

## 脾多肽注射液联合TACE治疗原发性肝癌及其对免疫功能的影响

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊

### ■背景资料

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤, 80%-90%一经发现就已失去手术切除等根治机会, 经导管动脉化疗栓塞术是非手术治疗的首选治疗方法, 但其对肝功能有所损害, 对术后全身状况和免疫力水平造成一定影响, 尽量减少手术损害及术后免疫低下对提高术后生活质量和降低肿瘤术后复发非常重要。

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊, 山西省肿瘤医院介入科 山西省太原市 030001

赵玉山, 住院医师, 硕士, 主要从事肿瘤介入治疗方面研究。

作者贡献分布: 本文章写作由赵玉山完成; 温树伟负责校审; 研究治疗过程由赵玉山、温树伟、畅俊平、张晓前及党之俊操作完成。

通讯作者: 温树伟, 主任医师, 030001, 山西省太原市杏花岭区职工新街3号, 山西省肿瘤医院介入科。  
ganmuren006@163.com  
电话: 0351-4651293

收稿日期: 2016-03-29  
修回日期: 2016-04-27  
接受日期: 2016-05-03  
在线出版日期: 2016-05-28

Received: 2016-03-29

Revised: 2016-04-27

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-05-28

### Abstract

**AIM:** To evaluate the curative effect of lienal polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) in treating patients with primary hepatic cancer and the effect on cellular immune function.

**METHODS:** Sixty patients with primary liver cancer who would receive TACE treatment were randomly divided into an observation group and a control group, with 30 cases in each group. The observation group was additionally given lienal polypeptide injection. The patients' condition, toxic and side effects, and changes in T cell subset and natural killer (NK) cells in the peripheral blood were compared between the two groups after treatment.

**RESULTS:** After operation, tumor size and  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) value decreased in both groups, but the differences in the tumor remission rate and AFP value had no statistical significance ( $P > 0.05$ ). Average KPS score was significantly higher in the observation group than in the control group ( $80.7 \pm 9.2$  vs  $79.3 \pm 8.4$ ,  $P < 0.05$ ), while the incidence of side effects was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ).  $CD3^+$  and  $CD4^+$  lymphocyte percentages,  $CD4^+/CD8^+$  ratio and NK cell percentage were significantly higher, and  $CD8^+$  lymphocyte

### Lienal polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization for treating primary hepatic cancer: Curative effect and influence on cellular immune function

Yu-Shan Zhao, Shu-Wei Wen, Jun-Ping Chang, Xiao-Qian Zhang, Zhi-Jun Dang

Yu-Shan Zhao, Shu-Wei Wen, Jun-Ping Chang, Xiao-Qian Zhang, Zhi-Jun Dang, Department of Interventional Therapy, Shanxi Tumor Hospital, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Shu-Wei Wen, Chief Physician, Department of Interventional Therapy, Shanxi Tumor Hospital, 3 Zhigong New Street, Xinghualing District, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. ganmuren006@163.com

### ■同行评议者

陈小勇, 主任医师, 兰州市第二人民医院肝病科; 程书权, 教授, 主任医师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科

percentage was significantly lower in the observation group than in the control group ( $CD3^+$ :  $63.37\% \pm 8.38\%$  vs  $59.02\% \pm 8.41\%$ ,  $P < 0.05$ ;  $CD4^+$ :  $38.20\% \pm 5.60\%$  vs  $35.30\% \pm 5.80\%$ ,  $P < 0.05$ ;  $CD4^+/CD8^+$ :  $1.92 \pm 0.47$  vs  $1.57 \pm 0.23$ ,  $P < 0.01$ ; NK:  $20.34\% \pm 5.46\%$  vs  $17.62\% \pm 3.10\%$ ,  $P < 0.05$ ;  $CD8^+$ :  $24.17\% \pm 4.05\%$  vs  $26.23\% \pm 4.26\%$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** In primary liver cancer, the application of lienal polypeptide injection together with TACE treatment can effectively improve the patient's condition and immune function.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Lienal polypeptide injection; Primary liver cancer; Transcatheter arterial embolization; Immune function

Zhao YS, Wen SW, Chang JP, Zhang XQ, Dang ZJ. Lienal polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization for treating primary hepatic cancer: Curative effect and influence on cellular immune function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2384-2389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2384.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2384>

## 摘要

**目的:** 探讨原发性肝癌患者应用脾多肽注射液联合经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗的疗效及其对细胞免疫功能的影响。

**方法:** 将60例原发性肝癌行TACE治疗的患者随机分为观察组30例和对照组30例, 观察组在治疗同时加用脾多肽注射液。观察两组患者治疗后的全身状况、不良反应, 并检测外周血T细胞亚群及天然杀伤(natural killer cell, NK)细胞变化。

**结果:** 术后两组肿瘤体积及甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)值均有所下降, 但肿瘤缓解率及AFP值差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 观察组患者的平均KPS评分明显高于对照组, 差异有统计学意义( $80.7 \pm 9.2$ 分 vs  $79.3 \pm 8.4$ 分,  $P < 0.05$ ), 而不良反应发生率亦低于对照组( $P < 0.05$ )。术后观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 淋巴细胞百分率、 $CD4^+/CD8^+$ 比值及NK细胞百分率均明显升高,  $CD8^+$ 淋巴细胞百分率数量显著下降, 与对照组术后比较

差异有统计学意义( $CD3^+$ :  $63.37\% \pm 8.38\%$  vs  $59.02\% \pm 8.41\%$ ,  $P < 0.05$ ;  $CD4^+$ :  $38.20\% \pm 5.60\%$  vs  $35.30\% \pm 5.80\%$ ,  $P < 0.05$ ;  $CD4^+/CD8^+$ :  $1.92 \pm 0.47$  vs  $1.57 \pm 0.23$ ,  $P < 0.01$ ; NK:  $20.34\% \pm 5.46\%$  vs  $17.62\% \pm 3.10\%$ ;  $CD8^+$ :  $24.17\% \pm 4.05\%$  vs  $26.23\% \pm 4.26\%$ ,  $P < 0.05$ )。

**结论:** 在原发性肝癌TACE治疗过程中, 应用脾多肽注射液能够有效改善患者的全身状况和细胞免疫功能。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 脾多肽注射液; 原发性肝癌; 动脉化疗栓塞; 免疫功能

**核心提示:** 为研究能否改善原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗不良反应及免疫功能, 给以部分TACE手术患者联合应用脾多肽注射液, 通过观察治疗后反应、外周血T细胞亚群及天然杀伤细胞变化, 发现联合应用脾多肽注射液可明显改善术后全身状况, 提高术后近期免疫功能, 进而带来增强疗效抑制肿瘤复发的希望。

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊. 脾多肽注射液联合TACE治疗原发性肝癌及其对免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2384-2389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2384.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2384>

## 0 引言

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤, 起病隐匿, 发展迅速, 大多患者发现时已失去了手术切除的机会, 此时, 经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是非手术治疗的首选治疗方法<sup>[1]</sup>, 可明显提高患者的生存周期, 但是TACE不可避免地带来一些负面影响, 如对肝功的损害、一定程度上抑制机体免疫功能等, 会对术后患者的全身状况和免疫力水平造成不同程度的损害, 进而影响患者的生活质量和治疗效果。为了缓解TACE可能带来的不良反应, 维持患者的全身状况和免疫状态, 我们对部分患者使用了脾多肽注射液, 对比观察该药对患者治疗期间的作用, 探讨其临床效果, 现报告如下。

## ■ 研究前沿

肝癌的免疫逃逸机制复杂多样, 仍未确切阐明, 目前免疫治疗是其研究的新方向, 多种免疫治疗方案已用于临床并表现出一定的效果, 已成为肝癌综合治疗的重要组成部分。新的免疫调节剂的改进有望进一步提高敏感性和特异性, 在临床上发挥更重要的作用。

## ■ 相关报道

武春涛等研究显示恶性肿瘤患者化疗对细胞免疫功能抑制持久, 联合使用脾多肽注射液可保护患者细胞免疫功能, 并促进其恢复。

■ 创新亮点

原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)治疗期间联合应用脾多肽注射液治疗尚未见文献报道, 本文通过监测术后反应及免疫学指标探讨了其疗效及免疫功能的影响。

表 1 两组患者一般情况 (n = 30)

项目	观察组	对照组	$\chi^2$ 值	P值
性别			0.417	0.519
男	25	23		
女	5	7		
年龄(岁)			0.271	0.602
30-60	16	18		
>60	14	12		
Child分期			0.287	0.592
A级	18	20		
B级	12	10		
肿瘤大小(cm)			0.863	0.650
<5	4	6		
5-10	14	15		
>10	12	9		
AFP(ng/mL)			0.341	0.559
<400	7	9		
≥400	23	21		

AFP: 甲胎蛋白。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-10/2015-10山西省肿瘤医院介入科所收治原发性肝癌患者60例, 其中男性占80%, 共48例, 女性12例, 年龄范围32-76岁, 平均53岁。所有患者均为不宜或不愿行手术切除及局部消融治疗, 并于治疗前签署知情同意书。入组标准: 通过临床或病理检查确诊的原发性肝癌, 病灶≥3cm或多发结节性病灶, Child分级A或B级; 近期末接受过可能影响免疫功能的其他药物, 既往没有接受过任何局部治疗(如局部消融、介入化疗栓塞术)或外科手术等治疗。排除弥漫型肝癌、门脉主干浸润、肝外远处转移, 严重心、肝、肾功能不全, 活动性胃肠道出血, 有肝性脑病或难以消除的腹水症状, 已知门体分流术, 凝血功能显著异常。

所有患者采用随机数字法随机分为观察组和对照组: 观察组30例, 在TACE术同时给予脾多肽注射液; 对照组30例, 仅给予TACE术。患者的一般情况、临床病理特征如表1, 两组比较差异无统计学意义, 具有可比性。治疗期间采用药物包括: 注射用丝裂霉素(浙江海正药业有限公司, 2 mg/支), 氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司, 0.25 g/支), 顺铂注射液(南京制药有限公司, 2 mg/支), 脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司, 2 mL/支)。检测T淋巴细胞亚

群所用FACSAria型流式细胞仪及试剂盒均购自美国BD公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者采用改良式Seldinger技术经皮穿刺右侧股动脉, 穿刺成功后置入5 F导管鞘, 送入5 F肝动脉导管常规行腹腔干动脉造影, 观察肝动脉走行、肿瘤供血血管情况以及肿瘤染色, 对肿瘤供血动脉显示不清, 选择靶血管困难时可采用同轴微导管技术, 将3 F微导管送入肿瘤供血动脉内进行造影。怀疑有异常供血血管的, 给予肠系膜上动脉、膈动脉、右肾动脉等造影, 尽量找到所有肿瘤供血动脉并予以栓塞。明确肿瘤供血动脉后, 先行灌注化疗药物, 包括丝裂霉素16 mg, 氟尿嘧啶1 g, 顺铂80 mg, 然后将导管选择至肿瘤供血动脉, 透视下缓慢注入超液化碘油进行栓塞, 对肿瘤供血动脉分流量仍较大的病灶, 给予明胶海绵(1/3-1/2块)栓塞。观察组患者在手术前3 d开始接受脾多肽注射液治疗, 用法为10 mL脾多肽注射液溶于500 mL的5%葡萄糖注射液静脉滴注, 1次/d, 2 wk为一疗程。

1.2.2 观察指标: 观察两组患者的术后不良反应以及并发症, 包括术后的一般临床症状, 如肝区疼痛、发热、恶心呕吐情况。另外所有入组患者均于术前1 wk内及术后4 wk抽取空腹外周静脉血采用流式细胞计数仪检测T淋巴细胞亚群指标, 包括CD3<sup>+</sup> T淋巴细胞、CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞、天然杀伤(natural killer cell, NK)细胞及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值。

术前1 wk内检查甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)值及上腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT), 术后4 wk复查AFP值并行上腹部增强CT测量肿瘤体积大小, 肿瘤反应根据mRECIST评价标准统一标准评估。以测量病灶增强区域为准, 按照肿瘤治疗疗效分为完全缓解(complete response, CR): 目标病灶动脉期增强显影均消失; 部分缓解(partial response, PR): 动脉期增强显影病灶直径总和缩小≥30%; 稳定(stable disease, SD): 缩小未达PR或增大未达PD; 进展(progressive disease, PD): 动脉期增强显影病灶直径总和增加≥20%或出现新病灶。

统计学处理 应用SPSS15.0统计软件对数据进行数据分析, 两组病例计量数据以mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 计数资料的比较



表 2 两组治疗后不良反应对比  $n(\%)$ 

分组	发热	恶心呕吐	食欲减退	疼痛	乏力
观察组	6(20)	12(40)	16(53)	18(60)	15(50)
对照组	8(27)	20(67)	24(80)	17(57)	23(77)
$P$ 值	0.542	0.038	0.028	0.793	0.032

表 3 两组治疗后瘤体变化 ( $n = 30$ )

分组	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
观察组	5	14	8	3	63.3
对照组	6	10	10	4	53.3

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展。

采用 $\chi^2$ 检验;  $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 术后反应** 两组患者术后均有不同程度的疼痛、发热、恶心呕吐等反应, 对症处理后逐渐缓解。术后均予保肝、补液支持治疗, 均无感染、肝肾功能损害加重等情况出现。两组术后反应行 $\chi^2$ 检验进行分析(表2), 两组间发热、恶心呕吐、食欲减退、乏力差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 可以认为两组患者术后总体不良反应发生率有差异, 观察组均较对照组发生率低。治疗前观察组KPS评分为 $80.7 \pm 9.2$ 分, 对照组 $79.3 \pm 8.4$ 分, 两组差异无统计学意义, 治疗后观察组患者KPS评分平均 $89.3 \pm 6.8$ 分, 对照组平均 $84.7 \pm 5.9$ 分, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 肿瘤反应** TACE治疗术后两组患者肿瘤体积发生了不同程度的变化, 其中观察组的缓解率(CR+PR)为63%, 高于对照组的53%, 但采用 $\chi^2$ 检验对两组的缓解率进行检验得出:  $\chi^2 = 1.123$ ,  $P = 0.772 > 0.05$ ; 认为两组间差异无统计学意义(表3)。观察组术前检测AFP值 $988.74 \mu\text{g/L} \pm 182.32 \mu\text{g/L}$ , 术后AFP值 $336.34 \mu\text{g/L} \pm 152.15 \mu\text{g/L}$ , 对照组术前术后AFP值分别为 $1042.81 \mu\text{g/L} \pm 145.52 \mu\text{g/L}$ ,  $402.34 \mu\text{g/L} \pm 197.23 \mu\text{g/L}$ , 两组术后AFP值均下降, 但两组术前比较及术后比较均 $P > 0.05$ , 差异无统计学意义。

**2.3 免疫指标** 两组治疗前T细胞亚群及NK细胞比较差异无统计学意义, 治疗后比较, 观察组患者的 $\text{CD}3^+$ 淋巴细胞、 $\text{CD}4^+$ 淋巴细胞、

$\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 比值及NK细胞均明显高于对照组, 而 $\text{CD}8^+$ 淋巴细胞数量显著低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表4)。

## 3 讨论

TACE术是治疗中晚期肝癌常用的治疗方法, 其疗效和价值已获得广泛认可<sup>[2]</sup>, 但多次TACE术对肝功能的损害以及化疗药物的不良反应, 都会对术后患者的全身状况和免疫力水平造成不同程度的损害<sup>[1,3]</sup>, 这些损害不同程度的影响到患者的耐受性和依从性, 进而影响患者的生活质量和治疗效果。而TACE术后效果与患者的免疫状态关系密切, 良好的免疫功能状态可增强治疗效果, 减少复发<sup>[4]</sup>。因此这些都提示我们在原发性肝癌TACE术治疗期间应适时对免疫功能低下者给予免疫增强剂, 改善机体的免疫状态, 提高疗效。目前结合免疫治疗的综合治疗方法已经是肝癌治疗的重要研究方向<sup>[5-7]</sup>。

恶性肿瘤的发生发展与机体免疫能力有重要关联, 其中T淋巴细胞介导的细胞免疫是肿瘤免疫的主要方面<sup>[8]</sup>, 研究表明原发性肝癌患者机体免疫能力均有不同程度降低<sup>[9-11]</sup>, 而TACE手术创伤可使其进一步受到抑制。相比健康人群, 原发性肝癌患者 $\text{CD}3^+$ 细胞、 $\text{CD}4^+$ 细胞和 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 明显降低,  $\text{CD}8^+$ 细胞升高, NK细胞数量明显下降, 并存在Th1/Th2漂移现象, 外周血中Th2型细胞占优势, 抑制了Th1型细胞抗肿瘤免疫效应<sup>[12]</sup>。这对肿瘤的发生、发展、治疗及预后有着直接影响<sup>[13]</sup>, 可能导致癌细胞逃避机体免疫系统的监控而得以存活。 $\text{CD}4^+$ 细胞和 $\text{CD}8^+$ 细胞分别是辅助性T细胞(T<sub>H</sub>)和抑制性T细胞(T<sub>S</sub>)的前体, NK细胞是机体免疫监视功能的主要细胞, 本身既是杀伤肿瘤细胞的效应细胞, 能够调节骨髓干细胞、胸腺细胞和B细胞的分化, 其产生的白介素-2(interleukin 2, IL-2)和干扰素等细胞因子可有效杀伤肿瘤细胞。而IL-2是所有T细胞亚群的生长因子, 能够保证T细胞的存活和增殖,

### 应用要点

脾多肽注射液联合TACE治疗原发性肝癌是一种新的综合治疗方法, 可以明显改善术后一般状况和免疫异常, 为延长生存期、减少肿瘤复发提供了新的希望和思路。

■名词解释

TACE: 是将导管选择性插入到肿瘤供血靶动脉后, 注入适量的栓塞剂及抗癌药物或药物微球, 使靶动脉闭塞, 达到肿瘤组织缺血坏死的作用, 称之为TACE.

表 4 两组治疗后T淋巴细胞亚群变化 (n = 30, mean ± SD)

分组	时间	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK(%)
观察组	治疗前	59.03 ± 10.5	34.33 ± 4.20	25.47 ± 4.20	1.73 ± 0.37	17.98 ± 3.64
	治疗后	63.37 ± 8.38 <sup>ac</sup>	38.20 ± 5.60 <sup>bc</sup>	24.17 ± 4.05 <sup>c</sup>	1.92 ± 0.47 <sup>ad</sup>	20.34 ± 5.46 <sup>ac</sup>
对照组	治疗前	58.55 ± 10.2	35.17 ± 4.90	25.43 ± 3.67	1.62 ± 0.34	17.65 ± 2.98
	治疗后	59.02 ± 8.41	35.30 ± 5.80	26.23 ± 4.26	1.57 ± 0.23	—

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 观察组术前; <sup>c</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.01 vs 对照组术后. NK: 天然杀伤细胞.

增强活化的T细胞产生干扰素-γ(interferon γ, IFN-γ)和IFN-β等细胞因子, 还能诱导或促进NK等多种细胞毒性细胞活性, 共同发挥抗肿瘤作用.

本研究观察组联合使用脾多肽以增强患者免疫功能, 并通过观察T细胞亚群变化观察其对原发性肝癌免疫功能的作用. 脾多肽是由健康小牛脾脏提取物所制成, 脾脏是哺乳动物的外周免疫器官, 其中含有丰富的细胞营养成分及细胞因子, 特别是细胞中的免疫调节因子等小分子多肽. 研究证实脾多肽能够使小鼠脾脏及胸腺增重, 刺激淋巴细胞增殖, 具有明显增强免疫力的作用<sup>[14]</sup>. 可见脾多肽具有天然生物活性, 对机体免疫功能有调节作用, 能够激活免疫系统, 增强机体非特异性免疫功能, 促进T淋巴细胞成熟, 还可增强NK细胞的细胞活性, 调节淋巴细胞和巨噬细胞功能, 从而提高整体免疫能力及抗癌能力, 现于食管癌、肺癌、胰腺癌等肿瘤辅助治疗获得了不错的临床疗效<sup>[15-17]</sup>.

原发性肝癌患者TACE术后出现显著的T淋巴细胞亚群功能减退, 并由病灶大小及治疗情况减少程度轻重不一, 但在术后4 wk均逐渐恢复或接近术前水平<sup>[18-20]</sup>, 此时监测T淋巴细胞亚群及NK细胞变化可以清楚反映出联合应用脾多肽注射液对TACE术后患者近期免疫功能改善作用. 本研究对照组T细胞亚群及NK细胞变化同文献报道一致, 而应用脾多肽治疗的观察组患者在术后4 wk时显著高于对照组患者, CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>细胞, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值和NK细胞都有明显提高, CD8<sup>+</sup>细胞明显降低, 差异有显著的统计学意义. 这一结果充分说明脾多肽具有维护机体细胞免疫功能的作用, 与TACE术联合应用可提高患者近期T淋巴细胞亚群功能并促进其恢复. 本研究结果还显示, 研究组的体力状态也优于对照组, 研究组的不良反应

少于对照组, P均<0.05. 观察组患者的KPS评分显著高于对照组, 表明脾多肽注射液对改善由化疗不良反应导致的全身状况下降有一定作用. 另外, 肝癌患者往往伴有脾功能亢进症状, 白细胞、血小板计数低下, 近年来, 脾多肽注射液改善和提高血小板的治疗性作用也被证实<sup>[21]</sup>, 而于恶性肿瘤化疗后, 给予小剂量脾多肽治疗可刺激骨髓细胞增殖, 提高造血功能, 有效缩短血小板恢复的时间, 提高化疗后血小板的最低值, 从而提高患者全身状况.

机体的免疫系统具有清除肿瘤的作用, TACE术后肿瘤细胞大部分被清除后, 机体对肿瘤的负荷明显降低, 这时增强机体的抗肿瘤免疫功能则能清除微小残留病灶或明显抑制残留肿瘤细胞的增殖. 本研究结果提示, TACE联合脾多肽注射液治疗不可切除性原发性肝癌患者, 肿瘤控制率较单纯TACE治疗高(63.3% vs 53.3%), 但可能是由于样本量不够大, 术后肿瘤控制率及AFP值统计分析显示差异无统计学意义, 有待进一步大样本研究探讨.

总之, 在原发性肝癌介入治疗期间, 联合应用脾多肽注射液, 可以显著改善患者的全身状况, 有效提高原发性肝癌患者TACE术后近期的免疫功能, 进而增强疗效抑制肿瘤复发.

4 参考文献

- 1 廖娟, 王春晖, 李肖, 孟文彤. 经导管肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者细胞免疫及调节T细胞的影响. 肝脏 2011; 16: 198-201
- 2 Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-469 [PMID: 16890600]
- 3 张雁, 康骅, 李非, 罗斌. 辅助化疗对肿瘤患者体液免疫的影响. 中国医药 2013; 8: 818-820
- 4 周伟平, 吴孟超, 陈汉, 姚小平, 钱光相, 杨甲梅, 屠

- 振兴, 崔贞福. 肝癌切除加免疫化疗对术后复发的影响. 中华外科杂志 1995; 33: 35-37
- 5 Korangy F, Höchst B, Manns MP, Greten TF. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 345-353 [PMID: 20528121]
  - 6 蔡秀军, 沈柏用. 原发性肝癌免疫治疗进展. 中国实用外科杂志 2011; 31: 742-747
  - 7 李艳丽. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对原发性肝癌TACE术前术后T淋巴细胞亚群的影响. 实用癌症杂志 2009; 24: 512-513
  - 8 陈复兴, 刘军权, 周忠海, 张南征, 张国龙, 李晓洲. 癌症患者T细胞亚群的临床意义. 细胞与分子免疫学杂志 2002; 18: 55
  - 9 刘尚梅, 赵建军, 杨晓洁, 胡敬群. 肝细胞肝癌对机体细胞免疫的影响. 实用癌症杂志 2005; 20: 68-70, 74
  - 10 Shen X, Li N, Li H, Zhang T, Wang F, Li Q. Increased prevalence of regulatory T cells in the tumor microenvironment and its correlation with TNM stage of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1745-1754 [PMID: 20221638]
  - 11 Zhao F, Korangy F, Greten TF. Cellular immune suppressor mechanisms in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2012; 30: 477-482 [PMID: 23108303]
  - 12 黄萍, 陈铭声, 牛杰, 安银东, 顾娟玲. 原发性肝癌患者Th1/Th2亚群研究. 现代生物医学进展 2012; 12: 2901-2903
  - 13 Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, Shimazaki T, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Doi H, Uozumi S, Omori R, Matsumura T, Yanagawa T, Ito T, Imawari M. Strong CD8(+) T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2010; 45: 451-458 [PMID: 19936602]
  - 14 李茂辉, 卢桂华, 赵卓夫, 江宁, 徐立民. 羊脾多肽对小鼠免疫功能的影响. 中国公共卫生 2005; 21: 1099-1100
  - 15 谢小卫, 李卫玲, 赵金, 南永刚, 杨怡萍, 石雪芹. 脾多肽联合放疗治疗中晚期食管癌近期疗效观察及其对免疫功能的影响. 现代肿瘤医学 2015; 23: 326-328
  - 16 武春涛, 刘亮, 徐永峰, 王文权, 徐华祥, 项金峰, 徐近, 倪泉兴, 虞先濬. 脾多肽对胰腺癌根治术后化疗患者细胞免疫功能的影响. 中国癌症杂志 2014; 24: 906-913
  - 17 宋伟安, 查鹏, 李学昌, 刘军强, 文锋, 李军, 岳彩迎, 王伟. 脾多肽注射液在非小细胞肺癌术后辅助化疗中的临床应用观察. 北京医学 2015; 37: 188-190
  - 18 杨茂, 郭志, 司同国, 邢文阁, 刘方, 李保国, 于海鹏. 动脉化疗栓塞联合CIK细胞过继免疫治疗对中晚期肝癌患者免疫功能的影响. 介入放射学杂志 2011; 20: 116-119
  - 19 李虎子, 郭志, 王海涛, 司同国, 刘长富, 于海鹏. 肝细胞癌患者TACE后外周血调节性T细胞水平对预后的影响. 介入放射学杂志 2012; 12: 998-1001
  - 20 张功霖, 赵卫. 介入治疗肝癌对免疫功能影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3225-3230
  - 21 王虹, 赵德, 李峰, 周景. 脾多肽注射液治疗特发性血小板减少性紫癜临床研究总结. 中国社区医师(医学专业) 2010; 12: 99

# 同行评价

作者对部分TACE治疗患者使用脾多肽注射液, 并对治疗前后T淋巴细胞亚群及天然杀伤(natural killer, NK)细胞进行FACS分析, 证实脾多肽注射液可提高TACE治疗患者的CD3<sup>+</sup>淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>淋巴细胞及NK细胞, 降低CD8<sup>+</sup>淋巴细胞, 具有一定的临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

