

碳酸氢钠联合载药微球表柔比星治疗原发性肝癌的短期疗效和安全性研究

景 晓¹, 乔新梅², 李 楠³, 符会妮⁴

1. 焦作市中医院 药学部, 河南 焦作 454000

2. 焦作市中医院 肿瘤血液科, 河南 焦作 454000

3. 焦作市中医院 外科, 河南 焦作 454000

4. 南阳市第二人民医院 急诊重症监护室, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨碳酸氢钠联合载药微球表柔比星治疗原发性肝癌的短期疗效和安全性。**方法** 选取2014年8月—2017年8月在焦作市中医院诊治的84例原发性肝癌患者作为研究对象, 根据随机数字表法分为对照组和观察组, 每组各42例。对照组患者给予载药微球介入治疗, 将盐酸表柔比星注射液, 50 mg溶于20 mL生理盐水中, 将10 mL表柔比星溶液注入100~300 μm 的Collisphere微球瓶中, 混匀后静置10 min, 用剩余的10 mL表柔比星注射器抽取微球瓶内悬液, 混入非离子型等渗对比剂20 mL, 均匀后抽取微球悬液进行常规介入栓塞治疗, 6周为一个疗程, 共治疗2个疗程。观察组患者在对照组治疗的基础上给予碳酸氢钠辅助治疗, 在介入前1 d与介入后7 d分别经靶动脉灌注50 mL 5%碳酸氢钠注射液和生理盐水30 mL各1次。两组均治疗3个月。记录两组患者的短期疗效、毒副反应发生情况和两组治疗前后的肝功能指标水平。**结果** 治疗后, 观察组的客观缓解率为76.2%, 显著高于对照组的47.6%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)与丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 观察组AST与ALT水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间, 两组患者的毒副反应发生情况组间对比差异无统计学意义。**结论** 碳酸氢钠联合载药微球表柔比星治疗原发性肝癌能提高治疗效果, 且不会增加毒副反应的发生, 也能改善患者的肝功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 碳酸氢钠; 载药微球; 原发性肝癌; 短期疗效; 丙氨酸氨基转移酶; 天冬氨酸氨基转移酶; 毒副反应

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)06-1137-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.030

Short-term efficacy and safety of sodium bicarbonate combined with drug-loaded microspheres epirubicin in treatment of primary hepatocellular carcinoma

JING Xiao¹, QIAO Xinmei², LI Nan³, FU Huini⁴

1. Department of Pharmacy, Jiaozuo Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiaozuo 454000, China

2. Department of Oncology Hematology, Jiaozuo Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiaozuo 454000, China

3. Department of Surgery, Jiaozuo Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiaozuo 454000, China

4. Department of Emergency ICU, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To investigate the short-term efficacy and safety of sodium bicarbonate combined with drug-loaded microspheres epirubicin in treatment of primary hepatocellular carcinoma. **Methods** Patients (84 cases) with primary hepatocellular carcinoma in the Jiaozuo Traditional Chinese Medicine Hospital from August 2014 to August 2017 were divided into control group and observation group, and each group had 42 cases. Patients in the control group were given the treatment of drug-loaded microspheres intervention, Epirubicin Hydrochloride Injection 50 mg was dissolved in 20 mL saline, and injected 10 mL of epirubicin solution into 100 — 300 μm Collisphere microsphere bottle, mixed and stand for 10 min, using the remaining 10 mL epirubicin syringe to extract the suspension in the microsphere bottle, mix 20 mL of non-ionic isotonic contrast agent, and then extract the microsphere suspension for routine interventional embolization treatment. 6 weeks is a course of treatment, a total of 2 courses. Patients in the observation group were treated with sodium bicarbonate on the basis of the control group, 50 mL 5% Sodium Bicarbonate Injection and 30 mL normal saline were infused through the target artery on one day before and seven days after the

收稿日期: 2019-10-09

第一作者: 景 晓(1977—),男,河南滑县人,本科,主管药师,研究方向为临床药学。E-mail: hnjx0531@163.com

intervention, respectively. Both groups were treated for 3 months. The short-term efficacy, toxic and side effects, and the liver function indexes in two groups before and after treatment were recorded. **Results** After treatment, the objective remission rate of the observation group was 76.2%, which was significantly higher than 47.6% of the control group, the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, serum AST and ALT levels in two groups were significantly lower than those before treatment, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P < 0.05$). And the levels of AST and ALT in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). During the treatment, there was no significant difference between the two groups in the occurrence of toxic and side effects. **Conclusion** Sodium bicarbonate combined with drug-loaded microspheres epirubicin can improve the therapeutic effect of primary hepatocellular carcinoma without increasing the incidence of toxic and side effects, and can improve the liver function of patients, which has certain clinical promotion and application value.

Key words: sodium bicarbonate; drug-loaded microspheres; primary hepatocellular carcinoma; short-term efficacy; ALT; AST; toxic side effects

原发性肝癌简称肝癌,为临床上常见的恶性肿瘤,发病率高,死亡率高,复发率也高^[1]。该病在我国的发病率在地理上存在巨大差异,多数肝癌患者由于肝炎病毒感染发展而来^[2]。临床治疗肝癌的方法主要是手术、介入治疗、化疗、靶向治疗、放疗等,不过绝大多数肝癌患者在确诊时失去了根治性切除的机会^[3-4]。正常肝组织的血供1/4来自肝动脉,3/4来自于门静脉。而肝癌患者的肿瘤血供约90%来源于肝动脉,也为介入治疗提供了理论基础^[5]。传统介入治疗是经肿瘤供血肝动脉灌注碘油和抗肿瘤药物制成的乳化剂,然后栓塞责任动脉,提高局部抗肿瘤药物浓度^[6-7]。特别是随着介入器材的不断进步,已经能应用载药微球进行肿瘤供血动脉化疗栓塞,对正常肝组织及全身的毒副作用比较小,可提高肿瘤治疗的效果^[8]。表柔比星为临床常用的主要抗癌化疗药物,其主要是通过抑制DNA阻滞,阻碍肿瘤细胞的DNA复制和转录,达到终止癌细胞在G2期增殖的目的,应用其治疗肝癌可以有效阻止恶性肿瘤细胞增殖、恶化,延长患者的生存时间^[9]。同时载药微球还能刺激机体产生免疫反应,抵抗因肝癌导致的免疫减弱效应^[8]。碳酸氢钠通过改变肿瘤组织、细胞局部酸碱度来抑制肿瘤细胞生长,从而发挥抗癌效应^[10-11],但是在临床上的应用还不多见。本研究具体探讨了碳酸氢钠+载药微球治疗原发性肝癌的短期疗效和安全性,以明确碳酸氢钠的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年8月—2017年8月在焦作市中医院诊治的84例原发性肝癌患者为研究对象,其中男43例,女41例;年龄24~70岁,平均 (51.64 ± 1.33) 岁;体质指数 $21 \sim 25 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.26 \pm 1.56) \text{ kg/m}^2$;

病程0.5~2年,平均 (1.46 ± 0.32) 年;临床分期:II期54例,III期30例;有乙肝病史的69例;肿瘤最大直径 $2 \sim 7 \text{ cm}$,平均 $(4.77 \pm 0.16) \text{ cm}$ 。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:患者均通过病理学、细胞学等检查确诊为原发性肝癌^[12];临床分期为中晚期,失去手术指征,生存期 ≥ 6 个月以上;肝功能Child-Pugh分级为A级或B级;患者既往未进行目标病灶的相关治疗;年龄20~70岁;医院伦理委员会批准此次研究且得到了医院伦理委员会的批准。

排除标准:精神障碍、心肺功能不全、介入药物禁忌症等患者;合并门静脉血栓形成的患者;伴肿瘤全身广泛转移患者;有严重的凝血功能障碍且无法纠正的患者;临床资料缺乏者。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法分为对照组和观察组,每组各42例。对照组男21例,女21例;年龄23~69岁,平均 (51.93 ± 2.37) 岁;体质指数 $21 \sim 25 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.14 \pm 1.82) \text{ kg/m}^2$;病程0.5~2年,平均 (1.41 ± 0.24) 年;临床分期:II期28例,III期14例;有乙肝病史患者34例;肿瘤最大直径 $2 \sim 7 \text{ cm}$,平均 $(4.78 \pm 0.14) \text{ cm}$ 。观察组男22例,女20例;年龄22~68岁,平均 (51.43 ± 1.32) 岁;体质指数 $21 \sim 24 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.33 \pm 2.14) \text{ kg/m}^2$;病程0.5~2年,平均 (1.33 ± 0.21) 年;临床分期:II期26例,III期16例;有乙肝病史患者35例;肿瘤最大直径 $2 \sim 6 \text{ cm}$,平均 $(4.76 \pm 0.32) \text{ cm}$ 。两组患者一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予载药微球介入治疗,将盐酸表柔比星注射液[辉瑞制药(无锡)有限公司,国药准字H20093251,规格10 mg/支,生产批号L83946、151201、110108、1305602],50 mg溶于20 mL生理

盐水中,将10 mL表柔比星溶液注入100~300 μm 的Collisphere微球瓶(恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司)中,混匀后静置10 min,用剩余的10 mL表柔比星注射器抽取微球瓶内悬液,混入非离子型等渗对比剂20 mL,均匀后抽取微球悬液进行常规介入栓塞治疗,6周为一个疗程,共治疗2个疗程。观察组患者在对照组治疗的基础上给予碳酸氢钠辅助治疗,在介入前1 d与介入后7 d分别经靶动脉灌注50 mL 5%碳酸氢钠注射液(扬州中宝制药有限公司,国药准字H32024807,规格10 mL:0.5 g,生产批号20110353、970204、18032001、20161102)和生理盐水30 mL各1次。两组均治疗3个月,治疗期间无病例脱落。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价^[13] 采用修订的实体瘤疗效评价标准判定疗效,包括完全缓解(CR):所有靶病灶动脉期存活肿瘤消失;部分缓解(PR):所有靶病灶动脉期存活肿瘤最大径之和缩小30%以上;疾病进展(PD):所有靶病灶动脉期存活肿瘤最大径之和增加20%以上并长径增加绝对值达5 mm以上,或出现新病灶;疾病稳定(SD):靶病灶既未缩小未达到PR也未增大达到PD。

客观缓解率=(完全缓解+部分缓解)/组内例数

1.4.2 肝功能指标 采集患者治疗前后清晨空腹静脉血5 mL,在3 000 r/min离心5 min,分离出血清,-20℃保存,采用7600型全自动日立生化分析仪进行检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。

1.4.3 毒副反应观察 记录两组患者的毒副反应

发生情况,主要为血液毒性反应、肾功能异常、消化道反应、神经系统反应等。

1.5 统计学方法

选择SPSS 19.00软件对所有数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数数据采用百分比表示,两两对比方法为 t 检验与 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组的客观缓解率为76.2%,显著高于对照组的47.6%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肝功能指标对比

治疗后,两组患者血清AST与ALT水平显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组AST与ALT水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组毒副反应对比

治疗期间,两组患者的毒副反应主要为血液毒性反应、肾功能异常、消化道反应、神经系统反应等,且组间对比差异无统计学意义,见表3。

3 讨论

肝癌是临床上最常见、最严重的恶性肿瘤之一,手术切除是较好的根治性治疗方法,但是多数患者发现时已经失去了手术机会^[14]。肝动脉化疗栓塞术为肝癌的主要介入方法,尤其是对于不能手术切除的中期肝癌患者,介入治疗是一线治疗方法,对于晚期或者术后复发的肝癌患者,介入治疗也能取得很好的效果^[15]。在介入治疗中,高浓度细

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical 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	客观缓解率/%
对照	42	10	10	14	8	47.6
观察	42	22	10	6	4	76.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组肝功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	AST/(U·L ⁻¹)		ALT/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	102.87±13.77	56.02±7.11*	114.09±9.11	67.29±4.11*
观察	42	103.22±12.48	38.98±5.68*#	112.49±10.84	37.88±5.10*#

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 两组毒副反应情况对比

Table 3 Comparison of toxic and side effects between two groups

组别	n/例	血液毒性反应		肝肾功能异常		消化道反应		神经系统反应	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	42	4	9.5	5	11.9	6	14.3	2	4.8
观察	42	4	9.5	4	9.5	8	19.0	2	4.8

胞毒性药物及栓塞材料增强抗肿瘤效应的同时减轻了全身的毒副反应,能提高肿瘤组织的局部化疗药物浓度,能进一步增强抗肿瘤作用^[16]。特别是载药微球能对表柔比星进行负载,更能提高治疗效果^[17]。其中表柔比星是主要抗癌化疗药物,通过阻碍肿瘤细胞的DNA复制和转录,应用其治疗肝癌可以有效阻止恶性肿瘤细胞增殖^[17]。肿瘤细胞的生理活动离不开稳定的细胞内和组织间液的pH值,机体不同组织液和细胞液pH值可以存在较大差异^[18]。人体存在着非常可靠的酸碱调节系统,肾脏通过肾小球排出不可挥发性酸性代谢产物,肾小管可重吸收碳酸氢钠,从而可调节机体酸碱平衡等。特别是碳酸氢钠可改变肿瘤组织细胞内环境酸碱度,从而抑制肿瘤细胞生长和正常功能活动^[10,19]。本研究显示,治疗后,观察组的客观缓解率为76.2%,显著高于对照组的47.6%;两组治疗期间的毒副反应主要为血液毒性反应、肝肾功能异常、消化道反应、神经系统反应等,组间对比差异无统计学意义,表明碳酸氢钠+载药微球治疗肝癌能提高治疗效果,且不会增加毒副反应的发生。

肝动脉化疗栓塞术是通过导管对肿瘤病灶灌注高浓度的细胞毒性抗肿瘤药物,再对肿瘤供血动脉进行栓塞,从而增加肿瘤组织的缺血坏死程度^[20]。随着载药微球开始应用于肝动脉化疗栓塞以后,载药微球经肝动脉化疗栓塞得到了广泛应用。该方法可建立一个可控的局部化疗药物释放系统,不仅可以提高肿瘤治疗的效果,还能持续改善患者的身心状况^[21]。碳酸氢钠可中和氢离子,且不影响胃酸分泌,从而纠正酸中毒;并且其能碱化尿液,使血红蛋白、尿酸、磺胺类药物等不易在尿中形成结晶^[22]。并且碳酸氢钠有抑制肿瘤新生血管的作用,能引起肿瘤坏死或抑制肿瘤生长^[23]。

肝功能指标ALT与AST在临床上可以判断肝细胞的损伤程度,肝细胞损伤后,ALT会首先进入患者血液,随着肝细胞损伤的不断加重,AST也会进入血液,从而导致肝癌患者的ALT与AST都明显的升高^[24]。本研究显示,两组治疗后的血清AST与

ALT水平均显著低于治疗前,观察组也显著低于对照组,表明碳酸氢钠的应用能改善患者的肝功能。

综上所述,碳酸氢钠联合载药微球表柔比星治疗原发性肝癌能提高治疗效果,且不会增加毒副反应的发生,也能改善患者的肝功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 安纪红, 乔杰, 张亚丽, 等. 10种肿瘤标志物对原发性肝癌诊断价值的研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12): 935-937.
- [2] 郭铁志, 韩立新, 罗研, 等. 乙型肝炎病毒感染患者肝癌发病的影响因素研究[J]. 国际病毒学杂志, 2016, 23(1): 26-28.
- [3] 侯帅, 樊琳琳, 戴光荣. 非手术治疗原发性肝癌研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(2): 249-252.
- [4] 张源, 翟博. 大肝癌的微创介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(4): 394-399.
- [5] 贾科峰, 于长路, 孙诚, 等. 不同血供特点肝血管瘤介入治疗的效果及并发症分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2018, 24(3): 145-149.
- [6] 中华医学会放射学分会介入学组协作组. 原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗性栓塞治疗技术规范专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(10): 908-912.
- [7] 邢爱丽, 郑加生. 经肝动脉化疗栓塞术联合局部热消融治疗大肝癌的效果及影响因素[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 98-103.
- [8] Li H, Wu F, Duan M, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization (TACE) vs conventional TACE in treating hepatocellular carcinoma patients with multiple conventional TACE treatments history: A comparison of efficacy and safety [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(21): e15314.
- [9] 于志海, 成科, 王海涛. 奥沙利铂联合表柔比星介入治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14(2): 326-327.
- [10] 张岩, 乔录新, 曾静, 等. 碳酸氢钠诱导肝癌细胞凋亡机制研究[J]. 中国医药导报, 2018, 15(23): 9-12.
- [11] 范平生, 谢钊, 吴志丽, 等. 经靶动脉灌注碳酸氢钠提高部分抗肿瘤药物疗效[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(1): 52-54.

- [12] 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.
- [13] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [14] 周旭林, 满沐苒, 刘清华. 放疗在肝癌治疗中应用的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(14): 2608-2611.
- [15] Nouri Y M, Kim J H, Yoon H K, et al. Update on transarterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for hepatocellular carcinoma [J]. Korean J Radiol, 2019, 20(1): 34-49.
- [16] 常小峰, 郭金和, 滕皋军. 介入治疗联合免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(11): 883-888.
- [17] 池 琦, 张玲玲, 刘 彬, 等. 表柔比星分别联合碘油与 Hepasphere 载药微球对肝癌患者 TACE 的疗效分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(13): 2090-2093.
- [18] 芦 颖, 李庆华, 庞天翔. 肿瘤细胞内 pH 值改变与肿瘤多药耐药的关系 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23(9): 1128-1130.
- [19] 李 骏, 宫希军, 徐 璐, 等. 靶向肿瘤内高乳酸环境经肝动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌的临床观察 [J]. 局解手术学杂志, 2018, 27(12): 888-891.
- [20] Zhang X, Lin X, Qiu H, et al. An investigation of efficacy, safety, and prognostic factors of drug-eluting beads-transarterial chemoembolization operation with CalliSpheres® Microspheres in treating Chinese hepatocellular carcinoma patients [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(8): e22975.
- [21] Zhao C, Ma SPZCY. Comparison of treatment response, survival and safety between drug-eluting bead transarterial chemoembolization with CalliSpheres® microspheres versus conventional transarterial chemoembolization in treating hepatocellular carcinoma [J]. J BUON, 2019, 24(3): 1150-1166.
- [22] 王光亮, 杨 泉, 曲华清, 等. 碳酸氢钠及托拉塞米在预防造影剂肾病方面的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2018, 39(2): 165-169.
- [23] 周春芳, 魏 刚, 吴 军, 等. CIK 细胞联合 NaHCO₃ 抑制人肝癌裸鼠移植瘤生长的研究 [J]. 贵州医药, 2017, 41(3): 227-230.
- [24] 杨建功, 钱健帮, 何小峰, 等. 血清谷氨酰转移酶水平与谷氨酰转移酶/ALT 和 AST/ALT 比值联合分析对原发性肝癌的诊断价值研究 [J]. 中国医药, 2010, 5(4): 328-329.