

【临床研究】

作者简介:陈 炜(1981-),男,陕西铜川人,学士,主治医师,研究方向:肝胆胰脾外科。

Conclusion TAICE can significantly improve the immune function of patients, and decrease the levels of serum AFP and AFU in patients with hepatocellular carcinoma.

Key words: transcatheter arterial immune chemoembolization; transcatheter arterial chemoembolization; hepatocellular carcinoma; immune function; alpha-fetoprotein; carcinoembryonic antigen; α -L-fucosidase

肝癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,由于肝癌患者早期缺乏特异性症状和体征,部分患者就诊时往往已有远处转移^[1],严重影响患者的预后。经动脉免疫化疗栓塞(transcatheter arterial immune chemoembolization, TAICE)是在经动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)的基础上,同时应用白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)进行治疗^[2],在有效杀灭肝癌细胞的同时,可改善患者的免疫功能,但目前在肝癌治疗领域尚未获得广泛应用^[3]。本研究旨在探讨 TAICE 对肝癌患者免疫功能及血清肿瘤标志物水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2015 年 1 月在铜川矿务局中心医院住院治疗的肝癌患者 82 例,男 52 例,女 30 例,年龄 47 ~ 68 岁,平均(57.5 ± 10.6)岁;所有患者行 B 超、CT 及磁共振成像检查,并根据肝组织病理学检查明确诊断,且术前检查已证实无法行根治性手术切除。所有入选患者既往无严重心、脑、肾等系统性疾病,并排除近期服用可能对本研究结果有影响药物的患者。82 例患者分为 TACE 组和 TAICE 组,每组 41 例。TACE 组:男 27 例,女 14 例,平均年龄(56.9 ± 11.4)岁;TAICE 组:男 25 例,女 16 例,平均年龄(57.8 ± 10.9)岁;2 组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 TACE 组患者采用 TACE 治疗,在完善术前准备之后行股动脉穿刺,并选择性插管至肿瘤血管动脉,注入化学治疗药物及栓塞剂;化学治疗药物为丝裂霉素(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H33020786)10 mg,羟喜树碱(哈尔滨三联药业股份有限公司,国药准字 20033J06)25 mg,替加氟(哈药集团生物工程有限公司,国药准字 H20066150)1 000 mg。TAICE 组患者采用 TAICE 治疗,即在 TACE 治疗基础上加用 300 万单位 IL-2(北京四环生物制药有限公司,国药准字 S10970016)施行免疫化疗栓塞。术后穿刺部位加压包扎。

1.3 观察指标

1.3.1 不良反应 观察患者化学治疗后出现的不良反应,包括腹痛、胃肠道反应、发热、尿潴留等。

1.3.2 免疫功能 分别于治疗前及治疗后 28 d 晨起抽取患者空腹外周静脉血 5 mL,3 000 r · min⁻¹离心 10 min,取血清,采用流式细胞仪检测血清 CD4⁺、CD8⁺ 水平及二者比值(CD4⁺/CD8⁺)。

1.3.3 肿瘤标志物 分别于治疗前及治疗后 28 d 晨起抽取患者空腹外周静脉血 5 mL,3 000 r · min⁻¹离心 10 min,取血清。采用化学发光法检测血清中甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及 α -L-岩藻糖苷酶(α -L-fucosidase, AFU)水平,试剂由陕西先锋生物科技有限公司提供。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 15.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者免疫功能比较 结果见表 1。治疗前 2 组患者血清 CD4⁺、CD8⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。TACE 组患者治疗后血清 CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 显著高于治疗前($P < 0.05$),CD8⁺ 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。TAICE 组患者治疗后血清 CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 显著高于治疗前($P < 0.05$),CD8⁺ 水平显著低于治疗前($P < 0.05$)。治疗后 TAICE 组患者血清 CD4⁺/CD8⁺ 显著高于 TACE 组($P < 0.05$),但 2 组患者血清 CD4⁺、CD8⁺ 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组患者血清 CD4⁺、CD8⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比较
Tab.1 Comparison of the levels of serum CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
TACE 组	41			
治疗前		28.14 ± 5.18	33.58 ± 5.93	0.84 ± 0.15
治疗后		40.54 ± 5.09 ^a	31.46 ± 4.86	1.29 ± 0.39 ^a
TAICE 组	41			
治疗前		29.65 ± 5.26	34.21 ± 6.07	0.86 ± 0.22
治疗后		45.38 ± 7.15 ^a	25.17 ± 4.21 ^a	1.80 ± 0.65 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与 TACE 组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者血清肿瘤标志物水平比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者血清 AFP、CEA 及 AFU 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者治疗后血清 AFP、CEA 及 AFU 水平均显著低于治疗前($P < 0.05$)。治疗后 TAICE 组患者血清 AFP 和 AFU 水平

显著低于 TACE 组($P < 0.05$),但 2 组患者血清 CEA 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 2 组患者血清肿瘤标志物水平比较

Tab.2 Comparison of the levels of serum tumor markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AFP/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CEA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	AFU/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
TACE 组	41			
治疗后		452.47 \pm 74.09	16.47 \pm 3.96	429.85 \pm 45.34
治疗前		354.38 \pm 42.13 ^a	9.64 \pm 2.45 ^a	253.62 \pm 26.75 ^a
TAICE 组	41			
治疗前		446.34 \pm 81.67	17.62 \pm 4.92	431.05 \pm 57.28
治疗后		213.59 \pm 35.35 ^{ab}	8.41 \pm 2.67 ^a	124.56 \pm 29.85 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与 TACE 组比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者不良反应比较 TACE 组患者发生腹痛 17 例(41.5%),恶心、呕吐 13 例(31.7%),发热 14 例(34.1%),尿潴留 11 例(26.8%);TAICE 组患者发生腹痛 18 例(43.9%),恶心、呕吐 14 例(34.1%),发热 16 例(39.0%),尿潴留 11 例(26.8%);2 组患者腹痛、恶心和呕吐、发热及尿潴留发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

肝癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一,由于肝癌患者早期阶段通常无典型症状,导致部分患者诊断被延误,转移率及病死率高^[4]。肝癌的治疗方式主要有手术及化学治疗,进展期肝癌往往合并远处转移,单纯的手术治疗很难完全清除转移的癌细胞^[5],因此,在手术治疗的基础上给予肝动脉化疗栓塞具有重要意义。

化疗栓塞是治疗中晚期肝癌患者的重要手段,通过直接化学治疗使药物高选择地进入肿瘤,高浓度的化学治疗药物可有效杀伤肿瘤细胞,控制肿瘤进展并减小肿瘤体积,且可减轻全身应用化学治疗药物导致的不良反应^[6]。本研究结果显示,治疗后 TAICE 组患者血清 CD4⁺/CD8⁺ 显著高于 TACE 组,TAICE 组患者血清 AFP 和 AFU 水平显著低于 TACE 组,且 2 组患者腹痛、胃肠道反应、发热及尿潴留发生率比较差异均无统计学意义,表明 TAICE 可显著改善肝癌患者的免疫功能,降低血清肿瘤标志物水平。在正常人体内,辅助性 T 淋巴细胞可分泌 IL-2,并通过与 IL-2 受体结合发挥免疫调控作用,且通过刺激及活化效应细胞,间接起到杀灭肿瘤细胞的作用^[7]。在肝癌的发生、发展过程中,癌细胞可分泌免疫抑制因子,对患者 T 细胞增殖产生抑制作用,并可导致 IL-2 等因子水平及活性降低^[8]。在采用 TACE 治疗肝癌的同时,患者不可避免地出现不同程度的免疫功能低下,主要表现为细胞免疫功能降低,且随着肝癌的进展,机体免疫功能损害逐渐加

重^[9-10]。常规 TACE 的治疗效果不仅依赖于药物对肿瘤的直接杀伤作用,也与机体自身免疫功能对肝癌细胞的免疫杀伤作用有关^[11]。因而,TAICE 在保留 TACE 治疗肝癌优点的同时,也提高了机体的免疫功能及对肝癌细胞的杀伤能力,间接减轻了因介入治疗导致的肝功能受损的进展。

综上所述,TAICE 可显著改善肝癌患者的免疫功能,降低血清 AFP 和 AFU 水平,但 TAICE 是否可以提高肝癌患者的远期治疗效果,尚需进一步深入研究。

参考文献:

[1] 谭文彬,周广起,王霄,等. IRE-BPI 蛋白与肝癌细胞耐药性发生机制的研究[J]. 国外医学:医学地理分册,2013,34(1):54-56.

[2] TANG Q,ZHAO Y,WANG Y,et al. A genetic variant(rs17251221) in the calcium-sensing receptor relates to hepatocellular carcinoma susceptibility and clinical outcome treated by transcatheter hepatic arterial chemoembolization(TACE) therapy[J]. *Med Oncol*,2014,31(11):267-272.

[3] ZHANG H,GUO X,DAI J,et al. Genetic variations in IDH gene as prognosis predictors in TACE-treated hepatocellular carcinoma patients[J]. *Med Oncol*,2014,31(11):278-281.

[4] LAI J P,CONLEY A,KNUDSEN B S,et al. Hypoxia after transarterial chemoembolization may trigger a progenitor cell phenotype in hepatocellular carcinoma[J]. *Histopathology*,2015,67(4):442-450.

[5] ERHARDT A,KOLLIGS F,DOLLINGER M,et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma:results of the multicenter, phase II SOCRATES trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2014,74(5):947-954.

[6] PRAJAPATI H J,XING M,SPIVEY J R,et al. Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads TACE chemoembolization in patients with unresectable HCC[J]. *Am J Roentgenol*,2014,203(6):W706-W714.

[7] PANCIONE M,GIORDANO G,REMO A,et al. Immune escape mechanisms in colorectal cancer pathogenesis and liver metastasis[J]. *J Immunol Res*,2014,2014:686879.

[8] TABARIÈS S,OUËLLET V,HSU B E,et al. Granulocytic immune infiltrates are essential for the efficient formation of breast cancer liver metastases[J]. *Breast Cancer Res*,2015,17(1):45.

[9] TURHAN N,ESENDAGLI G,OZKAYAR O,et al. Co-existence of Echinococcus granulosus infection and cancer metastasis in the liver correlates with reduced Th1 immune responses[J]. *Parasite Immunol*,2015,37(1):16-22.

[10] 牛武学. 肝动脉栓塞化学治疗联合免疫治疗对晚期肝癌患者免疫功能及生存的影响[J]. 新乡医学院学报,2015,32(2):171-174.

[11] RAJ N,ATTARDI L D. Tumor suppression;p53 alters immune surveillance to restrain liver cancer[J]. *Curr Biol*,2013,23(12):R527-R530.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)