

论著 · 临床研究

原发性肝癌患者围治疗期血清 VEGF、BFGF 及免疫学指标变化的价值研究*

纪荣佳, 王俊毅, 王艺辉, 陈大朝[△]

(解放军第 175 医院/厦门大学附属东南医院放疗科, 福建漳州 363000)

摘要:目的 研究索拉菲尼联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗老年原发性肝癌对血清血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)及免疫学指标影响,为临床诊治提供参考。方法 选择该院于 2011 年 10 月至 2016 年 10 月收治的原发性肝癌手术患者 86 例作为研究对象,按照数字随机表法分为试验组和对照组,每组 43 例。其中对照组行单纯 TACE 治疗,试验组在对照组基础上联合索拉菲尼。对比两组患者术前、术后 24 h、术后 72 h 的血清 VEGF、BFGF 及免疫功能指标变化。结果 术后 24、72 h,两组患者血清 VEGF、BFGF 均较术前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组各免疫功能指标优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 24 h,两组患者的 IgG、IgA、IgM 免疫球蛋白水平、中性粒细胞的趋化指数、黏附率、吞噬率、杀菌率、自然杀伤(NK)细胞百分比等免疫学指标均较术前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组各免疫学指标优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 72 h,两组患者 IgG、IgA、IgM 免疫球蛋白水平、中性粒细胞的趋化指数、黏附率、吞噬率、杀菌率、NK 细胞百分比等免疫学指标恢复至术前,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 索拉菲尼联合 TACE 治疗老年原发性肝癌,可有效改善患者血清 VEGF、BFGF 及免疫学指标,但对后者影响持续时间较短,可为临床诊治提供重要参考。

关键词:索拉菲尼; 肝动脉化疗栓塞术; 免疫功能; 原发性肝癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.19.015 **中图法分类号:**R735.7

文章编号:1673-4130(2018)19-2391-04 **文献标识码:**A

Study on the value of serum VEGF, BTGF and immunological indexes in patients with primary liver cancer during perioperative period*

Ji Rongjia, WANG Junyi, WANG Yihui, CHEN Dachao[△]

(Department of Radiology, the 175th Affiliated Hospital of PLA /Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

Abstract: Objective To study the effect of Sola Feeney combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on serum vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (BFGF) and immunological indexes in elderly patients with primary liver cancer, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** 86 patients with primary liver cancer who were treated in our hospital from October 2011 to October 2016 were selected as the research objects. They were divided into experimental group and control group according to the random number table method, 43 cases in each group. The control group was treated with simple TACE, and the experimental group was treated with sola feeney on the basis of the control group. The changes of serum VEGF, BFGF and immunological indexes were compared between the two groups before operation, after operation and after 24, 72 h. **Results** After 24, 72 h, the serum VEGF and BFGF of the two groups were lower than those before the operation, the difference was statistically significant ($P<0.05$), and immunological indexes of the experimental group was better than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 24 h, the two groups of patients with IgG, IgA, IgM, immunoglobulin level, neutrophil chemotaxis, adhesion rate, phagocytic rate, sterilization rate, percentage of natural killer (NK) cells of immunological index significantly decreased, the difference was statistically signifi-

* 基金项目:漳州市自然科学基金(ZZ2017J39)。

作者简介:纪荣佳,男,主治医师,主要从事肿瘤放疗化疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: 346264744@qq.com。

本文引用格式:纪荣佳,王俊毅,王艺辉,等.原发性肝癌患者围治疗期血清 VEGF、BFGF 及免疫学指标变化的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(19): 2391-2393.

cant ($P<0.05$); The immunological index of experimental group than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 72 h, the two groups of patients with IgG, IgA, IgM, immunoglobulin level, neutrophil chemotaxis, adhesion rate, phagocytic rate, sterilization rate, Percentage of NK cells of immunological index were restored to preoperative, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$).

Conclusion Sola feeney combined with TACE in the treatment of elderly patients with primary liver cancer can effectively improve the serum VEGF, BFGF and immunological indexes, but the effect on the latter is shorter, which can provide important reference for clinical diagnosis and treatment.

Key words: sola feeney; transcatheter arterial chemoembolization; immune function; primary liver cancer

近年来,作为我国最常见的恶性肿瘤之一,原发性肝癌的发病率有逐步增高的趋势,其手术治疗疗效较好^[1]。目前,肝癌的非手术治疗首选为肝动脉化疗栓塞术(TACE),其可通过栓塞剂阻断肿瘤供血动脉,造成肿瘤局部缺氧缺血,继而诱导肿瘤细胞坏死及凋亡^[2]。值得注意的是,TACE并不能使病灶完全坏死,此外还可促进血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)活化,促进新生血管形成,从而导致肿瘤的复发及转移^[3]。因此,本研究探讨索拉菲尼联合TACE治疗原发性肝癌对血清VEGF、BFGF及免疫学指标影响,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院于2011年10月至2016年10月收治的原发性肝癌手术患者86例作为研究对象,按照数字随机表法分为试验组和对照组,每组43例。所有患者均经病理诊断或欧洲肝病协会(EASL)标准确诊为肝细胞癌,且本研究已获患者及其家属授权并签署知情同意书。其中男65例,女21例;年龄36~70岁,平均年龄(51±2)岁;肝癌巴塞罗那(BCLC)分级:B级64例、C级22例;肝功能(Child-pugh)分级:A级65例、B级21例;临床肿瘤分期(TNM)Ⅲ期46例、Ⅳ期40例。两组患者在性别、年龄、临床分期、肝功能分级等一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组患者仅行TACE治疗,药物剂量依据肿瘤病灶大小、血供和患者体表面积决定,即选择性插管至肿瘤供血动脉,经导管灌注化疗药物吡喃阿霉素40~60 mg,丝裂霉素6~12 mg,再对其分支给予明胶海绵联合碘化油动脉栓塞。试验组患者在此基础上,从术后第3天开始联合口服400 mg索拉菲尼(德国Bauer Schering Pharma AG公司生产),每日2次,疗程6个月,联合应用至第6个月或患者出现肿瘤进展或复发。

1.3 观察指标

1.3.1 血清学指标 术前、术后24 h、术后72 h,所有患者空腹取肘正中静脉血3 mL,低温离心分离血

清,离心机转数2 000 r/min,15 min,吸取血清放入-70℃冰箱保存待测。根据VEGF及BFGF试剂盒说明书进行检测。

1.3.2 免疫学指标 术前、术后24 h、术后72 h,按照《全国临床检验操作规范》(第4版)对所有患者空腹外周静脉血中的中性粒细胞趋化指数(采用琼脂糖胶板法)、黏附率(采用尼龙纤维黏附法)、吞噬率(采用白色念珠菌法)、杀菌率(采用白色念珠菌法)、自然杀伤(NK)细胞百分比(采用流式细胞分析仪)进行检测。并采用免疫比浊透射法检测外周静脉血血清中的免疫球蛋白IgG、IgA、IgM。

1.4 统计学处理 采用统计学SPSS13.0进行统计学分析,计数资料以百分率表示,检验方法为 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,检验方法为 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清学指标比较 术后24及72 h,两组患者血清VEGF、BFGF均较术前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组血清VEGF、BFGF水平优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者围治疗期血清学指标变化比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别		VEGF	BFGF
试验组	术前	261.8±10.3	8.6±1.7
	术后24 h	205.2±9.9*#	4.2±1.2*#
	术后72 h	179.2±9.3	3.5±1.1
对照组	术前	262.6±11.4	8.7±1.6
	术后24 h	236.4±11.6*	7.5±1.4*
	术后72 h	209.6±10.5	6.7±1.0

注:与术前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.2 两组患者围手术期免疫功能指标对比 术后24 h两组患者的IgG、IgA、IgM免疫球蛋白水平、中性粒细胞的趋化指数、黏附率、吞噬率、杀菌率、NK细胞百分比等免疫学指标均较术前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组各免疫学指标优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后72 h,两组患者指标恢复至术前,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表 2 两组患者围手术期免疫功能指标对比(±s)

组别		IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	中性粒细胞 趋化指数	中性粒细胞 黏附率(%)	中性粒细胞 吞噬率(%)	中性粒细胞 杀菌率(%)	NK 细胞百分比 (%)
试验组	术前	7.0±2.2	2.1±0.4	0.6±0.1	2.9±0.2	56.8±5.4	87.2±6.2	30.5±4.0	36.8±3.1
	术后 24 h	6.4±2.3* #	1.6±0.4* #	0.4±0.1* #	2.1±0.2* #	40.4±5.2* #	65.3±6.8* #	22.5±4.3* #	22.3±3.4* #
	术后 72 h	7.0±2.2	2.0±0.4	0.6±0.1	2.7±0.2	53.5±5.2	82.2±6.8	31.4±4.3	33.1±3.2
对照组	术前	7.1±2.2	2.2±0.3	0.7±0.1	2.8±0.3	56.3±5.6	87.8±6.2	30.3±4.0	36.4±3.2
	术后 24 h	6.7±2.4*	1.9±0.4*	0.6±0.2*	2.4±0.2*	45.7±5.3*	73.5±6.8*	26.4±4.2*	27.5±3.1*
	术后 72 h	7.0±2.3	2.1±0.3	0.7±0.1	2.7±0.3	53.5±5.2	84.2±6.8	31.4±4.2	35.1±3.3

注:与术前比较,**P*<0.05;与对照组比较,#*P*<0.05

3 讨 论

由于肝脏独特的解剖结构,肝癌患者肿瘤病灶超过 90%的血供来自肝动脉。因此 TACE 通过栓塞供血动脉不仅使肿瘤缺血坏死,而且还能提高肝癌病灶药物浓度,使化疗药物疗效提高^[4]。但随着治疗过程的进行,肿瘤细胞会对化疗药物产生耐药性,再加上治疗过程中可诱发 VEGF、BFGF 等出现活化,使新生血管形成,导致肿瘤复发及转移^[5]。同样有研究认为^[3-4],TACE 并不能使病灶完全坏死,此外还可促 VEGF、BFGF 活化,促进新生血管形成,从而导致肿瘤的复发及转移。因此,若能联用肿瘤血管生成抑制剂,则能够显著提高疗效。作为抑制多种受体的酪氨酸激酶,索拉菲尼能有效阻止癌细胞增殖,抑制肿瘤血管生成^[6]。有研究发现该药对于原发性肝癌患者疗效较好,能显著延长生存期^[7]。目前,原发性肝癌临床诊断的血清肿瘤标志物较多,但尚未有早期诊断特异度及灵敏度都较好的理想指标,单项诊断阳性率较低,因此临床上常使用多指标联合检测^[8]。有研究认为联合应用血清标志物有好有坏,肿瘤标志物联合诊断不是越多越好,其目的在于最大限度提高阳性率,减少误诊漏诊。也有研究认为,过多的联合诊断指标不仅增加了假阳性率,同时还增加工作量及患者的经济负担,且检测结果也常导致误导^[9]。

作为目前公认的临床最经典的早期筛查较敏感、特异的原发性肝癌血清学诊断指标之一,VEGF、BFGF 的异常升高与抑制其合成的基因被重新激活有关^[10]。有研究认为,VEGF、BFGF 甚至已广泛用于原发性肝癌的普查、诊断、疗效监测及复发预测^[11]。而 IgG、IgA、IgM 即属于典型的非特异性抗体,是体内能介导体液免疫的主要物质。通过这些物质可以反映机体体液免疫的状态^[8]。原发性肝癌患者因为肝功能受损,大部分患者会出现新陈代谢功能障碍,影响患者的免疫功能。术后较易并发感染,不利术后康复。因此,分析原发性肝癌患者围手术期的免疫功能影响因素对提高患者术后康复具有重要临床意义。术后 24 h,两组患者的 IgG、IgA、IgM 免疫球蛋白水平、中性粒细胞的趋化指数、黏附率、吞噬率、杀菌率、NK 细胞百分比等免疫学指标均较术前降低,差异有统计学意义(*P*<0.05);试验组各免疫学指标优于对

照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。说明短期内,联合用药可显著改善患者的免疫功能,促进患者术后恢复。因此术后 72 h,两组患者指标恢复至术前,差异无统计学意义(*P*>0.05)。目前,国内关于索拉菲尼的研究往往局限于单独用药,鲜有联合 TACE 进行治疗的报道^[12-13]。本研究中术后 24 及 72 h,两组患者血清 VEGF、BFGF 均较术前降低,差异有统计学意义(*P*<0.05);试验组各免疫学指标优于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。说明联合用药不仅可以抑制肿瘤细胞生长,还可抑制 BFGF、VEGF 等肿瘤血管因子生成^[14-15]。

4 结 论

索拉菲尼联合 TACE 治疗老年原发性肝癌,可有效改善患者血清 VEGF、BFGF 及免疫学指标,但对后者影响持续时间较短,可为临床诊治提供重要参考。

参考文献

[1] STREBEL B M, DUFOUR J F. Combined approach to hepatocellular carcinoma: a new treatment concept for nonresectable disease[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013,8(11):1743-1749.

[2] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New reponse evaluation criteria in solid tumors; revised RECIST guideline[J]. European J cancer, 2009,45(2):228-247.

[3] BIOLATO M, MARRONE G, RACCO S, et al. Transarterial chemoembolization(TACE) for unresectable HCC; a new life begins[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010,14(4):356-362.

[4] GIROMETTI R, DELPIN M, PULLINI S, et al. Accuracy of visual analysisvs apparent diffusion coefficient quantification in differentiating solid benign and malignant focal liver lesions with diffusion-weighted imaging[J]. Radiol Med, 2013,118(3):343-355.

[5] ESTFAN B, BYME M, KIM R. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma;hypertension as a potential surrogate marker for efficacy[J]. Am J Clin Oncol, 2013,36(4):319-324.

[6] JANG R W, CARAISCOS V B, SWAMI N, et al. Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status[J]. J Oncol Pract, 2014,10(5):335-341.

CH 后无明显变化,提示 AHH 能够同 ANH 一样能改善硝酸甘油 CH 引起的肾小球滤过率降低。分析原因在于轻中度的 AHH 可使血液粘度和血流阻力下降,导致血流加快、肾血流量增加及 BUN 及 β_2 -MG 排泄增加。而降压使毛细血管床开放,组织灌注增加,改善微循环。而且在容量扩张条件下的降压可使心输出量进一步增加,改善了硝酸甘油控制性降压引起的肾血流量和肾小球滤过率降低。同时由于硝酸甘油控制性降压可引起反射性交感神经系统兴奋和血中肾素-血管紧张素水平增高,使肾血管阻力增加、肾血流进一步降低,导致 BUN 及 β_2 -MG 排泄减少。

4 结 论

AHH 联合 CH 对患者的内环境影响较小,且可改善单纯 CH 导致的肾小球滤过率降低。

参考文献

[1] 陈安基,潘道波,张雄飞,等.不同血液保护方法对脊柱手术患者血液保护的效果[J].上海医学,2013,36(10):891-892.

[2] 张学康,赵为禄,闵佳,等.急性高容量血液稀释联合瑞芬太尼控制性降压对颅内动脉瘤术患者血流动力学和脑氧代谢的影响[J].临床麻醉学杂志,2012,28(2):109-112.

[3] 熊华平,吴志云,查本俊.急性高容量血液稀释联合控制性降压用于全髋关节置换术患者的临床观察[J].临床军医杂志,2015,43(11):1173-1177.

[4] 魏淑明.急性高容性血液稀释对顺式阿曲库铵药效学的影响[J].泰山医学院学报,2012,33(1):34-37.

[5] 谭兴中,岳永猛,柏明荣,等.急性高容量血液稀释联合控制性降压用于鼻内镜手术血液保护效果观察[J].四川

医学,2013,34(8):1156-1158.

[6] 边冬梅,王晓娟,倪秀梅,等.急性高容量血液稀释联合右美托咪啶、硝酸甘油控制性降压在脊柱侧弯矫正术中的应用[J].实用临床医药杂志,2013,17(5):36-39.

[7] 钟锦秀,张培冰.急性高容性血液稀释联合控制性降压在人工全髋关节置换术中的应用[J].中国医药导刊,2015,17(6):602-604.

[8] 孙梅杰,边雯,李慧禄,等.瑞芬太尼控制性降压对老年患者鼻内镜术后认知功能和脑氧代谢的影响[J].中国老年学杂志,2014,37(9):2358-2360.

[9] 王继辉,张庆.急性高容量血液稀释联合控制性降压对脊柱手术患者全身炎性反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2015,31(2):148-150.

[10] 孙斌,钱宝华.围手术期血液保护的策略[J].中国输血杂志,2013,26(9):922-925.

[11] 梁华,丁志刚,刘晓华,等.急性高容量血液稀释联合控制性降压对老年脊柱手术患者内稳态及术后认知功能的影响[J].宁夏医科大学学报,2015,37(4):400-404.

[12] 陈勇,夏克枢,陈涛.羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液预扩容对腰硬联合麻醉下剖宫产患者血流动力学的影响[J].中国预防医学杂志,2016,10(17):768-771.

[13] 翟虎,戴文漪,尤胜义.腹部大手术后应用羟乙基淀粉 130/0.4 液体治疗的临床研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2012,33(24):3333-3335.

[14] 张壮,张绍丽.两种人工胶体液用于心脏手术容量治疗的临床观察[J].临床麻醉学杂志,2012,28(8):817-818.

[15] 吴亚,曹爽,郭欣,等.国产羟乙基淀粉用于 ANH 对老年全膝关节置换术患者肾功能的影响[J].中国输血杂志,2017,30(5):510-513.

(收稿日期:2018-02-08 修回日期:2018-04-16)

(上接第 2393 页)

[7] KINOSHITA A, ONODA H, IMAI N, et al. C-reactive protein as a prognostic marker in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterol, 2015, 62(140): 966-970.

[8] TROJNIAK M P, PALOZZO A C, MAZUREK M, et al. Sorafenib in hepatocellular carcinoma-a post marketing evaluation[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2012, 34(3):419-422.

[9] SPOSITO C, MARIANI L, GERMINI A, et al. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation; a case-control study[J]. J Hepatol, 2013, 59(1): 59-66.

[10] HU A B, HE X S, TAI Q, et al. Efficacy and safety of sorafenib in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma recurrences after liver transplantation[J]. Natl Med J China, 2012, 92(18): 1264-1267.

[11] NAKANO M, TANAKA M, KUROMASTSU R, et al. Efficacy, safety, and survival factors for sorafenib treat-

ment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2013, 84(2): 108-114.

[12] BETTINGER D, SCHULTHEISS M, KNIPPEL E, et al. Diarrhea predicts a positive response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2012, 56(2): 789-790.

[13] NOJIMA H, KONISHI T, FREEMAN C M, et al. Chemokine receptors, CXCR1 and CXCR2, differentially regulate exosome release in hepatocytes [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161443.

[14] LI Q, HAN P. OT assessment after radio frequency ablation of hepatocellular carcinoma: From morphology to function[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2013, 29(2): 314-317.

[15] LI H, XU F, LI S, et al. The tumor microenvironment: an irreplaceable element of tumor budding and epithelial-mesenchymal transition-mediated cancer metastasis [J]. Cell Adh Migr, 2016, 10(4): 434-446.

(收稿日期:2018-01-28 修回日期:2018-05-01)