

肝癌患者不同剂量化疗药物经导管动脉化疗栓塞后肝功能的变化

卢伟, 李彦豪, 何晓峰, 陈勇, 赵剑波

卢伟, 李彦豪, 何晓峰, 陈勇, 赵剑波, 中国人民解放军第一军医大学南方医院介入治疗科 广东省广州市 510515
卢伟, 男, 1967-02-02 生, 江西波阳人, 汉族. 1989 年江西医学院本科毕业, 1997 年和 2002 年在第一军医大学分别获得硕士和博士学位, 主治医师, 讲师. 主要从事肿瘤和外周血管的介入诊疗研究.
广东省科技计划项目, No.2KB0461S
项目负责人: 李彦豪, 510515, 广东省广州市, 中国人民解放军第一军医大学附属南方医院介入治疗科. liyanhao@fimmu.com
电话: 020-61642084 传真: 020-61642082
收稿日期: 2003-06-26 接受日期: 2003-07-24

Changes of liver function after transcatheter arterial chemoembolization with use of different dose of anticancer drugs in hepatocellular carcinoma

Wei Lu, Yan-Hao Li, Xiao-Feng He, Yong Chen, Jian-Bo Zhao

Wei Lu, Yan-Hao Li, Xiao-Feng He, Yong Chen, Jian-Bo Zhao, Department of Interventional Radiology, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China
Supported by Science and Technique Program of Guangdong Province, No.2KB0461S
Correspondence to: Dr. Yan-Hao Li, Department of Interventional Radiology, Nanfang Hospital, The First Military Medical University, Guangzhou 510515, China. liyanhao@fimmu.com
Received: 2003-06-26 Accepted: 2003-07-24

Abstract

AIM: To study the damage to liver function after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with use of low-dose and conventional-dose of anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: One hundred and twelve patients with unresectable HCC were randomly divided into two groups to receive superselective TACE. Patients in group A ($n=52$) received low-dose anticancer drugs: 2-4mg mitomycin C (MMC) was used when the tumor was less than 5cm in size, while 4-6 mg MMC and 10 mg epirubicin (EPI) were given if tumors were between 5 cm and 8cm in diameter, and 6-8 mg MMC, 10 mg EPI and 100 mg CBP were employed when tumors were larger than 8 cm. Patients in group B ($n=60$) were given conventional-dose of anticancer drugs (10 mg MMC, 40 mg EPI and 300 mg CBP). Lipiodol-anticancer-drugs emulsion was injected into the feeding arteries of tumors followed by gelfoam or polyvinyl alcohol (PVA) particles embolization. Liver function was evaluated with Child-Pugh scores, total bilirubin levels (TBIL), albumin (ALB) and alanine aminotransferase (ALT) before TACE, 3 days, one-week and 4 weeks after procedures.

RESULTS: There was no significant difference between groups A and B in all baseline parameters (Child-Pugh

scores, TBIL, ALT and ALB) before TACE ($t=0.722, 0.962, 0.725$ and 0.872 respectively, $P>0.05$). In group A, Child-Pugh scores, TBIL and ALT increased significantly 3 days after TACE ($t=5.319, 6.707$ and 7.355 respectively, $P<0.01$) and significant difference were exhibited between baseline and parameters 1 wk after TACE ($t=2.243, 4.774$ and 2.568 respectively, $P<0.05, P<0.01$ and $P<0.05$ respectively). ALB was found significant decrease 3 days and 1 wk after TACE in group A ($t=2.704$ and 7.120 respectively, $P<0.01$). The difference between the parameters obtained 4 weeks after the procedure and baseline parameters was not significant in group A ($t=1.890, 0.167, 0.396$ and 1.273 respectively, $P>0.05$). In group B, statistical differences exhibited between the four baseline parameters and those 3 d after TACE ($t=8.859, 8.203, 9.820$ and 3.463 respectively, $P<0.01$), and baseline parameters versus those 1 wk after the procedures ($t=4.645, 6.774, 8.747$ and 9.798 respectively, $P<0.01$). The difference between the parameters (Child-Pugh scores, TBIL, ALB) obtained 4 weeks after TACE and baseline parameters was significant ($t=2.603, 2.361, 8.881$; $P<0.05, P<0.05, P<0.01$ respectively), while no significant difference was observed in ALT ($t=1.596, P>0.05$).

CONCLUSION: Superselective TACE with use of low-dose anticancer drug(s) induces transient impairment to liver function, but it can cause lasting, more serious worsening of liver function with use of conventional-dose of anticancer drugs.

Lu W, Li YH, He XF, Chen Y, Zhao JB. Changes of liver function after transcatheter arterial chemoembolization with use of different dose of anticancer drugs in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(1):38-41

摘要

目的: 探讨肝癌患者经导管肝动脉栓塞术(TACE)中化疗药物用量对肝功能的影响。

方法: 112 例肝癌患者随机分为两组行选择性 TACE, A 组 ($n=52$) 给予小剂量化疗药物: 肿瘤直径小于 5cm 者给予丝裂霉素(MMC) 2-4 mg; 在 5-8 cm 之间者给予 MMC 4-6 mg, 表阿霉素(EPI) 10 mg; 大于 8 cm 者给予 MMC 6-8 mg, EPI 10 mg, 卡铂(CBP) 100 mg; B 组 ($n=60$) 给予常规剂量化疗药物(丝裂霉素 10 mg, 卡铂 300 mg, 表阿霉素 40 mg)。经导管向供血动脉内注入碘油-化疗药物乳化剂, 随后用明胶海绵粒或聚乙烯醇(PVA)微球栓塞供血动脉。TACE 术前、术后 3d、1 wk、4 wk 分别行肝功能检查, 比较总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、谷丙转氨酶(ALT)及 Child-Pugh 评分的变化情况。

结果: 两组术前各指标(Child 评分、TBIL、ALT、ALB)均无显著差异(t 值分别为 0.722、0.962、0.725 和 0.872, P 均 >0.05)。A 组术后 3 d, Child 评分、TBIL、ALT 均显著升高(t 值分别为 5.319、6.707、7.355, P 均 <0.01)。A 组术后 1 wk, Child 评分、TBIL、ALT 与术前比较有显著差异(t 值分别为 2.243、4.774、2.568, P 分别 <0.05 , $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。A 组术后 3 d 和 1 wk, ALB 较术前显著下降(t 为 2.704 和 7.120, P 均 <0.01)。术后 4 wk, A 组所有参数均与术前没有显著差异(t 值分别为 1.890、0.167、0.396 和 1.273, P 均 >0.05)。B 组术后 3 d 和 1 wk, Child 评分、TBIL、ALT 和 ALB 与术前相比均显著差异(t 值分别为 8.859、8.203、9.820、3.463 和 4.645、6.774、8.747、9.798, P 均 <0.01)。术后 4 wk, B 组除 ALT 与术前没有显著性差异($t = 1.596$, $P > 0.05$)外, Child-Pugh、TBIL 和 ALB 仍与术前有显著差异(t 分别为 2.603、2.361、和 8.881, P 分别 <0.05 , $P < 0.05$, $P < 0.01$)。

结论: HCC 超选择 TACE 中, 使用小剂量化疗药物引起短暂的、一过性肝功能损害, 而应用常规剂量化疗药物可导致更为持久、严重的肝功能损害。

卢伟, 李彦豪, 何晓峰, 陈勇, 赵剑波. 肝癌患者不同剂量化疗药物经导管动脉化疗栓塞后肝功能的变化. 世界华人消化杂志 2004;12(1):38-41
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/38.asp>

0 引言

众所周知, 肝动脉 TACE 在控制肿瘤生长的同时, 又不可避免地带来肝功能的损伤。尽管许多患者 TACE 后肝功能损伤是短暂的, 短期内(4 wk)可以恢复到术前水平, 但仍有相当多的患者出现不可逆肝功能损伤, 少数甚至出现急性肝功能衰竭, 尤其经过多次 TACE 后肝功能损伤明显, 肝硬化加重, 许多患者最终死于肝衰竭或肝硬化的并发症^[1]。经导管动脉内化疗栓塞(TACE)中使用小剂量化疗药物, 可取得很好的疗效^[2, 3]。为了进一步减少肝功能损害, 提高患者远期疗效, 我们研究小剂量化疗药物 TACE 旨在比较 TACE 中使用小剂量和常规剂量化疗对肝功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 肝癌患者 112 例, 男 107 例, 女 5 例。平均年龄 49.6 (20-76) 岁。其中经手术病理或穿刺细胞学证实者 39 例, 其余均经症状、体征、AFP、增强 CT 或 MRI、动脉造影诊断。肝功能: Child A 级 96 例, B 级 16 例。病期 Okuda I 87 例, II 25 例。摒除小肝癌或可以通过手术切除的患者、肝功能严重异常如 Child 分级 C 级或 Okuda III 期的患者。

1.2 方法 动脉造影后随机分两组行肝动脉 TACE 治疗, A 组($n = 52$)给予小剂量化疗药物: 肿瘤直径小于 5 cm 者给予丝裂霉素(MMC) 2-4 mg; 在 5-8 cm 之间者给予 MMC 4-6 mg, 表阿霉素(EPI) 10 mg; 大于 8 cm 者给予 MMC

6-8 mg, EPI 10 mg, 卡铂(CBP) 100 mg; B 组($n = 60$)给予常规剂量化疗药物(MMC 10 mg, CBP 300 mg, EPI 40 mg)。均超选择插管至肿瘤供血动脉(必要时使用微导管)内注入碘油-化疗药物乳化剂, 必要时再用明胶海绵或聚乙烯醇(PVA)微球做供血动脉栓塞直到动脉血流停滞。是否再次行 TACE 治疗根据 CT, AFP 和肝功能检查。两组患者一般情况、栓塞方法、碘油用量以及治疗次数, 二者间一般资料和治疗措施没有明显差异, 具有可比性(表 1)。TACE 术前、术后 3 d、1 wk、4 wk 分别行肝功能检查, 包括总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、谷丙转氨酶(ALT)、凝血酶原时间(PT)等, 并根据 TBIL, ALB, PT 腹水和脑病情况评定 Child-Pugh 分级和评分, 比较两组患者 TACE 前后各时间点肝功能变化情况, 以及两组间治疗前、后的差别。

表 1 HCC 患者 112 例的基本情况

项目	小剂量组($n = 52$)	常规剂量组($n = 60$)
性别(男/女)	50/2	57/3
年龄(岁)	48.5 \pm 11.4	50.6 \pm 12.3
肿瘤大小(cm)	8.29 \pm 2.97	8.42 \pm 2.76
肿瘤数目(单个/多个)	47/5	54/6
Child-Pugh 分级(例)		
(A/B/C)	47/5/0	54/6/0
Okuda 分期(例)		
(I / II / III)	43/9/0	48/12/0
总胆红素($\mu\text{mol/l}$)	16.89 \pm 7.38	17.78 \pm 6.83
白蛋白(g/l)	36.95 \pm 4.82	37.52 \pm 3.87
门脉分支癌栓(有/无)	48/4	55/5
AFP(正常/升高)	8/44	13/47
碘油用量/次(ml)	11.6 \pm 4.9	10.7 \pm 5.5
栓塞物(PVA/GF)	36/16	40/20
平均栓塞次数(次)	2.05 \pm 0.97	2.12 \pm 0.76

2 结果

肝癌患者 112 例共行 234 次 TACE 治疗(42 例经过 1 次治疗, 37 例 2 次, 19 例 3 次, 9 例 4 次, 5 例 5 次)。两组术前肝功能各指标(Child 评分、TBIL、ALT、ALB)均无显著差异(t 值分别为 0.722、0.962、0.725 和 0.872, P 均 >0.05)。表 2 所示两组 TACE 前后各指标的变化情况。小剂量组(A 组)TACE 后 3d Child-Pugh 评分明显升高, 由术前的 5.8 ± 1.1 升至 7.0 ± 1.6 , 二者比较差异有显著性($t = 5.319$, $P < 0.01$)。术后 1 wk 后 Child-Pugh 评分明显下降, 术后 4 wk 基本恢复到术前水平($t = 1.890$, $P > 0.05$)。常规剂量组(B 组)TACE 后 3d Child-Pugh 评分明显升高, 术后 1 wk 后 Child-Pugh 评分逐渐下降, 但术后 4wk 仍与术前有显著性差异($t = 2.603$, $P < 0.05$)。

无论是 A 组还是 B 组, TACE 后 Child 评分升高的主要原因均为 TBIL 的升高和 ALB 的减低。早期 TBIL 升高明显, 术后 3 d 达到高峰, 随后下降。A 组下降速度

较快, 4 wk可恢复到术前水平($t=0.167$, $P>0.05$); 而B组术后4 wk TBIL仍高于术前, 差异有显著性意义($t=2.361$, $P<0.05$). ALT的变化规律大致与TBIL一致, 术后4 wk两组均接近术前水平.

ALB的变化虽然变化较为迟缓, 但持续时间较长. 两组术后ALB均下降明显, 小剂量组术后1 wk降到最低($t=7.120$, $P<0.01$), 术后4 wk虽然明显回升, 接近术前水平($t=1.273$, $P>0.05$). B组呈持续性下降趋

势, 术后4 wk仍保持在较低水平($t=8.881$, $P<0.01$).

A组2例患者由Child A级转为Child B级, 1例由Child B级转为C级; B组有5例Child A级变为Child B级, 3例患者由Child B级变为Child C. B组1例患者出现严重肝功能恶化, 黄疸加深、腹水加重, ALT明显升高或保持低水平(胆酶分离), Child评分由术前8分升为11分, 随后出现肝性脑病, 肝肾综合征, 酸碱平衡紊乱, 于TACE后1 mo内死亡. A组未见急性肝衰发生.

表2 两组TACE前后Child评分、TBIL、ALT、ALB的变化

		Child-Pugh 评分	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALT ($\mu\text{kat/L}$)	ALB(g/L)
小剂量组 $n=107$	术前	5.8 ± 1.1	16.9 ± 7.4	0.96 ± 0.85	37.0 ± 4.8
	术后3d	7.0 ± 1.6^b	30.3 ± 19.3^b	3.43 ± 2.59^b	35.1 ± 5.2^b
	术后1wk	6.2 ± 1.4^a	24.7 ± 15.2^b	1.97 ± 1.68^a	34.1 ± 4.5^b
	术后4wk	6.2 ± 1.5	17.6 ± 9.9	1.00 ± 0.53	36.1 ± 4.8
	术前 vs 术后3d	$t=5.319$	$t=6.707$	$t=7.355$	$t=2.704$
	术前 vs 术后1wk	$t=2.243$	$t=4.774$	$t=2.568$	$t=7.120$
	术前 vs 术后4wk	$t=1.890$	$t=0.167$	$t=0.396$	$t=1.273$
常规剂量组 $n=127$	术前	5.7 ± 1.0	17.8 ± 6.8	0.89 ± 0.57	37.5 ± 3.8
	术后3d	7.3 ± 1.6^b	42.1 ± 32.3^b	2.79 ± 2.11^b	34.8 ± 4.1^b
	术后1wk	6.7 ± 1.2^b	37.7 ± 15.2^b	1.64 ± 0.78^b	33.2 ± 3.2^b
	术后4wk	6.6 ± 1.4^a	27.6 ± 18.8^a	1.08 ± 0.65	33.5 ± 3.1^b
	术前 vs 术后3d	$t=8.859$	$t=8.203$	$t=9.820$	$t=3.463$
	术前 vs 术后1wk	$t=4.645$	$t=6.774$	$t=8.747$	$t=9.798$
	术前 vs 术后4wk	$t=2.603$	$t=2.361$	$t=1.596$	$t=8.881$

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 术前.

3 讨论

经导管注入碘油-化疗药物乳化剂, 然后用明胶海绵颗粒栓塞该动脉是治疗肝癌最常用TACE方法. 碘油选择行沉积在肿瘤血窦、组织间隙及25-150 μm 的小动脉, 抗癌药物混在碘油内, 使药物能以高浓度并长时间贮留于肿瘤内缓慢释放, 增强了药物的抗癌作用. 光镜和电镜观察发现, 碘油大部分以颗粒的形式存在于癌细胞胞质甚至细胞核内, 使癌细胞坏死. 但是, TACE对周围正常肝组织也产生损伤. 研究发现, TACE后肝功能损伤是影响远期疗效的重要因素. 目前减少肝功能损伤的方法除了超选择插管行肿瘤供血动脉栓塞外, 还可适当减少碘油及化疗药物用量和延长治疗间隔时间、减少治疗次数等. 已知许多药物可以造成不同程度的肝损害, 在爆发性肝功能衰竭的患者中, 有相当高的比例(20-50%)与药物有关^[4]. TACE后自碘油内释放的高浓度化疗药物作用于病灶周围肝组织造成肝细胞变性、坏死. 化疗药物可通过抑制ATP酶活性、破坏细胞超微结构(细胞骨架、毛细胆管)、干扰DNA、RNA代谢等, 使肝细胞大量坏死, 小叶结构紊乱, 纤维组织增生, 最终使肝硬化加重. 有关TACE中化疗药物用量存在较大差异, 国内常为大剂量的联合应用:

如顺铂(60-80 mg)或CBP(100-300 mg)、多柔比星(40-60 mg)或EPI(40-80 mg)、MMC(10-20 mg)、5-氟尿嘧啶(1 000 mg)等^[5, 6]. 人们现已认识到大剂量化疗TACE可以加重肝功能损伤、使免疫功能下降, 因此小剂量化疗药物成为一种趋势^[7]. 小剂量化疗TACE同样可以取得较好疗效, 我们的研究^[3]发现, TACE中采用小剂量和常规剂量化疗药物, 其肿瘤细胞坏死和凋亡程度均没有显著差异. Kamada et al^[2]报道TACE中使用小剂量顺铂(41 mg)的1 a, 3 a, 5 a和7 a生存率分别为81%、41%、19%和13%. 因此我们主张TACE中采用小剂量化疗药物.

化疗药物剂量对肝功能的影响研究较少. Caturelli et al^[8]使用小剂量阿霉素(40 mg)行TACE, 结果111例患者术前与术后4 mo Child-Pugh评分没有明显差异, 未见肝功能分级下降者, 但作者并未行对照研究, 也未观察近期肝功能变化. 笔者通过随机对照研究在TACE中化疗药物用量对肝功能的影响, 结果显示TACE中使用小剂量化疗药物可以明显减轻肝功能的损伤, 能缩短肝功能恢复的时间, 而常规大化疗剂量肝功能损伤重, 持续时间长, 不易于恢复甚至会出现肝功能衰竭. 说明大剂量化疗药物可以明显损伤正常肝组织而使肝储备功能减退. 尽管常规肝功能检查如TBIL、ALB、ALT、

PT 以及 Child-Pugh 等可以反应肝功能损伤的情况, 但是对早期肝储备功能损伤的反应仍不够敏感. 因此本研究发现, 虽然两组患者经过首次 TACE 后肝功指标大多可以短期恢复, 但是经过多次(2-4 次)TACE 后, 大剂量组的肝功能损伤较小剂量组明显, 一部分患者的损伤是不可逆的, 说明化疗药物对肝功能的损伤有累积效应. Huang et al^[4]报道单乙基甘胺酰二甲苯胺(MEGX)试验对 TACE 后的肝功能损伤较常规肝功能检查敏感, 可检测有正常功能的肝细胞总数, 是预测 TACE 后是否出现肝衰竭的显著性因素. 朱顺康 et al^[9]发现 TACE 后肝硬化血清学指标(透明质酸、人三型前胶原、四型胶原、层粘蛋白)明显升高, 认为大剂量化疗药物可以造成肝组织的直接损伤, 启动肝纤维化, 加重肝硬化. 所以为了减少肝组织损伤, 保护肝储备功能, 延缓肝硬化进程, 应采用小剂量化疗药物. 在肝硬化严重、脾功能亢进、腹水、黄疸、ALT 升高、白细胞记数偏低者, 减少化疗药物用量尤其重要.

常规剂量组 1 例患者 TACE 后出现急性肝功能衰竭而死亡. 该例患者术前 Child-Pugh 评分为 8 分, 术前 TBIL 22.3 $\mu\text{mol/L}$, ALT 86 u/L , ALB30 g/L , 有明显腹水及有较大肿瘤(15 cm). 术后 TBIL 211.5, ALT 93, 出现腹水加重、肝昏迷、肝肾综合征等. 因此术前要选择适当的病例行 TACE, 对基础肝功能较差的患者特别 Child-Pugh>8 分、有明显腹水、ALT 升高及肿瘤巨大者, 应尽量避免行 TACE, 仅在超选择插管的情况下, 使用小剂量化疗行 TACE. 否则勉强行 TACE

将导致急性肝功能衰竭, 造成患者早期死亡.

4 参考文献

- 1 Huang YS, Chiang JH, Wu JC, Chang FY, Lee SD. Risk of hepatic failure after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: predictive value of the monothylglycinexylidide test. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1223-1227
- 2 Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, Aikata H, Kawakami Y, Ito K, Asahara T, Kajiyama G. Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. *J Vasc Intervent Radiol* 2001;12:847-854
- 3 卢伟, 李彦豪, 何晓峰, 陈勇, 赵剑波. 小剂量和常规剂量化疗药物经导管动脉栓塞化疗后肝癌细胞坏死和凋亡的比较研究. *中华放射学杂志* 2003;37:232-237
- 4 金玉, 郑长青, 何凤云, 林连捷. 药物性肝病 28 例. *世界华人消化杂志* 2002;10:1065-1066
- 5 Chen MS, Li JQ, Zhang YQ, Lu LX, Zhang WZ, Yuan YF, Guo YP, Lin XJ, Li GH. High-dose iodized oil transcatheter arterial chemoembolization for patients with large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:74-78
- 6 黄正明, 杨新波, 田文辉. 肝癌的药物治疗. *世界华人消化杂志* 2002;10:958-959
- 7 胡道予. 原发性肝癌介入治疗若干问题的商榷. *放射学实践* 2001;16:359
- 8 Caturelli E, Siena DA, Villani MR, Schiavone G, Nardella M, Balzana S, Florio F. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of damage to nontumorous liver tissue-long-term prospective study. *Radiology* 2000;215:123-128
- 9 朱顺康, 单鸿, 黄明声, 姜在波, 邝月明, 关守海, 马壮. 肝癌化疗栓塞后血清肝纤维化指标的含量及临床意义. *临床放射学杂志* 2000;19:208-209