

[文章编号] 1007-385X(2006)04-0303-02

## 肝动脉栓塞化疗联合 CIK 细胞疗法治疗原发性肝癌

Transcatheter arterial chemoembolization combined with cytokine induced killers in treatment of hepatocellular carcinoma

郝明志<sup>1</sup>, 陈强<sup>1</sup>, 叶韵斌<sup>1</sup>, 肖景榕<sup>2</sup>, 林海澜<sup>1</sup>, 吴晖<sup>1</sup>, 余文昌<sup>1</sup>, 张孔志<sup>1</sup>, 陈起忠<sup>1</sup>, 刘友晓<sup>1</sup>, 郑伟生<sup>3</sup>  
(1. 福建省肿瘤医院内科; 2. 福建省肿瘤医院流行病学研究室, 福州 350014; 3. 解放军第180医院, 泉州 362300)

**[摘要]** **目的:** 评价肝动脉栓塞化疗联合细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)疗法治疗原发性肝癌的临床疗效。**方法:** 以生存期为观察终点指标, 采用同期非随机对照方法, 对2003年1月至2005年12月接受肝动脉栓塞化疗联合异体CIK细胞疗法的21例原发性肝癌患者(治疗组)与单纯肝动脉栓塞化疗46例患者(对照组)比较, 观察两组的生存期差异。**结果:** 治疗组与对照组中位生存期分别为22个月(95% CI, 7~37)、10个月(95% CI, 8~12)。两组的半年、1年、2年生存率分别为85.71%、58.35%、48.62%和69.05%、32.74%、3.97%, 治疗组生存期明显长于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:** 肝动脉栓塞化疗联合CIK细胞疗法较单纯肝动脉栓塞化疗有可能提高原发性肝癌患者的远期生存率。

**[关键词]** 肝细胞癌; CIK; 肝动脉栓塞; 免疫治疗

**[中图分类号]** R730 **[文献标识码]** A

肝动脉栓塞化疗(therapeutic chemoembolizations, TACE)被公认为中晚期肝癌的首选治疗方法, 但肝癌介入治疗后存在的残余癌灶是复发的主要因素, 如何巩固肝癌介入治疗效果, 减少复发, 延长生存期是目前治疗的难点。而细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killers, CIK)疗法已成为肿瘤治疗的辅助手段之一, 为预防肿瘤复发、消除患者体内残留的肿瘤细胞、改善晚期肿瘤患者的生存质量提供了新的治疗途径<sup>[1]</sup>。本研究自2003年1月至2005年12月, 采用同期非随机对照研究方法, 比较单纯肝动脉栓塞化疗与肝动脉栓塞化疗联合异体CIK细胞疗法对原发性肝癌患者生存期的影响。结果提示肝动脉栓塞化疗联合CIK细胞疗法与单纯肝动脉栓塞化疗相比, 有可能进一步提高原发性肝癌患者的远期生存率。

### 1 材料与方法

#### 1.1 研究对象

所选病例为2003年1月至2005年12月的住院病人67例, 所有诊断与分期均符合2001年中国抗癌协会肝癌专业委员会广州会议诊断标准<sup>[2]</sup>。其中男性62例, 女性5例; 年龄最小19岁, 最大72岁, 中位年龄50岁; AFP > 400 mg/L者41例; 合并乙肝病毒感染者65例; 合并门脉瘤栓者21例; 肝功能Child-pugh分级A级49例、B级13例、C级5例; 临床分期I期6例、II期55例、III期6例; 巨块型33例、结节型31例、弥漫型3例。治疗组21例在TACE治疗的同时联合CIK细胞疗法, 以同期行TACE的病例46例为对照组。

#### 1.2 治疗方法

所有病例均接受肝动脉栓塞化疗, 最少1次, 最多4次。主要化疗药为FUDR、奥沙利铂、泽菲, 栓塞剂选用碘化油、明胶海绵, 用量根据肿瘤血管造影决定。第1次介入治疗与第2次介入治疗间隔30 d, 以后根据病情适当延长治疗间隔。治疗组于介入治疗间歇期进行CIK细胞疗法1疗程。治疗组接受CIK细胞疗法最少1疗程, 最多4疗程。

CIK疗法的实施: 将枸橼酸钠抗凝的异体外周血用淋巴细胞分离液分离, 吸取单个核细胞层, PBS洗涤3遍, 用含10%人AB血清的RPMI 1640培养液调细胞密度为 $1.0 \times 10^6$ /ml, 第1天加入IFN- $\gamma$  1 000 U/ml, 24 h后加入IL-1- $\alpha$  100 U/ml、IL-2 500 U/ml、CD3单抗50 ng/ml, 此后每隔3 d换液1次, 并补加IL-2及CD3单抗。培养10 d后制成细胞悬液用输血器回输, 隔日回输1次, 连续4次为1疗程<sup>[3]</sup>。

#### 1.3 疗效评价

67例病人中有1例失访(失访率1.49%)。以生存期为观察终点指标, 观察生存期从病人确诊时间到2006年4月15日。统计学处理: 生存期按月计算, 计数资料采用卡方检验, 计量资料采用双侧 $t$ 检验, 并

**[基金项目]** 福建省科技厅科技基金(2001Z045)

**[作者简介]** 郝明志(1971-), 男, 安徽肖县人, 主治医师, 硕士, 主要从事肝癌介入治疗方面的研究

E-mail: haomzys@163.com,

**[通讯作者]** 陈强, E-mail: cqiangu8@pub5.fz.fj.cn

取其 95% 可信区间。同时采用 Kaplan-Meier 生存分析和 Logrank test 检验。所有统计处理用 SPSS 10.0 软件分析。

## 2 结果与方法

### 2.1 治疗组与对照组的临床资料分析

本课题采用同期非随机对照研究,考察肝动脉栓塞化疗联合 CIK 细胞疗法与单纯肝动脉栓塞化疗的效果,以生存期为观察终点指标。从性别、年龄、甲胎蛋白、乙肝病毒感染、门脉瘤栓、肝功能 Child-pugh 分级、肿瘤大体分型、临床分期等方面,比较两组的可比性,经卡方检验与 *t* 检验,结果显示除性别外,两组资料无统计学差异( $P > 0.05$ ) (表 1)。根据杨秉辉等<sup>[4]</sup>对 1 689 例肝癌病例所作的生存分析,结果提示性别与预后无关。因此,两组病例具有可比性。

表 1 治疗组与对照组的临床资料

项 目	治疗组	对照组
性别		
男	17	45
女	4	1
年龄	50.90 ± 3.14	49.83 ± 1.64
AFP		
≥400 mg/L	15	26
<400 mg/L	6	20
乙肝病毒感染	21	44
门脉瘤栓	7	14
大体分型		
巨块型	11	22
结节型	10	21
弥漫型	0	3
Child-pugh 分级		
A	15	34
B	4	9
C	2	3
临床分期		
I 期	2	4
II 期	16	39
III 期	3	3

### 2.2 生存分析

TACE 联合 CIK 治疗组的 21 例与同期单纯接受 TACE 的对照组 46 例对比,治疗组与对照组中位生存

期分别为 22 个月(95% CI,7 ~ 37)、10 个月(95% CI,8 ~ 12)。两组半年、1 年、2 年生存率分别为 85.71% ( $\bar{Sx}$  0.076 4)、58.35% ( $\bar{Sx}$  0.116 5)、48.62% ( $\bar{Sx}$  0.116 6) 及 69.05% ( $\bar{Sx}$  0.068 9)、32.74% ( $\bar{Sx}$  0.075 8)、3.97% ( $\bar{Sx}$  0.037 2)。Kaplan-Meier 生存曲线和 Logrank test 检验结果表明治疗组生存期明显长于对照组( $P < 0.05$ )。

治疗组中有 11 例随访健在,至随访结束时有 5 例生存期在 9 ~ 11 个月,其余 6 例存活在 20 个月以上,这可能导致 2 年生存率误差大,但半年及 1 年生存率相对准确性比较高。两组半年、1 年生存率亦存在显著差别。

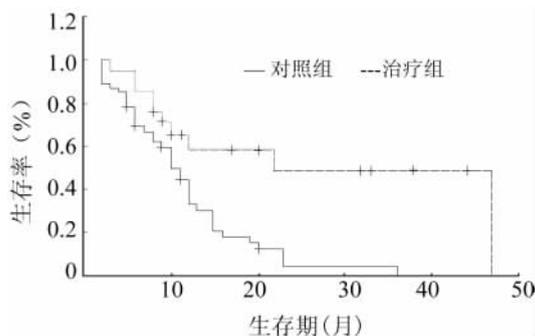


图 1 两组患者生存曲线图

### 2.3 生存期的评价

肝动脉栓塞化疗是治疗中晚期原发性肝癌的首选治疗手段。但是如何巩固栓塞化疗的效果与预防复发,一直是原发性肝癌介入治疗的难点。细胞因子诱导的杀伤细胞是一种新型免疫活性细胞,其主要效应细胞表面既有 T 细胞表面标志( CD3 ),也有 NK 细胞表面标志( CD56 ),因而兼有 T 细胞抗瘤活性和 NK 细胞非 MHC 性杀瘤的特点。与淋巴因子激活的杀伤细胞( LAK )和肿瘤浸润淋巴细胞( TIL )相比,CIK 具增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广、不良反应小等优点<sup>[5]</sup>,可以在不损伤机体免疫系统结构和功能的前提下,直接杀伤肿瘤细胞,调节和增强机体的免疫功能,因而成为肿瘤手术、放疗、化疗的重要辅助手段,为预防肿瘤复发,清除微小残留病灶,改善晚期患者的生存质量提供了新途径<sup>[5]</sup>。

许多动物实验表明,CIK 细胞具有较强的体内外抗肝癌细胞的活性<sup>[7,9]</sup>。李曼等<sup>[10]</sup>报道 1 例晚期肝癌患者经 2 次介入治疗后联合 2 疗程 CIK 细胞疗法治疗后,患者食欲、体力均较前有好转,体重增加(大于治疗前的 5%),疼痛减轻;胸水完全吸收,盆腔仅有少量积液;黄疸完全消退;白蛋白/球蛋白比例恢复正常;转氨酶治疗后恢复至正常; AFP、CA-125 等(下转 314 页)