

DC+CIK 细胞免疫治疗对原发性肝癌术后患者效果的影响

屈 艳

陆军特色医疗中心肝胆胰外科二病区, 重庆 400042

摘要: 目的 分析 DC+CIK 细胞免疫治疗对原发性肝癌术后患者效果。方法 选取 2022 年 03 月~2024 年 03 月本院收治的 90 例原发性肝癌术后患者, 按照不同的诊断方式对全部患者诊断, 随机分成研究组和对照组, 各 45 例, 分析治疗效果。结果 研究组治疗效果高 ($P<0.05$); 治疗后, 研究组细胞免疫功能优 ($P<0.05$); 研究组术后并发症发生率低 ($P<0.05$); 治疗后, 研究组生活质量水平显著高 ($P<0.05$)。结论 DC+CIK 细胞免疫治疗对原发性肝癌术后患者可有效改善患者的免疫功能, 提升治疗效果与生存质量, 且安全性较高, 建议运用。

关键词: DC+CIK 细胞免疫; 原发性肝癌; 术后; 疗效; 术后并发症

中图分类号: R735

0 引言

对于原发性肝癌的治疗, 目前普遍采取的措施是外科手术, 然而, 手术本身带来的伤害常常导致患者在摘除病灶后免疫力下降、日常生活品质受损, 恢复周期拉长, 而且, 体内潜在的微小肿瘤扩散点也常是致病复发的核心原因^[1]。树突细胞(DC)是迄今为止已知功能最为强大的天然抗原展示细胞(APC)。有能力激发人体生成持续而强效的针对性癌症免疫应答。细胞因子诱导生成的细胞杀手(即 CIK 细胞)具备增强宿主免疫防御能力, 并能消除癌症患者体内的微小残留肿瘤细胞^[2]。树突状细胞与杀伤性免疫细胞在抗击癌细胞方面存在相辅相成的功能, 这已经演变为治疗肝癌的一项创新方法。此项研究旨在评估肝癌患者在手术后辅以 DC+CIK 细胞免疫疗法, 并进一步探究联合治疗应用于原发性肝癌的临床效果, 报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 03 月~2024 年 03 月收治于本院的 90 例原发性肝癌术后患者, 按随机数字表法分为研究组和对照组, 各 45 例。研究组男性 25 例, 女性 20 例; 年龄 22~73 (52.34 ± 6.08) 岁; 对照组男性 26 例, 女性 18 例; 年龄 21~73 (52.29 ± 6.05) 岁。一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 对照组

肝癌切除手术: 患者住院之后开始术前的检查工作, 切除肝脏的操作必须保证余下的肝脏组织具备足够的补偿能力。在进行手术时, 采用首选的肝门阻断技术, 同时维持中心静脉压稳定在大约 4 厘米水柱, 如此可有效减少手术期间的流血量。肝门的首次阻断一般不超过 15 分钟, 5 分钟之后可重复实施阻断程序。手术之后进行杀菌疗法, 并提供营养补充, 同时积极进行护肝和促进尿液排出的相关治疗。

1.2.2 研究组

在对照组基础之上, 辅以 DC+CIK 细胞免疫治疗, 具体为: 在手术前大约 7 天, 利用血细胞分选仪提取治疗小组患者的外周血单核细胞大约 40 毫升, 随后运用 Ficoll 分离剂进行淋巴细胞的进一步净化, 之后以 AIMV 无添加血清的培养基调节细胞密度至每毫升(4 至 6)千万个, 之后将之放置于 37 摄氏度且含 5% 二氧化碳的恒温箱中孵育 2 小时。采集悬浮细胞与贴附细胞, 对悬浮细胞进行计数并使用含有 10% 人类 AB 型血清的 MDM 溶液调节其浓度, 接着分别添加人干扰素- γ 、CD3 单克隆抗体和白细胞介素-2 (Interleukin, IL-2), 持续培育直至第 8 天, 以此制备出 CIK 细胞。对附着在壁上的细胞进行计数, 接着将其分入各自的培养基中, 这些培养基分别含有粒细胞-巨噬细胞集落促进因子(GM-CSF)和白细胞介素-4 (IL-4), 培养至第 8 天, 此时形成树突状细胞(DC 细胞)。而后, 以 1 比 5 的比例将细胞免疫治疗细胞(CIK 细胞)与 DC 细胞混合, 继续培养 3 天, 从而产生 DC-CIK 细胞。每位患者入住后即刻接受环手术期的手术前检查, 该检查旨

收稿日期: 2024 年 05 月 08 日

作者简介: 屈艳(1986—), 女, 重庆, 本科, 主管护师。

在确保遵循肝脏切除准则，足以维持肝脏剩余部分的功能性补偿。在手术中为降低出血量，采纳实施肝门阻断结合控制中心静脉压力的策略，常规肝门阻断时长不会超出 15 分钟，每次解除阻断后 5 分钟可以重新执行，阻断过程可重复 1 至 4 次。针对肝硬化较为严重的患者，可能会相应减少阻断次数。手术期间通常将中心静脉压维持在 3 至 4 厘米水柱之间。手术后，患者将会获得以保肝、促进胆汁分泌、促进排尿、预防感染和提供营养支持为目的的治疗。DC-CIK 免疫细胞疗法中，把采集血液的那天定义为起始日，在 14 天培育后，会抽取一部分 DC-CIK 免疫细胞进行检测，包括细菌、真菌以及内毒素的存在，并对其表面标志物进行鉴定。随后，这些细胞会被悬浮在等渗盐水中，并通过输血设备输回患者体内，每回输送的细胞数量大约在 $(1.5 \sim 6.3) \times 10^6$ 个，按照每天一次的频率，连续输送 3 天。

1.3 观察指标

疗效：完全缓解：疾患部位已消退，癌细胞未发

生转移，手术过后至近一年无再发作。部分缓解：肿瘤的体积减少了超过一半，且没有发生转移。稳定：肿块尺寸的变化并不突出。进展：肿瘤尺寸增加或出现扩散现象。有效率=完全缓解率+部分缓解率。

细胞免疫功能：CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD16⁺CD56⁺。

术后并发症：术后出血、膈下积液、胸腔积液、胆漏、肝昏迷。

生活质量：运用 SF-36 量表分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 统计软件处理，计数资料以 [例(%)] 表示，采用 χ^2 检验，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果比较

研究组治疗效果高 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 治疗效果 [例 (%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总疗效
研究组 (n=45)	30 (66.67%)	9 (20.00%)	5 (11.11%)	1 (2.50%)	39 (86.67%)
对照组 (n=45)	20 (44.44%)	5 (11.11%)	10 (22.22%)	10 (22.22%)	25 (62.50%)
χ^2	—	—	—	—	10.601
p	—	—	—	—	0.001

表 2 细胞免疫功能 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		CD16 ⁺ CD56 ⁺	
	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
研究组 (n=45)	63.06 ± 1.32	68.42 ± 1.33	31.96 ± 1.34	37.72 ± 1.42	31.33 ± 1.19	24.29 ± 1.17	1.03 ± 0.09	1.56 ± 0.17	14.93 ± 0.09	18.36 ± 0.17
对照组 (n=45)	63.09 ± 1.35	65.37 ± 1.31	31.79 ± 1.32	32.79 ± 1.41	31.27 ± 1.27	30.23 ± 1.20	1.04 ± 0.07	1.07 ± 0.20	14.94 ± 0.07	16.13 ± 0.20
t	0.107	10.960	0.606	16.526	0.231	23.775	0.588	12.523	0.588	56.990
P	0.915	0.000	0.546	0.000	0.818	0.000	0.558	0.000	0.558	0.000

表 3 术后并发症 (n/%)

组别	术后出血	膈下积液	胸腔积液	胆漏	肝昏迷	总发生率
研究组 (n=45)	2 (4.44%)	1 (2.22%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (8.89%)
对照组 (n=45)	3 (6.67%)	3 (6.67%)	2 (4.44%)	2 (4.44%)	1 (2.22%)	11 (24.44%)
χ^2	—	—	—	—	—	3.920
p	—	—	—	—	—	0.047

表 4 生活质量 ($\bar{x} \pm s$; 分)

组别	心理功能		躯体功能		社会功能		物质生活状态	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=45)	45.26 ± 5.62	70.69 ± 5.35	50.37 ± 4.10	71.42 ± 2.17	47.64 ± 5.36	74.64 ± 2.77	55.18 ± 2.41	65.70 ± 4.72
对照组 (n=45)	45.33 ± 5.65	62.46 ± 5.71	51.35 ± 4.12	60.97 ± 2.14	47.62 ± 5.37	63.28 ± 2.75	55.17 ± 2.42	60.07 ± 4.71
t	0.059	7.056	1.131	23.001	0.018	19.523	0.020	5.664
p	0.953	0.000	0.261	0.000	0.986	0.000	0.984	0.000

2.2 细胞免疫功能

治疗后, 研究组细胞免疫功能优 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 术后并发症

研究组术后并发症发生率低 ($P<0.05$), 见表 3

2.4 生活质量

治疗后, 研究组生活质量水平显著高 ($P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

肝脏手术技术的持续进步使得肝切割手术的应用范围更广泛, 术中死亡风险也有显著降低^[3]。但是, 面对原发性肝癌患者, 手术后区域性复发的可能性仍旧较高, 总体存活率并没有因此显著增加, 这种现象可能与患者体内潜在的微观转移病灶相关。肝癌的产生与身体免疫能力的降低有着紧密的联系。肝癌这类疾病与免疫系统的关联性较强, 由此可见。探索整合免疫疗法及外科手段以防治肝癌术后再发的有效方法, 提升存活率的质量^[4]。树突状细胞作为免疫反应的“点火器”, 可以激活记忆型 T 细胞、调节体液免疫反应并触发免疫重应。CIK 细胞属于一类不受组织相容性复合体限制的细胞毒性 T 细胞, 在体外环境下可被诱导并显著扩增。具有强效的抗肿瘤能力, 并且抗肿瘤范围广泛^[5]。调查结果显示, 树突状细胞激活细胞因子诱导的杀伤细胞之后, 其细胞杀伤功能显著提高。结合两种疗法对付癌症, 预期能够产生配合效应^[6]。在机体对抗肿瘤的免疫过程中, 主要依赖于细胞所介导的免疫反应, 其核心是 T 淋巴细胞所引发的针对性的免疫

反击。根据 T 淋巴细胞表面的分化标志物, 成熟的 T 细胞可被归类为 CD4 型助理/激发性 T 细胞和 CD8 型制约/细胞毒性 T 细胞。在大多数情形下, CD4+与 CD8+T 细胞的比例通常维持在 1.5 至 2.0 的范围内。患有肿瘤的人体因其免疫监控能力下降, 通常显示出 CD4+T 细胞减少与 CD8+T 细胞增加, 导致 CD4+与 CD8 比例降低, 有时甚至会出现反转现象^[7]。CD16 与 CD56 乃是自然杀伤细胞表层的识别标志, 一旦这两者的表达降低, 便意味着宿主体内 NK 细胞的活性受限, 并且这种限制导致细胞免疫能力的削弱, 从而无法有效执行对肿瘤细胞的杀伤功能。所以, 对于肝癌患者来说, 提高其免疫能力格外关键。有研究利用含有自身肿瘤细胞裂解成分的树突状细胞(DC)疫苗以及细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)相结合对 10 名晚期肾脏癌患者进行临床治疗^[8]。治疗结果显示, 这些患者的 CD3、CD4、CD4/CD8 比率及 CD16+CD56 水平都有明显提升, 这表明患者的特异性与非特异性细胞免疫功能都有显著增强。本项研究亦得出相似的观点, 即通过 DC-CIK 细胞疗法可以有效增进肾癌患者的免疫应答能力。

此项研究结果指出研究组治疗效果、生活质量水平高 ($P<0.05$); 治疗后, 研究组细胞免疫功能优 ($P<0.05$); 研究组术后并发症发生率低 ($P<0.05$) 与诸多研究结果一致^[9], 证实原发性肝癌术后辅以 DC-CIK 细胞免疫疗法, 能增强肝癌患者术后的免疫能力、生活质量, 提升治疗效果, 降低术后并发症发生率。

综上, DC-CIK 细胞免疫疗法对原发性肝癌术后患者治疗效果良好, 推荐运用。

参考文献

- [1] 李岩, 刘友德. TACE 术联合自体 CIK 细胞治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2023(5): 0099-0102.
- [2] 曹倩, 李因茵, 聂婷婷, 尹欢欢, 陆荫英, 余灵祥. 双抗靶向 CIK 细胞序贯 PD-1 抗体治疗老年原发性肝癌患者的护理[J]. 护理学杂志, 2022, 37(6): 37-39.
- [3] 田大广, 于恒海, 魏晓平. 负载抗原 DC 联合 CIK 对肝癌免疫微环境的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(1): 46-50.
- [4] 程世纪, 匡天瑞, 董可帅, 余佳. 基于 NK 细胞的免疫治疗在肝癌中的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1476-1481.
- [5] 陈中乾, 何广顺, 赵晓朋, 田丰, 赵伽庆, 周东海. TACE 联合靶向免疫治疗 1 例合并程氏 II 型门静脉癌栓肝细胞肝癌疗效分析[J]. 现代医用影像学, 2023, 32(2): 394-396.

- [6]张泽川,孙倍成. 肝细胞肝癌的免疫治疗基础和临床研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2023,50(4):345-350.
- [7]任秋洋,樊海宁. 肝细胞肝癌新辅助免疫治疗的新前沿[J]. 临床医学进展,2023,13(3):4382-4388.
- [8]刘磊,沈廷允,刘玉鑫,戴维. 超声造影在肝细胞肝癌靶向和免疫治疗中的研究进展[J]. 中国当代医药,2023,30(23):33-36.
- [9]董威,武凌云. 超声引导瘤区注射高聚生协同微波凝固治疗对肝癌患者局部细胞免疫的影响[J]. 当代医药论丛,2023,21(5):43-45.