

肝动脉化疗栓塞术联合 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗在肝细胞癌患者中的应用效果

柯映平, 叶绍光

(潮州市中心医院普外科, 广东 潮州 521011)

摘要: **目的** 探讨肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 联合奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶化疗 (FOLFOX) 方案持续动脉灌注化疗对肝细胞癌患者肝功能、血常规及肿瘤标志物水平的影响。 **方法** 按随机数字表法将潮州市中心医院 2018 年 4 月至 2021 年 4 月收治的肝细胞癌患者分为对照组 (35 例, 采用 TACE 治疗) 和观察组 (35 例, 采用 TACE 联合 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗), 均每 4 周重复 1 次, 连续治疗 4 次。对两组患者治疗前、治疗 4 次后肝功能、血常规指标、肿瘤标志物水平, 以及治疗期间并发症发生情况进行对比。 **结果** 与治疗前比, 治疗 4 次后两组患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL) 水平均显著升高, 但观察组显著低于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组患者血清白蛋白 (ALB) 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者白细胞计数 (WBC)、红细胞计数 (RBC)、血小板计数 (PLT) 均显著下降, 但观察组显著高于对照组; 两组患者甲胎蛋白 (AFP)、 α -L-岩藻糖苷酶 (AFU)、糖类抗原 19-9 (CA19-9) 水平均显著下降, 且观察组显著低于对照组 (均 $P < 0.05$); 观察组患者不良反应总发生率与对照组比下降, 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** TACE 联合 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗对肝细胞癌患者的肝功能指标与血常规指标的影响较小, 还可有效杀灭患者体内的癌细胞, 且一定程度上减少了患者的不良反应, 安全性较高。

关键词: 肝细胞癌; 肝动脉化疗栓塞术; 奥沙利铂; 亚叶酸钙; 5-氟尿嘧啶; 持续动脉灌注化疗

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.08.0047.04

肝细胞癌是肝癌的主要组织学亚型, 其发病原因主要与遗传、表观遗传改变及乙型肝炎、丙型肝炎病毒感染等有关, 常见的临床症状表现为肝区疼痛、肝大、黄疸等, 严重者可出现恶病质状态。目前, 肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 是原发性肝癌的常用治疗方法, 其可使肿瘤病灶化疗药物浓度增加, 且携带化疗药物的碘油可持续杀灭瘤体细胞, 但采用该方法治疗仍不可避免地导致患者肝损伤^[1]。因此, 如何在保护肝组织的前提下实现对病灶的栓塞, 从而将创伤降至最低并最大程度保护肝脏功能已成为临床研究重点。奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶化疗 (FOLFOX) 方案中, 5-氟尿嘧啶是该化疗方案的主要药物, 其可有效抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶, 从而抑制肿瘤 DNA 的合成; 奥沙利铂进入机体后, 会促进烷化结合物生成, 对肿瘤细胞 DNA 复制有显著的抑制效果^[2]。基于此, 本研究旨在探讨 TACE 联合 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗对肝细胞癌患者肝功能、血常规及肿瘤标志物水平的影响, 现将研究作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按随机数字表法将潮州市中心医院 2018 年 4 月至 2021 年 4 月收治的肝细胞癌患者分为对照组 (35 例, 采用 TACE 治疗) 和观察组 (35 例, 采用 TACE 联合 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗)。对照组中男、女患者

分别为 21、14 例; 年龄 20~76 岁, 平均 (51.34 ± 5.67) 岁; 肿瘤直径: < 5 cm 8 例, 5~10 cm 16 例, > 10 cm 11 例; 肿瘤分期^[3]: I 期 5 例, II 期 8 例, III 期 12 例, IV 期 10 例。观察组中男、女患者分别为 20、15 例; 年龄 21~75 岁, 平均 (51.47 ± 5.83) 岁; 肿瘤直径: < 5 cm 9 例, 5~10 cm 14 例, > 10 cm 12 例; 肿瘤分期: I 期 6 例, II 期 7 例, III 期 13 例, IV 期 9 例。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可实施组间对比。纳入标准: 符合《原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版)》^[4] 中的相关诊断标准者; 入组前半年内未行外科相关治疗者; 无化疗禁忌证者等。排除标准: 患有自身血液系统或免疫系统疾病者; 合并其他恶性肿瘤者; 肺、肾等重要脏器功能不全者; 患严重心脑血管疾病者等。本研究经潮州市中心医院医学伦理委员会审核批准, 患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者行 TACE 治疗: 局麻下股动脉穿刺, 置入导管行肝动脉造影, 明确肿瘤部位、大小、数目及血供情况, 经导管注入碘化油注射液 (上海旭东海普药业有限公司, 国药准字 H31021603, 规格: 10 mL/支) (依肿瘤大小选择剂量) + 注射用奥沙利铂 (连云港杰瑞药业有限公司, 国药准字 H20103049, 规格: 50 mg/支) 50 mg + 注射用盐酸表柔比星 [辉瑞制药 (无锡) 有限公司, 国药准字 H20000496, 规格: 10 mg/支] 30 mg 配

置成的液体缓慢注入靶血管。当出现血管内注入药物流速缓慢，或肿瘤周围正常肝组织存在弥散药物时需暂停灌注，依术中所见情况决定是否使用栓塞微球。后穿刺点加压包扎、右下肢制动。予以观察组患者 TACE 联合 FOLFOX 持续动脉灌注化疗,TACE 操作同对照组，术中不进行化疗药物的灌注，保留动脉导管在靶动脉内，之后行 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗，第 1 天：给予注射用奥沙利铂（连云港杰瑞药业有限公司，国药准字 H20103049，规格：50 mg/ 支）100 mg /m²，时间 2 h，亚叶酸钙氯化钠注射液（青海夏都医药有限公司，国药准字 H20041411，规格：100 mL：亚叶酸钙 0.2 g 与氯化钠 0.9 g）200 mg/m²，时间 2 h，氟尿嘧啶氯化钠注射液（西安海欣制药有限公司，国药准字 H20031272，规格：100 mL：氟尿嘧啶 0.25 g 与氯化钠 0.9 g）400 mg/m²，时间 15 min；第 2 天：给予亚叶酸钙 200 mg/m²，时间 2 h，氟尿嘧啶 200 mg/m²，时间 15 min，氟尿嘧啶 600 mg/m²，时间 22 h。两组患者均每 4 周重复 1 次，连续治疗 4 次。

1.3 观察指标 ①分别于治疗前、治疗 4 次后采集两组患者空腹静脉血 3 mL，进行离心操作（3 500 r/min，10 min），取血清，采用全自动生化分析仪检测两组患者血清肝功能指标，包括丙氨酸氨基转移酶（ALT）、总胆红素（TBiL）、白蛋白（ALB）水平。②采集两组患者静脉血 3 mL，采血方法同①，采用全自动血液分析仪对两组患者治疗前、治疗 4 次后血常规指标水平进行检测，包括白细胞计数（WBC）、红细胞计数（RBC）、血小板计数（PLT）。③采集两组患者静脉血 3 mL，采血与血清分离方法同①，采用酶联免疫吸附实验法检测血清甲胎蛋白（AFP）水平，酶速率法检测 α-L-岩藻糖苷酶（AFU）水平，采用免疫放射法检测血清糖类抗原 19-9（CA19-9）水

平。④对两组患者包括恶心、呕吐、疼痛、发热等情况进行对比。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计软件处理数据，肝功能、血常规指标及肿瘤标志物水平为计量资料，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验；并发症发生情况为计数资料，以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能指标 治疗 4 次后两组患者血清 ALT、TBiL 水平高于治疗前，但观察组低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），两组内、组间血清 ALB 水平比较，差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ），见表 1。

2.2 血常规指标 治疗 4 次后两组患者 WBC、RBC、PLT 水平低于治疗前，但观察组高于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 肿瘤标志物水平 治疗 4 次后两组患者血清 AFP、AFU、CA19-9 水平低于治疗前，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 不良反应 治疗期间，对照组患者出现恶心 2 例、呕吐 1 例、疼痛 2 例、发热 3 例；观察组患者出现恶心 1 例、呕吐 1 例、疼痛 1 例、发热 2 例。观察组患者不良反应总发生率 14.29%（5/35）低于对照组的 22.86%（8/35），但经比较，差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.850$ ， $P > 0.05$ ）。

3 讨论

肝细胞癌属于原发性肝癌中的一种，其发病机制可能与肝硬化、酒精性肝病等有关，具有发病率、致死率高等特点。传统 TACE 在治疗肝细胞癌时多采用阿霉素、铂类化疗药物，其可有效阻断或减少肿瘤供血，但肝癌对这类化疗药物的敏感性不高，临床疗效并不理想^[5]。

表 1 两组患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)		TBiL(μmol/L)		ALB(g/L)	
		治疗前	治疗 4 次后	治疗前	治疗 4 次后	治疗前	治疗 4 次后
对照组	35	44.52 ± 7.51	63.09 ± 4.06*	15.98 ± 2.16	20.47 ± 1.25*	44.33 ± 4.21	45.51 ± 4.69
观察组	35	44.53 ± 7.47	59.67 ± 3.65*	15.83 ± 2.13	17.62 ± 1.73*	44.45 ± 4.18	44.92 ± 5.37
t 值		0.006	6.957	0.293	7.900	0.120	0.490
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。ALT：丙氨酸氨基转移酶；TBiL：总胆红素；ALB：白蛋白。

表 2 两组患者血常规指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC($\times 10^9/L$)		RBC($\times 10^{12}/L$)		PLT($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗 4 次后	治疗前	治疗 4 次后	治疗前	治疗 4 次后
对照组	35	5.70 ± 1.65	3.45 ± 1.03*	4.20 ± 0.60	3.54 ± 0.48*	227.62 ± 20.07	189.65 ± 18.95*
观察组	35	5.68 ± 1.67	4.87 ± 1.32*	4.15 ± 0.62	3.89 ± 0.39*	223.96 ± 18.21	214.36 ± 17.61*
t 值		0.050	5.018	0.343	3.348	0.799	5.651
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。WBC：白细胞计数；RBC：红细胞计数；PLT：血小板计数。

表 3 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AFP($\mu\text{g/L}$)		AFU(U/L)		CA19-9(U/mL)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
对照组	35	430.26 \pm 100.13	319.68 \pm 30.58*	433.65 \pm 15.74	265.42 \pm 13.34*	83.77 \pm 12.40	52.85 \pm 11.09*
观察组	35	430.31 \pm 100.02	221.85 \pm 21.59*	433.72 \pm 15.69	152.27 \pm 11.96*	83.82 \pm 12.36	29.63 \pm 9.84*
<i>t</i> 值		0.002	15.461	0.019	37.363	0.017	9.265
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。AFP：甲胎蛋白；AFU： α -L-岩藻糖苷酶；CA19-9：糖类抗原 19-9。

FOLFOX 方案主要包含氟尿嘧啶、奥沙利铂、亚叶酸钙 3 种药物，其中 5-氟尿嘧啶属于抗代谢药物，进入细胞内可转化为氟尿嘧啶脱氧核苷酸，从而使脱氧核糖核苷酸受细胞内胸苷酸合成转化为胸苷酸被阻断，进而使 DNA 及核糖核酸 (RNA) 的合成被干扰；奥沙利铂为第三代铂类抗癌药物，以 DNA 为靶作用部位，铂原子与 DNA 形成交叉联结，拮抗其复制和转录，与 5-氟尿嘧啶联合应用具有协同作用，且与顺铂之间无交叉耐药性；亚叶酸钙可使氟尿嘧啶脱氧核苷酸与胸苷酸合成酶共价形成三元复合物，使 5-氟尿嘧啶的抗癌作用增强^[6-7]。TACE 联合 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗可有效抑制和杀伤微小子灶、隐匿病灶及栓塞不彻底的较大病灶，且使经动脉灌注化疗药物的作用时间延长，还可减少药物浓度过高而引起肝、肾等功能的损伤^[8]。本研究结果显示，治疗 4 次后，两组患者 ALT、TBiL 水平均显著升高，而观察组患者 ALT、TBiL 水平均显著低于对照组，提示肝动脉栓塞联合 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗对肝细胞癌患者的肝功能影响相对较小。

由于化疗药物具有细胞毒性，主要通过血液循环吸收，之后经肝脏代谢、活化、灭活以及排泄，但是其可影响 DNA 的合成与修复，因此同时对骨髓造血细胞、胃肠道黏膜上皮细胞等有着较强的杀伤作用^[9]。本研究中，治疗 4 次后两组患者 WBC、RBC、PLT 水平均显著下降，而观察组患者上述指标水平均显著高于对照组，表明 TACE 联合 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗应用于肝细胞癌患者中，可减少对患者血常规指标的影响。邓兰等^[10]研究显示，FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗可使肝细胞癌患者因化疗引发的 WBC 降低情况得以缓解，减轻化疗对造血功能产生的抑制状况，使造血功能恢复，患者对该方案耐受性较好，与本研究结果基本相符。

AFP、AFU 是肝癌特异性肿瘤标志物，可作为检测原发性肝癌的灵敏性指标；CA19-9 属于机体内的一类糖蛋白，其水平升高可引起肝细胞的坏死，持续发展可进展为肝癌^[11]。采用 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗能使体内肿瘤缺血性坏死，使肝癌细胞的生成被抑制，从而减轻肝细胞受损程度，促进血清 AFP、AFU、CA19-9 水平的下

降^[12]。本研究中，治疗 4 次后，观察组患者血清 AFP、AFU、CA19-9 水平与对照组比均显著下降；观察组患者不良反应总发生率与对照组比下降，但组间比较，差异无统计学意义，提示肝动脉栓塞联合 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗可有效杀灭肝细胞癌患者体内的癌细胞，且不增加不良反应的发生，安全性良好。

综上，TACE 联合 FOLFOX 方案持续动脉灌注化疗对肝细胞癌患者的肝功能指标与血常规指标的影响较小，还可有效杀灭肝细胞癌患者体内的癌细胞，且安全性良好，具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] 斯腾飞, 陈拥军. 肝动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌的热点与争议 [J]. 中华普通外科杂志, 2016, 31(7): 614-616.
- [2] 王振军, 黎海亮, 郭晨阳, 等. 肝动脉化疗栓塞联合 FOLFOX 方案动脉留管灌注治疗 BCLC-B 期原发性肝癌疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(10): 1031-1033.
- [3] 施杰毅, 彭远飞, 王晓颖, 等. 肝细胞癌 AJCC 第 8 版 TNM 分期中 T 分期的验证与修改建议 [J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(3): 293-300.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.
- [5] 肖金成, 康鑫鑫, 白洪文, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌癌合并门静脉癌栓的预后影响因素分析 [J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(3): 222-228.
- [6] 柳家荣. XELOX 方案与 FOLFOX4 方案在原发性肝癌化疗中的比较观察 [J]. 肿瘤基础与临床, 2017, 30(2): 132-134.
- [7] 贺小军, 杨振宇, 杜锡林, 等. FOLFOX4 化疗方案联合免疫治疗在中晚期肝癌中的应用价值 (附 2 例报告) [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(14): 2518-2523.
- [8] 陈嵩, 吴志强, 庄文权, 等. 经肝动脉栓塞术联合 FOLFOX4 方案持续动脉灌注化疗治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓 15 例近期临床疗效评价 [J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(4): 328-333.
- [9] 张超, 连淑峰, 赵婷, 等. 益气养阴法联合 TACE 治疗中晚期肝癌患者的疗效观察 [J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1461-1463, 1468.
- [10] 邓兰, 蒋益兰, 吴文清, 等. FOLFOX4 方案化疗对原发性肝癌

维生素 D 在多发硬化患者中的临床应用

刘金泉¹, 纪宁¹, 刘春云¹, 李自青¹, 王荡^{2*}

(1. 山西大同大学医学院, 山西 大同 037009; 2. 大同市第三人民医院神经内科, 山西 大同 037046)

摘要: **目的** 探讨维生素 D 对多发硬化患者免疫功能指标的影响与安全性。**方法** 按照随机数字表法将 2019 年 11 月至 2020 年 3 月大同市第三人民医院收治的 58 例多发硬化患者分为对照组 (29 例, 采用糖皮质激素进行治疗, 治疗 3~4 周) 和研究组 (29 例, 采用糖皮质激素联合骨化三醇胶丸进行治疗, 治疗 18 个月)。对比两组患者治疗 4 周后临床疗效, 治疗前与治疗 6、12、18 个月后 Kurtzke 扩展残疾状况量表 (EDSS) 评分, 免疫功能指标, 治疗期间不良反应发生情况, 以及治疗 12、18 个月后复发情况。**结果** 治疗 4 周后研究组患者的临床总有效率为 96.55%, 显著高于对照组的 72.41%; 治疗 6~18 个月后对照组患者 EDSS 评分与治疗前比呈先下降后升高趋势, 治疗 12、18 个月后研究组患者 EDSS 评分均显著低于对照组; 治疗 4 周后两组患者 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值及 1 型辅助性 T 细胞 (Th1) 百分比与治疗前比均显著下降, 且研究组显著低于对照组, CD8⁺ 百分比与治疗前比均显著升高, 且研究组显著高于对照组; 研究组患者不良反应总发生率显著低于对照组, 且治疗 12、18 个月后研究组患者的复发率均显著低于对照组 (均 $P < 0.05$), 治疗 6 个月后两组患者 EDSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 维生素 D 应用于多发硬化患者的治疗中, 可有效改善神经功能, 促进免疫平衡的恢复, 减少不良反应的发生, 降低复发率。

关键词: 维生素 D; 多发硬化; 糖皮质激素; 免疫功能

中图分类号: R744.5+1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.08.0050.04

多发硬化是一种中枢神经系统自身免疫性炎症性疾病, 多表现为瘫痪、感觉障碍等, 是青壮年神经性致残的主要原因。目前该病的发病机制尚不明确, 临床多认为其与遗传、环境因素等有关, 其中环境因素包括 EB 病毒感染、吸烟和维生素 D 缺乏等。临床治疗多发硬化主要采用大剂量激素冲击治疗, 甲泼尼龙属于常见的一种糖皮质激素类药物, 其可起到抑制人体免疫系统的作用, 从而缓解患者临床症状, 但采用该方法治疗可导致患者出现骨质疏松、骨质流失等不良反应, 且可增加骨折的发生风险^[1]。相关研究表明, 维生素 D 缺乏在多发硬化的发生与发展中占重要位置^[2], 骨化三醇胶丸中骨化三醇有产生维生素 D 的作用, 而维生素 D 在抗炎和免疫调节方面起着重要作用, 可防治多发硬化^[3]。基于此, 本研究旨在探讨维生素 D 对多发硬化患者免疫功能指标的影响与安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将 2019 年 11 月至

2020 年 3 月大同市第三人民医院收治的 58 例多发硬化患者分为对照组 (29 例, 采用糖皮质激素进行治疗, 治疗 3~4 周) 和研究组 (29 例, 采用糖皮质激素联合骨化三醇胶丸进行治疗, 治疗 18 个月)。对照组中男、女患者分别为 10、19 例; 年龄 21~43 岁, 平均 (31.82±3.31) 岁。研究组中男、女患者分别为 9、20 例; 年龄 21~43 岁, 平均 (32.53±3.15) 岁。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可实施组间对比。纳入标准: 符合《多发硬化诊断和治疗中国专家共识 (2011 版)》^[4] 中的相关诊断标准者; 年龄 ≥ 18 岁者; 入院前 3 个月未使用过糖皮质激素及免疫抑制剂治疗者等。排除标准: 近 3 个月内服用过含维生素 D 药物及保健品者; 患有其他维生素 D 缺乏相关疾病者; 接受过糖皮质激素治疗者等。研究经大同市第三人民医院医学伦理委员会审核批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者采用激素冲击治疗, 按《多发硬化诊断和治疗中国专家共识 (2011 版)》^[4] 推荐的

基金项目: 山西省应用基础研究计划项目 (编号: 201901D111307)

作者简介: 刘金泉, 硕士研究生, 副教授, 研究方向: 神经免疫学。

通信作者: 王荡, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 神经免疫学。E-mail: dtjinqun@163.com

- 患者的临床效果及预后影响因素分析 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(12): 1980-1982, 1986.
- [11] 李慧, 黄祥磊, 刘妍. GP73 联合其他肿瘤标志物检测对 AFP 阴性原发性肝细胞癌临床诊断价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016,

23(4): 395-399, 412.

- [12] 蒋著椿, 王同彪, 钟少琴, 等. 敷和备化方联合 FOLFOX4 方案肝动脉灌注化疗对原发性肝癌 AFP、CEA、TSGF 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(1): 227-231.