

华蟾素联合经导管肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的疗效分析

刘凯¹ 王振² 冯勇¹ 刘汇明¹ 刘世江¹ 田庆¹

(1 寿光市人民医院肝胆胃肠科 2 寿光市人民医院中医科 潍坊寿光市 262700)

摘要:目的:探讨华蟾素胶囊联合经导管肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床疗效。方法:回顾性分析 2017 年 01 月至 2023 年 01 月寿光市人民医院普外科收治的 176 例诊断为原发性肝癌并施行经导管肝动脉化疗栓塞术治疗的患者资料。患者随机分为两组,研究组 90 例,采用口服华蟾素胶囊联合 TACE;对照组 86 例,采用单纯 TACE 治疗。比较华蟾素胶囊联合肝动脉化疗栓塞术对肝癌患者的血肿瘤标志物变化、肿瘤抑制、生活质量、生存率的影响。结果:华蟾素联合 TACE 治疗肝癌,与单纯 TACE 比较,研究组在抑制肿瘤生长方面优于对照组,差异统计学意义(P<0.05);对生活质量的改善明显优于对照组(P<0.05);两组 0.5 年生存率无明显差别(P>0.05),第 1、2 年生存率治疗组高于对照组(P<0.05)。结论:华蟾素能够提高 TACE 患者的疗效,改善免疫功能,并能降低毒副反应,进一步提高生活质量。

关键词:华蟾素;原发性肝癌;肝动脉化疗栓塞;肝功能;疼痛

原发性肝癌,多继发于慢性乙型病毒性肝炎,是一种常见的恶性肿瘤,在我国发病率尤高^[1]。经导管肝动脉化疗栓塞术(Transcatheter hepatic arterial chemoembolization,TACE)被认为是肝癌非手术治疗中的最有效治疗方法,但其副作用较大,往往损害肝功能、降低机体免疫力、加重患者的临床症状、影响患者的生活质量。因此,为提高肝癌介入治疗的临床疗效,中药及其提取物配合 TACE 被广泛应用于临床。

迄今为止,与单纯的肝动脉栓塞化疗术比较,华蟾素联合肝动脉化疗栓塞术能否使晚期肝癌患者获益,国内外相关文献报道较少。本研究分析我院 176 例原发性肝癌患者临床资料,探讨华蟾素胶囊联合 TACE 对原发性肝癌患者的临床疗效,现报道如下。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析自 2017 年 01 月至 2023 年 01 月寿光市人民医院普外科收治的 176 例诊断为原发性肝癌并施行 TACE 治疗的患者资料,见表 1。

研究纳入标准及排除标准:所有患者根据病史、AFP、彩色多普勒超声、增强 CT、病理学等检查证实为原发性肝癌;肝功能 Child-pugh 评分 A 级或 B 级;无明显腹水;无远处转移。治疗前增强 CT 或彩色多普勒提示门静脉主干完全阻塞者排除入组。

1.2 研究方法

对照组:常规消毒铺巾,采用 Seldinger 法进行经皮右侧股动脉穿刺插管,至腹腔动脉主干,再进入至肝固有动脉或其动脉分支后行肝动脉造影;明确靶血管后,将微导管超选择插入肝癌供血动脉,注入表柔比星 30-50mg 与超液化碘油 10-20mL 充分混合成乳剂缓缓注入,根据病情选择用 100-350 μ m、350-560 μ m 明胶海绵栓塞供血动脉,间隔 4-8 周行下一次 TACE 治疗。

治疗组:华蟾素胶囊联合 TACE 治疗。TACE 治疗同上,华蟾素胶囊(陕西东泰制药有限公司,国药准字 Z20050846)。术前 3 天开始口服华蟾素胶囊,剂量为 750mg,2 次/天,口服 14d 为一疗程,休息 7d,为 1 个疗程。复查腹部 CT 见肝癌病灶碘油沉积不佳者继续行 TACE 治疗,治疗后继续口服华蟾素胶囊治疗。肝癌病灶碘油沉积良好者继续口服华蟾素胶囊治疗。

1.3 观察指标

患者治疗前后应用增强 CT 评估疗效,检查血肿瘤标志物变化,主要涵盖甲胎蛋白(AFP)、基质金属蛋白酶(MMP)及血管内皮生

表 2 两组血清肿瘤标志物水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	AFP(ng/mL)		MMP(ng/L)		VEGF(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=90)	425.23 \pm 68.96	145.52 \pm 23.67	136.23 \pm 18.96	43.26 \pm 8.65	268.64 \pm 58.98	68.98 \pm 21.53

长因子(VEGF)。客观疗效评价按 RECIST 实体瘤评价标准分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),以 CR+PR 计算有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。毒性反应按 WHO 抗癌药物毒性反应进行毒性评价。远期疗效按生存率评价,生存期从患者 TACE 治疗开始之日起计算。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计分析软件。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例表示,组间比较采用 χ^2 检验;P < 0.05 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 一般资料分析

本研究中,176 例原发性肝癌并施行经导管肝动脉化疗栓塞术。研究组与对照组患者,在年龄、性别、TNM 分期、Child 分期、有无合并门静脉癌栓差异无统计学意义(P>0.05)见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

分组	治疗组 (n=90)	对照组 (n=86)	统计值 (t/ χ^2 值)	P 值
年龄(岁)	52.9 \pm 11.6	51.8 \pm 9.0	1.792	0.830
性别			0.018	0.894
男	48	45		
女	42	41		
TNM 分期(例)			0.812	0.666
II	42	40		
III	36	38		
IV	12	8		
Child-Pugh 分级(例)			0.391	0.532
A 级	46	48		
B 级	44	38		
合并门静脉癌栓(例)			0.226	0.634
有	74	73		
无	16	13		

2.2 两组血清肿瘤标志物水平对比

治疗前,两组血清 AFP、MMP 及 VEGF 水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05);治疗组治疗后血清 AFP、MMP 及 VEGF 水平均低于对照组(P<0.05),见表 2。

对照组(n=86)	435.11 ± 70.23	205.33 ± 43.29	126.65 ± 23.67	58.34 ± 9.74	283.53 ± 69.86	105.54 ± 20.50
t 值	0.342	8.244	0.134	8.348	0.644	7.343
P 值	0.742	0.024	0.421	0.012	0.242	0.023

注：甲胎蛋白(AFP)；基质金属蛋白酶(MMP)；血管内皮生长因子(VEGF)；

2.3 两组患者肿瘤抑制疗效评价

表 3 研究组与对照组原发性肝癌患者疗效比较[例(%)]

组别	例数	完全缓解 (CR)	部分缓解 (PR)	病情稳定 (SD)	疾病进展 (PD)	有效率 (CR+PR)	疾病控制率(DCR)
治疗组	90	20(22.22)	25(27.77)	26(28.88)	19(21.11)	45(50.00)	71 (78.89)
对照组	86	12(13.95)	17(19.76)	21(24.41)	36(41.86)	29(33.72)	50 (58.14)

2.4 两组患者生存质量比较

研究组治疗后与治疗前比较，评分提高(t=3.562,P<0.01)，而对照组提高不明显(t=1.953,P>0.05)；治疗后研究组的评分也明显高于对照组(t=3.258, P<0.01)，显示研究组较对照组更能改善患者的生存质量。见表 4。

表 4 2 组治疗前后生存质量评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
研究组	90	58 ± 16	68 ± 11
对照组	86	57 ± 15	60 ± 13

2.5 两组患者生存率对比

两组患者的 0.5 年生存率无明显差别(P>0.05)，第 1、2 年生存率研究组明显高于对照组(P<0.05)，见表 5。

表 5 两组患者 0.5-2 年生存率对比[例(%)]

组别	0.5 年	1 年	2 年
研究组(n=90)	65(72.22)	53(58.88)	39(43.33)
对照组(n=86)	59(68.60)	29(33.72)	15(16.27)
X ² 值	0.276	17.545	13.862
P 值	0.599	0.000	0.000

3 讨论

原发性肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤，多发于40-50岁人群，恶性程度较高，严重影响患者的生存质量。TACE 是通过导管将肿瘤化疗药物和栓塞剂充分混合成的乳剂液注入到肿瘤的滋养动脉内，以达到控制肿瘤生长，让患者长期带瘤生存的目的^[1]。但单纯采用 TACE 治疗中晚期原发性肝癌仍有部分患者获益有限，且毒副反应也较明显。

华蟾素是从中华大蟾蜍皮里提炼的一种口服类别的中成药，其活性成分为蟾蜍二烯羧酸内酯，气微香，味苦，具有清热解毒、消肿止痛、活血散瘀等功效，同时该药还具备一定的抗肿瘤及增强免疫力的作用^[2]。本研究中所用华蟾素胶囊主要成分为干蟾皮中的脂溶性成分，具有较强的抗肿瘤活性，具有强效阻断癌细胞生长、增强肿瘤患者免疫功能的双重作用。

中医学研究表明，干蟾皮味辛、性寒，有破瘀坚血、解毒散结、利水消肿的作用。部分文献报道指出^[3-5]，华蟾素胶囊所含的蟾蜍甙元与华蟾素精具有强效抗肿瘤作用，其抗癌活性较常规紫杉醇、阿霉素、喜树碱等高出 10 倍左右，且无明显毒副作用，对肝癌化疗患者有良好的增效减毒和止痛作用。本研究结果显示，研究组口服华蟾素胶囊治疗后，血清 AFP、MMP 及 VEGF 水平均低于对照组。研究组对肝癌治疗的有效率及疾病控制率明显高于对照组，差异有统计学意义。

研究组、对照组有效率分别为 50.00%(45/90)及 33.72%(29/86)，差异有统计学意义(X²=4.783 ,P=0.029)。见表 3。研究组、对照组疾病控制率分别为 78.89%(71/90)及 58.14%(50/86),差异有统计学意义(X²= 8.8113,P=0.003)。

华蟾素还具有一定的辅助治疗及缓解放化疗不良反应的作用^[6]。由于恶性肿瘤在放、化疗时由于耐受能力和个体差异可产生多种不良反应，导致患者生活质量急剧下降。本研究证实华蟾素辅助 TACE 治疗肝癌可提高患者生活质量。研究组患者的第 1、2 年生存率与对照组相比升高，差异有统计学意义。

综上所述，中药华蟾素胶囊辅助 TACE 较之单纯 TACE 治疗原发性肝癌，提高 TACE 患者的疗效，改善免疫功能，并能降低毒副反应，进一步提高生活质量，值得进一步推广。

参考文献：

- [1]Ding X, Sun W, Li W,etal. Transarterial chemoembolization plus lenvatinib versus transarterial chemoembolization plus sorafenib as first-line treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A prospective randomized study. Cancer. 2021 Oct 15;127(20):3782-3793. DOI: : 10.1002/encr.33677.
 - [2]Liu B, Zhang Y, Chen H, Li W, Tsochatzis E. The combination of transcatheter arterial chemoembolisation (TACE) and thermal ablation versus TACE alone for hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Jan 4;1(1):CD013345. DOI: 10.1002/14651858.CD013345. pub2.
 - [3]袁福建,赖小强,黄少鹏. 华蟾素胶囊联合介入治疗肝癌临床疗效观察[J]. 实用中西医结合临,2021, 21(16):83-84. DOI:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.16.041.
 - [4]丁凯利,李文建,彭盼盼.华蟾素肝动脉推注联合化疗药物热灌注治疗原发性肝癌的临床价值 [J]. 内蒙古医学杂志,2021,53(9):1051-1053.DOI:10.16096/J.cnki.nmgzyz.2021.53.09.008
 - [5]李岳勇,韦忠恒,钟秋红,等. 中药华蟾素对肝细胞肝癌 TACE 术后肝内复发和血清 VEGF/TSGF 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(01):131-134. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2020.01.043.
 - [6]蔡红妃,求是.华蟾素注射液联合化疗治疗老年结直肠癌患者近期疗效观察及对患者血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J].中国医师进修杂志,2020,43(4):368-372. DOI:10.3760/cma.j.cn115455-20191031-00855.
- 作者简介：刘凯（1986年5月-）性别：男，民族：汉族，籍贯：山东省潍坊市，学历：研究生，研究方向：主治医师，从事普外科
- 基金项目：潍坊市中医药科研项目（2021-4-123）
- 作者单位：1 寿光市人民医院肝胆胃肠科，2 寿光市人民医院中医科，潍坊寿光市，262700。