

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.04.016

DC-CIK 联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效

张俊萍,毛光华,史天良,杨晓玲,肖艳,张丽彬,冯慧晶,韩亚萍,智婷,王江涛,贾林梓(山西省肿瘤医院 生物治疗科,山西 太原 030013)

[摘要] 目的:研究 DC-CIK 联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性。方法:选取 2008 年 8 月至 2010 年 1 月就诊于山西省肿瘤医院的 50 例Ⅲ~Ⅳ晚期非小细胞肺癌患者,采用 DC-CIK 联合化疗[多西他赛(docetaxel)+顺铂(cisplatin)]为联合治疗组;选取临床资料相近的同期进行单纯化疗(多西他赛+顺铂)的 50 例Ⅲ~Ⅳ晚期非小细胞肺癌患者为单纯化疗组,比较两组患者治疗后的免疫功能、近期疗效、1 年生存率、生活质量,并观察 DC-CIK 细胞治疗的安全性。结果:成功培养患者的 DC-CIK 细胞,其中的 CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺ 细胞比例较培养前显著提高($P<0.05$)。联合治疗组患者治疗后外周血各 T 细胞亚群均无明显变化,IFN- γ 水平显著升高($P<0.05$);单纯化疗组患者治疗后外周血 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁻CD56⁺ 细胞比例下降($P<0.05$),IL-2、TNF- α 水平明显降低($P<0.05$)。联合治疗组患者的 DCR 为 78.0%,显著高于单纯化疗组的 56.0%($P<0.05$);联合治疗组患者 1 年生存率为 50.0%,与单纯化疗组 44.0% 的差别无统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组患者的不良反应(包括骨髓抑制、恶心呕吐、周围神经毒性)明显轻于单纯化疗组($P<0.05$),联合治疗组患者治疗后体力、食欲较单纯化疗组改善明显。结论:与单纯化疗相比,DC-CIK 联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌安全、有效,可以提高缓解率,延长生存期,改善患者的生活质量。

[关键词] DC-CIK;非小细胞肺癌;过继免疫细胞治疗;化疗

[中图分类号] R734.2; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)04-0424-06

Dendritic cell-cytokine induced killer cells combined with chemotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer patients: The clinical effectiveness

ZHANG Jun-ping, MAO Guang-hua, SHI Tian-liang, YANG Xiao-ling, XIAO Yan, ZHANG Li-bin, FENG Hui-jing, HAN Ya-ping, ZHI Ting, WANG Jiang-tao, JIA Lin-zi (Department of Biotherapy, Tumor Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030013, Shanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the safety and therapeutic effect of dendritic cell (DC)-cytokine induced killer cells (CIKs) combined with chemotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods:** Fifty patients with advanced NSCLC (stage III to IV), who were admitted to Tumor Hospital of Shanxi Province from August 2008 to January 2010, were treated by DC-CIK combined with chemotherapy (docetaxel + cisplatin) and were taken as the combined treatment group; another fifty advanced NSCLC patients who were treated with chemotherapy alone (docetaxel + cisplatin) during the same period were taken as controls. The immune function, therapeutic effect, 1-year survival, life quality, and side effects were compared between the two groups. Furthermore, the safety and therapeutic effects of DC-CIK therapy were observed. **Results:** DC-CIK cells from NSCLC patients were successfully induced, the ratios of CD3⁺CD8⁺ and CD3⁺CD56⁺ cells in DC-CIK cells were significantly increased after culture ($P<0.05$). There were no obvious changes of T cell subsets in the peripheral blood after combined therapy, and the therapy increased IFN- γ level ($P<0.05$). In the chemotherapy group, the ratios of CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁻CD56⁺ cells and IL-2, TNF- α levels were significantly decreased after cell culture ($P<0.05$); and the ratios of CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD56⁺ cells in DC-CIK was increased ($P<0.05$). The disease control rate (DCR) of combined therapy group was higher than that in chem-

[基金项目] 山西省科技厅攻关项目资助(No.051096-2)。Project supported by the Key Scientific Foundation of Science and Technology Bureau of Shanxi Province (No.051096-2)

[作者简介] 张俊萍(1965-),女,山西省寿阳县人,主任医师,主要从事肿瘤内科及肿瘤生物治疗的临床研究工作

[通信作者] 张俊萍(ZHANG Jun-ping, corresponding author), E-mail: junpingzhang -118 @ 163.com

otherapy group (78.0% vs 56.0% , $P < 0.05$); the 1-year survival rates of combined therapy group and chemotherapy group were 50% and 44% , respectively, showing no significant difference ($P > 0.05$). The combined therapy group had less side effects(including bone marrow suppression, nausea and vomiting, and peripheral nerve toxicity)compared with the control chemotherapy group ($P < 0.05$). The physical condition and appetite of NSCLC patients in the combined therapy group were better than those in chemotherapy group. **Conclusion:** Treatment with DC-CIK cells combined with chemotherapy is safe and effective for advanced NSCLC, and it can also improve the remission rate, survival and quality of life of NSCLC patients.

[**Key words**] DC-CIK, non-small cell lung cancer, adoptive immune cell therapy, chemotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2011, 18(4): 424-429]

近年来,恶性肿瘤的发病率居高不下,严重威胁着人类的健康,肺癌的发病率和病死率居恶性肿瘤之首,而传统的治疗手段近年来无明显的突破,寻求新的、毒性作用低的有效治疗方法已成为新的研究热点。树突状细胞(dendritic cell, DC)是目前已知的功能最强的抗原提呈细胞,可向初始 T 淋巴细胞提呈抗原,诱发抗原特异性的细胞毒 T 淋巴细胞反应^[1-2]。细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer cell, CIK)是多种细胞因子诱导下生成的异质性细胞群体,是目前临床上过继免疫治疗中较为成熟有效的效应细胞。DC-CIK 细胞是与 DC 共培养的 CIK 细胞,具有增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广、对多重耐药肿瘤敏感及安全性高的特性^[3-4]。本研究采用 DC-CIK 联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌,进一步评价 DC-CIK 细胞免疫治疗在实体瘤治疗中的有效性和安全性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择 2008 年 8 月至 2010 年 1 月来我科就诊的 50 例Ⅲ~Ⅳ晚期非小细胞肺癌患者为 DC-CIK 联合化疗的联合治疗组,患者年龄 35~72 岁,中位年龄 57 岁,其中鳞癌 13 例、腺癌 33 例、大细胞癌 4 例,ⅢA、ⅢB、Ⅳ期病例分别为 28 例、19 例、3 例,其中肝转移、骨转移、脑转移病例各 1 例。选择同期临床资料相近的 50 例接受单纯化疗的Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌患者为单纯化疗组,单纯化疗组患者年龄 37~68 岁,中位年龄 58 岁,其中鳞癌 16 例、腺癌 28 例、大细胞癌 6 例,ⅢA、ⅢB、Ⅳ期病例分别为 29 例、18 例、3 例,其中肝转移 1 例,骨转移 2 例。所有患者均经组织病理学确诊为非小细胞肺癌,体力状况评估采用美国东部肿瘤协作组制定的 ECOG 评分标准,均为 0~2,预计生存期 > 3 个月,治疗前血常规(联合治疗组患者要求血淋巴细胞绝对值 $\geq 1 \times 10^9/L$)、心电图正常,肝肾功能各指标 $\leq$ 正常值 1.5

倍范围。本临床试验的程序均经医院伦理委员会审查批准,全部受试患者均签署知情同意书。

1.2 主要试剂和仪器

注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)购自厦门特宝生物工程股份有限公司,白细胞介素-4(IL-4)购自 Peprotech 公司,注射用重组人干扰素- γ (IFN- γ)购自上海凯茂生物医药有限公司,鼠抗人 CD3 单克隆抗体由古巴分子免疫学中心生产,重组人白介素-2 注射液(rhIL-2)购自北京四环生物制药有限公司,GT-T551 培养液购自宝日医生物技术(北京)有限公司。多西他赛(docetaxel)购自山东齐鲁制药有限公司,批号:1040082TA;顺铂(cisplatin)购自山东齐鲁制药有限公司,批号:1040122DB。COBE Spectra 血液成分分离机购自美国 Gambro BCT 公司,FACS Calibur 型流式细胞仪购自 BD 公司。

1.3 DC-CIK 细胞培养

采血当日患者晨起清淡饮食,采用血液成分分离机循环外周血 4 000~5 000 ml,采集单个核细胞约 100 ml。取 1 ml 送流式术检测细胞亚群,其余置于培养瓶中,37℃ 孵育 2 h,将悬浮细胞移出,向培养瓶中加入 30 ml GT-T551 培养液,其中包括 1 000 U/ml 的 GM-CSF 和 1 000 U/ml 的 IL-4,37℃、5% CO₂ 培养箱培养,每 3 d 换液 1 次并补充相关细胞因子,第 6 天加入相关细胞因子的同时加入 IFN- γ ,诱导 DC 成熟。

CIK 细胞的培养:悬浮细胞置于 GT-T601 培养袋中,加入含有 1 000 U/ml IFN- γ 的 GT-T551 培养液,24 h 后加入 50 ng/ml CD3 单克隆抗体和 1 000 U/ml 的 rhIL-2,每隔 3 d 换液 1 次,补充 rhIL-2。DC-CIK 细胞共培养:第 7 天收获成熟 DC 并与 CIK 细胞共培养 7~8 d,分 2 次回输给患者,回输前取 1 ml 样品送流式细胞仪进行细胞亚群分析。

1.4 治疗方案

化疗方案:两组患者均选用 DP 方案化疗,具体

用药为多西他赛 75 mg/m², 第 1 天; 顺铂 25 mg/m², 第 1~4 天; 28 d 为 1 个治疗周期, 2 周期后评价疗效。

联合治疗组: 患者行 DP 方案化疗前 2 d 用血细胞成分分离机单采外周血单个核细胞, 培养 DC-CIK 细胞。第 3 天起行 DP 方案化疗。细胞培养 14 d 后, 分 2 次回输给患者。28 d 为 1 个周期, 2 周期后评价疗效。

1.5 疗效判定

疗效评价: 近期疗效按 RECIST 标准统一评价, 每 2 周期进行评价。分完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progressive disease, PD)。以 CR + PR 计算有效率 (RR), 以 CR + PR + SD 计算疾病控制率 (disease control rate, DCR)。肿瘤进展时间 (time to progression, TTP) 是自开始治疗至肿瘤进展的时间, 总生存时间 (overall survival, OS) 指从开始治疗至死亡的时间。随访时间: 最短 8 个月, 最长 24 个月, 末次随访到 2010 年 12 月。

按 NCI《急性和亚急性毒性反应的表现和分度标准》评价化疗毒性反应。参照万崇华《肺癌患者生活质量评估测量表》评价两组患者治疗前后生活质量, 挑选其中与治疗密切相关的指标: 抑郁、体力、睡眠、食欲、体重, 进行治疗前后对比。

1.6 流式细胞术检测 T 细胞亚群及胞内细胞因子的水平

抽取两组患者治疗前后外周血送本院免疫室,

分别进行 T 细胞亚群检测, 包括 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、NK (CD3⁻CD56⁺)、NKT (CD3⁺CD56⁺)、Treg (CD4⁺CD25^{hi}CD127^{lo}); 另外, 同时检测 CD3⁺CD4⁺T 细胞胞内细胞因子, 包括 IFN- γ 、IL-2 和 TNF- α 。

1.7 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS13.0 统计软件包, 两组均数的比较采用方差分析, 两两比较采用 *t* 检验, 率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DC-CIK 联合化疗对肺癌患者外周血 T 细胞亚群的影响

50 例晚期非小细胞肺癌患者共接受了 178 周期的 DC-CIK 治疗, 最多的为 7 个周期, 最少的为 2 个周期。其中 7 周期 2 例、5 周期 10 例、4 周期 12 例、3 周期 18 例、2 周期 6 例。单纯化疗组和联合治疗组完成化疗周期总数均衡, 最少 2 周期、最多 6 周期。两组患者治疗前后外周血 T 细胞亚群的变化如表 1 所示, 其中单纯化疗组治疗后外周血中 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁻CD56⁺ 细胞比例较治疗前均下降 ($P < 0.05$); 而联合治疗组各 T 细胞亚群及单纯化疗组 CD3⁺、NKT、Treg 细胞变化均无统计学意义。由此可见, 化疗降低患者的免疫功能, 而联合 DC-CIK 细胞治疗可以改善患者的免疫功能。

表 1 单纯化疗组和联合治疗组肺癌患者外周血 T 细胞亚群的变化 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab. 1 Changes of T cell subsets in peripheral blood of lung cancer patients receiving chemotherapy + DC-CIK or chemotherapy ($\bar{x} \pm s, \%$)

Group	CD3 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	NK	NKT	Treg
Chemotherapy + DC-CIK						
Pre-therapy	71.1 $\pm$ 14.1	36.4 $\pm$ 9.5	35.9 $\pm$ 7.6	12.7 $\pm$ 5.2	4.6 $\pm$ 3.7	6.9 $\pm$ 3.1
Post-therapy	75.7 $\pm$ 10.6	30.6 $\pm$ 13.8*	38.1 $\pm$ 8.1*	14.5 $\pm$ 7.5*	7.4 $\pm$ 4.9	7.2 $\pm$ 2.4
Chemotherapy						
Pre-therapy	72.9 $\pm$ 15.2	39.9 $\pm$ 9.0	32.4 $\pm$ 11.6	13.1 $\pm$ 5.9	4.9 $\pm$ 3.0	6.1 $\pm$ 3.4
Post-therapy	46.2 $\pm$ 12.8	25.8 $\pm$ 13.6	19.3 $\pm$ 13.7	8.2 $\pm$ 7.9	1.4 $\pm$ 1.5	4.9 $\pm$ 2.8

* $P < 0.05$ vs chemotherapy

2.2 DC-CIK 细胞联合化疗对患者 CD3⁺CD4⁺T 细胞中细胞因子的影响

实验结果 (表 2) 显示, 联合治疗组患者治疗后 CD3⁺CD4⁺T 细胞胞内 IFN- γ 较治疗前显著升高

($P < 0.05$), IL-2 和 TNF- α 变化无统计学意义。单纯化疗组治疗后 CD3⁺CD4⁺T 细胞胞内 IFN- γ 有所降低, 但无统计学意义; IL-2 和 TNF- α 明显降低 ($P < 0.05$)。结果提示, DC-CIK 免疫治疗增加患者

CD3⁺CD4⁺T 细胞分泌细胞因子的水平,增强患者的免疫功能。

2.3 DC-CIK 细胞培养前后 T 细胞亚群的变化

实验结果(图 1)显示,DC-CIK 细胞培养后细胞群中 CD3⁺CD8⁺、NKT(CD3⁺CD56⁺)亚群比例较培养前有显著提高($P < 0.05$)。由此说明,本实验室培养的 DC-CIK 细胞群中以 CD3⁺CD8⁺ 和 NKT 细胞为主,增强了免疫效应细胞的细胞毒功能。

表 2 DC-CIK 联合化疗对 CD3⁺CD4⁺T 细胞胞内细胞因子的影响($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab.2 Effect of chemotherapy + DC-CIK on intra-cellular cytokines in CD3⁺CD4⁺T cells($\bar{x} \pm s, \%$)

Group	IFN- γ	IL-2	TNF- α
Chemotherapy + DC-CIK			
pre-therapy	7.7 $\pm$ 2.8	9.8 $\pm$ 3.2	6.9 $\pm$ 3.0
post-therapy	15.1 $\pm$ 2.4 *	10.2 $\pm$ 1.6 *	7.1 $\pm$ 1.3 *
Chemotherapy			
pre-therapy	7.9 $\pm$ 3.3	9.2 $\pm$ 1.1	6.8 $\pm$ 1.4
post-therapy	5.8 $\pm$ 1.9	4.5 $\pm$ 0.8	2.3 $\pm$ 0.5

* $P < 0.05$ vs pre-therapy

2.4 DC-CIK 联合化疗的疗效

两组非小细胞肺癌患者近期疗效比较见表 3。联合治疗组:中位随访时间 14 个月(8 ~ 24 个月),

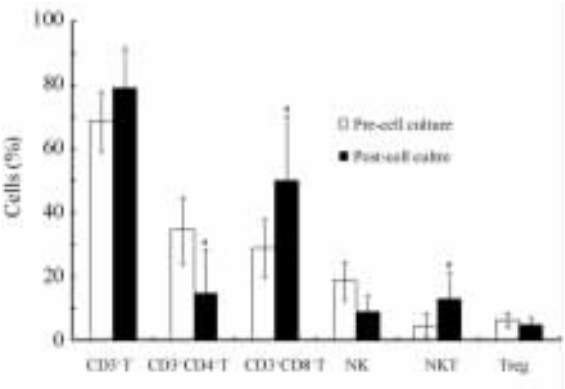


图 1 细胞培养前后 DC-CIK 中 T 细胞亚群的变化(%)

Fig.1 Changes of T cell subsets in DC-CIK before and after cell culture

* $P < 0.05$ vs pre-cell culture

中位 TTP 7.2 个月(4 ~ 11 个月),其中 19 例尚在随访中。单纯化疗组:中位随访时间 11 个月(6 ~ 24 个月),中位 TTP 5.1 个月(3 ~ 10 个月),其中 13 例尚在随访中。联合治疗组的 RR 虽高于单纯化疗组,但差别无统计学意义($P > 0.05$);联合治疗组 DCR 高于单纯化疗组($P < 0.05$)。此外,至随访结束,联合治疗组患者 1 年生存率为 50.0%(25/50),单纯化疗组 1 年生存率为 44.0%(22/50),差别无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 联合治疗组和单纯化疗组肺癌患者的疗效(n)

Tab. 3 Therapeutic effect of chemotherapy + DC-CIK or chemotherapy on lung cancer patients (n)

Group	N	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)	χ^2	P
Chemotherapy + DC-CIK	50	0	26	13	11	52.0	78.0 *	5.473	0.019
Chemotherapy	50	0	23	5	22	46.0	56.0		

* $P < 0.05$ vs chemotherapy

2.5 联合治疗组肺癌患者生活质量的评价

对联合治疗组与单纯化疗组肺癌患者治疗前后抑郁、体力、睡眠、食欲、体重方面等生活质量进行观察,在体力和食欲方面联合治疗组较单纯化疗组不良反应小(P 值分别为 0.001、0.004)。由此得出,DC-CIK 联合化疗治疗非小细胞肺癌患者在一定程度上可以改善因化疗引起的体力下降,而且可增强患者的食欲(表 4)。

2.6 DC-CIK 联合化疗的安全性评价

对联合治疗组及单纯化疗组非小细胞肺癌患者

均进行安全性分析。在 DC-CIK 细胞回输过程中及回输后出现寒战、高热的有 3 例,为一过性,发生于输注后的 24 h 内,经对症处理后缓解;5 例患者出现欣快感,精神、体力明显改善;未出现明显心、肾功能等毒性不良反应。

治疗相关毒性反应比较如表 5 所示:两组的Ⅲ-Ⅳ度骨髓抑制、恶心呕吐、周围神经毒性发生率差异均有显著统计学意义($P < 0.05$)。该结果表明,联合 DC-CIK 可显著降低化疗的毒性反应。

表 4 联合治疗组与单纯化疗组肺癌患者治疗前后的生活质量 (n)

Tab. 4 Life quality of lung cancer patients receiving chemotherapy + DC-CIK or chemotherapy before and after therapy (n)

Group	Despondent	Physical decline	Poor sleep	Loss of appetite	Mass loss
Chemo + DC-CIK	7	9*	11	12*	8
Chemo	15	25	19	26	16

* $P < 0.05$ vs chemo; Chemo: chemotherapy

3 讨 论

DC 和 CIK 是肿瘤细胞免疫治疗的两种重要细胞,前者识别抗原、激活获得性免疫应答,后者通过

细胞毒作用和分泌细胞因子杀伤肿瘤细胞,两者联合可高效杀伤肿瘤细胞^[5]。DC 和 CIK 共培养既激活了抗原负载 DC 介导的 MHC 限制性细胞毒性作用,又发挥了 CIK 的非 MHC 限制性细胞毒性作用,增加了对肿瘤细胞的杀伤。目前多数学者就其作用机制进行了深入探讨^[6-9],发现 DC 和 CIK 共培养后,细胞增殖倍数及杀伤活性均较 CIK 细胞明显增强^[10],这主要是由于 DC 的活化抑制了 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞。 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞是一种免疫抑制调节性 T 细胞,可抑制 CIK 中的 $CD3^+CD8^+$ 和 $CD3^+CD56^+$ 效应细胞发挥活性,而当加入 DC,便可解除这种抑制效应。DC-CIK 联合放、化疗在治疗血液系统肿瘤^[11]、结直肠癌^[12]、肝癌^[13]、胃癌^[14]等方面均有研究,并取得了一定疗效。

表 5 联合治疗组与单纯化疗组肺癌患者出现的不良反应 [n(%)]

Tab. 5 Side effects of lung cancer patients receiving chemotherapy + DC-CIK and chemotherapy [n(%)]

Group	Bone marrow suppression		Nausea	Peripheral nerve toxicity	Liver dysfunction
	I - II degree	III - IV degree			
Chemotherapy + DC-CIK	18(36)	4(8)*	16(32)*	1(2)*	3(6)
Chemotherapy	23(46)	13(26)	27(54)	6(12)	4(8)

* $P < 0.05$ vs chemotherapy

本研究将 DC-CIK 与化疗联合用于治疗晚期非小细胞肺癌患者,取得了初步疗效,并证实了其安全性。研究结果显示,联合治疗组 DCR (78.0%) 较单纯化疗组 DCR (56.0%) 显著升高 ($P < 0.05$),说明 DC-CIK 联合化疗可以提高非小细胞肺癌患者的疾病控制率。此外,联合治疗组患者 1 年生存率 (50.0%) 较单纯化疗组 (44.0%) 提高了 6%,但差别无统计学意义 ($P > 0.05$)。由于随访时间短,临床病例较少,联合治疗组患者远期疗效、长期生存仍需继续随访。任秀宝等^[15]对 I - III 期的肺癌术后患者进行了相关研究,结果显示联合治疗组的两年生存率 ($94.7 \pm 3.6\%$) 较单纯化疗组 ($78.8 \pm 7.0\%$) 显著提高 ($P < 0.05$)。Wu 等^[16]对 59 例进展期肺癌患者进行了联合治疗与单纯化疗的比较,联合治疗组较单纯化疗组有较长的 PFS ($P = 0.042$) 和 OS ($P = 0.029$)。本研究结果与这两项研究的结果相一致。

本研究中,单纯化疗组患者治疗后 $CD3^+$

$CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 、 $CD3^+CD56^+$ 细胞比例均较治疗前下降,而联合治疗组患者各 T 细胞亚群均无明显变化,提示 DC-CIK 联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌可以明显改善患者的免疫功能状态。有研究显示^[17],DC 的 CD40 可以和 CIK 细胞表面的 CD40 配体接触并相互作用,从而促进 DC 共刺激分子和特异性分子的表达,使 DC 分泌的细胞因子(如 IL-2、IL-12、IFN- γ 等)明显增多,刺激 CIK 细胞的增殖活性^[18],促进 CIK 细胞成熟,并介导 Th1 型免疫应答^[19]。本研究显示,联合治疗组治疗后 $CD3^+CD4^+$ T 细胞胞内 IFN- γ 较治疗前显著升高,而单纯化疗组治疗后 IL-2、TNF 较治疗前均降低,证实 DC-CIK 细胞免疫治疗可以调节并改善患者免疫细胞分泌细胞因子。Shebzukhov 等^[20]报道,化疗常使细胞免疫抑制加重,出现 $CD3^+$ T 细胞下降,NK 细胞活性下降。由于 DC-CIK 可释放炎性细胞因子,如 IL-2、TNF、IFN- γ 、GM-CSF 等,不仅对肿瘤细胞有直接抑制作用,还可通过调节免疫系统间接杀伤肿瘤

细胞,降低肿瘤的复发和转移^[21]。

此外,联合治疗组非小细胞肺癌患者Ⅲ-Ⅳ度骨髓抑制、恶心呕吐、周围神经毒性发生率均较低,可明显改善化疗患者体力及食欲。在安全性方面,联合治疗组患者除3例出现一过性高热、寒战外,未出现其他明显不良反应。因此,DC-CIK 联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌具有较好的安全性和有效性,可以提高缓解率,改善患者的生活质量,有望延长生存期。目前研究样本尚少,有待扩大病例及多中心研究来进一步证实过继免疫细胞联合化学治疗的疗效,并深入探讨其作用机制。

[参考文献]

- [1] Nagaraj S, Ziske C, Schmidt-Wolf IG. Human cytokine-induced killer cells have enhanced *in vitro* cytolytic activity via non-viral interleukin-2 gene transfer [J]. Genet Vaccines Ther, 2004, 2(1): 12.
- [2] Yamaguchi Y, Ohshita A, Kawabuchi Y. Adoptive immunotherapy of cancer using activated autologous lymphocytes – current status and new strategies [J]. Hum Cell, 2003, 16(4): 183-189.
- [3] Choudhury A, Palma M, Mellstedt H. The future of cancer vaccines for non-small cell lung cancer: Ongoing trials [J]. Clin Lung Cancer, 2008, 9: S37- S44.
- [4] Tuytaerts S, Van Meirvenne S, Bonehill A, et al. Expression of human GITRL on myeloid dendritic cells enhances their immunostimulatory function but does not abrogate the suppressive effect of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells [J]. J Leuko Bio, 2007, 82(1): 93-105.
- [5] Marten A, Ziske C, Schottker B, et al. Interactions between dendritic cells and cytokine-induced killer cells lead to an activation of both populations [J]. J Immunol, 2001, 24(6): 502-510.
- [6] 刘清池, 吴维海, 李刚荣, 等. 凌丹康复方配合 DC-CIK 治疗白血病临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(4): 347-350.
- [7] Oliosio P, Giancola R, Di Riti M, et al. Immunotherapy with cytokine induced killer cells in solid and hematopoietic tumours: A pilot clinical trial [J]. Hematol Oncol, 2009, 27(3): 130-139.
- [8] 王世勇, 杜微丽, 张晖, 等. 重组人纤维连接蛋白诱导的 CIK 细胞的生物学特性和对肺癌细胞株杀伤活性的体外研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(4): 277-281.
- [9] 刘苗, 徐佳伟, 金润铭. 细胞因子诱导的白血病杀伤细胞的体外生物活性 [J]. 实用儿童临床杂志, 2010, 25(15): 1144-1147.
- [10] Peqq KS, Quezada SA, Allison JP. Cancer immunotherapy: Costimulatory agonists and co-inhibitory antagonists [J]. Clin Exp Immunol, 2009, 157(1): 9-19.
- [11] 刘清池, 吴维海, 李刚荣, 等. 凌丹康复方配合 DC - CIK 治疗白血病临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(4): 347-350.
- [12] Ren X, Yu J, Liu H, et al. Th1 bias in PBMC induced by multi-cycles of auto-CIKs infusion in malignant solid tumor patients [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2006, 21(1): 22-33.
- [13] Zhang YS, Yuan FJ, Jia GF, et al. CIK cells from patients with HCC possess strong cytotoxicity to multidrug-resistant cell line Bel-7402/R [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(22): 3339-3345.
- [14] 孔炯, 蒋敬庭, 吴昌平. CIK 细胞治疗胃癌患者的相关临床因素对其预后的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(4): 295-299.
- [15] Li H, Wang C, Yu J, et al. Dendritic cell-activated cytokine-induced killer cells enhance the anti-tumor effect of chemotherapy on non-small cell lung cancer in patients after surgery [J]. Cytotherapy, 2009, 11(8): 1076-1083.
- [16] Wu C, Jiang J, Shi L, et al. Prospective study of chemotherapy in combination with cytokine-induced killer cells in patients suffering from advanced non-small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2008, 28(6B): 3997-4002.
- [17] Chen HW, Liao CH, Ying C, et al. *Ex vivo* expansion of dendritic-cell-activated antigen-specific CD4⁺ T cells with anti-CD3/CD28, interleukin-7, and interleukin-15: Potential for adoptive T cell immunotherapy [J]. Clin Immunol, 2006, 119(1): 21-31.
- [18] Marten A, Renoth S, von Lilienfeld-Total M, et al. Enhanced lytic activity of cytokine-induced killer cells against multiple myeloma cells after co-culture with idiotype-pulsed dendritic cells [J]. Haematologica, 2001, 86(10): 1029-1037.
- [19] Liebowitz DN, Lee KP, June CH. Costimulatory approaches to adoptive immunotherapy [J]. Curr Opin Oncol, 1998, 10(6): 533-541.
- [20] Shebzukhov YV, Koroleva EP, Khlgatian SV. Humoral immune response to thymidylate synthase in colon cancer patients after 5-Fu chemotherapy [J]. Immunol Lett, 2005, 100(1): 88-93.
- [21] Oosterwijk E, Divgi C, Bander NH. Active and passive immunotherapy: Vaccines and antibodies [J]. BJU Int, 2007, 99(5): 1301-1304.

[收稿日期] 2011-04-12

[修回日期] 2011-06-18

[本文编辑] 王莹