

肝癌栓塞化疗后免疫及中药治疗的临床观察

王怀璋

内容提要 **目的:**探讨肝癌患者栓塞化疗后,免疫及中药治疗对其生存时间与机体免疫功能状态的影响。**方法:**108 例肝癌患者随机分为甲、乙、丙组。进行单纯肝动脉栓塞化疗及栓塞化疗后分别给予免疫增强剂及中药治疗。**结果:**近期有效率分别为 61.1%、83.3%、80.6%。3 年生存率分别为 28.6%、39.1%、47.4%。中位生存时间分别为 11、17、15 个月。治疗后免疫功能检查,单纯栓塞化疗患者机体免疫力低下,而用免疫增强剂与中药治疗者则机体免疫能力增强。**结论:**患者生存时间与机体免疫功能强弱有关,免疫力增强,则生存时间相对延长。

关键词 肝癌 栓塞化疗 免疫功能

Clinical Observation on Effect of Comprehensive Immunotherapy in Treating Hepatic Carcinoma after Embolism Chemotherapy Wang Huaizhang Henan Provincial Tumor Hospital, Zhengzhou (450003)

Objective: To probe the relationship between survival period and immune function of hepatic carcinoma patients after embolism chemotherapy. **Methods:** One hundred and eight patients of hepatocarcinoma were randomly divided into three groups. Group A was given simple embolism chemotherapy (ECT), immunotherapy and Chinese herbal medicine were given to Group B and C respectively after ECT. **Results:** The short-term effective rate of Group A, B and C was 61.1%, 83.3% and 80.6% respectively, three-year survival rate 28.6%, 39.1% and 47.3%, median length of survival 11, 17 and 15 months respectively. The difference in terms of these indices were significant. Observation on immune function after treatment showed that patients received ECT alone had a lower immunity than those supplemented with immunotherapy or Chinese herbal medicine. **Conclusions:** Period of survival of hepatocarcinoma patients is related with their immune function. Patients with better immunity could enjoy a relatively extended period of survival.

Key words hepatocarcinoma, embolism chemotherapy, immune function

对于恶性肿瘤,近年来倾向于综合治疗,以提高患者的生存时间和生活质量。肝动脉内栓塞化疗(therapeutic hepatic arterial carcinoma embolization, THACE),被广泛用于不能手术的肝癌患者。我院采用经皮穿刺单纯肝动脉化疗栓塞技术及术后加用免疫和中药治疗,进行对照研究,使肝癌患者预后有了明显改善。现将结果报道如下。

资料与方法

1 临床资料 自 1993 年 2 月~1996 年 2 月收治原发性肝癌患者 108 例。诊断标准参照文献⁽¹⁾:(1)组织学检查为原发性肝癌。(2)影像学检查有明确肝实性占位,甲胎蛋白(AFP)≥200μg/L。随机分为 3 组,肝动脉碘油栓塞化疗(LP-TAE)为甲组,LP-TAE

加免疫增强治疗为乙组,LP-TAE 加中药治疗为丙组。设计每组均为 36 例。甲组男性 29 例,女性 7 例;年龄 25~66 岁,平均 46.5 岁;病程 7~60 天,平均 43 天。乙组男性 26 例,女性 10 例;年龄 27~68 岁,平均 47.7 岁;病程 10~45 天,平均 36 天。丙组男性 25 例,女性 11 例;年龄 28~65 岁,平均 48.3 岁;病程 5~55 天,平均 41 天。临床分期按照 1977 年全国肝癌防治研究协作会议标准⁽¹⁾:甲组 I 期 13 例,II 期 19 例,III 期 4 例;乙组 I 期 14 例,II 期 17 例,III 期 5 例;丙组 I 期 12 例,II 期 17 例,III 期 7 例。肝功能 Childs 分级参照文献⁽²⁾:甲组 A 级 16 例,B 级 14 例,C 级 6 例;乙组 A 级 17 例,B 级 13 例,C 级 6 例;丙组 A 级 16 例,B 级 15 例,C 级 5 例。3 组临床分期、肝功能分级无显著性差异,有可比性。

2 治疗方法 按 Seldinger 方法⁽²⁾,化疗药物用阿霉素(汕头明治医药有限公司生产,每支 10mg,批

号:930202)50mg,丝裂霉素(上海新亚药业公司生产,每支 2mg,批号:9301104)10~20mg,卡铂(济南齐鲁制药厂生产,每支 100mg,批号:9211077)300mg,加入碘苯酯(上海淮海制药厂生产,每支 2ml,批号:920101)10~20ml。乳化后灌注。甲组仅做 LP-TAE 治疗。乙组在 LP-TAE 治疗 1 周后,白介素-2(IL-2,北京四环生物工程制品厂生产,每支 20 万 u,批号:930104)20 万 u,或干扰素(IFN,长春市凯旋药厂生产,每支 100 万 u,批号:930131)100 万 u,皮下注射,每日 1 次,两药交替运用。用 3 周休息 1 周为 1 个疗程,平均用 3~7 个疗程。丙组在 LP-TAE 治疗 1 周后,口服中药(生黄芪 20g 茯苓 15g 枸杞子 15g 女贞子 15g 生甘草 6g,水煎,每毫升药液含生药 1g,分装成每支 10ml,河南省肿瘤研究所制备),每次 30ml,每日 2 次。每用药 3 周休息 1 周为 1 疗程,平均 3~7 个疗程。LP-TAE 治疗每组 2~7 次,每次间隔 1~3 个月。

3 统计分析采用 t 检验, χ^2 检验。

结 果

1 近期疗效 3 组病例均用 LP-TAE 治疗 2 次后,根据 CT 或 B 超检查结果,统计分析肿块大小变化情况。按照 WHO 制定的实体瘤客观疗效评定标准^[2],完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)、进展(PD),判定 3 组病例临床效果,甲组分别为 8 例(22.2%)、14 例(38.9%)、9 例(25.0%)、5 例(13.9%);乙组分别为 9 例(25.0%)、21 例(58.3%)、4 例(11.1%)、2 例(5.6%);丙组分别为 6 例(16.7%)、23 例(63.9%)、6 例(16.7%)、1 例(2.8%)。甲、乙、丙组有效率(CR+PR)分别为 22 例(61.1%)、30 例(83.3%)、29 例(80.6%)。 χ^2 检验,乙、丙组有效性与甲组比较,有显著性差异($P<0.05$, $P<0.01$)。表明在 LP-TAE 治疗后,继用免疫增强剂及中药治疗,可使肿块缩小时间延长,而乙、丙组间比较,无显著性差异($P>0.05$)。

2 生存率和中位生存时间 治疗后患者 1、2、3

年生存率,甲组分别为 19 例(52.8%)、7 例(36.8%)、2 例(28.6%),乙组分别为 30 例(83.3%)、23 例(76.6%)、9 例(39.1%),丙组分别为 29 例(80.6%)、19 例(65.5%)、9 例(47.4%)。中位生存时间甲、乙、丙组分别为 11、17、15 个月。乙、丙组 1、2、3 年生存率及中位生存时间与甲组比较有显著性差异($P<0.01$),乙、丙组之间差异不显著($P>0.05$)。说明在 LP-TAE 治疗后,再配合免疫及中药治疗,可以明显改善患者的预后,延长生存时间。

3 3 组患者治疗前后免疫功能及 AFP 值变化 见附表。自然杀伤(NK)细胞活性、 CD_3 、 CD_4 、 CD_4/CD_8 比值水平,在治疗后甲组明显下降,而乙、丙组均较治疗前有提高,且呈显著性差异($P<0.05$)。说明在 LP-TAE 治疗后,再辅以免疫及中药治疗,可显著提高患者自身的免疫能力,增强机体免疫活性细胞,抑制、杀伤、消灭残存的肿瘤细胞的能力,成为延长生存期的重要因素。AFP 是观察判断肝癌病情变化及临床疗效的常用指标。治疗前后比较皆有明显差异($P<0.05$),但在治疗后 3 组间比较差异不显著($P>0.05$)。

4 肝外转移及腹水 在介入治疗后的全部病例中,经 CT、B 超及胸片检查随访观察,甲组发生肺、骨、脑及淋巴结转移率为 15 例(41.7%)。乙、丙组转移率分别为 10 例(27.8%)、9 例(25.0%),显著低于甲组($P<0.01$)。LP-TAE 治疗后部分患者出现腹水现象,甲、乙、丙组发生率分别为 11、6、4 例。是否与 LP-TAE 治疗后,肝内淋巴管及门脉压力增高有关,有待进一步研究。

5 肝功能变化及不良反应 在 LP-TAE 治疗后,患者可发生恶心、呕吐、腹痛、发热及肝功能改变,对症处理后其症状很快得到控制,肝功能恢复常需 2 周左右。治疗的全部病例中,肝功能代偿能力全部处于 I 至 III 级,无 1 例降为 IV 级,肝功能良好是治疗后延长生存时间的必要条件。提示 LP-TAE 治疗后保持肝功能正常,对预后非常重要。

附表 3 组患者治疗前后免疫指标及 AFP 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		NK(%)	CD_3 (%)	CD_4 (%)	CD_4/CD_8	AFP($\mu g/L$)
甲	36	治前	17.64 $\pm$ 4.01	41.10 $\pm$ 8.80	30.71 $\pm$ 5.08	1.35 $\pm$ 0.21	372.82 $\pm$ 134.61
		治后	11.91 $\pm$ 2.36*	39.28 $\pm$ 6.76*	22.44 $\pm$ 3.11*	1.02 $\pm$ 0.06*	246.32 $\pm$ 112.31*
乙	36	治前	18.52 $\pm$ 4.31	42.21 $\pm$ 8.91	27.64 $\pm$ 7.32	1.44 $\pm$ 0.28	331.41 $\pm$ 181.72
		治后	33.07 $\pm$ 5.29*	53.05 $\pm$ 7.49*	38.84 $\pm$ 3.72*	1.67 $\pm$ 0.15*	212.71 $\pm$ 146.33*
丙	36	治前	17.27 $\pm$ 3.81	39.72 $\pm$ 8.11	25.39 $\pm$ 8.22	1.28 $\pm$ 0.19	326.53 $\pm$ 101.37
		治后	29.14 $\pm$ 7.13*	55.17 $\pm$ 6.52*	37.79 $\pm$ 4.25*	1.55 $\pm$ 0.13*	235.87 $\pm$ 133.86*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

讨 论

肝脏具有肝动脉及门静脉双重供血,二者都对维持肝脏正常功能有重要作用。单独阻断肝动脉或门静脉血流不会导致肝组织严重缺血。肝脏原发或转移肿瘤主要是由肝动脉供血。通过肝动脉局部注入抗癌药物及碘油,栓塞肿瘤滋养血管,长期缓慢释放药物,使肿瘤坏死,瘤体缩小。THACE 成为治疗不能切除肝癌的首选方法,提高了生存率,延长了生存时间。本资料用 LP-TAE 治疗后,两组分别给予免疫增强剂及中药治疗,近期有效率分别达到了 61.1%、83.3%、80.6%,临床效果可见一斑。单纯 LP-TAE 治疗后,1、2、3 年生存率分别达到 52.8%、36.8%、28.6%,中位生存时间为 11 个月。与其他报道相近⁽³⁾。加用 IL-2、IFN 或中药治疗的乙、丙组 1、2、3 年生存率分别达到 83.3%、76.6%、39.1% 与 80.6%、65.5%、47.4%。中位生存时间也显著提高,说明肝癌患者综合治疗具有重要作用。在 LP-TAE 治疗后,获得二次手术切除的病理标本证实,在瘤体周边及包膜仍存活癌细胞,成为日后复发播散转移的根源。董永华⁽⁴⁾对肝癌患者外周血淋巴细胞亚群的监测表明,肝癌患者免疫功能较健康人低下。介入治疗后对机体免疫功能又具有一定的抑制作用,是肝癌随生存时间延长转移率增高的原因之一。本组病例单纯 LP-TAE 治疗后,NK 细胞活性、CD₃、CD₄、CD₄/CD₈ 比值下降,也证明了这一点。因此 LP-TAE 治疗后进行免疫治疗成为必要⁽⁵⁾。

LP-TAE 治疗后肿瘤大部分坏死,减轻了肿瘤负荷,用免疫治疗增强免疫介导的化疗药物抗肿瘤作用,提高人体对化疗的耐受性,从而提高人体免疫力,杀伤

清除残存的肿瘤细胞,减少癌细胞扩散转移的机率⁽⁶⁾。本组病例在 LP-TAE 治疗后,加用 IL-2、IFN 或中药治疗,机体免疫功能较单用 LP-TAE 治疗者增高,其近期有效率、生存率、中位生存时间都显著高于单用 LP-TAE 治疗者,因此,肝癌患者 LP-TAE 治疗后的疗效与机体免疫状态有密切关系⁽⁷⁾。

总之,中晚期肝癌患者因病情进展迅速,呈现正虚邪盛,正不抵邪,免疫治疗可显著改善患者预后,作用不可忽视,中医中药在减轻化疗的副作用,提高患者生存质量,增强机体抗病能力方面均有一定效果。是肝癌治疗学中不可缺少的方法。

参 考 文 献

1. 中华人民共和国卫生部医政司编. 中国常见恶性肿瘤诊治规范. 第二分册. 第 1 版. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1991:2—12.
2. 李 振. 恶性肿瘤的化学治疗与免疫治疗. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社,1990:63—290.
3. 陈晓明,罗鹏飞,邵培坚,等. 肝癌栓塞化疗生存三年以上 48 例临床分析. 中华放射学杂志 1995;29(12):876—877.
4. 董永华,袁弥满,郭振华,等. 介入治疗对原发性肝癌患者外周血淋巴细胞亚群的影响. 临床放射学杂志 1992;11(1):38—41.
5. 黄 挺,于尔辛. 应用小剂量白细胞介素-2 和干扰素综合治疗中晚期癌症的观察. 中国癌症杂志 1993;3(2):113—115.
6. 倪盛达,陈成伟,茹素娟,等. 中晚期肝癌化学免疫治疗与肝动脉化学栓塞疗效比较. 肿瘤 1995;15(2):102—104.
7. 杨秉辉. 全国肝癌治疗进展学术讲座会议纪要. 中华肿瘤杂志 1991;13(2):157—158.

(收稿:1997-04-04 修回:1997-11-15)

本刊加入 ChinaInfo 信息服务系统

为了实现科技期刊编辑、出版发行工作的电子化,推进科技信息交流的网络化进程,经研究决定,本刊入网 ChinaInfo(中国信息)网络资源系统《电子期刊》,所以,向本刊投稿并录用的稿件文章,将一律由编辑部统一纳入 ChinaInfo 信息服务系统,进入因特网提供信息服务。凡有不同意见将自己稿件纳入因特网传送交流的作者,请另投他刊。本刊所付稿酬已包含刊物内容上网服务报酬,故不再另付。

ChinaInfo 系统是由国家科委创办,国家科委信息司组织实施,中国科技信息研究所万方数据网络中心编辑制作的开放式因特网信息资源系统,《电子期刊》是该系统中的重要信息服务栏目之一,将在年内逐步制作编入 200 种科技期刊的全文内容。本刊内容将采用原文照录方式制作编入 ChinaInfo 系统《电子期刊》栏目,读者可上因特网进入 ChinaInfo 系统免费(明年开始酌情收费)查询检索本刊内容,也欢迎各界朋友通过 ChinaInfo 系统提供的公告牌向我刊提出宝贵意见和建议或征订本刊。版网址: <http://www.chinainfo.cn.net/periodical> 刊物电子或 <http://www.chinainfo.gov.cn/periodical>.

本刊编辑部