

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.12.027

文章编号: 1005-8982(2017)12-0129-04

LH 联合羟基喜树碱治疗肝癌合并肝硬化的近期疗效研究

康庆民¹, 刘金龙¹, 王海龙¹, 孙树臣², 张海生¹

(1.承德医学院附属医院 肝胆外科, 河北 承德 067000;

2.河北隆化县医院普通外科, 河北 隆化 067000)

摘要:目的 观察腹腔镜下肝切除术(LH)联合羟基喜树碱治疗肝癌合并肝硬化患者的近期疗效。**方法** 选取 2013 年 10 月 -2015 年 3 月于承德医学院附属医院住院治疗的肝癌合并肝硬化患者 76 例,所有患者均先行 LH,术后第 4 周连续 7 d 静脉滴注 4~6 mg 羟基喜树碱予以化疗,3 周计为 1 个疗程。4 个疗程后定期随访观察患者黄疸、腹胀等临床症状的改善情况,采用 Karnofsky 评分法对患者近期生活质量进行评价。**结果** 近期随访 12 个月时,治疗有效率为 88.16%。临床症状评分及 Karnofsky 评分显示,所有患者病情好转,临床症状改善,生活质量提高,术后化疗毒副反应轻微,均可耐受。**结论** LH 联合羟基喜树碱治疗肝癌合并肝硬化患者的近期疗效好,能够有效改善患者的临床症状,提升患者的生存质量。

关键词: 腹腔镜肝切除术;羟基喜树碱;肝癌;肝硬化;生存质量

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Clinical effect of laparoscopic hepatectomy combined with Hydroxycamptothecin on liver cancer with liver cirrhosis

Qing-min Kang¹, Jin-long Liu¹, Hai-long Wang¹, Shu-chen Sun², Hai-sheng Zhang¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Department of General Surgery, Longhua County Hospital, Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To observe the short-term effect of laparoscopic hepatectomy combined with Hydroxycamptothecin (HCPT) on liver cancer with liver cirrhosis. **Methods** Seventy-six patients of liver cancer with liver cirrhosis were selected from our hospital between October 2013 and March 2015. All the patients underwent laparoscopic liver resection. In the 4th week after surgery, they received intravenous drip of 4-6 mg HCPT for chemotherapy for continuous 7 d, 3 weeks for 1 course. After 4 courses, regular follow-up was carried out to observe the improvement of clinical symptoms such as jaundice, abdominal distension and other clinical symptoms. Karnofsky scoring method was used to evaluate the quality of life of patients in the near future, and SPSS 22.0 software was applied to statistically analyze the research data. **Results** In the 12-month follow-up, the effective rate was 88.16%. Clinical symptom score and Karnofsky score showed that the condition of all patients was obviously controlled, the clinical symptoms were significantly improved, the quality of life was markedly improved, the postoperative side effects of chemotherapy were mild and tolerable. **Conclusions** Laparoscopic hepatectomy combined with HCPT treatment has good effect on hepatocellular carcinoma combined with cirrhosis, can effectively improve the clinical symptoms of the patients and improve their quality of life.

Keywords: laparoscopic hepatectomy; Hydroxycamptothecin; liver cancer; liver cirrhosis; quality of life

在肝脏疾病治疗中,腹腔镜肝切除术(laparoscopic hepatectomy, LH)逐渐得到应用并发展迅速^[1-2]。肝癌患者吸收功能差,加之肝细胞受损,因而患者时常感觉困乏^[3]。肝癌合并肝硬化临床多见,常表现为牙龈出血及腹胀腹痛、乏力及纳呆等症状,给患者生活质量造成负面影响^[4]。目前, LH 术治疗肝癌合并肝硬化的临床研究较少,有研究表明综合化疗可以改善肝癌合并肝硬化患者的生活质量^[5-6]。基于此,笔者探讨 LH 术联合羟基喜树碱对肝癌合并肝硬化的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选择 2013 年 10 月 -2015 年 3 月于承德医学院附属医院住院治疗的肝癌合并肝硬化患者 76 例,经病理诊断证实为肝细胞癌。其中,男性 46 例,女性 30 例;年龄 26 ~ 68 岁,平均(45.42 ± 16.75)岁。纳入标准:①年龄 ≤ 70 岁;②肝功能 Child-Pugh 分级 ≥ B 级;③凝血酶原时间 < 17 s;④肿瘤直径 < 10 cm 且局限于一叶 / 三段内;⑤患者知悉研究内容并签署知情同意书。排除标准:①门静脉系统受侵犯或癌细胞远处转移者;②有上腹部手术史者;③腹腔镜中转开腹者;④有严重基础疾病及其他合并症者。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 本研究腹腔镜下肝切除术由同一位术者完成。所有患者均先行 LH 术。全身麻醉后患者取平卧位,肚脐上取孔,建立气腹。根据病变部位,分别于左、右肋缘下锁骨中线或左、右上腹取孔,放置手术器械。Trocar 放置原则根据肿瘤位置的不同进行调整。一般均以肿瘤为中心,成倒 L 型或半弧形,间隔 6 cm。离断肝周韧带前探查周围脏器,观察有无病变。病变在左半肝,解剖第一肝门后切断左肝动脉。确定左肝预切线后用超声刀仔细切除左半肝;病变在右半肝,解剖第一肝门后确定第一肝门阻断带。自上腹正中线取孔,引出体外。用超声刀仔细切除右肝病变。手术过程中用可吸收夹夹闭小静脉 / 胆管小分支,用钛夹夹闭肝左右静脉主干,防止空气栓塞等并发症。肝断面出血点用 4 号尼龙线缝扎,创面喷洒康派特医用胶^[7]。

1.2.2 术后化疗 本组患者行腹腔镜下肝切除术后即刻转入普通病房,给予术后常规护理。术后第 4 周起,连续 7 d 静脉点滴羟基喜树碱(深圳万乐药业有限公司,国药准字 H20051559,规格 8 mg)予以化

疗,4 ~ 6 mg/d。21 d 为 1 个疗程,共 4 个疗程。化疗过程中对其它症状进行对症处理。

1.3 观察指标

化疗结束后,使用本院统一制定的调查表,定期随访观察患者临床症状改善情况,并采用 Karnofsky 评分法对患者 3、6 及 12 个月生存质量情况进行评价,同时记录化疗过程中毒副反应^[8]。

1.3.1 临床症状 从黄疸、腹胀腹痛、纳呆、乏力及体重 5 方面进行症状评分,累加计算总评分。症状积分改善率 = (治疗前症状积分 - 治疗后症状积分) / 治疗前症状积分 × 100%。有效:改善率 ≥ 75%,显效:50% ≤ 改善率 < 75%,稳定:25% ≤ 改善率 < 50%,无效:改善率 < 25%。总有效率为有效率及显效率之和。

1.3.2 生存质量 按照 Karnofsky 评分法进行生存质量评价。有效:治疗后评分高于治疗前 ≥ 20 分;显效:治疗后评分高于治疗前 ≥ 10 分, < 20 分;稳定:治疗后评分高于治疗前 < 10 分;无效:治疗后评分低于治疗前评分。有效率及显效率之和计为总有效率。记录化疗过程中毒副反应。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用单因素方差分析(one-way ANOVA);计数资料用率(%)表示,用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LH 联合羟基喜树碱化疗疗效

本组 76 例肝癌合并肝硬化患者均顺利完成手术及化疗治疗过程,均获随访至 2016 年 3 月,按照世界卫生组织标准评价近期治疗效果^[9]。其中,完全缓解(complete response, CR)35 例,部分缓解(partial response, PR)32 例,无变化(no change, NC)10 例,进展(progressive disease, PD)2 例,治疗有效率(CR+PR)为 88.16%,稳定率(CR+PR+NC)为 97.37%。

2.2 肝癌合并肝硬化患者临床症状积分

本组行 LH 联合羟基喜树碱化疗患者随访观察 3、6 及 12 个月时,对其临床症状积分进行观察。结果显示:3 个月时临床症状总积分为(19.23 ± 2.74)分,6 个月时为(17.42 ± 2.09)分,12 个月时为(12.88 ± 1.32)分,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F = 27.341, P = 0.001$)。随访 12 个月时总有效率与 3 个月时进行比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.841, P = 0.001$),随访 12 个月时的总有效率高于 3

个月时。

2.3 肝癌合并肝硬化患者生活质量

使用 Karnofsky 评分法对患者 3、6 及 12 个月生存质量情况进行随访评价,主要考察患者体力状况变化情况。结果显示:3 个月时 Karnofsky 评分为(79.37 ± 8.47)分,6 个月时为(85.43 ± 13.12)分,12 个月时为(92.75 ± 16.71)分,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F=16.268, P=0.005$)。随访 12 个月时总有效率与 3 个月时进行比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=12.761, P=0.000$),随访 12 个月时的总有效率高于 3 个月时。

2.4 毒副反应

本组患者术后化疗过程中出现不同程度的恶心、呕吐、疼痛及发热等消化道症状,均可耐受,并于 3~7 d 内消失。有少数病例出现轻微白细胞下降及血小板减少等骨髓抑制副反应。少数患者肝功能轻度增高,经对症处理后均逐渐好转。见附表。

附表 患者术后化疗过程的中毒副反应

毒副反应	I 度 / 例	II 度 / 例	III 度 / 例	IV 度 / 例	发生率 / %
恶心	18	12	1	0	40.79
呕吐	9	6	2	0	22.37
疼痛	18	12	2	0	42.11
发热	16	9	3	0	36.84
骨髓抑制	9	5	1	0	19.74
肝功能	13	7	2	0	28.95
腹泻	3	1	0	0	5.26

3 讨论

肝癌是当今致死率排名第 3 位的常见恶性肿瘤,仅位于胃癌及食管癌之后。随着现代社会生活节奏的加快,人口流动性不断增加,肝炎发病率逐年增加。肝炎会逐渐向肝硬化演变,最终发展成为肝癌,因此临床上肝癌合并肝硬化的患者也呈现不断上升的趋势。肝癌合并肝硬化患者晚期常表现为腹胀腹痛、乏力、体重下降及黄疸等不适症状,严重影响生活质量。目前,肝癌治疗方法主要有手术治疗、放化疗及中西医结合治疗等^[9]。虽然肝癌合并肝硬化晚期患者可以通过手术治疗获得较好的近期治疗效果,但是术后肿瘤细胞依然容易发生转移,导致术后远期生存率欠佳^[11]。

肝脏是合成凝血因子、抗凝血因子及纤维蛋白溶解因子的主要场所。对于肝癌合并肝硬化的患者

而言,肝硬化致使肝功能受损,机体无法合成足够的凝血因子,凝血机能受阻,因此手术治疗肝硬化癌变患者的最大风险是术中大出血^[12]。有研究表明,对于肝癌合并肝硬化患者,LH 与传统的开腹肝切除术进行比较,在术中失血量、手术切口及住院时间和术后腹水发生率、肿瘤的复发率及并发症等方面具备明显优势,尤其是 LH 并未增加肝癌合并肝硬化患者术中与术后大出血的概率^[13]。本研究对 76 例肝癌合并肝硬化患者先行 LH。由手术经验丰富的同一术者行腹腔镜下肝切除,所有患者均顺利完成手术,术中未见大出血现象发生。这可能与 LH 气腹压力对血管进行压迫,起到一定的止血作用相关^[14]。该举能够减少使用阻滞第一肝门或其它方式控制入肝血流的时间。

肝功能代偿期的患者,通过肝动脉结扎、置泵及介入治疗等方法,可以为手术治疗创造有利条件,并改善患者的生活质量。但是该方法操作过程较为复杂,且价格相对昂贵。另外,对于已经失去代偿期的肝癌合并肝硬化患者,通常会出现严重的恶心、腹痛腹胀及厌食等症状,当前尚无确切的治疗方法^[15]。羟基喜树碱(hydroxy camptothecin, HCPT)是从珙桐科植物喜树果实与皮中分离出一种萜烯生物碱类化合物,属于细胞周期特异性抗肿瘤药物。HCPT 通过作用于 DNA 拓扑异构酶 - I 来抑制 DNA 复制及转录,细胞增殖受到抑制,从而发挥抗肿瘤作用^[16]。其对多种恶性肿瘤均具有良好的抑制作用。该类物质与其它常用的抗癌药不存在交叉耐药性,对耐药肿瘤亦可以起到较好的作用。

本研究中,76 例肝癌合并肝硬化肝硬化患者行 LH 后,选用小剂量羟基喜树碱进行保守化疗以加强近期治疗效果,防止术后复发,同时改善患者生活质量。术后第 4 周起,连续 7 d 静脉滴注 HCPT,3 周为 1 个疗程,共 4 个疗程。均获随访 1 年,结果发现:CR 35 例,PR 32 例,NC 10 例,治疗有效率达到 88.16%,而稳定率高达 97.37%,说明腹腔镜下肝切除术联合羟基喜树碱化疗治疗肝癌合并肝硬化近期疗效显著。随访 3、6 和 12 个月时,患者临床症状评分随时间推移逐渐下降,同时 Karnofsky 评分随时间推移逐渐升高,说明 LH 术后采用 HCPT 化疗可以改善患者的生活质量,患者的肝功能衰竭、消化道出血等术后并发症的发生率降低,短期内生活质量在也得到改善。另外,术后化疗过程中有部分患者出现轻微的恶心、呕吐、疼痛及发热等消化道不适症状,均可耐

受,3~7 d 内消失。有少数患者出现轻微白细胞下降及血小板减少等骨髓抑制毒副反应和肝功能指标轻度升高,对症处理后均明显好转。

综上所述,对于肝癌合并肝硬化患者而言,LH 联合羟基喜树碱近期治疗效果显著,可以提升患者短期内生活质量,能够有效改善患者的临床症状,且毒副反应轻微,值得临床推广应用。注意行 LH 需要严格把握手术指征,进行严格的术前评估,以降低术中大出血的风险。本研究病例数相对较少,且观察指标较为单一,对于该方法是否可以延长肝癌合并肝硬化患者远期生存率,还需临床更为深入的对比研究。

参 考 文 献:

- [1] 向伦建,李建伟,陈健,等.腹腔镜肝切除术治疗 84 例大肝癌的临床疗效[J].中华消化外科杂志,2014,13(6):464-467.
- [2] 蔡秀军.腹腔镜肝切除的现状与展望[J].浙江大学学报(医学版),2014,43(6):646-651.
- [3] 洪德飞,刘合春,彭淑牖,等.联合肝脏离断和门静脉结扎二步肝切除术治疗肝硬化肝癌疗效分析(附 1 例报告)[J].中国实用外科杂志,2014(8):739-743.
- [4] 赫嵘,蒋力,张珂,等.肝癌合并肝硬化患者术后人血白蛋白应用方案的临床研究[J].中华肝胆外科杂志,2014,20(1):11-14.
- [5] 谢威,王志明,康忠诚,等.原发性肝癌合并肝硬化手术方法的探讨[J].医学临床研究,2013,30(4):759-760.
- [6] 王瑜,马宽生,陈健,等.RFA 联合 TACE 治疗合并肝硬化的早期肝细胞肝癌的疗效研究[J].局解手术学杂志,2015(3):273-276.
- [7] 徐军辉,丁佑铭,汪斌,等.腹腔镜肝切除术在肝癌合并肝硬化患者中的应用[J].临床肝胆病杂志,2014,30(6):552-555.
- [8] 王志光.纯中药对中晚期原发性肝癌全程治疗的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2007.
- [9] 董坚.实体肿瘤靶向药物疗效评价标准的现状和展望[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2015,22(4):413-419.
- [10] 许赞,沈强,钱国军.极早期肝癌的治疗现状[J].中国微创外科杂志,2015(8):739-743.
- [11] SHI R, ZHANG Y M, ZHU Z J, et al. Synchronous splenectomy and hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma, hypersplenism and liver cirrhosis[J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61(133): 1363-1367.
- [12] NISHIKAWA H, KITA R, KIMURA T, et al. Proposal of the performance status combined Japan Integrated Staging system in hepatocellular carcinoma complicated with cirrhosis[J]. International Journal of Oncology, 2015, 46(6): 2371-2379.
- [13] 杨慧林,梅礼强.不同肝血流阻断方式在肝癌合并肝硬化患者肝切除术中的效果比较[J].中国医药导报,2015(7):78-81.
- [14] 罗羽宏,温伟军,李宇同,等.选择性入肝血流阻断在合并肝硬化肝癌切除术中的应用[J].临床外科杂志,2006,14(6):345-347.
- [15] 周桂华.肝炎肝硬化失代偿期并发肝癌 28 例临床分析[J].中华腹部疾病杂志,2006(6):424-425.
- [16] 周艳,于嘉伟,郭红霞,等.三氧化二砷联合羟基喜树碱对肝癌细胞 SMMC-7721 的作用[J].山东医药,2009,49(51):49-51.

(李科 编辑)