

·临床研究 Clinical research·

动脉灌注 p53 基因治疗晚期肝癌的初步临床应用

陈世, 陈 骏, 徐卫东, 尹国文, 席 玮

【摘要】目的 初步观察动脉灌注 p53 基因治疗晚期肝癌的疗效。方法 晚期肝癌 30 例, 治疗组 14 例, 对照组 16 例。根据造影表现决定灌注药物的靶动脉, 治疗组在靶动脉注入 p53 基因, 每次用 10^{12} VP, 加羟基喜树碱 20 mg, 每周 1 次, 连用 3 周为 1 疗程, 14 例患者分别接受 1~4 疗程的治疗。对照组给予羟基喜树碱 20 mg 肝动脉灌注。结果 治疗组生存期最小 14 d, 最长 405 d, 平均 238.1 d。对照组生存期最小 18 d, 最长 167 d, 平均 80.7 d。两者相比较 $P < 0.05$, 有显著差异。结论 p53 基因治疗晚期肝癌有效。

【关键词】p53 基因; 肝癌; 介入

中图分类号 R735.7 文献标识码 B 文章编号: 1008-794X(2007)02-0127-03

A preliminary clinical study on p53 gene in the therapy of advanced hepatocellular carcinoma

CHEN Shi-xi, CHEN Jun, XU Wei-dong, YIN Guo-wen, Xi Wei. Department of Interventional Radiology, Cancer Hospital of Jiangsu Province, Nanjing 210009, China

【Abstract】Objective To preliminarily investigate curative effect of hepatic arterial perfusion of p53 gene in the therapy of advanced hepatocellular carcinoma. Methods Tirty cases of advanced hepatocellular carcinoma were divided into experimental group and control group. p53 gene was perfused into target artery confirmed by angiography. In experimental group, 10^{12} VP of p53 gene and 20 mg OPT were employed every week as a course for 21 days and 1 to 4 courses time the cases of the study. In control group, only 20 mg OPT was used. Results The survival period was 14 to 405 days in experimental group and 18 to 167 days in control group. There was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Conclusion p53 gene is efficacious in the therapy of advanced hepatocellular carcinoma. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 127-129)

【Key words】p53 gene; Hepatocellular carcinoma; Interventional

p53 基因是主要的抑癌基因之一。大量的体外实验研究已经肯定了 p53 基因治疗非小细胞肺癌、肝癌等恶性肿瘤的有效性^[1,2], 本研究就 14 例 p53 基因介入治疗晚期肝癌的初步临床应用价值作一报道。

1 材料和方法

1.1 一般资料

晚期原发性肝癌 30 例, 随机分组, 治疗组 14 例, 男 11 例, 女 3 例, 年龄 35~76 岁, 平均 52 岁, 9 例为巨块型, 直径在 10~16 cm, 都伴有门静脉癌栓, 部分有肝动脉-门静脉瘘, 5 例为弥漫型, 6 例有腹水, Child B 级 9 例, Child C 级 5 例, 11 例患者丙氨

酸转氨酶(ALT)超过正常值 4 倍以上, 所有 14 例都有 AFP 升高(大于 400 ng/ml)。对照组为 16 例, 男 13 例, 女 3 例, 年龄 28~68 岁, 平均 51 岁, 11 例为巨块型, 直径在 10~16.5 cm, 也都伴有门静脉癌栓, 部分有肝动脉-门静脉瘘, 5 例为弥漫型, 10 例有腹水, Child B 级 10 例, Child C 级 6 例, 所有患者 ALT 超过正常值 4 倍以上。原发性肝癌的诊断参照中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》^[3]。两组患者卡氏评分见表 1。

1.2 治疗方法

所有病例均先常规行肝总动脉和肠系膜上动脉造影, 观察病灶的大小、多少、分布、血供等情况, 根据造影表现决定灌注药物的靶动脉, 在右侧腹股沟上方皮下埋植药盒, 留置管头端位于靶动脉, 该药盒系统用做后续治疗。p53 基因采用深圳赛百纳

公司重组人 p53 腺病毒注射液。治疗组每次用药剂量 10^{12} VP, 加羟基喜树碱 20 mg, 每周 1 次, 连用 3 周为 1 疗程, 疗程间歇视患者情况决定, 不少于 1 个月 2 例接受 1 疗程治疗, 其余 12 例患者分别接受 2~4 疗程治疗。对照组患者经肝动脉灌注羟基喜树碱 20 mg, 每周 1 次, 连用 3 周为 1 疗程 5 例接受 1 疗程治疗, 其余 11 例患者分别接受 2~3 疗程治疗。

观察治疗前后患者的一般情况, 卡氏评分情况, 病灶的变化和生存期。采用电话随访患者, 直至患者死亡。

1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 软件, 生存期的比较和两组之间卡氏评分的比较用非参数检验中两个独立样本检验 $P < 0.05$ 为有统计学意义。同一组治疗前后卡氏评分的比较用配对 t 检验 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

治疗组中, 1 例 AFP 降至正常, 5 例降至治疗前

的 50% 以下, 6 例腹水患者 4 例腹水明显好转, ALT 超过正常 4 倍以上的 9 例患者, 未见明显好转。对照组相应指标未见好转。

p53 基因治疗的不良反应有: 14 例都有不同程度的发热, 大多为中高度热, 最高的超过 39.5°C , 给予吲哚美辛栓剂后都能得到控制。无一例发生过过敏反应。未观察到恶心、呕吐、腹泻和骨髓抑制等表现。

表 1 为两组患者治疗前和治疗 2 周后卡氏评分的变化, 表 2 为两组患者的生存期。影像学表现为治疗后肝癌病灶明显缩小(图 1)。

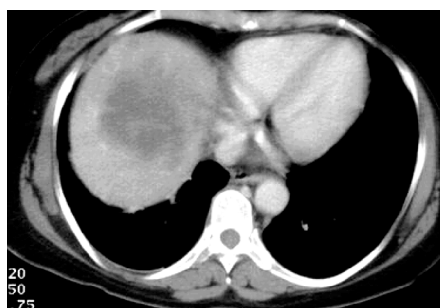
表 1 两组患者治疗前后卡氏评分

组别 (n)	治疗前	治疗后	P 值
治疗组 (14)	54.3 ± 12.2	67.9 ± 23.3	< 0.05
对照组 (16)	60.0 ± 12.6	50.6 ± 22.4	> 0.05

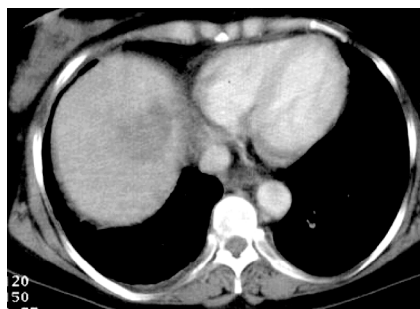
治疗后两组 $P < 0.05$

表 2 两组患者生存期比较

组别 (n)	平均生存期 (d)	生存期范围 (d)
治疗组 (16)	238.1 ± 119.9	14 ~ 405
对照组 (14)	80.7 ± 35.9	18 ~ 167



治疗前



治疗后 1 个月复查, 可见病灶明显缩小

图 1 原发性肝癌 p53 基因治疗后病灶明显缩小

3 讨论

对于失去手术机会的中晚期肝癌, 介入治疗是首选方法, 其中主要是肝动脉灌注化疗/栓塞治疗, 疗效确切肯定。然而肝动脉灌注化疗/栓塞治疗肝癌有着禁忌证或相对禁忌证, 如严重的肝肾功能不全、严重黄疸、重度腹水、门静脉主干完全阻塞、动静脉瘘、肿瘤体积超过全肝体积的 70% 以及全身情况极度不良的患者。对于这样的患者, 只能保守做相应的对症支持处理, 其中极少数患者经保守处理情况改善, 重新获得肝动脉灌注化疗/栓塞治疗的机会, 绝大多数则病情发展, 生存期极短, 平均生存期仅 1~4 个月。

p53 基因是一种重要的肿瘤抑制基因, 定位于

人类染色体 17 p13.1, 全长 16~20 kb, 有 11 个外显子和 10 个内含子, 编码 393 个氨基酸。正常 p53 基因又叫野生型 p53 基因 (wt p53), 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 蛋白 (野生型), 存在于核内, 是一种核结合蛋白, 分子量 53 ku。正常 P53 蛋白在 DNA 损伤或缺氧时活化, 使依赖 p53 的周期素依赖激酶 (CDK) 抑制者 p21 和 DNA 修复基因 (GADD45) 上调性转录, 细胞在 G1 期出现生长停滞, 进行 DNA 修复。如修复成功, 细胞进入 S 期; 如修复失败, 则通过 bax 基因使细胞进入凋亡, 以保证基因组的遗传稳定。在 p53 基因缺失或发生突变的细胞, DNA 损伤后不能通过 p53 介导的途径进入 G1 停滞和 DNA 修复, 遗传信息受

损的细胞可以进入增殖,最终可发生恶性肿瘤^[4]。

郝强等^[5]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。郝强等^[6]进一步实验研究证实,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。基于这些研究成果,本研究采用重组腺病毒做载体,行 p53 基因动脉靶向治疗。从初步临床应用效果看,疗效尚满意,患者的生存期明显延长,亦未出现严重并发症。从卡氏评分变化可以看出患者生活质量得到改善和提高。

Scorsone 等^[7]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,国内赖祥进^[2]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。本研究中所选原发性肝癌病例无一例肝功能为 Child-Pugh A 级、病灶大或者是弥漫型、伴有门静脉癌栓以及动静脉瘘等。从现有的治疗方法看,这些病例都已经失去外科手术机会,也不能承受动脉栓塞治疗,即使是单纯常规剂量的动脉灌注化疗也有极大的风险。我们选择这样的病例行 p53 基因治疗,旨在对 p53 基因经动脉途径治疗的临床应用作一初步尝试,探讨其临床应用价值,为晚期肝癌的治疗探索新的思路。从治疗结果来看,疗效值得肯定。另有 3 例巨块型肝癌伴腹水和门静脉癌栓经治疗后生存期超过 12 个月,腹水明显吸收。

总之,对于晚期原发性肝癌全身状况很差的患

者, p53 基因治疗不失为一种积极有效的方法。相信随着研究的深入,将 p53 基因治疗与动脉灌注化疗栓塞等其他治疗方法相结合,从而增加肿瘤细胞化疗药物的敏感性以及减少耐药,可以提高恶性肿瘤治疗的疗效。

[参 考 文 献]

- [1] Fujiwara T, Grimm EA, Mukhopadhyay T, et al. A retroviral wild-type p53 expression vector penetrates human lung cancer spheroids and inhibits growth by inducing apoptosis[J]. Cancer Res, 1993, 53: 4129 - 4133.
- [2] 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: 165 - 167.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9: 324.
- [4] Harris CC. Structure and function of p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies (Review [J]). J Natl Cancer Inst, 1996, 88: 1442 - 1455.
- [5] 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: 662 - 665.
- [6] 郝强, 田建明, 曹雪涛, 等. 经肝动脉插管注射重组腺病毒治疗大鼠转移性肝癌的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34: 666 - 669.
- [7] Scorsone KA, Zhou YZ, Butel JS, et al. p53 mutations cluster at codon 249 in hepatitis B virus-positive hepatocellular carcinomas from China[J]. Cancer Res, 1992, 52: 1635 - 1638.

(收稿日期 2006-10-13)

·临床研究 Clinical research·

激素引起股骨头缺血坏死中微循环障碍的实验和临床研究

沈晓文

【摘要】 目的 用动物实验和临床试验方法找出激素引起股骨头坏死与微循环障碍的相关因素,探讨其发病机制,为预防和治疗提供理论依据。方法 用糖皮质激素诱导出股骨头缺血坏死家兔模型,对比检测实验组和对照组的微循环状况,以及与微循环有关的毛细血管内血液流速、血液黏滞度、血液成分改变和组织病理学改变,探讨发病的主要相关因素。并按照实验结果采取相应的临床治疗,观察治疗效果是否支持实验结论。结果 实验组毛细血管内血细胞集聚,血液流速明显缓慢,血脂和血浆蛋白含量增高,股骨头内毛细血管数量减少。通过抗凝和改善微循环治疗激素引起股骨头缺血坏死病例有效率达到 93.7%。结论 激素引起股骨头缺血坏死是微循环障碍性疾病。

【关键词】 激素;股骨头缺血坏死;微循环

中图分类号 R681.8 文献标识码 A 文章编号:1008-794X(2007)02-0129-03

Experimental and clinical studies on microcirculation disturbance in the hormonal avascular necrosis of femoral head SHEN Xiao-wen. Department of Radiology, No.2 People's Hospital, Wuxi 214002, China