

【临床研究】

顺铂热灌注化疗联合肝动脉灌注化疗栓塞术治疗 肝细胞癌患者的效果

柳 彬¹, 李智颖²

(1. 佳木斯市肿瘤结核医院肿瘤科, 黑龙江 佳木斯 154002; 2. 佳木斯大学宏大医院肿瘤科, 黑龙江 佳木斯 154002)

【摘要】目的: 观察顺铂热灌注化疗联合肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)治疗肝细胞癌(HCC)患者的效果。方法: 选取2017年12月至2019年12月佳木斯中医医院收治的80例原发性中晚期HCC患者进行前瞻性研究, 按照随机数字表法将其分为观察组和对照组各40例。对照组行TACE治疗, 观察组在对照组基础上联合顺铂热灌注化疗治疗, 比较两组肿瘤控制率、治疗前后炎症因子[白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平、血清学指标[甲胎蛋白(AFP)、白蛋白(Alb)、 γ -干扰素(IFN- γ)]水平、治疗期间不良反应和并发症发生率。结果: 观察组肿瘤控制率为92.50% (37/40), 高于对照组的75.00% (30/40), 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 两组IL-2、IL-4、TNF- α 、IFN- γ 、AFP水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 两组IL-10水平均高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 两组Alb水平均高于治疗前, 但组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 两组治疗期间不良反应和并发症发生率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: 顺铂热灌注化疗联合TACE治疗HCC患者可提高肿瘤控制率, 改善炎症因子和血清学指标水平, 效果优于单纯TACE治疗。

【关键词】 顺铂热灌注化疗; 肝动脉灌注化疗栓塞; 肝细胞癌; 肿瘤控制率; 炎症因子; 不良反应

doi: 10.3969/j.issn.1672-0369.2023.03.008

中图分类号: R735.7 文献标识码: B 文章编号: 1672-0369(2023)03-0024-04

Effects of Cisplatin hyperthermic perfusion chemotherapy combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization in treatment of patients with hepatocellular carcinoma

LIU Bin¹, LI Zhiying²

(1. Oncology Department of Jiamusi Tumor and Tuberculosis Hospital, Jiamusi 154002 Heilongjiang, China;

2. Department of Oncology of Hongda Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002 Heilongjiang, China)

【Abstract】Objective: To observe effects of Cisplatin hyperthermic perfusion chemotherapy combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) in treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Methods: A prospective study was conducted on 80 patients with primary advanced HCC admitted to Jiamusi Hospital of Traditional Chinese Medicine from December 2017 to December 2019. They were divided into observation group and control group according to the random number table method, 40 cases in each group. The control group was treated with TACE, while the observation group was treated with Cisplatin hyperthermic perfusion chemotherapy on the basis of that of the control group. The tumor control rate, the levels of inflammatory factors [interleukin (IL)-2, IL-4, IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α)], the serological index levels [alpha-fetoprotein (AFP), albumin (Alb), γ -interferon (IFN- γ)] before and after treatment, and the incidence of adverse reactions and complications during the treatment were compared between the two groups. Results: The tumor control rate of the observation group was 92.50% (37/40), which was higher than 75.00% (30/40) of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After the treatment, the levels of IL-2, IL-4, TNF- α , IFN- γ and AFP in the two groups were lower than those before the treatment, and those in the observation group were lower than those in the control group; the levels of IL-10 in the two groups were higher than those before treatment, and that in the observation group was higher than that in the control group; and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After the treatment, the levels of Alb in the two groups were higher than those before the treatment, but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). There were no significant differences in the incidence of adverse reactions and complications between the two groups ($P>0.05$). Conclusions: Cisplatin hyperthermic perfusion chemotherapy combined with TACE can improve the tumor control rate, improve the levels of inflammatory factors and the levels of serological indexes in the patients with HCC. Moreover, it is superior to single TACE treatment.

【Keywords】 Cisplatin hyperthermic perfusion chemotherapy; Transcatheter hepatic arterial chemoembolization; Hepatocellular carcinoma; Tumor control rate; Inflammatory factor; Adverse reaction

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 常用

的治疗方法包括药物、手术、放射治疗等^[1-2]。根据巴塞罗那临床肝癌分期 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC), 肝动脉灌注化疗栓塞术 (transarterial chemoembolization, TACE) 是治疗中期 HCC 患者

收稿日期: 2022-05-10

作者简介: 柳彬 (1984.01-), 女, 汉族, 黑龙江佳木斯人, 本科, 主治医师, 研究方向为肿瘤放疗。

的标准方法^[3-4]，其无需切除，对患者的创伤较小。但肝脏是供血器官，在 TACE 治疗后仍有大量新生血管生成，导致单一疗效不佳。顺铂热灌注化疗能有效提高治疗效果，靶向杀灭肿瘤细胞^[5]。本文观察顺铂热灌注化疗联合 TACE 治疗 HCC 患者的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 12 月至 2019 年 12 月佳木斯中医医院收治的 80 例原发性中晚期 HCC 患者进行前瞻性研究。纳入标准：经病理组织活检、CT、磁共振成像（MRI）等检查确诊，符合 HCC 的诊断标准^[6]；肿瘤数量 ≥ 1 个，且直径 >1 mm 且 <5 cm；既往未接受过相关治疗；BCLC 为 B 或 C 期。排除标准：合并其他类型肿瘤；肿瘤已侵入门静脉、肝静脉和（或）胆管；肿瘤具有肝外动脉供应；非典型 HCC。患者及家属了解本研究内容并自愿签署知情同意书，且研究经佳木斯中医医院医学伦理委员会审批通过（审批文号：20170003）。按照随机数字表法将其分为观察组和对照组各 40 例。观察组男 27 例，女 13 例；年龄 40~65 岁，平均 (51.59 ± 3.26) 岁；病程 1~3 年，平均 (2.45 ± 0.31) 年；肿瘤数量 1~4 个，平均 (3.49 ± 0.26) 个；肿瘤直径 2.0~4.8 cm，平均 (3.64 ± 0.59) cm；BCLC：B 期 19 例，C 期 21 例。对照组男 27 例，女 13 例；年龄 42~65 岁，平均 (51.11 ± 3.24) 岁；病程 1~3 年，平均 (2.41 ± 0.32) 年；肿瘤数量 1~4 个，平均 (3.44 ± 0.26) 个；肿瘤直径 2.2~4.8 cm，平均 (3.47 ± 0.32) cm；BCLC：B 期 17 例，C 期 23 例。两组一般资料比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），有可比性。

1.2 方法 治疗前采用医用血管造影 X 射线机（Siemens Healthcare GmbH，国械注进 20163304718，型号：Artis zee III ceiling，）对肝动脉进行选择造影，确定肝肿瘤位置、大小、数目及周围供血动脉情况。

对照组采用 TACE 治疗。患者取仰卧位，常规消毒铺巾，采用 2% 盐酸利多卡因注射液（山西晋新双鹤药业有限责任公司，国药准字 H11022295，5 mL : 0.1 g）局部麻醉后，以 Seldinger 技术穿刺插管至肝总动脉，微管超选至更小的肿瘤供血动脉分支。行血管造影检查，了解肿瘤的基本情况、血

供丰度。将微导管置入肿瘤的靶血管，将化疗药物与碘化油注射液（烟台鲁银药业有限公司，国药准字 H37022398，10 mL）混合后注入靶血管，对病灶进行栓塞，完成后予以股动脉加压包扎。

观察组在对照组基础上联合顺铂热灌注化疗治疗。灌注前保证患者排空膀胱，将 25 mg 注射用顺铂（齐鲁制药有限公司，国药准字 H20023460，10 mL）与 100 mL 5% 葡萄糖注射液混合后进行腹腔灌注，肿瘤射频热疗机的温度设定为 44 ℃，持续时间为 45~90 min，1 次 / 周，持续灌注 2 个月。

1.3 观察指标 （1）比较两组肿瘤控制率。治疗 2 个月后，参照 WHO 实体瘤疗效评价标准评估患者肿瘤控制情况^[7]。完全缓解（CR）：肝癌病灶已消除，并维持 4 周以上；部分缓解（PR）：病灶最大直径之和减少 30% 以上，并维持 4 周以上；疾病稳定（SD）：介于 PR 与 PD 之间；疾病进展（PD）：病灶最大直径之和增加 20% 以上或出现新病灶。控制率 = $(CR+PR+SD)$ 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。（2）比较两组治疗前后炎症因子水平。采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测白细胞介素（interleukin, IL）-2、IL-4、IL-10 和肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ），试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司，严格按说明书进行操作。（3）比较两组治疗前后血清学指标水平。于治疗前、治疗 2 个月后采用 ELISA 测定甲胎蛋白（alphafetoprotein, AFP）、白蛋白（albumin, Alb）、 γ -干扰素（IFN- γ ）水平。（4）比较两组治疗期间不良反应和并发症发生率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 t 检验，计数资料以率（%）表示，采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肿瘤控制率比较 观察组肿瘤控制率为 92.50%（37/40），高于对照组的 75.00%（30/40），差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 1。

2.2 两组治疗前后炎症因子水平比较 治疗前，两组 IL-2、IL-4、IL-10 和 TNF- α 水平比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗后，两组 IL-2、IL-4 和 TNF- α 水平均低于治疗前，且观察组低于对照组，两组 IL-10 水平均高于治疗前，且观察

表1 两组肿瘤控制率比较[n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	控制率
对照组 (n=40)	6 (15.00)	14 (35.00)	10 (25.00)	10 (25.00)	30 (75.00)
观察组 (n=40)	14 (35.00)	12 (30.00)	11 (27.50)	3 (7.50)	37 (92.50)
χ^2 值					4.501
P 值					0.034

组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后血清学指标水平比较 治疗前, 两组 IFN- γ 、AFP 和 Alb 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组 IFN- γ 、AFP 水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 两组 Alb 水平均高于治疗前, 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表3。

2.4 两组不良反应和并发症发生率比较 对照组不良反应发生率为 27.50%, 并发症发生率为

27.50%; 观察组不良反应发生率为 15.00%, 并发症发生率为 12.50%, 两组治疗期间不良反应和并发症发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表4、表5。

3 讨论

HCC 占原发性肝癌的 90% 以上, 具有高度异质性, 不同分子亚型肝癌的治疗方法不尽相同, 且患者确诊时多为中晚期, 常规治疗效果有限^[8-9]。

本研究结果显示, 治疗后, 观察组肿瘤控制率高于对照组。分析原因为顺铂热灌注化疗在 43 ℃ 高温环境下, 热效应会引起瘤体缺氧, 从而阻滞肿

表2 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	TNF- α (μ g/L)
治疗前	对照组 (n=40)	10.57 $\pm$ 0.54	1.37 $\pm$ 0.43	0.98 $\pm$ 0.21	6.83 $\pm$ 0.66
	观察组 (n=40)	10.66 $\pm$ 0.59	1.44 $\pm$ 0.18	0.92 $\pm$ 0.23	6.77 $\pm$ 0.57
	t 值	0.712	0.942	1.218	0.435
	P 值	0.239	0.175	0.113	0.332
治疗后	对照组 (n=40)	7.98 $\pm$ 1.49*	1.22 $\pm$ 0.29*	1.68 $\pm$ 0.32*	5.67 $\pm$ 0.34*
	观察组 (n=40)	6.97 $\pm$ 1.98*	1.08 $\pm$ 0.37*	1.97 $\pm$ 0.39*	4.28 $\pm$ 0.34*
	t 值	2.578	4.077	3.636	18.283
	P 值	0.006	0.000	0.00	0.032

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$

表3 两组治疗前后血清学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	IFN- γ (μ g/L)	AFP (μ g/L)	Alb (g/L)
治疗前	对照组 (n=40)	4.92 $\pm$ 0.32	1770.23 $\pm$ 99.30	35.68 $\pm$ 0.43
	观察组 (n=40)	4.98 $\pm$ 0.34	1767.46 $\pm$ 96.86	35.65 $\pm$ 0.47
	t 值	0.813	0.126	0.298
	P 值	0.209	0.450	0.383
治疗后	对照组 (n=40)	4.23 $\pm$ 0.16*	875.28 $\pm$ 45.43*	39.98 $\pm$ 0.48*
	观察组 (n=40)	3.15 $\pm$ 0.12*	766.21 $\pm$ 46.07*	40.07 $\pm$ 0.49*
	t 值	34.153	10.622	0.830
	P 值	0.022	0.000	0.250

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$

表4 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	腹痛	发热	恶心/呕吐	肝功能障碍	发生率
对照组 (n=40)	1 (2.50)	3 (7.50)	1 (2.50)	6 (15.00)	11 (27.50)
观察组 (n=40)	0	1 (2.50)	1 (2.50)	4 (10.00)	6 (15.00)
χ^2 值					1.867
P 值					0.172

表 5 两组并发症发生率比较 [n (%)]

组别	胆囊炎	胸腔积液	血管迷走神经综合征	一过性肾衰竭	造影剂过敏	发生率
对照组 (n=40)	1 (2.50)	3 (7.50)	1 (2.50)	4 (10.00)	2 (5.00)	11 (27.50)
观察组 (n=40)	0	1 (2.50)	1 (2.50)	3 (7.50)	0	5 (12.50)
χ^2 值						2.813
P 值						0.094

瘤细胞有丝分裂,促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤生长,且不影响正常细胞;同时顺铂可干扰肿瘤细胞 DNA 复制,抑制肿瘤细胞增殖,从而发挥抗肿瘤作用;二者联合,可显著增强抗肿瘤效果,有效控制疾病进展^[10-11]。HCC 患者活化的 Th 细胞可分泌大量 IL-2、IL-4,加重炎症反应,参与肿瘤的发生发展^[12]。IL-10 属于抗炎因子,能够调节细胞的生长和分化;HCC 患者 IL-10 水平明显降低,IFN- γ 、TNF- α 水平均升高^[13]。本研究结果同时显示,治疗后,观察组 IL-2、IL-4、TNF- α 和 IFN- γ 水平均低于对照组,IL-10 水平高于对照组。分析原因为顺铂热灌注化疗通过热效应可扩张局部血管,促进血液循环,利于抗肿瘤药物的吸收,同时可增强白细胞的吞噬作用,促进炎性渗出物的吸收^[14]。既往研究证实,AFP 对肝癌诊断具有重要的临床意义,其在肝癌患者中异常表达^[15]。本研究结果还显示,观察组治疗后 AFP 水平低于对照组;两组 Alb 水平均高于治疗前,但组间比较,差异无统计学意义。分析原因为顺铂热灌注化疗可增加血管通透性,使药物更易进入癌细胞,增强抗肿瘤效果,同时不影响 Alb 水平。本研究结果又显示,两组治疗期间不良反应和并发症发生率比较,差异均无统计学意义。提示联合顺铂热灌注化疗治疗未增加安全风险。因本研究纳入的样本量较少,且未观察远期疗效,其结果有待后续扩大样本量、延长观察时间开展深入研究予以印证。

综上所述,顺铂热灌注化疗联合 TACE 治疗 HCC 患者可提高肿瘤控制率,降低炎性因子水平,改善血清学指标水平,效果优于单纯 TACE 治疗。

参考文献

- [1] 许秀华. 肝细胞癌的病因及发病机制研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19 (5): 832-834.
- [2] 王玉珏, 孙桂荣, 彭冲, 等. 经导管肝动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌疗效及复发预测 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26 (2): 163-168.

- [3] Young S, Craig P, Golzarian J. Current trends in the treatment of hepatocellular carcinoma with transarterial embolization: a cross-sectional survey of techniques[J]. Eur Radiol, 2019, 29 (6): 3287-3295.
- [4] Müller L, Stoeck F, Mähringer-Kunz A, et al. Current strategies to identify patients that will benefit from TACE treatment and future directions a practical Step-by-Step guide[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021 (8): 403-419.
- [5] 杜锋, 杨炜炜, 刘尧. 顺铂热化疗灌注联合 TACE 对肝癌患者疗效及肿瘤细胞因子水平的影响 [J]. 贵州医药, 2021, 45 (1): 27-28.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南 (2015 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23 (5): 321-327.
- [7] 梁俊国, 靳智勇, 黄少君, 等. ERCC1、RRM1 和 BRCA1 的表达与晚期肺鳞癌病人 GP 方案治疗临床意义研究 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42 (4): 412-415.
- [8] Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359 (9319): 1734-1739.
- [9] 徐新宝, 殷杰, 吉浩明, 等. S-TACE 联合阿帕替尼对中晚期原发性肝癌患者肿瘤血管因子、肝功能和预后的影响 [J]. 肝脏, 2020, 25 (9): 933-936.
- [10] 张自森, 薛长年, 张剑, 等. 腹腔热灌注顺铂联合卡培他滨治疗晚期胃癌腹腔积液 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28 (20): 3447-3449.
- [11] 姬忠贺, 张彦斌, 安松林, 等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗同时性肝细胞癌腹膜转移 1 例 [J]. 肝癌电子杂志, 2017, 4 (3): 32-35.
- [12] 何松青, 陈孝平. 肝细胞肝癌病人血清 IL-12、IL-2、sIL-2R 水平的相关性 [J]. 中华普通外科杂志, 2002, 17 (4): 211-213.
- [13] 朱艳, 夏芹芹, 罗俊, 等. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体与 TNF- α 因子联合检测在原发性肝癌诊断中的应用价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19 (4): 383-386.
- [14] 吴紫红, 宋恩峰, 刘莉, 等. 顺铂循环热灌注化疗治疗原发性肝癌恶性腹腔积液 43 例 [J]. 医药导报, 2021, 40 (4): 486-490.
- [15] 王世, 叶冠雄, 许晓雅, 等. 肝动脉化疗栓塞术联合深部热疗治疗晚期原发性肝癌的效果分析 [J]. 中国现代医生, 2018, 56 (21): 48-50.

编辑: 王梦元