

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.20.023

文章编号: 1005-8982(2017)20-0109-04

硫普罗宁对原发性肝癌患者血清 MMP-9、VEGF 及肝功能的影响

袁洪, 马彦寿, 李焕祥, 保广鹤

(青海省人民医院 介入放射科, 青海 西宁 810000)

摘要:目的 探讨硫普罗宁对原发性肝癌血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)水平和肝功能的影响。**方法** 选取 90 例原发性肝癌患者作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组各 45 例。所有患者均给予化疗栓塞(TACE)治疗。TACE 治疗后,对照组患者给予常规治疗,观察组在对照组基础上给予硫普罗宁治疗。比较两组患者近期疗效、肝功能指标和血清 MMP-9、VEGF 水平。**结果** 治疗后,观察组和对照组的近期治疗有效率分别为 71.1%和 60.0%,组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者治疗后谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、MMP-9 及 VEGF 与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组 ALT、AST、TBIL、MMP-9、VEGF 比对照组低。**结论** 硫普罗宁可提高原发性肝癌 TACE 治疗近期有效率,并降低血清 MMP-9、VEGF 水平,能够改善患者肝功能,临床上值得进一步研究。

关键词: 硫普罗宁;原发性肝癌;肝功能;基质金属蛋白酶-9;血管内皮生长因子

中图分类号: R575

文献标识码: A

Effect of Tiopionin on serum MMP-9 and VEGF levels and liver function of primary liver cancer patients

Hong Yuan, Yan-shou Ma, Huan-xiang Li, Guang-he Bao
(Department of Interventional Radiology, Qinghai People's Hospital,
Xining, Qinghai 810000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Tiopionin on serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF), and liver function of primary liver cancer patients. **Methods** Ninety patients of primary liver cancer meeting the including criteria were selected as research objects. According to random number table, these patients were randomly divided into two groups equally. All patients were treated by TACE. After TACE, the control group was treated with conventional treatment. Besides that, the observation group was treated with Tiopionin. Then, the short-term curative efficacy, liver function indexes and serum levels of MMP-9 and VEGF were compared. **Results** After treatment, the observation group had a short-term effective rate of 71.1%, which was not statistically different from 60.0% of the control group ($P>0.05$). After treatment, the liver function indices including ALT, AST and TBIL in the observation group were statistically lower than those in the control group ($P<0.05$). In comparison with control group, the observation group had statistically lower serum levels of MMP-9 and VEGF after treatment ($P<0.05$). **Conclusions** Tiopionin improves short-term effective rate and liver function, and reduces serum levels of MMP-9 and VEGF after TACE in patients with primary liver cancer.

Keywords: Tiopionin; primary liver cancer; liver function; matrix metalloproteinase -9; vascular endothelial growth factor

原发性肝癌临床上常见,恶性程度和病死率高,给患者健康及生命带来严重威胁。遗憾的是,多数患者确诊时肿瘤已发展至中晚期,无法通过手术切除病灶^[1]。目前,肝动脉化疗栓塞(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)通过将肿瘤细胞直接暴露于高浓度的化疗药物达到杀死肿瘤细胞、延缓肿瘤进展目的已经成为公认的中晚期肝癌的有效治疗手段^[2]。但是化疗药物在杀死肿瘤细胞的同时,会不同程度损伤正常肝脏组织,加重肝功能异常,严重者甚至出现肝功能衰竭,对疾病预后转归极为不利^[3]。因此,TACE 后的护肝治疗具有重要的临床意义。目前,多种药物应用到 TACE 后的护肝治疗中,但尚无统一的标准。本研究旨在探讨硫普罗宁联合 TACE 治疗原发性肝癌疗效及对患者肝功能和血清基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响,以期原发性肝癌的治疗提供一定参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月 -2015 年 8 月于本院接受治疗的 90 例原发性肝癌患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 45 例。纳入标准:符合原发性肝癌的相关诊断标准,均经病理学确诊(病灶组织均为肝穿刺获得,不包含肝癌术后患者)^[4]。具有可测量的肿瘤病灶,疾病均进展至中晚期。排除标准:排除感染性疾病、合并其他系统肿瘤、血液系统疾病、精神疾病、严重心肺、肝肾功能不全及治疗依从性差等患者。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 所有入选患者均行 TACE 治疗,简要操作步骤如下:首先定位股动脉,经股动脉穿刺导管,顺着动脉缓慢穿插至肝动脉,然后数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA),充分了解肝脏内供血后,由插入的穿刺导管灌注 5-氟尿嘧啶 1 000 mg+ 奥沙利铂 100 mg,之后将超液化碘油 + 丝裂霉素 100 mg 混合成乳化物后灌入肝动脉的至肿瘤供血的分支,即完成 TACE 治疗。TACE 治疗后,对照组给予常规护肝治疗,而观察组在常规护肝治疗基础上给予硫普罗宁注射液(绥化市庆安威瑞斯制药有限公司,国药准字 H20061002)治疗,给药方案:硫普罗宁注射液 0.2 g+5%葡萄糖注射液

100 ml,静滴,1 次/d,疗程为 2 周。

1.2.2 近期疗效评价及观察指标 治疗前、TACE 治疗结束及结束后 4 周采用 CT 影像学检查测量患者肿瘤病灶大小,按照实体瘤疗效标准评价,完全缓解(complete remission, CR):肿瘤病灶完全消失,且肿瘤病灶完全消失持续时间 ≥ 4 周;部分缓解(partial remission, PR):肿瘤目标病灶最大直径总和减少 $\geq 50\%$,且此状态维持时间 ≥ 4 周,并且 4 周内无新发肿瘤病灶;稳定(stable disease, SD):患者肿瘤目标病灶最大直径总和减少 $< 50\%$,无新发肿瘤病灶;恶化(progressive disease, PD):肿瘤目标病灶最大直径总和增大 $\geq 25\%$,或者出现新发肿瘤病灶。其中 CR、PR 为肿瘤近期治疗有效。治疗前及 TACE 治疗后 2 周,抽取患者静脉血,采用全自动生化检测仪检测比较组间血清肝功能指标 [主要包括谷丙转氨酶(Alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)] 并检测比较两组血清 MMP-9、VEGF 水平(采用酶联免疫吸附试验法检测,试剂盒均购于上海恒远生物科技有限公司)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,前后比较用配对样本 *t* 检验;计数资料以率表示,用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

对照组患者男性 26 例,女性 19 例;年龄 45 ~ 63 岁,平均(55.7 \pm 9.2)岁;临床分期:II 期 27 例,III 期 18 例。观察组患者男性 28 例,女性 17 例;年龄 44 ~ 66 岁,平均(56.3 \pm 8.6)岁;临床分期:II 期 25 例,III 期 20 例。两组患者在性别、年龄及临床分期等资料方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

附表 两组一般临床资料比较

组别	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	临床分期 例(%)	
			II 期	III 期
对照组	26/19	55.7 \pm 9.2	27(60.0)	18(40.0)
观察组	25/20	56.3 \pm 8.6	28(62.2)	17(37.8)
<i>t</i> / χ^2 值	0.045	0.320		0.047
<i>P</i> 值	0.832	0.749		0.829

2.2 两组近期疗效比较

治疗后,对照组患者 CR7 例,PR20 例,SD13 例,PD5 例,近期有效率为 60.0%(27/45);观察组患者 CR10 例,PR22 例,SD11 例,PD2 例,近期有效率为 71.1%(32/45)。两组近期有效率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=1.230, P=0.267$)。

2.3 两组治疗前后血清 MMP-9、VEGF 水平比较

治疗前,对照组血清 MMP-9 为 $(2\ 023.5 \pm 205.4)$ ng/L,观察组 MMP-9 为 $(2\ 026.1 \pm 214.3)$ ng/L,对照组 VEGF 为 (452.8 ± 60.4) ng/L,观察组 VEGF 为 (453.5 ± 62.6) ng/L;治疗后,对照组血清 MMP-9 为 $(1\ 745.3 \pm 194.7)$ ng/L,观察组 MMP-9 为 $(1\ 506.9 \pm 182.5)$ ng/L,对照组 VEGF 为 $(1\ 506.9 \pm 182.5)$ ng/L,观察组 VEGF 为 (297.8 ± 52.1) ng/L。治疗前两组 MMP-9、VEGF 水平比较,经 t 检验,差异无统计学意义($t=0.059$ 和 $0.054, P=0.953$ 和 0.957)。治疗后两组 MMP-9、VEGF 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义($t=5.993$ 和 4.057 , 均 $P=0.000$),观察组较对照组下降。观察组血清 MMP-9、VEGF 指标治疗前后比较,经 t 检验,差异有统计学意义($t=12.374$ 和 12.824 , 均 $P=0.000$);对照组血清 MMP-9 与治疗前后比较,经 t 检验,差异有统计学意义($t=6.594, P=0.000$),对照组血清 VEGF 治疗前后比较,经 t 检验,差异有统计学意义($t=8.944, P=0.000$),治疗后较治疗前均有一定程度降低。

2.4 两组治疗前后肝功能比较

治疗前,对照组 ALT 为 (56.4 ± 6.2) U/L,AST 为 (47.5 ± 6.0) U/L,TBIL 为 (21.2 ± 4.3) umol/L,观察组 ALT 为 (57.1 ± 6.5) U/L,AST 为 (48.3 ± 7.2) U/L,TBIL 为 (21.9 ± 4.6) umol/L;治疗后,对照组 ALT 为 (138.2 ± 10.6) U/L,AST 为 (142.2 ± 11.6) U/L,TBIL 为 (28.9 ± 5.2) umol/L,观察组 ALT 为 (95.5 ± 9.3) U/L,AST 为 (85.7 ± 6.1) U/L,TBIL 为 (24.7 ± 4.8) umol/L。治疗前,两组 ALT 比较,差异无统计学意义($t=0.523, P=0.603$),两组 AST 比较,差异无统计学意义($t=0.573, P=0.568$),两组 TBIL 比较,差异无统计学意义($t=0.746, P=0.458$);治疗后两组 ALT 比较,差异有统计学意义($t=20.313, P=0.000$),两组 AST 比较,差异有统计学意义($t=28.919, P=0.000$),两组 TBIL 比较,差异有统计学意义($t=3.981, P=0.000$),观察组低于对照组。对照组 ALT 治疗前后比较,差异有统计学意义($t=44.685, P=0.000$),对照组 AST 治疗前后比较,差异有统计学意义($t=48.643, P=0.000$),对照组

TBIL 治疗前后比较,差异有统计学意义($t=7.655, P=0.000$),治疗后较治疗前均有一定程度升高。观察组 ALT 治疗前后比较,差异有统计学意义($t=22.703, P=0.000$),观察组 AST 治疗前后比较,差异有统计学意义($t=26.587, P=0.000$),观察组 TBIL 治疗前后比较,差异有统计学意义($t=2.825, P=0.006$),治疗后较治疗前均有一定程度升高。

3 讨论

原发性肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤,发病率及病死率高,相关数据显示,我国肝癌的死亡率占据各种恶性肿瘤的第 2 位^[6]。但是该疾病早期缺乏特异性症状,容易漏诊,多数患者确诊时已经错过手术最佳时机,主要采用姑息治疗。目前,如何提高中晚期肝癌的疗效仍然是临床上的重大挑战课题。

TACE 是中晚期肝癌的重要姑息治疗手段,已经得到公认,并取得良好临床效果^[6]。该治疗方式是将肿瘤细胞直接暴露于高浓度的化疗药物中,从而杀死肿瘤细胞,延缓肿瘤进展及血管侵袭,延长患者生存期^[7]。然而,TACE 治疗损害肝脏正常组织,加重肝功能损害的问题不容忽视,已经得到广泛关注。为减少 TACE 对肝功能带来的负面影响,护肝药物的应用尤为重要,但目前尚无统一的标准。硫普罗宁是一种甘氨酸衍生物,具有抗氧化应激、缓解肝脏损伤、增强肝脏解毒功能及促进肝脏组织再生等多种作用,在 TACE 治疗后的护肝治疗中具有良好的应用基础^[8-9]。本研究中,经过治疗,两组患者均取得较高的近期治疗有效率,应用硫普罗宁组的为 71.1%,高于 TACE 术后常规治疗组 60.0%的近期有效率,组间比较无差异。但是与常规治疗组相比,应用硫普罗宁组 TACE 治疗后肝功能指标 ALT、AST 及 TBIL 降低,结果表明硫普罗宁能够减轻中晚期肝癌 TACE 治疗带来的肝功能损伤,从而促进机体恢复,提高 TACE 治疗效果。

肿瘤细胞的侵袭与转移贯穿肝癌发生发展的全过程,并且与肿瘤治疗及预后密切相关。肿瘤细胞具备穿透细胞外基质能力是其发生侵袭和转移的首要条件^[10]。其中 MMP-9 是目前研究较多的与肿瘤侵袭转移密切相关的基质金属蛋白酶,可以损伤内皮间隙,弥散至内皮下,破坏内皮下弹力纤维层,降解细胞外基质,利于肿瘤细胞穿透细胞外基质,从而向正常组织侵袭转移^[11]。另外,血管生成途径在肝癌的侵袭转移中扮演重要角色,VEGF 是一种重要促进血

管生成因子,能够有效诱导肿瘤血管生成,增加血管通透性,促进肿瘤侵袭转移^[2]。多数肝癌患者血清 MMP-9、VEGF 呈高表达,与肿瘤总体预后不良有关^[3]。因此,降低机体 MMP-9、VEGF 水平是肝癌治疗的重要环节。本研究中,两组患者治疗后 MMP-9、VEGF 水平均有一定程度降低,而联合应用硫普罗宁组下降程度更明显,结果表明硫普罗宁在延缓中晚期肝癌的侵袭转移中具有一定作用,但其具体作用机制有待进一步的深入研究。

综上所述,硫普罗宁可提高原发性肝癌近期治疗有效率,能改善患者肝功能并降低血清 MMP-9、VEGF 水平,临床上值得进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] ESKENS F A, van ERPECUM K J, de JONG K P, et al. Hepatocellular carcinoma: dutch guideline for surveillance, diagnosis and therapy[J]. *Neth J Med*, 2014, 72(6): 299-304.
- [2] 余子牛,鲁东,周春泽,等.原发性肝癌患者 TACE 治疗后预后和生存分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(10): 1515-1518.
- [3] 黄荣华. TACE 联合阿德福韦酯或拉米夫定对原发性肝癌患者肝功能的改善作用[J]. *肝脏*, 2014(2): 123-125.
- [4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. *中华肝脏病杂志*, 2001, 9(6): 324.
- [5] 管清龙,纪卫政,任伟新,等.肝癌介入治疗后血清缺氧诱导因子和血管内皮生长因子含量变化对预后的影响[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23(2): 142-146.
- [6] CHUNG J W, KIM H C, YOON J H, et al. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: prevalence and causative factors of extrahepatic collateral arteries in 479 patients[J]. *Korean J Radiol*, 2006, 7(4): 257-266.
- [7] 郭杰,王新娟,李素贤,等.射频消融联合同步 TACE 治疗老年肝癌的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(17): 4870-4871.
- [8] 夏筱禹.还原型谷胱甘肽与硫普罗宁治疗药源性肝病的比较分析[J]. *浙江临床医学*, 2013(10): 1456-1458.
- [9] 黄平,钟艳丹.异甘草酸镁注射液联合硫普罗宁治疗化疗后肝损害临床观察[J]. *中国医药*, 2012, 7(11): 1466.
- [10] 端传友. MMP-2、MMP-9 及 VEGF 在结肠癌中的表达及其与肿瘤转移的相关性[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(21): 44-45.
- [11] 陈友权,于燕妮.胃癌中 SDF-1、CXCR4、MMP-2 和 MMP-9 的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(2): 135-139.
- [12] 万健,唐才喜,冯斌,等.原发性肝癌中 Numb 和 VEGF 的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, (1): 39-44.
- [13] 胡影,张新房.血清 VEGF、MMP-9、OPN 检验对肝癌治疗效果的评价分析[J]. *中国医药指南*, 2015(11): 112-113.

(李科 编辑)