

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 6 月 8 日 第 31 卷 第 11 期 (Volume 31 Number 11)



11 / 2023

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

文献综述

- 431 新型冠状病毒胃肠道损伤机制研究及胃饥饿素治疗展望
田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 李煜

基础研究

- 438 血清Mg7-Ag检测联合ME-NBI对诊断高危胃低级别上皮内瘤变的临床价值
郭淦华, 张剑杰, 叶淑云, 应旭卿
- 446 附子理中丸治疗肠结核作用机制的网络药理学研究
苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉

临床实践

- 456 术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能
吴伶俐, 汤莉
- 464 瞬时弹性成像技术对原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性研究
张兆辉, 庄轶超, 杨文宪
- 470 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响
胡邵宁, 朱书渊, 魏燕斌

消 息

- 455 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
463 《世界华人消化杂志》栏目设置
469 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

刘文天, 教授, 主任医师, 博士生导师, 天津医科大学总医院消化科, 中华医学会肠外肠内营养学会委员, 中华医学会消化疾病学分会第八届常务委员, 中国介入医师协会消化内镜分会委员, 中国消化医师协会天津市分会副会长, 中华医学会消化内镜学分会食管学组委员, 《中华消化杂志》编委, 《世界华人消化杂志》编委. 承担天津市市科委重点科研项目, 天津市卫计委重点科研项目, 获得天津市科技进步三等奖, 国家专利1项. 开展消化道早期肿瘤诊治及肿瘤表观遗传学方面的研究.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



REVIEW

- 431 Mechanism of gastrointestinal injury in COVID-19 and potential use of ghrelin therapy
Tian JG, Liu XP, Zhang BQ, Zhang JP, Sun GB, Li M

BASIC RESEARCH

- 438 Clinical value of serum Mg7-Ag detection combined with magnifying endoscopy with narrow-band imaging in diagnosis of high-risk gastric low-grade intraepithelial neoplasia
Guo GH, Zhang JJ, Ye SY, Ying XQ
- 446 Network pharmacology based research of mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of intestinal tuberculosis
Su M, Qian C, Zhang Z, Jiang SY, Li J, Li YH, Zhou H

CLINICAL PRACTICE

- 456 Relationship of preoperative Th1/Th2 ratio, TNF- α , and ALB with pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer and predictive efficacy of a nomogram based on these factors
Wu LL, Tang L
- 464 Correlation of Fibroscan parameter with degree of liver fibrosis and liver function and its value for differential diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis
Zhang ZH, Zhuang YC, Yang WX
- 470 Lenvatinib in combination with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma: Efficacy and impact on serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels
Hu SN, Zhu SY, Wei YB

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 11 June 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 8, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响

胡邵宁, 朱书渊, 魏燕斌

胡邵宁, 魏燕斌, 丽水市第二人民医院老年科 浙江省丽水市 323000

朱书渊, 丽水市第二人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

胡邵宁, 主治医师, 研究方向为老年病学.

基金项目: 丽水市本级公益性技术应用研究自筹项目, No. 2021sjzc050.

作者贡献分布: 胡邵宁负责文章立题撰写; 朱书渊负责收集资料素材; 魏燕斌负责数据统计.

通讯作者: 胡邵宁, 主治医师, 323000, 浙江丽水市莲都区联城街道北环路69号, 丽水市第二人民医院老年科. hui4894935083@163.com

收稿日期: 2023-03-11

修回日期: 2023-04-02

接受日期: 2023-05-24

在线出版日期: 2023-06-08

Lenvatinib in combination with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma: Efficacy and impact on serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels

Shao-Ning Hu, Shu-Yuan Zhu, Yan-Bin Wei

Shao-Ning Hu, Yan-Bin Wei, Department of Geriatrics, The Second People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Shu-Yuan Zhu, Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Supported by: Lishui Municipal Public Welfare Technology Application Research Project, No. 2021sjzc050.

Corresponding author: Shao-Ning Hu, Attending Physician, Department of Geriatrics, The Second People's Hospital of Lishui City,

No. 69 North Ring Road, Liancheng Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. hui4894935083@163.com

Received: 2023-03-11

Revised: 2023-04-02

Accepted: 2023-05-24

Published online: 2023-06-08

Abstract BACKGROUND

Most liver cancer patients are diagnosed at mid-late stages, and safe and effective anti-tumor treatment is crucial. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can control tumor proliferation and invasion, while lenvatinib has anti-angiogenic effects. The combination of the two may have better therapeutic effects on mid-late stage liver cancer.

AIM

To evaluate the efficacy of lenvatinib in combination with TACE in the treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma and explore their effect on the levels of proliferating cell nuclear antigen 67 (Ki-67), proliferating cell nuclear antigen (PCNA), Golgi protein 73 (GP73), and glypicans-3 (GPC-3), which are indicators of tumor cell proliferation, infiltration, and metastasis.

METHODS

One hundred and two patients with mid-late stage hepatocellular carcinoma diagnosed at our hospital from January 2018 to May 2021 were retrospectively selected as study subjects and given different treatment regimens according to the differences in clinicopathological characteristics. The patients were divided into either a control group or an observation group, with 51 cases in each group. The control group was treated with TACE and the observation group was treated with lenvatinib combined with TACE. The disease remission rate, tumour

markers [carbohydrate antigen 199 (CA199) and alpha-fetoprotein (AFP)], liver function indexes [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), and total bilirubin (TBIL)], serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels, and adverse effects were compared between the two groups before and after treatment.

RESULTS

The disease remission rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Serum AFP and CA199 levels decreased significantly in both groups after 2 mo of treatment compared with those before treatment, and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 were significantly lower in both groups after 2 mo of treatment than those before treatment, and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After 2 mo of treatment, there was no statistically significant difference in serum ALT, AST, ALP or TBIL levels between the two groups ($P > 0.05$). There was also no significant difference in the adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). At the 12 mo follow-up, there was one case of loss to follow-up in the observation group and two cases in the control group. The 12-mo survival rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Lenvatinib in combination with TACE for the treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma improves disease remission rates, reduces serum Ki-67, PCNA, GP73, GPC-3, CA199, and AFP levels, reduces tumour malignancy, and improves survival rates without increasing the risk of liver function damage and adverse drug reactions.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced liver cancer; Renvatinib; Transcatheter arterial chemoembolization; Disease remission rate; Adverse reaction

Citation: Hu SN, Zhu SY, Wei YB. Lenvatinib in combination with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma: Efficacy and impact on serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(11): 470-476

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/470.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.470>

摘要

背景

多数肝癌患者就诊时已进展至中晚期,安全有效的抗肿瘤治疗方式十分重要。肝动脉化疗栓塞术

(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)可控制肿瘤增殖、侵袭,仑伐替尼有抗血管生成作用,二者联合应用可能对中晚期肝癌治疗效果更佳。

目的

探究仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对增殖指标细胞增殖核抗原67(proliferating cell nuclear antigen 67, Ki-67)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、浸润转移指标高尔基体蛋白73(golgi protein 73, GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypicans-3, GPC-3)水平的影响。

方法

回顾性选取我院2018-01/2021-05中晚期肝癌患者102例作为研究对象,根据临床病理特征差异给予不同治疗方案,并分组,各51例。对照组采取TACE治疗,观察组采取仑伐替尼联合TACE治疗。比较两组疾病缓解率、治疗前后肿瘤标志物[糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)]、肝功能指标[谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)]、血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平及不良反应。

结果

观察组疾病缓解率高于对照组($P < 0.05$);两组治疗2 mo后血清AFP、CA199水平较治疗前下降,观察组低于对照组($P < 0.05$);治疗2 mo后两组血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3低于治疗前,观察组低于对照组($P < 0.05$);治疗2 mo后观察组血清ALT、AST、ALP、TBIL水平与对照组差异无统计学意义;观察组不良反应与对照组无明显差异;随访12 mo,观察组失访1例,对照组失访2例。观察组12 mo生存率高于对照组($P < 0.05$)。

结论

仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌能提高疾病缓解率,降低血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3、CA199及AFP水平,减轻肿瘤恶性程度,提高生存率,且不增加肝功能损伤风险与药物不良反应。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中晚期肝癌;仑伐替尼;肝动脉化疗栓塞术;疾病缓解率;不良反应

核心提要: 本研究尝试探究仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝癌的疾病缓解率、不良反应的影响,发现二者联合能提高中晚期肝癌疾病缓解率,降低血清Ki-67、增殖细胞核抗原、高尔基体蛋白73、磷脂酰肌

醇蛋白聚糖、肿瘤标志物(糖类抗原199及甲胎蛋白)水平, 提高生存率, 且不增加不良反应。

文献来源: 胡邵宁, 朱书渊, 魏燕斌. 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(11): 470-476

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/470.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.470>

0 引言

肝癌是临床常见消化道恶性肿瘤, 据统计, 肝癌发病率在所有恶性肿瘤中居于第三位, 死亡率居于第二位, 已成为全球范围内严重的公共卫生问题之一^[1,2]. 早期肝癌无明显临床症状, 多数患者就诊时已进展至中晚期, 丧失最佳手术根治时间^[3]. 近年来, 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)成为临床治疗中晚期肝癌的主要手段, 可通过阻断肿瘤组织血供控制肿瘤增殖、侵袭, 从而达到抗肿瘤的目的^[4]. 但研究表明^[5,6], TACE术后出现的缺氧缺血现象会促使肿瘤新生血管形成, 增加肿瘤复发风险, 是TACE治疗失败的重要因素. 仑伐替尼属于抗血管生成药物, 可高选择性地结合生长因子受体, 竞争性抑制生长因子与其受体结合, 从而发挥抗肿瘤作用^[7]. 目前关于仑伐替尼联合TACE的应用价值仍缺乏大量循证依据. 为此, 本研究尝试探究仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疾病缓解率、不良反应的影响. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性选取我院2018-09/2021-08中晚期肝癌患者102例作为研究对象, 按照治疗方案不同分组, 各51例. 两组年龄、性别、肿瘤直径、巴塞罗那分期、肝功能Child-Pugh分级、远处转移、合并门脉癌栓、慢性肝炎等一般资料均衡可比($P>0.05$), 见表1. 本研究经我院伦理委员会审批通过.

(1)纳入标准: 均基于《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》标准经影像学(腹部彩超、肝脏CT等)、病理学(穿刺活检)检查首次确诊为原发性肝癌; 预计生存期 >6 mo; 符合TACE治疗指征; 患者及家属均知情, 自愿签订知情同意书; 治疗前肾功能正常; 临床资料完整; (2)排除标准: 伴有活动性出血者; 合并精神病史、认知异常者; 心脑血管肺等其他重要脏器功能异常者; 存在其他肿瘤者; 凝血功能异常者; 对本研究药物过敏或存在药物禁忌者.

1.2 方法 (1)治疗方法根据临床病理特征制定: 对照组采取TACE治疗, 患者均取仰卧位, 常规消毒铺巾, 局麻, 采用改良Seldinger技术经右股动脉穿刺置管, 在导丝引导下将导管(5F)置入腹腔, 行肝动脉造影, 仔细观察肿瘤

病灶部位、大小及血供等情况, 将洛铂(海南长安国际制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20050308, 规格: 10 mg)40 mg、盐酸表柔比星(浙江海正药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H19990279, 规格: 10 mg)40 mg采用明胶海绵辅助栓塞处理. 术后下肢严格制动8 h, 卧床24 h, 密切监测患者生命体征. 观察组在对照组基础上给予仑伐替尼(Eisai GmbH, 批准文号: HJ20200044, 规格: 4 mg), 口服, 体质量 <60 kg者起始剂量为8 mg/次, 1次/d, ≥ 60 kg者起始剂量为12 mg/次, 1次/d, 并根据患者实际情况合理调整剂量, 持续用药2 mo; (2)检测方法: 以化学发光法测定糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平, 采用酶联免疫吸附法检测血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、Ki-67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、高尔基体蛋白73(golgi protein 73, GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypicans-3, GPC-3)水平, 采用日本日立有限公司全自动生化分析仪(型号为7170A)检测血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平.

1.3 疗效评价标准^[8] 肿瘤病灶消失, 维持时间 >4 wk为完全缓解(complete remission, CR); 肿瘤病灶缩小 $\geq 50\%$, 维持时间 >4 wk为部分缓解(partial remission, PR); 肿瘤病灶缩小 $<50\%$ 或增加 $<25\%$ 为稳定(stable disease, SD); 肿瘤病灶增加 $\geq 25\%$ 为进展(progressive disease, PD). 将CR、PR纳入疾病缓解率.

1.4 观察指标 (1)两组疾病缓解率; (2)两组治疗前、治疗2 mo后肿瘤标志物血清AFP、CA199水平; (3)两组治疗前、治疗2 mo后肿瘤恶性程度指标血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平; (4)两组治疗前、治疗2 mo后血清ALT、AST水平; (5)两组不良反应; (6)两组生存预后, 随访12 mo统计对比两组生存率.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 计量资料均确认具备方差齐性且近似服从正态分布, 以mean $\pm$ SD描述, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验. $P<0.05$ 表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组疾病缓解率 观察组疾病缓解率高于对照组($P<0.05$), 见表2.

2.2 两组肿瘤标志物 两组治疗前血清AFP、CA199水平差异无统计学意义; 两组治疗2 mo后血清AFP、CA199水平较治疗前下降, 观察组低于对照组($P<0.05$), 见表3.

2.3 两组血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平 两组治疗前血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3差异无统计

表 1 两组一般资料比较

资料	观察组(<i>n</i> = 51)	对照组(<i>n</i> = 51)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别			0.382	0.537
男	31(60.78)	34(66.67)		
女	20(39.22)	17(33.33)		
年龄(岁)	57.13 ± 6.65	58.02 ± 7.14	0.651	0.516
肿瘤直径(cm)	6.28 ± 0.61	6.19 ± 0.57	0.770	0.443
BCLC分期			0.158	0.691
B期	22(43.14)	24(47.06)		
C期	29(56.86)	27(52.94)		
肝功能Child-Pugh分级			0.166	0.685
A级	30(58.82)	32(62.75)		
B级	21(41.18)	19(37.25)		
远处转移	12(23.53)	10(12.61)	0.232	0.630
合并门脉癌栓	8(15.69)	5(9.80)	0.793	0.373
合并慢性肝炎	10(19.61)	11(21.57)	0.060	0.807

BCLC分期: 巴塞罗那分期.

表 2 两组疾病缓解率比较 $n(\%)$

组别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病缓解率
观察组	51	1(1.96)	36(70.59)	9(17.65)	5(9.80)	37(72.55)
对照组	51	0(0.00)	27(52.94)	15(29.41)	9(17.65)	27(52.94)
χ^2						4.194
<i>P</i>						0.041

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展.

表 3 两组治疗前后肿瘤标志物比较(mean ± SD)

组别	例数	AFP(ng/mL)		CA199(U/mL)	
		治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后
观察组	51	51.38 ± 6.71	22.38 ± 5.12 ^a	57.96 ± 5.36	22.45 ± 4.13 ^a
对照组	51	50.96 ± 7.55	30.25 ± 6.64 ^a	59.18 ± 6.62	31.16 ± 5.32 ^a
<i>t</i>		0.297	6.703	1.023	9.236
<i>P</i>		0.767	<0.001	0.309	<0.001

^a*P* < 0.05, 与同组治疗前比较. AFP: 甲胎蛋白; CA199: 糖类抗原199.

学意义; 治疗2 mo后两组血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3低于治疗前, 观察组低于对照组(*P* < 0.05), 见表4、图1.

2.4 两组肝功能指标 两组治疗前、治疗2 mo后血清ALT、AST、ALP、TBIL水平差异无统计学意义, 见表5.

2.5 两组不良反应 观察组不良反应与对照组无明显差异, 见表6.

2.6 两组生存预后 随访12 mo, 观察组失访1例, 对照组

失访2例. 观察组12 mo生存率为86.00%(43/50)高于对照组69.39%(34/49)($\chi^2 = 3.951, P = 0.047$).

3 讨论

肝癌具有发病率高、并发症多、预后差、死亡率高等特点, 相关资料显示, 我国每年约有11万人死于肝癌, 占全球范围内肝癌死亡人数的45%左右, 严重威胁我国居民生命健康及生存质量, 防治形势极为严峻^[9,10]. 因此, 积极探索较为可靠、安全的治疗方案成为临床重要研究

表 4 两组治疗前后血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	Ki-67(pg/mL)	PCNA(pg/mL)	GP73(μg/L)	GPC-3(μg/L)
治疗前	观察组	51	53.16 ± 13.79	452.38 ± 28.15	220.78 ± 23.34	19.15 ± 2.89
	对照组	51	51.72 ± 10.56	448.19 ± 30.07	216.59 ± 21.52	18.68 ± 3.04
	<i>t</i>		0.592	0.727	0.943	0.800
	<i>P</i>		0.555	0.469	0.348	0.426
治疗2 mo后	观察组	51	18.51 ± 7.10 ^a	357.22 ± 23.34 ^a	112.36 ± 18.76 ^a	10.10 ± 1.47 ^a
	对照组	51	24.39 ± 8.32 ^a	392.05 ± 26.17 ^a	138.77 ± 15.32 ^a	13.24 ± 1.68 ^a
	<i>t</i>		3.839	7.093	7.787	10.045
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

^a*P*<0.05, 与同组治疗前比较。Ki-67: 细胞增殖核抗原67; PCNA: 增殖细胞核抗原; GP73: 浸润转移指标高尔基体蛋白73; GPC-3: 磷脂酰肌醇蛋白聚糖。

表 5 两组治疗前后肝功能指标比较(mean ± SD)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		ALP(U/L)		TBIL(μmol/L)	
		治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后	治疗前	治疗2 mo后
观察组	51	62.17 ± 7.23	58.73 ± 7.37	64.59 ± 8.81	60.55 ± 8.34	115.72 ± 28.64	96.27 ± 13.52	58.13 ± 13.39	46.52 ± 11.47
对照组	51	61.09 ± 6.67	60.94 ± 8.09	65.03 ± 7.56	63.71 ± 7.92	113.94 ± 27.72	95.82 ± 14.33	60.22 ± 15.48	44.89 ± 12.35
<i>t</i>		0.784	1.442	0.271	1.627	0.319	0.163	0.729	0.691
<i>P</i>		0.425	0.152	0.787	0.107	0.750	0.871	0.468	0.491

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素。

表 6 两组不良反应比较*n*(%)

组别	例数	恶心呕吐	便秘	食欲下降	肾功能异常
观察组	51	13(25.49)	15(29.41)	14(27.45)	8(15.69)
对照组	51	11(21.57)	10(19.61)	16(31.37)	11(21.57)
χ^2		0.218	1.325	0.189	0.582
<i>P</i>		0.641	0.250	0.664	0.446

方向。

TACE是临床治疗中晚期肝癌的一线治疗方法,对于无法进行手术切除治疗的中晚期肝癌患者而言,TACE可通过阻断肿瘤病灶血供达到控制肿瘤病情进展、延长生存期的目的^[11]。且相关研究表明^[12],TACE可上调Fas在肝癌细胞中的表达,抑制Bcl-xl表达,从而加快肝癌细胞凋亡,缩小肿瘤病灶。但临床实践显示,晚期肝癌患者经TACE治疗后仅少部分肿瘤病灶完全坏死,多数肿瘤细胞膜内外均可见存活的肿瘤细胞,加之其在控制肿瘤新生血管方面作用欠佳,导致术后肿瘤复发风险高,需进行重复治疗,极易损伤肝功能^[13]。Makker等^[14]报道证实,仑伐替尼用于晚期子宫内膜癌具有良好治疗效果。为此,本研究尝试在TACE基础上给予仑伐替尼治疗中晚期肝癌患者,结果显示,观察组疾病缓解率显著高于对照组,说明仑伐替尼联合TACE能显著提高治疗效果。

仑伐替尼属于新型靶向药物,作为一种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,对肿瘤血管生成相关通路具有控制作用,其主要作用靶点包括cKIT、成纤维细胞生长因子受体1-4、血管内皮生长因子受体1-3等,可经由以上靶点抑制肿瘤血管生成,还可阻滞肿瘤细胞分裂、增殖,从而加快肿瘤细胞坏死、凋亡,达到抗肿瘤的目的,有利于延长患者生存期^[15,16]。AFP、CA199是临床常见肿瘤标志物,可有效反映肿瘤发生发展情况^[17]。Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3作为细胞增殖相关,可通过调节生长因子与受体之间的相互作用,蛋白酶、胞外基质等结合,影响信号传递,对细胞生长、分化、肿瘤形成、转移发挥重要作用^[18,19]。本研究发现,与TACE单独治疗相比,仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌患者能显著降低血清AFP、CA199、Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平,提示两者联合在控制肿瘤进展、抑制肿瘤细胞生长方面

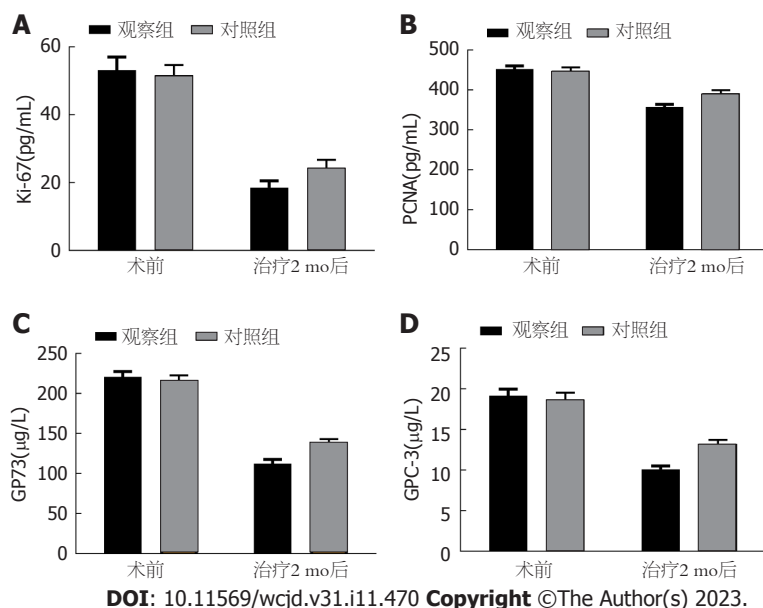


图 1 两组术前、治疗2 mo后Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3比较. A: 两组术前、治疗2 mo后Ki-67比较; B: 两组术前、治疗2 mo后PCNA比较; C: 两组术前、治疗2 mo后GP73比较; D: 两组术前、治疗2 mo后GPC-3比较. Ki-67: 细胞增殖核抗原67; PCNA: 增殖细胞核抗原; GP73: 浸润转移指标高尔基体蛋白73; GPC-3: 磷脂酰肌醇蛋白聚糖.

具有明显优势. 分析原因, TACE能有效阻断病灶血流, 在此基础上, 仑伐替尼可有效抑制肿瘤新生血管生成, 控制肿瘤病灶侧支循环, 弥补TACE的局限性, 使得对肿瘤病灶血供的切断作用更为彻底有效, 从而致使肿瘤细胞无法增殖、侵袭, 进而明显降低肿瘤标志物水平^[20,21]. 故仑伐替尼联合TACE在临床应用中具有较为突出的优势. 本研究结果还显示, 两者联合能够显著提高生存率, 与联合治疗时疗效增强有关.

此外, 除保障治疗效果外, 用药安全性亦是需要关注的重要因素^[22,23]. 本研究结果显示, 治疗2 mo后, 两组血清ALT、AST、ALP、TBIL水平及不良发生率差异无统计学意义, 说明仑伐替尼联合TACE治疗不会增加肝功能损伤风险及药物不良反应. 但本研究中, 观察组胃肠道反应发生率高达29.41%, 提示临床在实际应用仑伐替尼中应重点关注胃肠道反应发生情况, 并及时采取对症处理措施, 控制胃肠道症状, 或视具体情况停药. 需要注意的是, 若在服用仑伐替尼过程中患者出现动脉血栓栓塞, 则应永久停用仑伐替尼. 本研究局限性在于, 纳入样本少、随访时间短, 可能造成数据偏移, 需扩大样本量、延长随访时间, 以获取更为全面的数据支持.

4 结论

综上所述, 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌能提高疾病缓解率, 降低血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3、CA199及AFP水平, 减轻肿瘤恶性程度, 提高生存率, 且不增加肝功能损伤风险与药物不良反应.

文章亮点

实验背景

肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 病死率较高, 肝切除治疗后5年总存活率约50%, 但临床实际工作中仅10%-30%患者符合切除术指征. 目前中晚期肝癌多采用放化疗、免疫治疗、靶向药物治疗等, 但单一方法疗效不理想. 本研究联合化疗、药物治疗, 旨在提高临床疗效.

实验动机

探究仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗中晚期肝癌的疗效, 拟分析该联合治疗方案对增殖指标Ki-67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、高尔基体蛋白73(golgi protein 73, GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypicans-3, GPC-3)水平的影响, 从肿瘤增殖、浸润、转移方面观察对中晚期肝癌的治疗效果, 为临床治疗提供新思路.

实验目标

观察仑伐替尼、TACE联合应用对中晚期肝癌肿瘤标志物、血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响, 发现该方案可有效降低上述指标水平, 在常规肿瘤标志物以外发现了抗肿瘤过程中的新型标志物.

实验方法

研究中以治疗方案不同进行分组, 检测两组肿瘤标志

物、肝功能及相关血清指标, 随访12 mo观察治疗后生存率, 创新性探究仑伐替尼联合TACE用于中晚期肝癌的影响。

实验结果

研究表明仑伐替尼、TACE联合治疗能提高中晚期肝癌疾病缓解率, 在不增加肝功能损伤及不良反应的前提下, 可有效调节病情进展过程中相关因子(AFP、CA199、Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3)的异常表达; 对临床延长患者生存期具有重要指导意义。

实验结论

研究在现有化疗、药物抗肿瘤的中晚期肝癌治疗方法基础上, 进行仑伐替尼、TACE联合的应用, 发现二者联合应用的效果优于单独化疗疗效, 为中晚期肝癌治疗提供了新思路, 从消杀恶性肿瘤细胞、一致肿瘤血管生成两个方面发挥协同作用, 可能对未来临床抗肿瘤工作具有一定指导作用。

展望前景

未来进一步研究可吸取经验, 多渠道纳入病例, 进行大样本量研究, 病延长随访时间, 观察远期预后, 进一步证实抗血管药物与化疗联合方案的抗肿瘤效果。

5 参考文献

- 1 黄昕, 江亮, 何海燕, 梁卫明. 仑伐替尼联合洛铂、吡柔比星经TACE治疗不可切除肝癌患者的疗效评价. 江西医药 2020; 55: 1657-1659 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2020.11.036]
- 2 Yang WS, Zeng XF, Liu ZN, Zhao QH, Tan YT, Gao J, Li HL, Xiang YB. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence. *Br J Nutr* 2020; 124: 330-340 [PMID: 32234090 DOI: 10.1017/S0007114520001208]
- 3 朱泽民, 谢智钦, 赵志坚, 刘智勇, 易波, 唐才喜. 阿帕替尼联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌疗效及安全性的Meta分析. 中国普通外科杂志 2019; 28: 798-808 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.005]
- 4 寸江平, 姜永能, 宗璇, 万程, 范宏杰, 蔡顺然. CalliSpheres微球联合空白微球TACE治疗中晚期肝癌的近期疗效及安全性研究. 介入放射学杂志 2019; 28: 237-241 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.03.007]
- 5 段瑞芳, 杨道坤, 魏帅. TACE联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌临床疗效与安全性的meta分析. 肝脏 2021; 26: 55-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2021.01.018]
- 6 Liu K, Zhou C, Lv W, Cheng D, Lu D, Zhang Z, Xiao J, Zhang X, Fang W. Factors to transcatheter arterial chemoembolization Liver Cancer stage C. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2020; 29: 49-55 [PMID: 30849260 DOI: 10.1080/13645706.2019.1575241]
- 7 袁冰, 张金龙, 王茂强, 王燕, 阎洁羽, 袁凯, 王修琪. TACE后应用仑伐替尼联合PD-1单抗治疗肝癌腹膜后淋巴结转移瘤一例. 中华转移性肿瘤杂志 2019; 2: 40-41 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-5400.2019.04.008]
- 8 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝

- 癌诊疗规范(2017年版). 中华肝脏病杂志 2017; 25: 886-895 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.12.002]
- 9 陈志南. 经皮射频消融术与肝切除术对原发性单发肝细胞小肝癌的疗效分析. 郑州大学 2019
- 10 蔡业冰, 任家俊, 郝凤节, 叶枫, 杨宇尘, 龚笑勇, 马迪, 王俊青, 陈拥军. 人类假基因在以肝癌为主的肿瘤中的作用及研究进展. 诊断学理论与实践 2019; 18: 590-594 [DOI: 10.16150/j.1671-2870.2019.05.022]
- 11 Habibollahi P, Shamchi SP, Tondon R, Ecker BL, Gade TP, Hunt S, Soulen MC, Furth EE, Levine MH, Nadolski G. Combination of Neoadjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization and Orthotopic Liver Transplantation for the Treatment of Cirrhotomimetic Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29: 237-243 [PMID: 29221923 DOI: 10.1016/j.jvir.2017.09.008]
- 12 邢燕来, 王晓磊. 射频消融技术联合TACE诱导肝癌细胞凋亡的机制. 肝脏 2019; 24: 525-527 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2019.05.015]
- 13 胡鸿, 廖运国, 魏欣, 唐梓瑜, 邓丹, 蒲嘉骐, 钟立明. 125I粒子植入或3DCRT联合TACE治疗晚期原发性肝癌患者临床疗效对比研究. 实用肝脏病杂志 2020; 23: 268-271 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.02.030]
- 14 Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL, Romeo M, Bratos R, Brose MS, DiSimone C, Messing M, Stepan DE, Dutcus CE, Wu J, Schmidt EV, Orlowski R, Sachdev P, Shumaker R, Casado Herraez A. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2981-2992 [PMID: 32167863 DOI: 10.1200/JCO.19.02627]
- 15 Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173 [PMID: 29433850 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1]
- 16 滕颖, 丁晓燕, 李文东, 陈京龙. 程序性细胞死亡受体1抑制剂联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌的效果及不良反应. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 606-610 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.020]
- 17 黎增辉. 血清AFP-L3%、CA125、CA199和IL-6变化与乙肝后肝硬化和癌变的相关性研究. 临床输血与检验 2019; 21: 535-539 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2019.05.026]
- 18 郭谨鸿, 吴晓凤, 钟崇, 陈湘宾. 软坚四逆散配合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌患者T淋巴细胞亚群、GP-73及GPC-3水平的影响. 广州中医药大学学报 2022; 39: 19-24 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.01.004]
- 19 周鉴基, 王山, 王太洪. ADPGK-AS1调控miR-1301-3p基因表达影响胃癌细胞增殖和凋亡的机制研究. 河北医药 2021; 43: 1285-1290 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.09.001]
- 20 党之俊, 温树伟, 赵玉山, 南志宇. CalliSpheres载药栓塞微球联合仑伐替尼治疗原发性肝癌的效果及安全性分析. 中国临床实用医学 2021; 12: 43-46 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20210125.00245]
- 21 Zhao Y, Zhang YN, Wang KT, Chen L. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: From preclinical mechanisms to anticancer therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2020; 1874: 188391 [PMID: 32659252 DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188391]
- 22 王洪云. 甲磺酸仑伐替尼联合TACE治疗中晚期原发性肝癌的临床效果及安全性分析. 中国医学创新 2020; 17: 6-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.31.002]
- 23 袁冰, 王燕, 张金龙, 阎洁羽, 袁凯, 王修琪, 付金鑫, 段峰, 王茂强. 仑伐替尼治疗经肝动脉化疗栓塞术无效的中晚期肝细胞癌患者的临床观察. 中华医学杂志 2020; 100: 833-836 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190818-01832]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

