

Treg、NK 细胞联合免疫球蛋白及肿瘤标志物评估化疗对进展期胃癌免疫功能影响

唐玉秀, 蒋世海

广西科技大学第二附属医院, 广西 柳州 545006

摘要: **目的** 分析调节性 T 细胞(Treg 细胞)、自然杀伤细胞(NK 细胞)联合免疫球蛋白及肿瘤标志物评估化疗对进展期胃癌(AGC)免疫功能影响。**方法** 选取 2017 年 10 月至 2019 年 5 月广西科技大学第二附属医院化疗 AGC 患者 66 例为胃癌组,根据化疗疗效分为有效组 32 例、稳定组 20 例、无效组 14 例,同时选取同期健康者 40 例为正常组。比较研究对象的 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)以及相关肿瘤标志物(CEA、CA199、CA242)在化疗前后变化情况。**结果** 胃癌组的 Treg 细胞、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)以及相关肿瘤标志物(CEA、CA199、CA242)水平明显高于正常组($P < 0.05$),而 NK 细胞水平明显低于正常组($P < 0.05$);胃癌组患者总有效率为 48.48%;与化疗前比较,有效组、稳定组患者经 2 个疗程化疗后的 Treg 细胞、免疫球蛋白以及肿瘤标志物水平明显降低($P < 0.05$),而 NK 细胞水平明显上升($P < 0.05$),且以上指标改善明显优于无效组($P < 0.05$);Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白以及肿瘤标志物联合的灵敏度、特异度、准确率分别高达 89.39%、96.97%、92.42%,高于其他指标($P < 0.05$)。**结论** AGC 患者在化疗后的 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白以及肿瘤标志物水平有明显的变化,可以作为评估化疗疗效的诊断方法,且以上指标联合检测具有较高的灵敏度、特异性、准确率。

关键词: 进展期胃癌; 化疗; 调节性 T 细胞、自然杀伤细胞; 免疫球蛋白; 肿瘤标志物

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)09-1210-05

Influences of Treg, NK cells, immunoglobulin and tumor markers evaluating chemotherapy effects on immune function of advanced gastric cancer

TANG Yu-xiu, JIANG Shi-hai

Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou, Guangxi 545006, China

Corresponding author: JIANG Shi-hai, E-mail: luanzhanfeng668@163.com

Abstract: Objective To analyze the influences of regulatory T(Treg) cells, natural killer (NK) cells, immunoglobulin and tumor markers evaluating the chemotherapy effect on immune function of advanced gastric cancer (AGC). **Methods** Sixty-six patients with AGC treated by chemotherapy in the Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology from October 2017 to May 2019 were selected as study objects (gastric cancer group) and subdivided into effective group ($n = 32$), stable group ($n = 20$) and ineffective group ($n = 14$) according to the efficacy of chemotherapy. At the same time, 40 healthy persons were selected as control group. The changes of Treg cell, NK cell, immunoglobulins (IgA, IgG, IgM) and related tumor markers [serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate chain antigen (CA) 199, CA242] before and after chemotherapy were observed and compared among the groups. **Results** The levels of Treg cells, immunoglobulins (IgA, IgG, IgM), CEA, CA199, CA242 in gastric cancer group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$), while NK cell level was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). The total effective rate was 48.48% in gastric cancer group. After two courses of chemotherapy, the levels of Treg cells, immunoglobulins and tumor markers significantly decreased, and the level of NK cells increased in effective and stable groups compared with pre-chemotherapy ($P < 0.05$). The above indicators got significantly improved in effective and stable groups compared with ineffective group (all $P < 0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of the combined detection of Treg cells, NK cells, immunoglobulins and tumor markers were 89.39%, 96.97% and 92.42%, respectively and were higher than other indicators (all $P < 0.05$). **Conclusion** For AGC patients after chemotherapy, the obvious changes of

Treg cells, NK cells, immunoglobulins and tumor markers can be used as the indicators evaluating the efficacy of chemotherapy, and the combined detection of the above indicators has higher sensitivity, specificity and accuracy.

Key words: Advanced gastric cancer; Chemotherapy; Regulatory T cells; Natural killer cells; Immunoglobulins; Tumor markers

Fond program: Self-funded Scientific Research Project of the Health and Family Planning Commission of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Z20180134)

化疗可以控制隐匿转移癌症与微小转移癌灶以及不能手术治疗的癌症患者,可以作为胃癌全身性治疗的良好方法^[1]。然而临床上依然存在部分患者对化疗不敏感或疗效不佳,若能在此时及时调整治疗方案对临床治疗具有重要意义。目前用于评价胃癌临床疗效及预后的肿瘤标志物指标较多,包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 242(CA242)等,但是这些单一指标均存在敏感度不高等缺点^[2]。研究还证实胃癌的进展与免疫功能密切相关,当机体免疫功能失调可以在一定程度上预测肿瘤的预后及进展,其中调节性 T 细胞(Treg 细胞)、自然杀伤细胞(NK 细胞)、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)等在免疫监视、抗肿瘤、抗感染中发挥重要作用^[3-4]。鉴于此,本研究旨在通过对进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)患者在化疗前后外周血 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白以及相关肿瘤标志物的检测,评估化疗对 AGC 患者细胞免疫功能以及临床疗效的影响,为临床及时掌握患者免疫状态,合理制定治疗方案及预后评价提供客观依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 10 月至 2019 年 5 月广西科技大学第二附属医院收治的 66 例胃癌患者为观察组。(1)诊断标准:以上所有患者均行胃镜与胃黏膜活检组织病理学检查或经活检确认每位入选者胃癌为Ⅲ~Ⅳ期^[5]。(2)入选标准:①年龄 35~70 岁,性别不限;②入组前 3 个月没有接受抗肿瘤治疗(药物、放疗、化疗及其联合治疗)者;③术后复发或无手术指征;④无消化道手术史者;⑤无化疗禁忌证,与生存期 >3 个月;⑥患者及家属同意并签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。(3)排除标准:①心肺功能严重障碍者;②有肝、肾功能衰竭史者;③临床资料不完整者,或中途退出者。其中男 44 例,女 22 例,年龄 45~74(53.23 ± 5.36)岁;临床肿瘤 TNM 分期:Ⅲ期 26 例,Ⅳ期 40 例;病程 0.5~3.0(1.23 ± 0.44)年;诱因:饮食生活因素 14 例,幽门螺杆菌感染 22 例,癌前病变 24 例,遗传与基因 6 例;分化程度:低分化 47 例,中高分化 19 例;淋巴转移情

况:有转移 40 例,无转移 26 例;组织病理情况:腺癌 42 例,腺鳞癌 14 例,鳞癌 10 例;发病部位:胃底贲门癌 14 例,胃体癌 30 例,胃窦癌 22 例。同时选取胃黏膜正常的健康者 40 例为正常组,其中男 28 例,女 12 例,年龄 45~75(54.58 ± 6.29)岁。两组患者的年龄、性别比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。

1.2 治疗方法 AGC 患者均给予连续 2 个周期(1 个周期为 3 周)的 FOLFOX 方案化疗。在化疗过程中,当患者白细胞数 $< 3.0 \times 10^9/L$ 时,进行皮下注射 100 $\mu\text{g/d}$ 的粒细胞集落刺激因子(G-CSF)(协和发酵麒麟株式会社,国药准字 S200100631)2~5 d。详细的化疗方案为:第 1 d 给予 130 mg/m^2 奥沙利铂 + 第 1~5 d 给予 400 mg/m^2 5-FU + 第 1~5 d 给予 200 mg/m^2 亚叶酸钙(CF)化疗。在治疗期间记录不良症状,做好血常规、肝肾功能监测与评估。在 2 个周期后行增强 CT 复查评估化疗的疗效。

1.3 观察指标与测量方法 所有患者均在化疗前 1 天与化疗治疗结束第 21 天空腹静脉采血 3 ml,抗凝,血清 3 500 rpm 离心 5 min,在检验室严格按照操作说明以及标准来进行,各仪器运行良好。(1)采用流式细胞分析技术检测外周血 Treg 细胞、NK 细胞水平。(2)采用全自动生化分析仪测定免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)水平。(3)采用上海勤翔提供的 CHTN-0657 型全自动化学发光仪发光法检测 TM 相关指标(CEA、CA199、CA242)。采用全自动生化免疫分析仪器测定患儿 IgA、IgM、IgG 变化,以上试剂盒均由北京宏盛生化科技提供。

1.4 化疗疗效评估 参照实体瘤的疗效评价标准(RECIST)标准^[6]:完全缓解(CR):无明显病灶;部分缓解(PR):病灶体积缩小 > 50%,病情稳定(SD):病灶体积有变化,但增减幅度 < 30%,病情进展(PD)表现为产生新病灶,或病灶体积增幅 > 25%;总有效率 = (CR + PR) / 总数 × 100%。最后根据疗效结果将其分为有效组(CR + PR)、稳定组(SD)、无效组(PD)监测患者化疗前后以上指标的变化情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行数据统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;多组间比较采用

单方差分析及两两比较用 SNK- q 检验;计数资料用 n (%)表示,采用 χ^2 检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白以及相关肿瘤标志物的检测结果比较 胃癌组的 Treg 细胞、免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM) 以及相关肿瘤标志物 (CEA、CA199、CA242) 水平明显高于正常组 ($P < 0.01$),而 NK 细胞水平明显低于正常组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 胃癌组 AGC 患者化疗 2 个疗程后的临床疗效分析 胃癌组 AGC 患者完全缓解者 0 例,部分缓解 32 例,稳定者 20 例,无效者 14 例,总有效率为 48.48% (32/66)。故有效组 (CR + PR) 有 32 例、稳定组 (SD) 20 例、无效组 (PD) 有 14 例。

2.3 不同疗效患者 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白指标化疗前后比较 与化疗前比较,有效组、稳定组患者经 2 个疗程化疗后的 Treg 细胞、免疫球蛋白

(IgA、IgG、IgM) 水平明显降低 ($P < 0.05$),而 NK 细胞水平明显上升 ($P < 0.05$),而无效组以上指标无明显变化 ($P > 0.05$);化疗后,有效组、稳定组患者的 Treg 细胞、NK 细胞以及免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM) 水平明显优于无效组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 不同疗效患者肿瘤标志物 CEA、CA199、CA242 化疗前后比较 与化疗前比较,有效组、稳定组患者经 2 个疗程化疗后的肿瘤标志物 CEA、CA199、CA242 水平明显降低 ($P < 0.05$),而无效组以上指标无明显变化 ($P > 0.05$);化疗后,有效组、稳定组患者的肿瘤标志物 CEA、CA199、CA242 水平明显低于无效组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白以及肿瘤标志物评估 AGC 患者化疗后疗效的临床价值 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白以及肿瘤标志物联合的灵敏度、特异度、准确率分别高达 89.39%、96.97%、92.42%,高于其他指标 ($P < 0.05$),而单独 Treg 细胞、Treg 细胞联合 NK 细胞、Treg 细胞、NK 细胞联合

表 1 两组 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白以及相关肿瘤标志物的检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Treg 细胞 (%)	NK 细胞 (%)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)	CEA (ng/ml)	CA199 (U/ml)	CA242 (U/ml)
胃癌组	66	5.35 ± 1.24	12.25 ± 5.22	2.09 ± 0.87	10.45 ± 4.34	1.29 ± 0.47	40.25 ± 18.62	78.14 ± 22.23	29.27 ± 9.34
正常组	40	1.71 ± 0.53	16.03 ± 6.25	0.92 ± 0.34	6.78 ± 3.74	0.69 ± 0.30	1.63 ± 0.55	7.51 ± 2.35	3.25 ± 1.13
t 值		17.592	3.352	8.125	4.440	7.224	13.090	19.989	17.509
P 值		0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 不同疗效患者的 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白指标化疗前后变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	时间	Treg 细胞 (%)	NK 细胞 (%)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
有效组	32	化疗前	7.25 ± 1.62	38.14 ± 12.23	1.92 ± 0.84	10.28 ± 4.74	1.19 ± 0.50
		化疗后	2.39 ± 0.62 ^{abc}	14.16 ± 3.52 ^{abc}	1.22 ± 0.53 ^{abc}	7.59 ± 4.17 ^{abc}	0.82 ± 0.36 ^{abc}
稳定组	20	化疗前	5.81 ± 1.52	11.12 ± 5.02	2.19 ± 0.87	10.75 ± 4.34	1.32 ± 0.55
		化疗后	3.36 ± 0.90 ^{ab}	13.22 ± 3.29 ^{ab}	1.59 ± 0.71 ^{ab}	8.02 ± 4.23 ^{ab}	0.97 ± 0.44 ^{ab}
无效组	14	化疗前	6.11 ± 1.63	10.03 ± 5.12	2.42 ± 0.84	11.08 ± 4.74	1.69 ± 0.60
		化疗后	6.59 ± 1.18	9.77 ± 3.82	2.22 ± 0.75	11.52 ± 5.06	1.52 ± 0.53

注:与化疗前比较,^a $P < 0.05$;与无效组比较,^b $P < 0.05$;与稳定组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 3 不同疗效患者的肿瘤标志物 CEA、CA199、CA242 在化疗前后变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	时间	CEA (ng/ml)	CA199 (U/ml)	CA242 (U/ml)
有效组	32	化疗前	39.78 ± 18.52	78.14 ± 22.03	29.27 ± 9.04
		化疗后	12.39 ± 3.62 ^{abc}	20.16 ± 9.52 ^{abc}	15.22 ± 7.53 ^{abc}
稳定组	20	化疗前	44.81 ± 20.52	81.12 ± 24.02	32.19 ± 10.87
		化疗后	17.36 ± 5.90 ^{ab}	26.22 ± 12.29 ^{ab}	21.59 ± 8.71 ^{ab}
无效组	14	化疗前	47.11 ± 21.63	85.03 ± 25.12	35.42 ± 12.84
		化疗后	43.59 ± 18.18	80.77 ± 23.82	32.22 ± 10.75

注:与化疗前比较,^a $P < 0.05$;与无效组比较,^b $P < 0.05$;与稳定组比较,^c $P < 0.05$ 。

免疫球蛋白的灵敏度、特异度、准确率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白以及肿瘤标志物评估 AGC 患者化疗后疗效的临床价值

指标	SE	AUC	95% CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)
Treg 细胞	0.042	0.562	0.243 ~ 0.422	62.11	63.64	66.67
Treg 细胞联合 NK 细胞	0.039	0.683	0.591 ~ 0.755	72.72	83.33	75.76
Treg 细胞、NK 细胞联合免疫球蛋白	0.032	0.702	0.643 ~ 0.802	84.85	83.33	77.27
Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白及肿瘤标志物联合	0.012	0.781	0.632 ~ 0.884	89.39 ^{abc}	96.97 ^{abc}	92.42 ^{abc}

注:与 Treg 细胞比较,^a $P < 0.05$;与 Treg 细胞联合 NK 细胞比较,^b $P < 0.05$;与 Treg 细胞、NK 细胞联合免疫球蛋白比较,^c $P < 0.05$ 。截断值:Treg 细胞 $> 5.0\%$;NK 细胞 $> 15.0\%$;IgA > 2.11 g/L、IgG > 10.65 g/L、IgM > 1.25 g/L;CEA > 15.0 ng/ml、CA199 > 35 U/ml、CA242 > 22 U/ml。

3 讨论

胃癌是居全世界癌症死亡第 2 位的消化道恶性肿瘤,在我国是癌症相关性死亡数的第 3 位。我国胃癌发病率、病死率均较高,患者年龄多 40 ~ 60 岁分布,但早期胃癌的检出率为 5% ~ 20%^[7]。胃癌早期无显著临床表现,在确诊时病情已发展至晚期,错过了最佳的治疗时机,严重影响患者的生命安全,增加家庭、社会的负担。据资料显示,经手术治疗后我国胃癌患者的 5 年生存率低于 50%,若胃癌早期被诊断,黏膜和黏膜下层的癌细胞经对症治疗后,患者的 5 年生存率高于 90%^[1,8],故早诊断、早治疗能有效降低胃癌患者的死亡率。

而进展期胃癌(AGC)指 TNM 分期中 III、IV 期胃癌,该部分患者多数会发生复发与淋巴结转移,目前多采用放疗、化疗及其联合治疗方法^[2]。然而临床上治疗中部分患者对化疗不敏感或疗效不佳,就需要临床特异性高、灵敏度高的相关检测指标去指导及时调整临床治疗方案。研究显示,胃癌的发生、发展与免疫功能密切相关,同时宿主对肿瘤组织存在自然抵抗作用,机体的免疫应答能够部分清除肿瘤细胞^[9-10]。其中 Treg 细胞具有免疫无能性与抑制性,是肿瘤免疫耐受的关键成分;NK 细胞与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关,是机体重要的免疫细胞;免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)是免疫活性分子中的一类,机体免疫防御机制的重要组成部分,在免疫监视、抗肿瘤、抗感染中起重要作用,促进吞噬和溶解靶细胞^[2,11-13]。基础研究发现,肿瘤标志物在肿瘤发生、增生或与宿主相互作用过程中生成、释放的一种物质,分布于机体组织、体液,定性地反映肿瘤情况,给肿瘤诊断提供一定的依据^[14]。目前,肿瘤标志物主要包括 CEA、CA199、CA242、CA724 等。研究资料表明,肿瘤疾病患者的 CA242 水平高于健康者^[15]。本研究结果显示,胃癌组的 Treg 细胞、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)以及相关肿瘤标志物(CEA、CA199、CA242)水平明显高于健康人群,而 NK 细胞水平明显低于健康人群,提示以上指标均具有临床诊断价值,而以上指标是否对化疗 AGC 患者的疗效仍具有指导价值,目前相关的研究报道较少。

本研究对 AGC 患者经 2 个疗程化疗后进行分组评估以上指标的诊断价值,结果发现,胃癌组 AGC 患者经 2 个疗程化疗后的总有效率为 48.48%;与化疗前比较,有效患者、稳定患者经 2 个疗程化疗后的 Treg 细胞、免疫球蛋白以及肿瘤标志物水平明显降低,而 NK 细胞水平明显上升,且以上指标改善明显

优于无效患者;其中 CA199 作为临床诊断癌症的一种有效方法,有效评估患者病情,具有较高的诊断价值,这是由于在肿瘤疾病的患者血清 CEA 水平会随病情严重程度而逐渐上升,远远高于健康人,是一种比较重要的肿瘤标志物^[16-17];CA199 多分布在肠、胰腺等上皮细胞的糖蛋白中,胰腺癌、结肠癌等患者的 CA199 水平会异常升高,故 CA199 多被临床选择为肿瘤标志物,故通过 CA199 水平值可评估患者是否患肿瘤疾病^[15-18]。选择 CEA、CA242、CA199 作为肿瘤标志物针对临床癌症检验的方法,通过上述水平变化预估患者病情变化,判断肿瘤进展情况,具有较高的临床指导价值。最后,本研究针对以上诊断指标,发现 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白以及肿瘤标志物各单项指标检测的诊断效能均较低,但以上指标联合的灵敏度、特异度、准确率分别高达 89.39%、96.97%、92.42%,结果表明临床上可联合多种单项检测指标有助于评估化疗后患者的疗效,也有利于部分肿瘤疾病的后续监测,以及预后评估,指导临床对症治疗,有较高的应用价值^[19-20]。

综上所述,AGC 患者在化疗后的 Treg 细胞、NK 细胞、免疫球蛋白以及肿瘤标志物水平有明显的变化,可以作为评估化疗疗效的诊断方法,进一步研究显示以上指标联合检测具有较高的灵敏度、特异性、准确率,有助于评估胃癌患者化疗病情的进展情况。

参考文献

- [1] 包艳东. 胃癌早期检测肿瘤标志物的效果及价值分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(2): 252-254.
- [2] Fan B, Xiong B. Investigation of serum tumor markers in the diagnosis of gastric cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(105): 239-245.
- [3] 赵新功, 杨斌, 张清录. 鱼油脂肪乳联合替吉奥和奥沙利铂治疗进展期胃癌的疗效分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(3): 377-379.
- [4] 鲁加焯, 张勇. 复方蟾酥注射液用于胃癌患者术后化疗的临床研究[J]. 医学临床研究, 2017, 34(2): 243-246.
- [5] 唐磊. 从 UICC/AJCC 第 8 版 TNM 分期看胃癌影像学 T 分期的发展方向[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(7): 735-739.
- [6] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2012, 118(1): 147-156.
- [7] 王大荣, 罗红兰. 原发性胃癌患者胃癌根治术后化疗对患者外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞的影响及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(9): 871-873.
- [8] 江晓聪, 潘秀花. 同步放化疗对胃癌根治术后患者外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(24): 4002-4004.

- [9] 杨勇, 马骏, 张红颖. 参黄养胃汤联合 CapeOX 方案化疗治疗中晚期胃癌 40 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2018, 50(4): 40-43.
- [10] 宋杰, 陈风格, 赵伟, 等. 胃癌的发病率现状与治疗研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(9): 704-707.
- [11] 张焱辉, 李靖锋, 唐俊, 等. 腹腔镜胃癌根治术对进展期胃癌的应激、免疫变化及并发症的影响[J]. 中国临床研究, 2018, 31(2): 150-153.
- [12] Pan YQ, Ruan YY, Peng JB, et al. Diagnostic significance of soluble human leukocyte antigen-G for gastric cancer[J]. Hum Immunol, 2016, 77(4): 317-324.
- [13] Nguyen PH, Giraud J, Staedel C, et al. All-trans retinoic acid targets gastric cancer stem cells and inhibits patient-derived gastric carcinoma tumor growth[J]. Oncogene, 2016, 35(43): 5619-5628.
- [14] 宋飞. 艾迪联合 FOLFOX4 方案对结肠癌患者疗效及对术后免疫功能及炎性反应的影响[J]. 河北医学, 2017, 23(6): 955-959.
- [15] Chen XZ, Zhang WH, Chen HN, et al. Associations between serum CA724 and HER2 overexpression among stage II-III resectable gas-

tric cancer patients: An observational study[J]. Oncotarget, 2016, 7(17): 23647-23657.

- [16] Nagase H, Takeoka T, Urakawa S, et al. ICOS + Foxp3 + TILs in gastric cancer are prognostic markers and effector regulatory T cells associated with Helicobacter pylori[J]. Int J Cancer, 2017, 140(3): 686-695.
- [17] 谢海涛. 肿瘤标志物 CA724、CA199、CA242、CEA 联合检测在老年胃癌诊断中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 127-129.
- [18] 桂林, 黄远帅. 基于血清 4 项肿瘤标志物的模式识别技术对胃癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2017, 46(15): 2060-2062.
- [19] 王国栋, 武爱文, 李子禹, 等. 联合检测术前与术后 CEA CA19-9 CA72-4 对不同分期胃癌根治术后复发的预测价值[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(7): 324-330.
- [20] Liu W, Wei X, Li L, et al. CCR4 mediated chemotaxis of regulatory T cells suppress the activation of T cells and NK cells via TGF- β pathway in human non-small cell lung cancer. [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 488(1): 196-203.

收稿日期: 2018-11-28 编辑: 王娜娜

(上接第 1209 页)

功能障碍及股骨颈缩短。而 InterTAN 对骨皮质影响较小, 且在装入过程中甚至可以进一步填压松质骨, 加之 InterTAN 所使用的主钉与髓腔接触面积大, 避免了 DHS 应力集中于内侧骨皮质而导致的并发症, 因此不易出现类似并发症。

综上所述, 对于老年股骨转子间骨折合并骨质疏松治疗, InterTAN 相比于动力髋螺钉, 其手术时间、失血量、切口长度以及术后引流量均较少, 促进患者早期恢复以及功能锻炼; 且股骨近端防旋转髓内钉并发症较少, 术后髋关节功能障碍情况较少。因此 InterTAN 比动力髋螺钉更适用于合并有骨质疏松的老年股骨转子间骨折。

参考文献

- [1] 陈亚丽, 宋连新. 老年骨质疏松患者的知识、自我管理和生活质量现状[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(22): 4972-4974.
- [2] 曾高峰, 张志勇, 鲁力, 等. 多糖干预骨质疏松模型大鼠的作用及机制[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(50): 9471-9478.
- [3] Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition)[J]. J Bone Miner Metab, 2013, 31(1): 1-15.
- [4] 韩亚军, 帖小佳, 伊力哈木·托合提. 中国中老年人骨质疏松症患病率的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(7): 1129-1134.
- [5] 苟波, 谢晓敏, 祁文兵, 等. 近端防旋髓内钉与近端解剖型锁定

钢板治疗老年股骨粗隆间骨折的效果比较[J]. 中国临床研究, 2017, 30(10): 1375-1377.

- [6] 石国栋, 叶斌, 陆洋阳. 股骨近端防旋髓内钉治疗老年不稳定型股骨转子间骨折[J]. 临床骨科杂志, 2013, 16(1): 54-56.
- [7] 王奔, 葛振新, 杨国跃, 等. 髓内与髓外固定修复股骨转子间骨折的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(4): 736-743.
- [8] 王亚平, 路通. 人工髋关节置换与股骨近端髓内钉治疗股骨转子间骨折的比较[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(52): 8961-8966.
- [9] 马彦成, 陈爱民, 江曦, 等. DHS 与 InterTan 内固定治疗老年股骨粗隆间骨折的疗效比较[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2017, 32(3): 252-254.
- [10] 任辉, 魏秋实, 江晓兵, 等. 糖皮质激素性骨质疏松的研究新进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1138-1142.
- [11] 孙远新. 人工髋关节置换术与内固定治疗高龄不稳定型股骨转子间骨折的疗效比较[J]. 中国医药导报, 2013, 10(8): 55-57.
- [12] 王永华, 吕福润, 苏雅拉图, 等. DHS 和 PFNA 治疗老年股骨转子间骨折[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2016, 13(1): 77-79.
- [13] 杨杰, 翁润民, 雷广宇. 动力髋螺钉联合股方肌蒂骨瓣移植治疗 65 岁以下股骨颈骨折[J]. 中国临床研究, 2018, 31(10): 52-56.
- [14] 刘欣伟, 赵勇, 周大鹏, 等. InterTan 髓内钉治疗股骨粗隆间骨折 100 例[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(6): 964-965.
- [15] 张建锋, 许建中. InterTAN 髓内钉与动力髋螺钉治疗股骨转子间骨折疗效比较[J]. 河南医学研究, 2015, 24(1): 83-84.

收稿日期: 2018-12-17 编辑: 王娜娜