

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.18.017

文章编号: 1005-8982 (2018) 18-0088-05

经导管肝动脉化疗栓塞术联合鸦胆子油乳液静脉滴注对原发性肝癌的疗效及 VEGF 水平的影响

董智刚¹, 马丽丽², 张占红¹, 贾绍华¹, 佟克杰³, 杨丽英³, 李亚娟³

(1. 河北省唐山市丰南区医院 肝胆外科, 河北 唐山 063300; 2. 河北省唐山市人民医院 消化内科, 河北 唐山 063000; 3. 河北省唐山市丰南区医院 护理部, 河北 唐山 063300)

摘要: 目的 探讨经导管肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 联合鸦胆子油乳液静脉滴注对原发性肝癌患者的临床疗效及对血管内皮生长因子 (VEGF) 表达水平的影响。**方法** 选取 2012 年 3 月-2013 年 3 月该院收治的肝癌患者 88 例, 使用随机数字表法分为研究组及对照组, 每组各 44 例, 对照组患者单用 TACE 治疗, 研究组采用 TACE 加鸦胆子油乳液静脉滴注。所有患者治疗至少 3 个疗程并随访 6 ~ 37 个月。比较两组患者治疗后的临床疗效、不良反应发生率、中位疾病进展时间 (TTP) 及总生存率, 同时比较治疗前后肝功能、血浆内毒素及 VEGF 的水平。**结果** 观察组的治疗总有效率及中位 TTP 高于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组的不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.01$); 两组肝功能指标、血浆内毒素及 VEGF 的水平均升高, 但观察组低于对照组 ($P < 0.01$); 两组 1 ~ 3 年的总生存率相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 鸦胆子油乳液辅助 TACE 治疗原发性肝癌可改善患者的近期疗效和肝功能, 延长 TTP 时间, 降低血浆内毒素、VEGF 的水平, 是一种安全有效的方法。

关键词: 鸦胆子油乳液; 经导管肝动脉化疗栓塞术; 肝癌; 血管内皮生长因子; 内毒素

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Clinical effect of Brucea javanica oil emulsion on TACE in patients with hepatocellular carcinoma and its effect on VEGF levels

Zhi-gang Dong¹, Li-li Ma², Zhan-hong Zhang¹, Shao-hua Jia¹, Ke-jie Tong³, Li-ying Yang³, Ya-juan Li³
(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Fengnan District Hospital, Tangshan, Hebei 063300, China;
2. Department of Gastroenterology, Tangshan People's Hospital, Hebei Province, Tangshan, Hebei 063000, China; 3. Department of Nursing, Fengnan District Hospital, Tangshan, Hebei 063300, China)

Abstract: Objective To evaluate effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with intravenous drip of Brucea javanica oil emulsion on primary liver cancer. **Methods** A total of 88 cases of liver cancer from March 2012 to March 2013 were randomized into treatment group (44 cases) and control group (44 cases). Treatment group underwent treatment of TACE plus Brucea javanica oil emulsion infusion, whereas control group underwent TACE alone. All patients underwent three treatment courses and were followed up for 6 to 37 months. Clinical effects, incidence of adverse reactions, median to disease progression time (TTP) and total survival were evaluated. Liver function indexes, plasma endotoxin and VEGF levels before and after treatment were also compared. **Results** Total effective rate of treatment and median TTP in treatment group were higher than those of control group ($P < 0.01$). After treatment, Incidence of adverse reactions in treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$). Level of liver function index, plasma endotoxin and VEGF increased in both groups, but they were lower in treatment group than in control group ($P < 0.01$). There was no statistical significance for total

收稿日期: 2017-03-21

survival rate in the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** TACE combined with Brucea javanica oil emulsion infusion effectively improves the short-term curative effect and liver function of the patients and prolongs TPP compared with TACE alone. It can also reduce levels of plasma endotoxin and VEGF.

Keywords: Brucea javanica oil emulsion; TACE; HCC; VEGF; endotoxin

经导管肝动脉栓塞化疗术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 已成为治疗中晚期肝癌的有效方法, 而 TACE 术后患者血浆中的内毒素及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平明显升高^[1-2], 且患者肝功能损害较重。体外研究表明, 肿瘤血管结构的形成过程与 VEGF 密切相关, 肿瘤的转移复发过程可被 VEGF 激活^[3-5]。因此, 降低肝癌患者血浆内毒素及 VEGF 的水平, 对改善患者的肝功、减少肝癌的转移复发及延长患者的生存期有重要意义。鸦胆子油为传统中药, 可直接杀伤癌细胞^[6-7], 目前被广泛应用于各类癌症的辅助治疗, 但是关于其对肝癌患者疗效的相关报道较少。本研究中选取本院原发性肝癌患者 88 例, 采用鸦胆子油乳液静脉滴注联合 TACE 治疗, 观察临床治疗效果及 VEGF 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 3 月 -2014 年 3 月本院肝胆科收治的原发性肝癌患者 88 例。纳入标准^[8-9]: ①均符合中华医学会肝胆病学分会颁布的关于原发性肝癌的诊断标准; ②无肝外转移; ③肝功能分级为 A~B 级; ④患者具备 TACE 手术适应证; ⑤血常规显示血小板浓度 $>50 \times 10^9$ 个/L; ⑥预计生存期 >3 个月。排除标准^[10]: ①伴有心脑血管疾病; ②合并门静脉主干癌栓或梗阻性黄疸; ③既往有肝硬化引起的食管静脉曲张出血。采用随机数字法将患者分为研究组及对照组, 每组各 44 例。其中, 男性 50 例, 女性 38 例; 年龄 39 ~ 76 岁, 平均 (42.75 ± 6.42) 岁; 肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 52 例, B 级 36 例; 血清甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP): $<400 \mu\text{g/L}$ 54 例 $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 34 例; 病灶数目: 多发 32 例、单发 56 例; 肿瘤直径 (多病灶者为全部肿瘤直径之和) $<5 \text{ cm}$ 63 例 $\geq 5 \text{ cm}$ 25 例。两组患者的性别、年龄、肿瘤直径、血清 AFP 浓度及肝功分级等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经院内伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法

两组患者均行 TACE 治疗, 其治疗间隔为 4 周。在数字减影心血管造影术 (DSA) 造影设备实时监测下, 导管经右侧股动脉插管进入肠系膜上动脉, 造影后根据观察组患者病灶大小在肿瘤供血动脉内多次交替注射丝裂霉素 10 ~ 15 mg、吡柔比星 20 ~ 40 mg、5-氟尿嘧啶 500 ~ 1 000 mg, 最后注入明胶海绵及吡柔比星 10 mg 与碘化油混乳液栓塞肿瘤动脉。每次 TACE 术后行 7 d 的常规保肝 (还原性谷胱甘肽等) 治疗, 并于术后第 2 天静脉滴注鸦胆子油乳液, 30 ml/次, 1 次/d, 治疗 15 d。对照组患者除不予以鸦胆子油乳液静脉滴注外, 其余治疗药物及治疗方法同观察组。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗后的临床疗效、不良反应发生率、肿瘤进展时间 (time to progress, TPP) 及总生存期, 同时对比两组治疗前后氨基亮氨酸转移酶 (aminoleucine transferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、血浆内毒素及 VEGF 的水平。

1.4 疗效判定及检测方法

根据治疗 3 次后病灶大小变化情况判定其疗效, 参照改良实体肿瘤疗效评价标准 (mRECIST) 标准^[11], 分为: ①痊愈 (complete remission, CR): 病灶被完全清除且 4 周内不复发; ②有效 (partial remission, PR): 病灶大小 $<$ 治疗前大小 $\times 50\%$, 且 28 d 内无新病灶出现; ③稳定 (stable disease, SD): 治疗前大小 $\times 50\% \leq$ 病灶大小 $<$ 治疗前大小 $\times 125\%$, 且 28 d 内无新病灶出现; ④恶化 (progressive disease, PD): 病灶大小 \geq 治疗前大小 $\times 125\%$, 或出现新病灶。总有效率 = $(\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。在术前及术后第 7 天抽取患者空腹时的外周静脉血液 5 ml, 行肝功能、血浆内毒素及 VEGF 水平的检测。使用自动生化分析仪检测肝功能指标。采用 BET-24A 内毒素检测仪检测血清内毒素水平, 试剂由河北利平生物科技有限公司生产, 批号: 38220090。使用 ELISA 对血浆 VEGF 水平进行检测, 试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供, 批号:

2060511。所有检测流程均严格按照使用说明书进行操作。

1.5 随访

前一次治疗完成 28 d 内对患者进行 CT 扫描。对于随访结果为 CR 或 PR 者, 进行 1 个月的追加 CT 随访; 若随访结果为 SD 或 PD, 对其行追加治疗。总生存率为死亡例数 / 总例数。TTP 即肿瘤进展时间为患者首次出现随访结果为 PD 的时间间隔。随访 6 ~ 37 个月, 整个研究过程中无失访病例。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较做 χ^2 检验, 等级资料的比较采用秩和检验, 生存率的比较采用 Log-Rank χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗情况

研究组 44 例患者共行 TACE 术 239 次, 人均 5.43

次; 对照组 44 例患者行 TACE 术 243 次, 人均 5.52 次, TACE 术后对满足射频治疗适应证的患者行射频消融治疗。两组的治疗次数及后续治疗比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 两组疗效比较

观察组治疗后的总有效率高于对照组 ($Z = 9.394$, $P = 0.002$), 见表 1。

2.3 治疗前后两组血浆内毒素含量及 VEGF 水平的比较

治疗前两组血浆内毒素含量及 VEGF 水平相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组血浆内毒素含量及 VEGF 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 治疗前后两组肝功能指标的比较

治疗前两组肝功能指标水平差异不大 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组 ALT、AST、TBIL 的水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.5 两组不良反应情况的比较

治疗后, 观察组的不良发生率 (29.55%) 低于对照组 (59.09%), 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.78$,

表 1 两组疗效的比较

组别	CR 例 (%)	PR 例 (%)	SD 例 (%)	PD 例 (%)	总有效率 /%
观察组	11 (25.00)	23 (52.27)	9 (20.45)	1 (2.23)	77.27
对照组	5 (11.36)	15 (34.10)	20 (45.45)	4 (9.09)	45.45
Z 值					9.394
P 值					0.002

表 2 治疗前后两组血浆内毒素含量及 VEGF 水平的比较 ($n = 44$, $\bar{x} \pm s$)

组别	内毒素 / (IU/ml)		VEGF / (pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	0.14 \pm 0.07	0.69 \pm 0.17	303.52 \pm 76.21	349.36 \pm 56.24
对照组	0.13 \pm 0.09	1.46 \pm 0.31	305.19 \pm 80.42	401.46 \pm 62.69
t 值	0.591	14.773	0.109	4.201
P 值	0.552	0.000	0.921	0.000

表 3 治疗前后两组肝功能指标的比较 ($n = 44$, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前			治疗后		
	ALT / (u/L)	AST / (u/L)	TBIL / (μ mol/L)	ALT / (u/L)	AST / (u/L)	TBIL / (μ mol/L)
观察组	56.63 \pm 5.56	48.34 \pm 4.83	81.34 \pm 6.98	62.79 \pm 10.23 [†]	58.78 \pm 3.73 [†]	100.32 \pm 7.13 [†]
对照组	55.34 \pm 5.89	44.52 \pm 5.09	83.32 \pm 7.12	72.12 \pm 11.31 [†]	69.67 \pm 3.96 [†]	118.84 \pm 6.47 [†]
t 值	1.751	1.123	0.797	4.145	14.608	13.048
P 值	0.333	0.547	0.115	0.000	0.000	0.000

注: [†] 与治疗前比较, $P < 0.01$

$P=0.01$)。见表 4。

2.6 两组中位 TTP 及总生存期的比较

观察组及对照组的中位 TTP 分别为(11.23 ± 2.73) 及 (8.91 ± 2.69) 个月, 差异有统计学意义 ($t=4.110$, $P=0.000$); 观察组及对照组的 1、2 及 3 年总生存率分别为 95.47%、63.68%、25.59% 和 93.56%、64.23% 及 24.34%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 两组不良反应情况的比较 [n=44, 例 (%)]

组别	恶心呕吐	发热	总不良反应发生率
对照组	14 (31.82)	12 (27.27)	26 (59.09)
观察组	7 (15.91)	6 (13.64)	13 (29.55)
χ^2 值	3.060	2.512	7.785
P 值	0.083	0.111	0.010

3 讨论

TACE 目前已被广泛用于治疗无法手术的中晚期肝癌患者。研究发现, TACE 通过局部栓塞化疗药物能使肿瘤完全坏死率达到 15% ~ 20%, 对肝癌患者疗效确切, 但其严重影响患者的肝功且单纯 TACE 对延长肝癌患者生存期效果不佳^[12-13]。相关研究证实 TACE 术后肝脏的缺血坏死可使血浆内毒素及 VEGF 水平升高^[14]。作为一种促进肿瘤血管结构形成的特异性因子, VEGF 在肝癌细胞中高表达, 其对肝癌的复发转移具有重要促进作用。GUADAGNI 等发现, 肿瘤细胞 VEGF 的表达可受多种因素影响, 其中缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 具有重要作用, 在细胞缺氧时产生的 HIF-1 诱导下, VEGF mRNA 合成增多, 进而增加血浆 VEGF 的水平, 且恶性程度越高的肿瘤细胞增殖越快, 细胞缺氧越重进而产生越多的 HIF-1^[15]。内毒素是一种由肠道菌群代谢产生的毒性物质, 正常肝组织中可通过库否细胞分解内毒素, TACE 术后肝癌患者由于癌细胞的扩散加之术中创伤性操作可直接导致库否细胞受损, 进而降低了肝脏的解毒功能, 同时内毒素可通过肝脏微循环诱导炎症因子介导的肝损伤, 使肝脏微循环受阻引发组织细胞缺氧。由此可见肝癌患者预后与血浆内毒素及 VEGF 水平联系密切。

鸦胆子最早见于《本草纲目》, 具有腐蚀赘疣、消坚散结、清肝明目的作用。以丙三醇为原料、天然豆磷脂为乳化剂制成的鸦胆子油乳剂, 为我国首创

的抗癌药物, 因其对肿瘤细胞膜的亲和性可直接进入并杀伤肿瘤细胞, 目前被广泛用于癌症的辅助治疗, 其中的主要活性成分为亚油酸和油酸。大量体外研究表明, 鸦胆子油乳剂可通过与细胞膜融合, 其有效活性成分可进入并杀伤肿瘤细胞, 同时可上调抑癌基因的表达水平, 干扰癌细胞 DNA 的合成^[16-18]。此外 STANZANI 等发现, 鸦胆子油乳剂可上调突变细胞中 TIP 基因相关蛋白的表达, 而 TIP 相关蛋白可通过与 HIF-1 结合抑制其对 VEGF mRNA 的激活作用, 进而减少 VEGF 的合成, 对降低肝癌的复发转移率具有重要作用^[19-20]。研究发现, 鸦胆子油乳液中的主要活性成分与细胞膜亲和性较强, 且可抑制在肿瘤中高表达的拓扑异构酶(TOPO II)活性, 阻断肿瘤细胞的增殖, 保护正常肝细胞, 降低血浆内毒素水平^[21]。本研究结果显示, 观察组患者在治疗后其中位 TTP、肝功能指标、血浆内毒素及 VEGF 水平均低于对照组, 印证上述两项研究。肝癌细胞对化疗药物的抗拒为目前化疗方案疗效不佳的原因之一, NAKATAKE 等通过体外研究发现, 鸦胆子可逆转肝癌细胞株的耐药性, 提升癌细胞对化疗药物的敏感性, 使药物疗效更明显^[22]。本研究结果显示, 两组的总有效率比较, 观察组高于对照组, 同时观察组发热、恶心呕吐等不良反应发生率低于对照组, 提示鸦胆子油乳液联合 TACE 提升体内肝癌细胞对化疗药物敏感度, 促进肿瘤细胞的凋亡, 且安全性更高, 与目前报道相符^[23-24]。

综上所述, 鸦胆子油乳液辅助 TACE 治疗肝癌可改善患者的近期疗效和肝功能, 延长 TPP 时间, 降低血浆内毒素、VEGF 的水平, 对预防肝癌的复发转移具有一定疗效, 是治疗肝癌安全有效的方法。

参 考 文 献

- [1] YAN Z, ZHANG B, HUANG Y, et al. Involvement of autophagy inhibition in Brucea javanica oil emulsion-induced colon cancer cell death[J]. Oncology Letters, 2015, 9(3): 1425-1431.
- [2] YE H, LIU X, SUN J, et al. Enhanced therapeutic efficacy of LHRHa-targeted brucea javanica oil liposomes for ovarian cancer[J]. Bmc Cancer, 2016, 16(1): 831.
- [3] SHI W R, LIU Y, WANG X T, et al. Antitumor efficacy and mechanism in hepatoma H22-bearing mice of brucea javanica oil[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2015, 2015(4): 217494.
- [4] YE Q M, BAI L L, HU S Z, et al. Isolation, chemotaxonomic significance and cytotoxic effects of quassinoids from brucea

- javanica[J]. *Fitoterapia*, 2015(105): 66-72.
- [5] HUANG Y F, ZHOU J T, QU C, et al. Anti-inflammatory effects of *Brucea javanica* oil emulsion by suppressing NF- κ B activation on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2017(1987): 389-398.
- [6] RYU S M, KWON J, SEO Y H, et al. Quassinoids isolated from *Brucea javanica* inhibit pepper mottle virus in pepper[J]. *Virus Research*, 2016(227): 49-56.
- [7] GENG Z, FENG G Y, GUO Y R, et al. Correlation between liver cancer pain and the HIF-1 and VEGF expression levels[J]. *Oncology Letters*, 2016, 13(1): 77-80.
- [8] RAHBARI N N, KEDRIN D, INCIO J, et al. Anti-VEGF therapy induces ECM remodeling and mechanical barriers to therapy in colorectal cancer liver metastases[J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(360): 360ra135.
- [9] ENGELS E A, JENNINGS L, KEMP T J, et al. Circulating TGF- β , and VEGF and risk of cancer among liver transplant recipients[J]. *Cancer Medicine*, 2015, 4(8): 1252-1257.
- [10] ARYAL B, SHIMIZU T, KADONO J, et al. A switch in the dynamics of intra-platelet VEGF-A from cancer to the later phase of liver regeneration after partial hepatectomy in humans[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150446.
- [11] KWON T, BAK Y, PARK Y H, et al. Peroxiredoxin II is essential for maintaining stemness by redox regulation in liver cancer cells[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(5): 1188.
- [12] HUANG Y K, FAN X G, FU Q. TM4SF1 promotes proliferation, invasion, and metastasis in human liver cancer cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(5): 661.
- [13] TORIMURA T, IWAMOTO H, NAKAMURA T, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of aflibercept, a soluble VEGF receptor-1 and-2, in a mouse model of hepatocellular carcinoma[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(7): 413-424.
- [14] TSENG P L, TAI M H, HUANG C C, et al. Overexpression of VEGF is associated with positive p53 immunostaining in hepatocellular carcinoma (HCC) and adverse outcome of HCC patients[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2008, 98(5): 349.
- [15] GUADAGNI F, SPILAA, D'ALESSANDRO R, et al. 248 Plasma VEGF levels correlate with haemostatic activation in HCC patients[J]. *Journal of Hepatology*, 2004, 40(4): 78.
- [16] YOSHII H, NOGUCHI R, IKENAKA Y, et al. Soluble VEGF receptor-2 may be a predictive marker of anti-angiogenic therapy with clinically available safe agents[J]. *Oncology Letters*, 2011, 2(1): 69.
- [17] NOMOTO S, KANDA M, KASUYA H, et al. VEGF-C mRNA expression controlled by epigenetic modification in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Research*, 2008, 68(95S).
- [18] TRIPATHI D M, LAFOZ E, GARCIA-CALDERO H, et al. Simvastatin impedes the endotoxin-induced aggravation of hepatic microvascular dysfunction in two animal models of liver cirrhosis[J]. *Journal of Hepatology*, 2016, 64(2): S454-S455.
- [19] STANZANI G, LEE K C, BAKER L A, et al. Extracorporeal liver assist device to exchange albumin and remove endotoxin in acute liver failure: Results of a pivotal pre-clinical study[J]. *Journal of Hepatology*, 2015, 63(3): 634-642.
- [20] WONG V W, WONG G L, CHAN H Y, et al. Bacterial endotoxin and non - alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 42(6): 731.
- [21] WANG T, WANG Z, YANG P, et al. PER1 prevents excessive innate immune response during endotoxin-induced liver injury through regulation of macrophage recruitment in mice[J]. *Cell Death & Disease*, 2016, 7(4): e2176.
- [22] NAKATAKE R, TANAKA Y, UEYAMA Y, et al. SUN-LB275: alleviating effect of active hexose correlated compound prevents endotoxin-induced liver injury after partial hepatectomy in rats[J]. *Clinical Nutrition*, 2016, 35: S147.
- [23] KESSOKU T, IMAJO K, HONDA Y, et al. Characteristics of fecal microbiota in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients: a connection between endotoxin and NAFLD[J]. *Journal of Hepatology*, 2016, 64(2): S189-S190.
- [24] IYER R, TENNANT B, BREKKEN R, et al. Woodchuck hepatocellular cancer (HCC): a translational model for developing anti-angiogenic therapies for human hepatocellular cancer[J]. *Cancer Research*, 2008, 68: 2916.

(王荣兵 编辑)