

## 不同剂量的胸腺肽 $\alpha 1$ 联合化疗后对肺癌患者细胞免疫功能的临床观察

袁方<sup>1)</sup>, 张勇<sup>2)</sup>, 蒋永新<sup>2)</sup>

(1) 昆明医学院生物化学教研室, 云南昆明 650031; 2) 云南省肿瘤医院, 云南昆明 650118)

**【摘要】目的** 研究不同剂量的胸腺肽对肺癌化疗患者细胞免疫功能的影响。**方法** 105例肺癌患者随机分为三组: 治疗1组(35例)在化疗的同时加胸腺肽  $\alpha 1$  1.6 mg/次, 皮下注射, 连用14 d; 治疗2组(35例)在化疗的同时加胸腺肽  $\alpha 1$  200 mg/次, 静滴14 d; 对照组(35例)单独使用化疗, 方案与综合治疗组相同。T细胞亚群及NK细胞的检测均采用流式细胞术。**结果** 治疗组1和2组化疗第7天CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值和NK细胞百分率均明显高于单纯化疗组化疗后水平 ( $P < 0.05$ )。化疗第14天, 低剂量组(治疗1组)的CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>百分率、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值和NK细胞比率与对照组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 而高剂量组(治疗2组)CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>百分率、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值和NK细胞比率与化疗前及化疗后对照组相比明显提高 ( $P < 0.05$ )。**结论** 不同剂量的胸腺肽  $\alpha 1$  可在短期内提高恶性肿瘤化疗患者机体免疫功能。

**【关键词】** 胸腺肽  $\alpha 1$ ; 肺癌; T细胞亚群; 自然杀伤细胞

**【中图分类号】** R392.1, R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-4706(2010)03-0028-04

## Clinical Efficacy of the Combined Use of Chemotherapy and Thymoxine- $\alpha 1$ at Different Doses on Cellular Immune Function in Patients with Lung Cancer

YUAN Fang<sup>1)</sup>, ZHANG Yong<sup>2)</sup>, JIANG Yong-xin<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Biochemistry, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031; 2) Dept. of Thoracic Surgery, Yunnan Provincial Tumor Hospital, Kunming Yunnan 650118, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of thymosin- $\alpha 1$  at different doses on cellular immune function of lung cancer patients receiving chemotherapy. **Methods** 105 patients with cancer were randomized into three groups: the treatment group 1 consisted of 35 lung cancer patients receiving chemotherapy plus thymoxine  $\alpha 1$  1.6 mg/d by subcutaneous injection, the treatment group 2 consisted of 35 lung cancer patients receiving chemotherapy plus thymoxine  $\alpha 1$  200 mg/d by intravenous infusion, while 35 lung cancer patients using chemotherapy alone were used as control group. Before and after chemotherapy, immune function of all patients were monitored by flowcytometry. **Results** Immune function of T cell subgroup and NK cell activity in control group significantly decreased after chemotherapy, while in the treatment group 1 and 2 significantly increased on the day 7 after chemotherapy (all  $P < 0.05$ ). However, there were no differences between the treatment group 1 and control group ( $P > 0.05$ ) on immune function of T cell subgroup and NK cell activity on the day 14 after chemotherapy, while in the treatment group 2 significantly increased (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The

**【作者简介】** 袁方(1968~), 女, 广东兴宁市人, 医学硕士, 讲师, 主要从事生化与分子教学及研究工作。

**【通讯作者】** 蒋永新. E-mail: jyongx99@126.com

thymoxine- $\alpha 1$  at different dose in lung cancer patients can improve the immune function and the tolerance to chemotherapy in short time.

[Key words] Thymosin- $\alpha 1$ ; Lung cancer; T lymphocyte subtype; Natural killer cell

肿瘤的发生、发展与机体的免疫功能特别是细胞免疫功能密切相关。恶性肿瘤患者免疫功能普遍低下,放疗、化疗等又进一步减弱了已降低的免疫功能,免疫疗法与其他治疗手段联合应用,可以减轻化疗对免疫的抑制作用。胸腺肽是临床常用的免疫增强剂,能特异性地刺激T淋巴细胞的增殖分化与成熟,调节T淋巴细胞亚群比例,调节与增强机体的免疫功能。近年来应用在肿瘤的治疗中取得了较好效果<sup>[1-3]</sup>。笔者对105例肺癌患者使用了不同剂量的胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗,通过检测T细胞亚群及NK细胞了解不同剂量的胸腺肽 $\alpha 1$ 对肺癌化疗患者细胞免疫功能的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

肺癌105例,男79例,女26例,年龄34~76岁,平均(61.6 $\pm$ 12.6)岁。所有病例经X线胸片、CT、纤维支气管镜及痰细胞学检查确诊,其中小细胞肺癌23例,非小细胞肺癌82例。随机分为治疗1组、治疗2组和对照组,每组35例。所有病例均来自云南省肿瘤医院的初治患者,一般情况良好,治疗前未用任何影响免疫功能的药物。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** 化疗方案:小细胞肺癌采用EP方案:鬼臼乙叉苷(VP-16)100 mg/m<sup>2</sup>,静滴5 d,顺铂(DDP)30 mg/m<sup>2</sup>,静滴3 d。非小细胞肺癌采用CVP方案,环磷酰胺0.8 mg/m<sup>2</sup>,1,8 d静滴,长春花碱酰胺3 mg/m<sup>2</sup>,1,8 d静滴,DDP 30 mg/m<sup>2</sup>,静滴3 d。单纯化疗组为对照组,化疗后不使用任何免疫药物。综合治疗组为化疗加上免疫药物胸腺肽 $\alpha 1$ (成都地奥九泓制药厂生产),用法为治疗1组每日1次,每次1.6 mg,连续皮下注射14 d;治疗2组每日1次,每次200 mg,静脉输注14 d。

**1.2.2 细胞检测** 所有病例于化疗前2 d,化疗后第7天,第14天抽取肝素抗凝的外周血,进行NK细胞及T细胞亚群的检测。T细胞亚群及

NK细胞检测均采用流式细胞术。流式细胞仪为美国贝克曼库尔特公司的Epics XL型流式细胞仪,每次开机检测均用Flow-check校准光路。T细胞亚群免疫荧光抗体:CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PE-CY5,IgG 1-FITC/IgG 1-PE/IgG 1-PE-CY5(阴性对照);NK细胞免疫荧光抗体CD3-FITC/CD16+CD56-PE,IgG 1-FITC/IgG 1-PE(阴性对照)。以上试剂由Coulter公司提供。

### 1.3 统计学方法

所有数据资料均使用PEMS软件包进行单因素方差分析 $q$ 检验,组间比较用 $t$ 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 化疗前

对照组与治疗组T细胞亚群和NK细胞情况见表1,数据经过统计学处理, $P>0.05$ ,可以认为各组具有可比性。

### 2.2 化疗后7 d

对照组与治疗组T细胞亚群和NK细胞变化情况见表2。可观察到化疗导致患者免疫功能普遍下降,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>百分率、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值及NK细胞比率明显下降,与化疗前相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。化疗后胸腺肽治疗组1和组2的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>百分率、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值及NK细胞比率与对照组相比均有明显提高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.3 化疗后14 d

对照组与治疗组T细胞亚群和NK细胞变化情况见表3。治疗组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>百分率和NK细胞比率较化疗前明显提高( $P<0.05$ );化疗后治疗1组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>百分率及NK细胞比率与化疗前相比差异仍有统计学意义( $P<0.05$ ),但CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>百分率、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值和NK细胞比率与对照组相比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗2组,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>百分率、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值和NK细胞比率与化疗前及化疗后对照组相比明显提高( $P<0.05$ )。

表1 各组化疗前T细胞亚群和NK细胞变化 [ $\%(\bar{x} \pm s)$ ]Tab. 1 T cell subgroup and NK count in treatment and control group before chemotherapy [ $\%(\bar{x} \pm s)$ ]

组别	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK
对照组	71.30 ± 5.62	36.47 ± 6.27	30.81 ± 8.35	1.18 ± 0.21	9.24 ± 1.86
综合治疗1组	69.36 ± 7.02	36.05 ± 6.39	29.31 ± 7.51	1.11 ± 0.17	9.07 ± 0.72
综合治疗2组	70.91 ± 6.01	38.36 ± 8.31	31.78 ± 7.85	1.21 ± 0.26	9.13 ± 1.92

表2 各组化疗后7dT细胞亚群和NK细胞变化 [ $\%(\bar{x} \pm s)$ ]

Tab. 2 T cell subgroup and NK count in treatment and control group on the day 7 after chemotherapy

组别	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK
对照组	41.22 ± 7.21	20.44 ± 5.26	22.52 ± 5.32	0.91 ± 0.21	6.37 ± 1.06
综合治疗1组	52.31 ± 7.06**	38.99 ± 8.36*	24.11 ± 6.73*	1.21 ± 0.23*	6.56 ± 1.31**
综合治疗2组	52.27 ± 4.05**	28.62 ± 6.89**	28.03 ± 6.63*	1.01 ± 0.19*	7.32 ± 1.03*

与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

表3 各组化疗后14dT细胞亚群和NK细胞变化 [ $\%(\bar{x} \pm s)$ ]

Tab. 3 T cell subgroup and NK count in treatment and control group on the day 14 after chemotherapy

组别	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK
对照组	66.94 ± 9.42	37.58 ± 8.18	30.83 ± 7.92	1.21 ± 0.17	8.47 ± 1.65
综合治疗1组	73.24 ± 6.31*	38.23 ± 7.82*	31.59 ± 8.63*	1.24 ± 0.20	8.63 ± 1.48*
综合治疗2组	79.21 ± 7.57**	47.11 ± 8.47**	34.64 ± 10.13*	1.46 ± 0.19*	9.44 ± 1.72*

与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

### 3 讨论

恶性肿瘤患者存在免疫功能紊乱,而治疗肿瘤的主要手段,无论手术、放疗或化疗,都会使患者的免疫功能进一步下降,其中主要是T淋巴细胞介导的细胞免疫功能的降低。因此,在肿瘤治疗中应用免疫增强剂,保护机体的免疫功能,已成为临床治疗的常规方案。

胸腺肽 $\alpha 1$ 用于肿瘤患者的免疫治疗,在临床上已有报道,但使用的制剂和剂量不统一,疗效难以肯定。本文以云南肺癌患者105例为临床研究对象,发现化疗后,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞百分率和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值、NK活性细胞均明显下降,显著低于化疗前。说明化疗药物可降低机体的细胞免疫功能活性,在对肿瘤细胞杀伤的同时,对机体细胞免疫的各功能细胞也具有杀伤作用。多数肺癌患者在化疗之后,免疫功能进一步受到抑制<sup>[4]</sup>。但无论使用低剂量或大剂量胸腺肽在化疗

1周后,细胞免疫功能均可得到迅速提高,这可能与胸腺肽能促进前T细胞表面抗原的表达,并通过延迟自由基的产生和减少谷胱甘肽的消耗而拮抗淋巴细胞成熟过程中的凋亡有关<sup>[5,6]</sup>,提示胸腺肽作为一种免疫增强剂与化疗联合应用,可迅速改变被化疗抑制的机体免疫功能,加速T淋巴细胞的恢复。继续使用2周后,低剂量组(治疗1组)的CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>百分率、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值和NK细胞比率与对照组相比差异无显著性;而高剂量组(治疗2组)CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>百分率、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值和NK细胞比率与化疗前及化疗后对照组相比明显提高。说明患者的细胞免疫功能可以恢复到化疗前水平,化疗对免疫功能的抑制是可逆的,在综合治疗时应把握好治疗施行的时间与使用剂量,以免加重患者细胞免疫功能的抑制,减少免疫药物的毒副反应。

胸腺肽作为一种免疫增强剂与化疗联合应用,可迅速改变被化疗抑制的机体免疫功能,加速T

淋巴细胞的恢复,增强患者对化疗的耐受性,其在细胞免疫功能调节中的作用值得进一步研究.

#### [参考文献]

- [1] 陈江. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对脓毒性休克患者细胞免疫功能的影响[J]. 中国危重急救医学, 2007, 19(3): 52 - 54.
- [2] 陆紫敏, 修冰, 薄兰君, 等. 免疫细胞亚群与恶性血液病患者预后关系的探讨[J]. 肿瘤, 2006, 24(1): 59 - 61.
- [3] 沈祖刚. 低剂量胸腺肽联合化疗治疗胃癌[J]. 同济大学学报, 2004, 23(1): 31 - 32.
- [4] GARACI E, PICA F, SINIBALDI-VALLEBONA P, et al. Thymosin  $\alpha 1$  in combination with cytokines and chemotherapy for the treatment of cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 27(3): 1145 - 1150.
- [5] BAUMANN C A, BADAMCHINA M, GOLDSTEIN A L. Thymosin  $\alpha 1$  antagonizes dexamethasone and CD3 + induced apoptosis of CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> thymocytes through the activation of cAMP and protein kinase C dependent second messenger pathways [J]. *Mech Ageing Dev*, 1997, 94(5): 85 - 101.
- [6] BAUMANN C A, BADAMCHINA M, GOLDSTEIN A L, et al. Thymosin  $\alpha 1$  antagonizes induced apoptosis of developing thymocytes in vitro [J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 18(6): 356.

(2010-01-27 收稿)

(上接第 13 页)

胞移植、替代疗法及药物实验的深入探讨.

#### [参考文献]

- [1] 胡玉莲. 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, Cajal 间质细胞与胃肠起搏 [J]. *国际消化杂志*, 2006, 26(5): 331.
- [2] WARD S M, GERSBON M D, KEEF K, et al. Interstitial cells of Cajal-1 and electrical activity in ganglionic and aganglionic colons of mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 283: 445 - 456.
- [3] KIM T W, KOH S D, ORDOG T, et al. Muscarinic regulation of pacemaker frequency in murine gastric interstitial cells of Cajal [J]. *J Physiol*, 2003, 546: 415 - 425.
- [4] ORDOG T, REDELMAN D, MILLER L J, et al. Purification of interstitial cells of Cajal by fluorescence-activated cell sorting [J]. *Am J Physiol*, 2004, 286(2): 448 - 456.
- [5] ORDOG T, REDELMAN D, HOROWITZ N N, et al. Immunomagnetic enrichment of interstitial cells of Cajal [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 286(2): 351 - 360.

(2010-01-19 收稿)