胸腺肽联合肝动脉灌注化疗栓塞治疗原发性中晚期肝癌的疗效观察

付云南¹ 刘斌¹ 朱理辉²

(1 中国人民解放军 95291 部队医院 湖南衡阳 421001; 2 南华大学附属第二医院 湖南衡阳 421001)

摘要:目的:探讨胸腺肽联合肝动脉灌注化疗栓塞(TACE)治疗原发性中晚期肝癌的疗效。方法:50 例中晚期原发性肝癌患者随机分成单纯 TACE 组和 TACE+胸腺肽组,每组 25 例,2 组均行肝动脉灌注化疗栓塞术,其中 1 组术后联合胸腺肽治疗 1 个月后,观察患者肿瘤大小、血 AFP、肝功能和血常规变化。结果:TACE 联合胸腺肽治疗后肿瘤体积缩小率>30%者可达 56%,较单纯 TACE 组明显,且 AFP 下降更明显,而肝功能损害和血细胞减少较单纯 TACE 组轻。结论:胸腺肽联合 TACE 治疗能明显减轻原发性中晚期肝癌患者 TACE 术后肝功能损害和骨髓抑制,且肿瘤体积缩小更明显。

关键词:胸腺肽;肝肿瘤;中晚期;肝动脉内化疗药物灌注;化疗栓塞;疗效观察

中图分类号:R 753.7

文献标识码:B

文献编号:1671-4040(2006)01-0013-02

原发性肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一,起病隐匿,确诊时大多数已属中晚期,任何单一的治疗方法都有其局限性。经肝动脉灌注化疗栓塞是治疗中、晚期原发性肝癌患者

的首选治疗方法,选用细导管肝动脉插管,施行肝动脉内化疗药物灌注(TAD)和肝动脉栓塞(TAE),在临床上取得较好的效果。为减少 TACE 术后化疗药物毒副反应和减少转移、

表 2 2 组治疗前后血液流变学及血脂比较 ($\bar{X} \pm S$)

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
全血黏度 /mPa·s ⁻¹				
低切	11.5± 3.5	8.1± 2.8 ^{△*}	9.9± 2.4	9.5± 0.5
中切	6.4± 1.5	5.5± 0.6 ^{△*}	6.2± 0.4	6.0± 0.9
高切	5.9± 1.8	4.7± 1.2 ^{△*}	5.8± 1.3	5.4± 1.1
血浆黏度 /mPa·s ⁻¹	2.8± 0.8	1.5± 0.8 ^{△*}	1.9± 0.5	1.9± 0.4
红细胞压积	0.58± 0.05	0.46± 0.05 ^{△*}	0.49± 0.05	0.48± 0.02
全血还原黏度 /mPa·s ⁻¹				
低切	23.9± 2.5	22.5± 1.5 ^{△*}	24.4± 2.3	23.2± 1.2
中切	12.4± 3.0	10.6± 1.7 ^{△*}	12.7± 4.9	11.4± 1.0
高切	9.4± 2.5	7.9± 1.3 ^{△*}	9.4± 0.3	8.9± 1.3
红细胞聚集指数	2.7± 1.0	2.0± 1.4 ^{△*}	2.7± 1.9	2.6± 0.7
血小板聚集指数	53.9± 2.3	51.8± 3.9 ^{△*}	55.7± 1.4	53.5± 1.8
胆固醇 /mmol·L ⁻¹	6.3± 2.1	5.3± 0.9 ^{△*}	6.2± 0.9	5.9± 1.0
甘油三酯 /mmol·L ⁻¹	1.9± 1.6	1.2± 0.3 ^{△*}	1.9± 0.8	1.8± 2.5

注:与治疗前比较,*P<0.05,△P<0.01;与对照组比较,☆P<0.05,★P<0.01。

阻止病情向心肌梗死方向发展^[1]。肝素主要是通过激活抗凝血酶Ⅲ发挥抗凝作用,同时还具有活化和释放血浆脂蛋白酯酶的作用。能使血管内皮上的酯酶释放,阻止肝脏及其他组织摄取释放的酯酶,使血浆脂蛋白酶活性增强;可降解极低密度脂蛋白和乳糜微粒中的甘油三酯,同时使载体蛋白和游离胆固醇转变成高密度脂蛋白^[2]。但肝素钠由于血浆蛋白的结合和血小板激活的中和作用,其结果难以预测,停用肝素后临床症状有反跳。而低分子肝素钙可预测治疗效果,其抗 Xa 作用和抗凝血酶作用比值高于肝素钠,对激活的血小板可以耐受,不需实验室监测^[3,4]。目前,各种低分子量肝素是非常有吸引力的普通肝素替代治疗药物,已广泛用于 UAP 患者治疗。中药灯盏花,又名灯盏细辛,为菊科植物短葶飞蓬的干燥全草。灯盏花素是从中提取的黄酮类有效成分,其中主要为灯盏花乙素,还有少量灯盏花甲素、挥发油、氨基酸等。灯盏花素治疗心绞痛的作用机制是:减慢心率,调解心肌收缩力,扩张冠脉血管,降低心脏前后负荷,从而减少心肌耗氧量,以及相对延长舒张期,活血通络,降低血脂,改善血液高

凝状态、微循环,增强心肌供血供氧^[5-7]。低分子肝素钙与灯盏花素注射液合用治疗 UAP,从不同机制发挥协同作用。本文结果显示:(1)加强了抗心绞痛的作用,从而缓解或减少心绞痛的发作次数,缩短了心肌总缺血时间;(2)明显改善了高凝状态,表现为血液黏稠度、红细胞聚集指数、血小板聚集率等血流变学参数均明显下降;(3)明显降低血胆固醇及甘油三酯水平。

治疗过程中,治疗组患者未出现严重出血,仅 3 例发生腹壁皮下注射处淤斑,均未影响治疗。用药前后肝功能、肾功能、血常规均无异常,说明低分子肝素钙与灯盏花素联用无明显副作用。

本资料显示,在常规治疗 UAP 基础上,加用低分子肝素钙联合灯盏花素治疗,总有效率达 95.0%,明显高于对照组(P<0.05);治疗组全血黏度、血浆黏度、全血还原黏度均显著降低(P<0.01~0.05);血小板聚集率显著降低(P<0.01);血总胆固醇、甘油三酯降低显著(P<0.05);治疗组疗效明显优于对照组(P<0.01~0.05)。因此,我们认为,低分子肝素钙联合灯盏花素治疗 UAP,安全有效,值得临床推广应用。

参考文献

- [1]叶任高.内科学[M].第 6 版.北京:人民卫生出版社,2004.281~283
- [2]吴葆杰.现代临床药物治疗大全[M].北京:中国医药科技出版社,1995.388~391
- [3]Warkentin TE,Levine MN,Hirsh J,et al.Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular-weight heparin or unfractionated heparin [J].N Engl J Med,1995,332:1330~1335
- [4]张建平,吴旭辉.心血管科药物手册[M].北京:科学技术文献出版社,2000.154~155
- [5]孙武,孙永良,孙莉.灯盏花素治疗心绞痛 50 例[J].医药导报,2000,19(3):29
- [6]吴泽铭.灯盏细辛注射液治疗冠心病、心绞痛的临床观察[J].河北中医,2001,23(2):90
- [7]张威.灯盏花注射液治疗心绞痛 38 例体会[J].现代中西医结合杂志,2001,10(7):675

(收稿日期:2005-10-09)

延长患者生存时间和提高治疗效果,为再次 TACE 术创造条件,近 2 年来对我院 50 例中晚期肝癌患者实施 TACE 术后联合胸腺肽治疗,取得了良好的疗效。现报告如下:

1 材料与方法

1.1 临床资料 男性 38 例,女性 12 例;年龄 40~78 岁,平均年龄 49 岁;肝右叶 38 例,肝左叶 4 例,左右两叶 8 例。50 例患者均行 AFP 检查、B 超、CT 检查或 X 线肝血管造影检查,均有单发或多发占位病变,且已失去手术机会。综合各项检查结果,均符合 1999 年全国肝癌学术会议诊断标准^[1]。

1.2 治疗方法 50 例患者随机分为 2 组,每组 25 例。单纯 TACE 组:用 Seldinger 技术,导管经股动脉插入肝固有动脉或其分支,DSA 肝动脉造影进一步明确诊断,观察肿瘤供血情况、有无动静脉瘘及门静脉主干癌栓等,再行肝动脉灌注化疗和栓塞。常用药物为丝裂霉素 10~20mg、顺铂 60~80mg、阿霉素 30~60mg,栓塞剂选用 40%碘化油 10~20mL。TACE 联合胸腺肽组:在行 TACE 术后每日使用胸腺肽 120mg,静脉滴注,共 1 个月。每 1.5 个月重复进行治疗,连续 2 次为 1 个疗程。其中单纯 TACE 组 20 人完成了 1 个疗程,而联合胸腺肽组 25 人均完成了该疗程。

1.3 观察指标 TACE 术后 1 个月,CT 观察肿瘤大小、形态变化;抽静脉血观察 2 组治疗前后肝功能、AFP 和血常规变化。

1.4 统计学方法 采用 SPSS10.0 统计学软件进行结果处理,实验所得数据采用方差分析、 χ^2 检验、t 检验,确定 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 肿瘤大小 术后经 CT 检查 2 组均可见肿瘤缩小,肿瘤内碘油密实沉积,并可见肿瘤组织坏死征象。单纯 TACE 组肿瘤缩小率 >30% 者占 32%,无明显缩小 13 例,其中 7 例可见新病灶;而联合胸腺肽组肿瘤缩小率 >30% 者占 56%,无明显缩小为 6 例,未见新的病灶形成。

2.2 AFP 和血常规变化 见表 1。

表 1 2 组治疗前后 AFP 和血常规变化

组别	时间	WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	Hb/ $g \cdot L^{-1}$	PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	AFP/ $\mu g \cdot L^{-1}$
TACE 组	治疗前	3.81±0.56	112±9.08	92.8±7.12	756±64.9
	治疗后	2.15±0.79*	85.6±6.12*	78.6±6.82*	423±56.5*
TACE+胸腺肽组	治疗前	3.90±0.72	108.1±8.76	90.4±9.89	786±55.3
	治疗后	3.71±0.35* Δ	102.5±6.47* Δ	95.3±5.88* Δ	298±40.6 Δ

注:*为同组治疗前后比较, $P < 0.05$; Δ 为组间治疗比较, $P < 0.05$ 。

2.3 肝功能变化 见表 2。

3 讨论

原发性肝癌在我国发病率列恶性肿瘤第 3 位,未经治疗的晚期肝癌患者平均生存期只有 1~4 个月,外科切除是目

(上接第 9 页)黏膜,触及疼痛剧烈,直肠黏膜无破裂口。在 0.5%碘伏消毒及局麻扩肛下,用纱块保护直肠黏膜周围,取出 1 截牙签,局部有少许渗血,用生理盐水、甲硝唑冲洗,肛内填塞凡士林纱条,纱块填塞,宽胶布压迫固定,结束手术。追问病史,病人前 1d 中午饭后用牙签时不慎吞入一断牙签。

讨论:直肠位于小骨盆的后部,骶骨前方,损伤机会比较少。本例破口小,污染轻,一般情况好,一期手术即效果良好。

(收稿日期:2005-07-21)

表 2 2 组治疗前后肝功能变化 ($\bar{X} \pm S$)

组别	时间	ALT/ $U \cdot L^{-1}$	AST/ $U \cdot L^{-1}$	ALB/ $g \cdot L^{-1}$
TACE 组	治疗前	56.81±3.56	72.55±9.08	35.18±7.12
	治疗后	135.15±2.79*	122.73±6.12*	28.28±6.82
TACE+胸腺肽组	治疗前	51.90±4.72	69.49±8.76	36.32±9.89
	治疗后	98.42±3.15* Δ	81.54±6.47 Δ	32.25±5.88

注:*为同组治疗前后比较, $P < 0.05$; Δ 为组间治疗比较, $P < 0.05$ 。

前治疗肝癌患者的首选方法^[2]。目前无法手术的患者在我国仍占绝大多数。对不能手术的肝癌患者,用 TACE 治疗的疗效已得到确认。由于肝癌结节主要由肝动脉供血,肝动脉栓塞后癌结节缺血坏死,而正常肝组织由门静脉和部分肝动脉供血,故影响较少;结合肝动脉内一次注射较大剂量化疗药物,可使肿瘤组织内局部药物浓度高,延长与肿瘤组织接触的时间,故疗效确切。本实验结果得出,单纯 TACE 和 TACE 联合胸腺肽治疗 50 例肝癌患者治疗后可见 AFP 明显下降,肿瘤缩小率 >30% 者分别为 32%、56%。

值得注意的是,我国肝癌患者大部分合并肝硬化,致使肝脏储备功能不足,代偿能力较低,且化疗后机体免疫功能受到进一步抑制,易发生骨髓抑制、肝功能损害加重甚至肝功能衰竭、严重感染等并发症而危及患者生命。胸腺肽是一种调节免疫功能的药物,临床上已广泛应用于肝炎、免疫缺陷病、肿瘤和感染等疾病。本实验中 2 组患者治疗后肝功能有不同程度损害,外周血细胞较治疗前均明显减少;与单纯 TACE 组比较,术后联合使用胸腺肽,肿瘤缩小率 >30% 者由 32% 升高至 56%,无明显新的病灶形成,且 AFP 显著下降;而肝功能损害和外周血细胞下降均较单纯 TACE 组轻。这可能与胸腺肽通过提高机体的细胞免疫和体液免疫功能、保护患者的骨髓、促进损伤的肝细胞恢复、抑制癌细胞的生长有关,与 TACE 联合治疗中晚期原发性肝癌患者,可达到增效减毒的作用,提高肿瘤的近期治疗效果,这与王勤等^[3]的研究结果基本一致。

综上所述,胸腺肽联合 TACE 治疗较单纯 TACE 治疗中晚期原发性肝癌患者效果更好,能减少 TACE 术后化疗药物所引起的骨髓抑制、肝功能损害等并发症的发生,为临床治疗原发性肝癌提供了一种有效的治疗方法。

参考文献

[1]杨秉辉,任正刚.原发性肝癌诊断标准[J].中华肝病杂志,2000,6(3):135
 [2]李天晓,樊青霞,王瑞林.恶性肿瘤介入治疗学[M].郑州:河南大学出版社,2000.226~237
 [3]王勤,张军礼,田章一,等.胸腺肽在肿瘤化疗中的免疫调节作用[J].中国新药杂志,1998,8(5):237

(收稿日期:2005-09-21)