· 高聚金葡素专栏 ·

高聚金葡素对中晚期肝癌患者多药抗药性基因表达及 NK 细胞活性的影响

江学良 权启镇 谢宗贵 孙自勤 王要军 刘同亭
济南军区总医院消化科 (山东省济南市 250031)

摘要 研究高聚金葡素对中晚期肝癌患者多药抗药性(MDR)基因表达及 NK 细胞活性的影响。结果显示化疗联合高聚金葡素治疗组(50 例)较单纯化疗组(30 例)可明显抑制 MDR 基因过度表达,升高 NK 细胞活性,临床疗效显著优于对照组,副反应发生率明显降低。

关键词 高聚金葡素 多药抗药性基因 NK 细胞活性 肝肿瘤

Effect of Highly Agglutinative Staphylococcin on MDR Gene Expression and NK Cell Activity in Patients with Advanced Hepatoma

Jiang Xueliang Quan Qizhen Xie Zonggui et al

Abstract To Study the effect of highly agglutinative staphylococcin(HAS) on MDR gene expression and NK cell activity, 80 patients with advanced hepatoma were divided into treatment group(Chemotherapy + HAS) and control group (chemotherapy only). It was found that HAS could restrain MDR gene expression, increase NK cell activity, improve curative effect, decrease side-effect.

Key Words Highly agglutinative staphylococcin MDR gene NK cell activity Hepotoma

以化疗为主的姑息治疗成为临床治疗中晚期肝癌的重要手段[1]。由于肿瘤细胞的多药抗药性(MDR),化疗疗效常不理想。为此,我们研究了沈阳协合集团公司生产的高聚金葡素对肝癌 MDR 基因表达及 NK 细胞活性的影响,以期提高化疗疗效。

1 材料与方法

1.1 对象

中晚期肝癌患者 80 例,均经影像学、AFP 检测或病理学证实,其中男 70 例,女 10 例。年龄 39～71 岁,平均 46 岁。随机分为单纯灌注化疗栓塞(经肝动脉注入 ADM 20～40mg, 5-FU 500mg, MMC 20mg 与碘油 8～20ml)。对照组 30 例和化疗联合高聚金葡素治疗 50 例(高聚金葡素 500～1 000U,肌注,每天 1 次,灌注化疗同时经肝动脉注入 1 000～2 500U,有癌性腹水者腹腔内注射 2 000～3 000U)。其中伴癌性腹水 63 例,对照组 23 例,治疗组 40 例。

1.2 方法

MDR_1 基因及 NK 细胞活性采用美国 BD 公司生产的 FACScan 型流式细胞仪检测。MDR_1 以其基因产物 P-糖蛋白(P^{170})表示,NK 细胞活性采用双标法(CD_3^-/CD_{16}^+)检测。主要试剂异硫氰酸荧光素(FITC)标记的单克隆抗体及免疫阴性对照抗体(羊抗鼠 IgG_1-FITC)均由法国国际免疫公司提供。疗效标准按 WHO 评定标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(S)、恶化(P)四个等级,统计分析采用 t 检测和 Ridit 分析。

2 结果

2.1 高聚金葡素对肝癌患者 MDR 表达及 NK 细胞活性的影响

见表 1。

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　高聚金葡素对肝癌患者 MDR 表达及 NK 细胞活性的影响

组别	例数	治疗前			治疗后		
		MDR^+	MDR^-	NKCA	MDR^+	MDR^-	NKCA
对照组	30	12	18	21.45±5.21△	22	8	16.88±4.81
治疗组	50	21	29	22.71±5.37△	28*	22	21.38±5.02*
正常人	20	--	--	36.14±6.51	--	--	--

* 与对照组相比，$P>0.05$，△与正常人相比，$P<0.01$

治疗前两组 MDR 阳性率无明显差异（$P>0.05$），治疗后高聚金葡素组明显低于对照组（$P<0.05$），且有 1 例 MDR 阳性患者转为阴性。两组 NK 细胞活性治疗前无明显差异，但均明显低于正常人（$P<0.01$），治疗后对照组 NK 细胞活性明显低于高聚金葡素组（$P<0.05$）。

2.2　高聚金葡素治疗肝癌疗效

见表 2。

表 2　高聚金葡素治疗肝癌疗效

组别	例数	CR	PR	S	P
对照组	30	-	7	17	6
治疗组	50	-	20	28	2

Ridit 分析，治疗组优于对照组，$P<0.05$

2.3　高聚金葡素对癌性腹水的疗效

见表 3。

表 3　高聚金葡素对癌性腹水疗效

组别	例数	CR	PR	S	P
对照组	23	1	9	8	5
治疗组	40	8	22	8	2

Ridit 分析，治疗组优于对照组，$P<0.05$

2.4　高聚金葡素对副作用的改善

对疼痛、纳差、乏力等症状改善总有效率为 86%，对照组为 42%，两者相比差异有显著性（$P<0.05$）。

2.5　副反应

高聚金葡素治疗组白细胞减少（$<3.5\times10^9$/L）发生率为 4%，明显低于对照组 68%，$P<0.01$。两组对肝肾功能影响差异无显著性（$P>0.5$）。

3　讨论

高聚金葡素系自一株高效的葡萄球菌代谢产物中提取的生物反应调节剂，具有广泛的药理活性，可用于恶性肿瘤的综合治疗。本研究表明：1）高聚金葡素对化疗引起的肝癌患者多药抗药性基因表达有一定抑制作用。经肝动脉灌注化疗是治疗中晚期肝癌的重要手段，但由于肝癌细胞的多药抗药性，影响了化疗的疗效，高聚金葡素通过抑制 MDR 基因过度表达，提高化疗疗效，具有重要意义。特别是 1 例 MDR 阳性患者应用高聚金葡素后转为阴性，提示高聚金葡素可能对 MDR 表达有一定逆转作用，值得进一步研究。2）高聚金葡素对化疗引起的 NK 细胞活性下降有一定对抗作用。肝癌患者 NK 细胞活性明显下降，经肝动脉灌注化疗又使 NK 细胞活性进一步下降，机体免疫功能进一步降低，严重影响患者的预后[1]。高聚金葡素治疗组较对照组 NK 细胞活性升高，这对于改善机体免疫功能，提高患者的生存期具有重要意义。3）高聚金葡素联合肝动脉灌注化疗栓塞术可明显提高中晚期肝癌的临床疗效。腹腔内注射对中晚期肝癌引起的腹水有明显疗效，对减轻疼痛、改善睡眠、增加食欲等症状有显著效果。这与高聚金葡素增强机体抗肿瘤免疫力，提高 NK 细胞活性及淋巴细胞转化率，抑制及杀伤肿瘤细胞，直接杀伤肿瘤细胞，使瘤体消失或变小等广泛的药理活性有关[2]，可提高患者的生存质量。4）化疗常见的副反应有白细胞减少，肝肾功能损伤。高聚金葡素可以对抗化疗引起的白细胞减少等副反应，而对肝肾功能无明显影响，临床应用安全可靠。

参考文献

1　江学良，崔慧斐．经肝动脉化疗对肝癌患者外周血 NK 细胞活性的影响．新消化病学杂志，1993，1(3)：174．

2　李同度，李从铸．肿瘤坏死因子抗体和高聚金葡素对抗癌症恶病质的初步探讨．中华肿瘤杂志，1997，19(3)：188．

（1998－03－27 收稿）

（范锡凤校对）

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net