

高强度聚焦超声联合免疫调节剂乌体林斯治疗胰腺癌 48 例免疫功能临床分析

张 喆(重庆医科大学 400016)

【摘要】 目的 观察高强度聚焦超声(HIFU)联合免疫调节剂乌体林斯治疗不能手术切除的胰腺癌的临床效果。**方法** 48 例胰腺癌患者接受 HIFU 治疗后,辅以乌体林斯免疫调节治疗。**结果** 48 例患者均可评价疗效,联合治疗后 VAS 评分、PS 评分均有不同程度下降;免疫学指标糖类抗原 CA19-9 及癌胚抗原也有明显下降,CD3⁺、CD8⁺ 及 CD56⁺ 明显升高,差异有统计学意义。**结论** HIFU 联合乌体林斯治疗胰腺癌能控制肿瘤进展,改善生活质量,可提高胰腺癌患者远期生存率。

【关键词】 胰腺癌; 高强度聚焦超声波; 乌体林斯; 免疫功能

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.15.032 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)15-1853-02

The clinical effectiveness of high intensity focused ultrasound combining with the immune regulator utilins for the treatment of pancreatic cancer in 48 cases ZHANG Ze(Chongqing Medical University 400016, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effectiveness of high intensity focused ultrasound(HIFU) combining with the immune regulator utilins for the treatment of inoperable pancreatic cancer. **Methods** A total of 48 patients with inoperable pancreatic cancer received HIFU combining with the utilins immune treatment in our hospital. **Results** The clinical effectiveness of 48 patients could be evaluated. After the combined treatment, the VAS scores and PS scores were found decrease than those before treatment. The immune indexes CA19-9 and CEA decreased evidently while the CD3⁺, CD8⁺ and CD56⁺ increased apparently. The differences were of statistical significance. **Conclusion** The combined treatment of HIFU and utilins on treating pancreatic cancer can control the tumor progression, and improve the life quality of patients and extend the long-term survival rate.

【Key words】 pancreatic cancer; high intensity focused ultrasound; utilins; immune function

胰腺癌是消化道常见恶性肿瘤,其恶性程度高、起病隐匿、进展迅速、症状不典型,多数患者确诊时已无手术机会^[1]。患者 1 年生存率低于 25%,手术切除者 5 年生存率低于 5%,局部进展期和伴转移的胰腺癌患者中位生存时间分别为 6~10 个月和 3~6 个月^[2]。朱辉等^[3]应用高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)局部治疗胰腺癌取得了一定的临床疗效。20 世纪 90 年代国外用草分枝杆菌及其细胞壁成份用于肿瘤治疗^[4]。本研究联系 HIFU 和免疫调节剂乌体林斯治疗 48 例胰腺癌取得较好的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2000 年 11 月至 2010 年 7 月收治的 48 例胰腺癌患者,主要临床症状有黄疸、上腹部或腰背部疼痛、食欲减退、体质量减轻等。全部患者依据临床体征、影像学检查及血清放射免疫学指标确诊为胰腺癌。胰腺癌标志物糖类抗原 CA19-9、癌胚抗原(CEA)均升高。根据国际抗癌联盟(UICC)临床分期:Ⅲ期 31 例,Ⅳ期 17 例。胰头癌 21 例, HIFU 治疗前行胆-肠吻合术;胰体尾癌 26 例。肿瘤直径 3~8 cm, Kamoisky(卡氏)评分大于或等于 60 分,预计生存大于 3 个月。所有患者均为初治患者,未接受过放化疗。

1.2 应用设备及治疗方法

1.2.1 HIFU 治疗 使用重庆海扶技术有限公司 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统,治疗参数:频率 0.8 MHz, 曲面直径 120 mm, 焦距 135 mm, 治疗声功率 100~200 W, 治疗时间:1 789~5 430 s, 治疗介质为脱气自来水, 物理学焦域为 2 mm×2 mm×8 mm。治疗完全覆盖肿瘤病灶。

1.2.2 乌体林斯治疗 成都金星健康药业有限公司生产,系德国原菌液,按照德国 Sanum-kenbek 公司标准工艺生产的草分枝杆菌 P. U. 36 生物制剂。灭活的草分枝杆菌制剂规格 1.72 mg/L, 肌肉注射, 每日 1 次, 从 HIFU 治疗第 1 天开始连

用 30 d, 然后隔日 1 次, 连用 6 个月。

1.3 疗效观察

1.3.1 临床指标的观察 比较 HIFU 联合乌体林斯治疗前后 KPS 评分、腰部疼痛 VAS 评分变化, 糖类抗原 CA19-9 的变化, 癌胚抗原 CEA 的变化。

1.3.2 肿瘤客观疗效 参照世界卫生组织(WHO)标准^[5], 分为完全缓解(CR): 所有可见病变完全消失维持 4 周以上; 部分缓解(PR): 肿瘤块缩小 50% 以上维持 4 周, 稳定(SD)为肿块缩小不到 50% 或增大未超过 25%, 疾病进展(PD)为一个或多个病变增大 25% 以上或出现新病变。计算有效率。

1.3.3 MRI 检查 患者治疗前后均采用 GE1.5T MR(Signa Infinity Echo Speed EXCITE II 1.5T)成像系统进行检查对照。扫描技术参数: 平扫采用 T1WI(TR 600 ms, TE 12 ms)、T2WI 压脂(TR 3 900 ms, TE 87 ms)矢状面扫描和 T1WI 及 T2WI 压脂横断面扫描。增强扫描用 Gd-DTPA 20 mL 快速静脉推注, 注射同时开始 8 组无间隔连续扫描。

1.3.4 临床免疫学评价 采用流式的细胞仪检测治疗前后外周血淋巴细胞 CD3⁺、CD8⁺ 及 CD56⁺ 的阳性率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS10.0 统计软件, 计数资料行秩和检验(非参数检验), 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行多样本的方差分析及 q 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床指标的改变 HIFU 治疗对胰腺癌疼痛有显著疗效, 全组有腰背疼痛 48 例, 治疗后 34 例疼痛完全消失, 停用止痛药; 14 例疼痛减轻, 止痛药物减量或停用。CA19-9、CEA 浓度与治疗前比较均明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 客观疗效 本组 48 例患者治疗后生活质量均有改善, 表现为食欲增加、疼痛缓解、睡眠和生活自理能力改善等。CR 7

例,PR 24 例,SD 15 例,PD 2 例。

表 1 治疗前后 VAS 评分、PS 评分及 CA19-9、CEA 变化情况(±s)

组别	VAS 评分	KPS 评分	CA19-9(U/mL)	CEA(U/mL)
治疗前	4.41±2.37	54.31±11.67	236.77±88.36	53.76±17.35
治疗后	1.53±0.45*	75.62±12.34**	120.21±34.58*	33.85±14.79**

注:与治疗前比较,*P<0.05;**P<0.01。

2.3 MRI 比较 病灶治疗前 T1WI 显示稍低信号,T2WI 显示稍高信号;治疗后 2 周病灶 T1WI 显示等/低信号,T2WI 显示为低信号,呈完全凝固性坏死的表现,MRI 增强扫描无强化。

2.4 临床免疫指标 HIFU 联合乌体林斯治疗后,CD3⁺、CD8⁺、CD56⁺较治疗前提高,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

组别	CD3 ⁺	CD8 ⁺	CD56 ⁺
治疗前	37.39±11.78	23.30±4.50	3.47±2.36
治疗后	51.80±6.40*	28.54±6.05*	4.35±2.83*

注:与治疗前比较,*P<0.05。

3 讨 论

胰腺癌的发病率在世界范围内均呈逐年上升趋势,恶性程度高,局部发展快,手术切除率低(10%~20%),对放疗和化疗不敏感,是目前预后最差的肿瘤之一^[6]。因此,探讨对中晚期胰腺癌有效的综合治疗方法是提高胰腺癌总体生存率及生活质量的关键所在。HIFU 治疗是利用超声波的穿透性和可聚焦性,将体外低能量超声波聚焦于体内深部肿瘤灶,在焦点区域产生瞬态高温效应和空化效应,使肿瘤组织发生凝固性坏死,从而达到治疗肿瘤的目的^[7]。

乌体林斯为灭活的草分枝杆菌注射液,是一种多功能性免疫刺激剂,在欧洲多年来用于结核病的免疫治疗。近年来,国外有学者利用草分枝杆菌细胞壁复合物治疗恶性肿瘤,取得了成功。其抑制肿瘤主要机制如下:刺激 T 淋巴细胞释放出多种淋巴因子;促进淋巴细胞转化、增殖,促进各种细胞因子产生,增强 NK 细胞活性;促进单核-巨噬细胞的活性、功能和代谢等,诱导单核-巨噬细胞合成白细胞介素(IL)-6 和 IL-2^[8]。IL-2 是目前发现的最富抗癌潜力的细胞因子,从而起到了非

特异性免疫刺激和放大作用。

由于 HIFU 治疗仅仅是局部治疗,而中晚期胰腺癌一般均可通过淋巴、血流转移,故仅对局部一线肿块进行治疗不可能获得有效而满意的结果,也不能延长患者的中位生存期。HIFU 联合乌体林斯治疗方法体现了局部与全身结合、祛邪与扶正结合的综合治疗理念,这种联合治疗模式为中晚期胰腺癌患者提供了有效治疗途径和新的希望。

参考文献

[1] Ueno H, Kosuge T, Ma tsuyama Y, et al. A randomized phase Ⅲ trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese study Group of Adjuvant Theraply for Pancreatic Cancer[J]. Br J Cancer, 2009, 101(6): 908-915.

[2] Haller DG. New perspectives in the management of pancreas cancer[J]. Semin Oncol, 2003, 30(Suppl 11): 3-10.

[3] 朱辉, 陈文直, 伍烽, 等. 高强度聚焦超声治疗胰腺癌的初步临床观察[J]. 中国超声医学杂志, 2003, 19(4): 306-308.

[4] Filion ME, Lepicier P, Morales A, et al. Mycobacterium phlei cell wall complex directly induces apoptosis in human bladder cancer cell[J]. Br J Cancer, 1997, 79(2): 229-235.

[5] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. Cancer, 1981, 47(1): 207-214.

[6] 赵玉沛. 中国胰腺癌治疗 20 年的成绩和需要研究的问题[J]. 外科理论与实践, 2007, 12(3): 193-195.

[7] Wang X, Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma[J]. Chin Med J (Engl), 2002, 115(9): 1332.

[8] Filion MC, Filion B, Reader S, et al. Modulation of interleukin-12 synthesis by DNA lacking the CpG motif and present in a mycobacterial cell wall complex[J]. Cancer Immunol Immunother, 2000, 49(6): 325-334.

(收稿日期:2011-09-14)

(上接第 1852 页)

究生、进修生临床教学的新特点和新对策[J]. 重庆医学, 2009, 38(2): 225-226.

[2] 齐桓, 魏勇强. PBL 教学模式在泌尿外科临床实习中的应用[J]. 医学教育探索, 2007, 6(3): 252-253.

[3] 齐桓. 临床路径式教学法在泌尿外科临床教学中的应用[J]. 医学教育探索, 2006, 5(11): 1028-1029.

[4] 王建文, 邢念增, 胡燕生. 泌尿外科教学实习改进的思考[J]. 中国病案, 2010, 11(9): 60-61.

[5] 黄勇, 崔社怀, 曹国强, 等. 以诊治指南为基础的呼吸内科学 PBL 临床实习教学探讨[J]. 重庆医学, 2009, 38(7): 875-877.

[6] 廖贵益. 泌尿外科多媒体教学的体会[J]. 当代医学, 2011, 17(3): 164-164.

[7] 贾梦瑞, 王平丽, 岳俊敏. 泌尿外科临床教学中存在的问题及对策[J]. 河南职工医学院学报, 2010, 22(4): 405-406.

[8] 谢进东, 梁杰珍. 与执业医师考试接轨的泌尿外科临床教学探索[J]. 医学信息, 2010, 23(18): 3303-3304.

[9] 张道新. 网络环境下多媒体技术在泌尿外科教学中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(14): 1116-1117.

[10] 孙旭, 温机灵, 王学雷, 等. 可视化病案教学在泌尿外科课堂教学中的应用[J]. 中国高等医学教育, 2009(11): 89-90.

[11] 李彦锋, 梁培和, 张克勤, 等. 提高泌尿外科临床医生教学能力的几点体会和思考[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(4): 630-632.

[12] 秦军, 李玲, 王禾, 等. 泌尿外科学临床实习教学的几点体会[J]. 山西医科大学学报: 基础医学教育版, 2007, 9(6): 697-699.

[13] 邢念增. 关于提高培养泌尿外科临床医学硕士专业学位研究生质量的思考[J]. 中国病案, 2008, 9(11): 41-42.

(收稿日期:2011-04-18)