

康莱特对消化道恶性肿瘤化疗前后 T 淋巴细胞 Ag-NORs 染色的影响

乞国艳(石家庄市第一医院肿瘤科,河北 石家庄 050011)

摘要:目的 探讨康来特在肿瘤化疗病人免疫功能方面的临床价值。方法 采取随机、分层、交叉对照法将 80 例病人分为两组,两组再分别分为康来特加化疗组及单纯化疗组,观察治疗前及治疗后第 3、8、15d rDNA 值的变化。结果 康来特加化疗组对肿瘤化疗病人的 T 淋巴细胞的免疫活性的恢复优先于单纯化疗组。

关键词:康来特;T 淋巴细胞;Ag-NORs(rDNA)检测

中图分类号:R979.1

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2005)07-0592-02

在肿瘤的发生发展过程中,机体的免疫系统发生着重要的免疫监视功能,其中 T 细胞介导的细胞免疫起关键作用。大量的研究表明,肿瘤患者存在明显免疫缺陷。因此,基于 T-细胞的生物反应调节剂(biological reaction modifier, BRM)治疗策略与方法的探索,一直是肿瘤免疫领域研究的热点。浙江康莱特药业有限公司研制的第二代抗肿瘤新药,它是从薏仁中提取的天然有效抗癌活性物质,在临床上得到了广泛应用,自 2003 年 1 月—2004 年 6 月,通过观察康莱特对恶性肿瘤患者化疗前后 T 淋巴细胞 Ag-NORs 的影响,进一步探讨其临床价值。现将结果总结如下:

1 病例选择

1.1 入组标准:(1)均由病理证实为恶性肿瘤的患者;(2)年龄大于或等于 18 岁的患者;(3)Karnofsky 评分大于 60 分以上;(4)需辅助化疗或姑息性化疗 2 周期以上的患者;(5)

预计生存期大于 3 个月以上;(6)近 2 个月内未用过免疫抑制剂及治疗其间未合并使用其它 BRM 药物。

2.2 入选病人资料详见表 1。

2 方法

2.1 治疗方法 本研究设计采用随机,分层,交叉对照法,即将 80 例患者随机分为 A 组(40 例)B 组(40 例),A、B 组应具备接受两个周期治疗。其中 A 组第一周期化疗配合康莱特治疗,即 A1 组;第 2 周期为单纯化疗组,即 A2 组。B 组第一周期单纯化疗组,即 B2 组;第二周期配合康莱特治疗,即 B1 组;治疗方案:1)每一个患者接受第 1、2 周期化疗方案基本不变。2)康莱特 200mL,每日一次,从化疗开始持续到化疗结束 2 周;3)化疗配合康莱特为:A1、B1 组 4)单纯化疗组为:A2、B2 组。

2.2 Ag-NORs 检测:所有患者分别于化疗前 1 周内、化疗后

表1 患者一般资料

Tab 1 Patient's general informations

项目	例数	A 组	B 组
入组病例	80	40	40
性别 男	48	26	22
女	32	14	18
肿瘤部位 食道	22	10	12
胃	22	10	12
结肠	36	18	18
初次化疗	54	26	28
复治	26	14	12

3、8、15、28d 空腹抽取 3mL 静脉血加入淋巴细胞培养瓶,置于 -4℃ CO₂ 培养箱进行培养,3d 后进行细胞分离、涂片、银染、固定,采用 KL-2000 型细胞图象分析系统(北京健尔康医疗设备有限公司)计算 25 ~ 30 个淋巴细胞核仁银染面积与核周银染面积的比值,用 1/S% 表示。

2.3 统计分析:各组数据用 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用 Student' T Test,数据分析由 SPSS 软件处理。

3 结果

3.1 单纯化疗组(A2、B2 组)治疗前后 T 淋巴细胞 Ag-NORs 变化结果,详见表 2。

表2 A2、B2 组治疗前后 T 淋巴细胞 Ag-NORs 变化

Tab 2 A2、B2 group AP-treatment T-lymphocyte to change

时间	A2 组(40 例)	B2 组(40 例)	A2 + B2 组(80 例)
化疗前	5.65 ± 0.36	5.49 ± 0.50	5.69 ± 0.60
化疗后 3 天	4.90 ± 0.56 *	4.87 ± 0.63 *	4.84 ± 0.58 *
化疗后 8 天	4.75 ± 0.47 *	4.85 ± 0.87 *	4.76 ± 0.65 *
化疗后 15 天	5.75 ± 0.58	5.62 ± 0.67	5.81 ± 0.74

*:化疗前、后 15d 比较, $P < 0.05$;化疗后第 3d 与化疗后第 8d 比较, $P > 0.05$

* compare with the pro-chem and the 15th day post-chem, $P < 0.05$. the third day compare with the 8th day at post-chem, $P > 0.05$

3.2 化疗联合康莱特(A1、B1 组)治疗前后 T 淋巴细胞 Ag-NORs 结果,详见表 3。

表3 A1、B1 组治疗前后 T 淋巴细胞 Ag-NORs 变化

Tab 3 A1、B1 group AP-treatment T-lymphocyteAg-NORs to change

时间	A1 组(40 例)	B1 组(40 例)	A1 + B1 组 80 例
化疗前	5.60 ± 0.45	5.65 ± 0.52	5.61 ± 0.58
化疗后 3d	4.61 ± 0.72 *	4.87 ± 0.68 *	4.74 ± 0.57 *
化疗后 8d	5.41 ± 0.51	5.53 ± 0.41	5.38 ± 0.49
化疗后 15d	5.69 ± 0.77	5.65 ± 0.54	5.71 ± 0.46

*:与化疗前、化疗后第 8、15d 比较, $P < 0.05$;化疗后第 8d 与化疗前、化疗后第 15d 比较,无显著性差异, $P > 0.05$

* compare with the pro-chem and the 8th and the 15th day post-chem, $P < 0.05$; the 8th day post-chem compare with the pro-chem and the 15th day post-chem, no difference, $P > 0.05$

3.3 化疗联合康莱特(A1 + B1 组)与单纯化疗(A2 + B2 组)治疗前后 T 淋巴细胞 AgNORs 变化结果。详见表 4。

4 讨论

4.1 检测 T 淋巴细胞 DNA 转录活性(AgNORs)的临床意义。核仁组成区(NORs)主要由核糖体 RNA 基因 rDNA 组成, RNA 聚合酶 I 作用下转录核糖体 RNA(rDNA)。AgNORs

表4 A1 + B1 组、A2 + B2 组治疗前后 T 淋巴细胞 Ag-NORs 变化

Tab 4 A1 + B1group and A2 + B2 group AP-treatment T-lymphocyteAg-NORs to change

组别	例数	治疗前	治疗后 3d	治疗后 8d	治疗后 15d
A1 + B1	40	5.60 ± 0.57	4.81 ± 0.84	5.46 ± 0.76 *	5.68 ± 0.44
A2 + B2	40	5.68 ± 0.69	4.84 ± 0.61	4.65 ± 0.72	5.59 ± 0.64

*:与单纯化疗组(A2 + B2)第 8d 比较, $P < 0.05$

* compares with the 8th (A2 + B2)group, $P < 0.05$

(argyrophilic nucleolar organizer region proteina)是被硝酸银染色的 NORs 区。1984 年 Ochs 等利用双凝胶电泳法发现可被硝酸银染色的物质是 rDNA 区域周围的酸性非组蛋白(A32 蛋白和 B23 蛋白),其参与和调控核糖体前 RNA 的转录,加工和装配。因而,测定 AgNORs 水平可以反映 T 淋巴细胞的转录活性。正常情况下,AgNORs 维持在一个相对稳定的水平。吴玉清等报道中国人正常淋巴细胞 AgNORs 平均值是(7.03 ± 0.07)。本研究中发现化疗前恶性肿瘤患者普遍存在 T 淋巴细胞 AgNORs 水平下调,说明调控 rDNA 合成的酸性非组蛋白受到特异性抑制,rDNA 转录活性明显降低,提示恶性肿瘤存在 T 淋巴细胞免疫缺陷。通过提高 T 淋巴细胞免疫活性对维持和完善机体的免疫监视网,提高机体抗肿瘤能力具有重要临床价值。

4.2 化疗对机体 T 淋巴细胞的影响。我们知道,细胞毒化疗药物缺乏靶向性,因而化疗药物进入机体时,机体正常细胞均能受到不同程度损伤。尤其是增殖,代谢旺盛的组织细胞受细胞毒药物影响更加明显。因而,以 T 淋巴细胞为主的免疫效应细胞的活性在化疗中往往被不同程度的破坏或抑制。本研究发现,化疗后 T 淋巴细胞 AgNORs 随时间的推移而显现不同程度的下降,其中从化疗后第 3 ~ 8d 下降最明显,化疗后第 15d 开始恢复至化疗前的水平,进一步证实化疗对免疫系统方面的影响。

4.3 康莱特的疗效分析与评定。从表 2、3 分析,无论是接受单纯化疗的病人,还是化疗联合康莱特的病人,T 淋巴细胞 AgNORs 的影响主要体现在化疗后第 3、8d 左右,化疗后约第 15d 恢复化疗前水平,这变化与第 1 周期还是第 2 周期化疗的先后顺序无关。从表 4 结果分析,T 淋巴细胞 Ag-NORs 水平的变化与治疗的方案不同有关。其中,治疗前,化疗后第 3d 单纯化疗组(A2 + B2)T 淋巴细胞 AgNORs 水平与化疗联合康莱特治疗(A1 + B1)无显著性差异;但化疗后第 8d,化疗联合康莱特治疗(A1 + B1)组 T 淋巴细胞 AgNORs 水平明显提高,与同期单纯化疗后(A2 + B2)组比较,具有显著性差异($P < 0.01$),从(A1 + B1)组第 8d 与第 15d AgNORs 水平对照分析,前后无显著性差异($P > 0.05$)。提示:康莱特具有减轻化疗引起患者 T 细胞免疫活性下降的作用。

5 结论

根据本研究上述诸多数据与相关因素分析表明:康莱特具有缩短化疗引起 T 淋巴细胞 AgNORs 下降的时间,提高 T 淋巴细胞的免疫活性,从而提高肿瘤化疗病人的免疫力。

收稿日期:2005-04-30