

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2005)10-0908-03

恶性肿瘤患者红细胞免疫和细胞因子与自由基关系的研究

高萍¹, 邹爱民² (第四军医大学唐都医院:¹妇产科,²中心实验室, 陕西西安710038)

Relationship between erythrocyte immune function and white cell immunity function and free radicals in patients with malignant tumor

GAO Ping¹, ZOU Ai-Min²¹Department of Obstetrics & Gynecology, ²Center of Clinical Research, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China

【Abstract】 AIM: To study the relationship and the coordinating roles between erythrocyte immune function and white cell immunity function and free radicals in patients with malignant tumors. **METHODS:** RBC-C3bRR, RBC-CICR, Interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), methylenedioxyamphetamine (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione-PX (GSH-PX) in the serum of 116 patients were measured using ELISA method and were analyzed statistically. **RESULTS:** The RBC-CICR, TNF- α and MDA levels were higher in malignant tumor groups than those in healthy control group ($P < 0.01$) and the RBC-C3bRR, IL-2, SOD, GSH-PX levels were lower than those in healthy control group ($P < 0.01$). **CONCLUSION:** Erythrocyte immune function, white cell immune function and free radical play some antitumor roles synergistically.

【Keywords】 erythrocytes/immunology; leukocytes/immunology; free radicals; neoplasms

【摘要】目的:研究恶性肿瘤患者红细胞、白细胞免疫功能及自由基之间的相互关系及协调发展。方法:检测116例恶性肿瘤患者血清中RBC-C3bRR, RBC-CICR, IL-2, TNF- α 及MDA, SOD, GSH-PX的含量,并进行统计分析。结果:与正常对照组比较,各肿瘤组RBC-CICR, TNF- α , MDA显著增高($P < 0.01$),而RBC-C3bRR, IL-2, SOD, GSH-PX,显著降低($P < 0.01$)。结论:机体自由基、红细胞及T细胞亚群之间互为网络,共同发挥抑制和吞噬肿瘤细胞的作用。

【关键词】红细胞/免疫学;白细胞/免疫学;自由基;肿瘤

【中图分类号】 R730.23

【文献标识码】 A

收稿日期 2005-01-25; 修回日期 2005-03-10

作者简介:高萍(1963-),女(汉族),山西省太原市人,主管技师。

Tel. (029) 83377717 Email. zhanghz@fmmu.edu.cn

0 引言

机体抗肿瘤免疫是以细胞免疫为主,包括淋巴细胞、巨噬细胞和红细胞免疫在内的完整体系。机体特异的识别肿瘤抗原,通过效应细胞的增殖和分化,分泌多种淋巴因子,引起一系列特异性和非特异性的抗肿瘤免疫反应。红细胞(red blood cell, RBC)对肿瘤的免疫也发挥了重要作用。红细胞有黏附浓缩和杀灭抗原的功能,并有清除循环免疫复合物的能力,还参与机体免疫调控。随着自由基化学和自由基生物学的发展,自由基与疾病的发生发展日益受到重视,自由基与肿瘤关系的研究日益广泛和深入,因此,本文分别检测了116例恶性肿瘤患者RBC-C3bRR, RBC-CICR, IL-2, TNF- α 及MDA, SOD, GSH-PX,并对其结果进行了分析,以期找出更有利的指标,帮助临床找到更好的治疗方法。

1 对象和方法

1.1 对象 2001/2004住院患者116例(男55,女61)例,年龄28~76岁。全部病例均经病理学确诊,包括肺癌22例、乳腺癌10例、骨肿瘤10例、肝癌74例。50例正常对照来自我院健康体检者,其中男26例,女24例,年龄28~69岁。患者组与正常对照组在年龄、性别构成无显著差异。

1.2 方法 取患者空腹血清,用双抗夹心法测IL-2, TNF- α 的含量(试剂盒由上海森雄科技实业有限公司提供),自由基系列采用南京建成生物工程研究所试剂盒。肝素抗凝血2 mL红细胞免疫功能:采用红细胞与酵母菌免疫黏附法测红细胞免疫功能(试剂由陕西省人民医院提供)。

统计学处理:各组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用SPSS软件进行统计分析,所用统计方法为方差分析,与对照组比较采用Dunnett- t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤患者RBC免疫功能及IL-2, TNF- α 的测定 与正常对照组比较,肺癌组、骨肿瘤组RBC-C₃bRR明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);肝

癌组、乳腺组 RBC-C₃bRR 与对照组相比较,显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而各肿瘤组 RBC-ICR 与正常对照组相比较显著增高($P < 0.05$),各肿瘤组间 RBC-C₃bRR, RBC-ICR 差异均无显著性

($P > 0.05$),各肿瘤组 IL-2 与正常对照组相比较显著降低($P < 0.01$),TNF- α 与正常对照组相比较显著增高($P < 0.01$, Tab 1).

表1 恶性肿瘤患者 RBC 免疫功能及细胞因子的变化

Tab 1 RBC immunologic function and cytokines in patients with malignant tumors

($\bar{x} \pm s$)

Group	n	RBC-C ₃ bRR (%)	RBC-ICR (%)	IL-2 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
Control	50	21.80 \pm 3.92	9.1 \pm 3.42	515.20 \pm 51.00	50.5 \pm 31.22
Liver cancer	74	16.84 \pm 3.35 ^b	23.37 \pm 3.32 ^b	261.23 \pm 77.98 ^a	92.2 \pm 50.33 ^a
Lung cancer	22	18.34 \pm 3.71 ^a	21.32 \pm 3.32 ^b	386.96 \pm 89.23 ^a	108.63 \pm 29.23 ^a
Breast cancer	10	15.33 \pm 4.33 ^b	20.41 \pm 3.15 ^b	419.45 \pm 42.55 ^a	78.44 \pm 34.12 ^a
Bone tumor	10	17.33 \pm 3.31 ^a	25.88 \pm 4.51 ^b	377.65 \pm 44.25 ^a	89.75 \pm 30.12 ^a

^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$ vs control; RBC: red blood cell.

2.2 肿瘤患者自由基的测定 与正常对照组比较,各肿瘤组 MDA 明显增高($P < 0.01$);乳腺癌组 MDA 明显增高($P < 0.05$);SOD, GSH-PX 明显减低($P < 0.01$, Tab 2).

表2 恶性肿瘤患者与健康组自由基的变化

Tab 2 Changes of free radicals in patients with malignant tumors and controls

($\bar{x} \pm s$)

Group	n	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	SOD (U/L)	GSH-DX (U)
Control	50	4.1 \pm 1.98	129.03 \pm 20.1	167.55 \pm 18.06
Liver cancer	74	8.34 \pm 2.33 ^b	98.87 \pm 20.35 ^b	120.55 \pm 27.44 ^b
Lung cancer	22	7.55 \pm 2.56 ^b	87.84 \pm 25.36 ^b	119.44 \pm 30.12 ^b
Breast cancer	10	5.68 \pm 1.99 ^a	88.96 \pm 24.15 ^b	100.68 \pm 33.23 ^b
Bone tumor	10	6.78 \pm 3.22 ^b	79.15 \pm 28.56 ^b	96.35 \pm 25.55 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs control.

3 讨论

红细胞与 T 细胞是一类重要的免疫活性细胞,红细胞能黏附各种肿瘤细胞,激活 T 淋巴细胞, NK 细胞, LAK 细胞杀伤肿瘤细胞的活性,并能释放 NK 细胞激活因子,增强 NK 细胞杀伤肿瘤的能力,红细胞上 CD58, CD59 能与 T 淋巴细胞上的 CD2 黏附,激活 T 淋巴细胞的免疫功能。

IL-2 亦称 T 细胞生长因子,是细胞因子网络的重要成员,主要由 T 细胞及 T 细胞系产生,它的作用具有种系谱向上约束性,向下无约束性的特点。有促进淋巴细胞有丝分裂,增强对杀伤细胞的杀伤功能和辅助抗体生成等生物学作用,但它的生物学作用必须通过和靶细胞上的特异性高亲和力的 IL-2R 相互作用才能完成。即 IL-2 对 T 细胞的作用必须与 IL-2 受体蛋白结合来介导^[1]。Glick^[2]的研究结果表明:患有恶性胶质瘤的小鼠,用同源的带有 IL-2 隐匿基因的纤维

母细胞注射治疗,其存活期明显高于对照组,这说明 IL-2 对机体起着保护作用,当机体发生肿瘤时,IL-2 水平显著降低,与本实验结果一致。

TNF- α 是一种潜在的细胞因子,来源于活化的单核细胞,能够展示各种抗肿瘤活性如凋亡、坏死、激活淋巴因子、同时上调 ICAM-1——细胞间黏附分子(在淋巴激活素激活的杀伤细胞间起着决定作用),并和 LFA 相互作用在 LAK 表面上,发挥一系列的免疫作用^[3]。所以当发生肿瘤时,机体分泌 TNF- α 增多,充分发挥其杀癌活性。红细胞还产生自然杀伤细胞增强因子,可以提高自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,并可以提高人单核细胞和小鼠脾细胞的吞噬功能,促进白细胞介素集落刺激因子、 γ -干扰素、肿瘤坏死因子的形成和分泌,从而提高机体的抗肿瘤活性。所以,红细胞免疫与 T 细胞功能及其细胞因子密切相关,互为网络,共同发挥着重要的免疫作用。

自由基极不稳定,具有高度化学性,通过脂质过氧化作用等方式对机体造成严重损伤,能破裂 DNA,改变酶活性,破坏细胞膜结构,影响膜功能。参与癌变的启动和促进阶段,体内存在酶促和非酶促清除系统, SOD 和 GSH-PX 为酶促,是防御系统的重要抗氧化酶,可以及时清除自由基毒性,维持生理平衡^[5]。而氧自由基损伤 DNA 刺激癌基因刺激因子,在很多方面参与癌症发生^[6]。同时氧自由基攻击细胞膜上的不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化作用,并因此形成 LPO (包括 MDA),而 LPO 同时也作用于细胞膜,严重损伤细胞膜的组分、结构和功能^[7],造成细胞膜的进一步损伤。MDA 作用于细胞膜,就可造成 RBC 结构和功能的损伤,而导致 C₃b 受体明显减少,红细胞免疫黏附功能降低。MDA 与 RBC 膜上的蛋白质和磷脂发生交联,使蛋白质的疏水基氧化,导致 RBC 膜成分结构和

功能发生变化.膜微环境的变化必然影响 RBC 膜上的 C₃b 受体,使其活性及清除 CIC 的功能降低,导致 RBC-ICR 升高,RBC-C₃bRR 降低,因而氧自由基堆积所致脂质过氧化损伤功能是机体 RBC 免疫功能受损的重要原因^[8].

脂质过氧化物(LPO)可引起许多种细胞膜损伤,对红细胞膜的破坏作用最强,超氧化物歧化酶(SOD)可清除免疫反应过程中产生的氧自由基,有利于红细胞.当急性肝损伤与脾虚时,血清及脾组织中 LPO 显著升高,使红细胞表面 CR₁ 明显减少,同时机体 CIC 增多,膜表面 SOD 活性受损,从而导致血中自由基和 LPO 浓度增加损伤细胞膜等,引起组织损伤,加重红细胞免疫功能的降低.

【参考文献】

- [1] Wang HM, Smith KA. The interleukin 2 receptor [J]. *Exp Med*, 1987 166 1055-1069.
- [2] Glick RP, Lichtor T, Panchal R *et al.* Treatment with allogeneic interleukin-2 secreting fibroblasts protects against the development of malignant brain tumors [J]. *J Neurooncol* 2003 64(1-2) 139-146.

- [3] Zielinski CC, Budinsky AC, Wagner TM *et al.* Defect of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) production and TNF-alpha-induced ICAM-1-expression in RBCA1 mutations carriers [J]. *Breast Cancer Res Treat* 2003 81(2) 99-105.
- [4] Shau H, Gupta RK, Golub SH. Identification of a natural killer enhancing factor (NKEF) from human erythroid cells [J]. *Cell Immunol*, 1993 147(1) 1-11.
- [5] Eapen CE, Madesh M, Balasubra KA *et al.* Mucosal mitochondrial function and antioxidation defenses in patients with gastric carcinoma [J]. *Sc Gastroenterol* 1998 33 975-981.
- [6] Ginter E. The role of antioxidants in the prevention of tumors [J]. *Bratisl Lek Listy*, 1995 96(4) 195-209.
- [7] Jain SK. The accumulation of malonyldialdehyde, a product of fatty acid peroxidation, can disturb aminophospholipid organization in the membrane bilayer of human erythrocytes [J]. *Biol Chem*, 1984; 259(6) 3391-3394.
- [8] 张晓岚,李永军,王明芳,等.肝硬化患者 RBC 免疫功能与脂质过氧化物酶关系的研究 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2001; 17(4) 235-236.
- Zhang XL, Li YJ, Wang LF *et al.* The study on the relationship between red blood cell immunity and lipid peroxidation in patients with hepatic cirrhosis [J]. *Chin J Clin Hepatol* 2001 17(4) 235-236.

编辑 许昌泰

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2005)10-0910-01

兰索拉唑治疗胃溃疡 53 例

邱玉艳¹, 郭学刚¹, 周毅²

(¹ 第四军医大学西京医院全军消化病研究所, 陕西 西安 710033; ² 解放军 451 医院消化科, 陕西 西安 710054)

【关键词】兰索拉唑 消化性溃疡 内科治疗

【中图分类号】R573.1 【文献标识码】B

1 临床资料 1999-01/2004-12 经胃镜证实且资料完整无并发症的胃溃疡患者 102 例,其溃疡直径 2~12 mm,溃疡数 1~2 个,分为 2 组:兰索拉唑(lansoprazole, Lan)组 53(男 38,女 15)例,平均年龄 37(22~52)岁,其中幽门螺杆菌(*H. pylori*)快速尿素酶试验阳性 46 例;法莫替丁(famotidine, Fam)组 49(男 32,女 17)例,平均年龄 38(21~55)岁,其中 *H. pylori* 快速尿素酶试验阳性 41 例。两组在年龄、性别、职业、吸烟史、症状、溃疡大小等方面无明显差异,具有可比性。Lan 组 Lan 30 mg po 1 次/d, Fam 组 Fam 20 mg po 2 次/d,疗程均为 6 wk。对 *H. pylori* 快速尿素酶试验阳性者加用阿莫西林 500 mg,甲硝唑 400 mg po 2 次/d 联合用药 2 wk 后,停用阿莫西林和甲硝唑。全部患者均于疗程结束 4 wk 后复查胃镜及 *H. pylori* 快速尿素酶试验。治疗前后查血、尿常规及肝肾功能。溃疡愈合(溃疡消失或仅留瘢痕)率:Lan 组愈合 52 例(98.1%), Fam 组愈合 40 例(81.6%)。Lan 组溃疡 4 wk 愈合率高于 Fam 组

($P < 0.05$)。Lan 组治疗 1 wk 疼痛缓解 45 例(84.9%), 2 wk 内全部缓解(100%),平均缓解时间 9.2 d; Fam 组治疗 1 wk 疼痛缓解 26 例(53.1%), 2 wk 缓解 36 例(73.5%), 3 wk 全部缓解(100%),平均缓解时间 11.8 d, Lan 优于 Fam ($P < 0.05$)。Lan 组 *H. pylori* 根除 48 例(90.6%), Fam 组 27 例(55.1%), Lan 组明显高于 Fam 组($P < 0.01$)。治疗前后两组血、尿常规及肝肾功能均无明显变化。Lan 组口干 3 例,头痛 2 例, Fam 组便秘 2 例,失眠 1 例,均未影响治疗。随访:平均随访 18(14~22)wk, Lan 组复发 6 例(11.3%), Fam 组复发 8 例(16.3%),两组无统计学差异。

2 讨论 第二代质子泵受体抑制剂 Lan 6 wk 治疗对胃溃疡有很好的疗效,优于 H₂ 受体阻滞剂 Fam,且无明显副作用。Lan 是继奥美拉唑(omeprazole)之后由武田公司开发的世界上的第二个质子泵抑制剂类抗溃疡药^[1]。Lan 为取代的苯并咪唑衍生物,是第二个质子泵抑制剂。在胃壁细胞的细管酸性环境中转变成有活性的亚磺酰胺衍生物,该活性物连接到 H⁺-K⁺/ATP 酶的巯基上(H⁺-K⁺/ATP 酶催化胃酸分泌过程的最后一步),所以钝化了 H⁺-K⁺/ATP 酶就抑制了中枢及外周两者调节的胃酸分泌。Lan 抑制胃酸分泌不如 H₂ 受体拮抗剂雷尼替丁、法莫替丁,但与奥美拉唑一样有效,其抗 *H. pylori* 治疗后,溃疡复发的比值为 0.116,证明除菌疗法可抑制溃疡复发^[1,2]。

【参考文献】

- [1] Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: What the practising physician needs to know [J]. *Drugs* 2003; 63(24) 2739-2754.
- [2] Robinson M. pH healing and symptom relief with rabeprazole treatment in acid-related disorders [J]. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl 6) 30-37.

编辑 何扬举

收稿日期 2005-03-22; 修回日期 2005-04-04

作者简介 邱玉艳(1966-),女(汉族)黑龙江省哈尔滨市人,主治医师,西京医院消化内科进修医生,工作单位为哈尔滨市 242 医院消化内科。Tel. 13571810541 Email. guoxuegang@163.com