

静脉换血常发生抽注困难,费时,易污染,采用同步换血技术,即脐静脉加外周静脉同时进行,边抽边注,节约时间,减少并发症的发生。本文 8 例换血均采用同步换血技术,血源为 RH(D)阴性的浓缩洗涤红细胞,效果满意。但朱艳萍等^[4]报道若在紧急情况下,若无法及时得到 RH(D)阴性血,可用 RH(D)阳性血换血,由于换入的 RH(D)阳性血的红细胞被患儿体内的抗 D 抗体致敏,可再次发生溶血,因此换血量应该 >200ml/kg[是 RH(D)阴性血的 2 倍],为安全有效替代方法。本组资料新生儿治愈率 95.45% (42/44),探讨 2 例(1 例死亡,1 例遗留后遗症)预后不良的原因认为完全是可以避免的。1 例 36⁺周,新生儿术后 4h 即发现黄疸严重,因笔者医院当时新生儿科尚未建立,嘱其转儿童医院救治,患儿家属擅自将孩子抱回家,再次就诊病情危重,换血治疗 3 天后因抢救无效死于核黄疸性痉挛。另 1 例 38⁺周,新生儿,系在笔者医院分部足月顺产分娩,因医师工作疏忽,未及时发现产妇为 RH(D)阴性及注意到新生儿黄疸,产后 38h,因新生儿出现极度黄染转新生儿科,当时患儿血胆红素 482 μ mol/L,抗 D 效价为 1:64,虽然

及时予换血,挽救了性命,但出院后随访两年来,患儿的智力与运动均落后于同龄孩子。可以认为两例预后不良的结局完全是可以避免的。可见换血能显著改善溶血病患儿预后,对提高产科质量有重要意义,若因为个别医生的疏忽或家属不配合失去抢救机会是令人遗憾的。

参考文献

- 1 郭伟,徐群,邵超鹏. 304 例 Rh 阴性孕产妇的 RhD 同种免疫分析[J]. 山东大学学报:医学版,2010,11(11):94-97
- 2 熊文,邵超鹏,王良华. 32 例 RhD 阴性孕妇产前胎-母免疫状态分析[J]. 中华围产医学杂志,2003,6(5):277-279
- 3 Debbia M, Braossard Y, Lambin P. Measurement of the Affinity of anti-D in the serum of immunized mothers and in immunoglobulin preparations with unlabeled antibodies [J]. Transfusion, 2005, 45(11):975-983
- 4 朱艳萍, 乔雪琴, 李明霞. 新生儿 Rh 溶血病不同血源换血疗法的疗效观察[J]. 新疆医科大学学报, 2004, 27(2):163-164
- 5 Payam Khaja PR, Shokri F. Immunologic basis and immunoprophylaxis of RhD induced hemolytic disease of the newborn (HDN) [J]. Iran J Immunol, 2008, 5(4):181-189

(收稿:2011-07-13)

(修回:2011-08-23)

肽胺哌啶酮联合 TACE 治疗原发性肝癌后免疫功能的变化

苏小琴 姚登福 徐爱兵 王建红 于洪波 谭清和

摘要 目的 探讨肽胺哌啶酮联合 TACE 对原发性肝癌免疫功能和生存质量的影响。方法 治疗组 A37 例采用肽胺哌啶酮联合 TACE 治疗,治疗组 B35 例单纯行 TACE 术,对照组 30 例为健康志愿者。分别于治疗前 1 天和治疗后 2 周、4 周测定外周血 T 细胞亚群,并与 30 例正常人对照组作比较。同时观察患者的体重和 KPS 评分,进行对照研究。结果 治疗组 A 和 B 的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 CD3⁻CD56⁺NK,在治疗前无明显差异,但与正常对照比较,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 CD3⁻CD56⁺NK 水平较对照组显著降低($P < 0.05$)。A 组治疗后 2 周 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 CD3⁻CD56⁺NK 水平均较治疗前明显升高,治疗后 4 周 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 CD3⁻CD56⁺NK 水平已部分接近正常。B 组的免疫功能的恢复较慢,2 周时略升高,但无统计学差异,4 周时显著升高。治疗组 A 的 KPS 评分高于 B 组,有显著差异。结论 肝癌患者细胞免疫功能处于抑制状态,TACE 对细胞免疫功能影响较小,随着肿瘤负荷减小,细胞免疫功能显著提高。肽胺哌啶酮能改善肝癌患者的细胞免疫功能和生存质量。

关键词 肽胺哌啶酮 中晚期肝癌 免疫功能

HCC Patients Immunity after Treatment with Thalidomide Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization. Su Xiaojin, Yao Dengfu, Xu Aibing, Wang Jianhong, Yu Hongbo, Tan Qinghe. Nantong Tumor Hospital, Jiangsu 226361, China

Abstract Objective To explore the effect of thalidomide on the immunity and quality of life of HCC patients after TACE.

作者单位:226361 江苏省南通市肿瘤医院(苏小琴、徐爱兵、王建红、于洪波、谭清和);南通大学附属医院(姚登福)

通讯作者:姚登福,电子信箱:yaodf@ahnmc.com

Methods Patients were divided into two groups randomly. Group A (37 cases) was treated with thalidomide and TACE. Group B (35 cases) was treated with TACE only. 30 healthy volunteers were regarded as control group. $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ $CD3^-CD56^+$ NK levels were detected with FCM before treatment and two weeks, four weeks later after treatment. Three groups were compared for weight and KPS cores. **Results** There was no difference in $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and $CD3^-CD56^+$ NK between two groups. While levels of the above indicators in treated groups including A and B were lower than those of control group. But after treatment, T cell subsets of group A got right while group B on the low side. KPS of group A was higher than that of B. **Conclusion** Thalidomide could improve the immunity and quality of life of HCC patients.

Key words Thalidomide; HCC; Immunity

原发性肝癌的形成和发展与宿主的细胞免疫功能密切相关。恶性肿瘤患者常存在机体免疫平衡失调,且以细胞免疫功能为主,表现为外周血淋巴细胞的抑制。同时,自然杀伤细胞活性下降也在肝癌引起的免疫平衡失调中起着重要作用^[1]。肽胺哌啶酮(thalidomide,商品名:反应停)是一种谷氨酸衍生物,有研究表明肽胺哌啶酮可能通过抑制肿瘤血管生成及免疫调节发挥抗肿瘤作用。本研究主要通过肽胺哌啶酮联合肝动脉化疗栓塞术(TACE术)治疗原发性肝癌患者,观察治疗后免疫功能和生存质量的变化,从而探讨肽胺哌啶酮对肝癌的免疫调节作用。

资料与方法

1. 临床资料:收集2006年9月~2008年2月南通市肿瘤医院肝癌初治患者资料72例,其中58例综合病史、体征、血清AFP、影像学表现作出诊断,14例经B超引导下细针肝穿刺细胞病理学确诊为肝细胞肝癌。所有患者在治疗前均未做放疗、化疗、免疫治疗等抗肿瘤治疗。72例患者随机分为两个治疗组,A组37例采用肽胺哌啶酮联合TACE治疗,B组35例单纯TACE治疗。两组病例的AFP阳性率、肿瘤情况、肝硬化程度、肿瘤分期情况、平均体重和生存质量评分均无统计学差异($P>0.05$)。正常人对照组30例,男性20例,女性10例,年龄20~55岁,均为健康献血者。治疗组A和B的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 $CD3^-CD56^+$ NK,在治疗前无明显差异,但与正常对照比较, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 $CD3^-CD56^+$ NK水平较对照组显著降低($P<0.05$)。

2. 治疗方法:治疗组A采用肽胺哌啶酮联合TACE治疗,B组采用单纯TACE治疗。肽胺哌啶酮(商品名:反应停,常州制药厂):入院后口服起始剂量100mg/d,每7天增加50g,

直至400mg/d,持续服用2个月。TACE术:采用Seldinger法股动脉穿刺插管,将导管超选至肝固有动脉以远,注入氟尿嘧啶(5-FU)0.75~1.00g,顺铂(DDP)40~60mg或阿霉素(ADM)50mg,再注入丝裂霉素(MMC)10~16mg与40%的碘油10~30ml之混悬剂,部分病例如血流快,动-静脉瘘等情况下再注入明胶海绵条。

3. T细胞亚群和NK测定:所有患者分别在治疗前和治疗后2周、4周抽取清晨空腹静脉血10ml,常规抗凝。标本与试剂用前轻轻摇匀,分别吸取100 μ l EDTA抗凝血置于试管中,分别加入 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD3^-CD56^+$ NK单抗工作液(购于Sigma公司)和阴性对照单抗IgG120 μ l,室温孵育15min后,加入450 μ l FACS裂解液,充分混匀。室温阴暗处放置15min后上机。以标准微球来检测仪器的工作状态。

4. 观察指标:观察治疗前、治疗后2周和4周两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 $CD3^-CD56^+$ NK,同时观察患者的Karnofsky评分和不良反应。

5. 统计学方法:各组数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用SPSS 13.0统计软件分析处理数据,其中两样本的比较用其均值 t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有显著性。

结 果

1. 治疗前后两组T细胞亚群的测定结果:治疗前两组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 $CD3^-CD56^+$ NK,无明显差异,与正常对照比较, $CD4^+/CD8^+$ 和 $CD3^-CD56^+$ NK均明显偏低($P<0.01$)。A组治疗后2周 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 $CD3^-CD56^+$ NK水平均较治疗前明显升高,治疗后4周 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 $CD3^-CD56^+$ NK水平已部分接近正常。B组的免疫功能的恢复较慢,2周时略升高,但无统计学差异,4周时显著升高($P<0.05$),见表1。

表1 治疗前两组T细胞亚群的情况($\bar{x}\pm s, \%$)

组别		$CD3^+$	$CD4^+$	$CD4^+/CD8^+$	NK
A组	治疗前	59.11 $\pm$ 11.05	30.15 $\pm$ 11.08	1.19 $\pm$ 0.68	15.53 $\pm$ 10.68
	治疗后2周	61.57 $\pm$ 8.91	38.34 $\pm$ 6.09	1.85 $\pm$ 0.49	24.91 $\pm$ 7.23
	治疗后4周	67.22 $\pm$ 6.23	39.23 $\pm$ 6.81	1.95 $\pm$ 0.50	25.11 $\pm$ 6.11
B组	治疗前	55.17 $\pm$ 10.05	33.04 $\pm$ 12.75	1.20 $\pm$ 0.53	14.83 $\pm$ 8.53
	治疗后2周	59.23 $\pm$ 8.13	35.89 $\pm$ 7.19	1.13 $\pm$ 0.51	16.77 $\pm$ 6.78
	治疗后4周	68.60 $\pm$ 9.10	37.91 $\pm$ 4.11	1.88 $\pm$ 0.33	20.15 $\pm$ 4.45
对照组		68.52 $\pm$ 7.30	40.00 $\pm$ 5.23	1.97 $\pm$ 0.43	24.15 $\pm$ 5.43

2. KPS 评分变化:治疗前两组患者的平均体重及 KPS 评分无明显差异,治疗后 4 周,治疗组 A 患者的体重升高,B 组体重下降,两组比较差异有显著性($P < 0.05$),且 A 组生存质量评分高于 B 组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 患者治疗前后体重及 KPS 改变情况

项目	治疗前		治疗后	
	A 组	B 组	A 组	B 组
体重(kg)	59.11 ± 11.05	60.86 ± 10.56	69.57 ± 8.91	57.66 ± 12.74
KPS 评分	51.17 ± 10.55	51.03 ± 9.33	53.22 ± 8.06	43.75 ± 4.25

3. 不良反应:治疗组 A 有不同程度的便秘口干,部分患者有嗜睡头晕和皮疹,经对症处理可缓解,B 组主要包括栓塞后综合征如发热、恶心呕吐、腹痛腹胀。

讨 论

肿瘤患者或模型动物均有继发性的免疫缺陷,且随着肿瘤的生长,机体的免疫功能会进一步下降;在肿瘤发生的早期,机体并无全身性的免疫功能下降,而仅表现为对肿瘤抗原的耐受,至肿瘤的晚期,才表现出全身性的免疫功能受抑^[1]。本研究提示肝癌患者也存在此现象。所有治疗组患者,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和 CD3⁻CD56⁺NK 水平较正常对照组显著降低。其可能的原因是,肿瘤生长初期,宿主免疫功能紊乱较轻,肿瘤抗原激活后,宿主产生抗肿瘤免疫反应,具有免疫活性的 T 淋巴细胞聚集在肿瘤部位,并通过 CD4⁺细胞的增殖,诱导全身免疫反应。但肿瘤亦通过不同机制诱导 CD8⁺细胞分化增殖,CD8⁺细胞大量增加可直接或通过抑制因子的作用,抑制宿主免疫功能。结果 CD4⁺/CD8⁺比值降低,甚至倒置,宿主失去制约肿瘤的能力,出现肿瘤转移播散^[2]。研究表明,一旦切除肿瘤,清除体内肿瘤免疫抑制因子的来源,宿主免疫功能可完全或部分恢复^[3]。TACE 疗效确切,已作为中晚期肝癌治疗中一种主要治疗手段,治疗过程中既有血流阻断引起的肿瘤供血缺失,同时又具有局部化疗引起的肿瘤坏死^[4]。治疗后引起功能细胞亚群的重新分布,使机体免疫内环境得到稳定,因缺血和抗癌药物对肿瘤细胞的杀伤,肿瘤负荷减少,使肿瘤分泌的可溶性免疫抑制因子减少,机体的免疫监视功能得到恢复^[4]。本研究结果发现 35 例肝癌患者行 TACE 后,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和 CD3⁻CD56⁺NK 水平与治疗前相比,2 周时略升高,但无统计学差异,4 周时显著升

高。提示,TACE 对细胞免疫功能影响较小,随着肿瘤负荷减小,细胞免疫功能提高。因此在 TACE 治疗后可借助于药物支持来促进免疫功能的更快恢复。

肽胺哌啶酮曾作为镇静药、止吐药使用,但因其有很强的致畸作用而被市场淘汰,后因发现其有免疫调节作用被用于治疗红斑狼疮、宿主抗移植排斥反应、艾滋病等^[5]。近年来的研究发现肽胺哌啶酮有很强的抗新生血管形成作用,在一些动物肿瘤模型及临床治疗中也显示了一定的抗肿瘤作用。肽胺哌啶酮的抗肿瘤机制尚不清楚,研究表明肽胺哌啶酮可能通过抑制肿瘤血管生成及免疫调节发挥抗肿瘤作用。肽胺哌啶酮可通过脂多糖激活单核细胞,抑制肿瘤坏死因子 TNF- α 的释放,并增加 TNF- α 的降解,可调节细胞表明黏附分子,诱导产生 γ -干扰素和 IL-2,增强自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤力,还可以激活 T 淋巴细胞产生 IL-2,促进 T 淋巴细胞增殖。本研究结果提示,治疗后 2 周 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和 CD3⁻CD56⁺NK 水平均较治疗前明显升高,治疗后 4 周 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和 CD3⁻CD56⁺NK 水平已部分接近正常。提示肽胺哌啶酮可改善原发性肝癌患者的细胞免疫功能状态,增强机体的特异性和非特异性细胞免疫功能。肿瘤食欲不振-恶病质综合征是严重影响患者生存质量的一个重要因素,许多肝癌患者伴随食欲不振,乏力疼痛等症状,本研究结果表明治疗组治疗后平均体重和 KPS 评分均高于对照组,考虑与沙利度胺具有镇静止吐、止痛、改善睡眠、缓解进展期肝癌患者的紧张情绪及增加患者的食欲等因素有关。

参考文献

1 Thomas JA, Badini M. The role of innate immunity in spontaneous regression of cancer[J]. Indian J Cancer,2011,48(2):246-251

2 Boozari B, Mundt B, Woller N, et al. Antitumoural immunity by virus-mediated immunogenic apoptosis inhibits metastatic growth of hepatocellular carcinoma[J]. Gut,2010,59(10):1416-1426

3 Fatourou EM, Koskinas JS. Adaptive immunity in hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications[J]. Expert Rev Anti-cancer Ther,2009,9(10):1499-1510

4 Jiang ZZ, Dai Y, Jiang XS, et al. Application of portal vein chemoembolization in major hepatectomy for initially unresectable primary and secondary hepatic tumors[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2011;91(8):532-534

5 Novosad OI, Kriachok IA, Kadnikova TV, et al. Experience of using thalidomide in the treatment of patients with multiple myeloma[J]. Lik Sprava,2010,(3-4):79-86

(收稿:2011-08-24)