

级联激活的免疫细胞对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及生活质量的影响*

孙银萍^① 王福立^①

摘要:为了探讨级联激活的免疫细胞(CAPRI)对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及生活质量的影响,将 47 例晚期非小细胞肺癌患者随机分为治疗组(24 例)和对照组(23 例),分别给予化疗+CAPRI 治疗和化疗。结果示治疗组患者的免疫功能及生活质量和对照组比较明显改善($P<0.05$),治疗组和对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,CAPRI 治疗可以改善晚期非小细胞肺癌化疗患者的免疫功能和生

关键词:级联激活的免疫细胞, 非小细胞肺癌, 免疫功能, 生活质量

中图分类号:R730.51 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2016)12-0043-04

DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2016.12b.15

Effects of Cascade Primed Immune Cells on Immunity Function and Quality of Life of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer SUN Yin-ping, WANG Fu-li. Department of Oncology, Zibo Central Hospital, Zibo 255000, China

Abstract:To investigate the effects of cascade primed immune cells (CAPRI) on the immune function and quality of life of patients, 47 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) were randomly divided into treatment group (24 patients) and control group (23 patients), then they received chemotherapy + CAPRI therapy and chemotherapy respectively. The results show that the immune function and quality of life of treatment group were significant improved comparing with control group ($P<0.05$). There was no significant statistically difference of the side effects between two groups ($P>0.05$). Therefore, CAPRI cell therapy is safe and effective, it can improve immune function and quality of life of patients with advanced non-small cell lung cancer.

Key Words: cascade primed immune cells, non-small cell lung cancer, immunity function, quality of life

目前肺癌的发病率和死亡率在世界上已居各种恶性肿瘤的首位,其中占肺癌 80% 以上的肺癌类型为非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC),绝大多数患者就诊时已是晚期,失去手术机会,化疗是晚期 NSCLC 的主要治疗手段之一^[1]。但是化疗往往损伤机体免疫功能,严重时影响患者生活质量甚至化疗的顺利进行。级联激活的免疫细胞(cascade primed immune cells, CAPRI)是一种新型的肿瘤生物治疗技术,它是应用患者的外周血淋巴细胞,经活化刺激后获得,它不仅对肿瘤细胞具有特异性杀伤功能,还可以提高机体的免疫力,产生特异性的抗感染作用^[2]。笔者所在科室对晚期 NSCLC 患者给予化疗联合 CAPRI 治疗,取得了良好的治疗效果,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

*基金项目:2014 年山东省淄博市科学技术发展计划资助项目,项目编号:2014kj010217

①淄博市中心医院肿瘤科 山东淄博 255000

作者简介:孙银萍(1971—),女,硕士,副主任医师,研究方向:肺癌化疗、靶向治疗及生物免疫治疗。

通讯作者:王福立(1982—),男,硕士,主治医师,研究方向:肺癌化疗及生物免疫治疗。E-mail:187197905@qq.com

选取自 2014 年 1 月~2016 年 3 月在我院肿瘤科就诊的晚期 NSCLC 患者 47 例,年龄 31 岁~73 岁,中位年龄(59.0±7.1)岁,用随机数字表法将患者随机分为治疗组和对照组。其中治疗组 24 例,给予化疗+CAPRI 治疗,对照组 23 例,仅给予化疗。入组标准:(1)所有患者经纤维支气管镜或穿刺活检病理证实为 NSCLC,且病理类型为鳞癌或腺癌;(2)根据美国肿瘤研究联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)制定的第七版癌症分期标准所有入组患者为Ⅲ期~Ⅳ期;(3)均为初治患者,且入组前未应用免疫抑制剂;(4)有 CT 或 MRI 检查出可测量病灶且直径≥10mm;(5)治疗前血常规、肾功能、肝功能及心电图正常;(6)卡氏(Karnofsky, KPS)评分≥70 分,预计生存时间≥6 个月;(7)患者同意治疗,且签署化疗和 CAPRI 细胞治疗知情同意书,且所有治疗方案经淄博市中心医院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法:(1)化疗方案。对于鳞癌患者化疗选用吉西他滨+顺铂方案。具体用药为:吉西他滨 1 000 mg/m² 静脉滴注 30 分钟,第 1 天、8 天应用,顺铂 25mg/m²,第 1 天~第 3 天应用,21 天为一周期。对于腺癌患者化疗选用培美曲塞+顺铂方案。具体用药为:

培美曲塞 500mg/m² 静脉滴注超过 10 分钟,第 1 天应用,顺铂 75mg/m²,第 1 天应用,21 天为一周期。每位患者化疗 4 个周期~6 个周期,每 2 个周期复查一次影像学。(2) CAPRI 的制备及回输过程:应用 COBE Spectra 血细胞分离机采集患者外周血单个核细胞 40ml,用 RPMI1640 培养基将其稀释至 200ml,然后平均分配到 8 个离心管中离心 23 分钟,吸出淋巴细胞层并将所有细胞置于 50ml 离心管中,加 RPMI1640 培养基至总体积 50ml 离心 12 分钟,弃去上清,用 45ml RPMI1640 重悬淋巴细胞,并平均分装于 2 支 50ml 离心管中离心,去上清,用 96ml 完全培养基将细胞重悬后分成两管,其中一管用于 CAPRI 第一步激活,另一管用于 CAPRI 二次激活。按照 CAPRI 制备专利技术将上述得到的淋巴细胞进行链式激活和诱导收获得到 CAPRI(细胞数 1×10⁹ 左右),进行细胞表型、病毒、细菌学及真菌检测,无异常后将细胞保存于-80℃低温冰箱中待用。在化疗结束后 1 周采用静脉滴注方式进行 CAPRI 细胞回输,隔日一次,每个疗程共回输 12 次。

1.2.2 观测指标:观察两组患者治疗前后的免疫功能变化、生活质量评分变化及不良反应。(1)免疫功能。应用流式细胞仪检测两组患者治疗前 1 周及治疗结束后 1 周的外周血 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)变化。(2)生活质量评分(QOL)^[3]。患者治疗前后的 QOL 变化参考 KPS 评分变化评价,具体标准为:治疗后 KPS 增加≥10 分为 QOL 改善,变化<10 分为 QOL 稳定,减少≥10 分为 QOL 降低。(3)不良反应。按照美国国立癌症研究所通用毒性标准^[4]评价。治疗组患者输注 CAPRI 过程中及回输后观察是否出现发热、皮疹和过敏等不良反应。

1.2.3 统计学方法:统计学处理采用 SPSS 17.0 软件包进行统计处理,两组之间 T 细胞亚群变化的比较采用 *t* 检验;两组间一般资料比较、生活质量变化的比较及不良反应发生率的比较采用卡方检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组和对照组患者一般资料比较

治疗组 24 例患者和对照组 23 例患者的一般资料经卡方检验分析差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 两组免疫功能变化比较

两组患者治疗前的 T 细胞亚群各细胞比例比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例分别与治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例比较显著上升,CD8⁺ 细胞比例细胞显著下降,治疗前后差异有统计学意义(*P*<0.05)。对照组治疗前后 T 细胞亚群各细胞比例比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例分别与对照组治

疗后的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例比较显著上升,两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 治疗组和对照组患者的一般资料[n(%)]

项目	治疗组	对照组
性别		
男	11(45.8)	15(65.2)
女	13(54.2)	8(34.8)
年龄		
<60 岁	10(41.7)	7(30.4)
≥60 岁	14(58.3)	16(69.6)
KPS 评分		
70	3(12.5)	2(8.7)
80	9(37.5)	6(26.1)
≥90	12(50.0)	15(65.2)
病理类型		
腺癌	17(70.8)	13(56.5)
鳞癌	7(29.2)	10(43.5)
TNM 分期		
Ⅲ期	16(66.7)	12(52.2)
Ⅳ期	8(33.3)	11(48.7)

注:*P*>0.05

表 2 治疗组和对照组治疗前后 T 细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组				
治疗前	56.43±2.01◇	34.32±2.36◇	33.57±1.24◇	1.02±1.90◇
治疗后	72.31±1.71△	39.09±2.75△	24.35±1.94△	1.61±1.42△
对照组				
治疗前	54.02±0.37	35.11±3.15	32.81±2.61	1.07±1.21
治疗后	51.10±1.39▲	33.50±2.17▲	34.15±1.28▲	0.98±1.70▲

注:经 *t* 检验,与对照组治疗前比较,◇*P*>0.05;与对照组治疗后比较,△*P*<0.05;与治疗组治疗前比较,△*P*<0.05;与对照组治疗前比较,▲*P*>0.05

2.3 两组生活质量变化比较

治疗组生活质量评分改善、稳定和降低的患者分别为 16 例(66.7%)、6 例(25.0%)和 2 例(8.3%);对照组 KPS 评分改善、稳定和降低的患者分别为 7 例(30.4%)、11 例(47.8%)和 5 例(21.8%)。治疗组的 QOL 改善率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.4 两组不良反应比较

治疗组和对照组患者的化疗不良反应发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。治疗组患者在应用 CAPRI 治疗过程中未出现发热、寒战及过敏等不良反应,亦未出现治疗相关性死亡。

3 讨论

目前化疗是治疗晚期 NSCLC 的主要方法。2008 年 JMDB 研究^[5]及 Yang 等^[6]研究显示,培美曲塞联合顺铂能显著改善非鳞癌患者的总生存期(overall survival,OS),而吉西他滨联合顺铂则可显著改善鳞癌患者的 OS。

表 3 治疗组和对照组不良反应发生率比较(n)

项目	白细胞下降	贫血	血小板下降	恶心、呕吐	肝功能损伤	肾功能损伤
治疗组						
I	8	4	3	8	3	1
II	5	3	1	6	1	1
III	2	3	1	2	0	0
IV	0	0	0	0	0	0
总发生率[n(%)]	15(62.5)◆	10(41.7)◆	5(20.8)◆	16(66.7)◆	4(16.7)◆	2(8.3)◆
对照组						
I	6	4	2	8	2	1
II	7	5	1	4	2	2
III	3	4	1	4	0	1
IV	0	0	0	2	0	0
总发生率	16(69.6)	13(56.5)	4(17.4)	18(78.3)	4(17.4)	4(17.4)

注:经卡方检验,与对照组比较,◆ $P>0.05$

尽管化疗可有效杀灭肿瘤细胞,延长患者生存时间,但是化疗往往损伤机体的免疫功能。徐校成等^[7]研究发现晚期 NSCLC 化疗后患者 T 淋巴细胞亚群中的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 与治疗前比较均明显下降($P<0.05$)。苏同义等^[8]研究发现 NP(长春瑞滨+顺铂)、GP(吉西他滨+顺铂)和 TP(紫杉醇+顺铂)三种化疗方案均可引起肺癌患者免疫功能下降。在本研究中我们发现对照组患者应用化疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 与治疗前比较有所下降,说明化疗可导致机体免疫功能受到损伤。因此,对于晚期 NSCLC 患者在提高化疗疗效的同时修复机体的免疫功能尤为重要。

近年来随着肿瘤基础研究的发展,过继性细胞免疫治疗广泛应用于晚期肿瘤的治疗中,它是将有活性的免疫细胞输给患者,通过增强机体免疫功能达到抗肿瘤的效果^[9]。Schmidt-Wolf 等于 1991 年应用 IFN- γ 、IL-2、CD3-mAb 及 IL-1 共培养外周血单个核细胞得到了具有增值速度快、杀瘤活性高及杀瘤效应不受癌细胞多重耐药等特点的细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK),这开创了肿瘤生物免疫治疗的里程碑^[10]。但是 CIK 细胞有重要的治疗缺陷:其效应细胞 NKT 细胞的杀伤作用无特异性,只能杀伤占人类肿瘤细胞 20% 的非 MHC 限制型肿瘤细胞,不能杀伤占人类肿瘤细胞 80% 的 MHC 限制型肿瘤细胞,其肿瘤杀伤效力有限^[11]。为此,鲁道夫·汪克教授发明了 CAPRI 疗法,并于 2002 年获得了国际专利保护(国际专利号 WO 02/087612 A2)。

CAPRI 是一种利用抗原递呈细胞结合抗 CD3 单克隆抗体及特定细胞因子的两步法链式反应激活的细胞,其效应细胞不仅包括了 NKT 细胞、NK 细胞和少量的 DC 细胞,同时还包含了大量的 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 辅助细胞(Th)和细胞毒 T 细胞(CTL)。Th 和 CTL 细胞

的杀伤是一种典型的特异性杀伤,能够杀伤占肿瘤细胞 80% 的 MHC 限制型肿瘤细胞。体外实验和临床治疗都充分证明 CAPRI 的杀伤效果显著优于 CIK,成为目前世界领先的过继性免疫治疗的首先方案^[12]。

T 细胞亚群是反映肿瘤患者免疫功能的重要指标,通过对比 CAPRI 治疗前后 T 细胞亚群的变化就可以发现患者机体免疫功能的变化。通常情况下,人体 T 细胞亚群中 $CD4^+/CD8^+$ 的比值维持在固定的范围之内,一般在 1.5~2.0,如果 $CD4^+$ 下降, $CD8^+$ 上升, $CD4^+/CD8^+$ 比值下降甚至倒置,说明肿瘤患者机体免疫监视功能下降。如果 CAPRI 治疗后 $CD4^+/CD8^+$ 比值较前升高,说明机体免疫功能恢复。王明鑫等^[13]对乳腺癌化疗结束后的患者给予 CAPRI 治疗,结果治疗结束后患者外周血中 $CD3^+$ 细胞、 $CD4^+$ 细胞、NK 细胞的比例与治疗前相比较均有显著升高($P<0.05$)。桑圣刚等^[14]对恶性胸腔积液患者给予 CAPRI 治疗,结果患者胸水减少,且 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 含量明显升高, $CD8^+$ 含量明显下降,说明 CAPRI 治疗有利于改善恶性胸腔积液患者的免疫功能。李贵新等^[15]研究发现结肠癌术后化疗联合 CAPRI 治疗能降低肿瘤的局部复发率,提高生存率,改善睡眠质量和生活质量。

目前 CAPRI 治疗在国内肺癌治疗中的应用还较少。在本研究中我们发现治疗组 CAPRI 治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比例分别与对照组治疗后的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比例比较显著上升($P<0.05$)。治疗组治疗后的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比例与治疗前比较显著上升($P<0.05$),这说明 CAPRI 治疗后治疗组患者的免疫功能较治疗前好转,同时生活质量也得到了明显改善,这与王明鑫等^[13]、桑圣刚等^[14]及李贵新等^[15]研究结果相似。

综上所述,对于晚期 NSCLC 化疗患者给予 CAPRI

治疗安全有效,可以改善患者的免疫功能和生活质量,值得临床推广。本结果只是笔者团队课题研究的初步结果,下一步笔者团队将继续扩大样本量,并对患者进行长期随访,观察患者生存期,以便为 CAPRI 治疗提供临床依据。

参 考 文 献

- [1] ROCCO G, NASON K, BRUNELLI A, et al. Management of stage III A (N2) non-small-cell lung cancer: a transatlantic perspective [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 49(4): 1025—1027.
- [2] LI G X, ZHAO S S, ZHANG X G, et al. Comparison of the proliferation, cytotoxic activity and cytokine secretion function of cascade primed immune cells and cytokine-induced killer cells in vitro [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(2): 2629—2635.
- [3] 谭诗生, 李 杭, 罗 健, 等. 欧洲癌症研究与治疗组织研制的生活质量核心调查问卷第 3 版中文版: 生活质量调查问卷测评 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(4): 23—27.
- [4] KAUTIO A L, HAANPAA M, KAUTIAINEN H, et al. Oxaliplatin scale and National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria in the assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. Anticancer Res, 2011, 31(10): 3493—3496.
- [5] SCAGLIOTTI G V, PARIKH P, VON P J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3543—3551.
- [6] YANG C H, SIMMS L, PARK K S, et al. Efficacy and safety of cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine as first-line treatment in East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an exploratory subgroup analysis of a phase III trial [J]. Thorac Oncol, 2010, 5(5): 688—695.

- [7] 徐校成, 吕颖颖, 徐佳灵. 晚期非小细胞肺癌患者化疗对免疫功能的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(6): 1312—1314.
- [8] 苏同义, 朱铁年, 高冬梅, 等. 不同化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者骨髓抑制及免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(21): 4067—4070.
- [9] 张 力. 非小细胞肺癌的免疫治疗新进展 [J]. 医学与哲学, 2015, 36(2B): 13—17.
- [10] SCHMEEL L C, SCHMEEL F C, SCHMIDT-WOLF I G. Cytokine-induced killer (CIK) cells in cancer immunotherapy: report of the international registry on CIK cells (IRCC) [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(5): 839—849.
- [11] 李姗姗, 王 季. DC/CIK 联合 GP 方案治疗老年晚期 NSCLC 的疗效观察 [J]. 医学与哲学, 2015, 36(3B): 32—35.
- [12] WANK R, SONG X, GU S, et al. Benefits of a continuous therapy for cancer patients with a novel adoptive cell therapy by cascade priming (CAPRI) [J]. Immunotherapy, 2014, 6(3): 269—282.
- [13] 王明鑫, 宋 鑫, 邹天宁, 等. 30 例乳腺癌患者级联激活的免疫细胞治疗后细胞免疫功能变化 [J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(11): 68—71.
- [14] 桑圣刚, 郝新宝, 荣 红, 等. 链式激活的免疫细胞治疗恶性肿瘤胸腔积液的效果观察 [J]. 临床误诊误治, 2013, 26(6): 80—83.
- [15] 李贵新, 刘 锦, 李 肖, 等. 结肠癌患者术后化疗联合自体级联诱发免疫细胞治疗近期疗效和生活质量观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(19): 1548—1552.

收稿日期: 2016—09—13

修回日期: 2016—11—26

(责任编辑: 王德顺)

(上接第 33 页)

- [5] 刘宏博, 王 曼. 老年原发性高血压患者血压晨峰现象与靶器官损害的相关性研究 [J]. 心血管康复医学杂志, 2013, 22(4): 353—356.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 老年高血压的诊断与治疗中国专家共识 (2011 版) [J]. 中国医学前沿杂志, 2012, 4(2): 31—39.
- [7] 黄琼艳. 老年原发性高血压患者晨峰现象与靶器官损害的关系 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(9): 2102—2103.
- [8] MATSUI Y, EGUCHI K, SHIBASAKI S, et al. Impact of arterial stiffness reduction on urinary albumin excretion during antihypertensive treatment: the Japan morning surge-I study [J]. J Hypertens, 2010, 28(8): 1752—1760.
- [9] TAKAGI T, OHISHI M, OGHARA T. Morning blood pressure variability and autonomic nervous activity [J]. Nippon Rinsho, 2006, 64 suppl 6: 44—49.
- [10] PINENTA E, GADDAM K, PRATT UBUNAMA M N, et al. Aldosterone excess and resistance to 24h blood pressure control [J]. J Hypertens, 2007, 25(10): 2131—2137.
- [11] EGUCHI K, TOMIZAWA H, ISHIKAWA J, et al. Factors associated with baroreflex sensitivity: association with morning blood pressure [J]. Hypertens Res, 2007, 30(8): 723—728.

- [12] 冯晓晶, 王筱梅, 刘少奎, 等. 老年高血压病晨峰现象分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(4): 518—520.
- [13] 张 英, 张静铃, 黄 伟, 等. 老年原发性高血压晨峰现象与靶器官损害的关系探讨 [J]. 贵州医学杂志, 2015, 39(3): 222—224.
- [14] 刘雪梅, 黄丽红. 高血压合并冠心病患者动态血压变异性的临床观察 [J]. 大连医科大学学报, 2015, 37(1): 56—58.
- [15] GOSSE P, LASSERRE R, MINIFIE C, et al. Blood pressure surge on rising [J]. Hypertens, 2004, 22(6): 1113—1118.
- [16] 刘 海, 于晓玲, 赵 伟, 等. 合并糖尿病和血压晨峰的原发性高血压患者昼夜血压变化的研究 [J]. 医学与哲学, 2015, 36(4B): 38—40.
- [17] METOKI H, OHKUBO T, KIKUYA M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline the Ohasama study [J]. Hypertension, 2006, 47(2): 149—154.
- [18] ZAKOPOULOS N A, TSIVGOULIS G. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness [J]. Hypertension, 2005, 45(4): 505—512.
- [19] 田志明, 杨学新. 根据血压昼夜节律选择服药时间控制血压晨峰 [J]. 医学与哲学, 2014, 35(8B): 46—49.

收稿日期: 2016—08—16

修回日期: 2016—11—25

(责任编辑: 王德顺)