

自然杀伤细胞（NK 细胞）治疗 HPV 阳性以及宫颈上皮瘤样的临床研究

李菡旖, 王艳霞, 钟玉

(萍乡市赣西肿瘤医院, 江西 萍乡 337000)

摘要:目的 讨论应用自然杀伤细胞过继免疫技术治疗 HPV 持续感染与宫颈上皮样瘤样变 (CIN) 的临床效果。**方法** 选取 2016 年 7 月至 2017 年 7 月间我院收治的宫颈 HPV 阳性, 宫颈上皮内瘤样变患者, 经药物治疗后无明确效果, 或治疗后复发, 病程超过半年患者。**结果** 如表 1 所示, 经过治疗后, A 组患者中显示有效者 27 例, 综合有效率为 90%。B、C 两组患者中完全缓解、显效、有效、无效的患者分别有 4 例、6 例、4 例、16 例以及 8 例、9 例、6 例、7 例。B 组的有效率为 46.67%。C 组的有效率为 76.67%。可以认为 C 组的有效率高于 B 组患者, 差异具有统计学意义。**结论** 应用 NK 细胞过继免疫疗法可有效地组织癌症前状态的进展, 对于 CIN 早期与宫颈原位癌的患者具有良好的控制与治疗作用, 此外, 由于人为提高宫颈细胞及其外环境中自然杀伤细胞的浓度, 利用其免疫杀伤的阻止了宫颈组织中 HPV 定植感染的现状, 阻断了由于 HPV 感染导致 CIN 进一步加重的过程。这一系列的效应都提示了 NK 细胞过继免疫疗法在早期肿瘤根治中的临床应用价值。

关键词: 自然杀伤细胞; HPV 感染; 宫颈上皮内瘤变

中图分类号: R711.32

文献标识码: A

DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.65.036

本文引用格式: 李菡旖, 王艳霞, 钟玉. 自然杀伤细胞 (NK 细胞) 治疗 HPV 阳性以及宫颈上皮瘤样的临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(65): 59+62.

0 引言

宫颈癌在女性中是全球第二大常见恶性肿瘤, 仅次于乳腺癌。据国际癌症研究中心的数据, 全球每年约有 52.9 万宫颈癌新发病例和 26 万死亡病例, 80% 发生在发展中国家, 到 2020 年有可能增加到 90%。在中国, 子宫颈上皮内瘤样变及子宫颈癌的发病率高居世界首位, 高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 持续感染与子宫颈上皮内瘤变 (CIN) 及子宫颈癌的发生有明确的相关性, 99% 的子宫颈癌患者中发现 HR-HPV 持续感染^[1]。因此, 控制女性宫颈 HPV 定植感染与治疗宫颈上皮瘤变对于预防与减少宫颈癌所致的疾病负担具有重要意义, 本研究讨论了应用自然杀伤细胞过继免疫技术治疗 HPV 持续感染与宫颈上皮样瘤样变 (CIN) 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 研究资料。于 2016 年 7 月至 2017 年 7 月间选取我院宫颈 HPV 阳性, 宫颈上皮内瘤样变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I-III 级, 经药物治疗后无明确效果, 或治疗后复发, 病程超过半年患者。其中 HPV 持续阳性感染者 30 例设为 A 组, CIN 患者共 60 例, 对于 CIN 患者, 对其按照入院顺序进行编号, 之后使用随机数字表法随机分为 B 组与 C 组。

1.2 方法。A 组高危 HPV 持续阳性: NK 细胞培养液凝胶局部阴道内灌注 (每周 7 次) 治疗 (30 例) B 组宫颈上皮内瘤变: 患者入组后使用 NK 细胞静脉滴注 (每周 1 次) + NK 细胞培养液凝胶局部阴道内灌注 (每周 3 次) 治疗。C 组宫颈上皮内瘤变: 宫颈注射 NK 细胞, 宫颈多点注射, 5 天注射 + 5 天阴道内灌注上药。于治疗后 1 个月、3 个月、6 个月复查, HPV 感染有两次复查转阴视为治疗有效。CIN 转归分为完全缓解、显效、有效、无效四类。在患者第六个月复查时再次检查白带常规, 记录白带异常的发生率。

1.3 数据收集与处理。收集到的资料经过整理核查无误以后, 由两位数据录入员使用 Epidata 3.0 进行数据录入工作, 经过数据清洗之后导入 SPSS 18.0 进行统计分析。对于服从正态分布的计量资料, 其均值使用均值 $\pm$ 标准差表示, 组间均值差异的比较使用两样本均数的 t 检验完成; 等级资料构成比

差异的检验使用卡方分析或 Fisher 确切概率法完成, 统计水准统一设置为 0.05。

2 结果

2.1 HPV 阳性组治疗效果。如表 1 所示, 经过治疗后, A 组患者中显示有效者 27 人, 综合有效率为 90%。

表 1 HPV 阳性组治疗效果

项目	有效	无效	有效率
HPV 持续阳性组 ($n=30$)	27	3	90%

2.2 CIN 组疗效对比。如表 2 所示, B、C 两组患者中完全缓解、显效、有效、无效的患者分别有 4 例、6 例、4 例、16 例以及 8 例、9 例、6 例、7 例。B 组的有效率为 46.67%。C 组的有效率为 76.67%。可以认为 C 组的有效率高于 B 组患者, 差异具有统计学意义。

表 2 两组 CIN 患者疗效对比

组别	完全缓解	显效	有效	无效	χ^2	P
B 组 ($n=30$)	4	6	4	16	5.67	0.01
C 组 ($n=30$)	8	9	6	7		

2.3 治疗后 6 个月复查白带常规结果。于患者接受过继免疫治疗后 6 个月来复查时再次行患者白带常规的检查, 一般项目包括白带 PH 值、阴道清洁度检查、微生物检查以及白带外观检查, 一项异常则为异常。检查结果显示, 两组患者白带常规均无异常发生, 显示出过继免疫疗法良好的安全性。

3 讨论

NK 细胞过继免疫疗法 (chimeric antigen receptor Natural killer cell immunotherapy, CAR-NK) 是一种新式的免疫治疗方法, 其原理在于通过“过继免疫”的形式将免疫细胞体外扩增、转导后重新导入体内从而达到增强免疫功能与杀灭肿瘤细胞的作用。随着肿瘤治疗“生物模式”流行, 过继免疫越来越多的走入了人们的视线^[2-3]。而由于体外 T 细胞单克隆抗体的制备较为复杂, 并且存在受主要组织相容性复合体显著的因素, 导致无法大规模应用。而 NK 细胞作为人体免疫系统的重要组成部分, 具有得天独厚的优势 (主要

(下转第 62 页)

影响,但是过分控制饮食导致孕妇发生饥饿性酮症时,胎儿的生长发育则会受限。此外,对妊娠期孕妇实施科学合理的饮食指导还能够明显降低妊娠期糖尿病的发生风险,其机制是改善不均衡饮食。在妊娠期糖尿病的防治方面,某些食物的疗效值得肯定。

2008年美国糖尿病协会制定的糖尿病诊疗标准指出,能量均衡,超重和肥胖的管理,体力活动,膳食结构以及行为矫正等均是医学营养治疗的重要组成部分。医学营养治疗要求控制孕妇血糖在正产范围的同时避免其发生酮症和低血糖。研究指出对妊娠期糖尿病患者的治疗,应首先考虑孕妇本身和胎儿生长发育所需的营养,加强对孕妇血糖和体重的监测,并以此为基础对三大营养素进行科学合理的调整^[5]。

而常规空泛化的糖尿病饮食指导对妊娠期糖尿病患者的日常食谱并不能发挥良好的指导作用。再加上当前社会,城市流动人口大,常规食谱治疗往往不能符合其口味,导致治疗依从性较差。故在对妊娠期糖尿病患者膳食结构调查的基础上制定针对性的饮食方案,能够使其有更好的治疗依从性,应用效果较好。

本次研究通过调查妊娠期糖尿病孕妇的膳食,并据此计

算器营养素的摄入情况、缺余情况以及安全补充范围,结合孕妇自身的饮食习惯,对其制定个体化的饮食方案。结果发现,采用个体化饮食指导的观察组孕妇及围产儿发生并发症的概率均有明显降低。

综上所述,对妊娠期糖尿病孕妇采用个体化饮食指导能够明显降低母体和围产儿发生并发症的概率,改善妊娠结局,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 李学文,杨芬红,李雪莲.个体化饮食控制对妊娠期糖尿病患者治疗结局的影响观察[J].中国实用医药,2017,12(10):189-190.
- [2] 刘会焕.个体化营养、运动疗法与中医疗法对妊娠期糖尿病的作用[J].内蒙古中医药,2017,36(12):148-149.
- [3] 吕艳蕊.个体化膳食指导对妊娠期糖尿病孕妇血糖控制及妊娠结局影响[J].河南医学高等专科学校学报,2017,29(6):552-554.
- [4] 肖玉会,李淑娟,刘津.妊娠期糖尿病临床资料分析及对母儿结局的影响[J].中国医师进修杂志,2009,32(6):26-28.
- [5] 戴森戈,张文森.妊娠期糖尿病患者孕期合理管理对母儿结局的影响[J].中国妇幼保健,2013(25):17-19.

(上接第 59 页)

在于其安全、无副作用)。其应用时无需预先致敏,对于肿瘤细胞的杀伤具有广谱、高效的特点。因此,应用自体或同种异体的NK细胞过继免疫治疗肿瘤为了恶性肿瘤的临床诊治开辟了新的思路。不仅如此,NK细胞可以通过释放穿孔素、颗粒酶引起肿瘤细胞坏死,同时还可以诱导细胞凋亡甚至激发肿瘤免疫效应。对肿瘤的发生、发展、扩散过程均有较好的抑制作用。因此NK细胞对于肿瘤的效应除了杀伤外,还可应用于早起肿瘤的根治。宫颈上皮内瘤变作为宫颈癌的临床前期,若不及时控制,很容易进展到更深一层的临床分期,甚至发展为原位癌或是宫颈癌,正常情况下,其癌巢周围NK细胞的浸润很少,但一旦通过过继免疫输注NK细胞使得瘤体附近NK细胞的含量人为性的升高可达到良好的杀灭瘤体的作用。既往研究也显示,运用活化的NK细胞,特别是NK细胞系中的NK-92进行实体瘤治疗,可明显提高患者的生存率^[4-5]。而本研究的结果显示,应用NK细胞过继免疫疗法可有效地组织癌症前状态的进展,对于CIN早期与宫

颈原位癌的患者具有良好的控制与治疗作用,此外,由于人为提高宫颈细胞及其外环境中自然杀伤细胞的浓度,利用其免疫杀伤的阻止了宫颈组织中HPV定植感染的现状,阻断了由于HPV感染导致CIN进一步加重的过程。这一系列的效应都提示了NK细胞过继免疫疗法在早期肿瘤根治中的临床应用价值。

参考文献

- [1] 马丁,奚玲.宫颈癌流行病学及病因学研究进展[J].实用妇产科杂志,2001,17(2):61-62.
- [2] 徐玉清,崔凤,于常华,等.联合过继免疫细胞输注小鼠后DC、NK分布的研究[J].中国肿瘤临床,2006,33(5):270-273.
- [3] 刘杰,李进.自然杀伤细胞过继免疫治疗的新进展[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(4):380-383.
- [4] 陈纲,凌斌,祝怀平,等.自然杀伤细胞系NK-92治疗卵巢癌的体外及动物实验研究[J].中华妇产科杂志,2005,40(7):476-479.
- [5] 杨庆华.NK细胞基因修饰在细胞过继免疫治疗中的应用研究进展[J].山东医药,2014(32):94-97.

(上接第 60 页)

经皮肾镜气压弹道碎石术属于一种微创治疗方法,在操作上相对比较复杂,医生稍有不当就可能导致患者的输尿管甚至是肾脏发生损伤,对患者的恢复十分不利^[5],而给予患者采用体外冲击波碎石术进行治疗,操作较为简便,且不易导致患者发生损伤^[6]。

本次研究显示,实验组患者的治疗总有效人数为67(95.71%)例,对照组患者的治疗总有效人数为53(75.71%)例,实验组患者手术时间短于对照组、出血量少于对照组、住院时间短于对照组,差异显著, $P<0.05$ 。

综上所述,对泌尿结石患者采用体外冲击波碎石术治疗能够提高患者的治疗有效率,同时改善患者的手术相关情况,有利于促进患者的身心健康情况得到改善和减轻患者经济负担,值得进行临床应用。

参考文献

- [1] 龚维.体外冲击波和经皮肾镜气压弹道碎石治疗泌尿结石临床效果[J].中国保健营养,2017(23):97.
- [2] 沈中伟,杨波.体外冲击波和经皮肾镜气压弹道碎石治疗泌尿结石的临床效果观察[J].中国实用医药,2018,13(04):30-31.
- [3] 刘清波,张斌,刘升,等.体外冲击波和经皮肾镜气压弹道碎石治疗泌尿结石的临床价值研究[J].医药与保健,2014(5):39-40.
- [4] 张明.体外冲击波碎石治疗泌尿结石的临床疗效探讨[J].临床医学研究与实践,2017(6):93,105.
- [5] 陈纲.体外冲击波碎石治疗泌尿结石的临床疗效分析[J].中国社区医师,2014,30(29):27-29.
- [6] 王军胜.体外冲击波和经皮肾镜气压弹道碎石治疗泌尿系结石的效果观察[J].医药与保健,2015(4):222.