

肿瘤发病机制与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000060

DC-CIK 细胞联合全身静脉化疗治疗晚期结直肠癌
伴弥漫性肝转移临床疗效分析

刘光艺, 李 洋, 陈振海, 陈 雷

(重庆医科大学附属第二医院胃肠外科, 重庆 400010)

【摘要】目的:探讨细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)与同源树突状细胞(dendritic cells, DC)共培养后 DC-CIK 细胞联合全身静脉化疗对晚期结直肠癌伴弥漫性肝转移的临床疗效。**方法:**选取我科 2008 年 1 月至 2010 年 12 月的 18 例晚期结直肠癌伴弥漫性肝转移患者, 分为 FOLFOX 组(F 组)和 DC+CIK+FOLFOX 组(DCF 组), 每组 9 例, F 组采用 FOLFOX 方案进行静脉化疗, 而 DCF 组采用 DC-CIK 治疗方案联合 FOLFOX 方案进行治疗。**结果:**F 组 9 例患者中完全缓解(complete remission, CR)0 例, 部分缓解(partial remission, PR)2 例, 总的客观缓解率(objective response rate, OR)为 28.6%; DCF 组中 CR 2 例, PR 5 例, 有效治疗率为 87.5%, 高于 F 组($P<0.05$); 2 组临床受益率(clinical benefit rate, CBR)判定结果无明显差异。在免疫学指标检测中, DCF 组治疗前后 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值相比较显著提高, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 而 F 组无明显变化。消化道肿瘤标志物检测发现 F 组在治疗过程中变化不明显, 治疗结束后明显升高, 而 DCF 组治疗过程中缓慢下降, 治疗结束呈稳定状态; 2 年生存率 F 组为 0, 而 DCF 组为 33.3%, 高于 F 组($P<0.05$)。**结论:**DC-CIK 细胞治疗方案联合 FOLFOX 方案进行治疗晚期结直肠癌伴弥漫性肝转移能够显著延长患者生存时间, 值得临床推广和应用。

【关键词】树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 共培养; 结直肠癌; 弥漫性肝转移

【中图分类号】R73-36*2

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-03-20

作者介绍: 刘光艺, Email: buzailiulang2011@163.com,

研究方向: 消化道肿瘤与肠源性感染。

通信作者: 李 洋, Email: liyang_68813@126.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000060.html>

- [2] Kashyap SR, Daud S, Kelly KR, et al. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34(3): 462-471.
- [3] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(s1): S11-S63.
- [4] Bult MJ, vail Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(2): 135-145.
- [5] Lee W, Ahn SH, Lee JH, et al. Comparative study of diabetes mellitus resolution according to reconstruction type after gastrectomy in gastric cancer patients with diabetes mellitus[J]. *Obes Surg*, 2012, 22(8): 1238-1243.
- [6] Kim JW, Cheong JH, Hyung WJ, et al. Outcome after gastrectomy in gastric cancer patients with type 2 diabetes[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(1): 49-54.
- [7] Lanzarini E, Csendes A, Lembach H, et al. Evolution of type 2 diabetes mellitus in non morbid obese gastrectomized patients with Roux-en-Y reconstruction; retrospective study[J]. *World J Surg*, 2010, 34(9): 2098-2102.

- [8] 何 苗, 王子卫. 不同消化道重建术对胃癌合并糖尿病患者的效果[J]. *中华消化外科杂志*, 2009, 8(6): 467-468.
- [9] 黄三雄, 徐菊玲, 冯文明, 等. 三种消化道重建方式对合并 2 型糖尿病胃癌患者血糖的影响[J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 16(7): 548-550.
- [10] 蔡景理, 李宝清, 郑 超, 等. 不同胃肠道重建方式对 2 型糖尿病患者术后胰岛功能的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(6): 415-418.
- [11] Kim WS, Kim JW, Ahn CW, et al. Resolution of type 2 diabetes after gastrectomy for gastric cancer with long limb Roux-en-Y reconstruction; a prospective pilot study[J]. *J Korean Surg Soc*, 2013, 84(2): 88-93.
- [12] 张 鹏, 王 岭, 李南林, 等. 胃大部切除术后消化道重建术式对 2 型糖尿病患者血糖控制的研究[J]. *临床外科杂志*, 2010, 18(9): 603-606.
- [13] Lee WJ, Chong K, Ser KH, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus; a randomized controlled trial[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(2): 143-148.
- [14] 王 云, 刘宏斌, 李文惠, 等. 伴发糖尿病的老年胃癌患者围手术期的处理[J]. *医学临床研究*, 2007, 24(2): 246-248.

(责任编辑: 冉明会)

Clinical therapeutic effects of DC-CIK cells immunotherapy with FOLFOX regimen on advanced colorectal cancer with diffusely hepatic metastasis

Liu Guangyi, Li Yang, Chen Zhenhai, Chen Lei

(Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

[Abstract] **Objective:** To assess the therapeutic effects of dendritic cell-cytokine-induced killer (DC-CIK) cell immunotherapy with FOLFOX regimen on advanced colorectal cancer with diffusely hepatic metastasis. **Methods:** Totally 18 patients with advanced colorectal cancer with diffuse hepatic metastasis from January 1, 2008 to December 31, 2010 were divided into 2 groups: FOLFOX group (group F) and DC-CIK+FOLFOX group (group DCF), 9 patients in each group. Patients in group F were treated by FOLFOX regimen while those in group DCF were treated by DC-CIK cells immunotherapy with FOLFOX regimen. **Results:** In group F, 0 patient attained complete remission (CR), 2 patients attained partial remission (PR) with effective treatment rate of 28.6%. In group DCF, 2 patients attained CR, 5 patients attained PR with effective treatment rate of 87.5%, significantly higher than that of group F ($P < 0.05$). There was no significant difference in clinical benefit rate (CBR) between two groups. In the detection of immunological indexes, CD4⁺, CD8⁺ and value of CD4⁺/CD8⁺ were significantly raised after the treatment in group DCF, with statistically differences ($P < 0.05$), while no significant difference in group F was observed. In group F, markers of gastrointestinal tumors were not significantly changed during the treatment, but were increased significantly after the treatment. In group DCF, markers of gastrointestinal tumors were decreased slowly during the treatment and were kept stable after the treatment. The 2-year survival rate was 0 in group F and was 33.3% in group DCF, with significantly statistical differences ($P < 0.05$). **Conclusions:** DC-CIK cell immunotherapy with FOLFOX regimen can prolong the survival time in the treatment of advanced colorectal cancer with diffusely hepatic metastasis and deserves clinical spread and application.

[Key words] dendritic cell; cytokine-induced killer cells; co-culture; colorectal carcinoma; diffusely hepatic metastasis

近年来,随着人们生活质量的提高以及生活环境的变化,结直肠癌的发病率呈逐年上升趋势,目前已经成为导致居民死亡的“主要杀手之一”。外科手术、化疗以及新辅助放化疗是目前治疗结直肠癌的常规治疗方法。这些常规治疗虽然能够暂时遏制结直肠癌的发展,却无法从根本上解决其复发、转移及扩散的问题。同时治疗过程中化疗巨大的毒副作用可能让患者自身免疫力下降,残存的癌细胞迅速增殖,反而加速了病情的发展。而肿瘤生物治疗是在肿瘤免疫学与生物工程技术迅猛发展下一种全新的肿瘤治疗方法,主要通过调动宿主的天然防卫机制或给予机体某些物质来取得抗肿瘤效应,从而达到杀伤和抑制肿瘤的目的^[1-4]。目前肿瘤生物治疗以杀伤细胞联合同源树突状细胞进行免疫治疗应用最为广泛。DC-CIK 生物细胞免疫治疗技术是利用杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)与同源树突状细胞(dendritic cells, DC)联合治疗肿瘤。DC 具有强大的抗原提呈功能,能激活、调动人体的免疫反应,长时间监视、杀伤肿瘤细胞,防止肿瘤复发和转移。CIK 能直接、精准的杀伤肿瘤细胞,而不损伤正常组织。DC-CIK 生物细胞免疫治疗作为恶性肿瘤患者治疗的一种辅助疗法,可达到增加患者

机体免疫力,清除瘤细胞的目的。其已成为继手术、化疗及放疗后的第 4 种抗肿瘤模式。2008 年 1 月至 2010 年 12 月,我科采用 DC-CIK 生物细胞免疫治疗联合化疗对比单纯化疗治疗晚期结直肠癌伴弥漫性肝转移患者,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 18 例 2008 年 1 月至 2010 年 12 月入住我科治疗的晚期结直肠癌伴弥漫性肝转移患者,其中结肠癌 12 例,直肠癌 6 例;男性 10 例,女性 8 例;年龄最大 72 岁,最小 28 岁,平均年龄 46 岁;其中腺癌 16 例(乳头状腺癌 2 例,管状腺癌 7 例,黏液腺癌 4 例,印戒细胞癌 1 例,未分化癌 2 例),鳞癌 1 例;类癌 1 例。所有病例术前 CT 检查提示肝脏表现为弥漫混合不均匀等密度或低密度,肿瘤标记物甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP) $< 34 \mu\text{g/ml}$, 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA) $> 12 \text{ ng/ml}$, 糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125) $> 29 \text{ U/ml}$, 肝功能未见明显改变,所有病例原发病灶均经外科手术切除,并经病理学确诊,所有病例肝脏转移病灶均不符合外科手术标准^[5]。所有接受 DC-CIK 细胞治疗患者或法定代理人知情并签署知情同意书,通过医院伦理委员会同意后接受 DC-CIK 细胞治疗。

1.2 治疗方法

将 18 例患者分为 FOLFOX 组(F 组)和 DC+CIK+FOLFOX (DCF 组),每组 9 例,分组方式采用患者及家属自愿入组,患者及家属对治疗方式知情,2 组病例根据发病时间进行治疗。F 组采用全身静脉化疗(FOLFOX 方案)进行治疗,给予奥沙利铂注射液(oxaliplatin,OXA)+5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)+甲酰四氢叶酸(leucovorin,LEU)进行化疗,具体给药方案:OXA:第 1 天按体表面积 85 mg/m^2 一次性静脉滴注给药,滴注时间大于 2 h;5-FU:第 1 天按体表面积 400 mg/m^2 静脉滴注给药,第 2、3 天每天按体表面积 1200 mg/m^2 持续微量泵入;LEU:第 1 天按体表面积 400 mg/m^2 一次性静脉滴注给药,滴注时间不小于 2 h;以上用药 14 d 重复^[6]。DCF 组采用 DC-CIK 细胞治疗方案联合 FOLFOX 方案,具体给药:FOLFOX 方案同 F 组,另外在第 2 次和第 4 次静脉化疗结束后第 7 天连续 3 d 输注 DC-CIK 细胞,每次不少于 3×10^9 个的 DC-CIK 细胞,每疗程输注细胞总数 $>1 \times 10^{10}$ 个,采用静脉输注回输,开始静滴生理盐水冲管,以确保静脉管道通畅,并采用输血器输注细胞,回输完毕后,再次使用生理盐水冲管,确保细胞回输数量^[7]。

1.3 观察指标与疗效判定

包括客观缓解率(objective response rate,OR);临床受益率(clinical benefit rate,CBR),免疫功能提高情况;肿瘤标志物检测;2 年生存率。

1.3.1 OR 根据 WHO 指定的实体肿瘤近期疗效标准评价疗效,观察时间分别为手术前,第 1 次 DC-CIK 细胞治疗和第 2 次 DC-CIK 细胞治疗后,观察对象为肝脏转移病灶。完全缓解(complete remission,CR):所有可见病灶完全消失;部分缓解(partial remission,PR):所见肿瘤 2 个最大垂直径的乘积之和减少 50%以上,无任何病灶进展,无任何新病灶出现;病情稳定(stable disease,SD):肿瘤缩小或者增大均小于 25%,无新病灶出现;病情发展(progression of disease,PD):肿瘤增大超过 25%。以 CR+PR 计算 OR。

1.3.2 CBR 生活质量及体力改善状况采用国际通用的卡氏(Karnofsky)评分评价,提高 ≥ 20 分;疼痛程度评估采用数字分级法,疼痛程度减轻 $\geq 50\%$ 并持续 ≥ 1 月,体力状况改善 >20 分并持续 ≥ 1 月;体质量增加 $\geq 7\%$;胸腹水减少 $\geq 50\%$ 但未消失。疗效判定分为:①有效:至少符合上述标准中 1 项且其他无变化;②稳定:全部无变化。

1.3.3 免疫学评价 分别于回输前、后 15 d 测定患者外周血 CD4^+ T 细胞和 CD8^+ T 细胞表达水平,以及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值。对治疗前、后的检测值进行统计学分析。

1.3.4 肿瘤标志物检测 检测入组病例血清中 CEA、AFP 及 CA125。检测时间分别为:手术前、每次化疗前以及化疗结束后每半年 1 次,共计 10 次。

1.3.5 生存率 采用电话及门诊随访方式对入组病例进行随访,随访时间为 2 年,第 1 年为每 3 月随访 1 次,第 2 年为每 6 月随访 1 次。

1.4 统计学处理

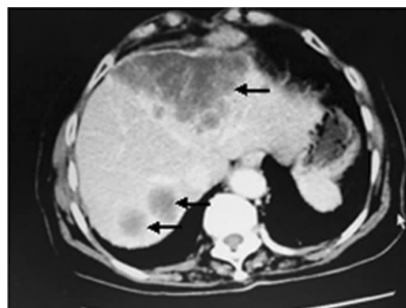
采用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差

($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料的组间比较采用 t 检验;计数资料采用率表示,采用 χ^2 检验进行比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 OR

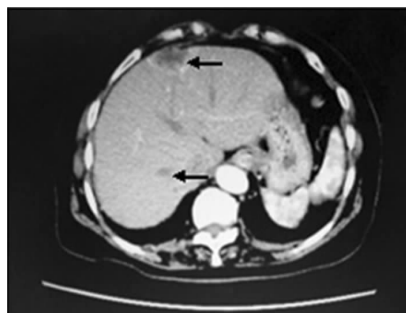
18 例中有 15 例肝脏有可测量转移病灶,其中 F 组有 7 例,DCF 组有 8 例。F 组中 CR 0 例,PR 2 例,SD 1 例,PD 4 例,总的 OR 为 28.6%。DCF 组中 CR 2 例,PR 5 例,SD 0 例,PD 1 例,总的 OR 为 87.5%,高于 F 组($\chi^2=5.04, P=0.03$)。DCF 组肝脏转移病灶逐渐缩小,如图 1、2 所示;而 F 组则恰恰相反,肝脏转移病灶呈进展性变化,如图 3、4 所示。



箭头所指为直肠癌转移病灶

图 1 DCF 组患者术前 CT 检查

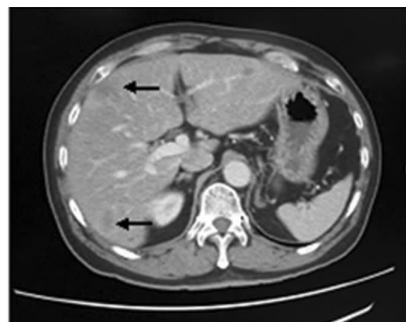
Fig.1 CT image of patients in DCF group before the operation



箭头所指为直肠癌转移病灶

图 2 DCF 组患者第 2 次 DC-CIK 治疗后 CT 检查

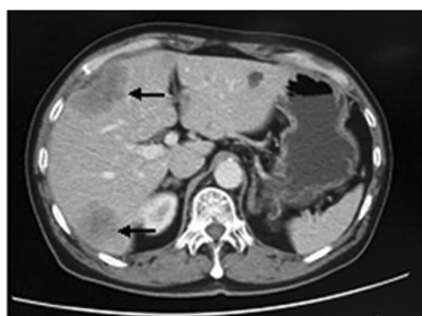
Fig.2 CT image of patients in DCF group after the second DC-CIK treatment



箭头所指为直肠癌转移病灶

图 3 F 组患者术前 CT 检查

Fig.3 CT image of patients in F group before the operation



箭头所指为直肠癌转移病灶

图 4 F 组第 6 次静脉化疗结束后 CT 检查

Fig.4 CT image of patients in F group after the sixth intravenous chemotherapy

2.2 CBR

18 例患者可评价 CBR; 其中 F 组 Karnofsky 评分增加 ≥ 20 分者占 11.1%, 疼痛减轻 $\geq 50\%$ 者占 33.3%, 胸腹水减少 $\geq 50\%$ 占 77.9%, 体力状况改善 >20 分占 66.7%, 体质量增加 $\geq 7\%$ 者占 55.6%; 而 DCF 组 Karnofsky 评分增加 ≥ 20 分者占 77.8%; 疼痛减轻 $\geq 50\%$ 者占 100%; 胸腹水减少 $\geq 50\%$ 占 100%, 体力状况改善 >20 分占 100%, 体质量增加 $\geq 7\%$ 者占 88.9%; 与 F 组相比, DCF 组患者 CBR 显著提高 ($P < 0.01$)。

对治疗前后患者 Karnofsky 评分进行统计学分析, F 组治疗后 Karnofsky 评分为 (72.45 ± 1.89) 分, 较治疗前的 (59.56 ± 1.25) 分升高; 而 DCF 组治疗后 Karnofsky 评分为 89.28 ± 2.38 , 较治疗前的 61.77 ± 1.73 升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。疗效判定结果显示: F 组有效率为 88.9%, DCF 组有效率为 100%, 不具有临床意义 ($\chi^2 = 1.059, P = 0.32$)。

2.3 免疫学评价

在测定 DCF 组免疫学指标的相同时间点测定 F 组免疫学指标, 结果发现 F 组前、后 2 次测得 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 比值相比较无明显提高, 差异无统计学意义 ($P > 0.1$), 而 DCF 组在 DC-CIK 细胞回输前后测得 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 比值相比较提高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 1。

表 1 2 组治疗前后外周血 T 细胞亚群各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.1 Comparison of each index of T cell subsets in peripheral blood before and after the treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%)
F 组				
治疗前	6	30 $\pm$ 5.81	29 $\pm$ 5.75	1.03 $\pm$ 0.52
治疗后	6	32 $\pm$ 4.53	28 $\pm$ 4.83	1.12 $\pm$ 0.43
DCF 组				
治疗前	8	30 $\pm$ 8.13	30 $\pm$ 6.75	1.00 $\pm$ 0.25
治疗后	8	36 $\pm$ 8.66 ^a	28 $\pm$ 6.23	1.28 $\pm$ 0.23 ^a

注: 在测定免疫指标时 F 组有 3 例患者死亡, DCF 组有 1 例患者死亡。a, 与治疗前比较, $P < 0.05$

2.4 CEA 检测

F 组患者在治疗过程中测得 CEA 和 CA125 指标在小范

围内波动, 而化疗结束后 2 项指标快速上升, CEA 上升尤为显著; 而 DCF 组患者在治疗过程中, 2 项指标均逐渐下降, 而治疗结束后 2 项指标无明显上升。DCF 组与 F 组 2 项指标比较差异有统计学意义 (表 2) (CEA: $t = 3.33, P = 0.01$; CA125: $t = 0.00$), 各组患者死亡时间段见图 5。

表 2 F 组与 DCF 组不同时间点 CEA/CA125 均值

Tab.2 CEA/CA125 mean value at different time points of F group and DCF group

时间	F 组		DCF 组	
	CEA (ng/ml)	CA125 (U/ml)	CEA (ng/ml)	CA125 (U/ml)
手术前	16.68	126.10	17.40	102.86
术后 3 周	6.40	68.34	5.19	59.35
术后 6 周	5.94	60.73	4.17	20.18
术后 9 周	7.52	24.98	5.02	19.17
术后 12 周	6.93	21.35	2.19 ^a	9.08 ^a
术后 15 周	13.10	25.38	3.02	16.29
术后 18 周	36.80	69.77	2.98	11.07
术后 48 周	362.79	192.69	3.11 ^a	13.60 ^a
术后 78 周	—	—	2.89	19.98
术后 108 周	—	—	3.61	33.17

注: —, 该组病例均已死亡; a, 2 组 CEA、CA125 差异有统计学意义, $P < 0.05$

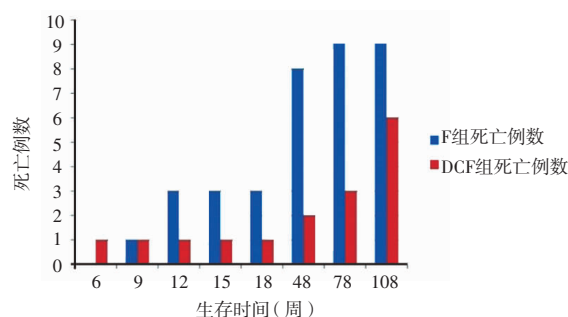


图 5 F 组与 DCF 组病例死亡时间段

Fig.5 Death time period of F group and DCF group

2.5 不良反应

F 组 9 例患者中 6 例出现发热; 6 例发生 I 度粒细胞减少, 3 例出现 II~IV 度粒细胞减少; 9 例发生 I、II 度胃肠道反应, 6 例发生 I 度血清转氨酶升高; 而 DCF 组 9 例患者中, 有 2 例出现了发热的不良反应, 但体温均没有超过 38.5 °C; 2 例出现 I 度粒细胞减少, 1 例发生 II~IV 度粒细胞减少, 3 例发生 I、II 度胃肠道反应, 1 例发生 I 度血清转氨酶升高, DCF 组与 F 组 2 项指标比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 19.96, P = 0.00$), 详见表 3。2 组均无过敏性休克及神经性反应发生。

表 3 2 组不良反应发生情况比较

Tab.3 Adverse reactions in two groups

例数 (n)	发热	I 度 粒减	II~IV 度粒减	I、II 度胃 肠道反应	I 度血清转 氨酶升高
F 组	9	6	3	9	6
DCF 组	9	2	1	3	1

2.6 生存率

Kaplan-Meier 法计算 2 组患者总的生存时间,并以 Log-rank 法比较其差异。结果发现 DCF 组生存期明显大于 F 组,差异有统计学意义($P<0.05$)(图 6)。

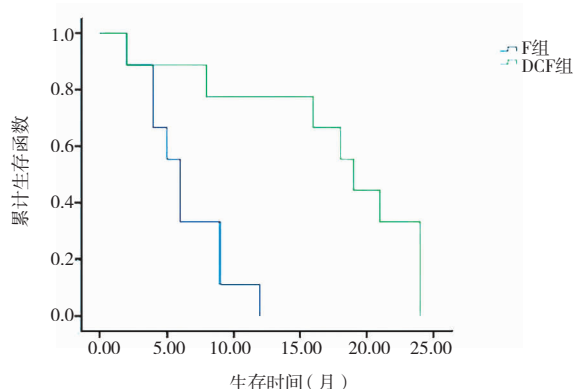


图 6 2 组患者总的生存时间比较

Fig.6 Comparison of overall survival of patients in two groups

3 讨论

恶性肿瘤已经成为导致人类死亡的主要原因之一,据卫生部统计显示近年来恶性肿瘤在我国各种死因中已排名第 2 位。而在恶性肿瘤中结直肠癌的发病率也随着人们生活质量的提高而逐年增加,有报道显示结直肠癌的发病率已位列第 3 位(前 2 位分别是肺癌及胃癌),到 2015 年结直肠癌的发病率可能超过肺癌及胃癌的发病率,位列第 1。因此关于结直肠癌的诊断及治疗的研究是非常重要的课题。在我国,由于平均医疗水平仍然比较落后,医疗知识普及程度低,导致很多患者对结直肠癌认识不够,经常忽略自身健康问题。只有当结直肠癌发展到影响其生活质量时才被迫就医,这就导致了结直肠癌发现时已经偏晚,并已发生局部和全身转移(如弥漫性肝转移及肺转移),给治疗和预后带来困难。多项研究表明,结直肠癌之所以能够在体内增殖、转移,主要原因是癌细胞缺少非主要组织相容性抗原等能激活 T 细胞的分子,不能被 T 细胞识别,就无法激活 T 细胞介导的主动免疫^[8]。而今,结直肠癌的细胞生物免疫治疗已经成为结直肠癌治疗的重要辅助手段。在临床上,淋巴因子激活的 CIK、DC 以及其共培养后 DC-CIK 等细胞治疗已经成功用于结直肠癌及术后的重要辅助治疗措施,尤其是针对结直肠癌术后远隔器官弥漫性转移且不适合 2 次手术治疗的患者已取得了一定的疗效,但

其缺点也很明显,如体内增殖数量少、分化增殖速度慢等,限制了其进一步推广应用,因此如何提升该类细胞在体内的数量与质量成为临床工作者追求的目标。

DC-CIK 治疗是生物治疗中的一种,也是目前临床应用较为成熟的一种生物治疗方法,是自体免疫细胞回输疗法的简称,主要通过提高人体的自身免疫功能,进而提高机体抗癌和清除自身异己的能力。CIK 是细胞因子诱导的杀伤细胞,即自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)样 T 细胞,它是自体外周血单个核细胞,经过特殊的培养技术,CIK 在数量上可获得数千倍的增长,克服其在体内分化增殖慢的缺点,同时对癌细胞的杀伤能力可增强数十倍。CIK 能够通过直接的细胞质颗粒穿透封闭的癌细胞的细胞膜,进而裂解癌细胞;其活化后可分泌多种具有抑癌和杀癌活性的细胞因子如白介素-2、白介素-6 等,由此实现抗癌的功能,同时其不仅能直接杀伤癌细胞,还能增强机体免疫系统,最大可能地恢复细胞正常的生长调节,为根治癌症提供新途径。但是在临床研究发现部分结直肠癌患者在单纯用 CIK 进行细胞生物治疗时,疗效不太理想,因此认为是癌细胞对这些免疫效应细胞发生了抵抗,可能与癌症患者功能性的 DC 缺乏有关,因为结直肠癌患者受疾病、手术和放化疗的影响,体内 DC 识别处理癌细胞的功能受到很大影响^[9]。而 DC 作为体内功能强大的专职抗原递呈细胞,在细胞毒性 T 细胞的活化过程中发挥着重要的作用。其相当于信使,将抗原信息传递给可以发挥免疫效应和杀伤功能的效应者即 T 细胞。因此,将 CIK 和 DC 联合起来治疗结直肠癌,将有助于解除部分结直肠癌患者 T 细胞的免疫无能,从而发挥协同抗肿瘤作用,二者联合使用抗癌更具优势。DC-CIK 共培养细胞抗癌治疗主要有以下特点:(1)DC 刺激 CIK 细胞后,细胞毒性显著增强;(2)DC 与 CIK 细胞共培养时,DC 成熟表面标志 CD86、CD80、CD40 的表达增加,细胞上清白介素-12、 γ -干扰素分泌量明显增加;(3)DC 细胞激活 CIK 细胞增殖,从而得到大量高效的免疫细胞。Shebzukhov 等^[10]报道,结直肠癌术后辅助化疗常使细胞免疫抑制加重,出现 CD4⁺下降、CD8⁺升高、CD4⁺/CD8⁺倒置、自然杀伤细胞活性下降。为了恢复和提高 DC 功能,指导 CIK 精确杀伤癌细胞,需要体外 DC-CIK 细胞共培养。而体外 DC-CIK 细胞共培养

具有增殖快、杀伤活性强等优点,这在结直肠癌术后及伴有全身远隔器官转移的治疗中具有广阔应用前景。

临床研究发现,DC-CIK 共培养细胞联合全身静脉化疗治疗晚期结直肠癌伴弥漫性肝转移具有以下优点:(1)体外 DC-CIK 培养增殖速度快,细胞活性强,具有识别肿瘤的机制,杀瘤谱广,对化疗无效的癌细胞有效,同时还可以增强化疗的敏感性;(2)对转移癌有良好的疗效;(3)可以对术后的结直肠癌患者的残存癌细胞进行有效的控制清除,预防癌症的复发;(4)毒副作用小,对正常细胞无毒性作用,无化疗不良反应,目前仅发现有发烧类似感冒的副作用,患者依从性较高;(5)不损伤正常组织,能够显著地提高机体免疫力,激发全身性的抗癌效应,有效率高^[11-14]。但其也存在一定的缺点:(1)治疗费用较高,目前仅有少数经济条件较好的患者可以承受;(2)对一些特殊群体患者不适合应用,如:HIV 阳性患者、严重过敏体质患者、严重心脑血管及糖尿病患者以及自身免疫性疾病患者等。

本次临床研究结果表明,DC-CIK 共培养细胞联合 FOLFOX 方案治疗晚期结直肠癌术后伴弥漫性肝转移的治疗效果明显优于单独 FOLFOX 方案。F 组 9 例患者中无病例 CR, PR 有 2 例,其 OR 为 28.7%,而 DCF 组中 CR 2 例, PR 5 例, OR 为 87.5%,明显高于前者;在 2 组 CBR 判定结果无明显差异,说明单纯化疗和联合治疗均能够改善患者单方面或者多方面生活质量;DCF 组患者外周血象、心、肝、肾功能无明显影响,不良反应少且程度轻,安全性很好;在免疫学指标检测中,DCF 组治疗前后 CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺比值相比较显著提高,而 F 组无明显变化,说明 DCF 治疗方案可能明显增强患者的免疫力,有利于抗癌及改善患者的生存质量。消化道肿瘤标志物检测发现 F 组在治疗过程中变化不明显,治疗结束后明显升高,而 DCF 治疗过程中缓慢下降,治疗(结束)后呈稳定状态,同时根据临床随访结果显示,DCF 组有 3 例患者生存年限大于 2 年,至今仍健在,其中 1 例生存时间已超过 3.5 年,说明 DCF 组治疗方案对能够激活机体自身抗癌途径,达到远期甚至长期抗癌的作用。

通过本次临床研究发现 DC-CIK 共培养细胞联合全身静脉化疗治疗晚期结直肠癌伴弥漫性肝转移与传统的化疗方法相比具有抗癌作用强、癌细胞复发转移低、不良反应较小等优点,能显著改善生存质量,延长生存时间,安全有效。因此认为对于那些单纯化疗无效的晚期结直肠癌伴弥漫性肝转移的患者可以采取 DC-CIK 细胞联合全身静脉化疗治疗的方案。但本临床研究还缺乏大样本临床病例的支持,在以后的研究观察中会争取更大样本群体的积累,进一步论证阐述 DC-CIK 共培养细胞联合全身静脉化疗治疗的临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 孙 燕.肿瘤治疗的新里程碑-靶向药物治疗[J].肿瘤药学,2011,1(1):1-5.
- [2] 周宏灏,刘 洁.抗肿瘤药物的基因导向性个体化治疗[J].肿瘤药学,2011,1(1):6-11.
- [3] 匡志鹏,梁安民.CIK 细胞联合树突细胞治疗恶性肿瘤的研究进展[J].现代肿瘤医学杂志,2006,14(2):240-242.
- [4] 张倩倩,李锦毅.DC 与 CIK 抗肿瘤作用的研究进展[J].中国实用医药,2008,3(9):129-130.
- [5] 张启瑜.钱礼腹部外科学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2006:481-481.
- [6] Freedman -Cass D, Gallagher L, Kristina M, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer[M]. America: NCCN, 2012.
- [7] 夏建川.肿瘤生物治疗基础与临床应用[M].北京:科学出版社,2011:689-690.
- [8] 詹 俊,孙小娟,李楚强.S100 和 CD83 阳性树突状细胞与大肠肿瘤微环境的关系[J].世界华人消化杂志,2009,17(29):3061-3065.
- [9] 钟国成,张小玉,孙 慧.抗原致敏 DC 联合 CIK 在原发性肝癌治疗中的应用[J].中国肿瘤临床,2009,36(24):1404-1408.
- [10] Shebzukhov YV, Koroleva EP, Khlgatian SV, et al. Humoral immune response to thymidylate synthase in colon cancer patients after 5-Fu chemotherapy[J]. Immunol Lett, 2005, 100(1):88-93.
- [11] 陈 进. DC-CIK 生物联合治疗晚期肿瘤 56 例护理与观察[J]. 齐鲁护理杂志, 2011, 17(1):59-61.
- [12] 应敏刚,魏植强,郑秋红,等.结直肠癌术后放化疗联合 DC-CIK 的疗效分析[J]. 实用癌症学杂志, 2010, 25(3):274-276.
- [13] 应敏刚,郑秋红,陈奕贵,等.CIK 与 DC 细胞联合治疗 145 例晚期恶性实体瘤[J].福建医科大学学报,2007,41(3):218-221.
- [14] 李 冰,郑秋红.DC-CIK 细胞联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床探讨[J].黑龙江医学,2011,35(1):4-6.

(责任编辑:唐秋姗)