

# 重组人 p53 基因腺病毒注射液在原发性肝癌介入治疗中的临床研究

李东辉<sup>1</sup>, 王海鹏<sup>1</sup>, 孙 华<sup>1</sup>, 李 超<sup>2</sup>

## The effect of restructuring of p53 adenovirus injection in the primary liver cancer under went transcatheter arterial chemoembolization ( TACE)

Li Donghui<sup>1</sup>, Wang Haipeng<sup>1</sup>, Sun Hua<sup>1</sup>, Li Chao<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Geriatric Oncology, The People's Hospital of Shaanxi Province, Shaanxi Xi'an 710068, China; <sup>2</sup> Interventional Therapy Department, The Fourth Military Medical University the Second Affiliated Hospital, Shaanxi Xi'an 710000, China.

**【 Abstract】** Objective: To study the efficacy and safety of restructuring of p53 adenovirus injection in the primary liver cancer underwent transcatheter arterial chemoembolization, TACE. Methods: Sixty one patients were diagnosed as primary liver cancer, pathologically. All patients underwent transcatheter arterial chemoembolization, TACE and were randomized divided into two groups, the control group was treated by iodine oil + chemotherapy drugs ( 5 - FU + EPI + DDP) , the treatment group with iodine oil + chemotherapy drugs ( 5 - FU + EPI + DDP) + restructuring of p53 adenovirus injection. The efficacy, quality of life ( QOL) , and adverse reactions were evaluated. Results: In two groups, the reliability safety was similar, life quality was enhanced, and the tumor mark was declining. The effective rates of two groups were 59. 38% and 82. 76%, the treatment group was superior to the control group ( P < 0. 05) . Conclusion: Using restructuring of p53 adenovirus injection on the interventional therapy in the primary liver cancer, can increase effective rate.

**【 Key words】** primary liver cancer, restructuring of p53 adenovirus injection, TACE

Modern Oncology 2015, 23( 22) : 3286 - 3289

**【摘要】**目的：研究重组人 p53 腺病毒注射液（商品名：今又生）在原发性肝癌介入治疗中的安全性及有效性。方法：61 例中晚期原发性肝癌患者，分两组介入治疗：对照组：碘油 + 化疗药（5 - FU + EPI + DDP）；治疗组：碘油 + 化疗药（5 - FU + EPI + DDP）+ 重组人 p53 基因腺病毒注射液；每 4 周一次，连用 3 次。结果：不论是对照组还是治疗组，毒副反应不大，耐受性良好，生活质量均有一定的提高；治疗后两组均能使原发性肝癌的肿瘤标志物 AFP 下降，但治疗组下降明显；治疗组的有效率（82. 76%）明显高于对照组（59. 38%），统计学检验差异显著。结论：今又生介入治疗原发性肝癌安全有效，值得推广。

**【关键词】**原发性肝癌；重组人 p53 基因腺病毒注射液；TACE

**【中图分类号】**R735. 7

**【文献标识码】**A

DOI: 10. 3969 / j. issn. 1672 - 4992. 2015. 22. 024

**【文章编号】**1672 - 4992 - ( 2015) 22 - 3286 - 04

我国为原发性肝癌（HCC）高发区，每年有 11 万人死于肝癌<sup>[1]</sup>，寻找行之有效的肝癌治疗方法，一直是我国广大医务工作者的重要课题。早期肝癌和小肝癌以外科切除为首选，这已达成共识。但肝癌起病隐匿，绝大多数出现临床症状时均已是中晚期，失去手术根治机会，这类病人的自然生存期为 2 ~ 4 个月。介入放射学技术已成为中晚期肝癌最有效的治疗手段。经过介入治疗，肝癌病人的生存期将得到明显延长。我们在总结以往的治疗手段的基础上，采用肝动脉

化疗栓塞术（TACE），同时给予基因药物（今又生为 Gendine，深圳赛百诺公司产品，即重组人 p53 基因腺病毒注射液）来进行临床研究。

### 1 资料与方法

#### 1. 1 一般资料

一般情况及入组标准：本组 61 例恶性肿瘤患者，男性 44 例，女性 17 例，年龄 47 ~ 65 岁，平均 54. 3 岁。均经病理学和 / 或组织学检查确诊不能或不适于手术的原发性肝癌病人，KPS 评分均为 60 分以上。既往未行其它治疗，估计生存期 > 6 个月。

排除标准：合并上呼吸道感染、出血、孕妇，同时应用其他生物治疗及局部治疗，合并门静脉癌栓和肺转移。

分组方法：随机分组为 TACE 组和 TACE + 基因治疗组。

#### 1. 2 治疗方法

常规股动脉穿刺，用 Seldinger 法将导管置入，动脉造影，寻找肝癌供血动脉，明确肿瘤数目、大小、位置、类型、供养血

**【收稿日期】** 2015 - 05 - 13

**【基金项目】** 陕西省社发公共研究项目 [ 编号：2005K09 - G5 ( 3) ]

**【作者单位】** <sup>1</sup> 陕西省人民医院老年肿瘤科，陕西 西安 710068

<sup>2</sup> 第四军医大学附属唐都医院介入科，陕西 西安 710000

**【作者简介】** 李东辉（1969 - ），女，陕西西安人，副主任医师，硕士，主要从事老年肿瘤学的研究。E - mail: 13709251030 @ 163. com

管、动静脉瘘情况，后化栓（碘化油 + 化疗药 5-FU、EPI、DDP）。TACE每四周一次，3次后评价近期疗效。

治疗组同时给予重组人 p53 基因腺病毒注射液，每 4 周一次，连用 3 次，每次用量  $(1 \sim 4) \times 10^{12}$  VP（根据肿瘤数目及大小）。

两组患者在治疗期间的对症处理方法相同。

### 1.3 评价指标

疗效评价指标，按照 RECIST 标准观察评价，分为完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、稳定（SD）和疾病进展（PD），以 CR + PR 率为客观有效率（RR），CR + PR + SD 率作为疾病控制率（DCR）；以及治疗前后血甲胎蛋白的变化。

生活质量（QOL）评价指标，参考 KPS 体力状况评分变化，以 KPS 增加  $\geq 10$  分为 QOL 改善， $< 10$  分为 QOL 稳定，KPS 减少  $\geq 10$  分为 QOL 降低。

药物毒性评价，按照国际通用的 NCI（CTC 的 3.0 版）的分级标准评价，分为 0-IV 度。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 10.0 统计软件，采用  $\chi^2$  检验的方法。

## 2 结果

### 2.1 基线情况

2006 年 - 2010 年共入组 61 例病人，均符合肝癌诊断标准，AFP 升高为 59 例，KPS 评分符合入组标准，生存期大于 6 个月。既往未行其它治疗，肿瘤个数为 4~5 个共 23 例，2~3 个共 21 例，1 个 17 例，占据肝组织  $< 60\%$ ，Child 分级 A-B。随机分为 2 组，对照组 32 例仅用 TACE，联合治疗组 29 例应用 TACE + 今又生。组间具有可比性，见表 1。

表 1 两组的基线特征 n

Tab. 1 Two groups of baseline characteristics n

	The control group		Combination group	
	n	%	n	%
Gender				
Male	23	71.9	21	72.4
Female	9	28.1	8	27.6
Age (years)				
> 60	10	31.3	9	31.0
$\leq 60$	22	68.7	20	69.0
The number of tumor				
4 ~ 5	12	37.5	11	37.9
2 ~ 3	13	40.6	8	27.4
1	7	21.9	10	34.7
Tumor size (cm)				
5 ~ 10	21	65.6	19	65.5
> 10	11	34.4	10	34.5
AFP ( $\mu\text{g/L}$ )				
$\geq 400$	20	62.5	21	72.4
< 400	12	37.5	8	27.6
KPS				
60 ~ 80	19	59.4	18	62.1
> 80	13	40.6	11	37.9
Child grade				
A	15	46.9	13	44.8
B	17	53.1	16	55.2

### 2.2 安全性评估

按 WHO 常见毒性反应分级标准，评价毒副反应。61 例患者中 25 例白细胞、血小板、血红蛋白轻度下降，两组间病

例数相近；介入治疗 1 周内肝功能转氨酶均轻度升高，1 周后经保肝治疗后转氨酶降至正常；治疗后 42 例患者体温升高，达 39℃ 以上 11 例（对照组为 5 例），38℃ ~ 39℃ 为 18 例（对照组为 8 例），37.4℃ ~ 38℃ 为 13 例（对照组为 7 例）；胃肠道症状均为轻度反应，对照组为 11 例，联合治疗组为 9 例，组间无差异。

### 2.3 生活质量评估

治疗前后生活质量的变化，我们用 KPS 评分进行评估，分为三组：KPS 评分增加  $\geq 10$  分、增加  $< 10$  分、减少  $\geq 10$  分，对照组分别为 11 例、16 例、5 例，联合治疗组分别为 17 例、11 例、1 例，可以看到联合治疗组 KPS 评分的改善较单纯放疗组有明显增加趋势，但是，在进一步的统计学分析中，两组之间比较，P 值无统计学意义。

### 2.4 甲胎蛋白的变化

经介入治疗后，两组的 AFP 值呈现不同程度的变化，每组在治疗前后亦有明显的变化，分别合并 AFP 变化的前两项及后两项，并进行卡方检验， $P < 0.05$ ，两组之间有统计学意义，见表 2。

表 2 两组治疗后甲胎蛋白的变化 n

Tab. 2 The two groups after treatment of the change of AFP n

	AFP falling	AFP falling	AFP no change	AFP increase
	$\geq 100 \mu\text{g/L}$	$< 200 \mu\text{g/L}$		
The control group	13	9	6	4
Combination group	19	7	2	1

### 2.5 近期疗效

根据 WHO 实体肿瘤评价标准，影像学经 CT 检查，61 例患者均无完全缓解者，部分缓解 43 例（对照组为 19 例），稳定 13 例（对照组为 9 例），进展 5 例（对照组为 4 例），有效率对照组为 59.38%，联合治疗组为 82.76%，经统计学分析， $P < 0.05$ ，两组之间有统计学意义，见表 3，图 1。

表 3 两组的近期疗效 n

Tab. 3 Recent curative effect in two groups n

	CR	PR	NC	PD
The control group	0	19	9	4
Combination group	0	24	4	1

### 2.6 远期疗效

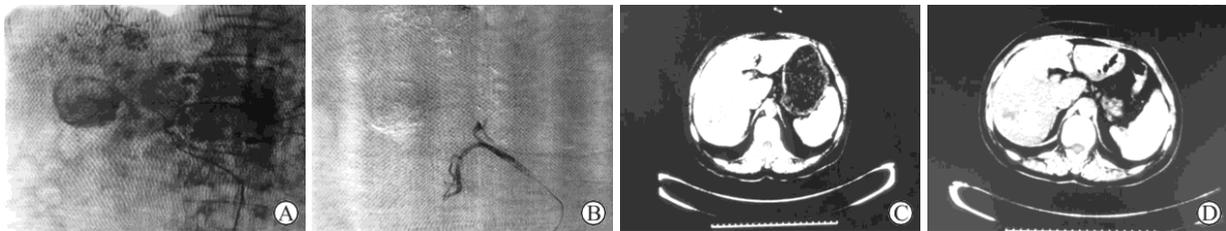
半年生存期对照组为 29 例，联合治疗组为 28 例；1 年生存期对照组为 16 例，联合治疗组为 17 例，3 年生存期对照组为 5 例，联合治疗组为 6 例。

## 3 讨论

如今，介入放射学技术已成为中晚期肝癌的最有效的治疗手段。经过介入治疗，肝癌病人的生存期将得到明显延长，有资料显示<sup>[1]</sup>，半年、1 年、2 年生存期可分别达到 90%、65%、30%，生存质量也得到改善。我国在肝癌的介入治疗上，早期多采用单纯动脉内药物灌注，现在普遍使用肝动脉栓塞性化疗技术（TACE），以及在此基础上结合经皮穿刺瘤内（无水酒精）注射（PEI）、门静脉化疗栓塞（SPVE）、射频治疗等方法。HCC 肿瘤的边缘部有门静脉供血，随着肿瘤的增大，门静脉供血增多，在直径大于 5cm 者几乎都存在双重供血，其中部分晚期 HCC 的供血尚有变异血管及寄生性血管的参与，以及肿瘤边缘的侧支循环，是肿瘤继续生长或复发的主要原因，致使 TACE 难以达到预期的效果，限制了 TACE

的远期疗效<sup>[2]</sup>。我们在总结以往的治疗手段的基础上, 采用

TACE联合注射基因药物来进行临床研究。



A: 肝右后叶癌结节造影; B: 肝右后叶癌结节 TACE 术后; C: 肝右后叶癌治疗前 CT; D: 肝右后叶癌治疗后 CT. 图

1 影像学检查

A: Posterior lobe of liver carcinoma nodules imaging, B: Nodules with TACE postoperative posterior lobe of liver cancer, C: Posterior lobe of liver carcinoma CT before treatment, D: CT after posterior lobe of liver cancer treatment.

Fig. 1 Imaging examination

美国科学家迈克尔·布莱泽于 1968 年首次提出基因治疗的概念。目前, 基因治疗已从单基因遗传病扩展到 AIDS、恶性肿瘤等疾病的治疗。人类 p53 肿瘤抑制基因位于 17 号染色体的短臂 (17p13.1), 全长约 20kb, 因编码的蛋白质的分子量为 53kD 而得名。p53 抑制基因参与细胞周期调控, 在防止细胞癌变过程中起着十分重要的作用<sup>[3]</sup>。它调节 p21、mdm2、GADD45 等下游基因的作用, 调节与凋亡有关的基因如 Bax、DR5、IGFs 和干扰生长因子的信号转导通路的作用; 并有抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 基因和药物多抗性 (MDR) 基因表达的作用, 从而使癌细胞凋亡<sup>[4]</sup>。进一步的研究发现, 野生型 p53 基因导入可以增强放、化疗对肿瘤细胞的杀伤力<sup>[5]</sup>。现已发现人类肿瘤约 50% 以上含有突变型的 p53 基因<sup>[6]</sup>。在肝癌中超过 50% 者存在 p53 基因突变, 在 36% 进展期肝癌中发现 p53 基因突变和缺失, 因而认为 p53 基因突变与肝癌发展阶段具有相关性。许多研究发现野生型 p53 基因导入肿瘤后, 对肿瘤的生长有抑制作用。

今又生 (Gendine, 深圳赛百诺公司), 即重组人 p53 基因腺病毒注射液<sup>[7]</sup>, 是世界上首个上市的基因治疗药物。它由腺病毒载体和 p53 肿瘤抑制基因两部分组成, 腺病毒作为 p53 基因导入细胞的工具, 将其送入靶细胞内, 并大量表达 p53 蛋白, 特异性引起肿瘤细胞凋亡坏死, 并刺激机体免疫反应, 特异杀灭肿瘤细胞。今又生进入体内后 3 小时 p53 基因开始表达, 生成 p53 蛋白, 第三天达高峰, 第五天降至 30%。由于有的化疗药物是通过破坏肿瘤细胞基因组 DNA 结构或阻断基因表达过程来发挥其抗癌作用的, 另一方面常由于肿瘤对化疗药物显著耐药而导致化疗失败, 同时加大剂量会产生严重的毒副作用。因此, 我们采用 p53 联合 TACE 治疗肝癌, 力求两者疗效达最佳协同效果。

本研究中, 选取一组中晚期原发性肝癌的患者, 在 TACE 治疗的基础上, 加用重组人 p53 腺病毒注射液, 进行肝动脉灌注, 经三周期灌注后, 肿瘤的大小变化明显, 治疗组的有效率明显高于对照组, 统计学分析差异显著。说明在常规 TACE 的基础上加用今又生能够改善肝癌患者的近期疗效。这与冯晓峰<sup>[8]</sup>的研究有类似的结果。对于原发性肝癌肿瘤标志物 AFP 的观察发现, 治疗组 AFP 下降的病例数明显高于对照组, 而且下降的幅度也有明显增加, 尤其表现在治疗前后 AFP 值下降  $\geq 200\mu\text{g/L}$  时 (65.5% 和 40.6%), 统计学分析表明, 今又生对于 AFP 总体下降率的影响优于传统的 TACE 治疗方法, 在崔守章等<sup>[9]</sup>的研究中亦得到证明。

安全性分析中, 介入治疗后主要的毒副反应为发热和肝

功转氨酶的升高, 同时伴有轻度的胃肠道反应及轻度的血细胞变化, 统计学分析无显著性差异, 说明两组间安全性相似生活质量的改善方面, 治疗组似乎有增高趋势, 尤其表现在 KPS 评分增加 10 分以上组较为明显。

远期疗效分析中, 半年、1 年、3 年的生存期分别为对照组 90.6%、50.0%、15.6%, 治疗组 96.6%、58.6%、20.7%, 治疗组较对照组虽有增高趋势, 但是统计学检测无差异。

基因治疗中的关键问题是基因导入的方法, 即如何将重组基因和载体直接导入肿瘤, 使之有效地表达, 并有高的转染率、安全性和靶向性。临床应用中, 大多数基因治疗载体的半衰期很短, 这类药物通过静脉注射、皮下注射、肌肉注射通常无效, 且全身给药对于非靶器官有潜在的毒性。大部分患者常感染过腺病毒或其它载体后, 已存在自然的抗体在使用这些病毒载体治疗后不会马上产生免疫反应, 但也会严重限制以后的基因治疗效果<sup>[10]</sup>。因而, 介入放射学在肿瘤基因治疗中的基因导入问题起关键作用。在实验室研究中, 动脉灌注也被认为是最有效的释放基因药物的方法之一。本组研究中, 通过肝动脉灌注化疗药及基因治疗药物今又生安全性好, 疗效优, 生活质量有一定的提高, 为中晚期原发性肝癌的介入治疗的提供了一个新方法, 是值得推广的。

【参考文献】

[1] Tang ZY. Modern oncology [M]. Shanghai: Shanghai Medical University Press, 2011, 898. [汤钊猷. 现代肿瘤学 (第三版) [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 2011: 898.]

[2] Lv MG, Lu XX, Wu JW, et al. Primary liver cancer five compared the curative effect of interventional therapy [J]. J Clin Oncol, 2004, 9(5): 481-483. [吕毛吉, 卢秀仙, 吴建伟, 等. 原发性肝癌五种介入治疗方法的疗效比较 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9(5): 481-483.]

[3] Zhao X, Liu S, Zhang YW. Advance in using recombinant human adenovirus p53 preparation for treatment of primary hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Cancer Prevention and Treat, 2014, 21(16): 1297-1300. [赵旭, 刘松, 张跃伟. 重组腺病毒 p53 基因治疗肝癌研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(16): 1297-1300.]

[4] Zhou WX, Hu Y. The expression and significance of Ki67, p53 and cyclin D1 in primary small bowel malignant tumors [J]. Nanchang University School of Medicine, 2014, 2: 4. [邹文雄, 黄缘. Ki-67, p53 和 CyclinD1 在原发性小肠恶性肿瘤中的表达及意义 [J]. 南昌大学医学院学报, 2014, 2: 4.]

[5] Liu N, Lou JL, Li N. The research progress of p53 gene treatment of tumor [J]. Beijing Medical, 2010, 32(9): 751-753. [刘宁, 娄金

- 丽, 李宁. p53 基因治疗肿瘤的研究进展 [ J ]. 北京医学, 2010, 32(9): 751-753. ]
- [ 6 ] Schlegel J, Piontek G, Klimhe C, et al. Molecular genetic characterization of intracerebrally transplanted brain tumors [ J ]. *Exp Toxic Pathol*, 1999, 51(1): 41.
- [ 7 ] Guan YS, Liu Y, He Q, et al. p53 gene (Gendince) therapy combining with bronchial artery infusion for treatment of lung cancer, short-time follow-up in 15 cases [ J ]. *Chin J Interv Imaging Ther*, 2005, 2(6): 405-408. [ 官泳松, 刘源, 贺庆, 等. p53 基因 (今又生) 联合支气管动脉化疗治疗肺癌 15 例疗效观察 [ J ]. 中国介入影像与治疗学, 2005, 2(6): 405-408. ]
- [ 8 ] Feng XF, Zheng YZ, Zhou CL, et al. Gendicine in interventional chemotherapy of primary hepatocarcinoma [ J ]. *World Chin J Digestol*, 2013, 15: 1437-1441. [ 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价值 [ J ]. 世界华人消化杂志, 2013, 15: 1437-1441. ]
- [ 9 ] Cui SZ, Shi SL, Tao H, et al. Arteriovenous p53 gene therapy drug dosing comparative effectiveness for the treatment of primary liver cancer [ J ]. *Hebei Med J*, 2014, 36(18): 2758-2759. [ 崔守章, 史守良, 陶红, 等. p53 基因治疗药动脉给药治疗原发性肝癌的疗效比较 [ J ]. 河北医药, 2014, 36(18): 2758-2759. ]
- [ 10 ] Tango Y, Taki M, Shirakiya Y, et al. Late resistance to adenoviral p53-mediated apoptosis caused by decreased expression of Cox sackie-adenovirus receptors in human lung cancer cells [ J ]. *Cancer Sci*, 2004, 95(5): 459-463.

( 编校: 闫沛 )