

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.03.0379

• 短篇论著 •

脾多肽注射液联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌

周福平, 杨喜晶, 王真, 张迁*

第二军医大学东方肝胆外科医院生物治疗科, 上海 200438

[摘要] **目的** 探讨脾多肽注射液联合经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效。**方法** 选取2013年6月至2015年1月在我院接受治疗的中晚期原发性肝癌患者60例,随机分为脾多肽注射液联合TACE和对照组(单纯TACE),每组30例。评价并比较两组患者治疗前生活质量(KPS评分)、免疫功能及治疗结束后1个月的临床疗效(RECIST 1.1标准)、KPS评分、免疫功能,记录并比较两组患者的不良反应发生率和生存率。**结果** 脾多肽组的客观有效率(完全缓解+部分缓解)为63.3%(19/30),对照组为33.3%(10/30),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。脾多肽组患者治疗后KPS改善较对照组明显,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。脾多肽组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值较治疗前提高($P<0.05$),而对照组免疫学指标在治疗前后无明显变化。脾多肽组患者的血液毒性和消化道反应等不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。脾多肽组与对照组的1年生存率分别为53.3%、43.3%,差异无统计学意义($P>0.05$);脾多肽组患者的2年生存率为40.0%,高于对照组的13.3%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 脾多肽注射液联合TACE可提高中晚期原发性肝癌患者的临床疗效,延长患者生存期,提高患者的生活质量,并增加患者的免疫功能。

[关键词] 脾多肽注射液;经导管肝动脉化疗栓塞术;肝肿瘤;治疗结果

[中图分类号] R 735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2017)03-0379-04

Lienal polypeptide injection combined with transcatheter arterial chemoembolization for advanced primary liver cancer

ZHOU Fu-ping, YANG Xi-jing, WANG Zhen, ZHANG Qian*

Department of Biotherapy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy of lienal polypeptide injection combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for treatment of patients with advanced primary liver cancer. **Methods** A total of 60 patients with advanced primary liver cancer were enrolled from Jun. 2013 to Jan. 2015 in Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, and were divided randomly into treatment group (lienal polypeptide injection combined with TACE, $n=30$) and control group (TACE, $n=30$). We observed the quality of life (KPS score) and immunity index of the patients in two groups before treatment and observed the clinical efficacy (RECIST 1.1 criteria), KPS score and immunity index after treatment for one month, then and recorded and compared the adverse effects and survival rates in two groups. **Results** The objective effective rate (complete remission and partial remission) was 63.3% (19/30) in treatment group and was 33.3% (10/30) in control group, with significant difference between the two groups ($P<0.05$). The KPS score of treatment group was better than that of control group ($P<0.05$). In treatment group, the $CD3^+$ and $CD4^+$ lymphocytes and the ratio of $CD4^+$ to $CD8^+$ lymphocytes were significantly increased after the treatment ($P<0.05$), and they had no significant change in control group before and after treatment. The incidences of adverse reactions, such as hematological toxicity and gastrointestinal reactions in treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in one-year survival rate between treatment group (53.3%) and control group (43.3%, $P>0.05$), while the two-year survival rate of treatment group was significantly higher than that in the control group (40.0% vs 13.3%, $P<0.05$). **Conclusion** Lienal polypeptide injection combined with TACE can improve the clinical efficacy and survival rate of the patients with advanced primary liver cancer.

[收稿日期] 2016-08-18 **[接受日期]** 2016-12-15

[作者简介] 周福平, 博士, 主治医师. E-mail: zhou_fp@sina.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81887482, E-mail: zhqiank@yeah.net

[Key words] lienal polypeptide injection; transcatheter arterial chemoembolization; liver neoplasms; treatment outcome

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(3): 379-382]

原发性肝癌(简称肝癌)是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一。外科手术切除治疗是肝癌根治性治疗的主要手段,但大部分患者就诊时往往已处于中晚期,因而手术切除率非常低^[1]。经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)目前公认为中晚期肝癌患者的首选治疗方法^[2]。但是 TACE 并不能使肿瘤完全坏死,而且在肝癌发生和发展过程中,机体免疫功能受到干扰和抑制,识别、清除肿瘤细胞的能力下降,因此提高 TACE 术后患者的免疫功能对于中晚期肝癌患者的预后有着重要作用^[3-4]。脾多肽是一种由健康小牛脾脏提取物制成的活性肽类,可以提高患者的免疫力,改善患者的症状。目前有关脾多肽联合 TACE 治疗肝癌的研究报道很少,赵玉山等^[5]报道了脾多肽注射液联合 TACE 治疗肝癌的短期疗效及其对免疫功能的影响,但未涉及其能否改善患者的远期生存。本研究对脾多肽注射液联合 TACE 治疗中晚期肝癌的疗效进行了探讨,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 6 月至 2015 年 1 月在我院接受治疗的肝癌患者 60 例。入选标准:(1)肝癌的诊断符合中国抗癌协会肝癌专业委员会修订的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》^[6];(2)肿瘤分期按巴塞罗那肝癌临床分期(Baselona clinic liver cancer, BCLC)为 B 期,所有患者均无手术切除及肝移植指征;(3)肝功能分期按 Child-Pugh 分级标准为 A 级;(4)治疗期间,除使用抗病毒、保肝药物外,未使用其他抗肿瘤、提高免疫力的药物。排除标准:(1)存在严重的心脏、肝脏、肾脏、肺功能异常等症状;(2)存在肝脏外器官转移;(3)既往接受过放疗、化疗或局部微创治疗。按随机数表法将 60 例患者分为脾多肽组 30 例和对照组 30 例。脾多肽组男性 16 例,女性 14 例;年龄 31~65 岁,平均(41.60±8.76)岁。对照组男性 17 例,女 13 例;年龄 34~68 岁,平均(43.13±8.84)

岁。两组病例在年龄、性别、肿瘤分期、肝功能分期等方面差异无统计学意义,具有可比性。本研究经第二军医大学东方肝胆外科医院医学伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 脾多肽组和对照组患者均行 TACE 治疗,按 Seldinger 法,在右股动脉腹股沟韧带处经皮穿刺插管,在 X 线电视监视下将导管送入腹腔干动脉造影,明确腹腔动脉各分支的解剖位置,再行超选择插管技术,将导管送入肝癌肿块所在肝叶,经导管注入化疗药物(吡柔比星、羟基喜树碱),然后注入 5~20 mL 超液化碘油和明胶海绵等栓塞剂,堵塞肿瘤供血动脉使肿瘤缺血坏死。术后进行常规保肝、补液等治疗。每 4 周重复治疗 1 次,一般 2 次。脾多肽组在 TACE 手术当日就开始给予脾多肽注射液 6 mL(吉林丰生制药有限公司,2 mL/支,批号:H22026497;溶入 250 mL 0.9%生理盐水中)静脉滴注,每日 1 次,连用 14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 生活质量 在治疗前 1 d 及第 2 次 TACE 治疗结束后 1 个月,分别对患者的临床症状进行问卷调查,根据 Karnofsky 功能状态(KPS)评分标准来评价患者的生活质量。

1.3.2 免疫功能 分别在治疗前以及治疗结束后 1 个月采血,用流式细胞术检测各组外周血 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,计算 CD4⁺/CD8⁺的水平。

1.3.3 近期疗效 参照 RECIST 1.1 标准,依靠影像学在治疗结束后 1 个月时评估临床疗效。完全缓解(CR):所有靶病灶消失,全部病理淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径减少至<10 mm;部分缓解(PR):靶病灶直径之和比基线水平减少至少 30%;疾病进展(PD):直径之和相对增加至少 20%,除此之外满足直径之和的绝对值增加至少 5 mm(出现 1 个或多个新病灶也视为疾病进展);疾病稳定(SD):靶病灶减小的程度没达到 PR 水平,增加的程度也没达到 PD 水平,介于两者之间。客观有效率为 CR 和 PR 患者所占比率之和。

1.3.4 不良反应 不良反应参照美国国立癌症研

究所标准,比较两组患者术后恶心、呕吐、发热以及出现Ⅱ度骨髓抑制等不良反应的发生率。

1.3.5 生存率 所有患者进行随访,随访时间至2015年6月。计算两组的1年生存率和2年生存率。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 生活质量和近期疗效评价 治疗前及治疗后分别对患者的临床症状进行问卷调查,结果显示脾多肽组KPS评分与对照组相比提高,两组差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。采用RECIST 1.1标准进行近期疗效评价,结果显示脾多肽组的客观有效率为63.3%,对照组为33.3%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 两组患者治疗后的KPS评分和近期疗效比较

N=30

组别	KPS评分 ^a				近期疗效				
	上升 n	稳定 n	下降 n	提高率(%)	CR n	PR n	SD n	PD n	客观有效率(%)
脾多肽组	23	4	3	76.7*	0	19	7	4	63.3*
对照组	13	8	9	43.3	0	10	9	11	33.3

^a: KPS评分增加 >10 分为上升,减少 >10 分为下降,在10分内为稳定。KPS: Karnofsky功能状态; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展。* $P < 0.05$ 与对照组比较

2.2 免疫学指标变化 两组患者治疗前后免疫学指标的变化见表2。脾多肽组患者治疗后T细胞亚群中的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值较治疗前均

升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组治疗前后差异无统计学意义。

表2 两组患者免疫学指标的比较

$n=30, \bar{x} \pm s$

组别	治疗前				治疗后			
	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD8^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD8^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$
脾多肽组	57.90 \pm 2.60	34.80 \pm 2.62	26.70 \pm 3.40	1.32 \pm 0.21	64.70 \pm 3.06*	39.30 \pm 3.23*	24.50 \pm 4.00*	1.64 \pm 0.32*
对照组	59.00 \pm 3.27	34.50 \pm 2.27	26.00 \pm 3.94	1.35 \pm 0.16	60.80 \pm 5.14	34.00 \pm 2.00	26.60 \pm 3.47	1.30 \pm 0.17

* $P < 0.05$ 与治疗前比较

2.3 不良反应发生率和生存率 脾多肽组患者的恶心、呕吐等消化道症状以及Ⅱ度以上骨髓抑制发生率均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者发热、肝功能损害的发生率差异无统计学

意义。脾多肽组患者的1年生存率为53.3%,对照组为43.3%,两组差异无统计学意义;脾多肽组患者的2年生存率为40.0%,对照组为13.3%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者的不良反应发生率和生存率

N=30, n (%)

组别	不良反应发生率				生存率	
	发热	恶心、呕吐	Ⅱ度以上骨髓抑制	肝功能损害	1年	2年
脾多肽组	21(70.0)	8(26.7)*	5(16.7)*	19(63.3)	16(53.3)	12(40.0)*
对照组	23(76.6)	18(60.0)	12(40.0)	18(60.0)	13(43.3)	4(13.3)

* $P < 0.05$ 与对照组比较

3 讨论

肝癌具有恶性程度高、病死率较高、手术切除率低的特点,由于其发病比较隐匿,大部分患者就诊时已处于中晚期,失去了手术根治的机会,TACE是这部分无法手术切除的肝癌患者及一些术后复发的中晚期肝癌患者的常用治疗方法^[7]。肝癌组织的血液供应几乎全部来自肝动脉,仅肿瘤周边部分接受门静脉的血液供应,经 TACE 阻断肝动脉血流后,肝癌组织血液灌注量减少约 90%~95%,从而阻断肿瘤的生长,达到很好的治疗效果。但 TACE 治疗后肿瘤并不能完全坏死,在患者免疫功能低下的情况下易导致复发,因此,在 TACE 治疗的同时提高患者的免疫功能,是肝癌综合治疗的重要思路之一^[3-5]。

脾多肽注射液是提取自健康小牛脾脏的免疫调节剂,含有多肽、氨基酸等物质,具有激活和增强机体非特异性免疫功能的作用,能够促进 T 淋巴细胞成熟并可使未致敏淋巴细胞激活成为致敏淋巴细胞,还可增强细胞表面抗原的表达、促进 NK 细胞的细胞毒活性、调节淋巴细胞和巨噬细胞功能,从而提高机体的免疫功能^[8-9]。

本研究结果显示,中晚期肝癌患者经 TACE 治疗后,全身功能状态得到改善,经过治疗后对照组有 13 例患者的 KPS 评分上升,而脾多肽联合 TACE 组 KPS 评分上升者达到 23 例,可见脾多肽能改善 TACE 术后患者的生活质量。本研究中,脾多肽组 CR+PR 的患者共 19 例,总效率为 63.3%,而对照组总效率为 33.3%,表明脾多肽联合 TACE 治疗中晚期肝癌的近期疗效优于单纯 TACE。同时本研究表明,对照组患者术后的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 略下降,而加用脾多肽后,患者的 CD3⁺、CD4⁺ 水平特别是 CD4⁺/CD8⁺ 的比值升高,与术前相比差异有统计学意义,证实了脾多肽可改善肝癌患者的免疫功能。同时脾多肽组还能明显改善 TACE 术后出现的恶心、呕吐的症状,降低 II 度以上的骨髓抑制的发生率。随访发现,脾多肽组患者的 2 年生存率为

40.0%,高于对照组(13.3%),说明脾多肽联合 TACE 治疗也能延长患者的远期生存时间。

综上所述,本研究采用脾多肽联合 TACE 治疗中晚期肝癌取得了较为满意的近期疗效和中远期疗效。TACE 能控制肿瘤的生长,而脾多肽能提高机体的免疫力,两者联合治疗对患者生活质量的改善和生存率的提高有重要意义。

[参考文献]

- [1] FORNER A, LLOVET J M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2012, 379: 1245-1255.
- [2] SALHAB M, CANELO R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. J Cancer Res Ther, 2011, 7: 463-475.
- [3] WIEDER T, BRAUMÜLLER H, BRENNER E, ZENDER L, RÖCKEN M. Changing T-cell enigma: cancer killing or cancer control?[J]. Cell Cycle, 2013, 12: 3146-3153.
- [4] 刘晓芬,宋波,纪雪红.介入治疗对原发性肝癌患者 T 细胞亚群比例的影响[J].放射免疫学杂志,2010,23: 599-600.
- [5] 赵玉山,温树伟,畅俊平,张晓前,党之俊.脾多肽注射液联合 TACE 治疗原发性肝癌及其对免疫功能的影响[J].世界华人消化杂志,2016,24:2384-2389.
- [6] 杨秉辉,夏景林.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].中华肝脏病杂志,2001,9:324.
- [7] PENG B G, HE Q, LI J P, ZHOU F. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. Am J Surg, 2009, 198: 313-318.
- [8] 宋伟安,查鹏,李学昌,刘军强,文锋,李军,等.脾多肽注射液在非小细胞肺癌术后辅助化疗中的临床应用观察[J].北京医学,2015,37:188-190.
- [9] 孙燕,王冬梅.小牛脾提取物注射液对免疫功能低下小鼠的免疫调节作用[J].中国生化药物杂志,2014,34: 58-60.

[本文编辑] 孙 岩