

CIK 细胞序贯化疗药物腹腔灌注治疗晚期癌性腹水疗效观察

师 瑞,雷培森

[摘要] **目的:**探讨 CIK 细胞联合免疫调节剂治疗恶性肿瘤晚期腹水的效果。**方法:**选取 50 例中晚期肝癌、胃癌及胰腺癌合并腹水病人,随机分为顺铂组和 CIK 组各 25 例,顺铂组病人常规腹腔化疗(顺铂+甘露聚糖肽);CIK 组病人采用腹腔内 CIK 细胞输注治疗,同时辅以甘露聚糖肽调节免疫,2 次/周,共治疗 8 次。比较 2 组疗效、不良反应和相关指标及 KPS 评分。**结果:**50 例病人均完成治疗,CIK 组病人总有效率为 76.0%,明显高于顺铂组的 40.0% ($P < 0.01$)。顺铂组不良反应主要为胃肠道反应和骨髓抑制,均可耐受;CIK 组除 1 例出现一过性体温升高外,无其他不良反应发生。CIK 组病人白细胞、白蛋白指标和食纳及 KPS 评分改善均明显优于顺铂组 ($P < 0.01$)。**结论:**CIK 免疫细胞治疗对控制恶性肿瘤晚期的腹水、改善病人症状有较好效果,且不良反应轻微,值得临床应用。

[关键词] 腹水;CIK 细胞;生物免疫;顺铂

[中图分类号] R 730.5 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.06.016

Effect of intraperitoneal CIK cell therapy in the treatment of malignant ascites

SHI Rui, LEI Pei-sen

(Department of Oncology, The 451st Hospital of PLA, Xi'an Shanxi 710054, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of the intraperitoneal cytokine-induced-killer (CIK) cell combined with immunomodulator in the treatment of malignant ascites. **Methods:** Fifty middle and advanced stage patients with liver, stomach and pancreas complicated with ascites were randomly divided into the DDP (cisplatin) group and CIK group (25 cases each group). The DDP group were treated with intraperitoneal DPP chemotherapy, and the CIK group were treated with CIK cell therapy combined with mannate immunity regulating, twice a week for 8 times. The efficacy, adverse reaction and Karnofsky Performance Status (KPS) score between two groups were compared. **Results:** The total effective rate in CIK group (76.0%) was significantly higher than that in DDP group (40.0%) ($P < 0.01$). The gastrointestinal disorder and bone marrow suppression were the main adverse reactions in DDP group. Except a case with transient body temperature increasing, no adverse reaction was found in CIK group. The improvement of white blood cells, albumin, appetite and KPS score in CIK group were significantly better than those in DDP group ($P < 0.01$). **Conclusions:** The intraperitoneal CIK cell therapy can control the malignant ascites and improve the symptom of patients, which is little adverse reaction, and worthy of promotion in clinic.

[Key words] malignant ascites; cytokine-induced-killer cell; biological immune; cisplatin

恶性腹水是晚期消化道肿瘤的常见并发症,常引起腹胀、腹痛甚至呼吸困难,其发展迅速,严重者可危及生命。有效控制恶性腹水对提高病人生活质量、延长生存期有重要意义,但静脉化疗对腔内游离癌细胞和微小的转移灶作用甚微^[1]。其中位生存期仅数周至数月,1 年生存率 $< 10\%$ ^[2],如何提高其疗效已成为肿瘤综合治疗的难点和热点。细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK 细胞)是采集病人外周血单核细胞,在体外经多种细胞因子诱导和培养后获得的一类具有非主要组织相容性限制性杀瘤活性的免疫细胞,目前已证实对多种恶性肿瘤细胞均有杀灭作用^[3]。CIK 细胞对晚期恶性腹水的治疗效果尚鲜见

报道。我们通过 CIK 细胞腹腔局部化疗治疗晚期癌性腹水,取得较好效果。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 8 月收治的中晚期肿瘤合并大量腹水病人 50 例,其中男 34 例,女 16 例;年龄 39 ~ 75 岁;胃癌 7 例,肝癌 20 例,胆囊癌 7 例,胰腺癌 9 例,结肠癌 5 例,原发灶不明的腹腔肿瘤 2 例。纳入标准:(1)均经病理或影像学证实为恶性肿瘤,按照美国癌症联合委员会(AJCC)分期标准,临床分期为 II b ~ VI a 期;(2)无手术机会或拒绝手术;(3)未行化疗或经一次全身化疗,不良反应明显,病人及家属拒绝全身放化疗;(4)均经 B 超定量为大量腹水(腹水分布弥漫于肝前及腹腔,腹水深度径线值 ≥ 10 cm);(5)一般情况可,卡氏评分(KPS 评分) > 50 分;(6)心肺功能良

好,病人知情同意并签署同意书。50 例病人随机分为顺铂组和 CIK 组,各 25 例,2 组病人年龄、性别、肿瘤类型和临床分期均具有可比性。

1.2 试剂及仪器 淋巴细胞分离液(中国医学科学院血液研究所),鼠抗人 CD3McAb(美国 Antihody Diagnosticalnc 公司),基因重组人白细胞介素-2(山东泉港药业有限公司),重组人 γ 干扰素(上海克隆生物高技术有限公司);顺铂注射液(江苏豪森药业股份有限公司),甘露聚糖肽注射液(成都利尔药业股份有限公司)。COBE spectra 型血细胞分离机(Gambro BC 公司),EPICS XL 型流式细胞分析仪(美国贝克曼库尔特公司)。

1.3 方法 腹水病人首次 B 超引导定位下留置腹腔引流,视病人腹水情况放腹水,保证残留腹水量 1 000 mL。顺铂组给予顺铂 40 mg + 甘露聚糖肽 30 mg 腹腔灌注;CIK 组给予 CIK 免疫细胞 2 单位 + 甘露聚糖肽 30 mg 腹腔灌注,每周 2 次,共 8 次。治疗过程中病人如有发热、腹痛等症状,给予适当处理。4 周后对疗效和不良反应进行评价。

1.4 评价标准 (1)疗效评价采用 WHO 腹腔积液通用标准:完全缓解(CR),腹腔积液完全吸收,症状完全缓解,经临床、腹部 X 线和 B 超检查未见腹腔积液,维持 4 周以上;部分缓解(PR),腹腔积液减少 >50%,症状缓解,维持 4 周以上不需再抽液者;无变化(NC),腹水减少 \leq 50% 维持 1 个月以上;恶化(PD),腹水量增加或无变化。以 CR + PR 计算总有效率。(2)不良反应评价:按照 WHO 化疗药物急性和亚急性反应分级标准评价。(3)生活质量评价按照 KPS 评分标准:有效,KPS 评分提高 >10 分,保持 4 周;无效,KPS 评分提高 \leq 10 分、无提高或下降。(4)白蛋白按照生化检查结果评定,呼吸症状及食纳状况主要根据病人主观主诉。

1.5 统计学方法 采用 χ^2 检验和秩和检验。

2 结果

2.1 2 组病人疗效比较 2 组病人都按计划完成治疗,顺铂组病人 CR、PR、SD 和 PD 分别为 4、6、6 和 9 例,总有效率 40.0%;CIK 组病人 CR、PR、SD 和 PD 分别为 12、7、3 和 3 例,总有效率 76.0%。CIK 组治疗果明显优于顺铂组($u_c = 2.79, P < 0.01$)。

2.2 2 组病人相关指标及症状改善比较 CIK 组病人白细胞、白蛋白指标和食纳及 KPS 评分改善情况均明显优于顺铂组($P < 0.01$) (见表 1)。

2.3 2 组病人不良反应发生情况 顺铂组 7 例出

现轻度消化道反应,1 例出现轻度骨髓抑制;CIK 联合甘露聚糖肽组 1 例出现发热,体温 37.8 $^{\circ}\text{C}$,数小时后自行缓解。无一例发生腹腔内感染及肠黏连、肠梗阻等后遗症。

表 1 2 组病人相关指标及症状改善比较

| 分组 | n | 白细胞 升高 | 白蛋白 提高 | 呼吸 困难改善 | 食纳 增加 | KPS 评分改善 | | |
|----------|----|-----------|-----------|------------|----------|----------|----|-------|
| | | | | | | 有效 | 无效 | 有效率/% |
| 顺铂组 | 25 | 0 | 0 | 23 | 2 | 8 | 17 | 32.0 |
| CIK 组 | 25 | 25 | 18 | 23 | 25 | 0 | 0 | 100.0 |
| 合计 | 50 | 50 | 18 | 46 | 27 | 33 | 17 | 66.0 |
| χ^2 | — | 50.00 | 28.13 | 0.00 | 42.59 | — | — | 25.76 |
| P | — | <0.01 | <0.01 | >0.05 | <0.01 | — | — | <0.01 |

3 讨论

腹腔积液是晚期消化道恶性肿瘤的严重并发症之一,产生腹腔积液的原因是多方面的,主要是受侵袭组织毛细血管通透性增加,使组织液外渗,癌栓阻塞血管及淋巴结致组织液回流障碍,以及肿瘤所致低蛋白血症,影响组织回吸收。由于大量腹腔积液压迫引起低蛋白血症,严重者可出现呼吸困难等症状,加速病情恶化,严重影响病人生活质量,且此类病人不宜手术,更不能耐受放射及全身化疗。

CIK 细胞是细胞因子诱导的杀伤细胞,于 1991 年首次报道后迅速成为肿瘤免疫治疗的研究热点。其在恶性肿瘤治疗方面,表现出令人鼓舞的疗效和极低的不良反应,成为与手术、放疗、化疗并列的又一大肿瘤治疗手段。CIK 细胞的抗瘤活性由穿孔素介导,依赖于细胞间的直接接触,通过 NKG2D 细胞表面受体发挥作用。大多数 CIK 细胞表达 NKG2D,其活性与 1 个相对分子质量为 10 000 的衔接分子 DNAX 活性蛋白相关,在高浓度白细胞介素-2 的作用下,CIK 细胞中 DNAX 蛋白表达上调。所有实体瘤及血液系统肿瘤均高表达 DNAX 配体^[4-5]。CIK 细胞同样表达其他一些活化的 NK 细胞受体,例如 DNAM-1、NKp30、NKp44 和 NKp46,这些受体被认为与肿瘤细胞识别有关,但在 CIK 细胞抗瘤中的作用尚知之甚少^[6]。KIM 等^[7]研究表明,当 CIK 细胞与靶细胞比值为 30:1 时,98% 的 NCI-H460 肺癌细胞可被杀灭。动物和临床研究^[8]显示,CIK 细胞不良反应少,仅有轻度发热、流感样症状、乏力、肌痛症状,对症处理后可以完全缓解。

目前 CIK 细胞免疫治疗主要有 3 种途径:静脉

(下转第 754 页)

网络系统,URSA 免疫状态的改变也包含了大量的免疫细胞及各种细胞因子在内,本研究侧重 NK 细胞,研究结果也显示 NK 细胞数量的改变与 URSA 的发生密切相关,因此 NK 细胞可作为检测 URSA 免疫状态的有效指标之一。

[参 考 文 献]

- [1] BEREK JS. Novak Gynecology [M]. 13th. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins,2002:643.
- [2] 吴美梅,孙丛萌,周运花,等. 复发性流产免疫治疗疗效观察[J]. 实用医学杂志,2013,29(20):3363.
- [3] NAKASHIMA A,SHIMA T,INADA K, *et al.* The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage[J]. Am J Reprod Immunol,2012,67(4):304.
- [4] 林其德. 原因不明复发性流产的基础与临床研究进展[J]. 中华妇产科杂志,2003,38(8):481.
- [5] BEER AE,KWAK JY,RUIZ JE. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles[J]. Am J Reprod Immunol,1996,35(4):376.

- [6] PARK DW,LEE HJ,PARK CW, *et al.* Peripheral blood NK cells reflect changes in decidual NK cells in women with recurrent miscarriages[J]. Am J Reprod Immunol,2010,63(2):173.
- [7] SACKS G, YANG Y, GOWEN E, *et al.* Detailed analysis of peripheral blood natural killer cells in women with repeated IVF failure[J]. Am J Reprod Immunol,2012,67(5):434.
- [8] PERRICONE C, DE CAROLIS C, PERRICONE R. Pregnancy and auto-immunity: a common problem[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2012,26(1):47.
- [9] GHAFOURIAN M,AYENEH BAND N,FARDI POUR A, *et al.* (2015). The role of CD16⁺, CD56⁺, NK (CD16⁺/CD56⁺) and B (CD20⁺) cells in the outcome of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion[J]. IJWHRS,2015,2015:61.
- [10] 丛林,刘长明,朱立新,等. 原因不明复发性流产病人淋巴细胞主动免疫治疗前后细胞亚群的变化[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2012,28(5):378.
- [11] 孙巧霞,胡慧娟,王云,等. 淋巴细胞主动免疫治疗不明原因复发性流产疗效观察[J]. 山东医药,2014,54(4):64.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 751 页)

输注(适用于除 T 细胞淋巴瘤之外的所有肿瘤)、脊髓腔注射(主要用于神经系统肿瘤)和体表实体瘤的局部注射。对于腹腔注射治疗腹水的相关研究少见报道。我们从局部药物浓度和安全性考虑,采用 CIK 细胞腹腔注射,使腹腔内 CIK 细胞浓度与瘤细胞比值达到甚至超过 30:1,起到了很好的控制腹水疗效,同时不良反应小,安全性高,减少了由腹水引发的低蛋白血、呼吸困难、食纳差等系列继发性症状,KPS 评分提高,病人生存时间和生存质量得以延长和提高。本研究结果显示,CIK 组病人总有效率为 76.0%,明显高于顺铂组病人的 40.0% ($P < 0.01$); CIK 组仅 1 例病人出现一过性体温升高外,无其他不良反应发生;CIK 组病人白细胞、白蛋白指标和食纳及 KPS 评分改善均明显优于顺铂组 ($P < 0.01$)。

综上,对中晚期肿瘤合并腹水病人,CIK 细胞腹腔注射治疗可有效控制腹水,改善由大量腹水引发的系列症状,不良反应小,是一种安全、有效的治疗模式,值得临床推广。

[参 考 文 献]

- [1] SUGARBAKER HP. Intraperitoneal chemotherapy for treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis and scarmatosis[J]. Dis Clin Rectum,1994,37(2):115.

- [2] AMMOURI L, PROMMER EE. palliative treatment of malignant ascites: profile of catumaxomab[J]. Biologics,2010,4:103.
- [3] THANENDRARAJAN S,NOWAK M, ABKEN H, *et al.* Combining cytokine-induced killer cells with vaccination in cancer immunotherapy: more than one plus one? [J]. Leuk Res,2011,35(9):1136.
- [4] SALIH HR, ANTROPIUS H, GIESEKE F, *et al.* Functional expression and release of ligands for the activating immunoreceptor NKG2D in leukemia[J]. Blood,2003,102(4):1389.
- [5] PENDE D, RIVERA P, MARCENARO S, *et al.* Major histocompatibility complex class I-related chain A and UL16-binding protein expression on tumor cell lines of different histotypes: analysis of tumor susceptibility to NKG2D-dependent natural killer cell cytotoxicity[J]. Cancer Res,2002,62(21):6178.
- [6] PIEVANI A, BORLERI G, PENDE D, *et al.* Dual-functional capability of CD3⁺ CD56⁺ CIK cells, a T-cell subset that acquires NK function and retains TCR-mediated specific cytotoxicity[J]. Blood,2011,118(12):3301.
- [7] KIM HM, LIM, PARK SK, *et al.* Mtitumor activity of cytokine-induced killer ceVs against human lung cancer [J]. Int Immunopharmacol,2007,7(13):1802.
- [8] NIU Q, WANG W, LI Y, *et al.* Cord blood-derived cytokine-induced killer cells biotherapy combined with econd-line chemotherapy in the treatment of advanced solid malignancies[J]. Int Immunopharmacol,2011,11(4):449.

(本文编辑 卢玉清)