

11.4% 含量输注速度 30~40 滴/min,若输注过快则易发生不良反应。脂肪乳注射液 500 ml 滴注时间应不少于 5 h,当病人脂肪廓清能力减退时,尽管输注速度正常仍可能导致脂肪超载综合征(表现为发热、脂肪浸润、脏器功能紊乱等)。抗微生物类药引起的 ADR 中,又以氟喹诺酮类居首(34.42%),其次为头孢菌素类和抗结核药。抗微生物类药所致的 ADR,与药物的临床用量密切相关,且与用药不合理因素及因该类药物无需皮试、抗菌谱广、抗菌作用强而在临床中广泛应用有关。其不良反应临床表现主要为皮肤过敏反应与胃肠道反应,部分患者可发生中枢神经系统的症状,主要表现为头痛、头晕,偶发幻觉、谵妄与癫痫发作等。头孢菌素类所致的 ADR 中,过敏反应导致皮肤及其附件损害最多,其次为全身样反应和神经系统及消化系统损害。抗结核药不良反应主要表现为肝损害,其次为皮肤及其附件损害。

3.6 本组分析结果显示,ADR 累及的器官或系统主要为皮肤及其附件,其次为全身性和消化系统。症状较轻的 ADR 在停药一段时间后可自行消失或缓解,而一些症状较严重的皮肤及其附件的损害须进行必要的对症治疗。全身性反应主要表现为过敏样反应、发热、寒战,甚至休克等,症状较为严重者应及时进行治疗。消化系统和神经系统的损害多轻微,停药后基本可自行缓解。新的严重的 ADR 主要

表现为过敏样反应或过敏性休克。因此,对过敏体质患者、老年患者用药时应注意监护,尤其使用抗微生物类药、营养支持及能量代谢药等易发生 ADR 的药品时需严密监护。

3.7 不同种类药品的不良反应发生有其自身特点及规律,就我院近几年上报 ADR 的统计分析表明,抗微生物类药和营养支持及能量代谢药等易发生不良反应,静脉给药时输注时间过快也容易引起不良反应。临床医师对以上几点应引起注意,严格按照药品说明书及相关用药规范使用,以减少 ADR 的发生。

参考文献

- 1 李苏青. 我院 332 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房,2011,22(18):1711-1714.
- 2 韩俊. 362 例药品不良反应报告分析[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(3):258-260.
- 3 陈新谦,金有豫,汤光,主编. 新编药理学[M]. 第16版. 北京:人民卫生出版社,2007:13.
- 4 Buyle F, Vogelaers D, Peleman R, et al. Implementation of guidelines for sequential therapy with fluoroquinolones in a Belgian hospital[J]. Pharm World Sci,2010,32(3):404-410.
- 5 汪复,张婴元,主编. 实用抗感染治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:302.
- 6 Kathleen Holloway, Liset van Dijk. The world medicines situation 2011 rational use of medicines[R]. World Health Organization, 2011:2.

[收稿日期 2011-08-04][本文编辑 谭毅 黄晓红]

临床研究·论著

应用自体肿瘤免疫细胞治疗中晚期肿瘤的意义

林辉, 冯国生, 陈琳, 陈可和, 曹宇华, 袁贤彬

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院

作者简介: 林辉(1957-),男,医学博士,主任医师,博士、硕士研究生导师,研究方向:肺癌的诊断和治疗。E-mail:linhui33622@sina.com

[摘要] **目的** 探讨树突状细胞(dendritic cells,DCs)和细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer,CIK)联合化疗治疗晚期实体瘤的临床意义。**方法** 采用自体肿瘤免疫细胞治疗晚期实体瘤患者 130 例。分离外周血单个核细胞,其中贴壁细胞用粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子及白细胞介素 4 等诱导产生 DCs,并用自体肿瘤细胞或外源性肿瘤细胞抗原致敏,获得 Ag-DCs;悬浮细胞经干扰素- γ 、IL2 和 CD3 单克隆抗体(CD3 monoclonal antibody,CD3mAb)等诱导产生 CIK 细胞,将 DCs 与 CIK 细胞共同培养;采用 FCM 法检测 DCs 及 CIK 细胞表型,一次回输患者。**结果** 130 例中晚期肿瘤自体肿瘤免疫细胞联合化疗治疗后,完全缓解(CR)5 例,部分缓解(PR)19 例,稳定(SD)87 例,疾病进展(PD)13 例,6 例晚期肿瘤进展死亡,疾病控制率 85.38%。**结论** DCs-CIK 细胞联合化疗治疗中晚期恶性实体瘤安全有效,具有重要的临床意义

万方数据

和应用前景。

[关键词] 细胞因子诱导的杀伤细胞; 树突状细胞; 过继免疫治疗; 恶性肿瘤

[中图分类号] R 130.51 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2011)12-1139-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.12.12

Clinical significance of adoptive immunotherapy of cytokine-induced killer cells on the patients with advanced malignant tumors

LIN Hui, FENG Guo-sheng, CHEN Lin, et al. Clinic Center of Tumors, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To study the clinical significance of the dendritic cells (DCs) and cytokine induced killer cell (CIK) in treating advanced malignant tumors. **Methods** From March 2010 to September 2011, peripheral blood mononuclear cells (PBMcs) of 130 patients with advanced malignant tumors were isolated, and then were incubated in vitro with IFN- γ , IL-2 and anti-CD3 monoclonal antibody. The total number of DCs-CIK cells per patient expanded, and then were transfused back to the patients with one time. The changes of tumor weight, clinical symptoms, and toxicity in the patients were observed before and after DCs-CIK cells being transfused back. **Results**

After treatment, complete remission (CR) was achieved in 5 patients, partial remission (PR) in 19 patients, stable disease (SD) in 87 patients, progressive disease (PD) in 13 patients, 6 patients died. **Conclusion** Adoptive immunotherapy with DCs-CIK cells is safe, effective, probably which provide a new strategy for the patients with advanced malignant tumors.

[Key words] Cytokine-induced killer cells; Dendritic cell; Adoptive immunotherapy; Malignant tumors

中晚期实体恶性肿瘤的临床效果较差,在常规应用手术、放疗、化疗等方法之外,生物治疗一直是研究的热点。近几年免疫治疗的基础研究获得突破性进展,临床应用也取得可喜的进步^[1,2],有望成为一种重要的肿瘤治疗的常规方法。我院自2010-03~2011-09开展了自体免疫细胞联合化疗治疗中晚期肿瘤130例,初步疗效较好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 我院130例均经影像学、细胞学及病理学检查确诊为肿瘤的病人。其中非小细胞肺癌31例,小细胞肺癌3例,胃癌12例,乳腺癌11例,结肠癌11例,子宫内膜癌6例,卵巢癌6例,直肠癌5例,肾癌5例,原发性肝癌4例,前列腺癌3例,鼻咽癌2例,胰腺癌2例,霍奇金淋巴瘤2例,大B细胞淋巴瘤2例,髓母细胞瘤1例,胆管上皮癌1例,恶性胸膜间皮瘤1例,宫颈癌1例,膀胱癌1例,血管肉瘤1例,上颌窦癌1例,十二指肠癌1例,原发病灶不明的腹膜后淋巴结及锁骨上淋巴结转移癌1例,淋巴上皮瘤样癌1例,其他15例。其中男性71例,女性59例。年龄9~80岁。

1.2 CIK细胞制备及回输方法 用血细胞分离机采集患者外周血单个核细胞,采集量达到需要培养的数量。在GMP实验室中将采集的细胞分离成贴壁细胞和悬浮细胞。贴壁细胞加入含有1 000 U/ml rhGM-CSF、1 000 U/ml rhIL-4以及50 μ g/ml 特异性肿瘤抗原肽的人DC细胞完全无血清培养液,培养

成为肿瘤抗原特异性的DC,并加入10 ng/ml TNF- α 诱导成熟;悬浮细胞加入含有1 000 U/ml IL-2、1 000 U/ml以及50 U/ml CD3mAb等细胞因子,扩增培养成为CIK细胞。最后将DC与CIK混合培养,诱导产生抗原特异性的T细胞,于第13天或第14天一次静脉回输病人体内。

1.3 观测指标及疗效判定 观测指标包括瘤体变化、生存率、生存质量及毒副反应等。疗效参照实体瘤疗效判定标准:以患者治疗前治疗后1个月CT及B超进行对照比较,以完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD)进行疗效评定,疾病控制率=CR+PR+SD。临床症状、生存质量、毒副反应以患者主诉为依据。

2 结果

2.1 瘤体变化情况 130例中晚期肿瘤自体肿瘤免疫细胞联合化疗治疗后,完全缓解(CR)5例,部分缓解(PR)19例,稳定(SD)87例,疾病进展(PD)13例,6例晚期肿瘤进展死亡,疾病控制率85.38%。

2.2 生活质量评分变化 用Karnofsky评分及体重的改变来评估生活质量的改善。化疗联合CIK/ECTL细胞治疗后Karnofsky评分平均提高10~20分。

2.3 化疗不良反应的评价 130例病例,除外因肿瘤晚期,疾病进展死亡的6例,剩余124例病人,联合化疗期间,无化疗不良反应的加重。

3 讨论

3.1 目前实体肿瘤的常规治疗方法是以手术为主、联合化疗和放疗等的综合治疗。临床效果往往不理想的原因除了病种、病期、病理类型、基因类型,以及治疗的模式、方法、方案外,很重要的一个因素是患者的免疫功能失调。肿瘤可以产生无瘤特异性的免疫抑制因子,对机体免疫细胞产生广泛的抑制效应,造成多种肿瘤患者的 T 细胞亚群状态异常和比例失调,围手术期内或非手术患者的免疫功能显著降低,CD4⁺/CD8⁺ 比值降低与病变程度相关^[3,4]。放疗和(或)化疗往往进一步加剧了免疫功能的低下。加强免疫功能调节,提高免疫能力是提高临床疗效的基础条件和重要途径。

3.2 CIK 细胞是以 CD3⁺CD56⁺ T 细胞为主的异质细胞群,兼有 T 淋巴细胞抗瘤活性和自然杀伤细胞非 MHC 限制性的特点。较 LAK 细胞和 CD3AK 细胞具有更强的杀瘤活性,而且 CIK 细胞表面高表达 IL-2R 并能分泌内源性的 IL-2,较易维持其体内杀瘤细胞毒性^[5~7]。在 CIK 细胞体外增殖特性及治疗肿瘤的研究^[8]发现,体外培养 5 d 后,CIK 细胞扩增倍数明显高于 LAK 细胞,表型分析发现 CIK 细胞分布于肝脏中,其次为外周血。通过对细胞的表面标志物研究中杀伤作用细胞 CD8 和 CD3⁺CD56⁺ 的比例分别为 70.9% 和 36.9%,而 LAK 细胞为 50.6% 和 1.63%。CIK 细胞具有增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广、对多重耐药肿瘤细胞同样敏感等优点,其杀伤肿瘤的可能机制是:(1)在体内受某些淋巴因子作用后,CIK 细胞大量释放具有细胞毒性的胞浆颗粒到胞外,这些颗粒可直接破坏瘤细胞;(2)经过活化的 CIK 细胞在体内将分泌 IFN- γ 等多种细胞因子,对肿瘤细胞具有直接抑制作用,并可通过调节免疫应答系统间接杀伤肿瘤细胞;(3)CIK 细胞通过表达 Fas I 可诱导肿瘤细胞凋亡而对肿瘤细胞能持久地发挥作用。

3.3 DCs 最大的特点是能够显著刺激初始型 T 细胞增殖,建立初级免疫应答,并具有向局部淋巴细胞 T 细胞区迁移的能力,是目前已知的功能最强的抗原呈递细胞,是启动、调控和维持免疫反应的中心环节^[9]。DCs 细胞的表面有多种 MHC I 类、II 类等有助于抗原提呈的分子。DCs 与 CIK 细胞共同培养后,DCs 细胞的表面分子 CD80、CD86、CD40、HLA-DR 等可明显增加。有研究表明 IL-2 和 IL-12 对 CIK 细胞有促进增殖的作用,且 IL-12 使 CIK 细胞高表达对杀瘤活性起重要作用的 CD56 细胞。成熟

DC 细胞自身可分泌高水平的 IL-2、IL-12 和 IFN- γ 等细胞因子。因此,两种细胞共同培养后可提高 CIK 的增殖活性和细胞毒作用,而 IL-12 摄取阻断则会减弱 CIK 细胞的细胞毒性。将 CIK 细胞和 DCs 联合应用于治疗恶性肿瘤,有助于解除肿瘤患者 T 细胞的免疫无能,增强抗肿瘤的作用^[10~12]。

3.4 本组 130 例各种实体瘤患者接受 DCs-CIK 细胞免疫治疗后,临床有效率提高,骨髓抑制毒性和非骨髓抑制毒性发生率低,大多数患者在体力、食欲、睡眠、疼痛及积液等症状方面均有一定的改善,体质量及 KPS 评分等均有所增加;免疫功能多有提高;部分患者肿瘤病灶有明显缩小,有的病灶完全消失,这提示 DCs-CIK 细胞免疫治疗可以提高患者的免疫功能,增加对抗化疗的毒副作用,从而增强了化疗的临床效果,初步结果表明一定程度上可控制肿瘤进展,改善患者症状,延长生存期,而且无明显不良反应,安全性强,为晚期实体瘤患者开辟一条新的治疗途径,甚至开创一种新的治疗模式,具有良好的应用前景。但其基础和临床的许多问题还有待进一步研究。

参考文献

- 1 Kimura H, Lizasa T, Ishikawa A, et al. Prospective phase II study of post-surgical adjuvant chemo-immunotherapy using autologous dendritic cells and activated killer cells from tissue culture of tumor-draining lymph nodes in primary lung cancer patients [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(2B): 1229 - 1238.
- 2 Wongkajornsilp A, Somchitprasert T, Butraporn R, et al. Human cytokine-induced killer cells specifically infiltrated and retarded the growth of the inoculated human cholangiocarcinoma cells in SCID mice [J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(2): 140 - 148.
- 3 王欢, 林辉, 蓝娇, 等. 原发性非小细胞肺癌患者手术前后外周血 T 细胞亚群和 NK 细胞检测的临床意义 [J]. *中国临床新医学杂志*, 2010, 3(4): 312 - 315.
- 4 梁红, 王晓华, 隋承光, 等. 正常人和肿瘤患者 CIK 细胞的体外增殖能力及抗肿瘤作用的对比分析 [J]. *中国医科大学学报*, 2007, 36(6): 706 - 708.
- 5 Banchereau J, Steinman PM. Dendritic cells and the control of immunity [J]. *Nature*, 1998, 392(6673): 245 - 252.
- 6 Verneris MR, Kornacker M, Mailander V, et al. Resistance of ex vivo expanded CD3⁺CD56⁺ T cells to Fas-mediated apoptosis [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2000, 49(6): 335 - 345.
- 7 Zoll B, Lefierova P, Ebert O, et al. Modulation of cell surface markers of NK-like T lymphocytes by using IL-2, IL-7 or IL-12 in vitro stimulation [J]. *Cytokine*, 2000, 12(9): 1385 - 1390.
- 8 施玲燕, 刘继斌, 刘晓玲, 等. CIK 细胞实验研究及治疗肿瘤的临床疗效观察 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2009, 22(2): 141 - 142.
- 9 Nagaraj S, Ziske C, Schmidt-Wolf IG. Human cytokine-induced kil-

- ler cells have enhanced in vitro cytolytic activity via non- viral interleukin-2 gene transfer [J]. Genet Vaccines Ther, 2004, 2(1):12-16.
- 10 Marten A, Schottker B, Ziske C, et al. Increase of the immunostimulatory effect of dendritic cells by pulsing with CA 19-9 protein [J]. J Immunother, 2000, 23(4):464-472.
- 11 葛薇, 李长虹, 张伟, 等. 树突细胞与细胞因子诱导的杀伤细胞共培养增强其体内外抗肿瘤活性[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(5):277-280.
- 12 张嵩, 王恩忠, 白春学, 等. 共培养的树突状细胞与 CIK 细胞治疗结肠癌血源性肺转移的实验研究[J]. 肿瘤, 2003, 23(6):448-451.
- [收稿日期 2011-09-10][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]

临床研究·论著

羊水过少对分娩方式及围生儿的影响

黄红英, 黄素然, 何清平, 李娟

作者单位: 52300 广州, 东莞市人民医院妇产科

作者简介: 黄红英(1969-), 女, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 妇产科疾病诊治。E-mail: benben611@qq.com

[摘要] **目的** 探讨羊水过少对分娩方式和产妇及围生儿的影响。**方法** 选择 100 例足月妊娠羊水过少的产妇作为实验组, 另选择同期 100 名健康产妇作为对照组, 两组均根据具体情况, 选择合适的分娩方式。**结果** (1) 实验组行剖宫产 87 例, 剖宫率(87.0%)显著高于对照组 57 例(57.0%) ($P < 0.05$); (2) 实验组行剖宫产产妇手术相关指标, 如术中出血、肛门排气、住院时间等指标虽高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); (3) 实验组阴道分娩 17 例(17.0%), 产妇的手术相关指标也高于对照组 43 例(43.0%), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (4) 实验组围生儿羊水污染 $\geq$ II 度、新生儿窒息、缺氧、胎儿窘迫等方面显著高于对照组 ($P < 0.05$), 胎儿病死率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (5) 实验组组内不同分娩方式比较, 剖宫产围生儿并发症发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 分娩方式和分娩结局主要受羊水过少影响, 而分娩方式对分娩结局并无明显影响。羊水过少孕妇如能早期诊断, 及时处理, 预后良好。

[关键词] 羊水过少; 分娩方式; 分娩结局**[中图分类号]** R 714 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)12-1142-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.12.13

Influence of oligohydramnios on mode of delivery and perinatal infants HUANG Hong-ying, HUANG Su-ran, HE Qing-ping, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, the People's Hospital of Dongguan, Guangdong 523000, China

[Abstract] **Objective** To explore the influence of oligohydramnios on mode of delivery and perinatal infants. **Methods** One hundred parturient women with oligohydramnios in term pregnancy was chosen as the experimental group, while 100 healthy parturient women as the control group. Each group got appropriate way of delivery according to her specific situation. **Results** (1) The rate of cesarean section of experimental group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$); (2) In the experimental group cesarean section related indicators such as bleeding, anal discharge, length of stay, postoperative complications were worse than the control group, but no significant difference between two groups ($P > 0.05$); (3) In the experimental group, the indicators of natural delivery were so same as the above; (4) Perinatal infants with $\geq$ II degree of amniotic fluid contamination, neonatal asphyxia, fetal distress, anoxia, etc. in experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The mortality of them was also higher, but no significant difference between two groups ($P > 0.05$); (5) As to modes of delivery in the experimental group, the occurrence rate of perinatal complications in cesarean section was lower than that in natural delivery, but there was no significant difference between them ($P > 0.05$). **Conclu-**