

· 药物与临床 ·

动脉灌注重组人 P53 腺病毒联合栓塞化疗治疗
原发性肝癌的应用研究

许卫国 李家平 彭秀斌 林丽娟 龙雪银 程光森

【摘要】 目的 探讨经肝动脉灌注重组人 P53 腺病毒注射液(recombinant adenovirus-p53, rAd-p53)联合栓塞化疗治疗原发性肝癌中的应用价值。方法 对 53 例原发性肝癌患者分实验组及对照组,实验组 21 例,行肝动脉灌注重组人 P53 腺病毒注射液联合栓塞化疗术;对照组 32 例,行常规经肝动脉插管栓塞化疗术治疗,记录 2 组患者生存质量评分,并对生存率及术后反应进行对比分析。结果 术后实验组生存质量评分优于对照组($\chi^2 = 3.92, P < 0.05$),生存率高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),两组副作用大致相同。结论 重组人 P53 腺病毒联合栓塞化疗术治疗中晚期肝癌是一种安全有效的治疗方法。

【关键词】 灌注,动脉内;肿瘤抑制蛋白质 p53/投药和剂量;栓塞,治疗性;肝肿瘤/治疗

原发性肝癌是严重威胁我国人民生命和健康的恶性肿瘤之一,占我国恶性肿瘤的第三位。在我国,肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占肝癌总数的 80% 以上,该病病程短、进展快、病死率高。中晚期肝癌的经导管动脉内化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)较为安全可靠,已得到学术界公认^[1]。然而,随着临床认识和实践的深入发展,TACE 暴露出诸多基础理论和临床问题,疗效难以令人满意。基因治疗恶性肿瘤是当前研究的热点之一。重组人 P53 腺病毒注射液(recombinant adenovirus-p53, rAd-p53, Gendicine, 今又生)是世界上第一个获准上市的肿瘤基因治疗药物。本文主要讨论经肝动脉内灌注重组人 P53 腺病毒注射液联合 TACE 在中晚期原发性肝癌中的临床应用,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005 年 1 月至 2010 年 7 月珠海市人民医院和中山大学附属第一医院介入科中晚期原发性肝癌患者 53 例,年龄 34~75(55.3±12.7)岁,其中男 42 例,女 11 例;按病理类型分为结节型 25 例,巨块型 19 例,弥漫型 9 例,伴有门静脉癌栓患者 11 例,伴肝动脉+门静脉癌患者 9 例;按肝功能 Child 分级:A 级 35 例,B 级 18 例;所有患者 AFP 均阳性。分为两组:实验组 21 例,男 17 例,女 4 例,年龄 36~

75(52.6±10.9)岁,在肝动脉灌注重组人 P53 腺病毒注射液(重组人 P53 腺病毒注射液由深圳市赛百诺基因技术有限公司研制生产,水针剂型,规格:每支 1×10^{12} VP/(ml)。药品置于 -20℃ 保存,使用时于室温静置融化)后,行常规栓塞化疗术;对照组 32 例,男 25 例,女 7 例,年龄 34~71(50.5±9.8)岁,接受常规肝动脉栓塞化疗术。两组患者未接受其他介入治疗方法,并在性别、年龄和病情轻重程度差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 采用 seldinger 技术进行股动脉插管,导管为 5F Yashiro 导管或肝管,必要时使用微导管。常规行腹腔动脉、肝总动脉、肠系膜上动脉造影,发现肿瘤染色后在肿瘤的主要供血动脉内注药。对照组的方案为:MMC 10~20 mg、EADM 30~80 mg、奥沙利铂 150~250 mg 或者 carbo 0.3~0.5 g,与超液化碘油 10~20 ml 混合栓塞,具体用量依据体表面积及肝功能情况而定。栓塞剂为超液化碘油,依据肿瘤大小、肝功能情况及超选择插管情况适当追加明胶海绵颗粒。实验组的方案为:肝动脉内灌注 1×10^{12} VP/(ml),再行常规栓塞化疗术。对照组仅行常规栓塞化疗术。

1.3 观察项目 治疗结束后 1 个月,通过腹部 CT 检查评价临床疗效。统计 6、12、18 及 24 个月的生存率;体力状态根据(Karnofsky performance scale, KPS)评分^[2],治疗后较治疗前增加 ≥10 分者为改善,减少 ≥10 分者为下降,≤10 分为稳定。按 WHO《肿瘤药物常见毒性分级标准》评价毒副反应。重点监测:体温,每周查血、尿及大便常规,每月行血清生化(BUN、Cr、AST、ALT)及心电图、X 线胸片检查。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 11.0 统计学软件包,采

DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2011.04.046

作者单位:519000 广东省珠海,暨南大学第三附属医院 广东省珠海市人民医院放射科(许卫国、彭秀斌、林丽娟、龙雪银、程光森);中山大学附属第一医院介入放射科(李家平)

通信作者:李家平,Email:lijiaoping0908@163.com

用 χ^2 检验或 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的疗效比较 两组术后肝功能、甲胎蛋白以及肿瘤的大小均发生了明显的变化,出现了不同

程度的好转。实验组经 P53 基因治疗后甲胎蛋白和 SCT 复查肿瘤形态均较对照组有所降低,但各组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗后反映及近期疗效对比

组别	例数	肝功能		白细胞水平		甲胎蛋白 (g/L)	肿瘤形态		
		ALT(U/L)	TBL(μ mol/L)	无明显变化	降低		减小	不变	增大
对照组	32	53.2 $\pm$ 12.6	48.2 $\pm$ 31.2	19	13	37.4 $\pm$ 12.8	11	16	5
实验组	21	49.6 $\pm$ 7.5	44.0 $\pm$ 28.5	15	6	31.5 $\pm$ 8.6	12	7	2

2.2 两组治疗前后的生存质量比较 两组术后 4 周 KPS 评分,对照组和实验组改善者分别为 14 例和 15 例,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.92, P < 0.05$)。

2.3 两组生存率的比较 在经过治疗后,6 个月、12 个月、18 个月及 24 个月实验组的生存率均高于对照组,但是差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗后累计生存率 例(%)

组别	例数	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
对照组	32	25(78.13)	9(28.13)	6(18.75)	4(12.50)
实验组	21	21(100)	11(52.38)	9(42.86)	8(38.10)

2.4 两组治疗后副作用的比较 治疗后,肝区疼痛减轻与腹水减少两组临床表现中对照组和实验组分别为 65.63%、71.43% 与 14.29%、50.00%,实验组高于对照组;而治疗后发热及恶心和呕吐等副反应,在对照组和实验组分别为 28.13%、19.05% 与 53.13%、38.90%,实验组低于对照组,但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗后主要临床表现比较 例(%)

组别	例数	肝区疼痛	恶心及	腹水	发热持续
		减轻	呕吐	减少	时间($\geq 5d$)
对照组	32	21(65.63)	17(53.13)	2/14(14.29)	9(28.13)
实验组	21	15(71.43)	8(38.90)	4/8(50.00)	4(19.05)

3 讨论

肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,我国肝癌发病率和死亡率是世界上最高的,占全球每年新发病例和死亡人数的 55%^[3]。肿瘤的发生、发展本质上是遗传物质在染色体上基因的改变,而肿瘤抑制基因的缺失与癌基因的扩增正是其失活与激活的主要方式之一。P53 被誉为“基因组卫士”,其主要生物学功能是维持细胞基因组的稳定,负调节细胞的生长,诱导细胞凋亡。研究发现,人类恶性肿瘤中至少有 50% 发生了 P53 基因改变。随着人们对肝癌的发病机制深入了解,越来越多的证据表明 P53 与肝癌发生的过程有着密切的联系^[4]。

P53 基因是主要的抑癌基因之一,具有维持基因组稳定、抑制或阻止细胞转化的功能,从而抑制肿瘤的发生。P53 基因编码的正常 P53 基因蛋白(野生型),存在于核内,是一种核结合蛋白,可在 DNA 损伤或缺氧时活化。国内外很多研究表明了 P53 基因对多种恶性肿瘤的作用,赖祥进等^[5]的体外实验研究也肯定了野生型 P53 基因对人肝癌细胞生长的抑制作用。国内学者^[6]的研究表明,经动脉途径注入重组腺病毒,其体内的表达具有器官靶向性,在肝脏表达产物出现时间早,持续时间长,经肝动脉插管注射目的基因重组腺病毒是一种较为有效的途径。在本研究中,采用了经肝动脉内灌注重组人 P53 腺病毒注射液联合 TACE 进行治疗,实验组在 6、12、18 及 24 个月的生存率均高于对照组;实验组治疗后 KPS 评分亦明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。故对于不宜手术的中晚期 HCC,根据患者个体情况,重组人 P53 腺病毒基因治疗联合 TACE,可以弥补单一治疗方法的不足,增强了抗癌效果,有助于提高疗效,提高患者的免疫功能及生存质量,延缓患者的生存期。

肝癌的血供特点是肝动脉参与了 75% 以上的肿瘤供血,从而决定了肝动脉给药的有效性。因此,肝动脉灌注给药是一种非常有效的给药方式,特别是对于富血供原发性肝癌和肝转移瘤。在给药途径的研究中,本研究中采用了经肝动脉灌注的方式。肝动脉灌注超选择动脉插管下可将基因治疗药物直接注入肿瘤的供血动脉,随血流分布整个肿瘤区域,提高目的基因在靶器官的浓度,相对定向地表达,增加转染率,减少全身不良反应。国外学者^[7]在一项开放标记、非随机、单剂量的 I/II 期临床试验中,19 例病人为无法手术切除的、携突变型 P53 基因的结肠癌肝转移病人,采用肝动脉灌注法给药结果表明,腺病毒可成功介导 P53 基因在肿瘤细胞中持续表达,并诱导肿瘤细胞凋亡,病人对该疗法的耐受性好。因此,经肝动脉灌注给药是一种有效的方式。

同时,采用 rAd-p53 治疗肝癌有各种途径,如:瘤内直接注射、门静脉灌注^[8]等,各有优缺点,本文没有研究,在今后的研究中予以补充。

本研究的治疗过程中不良反应很少,主要是一过性自限性发热,患者基本可以耐受,与普通 TACE 术后的不良反应大致相同^[9]。不良反应对患者生存质量影响甚微,只是在治疗初始阶段引起机体发热导致生活质量稍微下降。本组病例治疗后出现的其它不良反应如腹痛、恶心呕吐、肝功能损害等均为栓塞后综合征表现。

总之,经肝动脉内灌注重组人 P53 腺病毒注射液联合 TACE 治疗中晚期肝癌不失为一个积极有效而且安全的方法。其不良反应与常规 TACE 治疗相似,主要是由碘油栓塞引起的栓塞后综合征。在肝癌的介入治疗中,该种治疗方法能延长晚期患者的生存期并可以有效改善晚期癌症患者的生活质量,故应推广应用。

参考文献

- [1] 梁宇闯,李卓永,林坚. 肝动脉造影及介入化疗防治原发性肝癌术后肝内转移的临床应用. 中国医师杂志, 2006, 8(12):

1683-1685.

- [2] 孙永年,邢涛,顾华栋,等. 超级伽玛刀治疗腹部恶性肿瘤的临床评价. 中国医师杂志, 2006(1): 238-239.
- [3] Parkin M, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [4] Staib F, Hussain SP, Hofseth LJ, et al. TP53 and liver carcinogenesis. Hum Mutat, 2003, 21(3): 201-216.
- [5] 赖样进. 转染野生型 P53 基因对人肝癌细胞生长的抑制作用. 广西医学, 2005, 27(2): 165-167.
- [6] 肖恩华,李锦清,黄洁夫. 肝细胞癌化疗栓塞后 p53 蛋白表达及意义. 中国医师杂志, 2006, 6(3): 303-306.
- [7] Guan YS, Liu Y, Sun L, et al. Successful management of postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma with p53 gene therapy combining transcatheter arterial chemoembolization. World J Gastroenterol, 2005, 11(24): 3803-3805.
- [8] Okimoto, Yahata, H, Itou H, et al. Safety and growth suppressive effect of intra-hepatic arterial injection of adcmv-p53 combined with CDDP to rat liver metastatic tumors. J Exp Clin Cancer Res, 2003, 22(3): 400-406.
- [9] 王永忠,魏秀吾,徐书楷,等. 原发性肝癌合并门静脉癌栓术后化疗途径和给药方式的临床研究. 中国医师杂志, 2005, 7(6): 730-732.

[收稿日期: 2010-06-28]

(本文编辑: 吴刚强)