

- [4] EBNETER A, WOLF S, ZINKERNAGEL M S. Prognostic significance of foveal capillary drop-out and previous panretinal photocoagulation for diabetic macular oedema treated with ranibizumab [J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2016, 100(3):365-370.
- [5] 何守志. 临床眼科学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2002: 15-16.
- [6] 金佩瑶, 彭金娟, 邹海东, 等. 上海市新泾社区2型糖尿病居民5年随访的前瞻性调查研究1. 糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿的发病率及危险因素[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(4):363-367.
- [7] 刘永琰, 周琼, 刘克政, 等. 玻璃体内注射抗VEGF药联合倍频YAG激光治疗黄斑水肿的临床观察[J]. *中国激光医学杂志*, 2018, 27(2):70.
- [8] CAMPOCHIARO P A, HAFIZ G, MIR T A, et al. Scatter Photocoagulation Does Not Reduce Macular Edema or Treatment Burden in Patients with Retinal Vein Occlusion: The RELATE Trial [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7):1426-1437.
- [9] 陈丽华, 莫纯坚. 抗VEGF药物治疗糖尿病黄斑水肿的临床应用[J]. *东南国防医药*, 2015, 10(4):414-417.
- [10] 李可嘉, 喻晓兵, 陈沁. 视网膜分支静脉阻塞患眼黄斑区血流密度及黄斑中心凹无血管区面积测量结果观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2018, 9(1):17-20.
- [11] 殷莉, 张德龙, 任骞, 等. 激光光凝疗法联合和血明目片治疗糖尿病黄斑水肿疗效及对血清血管内皮生长因子的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(21):2316-2318.
- [12] 张皇, 全婵娟, 杨新怀. 康柏西普联合玻璃体切割术对糖尿病性黄斑水肿患者房水VEGF、SDF-1的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 5(15):56-57.
- [13] 管欢, 张葶, 王海波. 光凝联合抗VEGF药物治疗黄斑水肿对患者房水血管活性分子表达的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(4):425-428.
- [14] 董宁, 汤欣, 肖林, 等. 房水中多种细胞因子与2型糖尿病患者白内障术后黄斑水肿的关系[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(4):356-361.
- [15] 刘广峰, 洪婷婷, 苗森, 等. 玻璃体内注射康柏西普与黄斑区光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发非缺血性黄斑水肿的临床对照研究[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(7):658-661.

(收稿日期:2019-07-08, 修回日期:2019-08-25)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.042

◇ 药物与临床 ◇

全身化疗同步应用谷胱甘肽对转移性肝癌肝脏功能的保护作用及安全性分析

黄孟芹, 胡丽霞, 储小凤

作者单位: 合肥市第二人民医院血液肿瘤科, 安徽 合肥 230011

摘要: **目的** 探究全身化疗同步应用谷胱甘肽对转移性肝癌病人肝脏功能的保护作用及其安全性。 **方法** 选取2015年1月到2017年10月合肥市第二人民医院收治的转移性肝癌病人40例, 所有病人均接受全身化疗, 按照随机数字表法将病人分为对照组20例, 采用同步常规对症治疗; 观察组20例, 在对照组病人治疗的基础上联合还原型谷胱甘肽静脉滴注治疗。所有病人在院均行影像学、肝功能等相关检查, 化疗2程后再次检查相关指标, 比较两组治疗前后临床症状改善情况、肝功能差异以及不良反应发生情况。 **结果** 观察组上腹不适好转率(90.0%)、消化功能紊乱好转率(95.00%)、乏力好转率(90.00%)以及纳差好转率(95.00%)均明显高于对照组(55.00%、65.00%、60.00%、60.00%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗前血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TBil)水平均差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过不同方案治疗后, 观察组病人ALT(20.20 ± 10.46)U/L、AST(27.90 ± 20.48)U/L、GGT(84.80 ± 67.48)U/L、TBil水平(15.00 ± 8.06) $\mu\text{mol/L}$ 明显低于治疗前[(26.20 ± 6.70)U/L、(40.05 ± 17.22)U/L、(128.25 ± 66.63)U/L、(15.27 ± 7.04) $\mu\text{mol/L}$], 均差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组病人血清ALT、AST、GGT水平改善总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组病人TBil改善效果差异无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论** 全身化疗同步应用谷胱甘肽对转移性肝癌病人肝脏功能的保护作用显著, 且使用安全, 提升化疗依从性, 使生存获益, 值得在临床推广应用。

关键词: 肝肿瘤; 谷胱甘肽; 肿瘤转移; 抗肿瘤联合化疗方案; 生存获益

Effect of simultaneous chemotherapy of systemic chemotherapy with glutathione on hepatic function in patients with metastatic liver cancer and its safety analysis

HUANG Mengqin, HU Lixia, CHU Xiaofeng

Author Affiliation: Department of Blood Oncology, The Second People's Hospital, Hefei, Anhui 230011, China

Abstract: Objective To investigate the protective effect and safety of systemic chemotherapy and concurrent application of glutathione on liver function in patients with metastatic liver cancer. **Methods** The study participants selected 40 patients with metastatic

ic liver cancer who were admitted to the Second People's Hospital from January 2015 to October 2017. All patients were received systemic chemotherapy. 20 patients with synchronous conventional hepatoprotective therapy were selected as the control group and 20 patients were in the control group. On the basis of treatment, patients treated with combined reduction of glutathione were treated as observation groups. All patients were hospitalized for iconography, liver function and other related examinations, and related indicators were examined again after twocycles of chemotherapy. The improvement of clinical symptoms, differences in liver function, and occurrence of adverse reactions before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The improvement rate of upper abdominal discomfort (90.0% vs. 55.00%), disorders of digestion (95.00% vs. 65.00%), fatigue (90.00% vs. 60.00%) and (95.00% vs. 60.00%) nadir were all significantly higher in the observation group than in the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum ALT, AST, GGT and TBil levels before treatment between the two groups ($P > 0.05$). After treatment with different regimens, the levels of ALT [(20.20 ± 10.46) U/L vs. (26.20 ± 6.70) U/L], AST [(27.90 ± 20.48) U/L vs. (40.05 ± 17.22) U/L], GGT [(84.80 ± 67.48) U/L vs. (128.25 ± 66.63) U/L], and TBil [(15.00 ± 8.06) μmol/L vs. (15.27 ± 7.04) μmol/L] in the observation group were significantly lower than before treatment. Statistically significant ($P < 0.05$). After hepatoprotective therapy with different regimens, the total effective rate of serum ALT, AST, and GGT levels in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The improvement effect of TBil in the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The simultaneous application of systemic chemotherapy to glutathione has a significant protective effect on hepatic function in patients with m, which is worthy of clinical application.

Key words: Liver neoplasms; Glutathione; Neoplasm metastasis; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Survival benefit

转移性肝癌系由机体其它器官或组织肿瘤经血行途径、淋巴途径等进入肝脏而形成的肝脏肿瘤,是一种继发性的肝癌。转移性肝癌与原发性肝癌临床表现类似,病人的主要临床表现取决于病人原发病灶,肝脏本身受损的临床表现不显著,且转移性肝癌一般不会发生肝硬化,早期症状往往较轻^[1-2]。但随着病情的不断进展,肝脏细胞癌变范围变大,病人也可出现上腹部(肝区)疼痛、消化功能紊乱、乏力、纳差等症状,病人疾病进展到晚期则可出现黄疸、腹水甚至恶病质。转移性肝癌的临床治疗较原发性肝癌难度更大,病人原发肿瘤转移到肝脏组织时表明其可能已在机体多处开始发生转移,手术治疗可能存在疗效,但对病人创伤较大,不利于恶性肿瘤病人晚期时的生存质量^[3-4]。全身化疗是一种有效治疗转移性肝癌的方式,但化疗药物本身会加重病人肝脏功能的损伤,因此临床在行全身化疗时可配合保肝药物治疗,从而有效维持病人肝脏功能,提高病人生活质量。近年来不断有研究表明还原型谷胱甘肽在原发性肝癌治疗中具有较好的保肝效果,但对于其在转移性肝癌病人全身化疗中应用的报道较少^[5-6]。本研究通过设立对照实验,探究全身化疗同步应用谷胱甘肽对转移性肝癌病人肝脏功能的保护作用及其安全性,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2017年10月合肥市第二人民医院收治的转移性肝癌病人40例,纳入标准^[7-8]:①病人存在其它器官原发恶性肿瘤,并转移至肝脏;②病人经影像学及肿瘤标志物等检查诊断为转移性肝癌;③病人不满足手术指征或自愿接受化学药物治疗;④无明确化疗禁忌,预期生存期大于3个月;⑤对全身化疗知情,自愿参加并签署化疗知情同意书。排除标准^[9-10]:①不接受化学药物治疗或保肝治疗的病人;②伴有肝门静脉阻塞的病人;③对相关药物有过敏史的病人;④伴有活动性肺结核、艾滋病等传染性疾病的病人;⑤肝肾功能差,不能耐受化疗者。根据随机数字表法将病人随机分为对照组和观察组,各20例;两组病人在性别、年龄、原发肿瘤类型等一般资料上比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),故具可比性,见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方案 所有病人入院后给予对症支持治疗,与病人沟通后进行化学药物治疗,根据原发肿瘤标准方案化疗。所有病人均针对化疗不良反应给予水化、预防呕吐、抑酸、预防过敏反应等常规治疗措施,并给予全身化疗,对照组病人予以对症治疗;观察组病人在对症治疗的基础上联合还原型谷胱甘肽

表1 转移性肝癌40例对照组和观察组一般资料比较

组别	例数	性别/例(%)		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	原发肿瘤类型/例(%)				
		男	女		胃癌	大肠癌	肺癌	乳腺癌	其他
对照组	20	15(75.00)	5(25.00)	66.05 ± 10.27	11(55.00)	6(30.00)	1(5.00)	1(5.00)	1(5.00)
观察组	20	15(75.00)	5(25.00)	60.85 ± 13.59	6(30.00)	9(45.00)	2(10.00)	1(5.00)	2(10.00)
$\chi^2(t)$ 值		—		(1.365)	3.086				
P 值		1.000		0.180	0.636				

(重庆药友制药有限公司,生产批号 16231520)2.4 g,以 5% 葡萄糖溶液或 0.9% 氯化钠溶液配伍每天 1 次静脉滴注。所有病人化疗前及化疗结束后均完善肝功能指标检查,并完成数据的记录和统计分析。

1.3 观察指标 ①两组病人临床症状改善情况:上腹不适、消化功能紊乱、乏力、纳差;②两组病人治疗前后肝功能指标变化:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBil),两组病人治疗后肝功能指标改善效果;③两组病人不良反应发生情况。

1.4 检测方法 血清 ALT、AST、GGT 以及 TBil 指标检测:严格按照操作说明书及规程进行操作检验:病人清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,2 500 r/min 离心 10 min 分离血清,选用日立 7600-020 全自动生化分析仪对病人的肝功能指标检测,ALT 检测使用丙氨酸底物法,AST 检测 T 采用天门冬氨酸底物法,GGT 检测使用 GPNA 底物法,TBil 检测使用钒酸盐氧化法,所用试剂均来自上海复星长征医学科学有限公司。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 进行统计学分析:计数资料采用例(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。检验水准选取双尾 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 均为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床症状改善情况比较 观察组上腹不适好转率、消化功能紊乱好转率、乏力好转率以及纳差好转率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后肝功能指标变化及改善效果比较 两组治疗前血清 ALT、AST、GGT、TBil 水平均差异无统计学意义($P > 0.05$)。全身化疗完成后,观察组 ALT、AST、GGT、TBil 水平明显低于治疗前,均差

异有统计学意义($P < 0.05$);观察组血清 ALT、AST、GGT 水平改善总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组病人 TBil 改善效果差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 两组不良反应比较 对照组与观察组均在研究时间内完成化疗,此期间对于相关化疗副反应进行相应处理,两组病人均得以继续进行后续疗程化疗。观察组病人应用谷胱甘肽耐受良好,不良反应无明显增多,药物使用安全性较高。

3 讨论

转移性肝癌系一种继发性肝癌,因机体其它部位肿瘤转移至肝脏导致发病,癌细胞的浸润及转移主要取决于其本身的恶性生物学特性及机体免疫状态,肝脏是临床上恶性肿瘤转移最常见的器官之一^[11-12]。肝脏接受肝动脉和门静脉的双重血供,转移至肝脏的途径有门静脉、肝动脉、淋巴路和直接浸润 4 种^[13-15];门静脉引流部位广泛,胃肠肿瘤等癌细胞均可经门静脉转移入肝;少部分肿瘤如肺癌、乳腺癌可经肝动脉转移入肝。种植转移和淋巴转移也是转移性肝癌的一种发病途径,但发生率较少,原发肿瘤主要为胆囊癌。实体肿瘤发生机体转移是病人预后较差的特征,当发生转移性肝癌时多表明病人已发生机体转移,且肝脏转移可进一步通过血行传播,加重癌细胞在机体中的侵袭能力和传播范围。随着医疗技术的不断进步,转移性肝癌的总体生存质量有了明显的提升,但病人的死亡率仍居高不下。因此,对于转移性肝癌病人,尤其是有多处转移的转移性肝癌病人,在有效控制肿瘤进展的同时应以提高晚期病人生存质量为原则。化疗是治疗癌症的常用方法^[16],与手术治疗相比,全身化疗对病人机体的损伤性小,但化疗药物主要是在肝脏内经肝药酶作用形成中间代谢产物,再经生物

表 2 转移性肝癌 40 例对照组和观察组临床症状改善情况比较/例(%)

组别	例数	上腹不适		消化功能紊乱		乏力		纳差	
		好转	持续	好转	持续	好转	持续	好转	持续
对照组	20	11(55.00)	9(45.00)	13(65.00)	7(35.00)	12(60.00)	8(40.00)	12(60.00)	8(40.00)
观察组	20	18(90.00)	2(10.00)	19(95.00)	1(5.00)	18(90.00)	2(10.00)	19(95.00)	1(5.00)
χ^2 值		6.144		3.906		4.800		5.161	
P 值		0.013		0.048		0.028		0.023	

表 3 转移性肝癌 40 例对照组和观察组血液生化指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	ALT/(U/L)		AST/(U/L)		GGT/(U/L)		TBil/(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	21.30 \pm 9.68	21.60 \pm 13.35	31.00 \pm 11.58	27.40 \pm 10.45	92.95 \pm 47.90	76.30 \pm 93.91	13.16 \pm 7.77	13.93 \pm 6.17
观察组	20	26.20 \pm 6.70	20.20 \pm 10.46	40.05 \pm 17.22	27.90 \pm 20.48	128.25 \pm 66.63	84.80 \pm 67.48	15.27 \pm 7.04	15.00 \pm 8.06
t 值		1.861	2.161	1.950	2.031	1.924	2.049	0.900	0.115
P 值		0.070	0.037	0.059	0.049	0.062	0.047	0.374	0.909

注:ALT为丙氨酸氨基转移酶,AST为天冬氨酸氨基转移酶,GGT为谷氨酰转氨酶,TBil为总胆红素

转化形成水溶性代谢产物排出体外,而这些药物代谢产生的中间代谢产物对肝脏有直接毒性作用,病人常难以继续化疗,降低了化疗所带来的生存获益。保肝治疗是有效改善病人肝脏功能的手段,在保证病人全身化疗的基础上有效控制病人肝脏指标的变化范围具有重要临床意义^[17-18]。

化疗药物发挥抗癌作用主要是通过产生大量氧自由基、亲电子基等毒性物质攻击肝细胞膜,造成细胞质膜和细胞器的脂质过氧化损伤,最终导致肝细胞坏死,在化疗药物发挥细胞杀伤作用的同时会消耗机体大量超氧化物歧化酶(Super Oxide Dismutase, SOD)。还原型谷胱甘肽是一种人工合成的三肽,其化学名称为N-(N-L-γ-谷氨酰基-L-半胱氨酰基)甘氨酸,主要由谷氨酸、胱氨酸和甘氨酸组成。还原型谷胱甘肽的作用主要有^[19-21]:①对氧化还原系统和巯基酶均有较好的活化作用,能有效活化机体的SOD,补偿化疗药物治疗过程中对SOD的消耗,进而稳定细胞膜和线粒体;②结合机体亲电子基、氧自由基等毒性物质,有效清除氧自由基;③其水解产物甘氨酸是核苷酸和蛋白质合成的原料,不仅提供了肝细胞DNA合成的原料,也为蛋白质的合成提供原料,有利于肝细胞的修复和再生,进而保护肝脏功能。本研究观察组病人给予联合亲电子基、氧自由基等毒性物质治疗,并将其与常规对症治疗的临床效果进行对照,研究结果显示:观察组病人上腹不适、消化功能紊乱、乏力以及纳差等临床症状好转率明显高于对照组,说明还原型谷胱甘肽对肝脏具有较好的保护作用,能有效改善病人临床症状。治疗后观察组病人血清ALT、AST、GGT、TBil水平明显低于治疗前,且观察组病人血清ALT、AST、GGT水平改善总有效率明显高于对照组,进一步映证了还原型谷胱甘肽对肝脏功能的保护作用显著。本研究还对病人治疗期间不良反应进行观察,结果提示与常规对症治疗相同,未出现明显的不良反应,药物使用安全性较高。

综上所述,全身化疗同步应用谷胱甘肽对转移性肝癌病人肝脏功能的保护作用显著,能有效调节病人肝功能指标,且使用安全,提升了化疗依从性,使生存获益,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] 武中林,吴勇超,杨超,等.原发性肝癌经导管肝动脉化疗栓塞术后应用不同保肝方案的效果比较研究[J].中国全科医学,2017,20(23):2862-2867.
- [2] 郭梦安,李镇麟,徐美华.还原型谷胱甘肽对原发性肝癌患者经射频消融术后肝损害作用的研究[J].中国药房,2012,23(38):3601-3603.
- [3] 熊天波,许冰,周小洲,等.彩色多普勒超声血流动力学特征对鉴别诊断原发性和转移性肝癌的价值[J].实用癌症杂志,2016,31(11):1863-1865.
- [4] ZHU AX, ROSMORDUC O, EVANS TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015, 33(6):559-566.
- [5] 夏念信,邱宝安,王敬晗,等.化疗联合槐耳颗粒对原发性肝癌术后复发/转移患者预后影响研究[J].临床军医杂志,2017,45(9):887-890.
- [6] 苏坤华,李杰.异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽对原发性肝癌化疗栓塞术后肝损害的防护作用[J].中国医药,2012,7(9):1117-1118.
- [7] CATANACH MJ, SORIAL RM, ESLICK GD. Thirteen-year outcomes in the Anatomique Benoist Girard II hip prosthesis [J]. ANZ Journal of Surgery, 2015, 85(4):255-259.
- [8] 秦建民,顾新刚,王之,等.原发性肝癌术后复发或转移性肝癌微创治疗的指征与临床处理[J].肝胆外科杂志,2016,24(5):365-369.
- [9] 郭秀丽,姚士伟,张峻,等.异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽治疗化疗药物性肝损伤临床疗效观察[J].实用肝脏病杂志,2014,17(6):575-578.
- [10] LIU X, XIONG L, XU R, et al. [Preliminary observation on hepatic arterial infusion under temporary hepatic circulation occlusion in rabbits [J]. Chinese Journal of Oncology, 2015, 37(2):91-94.
- [11] 刘俊,孙秋实.化疗后肝癌侵袭转移潜能的变化及其机理的实验研究[J].实用癌症杂志,2016,31(7):1050-1052.
- [12] INABA Y, YAMAURA H, SATO Y, et al. Side-Hole Catheter Placement with fixation and embolization in common hepatic artery for hepatic arterial infusion chemotherapy (modified CHA-Coil method) for patients with celiac artery stenosis or occlusion [J]. Cardiovascular and Interventional Radiology, 2015, 38(6):1621-1626.
- [13] 方林,魏宁,徐浩,等.还原型谷胱甘肽在原发性肝癌介入治疗后保肝作用中的临床应用[J].介入放射学杂志,2017,26(2):169-172.
- [14] SHI L, ZHAO J, LU Q, et al. Initial hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastasis [J]. International Journal of Clinical & Experimental Medicine, 2015, 8(1):1000-1008.
- [15] 杨新顺,毛茶珠,檀增亮,等.雷替曲塞联合铂类药物经TACE对于肝转移癌治疗及安全性观察[J].中国医疗设备,2017(S1):272-272.
- [16] 王芹,章新琼,王秋萍.癌症化疗病人疾病感知状况及其与自我效能及生活质量的关系[J].安徽医药,2017,21(8):1538-1541.
- [17] 王永波,何建新,董立朋,等.射频消融术治疗原发性肝癌的临床疗效及对患者血清超氧化物歧化酶、谷胱甘肽及丙二醛水平的影响[J].中国临床医生杂志,2017,45(12):58-61.
- [18] INABA Y, YAMAURA H, SATO Y, et al. Side-Hole catheter placement with fixation and embolization in common hepatic artery for hepatic arterial infusion chemotherapy (modified CHA-coil method) for patients with celiac artery stenosis or occlusion [J]. Cardiovascular and Interventional Radiology, 2015, 38(6):1621-1626.
- [19] 杨学芳,李琳婵,王文辉.舒肝宁联合还原型谷胱甘肽治疗肝癌TACE术后肝损害的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2016,25(9):971-973.
- [20] 张剑.还原型谷胱甘肽对恶性肿瘤化疗后肝损伤的疗效观察[J].浙江中医药大学学报,2014,38(5):601-602.
- [21] 王莉,陆笼辉,钟春生.异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽防治肝癌TACE术后肝损害疗效观察[J].肝脏,2016,21(1):63-65.

(收稿日期:2018-06-07,修回日期:2018-07-18)