

恶性肿瘤患者血清中免疫球蛋白类型的剖析观察^{*}

黄雪芳 王三英 彭宣宪 杨天赐

厦门大学肿瘤细胞工程国家专业实验室和国家教委细胞研究室 (福建省厦门市 361005)

摘要 目的:评价恶性肿瘤患者的免疫球蛋白反应类型。方法:将血清免疫球蛋白(Ig)剖解为游离和复合两部分进行研究。以食管癌、喉癌、胃癌、乳腺癌、子宫癌、鼻咽癌、卵巢癌和非霍奇金淋巴瘤(NHL)与健康者分别为实验组和对照组。结果:患者游离Ig的变化与总Ig一致,而复合Ig则与之不同,对其的检测更有利于对患者免疫状况的评价。从而说明,既往有关血清Ig含量的测定,主要反映游离Ig部分的免疫反应状况。结论:免疫反应产物的剖解分析可以更进一步认识免疫反应本质。在对肿瘤患者Ig比例的研究中,发现肿瘤患者的复合IgG普遍严重下降。从而认为特异性IgG水平的明显下降是患者免疫功能降低的重要原因,并提出深入研究其机理,将可能为探索肿瘤发病机理和治疗找到一条新路。

关键词 恶性肿瘤 免疫反应 游离型Ig 复合物型Ig

In-depth Study of Serum Immunoglobulin in Cancer Patients

Huang Xuefang Wang Sanying Peng Xuanxian et al

*The State Laboratory for Tumor Cell Engineering,
Xiamen University, Xiamen*

Abstract In order to study the changes in immunoglobulin Ig patterns in cancer patients, serum Ig (total Ig) was categorized into free Ig and complex Ig for analysis in patient with cancers of esophagus, larynx, stomach, breast, nasopharynx, ovary and non-Hodgkin's lymphomas as well as in healthy individuals as control. It was found that the variations of free Ig were in good mimicry with those of the total Ig, whereas complex Ig had its characteristic features paralleling the immune status of the patients. It was thought, therefore, previous reports on serum Ig mainly concentrated in the immune responses of free Ig, and that in-depth analysis of immune elements could only enable unveiling the truth. Furthermore, we found that complex IgG was markedly decreased in almost all of these malignancies in terms of Ig ratios. It is suggested that the marked decrease of specific IgG levels might be the key reason for declining immune ability of cancer patients and that further study of its mechanism would be possible to find a new approach for exploring tumor pathogenesis and therapy.

Key Words Tumor Immune response Free Ig Immune-complex Ig

许多学者都证明恶性肿瘤患者的体液免疫常发生明显改变^[1-3],其中血清Ig的检测颇受重视^[2-4]。理论上,血清Ig是多种组分的集合物,至少可分为未结合抗原的游离Ig和已结合抗原的复合Ig这两种Ig的免疫生物学意义明显不同。鉴于既往的报道主要是从血清总Ig角度进行,难以反映患者抗体产生和中和抗原能力的全貌,本研究采用PEG沉淀单

扩法^[5]检测多种恶性肿瘤患者血清复合Ig,通过对血清总Ig、游离Ig和复合Ig比较分析,旨在对患者的体液免疫反应状况有进一步的认识。

1 材料和方法

1.1 研究对象

实验组包括各种经病理或细胞学检查证实的恶性肿瘤患者血清标本,其中食管癌34例,喉癌10

* 本文课题受福建省自然科学基金重点基金资助 (编号 C97016)

例,胃癌 27例,乳腺癌 47例,子宫癌 15例,鼻咽癌 70例,卵巢癌 14例,非霍奇金淋巴瘤(NHL)77例,标本采自江西省肿瘤医院住院患者。健康对照组血清标本 215例,采自江西省中心血站。

1.2 羊抗人 IgM IgG IgA 抗血清系卫生部上海生物制品厂产品

1.3 复合 Ig 测定

参照文献 [6]进行。简述如下:患者血清用终浓度 3.5% PEG 沉淀过夜,3 000rpm/min,离心 20min,弃上清,沉淀再用同浓度 PEG 沉淀 1次,最后用单扩法测定

1.4 总 Ig 的测定

采用常规单扩法进行。

1.5 游离 Ig 的计算

将各份标本的各类总 Ig 与游离 Ig 相减。

1.6 各种 Ig 占总 Ig 池比例的计算方法

分别将血清总 IgM IgG 和 IgA,游离 IgM IgG 和 IgA,复合 IgM IgG 和 IgA 相加依次得总 Ig 池,游离 Ig 池和复合 Ig 池。然后计算各组在相应的池中所占比例

2 结果

2.1 血清总 Ig 含量

表 1 示血清总 Ig 含量。从表 1 可见,血清总 IgM 含量在乳腺癌、子宫癌、卵巢癌显著高于正常对照组,而在鼻咽癌和 NHL 则显著低于正常对照组;血清总 IgG 在食管癌、鼻咽癌和 NHL 显著高于正常对照组,而在乳腺癌和子宫癌则显著低于正常对照组;血清总 IgA 在鼻咽癌显著高于正常对照组,而肠癌、子宫癌和乳腺癌则显著低于正常对照组;余均无明显差异。

表 1 血清总 Ig 含量 ($\bar{x} \pm s$)

| 临床疾病 | n | 血清总 IgM (g/L) | n | 血清总 IgG (g/L) | n | 血清总 IgA (g/L) |
|------|-----|--------------------------------|-----|----------------------------------|----|--------------------------------|
| 正常对照 | 204 | 1.18 ± 0.55(100) [#] | 215 | 11.90 ± 3.57(100) | 78 | 2.26 ± 0.97(100) |
| 食管癌 | 19 | 1.33 ± 0.49(113) | 34 | 14.72 ± 5.77(124) ^{***} | 11 | 2.02 ± 1.20(89) |
| 喉癌 | 7 | 1.11 ± 0.62(94) | 10 | 11.12 ± 4.75(93) | — | — |
| 胃癌 | 16 | 1.03 ± 0.20(87) | 27 | 11.95 ± 3.38(100) | 8 | 1.88 ± 1.23(83) |
| 肠癌 | 17 | 1.16 ± 0.53(98) | 38 | 12.09 ± 3.42(102) | 14 | 1.70 ± 0.79(75) |
| 乳腺癌 | 47 | 1.63 ± 1.04(138) ^{**} | 45 | 7.27 ± 3.83(61) ^{***} | 36 | 1.53 ± 0.71(68) ^{***} |
| 子宫癌 | 10 | 1.64 ± 0.66(139) [*] | 11 | 7.78 ± 5.33(65) ^{***} | 15 | 1.63 ± 0.54(72) [*] |
| 卵巢癌 | 14 | 1.55 ± 1.06(131) [*] | 9 | 10.07 ± 6.33(85) | 13 | 1.87 ± 1.10(83) |
| 鼻咽癌 | 60 | 0.80 ± 0.45(68) ^{***} | 70 | 17.67 ± 5.55(148) ^{***} | 47 | 2.22 ± 0.74(198) |
| NHL | 47 | 0.88 ± 0.61(75) ^{***} | 77 | 14.8 ± 5.27(124) ^{***} | 39 | 2.07 ± 0.61(92) |

括号内数字表示以正常对照为 100% 的百分比 * P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001

2.2 血清游离 Ig 含量

8种恶性肿瘤患者血清游离 Ig 含量变化与血清总 Ig 含量变化基本一致。其中 IgM 含量在乳腺癌、子宫癌、卵巢癌(其 $\bar{x} \pm s$ 依次为 1.60 ± 1.05 1.6 ± 0.67 1.52 ± 1.07)显著高于正常对照组,而在鼻咽癌和 NHL(其 $\bar{x} \pm s$ 依次为 0.73 ± 0.44 0.82 ± 0.60)则显著低于正常对照组;IgG 在食管癌、鼻咽癌和 NHL(其 $\bar{x} \pm s$ 依次为 14.69 ± 5.75 17.62 ± 5.54 14.76 ± 5.26)显著高于正常对照组,而在乳腺癌和子宫癌(其 $\bar{x} \pm s$ 依次为 7.26 ± 3.83 7.69 ± 5.33)则显著低于正常对照组;IgA 在肠癌、子宫癌和乳腺癌(其 $\bar{x} \pm s$ 依次为 1.69 ± 0.79 1.62 ± 0.54 和 1.52 ± 0.71)则显著低于正常对照组;余均无明显差异。

2.3 血清复合 Ig 含量

肿瘤患者血清复合 IgM 含量除喉癌外均与正常对照组有明显差异,其中,鼻咽癌和 NHL 表现为升高,食管癌、胃癌、肠癌、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌表现为降低;各种患者的血清复合 IgG 含量均表现为显著低于正常对照组;血清复合 IgA 含量在患者和正常者间均无明显差异,表 2

2.4 各类 Ig 在 Ig 池中的比例

血清总和游离 Ig 的比例变化一致,其中显著升高的食管癌、鼻咽癌和 NHL 的总和游离 Ig 池伴有不同程度的 IgG 比例增大与 IgM 和 IgA 比例下降,而显著降低的乳腺癌和子宫癌总和游离 Ig 池则与之相反,表 3 示各类总 Ig 在 Ig 池的比例。复合 Ig 的变化在所有肿瘤疾病患者基本相同,即表现为复合 Ig 池和 IgG 组分比例的显著降低与 IgM 和 IgA 组分比例的明显增大,表 4

表 2 血清复合 Ig 含量 ($\bar{x} \pm s$)

| 临床疾病 | n | 复合 IgM (g/L) | n | 复合 IgG(g/L) | n | 复合 IgA(g/L) |
|------|-----|-------------------|-----|------------------|----|------------------|
| 正常对照 | 204 | 0.50±0.011(100)# | 215 | 0.110±0.022(100) | 78 | 0.006±0.008(100) |
| 食管癌 | 19 | 0.028±0.011(56)* | 34 | 0.028±0.022(25)* | 11 | 0.006±0.001(100) |
| 喉癌 | 7 | 0.044±0.028(89) | 10 | 0.033±0.022(30)* | — | — |
| 胃癌 | 16 | 0.039±0.022(78)* | 27 | 0.022±0.017(20)* | 8 | 0.006±0.001(100) |
| 肠癌 | 17 | 0.017±0.017(33)* | 38 | 0.022±0.017(20)* | 10 | 0.006±0.001(100) |
| 乳腺癌 | 47 | 0.028±0.022(56)* | 45 | 0.01±0.011(10)* | 36 | 0.006±0.001(100) |
| 子宫癌 | 10 | 0.028±0.011(56)* | 11 | 0.01±0.006(10)* | 15 | 0.006±0.001(100) |
| 卵巢癌 | 14 | 0.033±0.017(67)* | 9 | 0.01±0.011(10)* | 13 | 0.006±0.001(100) |
| 鼻咽癌 | 60 | 0.066±0.033(133)* | 70 | 0.05±0.022(45)* | 47 | 0.006±0.006(100) |
| NHL | 47 | 0.06±0.039(122)* | 77 | 0.05±0.028(45)* | 39 | 0.006±0.001(100) |

括号内数字表示以正常对照为 100% 的百分比 * $P < 0.001$

表 3 肿瘤患者血清各类总 Ig 与总 Ig 池的关系 ($\bar{x} \pm s$)

| 临床疾病 | 例数 | 池 (g/L) | IgM (%) | IgG (%) | IgA (%) |
|------|----|---------------|-------------|-------------|------------|
| 正常对照 | 56 | 16.26±4.72 | 0.08±0.03 | 0.78±0.06 | 0.14±0.05 |
| 食管癌 | 6 | 22.93±7.06** | 0.05±0.03* | 0.86±0.03** | 0.09±0.04 |
| 胃癌 | 5 | 17.32±3.05 | 0.06±0.02 | 0.83±0.05 | 0.1±0.07 |
| 肠癌 | 4 | 19.02±3.44 | 0.09±0.02 | 0.79±0.03 | 0.12±0.04 |
| 乳腺癌 | 14 | 11.74±5.33*** | 0.17±0.07** | 0.68±0.13** | 0.15±0.08 |
| 子宫癌 | 5 | 9.64±4.06** | 0.23±0.05** | 0.55±0.16** | 0.2±0.11* |
| 鼻咽癌 | 39 | 21.00±6.11*** | 0.03±0.02** | 0.86±0.04** | 0.1±0.03** |
| 卵巢癌 | 5 | 15.72±6.59 | 0.07±0.03 | 0.82±0.03 | 0.1±0.03 |
| NHL | 27 | 18.85±5.85 | 0.05±0.04** | 0.82±0.09 | 0.13±0.07 |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

表 4 肿瘤患者血清各类复合 Ig 与复合 Ig 池的关系 ($\bar{x} \pm s$)

| 临床疾病 | 例数 | 池 (g/L) | IgM (%) | IgG (%) | IgA (%) |
|------|----|---------------|-------------|-------------|-------------|
| 正常对照 | 56 | 0.17±0.033 | 0.29±0.07 | 0.66±0.08 | 0.05±0.06 |
| 食管癌 | 6 | 0.083±0.033** | 0.28±0.10 | 0.64±0.09* | 0.08±0.04 |
| 胃癌 | 5 | 0.072±0.022 | 0.34±0.18 | 0.58±0.20 | 0.09±0.03 |
| 肠癌 | 4 | 0.055±0.065** | 0.42±0.13* | 0.35±0.15** | 0.22±0.14** |
| 乳腺癌 | 14 | 0.004±0.022** | 0.53±0.18** | 0.3±0.15** | 0.16±0.08** |
| 子宫癌 | 5 | 0.039±0.011** | 0.57±0.15** | 0.27±0.15** | 0.16±0.04** |
| 卵巢癌 | 4 | 0.050±0.016** | 0.64±0.18** | 0.24±0.20** | 0.13±0.04* |
| 鼻咽癌 | 39 | 0.132±0.038** | 0.5±0.15** | 0.42±0.14** | 0.07±0.05 |
| NHL | 26 | 0.143±0.044* | 0.5±0.15** | 0.45±0.14** | 0.05±0.02 |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

3 讨论

本研究将 9 种常见恶性肿瘤患者的免疫反应

Ig 类型分为总、游离和复合三个方面进行探讨, 结果发现三者与正常对照组的关系有明显差异, 表现

为前二者基本一致,而后者有其自己的特征。这些结果提示,既往有关血清 Ig 含量的测定,主要反映游离部分的免疫反应情况。同时说明,对免疫反应产物的剖解分析可以更进一步认识免疫反应本质

总 Ig 分别是游离与复合 Ig 的总括,其中游离 Ig 可能包括机体对抗原的特异性和非特异性抗体反应,复合 Ig 代表机体以 IgM、IgG 和 IgA 类抗体中和有关抗原的免疫反应产物。本文研究表明,虽然不少肿瘤患者的游离 Ig 明显升高,但在复合 Ig 中除鼻咽癌和 NHL 的 IgM 明显升高以及喉癌的 IgM 无明显改变外,其余均为显著下降。其中复合 IgG 降低幅度在三种妇科肿瘤最大,为 90%;在鼻咽癌和 NHL 最小,也达 55%。从而可以认为,肿瘤患者的特异性体液免疫反应明显不足,有关升高的 Ig 主要是非特异性的反应产物,通过复合 Ig 的检测更有利于对患者免疫状况的评价。另一方面,单扩法检测聚合 Ig 的结果往往偏低^[7],说明分子大小和构象的影响。结合本文结果,提示对肿瘤患者复合 Ig 理化特性的研究具有重要意义。

Ig 的产生及其类型转换是一种程序化过程,受多种因素制约^[8,9]。因此,患者机体与疾病相互作用的结果有可能在 Ig 各类型比例上得到反映,故本文对肿瘤患者 Ig 比例进行专门研究。结果发现,其比例变化基本有规律可循,其中反映特异性中和作用的复合 Ig 池普遍明显下降,正常占 2/3 比例的复合 IgG 下降至 1/4~1/2,而以正常分别应占 1/3 和 1/20 的复合 IgM 和 IgA 依次代偿至约 1/2 和 1/10。再考虑复合 Ig 总池下降程度,肿瘤患者的复合 IgG

一般下降至 1/10 左右。已知 IgG 是起主要中和抗原的 Ig。本文的结果可能提示,起中和作用的特异性 IgG 水平的明显下降是患者免疫功能降低的重要原因。深入研究其机制,将可能找到一条探索肿瘤发病机理和治疗肿瘤的新路。

综上所述,恶性肿瘤的 Ig 反应类型在其特异性中和抗原能力普遍下降规律的基础上,三种妇科癌,鼻咽癌和 NHL,食管癌、喉癌和胃癌间又分别有一定的共性。

参考文献

- 1 Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18 q gene that is altered in colorectal cancers. *Science*, 1990; 247: 49
- 2 Burnett PR, VanCott TC, Polonis VR, et al. Serum IgA-mediated neutralization of HIV type 1. *J Immunol*, 1994; 152: 4642
- 3 李思光,彭宣宪,黄雪芳,等.原发性肝癌和慢性肝病血清 HBsAg 特异性免疫复合物的检测比较. *上海免疫学杂志*, 1997; 17(3): 174
- 4 Peng XX, Wainberg MA, Tao Yuzhen, et al. Immunoglobulin and complement complexes in blood following infection with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1996; 3: 128
- 5 顾建中,叶灵惠,沈宜洁,等. PEG 沉淀单向免疫扩散法测定血清可溶性免疫复合物. *上海免疫学杂志*, 1981; 1(5): 42
- 6 彭宣宪,高静,黄雪芳,等.脐血免疫复合物的检测及其意义. *中国公共卫生学报*, 1997; 16(3): 187
- 7 沈玉清,主编.免疫学和免疫检验学.北京:中国医药科技出版社,1989: 175
- 8 Mosman TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*, 1989; 7: 145
- 9 Romagnani S, Maggi E, Prete GD. An alternative view of the TH1/Th2 switch hypothesis in HIV infection. *AIDS Res Hum Retrov*, 1994; 10: 3

(1997-12-29 收稿)
(范锡凤校对)

胃巨大脂肪瘤 1 例

朱承雁 李 滨

哈尔滨铁路中心医院消化科 (哈尔滨市 150001)

胃脂肪瘤临床少见,近期我们遇到 1 例胃巨大脂肪瘤,报告如下。

患者男,65 岁,因纳差半年,黑便乏力 3 天,于 1997 年 10 月 24 日入院。偶有进食后剑突下堵塞感,无腹痛及恶心呕吐。体检剑突下略偏右可触及一鸡蛋大小肿物,位置较深,表面光滑,质软,无压痛。化验 Hb 73g/L,大便潜血+,肝肾功能正常。胃镜:胃底小弯侧有一桃形隆起大小约 4cm×4cm 肿块。粘膜活检:病理示正常胃粘膜。CT:胃内小弯侧巨大圆形占位 10cm×10cm,边界清晰光滑,为脂肪密度,肝胆胰无异常。彩超:胃壁各层清晰,未见占位病变。上消化道钡透:食管未见异常,钡剂由食管进入胃内,于贲门处(左前斜

位)见钡剂头端阻断,并向其上下方分流,胃底及胃体上部扩大,未见蠕动波,右前斜(卧)位吞钡片示钡头分流征象,呈类圆形轮廓大小约 10cm×6cm,边缘光滑,其内无胃粘膜,幽门及十二指肠未见异常。胃镜及 X 线钡透均诊断为胃占位,平滑肌瘤可能性大。临床诊断:胃巨大脂肪瘤。11 月 17 日剖腹探查,见胃小弯侧有一 10cm×10cm 圆形光滑肿物,占据大半胃腔,未侵及浆膜层,无周围淋巴结转移,行肿瘤切除术。切开肿瘤,其内为均一的黄色脂肪组织。病理诊断:胃粘膜下脂肪瘤。

(1998-02-24 收稿) (1998-03-09 修回)
(范锡凤校对)