高聚金葡素辅佐化疗药物对卵巢上皮癌者外周血T细胞亚群及NK细胞活性的影响

海南省人民医院妇科(海口 570311) 朱根海 杨舒盈 陈春英
海南省人民医院中心实验室 杨剑国 梁 茉

目的:研究卵巢上皮癌者化疗后及高聚金葡萄素治疗后机体细胞免疫状态。方法:采用流式细胞法分别检测了36例卵巢上皮癌患者化疗前后及高聚金葡素治疗后外周血T细胞亚群及NK细胞活性,并对照检测了20例卵巢良性肿瘤患者及30例健康体检者。结果:与对照组相比,卵巢上皮癌患者外周血CD_3及CD_4细胞百分比下降、CD_8百分比上升、CD_4/CD_8值下降、NK细胞活性降低;化疗后CD_4/CD_8值及NK细胞活性较化疗前明显降低;高聚金葡素联合化疗组外周血CD_4/CD_8值及NK细胞活性明显高于单纯化疗组。结论:卵巢上皮癌患者处于免疫功能抑制状态,化疗后机体免疫功能低下,高聚金葡素能有效地增强卵巢癌患者的免疫功能。

关键词 卵巢癌 化疗 T细胞亚群 NK细胞
分类号 R737.31

本文采用流式细胞法对卵巢癌患者化疗后及高聚金葡素治疗后外周血T细胞亚群及NK细胞活性进行检测,旨在正确地评价化疗药物及免疫辅佐剂对卵巢癌患者细胞免疫功能影响,为化疗中运用免疫增强剂提供理论依据。

1 研究与方法

1.1 研究对象

卵巢上皮癌组:36例,年龄46.6±6.21岁,其中Ⅰ~Ⅱ期16例,Ⅲ~Ⅳ期20例,全部行细胞减灭术,术后第5天开始行PAC方案化疗,化疗疗程1~3次有17例,疗程为3次以上者有19例。卵巢良性肿瘤组:20例,年龄42.2±5.47岁,全部为上皮性肿瘤。健康体检者:30例,年龄41.6±5.23岁,均为女性。全部病例均经病理确诊,所有受试者均无急慢性内外科疾患或其他系统肿瘤。

化疗方案:人工腹水1 500~3 000ml,腹腔注入顺铂100mg,生理盐水100ml+环磷酰胺800mg快速静滴,生理盐水100ml+阿霉素500mg快速静滴,其中21例同时腹腔注入高聚金葡素10~12ml。化疗疗程为1d,水化1~2d。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 恶性组中15例手术前、恶性组所有病例化疗前及化疗后第3天,良性组手术前抽取静脉血2ml加入抗凝管中,同样方法留取对照组血标本。恶性组每次化疗前常规抽血查CA125,恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF),肝肾功能,血常规,每次化疗结束后1周监测血常规。

1.2.2 检测方法 取受检者抗凝血2ml用淋巴细胞分离液混匀后离心,提取淋巴细胞用PBS液漂洗离心,将所有制备的细胞悬液均调整细胞约10^6/ml。T细胞亚群反应液分别用CD_3—FITC、CD_4—FITC及CD_8—FITC制备。NK细胞活性采用双标法标记。取制备好的反应液送入EPICX XL型流式经细胞仪(美国COULTER公司)。流式细胞仪收集5000个细胞自动进行分析并打印结果。主要试剂异硫氢酸荧光素(FITC)标记的单抗用及免疫阴性对照抗体IgG—FITC购自法国国际免疫公司。CA125及TSGF检测按试剂盒说明书进行。

1.3 统计方法

采用t检验及χ^2检验。

2 结果

2.1 卵巢上皮癌患者外周血T细胞亚群及NK细胞活性水平

恶性组患者术前外周血CD_8细胞百分比高于良性组($P<0.05$);CD_3及CD_4细胞百分比,CD_4/CD_8比值、NK细胞活性均低于良性组($P<0.05$),

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

见表 1。

表 1　卵巢上皮癌患者外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞活性水平　($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD_3(%)	CD_4(%)	CD_8(%)	CD_4/CD_8	NK 细胞活性(%)
对照组	30	66.7±8.13	46.3±6.52	25.9±4.21	1.79±0.31	31.7±5.24
良性组	20	63.8±8.69[1)]	42.1±6.08[1)]	27.4±4.66[1)]	1.55±0.27[1)]	30.46±5.72[1)]
恶性组	15	53.3±8.41[2)]	32.5±6.17[2)]	33.6±6.41[2)]	0.97±0.22[2)]	20.8±5.63[2)]

注：1)与对照组比较 $P>0.05$

2)与良性组比较 $P<0.05$

2.2　不同手术分期卵巢上皮癌患者 T 细胞亚群及 NK 细胞活性水平

Ⅲ～Ⅳ期患者外周血 CD_8 细胞百分比高于Ⅰ～Ⅱ期患者($P<0.05$)，其 CD_3 及 CD_4 细胞百分比、CD_4/CD_8 比值、NK 细胞活性均低于Ⅰ～Ⅱ期组($P<0.05$)，见表 2。

表 2　不同手术分期卵巢上皮癌患者 T 细胞亚群及 NK 细胞活性水平　($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD_3(%)	CD_4(%)	CD_8(%)	CD_4/CD_8	NK 细胞活性(%)
Ⅰ～Ⅱ期	16	56.9±8.23	34.3±6.75	31.8±6.02	1.07±0.25	22.2±5.71
Ⅲ～Ⅳ期	20	48.2±7.01[†]	28.7±5.86[†]	36.5±6.83[†]	0.77±0.18[†]	17.1±4.87[†)]

注：† 两组比较 $P<0.05$

2.3　高聚金葡素治疗及化疗后卵巢癌患者的外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞活性改变

化疗组患者外周血 CD_8 细胞百分比高于化疗前($P<0.05$)，其 CD_3 及 CD_4 细胞百分比、CD_4/CD_8 比值比化疗前低($P<0.05$)。高聚＋化疗组患者外周血 CD_8 细胞百分比低于化疗组($P<0.05$)，其 CD_3 及 CD_4 细胞百分比、CD_4/CD_8 值、NK 细胞活性高于化疗组($P<0.05$)，见表 3。

表 2　高聚金葡素治疗及化疗后卵巢癌患者外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞活性水平　($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD_3(%)	CD_4(%)	CD_8(%)	CD_4/CD_8	NK 细胞活性(%)
化疗前	36	52.6±7.18	31.5±6.31	34.2±6.37	0.92±0.20	19.7±5.36
化疗组	15	40.8±6.24	20.7±5.32[1)]	45.9±6.98[1)]	0.45±0.11[1)]	9.3±3.05[1)]
高聚＋化疗组	21	51.8±7.12[2)]	30.4±6.09[2)]	35.6±6.39[2)]	0.85±0.11[2)]	19.6±5.27[2)]

注：1)与化疗前相比 $P<0.05$

2)与化疗组比较 $P<0.05$

2.4　高聚金葡素辅佐化疗对卵巢癌患者血清 CA125、TSGF 及骨髓抑制的影响

21 例高聚＋化疗组中 2 个疗程治疗后，CA125 降至正常的 7 例(80.9%)、TSGF 降至正常的 15 例(71.4%)、化疗结束后 1 周血常规有 1 次(或以上)白细胞和/或血小板计数低于正常者有 3 例(14.3%)，15 例单纯化疗组相应的数据为 CA125。降至正常的有 9 例(60%)、TSGF 降至正常 7 例(46.7%)、白细胞和/或血小板低于正常者有 5 例(33.3%)，全部有统计学差异($P<0.05$)。

3　讨论

研究证明，卵巢恶性肿瘤患者主要表现为细胞免疫功能低下[1]，系统检测 T 细胞亚群及 NK 细胞活性能较准确地反应卵巢癌患者机体免疫状态。辅助性 T 细胞及抑制性 T 细胞比例失调及 NK 细胞活性低下在肿瘤的发生、发展中起重要作用[2]，本文结果为卵巢上皮癌患者 CD_4/CD_8 值、NK 细胞活性较卵巢良性肿瘤患者及正常体检者低，并随手术分期增加其降低程度更明显，提示卵巢上皮癌患者细胞免疫功能低下，机体处于免疫抑制状态，且随病情发展其抑制程度加重。

化疗是卵巢上皮癌患者综合治疗的重要步骤，但化疗导致的副反应较高，有时会出现致命的副反应[3]，常规治疗只注意监测骨髓抑制情况，而忽视了化疗前后对患者的免疫状态进行全面评估。本文结果显示化疗后细胞免疫功能降低，尤其以 NK 细胞活性下降明显。免疫功能低下，不仅容易导致各种副反应，降低化疗效率，同时因为机体对肿瘤监控功能下降，而不能有效地控制肿瘤的复发和转移。因此很有必要在化疗时同时加用适当的免疫增强剂以抵消化疗造成的免疫抑制，提高患者的化疗质量及生存率。高聚金葡素是从一株高效低毒的金葡菌的代谢产物中提取出来的细菌性生物反应调节剂，具有刺激 T 细胞增殖，增强免疫功能、抗癌、升白细胞、提高化疗疗效、减轻化疗反应等功效[4]，本文结果显示加用高聚金葡素组较单纯化疗组其 CD_4/CD_8 值增加，NK 细胞活性增强接近化疗前水平。结果同时显示高聚金葡素辅佐化疗组 2 个疗程治疗后血 CA125、TSGF 降至正常的例数多于单纯化疗组，白细胞和/或血小板计数低于正常的例数少于单纯化疗组。从此结果可以看出高聚金葡素能明显提高机体免疫功能、减少化疗对机体免疫功能的损伤、提高化疗疗效，减轻化疗副反应。因此在化疗中加用高聚金葡素可以避免机体功能的进一步降低，对卵巢癌患者的免疫保护有一定作用。

参　考　文　献

1　尹福波，汤春生，左常婷，等.卵巢恶性肿瘤患者免疫功能观测及临床意义研究.山东医科大学学报，1996；1：72～74

2　杨　镇，主编.肿瘤免疫学.武汉：湖北科学技术出版社，1998：31～37

3　曹泽毅，主编.中华妇产科学.北京：人民卫生出版社，1999：1639～1644

4　王蓝田.世界第一个超抗原抗癌生物剂——高聚金葡素的临床效果.中国肿瘤临床，1998；9：2～5

(2000－08－01 收稿　谢洪哲审稿　彭　健编辑)

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

ACUTE EFFECTS OF CHINESE HERBS ON THE PERITONEAL DIALYSIS EFFICACY AND PERITONEAL ULTRASTUCTURE

Xi Chunsheng, Zhou Qinfa, Liu Jin, et al.

The 2nd Clinical College of Xi'an Medical University, Xi'an 710004

[Abstract] Objective: To observe the effect of Chinese herbs savia miltiorrhiza bunge (SM), astragalus membranceus (AM) on the peritoneal dialysis efficacy and peritoneal ultrastrure. **Methods**: Using simulated experiment of peritoneal dialysis and investigating the acute changes of the peritoneal dialysis efficacy and the peritoneal ultrastructure by scanning electron microscopy. Rat were divided into four groups as follows: normal controls group、single dialysis group、SM group、AM group. **Results**: Net UF of SM、AM group was significantly increased compared with single dialysate group ($P<0.001\sim0.05$, repectively). Peritoneal clearance of SM、AM group wasn't higher than that of single dialysate group ($P>0.05$). The total protein concertration of dialysate drainage of SM、AM group was not significantly changed comparing with single dialysate group. The injury degree of peritoneal mesothelial cell layer in SM、AM group was slighter than in single dialysate group. **Conclusions**: SM、AM could enhance the peritoneal dialysis Net UF and relieve the injury caused by hyperosmatic dialysate.

Key words: Peritoneal Dialysis Efficacy; Peritoneal Ultrastucture; Chinese Herb

EFFECTS OF HASL PLUS CHEMOTHERAPY ON PERIPHERAL BLOOD T CELL SUBSETS AND NK CELL ACTIVITY IN PATIENTS WITH OVARIAN EPITHELIAL CARCINOMA

Zhu Genhai, Yang Shuying, Chen Chunying, et al.

Department of Gynaecology, People's Hospital of Hainan Province, Haikou, Hainan 570311

[Abstract] Objective: To study the immunologic status o the patients with ovarian epithelial carcinoma (OEC) after chemotherapy and treatment of highly agglutinative staphylococcin (HASL). **Methods**: Flow Cytometry was used to determine the peripheral blood T lymphocyte subsets and NK cell activity in 36 cases with OEC before chemotherapy and after chemotherapy、21 cases with OEC after treatment of HASL and 20 cases of benign ovarian tumors. Controled by 30 nomal women. **Results**: The percentages of CD_8 cells increased while those of CD_3、CD_4 cells CD_4/CD_8 levels reduced as compared with those of benign groups, the NK cell activity is also decreased in the patients with OEC. The CD_4/CD_8 levels and NK cell activity were lower in the patients with OEC after chemotherapy than those of the untreated patients, The CD_4/CD_8 levels and NK activity were higher significantly in the patients with both chemotherapy and treatment of HASL than those of patients with chemotherapy alone. **Conclusions**: The findings suggested immunologic function in the patients with ovarian epthelial. Carcinoma is depressed, the immunologic function of the patients after chemotherapy is decreased. The highly agglulinative staphylococcin can effectively enhance the immunologic function.

Key words: Ovarian Epthelial Carcinoma; T Lymphocyte Subset NK Cell Activity

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