临床研究 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.10.031

高强度聚焦超声对 20 例恶性实体肿瘤患儿体液免疫的影响

敖 玉[1],王 珊[1],朱 辉[2],王智彪[2],孔祥如[1],章 均[1]
(1. 重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科,重庆 400014;2. 重庆医科大学医学超声工程研究所,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察高强度聚焦超声(High intensity focused ultrasound,HIFU)对恶性实体肿瘤患儿体液免疫的影响。方法:采用 HIFU 治疗系统治疗儿童恶性实体肿瘤 20 例。分别在治疗前和后 1 周、1 月抽取患儿外周血,用速率散射比浊法检测 IgG、IgA、IgM、C_3 及 C_4 表达量的变化。结果:IgG 与 C3 的表达量在 HIFU 治疗前和后 1 周、1 月分别依次为(9.08 ± 1.49、9.02 ± 1.54、10.38 ± 1.72) g/L 与(1.15 ± 0.27、1.12 ± 0.22、1.33 ± 0.23) g/L。与治疗前比较,HIFU 后 1 月恶性实体肿瘤患儿外周血 IgG 和 C_3 表达量显著增加(P=0.015 和 P=0.027);HIFU 后 1 周、1 月患儿 IgA、IgM 和 C_4 表达量均无统计学意义(P>0.05)。结论:HIFU 治疗可能对儿童恶性实体肿瘤患儿体液免疫有增强作用。

【关键词】高强度聚焦超声;儿童;实体肿瘤;体液免疫
【中国图书分类法分类号】R730.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-02-27

Effect of high intensity focused ultrasound on the humoral immunity of children with malignant solid tumor

AO Yu[1], WANG Shan[1], ZHU Hui[2], WANG Zhi-biao[2], KONG Xiang-ru[1], ZHANG Jun[1]
(1. Department of Oncology, the Children's Hospital; 2. Medical Ultrasound Engineering Institute, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the changes of humoral immunity in children with malignant solid tumor treated by high intensity focused ultrasound(HIFU). *Methods*: HIFU system was used to treat 20 children with malignant solid tumor.The levels of humoral immunity related indexes including IgG, IgA, IgM, C_3 and C_4 were tested by rate nephelometry before HIFU treatment, and 7 days and 1 month after HIFU treatment. *Results*: There were significant differences in the values of IgG and C_3 between before and 1 month after HIFU treatment(P=0.017; P=0.022). No significant differences in the values of IgA, IgM and C_4 were observed between before and after the ablation(P>0.05). *Conclusion*: HIFU may improve the humoral immunity in children with malignant solid tumor.

【Key words】high intensity focused ultrasound; children; solid tumor; humoral immunity

近年来高强度聚焦超声(High intensity focused ultrasound,HIFU)治疗肿瘤取得迅速发展,已逐渐成为治疗肝癌、骨肉瘤、子宫肌瘤等良恶性实体肿瘤的有效手段之一[1]。HIFU 不仅可以杀灭肿瘤细胞、破坏肿瘤组织,还可以增加宿主的抗肿瘤免疫力[2,3],但 HIFU 治疗对儿童恶性实体肿瘤机体的免疫影响迄今为止未见报道。本研究欲通过检测恶性实体肿瘤患儿HIFU治疗前后IgG、IgA、IgM、C_3及C_4的变化,探讨HIFU治疗对儿童恶性实体肿瘤患儿机体体液免疫的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

2009 年 6 月-2010 年 9 月,选择我院肿瘤外科收治的儿童恶性实体肿瘤患儿 20 例,无严重营养不良、感染、未用免疫抑制剂,心、肺、肝、肾等脏器功能无明显异常。男 12 例,女 8 例,中位年龄:5 岁 11 月,最小年龄:8 月 17 d,最大年龄:13 岁 10 月。初治 13 例,复发 7 例,仅 1 例为我院化疗、免疫治疗、放射治疗等综合治疗结束后复发,另 6 例均为院外传统开放手术后复发;组织病理确诊 15 例,影像学联合甲胎蛋白(Alpha fetoprotein,AFP)临床诊断肝母细胞瘤 5 例(5 例患儿均 2 次 AFP>36 300 ng/ml)。除 4 例低度恶性实体肿瘤患儿外,其余 16 例恶性实体肿瘤患儿均接受术前新辅助化疗,其中确诊时远处转移 8 例,经化疗远处转移灶完全消失 5 例(具体见表 1)。

1.2 HIFU 治疗

采用重庆海扶技术有限公司生产的 JC200 型聚焦超声肿瘤治疗系统对 20 例恶性实体肿瘤患儿进行 HIFU 治疗。患儿在全身麻醉下行 HIFU 治疗。HIFU 治疗区皮肤脱脂脱气后,固定体位,机载诊断超声(频率 3.5 MHz)确定肿瘤位置、大小、形态及其与邻近组织的关系,确定肿瘤治疗靶区,在监控超声实时引导、监测下,按照肿瘤大小和形态通过由

作者介绍:敖 玉(1983-),女,硕士,
研究方向:高强度聚焦超声治疗儿童实体肿瘤。
通信作者:王 珊,女,教授,Email:wangshan778@163.com。
基金项目:重庆医科大学校级重点课题资助项目(编号:XBZD200708)。

点到线、由线到面、由面到体的方法完成整个治疗。点与点、线与线、面与面之间均相互重叠，从而避免肿瘤残留。治疗参数：频率 1.0 MHz，焦距 140 mm，声焦域纵横轴最大值分别为 30 mm 和 3 mm，声强为 1 000~20 000 W/cm²。20 例恶性实体肿瘤患儿共行 20 次 HIFU 治疗，共治疗 20 个肿瘤病灶，其中 16 例患儿 HIFU 治疗后 1 月开始常规化疗。

1.3 IgG、IgA、IgM、C_3 及 C_4 的检测

采用速率散射比浊法进行检测。在 HIFU 治疗前和后 1 周、1 月（HIFU 后常规化疗前）分别抽取患儿空腹外周静脉血 2 ml，置于分离胶促凝管，以 3 000 r/min 10 min 离心分离血清后，用样品稀释液稀释质控物和血清样品，然后用移液器将 15 μl 稀释血清样品小心地加入到装有搅拌子的测量杯的底部，将测量杯放入测量室，用电子移液器（BIOHIT，芬兰）将 400 μl 缓冲液和 40 μl 抗血清加入测量杯中，NEPH-STAR 特定蛋白分析仪（深圳国赛生物技术有限公司）将自动测定血清样品中检测项目浓度。

1.4 统计分析

运用 SPSS16.0 统计软件对数据进行处理，计量资料用均数±标准差表示，多组间比较采用重复测量方差分析，*LSD-t* 检验进行各组间两两比较，$P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

恶性实体肿瘤患儿 HIFU 治疗前后体液免疫的变化见表 2。与 HIFU 前比较，HIFU 后 IgG 与 C_3 的表达量的差异具有统计学意义（重复测量方差分析，$F=4.425$，$P=0.017$ 与 $F=4.089$，$P=0.022$）；进一步进行各时间点组间比较，HIFU 后 1 月 IgG 与 C_3 的表达量的差异具有统计学意义（*LSD-t* 检验，$P=0.015$ 和 $P=0.027$）。IgA、IgM 和 C_4 的表达量在 HIFU 治疗前后的差异均无统计学意义（重复测量方差分析，$P>0.05$）。

3 讨 论

HIFU 治疗是一种局部、非侵入性治疗良恶性实体肿瘤的方法。它主要利用超声波具有穿透人体软组织并聚焦的物理特性，将体外低能量超声聚焦于体内肿瘤靶区，使靶区产生瞬态高温（可达 65℃~100℃），主要通过热效应使肿瘤靶组织发生凝固性坏死，而对周围组织极少损伤[4]。

以往研究发现 HIFU 在杀灭肿瘤细胞、破坏肿瘤组织的同时，还可以增加宿主的抗肿瘤免疫力，主要表现为 HIFU 治疗后与细胞免疫相关的外周血 CD_3^+、CD_4^+ 细胞数目、CD_4^+/CD_8^+ 比值及 T 淋巴细胞活性的明显增加，以及与体液免疫有关的血清 C_3、C_4 等的显著升高[5,6]。因此，尽管 HIFU 改善免疫功能的确切机制至今未明，但可能与以下有关：①HIFU 有效杀灭癌细胞减轻机体的癌负荷，可能削减肿瘤对机体免疫系统的抑制；②HIFU 治疗后肿瘤细胞变性、坏死的分解产物可能作为抗原，刺激机体免疫系统产生抗肿瘤免疫力；③HIFU 可能使肿瘤细胞表面抗原决定簇暴露，增加了肿瘤细胞的抗原性，使其易于刺激机体产生免疫应答；④HIFU 可能为机体提供“HIFU 原位固化瘤疫苗”，刺激机体对肿瘤细胞产生特异性免疫应答；⑤HIFU 的高温效应可能解除肿瘤细胞分泌的封闭因子等对宿主免疫系统的抑制；⑥HIFU 治疗后治疗区周围血管增生，可使免疫活性细胞及因子在局部聚集增多，利于细胞免疫反应的发生。

细胞免疫在机体抗瘤免疫中有着重要的作用，但抗体及补体为主的体液免疫对肿瘤也有一定的杀伤作用。抗体和补体可通过以下方式发挥抗肿瘤作用：①抗体与肿瘤细胞结合，通过经典途径激活补体，发挥溶解肿瘤细胞的作用；②IgG 类

表 1 20 例恶性实体肿瘤患儿疾病基本情况表

病种	病理确诊	临床诊断	初治	复发	Ⅲ期	Ⅳ期	部位	远处转移
肝母细胞瘤	1	5	6	0	2	4	肝脏	淋巴结、肺
神经母细胞瘤	3	0	3	0	0	3	腹膜后	骶椎、骨髓
骨肉瘤	2	0	1	1	2	0	股骨	无
尤文氏瘤	2	0	1	1	2	0	肩胛部	无
恶性神经鞘膜瘤	1	0	0	1	0	1	头顶	双肺、股骨
恶性神经外胚叶瘤	1	0	1	0	1	0	左髂部	无
恶性纤维组织细胞瘤	1	0	1	0	1	0	大腿	无
软骨母细胞瘤	1	0	0	1	0	0	右肱骨	无
侵袭性纤维瘤	3	0	0	3	0	0	臀部、大腿	无
合计	15	5	13	7	8	8	-	-

表 2 HIFU 治疗前后患儿外周血 IgG、IgA、IgM、C_3 及 C_4（g/L）的变化（均数 ± 标准差）

项目	例数	HIFU前	HIFU后 1 周	HIFU后 1 月	*F*值	*P*值
IgG	20	9.08 ± 1.49	9.02 ± 1.54	10.38 ± 1.72▲	4.425	0.017
IgA	20	1.33 ± 0.65	1.42 ± 0.53	1.40 ± 0.52	0.141	0.869
IgM	20	0.92 ± 0.30	0.96 ± 0.34	0.99 ± 0.24	0.233	0.793
C_3	20	1.15 ± 0.27	1.12 ± 0.22	1.33 ± 0.23▲	4.089	0.022
C_4	20	0.32 ± 0.08	0.35 ± 0.09	0.32 ± 0.09	0.774	0.466

注：▲$P<0.05$，与 HIFU 前、HIFU 后 1 周相比

临床研究 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.10.032

“漏斗技术”置入胸椎椎弓根螺钉在青少年特发性脊柱侧弯矫形术中的应用

刘显宏，欧云生，权正学，蒋电明，唐　可，罗小辑
（重庆医科大学附属第一医院骨科，重庆　400016）

【摘　要】目的：探讨应用“漏斗技术”置入胸椎椎弓根螺钉，在青少年特发性脊柱侧弯（Adolescent idiopathic scoliosis，AIS）矫形手术中的实用性和安全性。方法：采用 21 例 AIS，在手术矫形过程中，胸椎椎弓根螺钉的置入均采用“漏斗技术”，记录置入操作和术后并发症；对术中确信度不高的胸椎椎弓根置钉行三维 C 臂（3D-C-arm）断层扫描，观察螺钉在椎弓根的位置，记录穿出骨皮质螺钉的数目及距离；术后早期均行 X 线摄片判断置入螺钉位置。结果：采用“漏斗技术”置入胸椎椎弓根螺钉 268 枚，术中三维 C 臂断层扫描确信度不高的 39 枚螺钉，无 1 枚穿透椎弓根内、外侧壁；3 枚螺钉（7.69%）穿透椎体前壁，穿透距离<3 mm。所有病例术后行 X 线摄片，观察发现椎弓根钉位置良好；术中及术后未出现血管、神经、脑脊液漏等并发症。结论：在 AIS 矫正术中，应用“漏斗技术”置入胸椎椎弓根螺钉的方法是实用的、安全的。

【关键词】“漏斗技术”；青少年特发性脊柱侧弯；胸椎椎弓根螺钉

作者介绍：刘显宏（1986- ），硕士，
研究方向：脊柱退行性变与畸形。
通信作者：欧云生，男，副教授，Email：ouyunsheng2001@yahoo.com.cn。

抗体介导 K 细胞、NK 细胞等细胞以 ADCC 方式杀伤肿瘤细胞；③抗体和补体通过调理粘附作用增强巨噬细胞吞噬细胞的活性，增强抗肿瘤作用；④抗体与肿瘤细胞膜抗原结合后，使肿瘤细胞的粘附特性改变甚至丧失，阻止其与血管内皮细胞粘附，从而控制肿瘤的生长及防止肿瘤的血道转移；⑤体内突变细胞其膜表面抗原结构的改变将诱导机体产生相应的抗体，与抗体结合形成复合物，使靶细胞死亡。在体液免疫中，IgG 是血清和细胞外液中主要的抗体成分，约占血清 Ig总量的 80%，能高效激活补体，也可通过其 Fc 段与巨噬细胞、中性粒细胞和 NK 细胞表面相应 IgGFc 受体的结合，而促进吞噬细胞对细菌等颗粒抗原的吞噬及 NK 细胞对靶细胞的杀伤破坏作用。因而，IgG 在体液免疫中可能具有重要的作用。此外，作为补体系统中重要成份的 C_3 通过 3 条补体激活激活途径发挥调理吞噬、杀伤细菌（细胞）、溶解病毒、介导炎症、调节免疫应答和溶解清除免疫复合物等多种生物学功能。

本研究中 HIFU 治疗后外周血 IgG 的表达量在 HIFU 后 1 月显著增加，其可能原因与 HIFU 治疗靶区肿瘤细胞坏死、液化的分解产物的吸收，进入血液循环作为抗原引起再次体液免疫应答反应有关；同样，HIFU 治疗后外周血 C_3 的表达量在 HIFU 后 1 月显著增加，也可能与靶区肿瘤细胞坏死、液化的分解产物诱发的免疫应答有关。以上结果提示 HIFU 治疗儿童肿瘤可能会增加其体液免疫功能。然而，HIFU 治疗后 IgA、IgM 和 C_4 表达量无显著性增加，这与以往在 HIFU 治疗成人中晚期原发性肝癌的研究结果不一致[7]。这可能与本研究的对象为儿童恶性实体肿瘤患儿有关，可能与处于生长发育期的患儿的各器官、系统的结构和功能均处于渐趋稳定和成熟的过程有关。由于本研究病例数仍有限，且随访时间较短，HIFU 对恶性肿瘤患儿的体液免疫影响仍需要进一步的研究才能明确。

综上所述，HIFU 治疗恶性实体肿瘤患儿后，患儿外周血 IgG 与 C_3 的表达量显著增加。提示 HIFU 治疗可能对恶性实体肿瘤患儿机体体液免疫功能有增强作用。

参　考　文　献

[1] Orsi F，Arnone P，Chen W，et al.High intensity focused ultrasound ablation：A new therapeutic option for solid tumors[J].J Cancer Res Ther，2010，6(4)：414-420.

[2] Zhang Y，Deng J，Feng J，et al.Enhancement of antitumor vaccine in ablated hepatocellular carcinoma by high-intensity focused ultrasound[J].World J Gastroenterol，2010，16(28)：3584-3591.

[3] 夏纪筑，丁　炎，曹友德，等.过继免疫超声消融后的 CTL 细胞在荷瘤鼠肿瘤局部的特异性表达[J].中国超声医学杂志，2010，26(6)：481-484.

[4] Wu F.Extracorporeal high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy[J].Minim Invasive Ther Allied Technol，2006，15(1)：26-35.

[5] 谢勋鹏，冉立峰，伍　烽，等.H22 移植性肝癌高强度聚焦超声治疗后的免疫变化[J].肿瘤杂志，2008，14(4)：254-256.

[6] 柳　怿，陈亚青，李继强，等.高强度聚焦超声治疗中晚期胰腺癌的初步研究[J].中国超声医学杂志，2010，26(6)：563-566.

[7] 王文见，罗亿治，伍　烽，等.高强度聚焦超声对 21 例中晚期原发性肝癌病人免疫状态的影响[J].中华普通外科杂志，2003，18(8)：453-455.

（责任编辑：冉明会）