

P815(抗NK)和YAC(NK敏感)细胞,用 ^{51}Cr 释放试验检测细胞毒性。用MCA106肉瘤细胞制作C57BL/6小鼠肺转移模型以观察IL-2和LAK活性细胞抑制瘤细胞肺转移的疗效。IL-2用法为每8小时腹腔注射25 000U,共8次。LAK活性细胞用法为尾静脉注射含LAK细胞的HBSS0.2ml。在肿瘤接种后15~18日处死小鼠,计算肺转移瘤数。

结果发现IL-2和抗-CD3 mAb均能刺激培养脾细胞增殖,但联合应用则增殖更为显著;在用抗-CD3 mAb加IL-2刺激的第12~14日,细胞增殖达100~4000倍,而单用IL-2刺激则只增殖6~20倍。正常小鼠和接种MCA106小鼠的脾细胞增殖能力相似。形态和表型检查发现,多数用抗-CD3加IL-2激活的细胞巨大而有颗粒,直径常超过15 μm 。仅用IL-2激活的细胞也大有颗粒,但不如前者显著。两者表型的变化(刺激培养第4日),前者69%,后者97%表达Thy-1.2Ag,但CD8⁺细胞前者较后者多。CD4⁺细胞长时间培养后前者(17%~28%)也较后者(2%~7%)高。动物实验,体外抗-CD3 mAb加IL-2刺激组和单用IL-2刺激组的培养细胞(未经洗涤)对P815的LAK活性和ADCC峰值均在第3~4天出现,但在刺激培养后的第4,8和13天,前者对P815的细胞毒性较后者高,以单个细胞计前者的活性是后者的6~23.7倍。但细胞经反复洗涤分离后发现靶细胞的敏感性与抗-CD3 mAb相关。体内,在小鼠接种肿瘤细胞第5日应用5百万经长时间IL-2刺激培养细胞的疗效明显优于单用IL-2加消炎痛组。在临床上,36例肾癌患者接受短期培养的LAK活性细胞和IL-2,12例肿瘤显著缩小,21例仅接受IL-2治疗患者只有1例显效。抗-CD3抗体(OKT3)加IL-2能使正常和患急性淋巴细胞白血病和成神经细胞瘤患儿的PBMC迅速扩增。这些抗-CD3 mAb加IL-2激活培养细胞对新鲜肿瘤细胞和抗NK细胞系、HL60和Daudi具有高LAK活性。

给小鼠静脉快速输注少量(5百万)抗-CD

3mAb加IL-2激活培养细胞,存活率为95%~100%,但大剂量(2千万)即可致死。致死原因可能是细胞过为巨大,易聚集和颗粒释放毒物和/或肺血管床闭塞。

抗-CD3 mAb加IL-2激活的T细胞是异质性的,多数表达CD4或CD8抗原。曾认为短期培养的LAK细胞大多数来自NK细胞的活化,少量NK细胞可能介导抗-CD3 mAb加IL-2激活细胞的抗肿瘤活性。其它活性T细胞如Lyt-2⁺细胞也可能介导这种抗肿瘤活性。

(曾美麟摘 熊荣超校)

201 心脏移植应用免疫抑制剂18年后发生癌瘤1例报道[英]/Xerri L...//Cancer.-1989, 63.-1697~1699

作者报道1例患者,男性,49岁,因广泛心肌梗塞、左心衰竭末期,于1968年行心脏移植术。术前吸烟20支/日,术后3支/日,不嗜酒,常暴晒日光。手术前后用过抗淋巴细胞血清,术后用硫唑嘌呤(100~200mg/日)及强的松(0.25~0.35mg/kg/日)直至死亡。1974年因右心室心肌梗塞伴房性心律失常而植入起搏器。用类固醇治疗后出现骨质疏松,1981年前臂和股骨颈骨折,后正常愈合。同年切除头皮基底和鳞状细胞癌各一处。1985年出现慢性肺衰。1986年经活检证实患左肺上叶鳞癌。1987年患者68岁死于急性右心及肺功能衰竭。经长期随访及尸检发现4种癌变,肺鳞状细胞癌、皮肤鳞状和基底细胞癌、肾乳头状癌伴多囊肾。肝有再生性肝结节状增生,被认为是癌前病变。

用硫唑嘌呤和类固醇治疗18.5年,此两种药物可抑制细胞和体液免疫。有免疫缺陷的病人在低光照区皮肤癌和唇癌发生率比正常高4~7倍,在高照射区为21倍。该病人当时没有考虑到应避免阳光照射。有免疫缺陷者肝胆癌发生率增加30倍,该病人有再生性肝结节状增生,结节内肝细胞严重发育异常。肾移植后患此病曾有少数报导,但未见心脏移植后患该病的报导,发病机理还不清楚,可能与心衰或静脉阻塞性疾病有关,有些药物如类固醇、硫唑嘌呤可诱发此病。肾癌、肾腺癌及多囊肾常见

于长期行血液透析的肾衰病人,可能与尿毒症毒性代谢产物引起免疫缺陷有关。

以往统计资料表明,病人接受异体移植后,5%~6%的癌症与免疫抑制有关。但接受心肾移植后,肺、结肠、肾和乳腺癌的发病率并不增加,而皮肤癌、非何杰金氏淋巴瘤及肝胆癌等则增加。此病人患两种皮肤癌与免疫低下有关,吸烟可能是肺癌的原因。通常器官移植后因免疫缺陷发生癌肿的平均潜伏期为58个月,而本例患者为18.5年,实属少见,故提示长期应用免疫抑制剂可能是致癌的原因,应进一步研究。

(孙学武摘 孙公甲校)

202 2'-去氧助间型霉素治疗毛细胞白血 病 外周血象和骨髓象的变化 [英] /Dalal BI... /Cancer. -1989, 63. -14~22

2'-去氧助间型 霉素(2'-deoxycofor-mycin, dCF)是一种属于腺苷脱氨酶(ADA)抑制剂的新药,用其治疗毛细胞白血病(HCL)疗效显著,可使多数HCL患者完全缓解(CR)或部分缓解(PR),包括脾切除和IFN治疗无效者。本文作者用dCF治疗15例HCL患者,并随访4年余,观察其外周血(PB)和骨髓(BM)象的变化。

HCL患者的诊断依据PB和/或BM有毛细胞、典型骨髓组织学特征、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)反应阳性。根据细胞形态学类型将病人分成3组:I型细胞组:胞核小,呈圆形或卵圆形,核染色质深;II型细胞组:胞核较大,呈迂曲状似脑回;III型细胞组:胞核大,有切迹或呈肾形,近迹处有明显的核仁。

14例可评价的患者中,男9例,女5例,年龄39~77岁(平均59岁)。治疗前患者均有不同程度的脾肿大,从中度肿大(仅扫描可见)到肋缘下32cm,其中2例曾进行过脾切除,2例曾用瘤可宁和/或强的松治疗。外周血检查:9例白细胞减少,8例中性粒细胞减少,6例淋巴细胞减少,除1例外其余均有单核细胞减少,外周血毛细胞数不同(4%~83%),9例贫血,12例血小板减少。骨髓检查:5例由

于毛细胞浸润(>75%)BM细胞过多,3例过少(<25%),6例正常。毛细胞浸润程度7%~95%(平均80%),毛细胞指数在0.06~0.08范围内,10例幼红细胞减少,8例巨核细胞减少,9例网硬蛋白增加。

8例患者接受一个疗程dCF治疗(4mg/m²静脉注射,每周1次,共3次),以后每3~4周静注1次(4mg/m²)或每8~10周重复一个疗程,CR时停止治疗。根据国际抗癌协会II期治疗方案,用dCF对6例患者进行了每8周一个疗程的治疗,直到获得CR,再进行2个多疗程的巩固治疗。经治疗后13例CR(平均缓解时间16周),1例PR。在治疗1~12周内10例未能触到脾脏,治疗第1周末外周血毛细胞数下降50%~95%,到第12周有13例外周血毛细胞消失。经过治疗,ALC逐渐上升为0.8~1.3×10⁹/l,12例ANC升高>1×10⁹/l,11例AMC升至正常,血红蛋白量(HGB)持续上升,比治疗前升高35%以上,除1例外全部患者HGB均大于120g/l,PLT亦持续上升,经16周治疗有11例PLT达正常。BM中毛细胞减少比PB明显,经24周治疗11/14例BM中未发现毛细胞。治疗16周时骨髓增生度由65%降至40%,56周后骨髓增生度保持在20%~30%。9例患者治疗前网硬蛋白含量为3+至4+,经16~140周治疗降为1+至2+,而治疗前网硬蛋白含量正常者,治疗后网硬蛋白含量无变化,并观察到细胞II型毛细胞白血病血象恢复比细胞I型慢,尤其是中性粒细胞。

dCF治疗HCL可使BM和PB得到长期缓解,治疗16周时,病人CR率高达93%。4年余随访期间仅1例复发,经进一步dCF治疗,患者又获得CR。dCF治疗毛细胞白血 病在血液及组织的浓度足以抑制毛细胞ADA活性,但确切抗肿瘤作用的生物化学机制还不清楚。最近的研究表明,dCF治疗HCL的作用与内源性干扰素合成无关。dCF与IFN比较,①IFN治疗HCL完全缓解和部分缓解率低;②IFN显效慢,需较长时间的治疗,肿瘤细胞消退慢,一般超过6~12个月;③IFN可使