

p53 腺病毒注射液联合榄香烯、氟尿嘧啶 门静脉灌注预防小肝癌术后复发的研究

黄云龙 谢宗贵 童光东 周大桥 甘向阳 胡元明 陈健湘

【摘要】 目的 探讨经门静脉途径联合应用 p53 腺病毒注射液(p53)、榄香烯、氟尿嘧啶(5-Fu)预防小肝癌术后复发的作用。**方法** 男性小肝癌患者 5 例,于 B 超和电视透视联合引导下穿刺门静脉,留置 4 F 导管,用重组人 p53 腺病毒注射液、榄香烯联合 5-Fu 门静脉滴注,每天 1 次共 5 d。第 5 天药物滴注完毕后在电视透视下拔出导管,用 TH 胶填塞肝脏穿刺通道。**结果** 5 例患者均完成了治疗计划。门静脉穿刺插管及拔管,药物灌注操作顺利,未出现门静脉血栓形成,穿刺通道出血,导管移位等并发症。p53 门静脉滴注后主要副反应为发热达 39~40℃,持续 1~3 h,物理降温加药物退热有效。榄香烯联合 5-Fu 门静脉滴注药物副反应轻微。5 例患者随访 5~16 个月(平均 8.5 个月),其间影像学及血液学检查未显示新发肝癌病灶或原发肝癌病灶复发。**结论** 介入性门静脉穿刺插管门静脉途径 p53 腺病毒注射液、榄香烯、5-Fu 联合应用可能对小肝癌术后复发起到抑制和治疗作用。

【关键词】 肝肿瘤;化学疗法;肿瘤,局部灌注;门静脉

Effect of p53 combined with elemene and 5-Fu via portal vein for preventing recurrence of small liver cancer

HUANG Yun-long, XIE Zong-gui, TONG Guang-dong, ZHOU Da-qiao, GAN Xiang-yang, HU Yuan-ming, CHEN Jian-xiang. Department of Radiology, Shenzhen Chinese Traditional Medicine Hospital, Shenzhen, Guangdong 518033, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of p53 combined with elemene and 5-Fu infusion via portal vein for preventing recurrence of small liver cancer after operation. **Methods** Five male patients with small liver cancer which have been performed operation(2 cases) or combine interventional procedures(3 cases). A 4F catheter was inserted into portal vein under guiding by B type ultrasound and fluoroscopy. The drugs infused into portal vein included recombinant human Ad- p53 injection, elemene emulsion, and 5Fu. After finished the drugs infusion plan, the catheter was removed and puncturing duct of the live was occluded by TH glue. **Results** Five patients received the treatment according to treating plan. Portal vein catheter insertion and remove was finished smoothly. No complications such as portal vein thrombosis, bleeding of live puncturing duct, catheters abnormal location were found. Side effects of p53 gene was fever as 39~40℃ for 1 to 3 hours. Elemene and 5-Fu injection has micro side effects. Five patients were followed up for 5 to 16 months(average 8.5 months). There were no tumor recurrence evidence provided by radiology and hematology during following time. **Conclusion** Primary results suggest that p53 infusion via portal vein may inhibit and treat liver cancer recurrence. Control study and long time following is needed.

【Key words】 Liver, neoplasms; Chemotherapy, cancer, regional perfusion; Portal vein

本研究采用门静脉途径 p53 腺病毒注射液(p53)、榄香烯、氟尿嘧啶(5-Fu)联合灌注预防小肝癌术后复发,现将初步结果报告如下。

1 资料与方法

2008 年 2 月至 2009 年 8 月本院收治经病理证实的小肝癌患者 5 例,均为男性,年龄 45~52 岁。经手术切除原发癌灶(2 例),或经肝动脉化疗栓塞+射频消融(或微波消融)+¹²⁵I 粒子植入联合介入治疗(3 例),原发病灶被切除或完全灭活,增强 CT/MRI 未发现新的癌灶、原发癌灶无强化,血清 AFP 正常范围,病情稳定一个月以上。

患者单纯静脉麻醉加穿刺点局部麻醉,B 超和电视透视联合引导下用 20 G 细针穿刺门静脉右支或左支,成功后引入细导丝,沿导丝送入 4 F 导管鞘进入门静脉主干,用 4 F 导管门静脉造影观察有无食管胃底静脉曲张,门静脉血流情况。将导管连同导管鞘留置在门静脉内,导管头端置于肠系膜上静脉主干,穿刺点包扎,固定好导管和导管鞘,导管尾端用肝素帽封闭,患者回病房后行门静脉药物灌注。用重组人 p53 腺病毒注射液[商品名今又生,深圳市赛百诺基因技术有限公司生产,2 ml,1×10¹² VP(病毒颗粒, Virus particles, VP)/支]2×10¹² VP 用 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 稀释,30 min 内经留置导管滴入门静脉。将中药榄香烯注射液(大连金

港制药集团生产) 400 mg 用 0.9% 氯化钠注射液 450 ml 稀释, 加入 5-Fu 0.5 g, 经导管滴注入门静脉, 滴注时间不少于 4 h。重组人 p53 腺病毒注射液门静脉滴注第 1、3、5 天各 1 次共 3 次, 榄香烯联合 5-Fu 门静脉滴注每天 1 次共 5 d。每天滴注药物前需透视观察导管头端位置有无变化。门静脉滴注第 5 天药物滴注完毕, 在电视透视下拔出导管, 撤出导管鞘前用 TH 胶填塞肝脏穿刺通道, 防止出血。门静脉药物灌注期间外周静脉应用护肝药物。

2 结果

5 例患者均完成了治疗计划。门静脉穿刺插管及拔管, 药物灌注操作顺利, 未出现门静脉血栓形成, 穿刺通道出血, 导管移位等并发症。1 例患者拔导管鞘前 TH 胶填塞肝穿刺通道时少量 TH 胶进入门静脉小分支, 但未出现严重后果。p53 门静脉滴注后主要副反应为发热达 39~40℃, 持续 1~3 h, 物理降温加药物退热有效。榄香烯-5-Fu 门静脉滴注药物副反应轻微, 包括食欲减退, 乏力 5 例, 转氨酶轻度升高 4 例, 白蛋白轻度减低 1 例, 但拔管后 1 周内复查恢复正常。5 例患者随访 5~16 个月(平均 8.5 个月), 期间影像学及血液学检查未显示新发肝癌病灶或原发肝癌病灶复发。

3 讨论

随着对高危人群采用影像学 and AFP 为主的免疫学筛查, 小肝癌的检出率已经显著提高; 以手术切除为主、多种介入微创治疗手段并存的模式也已大大改善了小肝癌的远期预后。但不论采用根治性手术切除或者综合的介入微创治疗, 小肝癌的术后复发仍然是导致患者死亡的主要原因^[12]。所以在当今针对小肝癌原发癌灶的治疗已取得很大成就的基础上, 预防复发成为相当长的时期内各相关学科的主要任务。

p53 是肿瘤抑癌基因, 其在正常组织中表达量极低^[3,5]。针对肝癌术后复发的分子生物学因素, 特别是 p53 基因的突变和缺失, 采用重组人 p53 腺病毒作为运送 p53 基因的载体, 将正常的 p53 基因导入肿瘤细胞和发生部分突变的肿瘤周围组织中, 从而介导 p53 基因在肿瘤细胞中持续表达, 并诱导肿瘤细胞凋亡, 并能够抑制肝硬化发育不良结节向小肝癌的转化^[6]。p53 基因治疗和预防肝癌复发成为当前很有应用前景的热门研究课题之一^[7-8]。

榄香烯是从中药莪术中提取的以 β -榄香烯为主要成分的中药抗肿瘤药物, 是我国自行开发研制的二类新药, 具有广泛的临床应用前景。榄香烯与丝裂霉素 C 在细胞毒效应方面存在协同作用, 使肿瘤细胞阻滞在 S 期, 减少进入 G2-M 期的细胞数

目^[9]。吴伟忠等^[10]认为 β -榄香烯处理的 H22 细胞具有较强免疫原性, 能激发机体产生特异性抗肿瘤免疫, 是一种良好的肿瘤疫苗。采用榄香烯乳剂联合化疗药物对肝癌进行介入治疗, 与单用化疗药物比较, 结果显示榄香烯组临床疗效明显优于对照组, 毒副反应小于对照组, 患者的生存质量优于对照组^[11]。

5-Fu 是常用的治疗肝癌的化疗药物, 主要采用肝动脉灌注的方式用药。5-Fu 是细胞周期特异性化疗药, 疗效与作用时间直接相关, 在保持有效浓度的前提下尽可能延长用药时间。

门静脉途径的治疗是预防小肝癌术后复发的重要途径^[12-15]。p53 腺病毒注射液、榄香烯注射液和 5-Fu 序贯门静脉灌注可能对小肝癌术后复发起到抑制和治疗作用。

参考文献

- [1] 黎乐群, 梁水庭, 巫山, 等. 手术方式对小肝癌术后复发及生存的影响. 临床肝胆外科杂志, 1996, 12(2): 94-96.
- [2] Yamashiki N, Yoshida H, Tateishi R, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma has an increased risk of subsequent recurrence after curative treatment. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(12): 2155-2160.
- [3] 喻宏, 钟仁华, 黄振林. P53、AR、ER 在原发性肝癌、癌旁组织中的表达及意义. 国际医药卫生导报, 2006, 12(24): 12-14.
- [4] 曹和涛, 施裕新, 胡振民. P53 基因表达与小肝癌 CT 表现的关系. 中国医学影像学杂志, 2001, 9(6): 440-442.
- [5] 赵文丽. 原发性肝癌组织中 MMP-9、p53 的表达与临床病理之间的关系. 中国基层医药, 2008, 15(6): 959-961.
- [6] 赖祥进, 曹林枝, 廖志红. 转染野生型 p53 基因对肝癌细胞生长的影响. 广西医科大学学报, 2005, 22(4): 489-491.
- [7] Guan YS, La Z, Yang L, et al. p53 gene in treatment of hepatic carcinoma: status quo. World J Gastroenterol, 2007, 13(7): 985-992.
- [8] 张水军. 原发性肝癌的综合治疗. 中国基层医药, 2008, 15(1): 1-3.
- [9] 朴花, 郭连英. 榄香烯、丝裂霉素 C 和 NDV 对瘤细胞生物学性状的影响. 大连医科大学学报, 2007, 29(3): 212-216.
- [10] 吴伟忠, 刘康达, 汤晓雷, 等. β -榄香烯诱导的抗肿瘤免疫保护作用机理初探. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(6): 405-408.
- [11] 宋杰, 许虹, 唐家强, 等. 肝动脉灌注榄香烯乳剂联合化疗药物治疗原发性肝癌临床研究. 药物研究, 2007, 16(16): 23-24.
- [12] 章学胜, 周建勤, 汤雷军, 等. 基层医院开展中晚期肝癌介入治疗 62 例临床观察. 中国基层医药, 2009, 16(10): 1856.
- [13] 裘品丹. 超声引导下经门静脉栓塞治疗原发性肝癌. 中国基层医药, 2008, 15(6): 893.
- [14] 罗博元, 谢宗贵, 胡元明, 等. 药盒植入技术在小肝癌术后的应用. 中国基层医药, 2008, 15(4): 607-609.
- [15] 武强, 李强. 肝癌术后门静脉持续灌注化疗预防复发的临床研究. 天津医科大学学报, 2004, 10(1): 30-32.

(收稿日期: 2009-12-03)

(本文编辑: 张超)