

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-02-017

· 临床研究 ·

· CLINICAL RESEARCH ·

肿瘤免疫相关指标在肝癌切除术后行肝动脉介入化疗栓塞术中的意义^①

樊彩苹^②, 田云飞

(赣州市人民医院, 江西 赣州 341000)

摘要 目的:探究原发性肝癌切除术后行肝动脉介入化疗栓塞术(TACE)对其血清肿瘤标志物的影响及其临床意义。方法:选取原发性肝癌患者67例作为研究对象,其中仅接受肿瘤切除术的28例患者为对照组,肿瘤切除术后接受肝动脉TACE的39例患者为TACE组,对比两组治疗前后的血清肿瘤标志物、免疫功能以及复发情况。结果:治疗后,两组甲胎蛋白异质体(AFP-L3)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、白细胞介素(IL-6)、T淋巴细胞CD8⁺均比治疗前降低,且TACE组低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组的CD4⁺均比治疗前高,且TACE组高于对照组($P<0.05$);TACE组的1年复发率、2年复发率均低于对照组($P<0.05$)。结论:原发性肝癌患者在肿瘤切除术后行TACE治疗可有效降低肿瘤标志物水平,对提升患者免疫功能和减少复发有重要意义。

关键词:原发性肝癌;肿瘤切除术;介入化疗栓塞术;肿瘤标志;临床效果

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)02-0099-04

Significance of tumor immune related indexes in transcatheter arterial chemoembolization after hepatectomy for hepatocellular carcinoma^①

FAN Caiping^②, TIAN Yunfei

(Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, China)

Abstract Objective: To investigate the influence of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on serum tumor markers in patients with primary liver cancer after hepatectomy for hepatocellular carcinoma and its clinical significance. Methods: 67 patients with primary liver cancer were selected as the study objects. Among them, 28 patients who only received tumor resection were served as control group, and 39 patients who received transcatheter arterial chemoembolization (TACE) after hepatectomy for hepatocellular carcinoma were served as TACE group. The serum tumor markers, immune function and recurrence of the two groups were compared before and before treatment. Results: The levels of alpha fetoprotein (AFP), alpha fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), interleukin-6 (IL-6)

① 基金项目:赣州市卫生健康委员会市级科研计划项目(7022-2-035)。

② 第一作者简介:樊彩苹,本科,主管技师,研究方向为肿瘤外科。E-mail:fancaiping89@163.com。

and T-lymphocyte CD8⁺ in the two groups before treatment were lower than those before treatment, and those in the TACE group were lower than those in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). CD4⁺ was higher than that after treatment, and it was higher in TACE group than that in control group ($P < 0.05$). The 1-year and 2-year recurrence rates in the TACE group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: TACE treatment for patients with primary liver cancer after hepatectomy for hepatocellular carcinoma can effectively reduce the level of tumor markers, which is of great significance for improving patients' immune function and reducing recurrence.

Keywords: primary liver cancer; hepatectomy for hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; tumor markers; clinical effects

肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤疾病,全球每年有 50 万~100 万人新确诊为肝癌,发病率位居全球第 7。我国是肝癌的高发地区,发病率位居世界第 2,仅次于肺癌^[1]。肝癌的发病机制尚不明确,大量研究表明,肝炎病毒感染是诱发肝癌的重要危险因素。据报道,我国慢性乙型肝炎病毒携带者高达 1.2 亿人,肝癌发病人数已超 46 万人^[2]。原发性肝癌早期无明显症状,大部分患者确诊时已是中晚期。目前,肝癌的主要治疗方法是肿瘤切除术,但既往文献报道肿瘤切除术后患者存在较高的复发率^[3]。中晚期肝癌患者常采用化疗辅助切除术后治疗,介入化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是一种介入治疗方法,经肝动脉将抗癌药物注入病灶区域,靶向性较高^[5]。本研究拟采用 TACE 辅助治疗行肿瘤切除术的原发性肝癌患者,探究 TACE 对血清肿瘤标志物的影响及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 2 月至 2021 年 2 月在赣州市人民医院收治的原发性肝癌患者 67 例作为研究对象,其中仅接受肿瘤切除术的 28 例患者分为对照组,在肿瘤切除术后接受 TACE 的 39 例患者分为 TACE 组。TACE 组男 18 例,女 21 例;年龄 34~70 岁,平均(46.4±4.8)岁;临床分期:I 期 18 例,II 期 21 例。对照组男 12 例,女 16 例;年龄 36~70 岁,平均(45.8±4.9)岁;临床分期:I 期 18 例,II 期 10 例。两组一般资

料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经赣州市人民医院医学伦理委员会审核。

纳入标准:①经病理检查确诊为原发性肝癌;②术后生命体征良好;③肝癌临床分期为 I 期、II 期;④临床资料完整。

排除标准:①合并其他癌症;②治疗前 6 个月接受过其他手术或其他治疗手段;③妊娠或哺乳期妇女;④近 1 个月内服用对脏器有损害的药物;⑤心、肾等重要器官的严重疾病;⑥免疫功能低下者;⑦精神病患者;⑧预计生存时间少于 12 个月。

1.2 治疗方法

所有患者行肿瘤切除术治疗,TACE 组在肿瘤切除术后接受 TACE 治疗,3 周为 1 个疗程,共 4 个疗程。TACE 方法:常规消毒麻醉后行股动脉穿刺插管,造影检查确定病灶位置后灌注奥沙利铂[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字:H20093168] 120 mg/m²,吡柔比星(深圳万乐药业有限公司,国药准字:H10930105) 30 mg/m²,雷替曲塞(南京正大天晴制药有限公司,国药准字:H20090325) 3 mg/m²。

1.3 观察指标

比较两组治疗前后的血清甲胎蛋白异质体(AFP-L3),甲胎蛋白(AFP),癌胚抗原(CEA),白细胞介素(IL-6),T 淋巴细胞 CD8⁺、CD4⁺ 以及 1 年、2 年复发情况。于治疗前后清晨取患者空腹肘静脉血 3 ml,高速离心取上清液,采用罗氏化学发光法检测 AFP、AFP-L3、CEA,酶联免疫法检测 IL-6、CD8⁺、CD4⁺。复发诊断以《肝细胞癌肝切除术后复发预防和治疗中国专家共识(2020 版)》^[6] 为标准,经 CT、MRI 等影像学检查在肝内发现新病灶。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行数据分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对 t 检验;计数资料以 n 、%表示,用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤标志物

治疗后,两组的 AFP-L3,AFP、CEA 均比治疗前降低,且 TACE 组低于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组肿瘤标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AFP-L3(%)		AFP(ng/mL)		CEA(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TACE 组	39	16.34±1.69	11.32±1.57*	92.35±14.36	52.49±10.25*	28.86±2.05	19.64±3.46*
对照组	28	16.64±2.38	14.21±1.26*	93.43±10.71	58.48±11.07*	28.16±3.47	23.67±2.88*
t		0.604	8.050	0.336	2.282	1.035	5.034
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,* $P<0.05$

2.2 免疫因子

治疗后,两组的 IL-6,T 淋巴细胞 $CD8^+$ 均比治疗前降低,且 TACE 组低于对照组,两组比较差异有统

计学意义($P<0.05$);两组的 $CD4^+$ 均比治疗前高,且 TACE 组高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组免疫因子比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6(ng/L)		$CD8^+$ (%)		$CD4^+$ (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TACE 组	39	100.58±15.45	76.45±12.14*	18.54±8.38	12.16±5.47*	14.26±7.18	24.77±7.92*
对照组	28	96.79±13.47	84.58±10.17*	19.43±8.70	14.93±4.92*	15.11±7.43	20.41±6.88*
t		0.205	2.888	0.422	2.131	0.471	2.345
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,* $P<0.05$

2.3 肝癌复发率

随访 2 年,TACE 组的 1 年复发率、2 年复发率均低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组肝癌复发率比较(n ,%)

组别	n	1 年复发	2 年复发
TACE 组	39	2(5.13)	5(12.82)
对照组	28	8(28.57)	12(42.85)
χ^2		5.120	3.937
P		<0.05	<0.05

3 讨论

肝癌是我国第二大恶性肿瘤疾病,具有高发病

率和高死亡率的特点,严重影响国民生命健康。肿瘤切除术可直接切除肿瘤病灶,但难以根治,复发率高,因此,肿瘤切除术后的相关治疗方法一直是医学领域的研究热点。TACE 是中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会推荐的肝癌治疗手段,近年来,随着微创介入技术的发展,TACE 被广泛应用于肝癌的治疗^[7]。TACE 通过在肝动脉介入导丝,使药物直达肿瘤组织,提高肿瘤局部的药物浓度,增强药物对肿瘤细胞的杀伤力,减轻化疗药物对全身的伤害。相较于传统的化疗技术,TACE 具有靶向性高、药效作用强、全身不良反应低等优势^[8]。

本研究结果显示,治疗后,两组的 AFP-L3,AFP、CEA、IL-6、T 淋巴细胞 $CD8^+$ 比治疗前降低,且 TACE

组低于对照组;CD4⁺比治疗前高,且TACE组高于对照组;TACE组的1年复发率、2年复发率均低于对照组。这提示,肿瘤切除术术后接受TACE治疗能有效降低患者血清中的肿瘤标志物,增强患者免疫力,减少患者肝癌复发率。CEA是一种广谱肿瘤标志物,对多种恶性肿瘤均有重要诊断价值,是临床上诊断肝癌的常用指标之一^[9]。有相关研究报道指出,AFP在多种肿瘤中表现出高浓度,与肝癌及多种肿瘤的发生与发展有密切关系,是目前临床用于诊断及检测肝癌的重要指标^[10]。AFP-L3是肝癌细胞特有指标,卢先焯等^[11]的研究中,AFP-L3对肝癌特异度高达95%,是公认的肝癌诊断标志物。AFP-L3相较于影像学检查,能提前9~12个月检测出,对诊断肝癌有重要意义。癌症病患者常伴有营养不良、免疫力降低等问题,大量研究成果表明,细胞免疫功能异常与肿瘤的发生、发展、转归有密切关联,机体免疫低下是原发性肝癌的危险因素之一^[12]。T淋巴细胞是机体免疫的重要效应细胞,CD4⁺与CD8⁺是CD的两大亚群。IL-6是活化T细胞产生的淋巴因子,能调节细胞的生长与分化,在免疫反应中有重要作用^[13]。有研究报告认为,TACE的化疗毒副作用会使患者早期的免疫功能下降,厉英超等^[14]指出,TACE治疗清除患者体内肿瘤细胞,解除或减轻机体的免疫抑制作用,使机体免疫功能恢复。王元等^[15]的研究结果亦表明,TACE能降低患者肿瘤标志物,提高患者免疫功能,降低患者肝癌复发率,这与本研究结果相符。

综上所述,原发性肝癌患者在肿瘤切除术后行TACE治疗可有效降低肿瘤标志物水平,对提升患者免疫功能和减少复发有重要意义。但本研究是单中心研究,样本量较少,研究结果存在一定局限性,后续需要做进一步研究验证。

参考文献:

- [1] 白日兰,梁婷婷,崔久崑.肿瘤标志物研究进展[J].科技导报,2021,39(7):28-37.
- [2] 陈阳育,徐莉莉,伍燕兵,等.血清及胸腔积液中四种肿瘤标志物联合应用对良恶性肿瘤鉴别诊断价值的评估[J].中华肿瘤防治杂志,2021,28(3):212-222.
- [3] SCHÖLER D, CASTOLDI M, JÖRDENS M S, et al. Enlarged extracellular vesicles are a negative prognostic factor

in patients undergoing TACE for primary or secondary liver cancer—a case series[J]. PLoS One, 2021, 16(8): e0255983.

- [4] 李树芸,王宗盛,徐春玲.增强CT联合肿瘤标志物检测在肝癌诊断及预后中的应用价值[J].南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(11):1628-1632.
- [5] 国家科技部传染病防治重大专项课题《病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究》专家组.肝细胞癌肝切除术后复发预防和治疗中国专家共识(2020版)[J].中国实用外科杂志,2021,41(1):20-30.
- [6] CHAKRABORTY E, SARKAR D. Emerging therapies for hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Cancers (Basel), 2022,14(11):2798.
- [7] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会.中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021年版)[J].2021,101(24):1848-1862.
- [8] 方绅哲,李宏.靶向治疗联合TACE治疗原发性肝癌研究进展[J].生命的化学,2022,42(9):1729-1737.
- [9] KUDO M, HAN K H, YE S L, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Asia-Pacific primary liver cancer expert consensus statements[J]. Liver Cancer,2020,9(3):245-260.
- [10] LAWAL G, XIAO Y, RAHNEMAI-AZAR A A, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. Vaccines (Basel),2021,9(10):1184.
- [11] 卢先焯,刘宇杰,黄泽健,等.CEUS联合血清3项肿瘤标志物诊断原发性肝癌的价值[J].中国超声医学杂志,2022,38(10):1124-1127.
- [12] 尤向辉,王会平,刘冲,等.TAP与传统肿瘤标志物在不同肿瘤中的相关性[J].现代肿瘤医学,2021,29(8):1378-1382.
- [13] RAOUL J L, FORNER A, BOLONDI L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: how and when to use it based on clinical evidence[J]. Cancer Treat Rev,2019,72:28-36.
- [14] 厉英超,米琛,薛挥,等.介入化疗栓塞治疗对原发性肝癌患者细胞免疫功能的影响[J].重庆医学,2016,45(31):4382-4384.
- [15] 王元,殷世武.经肝动脉介入化疗栓塞治疗原发性肝癌的作用研究[J].影像研究与医学应用,2021,5(5):110-111.

[收稿日期:2022-11-02]

[责任编辑:桂根浩 英文编辑:阳雨君]