

2003 年间发生羊水栓塞 9 例, 其中 1983 年-1993 年占 3 例, 1994 年-2003 年占 6 例。6 例中有 3 例发生在剖宫产术中。因社会因素, 剖宫产率逐年上升, 羊水栓塞的发生率也有所上升。因此, 严格掌握剖宫产手术指征, 掌握好术中催产素的时机和用量, 对于预防羊水栓塞的发生是很重要的。我们认为, 待胎盘娩出后, 再于宫壁肌注催产素为好。待胎盘自然娩出, 尽量不要手取。因为, 我们发现当胎盘胎膜完整娩出时, 或多或少总有部分羊水流出。如果在胎盘娩出前使用催产素, 且手取胎盘, 这样势必增加了羊水经胎盘剥离面之血窦进入母体血液循环的可能性, 导致羊水栓塞的发生。

2.4 治疗

2.4.1 早发现, 早诊断, 早治疗, 是抢救成功的关键。例 3, 例 6-8 发现前驱症状后立即大流量面罩加压给氧, 同时足量糖皮质激素及多种解痉剂交替使用, 以抗过敏和解除气管痉挛。30 分钟内共使用氟美松 60-80mg, 罂粟碱 90-120mg, 阿托品 4-6mg, 氨茶碱 0.5-1.0g, 例 6, 例 7, 40 分钟后症状缓解。例 8 在用药同时, 给予气管插管给氧, 于 1 小时后缓解。其他 6 例发病时前驱症状不是很典型, 未得到早期诊断, 待病情发展至纤溶亢进阶段才被发现。错失早期抢救机会, 使该病死亡率增加^[5]。

2.4.2 使用肝素防止 DIC, 宜早不宜迟。肝素为硫酸粘多糖, 具有强大的抗凝作用, 可对抗凝血酶的作用, 防止微血栓形成。但不能溶解已形成的血栓。例 6-8 抢救成功的十分关键的因素就在于, 吸氧, 解痉, 抗过敏的同时另开液路给予肝

素 50mg+ 生理盐水 200ml, 1 小时滴入, 阻止病情向 DIC 阶段发展。其他 6 例中, 例 9 未使用肝素, 经输注大量新鲜冰冻血浆及冷沉淀物, 并切除子宫而抢救成功。例 4, 例 5 于发病 4 小时后使用肝素。其他 3 例未用肝素。当病情发展至纤溶亢进阶段时, 使用肝素将加重出血, 不用为宜^[6]。

2.4.3 适时切除子宫将增加抢救成功的几率。例 9 于钳刮术后 2 小时阴道持续涌出大量不凝血, 经用抑肽酶及新鲜冰冻血浆后 30 分钟, 阴道出血未见好转。病人血压下降, 四肢湿冷, 考虑病人进入休克早期, 立即在全麻下行子宫全切术。因手术及时, 达到有效止血。术后未出现其他并发症。羊水栓塞发生后, 一旦出现阴道大量出血且不凝, 短时间内又不能控制时, 应及时行子宫切除术。这样可减少胎盘剥离面大血窦的出血, 可控制病情不再继续恶化, 对抢救与治疗患者来说均为有利措施。

参考文献

- [1] 吴熊军. 7 例羊水栓塞临床分析[J]. 海南医学, 2005, 16(2): 70
- [2] 黄醒华. 羊水栓塞. 实用医学杂志, 2004, 20(2): 110-112
- [3] 贾洪毅, 贾洪峰. 35 例羊水栓塞孕产妇死亡分析[J]. 中国全科医学, 2004, 7(4): 273
- [4] 潘迎, 武明辉, 杨美英. 孕产妇死亡变化分析[J]. 中国妇幼保健, 2004, 19(7): 48-50
- [5] 郭芝平. 羊水栓塞 11 例临床分析[J]. 医学理论与实践, 2004, 17(9): 1075-1076
- [6] 程小尧, 陈康. 羊水栓塞 31 例临床分析[J]. 四川医学, 2003, 24(9): 936-937

HBV 特异性 T 细胞治疗慢性乙肝的临床研究

黑龙江省大庆市第二医院 (163461) 邵崇波

特异性过继免疫治疗是近几年创立的新的免疫学治疗方法, 它建立在新免疫学理论与技术基础上。由于机体对肿瘤的免疫学效应与杀伤受乙肝病毒感染的靶细胞的细菌毒 T 细胞反应为相似, 根据这一原理, 我们于 2001. 6-2003. 6 开展了 HBV 特异性 T 细胞治疗慢乙肝的临床研究, 现报告如下:

1 材料与方法

1.1 临床资料

根据 1990 年上海会议标准确诊的慢性活动型肝炎和慢性迁延型肝炎共 62 例, 全部病例均为持续一年以上的 HBSAg(+). HbcAg(+). 抗-HBC(+) 和 ALT 反复异常, 无心肾等严重并发症, 无结核病, 糖尿病及妊娠。分治疗组 32 例, 其中男性 24 例, 女性 8 例, 对照组 30 例, 男女病例各为 15 例, 两组在病程和病情等方面均具有可比性。

1.2 治疗方法:

治疗组采用 HBV 特异性 T 细胞回输, 并分别于治疗零、二、四周乙肝疫苗 30 单位皮下注射(长春生物制品所), 每次静脉采血 90-100 毫升, 分离出 PBMC(单个核细胞), 加入 HBV 特异性诱导剂(有北京希波公司提供), 在 37 摄氏度 5% 二氧化碳的条件下诱导。扩增 120 小时, 制成 HBV 特异性 CTL(特异性细胞毒 T 淋巴细胞, 再回输给病人, 每周一次, 共六次。)

对照组采用常规治疗, 两组均用相同的。不具有免疫调节作用的护肝药物及对症治。

1.3 实验检测

全部病例治疗前均查肝功(包括 BIL、ALT 等八项)。HB-VM(包括 HbsAg、抗-Hbe、抗 HBc) 及 HBV-DNA。血常规。AFP。治疗开始后, 每两周查上述指标一次, 直到疗程结束后, 随访 6 个月, 由于个别病例随访时间不满半年, 故报疗程结束后的结果。

为避免期间检测差异,于治疗前,疗程结束后及时收取血清,低温(- 30 摄氏度)保存,与随访期一次性复制,并以此结果作为判定治疗效果的依据。

HBV- DNA 检测:采用 BIO- HBV- DNA 分子杂交技术北京医科大学肝病研究所提供结果。

HBVM 检测 :HbsAg、抗 - HBs、HbeAg、抗 - Hbe、抗 HBc,采用 ELISA 法(长春迪瑞)上述及其它常规项目均由本院检验科免疫室测定并提供数据:

表 1: 两组治疗结束时 T 系统及 HBV - DNA 变化

组别	HBcAg 阴转		抗 - HBe 阳转		HBV - DNA 阴转	
	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)
治疗组	17	53. 1(17/32)	12	37. 5(12/ 32)	11	34. 4(11/ 32)
对照组	4	13. 3(4/ 30)	3	10. 0(3/30)	3	11. 1(3/ 27)
U 值	2. 84		2. 52		2. 23	
P 值	< 0. 01		< 0. 05		< 0. 05	

表 2 治疗结束后与半年后随访若干指标的变化。

时间	HBcAg 阴转率(%)		抗 - HBe 阳转率		ALT 复制		HBV - DNA 阴转	
	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)
治疗结束	17	53. 1(17/32)	12	37. 5(12/ 37)	11	34. 4(11/32)	11	34. 4(11/ 32)
随访	10	55. 6(10/18)	8	44. 4(8/ 18)	10	61. 1(11/18)	9	50. 0(9/ 18)
U 值	0. 16		0. 48		2		0. 90	
P 值	> 0. 05		> 0. 05		> 0. 05		> 0. 05	

3 讨论

HBV 特异性 T 细胞治疗慢乙肝,属临床被动免疫治疗方法,起始于对肿瘤的治疗,并且收效良好,例如文献报告 TIL 细胞治疗,其抗肿瘤效果较 LAK 细胞强 100 倍,而且所需 IL- 2 剂量可明显减少。

本研究正是在上述原理的基础上,分离出慢乙肝病人外周血中的 PBMC,加入 HBV 特异性多肽诱导和 RIL- 2 扩增培养,使其形成 HBV 特异性 T 细胞再回输体内,明显提高了慢乙肝病程异性细胞免疫的功能,尤其细胞毒 T 细胞(Tc)在清除受感染的肝细胞内的 HBV 作用,因为它能识别表面蛋白附有病毒抗原的肝细胞(靶细胞),在巨噬细胞的协同下攻击肝细胞,使其破坏,同时杀灭肝细胞破坏时释放的 HBV。

根据对 CTL 细胞细胞表型的研究,在体外诱导、培养过程中的增殖细胞主要为 CD8+ (细胞毒 T 淋巴细胞)和 CD4+ (具有细胞毒作用的 TH1 细胞),而不是 NK 或 LAK 细胞。将这些增殖的 T 淋巴细胞作为效应细胞与带有 HBV 基因片段的 EB 病毒转染的 B 淋巴细胞作为靶细胞进行细胞毒试验,可以引出细胞毒反应。

新近的研究进一步证明,不是任何一种 HBV 抗原多肽都可以诱导病人的 PBMC 中的淋巴细胞产生特异性 CTL,它必须要具备在自身 MHC I 型抗原中尤其结合的表位,形成抗原多肽- MHC I 型分子复合体,才能致敏患者外周血中的淋巴细胞诱导成特异性 CTL,回输体内发挥 Tc 细胞功能。Tc 细胞是特异性免疫的重要效应细胞,它可以杀伤带有特异性抗原的靶细胞,清除“非己”抗原,参与人体的免疫监测功能,保持机体内环境的稳定,参与抗肿瘤、异体移植排斥和抗细胞内寄生

2 结果

治疗结束时,两组 HBeAg 阴转,抗 - HBe 阳转及 HBV - DNA 阴转见表 1。

从表 1 可见治疗组 HBeAg 阴转及抗 - HBe 阳转,明显高于对照组,HBV - DNA 的阴转率两组相比,显示治疗组亦明显高于对照组。其中治疗组 11 例 HBV - DNA 与 HBeAg 同时阴转,经统计学处理 P 值< 0. 05 具有显著性差异。

从表 2 可见半年后的随访结果表明 HBeAg 阴转分别为 55. 6%(10/ 18)44. 4%(8/ 18)61. 1%(11/ 18)50. 5%(9/ 18),与治疗结束时的 53. 1%(17/ 32)37. 5%(12/ 21)34. 4%(11/ 32)34. 4%(11/ 32)相比较,从表观数据上,均有不同程度的提高,准备继续扩大样板例数,进一步观察探讨。

的病原微生物,如对 HBV 病毒的免疫反应。

特异性 CTL 细胞回输体内后,通过两种方式杀伤靶细胞,其一为引起靶细胞 DNA 裂解,其二为 CTL 释放其颗粒至靶细胞与 CTL 接触部位,释放穿孔素等多种因子,引起靶细胞溶解。

在治疗过程中,应用较大剂量乙肝疫苗,可能是打破慢乙肝机体免疫耐受或低下状态的有效方法。本研究中,治疗后及时随访的 HBeAg 阴转,抗 - HBe 阳转,ALT 复常及 HBV - DNA 的阴转率对比,都有明显的提高。提示对慢乙肝病人,回输 HBV 特异性 T 细胞后,可能是通过上述机理杀伤靶细胞,而使 HBV 被机体免疫反应清除。另外,在治疗过程中,曾有两例出现一过性 TBiL 及 ALT 的升高,但治疗结束时 TBiL、ALT 恢复正常,HBeAg 及 HBV - DNA 均由阳转阴,提示可能与这种特异性 CTL 杀伤靶细胞有关。

本研究临床进一步证明 HBV 特异性 T 细胞是一种比较有前途的抗 - HBV 的治疗手段,但其机理比较复杂尚需作进一步探讨。

参 考 文 献

[1] 杨在春,高思显.医学新技术及其应用[M].北京:人民军医出版社,1989

[2] 戴自英,陈灏珠,丁训杰,等.实用内科学[M].第九版.北京:人民卫生出版社

[3] 朱立平.苏盛.特异性 CTL 疗法研究的最新进展[J].临床医学,2001, (1) : 26

[4] 斯崇文.细胞毒 T 细胞的作用原理[J].中华内科杂志,1995, 3: 195

[5] 曲春燕.单磷酸阿糖腺苷合用乙肝疫苗治疗吗乙肝临床观察[J].内蒙古医学杂志,2004, 36(1) : 19- 21