高聚生对胃癌患者免疫功能及细胞凋亡的影响

王　强　乔　林　王明德　于泽成[①]　朱　健[②]
中国医科大学第二临床学院外科　（沈阳市　110003）

摘要　**目的**：研究高聚生（Highly Agglutinative Staphylococcin, HAS）对胃癌患者免疫功能和细胞凋亡的影响。**方法**：胃癌患者 30 例，随机分为实验组（HAS 组）和对照组。检测细胞免疫指标、红细胞免疫指标、体液免疫指标及细胞凋亡的表达。**结果**：实验组与对照组比较，细胞免疫功能、红细胞免疫功能、细胞凋亡表达均得到明显的增强（$P<0.01$ 或 $P<0.05$），但体液免疫功能无明显变化（$P>0.05$）。**结论**：应用 HAS 可以改善胃癌患者的细胞免疫、红细胞免疫功能，促进肿瘤细胞凋亡，提示 HAS 在胃癌的治疗中有着非常重要的作用。

关键词　高聚生　胃癌　细胞免疫　红细胞免疫　凋亡
中图分类号：R735.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1000-8179（2001）04-0279-03

Effect of Highly Agglutinative Staphylococcin on Immune Function and Cell Apoptosis in Patients with Gastric Carcinoma

Wang Qiang　Qiao Lin　Wang Mingde et al
Department of Surgery, Second Clinical College of China Medical University, Shengyang

Abstract　**Objective:** To study the effect of highly agglutinative staphylococcin (HAS) on the immune function and cell apoptosis in patients with gastric carcinoma. **Methods:** Thirty patients with gastric carcinoma were randomly divided into experimental group (HAS group) and control group. The parameters of cell immunity, Erythrocyte immunity, , humoral immunity and tumor cell apoptosis expression were determined. **Results:** There were more significant improvement of cell immunity function, red cell immunity function and cell apoptosis expression than those in control group ($P<0.01$ or $P<0.05$), but there was no significant difference of humoral immune function between the experimental group and control group ($P>0.05$). **Conclusion:** HAS can improve cell immunity function and Erythrocyte immunity function and promote tumor cell apoptosis. Therefore, HAS plays a very important role in the treatment of gastric carcinoma.

Key Words　Highly agglutinative staphylococcin
Gastric carcinoma　Cell immunity
Erythrocyte immunity　Apoptosis

观察应用高聚生（Highly Agglutinative Staphylococcin, HAS）对胃癌患者血液免疫指标（包括 RBC 免疫指标）和凋亡的影响，拟从整体和局部两个方面探讨 HAS 在胃癌治疗中的作用。

1　材料与方法

1.1　研究对象

1.1.1　病例选择　选择 1999 年 3 月~1999 年 10 月术前经病理证实的胃腺癌住院患者 30 例，随机分成两组：实验组 18 例，对照组 12 例。两组患者性别、年龄、体重、肿瘤临床分期、肿瘤分化程度、血浆蛋白、

① 沈阳市第一人民医院外科　② 沈阳市第五人民医院外科

© 1994-2006 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

血红蛋白等均无显著性差异($P>0.05$)。

1.1.2 入选条件 1)无代谢性或内分泌疾病病史;2)近期无免疫抑制剂药物应用史;3)入院前未行化疗、放疗;4)无腹部手术病史;5)无远处转移存在。

1.2 研究方法

1.2.1 给药方法 实验组患者术前 10 天每日肌肉注射沈阳协和集团生产的 HAS 2 支 (1 000U),对照组不予特殊处理。

1.2.2 标本采取 1)血液标本:所有患者均于术前 10 天 (实验组给药前)、手术当日晨抽取外周静脉血,肝素抗凝(检测免疫球蛋白、补体、循环免疫复合物标本不需抗凝),立即送检;2)病理标本:实验组用药前(内镜下)及用药后(术中)取肿瘤组织标本,10%福尔马林溶液固定,石蜡包埋。对照组亦于相应时间取肿瘤组织制成石蜡标本。

1.2.3 检测指标及方法 1)血液指标:① T 淋巴细胞亚群 CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+采用碱性磷酸酶抗碱性磷酸酶法;②淋巴细胞转化率采用形态学检查法;③NK 细胞活性采用胞浆乳酸脱氢酶缓释法;④红细胞免疫指标 C_3 b 受体花环率(RBC-C3bRR)和红细胞免疫复合物花环率(RBC-ICR)采用郭峰等[1]的酵母菌花环法;⑤循环免疫复合物(CIC)采用聚二乙醇沉淀法;⑥体免疫指标(免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM,补体 C_3、C_4)由 ARRAY-360 分析仪检测。2)细胞凋亡检测采用 Gavrieli 等的原位末端标记法[2]。结果判断标准:以细胞核中有棕黄色颗粒、背景清者为阳性细胞,由于后期 DNA 片段透过核膜扩散至胞浆,故胞浆亦可呈阳性[3]。400 倍显微镜下,在标记较为良好的区域选择 10 个视野计数,每个视野计数 100 个细胞。凋亡指数(API)=$\frac{\text{阳性细胞数}}{1\ 000}\times100\%$。

1.3 统计学处理

两组均数比较采用 t 检验,$P<0.05$ 为显著性差异。

2 结果

2.1 实验组与对照组 T 淋巴细胞亚群检测结果

手术当日实验组与对照组比较 CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+ 明显升高,差异有显著性意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),实验组 CD_4^+组内比较差异亦有显著性意义 ($P<0.05$)。详见表 1。

2.2 实验组与对照组 NK 细胞活性、淋巴细胞转化率检测结果

实验组手术当日 NK 细胞活性与对照组比较及组内比较均有明显提高,差异有显著性意义 ($P<0.01$);淋巴细胞转化率组内比较差异有显著性意义 ($P<0.05$),而组间比较差异无显著性意义。详见表 2。

表 1 两组 T 淋巴细胞亚群检测结果 (%,$\bar{x}\pm s$)

组别	采血时间	CD_3^+	CD_4^+	CD_8^+	CD_4^+/CD_8^+
对照组	术前 10 天	68.42±6.05	6.75±7.34	38.17±5.21	0.99±0.32
(n=12)	手术当日	67.75±6.06	36.25±7.31	39.00±5.81	0.97±0.31
实验组	术前 10 天	70.63±8.82	36.28±7.12	38.47±8.67	1.03±0.45
(n=18)	手术当日	71.22±8.06	44.83±5.20▲◆	36.50±5.55	1.43±0.41△

注:▲ $P<0.01$,△ $P<0.05$(与对照组相应时间比);◆ $P<0.05$(组内比较)

表 2 两组 NK 细胞活性、淋巴细胞转化率检测结果 (%,$\bar{x}\pm s$)

组别	采血时间	NK 细胞活性	淋巴细胞转化率
对照组	术前 10 天	28.08±8.12	62.25±7.59
(n=12)	手术当日	27.25±8.46	61.01±7.11
实验组	术前 10 天	29.16±6.38	58.78±5.17
(n=18)	手术当日	41.78±7.98△▲	65.35±5.32◆

注:△ $P<0.01$(与对照组相应时间比);
▲ $P<0.01$,◆ $P<0.05$(组内比较)

2.3 实验组与对照组红细胞免疫功能检测结果

实验组手术当日的红细胞 C_3b 受体花环率(RBC-C3bRR)明显升高,与对照组及组内比较差异有显著性意义($P<0.05$);循环免疫复合物(CIC)组内比较差异有显著性意义($P<0.05$);红细胞免疫复合物花环率(RBC-ICR)有所降低,但差异无显著性意义($P>0.05$)。详见表 3。

表 3 两组红细胞免疫功能检测结果 ($\bar{x}\pm s$)

组别	采血时间	RBC-C_3bRR(%)	RBC-ICR(%)	CIC(O.D.)
对照组	术前 10 天	23.08±6.98	21.92±5.83	0.238±0.059
(n=12)	手术当日	22.42±6.65	22.17±6.38	0.244±0.069
实验组	术前 10 天	23.10±7.36	23.38±6.89	0.252±0.044
(n=18)	手术当日	29.83±6.44△◆	21.41±6.92	0.206±0.045◆

注:△ $P<0.05$(与对照组相应时间比),◆ $P<0.05$(组内比较)

2.4 实验组与对照组免疫球蛋白、补体检测结果

实验组与对照组免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM,补体 C_3、C_4 组间及组内比较差异均无显著性意义 ($P>0.05$)。详见表 4。

表 4 两组免疫球蛋白及补体检测结果 (%,$\bar{x}\pm s$)

组别	采血时间	IgG	IgA	IgM	C_3	C_4
对照组	术前 10 天	14.05±2.61	2.20±0.35	0.96±0.42	1.21±0.22	0.38±0.08
(n=12)	手术当日	13.31±2.11	2.13±0.31	1.08±0.27	1.19±0.18	0.37±0.10
实验组	术前 10 天	13.63±2.92	2.11±0.45	1.09±0.21	1.23±0.22	0.33±0.07
(n=18)	手术当日	14.10±3.72	2.30±0.28	1.14±0.23	1.25±0.23	0.34±0.09

注:以上数值组间组内比较 $P>0.05$

2.5 实验组与对照组细胞凋亡检测结果

细胞凋亡数在应用 HAS 后即可明显增高,实验

© 1994-2006 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

组自身比较和组间比较差异均有显著性意义（$P<0.01$）。详见表 5。

表 5　两组细胞凋亡检测结果　（%，$\bar{x}\pm s$）

组别	术前标本 API	术后标本 API
对照组	15.68±5.66	16.53±6.05
实验组	16.21±5.78	31.81±7.12▲◆

注：▲ $P<0.01$（与对照组相应时间比），◆ $P<0.01$（组内比较）

3　讨论

3.1　HAS 对胃癌患者细胞免疫功能的影响

人体恶性肿瘤的免疫治疗主要依赖于细胞介导的免疫反应，而细胞介导的免疫反应的核心则是 T 细胞。本研究表明 HAS 对胃癌患者外周血 T 细胞亚群影响较大，CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+均显著提高，淋巴细胞转化率亦有所改善。这提示 HAS 能够促进 T 淋巴细胞增殖、分化、调整辅助性和抑制性 T 细胞的比例。肿瘤患者 CD_4^+/CD_8^+比值多有降低，因此，在肿瘤治疗的过程中 T 淋巴细胞亚群的改善尤为重要。

NK 细胞无须致敏即可杀死肿瘤细胞，是人体防御外来感染、损伤以及抗肿瘤的第一道防线。肿瘤可破坏宿主的免疫功能，产生免疫逃避，通过抑制因子或封闭因子干扰人体的免疫功能。目前认为，由 NK 细胞和 LAK 细胞介导的细胞毒性作用在防止恶性肿瘤的播散以及对着床肿瘤的破坏中起着重要作用[4]。本实验表明 HAS 对胃癌患者的 NK 细胞活性具有明显的改善。NK 细胞的这一特性及 HAS 对其的改善作用具有重要的意义。

HAS 上述对胃癌患者细胞免疫功能的影响与其能够增强 T 淋巴细胞、NK 细胞活性及淋巴细胞转化率，抑制及杀伤肿瘤细胞等广泛的药理活性有关[5~7]。

3.2　HAS 对胃癌患者红细胞免疫功能的影响

红细胞（RBC）免疫概念是在 1981 年由 Siegel 等[8]提出，近几年人们广泛的开展了各领域的研究。RBC 不仅具有呼吸功能，而且具有免疫粘附的功能，与多种疾病关系密切。已经证实，RBC 能粘附肿瘤细胞，释放促 NK 细胞激活因子，促进 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用，在防止肿瘤细胞的血液转移中有着不可忽视的作用[1]。本实验表明 HAS 能够提高胃癌患者 RBC-C_3b 受体花环率、降低循环免疫复合物。另外，多项研究提示肿瘤患者 CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+与 RBC 免疫关系密切[9]。因此，充分认识 RBC 的免疫功能及 HAS 对其影响的机制在肿瘤的治疗中具有重要的意义。

3.3　HAS 对胃癌患者体液免疫功能的影响

本实验表明 HAS 对胃癌患者体液免疫功能无明显影响，这可能与用药时间短及病例数较少有关，今后仍须继续对其进行深入研究。

3.4　HAS 对胃癌患者细胞凋亡的影响

细胞凋亡又称程序性细胞死亡，是指在一定生理和病理情况下，机体为维护内环境稳定，通过基因调控而使细胞自动消亡的过程。细胞凋亡在维持组织、器官的正常形态和功能方面起着重要的作用。若基因突变使凋亡调控信号下调，则发生突变的细胞得以生存，并可异常增殖，最终形成肿瘤。有研究表明[2,3]：细胞凋亡与肿瘤的发生、发展和转归密切相关。本实验表明，HAS 能促进胃癌细胞凋亡的发生，但其具体机制目前尚不十分清楚。

3.5　HAS 的临床应用前景

我们观察到 HAS 应用过程中主要的副反应是发热，但未经特殊处理，均自行消退。HAS 除本文证实的能够提高胃癌患者的免疫功能、促进肿瘤细胞凋亡外，尚有报道具有修复损伤的组织细胞、减轻放化疗毒副反应等广泛的药理作用[5~7]，因而单独应用 HAS 或联合手术、放疗和化疗等治疗肿瘤都有着广阔的前景。

参考文献

1　郭　峰，黄胜东，赫　丽，等. 红细胞在肿瘤免疫反应中的作用. 中华微生物学和免疫学杂志，1995，15（3）：183~187

2　Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. J Cell Biology, 1992, 119（3）：493~501

3　Terada T, Nakanuma Y. Detection of apoptosis and expression of apoptosis-related protein during human intrahepatic bile duct development. Am J Pathol, 1995, 146（1）：67~74

4　Brenner BG, Friedman G, Margoies RG. The relationship of clinical status and therapeutic modality to natural killer cell activity in human breast cancer. Cancer, 1985, 56（7）：1543~1548

5　陈延祚. 对高聚金葡素的学术评论. 中国肿瘤临床，1998，25（3）：236~237

6　王蓝田. 世界上第一个超抗原抗癌生物制剂：高聚金葡素的临床效果. 中国肿瘤临床，1998，25（5）：395~396

7　王蓝田. 世界上第一个超抗原抗癌生物制剂：高聚金葡素的临床效果. 中国肿瘤临床，1998；25（6）：454~456

8　Siegel I, Liu TL, Gleicher N. The red cell immune system. Lancet, 1981, 2(8246)：556~560

9　程凯灵，吴凯南，汪　斌. 癌症患者外周血红细胞 C_3b 受体与 CD_4^+/CD_8^+相关性探讨. 中国肿瘤临床，1997，24(4)：269~271

（2000—06—08 收稿）
（2000—11—03 修回）
（柏敏霜校对）

© 1994-2006 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net