肝癌非特异性免疫治疗的研究现状及临床应用

杨敬春　综述，董宝玮　审校　（中国人民解放军总医院超声科，北京　100853）

关键词：肝癌；　免疫治疗
[中图分类号]R735.7　[文献标志码]A　[文章编号]1005-541X(2005)03-138-03

我国每年约有 23 万人死于肝癌，占全球肝癌患者死亡数的 53%。目前对肝癌患者的主要治疗措施是综合治疗，其中免疫治疗成为热点。尽管特异性免疫治疗是未来的发展方向，但仍有相当长的一段路需要走。虽然在动物实验中对一些短期建立的肿瘤进行疫苗治疗取得了治疗效果，然而对癌症患者进行治疗的早期结果却不乐观。分析数据提示，癌症患者对疫苗的免疫反应不能与健康人比较，且肿瘤似乎能发展几种免疫逃逸机制使特异性免疫细胞失活或阻止对抗肿瘤的潜在反应机制的活性[1]。且由于迄今尚未证实肝癌为单一病因因素，不同地区肝癌可能有不同的病因因素组合，因此肝癌表面膜抗原性在不同个体很难完全一致，对某一肝癌细胞高度特异的单克隆抗体难以适应于不同个体，为此非特异性的综合治疗将有其长远的战略意义。

若干研究结果表明，抗肿瘤治疗并不需要绝对特异性。因此，即使肿瘤不存在肿瘤特异性抗原，肿瘤的免疫治疗仍是可取的。肿瘤相关抗原在恶性肿瘤细胞上的浓度表达比正常细胞高得多，这些差异足以使这些抗原成为有效的攻击目标。而且由于肿瘤患者大多有免疫功能低下，体内免疫抑制因子增多，以及白介素(IL-2)、TNF 和 IFN 等产生减少，因此增强患者免疫功能实属必要[2]。某些生物制品、化学药物、中草药等非特异性地增强机体的免疫功能，激发免疫系统的免疫效应，修饰免疫应答，从而非特异性地增强机体对肿瘤的免疫排斥能力，达到治疗肿瘤的目的。这就是非特异性免疫治疗。本文综合阐述肝癌非特异性免疫治疗的研究现状及临床应用。

1　细胞因子

细胞因子由 T 淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞和其它细胞分泌，调节参与炎症反应的各个因子之间的关系。细胞因子的生物学效应可以刺激或者抑制免疫功能。增强免疫应答或抑制肿瘤生长的多种细胞因子已经在进行临床前期和临床研究。现用于肝癌治疗的细胞因子主要有：

1.1　白介素-2(IL-2)　基础研究已经表明[3]，IL-2 并无直接杀灭肿瘤细胞活性，其抗肿瘤机理在于刺激、活化其效应细胞而间接发挥抗肿瘤作用。IL-2 通过激活 CTL、巨噬细胞、NK 细胞、LAK 细胞和 TIL 的细胞毒作用及诱导效应细胞分泌 TNF 等细胞因子而杀伤肿瘤细胞，也可通过刺激抗体的生成而发挥抗肿瘤作用。目前，IL-2 已成为肝癌免疫治疗领域的一种主要细胞因子。IL-2 单独应用治疗肝癌目前报道不多。一般均采用 IL-2 与其他细胞因子(如 TNF、IFN 等)和/或化疗药物联合应用，经肝动脉持续局部灌注可取得较明显的疗效。姬统理等[4]报道 63 例晚期肝癌肝动脉化疗栓塞后用 IL-2、IFN-γ 和肝癌特异转移因子等联合治疗，肿瘤缩小者 49 例，AFP 下降者 44 例，一年生存率 50.8%，两年生存率 22%，优于单用栓塞化疗者，而且治疗后副作用轻、少。Lygidakis 等[5]报道对 20 例Ⅲ、Ⅳ期原发性肝癌行经肝动脉局部灌注 IL-2 和 IFN-γ 免疫治疗 10 个疗程(每日 1 次)，其中 14 例肿瘤直径缩小，14 例 AFP 水平下降，12 例下降至正常。但也有联合免疫化疗与单纯化疗无显著性差异的报道。Kawata[6]用肝动脉灌注 IL-2、阿霉素、LAK 细胞治疗肝癌切除术后患者与单阿霉素肝动脉灌注对比。各组生存率明显高于单纯手术组患者，但两组间没有显著差异。可见联合免疫化疗有一定的疗效，可观察到某些免疫指标的升高，但在联合方案、用药剂量、用法上还需进一步研究。上海医科大学肝癌研究所采用经动脉灌注 IL-2/LAK 治疗 11 例原发性肝癌，治疗后 1 个月，其中 3 例(27%)肿瘤缩小 25% 以上，7 例(64%)病情稳定，多数患者生存质量有较明显提高[7]。Uchino 等[8]在肝癌切除术后经肝动脉给予阿霉素化疗和 IL-2/LAK 治疗后复发率降低。此外，IL-12、IL-6、IL-1 与 IL-2 有协同作用。IL-12 与 IL-2 结合可增加肝癌患者外周血中的 IFN-γ、TNF-α 活性[9]。

1.2　干扰素(IFN)　IFN 是最早用于癌症治疗的细胞因子。可分为 INF-α、IFN-β、IFN-γ。它们分别由白细胞、成纤维细胞和活化的 T 细胞所产生。IFN 是 NK 细胞的天然诱导剂，可促进 NK 细胞的生长和分化，增强 NK 细胞的细胞毒活性，ADCC 作用和 NK 细胞毒因子的释放；IFN 在体内体外均能增强巨噬细胞的功能，是巨噬细胞的重要活化因子，可激活巨噬细胞参与抗肿瘤免疫；INF-α 和 IFN-γ 可以上调 MHC 分子在肿瘤细胞表面的表达，也可以增强编码其他蛋白包括抗原处理如 TAP 和蛋白体成分的基因表达[10]。IFN 还有抗增殖作用，可以直接诱导肿瘤细胞死亡[11]。IFN-γ 还可刺激 B 细胞浸润及分化。IFN-α 的抗肿瘤活性可能还包括非免疫因素如抗血管生成机制[12,13]。3 种 IFN 中，以 INF-α 使用最多，IFN-β 主要用于局部治疗，IFN-γ 多与化疗联合使用。由于有报告 IFN-γ 可促进肿瘤扩散，目前已少用于临床。用 IFN-α 治疗肝癌的早期研究表明，IFN-α 治疗无法手术的肝癌可延长生存时间和诱导肿瘤退缩。

更多研究表明，IFN-α 和化疗药物有协调治疗作用，可提高生存期和抗肿瘤有效率。Lygidakis 等[14]对 20 例Ⅲ期及Ⅳ期原发性肝癌患者经动脉灌注 IFN-γ 和 IL-2，14 例肿瘤直径缩

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

小,14例血清AFP水平下降,其中12例降至正常水平。di Maio等[15]认为尽管应进一步对IFN作为肝硬化患者的预防措施进行研究,但其在晚期肝癌患者中因耐受性差而没有作用。IFN对于肝癌治疗的意义更重要的应该是对肝癌的预防作用和减少术后复发。目前的观点认为,IFN-α不但能阻止病毒性肝病的进展,还能降低治疗有效者HCV相关性肝硬化发展为肝癌的危险性。IFN对于肝癌切除术后预防复发的作用在于消除乙肝和丙肝的致癌因素。

1.3 其它细胞因子 TNF是一种多功能蛋白,具有抗肿瘤、调节免疫效应细胞、调节机体代谢及诱导细胞分化、刺激细胞生长、诱导细胞抗病毒等多种生物学活性。TNF通过巨噬细胞、NK细胞、CTL和LAK细胞的细胞毒作用对肿瘤细胞杀伤和抑制增殖,致使肿瘤坏死,使肿瘤体积缩小甚至消退。然而其也可参与恶病质的形成,促进肿瘤细胞有丝分裂,促进肿瘤细胞抵抗TNF细胞毒活性,通过破骨作用促进肿瘤播散。因此,在制定方案时应全面考虑其对肿瘤生长的有利和不利作用[16]。TNF在肝癌治疗中的作用有待于探索。由于全身应用存在极大的毒副作用,建议TNF仅限于局部应用。已有报道应用肝动脉化疗栓塞同时局部应用内源性TNF诱生剂IFN-γ和OK432治疗后,肝癌缩小,AFP转阴,患者生存期延长。应用TNF突变体以提高疗效和降低毒副作用的研究有望取得进展。

白介素-12(IL-12)与IL-2一样,本身没有抗肿瘤活性。其抗肿瘤的两个重要因素是IFN-γ的分泌和CD 8^+ T细胞的激活。IL-12上调α-趋化因子及干扰素诱生蛋白10(IP-10)的表达,并通过其介导抗血管生成效应,也是IL-12抗肿瘤机制之一。有关IL-12治疗肝癌的动物实验研究显示,腹腔注射IL-12能明显增强肝源性淋巴细胞的细胞毒活性,且能明显减少实验性肝转移。但尚未见人体实验的报道。

众多临床结果证实,使用任何一种细胞因子的治疗方案均不理想。有研究表明,肝癌患者存在一系列细胞因子紊乱,如血清中TNF活性升高,IFN活性降低,IL-2活性和IL-2R表达显著低下等特点。细胞因子的抑制、免疫调节网络的紊乱,可能与肝癌患者抗病毒、抗肿瘤作用低下甚至与肝癌的形成与发展有关。因此,若能合理应用IL-2、TNF、IFN等来改善患者的细胞免疫状态,增强抗肿瘤作用以及因减少细胞因子用量所带来的副作用的减轻,将会取得较好的抗肿瘤效果。国内多家临床报道的结果也表明,合理联合应用细胞因子较单用细胞因子的效果好。但对于肝癌等实体瘤来说,治疗效果仍有待提高[17]。

2 非特异性主动免疫调节剂

这些物质的作用机制还未能被完全了解。他们具有激活诸如NK细胞及巨噬细胞受体以及多克隆淋巴细胞催化剂的功能。

2.1 微生物及其产物 卡介苗(BCG)可活化巨噬细胞:促进IL-1、IL-2、IL-4、TNF等多种细胞因子的产生;增强NK细胞和K细胞的活性。其有效成分是细胞壁成分、胞壁酰二肽。国内有学者报道,IFN和BCG联合可以增强体外肝癌大颗粒淋巴细胞(LGL)的抗肝癌细胞作用,并能促进肝脏枯否细胞(KC)分泌TNF和IL-1。但应用BCG治疗肝癌并未见明显疗效。

短小棒状杆菌是一种革兰氏阳性小型棒状杆菌,是较强的免疫刺激剂,能明显增强巨噬细胞的细胞毒活性。临床多与其它BRM联合应用或与化疗联合应用。南克俊等[18]报道,联合短小棒状杆菌和顺铂免疫化疗治疗癌性胸腹水,效果优于顺铂组和非顺铂组,但对肝癌所致的癌性腹水并无治疗帮助。

混合菌苗也称Coley毒素,是用化脓性链球菌和沙雷菌灭活制备的一种免疫刺激剂。能显著增强MΦ和NK细胞的杀伤活性,诱导IFN生成和产生高热杀瘤效应。用于放化疗前可提高肿瘤细胞的放射敏感性和正常组织对放疗的耐受性。因此有学者应用联合放疗、化疗和肝动脉结扎治疗不能切除的肝癌,发现能明显提高患者的免疫功能和肝癌二期手术切除率。

溶链菌(OK432)治疗肝癌一般为联合化疗,其中以瘤内注射大剂量OK432和化疗药物的治疗效果最佳,总有效率可达80%~84.6%。OK432联合IL-2瘤内注射治疗原发性肝癌也取得了较好疗效。OK432是目前治疗效果较为肯定的免疫刺激剂,国产OK432制剂——沙培林也已进入临床应用阶段。董培德等[19]总结了25例应用沙培林联合化疗药物经肝动脉灌注治疗中晚期肝癌,与34例单纯化疗病例对比分析,发现沙培林联合化疗药物经肝动脉灌注治疗肝癌有明显的协同作用,能明显减轻化疗药物引起的白细胞下降。叶强等[20]对16例原发性肝癌患者经瘤体供血动脉注入沙培林碘化油乳剂行免疫栓塞治疗,治疗后患者的CD 3^+、CD 4^+、NK细胞比例、CD 4^+/CD 8^+比值由治疗前的45.8%、26.5%、12.6%和1.03分别提高到56.5%、36.8%、16.4%和1.46。

高聚金葡素系高效低毒金葡菌的提取物,是一种具有显著抗癌作用的新型生物反应调节剂。高聚金葡素的作用机制主要是刺激T细胞增殖,在激活细胞免疫的同时,也激活体液免疫反应。临床上主要与化疗结合治疗恶性肿瘤及腹水。张建峰等[21]用高聚生联合化疗治疗晚期原发性肝癌40例与38例单纯化疗患者进行对比,前者有效率32.5%,后者有效率10.5%,两组瘤体变化差异有显著性($P<0.05\%$)。我科近几年于微波凝固治疗肝癌后局部瘤区注射高聚生,瘤区抗肿瘤免疫细胞较治疗前明显提高。患者1年生存率为93.8%,1年未复发率为81.9%[22]。

2.2 胸腺肽 胸腺肽具有促进淋巴细胞分化成熟,提高外周血淋巴细胞E-玫瑰花结水平,调节免疫功能作用,激活巨噬细胞,提高补体C3/溶菌酶和调理素水平等多重功效。临床实践中,在患者条件允许的情况下,对于乙肝表面抗原阳性,且有血清转氨酶升高的患者,应用日达仙(胸腺肽α1)可以产生病毒性缓解和使转氨酶恢复正常[23]。李静等[24]将20例接受TACE治疗的肝癌患者分为不用Tα1(日达仙)组(对照组)和用Tα1组(观察组)。Tα1组的CD 3^+、CD 4^+、CD 4^+/CD 8^+、NK细胞的阳性率于化疗后明显高于对照组,说明Tα1可以提

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

高肝癌 TACE 患者的免疫功能。

此外，许多活性多糖和皂苷，如枸杞多糖、黄芪多糖、人参皂苷等都具有免疫调节作用，在一定的剂量范围之内，能增强机体的非特异性免疫功能，促进某些细胞因子的分泌，活化免疫细胞，增强机体的抵抗能力等。

已有资料显示，化疗药物通过细胞诱导作用减轻肿瘤的负荷，使 BRM 治疗处于最佳状态。某些化疗药物还起着 BRM 刺激免疫抗瘤的作用，有些则起抑制 T 细胞抑制因子的作用。如阿霉素可激活 MΦ，环磷酰胺可杀伤抑制性 T 细胞。而 BRM 可增强某些化疗药物的免疫抗瘤作用，或提高对化疗毒副作用的耐受性，且能直接杀灭化疗后残留的肿瘤细胞，减少转移和复发，协同化疗的作用。因此在行局部灌注化疗或介入栓塞治疗的同时，加入细胞因子以提高疗效，改善机体免疫状态和生存质量，在现阶段不失为提高疗效的可行手段。但也有免疫化疗效果无明显提高的报道。因此，合理的配伍是制定该治疗方案时必须考虑的关键因素之一[17]。综合治疗方案的优化使各种方法的应用及其程序更符合抑制肝癌生物学特性的要求，也更个体化。未来要进一步对减轻免疫治疗毒副反应，维持有效浓度和有效时间，明确用量与肝癌负荷的大小和机体免疫力损害程度的关系，如何与肝癌其他治疗手段结合以进一步杀灭和清除癌灶等进行深入研究。同时，我们应知道，肿瘤在自然选择过程中，也获得了逃逸宿主免疫监视的能力，其中之一是产生免疫抑制性物质，如果不消除这些抑制，任何增强免疫刺激的努力都是徒劳的，这可能是迄今为止影响免疫治疗肿瘤效果的重要原因之一，也可能是同一种治疗方法，即使对同一种组织型的肿瘤疗效不肯定的原因。

参考文献

[1] Velders MP, Schreiber H, Kast WM. Active immunization against cancer cells: impediments and advances[J]. Semin Oncol, 1998, 25(6):697.

[2] 杨镇. 肿瘤免疫学[M]. 武汉：湖北科学技术出版社，1998，95

[3] 余传霖，叶天星，陆德源，等. 现代医学免疫学[M]. 上海：上海医科大学出版社，1998，132.

[4] 姬统理，孙家琪，顾群. 肝动脉化疗栓塞术及生物反应调节剂治疗晚期原发性肝癌的探讨[J]. 中华肿瘤杂志，1995，17：129.

[5] Lygidakis NJ, Kosmidis P, Ziras N, et al. Combined transarterial targeting locoregional immunotherapy-chemotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a new alternative for an old problem[J]. J Interferon Cytokine Res, 1995,15(5):467.

[6] Kawata A, Une Y. Hosokawa M, et al. Adjuvant chemcoimmunotherapy for hepatocellular carcinorma patients. Adriamycin, interleukin-2, and lymphokine-activated killer cells versus adriamycin alone [J]. Amj Clin Oncol, 1995,18(3):257.

[7] 于育红，叶胜龙，汤钊猷，等. 肝动脉内 IL-2/LAK 灌注治疗肝癌的初步疗效观察[J]. 临床，1995，(2)：10.

[8] Uchino J, Une Y, Kawata, A, et al. Postoperative chemoimmunotherapy for the treatment of liver cancer[J]. Surg Oncol, 1993, (9):332.

[9] Boehm U, Klamp T, Groot M, et al. Cellular response to interferon-gamma[J]. Ann Rev Immunol, 1997, 15:749.

[10] Wadler S. The role of interferons in the treatment of solid tumors [J]. Cancer 1991,70:949.

[11] Morikawa K. Recombinant interferon-alpha,-beta, and -gamma enhance the proliferative response of human B cells[J]. J Immunol, 1987,139(3):761.

[12] Dinney CP. Inhibition of basic fibroblast growth factor expression, angiogenesis, and growth of human bladder carcinoma in mice by systemic interferon-alpha administration[J]. Cancer Res, 1998,58 (4):808.

[13] Folkman, J, Ingber D. Inhibition of angiogenesis[J]. Semin Cancer Biol, 1992,3(2):89.

[14] Lygidakis NJ, Kosmidis P, Ziras N, et al. Combined transarterial targeting locoregional immunotherapy chemotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a new alternative for an old problem[J]. J Interferon Cytokine Res,1995,15(5):467.

[15] di Maio M, de Maio E, Perrone F, et al. Hepatocellular carcinoma: systemic treatments[J]. J Clin Gastroenterol, 2002,35(5 Suppl 2):S109.

[16] Balkwill FR. Cytokines in cancer therapy[M]. Oxford: Oxford University Press, 1989,1.

[17] 常旭，陈积圣. 原发性肝癌的治疗[M]. 郑州：河南医科大学出版社，1998，255.

[18] 南克俊，任宏. 恶性胸腹腔积液局部治疗的临床观察[J]. 陕西医学杂志，1997，7.

[19] 董培德，侯明星. 沙培林联合化疗药物介入治疗晚期肝癌临床观察[J]. 中国肿瘤临床，2001，2.

[20] 叶强，张大海. 经肝动脉沙培林碘化油乳剂治疗原发性肝癌临床观察[J]. 同济大学学报(医学版)，2001，5.

[21] 张建峰，何耿劲，陈锦飞，等. 高聚金葡素治疗晚期原发性肝癌的近期疗效观察[J]. 中国肿瘤临床，2000，(27)11：861.

[22] 牟培源，董宝玮，梁　萍，等. 超声引导高聚生瘤区注射在肝癌介入治疗中的临床应用评价[J]. 中国肿瘤临床，2002，(29)11：797.

[23] 陈汉，吴孟超. 原发性肝癌综合治疗的新策略[J]. Modern Practical Medicine, 2002,14：-11.

[24] 李静. 胸腺肽 α1 对肝癌动脉插管化疗栓患者 T 细胞亚群影响[J]. 南通医学院学报，2003，23(2)：176.

(收稿日期：2004-07-08)

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net