

文章编号: 1005-6947(2005)02-0084-03

· 肝癌专题研究 ·

肝癌患者 RFA 治疗前后血清中 TNF 和 AFP 的变化

李金茂¹, 鲍恩武², 马庆久¹, 赖大年¹, 鲁建国¹, 高德明¹

(1. 第四军医大学唐都医院 普通外科, 陕西 西安 710038; 2. 武警安徽省总队医院 普通外科, 安徽 合肥 230041)

摘要:目的 探讨原发性肝癌(PHC)患者经集束电极射频热毁损(RFA)治疗后血清中肿瘤坏死因子(TNF)及甲胎蛋白(AFP)的变化及其与患者免疫功能变化的相关性,以监测RFA治疗PHC的疗效。方法 检测112例PHC患者RFA治疗后血清中TNF和AFP的改变,并与健康对照组20例比较,分析其与患者免疫功能变化的相关性。结果 PHC患者治疗前血清TNF和AFP水平明显高于健康对照组($P < 0.01$);治疗后1周,血清TNF与治疗前比较无明显变化($P > 0.05$),而AFP下降明显($P < 0.01$);治疗后2周,血清TNF下降明显($P < 0.01$),但仍高于对照组($P < 0.01$),AFP降至正常,与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。血清TNF与AFP水平变化无相关性($r = 0.195, P > 0.05$)。RFA治疗PHC近期效果明显。结论 原发性肝癌RFA治疗后血清中TNF及AFP水平下降,提示机体免疫功能增强,并有助于判断疗效及预后。

关键词: 肝肿瘤/血液; 肝肿瘤/治疗; 射频热毁损; 肿瘤坏死因子/血液; 甲胎蛋白/血液

中图分类号: R735.7; R454.1 **文献标识码:** A

Changes of serum level of tumor necrosis factor and alpha fetoprotein in patients with primary hepatic cancer before and after radiofrequency ablation

LI Jin-mao¹, BAO En-wu², MA Qing-jiu¹, LAI Da-nian¹, LU Jian-guo¹, GAO De-ming¹

(1. Department of General Surgery, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, 710038, China; 2. Department of General Surgery, Anhui General Hospital of Armed Police, Hefei 230041, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of serum levels of TNF and AFP in patients with primary hepatocellular carcinoma (PHC) before and after radiofrequency ablation (RFA) and their correlation with changes in the patients' immunological function, so as to monitor the therapeutic effect of RFA in PHC.

Methods The serum levels of TNF and AFP were measured in 20 healthy individuals (control group) and in 112 patients with PHC (treatment group) pre-RFA, post-RFA. The results were compared and analysed for correlation with changes in the patients' immunological function. **Results** Mean serum level of TNF and AFP in treatment group pre-RFA was significantly higher than that of control group ($P < 0.01$). At 7 days post-RFA, the serum level of TNF showed no significant change ($P > 0.05$), but the level of AFP decreased significantly ($P < 0.01$). At 14 days post-RFA, the serum level of TNF decreased significantly ($P < 0.01$), but it was still higher than that of control group ($P < 0.01$), and the serum level of AFP compared with that of control group was not significantly different ($P > 0.05$). No relationship was found between changes in the levels of TNF and AFP ($r = 0.195, P > 0.05$). RFA showed a marked short-term therapeutic effect for patients with PHC. **Conclusions** After RFA treatment of patients with PHC, the serum levels of TNF and AFP decreased, and this suggests an augmentation of organism immune function. The serum levels of TNF and AFP can assist in the assessment of the therapeutic effect and prognosis of primary hepatic carcinoma.

收稿日期: 2004-01-06; 修订日期: 2004-10-22。

作者简介: 李金茂(1971-), 男, 四川遂宁人, 第四军医大学唐都医院主治医师, 硕士, 主要从事普通外科基础与临床方面的研究。

通讯作者: 李金茂 E-mail: Ljmlyy@163.com。

Key words: LIVER NEOPLASMS/blood; LIVER NEOPLASMS/ther; RADIO FREQUENCY ABLATION; TUMOR NECROSIS FACTOR/blood; ALPHAR FETOPROTEIN/blood

CLC number: R735.7; R454.1

Document code: A

外科手术切除是治疗原发性肝癌(PhC)最常用的方法。但由于 PhC 发病隐匿,发现时大多已属中晚期。再者由于肿瘤的体积、病灶的部位、肝外转移、继发于肝硬化等原因,使外科切除率仅占 30%^[1,2]。集束电极射频热毁损(RFA)是 20 世纪 90 年代兴起的一种治疗肝癌的方法,被认为是当前世界上最先进的杀伤肿瘤较多而损害机体较轻的“导向治疗方法”^[3]。肝癌患者机体免疫功能紊乱、低下,血清中 TNF 水平可以反映机体的免疫状态^[4]。笔者检测了我院 2002 年 1 月~2003 年 6 月住院的 112 例 PhC 患者 RFA 治疗前后血清 TNF 及 AFP 水平并与健康对照组比较,旨在研究 RFA 治疗 PhC 的有效性及治疗后机体免疫功能的变化,为判断 PhC 的治疗效果及预后提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料

1.1.1 PhC 组 112 例。男 82 例,女 30 例;年龄 21~78(平均 46.5)岁。全组均经 B 超、CT 或磁共振显像检查诊断为肝癌,且经穿刺活检病理证实;术前未接受放疗、化疗及免疫治疗。

1.1.2 对照组 20 例。男 15 例,女 5 例,为健康志愿者,年龄 26~72(平均 48.2)岁。

1.2 治疗方法

采用美国 Radiotherapeutiv 生产的 RF-2000 型射频治疗仪。局麻后将多弹头集束电极射频穿刺针在 B 超引导下刺入肝脏肿瘤内部,按下穿刺针尾端,使 10 枚集束电极从鞘内弹出,并呈“菊花样”在肿瘤内弹开。采用从小到大序贯治疗方法,整个过程由计算机根据阻抗控制。分别于治疗前和治疗后 1 周,2 周采外周血 4mL 备检。

1.3 检测项目及方法

1.3.1 血清 TNF 水平 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)双抗体夹心法检测(由第四军医大学第二附属医院中心实验室检测)。

1.3.2 血清 AFP 水平 采用放射免疫法检测 AFP 诊断试剂盒为深圳亚利生物工程有限公司产品,技术操作严格按产品说明书进行。

1.4 统计学处理

实验数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;组间比较采用 *t* 检验。数据分析采用 SPSS 统计软件。

2 结果

2.1 PhC 患者 RFA 治疗前后血清 TNF 水平的变化

治疗前 PhC 患者血清 TNF 水平明显高于对照组($P < 0.01$);RFA 治疗后 1 周,血清 TNF 水平无明显变化,治疗后 2 周,血清 TNF 水平降低,与治疗前比较差异有显著性($P < 0.01$),但仍高于对照组($P < 0.01$)(表 1)。

表 1 RFA 治疗前后 TNF 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF($\mu\text{g/L}$)		
		治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周
对照组	20	0.89 ± 0.22	-	-
PhC 组	112	4.65 ± 2.10 ¹⁾	4.60 ± 2.15	1.95 ± 1.70 ²⁾

注:1)与对照组比较, $P < 0.01$; 2)与治疗前比较, $P < 0.01$

2.2 PhC 患者 RFA 治疗前后血清 AFP 水平的变化

治疗前 PhC 患者血清 AFP 水平明显高于对照组($P < 0.01$);RFA 治疗后 1 周,血清 AFP 水平下降明显,但仍高于对照组($P < 0.01$),治疗后 2 周,血清 AFP 水平降至正常,与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)(表 2)。

表 2 RFA 治疗前后 AFP 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AFP($\mu\text{g/L}$)		
		治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周
对照组	20	5.3 ± 2.3	-	-
PhC 组	112	952.6 ± 544.5 ¹⁾	576.8 ± 307.3 ²⁾	24.8 ± 15.0 ³⁾

注:1)与对照组比较, $P < 0.01$; 2)与对照组比较, $P < 0.01$; 3)与治疗前比较, $P < 0.01$

2.3 随访

109 例患者获得随访,失访 3 例,随访时间为 12~30(平均 23.6)个月。随访期间死亡 13 例;

其中11例(10.1%)死于肿瘤的局部复发和全身转移,1例死于心血管意外,1例死于外伤。随访的所有患者于RFA术后每3个月复查B超和CT或磁共振显像检查,并检测血清中TNF和AFP。结果显示:90例(82.6%)患者肿瘤治疗区发生凝固性坏死,瘤体血供减少或消失,提示肿瘤已热凝损毁;19例(17.4%)患者分别于术后3~19个月不等发现瘤体增大或出现新病灶,再予以RFA治疗及综合治疗,11例已死亡。复发的19例(17.4%)患者血清中TNF持续升高,而其中17例(15.6%)出现AFP水平持续升高。其余90例(82.6%)患者血清TNF和AFP正常或接近正常。

3 讨论

肿瘤患者细胞免疫存在明显缺陷,且与肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[5]。TNF是由单核细胞(TNF- α)、淋巴细胞(TNF- β)和自然杀伤细胞(TNF- γ)产生的一种多功能细胞因子,在参与机体的炎症和免疫调节中具有双相作用,对肿瘤具有促生长和杀伤双相作用^[4]。TNF轻微升高可激活能量代谢和氮的转运,增加对感染的抵抗能力;明显升高标志感染加剧;持续升高则预后不良。文献^[6]报道,PHC手术后或经肝动脉栓塞(TAE)治疗后TNF显著升高(与术前比较 $P < 0.01$),说明手术及TAE治疗对机体的免疫功能干扰大,出现免疫功能紊乱及抑制。免疫功能低下又促进肿瘤细胞的生长,这对重复治疗及疾病的恢复十分不利。Nakazaki^[7]报道PHC患者AFP未升高之前或CT和超声检查未能发现肿瘤时,TNF已显著升高;肿瘤复发时TNF升高更明显。RFA是一种安全、有效、创伤小、耐受性好的治疗肝癌的新方法^[8]。PHC患者经RFA治疗后机体免疫功能和抗肿瘤能力可得到明显增强^[9]。本研究结果显示:(1)PHC患者血清TNF明显高于正常($P < 0.01$)。说明PHC患者机体免疫水平低下;(2)PHC患者经RFA治疗后1周,血清TNF水平无明显变化($P > 0.05$),治疗后2周,血清TNF水平降低,与治疗前比较差异有极显著意义($P < 0.01$)。说明RFA治疗对机体免疫功能干扰小,短期内可重复治疗;治疗后机体的免疫功能增强,从而可抑制原发和残留肿瘤组织的生长。

动态监测血清AFP变化能观察PHC患者病情

进展状态,并作为复发监测和治疗效果的评价指标^[10]。我院曾对100例PHC患者行RFA治疗后发现,术后1周AFP值下降约50%,术后2周AFP值接近正常^[11]。本研究结果显示:PHC患者治疗前血清AFP明显高于对照组($P < 0.01$);RFA治疗后1周,血清AFP下降明显,但仍高于对照组($P < 0.01$);治疗后2周,血清AFP接近正常,与对照组比较无差异($P > 0.05$),与文献报道^[11]一致。

因此,检测血清AFP及TNF水平,可作为PHC早期诊断的指标,并有助于了解PHC患者RFA治疗后机体的免疫状态,疗效及预后。

参考文献:

- [1] Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, *et al.* Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma [J]. *Ann surg*, 1994, 219(3):236-247.
- [2] Bismith HHD, Ornowski J, Meriggi F. Liver resection in cirrhotic patients: A Western experience [J]. *World J Surg*, 1986, 10(1):311-317.
- [3] Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, *et al.* Hepatic metastases: percutaneous radiofrequency ablation with cooled tip electrodes [J]. *Radiology*, 1997, 205(2):297-373.
- [4] Horie T, Dobashi K, Lizuka K, *et al.* Interferon-gamma rescues TNF-alpha-induced apoptosis mediated by up-regulation of TNFR2 on Eo1 cell [J]. *Exp Hematol*, 1999, 27(3):512-517.
- [5] Tsutsui S, Morita M, Kuwano H, *et al.* Influence of preoperative treatment and surgical operation on immune function of patients with esophageal carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 1992, 49(3):176-185.
- [6] 王天才,肖湘君,王思元,等.原发性肝癌TAE治疗后TNF的变化[J].*同济医科大学学报*,1996,25(6):477.
- [7] Nakazaki H. Preoperative and postoperative cytokines in patients with cancer [J]. *Cancer*, 1992, 70(3):709-713.
- [8] 刘海鹰,唐云强,崔书钟,等.原发性及转移性肝癌的射频治疗[J].*中国普通外科杂志*,2001,10(2):106-110.
- [9] 汪东文,马庆久,杜锡林,等.原发性肝癌患者集束电极射频治疗后血清IL-2和sIL-2R的变化[J].*中国普通外科杂志*,2002,11(9):560-561.
- [10] 吴阶平,裘法祖.黄家驷外科学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,1994.1330.
- [11] 马庆久,吴金生,高德明,等. B超引导下多弹头射频治疗肝癌100例[J].*中华外科杂志*,2000,38(4):272-274.