

· 论 著 ·

氨茶碱、地塞米松对哮喘患者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制功能的影响张 妍^{1#}, 周文英², 邬伟明¹, 黄 瑾^{1△}

(中山大学附属第五医院:1. 呼吸科;2. 中心实验室, 广东珠海 519000)

摘要:目的 探讨哮喘患者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞的作用是否存在缺陷及药物(地塞米松、小剂量氨茶碱)对其作用的影响,为有效控制哮喘提供依据。方法 分离哮喘患者及健康对照者外周血 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞及 CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞并培养,设 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞组、CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞组及 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞联合 CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞组,第 3 组又分为氨茶碱干预组、地塞米松干预组及空白对照组,72h 后取培养上清液用 ELISA 法检测 IFN- γ 、IL-5、IL-13 水平。结果 健康对照者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞可抑制 IFN- γ 、IL-5 及 IL-13 的生成($P < 0.01$),哮喘患者仅抑制 IFN- γ 、IL-5 的生成($P < 0.01$);地塞米松预处理 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞后,健康对照者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 IFN- γ ($P < 0.05$)、IL-5($P < 0.01$)、IL-13($P < 0.01$)生成能力增强,哮喘患者抑制 IL-5、IL-13 生成能力增强($P < 0.01$);采用氨茶碱预处理后,健康对照者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 IL-5($P < 0.01$)、IL-13($P < 0.05$)生成能力增强,哮喘者抑制 IL-5 的能力增强($P < 0.01$)。结论 哮喘患者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞在抑制 Th2 型细胞因子产生方面存在部分功能缺陷;地塞米松可增强健康者和哮喘者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 Th2 型细胞因子的能力;氨茶碱可增强健康者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 Th2 型细胞因子的能力,部分增强哮喘者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞的该抑制能力。

关键词:支气管哮喘; CD4⁺CD25⁺T 调节细胞; Th1/Th2 细胞因子; 地塞米松; 氨茶碱

中图分类号: R562.25; R974.3

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)01-0043-03

Effects of aminophylline and dexamethasone on inhibition of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in asthmatic patientsZHANG Yan^{1#}, ZHOU Wen-ying², WU Wei-ming¹, et al.

(1. Department of Respiratory Medicine; 2. Department of Central Laboratory, Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

Abstract: Objective To investigate whether the CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in asthmatic patients act insufficiently and how dexamethasone and low dose of aminophylline affect the CD4⁺CD25⁺ T cells. **Methods** CD4⁺CD25⁺ and CD4⁺CD25⁻ T cells were separated from healthy controls and asthmatic patients, then cultured as CD4⁺CD25⁺ T cell group, CD4⁺CD25⁻ T cell group and CD4⁺CD25⁺+CD4⁺CD25⁻ T cell group, the last group was setted three sub-groups as dexamethasone group, aminophylline group and blank control. After 72h, the supernatant was collected and IFN- γ , IL-5 and IL-13 levels were detected by ELISA. **Results**

The CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells from healthy controls could inhibit the IFN- γ , IL-5 and IL-13 levels ($P < 0.01$), while CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells from asthmatic patients could inhibit the IFN- γ and IL-5 levels ($P < 0.01$). After exposure of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells to dexamethasone, the regulatory cells' inhibit effects on IFN- γ , IL-5 and IL-13 were enhanced in healthy controls, while in asthmatic patients, the inhibit effects on IFN- γ and IL-5 were enhanced. After exposure of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells to low dose of aminophylline, the regulatory cells' inhibit effects on IL-5 and IL-13 were enhanced in healthy controls, while in asthmatic patients, the inhibit effect on IL-5 was enhanced. **Conclusion** CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells from asthmatic patients act insufficiently on inhibiting the Th2 cytokines, dexamethasone can enhance both healthy and asthmatic original CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells' inhibition on Th2 cytokines, aminophylline can enhance the inhibition of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells on Th2 cytokines in healthy controls, while in asthmatic patients, the inhibition is partly enhanced.

Key words: asthma; CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell; Th1/Th2 cytokines; dexamethasone; aminophylline

支气管哮喘的发病与 Th1/Th2 系统失衡和 Th2 细胞优势分化相关, Th2 型细胞因子 IL-4 可促进 IgE 的产生, IL-5 可促进嗜酸性粒细胞的分化, IL-13 可促进黏液的分泌和诱导气道高反应性,从而介导哮喘气道炎症和重塑过程。而 Th1 型细胞因子 IFN- γ 可抑制 Th2 型细胞的分化,被认为对过敏性疾病的发生具有保护作用。但 Th1/Th2 理论并不能充分解释哮喘的发病机制^[1]。自 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞被首次报

道以来,这类具有独特免疫调节作用的专职调节细胞在自身免疫性疾病、移植排斥反应和过敏性疾病中的作用越来越受到重视。糖皮质激素类药物和茶碱类药物均是目前治疗哮喘的一线用药。激素类能有效控制气道炎症,茶碱类能抑制磷酸二酯酶活性,使细胞内 cAMP 增高从而引起支气管扩张,但有证据显示茶碱在其血药浓度尚未达到影响支气管平滑肌张力时就可发挥免疫调节和抗炎作用^[2]。本实验观察哮喘患者及健康

中山大学医学院在读博士。 △ 通讯作者, E-mail: huangjin1960@163.com。

对照者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞对 Th1/Th2 型细胞因子产生的影响及激素类药物地塞米松和小剂量氨茶碱对 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞作用的影响,旨在进一步探讨哮喘患者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞的作用是否存在缺陷及不同药物对其作用的影响,从而为哮喘的更有效控制提供依据。

1 临床资料

1.1 研究对象 哮喘患者 12 例,男 7 例,女 5 例,平均年龄(33±11)岁。按《支气管哮喘防治指南》^[3]明确诊断,为本院门诊及住院患者,均未使用茶碱类药物、糖皮质激素类药物或停药 2 周以上。健康成年人 9 例,平均年龄(28±12)岁,男 5 例,女 4 例,为本院健康志愿者。

1.2 主要试剂与仪器 完全培养基包括 RPM I-1640 培养基(Gibco 公司)、10%小牛血清(杭州四季清公司)、2mmol/L L-谷氨酰胺、10mmol/L HEPES、100u/mL 青霉素、100u/mL 链霉素等。氨茶碱、地塞米松购自 Sigma 公司。淋巴细胞分离液(1.073g/mL)购自上海恒信化学试剂有限公司。鼠抗人 CD8 纯化抗体、鼠抗人 CD25⁻纯化抗体、羊抗鼠 IgG 免疫磁珠以及荧光抗体包括鼠抗人 CD4-FITC、鼠抗人 CD25-PE 及鼠抗人 IgG1-FITC/IgG1-PE 购自美国 BD Pharmingen 公司。抗 CD3 纯化抗体、抗 CD28 纯化抗体购自北京晶美科技有限公司。人 IL-5、IL-13、IFN- γ ELISA 试剂盒购自深圳达科为生物科技有限公司。FACS Calibur 型流式细胞仪购自美国 Becton Dickinson 公司。酶标仪购自 INSTRUMENTS. INC 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 外周血 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞的分离^[4] 采集哮喘患者及健康对照者外周静脉血 30mL,分离、洗涤外周血单核细胞,并用尼龙棉柱分离出 T 淋巴细胞。按 2 μ g/10⁷ 个细胞加入鼠抗人 CD8 纯化抗体,37℃ 下孵育 30min,1 000r/min 离心 5min,弃上清液中未结合的抗体,按 120 μ g/10⁷ 个细胞加入羊抗鼠 IgG 免疫磁珠,在 37℃ 下反应 30min,间隔 10min 轻轻晃动反应管。接着加入 3mL 完全培养基重悬细胞,用磁分离器分离 8min,收集未被免疫磁珠结合的细胞悬液至另一干净管中,所得即为 CD4⁺T 淋巴细胞。取分离后的 CD4⁺T 淋巴细胞,按前分离方法及添加比例依次加入鼠抗人 CD25 纯化抗体、羊抗鼠 IgG 免疫磁珠,用磁分离器分离,收集未被磁珠结合的细胞即为 CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞,被磁珠结合的细胞即为 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞。取 10⁵ 个 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞加入抗 CD4⁻FITC 及抗 CD25-PE 标记,用流式细胞仪检测^[4] 双阳性细胞的纯度为 81.3%~89.8%,可用于下一步实验。

1.3.2 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞与 CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞的体外培养及药物干预 以 1640 完全培养基调整细胞浓度,置 96 孔板培养,设 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞组(2.5 \times 10⁴/孔)、CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞组(10⁵/孔)及 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞联合 CD4⁺CD25⁻T 覆水难收细胞组(2.5 \times 10⁴+10⁵/孔),第 3 组又分为氨茶碱干预组(5mg/L)、地塞米松干预组(10⁻⁵mol/L)及空白对照组,各组均设 3 个复孔,每孔另外添加抗 CD3 纯化抗体(10 μ g/mL)及抗 CD28 纯化抗体(10 μ g/mL),调整每孔体积为 200 μ L。为避免添加药物对 CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞产生影响,参照 Dao Nguyen 和 Robinson^[5] 的处理方法,先予氨茶碱、地塞米松及平衡液预处理 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞,置 37℃、5%CO₂ 培养箱内 12h 后,以 1640 完全培养

基离心洗涤 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞以去除干预药物对后续培养的影响。细胞接种后培养 72h,取培养上清液 100 μ L,-20℃ 保存,用于细胞因子的检测。

1.3.3 IL-5、IL-13 及 IFN- γ 水平的检测 严格按照试剂盒说明书操作,测吸光度(A450nm)值,通过标准曲线计算培养上清液中各细胞因子的含量,结果以 pg/mL 表示。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验及配对样本 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分离得的 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞纯度检测 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞纯度为 81.3%~89.8%,检测结果见图 1。

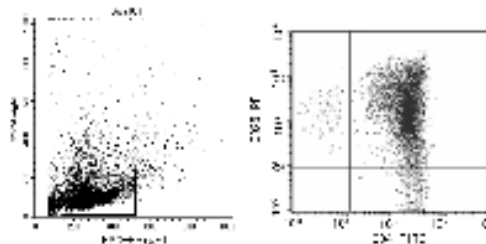


图 1 流式细胞仪检测分离得的 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞纯度

2.2 哮喘患者细胞培养上清液中 IFN- γ 、IL-5、IL-13 水平测定 详见表 1。哮喘患者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞能有效抑制 CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞生成 IFN- γ 、IL-5(*P*<0.01),对 IL-13 的合成无显著抑制作用;采用地塞米松预处理 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞后,CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 IL-5、IL-13 生成能力增强(*P*<0.01);采用氨茶碱预处理后,CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 IL-5 生成的能力增强(*P*<0.01)。

表 1 哮喘患者细胞培养上清液中 IFN- γ 、IL-5、IL-13 水平测定(*n*=12, $\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IFN- γ	IL-5	IL-13
CD4 ⁺ CD25 ⁺ T 调节细胞组	1.84±0.71	1.54±0.59	1.60±0.88
CD4 ⁺ CD25 ⁻ T 淋巴细胞组	45.76±8.20	67.13±9.89	85.55±10.58
空白对照组	35.03±5.64	59.20±9.30	81.58±6.18
地塞米松干预组	34.25±9.26	38.08±8.01	75.48±6.03
氨茶碱干预组	37.53±7.51	38.63±8.28	79.94±6.28

表 2 健康对照者细胞培养上清液中 IFN- γ 、IL-5、IL-13 水平测定(*n*=9, $\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IFN- γ	IL-5	IL-13
CD4 ⁺ CD25 ⁺ T 调节细胞组	1.64±0.41	1.46±0.60	1.30±0.48
CD4 ⁺ CD25 ⁻ T 淋巴细胞组	48.00±7.96 \blacktriangle	53.81±6.92 \blacktriangle	79.90±6.21 \blacktriangle
空白对照组	35.31±3.77	42.71±5.17	55.01±10.75
地塞米松干预组	31.01±5.24*	29.96±2.81 \blacktriangle	45.71±6.27 \blacktriangle
氨茶碱干预组	38.96±5.32	31.78±4.39 \blacktriangle	46.79±6.64*

与空白组比较,*:*P*<0.05, \blacktriangle :*P*<0.01;CD4⁺CD25⁺T 细胞组未参与比较。

2.3 健康对照者细胞培养上清液中 IFN- γ 、IL-5、IL-13 水平测定 详见表 2。健康对照者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞能有效抑制 CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞生成 IFN- γ 、IL-5 及 IL-13 ($P < 0.01$)；采用地塞米松预处理后, CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 IFN- γ ($P < 0.05$)、IL-5 ($P < 0.01$) 及 IL-13 ($P < 0.01$) 生成的能力显著增强；采用氨茶碱预处理后, CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 IL-5 ($P < 0.01$)、IL-13 ($P < 0.05$) 生成的能力亦显著增强。

3 讨 论

目前大量研究提示 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞在哮喘的发病机制中起着重要的作用。Kearley 等^[6]证实: CD4⁺CD25⁺T 调节细胞可以抑制气道嗜酸性粒细胞的聚集及 Th2 型细胞因子的产生。Ling 等^[7]研究发现, 枯草热患者体内分离的 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制细胞增殖的能力在非花粉传授季节是降低的, 在花粉传授季节更低。而 Grindebacke 等^[8]发现虽然来自过敏症者和非过敏症者的 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞在花粉传授季节均可以有效地抑制 T 细胞的增殖, 但是过敏症者的 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞不能有效抑制花粉诱导的 Th2 型细胞因子的产生, 但可抑制 Th1 型细胞因子 (IFN- γ) 的产生。推测 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞可通过抑制 CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞过度增殖、抑制 Th2 型细胞因子过度产生, 在哮喘的发病机制中起重要作用。而哮喘患者体内 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞存在功能缺陷, 从而介导哮喘发病。但也有相反的观点, Shi 等^[9]将 CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞与 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞共同培养时, 发现健康者和哮喘患者提供的细胞均被抑制, 来自健康者和哮喘患者的 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞之间的抑制功能没有差别。本试验发现, 哮喘患者外周血分离的 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞可有效抑制 Th1 型细胞因子 (IFN- γ) 的分泌, 并可有效抑制 Th2 型细胞因子 (IL-5) 的分泌, 而对 IL-13 的分泌则无明显抑制作用。健康者分离的 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞对 Th1 型细胞因子 (IFN- γ) 及 Th2 型细胞因子 (IL-5、IL-13) 的产生均有抑制作用。提示哮喘患者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞在抑制 Th2 型细胞因子产生的功能上存在部分缺陷。

糖皮质激素是治疗哮喘的一线用药, 关于其对 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞功能的影响, 目前已有部分研究。有动物实验发现给 BALB/c 小鼠注射地塞米松后, 小鼠淋巴器官尤其是胸腺中 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞数量及 CD4⁺CD25⁺/CD4⁺CD25⁻T 淋巴细胞比例均升高。CD4⁺CD25⁺T 调节细胞和 CD4⁺CD25⁻T 细胞对地塞米松表现出不同的凋亡反应, IL-2 可选择性地保护 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞, 地塞米松对 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞的调节可能参与其抗炎及免疫抑制作用^[10]。Dao Nguyen 和 Robinson^[5]在体外培养实验中, 激素预处理的 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞在随后与抗原诱导的 CD4⁺CD25⁻T 细胞共培养时, 具有更强的抑制增殖的能力, 该效应见于健康者及过敏症者, 后者增强的程度稍低。本实验中, 采用地塞米松预处理 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞后, 哮喘患者和健康对照者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 Th2 型细胞因子 (IL-5、IL-13) 分泌的能力均显著增强, 健康对照者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 IFN- γ 产生的能力亦增强。提示地塞米松可增强健康对照者及哮喘患者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 Th2 型细胞因子产生的能力, 且两者对地塞米松的反应性无差异; 地塞米松还增强健康对照者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制

Th1 型细胞因子产生的能力。推测激素类药物控制哮喘发作的机制之一可能是通过增强 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞对 Th2 型反应的抑制能力来发挥作用, 且哮喘患者与健康对照者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞对激素治疗的反应无显著差别。

氨茶碱也广泛应用于治疗哮喘方面。近年研究发现小剂量氨茶碱对哮喘患者有显著的抗炎作用^[2]。Jaffar 等^[11]发现在给予哮喘患者小剂量氨茶碱后, 其气道嗜酸性粒细胞浸润程度降低, CD4⁺T 细胞比例降低。Nie 等^[12]在对接受小剂量氨茶碱规律治疗的哮喘患者的痰液研究后发现, 痰中嗜酸性粒细胞比例降低, IL-5 水平下降, 但 CD4⁺T 细胞比例及 IFN- γ 水平无显著变化。本实验通过小剂量氨茶碱预处理 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞后, 发现健康对照者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 Th2 型细胞因子 (IL-5、IL-13) 能力显著增强, 而哮喘患者仅对 IL-5 抑制能力增强, 两者抑制 IFN- γ 生成的能力均无显著改变。提示小剂量氨茶碱可增强健康者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 Th2 型细胞因子产生的能力, 从而发挥免疫调节作用, 氨茶碱对哮喘者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞的抑制能力也有增强, 但增强程度不如前者。

综上所述, 本实验认为与健康对照者比较, 哮喘患者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞在抑制 Th2 型细胞因子产生方面存在部分功能缺陷; 地塞米松可增强健康者和哮喘患者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞抑制 Th2 型细胞因子的能力, 且两者对该药物反应无差别; 氨茶碱也可增强健康者和哮喘者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞对 Th2 型细胞因子产生的抑制, 但哮喘者对该药物反应性不如健康者。从而为进一步研究 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞与哮喘发病的关系及治疗哮喘药物发挥作用的机制方面提供依据。

参考文献:

- [1] van Oosterhout AJ, Motta AC. Th1/Th2 paradigm: not seeing the forest for the trees? [J]. Eur Respir J, 2005, 25 (4): 591.
- [2] Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167 (6): 813.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31 (3): 177.
- [4] Wichlan DC, Roddam PL, Eldridge P, et al. Efficient and reproducible large-scale isolation of human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells with potent suppressor activity [J]. J Immunol Methods, 2006, 315 (1-2): 27.
- [5] Dao Nguyen X, Robinson DS. Fluticasone propionate increases CD4⁺CD25⁺T regulatory cell suppression of allergen-stimulated CD4⁺CD25⁻T cells by an IL-10-dependent mechanism [J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114 (2): 296.
- [6] Kearley J, Robinson DS, Lloyd CM. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells reverse established allergic airway inflammation and prevent airway remodeling [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122 (3): 617.
- [7] Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. (下转第 47 页)

1.3 疗效评价标准 近期疗效评价:按 WHO 实体瘤的疗效评价标准评定,在治疗结束后 3 个月查腹部 CT 进行评价。完全缓解(CR)为肿瘤完全消退,并持续超过 4 周;部分缓解(PR)为肿瘤消退大于或等于 50%,并持续超过 4 周;稳定(SD)为肿瘤消退小于 50%或增大小于 25%,并持续超过 4 周;病变进展(PD)为肿瘤增大大于或等于 25%或出现新病灶。CR+PR 为近期治疗有效例数。

2 结 果

A 组 CR 2 例,PR 17 例,CR+PR 占 82.6%;B 组 CR 0 例,PR 13 例;CR+PR 59.1%。两组比较差异有统计学意义($\chi^2=3.97, P=0.03$)。肝脏急性不良反应 A 组 1 级 3 例,2 级 1 例,无 3、4 级不良反应。B 组 1 级 2 例,无 2 级以上不良反应。

3 讨 论

TACE 是目前治疗不能手术原发性肝癌的首选疗法,已成为肝癌治疗的主要手段,通过碘油和抗癌药物混合栓塞肿瘤血管,明胶海绵栓塞肿瘤供血动脉后,其杀灭肿瘤细胞的作用已得到大多数学者的公认^[1-2]。但单一采取 TACE 治疗效果并不理想^[3-5],尤其是肝癌肿块较大时,TACE 术后肿瘤坏死率不超过 44%^[6]。肝癌的肿瘤血供十分复杂,当动脉栓塞后很快建立侧支循环,使得肿瘤重新建立新的血供,且肿瘤组织中只有部分肿瘤细胞对介入化疗药物敏感,对化疗药物耐药的肿瘤细胞成为肿瘤再生的隐患。临床上反复行 TACE 患者胃肠道反应、肝功能损害、骨髓抑制等不良反应会逐渐加重。

HIFU 是在肿瘤组织内利用高温、空化效应等物理作用破坏肿瘤组织,使对化、放疗敏感及抵抗的肿瘤组织均能发生凝固性坏死,组织细胞不可逆破坏,可有效地缓解肿瘤耐药及后期建立侧支循环导致的肿瘤复发和再生。而 TACE 有助于控制局部血流,利于靶区升温,提高 HIFU 疗效^[7]。其机制:(1) TACE 抗癌药栓塞肿瘤能杀灭大部分癌细胞;(2) TACE 能阻断或减慢肿瘤区血流,使 HIFU 治疗时产生的高温能量不易随血流带走,且肿瘤组织由于血供减少,肿瘤细胞增殖减慢甚至发生大面积凋亡;(3) TACE 治疗时肿瘤区内填充的碘油在 HIFU 治疗时温度升高,热能保持时间长,对 HIFU 治疗剂量达到有效补充,对肿瘤细胞杀伤力更强。

平扫联合增强 CT 检查评价 TACE 联合 HIFU 治疗肝癌效果的优点:能显示凝固性坏死区,呈低信号区,增强扫描能清楚显示低密度区及边缘有无强化表现。患者治疗前,治疗后 2 周、1 个月 CT 平扫及增强扫描检查示肿瘤区完全无强化、肿瘤血供阻断呈凝固坏死 16 例;肿瘤区周边少许强化、肿瘤血供未完全阻断 4 例,追加 HIFU 治疗后示完全无强化。

本研究结果提示,采用 HIFU 联合 TACE 治疗中、晚期肝癌可使患者得到更高的临床获益及临床缓解率,疗效显著优于单一的 TACE 或 HIFU 治疗,为原发性肝癌的无创原位灭活提供了一个较佳的治疗方案。

参考文献:

[1] 杨建勇,陈伟.介入放射学临床实践[M].北京:北京科学出版社,2002:133.
 [2] 梁立华,刘新.微导管亚肝段栓塞技术在小肝癌中的应用评价[J].肿瘤学杂志,2003,9(4):192.
 [3] Seong J, Park HC, Han KH, et al. Local radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed with transcatheter arterial chemoembolization[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47: 1331.
 [4] Seong J, Keum KC, Han KH, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and local radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43: 393.
 [5] Hee CP, Jinsil S, Kwang HH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54: 150.
 [6] Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M, et al. Hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial chemoembolization. A histopathologic study of 84 resected cases[J]. Cancer, 1994, 73: 2259.
 [7] 潘春华,罗荣城.高强度聚焦超声治疗肿瘤原理及应用原则[J].中国肿瘤,2003,12(9):530.

(收稿日期:2009-07-13)

(上接第 45 页)

Regulation of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation at atopic status and express of allergic diseases[J]. Lancet, 2004, 363 (9409): 608.
 [8] Grindebacke H, Wang K, Andersson AC, et al. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in birch allergies during pollen season[J]. J Clin Exp Allergy, 2004, 34(9): 1364.
 [9] Shi HZ, Li S, Xie ZF, et al. Regulatory CD4⁺ CD25⁺ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma[J]. Clin Immunol, 2004, 113(2): 172.
 [10] Chen X, Murakami T, Oppenheim JJ, et al. Differential re-

sponse of murine CD4⁺ CD25⁺ and CD4⁺ CD25⁻ T cells to dexamethasone-induced cell death[J]. Eur J Immunol, 2004, 34(3): 859.
 [11] Jaffar ZH, Sullivan P, Page C, et al. Low-dose theophylline modulates T-lymphocyte activation in allergen-challenged asthmatics[J]. Eur Respir J, 1996, 9(3): 456.
 [12] Nie HX, Yang J, Hu SP, et al. Effects of theophylline on CD4⁺ T lymphocyte, interleukin-5, and interferon gamma in induced sputum of asthmatic subjects[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(3): 267.

(收稿日期:2009-08-25 修回日期:2009-09-14)