

# 恩替卡韦联合奥沙利铂、卡培他滨 治疗对乙型肝炎病毒 相关晚期肝细胞癌患者 外周血淋巴细胞亚群的影响

周秀芬, 刘英果, 孙容花, 刘运龙(聊城市传染病医院 肝病科, 山东 聊城 252000)

**摘要:** 目的 探讨恩替卡韦联合奥沙利铂、卡培他滨治疗对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者外周血淋巴细胞亚群的影响。方法 回顾性分析2016年5月至2017年5月聊城市传染病医院收治的154例HBV相关晚期HCC患者的临床资料,根据使用药物不同分为研究组(77例)和对照组(77例),对照组采用恩替卡韦治疗(0.5 mg, 1次/d),研究组在对照组的基础上应用奥沙利铂(50 mg, 1次/d)和卡培他滨(1.0 g/次, 2次/d, 连服14 d)进行化学治疗,化学治疗21 d为1个疗程,共治疗2个疗程。比较两组患者治疗前和治疗后1个月血清CD3、CD4、CD8、CD19、CD56<sup>+</sup>、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平。记录两组患者不良反应发生情况。采用Spearman相关性分析CD3、CD4、CD8、CD19、CD56<sup>+</sup>与AFP的相关性。**结果** 研究组和对照组患者治疗前CD3 [(55.9 ± 11.2) % vs (54.2 ± 10.3) %]、CD4 [(32.1 ± 8.3) % vs (32.2 ± 8.1) %]、CD8 [(11.4 ± 4.7) % vs (11.5 ± 1.5) %]、CD19 [(8.3 ± 2.7) % vs (8.2 ± 2.2) %]及CD56<sup>+</sup> [(8.3 ± 2.2) % vs (8.2 ± 2.2) %]水平差异无统计学意义( $P$ 均> 0.05),治疗后研究组CD3 [(76.2 ± 8.2) % vs (60.1 ± 6.4) %]、CD4 [(50.6 ± 10.2) % vs (38.2 ± 9.2) %]、CD19 [(11.0 ± 3.1) % vs (8.2 ± 2.2) %]及CD56<sup>+</sup> [(17.3 ± 4.3) % vs (13.1 ± 5.1) %]水平均显著高于对照组,CD8水平[(4.8 ± 0.4) % vs (9.6 ± 1.2) %]显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P$ 均< 0.05)。研究组和对照组患者治疗前TBil [(17.8 ± 7.1) μmol/L vs (18.5 ± 6.4) μmol/L]、ALT [(38.4 ± 8.1) U/L vs (38.5 ± 8.2) U/L]及AST [(32.5 ± 8.2) U/L vs (32.1 ± 6.5) U/L]水平差异无统计学意义( $P$ 均> 0.05),治疗后1个月研究组患者TBil [(16.5 ± 4.4) μmol/L vs (18.2 ± 5.2) μmol/L]、ALT [(40.1 ± 7.2) U/L vs (42.9 ± 9.3) U/L]及AST [(28.1 ± 5.3) U/L vs (32.7 ± 8.4) U/L]均显著低于对照组( $P$ 均< 0.05)。研究组和对照组患者治疗前AFP [(132.32 ± 34.5) μg/L vs (135.51 ± 29.2) μg/L]差异无统计学意义( $t = 1.088$ ,  $P = 0.062$ );治疗后1个月研究组AFP显著低于对照组[(56.11 ± 26.3) μg/L vs (125.7 ± 35.1) μg/L;  $t = 11.366$ ,  $P = 0.033$ ]。研究组并发症发生率为23.4% (18/77),对照组为6.5% (5/77),差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.369$ ,  $P = 0.034$ )。CD3、CD4、CD19和CD56<sup>+</sup>与AFP呈负相关( $r$ 值分别为-0.655、-0.366、-0.965、-0.431,  $P$ 值分别为0.046、0.042、0.035、0.026),CD8与AFP呈正相关( $r = 0.693$ ,  $P = 0.026$ )。**结论** 对于HBV相关晚期HCC患者,采用恩替卡韦联合奥沙利铂和卡培他滨化学治疗有助于改善外周血淋巴细胞计数。

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 肝细胞癌, 晚期; 恩替卡韦; 奥沙利铂; 卡培他滨; 外周血淋巴细胞亚群

## Effects of entecavir combined with oxaliplatin and capecitabine on peripheral blood lymphocyte subsets of patients with hepatitis B virus related advanced hepatocellular carcinoma

Zhou Xiufen, Liu Yingguo, Sun Ronghua, Liu Yunlong (Department of Hepatology, Liaocheng Infectious Disease Hospital, Liaocheng 252000, Shandong Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of entecavir combined with oxaliplatin and capecitabine chemotherapy on peripheral blood lymphocyte subsets of patients with hepatitis B virus (HBV) related advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of 154 cases with HBV related

advanced HCC in Liaocheng Infectious Disease Hospital from May 2016 to May 2017 were retrospectively analyzed. They were divided into research group (77 cases) and control group (77 cases) according to the use of different drugs. Patients in control group were treated with entecavir (0.5 mg, 1 time/d), patients in research group were treated with oxaliplatin (50 mg, 1 time/d) and capecitabine (1.0 g/time, 2 times/d, for 14 days) for chemotherapy on the basis of control group. A course of chemotherapy was 21 d and 2 courses of treatment were performed. Serum CD3, CD4, CD8, CD19, CD56<sup>+</sup>, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBil) and alpha-fetoprotein (AFP) of patients before and 1 month after treatment were compared. The occurrence of adverse reactions were recorded. Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship of CD3, CD4, CD8, CD19, CD56<sup>+</sup> and AFP. **Results** There were no significant differences in CD3 [(55.9 ± 11.2)% vs (54.2 ± 10.3)%], CD4 [(32.1 ± 8.3)% vs (32.2 ± 8.1)%], CD8 [(11.4 ± 4.7)% vs (11.5 ± 1.5)%], CD19 [(8.3 ± 2.7)% vs (8.2 ± 2.2)%] and CD56<sup>+</sup> [(8.3 ± 2.2)% vs (8.2 ± 2.2)%] levels of patients between research group and control group before treatment (all  $P > 0.05$ ). After treatment for 1 month, the levels of CD3 [(76.2 ± 8.2)% vs (60.1 ± 6.4)%], CD4 [(50.6 ± 10.2)% vs (38.2 ± 9.2)%], CD19 [(11.0 ± 3.1)% vs (8.2 ± 2.2)%] and CD56 [(17.3 ± 4.3)% vs (13.1 ± 5.1)%] were significantly higher than those of control group, CD8 level [(4.8 ± 0.4) % vs (9.6 ± 1.2) %] was significantly lower than that of control group, the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in TBil [(17.8 ± 7.1) μmol/L vs (18.5 ± 6.4) μmol/L], ALT [(38.4 ± 8.1) U/L vs (38.5 ± 8.2) U/L] and AST [(32.5 ± 8.2) U/L vs (32.1 ± 6.5) U/L] levels of patients between research group and control group before treatment (all  $P > 0.05$ ). After treatment for 1 month, the levels of TBil [(16.5 ± 4.4) μmol/L vs (18.2 ± 5.2) μmol/L], ALT [(40.1 ± 7.2) U/L vs (42.9 ± 9.3) U/L] and AST [(28.1 ± 5.3) U/L vs (32.7 ± 8.4) U/L] were significantly lower than those of control group (all  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the level of AFP [(132.32 ± 34.5) μg/L vs (135.51 ± 29.2) μg/L] in patients between research group and control group before treatment. After treatment for 1 month, the level of AFP was significantly lower than that of control group [(56.11 ± 26.3) μg/L vs (125.7 ± 35.1) μg/L;  $t = 11.366$ ,  $P = 0.033$ ]. The incidence of complications was 23.4% (18/77) in the research group and 6.5% (5/77) in the control group, The difference was statistically significant ( $\chi^2 = 5.369$ ,  $P = 0.034$ ). CD3, CD4, CD19 and CD56 were negatively correlated with AFP ( $r = -0.655$ ,  $-0.366$ ,  $-0.965$ ,  $-0.431$ ;  $P = 0.046$ ,  $0.042$ ,  $0.035$ ,  $0.026$ ) and CD8 was positively correlated with AFP ( $r = 0.693$ ,  $P = 0.026$ ). **Conclusions** Entecavir combined with oxaliplatin and capecitabine chemotherapy for patients with HBV associated advanced HCC could improve the peripheral blood lymphocyte counts.

**Key words:** Hepatitis B virus; Hepatocellular carcinoma, advanced; Entecavir; Oxaliplatin; Capecitabine; Peripheral blood lymphocyte subsets

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 相关肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在我国高发<sup>[1,2]</sup>。多数HCC患者发现时已为晚期, 失去手术机会。恩替卡韦是核苷(酸)类抗病毒药物, 单独使用可有效抑制HBV复制, 耐药率低, 对HBV相关HCC患者有益, 但对于改善晚期患者腹胀、食欲减退等症状不理想<sup>[3,4]</sup>。奥沙利铂是一种新型铂类抗癌药物, 主要通过产生水化衍生物作用于肿瘤细胞DNA, 抑制其合成, 具有抗肿瘤活性及细胞毒作用<sup>[5,6]</sup>。卡培他滨是5-氟尿嘧啶的前体药物, 对患者正常组织细胞影响较小。本研究对奥沙利铂联合恩替卡韦、卡培他滨治疗HBV相关晚期HCC患者的疗效进行探讨, 结果如下。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2016年5月至2017年5月聊城市传染病医院收治的154例HBV相关晚期HCC患者进行

回顾性分析。纳入标准: ①患者经肝组织活检或术后肝组织病理、影像学及血清学确诊为HBV相关HCC, 符合《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》中的诊断标准<sup>[7]</sup>; ②无法采用手术治疗; ③预期生存时间 > 3个月; ④治疗前Child-Pugh分级为A级或B级; ⑤对所用药无过敏现象; ⑥参与研究前3个月内未接受免疫抑制治疗; ⑦肿瘤发生前已使用恩替卡韦抗病毒治疗, HBV DNA < 10<sup>4</sup> IU/ml; ⑧TNM分期为III期; ⑨不符合经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗标准或TACE治疗失败且距离上次TACE治疗间隔 > 2个月。排除标准: ①慢性肾衰竭患者; ②合并其他肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒感染; ③肾功能明显异常者; ④代谢异常者; ⑤合并其他恶性肿瘤者; ⑥严重心功能不全者; ⑦伴有中枢神经系统疾病, 抑郁、癫痫等患者; ⑧合并其他实质性器官病

变者。所有患者均签署知情同意书,研究经本院伦理委员会批准(批件文号:201608)。

**1.2 研究方法** 根据使用药物的不同将患者分为研究组(77例)和对照组(77例)。对照组患者使用恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,0.5 mg)治疗,1次/d,每次温水服用0.5 mg。研究组患者在恩替卡韦治疗的基础上使用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,50 mg,1次/d,静脉滴注)和卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,温水口服,1.0 g/次,2次/d,连服14 d)进行化学治疗,21 d为1个疗程,共治疗2个疗程。两组患者治疗期间均无脱落。治疗期间两组患者均每日静脉滴注还原型谷胱甘肽1.8 g(山东绿叶制药有限公司,0.6 g)及复方甘草酸单铵60 ml[上海现代哈森(商丘)药业有限公司,20 ml]保肝。根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)肝癌分期标准(第7版)<sup>[8]</sup>,将HBV相关晚期HCC的患者分为IIIa期、IIIb期和IIIc期。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 外周血淋巴细胞亚群** 治疗前和治疗后1个月空腹采集静脉血5 ml。采用美国贝克曼DxFLEX流式细胞仪检测外周血中淋巴细胞亚群CD3、CD4、CD8、CD19及CD56<sup>+</sup>水平,试剂购自上海信帆生物科技有限公司,包括CD3-Percp、CD8-PE和CD4-FITC三色标记的单克隆抗体。

**1.3.2 肝功能指标** 在治疗前及治疗后1个月采用日本日立全自动生化仪7180检测患者肝功能指标,包括天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino-transferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和总胆红素(total bilirubin, TBil)。

**1.3.3 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)** 在治疗前及治疗结束后1个月采用美国贝克曼库尔特Access2自动化学发光免疫分析仪检测患者AFP水平。

**1.3.4 不良反应** 记录治疗过程中恶心、疲劳、末梢神经炎及骨髓抑制等不良反应发生情况。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。年龄、病程、HBV DNA、CD3、CD4、CD8、

CD19、CD56<sup>+</sup>及AFP等计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,同组间不同时间点的比较采用配对 $t$ 检验。性别、TNM分期和并发症发生率等计数资料以例数和百分数表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用Spearman相关性分析CD3、CD4、CD8、CD19、CD56<sup>+</sup>与AFP的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 治疗前两组患者的性别、年龄、病程、HBV DNA及HCC分期的差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),见表1。

**2.2 外周血淋巴细胞亚群** 两组患者治疗前CD3、CD4、CD8、CD19及CD56<sup>+</sup>水平差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),治疗后研究组CD3、CD4、CD19及CD56<sup>+</sup>水平均显著高于对照组,CD8水平显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表2。

**2.3 肝功能指标** 两组患者治疗前TBil、ALT及AST水平差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),治疗后1个月研究组对照组TBil和AST水平无显著变化( $P$ 均 $> 0.05$ ),ALT高于治疗前( $P$ 均 $< 0.05$ ),研究组TBil和ALT水平无显著变化( $P$ 均 $> 0.05$ ),AST低于治疗前( $P$ 均 $< 0.05$ )。治疗后1个月研究组患者TBil、ALT和AST均显著低于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表3。

**2.4 AFP水平** 两组患者治疗前AFP差异无统计学意义( $t = 1.088$ ,  $P = 0.062$ );治疗后1个月研究组显著低于对照组( $t = 11.366$ ,  $P = 0.033$ ),见表4。

**2.5 不良反应** 研究组恶心、疲劳、末梢神经炎、骨髓抑制发生率分别为7.8%(6/77)、5.2%(4/77)、1.3%(1/7)、9.1%(7/77),对照组分别为3.9%(3/77)、2.6%(2/77)、0.00%(0/77)、0.00%(0/77),不良反应发生率高于对照组( $P < 0.05$ ),见表5。

**2.6 外周血淋巴细胞亚群与AFP的相关性** Spearman相关性分析表明,CD3、CD4、CD19和CD56<sup>+</sup>与AFP呈负相关( $r$ 值分别为-0.655、-0.366、-0.965、-0.431,  $P$ 值分别为0.046、0.042、0.035、0.026),CD8与AFP呈正相关( $r = 0.693$ ,  $P = 0.026$ )。

表1 研究组和对照组 HBV 相关晚期 HCC 患者的一般资料

组别	例数(例)	男/女(例)	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程( $\bar{x} \pm s$ , 月)	HBV DNA(IU/ml)	TNM分期[例(%)]		
						IIIa期	IIIb期	IIIc期
研究组	77	49/28	48.4 $\pm$ 2.9	21.6 $\pm$ 0.7	2036.22 $\pm$ 106.34	34(44.2)	24(31.2)	19(24.7)
对照组	77	46/31	48.6 $\pm$ 2.6	21.7 $\pm$ 0.8	1902.31 $\pm$ 103.62	31(40.3)	26(33.8)	20(26.0)
统计量值		$\chi^2 = 0.025$	$t = 0.451$	$t = 0.826$	$t = 0.476$	$\chi^2 = 0.097$	$\chi^2 = 0.06$	$\chi^2 = 0.02$
$P$ 值		0.874	0.327	0.205	0.312	0.755	0.807	0.888

注:对照组采用恩替卡韦治疗,研究组采用恩替卡韦联合奥沙利铂和卡培他滨治疗

表2 研究组和对照组 HBV 相关晚期 HCC 患者外周血淋巴细胞亚群 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	CD3				CD4			
		治疗前	治疗后1个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后1个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
研究组	77	55.9 ± 11.2	76.2 ± 8.2	12.833	< 0.001	32.1 ± 8.3	50.6 ± 10.2	12.345	< 0.001
对照组	77	54.2 ± 10.3	60.1 ± 6.4	4.269	< 0.001	32.2 ± 8.1	38.2 ± 9.2	4.295	< 0.001
<i>t</i> 值		0.980	13.582	-	-	0.076	7.921	-	-
<i>P</i> 值		0.164	< 0.001	-	-	0.470	< 0.001	-	-
组别		CD8				CD19			
		治疗前	治疗后1个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后1个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
研究组		11.4 ± 4.7	4.8 ± 0.4	12.278	< 0.001	8.3 ± 2.7	11.0 ± 3.1	5.763	< 0.001
对照组		11.5 ± 1.5	9.6 ± 1.2	8.679	< 0.001	8.2 ± 2.2	8.2 ± 2.2	< 0.001	0.500
<i>t</i> 值		0.178	32.299	-	-	0.252	6.464	-	-
<i>P</i> 值		0.430	< 0.001	-	-	0.401	< 0.001	-	-
组别		CD56 <sup>+</sup>							
		治疗前	治疗后1个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值				
研究组		8.3 ± 2.2	17.3 ± 4.3	16.351	< 0.001				
对照组		8.2 ± 2.2	13.1 ± 5.1	7.741	< 0.001				
<i>t</i> 值		0.282	5.525	-	-				
<i>P</i> 值		0.389	< 0.001	-	-				

注: 对照组采用恩替卡韦治疗, 研究组采用恩替卡韦联合奥沙利铂和卡培他滨治疗, “-”为无相关数据

表3 研究组和对照组 HBV 相关晚期 HCC 患者肝功能指标 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	TBil (μmol/L)				ALT (U/L)				AST (U/L)			
		治疗前	治疗后1个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后1个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后1个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
研究组	77	17.8 ± 7.1	16.5 ± 4.4	-1.366	0.176	38.4 ± 8.1	40.1 ± 7.2	1.377	0.173	32.5 ± 8.2	28.1 ± 5.3	-3.954	< 0.001
对照组	77	18.5 ± 6.4	18.2 ± 5.2	-0.319	0.750	38.5 ± 8.2	42.9 ± 9.3	3.144	0.003	32.1 ± 6.5	32.7 ± 8.4	0.496	0.622
<i>t</i> 值		0.643	2.19	-	-	0.076	2.089	-	-	0.335	4.064	-	-
<i>P</i> 值		0.521	0.03	-	-	0.939	0.038	-	-	0.738	< 0.001	-	-

注: 对照组采用恩替卡韦治疗, 研究组采用恩替卡韦联合奥沙利铂和卡培他滨治疗; “-”为无相关数据

表4 研究组和对照组 HBV 相关晚期 HCC 患者 AFP 水平 ( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)

组别	例数 (例)	治疗前	治疗后1个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
研究组	77	132.32 ± 34.5	56.11 ± 26.3	12.514	0.023
对照组	77	135.51 ± 29.2	125.7 ± 35.1	10.881	0.062
<i>t</i> 值		1.088	11.366	-	-
<i>P</i> 值		0.062	0.033	-	-

注: 对照组采用恩替卡韦治疗, 研究组采用恩替卡韦联合奥沙利铂和卡培他滨治疗; “-”为无相关数据

表5 研究组和对照组 HBV 相关晚期 HCC 患者不良反应 [例 (%)]

组别	例数 (例)	恶心	疲劳	末梢神经炎	骨髓抑制	合计
研究组	77	6 (7.8)	4 (5.2)	1 (1.3)	7 (9.1)	18 (23.4)
对照组	77	3 (3.9)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)
$\chi^2$ 值		-	-	-	-	5.369
<i>P</i> 值		-	-	-	-	0.034

注: 对照组采用恩替卡韦治疗, 研究组采用恩替卡韦联合奥沙利铂和卡培他滨治疗, “-”为无相关数据

### 3 讨论

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,病死率仅次于肺癌,在农村中仅次于胃癌<sup>[9,10]</sup>。肝癌的病因较多,发病机制尚未完全明确。肝硬化、黄曲霉素和饮水污染是肝癌发生的高危因素<sup>[11,12]</sup>,其中HBV感染是主要原因之一<sup>[13]</sup>。虽然各种影像技术与AFP的联合检测可有效检测出肝癌患者<sup>[14,15]</sup>,但在日常诊疗中,发展到晚期才就诊的患者并不少见,病情进展较迅速,几周之内就可能会形成恶病质。近年来,奥沙利铂对免疫细胞的影响已成为研究热点之一,本研究观察奥沙利铂静脉联合卡培他滨对外周血淋巴细胞、AFP及肝功能的影响。

HBV相关HCC患者多处于免疫功能失衡状态,包括免疫细胞、细胞因子及刺激分子等的失衡。淋巴细胞是一类具有免疫识别功能的细胞系,主要包括T细胞、B细胞、NK细胞及单核吞噬细胞等。CD3表达在人体全部T细胞上,T淋巴细胞检测又可进一步细分为辅助/诱导T淋巴细胞(CD4<sup>+</sup>T细胞)和抑制/细胞毒T淋巴细胞(CD8<sup>+</sup>T细胞)的检测。表达CD56分子的NK细胞是人类天然免疫系统的重要组成部分。CD19是所有B细胞共有的表面标志。自然杀伤(natural killer, NK)细胞是固有免疫系统的重要组成部分,其在抵御病原微生物感染和肿瘤免疫监视中发挥至关重要的作用<sup>[16]</sup>。CD8<sup>+</sup>T细胞可能通过产生细胞因子并直接对肝细胞产生细胞毒性来介导肝炎和HCC的发展。HBV感染可影响机体的免疫环境,诱导Tregs升高而使CD4<sup>+</sup>T细胞活性降低,从而使机体免疫耐受性增加,增加免疫逃逸机会,最终导致HCC的发生<sup>[17]</sup>。HBV感染者的固有免疫和适应性免疫应答较弱,病毒清除力低下,致使免疫抑制和慢性感染过程中的外周免疫耐受,最终可能导致肿瘤发生<sup>[18,19]</sup>。

肿瘤患者免疫功能较低与肿瘤生长中产生免疫抑制因子有一定关系,如果细胞分化被抑制,免疫细胞上的抗原就会被封锁,失去杀伤作用,最终造成肿瘤逃逸现象。免疫逃逸是正常细胞转化为肿瘤细胞的关键因素<sup>[20]</sup>。免疫功能与肿瘤的发生发展密切相关,良好的免疫功能可能通过抑制肿瘤而提高患者的生存率。本研究表明,研究组在使用恩替卡韦抗病毒治疗的基础上,应用奥沙利铂联合卡培他滨治疗后,CD3、CD4、CD19及CD56<sup>+</sup>水平均显著高于对照组,CD8水平显著低于对照组,提示患者外周血淋巴细胞亚群水平得到改善。这可能与抗肿瘤治疗后机体部分免疫功能恢复有关。CD8<sup>+</sup>降低与抑制性T细胞的减少有一定关系,也有助于免疫功

能的改善<sup>[21,22]</sup>。对胃癌<sup>[23]</sup>及食管癌<sup>[24]</sup>的研究表明,应用含奥沙利铂的方案化学治疗后,试验组CD3、CD4及CD4/CD8高于对照组,CD8低于对照组。王乃金等<sup>[25]</sup>研究表明,奥沙利铂联合化疗,研究组CD3、CD4、CD8、CD4/CD8高于对照组,且治疗后研究组临床效果好于对照组( $P < 0.05$ ),与本研究结果一致。

本研究中,研究组患者治疗后AFP值显著低于对照组,CD3、CD4、CD19和CD56<sup>+</sup>与AFP呈负相关,治疗结束后1个月研究组患者ALT、AST和TBil低于对照组,与CD3、CD4、CD19、CD56<sup>+</sup>变化趋势相同,提示外周血免疫细胞数量增加可能有利于肝功能的好转,奥沙利铂联合卡培他滨治疗对患者肝功能损伤较小,与张乔等<sup>[26]</sup>研究结果一致。研究组患者不良反应发生率虽高于对照组,但整体发生率仍较低。

综上,采用奥沙利铂联合恩替卡韦、卡培他滨治疗HBV相关晚期HCC,可有效改善患者的免疫功能并降低AFP水平,肝功能也可得到一定程度的改善,其具体机制有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] 杨璇,孙桂荣,席强,等. 高敏甲胎蛋白异质体比率在肝细胞癌诊治中的临床应用[J]. 中华消化杂志,2019,39(3):181-186.
- [2] ABRAMS T A, MEYER G, MEYERHARDT J A, et al. Patterns of chemotherapy use in a U.S.-based cohort of patients with metastatic pancreatic cancer[J]. Oncologist,2017,22(8):925-933.
- [3] 张伟,李明武,许荣放,等. 马来酸恩替卡韦和恩替卡韦在乙型肝炎病毒相关性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后疗效比较[J]. 中华传染病杂志,2018,36(5):296-297.
- [4] 段淑红,苑晓冬,刘晓燕,等. 持续及间断应用拉米夫定或恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎出现病毒耐药变异概率的临床观察[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(9):646-649.
- [5] 刘玲. 1例奥沙利铂静脉化疗病人急性喉痉挛的抢救护理[J]. 国际护理学杂志,2005,24(10):631-632.
- [6] 朱伟霞,李海凤,陈兰. 赫赛汀联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的护理[J]. 中国保健营养(中旬刊),2013,544(12):382.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)摘要[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(6):419-426.
- [8] 何斌,沈艺南,马涛,等. 第7版与第8版美国癌症联合会肝癌TNM分期对术后无瘤生存的预测比较[J]. 中华普通外科杂志,2018,33(9):760-763.
- [9] 印怡臻. 肝癌行肝动脉化疗栓塞术后患者疼痛评估及护理进展[J]. 齐鲁护理杂志,2018,24(4):99-102.
- [10] 李超樟. 肝癌术后预防复发的临床研究进展与展望[J]. 中国医药指南,2008,6(23):280-282.
- [11] 蓝美玲. 黄曲霉素——肝癌的“罪魁祸首”[J]. 肝博士,2017,(2):45-46.
- [12] 陆培新,王金兵,张启南,等. 慢性乙型肝炎病毒感染者中黄曲霉毒素暴露与肝癌发生关系的纵向研究[J]. 中华医学杂志,2010,90(24):1665-1669.
- [13] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

- worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [14] 张凯, 成云云, 张召. 血清GGT、ALP及AFP检测对肝癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(1):114-115.
- [15] 张锦根. AFP-L3、AFP和铁蛋白联合检测对肝癌诊断的研究[J]. 医学检验与临床, 2011, 22(4):4-5.
- [16] 李佳瑞. 肝脏驻留NK细胞的发育分化及其个体发生[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(8):897-904.
- [17] 毛莉莎. HBV感染所致免疫失衡与肝细胞癌的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(2):232-236.
- [18] VANDEVEN N, NGHIE P. Pathogen-driven cancers and emerging immune therapeutic strategies[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(1):9-14.
- [19] TSENG T C, HUANG L R. Immunopathogenesis of hepatitis B virus[J]. J Infect Dis, 2017, 216(Suppl\_8):S765-S770.
- [20] CHUANG H Y, CHANG Y F, LIU R S, et al. Serial low doses of sorafenib enhance therapeutic efficacy of adoptive T cell therapy in a murine model by improving tumor microenvironment[J]. Plos One, 2014, 9(10):e10992.
- [21] 吴玉兰, 黄书明, 陈琳. 慢性乙型肝炎患者CD28的表达及细胞毒性、免疫抑制性T细胞的研究[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(19):2444-2445.
- [22] 马晓, 文建霞, 李浩田, 等. 康艾注射液联合恩替卡韦治疗中晚期肝癌伴慢性乙型肝炎的Meta分析[J]. 中成药, 2018, 40(10):2157-2164.
- [23] 张为民, 徐光辉, 巨爱平, 等. 含奥沙利铂方案治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 癌症, 2003, 22(12):1346-1348.
- [24] 武素芳. 奥沙利铂与顺铂对晚期食管癌患者血清肿瘤标志物及免疫功能的影响比较[J]. 黑龙江医学, 2019, 43(10):1149-1150.
- [25] 王乃金, 应浩杰, 史进, 等. 胃癌患者化疗前后T细胞亚群、NK细胞及血清炎症因子水平变化的意义[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2):57-59, 62.
- [26] 张乔. 卡培他滨联合奥沙利铂对晚期结直肠癌患者的有效性与安全性分析[J]. 海峡药学, 2019, 31(3):222-224.

收稿日期: 2020-02-09

周秀芬, 刘英果, 孙容花, 等. 恩替卡韦联合奥沙利铂、卡培他滨治疗对乙型肝炎病毒相关晚期肝细胞癌患者外周血淋巴细胞亚群的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(3):79-84.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对来稿图片格式的要求

本刊要求来稿中的每张照片(图)片均应有必要的图题及说明性文字标注于图的下方, 并在注释中标明图中使用的全部非公知公用的缩写; 图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记, 病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度, 并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短, 不应超过50字, 所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用jpg格式, 分辨率不低于300像素/英寸, 并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像: 分别按其在正文中出现的先后次序连续编码, 文中应标记为“动态图×”。视频资料要求图像清晰稳定, 剪接顺畅, 保持可能获得的最高清晰度模式, 视频文件采用AVI格式, 大小在5M以内。每个文件名均应与文中的名称相符, 如“动态图×”。

本刊编辑部