DOI:10.16016/j.1000-5404.1993.01.043

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($P<0.03$～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

47.0%，其中一例在治疗过程中门静脉一2.7cm×1.4cm 的癌栓完全消失。2 例肺癌和 2 例转移性肺癌治疗后肿瘤无明显变化，一例胃癌癌性腹水治疗后腹水大部消失，腹围由治疗前的 82cm 缩小至 75cm，一例皮肤恶性淋巴瘤治疗后皮损消退 50%以上。LPAK 细胞的主要副作用（实际包含 IL-2 的副作用）有：短暂发热（39℃左右）、寒战、腹痛、纳差、体液潴留等，不经处理或对症处理后上述症状可消失。

关键词 LPAK 细胞（Lymphokine and PHA Activated killer cell）；重组人白细胞介素 2；肿瘤；免疫功能；过继免疫治疗

生殖器疣与癌 HPV、癌基因及凝集素受体的研究

刘元林　刘荣卿*　陈鸿书*　（第三军医大学西南医院皮肤科）630038

人乳头瘤病毒（HPV）生殖道感染主要引起生殖器疣（尖锐湿疣），为目前最常见的性传播性病毒性疾病。大多数学者认为自生殖器疣经各级非典型增生到原位癌和浸润癌为 HPV 感染相关疾病谱。本研究拟应用组织病理分析、免疫组化、斑点杂交及聚合酶链式反应（PCR）等技术，对生殖器疣、阴茎内表皮内瘤Ⅱ级（$PIN_{Ⅱ}$）/宫颈表皮内瘤Ⅱ级（$CIN_{Ⅱ}$）和阴茎癌/宫颈癌组织中 HPV 检测和型别鉴定、癌基因表达及凝集素受体分布进行了研究。

结果：一种新建立的总引物介导的 PCR 技术可用来检测多种 HPV 基因型别。HPVDNA 片段的检出率：生殖器疣 98%（98/100）、$PIN_{Ⅱ}$ 83.3%（10/12）、$CIN_{Ⅱ}$ 80%（12/15）、阴茎癌 80%（16/20）及宫颈癌 90%（27/30）。其中，$HPV_{6,11}$ 从 95%（93/98）的生殖器疣中检出，而生殖器癌中 HPV_{16} 伴同率为 88.3%（38/43）. C-Ha-ras 和 c-myc 癌基因在 $PIN_{Ⅱ}$（ras：50%、myc：40%）/$CIN_{Ⅱ}$（60%、50%）及阴茎癌（75%、70%）/宫颈癌（74%、70%）较生殖器疣（12%、16%）显著增强表达（$P<0.05$）。P_{21} 蛋白在 $PIN_{Ⅱ}$/$CIN_{Ⅱ}$ 与生殖器疣表达强度间无重叠。我们应用生物素—抗生物素—酶标技术对 BSL、DBA、LCA、PNA 及 UEA_1 在生殖器疣癌变过程中定位发现，PNA 和 UEA_1 受体在正常表皮阴性、$PIN_{Ⅱ}$/$CIN_{Ⅱ}$ 中等强度阳性及生殖器癌中强阳性。另外，随着细胞异型性增加，BSL 受体表达增强，DBA 反而减少，LCA 变化不显著。

上述结果提示：（1）PCR 技术系检测疑为 HPV 病因的非典型增生和癌中 HPV 病原的有效方法；（2）$HPV_{-6,-11}$ 和 HPV_{16} 分别为本地区生殖器良、恶性病变中之 HPV 流行型别；（3）组织病理分析，结合 P_{21} 蛋白检测能更好地筛选 $PIN_{Ⅱ}$/$CIN_{Ⅱ}$；（4）PNA 和 UEA_1 可能被用来做为区分生殖器疣和癌的探针，其典型的染色形式可能提示表皮内瘤Ⅱ级和恶性病变。

关键词 人乳头瘤病毒；生殖器疣；聚合酶链式反应；癌基因；凝集素受体

（上接 49 页）

讨论

本例所描述的病症是一种罕见的肝胆管增生性疾病，文献及教科书中未见描述，也未见类似于本例临床特点和病理改变的病例报道。从临床角度出发，我们暂将该病症称之为慢性肝胆管囊性增生症，以便与同仁商讨。

慢性肝胆管囊性增生症不同于肝内胆管囊性扩张症（Caroli 氏病），前者临床症状隐袭，无腹痛、发热等胆管炎症状、病灶局限，边界清楚，镜下以毛细胆管增生为主，部分区域有胆管壁变性，呈囊性扩张，偶有结石形成。

慢性肝胆管囊性增生症的临床诊断应与其它肝脏占位性病变相鉴别。临床和 B 超均将本例误诊为肝血管瘤，CT 作了比较正确的描述性诊断。特征性的临床特点及影像学征象尚待进一步临床观察，外科手术适应征以及疾病的发生和转归亦有待于进一步研究。

关键词 胆管疾病；增生

（收稿：1992-06-29；修回：1992-10-15）

* 指导者

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