

这表明,手术加辅助放、化疗或免疫化疗的总体治疗模式效果优于单纯手术.对于中晚期直肠癌,除了积极进行手术治疗外,术前放疗加术后化疗可显著降低复发率,提高5a生存率,术后化疗加免疫化疗则显著降低转移率,提高生存率.说明不同的治疗模式产生的治疗效果不完全相同.对每1例直肠癌如何选择正确的治疗模式,应根据患者的具体情况来决定,要将各种治疗方法有机地结合起来,发挥各自的特长,建立有效的综合治疗措施,是提高直肠癌总体治疗效果的关键.

#### 4 参考文献

- 1 莫善兢,刘瑛,许立功.大肠癌.见:汤钊猷.现代肿瘤学.上海.上海医科大学出版社,2000:776
- 2 顾晋.大肠癌的诊治进展.中国实用外科杂志 2002;22:371-374
- 3 郁宝铭.重视直肠癌的综合治疗.外科理论与实践 2003;8:173-174
- 4 曹卫国,车锦凤,赵胜光,陈石磊,许赭,金治宁.直肠癌术后局部复发综合治疗的疗效分析.外科理论与实践 2003;8:187-189
- 5 Moozar KL, Wong CS, Couture J. Anorectal malignant melanoma: treatment with surgery or radiation therapy, or both. *Can J Surg* 2003;46:345-349
- 6 刘福坤,许哲,祁晓平,李国立,黎介寿.结直肠癌术后复发与生存因素分析.医学研究生学报 2000;13:298-300
- 7 Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, Paty PB, Wong WD, Larson SM, Cohen AM, Guillem JG. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002;236:75-81
- 8 Wolmark N, Colangelo L, Wieand S. National surgical adjuvant breast project trials in colon cancer. *Semin Oncol* 2001;28 (1 Suppl 1):9-13
- 9 Paty PB, Cohen AM. The role of surgery and chemoradiation therapy for cancer of the rectum. *Curr Probl Cancer* 1999;23: 233-249
- 10 Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, McGrath K, Lee C, Anscher MS, Clary B, Mantyh C, Pappas TN, Ludwig K, Seigler HF, Tyler DS. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001;233: 778-785
- 11 Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rodel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R. Adjuvant vs. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis* 2003;5:406-415
- 12 Tjandra JJ, Reading DM, McLachlan SA, Gunn IF, Green MD, McLaughlin SJ, Millar JL, Pedersen JS. Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer: preliminary results. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1113-1122

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

## 乙肝肝硬化患者血清 IFN- $\gamma$ 及相关因子水平与肝脏炎症活动的关系

唐洁婷,房静远,顾伟齐

唐洁婷,房静远,顾伟齐,上海第二医科大学附属仁济医院,上海市消化疾病研究所 上海市 200001  
 项目负责人:房静远,200001,上海市山东中路145号,上海第二医科大学附属仁济医院,上海市消化疾病研究所. jingyuanfang@yahoo.com  
 电话:021-63200874 传真:021-63266027  
 收稿日期:2003-09-15 接受日期:2003-10-27

#### 摘要

目的:探讨乙肝肝硬化患者血清中 IFN- $\gamma$ 、IL-2 及 sIL-2R 的水平与肝脏炎症活动的关系.

方法:应用双抗体夹心ELISA方法测定43例乙肝肝硬化患者(其中静止性肝硬化23例;活动性肝硬化20例)及19例正常人血清 IFN- $\gamma$ 、IL-2 及 sIL-2R 水平;并分析其与肝脏炎症活动的关系.

结果:活动性肝硬化患者血清 IFN- $\gamma$ 、IL-2 及 sIL-2R 浓度均明显高于静止性肝硬化组及正常对照组( $35.881 \pm 9.032$  vs  $23.619 \pm 8.183$  and  $21.213 \pm 5.876$ ,  $11.989 \pm 7.232$  vs  $6.003 \pm 2.174$  and  $5.404 \pm 2.161$ ,  $848.656 \pm 368.105$  vs  $380.571 \pm 290.107$  and  $94.917 \pm 83.672$ ;  $P < 0.01$ ),肝硬化患者血清 IFN- $\gamma$  与 ALT、IL-2 与 SB、sIL-2R 与 ALT、SB 有相关性,且 IFN- $\gamma$  与 IL-2 呈正相关.

结论:IFN- $\gamma$  及相关因子在肝硬化免疫病理中起重要作用,且与肝脏炎症活动密切相关,肝组织损伤可能是 IFN- $\gamma$  及相关因子活性增加的原因.

唐洁婷,房静远,顾伟齐.乙肝肝硬化患者血清 IFN- $\gamma$  及相关因子水平与肝脏炎症活动的关系.世界华人消化杂志 2004;12(4):1002-1004

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1002.asp>

#### 0 引言

以往的研究已证明,乙型肝炎的发生并不是由乙肝病毒直接侵袭肝脏细胞所引起,而是与病毒抗原和机体免疫系统相互作用有关,而 CD4+TH 细胞在细胞免疫和体液免疫应答过程中有着重要的辅助作用.根据产生的细胞因子不同,CD4+T 细胞又可分为 TH1、TH2 亚群,其中 TH1 细胞以产生 IFN- $\gamma$ 、IL-2 及 TNF- $\beta$  为特征.研究表明,TH1 型免疫反应与感染的免疫性和防御性有关.乙肝病情演变后期进入肝硬化阶段后,其免疫功能的紊乱、肝相关细胞因子表达与肝损伤的关系目前资料尚少,我们对 43 例乙肝肝硬化患者及 19 例正常人血清 IFN- $\gamma$ 、IL-2 及 sIL-2R 进行检测,并探讨

其与肝硬化患者肝脏炎症活动的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 肝硬化组(LC): 乙肝肝硬化住院患者43例, 符合临床诊断标准, 其中女18例, 男25例, 年龄为33-81岁, 平均58.4岁, 部分病例为HBeAg阳性。并按2000年西安会议制定的病毒性肝炎诊断标准, 将43例患者分为静止性肝硬化组(SLC)23例, 活动性肝硬化组(ALC)20例; 正常人群组(NC): 19例, 其中女9例, 男10例, 年龄为25-65岁, 平均40.9岁(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb及抗HCV均阴性, 肝功能指标均正常)。主要试剂: IFN- $\gamma$ 和IL-2试剂盒分别购自美国R&D公司和法国Diaclone公司, sIL-2R试剂盒购自深圳晶美生物制品有限公司。

**1.2 方法** 所有受检者均在清晨空腹抽取外周静脉血5mL, 静置30 min, 待血块回缩后分离血清, 2 000 rpm离心10 min, 预留取部分血清作肝功能及HBV标志物的检测, 其余血清-70℃保存待测。IFN- $\gamma$ 、IL-2及sIL-2R的检测均用双抗体夹心ELISA方法, 具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

**统计学处理** 采用SPSS统计系统, 实验数据以mean $\pm$ SD表示, 两组间均数比较采用t检验、相关性研究采用Spearman等级相关分析,  $P < 0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 IFN- $\gamma$ 、IL-2浓度** ALC组明显高于NC组、SLC组, 而SLC组与NC组差别无统计学意义; sIL-2R浓度在NC组、SLC组、ALC组中逐渐升高, 且各组差异皆显著(表1)。

表1 各组IFN- $\gamma$ 、IL-2及sIL-2R浓度(mean $\pm$ SD, pg/mL)

组别	IFN- $\gamma$	IL-2	SIL-2R
NC组	21.213 $\pm$ 5.876	5.404 $\pm$ 2.161	94.917 $\pm$ 83.672
SLC组	23.619 $\pm$ 8.183 <sup>d</sup>	6.003 $\pm$ 2.174 <sup>d</sup>	380.571 $\pm$ 290.107 <sup>bd</sup>
ALC组	35.881 $\pm$ 9.032 <sup>b</sup>	11.989 $\pm$ 7.232 <sup>b</sup>	848.656 $\pm$ 368.105 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs NC组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs ALC组。

**2.2 HBeAg(+)**患者的IFN- $\gamma$ 、IL-2浓度低于HBeAg(-)患者, sIL-2R浓度高于HBeAg(-)患者。但只有IFN- $\gamma$ 的差异具有统计学意义(表2)。

表2 IFN- $\gamma$ 、IL-2及sIL-2R浓度与乙肝病毒标志物HBeAg(mean $\pm$ SD, pg/mL)

	n	IFN- $\gamma$	IL-2	SIL-2R
HBeAg(+)	6	21.635 $\pm$ 2.007 <sup>a</sup>	4.754 $\pm$ 1.836	663.021 $\pm$ 278.722
HBeAg(-)	37	30.569 $\pm$ 10.800	9.441 $\pm$ 6.125	587.787 $\pm$ 420.064

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs HBeAg(-)组。

2.3 IFN- $\gamma$ 与ALT呈正相关, 与SB无相关; IL-2与SB呈正相关, 与ALT无相关; sIL-2R与ALT及SB皆呈正相关。IFN- $\gamma$ 与IL-2正相关, sIL-2R与IFN- $\gamma$ 、IL-2皆无相关(表3)。

表3 IFN- $\gamma$ 、IL-2及sIL-2R浓度与ALT及SB的相关性

	IFN- $\gamma$	IL-2	sIL-2R
ALT	r=0.339 <sup>a</sup>	r=0.119	r=0.324 <sup>a</sup>
SB	r=0.287	r=0.517 <sup>a</sup>	r=0.455 <sup>a</sup>
IFN- $\gamma$		r=0.324 <sup>a</sup>	r=0.177
IL-2			r=0.263

<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

在病毒感染时机体的IFN, 尤其是IFN- $\gamma$ , 不仅可直接限制病毒的复制和扩散, 近年来发现他可对许多免疫细胞发挥强大免疫调节作用<sup>[1]</sup>。本实验结果显示IFN- $\gamma$ 水平在活动性肝硬化组中显著升高, 且与ALT正相关( $r=0.339$ ,  $P < 0.05$ ), 这与国外一些文献报道是一致的<sup>[2-3]</sup>。亦发现静止性肝硬化组的IFN- $\gamma$ 水平与正常对照组无统计学差异, 说明炎症减轻, IFN- $\gamma$ 明显减少。IFN- $\gamma$ 主要由CD4+的TH1细胞分泌。近年来, 慢性HBV感染中TH1/TH2细胞平衡失调的作用日益受到人们的关注。Anastassakos et al<sup>[4]</sup>报道, 慢性HBV感染者, 其T细胞被激活。国内相关研究<sup>[5]</sup>也表明, 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞(PBMC)中, TH0占大多数, 少部分为TH2细胞, 但是随着肝组织炎症活动的加剧, TH1类细胞比例明显增加, 提示TH1细胞与肝组织损伤密切关联。

TH1细胞受病毒感染等刺激后亦产生IL-2, 因为IFN- $\gamma$ 与IL-2在免疫过程中有协同作用, 所以我们也研究了IL-2在肝硬化中的表达情况。结果提示, 与IFN- $\gamma$ 一致, IL-2浓度ALC组明显高于NC组、SLC组, 而SLC组与NC组差别无统计学意义, IL-2与IFN- $\gamma$ 成正相关。我们还发现, 在肝功能指标中IFN- $\gamma$ 与ALT显著相关; 而IL-2与SB显著相关。我们分析肝硬化患者IFN- $\gamma$ 、IL-2水平明显高于正常人, 可能与肝硬化患者肝组织受损严重, 功能性肝细胞的数量明显减少, 肝脏清除这些细胞因子的能力下降有关。乙肝病毒侵入体内, 激活T、B细胞和巨噬细胞表达高亲和性的IL-2R, 未结合的膜白介素II受体(MIL-2R)脱落入血浆, 即为sIL-2R。sIL-2R是机体免疫系统被激活的敏感指标<sup>[6]</sup>。一方面sIL-2R可中和活化T淋巴细胞周围的IL-2, 减弱淋巴细胞的自分泌效应, 有助于机体清除病毒; 而另一方面, sIL-2R与MIL-2R竞争性结合IL-2, 加重了免疫功能低下和免疫功能紊乱, 使肝炎病毒感染持续存在<sup>[7]</sup>。本组结果显示, 肝硬化患者血清IL-2和sIL-2R水平较正常人升高, 反映患者体内部分抗

乙肝病毒免疫力. Sawayama et al<sup>[8]</sup>报道, 慢性HBV感染的肝硬化患者, 其血清sIL-2R水平与ALT水平呈正相关, 与本组实验结果一致. sIL-2R增高的机制目前尚不完全清楚, 可能因为HBV感染通过激活T细胞杀伤HBV的同时, 引起肝细胞损伤, 使肝脏对sIL-2R的清除能力降低; 另一方面, 又可通过激活T细胞使sIL-2R释放增加, 从而引起血sIL-2R水平增高.

Milich et al<sup>[9]</sup>用HBeAg和HBcAg分别接种纯种小鼠, 发现HBeAg免疫后表现为TH2反应类型, 用HBcAg免疫则为TH1反应类型. 还有研究<sup>[10]</sup>认为, HBeAg与慢性乙肝患者PMBC增生和产生IFN- $\gamma$ 和IL-10有关. Schlaak et al<sup>[11]</sup>研究发现, 在体外HBeAg诱导PMBC产生TH2反应类型. 本研究中HBeAg(+)组IFN- $\gamma$ 浓度与HBeAg(-)相比显著降低, 提示HBeAg在这部分患者体内诱导了一个TH2型反应. 而本结果中, 两组IL-2浓度、sIL-2R浓度差异不具统计学意义, 可能与HBeAg(+)组病例样本较小有关.

目前研究认为, 肝硬化患者存在TH1/TH2细胞平衡失调、抑制性T细胞活性下降等免疫功能紊乱情况, 这些似能解释病情活动的肝硬化患者IFN- $\gamma$ 、IL-2及sIL-2R活性增加的现象, 肝组织损伤可能是IFN- $\gamma$ 及相关因子活性增加的原因. 检测肝硬化患者血清中的各细胞因子水平, 或在肝组织中的表达程度, 可了解患者体内免疫功能紊乱情况, 预测肝脏炎症反应程度和预后.

#### 4 参考文献

1 周光炎. 免疫学原理. 第1版. 上海: 上海科技技术文献出版社,

2000:83-88

- 2 Fukuda R, Ishimura N, Nguyen TX, Chowdhury A, Ishihara S, Kohge N, Akagi S, Watanabe M, Fukumoto S. The expression of IL-2, IL-4, and interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) mRNA using liver biopsies at different phases of acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Exp Immunol* 1995;100:451-466
- 3 Lee M, Lee M, Lee SK, Son M, Cho SW, Park S, Kim HI. Expression of Th1 and Th2 type cytokines responding to HBsAg and HBeAg in chronic hepatitis B patients. *J Korean Med Sci* 1999;14:175-181
- 4 Anastassakos C, Alexander GJ, Wolstencroft RA, Avery JA, Portmann BC, Panayi GS, Dumonde DC, Eddleston AL, Williams R. Interleukin-1 and interleukin-2 activity in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1998;94:999-1005
- 5 姜荣龙, 卢桥生, 侯金林, 骆抗先, 章廉, 富宁. 辅助性T细胞极化群体在慢性乙型肝炎病毒感染中的作用. *中华医学杂志* 2000; 80:741-744
- 6 Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor biology, function and clinical application. *Ann Intern Med* 1990;113:619-627
- 7 Simsek H, Kadayifci A. Serum interleukin 2 and soluble interleukin 2 receptor in chronic active hepatitis C: effect of interferon therapy. *J Int Med Res* 1996;24:239-245
- 8 Sawayama Y, Hayashi J, Kawakami Y, Furusyo N, Ariyama I, Kishihara Y, Ueno K, Kashiwagi S. Serum soluble interleukin-2 receptor levels before and during interferon treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 1999;44:163-169
- 9 Milich DR, Peterson DL, Schodel F, Jones JE, Hughes JL. Preferential recognition of hepatitis B nucleocapsid antigens by Th1 or Th2 cell is epitope and major histocompatibility complex dependent. *J Virol* 1995;69:2776-2785
- 10 Vingerhoets J, Michielsens P, Vanham G, Bosmans E, Paulij W, Ramon A, Pelckmans P, Kestens L, Leroux-Roels G. HBV-specific lymphoproliferative and cytokine responses in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1988;28:8-16
- 11 Schlaak JF, Tully G, Lohr HF, Gerken G, Meyer zum Buschenfelde KH. HBV-specific immune defect in chronic hepatitis B is correlated with a dysregulation of pro- and anti-inflammatory cytokines. *Clin Exp Immunol* 1999;115:508-514

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

## 络泰综合治疗十二指肠球部溃疡疗效观察

刘进, 卢杰夫

刘进, 卢杰夫, 广西南宁市第一人民医院消化内科 广西省南宁市 530022  
项目负责人: 刘进, 530022, 广西南宁市新城区经文街3号, 广西南宁市第一人民医院消化内科.  
电话: 0771-2636184  
收稿日期: 2003-08-23 接受日期: 2003-09-24

#### 摘要

目的: 观察探讨络泰注射用血塞通(冻干)综合法莫替丁与胶态次枸橼酸铋治疗十二指肠球部溃疡(DU)的疗效.

方法: 将120例DU患者随机均分为治疗组和对照组, 治疗组为前2wk静滴络泰、静滴法莫替丁及口服胶态次枸橼酸铋, 后2wk单口服法莫替丁, 对照组为前2wk静滴法莫替丁及口服胶态次枸橼酸铋, 后2wk单口服法莫替

丁, 两组疗程均为4wk.

结果: (1)治疗组60例中愈合54例(90%), 好转4例(6.7%), 无效2例(3.3%), 总有效率96.7%。(2)对照组60例中愈合38例(63.3%), 好转12例(20%), 无效10例(16.7%), 总有效率83.3%. 治疗组疗效优于对照组, 二者有显著差异( $P < 0.05$ ).

结论: 络泰综合法莫替丁与胶态次枸橼酸铋治疗DU可提高愈合率及总有效率, 是治疗DU的一种具有较好疗效的方法.

刘进, 卢杰夫. 络泰综合治疗十二指肠球部溃疡疗效观察. *世界华人消化杂志* 2004;12(4):1004-1005

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1004.asp>