

吡柔比星联合奥沙利铂和氟尿嘧啶治疗原发性肝癌的疗效及对血清 AFP、CA19-9 和 VEGF 水平的影响

田振华

商丘市第一人民医院 介入科, 河南 商丘 476100

摘要: 目的 探讨吡柔比星联合奥沙利铂和氟尿嘧啶治疗肝癌的临床疗效及对血清甲胎蛋白 (AFP)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)、血管内皮生长因子 (VEGF) 的影响。方法 选取 2017 年 1 月—2020 年 1 月在商丘市第一人民医院治疗的 108 例原发性肝癌患者, 根据患者入院时病历号末尾奇偶数分为对照组 (52 例) 和治疗组 (56 例)。对照组患者给予肝动脉化疗栓塞 (TACE) 治疗, 治疗组在对照组的基础上于肿瘤中注射 40 mg/m² 的注射用盐酸吡柔比星。两组均间隔 3 周行第 2 次和第 3 次治疗, 两组患者均治疗 12 周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后 AFP、CA19-9 和 VEGF 水平。随访比较两组的生存情况。结果 治疗后, 治疗组总有效率为 39.29%, 显著高于对照组的 21.15% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 AFP、CA19-9 及 VEGF 较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清 AFP、CA19-9 及 VEGF 明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组中位总体生存时间明显长于对照组 ($P < 0.05$)。结论 吡柔比星联合奥沙利铂和氟尿嘧啶治疗肝癌有较好的临床效果, 可以降低血清 AFP、CA19-9 及 VEGF 水平, 改善患者预后, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用盐酸吡柔比星; 注射用奥沙利铂; 注射用氟尿嘧啶; 原发性肝癌; 甲胎蛋白; 糖类抗原 19-9

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2021)05 - 1023 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.033

Efficacy of pirarubicin combined with oxaliplatin and fluorouracil in treatment of primary liver cancer and its effect on serum levels of AFP, CA19-9 and VEGF

TIAN Zhen-hua

Department of Intervention, First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of pirarubicin combined with oxaliplatin and fluorouracil in treatment of primary liver cancer and its effect on serum levels of AFP, CA19-9, and VEGF. **Methods** A total of 108 patients with primary liver cancer treated in the First People's Hospital of Shangqiu from January 2017 to January 2020 were selected and divided into control group (52 cases) and treatment group (56 cases) according to the odd-even number at the end of medical record number at admission. Patients in the control group were treated with TACE. Patients in the treatment group were additively injected 40 mg/m² of Pirarubicin Hydrochloride for injection into the tumor. Both groups received the second and third treatments at an interval of 3 weeks, and patients in both groups were treated for 12 weeks. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the levels of AFP, CA19-9, and VEGF were compared before and after treatment. Follow-up was used to compare the survival of the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 39.29%, which was significantly higher than that of the control group (21.15%, $P < 0.05$). After treatment, the serum AFP, CA19-9, and VEGF in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AFP, CA19-9, and VEGF in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). The median overall survival time in treatment group was significantly longer than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Pirarubicin combined with oxaliplatin and fluorouracil has a good clinical effect in the treatment of liver cancer, and can reduce the levels of serum AFP, CA19-9 and VEGF, improve the prognosis of patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Pirarubicin Hydrochloride for injection; Oxaliplatin for injection; Fluorouracil Injection; primary liver cancer; AFP; CA19-9

收稿日期: 2020-11-04

作者简介: 田振华, 研究方向是介入治疗。E-mail: tianzhenghua12478@126.com

原发性肝癌在临床的发病率越来越高,已成为严重威胁人们生命安全的重大恶性疾病,对于错失手术机会或病灶难以彻底清除的原发性肝癌患者,肝动脉化疗栓塞(TACE)是一种比较有效的选择,TACE术可有效延长患者中位生存时间,已成为原发性肝癌的主要治疗手段^[1-2]。由于供应肿瘤的血管种类多样且复杂,化疗药物不能直接到达肿瘤病变,效果不太理想^[3]。尽管TACE可以在短时间内控制疾病,但病灶不能被彻底清除,激发机体释放出大量血管内皮生长因子(VEGF),将激发大量新生血管的生成,为肝癌的复发和转移提供有利条件^[4]。目前,以TACE为基础的肝癌治疗研究相对较多,但TACE中化疗药物的选择仍存在争议^[5]。吡柔比星是常用的肝癌化疗药物,通过影响DNA复制和转录过程来抑制肝癌的生长及迁移过程^[6]。因此,本研究探讨了吡柔比星联合奥沙利铂和氟尿嘧啶治疗肝癌的临床疗效及其对血清AFP、CA19-9和VEGF的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2020年1月在商丘市第一人民医院治疗的108例原发性肝癌患者,其中男68例,女40例;年龄37~72岁,平均年龄(57.82±9.11)岁;TNM分期:III期62例,IV期46例;Child-Pugh分级:A级71例,B级37例。

纳入标准 (1)均经病理学确诊;(2)TNM分期为III~IV期;(3)无法进行手术治疗;(4)肝功能Child-Pugh分级A~B级;(5)预计生存期>3个月;(6)患者及家属知情同意。

排除标准 (1)合并有其他恶性肿瘤;(2)KPS评分<60分;(3)合并有免疫系统疾病、血液系统疾病、心肺等重要脏器疾病等。

1.2 药物

注射用盐酸吡柔比星由深圳万乐药业有限公司生产,规格10mg/支,产品批号20160205、20180106;注射用奥沙利铂由浙江海正药业股份有限公司生产,规格50mg/支,产品批号2016240305、20187734;氟尿嘧啶注射液由上海旭东海普药业有限公司生产,规格10mL:0.25g,产品批号FA16005。

1.3 分组和治疗方法

根据患者入院时病历号末尾奇偶数分为对照组(52例)和治疗组(56例)。其中对照组男性35例,女性17例;平均年龄(58.30±8.40)岁;KPS评

分(74.40±10.12)分,TNM分期:III期30例,IV期22例;Child-Pugh分级:A级33例,B级19例。治疗组男性33例,女性23例;年龄(57.29±9.11)岁;KPS评分(73.30±9.21)分,TNM分期:III期32例,IV期24例;Child-Pugh分级:A级38例,B级18例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予TACE治疗,通过CT引导下穿刺股动脉,在目标血管的主要分支实施对肝总动脉和肠系膜上动脉的穿刺,通过此操作能对肿瘤病灶的部位及波及范围做出判断,还可以明确动脉血管供应血液的情况。在对病灶进行明确后,经导管依次注入注射用奥沙利铂100mg、注射用氟尿嘧啶1g及3支超液化碘油。治疗组在对照组的基础上于肿瘤中注射40mg/m²的注射用盐酸吡柔比星。注射前先试一下负压抽吸,还要确定胆汁及血液未出现回流,满足以上情况时,才能输注。当在输注过程中感受到了明显阻力时,应先停止输液,再变换输注点继续输注。针对坏死液化区的肿瘤病灶,在输注时先对坏死液化组织进行穿刺。两组均间隔3周行第2次和第3次治疗,两组患者均治疗12周。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

完全缓解(CR)为病灶完全消失,且维持4周以上;部分缓解(PR)为病灶缩小≥50%,且维持4周以上;疾病稳定(SD)为病灶缩小<50%,或增大<25%;疾病进展(PD)为病灶增大≥25%或出现新病灶。

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

1.5 观察指标

治疗前后,采集两组患者空腹8h以上的静脉血3mL,立即进行离心,3000r/min,10min,离心后,将上清液收集起来,做好标记以备检测用,AFP、CA19-9、VEGF水平的测定采用ELISA法。所用仪器为日本BIO-RAD公司生产的680型酶标分析仪,ELISA试剂盒购自艾康生物技术有限公司。

随访两组患者,并绘制生存曲线。

1.6 不良反应观察

观察并比较两组发生胃肠道反应、白细胞减少、血小板减少、贫血和发热等不良反应情况。

1.7 统计学处理

采用SPSS 22.0进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验;性别、疗效等资

料采用频数或百分比表示, 组间比较使用 χ^2 检验或秩和检验; 生存曲线采用 Kaplan-Meier 法分析。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

治疗后, 治疗组患者总有效率为 39.29%, 显著

高于对照组的 21.15% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清 AFP、CA19-9 及 VEGF 水平比较

治疗后, 两组 AFP、CA19-9 及 VEGF 较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 AFP、CA19-9 及 VEGF 明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
对照	52	0	11	23	18	21.15
治疗	56	0	22	25	9	39.29*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组治疗前后血清 AFP、CA19-9 及 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum AFP, CA19-9 and VEGF levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	AFP/(mg·L ⁻¹)		CA19-9/(U·mL ⁻¹)		VEGF/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	595.51 ± 106.63	372.29 ± 100.12*	84.20 ± 25.53	48.29 ± 10.43*	402.38 ± 106.62	332.20 ± 94.55*
治疗	56	589.39 ± 101.19	282.20 ± 88.28* [▲]	89.28 ± 20.12	25.59 ± 9.29* [▲]	410.21 ± 114.31	230.33 ± 84.49* [▲]

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 两组生存曲线分析

治疗组中位总体生存时间为 26 个月 (95%CI: 24.47~27.51), 明显长于对照组的 17 个月 (95%CI: 15.78~18.23), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

2.4 两组不良反应比较

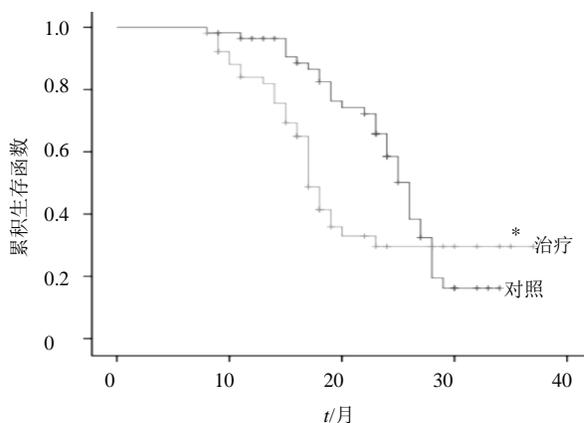
治疗过程中, 两组胃肠道反应、白细胞减少、血小板减少、贫血和发热发生率比较差异均无统计

学意义, 见表 3。

3 讨论

肝癌是临床发病率较高的恶性肿瘤, 目前, TACE 常被用于原发性肝癌的治疗, 但是其局限性也逐渐显露, 一大部分患者需要反复进行治疗, 使得患者出现肿瘤复发及转移几率增大, 影响治疗效果, 对患者造成不良影响^[8-9]。

传统的原发性肝癌治疗通常是 TACE 治疗, 主要药物是奥沙利铂等药物。但是, 近年来, 相关报道指出^[10], 治疗后肿瘤标志物的下降幅度很小。吡柔比星是用于化疗的常用药物, 一种半合成蒽环类药物, 进入体内后可快速进入肿瘤细胞, 抑制肿瘤的增殖与转移过程^[11]。吡柔比星提高了治疗的有效率, 降低了肿瘤标志物水平。本研究结果显示, 治疗组中位总体生存时间显著较对照组长。但是两组不良反应发生率没有显著差异。吡柔比星作用后, 其配体可以结合癌细胞 DNA 双螺旋的碱基对, 抑制 DNA 的正常复制和转录, 从而防止癌细胞增殖。吡柔比星还可产生自由基, 与细胞膜和金属离子结合。注射吡柔比星后能在更大程度上抑制和杀死肿瘤细胞, 抑制肿瘤细胞与组织液之间的物质交换, 防止肿瘤细胞的浸润与迁移。吡柔比星到达肿瘤内



与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

图 1 两组生存曲线图比较

Fig. 1 Comparison on survival curve between two groups

表 3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例(%)	白细胞减少/例(%)	血小板减少/例(%)	贫血/例(%)	发热/例(%)
对照	52	24 (46.15)	30 (57.69)	25 (48.08)	13 (25.00)	21 (40.38)
治疗	56	22 (39.29)	26 (46.43)	21 (37.50)	15 (26.79)	24 (42.86)

部后, 由于肿瘤细胞的吞噬作用, 吡柔比星对肿瘤细胞的毒性作用强且作用迅速, 并且可以往局部进行扩散, 以发挥持续的抗肿瘤作用, 就算 TACE 治疗后一段时间, 也可对 TACE 治疗后残留的肿瘤细胞进行杀死。因此, 吡柔比星被用于治疗原发性肝癌, 可以有效抑制癌细胞的增殖, 并提高患者的预后。TACE 过程中往肿瘤的供血动脉中输注化疗药物杀死肿瘤细胞的方案已被广泛认可^[12], 本研究发现, TACE 联合吡柔比星在对原发性肝癌的治疗中具有一定意义。患者接受 TACE 和吡柔比星两者具有协同抑制肿瘤细胞的增殖及转移过程, 此外还能对 TACE 治疗后残留的肿瘤病变进行清除, 且不会增加术后不良反应。

甲胎蛋白 (AFP) 和糖类抗原 19-9 (CA19-9) 是公认的肿瘤特异性标记物, 在肝癌的诊断中有较显著的作用^[13-14]。AFP 在正常生理条件下水平很低, 当患者患有肿瘤或在一些妊娠妇女体内, 其水平快速增加。AFP 可视作特异性肿瘤标志物^[15]。当 AFP 减少至原来的一半以上时, 说明肿瘤标志物减少, 能通过计算比较肿瘤患者 AFP 的降低率, 对患者进行评估。AFP 对肝癌、胆囊癌和胆管胆道癌具有重要的诊断价值^[16-17]。CA19-9 由各种癌细胞、胎儿胃肠道、上皮和某些黏液细胞产生。研究证实, CA19-9 对胰腺癌、胃癌和肝癌具有重要的诊断价值。肿瘤的生长与 VEGF 和内皮抑素密切相关, VEGF 与血管或淋巴管中的受体结合, 以促进血管或淋巴管的形成, 同时增加其渗透性, 并促进癌细胞的生长和转移。VEGF 可以促进新血管的形成, 同时与内皮抑素互相拮抗^[18-19]。本研究结果显示, 治疗组治疗后的效果比对照组好, 且血清 AFP、CA19-9 及 VEGF 水平也比对照组低, 提示 TACE 联合吡柔比星可显著改善 VEGF、AFP 和 CA19-9 的水平, 提高治疗效果。行 TACE 治疗后, 术中用到的导管导丝以及对比剂对患者造成的刺激较大, 影响了供血血管的状态, 使供应血液的动脉血管变得更加细长, 使其容易堵塞甚至闭合, 以上这些因素增加了患者的插管难度, 使一些旁支的供血动脉易被遗漏, 使

治疗效果受到影响。观察组的方案不用考虑侧支血管的血液供应对治疗的影响, 只在肿瘤病灶中穿刺药物沉积的缺陷区域, 选择了多个区域多个注射点, 防止了肿瘤出现栓塞的可能, 吡柔比星可以完全填满肿瘤病灶, 使治疗效果更加理想。吡柔比星可以包埋在 DNA 的双螺旋中, 抑制肿瘤细胞 DNA 的合成过程, 抑制肿瘤细胞的生长, 阻止肿瘤细胞进入分裂阶段, 最终导致癌细胞死亡, 具有更好的临床疗效。

综上所述, 吡柔比星治疗肝癌有较好的临床效果, 可以降低血清 AFP、CA19-9 及 VEGF 水平, 改善患者预后, 具有一定的临床推广应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang W, Hou S, Zhong Z, *et al.* Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization therapy versus surgical resection for Barcelona-Clinic Liver Cancer(BCLC) A hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19(4):613-622.
- [2] Ako S, Nakamura S, Nouse K, *et al.* Transcatheter arterial chemoembolization to reduce size of hepatocellular carcinoma before radiofrequency ablation [J]. *Acta Med Okayama*, 2018, 72(1): 47-52.
- [3] Kang Z, Xiao E. Expression of cluster of differentiation 151 prior to and following transcatheter arterial chemoembolization therapy in patients with hepatocellular carcinoma and its association with clinicopathological characteristics [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 23-25.
- [4] Shimose S, Tanaka M, Iwamoto H, *et al.* Prognostic impact of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Comparison with TACE alone using decision-tree analysis after propensity score matching [J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(8): 919-928.
- [5] Lazuardi F, Valencia J, Zheng S. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after radical resection of hepatocellular carcinoma patients with tumor size less

- than 5cm: a retrospective study [J]. *J Scand Gastroenterol*, 2019, 8(7): 1-6.
- [6] Fan F, Qiyu J, Hui J, *et al*. Which is the best combination of TACE and Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma treatment? A systematic review and network meta-analysis [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 135(8): 89-101.
- [7] 张梅, 王荣耀, 王彩霞, 等. 雷替曲塞联合洛铂、吡柔比星治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性 [J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(6): 600-603.
- [8] Wang Y, Ma L, Yuan Z, *et al*. Correction: Percutaneous thermal ablation combined with TACE versus TACE monotherapy in the treatment for liver cancer with hepatic vein tumor thrombus: A retrospective study [J]. *Plos One*, 2018, 13(9): 675-677.
- [9] Yang W, Liang M, Zhuhui Y, *et al*. Percutaneous thermal ablation combined with TACE versus TACE monotherapy in the treatment for liver cancer with hepatic vein tumor thrombus: A retrospective study [J]. *PloS One*, 2018, 13(7): e0201525.
- [10] 逢晓雷, 纪民, 段煜, 等. 中晚期原发性肝癌 TACE 治疗中雷替曲塞与 5-FU 联合吡柔比星临床疗效观察 [J]. 肝脏, 2019, 24(11): 1280-1281.
- [11] 范隼, 李庆源, 周志涛, 等. 原发性肝癌应用洛铂联合吡柔比星 TACE 治疗的效果分析 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(18): 41-43.
- [12] 王一焯, 苟庆, 许荣德, 等. 肝动脉化疗栓塞与单纯栓塞治疗原发性肝癌近期疗效的回顾性比较 [J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(5): 855-859.
- [13] Edo M I A, Chutturghoon V K, Wusu-Ansah G K, *et al*. Serum biomarkers AFP, CEA and CA19-9 combined detection for early diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(2): 314-322.
- [14] Zhang H, Yu X, Xu J, *et al*. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An analysis of clinicopathological characteristics after surgery [J]. *Medicine*, 2019, 98(38): e17102.
- [15] 郭宇, 刘晨, 任刚, 等. 血清 CA19-9 水平对胰腺癌高剂量少分次放疗联合化疗的预后预测作用与疗效评价 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38(5): 344-349.
- [16] 曹旻璐, 沈敏娜, 周琰, 等. qRT-PCR 平台和 CellSearch 系统检测肝细胞肝癌患者循环肿瘤细胞性能比较 [J]. 检验医学, 2019, 34(10): 927-931.
- [17] 刘永炜, 吴向民. 血清 AFP, CA199 和 CEA 水平在肝癌诊断和预后中的作用 [J]. 检验医学, 2017, 5(32): 66-69.
- [18] 梁冬雨, 侯彦强, 姜晓丽. HBV 相关肝炎、肝硬化及肝癌患者 DcR3 的表达及其与 Fas 的关系 [J]. 检验医学, 2017, 32(3): 178-181.
- [19] 谷顺通, 李维颜, 卢兰涛, 等. TACE 联合碘油吡柔比星乳剂对原发性肝癌的疗效分析 [J]. 重庆医学, 2018, 47(7): 984-986.

[责任编辑 金玉洁]