

盐酸多柔比星脂质体治疗晚期肝细胞癌的临床研究

张志成¹, 张汉文^{2*}

1. 东莞市人民医院 介入科, 广东 东莞 523000

2. 东莞市人民医院 肿瘤内科, 广东 东莞 523000

摘要: **目的** 探讨盐酸多柔比星脂质体治疗晚期肝细胞癌的临床疗效。**方法** 选取2017年1月—2018年3月在东莞市人民医院接受治疗的93例晚期肝细胞癌患者, 随机分成对照组46例和治疗组47例。两组患者均接受TACE治疗, 对照组术中使用盐酸多柔比星注射液, 治疗组使用盐酸多柔比星脂质体注射液, 每日20 mg/m²。两组患者均接受1次治疗。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后肿瘤最大直径、Child-Pugh评分和甲胎蛋白的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是54.35%、74.47%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者肿瘤最大直径、Child-Pugh评分、甲胎蛋白显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肿瘤最大直径、Child-Pugh评分和甲胎蛋白显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组的生存率分别是32.61%、42.55%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 脂质体多柔比星治疗肝细胞癌晚期临床效果明显, 能够有效减少肿瘤直径、改善肝功能, 降低甲胎蛋白水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸多柔比星脂质体注射液; 盐酸多柔比星注射液; 晚期肝细胞癌; 肿瘤最大直径; Child-Pugh评分; 甲胎蛋白
中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)12-3686-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.041

Clinical study on doxorubicin hydrochloride liposome in treatment of advanced hepatocellular carcinoma

ZHANG Zhi-cheng¹, ZHANG Han-wen²

1. Department of Intervention, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, China

2. Department of Oncology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical of doxorubicin hydrochloride liposome in Treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** 93 Patients with advanced hepatocellular carcinoma in Dongguan People's Hospital from January 2017 to March 2018 were randomly divided into control (46 cases) and treatment (47 cases) groups. Patients in both groups received TACE treatment, the control group received Doxorubicin Hydrochloride Injection, and the treatment group received Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection, 20 mg/m² daily for 3 days. Patients in two groups were treated for 1 time treatment. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of tumor maximum diameter, Child-Pugh score, and alpha fetoprotein in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 54.35% and 74.47%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, alpha fetoprotein, tumor maximum diameter and Child-Pugh score in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, alpha fetoprotein, tumor maximum diameter and Child-Pugh score in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the survival rate in the control and treatment groups were 32.61% and 42.55%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Doxorubicin hydrochloride liposome has significant effect in treatment of advanced hepatocellular carcinoma, and can effectively reduce tumor diameter, and can improve liver function, reduce alpha-fetoprotein levels, which has a certain clinical application value

Key words: Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection; Doxorubicin Hydrochloride Injection; advanced hepatocellular carcinoma; alpha fetoprotein; tumor maximum diameter; Child-Pugh score

收稿日期: 2019-05-08

基金项目: 东莞市社会技术发展项目 (2018507150011324)

作者简介: 张志成, 主治医师, 研究临床医学方面。E-mail: knhf5874@163.com

*通信作者 张汉文, 主治医师, 研究肿瘤内科方面。

原发性肝癌是世界上常见肿瘤,具有死亡率高等特点,是恶性肿瘤死亡中的第二大病因^[1]。肝细胞癌为最常见的原发性肝癌。据统计,有85%~90%的原发性肝癌患者为肝细胞癌^[2]。我国是肝细胞癌发病重灾区,发病数量占全世界发病总数的一半^[3]。肝细胞癌病程短、病情发展快,并且在早期无典型临床症状,因此,大多数患者往往在中晚期才被确诊,错失最佳手术机会。肝动脉化疗栓塞术(TACE)是治疗不可切除肝细胞癌最广泛的方法,同时是欧美肝病协会治疗指南推荐的治疗中晚期肝癌的标准方案。TACE能够降低化疗药物的副作用,提高肿瘤局部化疗药物的浓度,同时切断肿瘤的血供应,进而导致肿瘤凋亡^[4]。然而由于肝细胞癌患者的肝功能欠佳,而肿瘤血供丰富,单纯的TACE治疗并不能达到较好的治疗疗效。脂质体是新型的药物载体,具有肿瘤靶向富集效应^[5]。脂质体多柔比星是目前最常用的脂质体制剂。研究显示,脂质体多柔比星能富集到肿瘤组织,呈现肿瘤靶向分布,进而提高多柔比星抗肿瘤作用^[6]。目前,脂质体多柔比星在恶性肿瘤治疗中已取得了较好的临床效果^[7],其针对肝癌的治疗少有报道。因此,本文选取东莞市人民医院收治的93例肝细胞癌患者作为研究对象,旨在探讨相比普通多柔比星,脂质体多柔比星在肝动脉化疗栓塞术治疗晚期肝细胞癌是否具有更好的临床效果及更少的不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年1月—2018年3月在东莞市人民医院接受治疗的93例晚期肝细胞癌患者,其中男51例,女42例;年龄44~55岁,平均年龄(49.17±5.36)岁;病程21~28月,平均(24.79±3.08)月;Child-Pugh分级,A级47例,B级46例。所有研究过程均符合医院医学伦理委员会的相关规定,并经过批准。

纳入标准 (1)纳入患者均符合《原发性肝癌规范化病理诊断指南》^[8]中关于肝癌的临床诊断与分期标准,肝功能状态为Child-Pugh分级A-B;(2)经过BUS、CT或核磁共振成像(MRI)、甲胎蛋白(AFP)和血管造影检测,对于AFP阴性患者,经皮肝穿刺病理活检确诊为肝癌;(3)无法手术切除且需要TACE的肝癌患者;(4)获取知情同意书,自愿受试。

排除标准 (1)心肺功能障碍无法耐受介入手

术者;(2)无法承受抗癌药物治疗的患者。

1.2 药物

盐酸多柔比星脂质体注射液由上海复旦张江生物医药股份有限公司生产,规格20 mg:10 mL,产品批号20160412;多柔比星注射液由浙江海正药业股份有限公司生产,规格5 mL:10 mg,产品批号20160613。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数表法,将患者分为对照组($n=46$)和治疗组($n=47$)。其中对照组男24例,女22例;年龄44~55岁,平均(49.45±5.36)岁;病程21~28月,平均(24.22±3.08)月;Child-Pugh分级,A级26例,B级20例。治疗组男27例,女20例;年龄44~55岁,平均(48.90±5.96)岁;病程21~29月,平均(25.35±3.17)月;Child-Pugh分级,A级21例,B级26例。两组患者各项基本资料之间比较,差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者采取肝动脉化疗栓塞术进行治疗,采用改良式Seldinger行动脉穿刺,通过股动脉在DSA引导下经肠系膜上动脉及腹腔干造影,辨别肿瘤的营养血管后,将导管插入其营养血管,通过导管注射常规化疗药物,具体剂量按说明书根据肿瘤体积进行计算。对照组使用普通多柔比星注射液,治疗组使用盐酸多柔比星脂质体注射液,每日20 mg/m²。两组患者均接受1次治疗。

1.4 临床疗效评价标准^[10]

完全缓解:所有目标病灶动脉期增强显影完全消失; **部分缓解:**病灶体积缩小 $\geq 30\%$; **疾病稳定:**目标病灶体积缩小 $< 30\%$ 或增加 $< 20\%$; **疾病进展:**目标病灶体积增长 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肿瘤最大直径 CT或MRI测定肿瘤最大直径。

1.5.2 Child-Pugh评分 分别比较两组患者手术前后Child-Pugh评分,其中A级为 ≤ 6 分,B级为 $> 6 \sim 9$ 分,C级为 > 9 分。分值与肝细胞损伤程度呈正比关系^[9]。

1.5.3 甲胎蛋白 分别于治疗前后清晨空腹抽取患者静脉血3 mL,采用全自动生化分析仪(Beckman Coulter公司,AU5800型),化学发光法检测甲胎蛋白水平。

1.6 毒副反应和随访情况

统计两组患者的毒副反应发生情况,如腹泻、

恶心、肝区疼痛、高血压等。随访12个月，统计两组患者的生存期。

1.7 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件分析，对于计数数据，用百分比表示，比较采用 χ^2 检验，对于计量数据，用 $\bar{x} \pm s$ 表示，符合正态分布的数据组间比较采用 t 检验，不符合正态分布数据比较采用Mann-Whitney秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组完全缓解15例，部分缓解10

例，疾病稳定9例，疾病进展12例，总有效率54.35%；治疗组完全缓解17例，部分缓解18例，疾病稳定7例，疾病进展5例，总有效率74.47%，两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

2.2 肿瘤最大直径、Child-Pugh评分和甲胎蛋白

治疗后，两组患者肿瘤最大直径、Child-Pugh评分、甲胎蛋白显著下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后，治疗组肿瘤最大直径、Child-Pugh评分和甲胎蛋白显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	疾病稳定/例	疾病进展/例	总有效率/%
对照	46	15	10	9	12	54.35
治疗	47	17	18	7	5	74.47*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组肿瘤最大直径、Child-Pugh评分和甲胎蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on alpha fetoprotein, tumor maximum diameter and Child-Pugh score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肿瘤最大直径/cm		Child-Pugh 评分		甲胎蛋白/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	9.15 $\pm$ 2.32	8.49 $\pm$ 2.02*	9.23 $\pm$ 1.72	8.01 $\pm$ 1.38*▲	3 841.73 $\pm$ 513.20	1 009.01 $\pm$ 231.88*
治疗	47	8.95 $\pm$ 2.43	7.61 $\pm$ 2.11*▲	9.75 $\pm$ 1.93	7.45 $\pm$ 1.19*▲	3 721.76 $\pm$ 536.07	897.85 $\pm$ 183.75*▲

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

2.3 毒副反应和生存期

术后12个月，对照组患者腹泻24例，恶心18例，肝区疼痛10例，高血压6例；治疗组腹泻15例，恶心9例，肝区疼痛3例，高血压1例，对照组患者腹泻、恶心、肝区疼痛、高血压等毒副反应发生率低于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

术后12个月，对照组的生存15例，生存率是32.61%，治疗组患者生存25例，生存率是42.55%，治疗组生存率显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

目前，随着经济的发展，人们生活水平快速提升，饮食结构及生活习惯均发生了较大的变化，不良的生活饮食习惯如酗酒成为诱发肝癌的重要因素之一。我国是肝细胞癌发病率最高、死亡率最高的

国家。肝癌细胞具有发展快、转移快及复发率高等特点，这些都为临床治疗造成极大的阻碍。早期肝癌病症隐匿，与肝炎等肝病类似，因此肝癌确诊时往往已发展到中晚期，并且常存在转移情况，错过最佳手术时期。处于发展期的肝癌患者，经过手术切除肿瘤复发率高，据统计，5年内有60%~80%患者复发^[11]。TACE通过动脉穿刺至肿瘤靶血管给药，具有创伤小、靶向性、疗效好等优点，是目前全世界推荐的肝癌晚期标准治疗方案。同时，TACE也存在着缺点，如肿瘤血管的再生能够加速肿瘤的发展、反复手术损害患者肝功能。多柔比星是广谱抗肿瘤药物，通过阻断核酸分子的合成发挥疗效，然而其对于正常细胞也能够发生反应，从而产生毒副作用^[12]。脂质体是新型的药物载体，具有类细胞膜双分子层脂质结构，具有生物降解性、相容性和“靶向性”，有研究报道，脂质体多柔比星可提高晚

期妇科肿瘤二线治疗的疗效,且安全性较高^[13]。目前,脂质体多柔比星在晚期肝细胞癌临床治疗中报道较少。

本研究中,治疗组手术后临床总有效率为74.47%,明显高于对照组的54.35% ($P<0.05$);手术后,两组患者肿瘤最大直径均缩短,且治疗组短于对照组 ($P<0.05$),提示脂质体多柔比星治疗晚期肝细胞癌临床效果明显。Child-Pugh 分级标准为临床常用的肝功能评价标准,能反映肝细胞损伤程度,肝功能代偿损伤,直接影响着患者的预后,具有重要的临床价值^[14]。本研究结果显示,手术后,两组患者 Child-Pugh 评分均显著降低,且治疗组低于对照组 ($P<0.05$),提示 TACE 术中使用脂质体多柔比星较使用普通多柔比星能有效改善患者的肝功能,有利于后期的治疗。甲胎蛋白具有胚胎专一性特点,为临床常用肝细胞癌诊断指标,甲胎蛋白的动态变化直接反映了肝细胞癌的恶变程度。研究显示^[15-16],血清中甲胎蛋白水平与肝细胞癌患者治疗疗效及预后判断相关。术后两组患者血清中甲胎蛋白水平均显著降低,且治疗组低于对照组,多柔比星是最活跃的抗癌药物之一,多柔比星脂质体的纳米结构能通过高渗透滞留效应将多柔比星被动靶向到肿瘤部位,与传统的多柔比星制剂相比,可增加细胞对多柔比星的摄取,提高肿瘤部位多柔比星浓度,从而提高治疗效果。对两组患者术后12个月的生存率进行统计,结果显示治疗组患者生存率显著高于对照组 ($P<0.05$),表明在 TACE 术中使用脂质体多柔比星较使用普通多柔比星能够有效提高肝细胞癌晚期患者的生存率,脂质体通过细胞内吞融合作用,能够直接将药物送入细胞内,从而避免了高浓度游离药物的存在,进而降低了药物的不良反应。此外,脂溶性及水溶性药物都可包埋运载,药物缓释,进而药效持续时间延长。

综上所述,TACE 术中使用脂质体多柔比星治疗肝细胞癌晚期临床效果明显,能够有效减少肿瘤直径、改善肝功能,降低甲胎蛋白水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张春晨,董勤.原发性肝癌发病相关因素研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(75):62-65.
- [2] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer

statistics [J]. *CA Cancer J Clinic*, 2011, 61(2): 69-90.

- [3] Luk J M, Liu A M. Proteomics of Hepatocellular Carcinoma in Chinese Patients [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 2(3): 135-142.
- [4] Chung S M, Yoon C J, Lee S S, et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma that invades hepaticveinor inferior vena cava [J]. *Cardio vasc Intervent Radiol*, 2014, 37(6): 1507-1515.
- [5] 彭颖,唐颖楠,周莉莉,等.脂质体的抗肿瘤靶向性研究进展[J].中国新药杂志,2018,27(13):1510-1514.
- [6] 宋振国,吴小瑜,程沁园,等.功能化阿霉素脂质体制备与肿瘤靶向性评价[J].中国药业,2019,28(4):12-15.
- [7] 郭仪,刘玉波,陈兵.脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤临床疗效及安全性的系统评价[J].药物评价研究,2017(9):1338-1347.
- [8] 吴孟超,汤钊猷,刘彤华,等.原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(6):833-839.
- [9] Forman L M, Lucey M R. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD [J]. *Hepatology*, 2001, 33(2): 473-475.
- [10] 姚雪松,李槐.不可手术切除的肝细胞癌的疗效评价标准—改良 RECIST 标准更可靠[J].介入放射学杂志,2012,21(3):177-179.
- [11] Lee J G, Kang C M, Park J S, et al. The actual five yearsurvival rate of hepatocellular carcinoma patien aftercurative resection [J]. *Yonsei Med*, 2006, 47(1): 105.
- [12] 房琳,张平宇,张晴,等.阿霉素靶向制剂研究进展[J].中南药学,2018,16(9):1263-1267.
- [13] 冯军,卞晓洁,吴灵芝,等.脂质体阿霉素在晚期妇科肿瘤二线治疗中作用及毒副作用观察[J].北方药学,2018,15(8):20-21.
- [14] Atsushi H, Takashi K, Masashi H, et al. A better method for assessment of hepatic function in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency ablation: Usefulness of albumin-bilirubin grade [J]. *Hepatology Res*, 2018, 48(3): E61-E67.
- [15] 王肖辉,于杰,梁萍,等.甲胎蛋白预测肝癌微波消融疗效的价值[J].中华消化外科杂志,2012,11(2):159-162.
- [16] 邢通潮,祝普利,尹超,等. Child-Pugh 分级对经肝动脉化疗栓塞联合射频消融术治疗的肝细胞癌患者预后的影响[J].中国肝脏病杂志:电子版,2018,10(3):27-31.