

产生所有类型的 β -内酰胺酶,对氨苄西林、头孢噻唑等抗菌药物的耐药机制中, β -内酰胺酶的形成起着决定性的作用。(5)形成生物被膜;一些铜绿假单胞菌可形成生物被膜,他们在细菌表面形成物理屏障,降低抗菌药物的渗透性,使细菌周围的药物达不到有效的杀菌浓度,却有利于细菌启动 β -内酰胺酶等的表达,诱发耐药突变,产生染色体诱导酶,水解 β -内酰胺类抗菌药物^[3]。

本研究结果显示,铜绿假单胞菌对阿米卡星的敏感性最高,为 96.77%,其次为哌拉西林/他唑巴坦,敏感性为 87.10%,耐药率低于周军^[4]报道十堰地区的耐药情况。亚胺培南、哌拉西林、庆大霉素、妥布霉素、左旋氧氟沙星敏感性分别为 72.58%、70.97%、70.60%、69.35%、66.13%,高于常李军等^[5]报道铜绿假单胞菌对所测试的药物敏感率均不超过 60%。与吴蓉和府伟灵^[6]报道的重庆地区铜绿假单胞菌耐药性比较,其耐药率呈上升趋势,这与抗菌药物的应用频率导致选择压力增加、人员交流频率导致耐药菌株传播有关。一些研究显示,近年来该菌对多种抗菌药物的敏感性都在下降,亚胺培南的敏感性从 1994 年的 96%降至 2001 年的 75%^[3]。统计分析显示,单环 β -内酰胺类抗菌药物氨曲南总敏感率为 59.68%,分泌物标本敏感率达 87.50%,鉴于铜绿假单胞菌对多种抗菌药物耐药率增加,本院可经验选择使用。本资料显示不同地区、不同医院、不同部位铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药率是不尽相同的。创伤外科分泌物标本中分离出的铜绿假单胞菌,各种抗菌药物敏感性均高于痰标本,这与陈江华等^[7]报道的呼吸道分泌物铜绿假单胞菌的耐药率均显著高于伤口分泌物相一致,这可能与呼吸道感染患者常伴有严重的基础疾病,如颅脑外伤、脑出血、重大手术后以及患者意识障碍、多器官功能衰竭、免疫功能低下,在救治过程中有各种侵入性医疗操作如气管切开、气管插管、辅助机械通气、深静脉插管以及广谱多联抗菌药物的长期使用等有关。而分泌物标本来自于创伤伤口感染,患者多来自于煤矿工人,绝大多数年轻化,身强力壮,身体自身免疫力比较好,平时用抗菌药物概率相对较少。

因此,病原学诊断以及抗菌药物敏感试验在指导抗菌药物合理应用尤为重要,在对待呼吸道感染和伤口感染时,为达到临床疗效和控制耐药菌的发生,应合理使用抗菌药物,选择抗菌药物时应区别对待,更为谨慎地选择抗菌药物^[7]。在体外,亚胺培南和阿米卡星联用,耐药率可降至 7%,与环丙沙星联用时可降至 10%,严重铜绿假单胞菌感染时宜考虑上述药物联合应用^[3]。

总之,临床微生物实验室应作好细菌耐药监测,为临床经验选用抗菌药物提供依据,同时,对标本及时进行处理、鉴定及药敏试验,为临床提供病原学依据,指导临床合理使用抗菌药物。

参考文献

- [1] 张秀芳,孔东辉,柴杰. 172 株铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床,2011,8(13):1602.
- [2] 钟政荣,郭普,乔燕,等. 231 株铜绿假单胞菌分布及药敏分析[J]. 临床输血与检验,2010,12(2):154-156.
- [3] 孙淑娟,袁燕. 抗菌药物治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:284-288.
- [4] 周军. 十堰地区 2005~2009 年重症监护病房铜绿假单胞菌感染的耐药性分析[J]. 检验医学与临床,2011,8(1):66.
- [5] 常李军,贾蓓,黄文祥,等. 2008 年重庆医科大学附属第一医院细菌耐药性监测[J]. 中国抗生素杂志,2010,35(10):779-792.
- [6] 吴蓉,府伟灵. 重庆地区铜绿假单胞菌医院感染及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(1):97-99.
- [7] 陈江华,顾向明,邓冲,等. 伤口与呼吸道分泌物中铜绿假单胞菌的耐药情况对比研究[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(14):1588.

(收稿日期:2012-02-15)

• 临床研究 •

放化疗同步 CIK 治疗对鼻咽癌患者免疫功能的影响

方慧云,程伟民,李晓玲,季明芳(广东省中山市人民医院肿瘤研究所 528403)

【摘要】 目的 探讨放化疗同步细胞因子诱导杀伤细胞(CIK)治疗对鼻咽癌患者免疫功能的影响。**方法** 收集 2009 年 1 月 1 日至 2012 年 1 月 1 日中晚期鼻咽癌患者 60 例,20 例采用放化疗同期联合 CIK 治疗的序贯方式(序贯组,即放化疗结束接着 CIK 治疗),20 例采用同步方式(同步组,即放化疗同时 CIK 治疗),20 例(对照组)只采用放化疗的方式,3 组治疗前、中、后用流式细胞仪技术检测 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8,并应用透射比浊法检测 IgG、IgA、IgM。**结果** 治疗中期,同步组免疫功能无明显下降,序贯组、对照组免疫功能下降。治疗后期,同步组、序贯组与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),对照组免疫功能继续下降。**结论** 放化疗同步 CIK 治疗对鼻咽癌患者免疫功能有一定保护作用。

【关键词】 细胞因子诱导的杀伤细胞; 鼻咽癌; 放化疗; 免疫

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.15.050 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)15-1914-03

在中国南方,鼻咽癌是较常见的恶性肿瘤之一,是严重危害健康的常见病。据统计有 70% 的患者发现时已经发生转移,其 5 年生存率不到 15%,目前,主要治疗方式是放疗和化疗,但是这些方法对于中晚期患者效果并不理想。如何延长中晚期鼻咽癌患者的生存期,提高其生存质量,一直是值得探讨

的话题。

随着细胞免疫学和分子生物学的发展,细胞因子诱导杀伤细胞(CIK 细胞)过继免疫治疗已成为肿瘤治疗的第 4 模式,尤其是中晚期肿瘤患者,可以改善体内的免疫活性和提高生活质量。CIK 细胞在体外经 CD3 单克隆抗体和重组人白细胞介

素-2(IL-2)、重组人白细胞介素-1、植物凝集素、 γ -干扰素 (IFN- γ) 等诱导产生,在几种细胞因子的作用下有较强的增殖能力和明显杀灭癌细胞的生物活性。本研究是将 CIK 细胞行体外诱导培养后,在不同时期回输患者体内,并随机抽出 20 例只用放化疗的中晚期鼻咽癌患者进行比较,观察其免疫功能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 1 月 1 日至 2012 年 1 月 1 日在本院住院的中晚期鼻咽癌患者 60 例,20 例采用放化疗同期联合 CIK 治疗的序贯方式(序贯组,即放化疗结束接着 CIK 治疗),20 例采用同步方式(同步组,即放化疗同时 CIK 治疗),20 例(对照组)只采用放化疗,两组性别、年龄差异无统计学意义。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法与主要试剂 分组后,序贯组与同步组在不同时期均予 CIK 细胞治疗:使用采血机(Spectra v611)采集患者外周血单个核细胞,每例患者采集细胞数约 $(1\sim4)\times10^9$ 个,容积 40~70 mL。在符合 GMP 实验室条件下,用无血清培养基调整细胞浓度至 $(1\sim2)\times10^6$ /mL,置于透气性培养袋中,于不同时间加入一定剂量的 IFN- γ , IL-2, antiCD3 mAb(美国 BD 公司)等各种细胞因子,37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂ 悬浮培养。每次取 CIK 细胞悬液的 1/3 体积,离心、洗涤和重悬浮后制备成容积为 400~500 mL 的 CIK 细胞悬液,将诱导培养成的 CIK 细胞分 3 次于培养的第 10、13、15 天回输给患者。3 组治疗前、中、后用流式细胞仪技术检测 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8。应用透射比浊法检测 IgG、IgA、IgM。外周血检查均在本院肿瘤研究所及检验中心进行。CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 采用美国进口的流式细胞仪检测,仪器型号为 COULTEREPICSXL,试剂由法国免疫公司提供。IgG、IgA、IgM 应用透射比浊法,采用日本 7170A 型全自动生化分析仪检测,试剂由上海玉兰生物技术研究所提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,两两比较用 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 T 细胞亚群 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比值 治疗前 3 组差异无统计学意义。治疗中期,同步组细胞免疫功能无明显下降,序贯组、对照组细胞免疫功能下降。治疗后期,同步组、序贯组与治疗前比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),对照组细胞免疫功能继续下降,见表 1。

表 1 T 细胞亚群检测($\bar{x}\pm s, \%$)

时间	组别	<i>n</i>	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
治疗前	同步组	20	60.32 $\pm$ 5.67	24.85 $\pm$ 5.02	18.41 $\pm$ 4.07	1.24 $\pm$ 0.25
	序贯组	20	60.33 $\pm$ 5.68	24.86 $\pm$ 5.05	18.42 $\pm$ 4.08	1.24 $\pm$ 0.26
	对照组	20	60.32 $\pm$ 5.66	24.85 $\pm$ 5.01	18.41 $\pm$ 4.08	1.24 $\pm$ 0.25
治疗中	同步组	20	60.31 $\pm$ 5.65	24.84 $\pm$ 5.01	18.39 $\pm$ 4.03	1.24 $\pm$ 0.23
	序贯组	20	30.25 $\pm$ 5.25	15.35 $\pm$ 4.82	12.42 $\pm$ 4.01*	1.17 $\pm$ 0.21
	对照组	20	30.09 $\pm$ 5.15	15.28 $\pm$ 4.23	12.35 $\pm$ 3.95	1.15 $\pm$ 0.18
治疗后	同步组	20	60.31 $\pm$ 5.66	24.83 $\pm$ 5.01	18.39 $\pm$ 4.05	1.24 $\pm$ 0.23
	序贯组	20	60.25 $\pm$ 5.45	24.82 $\pm$ 5.01	18.39 $\pm$ 4.05	1.24 $\pm$ 0.22
	对照组	20	24.31 $\pm$ 5.15	12.12 $\pm$ 4.01	10.21 $\pm$ 3.15	1.18 $\pm$ 0.21

2.2 免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平 治疗前 3 组比较差异

无统计学意义(*P*>0.05)。治疗中期,同步组体液免疫功能无明显下降,序贯组、对照组体液免疫功能下降。治疗后期,同步组、序贯组与治疗前比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),对照组体液免疫功能继续下降,见表 2。

表 2 免疫球蛋白水平($\bar{x}\pm s, g/L$)

时间	组别	<i>n</i>	IgG	IgA	IgM
治疗前	同步组	20	70.66 $\pm$ 5.61	1.82 $\pm$ 0.37	1.81 $\pm$ 0.22
	序贯组	20	70.65 $\pm$ 5.57	1.81 $\pm$ 0.36	1.82 $\pm$ 0.23
	对照组	20	70.65 $\pm$ 5.60	1.81 $\pm$ 0.37	1.82 $\pm$ 0.22
治疗中	同步组	20	70.65 $\pm$ 5.57	1.81 $\pm$ 0.37	1.80 $\pm$ 0.22
	序贯组	20	52.65 $\pm$ 5.57	1.15 $\pm$ 0.36	1.19 $\pm$ 0.20
	对照组	20	51.95 $\pm$ 5.49	1.14 $\pm$ 0.35	1.18 $\pm$ 0.19
治疗后	同步组	20	70.66 $\pm$ 5.61	1.81 $\pm$ 0.37	1.81 $\pm$ 0.23
	序贯组	20	70.65 $\pm$ 5.59	1.80 $\pm$ 0.36	1.80 $\pm$ 0.23
	对照组	20	35.31 $\pm$ 5.48	0.89 $\pm$ 0.29	0.89 $\pm$ 0.18

3 讨 论

CIK 细胞是一种新型的免疫活性细胞,是将人外周血单个核细胞在体外用多种细胞因子共同培养一段时间后获得的一群异质细胞^[1],具有增殖速度快、杀瘤谱广、杀瘤活性高等优点;配合化疗、放疗,可提高肿瘤患者对放化疗的耐受性,提高肿瘤的治疗效果;晚期肿瘤患者单纯采用 CIK 治疗,可以消除、减小肿瘤,提高免疫力、患者生存率以及生活质量。

CIK 细胞是多种细胞因子共同诱导培养的细胞,多种细胞因子的作用是相互协同。抗 CD3 单克隆抗体(CD3McAb)作为一种有丝分裂促进剂可促进细胞增殖,具有抗肿瘤转移的作用。IFN- γ 可通过多种途径直接或间接发挥抗肿瘤作用。在诱导 CIK 细胞形成过程中加入 IFN- γ 可降低 IL-2 用量,且先加入 IFN- γ 后加入白细胞介素-1(IL-1)可提高细胞毒活性,因为先加入 IFN- γ 可促使 PBMC 上 IL-2 受体数量增加,从而有效地激活效应细胞。IL-1 主要由激活的单核巨噬细胞产生,它可以介导外周单个核细胞上表达 IL-2 受体,与 IFN- γ 、CD3McAb 合用时可以明显提高 CIK 的细胞毒效应,但 IL-1 对 CIK 扩增不起作用^[2-3]。IL-2 是 T 淋巴细胞分泌的一种细胞因子,具有免疫增强、抗肿瘤和抗感染的作用。

鼻咽癌是较常见的恶性肿瘤之一。初诊时约 70% 患者为Ⅲ、Ⅳ期患者。虽然,目前对中晚期鼻咽癌采取放疗为主的综合治疗,但中晚期鼻咽癌的总的 5 年生存率仍徘徊在 25%~50%,未有显著改善。研究表明,细胞免疫缺陷是鼻咽癌治疗失败的原因之一^[4]。放化疗后鼻咽癌患者存在全身细胞免疫功能障碍,可导致患者细胞免疫功能减退长达数年。EB 病毒与鼻咽癌发生、发展关系密切,其 DNA 水平与肿瘤负荷密切相关,但患者缺乏杀灭 EB 病毒的特异性 CTL 细胞。而最近的研究在利用特异性 CTL 细胞治疗 EB 病毒相关淋巴瘤方面取得突破性进展,表明了细胞免疫治疗在抗肿瘤中的作用^[5]。CIK 兼具 CTL 细胞强大的抗肿瘤活性和 NK 细胞的非 MHC 限制性杀瘤优点。目前,探讨 CIK 细胞对实体瘤作用的研究均显示,CIK 细胞在治疗肿瘤微小残留病变上有着良好的临床应用前景,是目前抗肿瘤过继细胞免疫治疗疗效肯定的方案之一^[5]。利用 CIK 细胞对鼻咽癌进行免疫治疗的相关报道较少。在临床上,治疗鼻咽癌患者,放化疗同期联合 CIK 治疗

时一般采取序贯方式(即放化疗结束接着 CIK 治疗),但放化疗还未结束时,往往免疫功能严重受损,不得不中断疗程。由于,鼻咽癌患者普遍经济相对困难,且时间宝贵,有时不得不采取同步方式(即放化疗同时 CIK 治疗),本研究发现同步方式不仅节省了时间,节省了经费,且对患者的免疫功能有较好的帮助,让患者在治疗前、中、后均保持较好的免疫状态。

参考文献

[1] Nagaraj S,Ziske C,Schmidt-Wolf IGH. Human cytokine-induced killer cells have enhanced in vitro cytolytic activity via non-viral interleukin-2 gene transfer[J]. Genet Vaccines Ther,2004,2:12.
[2] 黄辉,俞红,林云璐. CD4⁺-T 细胞的抗癌作用[J]. 国外医学免疫学分册,2000,23(1):51-53.

[3] Nozoe T, Maeham Y, Sugimachi K. Preoperative sorting of circulating T lymphocytes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: its prognostic significance[J]. World J Gastroenterology, 2005, 11(42): 6689-6693.
[4] Gabrilovich D, Pisarev V. Tumor escape from immuneresponse: mechanisms and targets of activity[J]. Curr Drug Targets, 2003, 4(7): 525-536.
[5] Kacani L, Wurm M, Schennach H, et al. Immunostimulatory effects of soluble factors secreted by head and neck squamous cell carcinoma on dendritic cells and T lymphocytes[J]. Oral Oncol, 2003, 39(7): 672-679.

(收稿日期: 2012-02-28)

• 临床研究 •

PAMM 人工晶体在白内障摘除术中后囊膜破裂时 I 期植入的效果

张汉滨, 孙光涛(湖北省汉川市人民医院 431600)

【摘要】 目的 评价 PAMM 硬性人工晶体在白内障摘除术中后囊膜破裂时 I 期植入的方法和疗效。**方法** 160 眼老年性白内障摘除术中后囊膜破裂 14 眼, I 期植入 PAMM 硬性人工晶体。**结果** 术后 1 周矫正视力大于或等于 0.3 者 12 例(85.7%), ≥0.05~<0.3 者 1 例(7.1%), <0.05 者 1 例(7.1%)。所有人工晶体光学中心均位于瞳孔区。**结论** 后囊膜破裂时 I 期植入 PAMM 硬性人工晶体, 可取得满意的效果。

【关键词】 后囊膜破裂; PAMM; 一期悬吊式; 人工晶体
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.15.051 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)15-1916-01

白内障摘除术后后囊膜破裂是较常见而严重的并发症, 由于种种原因, 致使眼内缺乏足够的囊膜支撑, 从而导致普通后房型人工晶体无法植入, 将影响患者的最终视力。本科从 2010 年 5~9 月, 对 14 眼行普通后房型 PMMA 人工晶体 I 期睫状沟悬吊术, 疗效满意, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共 14 例(14 眼)。其中男 9 例, 女 5 例; 年龄 46~85 岁。视力为光感~0.1, 病例中老年性白内障 10 例, 并发性白内障 1 例, 外伤性白内障 2 例, 晶体半脱位 1 例。所有病例眼压正常, 其中瞳孔不能充分散大者 1 例。

1.2 后囊膜破裂发生时间 小切口白内障手法碎核时后囊破裂 4 例 28.5%, 超声乳化碎核时后囊破裂 4 例 28.5%, 抽吸皮质时后囊膜破裂 5 例 35.7%, 外伤性白内障术前囊破裂 1 例 7.0%。

1.3 使用材料 术中使用缝线为 Alcon 0-0 带长直针聚丙烯缝线(一端为长直针, 另一端为铲针), 人工晶体为一体式普通后房型 PMMA 人工晶体, 植入前热灼二襻顶端, 使能管住线结, 光学直径 5.05 mm, 全长 12.5 mm, A 常数分别为 118.4。使用带前段坡切功能的 MTP 超声乳化系统, 在德国产 Zeiss 眼科手术显微镜下施行手术。

1.4 手术方法 所有白内障手术患者均采用角巩缘隧道切口, 发现晶状体后囊膜破裂, 导致前房加深, 且出现玻璃体溢入前房或溢出切口时, 立即停止眼内操作。防止破口继续扩大及玻璃体溢出, 向前房内注入少许透明质酸钠, 以防止后囊膜破裂口继续扩大, 确保后囊膜前后压力平衡。超声乳化仪的灌洗

头换成玻璃体切割头, 采用低灌注压或在无灌注下进行干性玻璃体切割术, 直至瞳孔恢复圆形, 无玻璃体压迫变形, 术中残留晶体皮质一起切除, 再注入透明质酸钠。术中根据后囊破孔的位置、范围采用不同植入方式植入后房型不同光学平面直径人工晶体。若破裂范围太大, 则改植入悬吊式人工晶体。行 3 点和 9 点处以穹隆为基底的宽约 4 mm 球结膜瓣。分别于 3 点和 9 点处角巩膜缘后 3 mm 制作宽约 1 mm 板层式巩膜隧道(不要切穿巩膜)。长直针由 9 点钟处巩膜隧道顶端水平刺入后房, 经由瞳孔中央, 再由 3 点处巩膜隧道顶端扎入一皮试针头, 将长直针插入皮试针孔内, 引出长直针, 从上方巩膜隧道切口钩出缝线, 剪断, 分别系于人工晶体上襻和下襻中央, 由上方切口植入人工晶体, 轻轻拉紧缝线, 分别固定于板层式巩膜隧道内。

2 结果

2.1 术后效果 术后 1 周矫正视力大于或等于 0.3 者 12 例(85.7%), ≥0.05~<0.3 者 1 例(7.1%), <0.05 者 1 例(7.1%), 未见人工晶体移位、倾斜者, 无人工晶体脱落现象。

2.2 手术并发症 术中前房少量出血 1 例。局部扩散于虹膜面。系手术中进针时损伤虹膜根部所致, 可自行停止。术后角膜内皮轻度水肿 2 例, 虹膜炎性反应 2 例, 经局部妥布霉素/地塞米松点眼。托吡卡胺散瞳, 静脉滴注青霉素和地塞米松, 3~5 d 后全部好转。1 例出现眼压增高, 角膜雾状水肿, 给予静脉滴注甘露醇、地塞米松, 3 d 后好转。

3 讨论

小切口白内障摘除联合人工晶体植入(下转第 1968 页)