

# 原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术前后血清TNF $\alpha$ 和TGF $\beta_1$ 浓度变化及意义探讨

陆忠华, 邓俊, 杨小娟, 裴豪, 庄琳旒, 陈卫 (无锡市传染病医院, 无锡 214005)

**摘要:** 目的 观察原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术(TACE)前后血清肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF  $\alpha$ )、转化生长因子 $\beta_1$  (TGF  $\beta_1$ ) 的浓度变化。方法 随机选择30例确诊的原发性肝癌患者, 用酶联免疫吸附试验法检测患者术前和术后两周血清肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF  $\alpha$ )、转化生长因子 $\beta_1$  (TGF  $\beta_1$ ) 的浓度变化。结果 治疗后两周患者肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF  $\alpha$ )、转化生长因子 $\beta_1$  (TGF  $\beta_1$ ) 的浓度变化明显下降, 与治疗前比较, 差异有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ )。结论 血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、转化生长因子 $\beta_1$  的浓度对TACE治疗原发性肝癌的预后观察具有一定的临床实用价值。

**关键词:** 原发性肝癌; 肝动脉化疗栓塞; 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; 转化生长因子 $\beta_1$

**Observation of TNF  $\alpha$  and TGF  $\beta_1$  changes in serum of patients with primary hepatic cancer before and after transcatheter arterial chemoembolization and its clinical significance**

LU Zhong-hua, DENG Jun, YANG Xiao-juan, PEI Hao, ZHUANG Lin-ni, CHEN Wei (Wuxi Hospital for Infectious Diseases, Wuxi 214005, China)

**Abstract: Objective** To observe the density changes of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) and transformation growth factor  $\beta_1$  (TGF  $\beta_1$ ) in serum of patients with primary hepatic cancer before and after the treatment of transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE). **Methods** Thirty cases indentified as primary hepatic cancer were randomly selected and the density changes of TNF  $\alpha$  and TGF  $\beta_1$  by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) before and after two weeks' treatment were detected. **Results** The density change of patients' TNF  $\alpha$  and TGF  $\beta_1$  dropped off obviously after two weeks' treatment. Compared with the pretreatment, the difference was significantly statistical ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** The density of TNF  $\alpha$  and TGF  $\beta_1$  had certain clinical practical value to primary hepatic cancer's prognosis observation treated by TACE.

**Key words:** Primary hepatic cancer; Transcatheter hepatic arterial chemoembolization; Tumor necrosis factor  $\alpha$ ; Transformation growth factor  $\beta_1$

原发性肝癌是严重危害人类健康的常见恶性肿瘤之一, 由于其发病隐匿, 确诊时常常失去了手术治疗的机会, 影响预后。大部分原发性肝癌为典型的富血管肿瘤, 其绝大多数肿瘤组织由肝动脉供血, 因此经肝动脉导管化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)成为目前应用最广泛、较为有效的治疗

方法, 尤其适用于不能手术切除的肝癌。为探讨TACE对机体免疫功能的影响, 本研究对HCC患者TACE前后血清肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF  $\alpha$ )、转化生长因子 $\beta_1$  (transforming growth factor  $\beta_1$ , TGF  $\beta_1$ ) 浓度变化进行了分析。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 30例中晚期原发性肝癌为本科2006年1月~12月收治的患者, 均符合2001年9月第八届全国肝癌学术会议诊断标准。均为失去手术机

通讯作者: 陆忠华 Email: Lu\_z\_h@126.com

会的原发性肝癌和不愿接受手术治疗的患者,排除严重肝细胞性黄疸、大量腹水、全身广泛转移、门静脉主干完全栓塞以及终末期患者。男性19例,女性11例,年龄29~68岁,平均47.8岁,瘤体大小为2.5 cm × 3.2 cm~10.8 cm × 11.4 cm。另选择30例健康成人作为正常对照。

**1.2 治疗方法** 试验组患者行TACE治疗:30例患者常规行股动脉Seldinger's穿刺成功后,进行肝动脉造影,进一步明确肿瘤部位,通过造影证实后,经导管行化疗栓塞术,全量化疗药物(氟尿嘧啶750~1000 mg、斑蝥酸钠0.5 mg、吡柔比星30~40 mg)灌注,随后予适量碘化油与化疗药物乳化剂栓塞,最后行明胶海绵颗粒栓塞。

**1.3 检测方法** 分别在术前1天、术后2周对每位患者留取空腹静脉血5 ml分离血清, -20℃保存待测。30例健康成人血清来自无锡市献血员。用ELISA法测定血清TNF α、TGF β<sub>1</sub>,试剂由上海西塘生物科技有限公司提供,所有检测均严格按照试剂盒说明书操作。

**1.4 统计学方法** 计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两样本均数的t检验或行TACE术前术后配对设计t检验分析处理。

## 2 结果

原发性肝癌患者的血清TNF α和TGF β<sub>1</sub>水平均明显高于正常对照组( $P < 0.01$ ); TACE治疗后血清TNF α和TGF β<sub>1</sub>水平均明显低于治疗前( $P < 0.01$ ); TACE治疗后血清TGF β<sub>1</sub>水平与正常对照组无显著统计学差异( $P > 0.05$ )见表1。

## 3 讨论

近年来研究表明,TACE术后一段时间,在肝癌残余灶边缘或内部会有新血管形成,使肿瘤得以继续生长,造成肝癌复发<sup>[1-4]</sup>。TNF α是由单核巨噬细胞产生的一种生物活性因子,对多种肿瘤细胞

有细胞毒性和细胞静止作用,TNF α浓度的增高对肿瘤细胞还具有直接杀伤作用,可引起肿瘤组织微血管损伤及抑制肿瘤血管形成,导致肿瘤组织出血坏死。另外,TNF α也能与许多生物活性因子协同作用,扩大其抗肿瘤的范■并增强其强度,是宿主主要的抗肿瘤防御机制之一。TNF α水平的测定对一些自身免疫疾病的发病机制和肿瘤发生的机理具有十分重要的临床价值。本文结果表明,原发性肝癌患者介入治疗前血清TNF α水平非常显著地高于正常对照组( $P < 0.01$ ),介入治疗后TNF α水平明显下降。

TGF β<sub>1</sub>属于表皮生长因子(EGF)家族中的成员,与EGF受体结合后发挥其生物效应,引起细胞内某些原癌基因转录因子激活,肿瘤患者癌细胞上EGF受体较正常人高出许多倍。TGF β<sub>1</sub>可抑制中晚期肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤增殖,有较强的促血管形成作用。TGF β<sub>1</sub>是一种重要的促血管生成因子,在肝癌组织相关血管内皮细胞生长调节方面发挥了重要作用<sup>[5-7]</sup>。本文测定原发性肝癌患者介入治疗前血清TGF β<sub>1</sub>水平非常显著地高于正常人组( $P < 0.01$ ),这一结果表明,患者血中高水平的TGF β<sub>1</sub>与原发性肝癌的发生与发展密切相关。引起患者血中TGF β<sub>1</sub>水平升高的原因可能是患者存在自分泌因子,肿瘤细胞不断通过内在的自分泌调节,使其迅速地自主性生长而不受机体控制,从而导致体内TGF β<sub>1</sub>水平升高。经介入治疗后TGF β<sub>1</sub>水平明显下降,并与正常人组无显著性差异( $P > 0.05$ ),说明患者的自分泌调节功能得到了控制,逐步得到了康复。有学者认为TACE使肿瘤血供阻断,肿瘤组织内部缺氧,引起缺氧诱导因子表达,TGF β<sub>1</sub>可以通过激活缺氧诱导因子1及Smad蛋白而获表达,大量TGF β<sub>1</sub>抑制了机体免疫反应,而■由于肝细胞膜上其受体的缺

表1 TACE组与正常对照组血清TNF α和TGF β<sub>1</sub>比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		TNF α (pg/ml)	TGF β <sub>1</sub> (pg/ml)
TACE组	术前	38.36 ± 9.65 <sup>①</sup>	6592.50 ± 490.65 <sup>②</sup>
	术后2周	32.20 ± 6.52 <sup>*</sup>	5439.58 ± 353.30 <sup>△</sup>
正常对照组		27.23 ± 8.36	5313.25 ± 286.34

注:①与正常对照组相比,<sup>①</sup>t=4.77,<sup>②</sup>t=12.33;②与术前相比,<sup>\*</sup>t=2.90,<sup>△</sup>t=10.44;③与正常对照组相比,<sup>△</sup>t=1.52

陷及Smad4蛋白表达的下调,造成TGF  $\beta_1$ 无法抑制肿瘤细胞增殖<sup>[8-10]</sup>。肝癌组织血管增生、侧支循环形成和机体的免疫反应被抑制,导致肿瘤短期内复发,影响TACE的远期疗效。

■此,为减少肿瘤复发,提高TACE疗效,在术中或术后还必须设法抑制TNF  $\alpha$ 、TGF  $\beta_1$ 的生成。该项■的检测对原发性肝癌的预后观察具有一定临床实用价值。

#### 参考文献

- [1] 李欣,冯敬生,郑传胜,等.肝动脉化疗栓塞对肿瘤血管生成影响的实验研究[J].中华放射学杂志,2002,36:689-693.
- [2] Poon RT, Lau CP, Yu WC, et al. High serum levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma a prospective study[J]. Oncol Rep,2004,11:1077-1084.
- [3] Kuo NT, Benhayon D, Przybylski RJ, et al. Prolonged hypoxia increases vascular endothelial growth factor mRNA and protein in adult mouse brain[J]. J Appl Physiol,1999,86: 260-264.
- [4] 孙惠川,汤钊猷,王鲁,等.肝癌患者血清VEGF、sVCAM和bFGF浓度的研究与术后短期复发的相关性[J].肿瘤,2001,21:455-457.
- [5] Imura S, Miyake H, Izumi K, et al. Correlation of vascular endothelial cell proliferation with microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in hepatocellular carcinoma[J]. J Med Invest,2004,51:202-209.
- [6] Zhou J, Tang ZY, Fan J, et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2000,126:56-61.
- [7] Mathonnet M, Descottes B, Valleix D, et al. Quantitative analysis using ELISA of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in human colorectal cancer, liver metastasis of colorectal cancer and hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol,2006,12:3782-3783.
- [8] Ji GZ, Wang XH, Miao L, et al. Role of transforming growth factor-beta1-smad signal transduction pathway in patients with hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2006,12:644-648.
- [9] 刘谨文,易继林.经肝动脉化疗栓塞后TGF  $\beta_1$ 、TGF  $\alpha$ 在肝癌细胞凋亡中的作用[J].临床外科杂志,2000,8:352-353.
- [10] Sanchez-Elsner T, Botella LM, Velasco B, et al. Synergistic cooperation between hypoxia and transforming growth factor- $\beta$  pathways on human vascular endothelial growth factor gene expression[J]. J Biol Chem,2001,276:38527-38535.

收稿日期: 2009-04-10

#### • 会议报道 •

### 第四届地坛国际感染病会议

■北京地坛医院主办,并得到中华医学会感染病学分会、中华医学会肝病学会、中华医学会热带病与寄生虫学分会、中华医学会检验学分会、中华医学会皮肤性病学分会、中华医学会呼吸病学分会和欧洲临床微生物及感染病学会(ESCMID)支持的第四届地坛国际感染病会议,定于2010年7月15日~7月18日在北京国家会议中心举行。会议将提供一个国际平台供专家们分享和讨论感染疾病领域中的最新进展。通过这种建设性的“全球对话”,相信我■在感染病领域上的研究和实践将很快能够与外■接轨。在众多中外知名专家的参与下,您将有机会参加一系列能够反映最先进的科学研究,高标准的临床实践,以及全球的技术进步的课程。会议还将辅以卫星会议和展览,使第四届国际感染病会议将成为所有中外感染病领域研究员和专家眼中的一件瞩目盛事。