

鸦胆子油乳注射液联合丝裂霉素和氟尿嘧啶治疗肝癌的临床研究

张引涛, 马永逸*, 吴泉霖, 李小庆

咸阳市第一人民医院 肝胆外科, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 探讨鸦胆子油乳注射液联合丝裂霉素和氟尿嘧啶治疗肝癌的临床疗效。**方法** 选取2012年1月—2014年7月在咸阳市第一人民医院治疗的肝癌患者102例,根据用药的差别分为对照组(51例)和治疗组(51例)。对照组静脉注射注射用丝裂霉素,4 mg加入250 mL生理盐水,1次/周;对照组患者同时静脉注射氟尿嘧啶注射液,500 mg/m²加入250 mL生理盐水,1次/d,第1~14天给药;治疗组在对照组的基础上静脉注射鸦胆子油乳注射液,20 mL加入250 mL生理盐水,1次/d,第1~14天给药。3周为1个疗程,两组均治疗2个疗程。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者血清学指标、QLQ-C30评分和生存率差别。**结果** 治疗后,对照组客观缓解率(ORR)和临床获益率(CBR)分别为54.90%、76.47%,均显著低于治疗组的70.59%、94.12%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1A(HIF-1A)、结缔组织生长因子(CTGF)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平均明显降低($P < 0.05$);且治疗组比对照组降低更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组患者躯体、认知、情绪、角色和社会功能评分均明显升高($P < 0.05$);且治疗组比对照组升高更明显($P < 0.05$)。治疗组1、2、3年生存率分别为88.24%、78.43%、64.71%,均分别高于同时期对照组患者(62.75%、56.86%、41.18%),两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 鸦胆子油乳注射液联合丝裂霉素和氟尿嘧啶治疗肝癌可有效改善患者生活质量,提高生存率,有效抑制肿瘤新生血管生成,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用丝裂霉素; 氟尿嘧啶注射液; 鸦胆子油乳注射液; 客观缓解率; 临床获益率; 结缔组织生长因子;

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)01-0124-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.028

Clinical study on Yadanzi Oil Emulsion Injection combined with mitomycin and fluorouracil in treatment of liver cancer

ZHANG Yin-tao, MA Yong-yi, WU Quan-lin, LI Xiao-qing

Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Xianyang City, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Yadanzi Oil Emulsion Injection combined with mitomycin and fluorouracil in treatment of liver cancer. **Methods** Patients (102 cases) with liver cancer in the First People's Hospital of Xianyang City from January 2012 to July 2014 were randomly divided into control (51 cases) and treatment (51 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Mitomycin for injection, 4 mg added into normal saline 250 mL, once weekly. At the same time, they were iv administered with Fluorouracil Injection, 500 mg/m² added into normal saline 250 mL, once daily for the first two weeks. Patients in the treatment group were iv administered with Yadanzi Oil Emulsion Injection on the basis of the control group, 20 mg added into normal saline 250 mL, once daily for the first two weeks. Patients in two groups were treated for 2 courses, and a course was 3 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the differences of serological indexes, QLQ-C30 scores and survival rate in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the ORR and CBR in the control group were 54.90% and 76.47%, which were significantly lower than 70.59% and 94.12% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VEGF, HIF-1A, CTGF, and MMP-2 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the serological indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the physical, cognition, mood, role and social function scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And the QLQ-C30 scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The 1, 2, and 3 years survival rates in the treatment group were respectively 88.24%, 78.43% and 64.71%, which were significantly higher than

收稿日期: 2017-09-14

作者简介: 张引涛(1977—), 硕士, 副主任医师, 研究方向是肝脏、胆道、胰腺和胃肠道疾病。Tel: 15991289157 E-mail: zytyn2006@126.com

*通信作者 马永逸(1980—), 硕士, 主治医师, 研究方向为普通外科。E-mail: 258410646@qq.com

62.75%, 56.86%, and 41.18% in the control group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Yadanzi Oil Emulsion Injection combined with mitomycin and fluorouracil can effectively improve the quality of life and the survival rate in treatment of liver cancer, and inhibit tumor angiogenesis, which has a certain clinical application value.

Key words: Mitomycin for injection; Fluorouracil Injection; Yadanzi Oil Emulsion Injection; liver cancer; ORR; CBR; CTGF

肝癌在全球恶性肿瘤中位居第6位,其病死率和发病率均较高,且早期诊断率较低,一旦明确诊断多为中晚期,失去最佳手术机会^[1]。因此,非手术治疗方案的选择对改善患者生活质量是极为重要的。氟尿嘧啶可阻断脱氧尿嘧啶核苷酸向脱氧胸腺嘧啶核苷酸转变,进而抑制DNA合成^[2]。丝裂霉素可与DNA发生交叉联结,抑制DNA合成^[3]。鸦胆子油乳注射液具有抑制DNA合成、破坏肿瘤细胞生物膜结构等作用^[4]。因此,本研究对肝癌患者采用鸦胆子油乳注射液联合丝裂霉素和氟尿嘧啶进行治疗,取得了较满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2012年1月—2014年7月在咸阳市第一人民医院进行治疗的102例肝癌患者为研究对象,所有患者符合肝癌诊断标准^[5],且为单发肝癌,不适合或拒绝行手术治疗,Child-Pugh分级为A级。排除伴有严重肝功能异常者,伴有凝血机制异常引起黄疸者,多个或弥漫性病灶者及伴有腹水者。

1.2 药物

鸦胆子油乳注射液沈阳药大雷允上药业有限责任公司生产,规格10 mL/支,产品批号130103、150615;氟尿嘧啶注射液由上海旭东海普药业有限公司生产,规格10 mL:0.25 g,产品批号130107、150812;注射用丝裂霉素的生产厂家为海正辉瑞制药有限公司,2 mg/支,产品批号130109、150613。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的不同分为对照组和治疗组,每组各51例。其中对照组患者男27例,女24例;年龄40~75岁,平均年龄(58.71±1.46)岁。治疗组患者男26例,女25例;年龄40~76岁,平均年龄(58.76±1.42)岁。两组一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予补充维生素、止吐等基础治疗。对照组静脉注射注射用丝裂霉素,4 mg加入250 mL生理盐水,1次/周,3周为1个疗程;对照组患者同时静脉注射氟尿嘧啶注射液,500 mg/m²加入250 mL生理盐水,1次/d,第1~14天给药,每3周为

1个疗程;治疗组在对照组基础上静脉注射鸦胆子油乳注射液,20 mL加入250 mL生理盐水,1次/d,第1~14天给药,每3周为1个疗程。两组均治疗2个疗程。

1.4 疗效评价标准^[6]

完全缓解(CR):对于非典型的肝内靶病灶及非靶病灶,靶病灶及非靶病灶的证据全部消失;部分缓解(PR):以基线SLD作为参考,靶病灶SLD减小超过30%;稳定(SD):未达到完全缓解或部分缓解的标准,也未进展;进展(PD):以患者基线水平靶病灶最小SLD为参考,靶病灶的SLD增加超过20%。

客观缓解率(ORR) = (CR+PR)/总例数

临床获益率(CBR) = (CR+PR+SD)/总例数

1.5 观察指标

比较两组治疗后1、2、3年生存率;采用放射免疫法检测两组治疗前后血清血管内皮生长因子(VEGF)水平,采用ELISA法检测缺氧诱导因子-1A(HIF-1A)、结缔组织生长因子(CTGF)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平;采用QLQ-C30量表评价患者功能领域生活质量^[7],包括躯体、认知、情绪、社会功能及角色,满分100分,得分越高表示生活质量越好。

1.6 不良反应

毒副反应评定采用CTCAEv4.0评定^[8]。

1.7 统计学分析

统计学软件为SPSS 18.0,两组治疗前后血清学指标、QLQ-C30评分的比较采用 t 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,ORR、CBR、生存率及毒副反应比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组CR 8例,PR 20例,SD 11例,PD 12例,ORR和CBR分别为54.90%、76.47%,治疗组CR 12例,PR 24例,SD 12例,PD 3例,ORR和CBR分别为70.59%、94.12%,两组患者ORR和CBR分别比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 VEGF、HIF-1A、CTGF、MMP-2 水平均明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组降低更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 QLQ-C30 评分比较

治疗后, 两组患者躯体、认知、情绪、角色和社会功能评分均明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组升高更明显, 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	ORR/%	CBR/%
对照	51	8	20	11	12	54.90	76.47
治疗	51	12	24	12	3	70.59*	94.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 51$)

Table 2 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 51$)

组别	观察时间	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	HIF-1A/(ng·L ⁻¹)	CTGF/(ng·L ⁻¹)	MMP-2/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	436.92 ± 79.52	64.84 ± 7.68	1 532.73 ± 146.57	537.64 ± 65.82
	治疗后	168.75 ± 24.26*	57.76 ± 5.39*	1 225.47 ± 113.62*	285.48 ± 43.51*
治疗	治疗前	436.84 ± 78.47	64.82 ± 7.65	1 531.82 ± 146.45	537.42 ± 65.83
	治疗后	112.35 ± 24.42*▲	43.72 ± 5.43*▲	1 184.36 ± 112.43*▲	112.93 ± 42.74*▲

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 the treatment

表 3 两组 QLQ-C30p 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 51$)

Table 3 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 51$)

组别	观察时间	躯体评分	认知评分	情绪评分	角色评分	社会功能评分
对照	治疗前	32.38 ± 3.29	35.67 ± 2.86	32.77 ± 2.96	21.76 ± 1.55	26.59 ± 2.67
	治疗后	61.35 ± 4.24*	62.42 ± 3.29*	62.87 ± 4.41*	50.47 ± 3.76*	54.33 ± 4.69*
治疗	治疗前	32.41 ± 3.27	35.62 ± 2.84	32.73 ± 2.94	23.74 ± 1.53	26.57 ± 2.64
	治疗后	79.46 ± 4.36*▲	78.37 ± 3.25*▲	77.43 ± 4.38*▲	64.36 ± 3.72*▲	68.45 ± 4.72*▲

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 the treatment

2.4 两组生存率比较

治疗组 1、2、3 年的生存率分别为 88.24%、78.43%、64.71%, 均分别高于同时期对照组患者 (62.75%、56.86%、41.18%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组生存率比较

Table 4 Comparison on survival rate between two groups

组别	n/例	1 年生存率/%	2 年生存率/%	3 年生存率/%
对照	51	62.75	56.86	41.18
治疗	51	88.24*	78.43*	64.71*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均出现恶心呕吐、血小板减少、中性粒细胞减少和转氨酶升高等不良反应, 但不良反应总发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

3 讨论

肝癌是临床上常见的一种消化系统恶性肿瘤, 每年约有 30 万患者因肝癌死亡, 近年来, 该病的发病率呈现逐渐升高趋势^[9]。手术仍是治疗肝癌的首选方案, 但因原发性肝癌发病多为隐匿, 临床发现时常处于中晚期, 绝大部分失去了最佳手术时机。所以, 非手术治疗肝癌备受重视。

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例		血小板减少/例		中性粒细胞减少/例		转氨酶升高/例		总发生率/%
		I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级/例	III~IV级/例	
对照	51	5	2	4	1	3	2	2	2	41.18
治疗	51	3	1	4	2	2	1	2	1	31.37

氟尿嘧啶为细胞周期特异性药，主要抑制S期细胞，其在体内转变为5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸，进而抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶，阻断脱氧尿嘧啶核苷酸转变为脱氧胸腺嘧啶核苷酸，从而抑制DNA的合成，此外，通过阻止尿嘧啶和乳清酸掺入RNA，达到抑制RNA合成的作用^[2]。丝裂霉素可与DNA发生交叉联结，进而抑制DNA合成，此外还对RNA及蛋白合成也有一定的抑制作用^[3]。鸦胆子油乳的主要成分为鸦胆子油，其对癌组织有良好的亲和力，对细胞DNA合成具有抑制作用，并可作用于细胞内质膜系统和线粒体，使其变性、坏死，从而使癌细胞生物膜结构破坏，进而使肿瘤细胞凋亡^[4]。因此，本研究对肝癌患者采用鸦胆子油乳注射液联合丝裂霉素和氟尿嘧啶进行治疗，取得了较满意效果。

新生血管的形成则是肿瘤发生与发展的关键。VEGF是促血管生成因子，其可促进血管内皮细胞增殖及迁移，在肿瘤血管生成中有着重要作用^[10]。HIF-1A为细胞缺氧调节的重要因子，其可同HIF-1B结合形成具有转录活性的异二聚体，进而促进下游VEGF、MMP等基因转录，促进肿瘤细胞对缺氧的适应^[11]。CTGF可促进肝癌细胞黏附、迁移，也是肝动脉化疗栓塞术(TACE)后癌肿新生血管形成的一个诱因^[12]。MMP-2是一种促血管生成因子，参与了肿瘤的侵袭及转移^[13]。本研究中，治疗后两组血清VEGF、HIF-1A、CTGF、MMP-2水平均显著降低，且治疗组上述指标降低更明显($P < 0.05$)，说明鸦胆子油乳注射液联合丝裂霉素和氟尿嘧啶可有效抑制肿瘤新生血管生成。此外，治疗组ORR为70.59%，CBR为94.12%，均分别明显高于对照组的54.90%、76.47%，两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组1、2、3年生存率分别为88.24%、78.43%、64.71%，而对照组分别为62.75%、56.86%、41.18%，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后，两组QLQ-C30功能领域评分

均显著升高，且治疗组升高更明显($P < 0.05$)。说明鸦胆子油乳注射液联合丝裂霉素和氟尿嘧啶治疗肝癌效果确切。

综上所述，鸦胆子油乳注射液联合丝裂霉素和氟尿嘧啶治疗肝癌可有效改善患者生活质量，提高生存率，可有效抑制肿瘤新生血管生成。

参考文献

- [1] 吕桂帅, 陈磊, 王红阳. 我国肝癌研究的现状与前景[J]. 生命科学, 2015, 27(3): 237-248.
- [2] 罗兴喜, 陈涛. 氟尿嘧啶类抗癌药物新发展[J]. 岭南现代临床外科, 2004, 4(4): 299-300
- [3] 陈婉琳. 丝裂霉素C的药理作用研究进展综述[J]. 大家健康: 学术版, 2014, 8(8): 336.
- [4] 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.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3): 135.
- [6] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [7] 孟琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表EORTC QLQ-C30的应用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2005, 14(3): 273-274.
- [8] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [9] 魏矿荣, 彭侠彪, 梁智恒, 等. 全球肝癌流行概况[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(8): 621-630.
- [10] 周晓琳. 肝癌组织中VEGF-C及其受体Fit-4的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(3): 340-342.
- [11] 倪嘉延, 吴裕丹, 黄康华, 等. HIF-1 α 基因干扰对大鼠CBRH-7919肝癌细胞HIF-1 α 与VEGF表达影响的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(22): 1704-1708.
- [12] 李慧, 高春芳. 结缔组织生长因子在肝病中的研究进展[J]. 现代免疫学, 2012, 32(3): 253-256.
- [13] 邓少源. 血清MMP-7和MMP-2联合肝癌预测预后的价值及其与肝癌浸润转移的关系[J]. 现代医学, 2016, 44(7): 961-964.