

肝细胞癌细胞免疫功能的相关研究

王拱辰^{1,2}, 施广霞¹ (1. 大连医科大学, 大连 116044; 2. 大连市第六人民医院, 大连 116113)

摘要: 目的 探讨肝细胞癌(HCC)细胞免疫功能的临床意义。方法 对54例HCC组和23例对照组采用碱性磷酸酶抗碱性磷酸酶法(APAAP)检测CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、AFP和肝脏功能等指标。结果 HCC组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显低于健康对照组($P < 0.05$), CD8⁺高于对照组($P < 0.05$)。54例HCC组中伴有门静脉癌栓者18例, T细胞亚群明显低于36例不伴有门静脉癌栓患者($P < 0.05$); 有无合并肝硬化和不同AFP水平比较T细胞亚群差异无统计学意义。结论 HCC患者的细胞免疫功能低下, 且与肿瘤细胞的侵袭活性有关。

关键词: 肝细胞癌; 细胞免疫功能

The related study on hepatocellular carcinoma and cellular immunity function

WANG Gong-chen^{1,2}, SHI Guang-xia¹ (1. Dalian Medical University, Dalian 116044, China; 2. The Sixth of Dalian People's Hospital, Dalian 116113, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of hepatocellular carcinoma (HCC) group's cellular immunity function. **Methods** Fifty four cases of HCC group and 24 cases of control group were enrolled in our study. Detected their peripheral blood CD4⁺, CD8⁺, T-lymphocyte with APAAP, AFP and liver function, respectively. **Results** CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ of the HCC group were obviously lower than control group ($P < 0.05$), and CD8⁺ is more than control group. There were 18 cases of portal cancer embolus in 54 cases of HCC group, T-lymphocytes subset significantly lower than 36 cases of non-portal cancer embolus ($P < 0.05$). For the merger of liver cirrhosis or not and different levels of AFP with T-lymphocytes subset had not statistical significance. **Conclusions** Cellular immunity function of HCC group is worse than that of control group, and it has correlate with invasive activity of tumor cell.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Cellular immunity function

肿瘤患者免疫状态越来越受到人们的重视, 本研究测定患者的T细胞亚群, 旨在分析肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的免疫状态及预后相关性的观察研究, 现总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取本院自2002年4月至2007年5月住院和门诊治疗的54例原发性肝细胞癌患者, 经CT、MRI、AFP和肝组织病理证实为肝细胞癌, 取样前未进行任何治疗, 其中男42例, 女12例, 年龄33~73岁, 平均年龄58岁。病理分型:

巨块型19例, 结节型15例, 弥漫型1例; 发病部位: 肝右叶29例, 肝左叶2例, 肝左、右叶多发3例。本组合并肝硬化者37例(68.5%), 无肝硬化者17例(31.5%), 不伴门静脉癌栓者25例(71.14%), 20例对照组均来自健康者。

1.2 方法 所有患者和对照组在治疗前采取肝素化的外周血样本, 保存在4℃冰箱中, 采样后12小时内进行检测, 采用碱性磷酸酶抗碱性磷酸酶法(APAAP)检测T细胞亚群, 同时检测AFP及肝脏功能。

1.3 统计学方法 计数资料以例数和百分数描述, 采用 χ^2 进行检验(或四格表连续性校正法), 计量资料采用 t 检验, 资料数据分析采用SPSS 12.0

软件。

2 结果

54例HCC组与23例对照组的T细胞亚群检测结果见表1, HCC组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值均低于对照组, 而CD8⁺高于对照组, $P < 0.05$ 。有无合并肝硬化和不同AFP水平比较T细胞亚群差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。合并门静脉癌栓者组与不合并门静脉癌栓者组间比较差异有统计学意义, $P < 0.05$, 见表2。根据CT测量肿瘤的最大横径, 外周血CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺与肿瘤大小呈负相关, 随肿瘤的生长呈下降趋势, 外周血CD8⁺与肿瘤大小呈正相关, 随肿瘤的生长呈上升趋势。

3 讨论

20世纪70年代的免疫监视理论认为, 机体的免疫系统能够通过免疫监视功能识别并清除癌变的异常细胞, 当人体免疫监视功能失调会诱发肿瘤机体的免疫状况与恶性肿瘤的发生和发展有着密切的联系^[1], 恶性肿瘤患者免疫学的改变与肿瘤的演变与病程密切相关, 病期越晚, 免疫状态越差^[2], T淋巴细胞介导的细胞免疫反应在杀伤肿瘤细胞、控制肿瘤生长中起重要作用^[3], Whitteside等研究表明, T淋巴细胞和NK细胞的比例及其功能变化与肿瘤的发展、扩散有明显的相关性^[4], 其中CD4⁺ T淋巴细胞一般认为处于细胞免疫的核心, 本组资料显示, HCC组的T细胞亚群与对照组差异有统计学意义, $P < 0.05$, 表现为CD4⁺

(Th)明显降低, CD8⁺ (Ts)升高, 这种变化通过CD4⁺/CD8⁺比值可得到更直观反映, 通过分析HCC患者肿瘤大小与T细胞亚群的变化可以发现, 随着肿瘤的增大, CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺呈下降趋势, 外周血CD8⁺与肿瘤大小呈正相关, 随肿瘤的生长呈上升趋势, 说明CD8⁺细胞的升高是肿瘤免疫抑制发生机制中一个重要因素。本研究还发现有无门静脉癌栓者之间T细胞亚群差异有统计学意义, 有癌栓者CD4⁺/CD8⁺明显下降, 即机体的免疫状态与肿瘤细胞的侵袭活性有关, 也说明了机体免疫力的低下是肿瘤发生转移的重要因素之一。HCC患者常合并肝硬化, 本研究结果, 此合并率为68.5%, 然而合并肝硬化组与未合并肝硬化组比较T细胞亚群差异无统计学意义, 提示HCC患者T细胞亚群变化是宿主免疫系统对肿瘤产生的一种特异性反应, 与是否合并肝硬化无关。周信达等^[5]报道, 对1248例肝癌患者采用单因素分析表明, 术后AFP水平对生存率差异有统计学意义。近年来研究发现, AFP具有广泛的免疫抑制活性, 如抑制巨噬细胞功能, 抑制丝裂原诱导的T淋巴细胞增殖, 抑制同种异体混合淋巴细胞反应, 抑制NK细胞的杀伤活性; 减少IL-1、IL-2、IFN、TNF- α 等活性, 间接促进肿瘤生长^[6]。而本研究结果表明, AFP与T细胞亚群无明显相关性, Zhang等^[7]用AFP构建的瘤苗取得有效的抗肿瘤体液、细胞免疫^[7], 因此我们认为, 肝癌患者免疫抑制状态的形成十分

表 1 健康献血员与HCC患者免疫状态的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
HCC组 ($n = 54$)	27.10 \pm 1.25*	30.10 \pm 1.97*	0.97 \pm 0.21*
对照组 ($n = 23$)	40.43 \pm 2.11	25.04 \pm 2.17	1.61 \pm 0.19

注: * $P < 0.05$, 与对照组比较

表 2 合并门脉癌栓与无门脉癌栓组及不同肿瘤最大横径 (cm) 与HCC患者免疫状态的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
门脉癌栓组 ($n = 15$)	24.71 \pm 1.76*	32.29 \pm 1.28*	0.87 \pm 0.12*
无门脉癌栓组 ($n = 39$)	29.87 \pm 1.37	27.18 \pm 1.73	1.06 \pm 0.19
肿瘤最大横径 < 5 ($n = 9$)	30.58 \pm 3.13	28.64 \pm 2.37	1.14 \pm 0.15
肿瘤最大横径 $5 \sim 10$ ($n = 26$)	27.76 \pm 2.85	30.97 \pm 1.69	0.95 \pm 0.17
肿瘤的最大横径 > 10 ($n = 19$)	26.32 \pm 2.76	31.77 \pm 2.78	0.84 \pm 0.13

注: * $P < 0.05$, 与无门脉癌栓组比较

复杂，是多种因素共同作用的结果。肿瘤本身是引起机体免疫力下降的主要原因，这不仅表现在肿瘤抗原与特异性抗体结合形成的复合物对T细胞有抑制作用，肿瘤细胞释放的免疫抑制因子对巨噬细胞和T细胞也有抑制作用，而且肿瘤所引起机体的恶液质反应使机体的免疫力受到抑制。本研究结果提示，HCC患者免疫功能处于抑制状态，T淋巴细胞比例及功能变化与肿瘤的发展、扩散有明显相关性。T细胞不同亚群变化能部分反映宿主细胞的免疫功能状态，且T细胞亚群的比例与肿瘤细胞侵袭活性相关，因此检测HCC患者的T细胞亚群有助于治疗时机和治疗方法的选择，对于肝癌的治疗和预后有一定的临床意义。

参考文献

[1] 周信达. 肝癌诊治的若干进展及展望[J]. 中华消化杂

志,1999,19:5-7.

- [2] 张启南, 陆培新, 吴燕, 等. 原发性肝癌患者手术前后外周血T细胞亚群变化分析[J]. 肿瘤研究与临床,1999,11:93-94.
- [3] Nishioka Y, Wen H, Mitani K, et al. Differential effects of IL-12 on the generation of alloreactive CTL mediated by murine and human dendritic cells: a critical role for nitric oxide[J]. J Leukoc Biol,2003,73:621-629.
- [4] Whiteside TL, Herberman RB. The role of natural killer cells in human disease[J]. Clin Immunol Immunopathol,1989,53:1-23.
- [5] 周信达, 汤钊猷, 余业勤, 等. 影响肝癌预后的有关因素分析[J]. 中华内科杂志,1996,35:527-529.
- [6] 刘倩, 王文奇. 肝癌[M]. 第1版. 北京:人民卫生出版社,2000,287.
- [7] Zhang W, Liu J, Wu Y, et al. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma with a vaccine based on xenogeneic homologous alpha fetoprotein in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun,2008,376:10-14.

收稿日期: 2008-12-12

•健康园地•

慢性乙型肝炎抗病毒治疗的长期性

慢性乙型肝炎是一种进展性疾病，有资料显示，在6岁以前受感染的人群中，约25%在成年时发展成肝硬化和肝癌。HBV的持续存在和不断复制是导致病情进展的根本原因，因此抗HBV是治疗慢性乙型肝炎的关键。核苷（酸）类似物（nucleoside/nucleotide analogue）是以核苷（酸）为基础，进行各种化学基团修饰或取代而形成的核苷（酸）衍生物。在核酸合成过程中竞争性掺入病毒的DNA链，抑制病毒的DNA多聚酶和逆转录酶的活性，终止DNA链的延长和合成，发挥抗病毒作用。由于HBV复制过程中要在细胞核内形成共价闭合环状DNA（covalently closed circular DNA，cccDNA），成为HBV复制及转录的模板，半衰期长，并可随肝细胞再生进入到子代细胞中，且目前尚无1种有效的药物能够将其清除，只能通过延长疗程来耗竭之，因此应用口服核苷（酸）类似物抗HBV病毒需要较长的疗程，不可随意停药。否则会造成病情复发，并给后续的治疗带来麻烦。