

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.28.006
文章编号: 1005-8982 (2017) 28-0029-07

TACE 联合利卡汀治疗对肝癌患者病理指标及 CTCs 检出数的影响 *

吴润芝¹, 张为群¹, 王信成¹, 程庆保²

(1. 江苏省沐阳中山医院 普外科, 江苏 沐阳 223600;
2. 上海东方肝胆外科医院 胆道一科, 上海 200438)

摘要: 目的 探讨经导管肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 联合利卡汀治疗对肝癌患者病理指标及循环肿瘤细胞 (CTCs) 检出数的影响。**方法** 选取 2014 年 1 月-2016 年 6 月在沐阳中山医院介入科接受治疗的 120 例原发性肝癌患者作为该研究对象。根据患者治疗意愿将其分为对照组和实验组, 其中对照组 52 例, 仅给予经导管肝动脉化疗栓塞术治疗, 实验组 68 例, 在对照组治疗基础上联合利卡汀治疗。比较两组患者治疗前后肿块大小、甲胎蛋白 (AFP) 水平、血象、肝功能、CTCs 以及 CD147 不同分子表型患者。**结果** 治疗后两组患者肿瘤大小相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 AFP 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 实验组低于对照组; 治疗后, 两组白细胞计数和丙氨酸转氨酶比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 白细胞计数实验组低于对照组, 丙氨酸转氨酶实验组高于对照组; 治疗后两组 CTCs 检出数目比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 均降低, 且实验组低于对照组; 实验组 CD147 2 种表型患者治疗前后 CTCs 数目变化值间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组 CD147 2 种表型患者治疗前后 CTCs 数目变化值间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 利卡汀联合 TACE 治疗肝癌, 临床效果优于单纯 TACE 治疗, 此外, 利卡汀对于 CD147⁺ 肝癌患者治疗效果优于 CD147⁻ 患者。

关键词: 循环肿瘤细胞; 肝癌; CD147 分子表型; 利卡汀; 经导管肝动脉化疗栓塞术

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with Licartin on pathological indicators and number of circulating tumor cells in liver cancer patients*

Run-zhi Wu¹, Wei-qun Zhang¹, Xin-cheng Wang¹, Qing-bao Cheng²

(1. Department of General Surgery, Shuyang Zhongshan Hospital, Shuyang, Jiangsu 223600, China;
2. Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438, China)

Abstract: Objective To explore the effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with Licartin on pathological indicators and number of circulating tumor cells (CTCs) in liver cancer patients. **Methods** Totally 120 cases of primary liver cancer patients treated in our hospital from January 2014 to June 2016 were enrolled as research objects. They were divided into experimental group and control group according to treatment. The 52 cases in the control group were treated with TACE and the 68 cases in the experimental group were treated with Licartin and TACE. The tumor size, AFP level, blood routine, liver function, number of CTCs and number of CTCs in patients with different molecular phenotypes of CD147 were compared before and after treatment between the two groups. **Results** After treatment, the tumor size of the two groups had no significant difference

收稿日期: 2017-01-15

* 基金项目: 上海市科学技术委员会科技发展基金 (No: 12211967700)

[通信作者] 程庆保, E-mail: 704932537@qq.com; Tel: 13916309500

($P > 0.05$). After treatment, the AFP level significantly decreased in both groups, and was significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the platelet count in the experimental group was significantly lower than that in the control group and alanine aminotransferase was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the number of CTCs detected in the two groups was significantly decreased, and the number of CTCs in the experimental group was significantly smaller than that in the control group ($P < 0.05$). The changes of the number of CTCs before and after treatment had significant difference between the patients with two different CD147 phenotypes in the experimental group ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the control group ($P > 0.05$). There were no statistical differences in the incidences of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** For the treatment of liver cancer patients, Licartin combined with TACE has better clinical effect than TACE treatment. Licartin would be suggested for CD147⁺ HCC patients, but not for CD147⁻ patients.

Keywords: circulating tumor cell; liver cancer; CD147 molecular phenotype; Licartin; transcatheter arterial chemoembolization

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 简称肝癌, 是一种较为常见的恶性实体瘤, 因我国多数肝癌患者确诊时已处于中晚期, 且常合并肝硬化, 早已丧失手术治疗机会, 即使部分患者可以进行手术治疗, 但难以取得根治性切除, 且具有很高的复发率^[1]。目前, 临床上主要采用经导管肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗中晚期肝癌患者, 但由于部分肝癌血供较少, 且肝癌细胞基本上对化疗药不敏感, 导致 TACE 很难取得理想疗效^[2]。CD147 是一种在造血、非造血细胞系统广泛表达的高度糖基化跨膜糖蛋白, 参与机体多种生理功能, 正常细胞中 CD147 的表达量极低或不表达, 然而多种恶性肿瘤细胞中 CD147 表达量增高^[3]。因此, 目前已将 CD147 作为一个新的肿瘤治疗靶点。此外, 有研究发现^[4], 通过 siRNA 技术将 CD147 表达沉默后, 可恢复肿瘤干细胞样细胞对氟尿嘧啶的敏感性, 可见, CD147 可能是肿瘤耐药性和转移有效治疗的靶分子。利卡汀是一种 ¹³¹I 标记的将肿瘤细胞高表达 CD147 作为靶点的肝癌导向放射治疗新型单抗, 已广泛用于治疗肝癌^[5]。但临床研究发现, 采用利卡汀治疗肝癌的疗效参差不齐, 推测此种现象可能与肝癌个体 CD147 表达存在差异有关^[6]。循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 已脱离原发灶 (或转移灶) 进入机体血液, 普遍认为 CTCs 可作为肿瘤患者液体活检代表性样本, 可多次、非侵入性、实时获取, 是临床肿瘤个体化诊疗最理想指导标本^[7]。本研究通过探究肝癌患者 CTCs 的 CD147 分子表型鉴定对肝癌的诊断及疗效监测的价值, 为临床中晚期肝癌患者诊治提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 1 月 -2016 年 6 月在江苏省沭阳中山医院介入科接受治疗的 120 例原发性肝癌患者作为本次研究对象, 诊断标准符合卫生部 2011 年制定的《原发性肝癌诊疗规范》^[8]。根据患者治疗意愿将其分为对照组和实验组, 其中对照组 52 例, 仅给予经导管肝动脉化疗栓塞术治疗, 实验组 68 例, 在对照组治疗基础上联合利卡汀治疗。两组患者年龄、性别、肝功能 Child-Pugh 分级、巴塞罗那分期 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC 分期)、体力状况 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分等比较, 差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。所有研究对象及其家属均对本次研究方案有详细认知, 且均自愿签署知情同意书。本研究方案已获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经临床、病理学检查、甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP)、影像学确诊为原发性肝癌; ②年龄 18 ~ 80 岁; ③外科医生确定无法进行手术切除病灶; ④ BCLC 分期为 B ~ C 期^[9]; ⑤肝功能 Child-Pugh 分级 A 级或 B 级; ⑥ ECOG 评分为 0 ~ 2 分; ⑦预期生存期不低于 3 个月。

1.2.2 排除标准 ①年龄 <18 岁或 >80 岁; ②肝功能 Child-Pugh 分级为 C 级 (严重肝功能障碍); ③ ECOG 评分 >2 分; ④临床显示伴有广泛转移性肿瘤; ⑤过敏体质或对生物制剂过敏以及处于过敏状态; ⑥甲状腺功能严重受损; ⑦伴有严重心脏、肾脏、血液系统疾病; ⑧利卡汀皮试为阳性; ⑨妊娠或处于哺乳期的女性; ⑩依从性较差。

表 1 两组患者一般资料比较 例 (%)

| 组别 | 性别 | | 年龄 | | 巴塞罗那分期 | | 体力状况 ECOG 评分 | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------|------------|
| | 男 | 女 | <60 岁 | ≥ 60 岁 | B 期 | C 期 | 0 分 | 1 ~ 2 分 |
| 对照组 (n=52) | 37 (71.15) | 15 (28.85) | 17 (32.69) | 35 (37.31) | 12 (23.08) | 40 (76.92) | 13 (25.00) | 39 (75.00) |
| 实验组 (n=68) | 48 (70.59) | 20 (29.41) | 26 (38.24) | 42 (61.76) | 19 (27.94) | 49 (72.06) | 13 (19.12) | 55 (80.88) |
| χ^2 值 | 0.005 | | 0.394 | | 0.364 | | 0.601 | |
| P 值 | 0.946 | | 0.530 | | 0.546 | | 0.438 | |

| 组别 | Child-Pugh 分级 | | 门静脉癌栓 | | 肿瘤大小 | | 形态学分型 | |
|------------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | A 级 | B 级 | 有 | 无 | ≤ 5 cm | >5 cm | 巨块型 | 多发结节型 |
| 对照组 (n=52) | 31 (59.62) | 21 (40.38) | 25 (48.08) | 27 (51.92) | 14 (26.92) | 38 (73.08) | 37 (71.15) | 15 (28.85) |
| 实验组 (n=68) | 43 (63.24) | 25 (36.76) | 29 (42.65) | 39 (57.35) | 17 (25.00) | 51 (75.00) | 41 (60.29) | 27 (39.71) |
| χ^2 值 | 0.163 | | 0.351 | | 0.057 | | 1.528 | |
| P 值 | 0.686 | | 0.554 | | 0.812 | | 0.217 | |

1.3 方法

对照组仅给予 TACE 治疗, 实验组在对照组治疗基础上联合 ^{131}I 美妥昔单抗注射液 (利卡汀, 国药准字 S20060064, 成都华神生物技术有限责任公司生产) 进行治疗。 ^{131}I 用量按患者体重 27.75 MBq/kg (0.75 mCi/kg) 给药, 患者需提前口服 Lugol 碘液对甲状腺进行封闭, 3 次/d, 0.5 ml/次, 连续服用 10 d, 并在进行 TACE 治疗前 3 天给予单抗皮试, 剔出阳性患者。

实验组介入术具体方法: 采取 Seldinger 穿刺法进行股动脉穿刺并插入导管, 置于患者肝固有动脉造影, 分析造影片, 明确肿瘤部位、供血动脉、数目以及大小后, 选择插管至肝左、右动脉支或固有动脉, 然后注入目标量利卡汀, 注射完成后给予常规 TACE 术, 术中化疗药物采用雷替曲塞 (国药准字 H20090325, 南京正大天晴制药有限公司生产)、吡柔比星 (国药准字 H10930105, 深圳万乐药业有限公司生产) 或奥沙利铂 (国药准字 H20093168, 齐鲁制药有限公司生产), 栓塞化疗药物使用碘化油, PVA 颗粒或明胶海绵按需使用强化栓塞。术后将患者转入病房后给予利尿、止吐、导泻和对症支持治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 肝癌 CTCs 计数和 CD147 表型鉴定 分别于治疗前 1 周和术后 1 个月采集患者外周血 5 ml, 置于 EDTA 的抗凝管中, 并详细标记患者信息, 然后放置 4℃ 冰箱中保存, 并在 6 h 内处理, 通过密度梯度分离法分离外周血单个核细胞, 分离液采用 Ficoll-Paque PLUS 单核细胞分离液 (GE Healthcare, 北京优尼康生

物科技有限公司生产)。肝癌 CTCs 通过免疫磁珠阴性法富集: 将分离后的外周血单个核细胞悬液加入磁场内免疫激活磁珠分选分离柱, CTCs 以及未被标记细胞将先行流出。上述所有操作步骤均严格按照实验说明书进行。然后进行细胞涂片制作, 滴加 60 μl CTCs 细胞悬液于黏附载玻片, 均匀涂抹为直径 1 cm 左右圆形区域, 放入 52℃ 干燥箱, 烤片 15 min 后取出, 免疫组织化学油笔在目标区域画圈, 放入反应湿盒, 4% 甲醛固定 15 min, 用水缓慢冲洗后再通过磷酸盐 (phosphate buffered saline, PBS) 缓冲液轻缓冲洗 3 min, 每个细胞涂片均须详细标记对应患者信息, 然后进行免疫组织化学染色。

1.4.2 免疫组织化学染色 将上述各细胞涂片放入 60℃ 恒温箱进行 30 min 烤片; 采用二甲苯脱蜡处理, 共脱蜡 3 次, 10 min/次; 脱蜡后分别采用无水酒精、85% 酒精、75% 酒精水化处理, 各处理 5 min, 然后通过 PBS 缓冲液轻缓冲洗 5 min; 将脱蜡、水化后细胞涂片放入含有枸橼酸盐缓冲液 (柠檬酸三钠 3 g+ 枸橼酸 0.4 g+ 双蒸水配置为 1 L 溶液) 的洗片盒, 并将细胞涂片完全浸润后采用微波炉中低火烘烤 5 min, 取出冷却 5 min 后再加热 5 min, 然后取出冷却 7 min 后再加热 5 min, 最后取出自然冷却; 将完全冷却后的细胞涂片通过双蒸水浸润 5 min 后, 采用 PBS 缓冲液轻缓冲洗 5 min; 各细胞涂片均滴加 50 μl 过氧化物酶阻断剂, 室温孵育 10 min 后, 通过 PBS 缓冲液轻缓冲洗 3 次, 5 min/次, 然后将 PBS 轻轻甩净后滴加 50 μl 非免疫羊血清, 室温孵育 20 min 后轻轻甩干血清; 在各细胞涂片上滴加 50 μl 兔抗人 CD147 (第

一抗体稀释液 1 : 100), 然后放入 4℃ 冰箱过夜孵育; 第 2 天取出细胞涂片, 室温放置 45 min 后, 通过 PBS 缓冲液轻缓冲洗 3 次, 5 min/ 次; 轻甩干净 PBS 后滴加 50 μ l 增强剂, 放入 37℃ 烘箱孵育 20 min, 然后通过 PBS 缓冲液轻缓冲洗 3 次, 每次冲洗 5 min; 轻甩干净 PBS 后滴加 50 μ l 二抗 (快捷型酶标羊抗鼠 / 兔 IgG 聚合物), 放入 37℃ 烘箱孵育 45 min 后, 通过 PBS 缓冲液轻缓冲洗 3 次, 5 min/ 次; 轻甩干净 PBS 后滴加 50 μ l 现配二氨基联苯胺 (Diaminobenzidine, DAB) 溶液, 光学显微镜观察, 显色后立即终止反应; 然后采用清水轻缓冲洗干净, 并通过双蒸水轻缓冲洗 3 min; 滴加 100 μ l 苏木素染色液, 复染 10 min 左右后采用清水缓慢冲洗干净, 再通过 1% 盐酸酒精分化后再次用清水缓慢冲洗干净, 然后放进预热后的 PBS 缓冲液返蓝 2 min; 最后将细胞涂片置于双蒸水浸润, 并分别采用 75% 酒精、85% 酒精、无水酒精各干燥 5 min, 再通过二甲苯 (I、II、III) 进行透明处理, 分别处理 5 min, 晾干后采用中性树胶进行固封, 并通过显微镜观察。

1.4.3 阳性判定标准 通过高倍显微镜 ($\times 400$) 选择任意 5 个视野观察, 各视野分别计数细胞 100 个, 肝癌 CTCs 表现为细胞核完整, 体积大、核浆比高、呈椭圆形或圆形等恶性肿瘤特征, 细胞大小、形态和亮度、颜色等特征符合标准则被认定为 CTCs^[10]。根据细胞着色程度进行计分: 0 分代表无色, 1 分代表淡黄色, 2 分代表棕黄色, 3 分代表棕褐色。再按阳性细胞百分比进行分级: 0 分表示低于 5%, 1 分表示在 5% ~ 25%, 2 分表示在 26% ~ 50%, 3 分表示在 51% ~ 75%, 4 分表示超过 75%。着色程度评分及阳性细胞百分比评分相加: 0 分记为“-”, 1 ~ 2 分记为“+”, 3 ~ 4 分记为“++”, 5 ~ 7 分记为“+++”。其中 0 ~ 1 分表示为 CTCs 表达 CD147 阴性, 2 ~ 7 分表示为 CTCs 表达 CD147 阳性。

1.4.4 观察指标 所有患者术前和术后 1 个月均进行 CT 检查, 测量患者治疗前后肿瘤大小情况, 并计算各患者肿瘤直径之和; 采用电化学方法检测两组患者术前和术后 1 个月 AFP 水平; 并在术前和术后 2 周对所有患者进行血常规和肝功能检查; 观察两组患者术后第 1 天不良反应发生情况, 如恶心、呕吐、腹胀、腹泻、皮疹、发热等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析, 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 计量资料以均

数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 所有数据均符合正态分布, 组间比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肿瘤大小及 AFP 水平变化比较

治疗前两组患者肿瘤大小和 AFP 水平比较, 均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组肿瘤大小治疗前后比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后均缩小, 但治疗后两组患者肿瘤大小之间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 AFP 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 实验组低于对照组。对照组患者治疗后 AFP 水平有所下降, 但与治疗前相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后血象及肝功能变化比较

两组治疗前后白细胞计数和血小板计数比较, 胆红素和丙氨酸转氨酶水平比较, 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 均表现出白细胞计数和血小板计数下降 (骨髓抑制), 胆红素和丙氨酸转氨酶水平上升 (肝功能受损)。实验组血小板计数降低程度和丙氨酸转氨酶上升程度均强于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。但两组骨髓抑制程度和肝功能损伤程度均较轻, 通常可在术后 1 ~ 2 个月内逐渐恢复。

2.3 两组患者 CTCs 含量及 CD147 表达比较

实验组检出 CTCs 患者 64 例, 检出率阳性率为 94.12%, 其中有 44 例表现为 CD147⁺, 占 68.75%, 对照组检出 CTCs 患者 49 例, 检出率阳性率为 94.23%, 其中有 33 例表现为 CD147⁺, 占 67.35%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前两组 CTCs 检出数目比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗前后比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后两组 CTCs 检出数目比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但实验组低于对照组。见表 4。

2.4 两组 CD147⁺、CD147⁻ 患者情况及 CTCs 数目变化比较

将两组患者分别划分为 CD147⁺ 和 CD147⁻ 患者进行比较, 其中实验组患者中有 4 例患者治疗后 CTCs 数目分别从治疗前的 18、33、42 和 27 个上升至 21、43、56 和 39 个, 1 例患者 CTCs 数目治疗前后无改变, 且该 5 例患者均为 CD147⁺ 表型, CD147⁺ 2 种表型间比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组

表 2 两组治疗前后肿瘤大小、AFP 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 肿瘤大小 /cm | | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | AFP 水平 / (mg/ml) | | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------------|-----------------|------------|------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 实验组 (<i>n</i> =68) | 9.61 ± 2.17 | 8.03 ± 2.01 | 4.405 | 0.000 | 1 026.87 ± 354.43 | 772.67 ± 314.36 | 4.425 | 0.000 |
| 对照组 (<i>n</i> =52) | 9.65 ± 2.28 | 8.64 ± 2.16 | 2.319 | 0.022 | 963.53 ± 325.28 | 891.94 ± 320.35 | 1.131 | 0.261 |
| <i>t</i> 值 | 0.098 | 1.595 | | | 1.005 | 2.043 | | |
| <i>P</i> 值 | 0.922 | 0.113 | | | 0.317 | 0.043 | | |

表 3 两组患者治疗前后血象和肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 白细胞计数 ($\times 10^9$ 个/L) | | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | 血小板计数 ($\times 10^9$ 个/L) | | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------------|----------------------------|-------------|------------|------------|----------------------------|----------------|------------|------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 实验组 (<i>n</i> =68) | 4.56 ± 1.02 | 3.13 ± 0.54 | 10.217 | 0.000 | 137.42 ± 49.74 | 104.25 ± 40.39 | 4.269 | 0.000 |
| 对照组 (<i>n</i> =52) | 4.63 ± 0.98 | 4.12 ± 0.96 | 2.681 | 0.009 | 132.58 ± 46.22 | 112.23 ± 41.43 | 2.364 | 0.020 |
| <i>t</i> 值 | 0.379 | 7.157 | | | 0.545 | 1.061 | | |
| <i>P</i> 值 | 0.705 | 0.000 | | | 0.587 | 0.291 | | |

| 组别 | 胆红素 / (μ mol/L) | | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | 丙氨酸转氨酶 / (u/L) | | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------------|----------------------|--------------|------------|------------|----------------|---------------|------------|------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 实验组 (<i>n</i> =68) | 14.37 ± 4.28 | 17.25 ± 5.76 | 3.309 | 0.001 | 43.36 ± 16.77 | 59.65 ± 18.36 | 5.402 | 0.000 |
| 对照组 (<i>n</i> =52) | 13.89 ± 4.03 | 15.86 ± 4.75 | 2.281 | 0.025 | 42.61 ± 14.09 | 48.93 ± 17.92 | 1.999 | 0.048 |
| <i>t</i> 值 | 0.624 | 1.411 | | | 0.260 | 3.202 | | |
| <i>P</i> 值 | 0.534 | 0.161 | | | 0.795 | 0.002 | | |

表 4 两组患者 CTCs 含量及 CD147 表达比较

| 组别 | 检出 CTCs 例 (%) | CD147 ⁺ 例 (%) | CTCs 检出数 / (个, $\bar{x} \pm s$) | | | |
|---------------------|---------------|--------------------------|----------------------------------|--------------|------------|------------|
| | | | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| 实验组 (<i>n</i> =68) | 64 (94.12) | 44 (68.75) | 38.51 ± 10.64 | 22.08 ± 6.15 | 10.695 | 0.000 |
| 对照组 (<i>n</i> =52) | 49 (94.23) | 33 (67.35) | 36.74 ± 9.85 | 30.69 ± 8.37 | 3.276 | 0.001 |
| χ^2/t 值 | 0.001 | 0.025 | 0.905 | 6.304 | | |
| <i>P</i> 值 | 0.979 | 0.874 | 0.386 | 0.000 | | |

患者中有 7 例患者治疗后 CTCs 数目分别从治疗前的 21、27、29、36、41、52、59 个上升至 29、34、38、58、57、76、68 个, 其中 4 例 (12.12%) 为 CD147⁺ 表型, 3 例 (18.75%) 为 CD147⁻ 表型, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外, 两组治疗前 CD147⁺ 以及 CD147⁻ 表型患者 CTCs 数目比较, 均差异无统计学意义 ($t = 0.354$ 和 0.206 , $P = 0.725$ 和 0.838)。实验组和对照组中 CD147⁺ 表型患者治疗前后 CTCs 数目下降, 差异有统计学意义 ($t = 12.373$ 和 2.082 , $P = 0.000$ 和 0.041)。实验组和对照组中 CD147⁻ 表型患者治疗前后 CTCs 数目下降不明显, 差异无统计学意义 ($t = 1.793$

和 1.380 , $P = 0.081$ 和 0.178)。且实验组 CD147⁺ 2 种表型患者治疗前后 CTCs 数目变化值间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组 CD147⁺ 2 种表型患者治疗前后 CTCs 数目变化值间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者不良反应发生情况

栓塞后综合征是临床介入术治疗后最为常见症状, 主要有恶心呕吐、发热和疼痛等, 本研究两组患者在术后 1 周内均发生程度各异的上述症状, 但两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 实验组稍高于对照组。见表 6。

表 5 两组 CD147⁺、CD147⁻ 患者情况及 CTCs 数目变化

| CD147 表型 | 实验组 CTCs 数目 | | | | | | 对照组 CTCs 数目 | | | | | |
|--------------------|-------------|-----------|----------|---------------|--------------|--------------|-------------|-----------|----------|---------------|--------------|-------------|
| | 例数 | 治疗后上升 | 治疗后无变化 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前后变化 | 例数 | 治疗后上升 | 治疗后无变化 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前后变化 |
| CD147 ⁺ | 44 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 41.46 ± 10.85 | 19.05 ± 5.16 | 20.43 ± 5.52 | 33 | 4 (12.12) | 0 (0.00) | 40.57 ± 11.03 | 35.35 ± 9.26 | 5.12 ± 1.47 |
| CD147 ⁻ | 20 | 4 (20.00) | 1 (5.00) | 30.82 ± 9.16 | 25.88 ± 8.24 | 5.01 ± 1.36 | 16 | 3 (18.75) | 0 (0.00) | 31.44 ± 8.73 | 27.32 ± 8.15 | 4.37 ± 1.20 |
| χ^2/t 值 | | 11.932 | | | | 12.275 | | 0.387 | | | | 1.813 |
| P 值 | | 0.003 | | | | 0.000 | | 0.534 | | | | 0.076 |

表 6 两组不良反应发生比较 例 (%)

| 组别 | 恶心呕吐 | | 发热 | | 腹痛 | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 有 | 无 | 有 | 无 | 有 | 无 |
| 实验组 (n=68) | 36 (52.94) | 32 (47.06) | 50 (73.53) | 18 (26.47) | 43 (63.24) | 25 (36.76) |
| 对照组 (n=52) | 25 (48.08) | 27 (51.92) | 36 (69.23) | 16 (30.77) | 31 (59.62) | 21 (40.38) |
| χ^2 值 | 0.279 | | 0.268 | | 0.163 | |
| P 值 | 0.597 | | 0.605 | | 0.686 | |

3 讨论

肝癌是一种全球性常见恶性肿瘤，致死率排名全球肿瘤致死第 3 位，除高死亡率外还兼具高恶性度和高发复等特点^[2]。外科手术切除是目前普遍认为能够提升肝癌患者生存率的主要治疗手段，但术后复发率仍然较高，且该病较为隐匿，患者往往在确诊时已无法进行手术治疗，因此非手术治疗方案逐渐受到广泛关注。利卡汀作为目前我国唯一全新靶点且具自主知识产权的抗体药物，临床用于肝癌治疗已取得一定成果。其主要机制为可以高亲和性、特异性结合肝癌细胞表面 HA18G/CD147 抗原，使其信号通路封闭，从而发挥肝癌细胞侵袭、转移抑制效果，同时抗体内放射性 ¹³¹I 可靶向性导入肝癌组织，并释放 β 粒子，对肝癌细胞具有靶向杀伤性，具有肿瘤细胞放射性靶向免疫杀伤效果^[11]。研究表明^[10]，通过采用利卡汀联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗肝癌患者，其 12、18 和 24 个月生存率及中位生存时间均高于单纯经导管肝动脉化疗栓塞治疗。LI 等^[12]通过对比分析 TACE 联合利卡汀与 TACE 单纯治疗效果发现，联合治疗患者平均疾病进展时间和中位生存时间均延长。可见利卡汀能够联合多种介入治疗手段，提升患者生存期效果。

本研究结果表明利卡汀肝损伤及血液毒性主要表现为胆红素和丙氨酸转氨酶水平升高以及白细胞计数和血小板计数下降。实验组患者手术 2 周时，白细胞计数低于对照组，差异具有统计学意义。但两

组患者血小板计数比较，差异无统计学意义。分析原因可能与两组患者化疗药物影响以及基线血象有关。实验组患者肝功能损伤程度高于对照组，主要体现为胆红素和丙氨酸转氨酶一过性升高，尤其是丙氨酸转氨酶高于对照组，差异具有统计学意义。分析原因可能是利卡汀作为靶向治疗药物，主要在肝脏肿瘤组织内聚集，¹³¹I 将对肝功能造成一定损伤，但对正常组织无明显损伤，因此本研究中两组患者不良反应发生率相当，虽然实验组不良反应发生率稍高于对照组，但两组比较差异无统计学意义。且不良反应多为一过性或轻中度反应。此外，原发性肝癌患者 AFP 水平升高，临床检测血液中 AFP 含量，在肝癌诊断中具有显著意义，同时 AFP 检测还能够作为肝癌患者临床疗效科学评价指标^[13]。本研究结果显示，虽然两组患者治疗后肿块缩小的差异无统计学意义，但实验组 AFP 水平低于对照组，可见 TACE 联合利卡汀治疗肝癌临床疗效优于 TACE 单纯治疗。

但是，随着利卡汀广泛用于肝癌临床治疗，某些问题被逐渐暴露，如利卡汀在肝癌实际治疗中疗效参差不齐，部分肝癌患者治疗效果较差，疾病进展仅达到 10% ~ 20%^[14]。此种耐受现象逐渐引起医学工作者重视，资料表明，肝癌组织中 CD147 表达较高，可高达 57.00% ~ 73.53%^[15]。鉴于此情况，推测肝癌患者 CD147 个体表达差异可能是造成利卡汀临床疗效参差不齐的主要原因。肿瘤组织活检肝癌患者是否具有 CD147 药物作用靶点是对患者进行分子分型并给

予利卡汀治疗前提条件,但实现该操作具有一定困难,临床上肝癌组织获取具有一定局限性,目前临床主要通过活体病理检查和手术切除 2 种手段获得患者肝癌组织,但均将对患者造成一定创伤,且局部病理组织并不能完全准确反映患者整个肿瘤和转移灶具体情况,加之疾病动态发展,临床无法实时动态取得肿瘤组织^[6]。CTCs 是一种由肿瘤原发灶以及转移灶释放进入血液的肿瘤细胞,可作为肿瘤复发早期监测、化疗方案指导及评估疗效金指标。CTC 是不仅可以体现肿瘤原发灶特征,同时还能够有效代表肿瘤转移灶特性^[7]。因此,分离富集外周血 CTCs,并对其进行计数和分子表型鉴定,在肝癌患者临床个体化治疗方案制定中有重要意义。

本研究结果表明,利卡汀联合 TACE 治疗肝癌患者可降低 CTCs 数目,效果优于单纯 TACE 治疗,差异具有统计学意义。同时实验组中,CD147⁺ 患者 CTCs 数目降低现象普遍优于 CD147⁻ 患者,差异具有统计学意义。可见 CD147⁺ 患者通过利卡汀联合 TACE 治疗受益效果优于 CD147⁻ 患者。对照组中,CD147 2 种表型患者 CTCs 数目治疗前后变化比较,差异无统计学意义。而且对照组治疗后 CTCs 不降反升的患者中,CD147⁺ 患者比例为 57.14% (4/7),提示肝癌患者中 CD147⁺ 个体恶性度可能更高。两组 CD147⁺ 患者经过不同方案治疗后,CTCs 数目明显降低,实验组 CD147⁺ 患者治疗后,CTCs 数目低于对照组。提示 CD147⁺ 患者通过利卡汀治疗受益更佳。然而 CD147⁻ 患者经过不同方案治疗后,CTCs 数目降低均无统计学意义,提示 CD147⁻ 患者即使给予利卡汀治疗,也未必能够受益,反而将对患者造成经济负担并导致药品浪费。因此,临床应对 CD147⁺ 肝癌患者积极采取利卡汀治疗。

综上所述,利卡汀联合 TACE 治疗肝癌患者,临床效果优于单纯 TACE 治疗,且并未明显增加不良反应发生率,安全性较高。此外,利卡汀对于 CD147⁺ 肝癌患者治疗效果优于 CD147⁻ 患者,因此,临床上对于肝癌患者治疗前应进行外周血 CTCs 分离富集,并对其进行计数和分子表型鉴定,对于 CD147⁺ 肝癌患者应积极采取利卡汀治疗。

参 考 文 献:

[1] 刘岩,刘瑞宝,王平,等.经导管植入 125I 放射性粒子治疗肝癌伴门静脉癌栓 19 例[J].介入放射学杂志,2014,23(1): 35-37.
[2] BURREL M, REIG M, FORNER A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation

(TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design[J]. J Hepatol, 2012, 56(6): 1330-1335.
[3] WANG S J, CUI H Y, LIU Y M, et al. CD147 promotes Src-dependent activation of Rac1 signaling through STAT3/DOCK8 during the motility of hepatocellular carcinoma cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(1): 243-257.
[4] 梁潇,严金川,王翠平,等.微小RNA-548z 与 CD147 基因 3'UTR 结合对急性心肌梗死患者 CD147 表达的影响[J].中国动脉硬化杂志,2016,24(1): 23-28.
[5] 郭恒照,朱亚平,毛延涛,等.碘 [~ (131)I] 美妥昔单抗注射液与肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的对比研究[J].成都医学院学报,2015,10(6): 649-651.
[6] WU L, YANG Y F, GE N J, et al. Hepatic arterial iodine-131-labeled metuximab injection combined with chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data from 110 patients[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2010, 25(6): 657-663.
[7] 丁浩,钟理,沈志高,等.循环肿瘤细胞在肺癌诊断及预后中的应用[J].诊断病理学杂志,2015,22(2): 117-121.
[8] 中华人民共和国卫生部.原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,20(11): 929-946.
[9] 廖毓菁,黄静,胡晓云,等.原发性肝癌患者临床诊疗现状分析及多学科协作诊疗的初步探讨[J].实用肝脏病杂志,2015,18(5): 512-516.
[10] 陈雯姣.循环肿瘤细胞的生物学特性及其临床意义[J].医学综述,2016,22(2): 230-234.
[11] 金从军,张晓勇,谢慧梁,等.(131)I 美妥昔单抗治疗 79 例原发性肝癌的近期疗效及毒副作用观察[J].现代肿瘤医学,2013,21(7): 1564-1567.
[12] LI Z, ZHOU J X, REN J Z, et al. Clinical value of iodine [131I] metuximab infusion combined with TACE for treatment of patients with post-intervention relapse of mid or advanced stage hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2013, 21(10): 728-733.
[13] 韩鲁军,张红欣,许会军,等.奥沙利铂联合参芪扶正注射液对原发性肝癌患者 AFP 与 GP73 水平的影响及临床疗效[J].现代生物医学进展,2016,16(22): 4289-4291.
[14] WU L, YANG Y F, GE N J, et al. Hepatic artery injection of 131I-labelled metuximab combined with chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma: a prospective nonrandomized study[J]. Eur J Nucl Med Mol Maging, 2012, 39(8): 1306-1315.
[15] 封兰兰,朱少君,张阳,等.HAb18G/CD147 在多种恶性肿瘤中的表达及其临床意义[J].细胞与分子免疫学杂志,2013,29(9): 958-961.
[16] 李红学,李航,杨伟萍,等.p53 在超声引导经皮穿刺活检肝癌组织中的表达及其临床意义[J].现代肿瘤医学,2012,20(3): 547-549.
[17] DE BONO J S, ATTARD G, ADJEI A, et al. Potential applications for circulating tumor cells expressing the insulin-like growth factor-I receptor[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(12): 3611-3616.

(张蕾 编辑)