

## p53 基因联合栓塞化疗治疗原发性肝癌 22 例\*

彭秀斌<sup>1</sup>, 许卫国<sup>1</sup>, 李鹤平<sup>2△</sup>, 程光森<sup>1</sup>, 陈加源<sup>1</sup>, 张冰<sup>2</sup>

<sup>1</sup>暨南大学第三附属医院、广东省珠海市人民医院放射科(519000); <sup>2</sup>中山大学附属第一医院介入放射科(广州 510080)

**【摘要】 目的** 探讨经肝动脉灌注 p53 基因联合栓塞化疗术在治疗原发性肝癌中的应用价值。**方法** 将 78 例原发性肝癌患者分成实验组及对照组,分别进行肝动脉灌注重组人 p53 腺病毒注射液联合栓塞化疗术及常规 TACE 治疗,对术后反应及疗效进行对比分析。**结果** 术后实验组在治疗效果及肝功能都优于对照组,不良反应两组大致相同。**结论** p53 基因联合栓塞化疗术治疗中晚期肝癌是一种安全可行的治疗方法。

**【关键词】** p53 基因;原发性肝癌;临床应用

**The clinical study of hepatic intraarterial p53 gene administration combined with chemoembolization in the therapy of advanced hepatocellular carcinoma** PENG Xiu-bin\*, XU Wei-guo, LI He-ping, CHENG Guang-sen, CHEN Jia-yuan, ZHANG Bing. \*Department of Radiology, Zhuhai Peoples' Hospital the Third Affiliated Hospital of Jinan University, Zhuhai 519000, China

Corresponding author: LI He-ping

**【Abstract】 Objective** To analyze the value of hepatic intraarterial p53 gene administration combined with chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** 78 patients with hepatocellular carcinoma were divided into two groups: test group and control group. Test group with 22 patients were treated with hepatic intraarterial p53 gene administration combined with chemoembolization. Control group with 56 patients were treated with common chemical drug and lipiodol. The difference in post-operative response and efficacy were studied. **Results** The efficacy of treatment and liver function in the test group of transarterial chemoembolization were better than those of control group. The incidences of adverse effects were similar between the two groups. **Conclusion** Hepatic intraarterial p53 gene administration combined with chemoembolization is a safe and feasible in treating patients with hepatocellular carcinoma.

**【Key words】** p53 gene; Hepatocellular carcinoma; Clinical study

经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已被公认为是治疗不能手术切除肝癌的一种安全有效、可重复的首选方法。常规 TACE 主要依靠化疗药物及栓塞达到治疗目的,但化疗药物的不良反应较为明显。随着分子生物学和免疫学技术的发展,基因治疗技术在许多疑难杂症、特别在肿瘤的治疗中具有广阔的前景,现已成为当前的热门课题<sup>[1]</sup>。p53 基因是主要的抑癌基因之一,具有维持基因组稳定、抑制或阻止细胞转化的功能,从而抑制肿瘤的发生。本文主要讨论经肝动脉内灌注重组人 p53 腺病毒注射液联合 TACE 治疗不能切除的中晚期原发性肝癌疗效及安全性,现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2006 年 1 月至 2009 年 1 月我院及中山大学附属第一医院的中晚期原发性肝癌患者 78 例,按病理类型分为结节型 37 例,巨块型 28 例,弥漫型 13 例。分为两组:实验组 22 例,男 18 例,女 4 例,年龄 31~74 岁,在肝动脉灌注重组人 p53 腺病毒注射

液后,行常规栓塞化疗术;对照组 56 例,男 47 例,女 9 例,年龄 32~76 岁,接受常规肝动脉栓塞化疗术。两组患者在性别、年龄和病情轻重程度差异无显著性。

**1.2 药物** 重组人 p53 腺病毒注射液为水针剂型,规格:每支  $1 \times 10^{12}$  VP/(mL)。药品置于  $-20^{\circ}\text{C}$  保存,使用时于室温静置融化。

**1.3 方法** 采用 seldinger 技术进行股动脉插管,导管为 5F Yashiro 导管或肝管,必要时使用微导管。常规行腹腔动脉、肝总动脉、肠系膜上动脉造影,发现肿瘤染色后在肿瘤的主要供血动脉内注药。对照组的方案为:EADM 50~100 mg,MMC 10~20 mg、艾恒 200 mg 或者 carbo 0.3~0.7 g,与超液化碘油 10~20 mL 混合栓塞,具体用量依据体表面积及肝功能情况而定。栓塞剂为超液化碘油,依据肿瘤大小、肝功能情况及超选择插管情况适当追加明胶海绵颗粒。实验组的方案为:肝动脉内灌注  $1 \times 10^{12}$  VP/(mL),在行常规栓塞化疗术。对照组行常规栓塞化疗术。

术后第 2 天及 1 周复查血常规、尿常规及肝肾功能。1 个月后再复查肝肾功能、AFP、CT 或 MRI 等。了解栓塞情况、癌灶大小和腹水等变化。行 1 次介入后一般第 2 个月和第 3 个月分别行重复治疗 1 次。

**1.4 参考标准** 白细胞降低判断标准参考 WHO 标准:

\* 国家自然科学基金(编号:30600156),广东省自然科学基金(编号:06021222),广东省珠海市卫生局课题(编号:2008009)

△通信作者

白细胞  $\geq 4.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  为 0 度;  $(3.0 \sim 3.9) \times 10^9 \cdot L^{-1}$  为 I 度;  $(2.0 \sim 2.9) \times 10^9 \cdot L^{-1}$  为 II 度;  $(1.0 \sim 1.9) \times 10^9 \cdot L^{-1}$  为 III 度;  $< 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  为 IV 度。肿瘤形态的变化,根据介入治疗术前进行螺旋 CT 扫描,行三维重建后判定。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 11.0 统计软件,采用  $\chi^2$  检验或  $t$  检验。

## 2 结果

2.1 两组的疗效比较 两组术后肝功能、甲胎蛋白以及肿瘤的大小均出现了不同程度的好转。实验组经 p53 基因治疗后甲胎蛋白和 SCT 复查肿瘤形态均较对照组有所降低,但各组经统计学比较差异均无显著性。见表 1。

表 1 两组治疗后近期疗效比较

| 项目            | 例数 | 肝功能         |                    | 白细胞水平(例) |    | 甲胎蛋白<br>(g/L) | 肿瘤形态(例) |       |       |
|---------------|----|-------------|--------------------|----------|----|---------------|---------|-------|-------|
|               |    | ALT(U/L)    | TBIL( $\mu$ mol/L) | 无明显变化    | 降低 |               | 减小      | 不变    | 增大    |
| 对照组           | 56 | 57 $\pm$ 11 | 45.6 $\pm$ 30.7    | 32       | 24 | 35 $\pm$ 11   | 20      | 28    | 8     |
| 实验组           | 22 | 52 $\pm$ 8  | 42.0 $\pm$ 31.8    | 15       | 7  | 32 $\pm$ 10   | 11      | 8     | 3     |
| $\chi^2(t)$ 值 |    | 0.078       | 0.125              | 0.804    |    | 0.321         | 1.346   | 1.182 | 0.005 |
| P 值           |    | 0.68        | 0.43               | 0.370    |    | 0.571         | 0.246   | 0.277 | 0.941 |

2.2 两组治疗后不良反应的比较 治疗后,肝区疼痛减轻与腹水减少两组临床表现实验组高于对照组;而治疗后发热及恶性和呕吐等不良反应实验组低于对照组,但是经统计学比较差异无显著性。见表 2。

表 2 两组治疗后不良反应比较

| 项目         | 例数 | 肝区疼痛减轻    | 恶心及呕吐     | 腹水减少        | 发热持续时间( $\geq 5$ d) |
|------------|----|-----------|-----------|-------------|---------------------|
| 对照组        | 56 | 38(67.85) | 29(51.79) | 3/17(17.65) | 16(28.57)           |
| 实验组        | 22 | 17(77.27) | 9(40.91)  | 4/8(50.00)  | 4(18.18)            |
| $\chi^2$ 值 |    | 0.673     | 0.748     | 0.597       | 0.894               |
| P 值        |    | 0.412     | 0.387     | 0.440       | 0.344               |

## 3 讨论

原发性肝癌是一种多基因疾病,自从 1990 年首例基因治疗开展以来,全世界已越来越多的患者进入基因治疗的临床试验,基因治疗有望成为当前恶性肿瘤生物治疗的主要手段<sup>[2]</sup>。目前肝癌的治疗多采用手术治疗、放化疗、动脉栓塞介入治疗以及中医中药等综合治疗,但总的疗效并不高,基因治疗越来越受到临床上的重视。原癌基因和抑癌基因都是正常细胞内存在的基因,它们在细胞的生长、分裂、分化和增殖中起着重要的作用。抑癌基因亦称为抗癌基因,是指正常细胞内存在的能抑制细胞转化和肿瘤发生的一类基因群<sup>[3]</sup>。目前已分离克隆出 20 余种抑癌基因,而 p53 基因是与人类肿瘤相关性最高的抑癌基因。研究认为<sup>[4]</sup>,超过 50% 肝癌患者存在 p53 基因突变,在 36% 进展期肝癌中发现 p53 基因的突变和缺失,因而认为肝癌中 p53 基因突变与肝癌发展阶段具有相关性。

p53 基因是主要的抑癌基因之一,具有维持基因组稳定、抑制或阻止细胞转化的功能,从而抑制肿瘤的发生。p53 基因编码的正常 p53 基因蛋白(野生型),存在于核内,是一种核结合蛋白,可在 DNA 损伤或缺氧时活化。Scorsone 等研究显示 58% 的肝癌病例有

p53 基因突变。国内外很多研究表明了 p53 基因对多种恶性肿瘤的作用,赖祥进等<sup>[5]</sup>的体外实验研究也肯定了野生型 p53 基因对人肝癌细胞生长的抑制作用。国内学者<sup>[6]</sup>的研究表明,经动脉途径注入重组腺病毒,其体内的表达具有器官靶向性,在肝脏表达产物出现时间早,持续时间长,经肝动脉插管注射目的基因重组腺病毒是一种较为有效的途径。

p53 基因抑制肿瘤的主要机制可能是<sup>[7]</sup>:p53 基因可抑制肿瘤细胞生长,使肿瘤细胞处于严重冬眠状态;抑制细胞生长、增殖的信号途径,增加细胞对凋亡的敏感性,启动胞浆内的死亡受体凋亡途径,启动线粒体凋亡途径;诱导抗肿瘤免疫反应,调节机体的抗肿瘤免疫功能,引导 CTL 细胞特异杀灭肿瘤细胞,引导自然杀伤细胞非特异性杀灭肿瘤细胞;切断肿瘤细胞的营养供应,抑制瘤块内血管生成,切断其营养来源;提高肿瘤细胞对放疗的敏感性等。在本研究中采用在肝动脉灌注重组人 p53 腺病毒注射液联合常规栓塞化放疗治疗中晚期原发性肝癌,实验室检查和近期疗效均优于对照组。

发热是重组人 p53 腺病毒注射液治疗肝癌的主要不良反应之一,但是何种原因引起患者的发热,至今尚未有明确答案。有关经动脉灌注 p53 基因治疗肝癌的报道中,尚未有出现严重并发症的病例<sup>[8-9]</sup>。本研究的不良反应如腹痛、发热、恶心呕吐、肝功能损害等均作为栓塞后综合征表现,未出现严重的并发症。腹痛的原因推测为肝实质急性缺血、肝包膜膨胀、胆囊缺血梗死等<sup>[10]</sup>。

总之,肝动脉灌注重组人 p53 腺病毒注射液联合常规栓塞化放疗治疗中晚期肝癌是一个有效而且安全的方法。在肝癌的介入治疗中,该种治疗方法能延长晚期患者的生存期并可以有效改善晚期癌症患者的生活质量,可作为中晚期肝癌综合治疗方法之一。但由于本组病例数相对较少,随访时间较短,尚需进一步大样本、多中心的临床研究。

## 参考文献

- [1] INOUE H, SHIRAKI K, MURATA K, et al. Adenoviral - mediated transfe of p53 gene enhances TRAIL - induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2004, 14 (2): 271 - 275.
- [2] 严律南. 肝脏外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 452 - 454.
- [3] 程继华, 彭吉润, 曹宗献, 等. 肝癌特异性 p53 基因腺相关病毒载体的构建[J]. *中华普通外科杂志*, 2001, 6(6): 358 - 361.
- [4] LIVRAGHI T, GOLDBERG S N, LAZZARONI S, et al. Hepatocellular caricmoma: radiofrequencyablation of medium and large lesions[J]. *Radiology*, 2000, 214(6): 761 - 768.
- [5] 赖祥进. 转染野生型 p53 基因对人肝癌细胞生长的抑制作用[J]. *广西医学*, 2005, 27(2): 165 - 167.
- [6] 郝强, 田建明, 曹雪涛, 等. 经肝动脉插管注射重组腺病毒的体内基因转染效率及“靶向性”的研究[J]. *中华放射学杂志*, 2000, 34(10): 662 - 665.
- [7] HATRIS C C. Structure and functipn of p53 tumor suppressor gene; cluesfor rationalcancer Otherapeutic strategies[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(11): 1442 - 1455.
- [8] 李凌, 饶荣生, 牛佳木, 等. 原发性肝癌预后的相关因素分析[J]. *肿瘤防治杂志*, 2003, 10(11): 1320 - 1321.
- [9] STEPHARIE K, CLATIE E B, KELLY L C, et al. Benefits and safety of CT fluoroscopy ininterventional radiologic procedures[J]. *Radiology*, 2001, 219(4): 515 - 520.
- [10] 陈晓明, 罗鹏飞, 邵培坚, 等. 肝癌节段性栓塞化疗比较研究[J]. *中华放射学杂志*, 2000, 34(4): 271 - 274.

(收稿日期: 2009 - 07 - 02 编辑: 蔡欣)