

[文章编号]1006-2440(2008)06-0664-03

# 胸腺肽 α1 对胰腺癌患者免疫状态的影响

徐 燃 王卫星 姜 勇 李 燕

(如东县人民医院肿瘤内科, 江苏 226400)

**摘要** 目的:探讨胸腺肽 α1 对胰腺癌患者免疫状态的影响。方法:对 14 例经胸腺肽 α1 治疗的胰腺癌患者的 T 淋巴细胞亚群、自然杀伤细胞(NKC)活性进行检测,并与同期未使用胸腺肽 α1 治疗胰腺癌患者进行比较。结果:胸腺肽组使用胸腺肽 α1 后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞比值明显提高,对照组化疗后 CD3<sup>+</sup>细胞比值较化疗前明显下降。结论:胸腺肽 α1 的使用可以减轻化疗对胰腺癌患者 T 细胞和 NK 细胞的影响。

**关键词** 胰腺癌;胸腺肽 α1;免疫治疗

**中图分类号** R735.9

**文献标识码** B

肿瘤患者外周血中常出现 T 细胞亚群的紊乱,表现为 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>细胞百分率和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降,CD8<sup>+</sup>细胞百分率上升,这种变化随着肿瘤的进展而加重<sup>[1]</sup>。近年来胰腺癌的发病呈上升趋势,其恶性程度高,常伴有免疫功能低下。为探讨胸腺肽 α1 对胰腺癌患者免疫状态的影响,我们自 2001 年 3 月~2008 年 6 月对 14 例经胸腺肽 α1 治疗的胰腺癌患者的 T 淋巴细胞亚群、自然杀伤细胞(NKC)活性进行检测,并与同期未使用胸腺肽 α1 治疗胰腺癌患者进行比较,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 临床确诊的 27 例胰腺癌患者,年龄 49~71 岁,平均 58.6±10.7 岁,所有病例均予以健择+顺铂化疗。随机分为胸腺肽组和对照组。胸腺肽组 14 例患者于化疗前 2 天开始皮下注射胸腺肽 α1(基泰,海南双成药业有限公司),1.6mg 每日 1 次,6 天为一疗程。对照组 13 例不予以免疫制剂治疗。分别于化疗前 2 天、化疗后 10 天清晨空腹采静脉血 6ml,其中 3ml 肝素抗凝,淋巴细胞分离液分离单个核细胞用于 T 淋巴细胞亚群及 NKC 活性检测,余 3ml 自凝,离心提取血清,置 4℃保存。

1.2 流式细胞仪检测 测定 T 淋巴细胞亚群 (CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>) 和 NK 细胞(CD3-CD56<sup>+</sup>)的百分率,荧光抗体购自 BD 公司,应用流式细胞仪检测(型号 FACScan, BECTON DICKSON 公司出品)。

1.3 统计学处理 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的百分率均以  $\bar{x} \pm s$  示,组间差异性比较采用 *t* 检验,应用 SPSS9.0 for Windows 软件分析统计,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

胸腺肽组使用胸腺肽 α1 后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞比值明显提高,对照组化疗后 CD3<sup>+</sup>细胞比值较化疗前明显下降。说明胸腺肽 α1 的使用可以减轻化疗对胰腺癌患者 T 细胞和 NK 细胞的影响。见表 1。

表 1 两组患者化疗前后 T 和 NK 细胞的比较 (%)

	胸腺肽组(n=14)		对照组(n=13)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
CD3 <sup>+</sup>	59.24±8.24	64.37±9.36*	60.15±10.25	55.46±7.98*
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.46±0.21	1.76±0.67*	1.49±0.45	1.37±0.67
NK	22.34±8.96	26.38±9.38*	22.47±7.35	20.45±6.13

与胸腺肽组化疗前比较,\**P*<0.05;与对照组化疗前比较,\**P*<0.05

## 3 讨 论

T 淋巴细胞和 NK 细胞功能状态直接关系到肿瘤的发生与发展。激活的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞与 NKC、巨噬细胞共同参与杀瘤作用,肿瘤组织产生的可溶性免疫抑制因子可使这些免疫细胞杀伤肿瘤细胞作用减弱,肿瘤的发生、发展、转归与患者的免疫状态密切相关。研究表明,胰腺癌患者外周血中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>细胞百分率和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值均较对照组低下,尤其 CD4<sup>+</sup>细胞百分率明显下降,而化疗药物可降低机体的细胞免疫功能活性。因此,多数胰腺癌患者在化疗之后,免疫功能进一步受到抑制<sup>[2]</sup>。本研究发现患者化疗后 CD3<sup>+</sup>细胞数较化疗前明显下降,与文献报道一致。

胸腺肽 α1 由 28 个氨基酸组成,能促进体内细胞因子的分泌,增强淋巴细胞功能,促进胸腺内干细胞向 T 淋巴细胞转化<sup>[3]</sup>。近年来在消化系统肿瘤的治疗中取得较好的效果<sup>[4]</sup>。胰腺癌患者低下的细胞免疫功能在化疗后进一步受到抑制。我们在化疗前后连续使用胸腺肽 α1,发现 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>细胞百分率和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞比值在化疗后不但没有下降,反而较化疗前有所上升,这可能与胸腺肽 α1 能促进 CD4<sup>+</sup>树突状细胞的分化,还能上调 CD4 以及由 TNF-α 诱导的标志分子的表达有关<sup>[5]</sup>。此外,胸腺肽 α1 具有对抗地塞米松诱导的胸腺细胞凋亡的作用<sup>[6]</sup>。在对环磷腺苷所致的免疫缺陷大鼠研究中,Ohmori 等<sup>[7]</sup>发现连续注射胸腺肽 α1 能显著增强 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>等 T 细胞和淋巴因子激活的杀伤细胞的活性,帮助恢复机体的体液免疫和细胞免疫功能。

本研究结果显示,采用化疗联合胸腺肽(下转第 666 页)

### 3 讨 论

OPN 是一种具有多种生物学活性的分泌型磷酸化糖蛋白,在骨组织钙化、细胞粘附、信号转导、细胞免疫、血管再塑等方面发挥作用。WuY 等<sup>[2]</sup>研究发现,OPN 参与肿瘤发展的多个环节,包括肿瘤细胞的恶化过程,具有抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤的浸润生长、转移和肿瘤血管生成的作用<sup>[3]</sup>。OPN 在乳腺癌、胃肠癌及肝癌中研究较多,而在肺癌中的研究较少。Zhang 等<sup>[4]</sup>报道 OPN 在肺癌组织和肺癌细胞中常有明显表达,特别在晚期肺癌中过度表达,表明可能与肺癌细胞的迁移和转移有关。

本文通过免疫组织化学技术 SP 法显示,OPN 在 NSCLC 中过度表达,而在 SCLC 中低表达;而鳞癌与腺癌的 OPN 表达无明显差异。Shijubo 等<sup>[5]</sup>报道 OPN 在鳞癌和腺癌中表达无差异,经过进一步分析认为在 SCLC 中 OPN 低表达可能与 SCLC 转移机制不同有关。本文结果显示,已发生淋巴结转移的肺癌组织中 OPN 的表达率为 76.59%,明显高于无转移肺癌组织中的表达率 48.71%;OPN 表达的 55 例肺癌中 36 例有转移,提示 OPN 表达与肺癌的转移密切相关。本文结果还显示在肺癌中,OPN 表达与病理分级无显著相关性。

Hu 等<sup>[6]</sup>进一步分析了 OPN 与淋巴结转移的关系,发现有淋巴结转移的 NSCLC 中 OPN 表达更高。OPN 的确能导致大量的基因变化影响肿瘤的发生、发展和恶变。其可能机制:增加肿瘤细胞的增殖能力;增加肿瘤细胞的运动、侵袭能力;增加肿瘤细胞的活动性及“游走”的能力,从而使肿瘤更容易发生转移;促进血管生成,OPN 在碱性成纤维细胞生长因子(FGF-2)存在的条件下,可以加速绒毛膜尿囊膜的血管生成,提示 OPN 可能充当着前血管生成分子来促进血管生成<sup>[7]</sup>。

总之,OPN 的表达与肺癌发生、发展、淋巴结转移有密切关系,可作为一种很有潜力的肿瘤标志物,预测肺癌的潜在

转移性和判断患者的预后。抑制 OPN 的表达,可望成为肿瘤治疗的新靶点。相信随着 OPN 与肿瘤关系研究的深入,对其作用机制将有进一步的认识,并为肿瘤的基因治疗和药物的研制、开发提供新的思路。

### 参考文献

- [1] 罗锦辉,唐建武. PDGF- $\beta$ , PDGF- $\alpha$  在小细胞肺癌中的不同表达[J]. 肿瘤, 2004, 24(5): 476-478.
- [2] Wu Y, Denhardt DT, Rittling SR. Osteopontin is required for full expression of the transformed phenotype by the ras oncogene[J]. Br J Cancer, 2000, 83(2): 156-163.
- [3] Hirama M, Takahashi F, Takahashi K, et al. Osteopontin overproduced by tumor cells acts as a potent angiogenic factor contributing to tumor growth [J]. Cancer Lett, 2003, 198(1): 107-117.
- [4] Zhang J, Takahashi K, Takahashi F, et al. Differential osteopontin expression in lung cancer [J]. Cancer Lett, 2001, 17(2): 215-222.
- [5] Shijubo N, Uede T, Kon S, et al. Vascular endothelial growth factor and osteopontin in stage 1 lung adenocarcinoma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(4): 1269-1273.
- [6] Hu Z, Lin D, Yuan J, et al. Overexpression of osteopontin is associated with more aggressive phenotypes in human non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(13): 4646-4652.
- [7] Leali D, Dell'Era P, Stabile H, et al. Osteopontin (Eta-1) and fibroblast growth factor-2 cross-talk in angiogenesis [J]. J Immunol, 2003, 171(2): 1085-1093.

[收稿日期] 2008-07-06

(上接第 664 页)  $\alpha 1$  可使患者 T 细胞亚群活性明显提高,有效提高机体的免疫功能,可将胸腺肽  $\alpha 1$  作为常规辅助治疗用于胰腺癌患者。

### 参考文献

- [1] 邢雪,吴在德,陈孝平,等. 肝癌患者免疫功能的临床研究 [J]. 中华实验外科杂志, 1996, 13(6): 333-334.
- [2] 傅德良,倪泉兴,虞先凌,等. 胸腺肽  $\alpha 1$  对围手术期胰腺癌患者血中 T 和 NK 细胞的影响 [J]. 上海免疫学杂志, 2001, 21(6): 362-375.
- [3] 张久聪,董茜,邵彬. 胸腺肽  $\alpha 1$  的作用机制和临床应用 [J]. 细胞与分子免疫杂志, 2006, 22(4): 547.
- [4] 石卉,万军. 胸腺肽  $\alpha 1$  治疗高龄患者消化系统肿瘤的临床疗效分析 [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(3): 325-326.

- [5] Huang Y, Chen Z, Zhou C, et al. The modulation of thymosin alpha 1 in the maturation, differentiation and function of murine bone marrow-derived dendritic cells in the absence or presence of tumor necrosis factor- $\alpha$  [J]. Int Immunopharmacol, 2004, 4(4): 539-546.
- [6] Chen F, Chen XM, Chen Z, et al. Construction and application of a yeast expression system for thymosin alpha 1 [J]. Biocell, 2005, 29(3): 253-259.
- [7] Ohmori H, Kamo M, Yamakoshi K, et al. Restoration of immunocyte functions by thymosin alpha 1 in cyclophosphamide-induced immunodeficient mice [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2001, 3(1): 75-82.

[收稿日期] 2008-08-13