

胸腺肽 $\alpha 1$ 对结直肠癌术后化疗患者免疫功能的影响

许哲 陈彻 刘福坤 李宁 黎介寿



【摘要】 目的 研究胸腺肽 $\alpha 1$ 对结直肠癌术后化疗患者免疫功能的影响,探讨胸腺肽 $\alpha 1$ 对结直肠癌术后化疗患者的临床应用价值。方法 将 49 例结直肠癌术后患者随机分为单纯化疗组 (20 例) 和胸腺肽 $\alpha 1$ 组 (化疗加胸腺肽 $\alpha 1$, 29 例) 进行化疗,并分别在化疗前和化疗后第 8 和 22 天检测免疫功能,比较用与不用胸腺肽 $\alpha 1$ 两组间的差别。结果 化疗后 8 d, 所有患者细胞免疫功能皆降低,化疗后 22 d, 加用胸腺肽 $\alpha 1$ 组患者的细胞免疫功能显著高于单纯化疗组 [CD3: $(62.09 \pm 9.90)\%$ vs $(48.80 \pm 9.23)\%$, $P = 0.001$; CD4: $(45.40 \pm 5.49)\%$ vs $(35.16 \pm 7.57)\%$, $P = 0.015$; CD4/CD8: 1.53 ± 0.30 vs 1.23 ± 0.20 , $P = 0.022$; NK: $(8.64 \pm 2.93)\%$ vs $(4.05 \pm 2.55)\%$, $P = 0.009$]。在体液免疫方面,化疗后 22 d, 加用胸腺肽 $\alpha 1$ 组患者的 IgG 水平显著高于单纯化疗组 [(9.29 ± 3.01) g/L vs (7.26 ± 1.61) g/L, $P = 0.047$]。结论 胸腺肽 $\alpha 1$ 与化疗联合应用,可显著改善被化疗抑制的机体免疫功能,增强患者化疗的耐受性。

【关键词】 胸腺肽 $\alpha 1$; 结肠直肠肿瘤; 化疗

Effects of thymosin $\alpha 1$ on cellular and humoral immunity of colorectal cancer patients receiving postoperative chemotherapy XU Zhe, CHEN Che, LIU Fu-kun, LI Ning, LI Jie-shou. Department of General Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Command of PLA, Nanjing 210002, China

【Abstract】 **Objective** To observe the effects of thymosin $\alpha 1$ on cellular and humoral immunity of colorectal cancer patients receiving postoperative chemotherapy, and evaluate the clinical value of thymosin $\alpha 1$. **Methods** The treatment group consisted of 29 colorectal carcinoma patients receiving postoperative chemotherapy plus thymosin $\alpha 1$ treatment, while 20 colorectal carcinoma patients using chemotherapy alone were used as control. Before chemotherapy, and at the 8th and the 22nd day after chemotherapy, immune function of all patients were monitored. **Results** Immune function in the control group significantly decreased after chemotherapy, while in the treatment group significantly increased at the 22nd day after chemotherapy [CD3: $(62.09 \pm 9.90)\%$ vs $(48.80 \pm 9.23)\%$, $P = 0.001$; CD4: $(45.40 \pm 5.49)\%$ vs $(35.16 \pm 7.57)\%$, $P = 0.015$; CD4/CD8: 1.53 ± 0.30 vs 1.23 ± 0.20 , $P = 0.022$; NK: $(8.64 \pm 2.93)\%$ vs $(4.05 \pm 2.55)\%$, $P = 0.009$; IgG: (9.29 ± 3.01) g/L vs (7.26 ± 1.61) g/L, $P = 0.047$]. **Conclusions**

The combined use of chemotherapy and thymosin $\alpha 1$ in colorectal carcinoma patients can improve the immune function and the tolerance to chemotherapy.

【Key words】 Thymosin $\alpha 1$; Colorectal neoplasms; Chemotherapy

肿瘤患者免疫功能普遍低下,免疫疗法与其他治疗手段联合应用,以减轻手术、化疗对免疫的抑制,能增加患者化疗的耐受性,有利于患者术后免疫功能的恢复,消灭残留癌细胞,减少复发^[1,2]。本研究观察胸腺肽 $\alpha 1$ 对结直肠癌术后化疗患者免疫功能改善的影响。

对象与方法

一、对象

2000 年 1 月至 2001 年 6 月,结直肠癌根治术后第一疗程化疗的 49 例患者,均无严重脏器功能不全和化疗禁忌。将患者随机分为两组,单纯化疗组 20 例,其中男 14 例、女 6 例,年龄 (63.2 ± 10.0) 岁;单行化疗。胸腺肽 $\alpha 1$ 组 29 例,其中男 21 例、女 8 例,年龄 (65.7 ± 13.6) 岁;化疗加胸腺肽 $\alpha 1$ (日达仙,美国赛生)。49 例均为 Dukes B2 期及 C 期患者。化疗方案为顺铂 60 mg/m^2 和丝裂霉素 10 mg/m^2 静推,第 1 天;四氢叶酸钙 100 mg/m^2 和氟尿嘧啶 (5-Fu) 500 mg/m^2 静滴,第 1~5 天,1 次/d。胸腺肽 $\alpha 1$ 为 1.6 mg , 肌注,第 8~11 天和第 15~18 天,

表 1 两组治疗前后细胞免疫指标变化[($\bar{x} \pm s$)%]

组别	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8	NK
单纯化疗组(20例)					
化疗前	54.77 ± 10.08	36.43 ± 6.35	27.81 ± 4.67	1.31 ± 0.27	5.30 ± 1.57
化疗第 8 天	42.61 ± 7.93	30.29 ± 4.30	25.46 ± 6.50	1.19 ± 0.36	4.16 ± 1.06
化疗第 22 天	48.80 ± 9.23	35.16 ± 7.57	28.59 ± 6.24	1.23 ± 0.20	4.05 ± 2.55
胸腺肽 α1 组(29例)					
化疗前	50.40 ± 7.30	37.95 ± 9.25	32.16 ± 5.31	1.18 ± 0.23	5.12 ± 2.03
化疗第 8 天	41.55 ± 8.16	31.38 ± 6.12	23.36 ± 5.69	1.06 ± 0.18	4.11 ± 1.61
化疗第 22 天	62.02 ± 9.90	45.40 ± 5.49	29.67 ± 7.34	1.53 ± 0.30	8.64 ± 2.93
P 值*	0.001	0.015	0.622	0.022	0.009

注: *化疗第 22 天,与单纯化疗组比较

1 次/d。4 周为 1 疗程。

二、观察项目和方法

分别测定患者化疗前 1 天、化疗开始后第 8 天和第 22 天的细胞免疫功能和体液免疫功能。流式细胞仪检测外周血淋巴细胞 CD3、CD4 和 CD8 百分比,CD4/CD8 和 NK 细胞比率。生物化学发光仪检测淋巴细胞化学发光(Ly-CL),细胞化学发光是细胞生命活动中氧自由基变化的反映。分离外周血淋巴细胞,然后与化学发光剂和有丝分裂原共同孵育,用生物化学发光仪即可测定并计算淋巴细胞化学发光的均值。淋巴细胞化学发光可反映淋巴细胞的增殖和杀伤活性,是一个较新颖、灵敏、测定方便的指标^[3]。体液免疫功能指标包括血清免疫球蛋白 IgG、IgM 和补体 C3、C4 浓度。

三、数据分析

采用成组资料 *t* 检验作统计分析。

结 果

一、细胞免疫功能变化

患者化疗第 8 天外周血 CD3、CD4 百分率、NK 细胞比率均显著低于化疗前。单纯化疗组 CD3、CD4 百分率化疗第 22 天低于化疗前,CD4/CD8 化疗前、后无明显差异, NK 活性低于化疗前,而胸腺肽 α1 组 CD3、CD4 百分率、CD4/CD8、NK 细胞比率化疗后 22 d 均高于化疗前,与单纯化疗组相比,差异有显著性意义。见表 1。

二、淋巴细胞化学发光变化

化疗第 22 天胸腺肽 α1 组外周血 Ly-CL 强度高于化疗前,与单纯化疗组相比,差异有显著性意义($P=0.031$)。见图 1。

三、体液免疫功能变化

两组血清 IgM、C3、C4 水平化疗前后差异均无

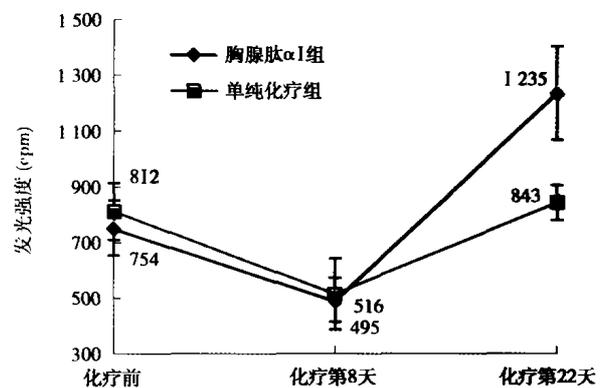


图 1 两组治疗前后 Ly-CL 变化

显著性意义;而化疗第 22 天胸腺肽 α1 组 IgG 水平显著高于单纯化疗组。见表 2。

表 2 两组治疗前后体液免疫指标变化[($\bar{x} \pm s$)g/L]

组别	IgG	IgM	C3	C4
单纯化疗组(20例)				
化疗前	11.59 ± 1.46	1.23 ± 0.85	0.89 ± 0.09	0.31 ± 0.10
化疗第 8 天	7.44 ± 2.67	1.09 ± 0.98	0.91 ± 0.12	0.35 ± 0.16
化疗第 22 天	7.26 ± 1.61	1.18 ± 0.67	0.96 ± 0.15	0.33 ± 0.13
胸腺肽 α1 组(29例)				
化疗前	11.19 ± 1.58	1.04 ± 0.56	0.95 ± 0.19	0.30 ± 0.15
化疗第 8 天	6.95 ± 2.30	0.95 ± 0.70	0.90 ± 0.13	0.26 ± 0.12
化疗第 22 天	9.29 ± 3.01	0.98 ± 0.35	1.05 ± 0.16	0.25 ± 0.08
P 值*	0.047	0.533	0.291	0.085

注: *化疗第 22 天,与单纯化疗组相比

讨 论

胸腺肽 α1 在临床和基础研究中已试用于治疗多种肿瘤,如肺癌、恶性黑色素瘤、红白血病、非霍奇金淋巴瘤及肝癌^[4-6]。但其作为辅助治疗在结直肠癌根治术后患者中的应用鲜有报道。

研究表明,胸腺肽 α1 不仅与细胞免疫功能的形成直接相关,也可以增强循环血中成熟 T 淋巴细

胞的功能^[2]。Baumann 等^[7]还发现胸腺肽 $\alpha 1$ 可以增强发育中的淋巴细胞拮抗凋亡的能力。在我们这一前瞻随机对照研究中观察到,化疗同时加用胸腺肽 $\alpha 1$,可对抗化疗对患者外周血 T 细胞百分比和淋巴细胞及 NK 细胞活性的负面影响,表现为治疗组患者 CD3、CD4 百分率和 CD4/CD8 比率的提高;同时增强淋巴细胞的增殖并使增殖的淋巴细胞有较强的杀伤活性,表现为治疗组患者外周血淋巴细胞发光强度的提高。这可能是胸腺肽 $\alpha 1$ 多种生物活性共同作用的结果。在体液免疫方面,胸腺肽 $\alpha 1$ 可能通过增强 Th 细胞活性,刺激 B 细胞活化,对抗体的生成也有促进作用,可使化疗患者 IgG 水平升至正常,而对 C3、C4 等补体水平影响不显著。

由于许多肿瘤患者经抑制骨髓的放射治疗和抑制细胞生长的化疗后,淋巴细胞计数、特别是 T 淋巴细胞计数和功能的恢复是复发或生存时间的预后指标。而我们也观察到,胸腺肽 $\alpha 1$ 作为一种免疫增强剂与化疗联合应用,可显著改善被化疗抑制的机体免疫功能,加速 T 淋巴细胞的恢复,减少化疗的毒副作用,增强患者对化疗的耐受性。因此,手术联合化疗及胸腺肽 $\alpha 1$ 免疫治疗可提高进展期结直肠癌

癌患者的生活质量。

参 考 文 献

- 1 De Kleijn E, Punt C. Biological therapy of colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2002, 38: 1016-1022.
- 2 Garaci E, Pica F, Sinibaldi-Vallebona P, et al. Thymosin $\alpha 1$ in combination with cytokines and chemotherapy for the treatment of cancer. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3: 1145-1150.
- 3 陈彻. 免疫细胞化学发光机制与检测. *医学研究生学报*, 2001, 14: 525-526.
- 4 Lopez M, Carpano S, Cavaliere R, et al. Biochemotherapy with thymosin alpha 1, interleukin-2 and dacarbazine in patients with metastatic melanoma: clinical and immunological effects. *Ann Oncol*, 1994, 5: 741-746.
- 5 Silecchia G, Guarino E, Sinibaldi-Vallebona P, et al. Efficacy of repeated cycles of chemo-immunotherapy with Thymosin $\alpha 1$ and interleukin-2 after intraperitoneal 5-fluorouracil delivery. *Cancer Immunol Immunother*, 1999, 48: 172-178.
- 6 Garaci E, Pica F, Rasi G, et al. Thymosin alpha 1 in the treatment of cancer: from basic research to clinical application. *Int J Immunopharmacol*, 2000, 22: 1067-1076.
- 7 Baumann CA, Badamchian M, Goldstein AL, et al. Thymosin alpha 1 antagonizes induced apoptosis of developing thymocytes in vitro. *Mol Cell Biol*, 1995, 6 Suppl: 356a.

(收稿日期:2003-04-10)

科技名词术语的规范表达

根据全国自然科学名词审定委员会 1994 年底审定公布的 24 个学科的规范名词,选出与本学科相关的部分名词术语分期刊登如下。

宜用	不宜用	宜用	不宜用	宜用	不宜用
肛提肌	提肛肌	指征	指证	水分	水份
齿状线	肛皮线	盆膈	盆隔	图像	图象
耻区	腹下区	横膈	横隔	侧支	侧枝
臀裂	肛隙	纵膈	纵隔	报道	报导
肝胰壶腹括约肌	俄狄括约肌	尿生殖膈	尿生殖隔	抗生素	抗菌素
克罗恩病	克隆病	直肠阴道隔	直肠阴道膈	血细胞凝集	血凝
	节段性肠炎	凝结物	结石	血流动力学	血液动力学
瘢痕	疤痕	胆总管	总胆管肝	概率	机(几)率
食管	食道	肝硬化	肝硬变	功能	机能
贲门	贲门口	肝性脑病	肝昏迷	实验室检查	化验检查
幽门	幽门口	前面	肋面	恶病质	恶液质
结肠	大肠	后面	背侧面	烧伤	灼伤
腹泻	腹泄	骨盆上口	骨盆入口	低氧	缺氧
瘘管	瘘道	骨盆下口	骨盆出口	糖原	糖元
胰腺	胰脏	距小腿关节	踝关节	抗原	抗原
综合征	综合症	创面	伤面	胶原	胶元
适应证	适应症	脓肿	脓疡	升压	加压
禁忌证	禁忌症	胸膜	肋膜	降压	减压
并发症	合并症	腹股沟区	髂区	示指	食指

(未完待续)