

DC-CIK 联合化疗对老年晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响

邵汉成 倪斌 (苏州大学附属第一医院胸外科,江苏 苏州 215000)

[摘要] 目的 研究免疫治疗对老年晚期非小细胞肺癌患者疾病控制的效果。方法 选取晚期非小细胞肺癌老年患者 180 例,随机分成对照组(化疗)与研究组(化疗联合免疫治疗),各 90 例,比较治疗效果、生存质量、免疫功能、凝血能力等数据信息。结果 治疗前,两组免疫功能比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组自然杀伤(NK)细胞、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 均高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组,差异显著($P<0.05$)。研究组有效率显著高于对照组($P<0.05$)。研究组提高率显著高于对照组($P<0.05$)。研究组白细胞减少与血小板减少显著低于对照组($P<0.05$);两组恶心呕吐、肾功能损害、肝功能损害比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 树突细胞(DC)-细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)联合化疗在晚期非小细胞肺癌老年治疗中,能够调节患者免疫功能,增强治疗效果,提高生存质量。

[关键词] 非小细胞肺癌;免疫治疗;疾病控制

[中图分类号] R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9202(2024)07-1580-04;doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2024.07.013

非小细胞肺癌(NSCLC)^[1]在全世界范围内均具有较高的发病率,根据相关医学研究报道显示^[2],因为 NSCLC 而致死的患者数量已经居于恶性肿瘤首位,且呈逐年增加趋势。NSCLC 主要包括腺癌、大细胞癌及鳞癌(鳞状细胞癌)三类^[3],NSCLC 癌细胞生长分裂速度较小细胞更慢,因此其癌细胞转移扩散发生时间也较小细胞更晚。目前临床抗肿瘤方法主要为手术、放疗、化疗,而过继免疫生物属于全新的治疗模式,在抗肿瘤应用中效果显著。树突细胞(DC)属于抗原呈递细胞,能够促进体内抗肿瘤应答^[4]。细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)具有诱

导细胞因子的功能,是以 T 细胞为主的免疫细胞群,能够抑制肿瘤细胞生长^[5]。联合培育 DC 与 CIK 可以增强抗肿瘤效果。本研究比较不同的干预方式治疗晚期 NSCLC 的效果。

1 资料与方法

1.1 基本资料 选取 2021 年 4 月至 2022 年 4 月苏州大学附属第一医院收入的晚期 NSCLC 老年患者 180 例,随机分成两组,各 90 例。对照组男女比例 57:33;年龄 62~87 岁,平均(72.18 ± 2.64)岁;研究组男女比例 55:35;63~85 岁,平均(74.29 ± 2.41)岁。研究对象均清楚实验内容,并获得医院伦理委员会批准。两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),可比较。

1.2 入组与排除标准 入组标准:①入选患者全部符合《2015 年肺癌诊断标准》^[6];②患者的 Karnof-

通信作者:倪斌(1972-),男,博士,主任医师,主要从事胸外科疾病治疗研究。

第一作者:邵汉成(1998-),男,硕士在读,住院医师,主要从事胸外科疾病治疗研究。

sky 功能状态 (KPS) 量表评分 ≥ 60 分;③患者除了肺癌之外,未伴有严重心脑、肝肾等严重疾病;④患者均处于Ⅲ~Ⅳ期。排除标准:①患者伴有既往放化疗史、手术史;②患者伴有凝血功能障碍;③患者有精神疾病;④患者依从性较差,不能有效配合医护人员治疗,具有较强的抵触情绪。

1.3 细胞培养 DC 细胞制备:收集单个核细胞,使用淋巴细胞分离液提取免疫细胞 (PBMC),放入胎牛血清 (FBS) 含量为 10% 的 RPMI1640 培养液中,控制细胞浓度,维持 120 min。贴壁细胞中添加肿瘤抗原和白细胞介素 (IL)-4,培养 DC,每 3 d 进行 1 次换液。第 6 天,放入 500 U/ml 的肿瘤坏死因子 (TNF)- α 和 100 ng/ml 的跨膜糖蛋白 (CD40L),做细菌培养及表型分析。第 7 天,进行离心、收集、洗涤、回输 DC 细胞。CIK 细胞制备:使用悬浮细胞作为培养液,放入 100 mg/ml CD3 $^+$ 单抗、100 U/ml 人重组 IL-1,第 1 天后放入 500 U/ml 人重组 IL-2,2 100 IU 人重组 γ -干扰素 (IFN- γ),第 3 天进行一次换液,第 7 天进行抽样检测,第 10~14 天,收集并洗涤、离心、回输 CIK 细胞。

1.4 治疗方法 两组均采用化疗方式,使用长春瑞滨药物与奈达铂治疗。第 1、8 天给予患者长春瑞滨药物,静脉滴注 25 mg/m^2 ;同时加入奈达铂,静脉滴注 100 mg/m^2 ,21 d 为 1 个疗程,需要 3 个疗程。研究组患者在化疗基础上加入免疫疗法,培养 DC-CIK 细胞 14 d,使用离心仪采集细胞进行洗涤,选择 100 ml 生理盐水重悬后,静滴 2 h 回输,1 次/d,5 d 完成。

1.5 效果评价

1.5.1 免疫功能 治疗前后分别取患者静脉血 2 ml,选择流式细胞仪对患者自然杀伤 (NK) 细胞、T 淋巴细胞群 (CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$) 等指标进行评价。

1.5.2 治疗效果 按照实体瘤治疗效果的评价标准 (RECIST) 每 2 w 评价一次^[7]。完全缓解:患者体内没有肿瘤,并且也无恶性积液,其消失时间超过 1 个月;部分缓解:肿瘤直径降幅超过 90% 或是恶性积液明显好转;稳定:肿瘤直径涨幅或减少未超过 25%,没有新增肿瘤;进展:肿瘤直径涨幅超过 25% 或又发现新肿瘤。有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总数 $\times 100\%$ 。

1.5.3 生存质量 选择 KPS 量表^[8] 进行评价,提高:分数增加超过 10 分;稳定:分数增加或减少未达到 10 分;下降:分数减少 ≥ 10 分。提高率 = (稳定 + 提高) / 总数 $\times 100\%$ 。

1.5.4 不良反应 白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、肾功能损害、肝功能损害等。

1.6 统计学方法 采取 SPSS22.0 软件进行 t 、 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 免疫功能 治疗前,两组免疫功能差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,研究组 NK 细胞、CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 均高于对照组,CD8 $^+$ 低于对照组,且治疗后两组各项免疫功能均优于治疗前,差异显著 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组免疫功能比较 ($n=90, \bar{x} \pm s, \%$)

组别	NK 细胞		CD3 $^+$		CD4 $^+$		CD8 $^+$	
	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	16.17 \pm 7.22	19.76 \pm 6.19 ¹⁾	52.84 \pm 8.24	60.13 \pm 7.38 ¹⁾	30.21 \pm 9.72	35.12 \pm 8.94 ¹⁾	26.72 \pm 9.52	20.14 \pm 8.32 ¹⁾
对照组	16.25 \pm 7.49	15.29 \pm 5.93 ¹⁾	52.75 \pm 8.13	41.37 \pm 9.26 ¹⁾	29.97 \pm 9.49	28.31 \pm 8.72 ¹⁾	26.13 \pm 9.72	24.62 \pm 8.47 ¹⁾
t 值	0.318	3.184	0.459	4.227	0.513	5.218	0.375	6.221
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较:1) $P < 0.05$

2.2 两组治疗效果比较 观察组有效率 (63.33% vs 41.25%),完全缓解 8 vs 3 例,部分缓解 49 vs 30 例、稳定 18 vs 14 例、进展 15 vs 43 例),显著高于对照组 ($\chi^2 = 6.831, P < 0.05$)。

2.3 生存质量 研究组提高率 (94.44% vs 63.33%),提高 52 vs 39 例、稳定 33 vs 18 例、下降 5 vs 33 例) 显著高于对照组 ($\chi^2 = 6.318, P < 0.05$)。

2.4 不良反应情况 研究组白细胞减少 (15 vs 39 例) 与血小板减少 (28 vs 38 例) 显著少于对照组

($\chi^2 = 5.218, 4.339, P < 0.05$);研究组和对照组恶心呕吐 (25 vs 28 例)、肾功能损害 (7 vs 11 例)、肝功能损害 (3 vs 6 例) 比较结果差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.174, 0.723, 0.335$; 均 $P > 0.05$)。

3 讨 论

进展期肺癌的主要治疗方式为使用铂类药物的化疗、放疗模式^[9]。伴随生物科技的快速发展,在晚期肺癌临床治疗中,分子靶向药物被广泛应用,但

是容易降低预后效果,机体产生耐药性。过继免疫生物治疗能够促进机体对肿瘤细胞的杀伤力^[10],联合使用化疗与 DC-CIK 模式获得广泛应用。

Ishida 等^[11]研究表明,化疗是晚期 NSCLC 患者常用治疗方式,也是 2012 年美国国立综合癌症网络(NCCN)推荐的重点治疗方案。本研究结果表明,研究组治疗效果高于对照组,与 Meng 等^[12]研究报道一致。其原因主要为,选取的研究对象治疗方案差异较大,所以会影响病情进展,导致效果出现差异。从刘颖等^[13]的医疗研究结果可知,年龄因素对老年 NSCLC 患者的化疗预后并未产生显著影响,并不存在独立的预后价值。而王瑞等^[14]的医学研究文献指出,老年 NSCLC 患者可以适用化疗,并且化疗并不会减少患者的寿命、增加原发性疾病或增强伴发性疾病,老年患者自体的免疫功能并未见因为化疗而产生的明显下降趋势,研究中认为只要针对患者原发性疾病、体质、免疫系统功能、化疗适应证等综合因素进行考量,合理使用化疗方式和药物,控制药物剂量,超过 70 岁的高龄 NSCLC 患者也可以适用化疗治疗。并且这种认知越来越被认可,并且在近十年间,化疗开始替代手术,逐渐成为 NSCLC 晚期老年患者的第一选择^[15]。比如顺铂化疗在老年 NSCLC 患者的治疗中拥有广泛的应用范围及良好的治疗效果。肺癌晚期患者使用化疗后,一些免疫细胞会随着肿瘤细胞被一起杀死,导致免疫功能受抑制^[16]。DC 能够提高 T 细胞的免疫应答,增强细胞活性^[17],提升抗肿瘤效果。CIK 具有抑制杀伤作用,能够在不影响免疫细胞的基础上有效杀死癌细胞。联合使用 DC-CIK 能够有效降低肿瘤细胞的转移与再生长,具有良好的安全性^[18]。John 等^[19]研究指出,晚期 NSCLC 患者外周血液中的 CD8⁺T 细胞数量上升,CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞比例不平衡,这与 NSCLC 为进展期有直接关联。Treg 为具有免疫抑制调节作用的 T 细胞,患者外周血液 Treg 细胞明显增加,这与患者病情加重,进展期更短有关^[20]。中国当前一二线城市的重点医院已经普及了免疫治疗方法,并且拥有完善、系统、先进的免疫治疗理念和方法。当前化疗联合免疫治疗其已经成为老年晚期 NSCLC 的流行治疗手段之一,也是许多医疗机构的首选治疗方案。特别是对于体能状态评估结果较差的患者化疗联合免疫治疗其首选治疗方案,并且拥有良好的治疗效果^[19]。

综上所述,DC-CIK 联合化疗在晚期 NSCLC 老年治疗中,能够调节免疫功能,增强治疗效果,提高生存质量。

4 参考文献

- Nishimura T, Ichihara E, Yokoyama T, et al. The effect of pleural effusion on prognosis in patients with non-small cell lung cancer undergoing immunochemotherapy: a retrospective observational study [J]. *Cancers*, 2022; 14(24): 225-7.
- 张倩凝,胡曦丹,龚小岭,等. PD-1/PD-L1 单抗治疗晚期非小细胞肺癌引起免疫治疗相关性肺炎的网状 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022; 13(8): 242-3.
- Hata T, Sakaguchi C, Hirano K, et al. Efficacy and safety of immuno-chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring oncogenic mutations: a multicenter retrospective study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022; 17(3): 114-8.
- Lindqvist J, Jekunen A, Sihvo E, et al. Effect of adherence to treatment guidelines on overall survival in elderly non-small-cell lung cancer patients [J]. *Lung Cancer*, 2022; 171: 9-17.
- Kogure Y, Kada A, Hashimoto H, et al. 1160P Survival impact of second-line immune checkpoint inhibitors in the elderly patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: post-hoc analysis from a CAPITAL study [J]. *Ann Oncol*, 2022; 14(9): 143-5.
- 李浩洋,秦娜,俞孟军,等. PD-L1 高表达晚期非小细胞肺癌患者单纯免疫治疗与免疫联合化疗疗效比较[J]. 中国肺癌杂志, 2021; 24(3): 612-3.
- 刘仪,朱宇熹. 药物选择剂量分割顺序对放疗联合免疫治疗晚期非小细胞肺癌疗效的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2021; 48(3): 175-6.
- Ito S, Hayashi H, Matsumoto Y, et al. Comorbidity and prognostic impact of sarcopenia in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Haigan*, 2022; 62(7): 975-82.
- Ma Z, Wang Y, Sun Y, et al. Efficacy of crizotinib combined with chemotherapy in treating advanced non-small-cell lung cancer and effect on patients' quality of life and adverse reaction rate [J]. *J Healthc Eng*, 2022; 2022: 7898737.
- 朱彦,李嘉琪,常青,等. 新辅助免疫治疗对可切除的非小细胞肺癌患者肺功能的影响及疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2022; 102(6): 615-6.
- Ishida M, Morimoto K, Yamada T, et al. Impact of docetaxel plus ramucirumab in a second-line setting after chemoimmunotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a retrospective study [J]. *Thorac Cancer*, 2021; 13(2): 173-81.
- Meng LF, Huang JF, Luo PH, et al. The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Investigational New Drugs*, 2022; 19(4): 240-1.
- 刘颖,李倩,张宇威,等. 基于 CT 影像的人工智能在晚期非小细胞肺癌免疫治疗疗效评价中的应用进展 [J]. 国际医学放射学杂志, 2021; 44(3): 571-2.
- 王瑞,靳晓伟,陈雷,等. PD-L1 高表达晚期非小细胞肺癌患者单纯免疫治疗与免疫联合化疗疗效比较 [J]. 中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生, 2021; 14(11): 233-5.
- 石然,周倩,刘利,等. EGFR 突变晚期非小细胞肺癌一代 EGFR-TKIs 耐药后免疫治疗的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2021; 26(18): 762-6.
- Uhlenbruch M, Krüger S. Effect of antimicrobial therapy on progres-

sion-free survival of patients with non-small cell lung cancer receiving checkpoint-inhibitor and chemotherapy[J]. Pneumologie , 2022; 76(1):138-41.

17 Wolf A, Stratmann JA, Shaid S, et al. Evolution of treatment patterns and survival outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer treated at Frankfurt University Hospital in 2012-2018[J]. BMC Pulm Med , 2023;23(1):16.

18 麦秀芝,胡皓,曹亚兵. 免疫治疗在中国人非小细胞肺癌患者早期临床应用阶段的疗效和安全性研究[J]. 肿瘤预防与治疗 , 2022;35(9):215-7.

19 John T, Sakai H, Ikeda S, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab

combined with two cycles of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer;a subanalysis of Asian patients in CheckMate 9LA [J]. Int J Clin Oncol , 2022;27(4):695-706.

20 Vavala T, Malapelle U, Veggiani C, et al. Molecular profiling of advanced non-small cell lung cancer in the era of immunotherapy approach;a multicenter Italian observational prospective study of biomarker screening in daily clinical practice[J]. J Clin Pathol , 2021; 25(8):339-43.

[2023-12-10 修回]

(编辑 王一涵)