参考文献

1 李志凌,李慰玑,哈克文.透明质酸酶促子宫颈成熟的研究.中华妇产科杂志,1993,28(10):592
2 李 强,单家治.宫颈成熟与促宫颈成熟.中华妇产科杂志,1993,28(6):369
3 经小萍,翁梨驹.米非司酮配伍前列腺素终止早孕剂量探讨.中华妇产科杂志,1995,30(1):40
4 翁梨驹,焦丽娅,唐小奈.米非司酮配伍前列腺素终止早孕的子宫颈组织学变化.中华妇产科杂志,1995,30(9):524
5 杨振芸,李 莪,于莎莎,等.卡前列甲酯栓剂用于妊娠晚期引产的临床观察.中华妇产科杂志,1994,29(5):273
6 刑淑敏,周良鸿.蒂洛安用于足月妊娠促宫颈成熟的探讨.中华妇产科杂志,1995,30(4):225
7 姜学智,王 宏,张振钧.米非司酮用于足月妊娠引产时脐动脉血流的测定.中华妇产科杂志,1997,32(12):732

(收稿:1998-11-25;修回:1999-02-28)
(编辑 张大春)

大剂量 rhIL-2疗法对恶性肿瘤患者免疫功能的影响

The effects of high-dose rhIL-2 therapy on immunologic function for patients with malignant tumor

于 兰* 陈新民 吕同德 高福兴 张 毅 靳彩宁 张 辉 (兰州军区总医院实验科)兰州,730050

提 要 目的:观察大剂量重组人白细胞介素II (rhIL-2,欧耐特)治疗对恶性肿瘤患者免疫功能的影响。方法:采用 rhIL-2×10^6U,溶于200 ml生理盐水中,静脉滴注,1次/d,连续5 d,停2 d,四周为一疗程。所有患者治疗前后均静脉采血进行 T细胞亚群及血清 TNF-α和 SOD含量测定。结果:6例未行手术治疗患者,有2例完全反应(CR);21例患者治疗前细胞免疫功能严重障碍,治疗后各项指标均更趋于正常水平。21例患者共输注治疗420次,发生不良反应率仅为8.6%。14例患者治疗后生活质量明显提高(占66.7%)。结论:大剂量rhIL-2静脉输注治疗恶性肿瘤对改善免疫功能、控制肿瘤发展和提高生活质量具有明显的功效。

rhIL-2是肿瘤生物治疗中最常用的细胞因子,我们于97年2月至5月对21例恶性肿瘤患者进行了大剂量rhIL-2三期临床应用治疗,并对治疗前后患者的细胞免疫功能进行了观察,现将结果报告如下。

1 研究对象及方法

1.1 研究对象

正常对照组30人,均为健康查体者,男性11例,女性19例,平均年龄(37.6±4.9)岁。恶性肿瘤组21例,均经病理及细胞学检查证实。其中贲门癌4例、食管癌4例、肺癌13例(男性10例、女性3例;鳞状细胞癌9例,腺癌3例,小细胞间变癌1例)。21例肿瘤患者在应用 rhIL-2前均未接受放疗、化疗及其它药物治疗,15例行手术切除瘤体,有6例肺癌患者未行手术治疗。

1.2 方法

rhIL-2由北京中化合通药业有限公司提供(该药经国家卫生部批准进入临床III期应用)。rhIL-2×10^6U,溶于200 ml生理盐水中,静脉滴注,1次/d,连续5 d,停2 d,四周为一疗程。正常对照者及患者(治疗前后)均静脉采血进行 T细胞亚群和血清 TNF-α、SOD含量测定。6例未行手术者均于治疗前后进行影像学检查(X片、CT、核磁显像),以明确瘤体大小。T细胞亚群按冻干抗体致敏红细胞花环直接法测定,试剂由武汉生物制品研究所免疫学研究室提供。血清 TNF-α及 SOD含量测定采用放射免疫法,试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

2 结果

6例未行手术治疗者经一疗程 rhIL-2静脉滴注治疗后,1例患者(小细胞间变癌)原肺部肿瘤消失,右肝转移瘤体由2.0 cm×1.9 cm缩小至1.0 cm×0.3 cm,缩小67%,无病生存8月;另一例患者(鳞状细胞癌)治疗前左侧肺门瘤体6 cm×3 cm,治疗后复查已基本消失,无病生存1.5年,并发阻塞性肺炎,见图1.2其余4例患者治疗后,瘤体大小无明显变化。

* 于 兰,女,52岁,主任技师

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

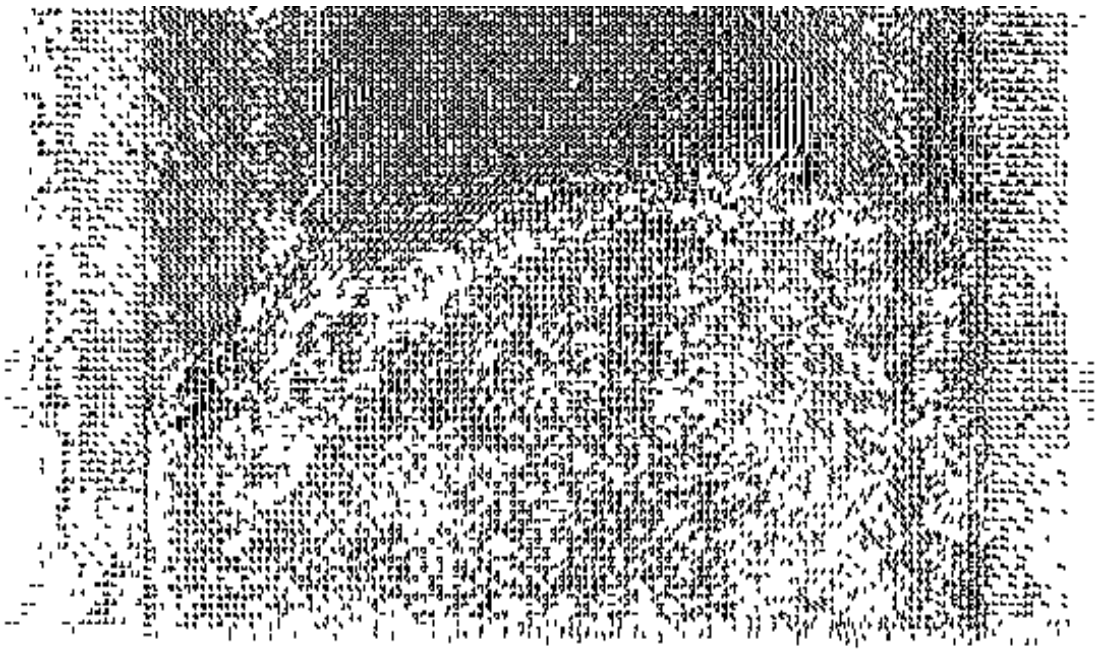


图 1 例 2患者治疗前胸片左侧肺门处瘤体 3 cm× 6 cm

图 2 例 2患者治疗后胸片左侧肺门处瘤体基本消失

21例患者治疗前细胞免疫功能严重障碍。CD3+、CD4+ 细胞, CD4+ /CD8+ 比值及血清 SOD值均明显下降而 CD8+ 细胞及血清 TNF-α值则显著升高,与正常对照组相比,差异十分显著。治疗后患者细胞免疫功能得以恢复,下降的各项指标均较治疗前回升,而升高的两项指标(CD8+ 细胞及血清 TNF-α含量)下降更为显著, CD8+ 细胞及 CD4+ /CD8+ 比值已达到正常水平,见表 1

表 1 大剂量 rhIL-2治疗前后细胞免疫指标及血清 TNF-α、SOD变化

组别	T细胞亚群 (%)			CD4+ /CD8+	TNF-α	SOD
	CD8+	CD4+	CD8+		(pmol/L)	(μg/L)
对照组 (n= 30)	66.7± 9.8	42.8± 7.2	24.8± 7.8	1.58± 0.92	5.19± 2.47	1837.4± 746.2
肿瘤组治疗前 (n= 21)	47.4± 12.5	29.6± 8.2	29.8± 8.4	1.0± 0.92	48.12± 13.24	639.4± 260.6
t^*	6.174	6.086	2.183	2.167	17.402	7.044
P^*	< 0.001	< 0.001	< 0.05	< 0.05	< 0.001	< 0.001
肿瘤组治疗后 (n= 21)	58.3± 6.8	36.9± 6.7	22.± 6.8	1.69± 0.99	27.47± 16.02	1079.± 489.9
t^{**}	3.51	3.159	3.265	2.305	4.553	3.631
p^{**}	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.02	< 0.001	< 0.001
t^{***}	3.393	2.962	1.281	0.407	7.522	29.116
p^{***}	< 0.001	< 0.01	< 0.2	< 0.6	< 0.001	< 0.001

*:肿瘤组治疗前与对照组相比较 **:肿瘤组治疗后与治疗前相比较 ***:肿瘤组治疗后与对照组相比较

21例肿瘤患者 420次输注过程中,有轻度发热者 (体温 38℃以下) 6人, 28次。出现头晕者 2人, 6次;有恶心不适者 1人, 2次。未出高热、低血压、渗漏综合症及肝、肾损害等反应 (有 14例患者输注后进行血清转氨酶及尿素氮、肌酐测定,均在正常范围内)。发生不良反应率仅为 8.6%。14例患者完成一疗程输注后明显感到精神好转、食欲增加、疼痛减轻 (占 66.7%)。

3 讨论

肿瘤生物治疗是继手术、化疗、放疗之后的第四种治疗模式,其中细胞因子是最早获准进入市场的产品。rhIL-2又是细胞因子中应用较早者之一,但国外多用于黑色素瘤及肾癌的治疗。根据我国高发癌谱的特点,对高居城市癌谱中第一位肺癌[1]进行大剂量 rhIL-2治疗观察,其意义更为深远。临床如何应用 rhIL-2治疗恶性肿瘤,各家说法不一。国外治疗用量多为 1× 10^5 U/kg, 1日 3次静脉滴注,费用十分昂贵[2]。国内由于病人治疗费用的限制,常用剂量多为 1~ 4× 10^5 U/d[3]。不少学者提倡 rhIL-2与 LAK细胞联合应用,更多的人则主张以局部注射应用为好。但我们认为多数晚期

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

肿瘤患者,因为受到身体状况及经费来源的限制没有条件提供制备足够数量 LAK细胞的自体或同种异体细胞来源,局部治疗也显得力不从心。此时选择大剂量 rhIL-2静脉输注是一种简便有效的方法。我们应用 rhIL-2的量为 1× 10^6 U/d,一疗程总量达 2× 10^7 U,比国内一般常用量高 2.5~ 10倍,而不良反应率仅为 8.6%,远低于小剂量 rhIL-2与 LAK细胞联合治疗[4]。

21例患者治疗前各项细胞免疫功能指标严重低下,根本无法正常发挥对癌细胞的识别及杀伤作用,尤其是大量 TNF的堆积,使细胞因子网络失去平衡,不仅严重防碍正常免疫应答反应而且会产生一系列病理损伤。而 SOD活性下降,必然导致 O_2^- 水平升高,使其对蛋白质、酶和 DNA等生物大分子产生破坏作用,对 DNA的损伤又可加重细胞癌变。治疗后 21例患者免疫功能障碍及免疫调节紊乱得到了根本改善。rhIL-2对肿瘤的治疗是治"本",而这恰是其它治疗方法不可相比的,尤其是 2例未经手术的患者治疗效果达到 CR的事实,充分证实了 rhIL-2的治疗效果。因此,大剂量 rhIL-2静脉输注治疗晚期肿瘤对改善免疫功能、控制肿瘤发展和提高生活质量具有显著的功效。

关键词 恶性肿瘤;重组人白细胞介素Ⅱ (rhIL2);免疫治疗
中图法分类号 R730.51

参考文献

1 董志伟.我国肿瘤流行趋势与生物技术在肿瘤控制中的作用.中国肿瘤生物治疗杂志, 1997, 4(3): 161
2 Rosenberg S A, Lotze M T, Muul L M, *et al*. A progress report on the cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. New Eng J Md, 1987, 316(15): 889
3 黄晋生,刘为纹,周子成,等. LPAK细胞/IL-2治疗肿瘤的初步临床观察.中国肿瘤临床与康复, 1995, 2(1): 29
4 解好群,张绍仪,朱运奎,等. LAK细胞和 IL-2联合化疗治疗晚期肺癌的近期疗效观察.中国肿瘤临床, 1996, 23(10): 715

(收稿: 1998-09-20;修回: 1999-01-26)
(编辑 仇玉福)

出血热病毒 R_{22}株感染对培养的脐静脉内皮细胞细胞周期及 DNA合成率的影响

Effects of HFRS virus R_{22} strain infection on the cell cycle and DNA synthesis rate of cultured human umbilical vein endothelial cells

孟冀昌* 古春雷** 姚 磊 (第三军医大学基础医学部微生物学教研室) 重庆, 400038
曾 萍 (四川雅安卫生学校生化教研室) 雅安, 625000

提 要 方法:采用流式细胞术和 ^{3}H-TdR渗入法。目的:分析肾综合征出血热病毒 R_{22}株感染对人血管内皮细胞(HECs)的细胞周期和细胞 DNA合成率的影响。结果:病毒感染可明显延缓 HECs细胞周期进程,降低细胞 DNA合成率,细胞增殖受到明显的抑制,结论:HFRS病毒对 HECs有直接致病作用。

肾综合征出血热(HFRS)病毒感染体外培养的人血管内皮细胞(HECs)的研究表明,虽然感染细胞不发生明显的细胞病变(CPE),但 HECs在细胞超微结构、细胞功能和代谢等方面有一定程度的改变。提示 HFRS病毒对 HECs有直接致病作用[1]。本实验对 HFRS病毒 R_{22}株感染培养的 HECs的细胞周期和细胞 DNA合成率进行了初步研究,现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 人脐静脉血管内皮细胞的分离、培养和鉴定

参照 Jaffe[2]方法进行。血管内皮细胞的鉴定,依据倒置显微镜观察细胞的形态、排列和生长特性以及直接免疫酶法检测凝血Ⅷ因子相关抗原(Ⅷ:Ag)来进行鉴定。本实验所用细胞均为原代培养细胞。

* 孟冀昌,男, 30岁,主治医师,硕士,现在石家庄白求恩国际和平医院 石家庄, 050082
** 现在附属新桥医院检验科

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net