

· 论著 ·

DC-CIK细胞生物疗法结合同步放化疗在中晚期肺小细胞癌中的临床应用

钟新云* 龙 瀛

万载县人民医院内三科 (江西 宜春 336100)

【摘要】目的 探讨DC-CIK细胞生物疗法结合同步放化疗在中晚期非小细胞癌(NSCLC)中的临床应用效果。方法 选取我院2020年1月至2022年6月期间收治且被病理诊断为NSCLC患者80例,按随机数字表法分为两组,即40例患者为对照组,采用同步放化疗;另40例患者为观察组,在对照组的基础上采用DC-CIK细胞生物疗法;对比两组近期效果、免疫水平等。结果 观察组近期控制率82.50%高于对照组的57.50%($P<0.05$)。观察组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞水平高于对照组,CD8⁺细胞低于对照组,恶心呕吐、肝肾功能损伤、放射性肺炎、血小板减少发生率低于对照组($P<0.05$)。结论 DC-CIK细胞生物疗法结合同步放化疗治疗中晚期非小细胞癌,近期效果好,免疫水平明显提高。

【关键词】DC-CIK细胞生物疗法;放化疗;中晚期;非小细胞癌

【中图分类号】R322.3+5

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.07.024

Clinical Application of DC-CIK cell Biological Therapy Combined with Concurrent Chemoradiotherapy in Advanced Lung Small Cell Carcinoma

ZHONG Xin-yun*, LONG Ying.

Internal three departments of Wanzai County People's Hospital, Yichun 336100, China

Abstract: *Objective* To investigate the clinical application effect of DC-CIK cell biological therapy combined with concurrent chemoradiotherapy in advanced non-small cell carcinoma (NSCLC). *Methods* A total of 80 patients admitted to our hospital from January 2020 to June 2022 who were pathologically diagnosed with NSCLC were selected and divided into two groups according to the random number table method, that is, 40 patients were used as the control group, and concurrent chemoradiotherapy was used. The other 40 patients were in the observation group, and DC-CIK cell biological therapy was used on the basis of the control group. The short-term effects and immunity levels of the two groups were compared. *Results* The short-term control rate in the observation group was 82.50% higher than that in the control group ($P<0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and NK cells in the observation group were higher than those in the control group, and the CD8⁺ cells were lower than those in the control group, and the incidence of nausea and vomiting, liver and kidney function damage, radiation pneumonitis and thrombocytopenia was lower than that in the control group ($P<0.05$). *Conclusion* DC-CIK cell biological therapy combined with concurrent chemoradiotherapy in the treatment of advanced non-small cell carcinoma has good short-term effect and significantly improved immunity.

Keywords: DC-CIK Cell Biotherapy; Chemoradiotherapy; Middle and Late Stages; Non-small Cell Carcinoma

非小细胞癌(NSCLC)是肺癌患者主要类型(约占80%),发病早期无特异性表现,使其早期确诊率处于较低现状,甚至多数患者在疾病确诊后,经病理检查后发现疾病处于中晚期,错过最佳治疗时机,且无论是采用手术,还是放化疗治疗,其效果均不理想^[1-2]。基于手术、靶向治疗局限性明显,多数患者只能从放化疗中获得疾病控制,延长治疗时间。自肿瘤免疫治疗出现并应用于临床后,使其成为治疗恶性肿瘤的主要方法。其中树突状细胞DC、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)是临床重点研究的免疫细胞,且DC-CIK细胞临床应用最为广泛,于体内分离有效的T淋巴细胞,并在注入白介素(IL)-2、干扰素(IFN)- γ 等因子,增加细胞数量,并注入抗CD3单抗,进而提高T淋巴细胞识别能力,准确清除肿瘤细胞,促使肿瘤细胞凋亡^[3]。因此,本研究对中晚期NSCLC患者采用DC-CIK细胞生物疗法结合同步放化疗治疗,旨在临床晚期肺癌免疫治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院2020年1月至2022年6月期间收治且被病理诊断为NSCLC患者80例,按随机数字表法分为两组,对照组40例,男23例,女17例;年龄40~75(59.82 $\pm$ 4.15)岁;病理类型:鳞癌21例,腺癌15例,其他4例;临床分期:IIIA期22例,IIIB期12例,IV期6例;观察组40例,男21例,女19例;年龄40~76(60.12 $\pm$ 4.21)岁;病理类型:鳞癌20例,腺癌12例,其他8例;临床分期:IIIA期20例,IIIB期12例,IV期8例;两组患者基线资料比较($P>0.05$),可对比。

纳入标准:入组患者经影像学、病理等综合检查,符合

NSCLC诊断标准^[4];预估患者生存时间>3个月;患者经血常规、肝肾、凝血等功能检查,无异常情况;存在影像学可以测量的病灶;患者对研究知情,并签署了同意书。排除标准:对生物免疫抑制剂过敏者;伴心脑血管疾病、代谢系统疾病、内分泌系统疾病者;胸腔大量积液者;伴肺部感染、肺结核等其他肺部疾病者;伴中枢神经系统广泛性转移者;临床资料不全者。

1.2 方法 对照组:采用放化疗治疗,放疗:瑞士医科达公司产的PRECISE型直线加速器6mV-X线三维适形照射治疗,每天照射剂量为2Gy,每周5次,总共照射剂量为50~60Gy。同时在放疗当天给予DP化疗治疗,多西他赛(江苏恒瑞医药,国药准字H20020543)75mg/m²,静脉滴注,d1;顺铂(南京制药厂,国药准字H20030675)75mg/m²,静脉滴注,d1~4;4周为1个周期,与放疗先同步2个周期,在放疗结束并间隔4周后,再进行巩固化疗,连续4个周期。

观察组:在对照组基础上采用DC-CIK细胞生物疗法,先采集外周血细胞、分离血细胞,获取单个核细胞(PBMC),对其进行分离培养,于贴壁PBMC加入人重组GM-CSF800 U/mL、IL-4 500 U/mL、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等含有自体血清培养基,连续培养1周,得到DC;于未贴壁PBMC加入IFN- γ 1000 U/mL、IL-2 300U/mL、IL-1 β 100 U/mL、anti-CD3mAb50 ng/mL与含有自体血清的培养基内进行培养,获取CIK细胞。取部分细胞进行细菌培养、真菌培养,待诊断结果为阴性,采集诱导扩增后的DC-CIK,用生理盐水对细胞进行连续洗涤3次,并配制为100mL液体,并在60min将其静脉回输给患者,每天1次,每次回输细胞数量为 2.5×10^9 /L,每间隔2d输注1次,连续5次为1个疗程,每次化疗前2周进行免疫治疗,共4个疗程。

【第一作者】钟新云,男,主治医师,主要研究方向:恶性肿瘤综合治疗。E-mail: youli345672@126.com

【通讯作者】钟新云

1.3 观察指标 (1)免疫功能:在治疗前后采集患者外周血4mL,抗凝,梯度离心后获得PBMC,分别添加相应抗体,混合均匀,孵育15min,连续洗涤2次,采用上海然哲仪器设备有限公司的NovoCyte型流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群,包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞;(2)近期效果:参照实体瘤评价标准^[5],于治疗4周后评价,完全缓解(CR):影像学检查中,最大的肿瘤体积已经消失,未出现新的病灶,并维持4周时间以上;部分缓解(PR):可测量的病灶长径之和降低30%以上,并维持4周时间以上;疾病稳定(SD):可测量的病灶长径之和降低并

表1 两组近期效果比较[n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	控制率
观察组(n=40)	10(25.00)	23(57.50)	7(17.50)	0	33(82.50)
对照组(n=40)	3(7.50)	20(50.00)	15(37.50)	2(5.00)	23(57.50)
χ^2					5.952
P					0.015

表2 两组免疫指标比较(%)

组别	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		NK细胞	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=40)	51.89±3.05	62.43±3.17 ^a	29.86±2.17	40.15±2.35 ^a	27.01±1.18	20.01±1.05 ^a	1.15±0.21	1.86±0.23 ^a	10.93±1.08	15.28±1.12 ^a
对照组(n=40)	52.01±3.08	46.72±3.10 ^a	30.12±2.20	26.08±2.27 ^a	26.88±1.20	28.56±1.10 ^a	1.16±0.22	1.07±0.22 ^a	11.01±1.10	8.36±1.08 ^a
t	0.175	22.409	0.532	27.235	0.489	35.559	0.208	15.698	0.328	28.129
P	0.861	<0.001	0.596	<0.001	0.627	<0.001	0.836	<0.001	0.744	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表3 两组不良反应比较[n(%)]

组别	骨髓抑制	恶心呕吐	肝肾功能损伤	放射性肺炎	血小板减少	发热
观察组(n=40)	26(65.00)	8(20.00)	5(12.50)	2(5.00)	8(20.00)	3(7.50)
对照组(n=40)	29(72.50)	20(50.00)	13(32.50)	9(22.50)	18(45.00)	0
χ^2	0.524	7.912	4.588	5.165	5.698	1.385
P	0.469	0.005	0.032	0.023	0.017	0.239

3 讨论

同步放化疗是治疗中晚期NSCLC患者的主要方法,能够直接杀伤肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞复制、合成,促使肿瘤细胞凋亡^[6]。但放化疗并不能完全彻底杀灭细胞,而且肿瘤患者自身免疫功能减退,在放化疗后会致自身免疫功能降低。本研究发现,对照组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞水平降低,CD8⁺细胞增加(P<0.05)。说明同步放化疗时,会时NSCLC患者免疫功能下降。故而免疫疗法成为临床研究重点。

DC-CIK细胞生物疗法治疗时,DC细胞作为体内主要的抗原提呈细胞,通过对体内肿瘤抗原进行摄取、加工处理,并将肿瘤抗原信息传递至免疫细胞,进而诱导体内效应T细胞、细胞因子等免疫因子的释放,从而起到显著的抗癌作用^[7]。CIK细胞属于免疫活性细胞,其内具备CD3⁺CD56⁺细胞,可抑制肿瘤细胞活性,促进细胞凋亡的作用^[8]。通常临床常采用T细胞亚群检测机体细胞免疫功能,一般肿瘤患者存在CD3⁺、CD4⁺细胞减少,CD8⁺细胞增加情况,使其处于免疫抑制状态,进而降低体内免疫功能对肿瘤细胞的识别及杀伤能力,以此促使肿瘤细胞生长或增殖^[9]。本组研究,观察组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞水平高于对照组,CD8⁺细胞低于对照组(P<0.05)。说明DC-CIK细胞生物疗法结合同步放化疗可提高中晚期NSCLC患者免疫功能,其结果论证了上述理论。

在临床效果方面,观察组近期控制率82.50%高于对照组的57.50%,恶心呕吐、肝肾功能损伤、放射性肺炎、血小板减少发生率低于对照组(P<0.05)。其结果与其他学者研究相一致,孙明华^[10]研究显示联合明DC-CIK细胞生物疗法治疗后客观缓解率70.59%高于对照组的44.12%(P<0.05),陆婉玲等^[11]研究表明联合免疫疗法后患者粒细胞减少发生率明显降低。推测原因是同步放化疗杀灭肿瘤细胞,促使细胞凋亡的同时;采用免疫疗法可进一

步增加抗肿瘤活性,分泌诸多细胞因子凋亡肿瘤细胞;同时免疫疗法抗肿瘤谱广,适应性广,能够清除微小肿瘤病灶或转移肿瘤细胞,故而能提高肿瘤治疗细胞;另外免疫治疗可增加效应细胞数量,激活体内免疫系统,刺激机体产生获得性免疫,以此能加强机体对抗肿瘤细胞的免疫功能,减少相关并发症的发生,提高患者治疗安全性^[12]。

综上所述,DC-CIK细胞生物疗法结合同步放化疗可提高中晚期非小细胞癌患者近期效果,免疫水平明显提高,降低免疫抑制状态,并能减少治疗不良反应的发生,应用价值高,值得临床应用。

2 结果

2.1 两组近期效果比较 观察组近期效果高于对照组(P<0.05),见表1。

2.2 两组免疫指标比较 两组治疗前免疫指标水平比较(P>0.05),观察组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞水平高于治疗前,CD8⁺细胞低于治疗前(P<0.05),而对照组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞水平降低,CD8⁺细胞增加(P<0.05),且观察组变化幅度较对照组明显(P<0.05),见表2。

2.3 两组不良反应比较 观察组恶心呕吐、肝肾功能损伤、放射性肺炎、血小板减少发生率低于对照组(P<0.05),其他指标比较(P>0.05),见表3。

参考文献

- [1] 贾思思,黄普超,马晓艳,等.信迪利单抗联合化疗方案对小细胞肺癌患者生活质量及免疫功能的影响[J].罕少疾病杂志,2022,29(7):33-35.
- [2] 郑乐,陈俊.联合治疗方案对晚期非小细胞肺癌患者预后及免疫功能的影响[J].实用临床医药杂志,2021,25(10):52-56.
- [3] 吴洁清,陈志军,王海峰,等.DC-CIK细胞免疫治疗对非小细胞肺癌术后复发和生存的影响[J].实用癌症杂志,2019,34(7):1182-1184.
- [4] 中华医学会,中华医学学会肿瘤学分会,中华医学杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J].中华肿瘤杂志,2018,40(12):935-964.
- [5] 靳宏虎,赵长应,张楨,等.两种实体瘤疗效评价标准对肝癌患者系统化疗效果评价的比较[J].中华肝胆外科杂志,2019,25(6):411-414.
- [6] 马朝峰,培美曲塞联合顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及KPS评分的影响[J].罕少疾病杂志,2022,29(4):30-31.
- [7] 高会霞.同步放化疗联合DC-CIK治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析[J].临床肺科杂志,2018,23(9):1596-1600.
- [8] 肖永平,潘钰娇,陶文学,等.DC-CIK免疫细胞联合顺铂化疗在肺癌患者中的应用[J].热带医学杂志,2022,22(7):979-982.
- [9] 宋海平,任辉,梁华,等.化疗周期数对DC/CIK治疗晚期非小细胞肺癌临床效果的影响[J].现代肿瘤医学,2019,27(6):973-976.
- [10] 孙明华.DC-CIK细胞免疫治疗联合化疗对老年中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].国际老年医学杂志,2019,40(6):324-328.
- [11] 陆婉玲,李小龙,党亚正,等.DC-CIK免疫疗法联合放化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].疑难病杂志,2020,19(8):804-807,827.
- [12] 王静,贾敬好,杨海芳,等.三维适形/调强放疗结合化疗联合DC-CIK免疫治疗II、III期非小细胞肺癌疗效探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2016(s1):115-116.

(收稿日期:2022-11-01)

(校对编辑:朱丹丹)