

这与她们的焦虑、抑郁、慢性社会应急事件等发生频度高或社会文化因素、精神心理行为不健康有较密切关系,后者在我们的统计中下岗和待业人员比例也较多。同时,18-30岁年龄段的患者从事非体力劳动职业和具有高中、大中专学历者较多,说明这些因素对精神、心理行为障碍和IBS平滑肌动力紊乱影响的一致性。

此外,我们的资料还表明各型IBS患者中以便秘和腹痛为主要症状的C-IBS发病率高,并与重叠FD发生率关系密切。事实上当C-IBS重叠FD时,具有共同的神经胃肠病学基础,胃肠道神经系统、自主神经系统和中枢神经系统等对胃肠分泌、运动功能以及内脏感觉的调节作用发生紊乱而导致胃肠道动力障碍,表现为2-4次/分的慢波出现频率明显增加,胃肠道蠕动减慢,节段性收缩运动加强,水分吸收过度,结果使肠内容物推进减慢,患者出现腹痛、腹胀或腹部不适并产生便秘。因此,C-IBS与FD是一种神经系统功能异常所致的胃肠道动力障碍性疾病,精神应激和情绪心理因素、食物变态反应是重要的诱发因素,并且可以加重这种病理生理改变。

女性在本病的发病中具有重要地位,其病因是多因素的,既有生物性的,也有生理和社会性的,本文的研究着点在于后者对发病的影响。患者的年龄、职业、文化程度、婚姻、工作以及生活情况等因素对发病的影响都具有统计学意义,在临床实践中将此作为参数并认真仔细分析病史往往可以做出正确的诊断,以减少不必要的检查,这符合本病的临床特征和节省卫生资源经济学原则,同样可以提高诊断的灵敏性。

4 参考文献

- 1 Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45(Suppl 2):II43-47
- 2 Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(Suppl 2):II37-42
- 3 潘国宗,鲁素彩,柯美云,韩少梅,郭忠平,方秀才. 北京地区肠易激综合症的流行病学研究:一个整群、分层、随机的调查. *中华流行病学杂志* 2000;21:26-29
- 4 熊理守,陈旻湖,陈惠新,许岸高,王伟岸,胡品津. 广东省社区人群肠易激综合症的流行病学研究. *中华医学杂志* 2004;84:278-281
- 5 Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1910-1915
- 6 Leong SA, Barghout V, Birnbaum HG, Thibeault CE, Ben-Hamadi R, Frech F, Ofman JJ. The economic consequences of irritable bowel syndrome: a US employer perspective. *Arch Intern Med* 2003;163:929-935
- 7 潘国宗,鲁素彩,韩少梅. 肠易激综合征症状学诊断标准的研究. *中华内科杂志* 1999;38:81-84
- 8 Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1407-1430
- 9 Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-680
- 10 Longstreth GF. Irritable bowel syndrome. Diagnosis in the managed care era. *Dig Dis Sci* 1997;42:1105-1111
- 11 Agreus L. Natural history of dyspepsia. *Gut* 2002;50(Suppl 4):iv2-9
- 12 李定国,刘栋. 加强肠易激综合症的流行病学研究. *中华消化杂志* 2004;24:257-258
- 13 Wingate D, Hongo M, Kellow J, Lindberg G, Smout A. Disorders of gastrointestinal motility: towards a new classification. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl):S1-14

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

热休克蛋白-抗原肽复合物疫苗对肝癌术后患者细胞免疫功能的影响

赵子渊,崔建东,龙桂宁,高毅

赵子渊,崔建东,龙桂宁,中国人民解放军第三〇三医院肿瘤科 广西省南宁市 530021
高毅,南方医科大学附属珠江医院普通外科 广东省广州市 510282
通讯作者:赵子渊,530021,广西省南宁市植物路52号,中国人民解放军第三〇三医院肿瘤科. no0@163.com
电话:0771-2870133 传真:0771-2837672
收稿日期:2005-05-19 接受日期:2005-06-08

摘要

目的:探讨热休克蛋白(HSP)-抗原肽复合物疫苗对肝癌术

后患者细胞免疫功能的影响。

方法:回顾性分析57例应用HSP疫苗的原发性肝癌患者,并检测治疗前后T细胞亚群、NK细胞活性和血清白介素(IL)-2受体水平的变化,并与对照组比较。

结果:治疗组术后3 mo CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 水平分别为 62.8 ± 12.4 , 46.5 ± 11.2 , 0.61 ± 0.17 与术前和对照组比较有显著性差异($P < 0.05$),NK细胞活性治疗后升

高 41.3 ± 7.1 , 较治疗前明显升高 ($P < 0.01$). 血清 IL-2 受体水平治疗后略升高 $7.8 \pm 1.0 \mu\text{g/L}$, 与治疗前对比无显著性差异.

结论: 肝癌术后应用热休克蛋白-抗原肽复合物疫苗能明显提高患者免疫功能.

赵子胤, 崔建东, 龙桂宁, 高毅. 热休克蛋白-抗原肽复合物疫苗对肝癌术后患者细胞免疫功能的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(15):1930-1932
http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1930.asp

0 引言

恶性肿瘤的免疫疗法已经成为继手术、放化疗之后的又一重要综合治疗手段, 随着特异性肿瘤抗原的发现和研究的进展, 应用肿瘤特异性抗原进行人类恶性肿瘤的治疗已成为一个重要方向. 大量研究证明, 肿瘤来源的热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 有明显的抗肿瘤作用. 我们对 2000-10/2001-03 我院外科住院肝癌患者 57 例进行了追踪研究.

1 材料和方法

1.1 材料 2000-10/2001-03 我院外科住院肝癌患者 57 例, 治疗组共 32 例, 男 22 例, 女 10 例, 年龄 54.5 ± 13.2 岁, I 期 10 例, II 期 17 例, III 期 5 例; 对照组共 25 例, 男 18 例, 女 7 例, 年龄 51.8 ± 14.7 岁, I 期 7 例, II 期 12 例, III 期 6 例. 全组肝功能 Child A 级 21 例、B 级 36 例, HBsAg 阳性 31 例, AFP $\geq 400 \text{ ng/mL}$ 16 例, 伴轻度腹水 7 例. 诊断及分期标准参照“第四届全国肝癌学术会议”. 所有患者随机分为治疗和对照组, 两组均衡性比较在年龄、肿瘤大小、肿瘤分期和肝功能上无差别.

1.2 方法 两组患者均择期手术, 术式均为不规则肝叶切除术, 手术完整切除肿瘤, 肿瘤大小 4-13 cm, 术中未发现肿瘤转移, 病理证实均为肝细胞癌. HSP-肽复合物疫苗由第四军医大学肿瘤研究所惠赠. 术后第 1 mo 每周 1 次, 每次 $10 \mu\text{g}$, 连续 4 次; 第 2 mo 每 10 d 1 次, 连续 3 次; 以后每半个月 1 次, 持续 1 a. 对照组注射生理盐水, 方法同治疗组. 观察指标: (1) 全身及注射局部反应; (2) 患者 3 a 生存率、复发率; (3) T 淋巴细胞亚群检测 (CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$): 术前、术后 3 mo 分别抽取外周静脉血采用碱性磷酸酶桥联免疫酶标法 (APAAP) 测定 (军事医学科学院生物制剂发展中心提供试剂); (4) 血清 IL-2 受体测定采用双抗体夹心法, 试剂盒由广西医科大学免疫室供给, 操作按说明书; (5) Cr^{51} 释放试验测定自然杀伤细胞 (NK) 活性 (中国原子能研究所产品).

统计学处理 采用 SPSS11.0 统计软件包, 计量资料比较应用 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义.

2 结果

2.1 术后 3 mo HSP-抗原肽复合物对患者 T 淋巴细胞免疫功能的影响 可见治疗组 CD_3^+ 、 CD_8^+ 均明显升高

($P < 0.05$), $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 比值下降 ($P < 0.05$); 对照组治疗前后无明显变化 (表 1). 治疗组术后 6 mo、1 a、3 a CD_8^+ 分别为 48.3 ± 12.6 , 45.1 ± 11.5 , 45.8 ± 12.1 , 与 3 mo 比较均无明显差异; 对照组分别为 27.5 ± 9.2 , 26.0 ± 8.8 , 24.3 ± 8.1 , 与治疗组比较有显著性差异 ($P < 0.05$). CD_3^+ , CD_4^+ , $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 治疗组与对照组术后 6 mo、1 a、3 a 比较均无显著性差异.

表 1 两组治疗前, 治疗后 3 mo T 淋巴细胞免疫功能变化 (%)

免疫指标	治疗组 ($n = 32$)		对照组 ($n = 25$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD_3^+	50.4 ± 13.1^a	62.8 ± 12.4^a	52.0 ± 11.7	53.1 ± 14.4
CD_4^+	24.5 ± 9.6	25.7 ± 8.8	21.2 ± 6.9	22.8 ± 6.5
CD_8^+	26.4 ± 9.5^b	46.5 ± 11.2^b	24.2 ± 7.7	23.6 ± 7.4
$\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$	0.92 ± 0.23^a	0.61 ± 0.17^a	0.96 ± 0.21	0.97 ± 0.30

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 治疗前.

2.2 HSP-肽复合物对肝癌切除术后患者生存率及肿瘤复发率的影响 术后 3 a 治疗组总生存率升高, 总复发率明显降低, 与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.05$) (表 2). 术后 1, 2 a 治疗组总生存率分别为 94%, 81%, 总复发率分别为 9%, 22%, 对照组总生存率分别为 92%, 76%, 总复发率分别为 8%, 28%, 两组比较均无显著性差异.

表 2 两组肝癌切除术后 3 a 生存率、肿瘤复发率比较 (%)

分期	治疗组			对照组		
	n	生存率	复发率	n	生存率	复发率
I	10	90.0	20.0	7	71.4	42.9
II	17	64.7	35.3	12	50.0	58.3
III	5	40.0	80.0	6	33.3	83.3
总计	32	68.8 ^a	37.5 ^b	25	52.0 ^a	60.0 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组.

2.3 NK 细胞活性 治疗后升高 41.3 ± 7.1 , 与治疗前比较有显著性差异 ($P < 0.05$). 血清 IL-2 受体水平治疗后略升高 $7.8 \pm 1.0 \mu\text{g/L}$, 治疗组与对照组, 治疗前后对比均无显著性差异.

2.4 不良反应 全组患者无明显头痛, 胸闷, 恶心, 血液学毒性, 肝功能受损等不良反应发生, 仅治疗组 1 例于注射后 1 d 出现轻度发热, 未予治疗自行缓解.

3 讨论

原发性肝癌的治疗一直是肝脏外科的难题. 虽然近年来已经取得了许多进展, 但患者预后仍不理想, 国内报道直径小于 4 cm 的肝癌术后 5 a 复发率仍高达 60% 左右^[1-2],

其中一个重要原因是:肝脏血流丰富, 40~60%的病例手术时肝内已经存在未被发现的微小转移灶, 因此, 如何控制肝癌术后的复发和转移是提高生存率的关键^[3]. 近来肝癌肿瘤疫苗的研制对于提高患者特异性免疫功能来预防和治疗术后复发起到了积极的作用. HSP-肽复合物疫苗是HSP结合了多态性肿瘤多肽片段的复合物, 其诱导免疫特异性由其结合的多肽特异性决定, 可诱导机体产生对其来源细胞具有杀伤活性的CD₈⁺细胞毒T淋巴细胞(CTL)反应, 且可激活多个CTL克隆株, 因此可以实现对同一肿瘤内的所有细胞产生杀伤效果^[4].

原发性肝癌患者的免疫功能低下已为多数研究和临床观察所证实, 而原发性肝癌术后患者的免疫功能由于手术和麻醉的影响更低^[5]. 多数实验研究表明, CD₈⁺细胞不仅参与了对肿瘤的直接杀伤作用, 而且也参与了肿瘤杀伤的免疫调节、传递抗肿瘤信息、稳定免疫细胞表面受体, 起到调动机体多种免疫功能、促进免疫细胞的协同抗肿瘤作用. NK细胞是一种自然细胞毒杀伤细胞, 对体内多种细胞, 特别是T、B淋巴细胞有调节作用, 在肿瘤免疫调节中起重要作用, 可作为监测肿瘤细胞免疫功能的指标. 其水平低下, 易导致肿瘤的发生和发展. 本研究表明, HSP疫苗在注射3 mo后即可明显诱导CD₈⁺T淋巴细胞产生CTL反应, 而对照组则未见CD₈⁺升高($P<0.05$). 术后6 mo, 1 a, 3 a复测发现CD₈⁺及NK活性无明显变化, 证明HSP疫苗可产生持久的特异性免疫反应^[6-7]. 本研究还发现, 患者注射HSP疫苗后血清IL-2R受体水平并不升高, 说明HSP疫苗的机制是激活抗肿瘤的CTL反应. 另外, 本组

部分病例术后的肝脏穿刺病理结果也证实, 治疗组复发肿瘤灶周围存在大量淋巴细胞浸润, 说明HSP疫苗有针对肿瘤细胞产生特异性杀伤免疫细胞的作用.

总之, 在临床应用中, 经肝癌HSP疫苗激活的CD₈⁺T淋巴细胞能提高原发性肝癌患者NK细胞活性, 并能在一定程度上发挥对肿瘤细胞的杀伤效应, 预示HSP疫苗在原发性肝癌患者的治疗方面具有一定的价值和应用前景, 尤其在免疫功能低下的原发性肝癌术后患者, 能明显提高其杀伤性T淋巴细胞活性, 对预防复发和提高远期疗效可能起到一定作用.

4 参考文献

- 1 南克俊, 景钊, 张璐战, 阮之平, 郭序, 徐瑞. 中晚期肝癌不同治疗方案疗效观察. 第四军医大学学报 2004;25:62-63
- 2 李锦清. 降低肝癌以除术后复发率的措施. 中华肝胆病杂志 2000;8:177
- 3 Zhou XP, Wang HY, Yang GS, Chen ZJ, Li BA, Wu MC. Cloning and expression of MXR7 gene in human HCC tissue. *World J Gastroenterol* 2000;6:57-60
- 4 陈罡, 罗殿中, 冯震博, 郭芳. 肝癌患者肝局部细胞免疫状态与预后的关系. 世界华人消化杂志 2005;13:489-494
- 5 邱健, 李国威, 隋延仿, 宋宏萍, 司少艳, 葛伟. 热休克肿瘤细胞抗原负载的树突状细胞疫苗对原位接种结肠肿瘤的免疫预防作用. 世界华人消化杂志 2005;13:635-639
- 6 陈继营, 袁玫, 卢世璧. 预防肿瘤术后复发和转移的最新方法: 热休克蛋白肽复合物疫苗的研究与应用(英文). 中国临床康复 2002;6:913-914
- 7 Faure O, Graff-Dubois S, Bretaudeau L, Derre L, Gross DA, Alves PM, Cornet S, Duffour MT, Chouaib S, Miconnet I, Gregoire M, Jotereau F, Lemonnier FA, Abastado JP, Kosmatopoulos K. Inducible Hsp70 as target of anticancer immunotherapy: Identification of HLA-A*0201-restricted epitopes. *Int J Cancer* 2004;108:863-870

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

援生力维和小剂量抗抑郁药治疗难治性肠易激综合征 32 例

寇学斌

寇学斌, 商丘市第一人民医院消化科 河南省商丘市 476100
通讯作者: 寇学斌, 476100, 河南省商丘市, 商丘市第一人民医院消化科.
电话: 0370-3255548
收稿日期: 2005-06-23 接受日期: 2005-06-28

摘要

目的: 观察援生力维和小剂量抗抑郁药治疗难治性肠易激综合征(IBS)的临床疗效.

方法: 参照罗马 II 标准, 选择 64 例 IBS 患者, 随机分成

治疗组和对照组, 每组 32 例. 两组均给予谷维素(20 mg, po, tid)、匹维溴胺(50 mg, po, tid). 治疗组加用援生力维(200 mg, po, tid)、氟西汀或帕罗西汀(20 mg, po, qd), 疗程 8 wk. 观察治疗前后 IBS 腹痛、腹泻、便秘、腹胀的情况.

结果: 治疗组 4 wk 末总有效率 71.9%, 8 wk 末总有效率 84.4%; 8 wk 末腹痛缓解率 86.7%, 腹泻缓解率 81.0%, 便秘缓解率 78.6%, 腹胀缓解率 81.3%. 无明显不良反应.