

## 重组人 p53 腺病毒注射液介入治疗原发性肝癌临床疗效观察

何志江, 温 坚, 吕榆莲, 张卓云, 邱振华  
(茂名市人民医院肿瘤二科, 广东 茂名 525000)

**[摘要]** **目的** 评价重组人 p53 腺病毒注射液介入治疗原发性肝癌的临床疗效。 **方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2013 年 7 月期间在广东省茂名市人民医院行介入治疗的 44 例肝癌患者临床资料, 按治疗方式分为实验组: ( $n=21$ ) 采用重组人 p53 腺病毒注射液经肝动脉灌注加肝动脉介入化疗; 对照组 ( $n=23$ ): 单纯肝动脉介入化疗, 随访 2 a 观察其疗效及不良反应发生情况。 **结果** 近期疗效: 1 月后评估实验组完全缓解 3 例, 部分缓解 12 例, 稳定 4 例, 进展 2 例; 对照组完全缓解 1 例, 部分缓解 10 例, 稳定 7 例, 进展 5 例; 就有效率来评估, 实验组疗效明显优于对照组 ( $P=0.039$ )。 远期疗效: 实验组和对照组 1 a 生存率分别为 61.9%, 69.6%, 2 a 生存率分别为 32.1%, 37.7%。 中位总生存期 (mOS) 分别为 17.0 个月, 18.8 个月, 差异无统计学意义 ( $P=0.863$ )。 **结论** 重组人 p53 腺病毒注射液可以增强原发性肝癌介入化疗的近期疗效, 不良反应发生少, 但其远期疗效与不良反应还需进一步研究评估。

**[关键词]** 重组人 p53 腺病毒注射液; 肝癌; 介入化疗

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 08-0087-04

## Clinical Effect of Interventional Chemotherapy with Recombinant Human P53 Adv Injection on Primary Liver Cancer

HE Zhi-jiang, WEN Jian, LV Yu-lian, ZHANG Zhuo-yun, QIU Zhen-hua  
(The Second Department of Oncology, The People's Hospital of Maoming, Maoming Guangdong 525000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical effects of interventional chemotherapy with Recombinant Human P53 Adv Injection on primary liver cancer. **Methods** The clinical data of 44 patients with primary liver cancer who received interventional therapy in our hospital from 2008-01-01 to 2013-07-31 were retrospectively analyzed. The enrolled patients were divided into two groups: 21 patients in the study group were given hepatic artery interventional therapy and hepatic artery perfusion with Recombinant Human P53 Adv Injection (Gendicine), 23 patients in the control group were only given hepatic artery interventional therapy. The clinical effects and adverse reactions in patients in the two groups within 2 years were compared. **Results** The short-term effects: one month after treatment, there were 3 cases of complete remission, 12 cases of partial remission, 4 cases of stable condition and 2 cases of disease progression in the study group; there were 1 cases of complete remission, 10 cases of partial remission, 7 cases of stable condition and 5 cases of disease progression in the control group; the clinical effects of the study group were better than the control group ( $P=0.039$ ). The long-term effects: The one-year and two-year survival rate of patients in the study group and control group was 61.9%, 69.6% and 32.1%, 37.7%, respectively. The median overall survival time (mOS) of patients in the the control group and study group was 17.0 and 18.8 months, there was no statistically significant difference ( $P=0.863$ ). **Conclusion** Recombinant Human P53 Adv Injection (Gendicine) may improve the short-term effects of interventional chemotherapy on primary liver cancer with less adverse reactions, but the long-term effects and side effects still need further evaluation.

**[基金项目]** 广东省科技计划项目 (2012H031800344)

**[作者简介]** 何志江 (1968~), 男, 广东茂名市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事肿瘤临床诊断与治疗工作。

**[Key words]** Recombinant Human P53 Adv Injection (Gendicine); Liver cancer; Interventional chemotherapy

中国是原发性肝癌高发国家, 每年新增肝癌患者占全球新增肝癌人数一半以上, 每年约有 11 万人死于肝癌, 居恶性肿瘤死亡率的第二位<sup>[1]</sup>。由于肝癌起病隐匿, 早期患者没有症状或症状不明显, 且进展迅速, 所以多数患者就诊时已进入晚期, 已经丧失了手术机会, 而且放化疗效果差, 患者死亡率高。随着介入治疗技术的发展, 肝动脉介入化疗因其疗效比较可靠, 微创及不良反应少, 已经成为肝癌非手术治疗的非常重要的方法<sup>[2]</sup>。由于传统介入化疗对原发性肝癌的治疗效果不佳, 因此急需一种新的介入化疗方法。重组人 p53 腺病毒注射液 (今又生) 是首个上市的靶向肿瘤细胞的基因治疗药物, 可特异性、选择性杀死肿瘤细胞, 而且疗效稳定、副作用少、安全性较高。因此, 我们在原发性肝癌传统介入化疗的基础上加入重组人 p53 腺病毒注射液 (今又生), 以探索重组人 p53 腺病毒注射液 (今又生) 在原发性肝癌介入治疗中的临床疗效, 观察其安全性、有效性和改善患者生活质量的作用, 现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2008 年 1 月 1 日至 2012 年 7 月 31 日期间在广东省茂名市人民医院行肝癌介入治疗的 44 例中晚期肝癌患者, 男 33 例, 女 11 例。纳入标准: (1) 年龄在 18~65 岁; (2) 临床确诊或经病理学证实的原发性肝癌, 无远位转移; (3) 影像学检查提示肝脏内肿瘤数 $\leq 3$  个, 且肿瘤体积小于肝脏的 1/2; (4) 肝功能检查提示转氨酶在 2 倍参考值上限范围内; (5) 接受其他治疗 (如放化疗等) 的间歇期超过 12 周。2 组患者最多完成 9 次治疗, 最少完成 3 次治疗, 中位治疗次数为 5 次。2 组患者在年龄、性别、肿瘤分型、肝功能检查结果等方面差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

### 1.2 治疗方法

按治疗方式将患者分为实验组 ( $n=21$ ) 采用重组人 p53 腺病毒注射液经肝动脉灌注加肝动脉介入化疗; 对照组 ( $n=23$ ) 单纯肝动脉介入化疗。实验组患者给予常规股动脉穿刺, 用 Seldinger 法将 5F 导管置于腹腔动脉或者肝总动脉, 做肠系

膜上动脉或膈动脉造影, 从而发现肿瘤的供血动脉, 采用超选择性插管技术将导管插至肿瘤供血动脉后注入重组人 p53 腺病毒注射液 (深圳赛百诺基因技术有限公司生产, 规格  $1 \times 10^{12}$  VP/mL) 1~3 支、奥沙利铂 (山东齐鲁医药股份有限公司生产, 规格 100 mg/支) 130 mg/m<sup>2</sup> 和 5-FU (注射液由山西太原药业公司生产, 规格 250 mg/支) 1 000 mg。术后压迫包扎手术部位。治疗间隔周期为 1 月。对照组单纯采用肝动脉介入化, 方法同上, 药物仅注入奥沙利铂和 5-FU, 剂量同前。患者至少行 3 周期介入化疗。每周期进行介入化疗前常规检查心电图、血、尿常规、肝、肾功能、电解质。每 2 周期进行复查 CT 或者 MRI, 必要时进行 PET-CT 检查, 评价介入化疗的效果。治疗后每周复查血常规。治疗期间对所用患者进行常规止吐、对症治疗。对出现骨髓抑制严重影响介入治疗的患者, 给予白介素 -11 和重组人粒细胞生长因子等药物对症治疗。

### 1.3 近期疗效评价标准

疗效评价按 RECIST 标准判定为完全缓解 (CR): 全部病灶消失, 至少维持 4 周; 部分缓解 (PR): 缩小至少 30%, 至少维持 4 周; 稳定 (SD): 介于 PR 和 PD 之间; 进展 (PD): 增加超过 20%, 或出现新病灶, 有效率 (RR) 为 CR+PR, 以达到的最大疗效为最终疗效。治疗前后复查 CT 和 / 或 MRI、PET-CT 等, 进行肿瘤病灶的测量和评估, 并评价所有患者的临床疗效。

### 1.4 不良反应评价标准

不良反应指标及分级标准按照 NIH CTC 3.0 (common toxicity criteria) 进行评价。

### 1.5 随访方法

所有患者第 1 年每 1 个月 1 次, 第 2 年每 2~3 个月复查 1 次。复查内容包括肿瘤标记物、CT/MRI 或 PET-CT 检查。随访方法采用门诊复查和电话随访等。随访日期截止于 2014 年 7 月 31 日。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 统计软件进行统计分析, 中位总生存时间 (mOS) 采用 Kaplan-Meier 法计算, 2 组间比较计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

实验组与对照组的有效率分别为 71.4% (15/21)、52.2% (11/23), 差异有明显统计学意义 ( $\chi^2=4.273, P=0.039$ ), 见表 2.

### 2.2 不良反应

2组组患者不良反应主要有消化道反应、发热、寒战、骨髓抑制及肝、肾功能损伤等, 均可耐受. 除了发热、寒战实验组明显高于对照组外, 其余毒副反应在2组之间并无明显统计学差异, 见表3.

### 2.3 远期疗效评价

实验组和对照组 1 a 生存率分别为 61.9%, 69.6%, 2 a 生存率分别为 32.1%, 37.7%. 中位总生存期(mOS) 分别为 17.0 个月, 18.8 个月, 差异无统计学意义 ( $P=0.863$ ). 生存曲线见图 1.

表 1 2 组肝癌患者一般资料比较 (n)  
Tab. 1 Comparison of the general data of patients between two groups (n)

项 目	对照组 (n=23)	联合用药组 (n=21)	$\chi^2$	P
年龄 (岁)	46 (20 ~ 65)	48 (18 ~ 64)		
性别			0.030	0.862
男	16	17		
女	5	6		
肝功			0.635	0.426
A	8	5		
B	15	16		
门静脉高压			0.109	0.741
有	11	9		
无	12	12		
大体分型			0.322	0.570
巨块型	14	11		
小肝癌	9	10		
组织坏死			0.273	0.601
有	5	6		
无	18	15		
HBsAg			1.738	0.187
阳	19	20		
阴	4	1		
供血情况			0.302	0.583
血供少	15	12		
血供丰富	8	9		
肝硬化			0.732	0.392
有	7	9		
无	16	12		

表 2 2 组原发性肝癌患者近期疗效评价 (n)

Tab. 2 Comparison of the short-term clinical effects of patients between two groups (n)

组 别	n	CR	PR	NC	PD	RR (%)
实验组	21	3	12	4	2	71.4*
对照组	23	1	10	7	5	52.2

与对照组比较 \* $P<0.05$ .

表 3 2 组肝癌患者介入治疗的不良反应比较 (n)

Tab. 3 Comparison of the adverse reactions in patients between two groups (n)

项 目	对照组 (n=23)		实验组 (n=21)		$\chi^2$	P
	无	有	无	有		
白细胞下降	5	18	4	17	0.049	0.825
血小板下降	12	11	13	8	0.424	0.515
肝功能损害	14	9	12	9	0.063	0.802
发热	4	19	8	13	2.372	0.124
寒战	8	15	6	15	0.195	0.659
恶心呕吐	10	13	14	7	2.381	0.123

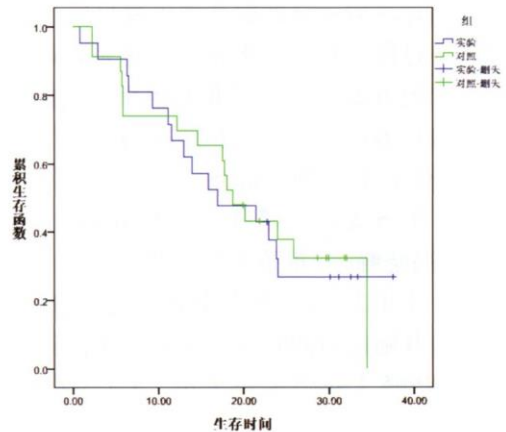


图 1 生存曲线

Fig. 1 The survival curve of patients

## 3 讨论

肝动脉介入治疗是中晚期原发性肝癌的一种非常有效的介入化疗方法, 通过直接插管至肿瘤供血动脉, 将抗肿瘤药物靶向输送到肿瘤组织, 从而提高肿瘤细胞周围的药物浓度和药物接触时间, 最终提高疗效和减少不良反应, 因此, 肝动脉介入治疗在肝癌临床治疗中发挥这越来越重要的作用. 重组人 p53 腺病毒注射液 (今又生) 以复制的缺陷型腺病毒为载体, 理化性质稳定, 感染效率较高, 遗传毒性较低, 临床应用比较安全<sup>[3]</sup>. 重组人 p53 腺病毒注射液 (今又生) 抗肿瘤的作用

机制包括<sup>[4,5]</sup>: (1) 使肿瘤细胞发生周期阻滞和凋亡; (2) 野生型 p53 基因敲入可以增强放、化疗对肿瘤细胞的杀伤力; (3) 抑制多药耐药基因和血管内皮生长因子 (VEGF) 基因表达, 从而使肿瘤细胞发生凋亡; (4) 诱导机体产生抗肿瘤免疫反应, 使大量的免疫细胞聚集到肿瘤组织周围; (5) p53 蛋白还可通过细胞信号传导和调节免疫系统及“旁观者效应”杀灭肿瘤细胞。然而肿瘤是一种多基因调控的疾病, 单纯 p53 基因修正并不能完全逆转肿瘤基因, 故重组人 p53 腺病毒注射液常需要与其他抗肿瘤药物联合使用<sup>[6]</sup>。

本研究回顾了 44 例原发性肝癌的两种介入治疗方案, 近期有效率实验组 71.4%, 对照组 52.2%, 差异有明显统计学意义 ( $P=0.039$ )。这与冯晓峰<sup>[2]</sup>、官泳松<sup>[7]</sup>、陈世晞<sup>[8]</sup>的报道结果一致, 显示了重组人 p53 腺病毒注射液 (今又生) 对肿瘤治疗的良好疗效。

与冯晓峰<sup>[2]</sup>、官泳松<sup>[7]</sup>的报道结果一致, 毒副反应除了发热、寒战实验组明显高于对照组外, 其余毒副反应在两组之间并无明显统计学差异。重组人 p53 腺病毒注射液导致的主要不良反应是发热, 并且多是一过性发热, 对患者治疗并无影响。

远期疗效方面, 实验组和对照组 1 a 生存率分别为 61.9%, 69.6%, 2 a 生存率分别为 32.1%, 37.7%。中位总生存期 (mOS) 分别为 17.0 个月, 18.8 个月, 差异无统计学意义 ( $P=0.863$ )。这与官泳松<sup>[7]</sup>、冯晓峰<sup>[2]</sup>的报道有所差异。官泳松<sup>[7]</sup>的结果是 3 月, 半年, 1 a 的生存率两组之间均有差异, 原因可能是其随访时间较短, 本研究中位随访时间为 2 a。冯晓峰<sup>[2]</sup>的结果是半年, 1 a 生存率有差异, 2 a 生存率无明显差异。2 a 生存率与本研究结果一致, 短期生存率与本研究不同, 也许与本研究样本量较小有关。

综上所述, 重组人 p53 腺病毒注射液辅助治疗可以增强原发性肝癌介入化疗的近期疗效, 同时不良反应发生少, 均可耐受; 但远期疗效来讲, 总生存率并无优势。由于本研究是回顾性队列分析且样本量较小, 是以重组人 p53 腺病毒注射液介入治疗肝癌的疗效还需前瞻性、大样本的随机对照研究进一步探索。

#### [参考文献]

- [1] SHERMAN M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and screening[J]. *Semin Liver Dis*, 2005, 25 (2): 143-154.
- [2] 冯晓峰, 郑永志, 周春柳, 等. 重组人 p53 腺病毒注射液在原发性肝癌介入化疗中的应用[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(15): 1 437-1 441.
- [3] LORNE J H, PERWEZ H, CURTIS C H. p53: 25 years after its discovery [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25 (4): 177-181.
- [4] ACHISON M, HUPP T R. Hypoxia attenuates the p53 response to cellular damage [J]. *Oncogene*, 2003, 22 (22): 3 431-3 440.
- [5] FRANK D K. Gene therapy for head and neck cancer [J]. *Surgical Oncology Clinics North America*, 2002, 11 (3): 607-620.
- [6] 郑永法, 戈伟, 张令, 等. 今又生联合化疗治疗晚期恶性肿瘤的近期疗效观察[J]. *生物医学工程与临床*, 2011, 15(1): 60-63.
- [7] 官泳松, 孙龙, 周翔平, 等. 重组人 p53 腺病毒基因局部注射联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌 [J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(1): 125-127.
- [8] 陈世晞, 徐卫东, 尹国文, 等. 经药盒动脉序贯输注 p53 基因治疗晚期肝癌的临床观察 [J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(8): 189-191.

(2015-06-19 收稿)