

经皮乙醇注射对肝细胞癌患者外周血T淋巴细胞亚群的影响

王拱辰^{1,2}, 施广霞¹ (1.大连医科大学, 大连 116044; 2.大连第六人民医院, 大连 116001)

摘要: 目的 探讨经皮乙醇注射对肝细胞癌患者的治疗效应及对免疫功能的影响。方法 PEI组和常规治疗对照组的肝细胞癌患者各24例。PEI组进行经皮乙醇注射治疗, 术前、术后第4周、术后第8周取外周血, 用碱性磷酸酶-抗碱性磷酸酶法检测外周血CD4⁺、CD8⁺淋巴细胞的变化。结果 PEI治疗后患者血清甲胎蛋白水平和肿瘤体积均低于对照组, CD4⁺百分比和CD4⁺/CD8⁺比值明显高于对照组和术前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 经皮乙醇注射是治疗肝细胞癌安全、有效的手段之一, 可以改善肝细胞癌患者的细胞免疫功能。

关键词: 经皮乙醇注射; 肝细胞癌; T淋巴细胞

The influences of percutaneous ethanol injections on subpopulation of peripheral blood T lymphocytes in patients with HCC

WANG Gong-chen^{1,2}, SHI Guang-xia¹ (1. Dalian Medical University, Dalian 116044, China; 2. The Sixth of Dalian People's Hospital, Dalian 116001, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effects of percutaneous ethanol injections (PEI) on hepatocellular carcinoma (HCC) and immunological effects on patients with HCC. **Methods** There were 24 patients with HCC in PEI group and conventional treatment in control group, respectively. The patients of PEI group were treated by percutaneous ethanol injection therapy. Their peripheral blood were sampled before operation and on the 4th and 8th after operation. CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes were measured with alkaline phosphatase-anti alkaline phosphatase technique. **Results** Lower content of serum alpha fetoprotein and smaller cancer nodules were observed in the patients treated with PEI than that of control patients treated with conventional therapy. Their percentage of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ ratio were higher than that of controls and before therapy ($P < 0.05$). **Conclusions** PEI is a safe and efficient therapy for HCC and able to modulate the immune function of patients with HCC.

Key words: Percutaneous ethanol injection; Hepatocellular carcinoma; T lymphocytes

原发性肝癌是一种常见的恶性肿瘤, 其恶性程度高, 发展迅速, 且常合并肝硬化, 超过75%的患者由于肿瘤大小、位置等原因不能被手术根治性切除。对不可切除或不能耐受手术的肝脏肿瘤患者而言, 经皮无水乙醇瘤内注射 (percutaneous ethanol injection, PEI) 是一种相对无创、设备简单、易操作的介入治疗手段, 而肝癌患者的免疫功能有程度不同改变, 并对肿瘤的发生、发展、转移及预后有直接影响。本研究通过观察原发性

肝癌患者PEI治疗前后外周血特异性T淋巴细胞活性的变化, 探讨其对患者免疫功能的影响并观察临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2005年12月~2008年11月收治的肝癌患者48例, 均经超声、CT、MRI或活组织检查确诊为肝细胞癌。治疗前通过CT或MRI测量肿瘤结节的大小及数量, 共54个肿瘤结节, 大小为22~51 mm。48例患者分为对照组24例和PEI组24例, 两组在年龄、性别组成、体重指数、肿瘤结节的大小及个数、肿瘤分期、肝脏功能等

通讯作者: 施广霞 Email: shiguangxia@hotmail.com

方面,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。手术切除后、既往行其它局灶性消融治疗、化学栓塞治疗者除外。PEI治疗前,检查血常规、血小板计数、凝血时间、肝功能、甲胎蛋白(AFP)定量,要求血小板 $> 50 \times 10^9/L$,PTA $> 60\%$,符合PEI治疗的适应证,所有患者均未应用免疫抑制剂、免疫调节剂和输血治疗。

1.2 试剂与仪器 穿刺针采用20~21G PTC针;高压蒸气消毒操作器械;耦合剂及各种敷料;■本TOSHIBA-6000型超声诊断仪;■本东芝公司VAG-V9A型穿刺架。

1.3 方法

1.3.1 经皮乙醇瘤内注射治疗 穿刺肝左叶及部分右前叶肿瘤取仰卧位,穿刺右后叶及部分右前叶区肿瘤取右前斜位或左侧位。穿刺进针点应选择肿瘤所在的相应肋间,穿刺时有助于获得清晰的图像,并■便于准确选择进针点。选好穿刺点后,皮肤常规消毒,2%利多卡■注射液局部麻醉,在超声引导下将穿刺针插向肝内肿瘤结节深部,将穿刺针的针芯拔出,■抽无血液,接注射器开始注射99.9%乙醇。在注射过程中,穿刺针逐渐退至肿瘤浅部,■乙醇注入后瘤体内的组织■声增强,混淆了针尖显示,针尖■深向浅移动,容易控制针尖位置的深度,保证注射部位的准确性。2 cm左右的肿瘤取一个点穿刺注射,直径5 cm以上的肿瘤取多点、多平面、多向注射,尽可能使整个肿瘤呈强■声。直径5 cm以上的肿瘤取多点、多平面、多向注射。为了预防和减少乙醇沿穿刺针道外溢,刺激腹膜引起退针后剧烈腹痛,退针时推注2%利多卡■4~5 ml,同时将穿刺针退出体外,使局麻剂推注在肝包膜外。注射酒精总量按公式 $V=4/3\pi(r+0.5)^3$ (式中V为总剂量,r为病

灶半径cm)^[1,2],亦可简单的用1.0~1.5 ml/cm计算,术后穿刺部位加压包扎,酌情应用止血剂,嘱患者卧床休息6小时,24小时内注意监测血压、心率变化。

1.3.2 T细胞亚群检测 所有患者在治疗前、治疗后4周、8周采取肝素化的外周■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(alkaline phosphatase-anti alkaline phosphatase technique, APAAP)检测T细胞亚群。观察治疗前后瘤体大小变化、AFP、肝功、不良反应、生存率、T细胞亚群变化。

1.4 统计学方法 检测结果用 $\bar{x} \pm s$ (%)表示,采用SPSS 12.0统计软件,显著性分析用t检验。

2 结果

2.1 PET疗效观察 超声介入下PEI治疗后,甲胎蛋白一般于治疗后15天开始下降,下降率88.6%;瘤体大多于治疗1~2月后开始缩小;治疗后直径 < 3 cm的患者1年生存率为91.0%,直径3~10 cm的患者1年生存率为84.3%,24例治疗后无1例出现严重不良反应及肝功能损害加重。

2.2 PET治疗后患者外周■T淋巴细胞亚群的变化 PEI治疗后4周、8周患者外周■CD8⁺百分比无显著变化,CD4⁺细胞百分比增加, ($P < 0.05$) CD4⁺/CD8⁺比率明显高于治疗前和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但PEI治疗后4周与8周,患者外周■CD4⁺细胞百分比和CD4⁺/CD8⁺比率的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

3 讨论

T细胞是机体免疫系统内最重要的淋巴细胞群,它介导的细胞免疫在肿瘤防御反应中起重要作用。它不仅能够直接杀伤肿瘤细胞,而■可产生许多细胞■子调节机体的免疫状态。现已证实T

表1 两组治疗前后T细胞亚群变化的比较(%)

	CD4 ⁺			CD8 ⁺			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗前	治疗后4周	治疗后8周
PEI组(n=24)	28.21±2.25	42.48±3.13 ^{ab}	43.54±2.31 ^{ab}	30.21±1.25	29.54±1.97	29.37±2.35	0.97±0.34	1.56±0.53 ^{ab}	1.61±0.62 ^{ab}
对照组(n=24)	27.46±2.37	28.57±2.86	28.32±2.36	29.14±2.13	28.97±1.64	29.75±1.86	1.04±0.73	1.04±0.73	1.04±0.73

注: ^a与治疗前相比: $P < 0.05$; ^b与对照组相比: $P < 0.05$

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]。根据抗原分化不同分成CD4⁺和CD8⁺两个亚群, CD4⁺亚群具有辅助和诱导功能, CD8⁺亚群具有抑制和细胞毒功能, 二者在体内的平衡对于稳定和调节免疫系统的生理功能及免疫反应强度起着重要作用。CD4⁺和CD8⁺比值可直接反映机体细胞免疫功能状态, 它们之间既相互促进又相互制约^[4], CD4⁺/CD8⁺比值低下, CD4⁺细胞相对增加与免疫抑制有重要关系, 是造成免疫功能异常的重要因素, 而免疫功能的状态对肿瘤患者疾病的发生、发展、预后及转归起着重要的作用。本研究通过对48例患者的研究显示, PEI治疗4周后, CD4⁺ T细胞较术前有显著增高, CD4⁺和CD8⁺的比例失调及免疫漂移状况得以调变到接近正常状态, PEI致肿瘤细胞坏死, 肿瘤缩小后机体的免疫功能得以逐渐恢复, Momiyama等^[5]报道其他方法如动脉介入化疗可能诱发Th2占优势的细胞免疫反应而削弱机体的免疫功能。

通过对临床疗效观察发现, 尽管手术切除仍是目前治疗肝癌的最有效手段, 但其适用范围窄, 且由于肝硬化、肿瘤多中心或肿瘤部位特殊(如近膈肌包膜下, 血管周围)等原因, 能手术切除者仅占肝癌的10%~40%^[6]左右。超声介入治疗给不能手术切除的患者提供了新的治疗方法, 乙醇注入瘤体后可导致癌肿凝固坏死、血管收缩、内皮细胞固定, 最后纤维化, 使肿块缩小、消失AFP下降^[7], 国内外报道一致提示超声介入下

PEI治疗小肝癌癌肿缩小率为100%, 甚至完全消失, 可不同程度延长患者生存期, 且无严重并发症。本研究结果显示治疗后1年的生存率高于肝癌患者的自然存活期, 超声介入下PEI操作简易、适应证广、不良反应少、疗效确定、费用低廉、痛苦少, 患者易于接受, 值得基层和专科医院推广使用。Taniguchi等^[8]报道对于Child-Pugh A、B分级的小肝癌患者PEI治疗后5年、7年、10年的生存率分别是76.0%、42.2%、15.8%和17.1%、8.6%、0, 本研究时间相对较短, 其长期疗效有待进一步观察。

参考文献

- [1] 李波, 陈汉. 超声引导肝脏穿刺瘤内注射无水酒精治疗肝癌[J]. 中国实用外科杂志, 1996, 16: 84-85.
- [2] 孙铁. 超声导向注射无水酒精治疗肝癌50例报告[J]. 实用癌症杂志, 1997, 12: 307-308.
- [3] 董晖, 王朝杰. 结直肠癌患者免疫状况与肿瘤分期的关系[J]. 国外医学放射医学核医学分册, 2005, 29: 115-117.
- [4] 秦岚, 丁华野, 邓永江, 等. 乳腺癌组织Bcl-2, p53和c-erbB2蛋白表达和相互关系及意义[J]. 中华病理学杂志, 1999, 25: 165-168.
- [5] Momiyama K, Nagai H, Sumino Y. Changes of host immunity in relation to efficacy in liver cirrhosis patients with advanced hepatocellular carcinoma treated by intra-arterial chemotherapy [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64: 271-277.
- [6] 林学英, 林礼务. 经皮超声介入无水酒精治疗肝癌及其疗效评估方法的进展[J]. 临床超声医学杂志, 2003, 5: 290-291.
- [7] 郭佳, 杨早梅, 吴孟超, 等. 超声介入无水酒精瘤内注射治疗肝癌的意义(附2000例报告)[J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21: 494-495.
- [8] Taniguchi M, Kim SR, Imoto S, et al. Long-term outcome of percutaneous ethanol injection therapy for minimum-sized hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 1997-2002.

收稿日期: 2009-01-12