

· 肿瘤介入 ·

沙培林碘化油乳剂免疫栓塞治疗原发性肝癌的安全性和不良反应

李伟 张大海 叶强 顾伟中 汝复明 董乾纲 奚顺法

【摘要】 目的 评价链球菌抗癌剂沙培林用于原发性肝癌介入治疗的安全性和不良反应。方法 沙培林碘化油乳剂经肝动脉灌注治疗肝癌 16 例,治疗后观察症状体征变化,监测生命体征。结果 自限性的发热和低血压是主要的不良反应。其它不良反应与 TACE 相似。结论 沙培林碘化油乳剂免疫栓塞治疗是一种安全可行的治疗方法。

【关键词】 沙培林;放射学,介入性;免疫疗法

The safety and side effects of transarterial immunoembolization with Sapylin-lipiodol emulsion in treating patients with primary liver cancer LI Wei, ZHANG Dahai, YE Qiang, et al. Department of Radiology, The Affiliated Railway Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and side effects of transarterial immunoembolization (TIE) with an emulsion of streptococcal agent Sapylin and lipiodol (SLE) in treating patients with primary liver cancer (PLC). Methods 16 patients with PLC were treated with TIE, of which the symptoms, physical signs and vital signs were observed. Results Self-limited fever and hypotension were the most common side effects, accompanied by other side effects resembling those after transarterial chemoembolization. Conclusion TIE with SLE is a safe and feasible therapeutic modality.

【Key words】 Sapylin; Radiography, interventional; Immunotherapy

生物治疗已被公认为肿瘤的第 4 种治疗方法,生物反应调节剂(BRM)在肿瘤治疗中的地位正越来越受到重视。因肿瘤病人免疫状态低下,化疗药物更会加重这种状态,因此许多研究者尝试将 BRM 用于肿瘤的治疗。沙培林为国内研制的链球菌制剂类免疫调节剂。本文通过对沙培林碘化油乳剂经肝动脉治疗原发性肝癌 16 例的临床观察,对其安全性、不良作用作一探讨。

材料和方法

一、治疗对象

原发性肝癌病人 16 例,年龄 39~75 岁,平均(55±11)岁,全部为男性。临床分期:I 期 4 例,II 期 10 例,III 期 2 例;按肝功能 Child 分级:A 级 10 例,B 级 6 例;按病理类型分为结节型 7 例,巨块型 5 例,弥漫型 4 例。

二、乳剂及其配制

(一)沙培林(Sapylin) 由上海医药工业研究院研制、山东济宁鲁抗医药集团鲁亚公司生产的国家级一类新药。标志其生物学活性的临床单位是 KE,1KE 含干燥菌体 0.1mg。我们使用的规格是每瓶 5KE,每例病人每次治疗的用量是 10KE。

(二)碘化油 上海淮海制药厂生产的 40% 碘化油。碘化油的用量(ml)按照肿瘤的直径(cm)1 至 1.5 倍范围确定。

(三)乳剂的配制 将沙培林 10KE 直接加入适量的碘化油内,用注射器来回抽吸以充分乳化。

三、治疗前准备

除进行常规 TACE 前的准备外,于治疗前 1 天进行青霉素皮试(沙培林禁用于青霉素过敏者)。

四、介入治疗方法

在造影明确肿瘤的供血动脉后,将导管超选至肿瘤的供血动脉内,在透视下经导管缓慢推注配制好的沙培林碘化油乳剂,直至肿瘤内碘油充填满意。

五、术后处理

发热至 39℃ 以上时采取降温措施,并给予药物降温。

术后血压测定每小时 1 次,收缩压降至 90 mmHg 以下者连续监测(每半小时 1 次),必要时进行升压处理。

术后常规使用林可霉素等,注意避免使用青霉素类抗生素。

六、不良反应

评价治疗前后病人的症状和体征,记录病人生命体征的变化,并于治疗前当日测定血压。治疗后测血压每小时 1 次直至平稳,体温测量采用口温,每 4h 记录 1 次,每日体温记录中只要有 1 次大于或等于 37.5℃,即作为发热;只要有 1 次大于或等于 38.5℃,即作为高热。治疗后至发热停止期间所出现的最高体温记录作为体温峰值。将治疗前后病人的症状体征变化(包括生命体征)与治疗前比较。

七、统计学处理

将血压降幅与术前血压、低血压时间与血压降幅、发热时间与碘化油用量等分别作相关分析。

结 果

一、治疗后免疫指标变化

沙培林碘化油乳剂行免疫栓塞(TIE)治疗前后免疫指标统计见表 1。

表 1 TIE 治疗前后免疫指标统计表

	治疗前	术后 1 周	术后 2 周	P 值	
				治疗前与术后 1 周	治疗前与术后 2 周
CD3 ⁺	45.8	54.3	56.5	<0.01	<0.01
CD4 ⁺	26.5	31.9	36.8	<0.01	<0.01
CD8 ⁺	27.5	26.1	25.8	>0.05	>0.05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.03	1.23	1.46	<0.01	<0.01
NK	12.6	14.7	16.4	=0.01	<0.01

二、症状体征变化

治疗后 8 例出现明显的肝区疼痛或疼痛较治疗前加重,为阵发性或持续性钝痛,可向右肩背部放射。对于不能忍受者给予对症处理。疼痛一般逐渐减轻,在治疗后 1~5d 部分或完全缓解。6 例出现较明显的食欲减退,并随其它栓塞反应的减轻而减轻。另有 3 例出现恶心、呕吐,2 例出现轻度黄疸,约 1 周后逐渐消退。

三、血压的变化

治疗前本组病人的平均收缩压为(114±16) mmHg,平均舒张压为(73±8)。治疗后平均收缩压(101±14),平均舒张压(64±9)。

四、体温的变化

治疗后 16 例均出现发热反应。发热开始于治疗后 3~17h,并很快达到体温峰值,7 例于发热前有寒战。以后每日午后至上半夜出现一次体温峰值,但峰值逐渐降低,直至体温完全恢复正常。热型为弛张热,每日体温波动在 1℃ 以上。对消炎痛退热敏感。体温峰值平均(39.2±0.5)℃,发热天数平均(10±9)d,高热天数平均(3±3)d。发热与碘化油用量呈正相关。

五、肝功能损害

治疗后部分病例出现较明显的肝功能损害,表现为 ALT(6/16,37.5%)和总胆红素(8/16,50%)的升高,白蛋白和白球蛋白比例的降低(6/16,37.5%)。这种表现在术后次日最显著,1 周时即有所恢复,2 周时恢复到治疗前的水平。碘油注入量较大(>15ml)者和肿瘤为弥漫型、碘油在肝组织内呈弥散分布者肝功能损害较明显,且持续时间较长。

讨 论

链球菌制剂的抗肿瘤作用已被广泛证实并应用于多种恶性肿瘤的临床治疗^[1]。沙培林(Sapylin)是β溶血性链球菌高效低毒菌株 SIPI722 经青霉素处理制成的冻干粉针剂。其杀伤肿瘤细胞、调节宿主免疫状态的作用已由实验证实,并应用于临床^[2,3]。

沙培林能够增强机体的免疫机能,激活宿主介导的免疫反应。将沙培林和碘化油混合使用,可以达到中断肿瘤血供,增加沙培林在肿瘤组织内的停留和作用时间,促进抗肿瘤效应。我们的治疗结果显示,沙培林碘化油乳剂经肝动脉免疫栓塞治疗能够显著改善病人的细胞免疫状态。治疗后病人的外周血 CD3⁺细胞、CD4⁺细胞、NK 细胞的比例都明显上升,CD4⁺/CD8⁺比值上升。这些免疫指标的改善不因肿瘤类型而差别。但同时 TIE 治疗也有一定的不良反应。

链球菌抗癌剂经肝动脉灌注引起低血压已有不少报道,发生率在 50% 以上,发生机理尚未明确^[4,5]。我们的研究显示,低血压是本治疗方法较常见的不良反应之一。对于接受沙培林治疗的病人,术后扩充血容量及血压监测是十分必要的,以防因低血压及术前后禁食、心理紧张等因素协同作用,引起严重后果。

发热是肝癌栓塞治疗后的栓塞后综合征的主要表现之一,这种发热反应一般与感染无关,预防性的抗生素治疗不能阻止发热的发生^[6]。发热也是链

球菌制剂的主要不良反应之一,据报道发生率达 100%。通常在注射后 1~6h 发生,持续 1~3d,自然消失^[4,5]。本组治疗后所有病例均出现发热。统计显示发热持续天数、高热的天数与碘油的注入量呈正相关,而体温峰值和碘油用量无关,并且治疗至开始发热的时间似短于 TACE 治疗。因此可以推测,TIE 治疗后早期(治疗后 1~3d)的发热主要由沙培林引起,而中晚期发热则和碘油引起的栓塞反应有关,发热持续时间主要是由碘油的注入量决定的。链球菌制剂引起发热的机理尚未明确。我们推测,细菌及其产物作为炎症介质及抗原,可以成为引起发热的外源性致热源。

本组病例治疗后出现的其它不良反应如腹痛、恶心呕吐、食欲减退、肝功能损害等均为栓塞后综合征表现。因各家文献报道栓塞后综合征的发生率并不一致,故难以判断和 TACE 间的差别。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^[7,8]。

综上所述,将沙培林用于肝癌介入治疗的主要不良反应是短期发热和表现为一过性和自限性的低血压。其它不良反应与常规 TACE 治疗相似,主要是由碘油栓塞引起的栓塞后综合征。我们认为,沙培林碘化油乳剂免疫栓塞治疗是一种安全可行的治

疗方法。

参 考 文 献

1. 杨秀伟,王多佳. OK-432 的药理学研究及在癌症治疗上的应用. 国外医学肿瘤学分册, 1994, 21: 278-282.
2. 长安, 陈雪华, 徐景浩, 等. 沙培林抗肿瘤的实验研究. 中国实验免疫学杂志, 1995, 7: 3-7.
3. 纪玉宝, 赵蒂勋, 徐景浩, 等. 肿瘤免疫赋活剂沙培林的研究. 上海免疫学杂志, 1996, 16: 90-93.
4. Kanai T, Moden M, Sakon M, et al. New development of transarterial immuno-embolization(TIE) for therapy of hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastases. Cancer Chemother Pharmacol, 1994, 33(suppl): S48-S54.
5. 岸健太郎, 金井俊雄, 左近贤人, 他. 肝細胞癌非切除症例に対する動注免疫塞栓療法(TIE)の検討. 癌と化学療法, 1995, 22: 1590-1593.
6. Castells A, Bruix J, Aynso C, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma: antibiotic prophylaxis and clinical meaning in postembolization fever. J Hepatol, 1995, 22: 410-415.
7. Berg DH, Carrasco CH, Hohn DC, et al. Hepatic chemoembolization or embolization for primary or metastatic liver tumor: post-treatment management and complications. J Surg Oncol, 1995, 60: 116-121.
8. Yamada R, Sate M, Kubawata M. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology, 1983, 148: 397-401.

(收稿日期 2000-05-21)

作者：[李伟](#)，[张大海](#)，[叶强](#)，[顾伟中](#)，[汝复明](#)，[童乾纲](#)，[奚顺法](#)

作者单位：[同济大学附属铁路医院放射科](#)

刊名：[介入放射学杂志](#) ISTIC PKU

英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年，卷(期)：2001，10(2)

被引用次数：4次

参考文献(8条)

1.[杨秀伟](#).[王多佳](#) [OK-432的药理学研究及在癌症治疗上的应用](#) 1994(05)

2.[长安](#).[陈雪华](#).[徐景浩](#) [沙培林抗肿瘤的实验研究](#) 1995(05)

3.[纪玉宝](#).[赵蒂勋](#).[徐景浩](#) [肿瘤免疫赋活剂沙培林的研究](#) 1996

4.[Kanai T](#).[Moden M](#).[Sakon M](#) [New development of transarterial immuno-embolization\(TIE\) for therapy of hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastases](#) 1994(Suppl)

5.[岸健太郎](#).[金井俊雄](#).[左近贤人](#) [他. 肝细胞癌非切除症例に対する动注免疫塞栓疗法\(TIE\)の检讨](#) 1995(22)

6.[Castells A](#).[Bruix J](#).[Aynso C](#) [Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma:antibiotic prophylaxis and clinical meaning in postembolization fever](#) 1995

7.[Berg DH](#).[Carrasco CH](#).[Hohn DC](#) [Hepatic chemoembolization or embolization for primary or metastatic liver tumor: post-treatment management and complications](#) 1995

8.[Yamada R](#).[Sate M](#).[Kubawata M](#) [Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma](#) 1983

引证文献(3条)

1.[章赛春](#).[诸纪华](#).[沈文英](#) [沙培林注射治疗小儿特殊部位血管瘤的护理](#)[期刊论文]-[中华护理杂志](#) 2006(2)

2.[李建明](#) [沙培林碘化油乳剂免疫栓塞治疗中晚期原发性肝癌的临床研究](#)[期刊论文]-[内蒙古医学院学报](#) 2004(1)

3.[樊树峰](#).[顾伟中](#).[汝复明](#).[张仲平](#) [温热化疗栓塞治疗肝癌患者T细胞亚群动态变化](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2004(4)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200102010.aspx

授权使用：[qkxb11\(qkxb11\)](#)，授权号：[3db2243d-e8b9-481e-a3ff-9e3601571ffc](#)

下载时间：2010年11月22日