

### 3 讨 论

CIK 细胞制备方法简单,受物理化学因素的影响小,抗肿瘤作用确切,在国内广泛应用于预防或减少肿瘤患者术后复发与转移<sup>[2]</sup>,与放化疗联合应用成为进展期恶性肿瘤患者综合治疗的一部分<sup>[3-4]</sup>,也应用于无法接受手术、放化疗的晚期姑息治疗患者<sup>[5-6]</sup>。对于这些肿瘤晚期患者,一般状况差、各器官机能减退,难以耐受姑息性放化疗,CIK 细胞生物治疗安全、副反应少、抗瘤谱广,可改善上述患者生活质量及生存时间<sup>[7]</sup>。

CIK 细胞抗肿瘤机制明确,对于肿瘤细胞数量低于  $10 \times 10^6$  以下的患者,能促进肿瘤细胞凋亡、免疫功能重建和康复,并通过抑制循环肿瘤细胞数量来减少肿瘤肿瘤复发及转移机会<sup>[8]</sup>。CIK 细胞还可能通过释放颗粒酶/穿孔素等毒性颗粒,导致肿瘤细胞裂解对肿瘤残存病灶产生杀伤作用<sup>[9]</sup>,并增加淋巴细胞亚群比率和提高 NK 细胞活性,刺激机体 T 细胞增殖而增强患者免疫监视作用间接杀伤肿瘤细胞<sup>[10]</sup>。对于胃肠道肿瘤,CIK 细胞通过抑制胃肠道 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞而提高机体免疫功能是治疗肠癌术后肿瘤复发和转移的重要机制<sup>[11]</sup>。此外,体外培养的 CIK 细胞可以分泌多种细胞因子,如细胞因子  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-2 (IL-2) 等,可对肿瘤细胞产生直接抑制作用并通过调节机体免疫系统反应而间接杀伤肿瘤细胞<sup>[12]</sup>。

相对于放化疗所致消化系统及骨髓造血系统的较严重的毒副作用,CIK 细胞治疗仅出现寒颤、高热等类流感样反应,而且研究认为中等以上程度发热是治疗有效的表现<sup>[13]</sup>。Meta 分析显示 CIK 细胞治疗可改善患者的 KPS 评分、睡眠、肿瘤标志物 CEA、AFP、CA199、CA724、淋巴细胞亚群<sup>[14-15]</sup>,这对于晚期恶性肿瘤患者尤为重要。本项研究显示部分患者 CIK 治疗后肿瘤标志物水平、KPS 评分、睡眠、饮食、疼痛评分较治疗前有一定程度的改善,与上述文献报道一致<sup>[14]</sup>,但本项研究结果显示淋巴细胞亚群在治疗后无明显增高、肿瘤负荷和腹腔积液治疗后有加重趋势,分析认为,这与本组研究对象肿瘤负荷过大、分期晚、基线状态差有关<sup>[15]</sup>。

综上所述,应用 CIK 细胞治疗不能接受手术、放化疗的晚期消化系统恶性肿瘤患者,可改善患者的睡

眠、进食、KPS 评分、疼痛情况及肿瘤标志物水平,进而提高患者生活质量,在改善患者的肝功能、肿瘤负荷、腹腔积液、免疫功能状态方面无明显获益。

### 参 考 文 献

- [1] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(23): 7412-7420.
- [2] Li XD, Xu B, Wu J, et al. Review of Chinese clinical trials on CIK cell treatment for malignancies [J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14: 102-108.
- [3] 马楠, 马东初, 丁震宇, 等. 化疗联合 DC-CIK 治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效评价[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(1): 37-40.
- [4] 石亮荣, 蒋敬庭, 吴骏. CIK 细胞辅助治疗Ⅲ期胃癌[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(3): 240-243.
- [5] 王志华, 陆宝石, 焦义恒, 等. 自体 CIK 细胞治疗晚期消化系统恶性肿瘤的临床疗效评估[J]. 中国医药导报, 2013, 10(21): 86-89.
- [6] 王德欣, 郭璐. 中晚期肝癌患者细胞因子诱导的杀伤细胞治疗的疗效观察[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(4): 563-567.
- [7] 罗利琼, 王继红, 霍丹, 等. CIK 细胞治疗恶性实体瘤的临床疗效评价[J]. 中国医药指南, 2013, 11(8): 34-36.
- [8] 马磊, 伍思培, 邓旭斌, 等. D-CIK 治疗抑制进展期乳腺癌中循环肿瘤细胞的初步研究[J]. 海南医学, 2014, 25(13): 1884-1886.
- [9] Marten A, Ziske C, Schöttker B, et al. Interactions between dendritic cells and cytokine-induced killer cells lead to an activation of both populations [J]. J Immunother, 2001, 24(6): 502-510.
- [10] Bour-Jordan H, Bluestone JA. Regulating the regulators: costimulatory signals control the homeostasis and function of regulatory T cells, Immunol [J]. Rev, 2009, 229: 41-66.
- [11] 李敏, 邓海峰, 陆明洋, 等. CIK 治疗前后肿瘤患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 调节型 T 细胞变化研究[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6): 1051-1053.
- [12] Kornacker M, Moldenhauer G, Herbst M, et al. Cytokine-induced killer cells against autologous CLL direct cytotoxic effects and induction of immune accessory molecules by interferon-gamma [J]. Int J Cancer, 2006, (6): 1377-1382.
- [13] Hada H, Arima T, Nagashima H, et al. Hepatitis B virus DNA in human hepatocellular carcinoma: is the integration of hepatitis B virus DNA really carcinogenic? [J]. Gastroenterol Japan, 1986, 21(6): 594-600.
- [14] Ran Chen A, Xin Deng A, Haochen Wu. Combined immunotherapy with dendritic cells and cytokine-induced killer cells for malignant tumors: A systematic review and meta-analysis [J]. International Immunopharmacology, 2014, 22: 451-464.
- [15] Ma Y, Zhang Z, Tang L. Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with solid carcinomas: a systematic review and pooled analysis [J]. Cyotherapy, 2012, 14: 483-493.

(收稿日期:2015-06-22)