

■技术·思维

溶瘤病毒免疫疗法 开启肉瘤治疗新思维

□姚伟涛

溶瘤病毒及免疫疗法

简单地说,溶瘤病毒是那些能感染肿瘤细胞,并且在其中复制并直接诱导肿瘤细胞裂解的病毒。治疗时使用溶瘤病毒,就是使用肿瘤特异性病毒进行系统化治疗,在肿瘤组织中起破坏和扩散作用,并不影响周围健康组织。病毒能天然定向到不同组织,有强大的抗细胞凋亡作用。肿瘤细胞是很多病毒的优良生长温床。

溶瘤病毒能特异性攻击肿瘤细胞,在肿瘤细胞内复制并起破坏作用,代表着最有前景的一类癌症免疫治疗药物,应用其进行治疗被称为溶瘤病毒免疫疗法。溶瘤病毒免疫疗法的概念是,病毒诱导细胞死亡(免疫原性肿瘤细胞死亡,ICD),使免疫系统识别肿

瘤细胞,并有长期抗肿瘤免疫作用。由病毒和ICD一起产生的免疫应答能有效抗肿瘤。病毒介导肿瘤细胞死亡的机制,包括针对肿瘤细胞的直接毒性(细胞毒和溶瘤作用),或是通过肿瘤旁效应(血管阻断)和免疫效应功能(免疫治疗)来间接清除肿瘤。因此,对免疫治疗机制的透彻理解,将大大提高溶瘤病毒治疗效果。溶瘤病毒免疫疗法与免疫抑制药物、干扰免疫反应的治疗型单克隆抗体药物等联用,有望提高有效性。免疫检查点抑制剂等有应用前景的单克隆抗体药物研发成功,提供了强烈而持久的治疗作用,开启了免疫治疗新时代。

曲折的研究历程

科学家注意到感染性疾病有抗瘤作用。他们观察到,白血病或淋巴瘤病人感染病毒后伴

随肿瘤缓解,显示溶瘤病毒可能抗癌。这些病例一开始症状缓解,之后癌症往往发展迅速。有些临床医生也发现,使用病毒后,早期症状缓解,随后疾病恶化。很多研究都观察到该现象,尤其是在麻疹病毒感染实验中。这些发现为感染性疾病影响癌症进程提供了早期证据。

实验室组织培养方法的进步,有助于加快病毒繁殖,进而让专家深入了解病毒。利用这些方法,可开展以病毒为治疗药物的研究。研究一开始,就发现病毒优先攻击并破坏肿瘤细胞系,显示临床应用潜力。根据这些进展,专家开展了将病毒继发性转入动物的临床前研究。相关研究结果表明,溶瘤病毒能攻击其他物种的肿瘤细胞系。与病毒天然宿主感染相比,这种感染明显更轻微,并有望以跨物种感染方式限制正常健康人体组织的感染。但出于担忧新获嗜人类细胞的危险性以及流行病学影响,对动物病毒的应用明显减少。

不充分的前期准备,甚至用体液治疗病人,加深了公众对该领域怀疑。有些较离谱的研究将肿瘤细胞注射至自愿者体内,带来了安全问题。早期发现,新城疫病毒(NDV)是相对安全的病毒,缓解期超过10年。相关资料已表明NDV相对安全,仅引起包括结膜炎和喉炎在内的中度疾病。

关于病毒作为抗肿瘤药物的研究并非一帆风顺,中间遇到了困难。人体对病毒自身保护性免疫应答(抗病毒反应)使得治疗性病毒失效,这也解释了为什么一些免疫抑制个体反而能增强病毒诱导型抗肿瘤反应。但即使在研究的停滞期,科学家也用人流行性腮腺炎病毒进行了重要临床试验,检测了大量癌症病人,发现许多癌症病人出现保护性反应,肿瘤萎缩并低毒。尽管这次试验仅是一次相对不可控和粗糙的尝试,但是大多数病人报告在使用了腮腺炎病毒后至少有一些反应,某些病人肿瘤萎缩甚至超过50%。

1981年,科学家获得了第一个感染性病毒克隆。伴随着基因工程的浪潮,病毒被再次认为是真正的抗肿瘤药物。之前,病毒通过多次传代培养,能适应并可复制到特定组织。

值得赞赏的是,科学家在基因水平上减少或操控病毒,确保病毒符合患者安全需求。清除单纯疱疹病毒(HSV)神经毒性而保有肿瘤裂解能力尤为重要。另外,出现感染并发病时可使用有效的抗HSV药物进行紧急治疗,HSV-1成为良好载体。已有引起肿瘤萎缩的案例报道,尤其在那些免疫缺陷病人中,病毒能免受免疫攻击。

瘤内给药有充分安全性

对溶瘤病毒的研究贯穿整个20世纪,溶瘤病毒对免疫

反应的影响引起了科研工作者的强烈兴趣,最先被注意到的是流感病毒。目前已经明确病毒诱导肿瘤细胞死亡类型如何为免疫细胞互动和辅助抗肿瘤应答提供理想环境的方式,也就是前面所说的ICD。ICD包含死亡肿瘤细胞所产生的多种信号所诱导的固有和适应性免疫反应。

良好的病毒感染诱导型ICD具备克服肿瘤免疫抑制和逃避免疫细胞介导的肿瘤损伤等典型特点。因此,溶瘤病毒被认为同时起直接的肿瘤细胞破坏和免疫治疗作用,这种作用交替产生。溶瘤病毒也能与其他免疫治疗方法联用,通过协同治疗引起所需的抗肿瘤应答。

溶瘤病毒免疫疗法的另一个重要方面是给药方式。到目前为止,相关研究证实,瘤内给药有充分安全性,可全身给药靶向治疗转移瘤。全身给药靶向治疗转移瘤存在困难,包括溶瘤病毒抗体的产生(或血清中已存在的抗体互作)、补体快速清除或其他已存在的针对病毒抗体的其他机制和无法穿透肿瘤。ICD、病毒传播、抗肿瘤应答和病毒活性之间的平衡很复杂,需要大量优化和检验不同的溶瘤病毒、制定科学的治疗方案及联合治疗方法。

(作者供职于河南省肿瘤医院)

介入栓塞动脉治疗咯血

□刘建文 梁宝松

这是一位男性患者,今年66岁,患高血压病多年,突然咯血。他立即去当地的大医院就诊,那里的医生给予止血药物,效果尚可。但5月4日,他开始频繁咯血,并且咯血量越来越大,止血药物也派不上用场了。那家医院的医生赶紧给他做了胸部CT,结果显示:1.左肺上叶支气管牵拉扩张。2.右肺上叶软组织结节伴钙化。错构瘤?3.冠状动脉及动脉多发钙化灶。4.胆囊多发结石伴胆囊炎。

当发生咯血的时候,如果能够发现是哪一根动脉的分支破了,就可以通过一根导管,把栓塞颗粒(微球或者明胶海绵等,偶尔用生物胶、微弹簧圈)放进有破口的动脉分支。那家医院的医生给患者做了急诊介入手术,可是血还是止不住!实在是没有办法,5月5日下午,患者来河南省人民医院就诊。

这是什么疾病呢?询问病史后,我们得知患者自发病以来无发热、胸痛,饮食睡眠尚可,大小便无异常。查体,患者神志清醒,精神可。其他就剩下肺啰音的体征了!我们推断是支气管扩张引发的咯血。我们立即给予药物治疗。患者偶尔有少量暗红色血痰,无鲜血。急诊人员给他做了支气管动脉螺旋CT血管造影,检查结果显示:支气管扩张,支气管动脉明显增粗。造影检查结果证实了我们之前的判断!我们仔细查看了影像学资料:患者主动脉迂曲、扩张,支气管动脉增粗,开口位置高,难度很大。我们反复与患者家属沟通,说明手术难度、风险等,在患者和家属同意后,决定于5月6日做主动脉、支气管动脉、肋间动脉造影+栓塞术。

手术那天,我们从动脉穿刺成功,插入导管,注入造影剂,即刻发现患者的主动脉明显迂曲,支气管动脉开口位于降主动脉起始部的拐角处,就像突然下了个大台阶一样。我们使用各种导管,但都无法用导管挂住支气管动脉开口。怎么办?我们固定大导管,将大导管头端对着支气管动脉开口处,就像是用一根长长的鱼竿伸过去,再同轴送入微导丝,微导管,小心探入支气管动脉内,再将微导管送至支气管动脉内约1厘米处。因有阻力,未再继续送入微导管,在造影确认微导管稳定性良好后,小心翼翼地将栓塞颗粒缓慢注入支气管动脉内。大导管和微导管非常稳固,栓塞了支气管动脉分支及部分主干,仅残留约3厘米主干,并栓塞了部分异常增粗、有大量杂乱血管的肋间动脉等。术中患者间断咯暗红色血,约20毫升,并且情绪焦虑。我们及时给予患者心理安抚,并顺利栓塞支气管动脉。手术成功,咯血即刻停止。

我们用射线照射引导,巧妙地把大导管作为支撑,再用微导管导丝接力的方法,治好了患者的咯血!

(作者供职于河南省人民医院)

征 稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《技术在线》《临床笔记》《精医懂药》《医学检验》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件给我们。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

联系人:贾领珍
电话:(0371)85966391
投稿邮箱:337852179@qq.com
邮编:450046

地址:郑州市金水东路与博学路交叉口东南角河南省卫生健康委员会8楼医卫卫生报社编辑部

本版未署名图片为资料图片

肝静脉压力梯度测定术可指导肝硬化治疗

□王砚亮

肝静脉压力梯度(HVPG)测定术是指分别测定肝静脉自由压和楔入压,其差值即为肝静脉压力梯度。

肝静脉压力梯度是肝硬化患者临床转归的较好的预测因子之一,对于肝硬化及门静脉高压症的诊断和鉴别,其并发症如食管胃静脉曲张破裂出血、腹水等的预测及治疗方案

的选择等都有重要的意义,是国内外公认的反应门静脉高压的金标准。

近日,洛阳市中心医院介入科成功为一名肝胆外科肝硬化患者实施了肝静脉压力梯度测定术,客观量化了其门静脉的压力,为进一步制定治疗方案奠定了基础,这也体现了洛阳市中心医院的先进诊疗水平。

门静脉压力直接测量创伤大、风险高,且腹内压力改变等因素会对结果造成干扰,临床上推广困难。与直接测定门静脉压力相比,肝静脉压力梯度测定更加安全、可行,其反映了门静脉和腹腔静脉之间的压力差,消除了腹腔内压力对测量结果的影响。

我国酒精性肝病及非酒精脂肪性肝病人数呈稳步上升趋势,形势严峻。因此,了解肝硬化患者门静脉压力的变化情况,对疾病分期、选择治疗方案和判定预后均至关重要。2015年,门静脉高压治疗(Baveno)国际共识指出,HVPG≥10毫米汞柱(1毫米汞柱=133.322帕)是诊断临床显著性门静脉高压的金标准;美国肝病学会2016年发布了肝硬化门静脉高压出血

的风险分层、诊断和管理共识,再次强调了HVPG在肝硬化分期、并发症发生和治疗目标评估中的重要价值。2018年,我国也制定了《中国肝静脉压力梯度临床应用专家共识(2018版)》,提出了应将此项技术纳入患者的全程管理。

(作者供职于洛阳市中心医院)

■临床笔记

治疗急性脓胸,要釜底抽薪

□许广辉 文/图

一名56岁的男性,咯脓痰1周,伴痰中带血,急性呼吸困难、胸痛,急诊入院。因为患者病情危重,河南省胸科医院胸外六病区(胸部肿瘤科)陈宇航主任紧急进行胸部CT(见图1和图2)检查,考虑右肺上叶脓肿,少量气胸,存在脓肿破裂可能。

此时患者发热、胸痛、呼吸困难。医生给予吸氧、抗感染、止痛药物等一系列治疗措施,患者入睡。

入院6小时后,患者突发剧烈胸痛,生命体征迅速紊乱,血压下降,呼吸困难,心率快(150次/分左右)。

陈宇航冷静分析病情后,考

虑右侧脓肿破裂,果断给予床旁注射器刺穿,抽出大量黄色脓性分泌物,留置胸腔引流管,引流出大量黄色脓性胸液和气体。

放置胸管后,患者胸痛缓解,血压缓慢上升,指脉氧饱和度98%,生命体征平稳。

患者胸腔上有2根胸管,间断流出脓臭液体,但已转危为安。

急性脓胸治疗起来比较棘手。陈宇航确定下一步治疗计划:抗感染、胸腔冲洗、充分引流;嘱咐每日患者下床活动,促使胸腔里面的脓液顺利排出。

胸部CT复查结果显示:右肺上叶空洞,右侧中等量胸腔积液,右肺下叶不张。患者需要一

直携带2根管子,便于胸腔里面的脏东西流出来。

几天后,胸管引流量明显减少,患者咳嗽时胸管无气泡,右肺中下叶不张(见图3和图4)。经过1个月的耐心治疗,急性脓胸转变为慢性脓胸,胸膜纤维板形成,患者病情平稳,再也没有出现呼吸困难和胸痛的症状。可是,身上的2根管子成了患者心里面的石头,患者不知道何时才能拔掉。

患者由急性脓胸转变为慢性脓胸,右肺上叶脓肿,右侧纤维板形成,身上的管子总流出脓臭的液体。患者可能要长期携带胸腔引流管。

综合考虑患者病情,为了让

患者彻底康复,胸外六病区医务人员充分的术前讨论,分析病情,权衡利弊,并与家属沟通,最后决定进行手术治疗。

陈宇航主任、王国磊副主任、许广辉医生为患者剥除增厚的纤维板,切除感染的肺脓肿,清扫脓腔。手术顺利,历时1个多小时。

术后,医务人员给予患者抗感染治疗,营养支持,同时让患者加强功能锻炼,术后第7天拔出患者身上最后一根管子。14天后,患者康复出院。

出院一段时间后,患者胸部CT复查结果显示:右肺各叶复张良好(见图5和图6)。该患者康复,终于摆脱了身上的2个“小尾巴”。

总结:

急性脓胸发病急,容易引起脓毒血症。一经确认脓胸,需要紧急进行胸腔闭式引流,置管要足够长,对胸腔引流管需要剪侧孔,便于排出脓液及气体。若置管后患者呼吸困难,可以用无创呼吸机辅助呼吸。经过抗感染、胸腔引流等治疗后,急性脓胸转变为慢性脓胸(一般1个月以上时间),综合评估病情,可以进行胸膜剥脱术,减轻肺限制性呼吸困难。

该患者经过凶险的急性期、焦虑的过渡期,紧张的围术期,最后康复出院。

(作者供职于河南省胸科医院)

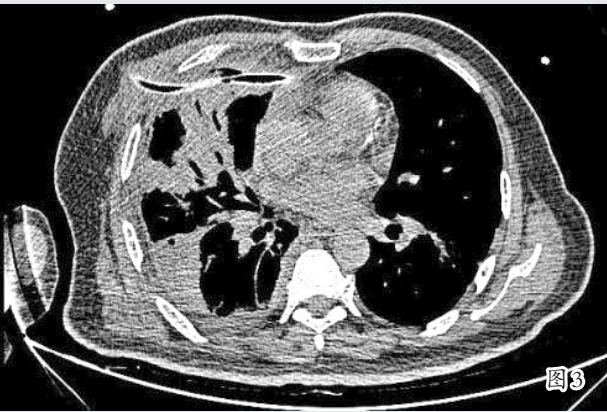


图1



图2

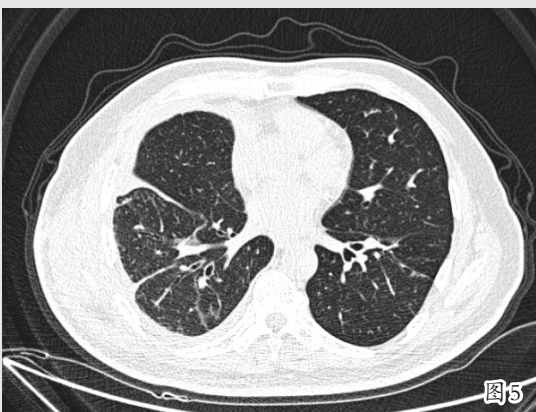


图3



图4

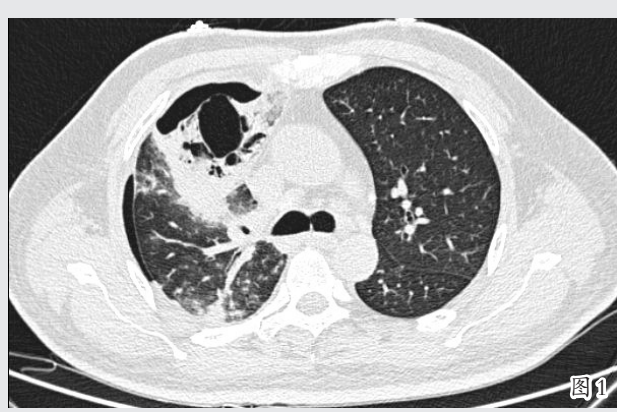


图1

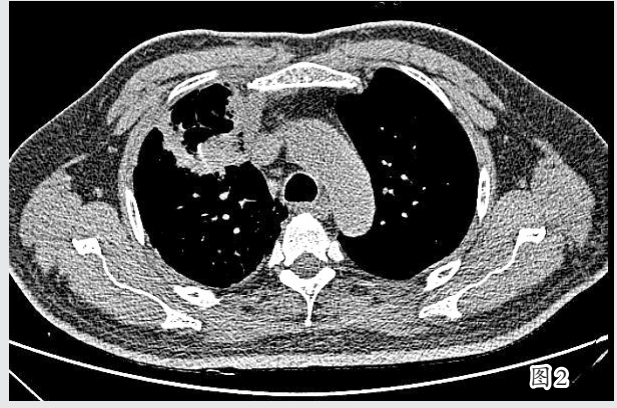


图2



图5



图6