例;年龄 45~78 岁,平均(63.21 \pm 13.13)岁;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 21 例,B 级 38 例;TNM 分期:III 期 26 例,IV 期 33 例;ECOG 评分为 0~2 分,平均(1.12 \pm 0.78)

分。两组患者在年龄、性别、TNM 分期、肝功能 Child-Pugh 分级、ECOG 评分等一般资料上差异无统计学意义,具有可比性。

对照组于治疗开始的 1、8、15 d 静脉滴注注射用盐酸吉西他滨(江苏奥赛康药业股份有限公司生产,规格 0.2 g/瓶,产品批号 20130221),1 000 mg/m² 加入到 0.9%氯化钠注射液 50 mL 中(可进一步稀释),给药时间 30 min,21 d 为 1 个疗程;治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用雷替曲塞(南京正大天晴制药有限公司生产,规格 2 mg/瓶,产品批号 20130124),3 mg/m² 加入到 0.9%氯化钠注射液 50~250 mL 中,给药时间 15 min,每 21 天给药 1 次。两组患者均治疗 42 d。

1.3 临床疗效评价标准

1.3.1 短期疗效 治疗后进行增强 CT 或 MRI 影像学检查,其中根据实体瘤疗效评价标准对治疗的短期疗效评价^[5]。完全缓解(CR):所有的目标病灶在动脉增强期消失,病理淋巴结直径减少至 10 mm 以下;部分缓解(PR):目标病灶直径总和较基线水平降低 30%以上;疾病稳定(SD):目标病灶直径缩小程度未达到 PR 或增加未达到 PD;进展(PD):目标病灶直径总和增加 $\geq 20\%$,或有新的病灶出现。

$$\text{有效率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{疾病控制率} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

1.3.2 生存质量 治疗前后,根据 CT 检查结果记录并分析肿瘤直径,测定患者的体质量,利用美国东部肿瘤协作组(ECOG)Karnofsky(KPS)评分法观察患者治疗前后的生存质量改善率,其中分数增长 > 10 分为提高,分数减少 ≤ 10 分为稳定,分数减少 > 10 分为下降。

$$\text{改善率} = (\text{改善} + \text{稳定}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

所有患者在治疗前后,清晨空腹状态下抽取静脉血,利用酶联免疫吸附试验测定血清中甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)水平。

1.5 不良反应观察

毒副作用分级标准根据化疗药物毒副反应分级标准(NCI-CTCAE)^[6]。治疗中观察两组患者白细胞减少、骨髓抑制、外周神经毒性、恶心呕吐、腹泻腹胀、皮疹等不良反应。

1.6 统计学方法

利用软件 SPSS 20.0 对数据进行处理,计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 利用 t 检验, 计数资料采用率形式表示, 利用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组短期疗效比较

治疗后, 对照组 CR 为 1 例, PR 为 22 例, SD 为 23 例, 有效率和疾病控制率分别为 38.98%、77.97%; 治疗组 CR 为 8 例, PR 为 26 例, SD 为 19 例, 有效率和疾病控制率分别为 57.63%、89.83%, 两组有效率和疾病控制率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生存质量比较

治疗后, 对照组生存质量提高 17 例, 稳定 31 例, 改善率为 81.36%; 治疗组生存质量提高 21 例,

稳定 33 例, 改善率为 91.53%, 两组改善率比较差异具有显著性 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组 AFP、CEA 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗过程中发生的不良反应主要有白细胞减少、骨髓抑制、外周神经毒性、恶心呕吐、腹泻腹胀和皮疹, 但两组的不良反应发生情况比较没有统计学意义, 见表 4。

表 1 两组短期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%	疾病控制率/%
对照	59	1	22	23	13	38.98	77.97
治疗	59	8	26	19	6	57.63*	89.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生存质量比较

Table 2 Comparison on quality of life between two groups

组别	n/例	提高/例	稳定/例	下降/例	改善率/%
对照	59	17	31	14	81.36
治疗	59	21	33	5	91.53*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 59$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 59$)

组别	AFP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		CEA/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	532.42 \pm 132.54	443.32 \pm 78.32*	518.47 \pm 103.27	369.22 \pm 71.31*
治疗	527.12 \pm 124.31	345.87 \pm 88.69* [▲]	513.26 \pm 114.13	324.13 \pm 63.17* [▲]

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 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	白细胞减少/例	骨髓抑制/例	外周神经毒性/例	恶心呕吐/例	腹泻腹胀/例	皮疹/例
对照	59	14	13	9	9	5	9
治疗	59	12	11	7	6	6	12

3 讨论

原发性肝癌的病情发展极其迅速、恶性程度较高,治疗难度大,手术切除治疗是能够彻底治疗原发性肝癌的主要手段,但对于中晚期原发性肝癌,尤其是到了晚期,已经无法通过手术进行根治。因此,怎样改善原发性肝癌患者的生活质量,提高其预后已成为原发性肝癌治疗中亟待解决的难题之一。对于不可手术切除的原发性肝癌患者,药物治疗是一种重要的手段,但单一的用药疗效较低,而联合用药可以在很大程度上提高化疗治疗效果。

本研究中雷替曲塞联合吉西他滨对不可手术切除的原发性肝癌进行治疗,结果发现,联合治疗后短期有效率和疾病控制率可以达到 57.63%、89.83%,较单一的吉西他滨有了显著的提高,联合治疗的生存质量改善率较对照组也有明显的提高,比较差异具有显著性($P<0.05$)。这些结果表明,雷替曲塞联合吉西他滨对提高原发性肝癌的治疗疗效,改善其生存质量具有重要的意义。雷替曲塞是一种氟尿嘧啶类似物,对胸苷酸合成酶的活性产生良好的抑制作用,从而影响细胞内 DNA 合成,还可以进一步引起 DNA 断裂、细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用;另外,当雷替曲塞进入人体细胞后,可在细胞中转化成为聚谷氨酸盐化合物,并能够长期在细胞内贮存,进一步抑制胸苷酸合成酶的活性,延长抑制时间,增强抗肿瘤作用。雷替曲塞的半衰期较长,达 150~380 h,因此在使用过程中有较长的化疗间歇期,每 3 周用药 1 次。吉西他滨作为一种良好的抗代谢类核苷类抗肿瘤药物,能够有效地抑制 DNA 合成,延缓肿瘤的恶化,已经被应用到肺癌、膀胱癌以及胰腺癌等多种恶性肿瘤的治疗中。

本研究对两组原发性肝癌患者血清中的 AFP、CEA 水平进行了研究,结果发现,治疗后两组肝癌患者血清中的 AFP、CEA 水平均出现显著的下降,且治疗组的下降程度明显的高于对照组($P<0.05$)。其中 AFP 为一种常见的肝癌特异性肿瘤标志物,研究发现,80%以上的肝癌患者血清中 AFP 会出现不

同程度升高,在生殖肿瘤细胞中 AFP 的阳性检出率可以达到 50%,它的水平在近几年已经被用于反映化疗药物治疗的疗效^[7]。CEA 作为一种常见的光谱性肿瘤标志物,可以反映出肿瘤的存在,并在一定程度上对病情的发展、治疗效果以及预后做出评估^[8]。本研究的结果表明,联合药物治疗对延缓原发性肝癌病情的发展,改善患者的预后具有重要的意义。对不良反应的研究发现,雷替曲塞和吉西他滨联合治疗与单一的吉西他滨治疗后,各种不良反应的发生率无显著的差异,说明雷替曲塞和吉西他滨联合治疗原发性肝癌并未增加不良发应,是一种较为安全的治疗手段。

综上所述,雷替曲塞联合吉西他滨治疗原发性肝癌具有较好的临床疗效,能改善生存质量,调节血清学指标,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 祝普利,尹超,冯建龙. 原发性肝癌综合治疗进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(6): 965-968.
- [2] 黄晓奇,王运锋. 复方斑蝥胶囊联合雷替曲塞治疗晚期食管癌的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(7): 1045-1049.
- [3] 陈樟树,陈曦,欧阳学农,等. 吉西他滨治疗 8 例晚期肝癌 [J]. 中国癌症杂志, 2001, 11(6): 532-533.
- [4] 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.
- [5] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [6] National Institutes of Health, National Cancer Institute. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 [DB/OL]. [2009-05-28]. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- [7] 赵运胜,王猛,崔辰莹,等. 评价 8 种血清标志物在原发性肝癌诊断中的临床价值 [J]. 重庆医学, 2014, 43(2): 214-216.
- [8] 吕民林. 血清 AFP、CEA、CA125、CA199 在原发性肝癌诊断中的应用价值 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(1): 29-30.