

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<sup>[7]</sup>研究发现晚期 NSCLC 化疗后患者 T 淋巴细胞亚群中的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 与治疗前比较均明显下降 ( $P<0.05$ )。苏同义等<sup>[8]</sup>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<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 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<sup>[9]</sup>。Schmidt-Wolf 等于 1991 年应用 IFN-7、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<sup>[10]</sup>。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<sup>[11]</sup>。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<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 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<sup>[12]</sup>。

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<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的比值维持在固定的范围之内,一般在 1.5~2.0,如果 CD4<sup>+</sup> 下降,CD8<sup>+</sup> 上升,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值较前升高,说明机体免疫功能恢复。王明鑫等<sup>[13]</sup>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<sup>+</sup> 细胞、CD4<sup>+</sup> 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<sup>[14]</sup>对恶性胸腔积液患者给予 CAPRI 治疗,结果患者胸水减少,且 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 含量明显升高,CD8<sup>+</sup> 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<sup>[15]</sup>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<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比例分别与对照组治疗后的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比例比较显著上升 ( $P<0.05$ )。治疗组治疗后的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 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<sup>[13]</sup>、桑圣刚等<sup>[14]</sup>及李贵新等<sup>[15]</sup>研究结果相似。

综上所述,对于晚期 NSCLC 化疗患者给予 CAPRI