

高聚生对肺癌化疗期间外周血象及免疫功能的影响

王继营 高珊 王玲^① 朱玉昆^②
 成都军区昆明总医院肿瘤科 (昆明市 650032)

摘要 目的:观察高聚生对化疗药物所致骨髓抑制及免疫功能降低的影响。方法:将同期收治的晚期肺癌患者随机分为单化疗组及化疗并用高聚生(高化组),分别检测治疗前后外周血象、外周血 IgG、IgM、IgA 及 T 淋巴细胞亚群。结果:WBC(3.0~4.0)×10⁹/L、IgG、IgM、CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺单化疗组下降非常显著(P<0.01),高化组则下降不明显(P>0.05)。结论:高聚生可显著改善肺癌化疗后骨髓抑制,对体液免疫功能及 T 淋巴细胞亚群有一定的保护作用。

关键词 肺肿瘤 高聚生化学疗法 骨髓抑制 体液免疫

Effect of Highly Agglutinative Staphylococin on Immune Functions and Peripheral Blood in Chemotherapy of Advanced Lung Cancer

Wang Jiying Gao Shan Wang Ling et al

Kunming General Hospital, Chengdu Command of PLA, Kunming

Abstract Objective: To explore the effects of highly agglutinative Staphylococin (HAS) on immune functions and peripheral blood of patients receiving chemotherapy. **Methods:** Forty-seven cases of advanced lung cancer were randomly divided into two groups (single chemotherapy group 21 cases and HAS group 27 cases treated with HAS plus chemotherapy). The peripheral blood IgG, IgM, IgA antibodies and T lymphocytes subgroup were determined. **Results:** The leukopenia (II~III) and the IgG, IgM, CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺ decreased significantly in chemotherapy group (P<0.01), but there was no significant changes in HAS group (P>0.05). **Conclusion:** HAS is significantly effective in improving the bone marrow suppression after chemotherapy and it might be helpful in guarding the function of humoral antibody and T lymphocyte subgroup.

Key Words Lung neoplasm HAS/Drug therapy Bone marrow suppression Humoral antibody Tlymphocyte subgroup

近年来新的联合化疗方案使晚期非小细胞肺癌的有效率有所提高,但患者的生活质量及生存期并无明显改变,其原因与化疗可导致骨髓抑制及免疫功能低下不无关系。本文就肺癌化疗期间合并应用高聚生,同时检测外周血象、体液免疫(IgG、IgM、IgA)及 T 淋巴细胞亚群,观察高聚生对肺癌患者化疗期间外周血象及免疫功能的影响。

1 材料与方法

1.1 临床资料

住院接受化疗的肺癌患者 47 例,分别以影像学、纤维支气管镜、经皮肺穿刺、组织细胞学及病理学等检查确诊,鳞癌 26 例、腺癌 17 例、腺鳞癌 4 例;IIIb 期 20 例、IV 期 27 例。男 31 例,女 16 例;年龄 38~74 岁,平均 54.6 岁。将患者随机分为单纯化疗组(单化组)21 例,化疗加高聚生组(高化组)26 例。

1.2 给药方法

两组化疗方案相同均为 INP 及 CAP 方案,高化组则在化疗中同步应用高聚生 2 000U (沈阳协合生

① 科训科 ② 检验科

物制剂技术有限公司)加入5%葡萄糖液500ml iv gtt, d1~7,3周为一疗程。

1.3 外周血象及免疫功能检测

化疗前后每周查外周血象,外周血体液免疫(IgG、IgM、IgA)用琼脂免疫扩散法,T淋巴细胞亚群(CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、CD₈⁺)用间接免疫荧光法检测(CD系列单抗购自武汉生物制品研究所)。

1.4 外周血象评价标准

按WHO标准评价,统计学处理用配对资料t检验,全组数据以均数±标准差表示。

2 结果

2.1 单化组与高化组外周血象变化的比较(表1)

表1 单化组与高化组外周血象变化的比较(±s)

分组	例数	WBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
治疗前	47	6.9±3.6	134±4.5	183±49.4
单化组	21	2.6±1.7**	96±2.8*	80.0±26.5**
高化组	26	4.5±2.3*	119±3.7	134±37.8

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

WBC下降($1.0 \sim 2.0$) $\times 10^9$ 单化组有7例(33.3%),高化组有8例(30.8%),两者相关不显著($P > 0.05$);($3.0 \sim 4.0$) $\times 10^9/L$ 单化组有14例(66.7%),高化组则无1例发生,两组相关非常显著($P < 0.01$)。Hb及PLT单化组也有不同程度的降低,高化组则无降低。

2.2 单化组与高化组体液免疫变化的比较(表2)

表2 单化组与高化组体液免疫变化的比较(±s)

分组	例数	IgG(mg/L)	IgM(mg/L)	IgA(mg/L)
正常人	40	13.00±4.18	1.01±0.30	1.74±0.43
治疗前	47	11.23±3.47	0.74±0.18*	1.61±0.51
单化组	21	7.54±2.31**	0.48±0.21**	1.49±0.46
高化组	26	12.43±5.26	0.79±0.38*	1.67±0.52

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

IgG、IgM单化组降低非常显著($P < 0.01$),高化组IgM有显著降低($P < 0.05$),两组比较显著差别($P < 0.05$)。

2.3 单化组与高化组T淋巴细胞亚群变化的比较(表3)

表3 单化组与高化组T淋巴细胞亚群变化的比较(±s)

分组	例数	CD ₃ ⁺	CD ₄ ⁺	CD ₈ ⁺	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺
正常人	40	60.30±3.63	47.45±3.61	26.94±2.82	1.76±0.68
治疗前	47	56.79±4.41*	38.19±4.70*	33.66±2.01	1.13±0.48*
单化组	21	37.38±5.16**	21.64±1.68**	36.87±4.16*	0.58±0.36*
高化组	26	52.24±3.47*	45.73±5.17	28.58±3.17	1.60±0.63

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、CD₈⁺单化组降低非常显著($P < 0.01$),高化组CD₃⁺有显著降低($P < 0.05$),两组比较有显著差别($P < 0.05$)。

3 讨论

骨髓抑制是肺癌化疗中最常见且严重的并发症,化疗药物所致粒细胞减少可招致严重的感染,重则致命,轻者使治疗延迟或不得不减少化疗药物的用量,疗效也将随之受到很大影响。本文在肺癌化疗中同时应用高聚生使WBC的降低显著减少,无1例下降($3.0 \sim 4.0$) $\times 10^9/L$ 者,而单化组的发生率则为66.7%,两组比较相差非常显著($P < 0.01$)。高聚生作为金黄色葡萄球菌代谢产物中的活性物质,不但具有抑制肿瘤细胞生长的作用,还具有较明确的保护或增强骨髓造血机制的功能^[1]。

现代研究表明,抗肿瘤免疫主要是细胞免疫,T淋巴细胞在肿瘤免疫中心调控作用。肿瘤患者尤其是晚期癌症患者,T淋巴细胞减少功能不全和T淋巴细胞亚群比例失调,放疗化疗可使免疫抑制进一步加重^[2],CD₄⁺细胞比率降低,CD₈⁺细胞比率增加,CD₄⁺/CD₈⁺比值低于正常,甚至倒置。本文结果表明单化疗组CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺降低非常显著($P < 0.01$),高化组降低则不显著($P > 0.05$)。高聚生不但是生物反应调节剂,且已被确认为对T淋巴细胞具有强大刺激功效的超级抗原^[3],尤其是激活CD₄⁺细胞分泌多种足量的细胞因子,如TNF类、INF类、IL-2、IL-6等,它们作为T细胞免疫应答过程中的重要产物,不仅直接或间接地杀伤肿瘤细胞,而且可以增强肿瘤细胞表达MHC抗原分子,增强癌细胞刺激宿主免疫系统的能力,另一方面这些细胞又刺激T细胞进一步增殖分化。以上可说明高聚生应用后T淋巴细胞亚群维持正常状态的原因。我们应用中还发现高聚生还具有保护体液免疫功能的作用,IgG、IgM、IgA均无显著降低,其原因尚不清楚,可能与细胞因子激活B淋巴细胞分泌抗体有关。

高聚生的毒副反应较小,临床应用中发现仅有少数患者有低热及类似感冒的症状,一般不处理不影响继续用药。

高聚生作为超抗原越来越受到临床的重视,有望成为一种崭新的抗肿瘤治疗手段。临床应用结果也表明可对抗化疗中毒副作用,保护骨髓造血功能,增强机体免疫能力,另外还具有直接或间接的杀伤肿瘤细胞的功能。但其抗肿瘤的效果有待进一步的提高^[4]。

参考文献

1 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):454~5

2 高珊, 王继营, 崔黎, 等. 晚期肺癌放疗化疗前后免疫功能改变的近期临床观察. 实用肿瘤学杂志, 1999;13(2):144~5

3 Belfrage H. Combined activation of murine lymphocytes with staphylococcal enterotoxin and Interleukin-2 results in addi-

tive cytotoxic activity. Cancer Immunol Immunother, 1994;38(4):265~6

4 韩丛辉, 郑宝钟. 超抗原抗肿瘤研究进展. 肿瘤, 1999;19(6):37~9

(2000-01-28 收稿)
(范锡凤校对)

·论著选登·

B超引导下经皮注射醋酸治疗原发性肝癌临床观察

蒋义贵 谢黎芳 陈小春 任平

三明市消化病研究所 (福建省三明市 365000)

我所于1997年5月~1999年8月对20例原发性肝癌患者在B超引导下采用36%醋酸进行瘤内注射治疗,取得满意效果。

1 材料与方法

1.1 对象

1997年5月~1999年8月在我所住院的原发性肝癌患者20例,男18例,女2例;平均年龄37.6岁。肿瘤直径92.3mm±16.4mm,AFP增高17例。所有患者根据病史、体征、AFP、B超、CT或肝脏穿刺活检细胞学证实。

1.2 方法

对20例肝癌患者先行B超或CT及肝功能、AFP检查,肝穿刺活检细胞学检查明确诊断。征求患者及家属同意后,穿刺部位常规消毒,在B超引导下,采用22G进口肝穿刺细针到达肝脏肿瘤中央部位。根据肿瘤体积大小,注入醋酸量2~15ml,每周1次,每例注射3~4次。治疗8周复查B超或CT、肝功能及AFP,并把患者症状及以上指标列表记录,数据结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学处理用组间比较的方差分析。

2 结果

2.1 治疗前后肿瘤直径及AFP改变(附表)

附表 治疗前后肿瘤直径及AFP改变

分组	例数	肿瘤直径 (mm)	AFP (μg/L)
治疗前	20	92.3±16.4	567.3±153.7
治疗后8周	20	51.1±8.9	98.5±42.3

治疗前后比较 P < 0.01

2.2 治疗结果

治疗后1、2年的生存率分别为19/20(95%)、16/20(80%),1例治疗后2年复查B超、CT及肝功能、AFP均正常。

3 小结

肝癌经皮瘤内注射无水酒精已广泛用于小肝癌的治疗,该方法须反复多次注射,且术后复发率高。为确保使用一种较酒精产生更广泛组织坏死的物质,以减少治疗次数和肿瘤复发率,我们应用浓醋酸(36%)的强大腐蚀作用,把浓醋酸直接注入肿瘤后,其浸润、穿透部位一天即形成一团块状的坏死,2~3天后,即有纤维蛋白包绕,而更长时间后其坏死能被逐渐吸收,即使浓度15%醋酸引起的坏死范围也要比相同剂量的无水酒精引起的坏死范围要大,因此醋酸局部治疗更优于无水酒精治疗。Ohnishi报道,超声波引导下用浓醋酸对小肝癌内注入治疗并与注入无水酒精比较,结果醋酸组1、2年生存率分别为100%、92%,酒精组1、2年生存率为82%、63%(P < 0.01)。而且醋酸由于pH值较低能引起隔膜纤维肿胀,促进分子间的化学键离解,注入一个结节后能透过隔膜进入其它结节,故需治疗次数少。本组20例1、2年生存率与上述结果相似且患者疼痛症状好转、肿块缩小、AFP下降,未发现明显的副反应。本方法治疗肝癌具有方便、安全、经济、易推广的优点。

(1999-10-08 收稿)

(2000-08-15 修回)

(范锡凤校对)