

结直肠癌患者化疗后肝功能异常的分析

陈喆, 贾贝, 乔涌起, 戴媛媛, 李国辉*

(中国医学科学院肿瘤医院药剂科, 北京 100021)

【摘要】目的: 分析结直肠癌患者化疗后肝功能异常的特点和易感因素。**方法:** 回顾性分析 2013 年 6 月—2014 年 5 月中国医学科学院肿瘤医院内科住院治疗的结直肠癌患者化疗后肝功能异常的特点, 对化疗后肝功能异常与临床参数进行相关因素分析。**结果:** 580 例患者共接受了 3 033 周期的化疗, 平均 5.23 周期/例, 有 170 例在化疗过程中出现不同程度的肝功能异常, 占 29.3%。有 140 例为 1 度肝损伤, 23 例为 2 度损伤, 6 例为 3 度损伤, 1 例为 4 度损伤。相关因素分析显示肝功能异常与化疗总周期数、治疗类型及化疗药物相关 ($P<0.05$)。**结论:** 化疗所致肝功能异常的易感因素为化疗总周期数、治疗类型及化疗药物。化疗后肝功能异常的程度多为 1 度, 化疗所致的肝损伤以肝细胞型为主。

【关键词】 结直肠癌; 化疗; 肝功能异常

【中图分类号】 R735.3; R575

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0053-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.014

Analysis of liver dysfunction in patients with chemotherapeutic treatment for colorectal cancer

CHEN Zhe, JIA Bei, QIAO Yong-qi, DAI Yuan-yuan, LI Guo-hui*

(Department of Pharmacy, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the characteristics and risk factors of liver dysfunction after chemotherapy in patients with colorectal cancer. **Methods:** Characteristics of liver dysfunction in patients with colorectal cancer after chemotherapy who admitted to Cancer Institute & Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences between June 2013 and May 2014 were retrospectively analyzed. Chi-square test was employed for univariate analysis on correlation between chemotherapy-induced liver dysfunction and clinical pathological parameters. **Results:** 580 patients received a total of 3 033 cycles of chemotherapy (5.23cycles/patient). There were 170 cases with chemotherapy induced different degree of liver dysfunction, the incidence rate was 29.3%. There were 140 cases in Grade 1 liver dysfunction, 23 cases in Grade 2, 6 cases in Grade 3 and 1 case in Grade 4. **Conclusion:** Predisposing factors for chemotherapy-induced liver dysfunction included the cycles of chemotherapy, the type of chemotherapy, and the chemotherapy regimens. Most common type of chemotherapy-induced liver dysfunction was hepatocellular necrosis and most of the disorder was of Grade1 abnormality.

【Keywords】 colorectal cancer; chemotherapy; liver dysfunction

结直肠癌是常见恶性肿瘤之一, 据 2010 年我国肿瘤登记中心资料统计表明, 结直肠癌发病率位居恶性肿瘤中第 3 位^[1]。手术切除是治疗结直肠癌的主要方法, 但术后仍有部分患者出现肿瘤复发或转移。化疗是控制肿瘤进展的重要手段, 术后辅助化疗可消除微小病灶, 降低肿瘤复发和转移风险, 提高生存率; 新辅助化疗是在施行手术或放疗之前进行的全身性化疗, 可使原发肿瘤或转移病灶缩小, 降低肿瘤分期, 使不能切除的肿瘤变成可以切除,

提高治愈性手术切除率, 降低肿瘤复发率。临床常用的化疗方案有 FOLFOX (5-FU+ 奥沙利铂+ 亚叶酸钙)、FOLFIRI (伊立替康+ 奥沙利铂+ 亚叶酸钙)、XELOX (卡培他滨+ 奥沙利铂) 等, 应用于结直肠癌的靶向药物有西妥昔单抗、贝伐珠单抗、尼妥珠单抗等。

患者在从化疗获益的同时, 化疗导致的肝损害也给治疗带来了不利影响。其不仅可以导致治疗延迟而影响化疗疗效, 且恢复后继续治疗可能错失

[收稿日期] 2014-08-04

[作者简介] 陈喆, 女, 主管药师, 研究方向: 医院药学, Tel: (010) 87788581, E-mail: gigichen79@126.com

[通讯作者] * 李国辉, 女, 主任药师, 教授, 研究方向: 医院药学管理, Tel: (010) 87788573, E-mail: lgh0603@126.com

最佳治疗时机,同时还影响其他肿瘤治疗手段(如手术治疗、放射治疗)的实施;新辅助化疗引起的肝损伤还有可能增加患者围手术期并发症的发病率和死亡率。因此,有必要关注患者化疗后的肝功能状况,寻找肝功能异常的易感因素。

笔者回顾性分析2013年6月—2014年5月在中国医学科学院肿瘤医院内科住院化疗,且治疗前肝功能检查正常的580例结直肠癌患者的病历资料,研究结直肠癌患者化疗后肝功能异常的特点,并对相关因素进行分析,以期为临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2013年6月—2014年5月在中国医学科学院肿瘤医院内科住院化疗,且治疗前肝功能检查正常的结直肠癌病例共580例,其中化疗后出现肝功能异常的有170例,未出现肝功能异常的410例;男性340例,女性240例;年龄范围25~84岁,老年患者(≥ 65 岁)105例。

1.2 采用标准

肿瘤分期采用AJCC第七版标准;肝功能不良反应分级采用NCI-CTC v4.0诊断标准,见表1。肝损害分型按1990年国际医学科学委员会(CIOMS)制定的标准。肝细胞损伤型:丙氨酸转氨酶(ALT) $>2\text{ULN}$ 或ALT/碱性磷酸酶(ALP) ≥ 5 ;胆汁淤积型:ALP $>2\text{ULN}$,或ALT/ALP ≤ 2 ;混合型:ALT和ALP均 $>2\text{ULN}$,且 $2<\text{ALT/ALP}<5$ 。CIOMS将肝损害定义为:血清ALT或结合胆红素水平升高至正常值上限的2倍以上,或天门冬氨酸转氨酶(AST)、ALP和总胆红素(TBIL)水平同时升高,且其中1项指标高于正常值上限的2倍以上。而上述指标增高在正常值上限2倍以内的,称为肝功能异常。

1.3 研究内容

将入选病例的临床因素分为患者因素、肝脏状

况、肿瘤因素、治疗因素4大类进行相关因素分析。

采用直接算法分析化学药物治疗所致肝功能异常的特征。

1.4 统计方法

采用SPSS19.0软件进行统计分析,计数资料组间差异采用 χ^2 检验,计量资料组间差异采用2个独立样本的 t 检验。

2 研究结果

2.1 易感因素分析

580例病例中,有170例在化疗过程中出现不同程度的肝功能异常,占有病例的29.3%。经统计分析,显示影响患者化疗后肝功能的易感因素有:化疗总周期、治疗类型和化疗药物。各因素与肝功能异常的相关性分析见表2~5。

2.1.1 患者因素 患者因素与肝功能异常的关系见表2,结果表明年龄、性别、生活习惯、是否有基础疾病

表2 患者因素与结直肠癌患者化疗后肝功能异常例数的关系, $n/\%$

患者因素	肝功能异常	肝功能正常	P 值
年龄			0.258
≥ 65 岁	26(4.5)	79(13.6)	
< 65 岁	144(24.8)	331(57.1)	
性别			0.421
男	104(17.9)	236(40.7)	
女	66(11.4)	174(30.0)	
体重指数			0.280
BMI < 27	149(25.7)	345(59.5)	
BMI ≥ 27	21(3.6)	65(11.2)	
吸烟史			0.311
是	63(10.9)	134(23.1)	
否	107(18.4)	276(47.6)	
饮酒史			0.088
是	66(11.4)	129(22.2)	
否	104(17.9)	281(48.4)	
基础疾病			
高血压			0.515
是	32(5.5)	87(15.0)	
否	138(23.8)	323(55.7)	
糖尿病			0.310
是	11(1.9)	37(6.4)	
否	159(27.4)	373(64.3)	
长期使用降压或降糖药(5例用药史不详)			0.930
是	37(6.4)	131(22.6)	
否	91(15.7)	316(54.5)	

表1 NCI-CTC v4.0诊断标准中肝功能不良反应分级

肝功能异常特点	肝功能异常分级			
	1	2	3	4
ALT升高	$>\text{ULN}$ -3ULN	3-5ULN	5-20ULN	$>20\text{ULN}$
AST升高	$>\text{ULN}$ -3ULN	3-5ULN	5-20ULN	$>20\text{ULN}$
ALP升高	$>\text{ULN}$ -2.5ULN	2.5-5ULN	5-20ULN	$>20\text{ULN}$
TBIL升高	$>\text{ULN}$ -1.5ULN	1.5-3ULN	3-10ULN	$>10\text{ULN}$

注:ULN为正常值上限。

表 3 肝脏状况与结直肠癌患者化疗后肝功能异常的关系, $n/\%$

肝脏状况	肝功能异常	肝功能正常	P 值
肝转移	是	57 (9.8)	0.306
	否	108 (18.6)	
肝脏疾病	有	73 (12.6)	0.829
	无	92 (15.7)	
肝炎病史	有	6 (1.0)	0.729
	无	164 (28.3)	

表 4 肿瘤分期因素与结直肠癌患者化疗后肝功能异常的关系, $n/\%$

肿瘤因素	肝功能异常	肝功能正常	P 值
II 期	18 (3.1)	45 (7.8)	0.094
III 期	67 (11.6)	124 (21.4)	
IV 期	85 (14.7)	241 (41.6)	

表 5 治疗因素与结直肠癌患者化疗后肝功能异常的关系, $n/\%$

治疗因素	肝功能异常	肝功能正常	P 值
平均周期 (SD)	5.9 (3.0)	4.9 (2.9)	< 0.001
治疗类型			0.036
新辅助	7 (1.2)	32 (5.5)	0.002
术后辅助	76 (13.1)	148 (25.5)	
一线	31 (5.3)	58 (10.0)	
一线以上	56 (9.7)	172 (29.7)	
化疗药物			0.002
含奥沙利铂	130 (22.4)	259 (44.7)	0.054
无奥沙利铂	40 (6.9)	151 (26.0)	
靶向药物			0.054
有	38 (6.6)	124 (21.4)	0.006
无	132 (22.8)	286 (49.3)	
化疗联合靶向治疗与肝功能异常的关系			
含奥沙利铂, 有靶向药物	15 (2.6)	60 (10.3)	
含奥沙利铂, 无靶向药物	115 (19.8)	199 (34.3)	0.536
含伊立替康, 有靶向药物	17 (2.9)	56 (9.7)	
含伊立替康, 无靶向药物	19 (3.3)	79 (13.6)	
含奥沙利铂, 有抗 VEGF 类靶向药物	12 (2.1)	47 (8.1)	
含奥沙利铂, 无抗 VEGF 类靶向药物	118 (20.3)	212 (36.6)	0.021

等因素与肝功能异常间无相关性。

2.1.2 肝脏状况 肝脏状况与肝功能异常的关系见表 3, 结果表明肝转移、肝炎及其他肝脏疾病均不是肝功能异常的易感因素。

2.1.3 肿瘤因素 肿瘤分期与肝功能异常的关系见表 4, 肿瘤分期与化疗后肝功能异常无相关性。

2.1.4 治疗因素 结果表明肝功能异常与化疗周期、治疗类型、化疗药物等因素相关, 见表 5。其中, 化疗周期较长、术后辅助或一线化疗及使用含奥沙利铂方案治疗的患者更易出现肝功能异常, 但抗血管生成类靶向药物可降低奥沙利铂所致肝损伤的发生率。

2.2 肝功能异常患者的临床特点

580 例患者共接受了 3 033 周期的化疗, 平均 5.23 周期/例, 其中 170 例出现了肝功能异常, 占所有病例的 29.3%。按 1990 年 CIOMS 制定的肝损害分型标准, 170 例肝功能异常病例中, 有 28 例为肝损害, 其中 25 例为肝细胞型, 3 例为胆汁淤积型。

根据 NCI.CTC v4.0 分级标准, 化疗后出现肝功能异常的 170 例病例中, 有 140 例为 1 度肝损伤, 23 例为 2 度损伤, 6 例为 3 度损伤, 1 例为 4 度损伤, 见表 6。

2.3 治疗及转归

在肝功能异常患者中, 有 7 例减少化疗药物剂量继续治疗, 4 例更换化疗方案, 19 例化疗延迟, 35 例未继续化疗 (其中 7 例明确由于肝损伤停止化疗, 28 例因其他原因但不除外肝损伤而停止化疗)。在 170 例肝功能异常病例中有 30 例未使用保肝药物, 也未采取其他措施, 继续进行原方案化疗; 其余 140 例使用了保肝药物进行对症处理或预防。使用的保肝药物主要有 4 大类: 第 1 类为解毒抗氧化药物, 包括丁二磺酸腺苷蛋氨酸、硫普罗宁、水飞蓟素、还原型谷胱甘肽、维生素 E; 第 2 类为肝细胞膜保护剂, 主要包括多烯磷脂酰胆碱; 第 3 类为抗炎保肝类药物, 包括复方甘草酸苷、异甘草

表 6 结直肠癌患者化疗后肝功能异常的特点及分级, $n/\%$

肝功能异常特点	肝功能异常分级				总计
	1 度	2 度	3 度	4 度	
ALT 升高	91 (15.7)	5 (0.9)	3 (0.5)	—	99 (17.1)
AST 升高	87 (15.0)	5 (0.9)	4 (0.7)	—	96 (16.6)
ALP 升高	45 (7.8)	2 (0.3)	1 (0.2)	—	48 (8.3)
TBIL 升高	50 (8.6)	14 (2.4)	—	1 (0.2)	65 (11.2)

酸镁、甘草酸二胺；第4类为降酶保肝药物，主要为双环醇片、联苯双酯滴丸等。

3 讨论

3.1 易感因素

本试验对化疗后肝功能异常的易感因素做了相关因素分析，结果显示肝功能异常与化疗总周期数、治疗类型及化疗药物相关（ $P < 0.05$ ），而与年龄、生活习惯、肝脏状况、肿瘤分期等因素无明显相关。

3.1.1 化疗总周期数 有些研究^[2]认为连续化疗6周期以上是肝功能异常的独立影响因素；而另一些研究^[3-4]则认为肝功能异常与化疗周期无明显关系。本研究分析结果显示肝功能异常患者的化疗周期较长，据此推测化疗药物可能会引起肝脏的某些慢性改变。但与阿霉素的累积心脏毒性机制不同，化疗药物所致肝功能异常是非积蓄性的^[5]。

3.1.2 治疗类型 本试验显示术后辅助化疗和一线化疗的患者更易出现肝功能异常。术后辅助化疗和一线化疗多需要进行连续6个周期以上的治疗，而新辅助化疗治疗周期一般在6以下。因此这一结果与化疗周期较长的患者肝功能异常发生率较高的现象具有一致性。

3.1.3 化疗药物 文献报道^[6-8]，化疗所致的肝损伤与药物关系密切，氟尿嘧啶类易导致脂肪变性；伊立替康所致肝损伤以脂肪性肝炎为主；奥沙利铂所致肝损伤以肝窦阻塞综合征多见；目前还未发现与靶向药物有关的特异性肝损伤。本研究数据提示，使用以奥沙利铂为基础的化疗方案的患者，肝功能异常的发生率较高；而使用含伊立替康方案化疗的患者肝功能异常发生率较低，且具有显著性差异。但肝功能异常多为1~2度，且大多数不影响化疗。

目前国内与结直肠癌化疗联合应用的靶向药物包括贝伐珠单抗、血管内皮生长因子抑素、尼妥珠单抗和西妥昔单抗，前两者为抗血管生成类靶向药物，后两者作用于表皮生长因子受体。虽然按照是否使用靶向药物分组统计肝功能异常情况时，没有显示出组间有显著性差异，但是进一步把病例分成含奥沙利铂方案组和含伊立替康方案组后，显示出靶向药物的加入显著降低了使用奥沙利铂化疗患者的肝功能异常发生率，而对伊立替康组无明显影响。临床研究多关注靶向药物与化疗联合应用的疗效和

严重不良反应，而对联合用药与肝功能的关系关注较少。国外有文献报道^[9-11]，通过对病理标本的分析，发现贝伐珠单抗的加入能降低奥沙利铂所致肝损伤的发生率。筛选出本研究中同时使用了奥沙利铂和抗血管生成类靶向药物的病例进行分析，得到与文献相一致的结论（ $P=0.021$ ）。虽然产生这一现象的深层机制尚不明确，但有观点^[12]认为基质金属蛋白酶9（MMP-9）可破坏肝窦内皮细胞的完整性，进而导致肝损伤；奥沙利铂可引起MMP-9的活性上调，导致肝窦阻塞综合征的发生；而抗血管生成类药物可下调MMP-9的活性，因此降低了肝损伤的发生率。本试验中奥沙利铂与抗EGFR单抗合用的病例较少，无法单独分析。国外的1篇meta分析文献^[13]提到，对于奥沙利铂与抗EGFR单抗合用对肝损伤的影响，目前还未见相关报道。

3.2 肝损伤类型

580例患者中有170例化疗后出现肝功能异常，按照CIOMS制定的肝损害标准，其中25例为肝细胞型，3例为胆汁淤积型，国内外多项研究也表明化疗后肝损害是以肝细胞型为主的。化疗药物大多数为细胞毒类药物，药物本身及其代谢产物可直接引起肝实质细胞的损害，同时可以引起机体的细胞免疫或体液免疫，从而对肝细胞造成损害。

3.3 临床处理及预后

在170例肝功能异常病例中有30例未使用保肝药物，也未采取其他措施，继续进行原方案化疗。按照NCI-CTC v4.0分级标准，这30例均为1度肝损伤，且继续化疗后肝功逐渐恢复正常。这种现象称为药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI）适应^[14]。此概念的临床意义在于有可能避免不必要的停药，特别是在用药后出现转氨酶轻度升高时立即停药，易导致临床药物治疗中断，丧失疾病控制的重要手段。目前，判断用药后肝酶升高是药物适应还是早期严重的肝脏疾病，尚无确切的标准。一般认为，DILI适应多见于血清酶升高的无症状病例。

目前，化疗后肝功能异常的治疗国内外尚无统一规定，也缺乏高级别的循证医学证据支持。我国2014年6月发布的第1版《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识》建议正确使用抗炎、护肝、解毒等药物。由于部分护肝药物也可能存在一定肝脏毒性，一般不主张同时使用3联以上的保肝药物。

【参考文献】

- [1] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1):2-12.
- [2] Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy[J]. Ann Surg, 2008, 247(1):118-124.
- [3] Tamandl D, Klinger M, Eipeldauer S, et al. Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(2):421-430.
- [4] Makowiec F, Mohrle S, Neeff H, et al. Chemotherapy, liver injury, and postoperative complications in colorectal liver metastases[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(1):153-164.
- [5] 赵林, 应红艳, 王毓洲, 等. 老年肿瘤患者化疗后肝损害的临床分析 [J]. 癌症进展, 2010, 8(6):602-606.
- [6] Miyake K, Hayakawa K, Nishino M, et al. Mukaihara. Effects of oral 5-fluorouracil drugs on hepatic fat content in patients with colon cancer[J]. Acad Radiol, 2005, 12 (6):722-727.
- [7] Rubbia-Brandt L. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2004, 15(3):460-466.
- [8] Vauthey J N, Pawlik T M, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(13):2065-2072.
- [9] Rubbia-Brandt L, Lauwers G Y, Wang H, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis[J]. Histopathology, 2010, 56(4):430-439.
- [10] Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35(5):515-520.
- [11] Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases[J]. Cancer, 2007, 110(12):2761-2767.
- [12] Chun Y S, Laurent A, Maru D, et al. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases[J]. Lancet Oncol, 2009, 10 (3):278-286.
- [13] Robinson S M, Wilson C H, Burt A D, et al. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(13):4287-4299.
- [14] 于世英, 姚阳. 肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识 [M]. 2014 版, 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014:16.

欢迎登陆访问本刊网站及网络稿件采编系统

本刊网站及网络稿件采编系统于 2014 年 9 月正式投入使用。

本刊所采用的技术平台系玛格泰克公司开发的 JournalX 2.0 系统, 登录本刊网站免费注册用户名后, 可以实现网上投稿、网上审稿、稿件处理进度查阅等工作。作者可在线查询稿件处理进度、打印稿件修改要求、可自动记录所有与投稿相关的与编辑部的邮件往来、可以下载清样文件并标记后上传、可查询各种费用缴纳等情况; 审稿专家可随时浏览审稿费的领取记录和编辑部的催审记录、可不需注册直接作为作者进行投稿、可自动记录与编辑部的往来邮件。Email Alar 服务可为您在线订阅本刊提供方便。

本刊网址: <http://www.lcywzlzz.com> 欢迎登陆访问。