

氩氦刀合中药治疗肝癌对机体免疫功能影响的临床研究

白广德 练祖平 黄丁平 侯恩存 陆运鑫 林梅英 秦冰

陈小梅 刘敏 黄研 关莹 梁健 凌晴

(广西中医学院附属瑞康医院 南宁 530011)

摘要:目的:研究肝癌患者接受氩氦刀经皮穿刺冷冻配合中药治疗前后,机体免疫功能的变化。方法:分析 42 例肝细胞肝癌患者经氩氦刀加中药治疗前和治疗后 7d 及 14d 外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞形成率。结果:42 例肝癌患者接受治疗后 7d 和 14d,CD3、CD4、CD4/CD8 和 NK 细胞形成率均明显高于治疗前($P<0.05$)。结论:采用氩氦刀经皮冷冻配合中药治疗肝癌,可以改善肝癌患者的免疫功能。

关键词:肝癌;氩氦刀;中药内服;中西医结合疗法;免疫学;临床研究

Abstract: Objective: To investigate the effects of Integrated CT-guided percutaneous targeted argon-helium cryoablation and Traditional Medicine on Immune Function in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Methods: The peripheral blood T cell subsets and Nk cell formation rate of Forty-two patients with HCC were measured before and one week or two weeks after the treatment of Integrated CT-guided percutaneous targeted argon-helium cryoablation and Traditional medicine. Results: After taking one-week or two-week adjuvant treatment, CD3, CD4, CD4/CD8 and NK cell in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) were significantly higher than that of before treatment ($P<0.05$). Conclusion: The treatment of integrated CT-guided percutaneous targeted argon-helium cryoablation and traditional medicine may enhance the cellular immune function of HCC patients.

Key words: hepatocellular carcinoma (HCC); CT-guided percutaneous targeted argon-helium cryoablation; traditional medicine; integrated traditional Chinese and Western medicinal therapy; Immunology; clinical study

中图分类号: R 575.2

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2007)02-0005-02

肝癌目前最主要的治疗手段仍是以外科手术切除为主,但手术切除后仍有较高的复发和转移率,这主要是因为手术切除肿瘤的同时,手术创伤对机体免疫力产生抑制和破坏所致。所以,尽量减少手术创伤、调动机体免疫力,对预防和减少术后复发和转移有着重要意义。美国氩氦刀(Endocare Cryocare™ Surgical System)是近 6 年新兴的一种实体肿瘤局部微创靶向治疗的先进手术设备,是冷冻治疗实体肿瘤技术的革命性进展。它的冷热逆转治疗对肝癌组织具有彻底的破坏作用,而且通过肿瘤坏死组织的吸收,还可刺激机体提高抗肿瘤的免疫力。中药治疗有助于肿瘤患者免疫功能的提高,也是目前热门的研究课题之一。我科于 2005 年 6~12 月,对 42 例原发性肝癌患者采用经皮穿刺氩氦刀微创靶向冷冻消融配合中药辨证治疗,并观察患者术前及术后 1 周和 2 周 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞指标的变化。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 病例资料 本组 42 例,均为住院患者,临床及组织病理学确诊为原发性肝细胞肝癌。其中男 35 例,女 7 例,平均年龄(56.5 ± 13.7)岁。肝功能 Child 分级 A 级者 29 例, B 级者 13 例;癌灶为单发者 38 例,肿瘤直径 4.0~13.5cm,癌灶多发(2~4 个)者 4 例,肿瘤最大直径 9.0cm;有门脉癌栓者 27 例,有远处淋巴结肿大者 5 例,术后复发者 1 例。所有病例均为不宜手术或不愿手术者。

1.2 氩氦刀治疗 患者入院后,完成常规术前检查。所有病例均采用 0.5%利多卡因局部浸润麻醉(部分加强化麻醉)。在 CT 引导结合 B 超定位下进行手术。按手术需要摆体位,结合肿瘤大小选择不同规格超导刀(单刀或数刀组合)、进针点及进针方向,常规消毒铺巾,于预定穿刺点切开 2~5mm 皮肤。以 18G 带内芯穿刺针穿刺,经 CT 或 B 超探测证实穿刺

针达到肿瘤预定部位后,去芯引入导丝,去针沿导丝引入带外鞘的扩张管,到位后拔出扩张管及导丝,沿外鞘引入氩氦刀,根据肿瘤大小将外鞘从氩氦刀尖位置后移 3~5cm。开启冷冻主机,首先引入氩气(冷媒),刀尖区域 30s 内降至 -130°C 以下。冷冻持续 15~20min,在 B 超监测下,理想的冰球范围应超过肿瘤边缘 1cm^[3],然后关闭氩气并引入氦气(热媒),持续 3~5min,复温至 20~40 $^{\circ}\text{C}$ 。重复以上冷-热循环。结束复温操作后,拔除氩氦刀,将止血纱填塞肿瘤穿刺针道。术后常规予止血、抗生素及保肝护肝治疗。肿瘤直径大于 10cm 者需分二次手术(第二次手术一般在第一次手术后 2 周左右进行)。术后患者定期复查肝功能、AFP、B 超、CT 或 MRI。

1.3 中药治疗 一般在术后 3d 开始配合应用,以疏肝理气、健脾和胃为治则。方药:党参 20g、黄芪 15g、茯苓 15g、白术 12g、柴胡 9g、郁金 12g、白芍 15g、木香 12g、砂仁 12g、枳壳 12g、莱菔子 15g、焦三仙 15g、竹茹 12g、甘草 6g。用法:水浓煎 200mL,早晚各服 100mL,每日 1 剂。

1.4 免疫指标检测 本组患者分别于治疗前及治疗后 1 周、2 周空腹抽取肘静脉血 3mL,枸橼酸钠抗凝。每份标本均测定 T 淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8)分布和 CD4/CD8 比值,并检测 NK 细胞水平。

1.5 统计学处理 计量数据以均数 $\pm$ 标准差表示。应用 SPSS10.0 软件包进行多元方差分析。

2 结果

2.1 局部病灶的变化 治疗后 4~6 周复查 CT(平扫+增强),42 例患者共 49 个癌肿变化如下:32 个癌肿体积不同程度缩小,占 65.3%;13 个癌肿大小变化不明显,占 26.5%;4 个癌肿大小较术前增大,占 8.2%。原病灶冷冻范围的 CT 值均在 40Hu 以下。结果表明,91.8%的肝癌肿块经氩氦刀治疗后可以缩小或无变化。

2.2 T 淋巴细胞亚群的变化 氩氦刀治疗前 CD3、CD4、CD8 分布和 CD4/CD8 与治疗前 1 周、2 周比较差异显著 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 氩氦刀治疗前后外周血淋巴细胞亚群的变化 ($\bar{X}\pm S$) %

	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周
CD3	55.3± 4.2	66.8± 4.9	68.3± 5.4
CD4	26.4± 7.1	40.2± 5.7	41.6± 8.3
CD8	30.7± 7.5	31.9± 5.1	33.1± 6.6
CD4/CD8	0.81± 0.25	1.22± 0.20	1.27± 0.22

2.3 NK 细胞的变化 氩氦刀治疗前 NK 细胞水平与治疗前 1 周、2 周比较差异显著 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 氩氦刀治疗前后外周血 NK 细胞的变化 ($\bar{X}\pm S$) %

	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周
	15.32± 5.86	19.84± 6.41	21.15± 6.39

2.4 术后病人的肝功能及精神状态变化 术后 5~14d, 所有病人肝功能复查均恢复到术前水平, 精神状态均恢复良好。

3 讨论

3.1 美国氩氦刀微创靶向治疗对肝癌病人免疫功能的影响 至今为止, 外科手术仍然是治疗肝癌的主要方法, 但无论是手术切除还是其他局部治疗方法均只能解除病人的肿瘤负荷, 恢复病人的免疫平衡。所以术后是否有复发和转移, 完全取决于病人抗肿瘤的免疫功能。肝癌患者术前即有免疫功能低下, 传统手术创伤对机体免疫力产生抑制和破坏, 已被研究所证实^[1]。所以, 如何减少手术创伤、保存机体的免疫力, 以减少肿瘤术后复发和转移的几率, 是目前肿瘤手术治疗方面的重点研究课题之一。

肝细胞肝癌患者免疫功能的缺陷和紊乱是以细胞免疫为主, 细胞免疫可以反映体内抗肿瘤能力和肿瘤对患者免疫系统的破坏和干扰程度。T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞是反映细胞免疫水平的重要指标。有研究^[2]表明, 肝细胞肝癌患者机体 CD4 细胞和 CD4/CD8 明显降低, CD8 细胞升高。T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的变化均与肝细胞肝癌的恶性程度相平行。淋巴细胞免疫功能的下降, 可能导致癌细胞逃避机体免疫系统的监控而得以存活^[3]。

美国氩氦刀是近 6 年新兴的一种实体肿瘤局部微创靶向治疗的先进手术设备。与传统手术方法比较, 经皮穿刺氩氦刀治疗具有创伤小、恢复快、术后反应轻、住院时间短、住院费用低、手术适应证扩大等优点。使失去手术时机的中晚期肿瘤病人可以得到一个相当于手术切除效果的治疗机会^[4]。氩氦靶向消融治疗是一种局部超低温冷冻疗法, 而冷冻治疗可以明显提高机体细胞免疫功能, 经冷冻治疗后坏死的肿瘤细胞具有肿瘤特异性抗原 (TAS), 通过肿瘤坏死组织的吸收, 它能刺激机体产生特异的冷免疫抗体, 提高机体的细胞免疫功能^[5], 从而抑制肿瘤的生长及消灭残留的癌细胞^[6]。

本组 42 例研究结果显示, 氩氦刀治疗后 1 周及 2 周, 肝癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的指标均有不同程度的提高, 治疗后 4~6 周复查 CT (平扫+增强), 肝癌肿块

大部分坏死缩小明显。病人术后反应轻、恢复快, 提示氩氦刀治疗可能有助于提高机体免疫力, 从而对肝癌的治疗效果产生良好的影响。这可能与下列因素有关: (1) 氩氦刀治疗后肿瘤细胞被灭活, 使肿瘤负荷减少, 清除了肿瘤诱导产生免疫抑制因子的来源, 解除了患者的免疫抑制; (2) 氩氦刀治疗微创、术后全身应激反应轻, 从而对机体免疫功能抑制少, 使免疫功能恢复快; (3) 氩氦刀治疗后坏死的肿瘤组织留在体内, 改变肿瘤抗原的不显著性或释放可溶性肿瘤抗原^[7], 通过肿瘤坏死组织的吸收, 它能刺激机体产生特异的冷免疫抗体, 从而提高机体的细胞免疫功能。

3.2 中药治疗对肝癌病人免疫功能的影响 氩氦刀冷冻消融仅是肿瘤局部治疗的一种措施, 氩氦刀术后局部有形癌肿虽已彻底破碎坏死, 但也同样会出现一定程度的肝功能损害表现, 在术后 1 周左右, 大部分病人会因此出现程度不一的肝脾不和、食欲不振的症状, 配合中药内服治疗的目的是充分发挥中医中药治病求本的优势, 并能降低术后肿瘤复发转移率, 阻断癌前病变^[4]。根据现代药理研究证实, 疏肝理气、健脾和胃中药具有提高机体免疫功能的作用。通过配合疏肝理气、健脾和胃中药内服, 以改善肝脾不和、食欲不振的症状, 从而促进机体气血生成和旺盛, 进一步提高机体免疫功能, 与氩氦刀治疗具有协同作用, 从而巩固氩氦刀手术治疗的效果。

本组 42 例经过氩氦刀冷冻消融配合中药治疗, 多数患者治疗后短期内局部疼痛减轻, 食欲及生活质量有所提高。初步临床观察表明, 氩氦刀冷冻消融配合中药治疗中晚期肝癌, 具有创伤微、并发症少、安全性高、能提高机体免疫功能等优点, 有望成为中晚期肝癌综合治疗一种新的有效方法, 远期疗效尚有待观察。

参考文献

[1]赵武述, 陈仁, 卞志强. 现代临床免疫学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1994.649

[2]Nakao M, Sata M, Saitsu H, et al. CD4⁺ hepatic cancerspecific cytotoxic T lymphocytes with hepatocellular carcinoma [J]. Cell Immunol, 1997, 177(2): 176~181

[3]Chavan SS, Chiplunkar SV. Immunophenotypes and cytotoxic functions of lymphocytes in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Tumori, 1997, 83 (4): 762~767

[4]白广德, 练祖平, 黄丁平, 等. 氩氦刀配合中药及化疗治疗中晚期肝癌 45 例近期疗效观察[J]. 广西中医药, 2005, 28 (1): 14

[5]Onik G, Gilbert J, Hoddick W, et al. Sonographic monitoring of hepatic cryosurgery in an experimental animal model [J]. AJR, 1985, 144: 1 043~1 047

[6]Onik G, Rubinsky B, Zemel R, et al. Ultrasound-Guided hepatic cryosurgery in the treatment of metastatic colon carcinoma [J]. Cancer, 1991, 67: 901~907

[7]彭秋平, 汪森明, 张积仁, 等. 肝癌氩氦冷冻免疫的实验与临床研究 [J]. 医学研究生学报, 2003, 16(2): 145, 147

(收稿日期: 2006-06-20)



欢迎电子邮件投稿! 欢迎规范化稿件! 欢迎广告惠顾!