

· 论著 ·

华蟾素辅助立体定向体部伽玛刀治疗原发性肝癌的临床研究

张小玉 呼永河 唐春果 李迎春 孙蕙 亓占中 陈健 钟国成

【摘要】 目的 研究立体定向体部伽玛刀配合华蟾素注射液在原发性肝细胞癌综合治疗中的临床价值。方法 选择诊断明确的60例原发性肝癌患者作为研究对象,将他们随机分为2组:对照组30例,给予立体定向体部伽玛刀治疗;联合组30例,在接受伽玛刀治疗的同时给予华蟾素注射液静滴,比较两组患者治疗后的临床疗效。结果 治疗后联合组患者在疼痛缓解率、生活质量、生存时间、临床疗效等指标上均较对照组患者进一步改善和提高($P < 0.05$)。结论 华蟾素能减轻放疗毒副作用,立体定向体部伽玛刀联合华蟾素能提高肝癌患者的临床疗效,不良反应轻,是一种安全有效的综合治疗方案。

【关键词】 肝肿瘤; 放射外科手术; 蟾蜍毒素; 伽玛刀

Clinical research of stereotactic conformal body γ -knife and cinobufacini on patients with hepatocellular carcinoma ZHANG Xiao-yu, HU Yong-he, TANG Chun-guo, LI Ying-chun, SUN Yi, QI Zhan-zhong, CHEN Jian, ZHONG Guo-cheng. Department of Oncology, 452nd Hospital of PLA, Chengdu 610021, China

Corresponding author: ZHONG Guo-cheng, Email: zgc005@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective This study aims to investigate the clinical value of stereotactic conformal body gamma (γ)-knife combined with cinobufacini on patients with hepatocellular carcinoma. **Methods** 60 patients who were diagnosed as hepatocellular carcinoma were divided into two groups randomly. 30 patients of the control group were treated by stereotactic conformal body γ -knife only, and 30 patients of joint group were treated by body γ -knife and cinobufacini together. Then the clinical effect of the joint group and control group was compared after different treatment. **Results** After treatment, the ratio of pain relief, quality of life, survival time and clinical effect in joint group were distinctly better than control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Cinobufacini can reduce adverse reaction of radiotherapy; Stereotactic conformal body γ -knife combined with cinobufacini can be an effective and safe treatment for patients with hepatocellular carcinoma.

【Key words】 Liver neoplasms; Radiosurgery; CINobufotoxin; Gamma knife

原发性肝细胞癌(简称肝癌)是一种严重危害健康的消化道恶性肿瘤,进展快,预后差,多数患者确诊时已失去手术机会。肝动脉介入栓塞治疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)有一定疗效,但对肝功能损伤较大,且术后侧支循环的建立使癌细胞难以完全坏死而容易出现复发和转移;常规放化疗因癌细胞对射线和化疗药物不敏感以及放化疗的毒副作用而无法取得满意的结果。要进一步提高肝癌的临床疗效,需要探索更有效的治疗方法。随着医疗技术的进步,人们发现,立体定向适形放疗精度高、损伤低、针对性强,在体部实体肿瘤的治疗中具有重要的应用价值。立体定向伽玛刀是三维适形放疗(three dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)的一种特殊形式,它配有30个钴60放射源,分别安装在旋转式源体上。治疗过程中,30个钴60放射源利用旋转聚焦原理,围绕肿瘤做锥面旋转聚焦运动,从不同角度发出射线以非共面方式穿射正常组织而聚焦病灶的中心(计算机全程精确控制),最大限度地给予肿瘤靶区高剂量照射,

同时减少正常组织的损伤^[1]。华蟾素注射液是以中华大蟾蜍皮为主要原料研制的一种水溶性制剂,有清热解毒、活血祛瘀、化结溃坚的功效。药理研究发现,华蟾素能直接杀伤和抑制肝癌细胞,增强机体抗肿瘤的能力,缓解放化疗毒副作用,减轻肝细胞损伤,加快肝细胞修复,抑制腹腔积液产生,促进患者免疫功能^[2]。理论上,联合伽玛刀和华蟾素的综合治疗方案,可以进一步提高肝癌患者的临床受益率。解放军第452医院肿瘤伽玛刀治疗中心尝试应用 OUR-QGD 型立体定向体部伽玛刀系统配合华蟾素治疗肝癌患者,旨在探讨这两种治疗手段在肝癌综合治疗中的临床意义。

资料与方法

1. 一般资料:2006年10月至2010年2月,我中心60例通过腹部增强CT扫描、甲胎蛋白(AFP)以及CT定位下经皮肝组织穿刺活检确诊为原发性肝癌的患者入选为研究对象。所有患者均住院治疗,满足以下条件:(1)肝肾功能基本正常;(2)Child分级A或B级;(3)预计生存期>4个月;(4)有可测量病灶,病灶数 ≤ 3 个,大小4.2~12.8 cm;(5)均未行手术治疗(病例排除标准:早期肝癌能根治切除者,介入栓塞化疗能受益者,严重心、肺、肝脏等功能不全或极度衰竭者,大量腹腔积液,预测可能会失访的患者)。患者随机分为2组:对照组30例,接受单纯立体定向伽玛刀治疗;联合组30例,接受伽玛刀和华蟾素注射液的联合治疗。分组采用随机数字表法,查阅经典的随机数字表,从表中选择一个随机数字,用直尺以这个随机数字为支点,向上或向下划直线,按顺序取60个随机数字,将这60个随机数字按从小到大排序。入选的60例治疗前随机抽取一个数字,抽到的数字排在前30位的患者归为对照组,其余为联合组。两组患者的一般资料经 t 检验和 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。两组患者开始治疗后均长期随访,随访时间5~36个月,中位随访时间16.5个月。本研究获我院伦理委员会批准,所有患者或法定代理人对病情知情,并签署《治疗同意书》。

表1 两组患者的一般情况

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		肿瘤直径之和(例)		临床分期(例)		
			男	女	≤ 5 cm	> 5 cm	I期	II期	III期
对照组	30	57.29 \pm 12.87	20	10	13	17	14	12	4
联合组	30	58.81 \pm 14.45	22	8	12	18	15	10	5

2. 治疗方法:对照组患者接受立体定向伽玛刀治疗,采用 OUR-QGD 型体部伽玛刀设备治疗系统(购自深圳奥沃公司),治疗时患者平卧立体定位,负压袋真空固定体位后采用 CT 3~8 mm 层距螺旋扫描病灶部位,扫描范围自膈顶上3 cm至肝下缘下3 cm,所获图像数据输入计算机处理,进行精确的三维重建,适形设计照射野,确定靶点数目及准直器型号,制定适合的个体化照射方案。治疗时通常采用50%~85%的等剂量曲线作为参考包绕95%以上的肿瘤体积,靶周剂量30~40 Gy,分割剂量2.5~4.0 Gy,疗程10~15次,1次/d,连续照射3 d后休息1 d^[3]。联合组:接受相同的伽玛刀治疗方案,在适形放疗过程中给予华蟾素注射液30 ml(购自安徽金蟾生化股份有限公司)+生理盐水250 ml/d静脉滴注,连用6 d后停用1 d,三周为1个周期,共治疗3个周期^[4]。两组均给予硫普罗宁、多烯磷脂酰胆碱保肝治疗及相同的对症支持治疗,疼痛患者按三阶止痛原则止痛。

3. 临床疗效检测:两组患者治疗后即随访。分别于治疗前与治疗3个月测定患者的外周血WBC、ALT和总胆红素(TBIL)水平、血清AFP水平;比较患者治疗前后生活质量Karnofsky评分,癌症疼痛评分(采用视觉模拟评分法,Visual Analogue Scale/Score, VAS);在治疗后6个月复查患者的腹部CT扫描,评估疗效。参考WHO实体瘤疗效评价标准:完全缓解(complete remission, CR);部分缓解(partial remission, PR);稳定(stable disease, SD);进展(progressive disease, PD);比较两组患者的1年生存率,中位生存时间(median survival time, MST)和中位疾病进展时间(median time to progression, mTTP)。

4. 不良反应评价标准:治疗期间监测患者的体温、脉搏、呼吸和血压变化。治疗中观察不良反应,不良事件按放射治疗肿瘤协作组/欧洲癌症治疗研究组织(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG/European Or-

ganisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 制定的药物急性、亚急性毒性分级标准和急性放射反应分级标准记录。

5. 统计学分析:建立数据库,应用军事医学科学院统计教研室提供的 SAS 软件(statistical analysis system, 美国 North Carolina 州立大学 1966 年开发,1976 年美国 SAS 软件研究所成立)分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用多样本均数比较的方差分析、 t 检验及 χ^2 检验。等级资料应用秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. WBC 和肝功能:治疗后联合组患者的 WBC 及肝功能水平均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者的 WBC 和肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	WBC ($\times 10^9/L$)	ALT (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	30	治疗前	4.78 \pm 2.17	69.76 \pm 18.57	35.29 \pm 15.34
		治疗后	3.17 \pm 1.66	166.44 \pm 41.48	87.65 \pm 27.63
联合组	30	治疗前	4.63 \pm 2.82	74.17 \pm 24.29	37.65 \pm 18.62
		治疗后	4.12 \pm 2.09	107.58 \pm 32.42	53.38 \pm 21.19

注:^a:治疗前两组间比较;^b:治疗后两组间比较;WBC ^a $t = 0.4758$, ^a $P = 0.3180$; ^b $t = 1.7216$, ^b $P = 0.0452$ 。ALT ^a $t = 0.4314$, ^a $P = 0.3339$; ^b $t = 1.7216$, ^b $P = 0.0452$ 。TBIL ^a $t = 0.9908$, ^a $P = 0.1630$; ^b $t = 5.0746$, ^b $P = 0.0000$

2. 血清 AFP、VAS 评分和 Karnofsky 评分(表 3):治疗后 3 个月联合组有 20 例止痛药减少和(或)疼痛缓解程度 $> 50\%$, 占 66.67% (20/30); 对照组 11 例, 占 36.67% (11/30), 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后大部分患者血清 AFP 有不同程度的降低, 联合组的平均下降水平较对照组更明显, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 治疗后两组患者 Karnofsky 评分均高于治疗前, 联合组较对照组更显著, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 3 两组患者外周血 AFP 及 Karnofsky 评分($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	AFP (ng/ml)	VAS 评分	Karnofsky 评分
对照组	30	治疗前	1180.62 \pm 358.92	4.52 \pm 1.66	61.58 \pm 15.32
		治疗后	874.65 \pm 306.73	3.06 \pm 1.35	65.47 \pm 10.25
联合组	30	治疗前	1234.18 \pm 423.54	4.57 \pm 1.94	60.83 \pm 17.74
		治疗后	615.42 \pm 286.95	2.35 \pm 1.19	76.34 \pm 20.45

注:^a:治疗前两组间比较;^b:治疗后两组间比较;AFP ^a $t = 0.5284$, ^a $P = 0.2996$; ^b $t = 2.9892$, ^b $P = 0.0020$ 。VAS ^a $t = 0.1479$, ^a $P = 0.8829$; ^b $t = 1.6968$, ^b $P = 0.0465$ 。Karnofsky 评分 ^a $t = 0.1742$, ^a $P = 0.4312$; ^b $t = 2.7154$, ^b $P = 0.0044$

3. 病灶 CT 扫描:治疗后 6 个月复查两组患者肝区 CT 扫描, 评估疗效, 见表 4。联合组患者的疗效优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 两组疗效对比(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	死亡
对照组	30	0	10	10	7	3
联合组	30	2	17	6	4	1

注:与对照组比较; $P < 0.05$ (秩和检验 $u = 1.7986$, $P = 0.0360$)

4. 生存时间:两组患者均长期随访, 联合组患者的 1 年生存率、MST 和 mTTP 均优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 5。

表5 两组患者1年生存率、MST和mTTP比较

组别	例数	1年生存率(%)	MST(月)	mTTP(月)
对照组	30	43.33	12.35	9.26
联合组	30	73.33	18.74	13.98
χ^2 值 (Pearson 未校正法)		4.4454		
<i>t</i> 值			8.3142	4.1526
<i>P</i> 值		0.0350	0.00000	0.0001

5. 不良反应:治疗期间,两组患者出现了白细胞减少、腹水增加、胃肠道反应(腹胀、恶心、呕吐等)和放射性肝炎等不良反应。联合组患者的不良反应率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表6,两组患者均无胃肠道溃疡或穿孔发生。

表6 两组患者的不良反应(例)

组别	例数	白细胞减少	腹水增加	胃肠道反应	放射性肝炎
对照组	30	25	17	11	3
联合组	30	16	10	6	0

注:与对照组比较; $P < 0.05$ (秩和检验 $u = 1.5324, P = 0.04743$)

讨 论

原发性肝癌恶性程度高,进展快,预后差,现有治疗手段对大多数患者难以实现根治,临床应用出现瓶颈,患者生活质量低下。目前,延长生存期和提高生活质量已成为肝癌治疗的首要考虑,而综合治疗则是治疗的主要原则^[5]。立体定向伽玛刀属于三维适形放疗技术,具有无创伤、不流血、无感染、治疗简便省时、不需特殊护理的优点。我中心治疗所应用的 OUR-QGD 型体部伽玛刀系统,具备动态旋转聚集技术,能够使30个钴源发出的射线聚焦后在辐射区的剂量分布达到类似于质子线 Bragg 峰剂量的效果,从而极大地减少正常组织的辐照,更加集中靶区剂量,治疗更精确,最大限度地提高治疗增益比^[6]。此外,该系统多靶点多剂量填充叠加的治疗效果类似于放射性粒子植入,能更好地抑制癌细胞复发和转移^[7]。

本研究中,我们根据每一位患者的具体情况,制定合理的个体化治疗方案,取得了较好的疗效,这提示全身立体定向伽玛刀是一种有效和安全的肝癌治疗方法,但它仍然属于一种局部治疗手段,无法清除肉眼看不见的隐匿癌细胞,而且会减低患者的免疫力。因此,伽玛刀还需要配合其他方法综合治疗,才能进一步提高疗效^[8]。另一方面,放射性肝功能损伤是肝癌放疗中难以避免的副反应,表现为 TBIL、ALT 升高,腹水增加等。理论上,在肝脏能够耐受的情况下,给予的射线剂量越高,治疗的效果越好^[9],故在伽玛刀治疗的同时应积极改善肝功能,以保证适形放疗的顺利进行。华蟾素来源于中华大蟾蜍皮,包括蟾毒灵(buffalin)、脂蟾毒配基(resibufogenin)、华蟾酥毒基(cinobufagin)、5-羟色胺、蟾蜍色胺及氨基酸等成分。研究表明,华蟾素能抑制乙肝病毒复制,抑制癌细胞合成和增殖,诱导癌细胞凋亡,促进巨噬细胞活化,增强机体免疫功能,保护肝细胞,并有一定升 WBC 的作用,对原发性肝癌及中、晚期肺癌疗效显著^[10-11]。本文的研究结果显示,华蟾素能缓解联合组患者的 WBC 降低,改善肝功能,增强患者对伽玛刀治疗的耐受力。在给予华蟾素注射液静脉滴注时,有3例联合组患者出现局部静脉刺激反应,给予降低药物浓度及放缓滴速等处理后,患者症状缓解,未有其他不良反应发生。

中晚期肝癌的治疗目的是在减轻症状的前提下尽可能延长患者带瘤生存的时间。接受伽玛刀联合华蟾素的综合治疗后,联合组患者的短期疗效、肝功能、生活质量和生存时间均明显优于对照组。分析其机制可能是伽玛刀有效地在局部损毁了大部分肝癌细胞;而华蟾素在此基础上进一步杀伤和抑制体内散在的癌细胞,同时通过免疫支持及保肝、升 WBC 等扶正作用,减轻了伽玛刀毒副作用,改善了患者生活质量。这两

种方法的联合,能协同消灭癌细胞,达到治疗效果叠加而副作用减轻,体现了祛邪和扶正、局部配合全身的综合治疗理念^[12]。华蟾素联合伽玛刀的疗效明显优于单纯伽玛刀治疗,这种联合治疗模式值得临床尝试,但伽玛刀与华蟾素之间的剂量和时间的配置,以及与其他治疗方法的结合还需要深入研究。

参 考 文 献

- [1] Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26:657-664.
- [2] 蒋淑莲, 文剑, 杜建霞. 华蟾素增强细胞因子诱导的杀伤细胞对肝癌细胞的杀伤活性. *中国生化药物杂志*, 2007, 28:164-166.
- [3] Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol*, 2006, 45:838-847.
- [4] Qin TJ, Zhao XH, Yun J, et al. Efficacy and safety of gemcitabine-oxaliplatin combined with huachansu in patients with advanced gallbladder carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2008, 14:5210-5216.
- [5] 王伯胤, 王培军, 赵振华, 等. 非手术疗法治疗不同 TNM 分期肝癌的疗效对比研究[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2007, 1:28-31.
- [6] Scorsetti M, Bignardi M. Conformal and stereotactic radiotherapy in hepatocellular carcinoma. *Ann Ital Chir*, 2008, 79:107-110.
- [7] Cárdenes HR. Role of stereotactic body radiotherapy in the management of primary hepatocellular carcinoma. Rationale, technique and results. *Clin Transl Oncol*, 2009, 11:276-283.
- [8] 张文煜, 张雪宁, 徐德生, 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤伽玛刀治疗前后的 MRI 评估[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2007, 4:862-865.
- [9] 尹立杰, 赵国华, 丁田贵, 等. 金龙胶囊联合全身伽玛刀治疗原发性肝癌 96 例. *中国肿瘤临床*, 2008, 35:381-382.
- [10] Yu CH, Kan SF, Pu HF, et al. Apoptotic signaling in bufalin-and cinobufagin-treated androgen-dependent and-independent human prostate cancer cells. *Cancer Sci*, 2008, 99:2467-2476.
- [11] 周昕, 杨金坤, 朱玲琦, 等. 华蟾素注射液应用于介入治疗肝癌的 Meta 分析. *中国新药与临床杂志*, 2009, 28:671-674.
- [12] 陈喆, 翟笑枫, 苏永华, 等. 华蟾素注射液治疗中晚期原发性肝癌临床疗效观察. *中西医结合学报*, 2003, 1:184-186.

(收稿日期:2011-01-13)

(本文编辑:巨娟梅)

张小玉, 呼永河, 唐春果, 等. 华蟾素辅助立体定向体部伽玛刀治疗原发性肝癌的临床研究[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2011, 5(7):1901-1905.