DOI:10.16016/j.1000-5404.1993.01.042

及全身代谢变化的观察成为一个既相对独立又互相关联的整体。同时，由于本实验所设的两组，除了实施肠道营养的时间(早期或延迟)不同外，其余条件均相同，也就是说，对肠道施加的影响不同，因此，实验中所观察到的变化，在很大程度上只是与肠道变化的继发效应有关。在此基础上研究了肠道吸收功能、肠粘膜屏障功能、全身代谢改变与烧伤高代谢反应发生发展的一相可能机理。

实验结果表明，严重烧伤早期肠道对葡萄糖、脂肪和氨基酸的吸收明显抑制，其原因主要与门静脉血流量明显减少有关，而肠道本身的吸收能力可能并没有大幅度降低。及时有效地改善门静脉系血循环状况，肠道吸收功能可明显改善，并在较短时间内恢复。早期肠道营养是达到此目的的一个有效手段。

实验结果也表明，严重烧伤早期肠粘膜屏障功能明显降低，肠道内毒素进入门静脉明显增加。细菌和内毒素经肠道入血这一途径不容忽视，并有明显临床意义。早期肠道营养，通过及时有效改善肠粘膜缺血缺氧状态，对肠粘膜的营养支持和恢复并维持肠道内微生态环境稳定等方面的可能作用，达到增强肠粘膜屏障功能，减少肠道细菌及内毒素移位的目的。

实验结果还表明，严重烧伤后代谢率明显升高，伤后 10 d，REE 达伤前的 198%。24 h 尿 3-Mehis 排量及血中分解代谢激素(如皮质醇、胰高糖素)亦明显增加，合成代谢激素(胰岛素)明显降低，提示分解分谢明显升高。中心静脉 TNF 水平明显升高，且与 REE 和 3-Mehis 排量及上述分解代谢激素的增加呈显著正相关。而门静脉内毒素水平与 TNF 及 C-反应蛋白增加亦呈显著正相关。明确提示经肠入血的内毒素参与了介导烧伤高代谢反应的过程。早期肠道营养通过增强肠粘膜屏障防御功能，减少肠道细菌及内素移位，使 TNF 水平、分解代谢激素等明显降低，最终使代谢率、3-Mehis 排量明显降低。从本实验结果来看，高代谢期间(PBD7～10)的代谢反应中，经肠道途径介导的至少约占 1/3，而肠道外途径介导的高代谢反应仍占较大比重，但肠道途径亦不容忽视。

综上所述，“肠道—肝单核吞噬细胞系统—高代谢反应”是严重烧伤高代谢反应的另一重要机理。经肠入血的细菌、内毒素及由肝枯否氏细胞释放的活性介质(如 IL-1、TNF 等)则是这一机理的介导联系因子。

关键词 烧伤；小型猪；肠道营养；肠道吸收；肠源性感染；高代谢

福氏佐剂包裹 IL-2 等生物制剂及/或 5-Fu 抗肿瘤作用及机理的实验研究

黄晋生 刘为纹 周子成 房殿春 刘新垣* 范佩芳* (第三军医大学西南医院消化科) 630038

福氏完全佐剂(Freund's Complete Adjuvant，FCA)通常用于包裹抗原免疫动物以制备抗体，用于抗肿瘤研究者少见报道。FCA 包裹药物具有使之缓慢释放的作用。我们利用这一机理将福氏佐剂用于包裹 IL-2、TNF 等生物制剂及 5-Fu 进行了抗肿瘤实验，试图以此种方式减轻 IL-2、TNF 和 5-Fu 的毒副作用并增强其抗瘤作用，本文还就 5-Fu 佐剂在体内的缓释规律以及不同浓度 5-Fu 不同作用时间对肿瘤细胞的生长抑制作用作了探讨。结果表明：在 S180 实体瘤模型上，大剂量 IL-2、TNF 均有显著的抗瘤作用。但大剂量 TNF 可引起严重的毒副作用，3/8 的 S180 荷瘤鼠在 2 d 内因毒副作用死亡；而与大剂量 IL-2 合用后，毒副作用进一步增强，5/8 的 S180 荷瘤鼠在 2 d 内死亡。IL-2 及 TNF 经 FCA 包裹后，毒副作用明显减轻($P<0.04$)，而抑瘤作用显著增强($P<0.05$)，尤以 IL-2 和 TNF 同时包裹于 FCA 后的抑瘤作用最为显著。在 5-Fu 体外抗肿瘤实验中，我们发现 5-Fu 相对低浓度(50μg/ml)和较长作用时间(24 h)对肿瘤细胞的增殖抑制作用强于相对高浓度(200μg/ml)和较短作用时间(10min)($P<0.03$)。在

* 上海生物化学研究所

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

5-Fu 盐水与 5-Fu-FCA 体内代谢实验中，我们看到 5-Fu 盐水组血清 5-Fu 浓度在 15min 内即达高峰，而后在 160min 内即降到 2.0μg/ml 浓度以下，320min 时血清中已测不到 5-Fu。5-Fu-FCA 组血清 5-Fu 浓度在 30min 到达高峰 4.572μg/ml，并维持此水平较长时间，160min 后再缓慢下降，至 1d 后仍保持 1.321μg/ml 的浓度。3 d 后仍保持 0.761μg/ml 的浓度。在大剂量 5-Fu 和 5-Fu-FCA 的毒性实验中，单用 5-Fu（所用 5-Fu 的剂量是常规大剂量的 5 倍），荷瘤鼠在 7 d 内全部死亡（因毒副作用）。5-Fu 用 FCA 包裹后荷瘤鼠存活期显著延长，说明 FCA 发挥了一定的作用。在对小鼠 S180 肉瘤（腹水型），EAC 肉瘤（腹水型）及 H_{22} 肝癌（腹水型）荷瘤鼠的治疗实验中，一次性腹腔注射 2mg～6mg 的 5-Fu 均不能延长荷瘤鼠的存活期，盐水 FCA 亦无治疗作用，而 5-Fu-FCA 却显示出显著的治疗效果。4 次实验，5-Fu-FCA 治疗组荷瘤鼠平均存活期 30.6～48.3 d，均显著长于同次实验的各对照组，且每次实验的治疗组都有 2/8 至 3/8 的荷瘤鼠可完全治愈。在 5-Fu 与 IL-2 或 TNF 联合使用佐剂包裹时，显示出其抗肿瘤的协同作用。而当用福氏佐剂将 5-Fu 与 IL-2 或 TNF 联合包裹使用时，两者有利的协同作用进一步增强，表现为毒副作用减轻，荷瘤鼠存活期延长，瘤重减轻（$P < 0.03 \sim 0.0001$）。结论：(1)IL-2、TNF 及/或 5-Fu 用福氏佐剂包裹后，毒副作用显著减轻，而抗瘤作用显著增强。(2) 5-Fu 相对低剂量较长时间对肿瘤细胞的增殖抑制作用，显著高于相对高剂量较短时间的抑瘤作用。(3)5-Fu 与 IL-2、TNF 合用，具有抗肿瘤协同作用，用福氏佐剂将 5-Fu 与 IL-2、TNF 共同包裹后，抗瘤效果进一步增强。

关键词 福氏完全佐剂；重组人白细胞介素 2；肿瘤坏死因子；5-氟脲嘧啶；肿瘤

LPAK 细胞/IL-2 治疗肿瘤的应用研究及肿瘤病人若干免疫功能的观察

黄晋生 刘为纹 周子成 房殿春 刘新垣* 范佩芳* （第三军医大学西南医院消化科）630038

我们在 LAK 细胞的培养条件中加入 5～10μg/ml 的 PHA，建立了 LPAK 细胞（Lymphokine and PHA Activated killer cell）的培养方法，并采取用少量血分离淋巴细胞，较长时间扩增培养的方式，使 LAK 细胞的临床应用在一般实验室条件下更易开展。据我们的实验结果，加 PHA 的意义在于促进 LAK 细胞的增殖效应，减少 IL-2 的用量。实验结果表明：LPAK 细胞的增殖效应显著高于 LAK 细胞，且在体外实验中对 K562 细胞及 NK 抵抗的 Raji 细胞、SGC-7901 胃癌细胞、SMMC-7221 肝癌细胞、小鼠 S180 肉瘤细胞等均有较强的杀伤活性。在慢性毒性实验中，反复多次给昆明系小鼠静脉注射人 LPAK 细胞除可引起小鼠脾脏肿大外，对小鼠的生长、发育、肝脏、胸腺重量等无任何影响。更无因反复注射人 LPAK 细胞导致小鼠死亡者。这为临床肿瘤病人使用 LPAK 细胞提供了安全性的依据。在昆明系小鼠 S180 肉瘤（腹水型）模型中，LPAK 细胞/IL-2 显示出显著的抗肿瘤作用，表现为治疗组存活期显著延长，并有 8/18 的荷瘤鼠可完全治愈。在裸鼠人胃癌模型上，LPAK 细胞/IL-2 也有强大的抑瘤作用，抑瘤率达 84.6%±8.6%。在 LPAK 细胞/IL-2 临床应用研究中，我们首先观察了肿瘤病人的若干免疫功能的改变。结果表明肿瘤病人血清 TNF（Tumor Nectosis Factor，TNF），SIL-2R（Soluble Interleukin 2 Receptor，SIL-2R）显著高于健康献血员，而淋巴细胞对 IL-2 的反应性，淋巴细胞转化、NK 细胞活性、LAK 细胞活性，均显著低于健康献血员。肿瘤病人本身存在着上述免疫功能的改变，特别是淋巴细胞对 IL-2 的反应性降低，LAK 细胞活性降低。这提示我们用肿瘤病人自体 LAK 细胞可能不能达到象正常人 LAK 细胞同样的抗肿瘤效果。故我们选择健康献血员来源的淋巴细胞进行 LPAK 细胞的制备及临床应用。在我们观察的 17 例治疗病例中，可评估的有 12 例。5 例肝癌（包括转移性肝癌一例）有 3 例肿瘤分别缩小 35.7%，39.5%和

* 上海生物化学研究所

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