

晚期胰腺癌围手术期免疫调节治疗的疗效评价

彭俊平 胡勇 冯燮林 赵京丽 谢之荣 刘光中

四川省肿瘤医院外科 (四川 成都 610041)

【摘要】 目的 探讨晚期胰腺癌围手术期免疫调节治疗效果。方法 43例晚期胰腺癌随机分为香菇多糖综合治疗组和对照组,动态观察术后T细胞亚群、NK细胞活性的变化,比较两组病人的生存期。结果 香菇多糖综合治疗组术后NK活性、CD₃、CD₄细胞数和CD₄/CD₈比值较对照组明显升高($P < 0.05$);术后平均生存期(14.9 ± 8.5)月,明显高于对照组(7.7 ± 3.5)月($P < 0.001$)。结论 晚期胰腺癌患者围手术期免疫调节综合治疗,有助于改善机体细胞免疫功能和提高病人生存期。

【关键词】 胰腺肿瘤;免疫疗法;香菇多糖

【中图分类号】 R735.9;R730.51

【文献标识码】 A

EFFECT OF IMMUNOREGULATORY THERAPY IN ADVANCED PANCREATIC CANCER PRE-AND-POST OPERATION

PENG Jun-ping, HU Yong, FENG Xie-lin, ZHAO Jing-li, XIE Zhi-rong, LIU Guang-zhong

Department of Surgery, Sichuan Cancer Hospital (Chengdu 610041, China)

【ABSTRACT】 Objective: To study the clinical effect of multiple treatment with immunopotentiator in patients with advanced pancreatic cancer pre-and-post operation

Methods: 43 patients were divided into two groups randomly, and were tested dynamically the peripheral blood T lymphocyte subsets and natural kill cells. 21 of which were treated with lentinan pre- and post-operation, and the survival time were compared to control group. **Results:** The activity in natural kill cells, CD₃ and CD₄ positive cells, and CD₄:CD₈ ratio was significantly higher in patients treated with immunopotentiator than in control group post-operation ($P < 0.05$), and the mean survival was 14.9 ± 8.5 months, higher than in control group (7.7 ± 3.5 months, $P < 0.001$).

Conclusion: The treatment with immunopotentiator pre- and post-operation could enhance the immune function and improve the survival time in the patients with advanced pancreatic cancer.

【KEY WORDS】 Pancreatic neoplasms; Immunotherapy; Lentinan

【CLC number】 R735.9;R730.5

【DOCUMENT CODE】 A

胰腺癌早期诊断困难,明确诊断时多为Ⅲ、Ⅵ期癌,手术切除率仅15%左右。不能切除的晚期胰腺癌缺乏有效的治疗方法,预后极差^[1-2]。本文采用随机分组对照的方法,对43例晚期胰腺癌患者进行围手术期免疫调节综合治疗,动态检测T细胞亚群和NK细胞活性,随访病人生存时间,现将研究结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 对象与分组 1994年1月至1997年12月,外科手术不能切除的晚期胰腺癌43例,男33例,女10例,平均年龄 $56 \pm 12(26 \sim 81)$ 岁。细胞学、活检病理确诊,组织类型均为腺癌。全部病例均经手术剖腹探查,胆肠吻合术解除黄疸,术中行胰腺供血动脉置管,术后采用统一化疗方案灌注化疗。43例患者采用随机表法分为A组和B组。A组为对照组,单纯灌注化疗,B组灌注化疗+香菇多糖治疗组。两组病例性别、年龄及治疗方法具有可比性。术前、术后3天、7天、14天采血。B组术前采血后即开始香菇多糖治疗,香菇多糖冻干粉针剂每次2mg,加入5%GS 250ml静滴,每周2次,术后连续用药至12~16mg为一个疗程。40例健康人作为正常对照组。

1.2 材料 CD₃、CD₄、CD₈、鼠抗人单克隆抗体和兔抗鼠IgG抗体及APAAP复合物试剂盒,系军事医

学科学院生物制剂发展中心产。香菇多糖冻干粉针剂为南京振中生物工程有限公司生产。

1.3 T细胞亚群测定 采外周静脉血2ml,肝素(25U/ml)抗凝,经密度梯度离心,分离外周血单个核细胞,调整细胞浓度至 3×10^6 个/ml,涂片3张,室温下干燥2h,采用APAAP法测定CD₃、CD₄、CD₈阳性细胞数。高倍显微镜下计数200个细胞,细胞核呈蓝色,细胞表面有红色标记物的细胞为阳性细胞,计算阳性细胞百分率。

1.4 NK细胞活性测定 取上述单个核细胞悬液,调整细胞浓度为 1×10^6 个/ml,加入K-562靶细胞,置37℃饱和温度5%CO₂培养20~22h,乳酸脱氢酶释放法测定细胞活性,计算杀伤靶细胞百分率。

1.5 病例随访 全部病例随访至今或至死亡。随访1994年以前27例不能切除胰腺癌患者,作为生存期历史对照。

1.6 统计学处理 百分率经平方根反正弦变量变换后进行统计学分析,成组资料t检验,生存率U检验。

2 结果

2.1 晚期胰腺癌患者术前免疫功能的变化 43例晚期胰腺癌患者CD₄/CD₈比值明显低于正常,23例(53.5%)比值倒置(<1)。详见表1。

表1 晚期胰腺癌患者NK细胞活性和T细胞亚群水平

组别	例数	NK(%)	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈
正常对照组	40	22.7±5.3	67.0±4.8	42.3±7.7	28.0±7.4	1.65±0.42
晚期胰腺癌组	43	18.9±6.2**	59.6±5.4**	36.3±6.9**	31.4±6.5*	1.16±0.33**

*P<0.05 **P<0.01 vs 对照组

2.2 香菇多糖治疗对术后T细胞亚群、NK细胞活性的影响 见表2。

表2 两组晚期胰腺癌术后NK细胞活性和T细胞亚群的变化

组别	NK(%)	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈
A组(22例)					
术前	19.3±5.8	59.5±5.1	36.7±6.8	32.1±6.4	1.18±0.34
术后3天	14.6±4.3**	52.9±6.5**	27.8±7.6**	31.0±7.5	0.90±0.25**
术后7天	16.0±4.9*	55.1±7.1*	28.3±7.1**	30.6±6.3	0.92±0.28**
术后14天	18.6±6.1	57.9±6.1	32.5±6.8*	29.8±7.1	1.04±0.39
B组(21例)					
术前	18.5±6.7	59.3±5.6	35.9±7.3	31.6±6.6	1.14±0.32
术后3天	17.5±4.7△	58.8±7.0△△	32.8±6.5△	30.4±6.7	1.08±0.24△
术后7天	19.6±5.1△	60.4±6.8△	35.5±6.1△△	29.8±5.4	1.19±0.36△△
术后14天	22.3±5.2*△	62.2±6.7△	37.4±7.1△	28.8±6.8	1.32±0.25*△△

*P<0.05 **P<0.01 vs 术前,△P<0.05 △△P<0.01 vs A组

2.3 香菇多糖治疗对术后生存期的影响 历史对照组平均生存期 $3.5 \pm 1.9(1 \sim 10)$ 月,其他见表3。

表3 两组晚期胰腺癌治疗后生存期比较

组别	例数	生存期(月)	1年	2年	3年
A组	22	$7.7 \pm 3.5(4 \sim 19)$	13.6%	0	0
B组	21	$14.9 \pm 8.5(5 \sim 37)$ #	47.6%*	19.0%*	4.8%

* $P < 0.05$ # $P < 0.001$ vs A组

3 讨论

肿瘤的发生发展与机体免疫功能有关,负瘤机体细胞免疫受抑制,包括T淋巴细胞、免疫杀伤细胞的数量和功能障碍。外科手术切除肿瘤是治愈肿瘤的有效方法,通过手术切除降低肿瘤负荷,减少肿瘤产生的免疫抑制效应,可解除肿瘤对机体产生的免疫功能抑制。但手术本身对机体是一种创伤,会抑制机体的免疫功能^[3-4]。晚期胰腺癌患者,大多数伴有黄疸、肝功能损害,全身状况差,手术后不能尽早接受针对肿瘤本身的放、化疗。由于术前机体细胞免疫功能受抑制和手术创伤导致免疫功能下降,为体内未切除肿瘤的浸润生长、扩散和远处转移提供了机会。针对这一影响病人预后的重要环节,术前进行免疫调节综合治疗,增强患者的细胞免疫功能,以减少或防止体内未切除肿瘤的扩散;术中经胰腺供血动脉置管,术后灌注高浓度化疗药物,使患者术后尽早接受针对肿瘤本身的灌注化疗,可为晚期胰腺癌患者提供了一种有效的治疗方法。

我们通过随机分组对照的研究发现,43例晚期胰腺癌患者术前NK细胞活性明显低于正常,CD₃、CD₄阳性细胞数降低,CD₈阳性细胞数增高,CD₄/CD₈比值明显低于正常组,半数病人出现比例倒置。姑息性手术后NK细胞活性下降,CD₃、CD₄细胞数和CD₄/CD₈比值较术前进一步降低,术后第3天降低明显,术后第14天仍低于术前水平。应用香菇多糖治疗的患者,术后NK细胞活性、CD₃、CD₄细胞

数和CD₄/CD₈比值均明显高于对照组,术后7天、14天时较术前升高。本组结果显示,晚期胰腺癌患者术前细胞免疫功能受抑制,手术创伤等进一步影响细胞免疫功能。围手术期应用香菇多糖综合治疗,通过提高NK细胞活性,促进T细胞亚群恢复,有利于增强患者的细胞免疫功能。

本组应用胰腺区域动脉灌注化疗联合围手术期香菇多糖综合治疗的21例,术后平均生存期为14.9月,与单纯灌注化疗对照组(7.7月)比较,生存期得到明显提高($P < 0.001$);1年、2年生存率分别为47.6%、19%,明显高于对照组($P < 0.05$)。其中1例晚期胰腺癌肝转移患者,采用香菇多糖综合治疗后,使不能切除癌转变为可切除癌,经第3次手术获得胰十二指肠切除,现生存期超过3年(4.8%),无肿瘤复发,恢复正常工作。22例姑息性手术加动脉灌注化疗患者,平均生存期达到7.7月,明显高于历史对照组(3.5月)($P < 0.05$)。本组资料提示,晚期胰腺癌动脉灌注化疗联合围手术期免疫调节治疗,有利于进一步提高疗效,改善患者的预后。

(收稿日期 1999-03-08)

参 考 文 献

- [1] Suemasu K, Mukai K, Ozaki H, et al. Report of the fifth international symposium of foundation for promotion of cancer research-fundamental and clinical research in pancreatic and biliary tract cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 1992, 22(6):443.
- [2] Muchmore HJ. Treatment of advanced pancreatic cancer with regional chemotherapy plus hemafiltration[J]. *Semin Surg Oncol*, 1995, 11(2):154.
- [3] Lennard TW, Shenton BK, Borzotla A, et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system[J]. *Br J Surg*, 1985, 72(10):771.
- [4] 李磊. 创伤后免疫功能的双向性改变及其研究新进展[J]. 国外医学免疫学分册, 1998, 21(3):157