

自体 CIK 细胞治疗对鼻咽癌患者肿瘤标志物及免疫功能的影响

薛 鸣, 郭明坤

(新乡市中心医院, 河南 新乡 453000)

摘要: [目的] 观察鼻咽癌患者回输自体 CIK 细胞后 EB 病毒指标及免疫功能变化。[方法] 收集鼻咽癌病例 38 例, 其中放疗或/和化疗联合 CIK 组 19 例, 放化疗组 19 例仅进行放疗或/和化疗。分别抽取放化疗后、CIK 治疗后外周血作免疫指标及 EB 病毒指标检测。[结果] 放化疗联合 CIK 组 EB 病毒指标较放化疗组明显降低, 免疫功能指标较放化疗组提高。[结论] CIK 生物治疗安全可靠, 能有效降低 EB 病毒抗体滴度并改善患者的免疫功能。

关键词: 鼻咽癌; CIK 细胞; 生物治疗; 免疫功能

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2015)02-0139-03

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.02.A013

Effect of Adoptive Immunotherapy with Auto-cytokine Induced Killer Cells on Tumor Markers and Immunity of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma

XUE Ming, GUO Ming-kun

(Xinxiang City Central Hospital, Xinxiang 453000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the changes of antibodies of EB virus and the immunity after the CIK cells being transfused back to the patients with nasopharyngeal cancer (NPC). [Methods] There were 38 cases with NPC were enrolled, and 19 cases received chemoradiotherapy combined with immunotherapy with auto-cytokine induced killer cells, and the other 19 cases accepted radiochemotherapy only. The antibodies of EB virus and the immunity index in the peripheral blood of patients were measured and compared between the two groups. [Result] The antibodies of EB virus in combination group were all lower and the immunity indexes were all higher than those in radiochemotherapy group. [Conclusion] Adoptive immunotherapy with auto-cytokine induced killer cells is safe and effective in clinical and it is able to lower antibodies of EB virus, and improves the immunity of the patients.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; auto-cytokine induced killer cells; biotherapy; immunity

鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 放疗为其主要的治疗方法, 放化疗联合可提高鼻咽癌的疗效。而接受放化疗后的鼻咽癌患者会出现长时间的免疫功能障碍, 研究发现, 免疫功能低下是鼻咽癌治疗失败的重要原因^[1]。肿瘤的生物治疗近年来发展迅速, 其中 CIK 细胞与其他过继性免疫治疗细胞相比, 具有体外增殖快、不良反应小、杀瘤谱广等优点^[2], 是目前抗肿瘤过继免疫治疗的首选方案。本研究通过观察回输自体 CIK 细胞后患者肿瘤标志物及免疫功能变化来探讨其对鼻咽癌的治疗作用。

收稿日期: 2014-04-10; 修回日期: 2014-06-12

E-mail: xuemingcn@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

2010 年 1 月至 2013 年 6 月期间收治的 38 例鼻咽癌患者, 其中男性 34 例, 女性 4 例, 年龄 19~72 岁, 平均年龄 43.71 岁。肿瘤临床分期(按 UICC 02 分期): II b 期 4 例, III 期 10 例, IV 期 24 例(其中 IV a 期 12 例, IV b 期 10 例, IV c 期 2 例)。病理类型: 鼻咽未分化型非角化性癌 34 例, 鼻咽分化型非角化性癌 4 例。所有患者在放化疗后复查鼻咽及颈部 MRI 未见肉眼肿瘤残留。

1.2 治疗方法

放化疗联合 CIK 组患者(治疗组)放化疗结束后 1 个月开始接受 CIK 生物治疗,共 19 例患者。根据患者性别、年龄、病理类型、临床分期、放疗剂量、化疗方案及化疗周期,选择与同期治疗的鼻咽癌患者条件相似的患者进行配对,放化疗组(对照组,19 例)予以观察。

CIK 制备及回输:采血前进行血常规检测,确认患者白细胞数达 $8 \times 10^9/L$ 以上,如果患者白细胞不达标,注射粒细胞集落刺激因子使得白细胞数达 $8 \times 10^9/L$ 以上。采集患者静脉血约 50ml,由我院生物治疗中心收集培养。14d 后 CIK 细胞培养成熟,数量达 $(1 \sim 100) \times 10^9/L$,经实验室检测无菌后进行回输,放化疗联合 CIK 组所有患者均行 4 次 CIK 细胞治疗。

1.3 临床观察与免疫指标及抗体滴度检测

观察 CIK 细胞回输后患者生活质量改善情况,参考肿瘤患者的生活质量评分^[3],评分升高即可认为改善。观察 CIK 细胞回输后患者的不良反应。取两组患者放化疗结束时(CIK 治疗前)及放化疗结束后 3 个月(CIK 细胞治疗已结束)两个时间点,分别观察放化疗组和放化疗联合 CIK 组患者血清中 EB 病毒指标(VCA-IgA,EA-IgA,EA-IgG,DNA)及免疫指标(外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 细胞比例; $CD4^+/CD8^+$ 及 Th1/Th2 比值)。

1.4 统计学处理

免疫学指标及 EB 病毒学指标经 SPSS19.0 进行统计学分析,EB 病毒指标的滴度行对数 lgx 换算后进行统计学分析,采用两样本配对 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床观察

放化疗联合 CIK 组,CIK 细胞回输后,患者精神、食欲、睡眠均有改善者 10 例。19 例患者在治疗过程中均未出现发热、皮疹等过敏症状及其它不适。

2.2 肿瘤标志物 EB 病毒指标

放化疗组和放化疗联合 CIK 组放化疗结束时,EB 病毒指标 VCA-IgA、EA-IgA、EA-IgG、DNA 两组比较,均无显著性差异(P 均 >0.05)(见 Table 1)。放化疗结束后 3 个月:放化疗组和放化疗联合 CIK 组 EB 病毒指标 VCA-IgA、EA-IgA、EA-IgG、DNA,两组比较均有显著性差异,放化疗联合 CIK 组 EB 病毒指标明显低于放化疗组(P 均 <0.05)(见 Table 2)。

2.3 免疫指标

两组患者放化疗结束时外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 细胞比例及 $CD4^+/CD8^+$ 、Th1/Th2 比值无统计学差异(P 均 >0.05)(见 Table 3)。放化疗结束后 3 个月:放化疗联合 CIK 组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 细胞比例上升, $CD4^+/CD8^+$ 比值上调,Th1/Th2 正置,与放化疗组比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05); $CD8^+$ 细胞比例差异无统计学意义($P>0.05$)(见 Table 4)。

Table 1 EB virus index in the two groups after chemoradiotherapy

Group	VCA-IgA (average titer)	EA-IgA (average titer)	EA-IgG (RU/ml)	DNA (copies/ml)
Control group	1:204.17	1:31.26	33.998±2.90	1930±229
Treatment group	1:189.23	1:29.04	35.08±3.22	1834±240
t	1.08	1.61	1.57	1.79
P	0.29	0.13	0.14	0.09

Table 2 EB virus index in the two groups 3 months after chemoradiotherapy

Group	VCA-IgA (average titer)	EA-IgA (average titer)	EA-IgG (RU/ml)	DNA (copies/ml)
Control group	1:47.86	1:18.20	23.50±3.42	311±77
Treatment group	1:22.91	1:10.47	14.81±5.83	156±40
t	9.30	5.56	5.03	7.72
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Table 3 Immunity index in the two groups after chemoradiotherapy

Group	$CD3^+/(%)$	$CD4^+/(%)$	$CD8^+/(%)$	$CD4^+/CD8^+$	Th1/Th2
Control group	52.38±2.31	26.02±3.92	25.53±2.49	1.02±0.12	0.70±0.16
Treatment group	52.41±2.38	25.96±4.02	25.64±2.75	1.01±0.11	0.65±0.17
t	0.06	1.02	0.81	1.01	1.58
P	0.95	0.32	0.43	0.33	0.13

Table 4 Immunity index in the two groups 3 months after chemoradiotherapy

Group	$CD3^+/(%)$	$CD4^+/(%)$	$CD8^+/(%)$	$CD4^+/CD8^+$	Th1/Th2
Control group	55.63±3.95	32.98±3.58	25.87±3.54	1.27±0.04	0.90±0.31
Treatment group	64.95±5.48	38.91±3.60	27.18±4.83	1.46±0.16	1.14±0.38
t	7.22	6.94	1.19	4.72	2.42
P	<0.001	<0.001	0.25	<0.001	0.02

3 讨论

恶性肿瘤患者的机体的免疫功能随着肿瘤的生长而进行性下降,特别是经过放化疗的患者的各种特异性和非特异性的细胞与体液免疫功能均受到明显抑制。鼻咽癌患者,尤其是放化疗后鼻咽患者的免疫功能常常处于抑制状态。研究表明鼻咽癌患者放化疗后的免疫功能紊乱,主要表现为T细胞亚群比例下降,出现CD4⁺/CD8⁺比值下降,Th1/Th2倒置^[4]。在缺乏有效细胞免疫的监视的情况下,多数患者会发生远处转移,从而导致治疗失败。近年来生物治疗发展较快,我们希望通过生物治疗使患者在放化疗后恢复或提高免疫力,进而延缓肿瘤发展。

CIK细胞是一种高效的具有广谱杀肿瘤活性细胞,且能调节机体的免疫功能,改善肿瘤患者的生存质量^[5-7]。Hongeng等^[8]研究发现CIK细胞可通过多种途径发挥杀瘤、溶瘤作用,且其具有较好体外扩增性能和对人体正常细胞没有任何伤害,是一种副作用小、安全可靠的肿瘤治疗方法。

CIK抗肿瘤作用机制目前还没完全清楚,目前的研究显示主要有三种途径发挥杀瘤、溶瘤的作用:①通过CIK细胞对肿瘤细胞的直接杀伤作用;②诱导肿瘤细胞凋亡及坏死;③进入体内活化的CIK细胞可分泌多种细胞因子对肿瘤细胞有直接抑制作用,而且还可通过调节免疫系统间接杀伤瘤细胞。CIK细胞可以分泌多种细胞因子增加效应细胞的免疫作用,本组病例CIK细胞回输后患者CD3⁺、CD4⁺细胞比例上升,CD4⁺/CD8⁺比值上调,Th1/Th2正置,与隋军等^[4]的研究结果一致,可认为CIK治疗对改善鼻咽癌患者近期免疫功能具有良好的作用。本研究中19例鼻咽癌放化疗后患者经过CIK治疗,部分患者精神、食欲、睡眠均有改善。患者的EB病毒指标VCA-IgA、EA-IgA、EA-IgG、DNA在CIK治疗后明显下降,且无明显不良反应发生,可以认为CIK治疗安全可靠,耐受性良好,能提高患者的生活质量,对鼻咽癌有一定的辅助治疗作用。

本研究仅探讨CIK治疗对鼻咽癌患者近期

肿瘤标志物指标及免疫功能的影响,研究结果表明CIK细胞可改善鼻咽癌放化疗后患者的免疫功能,降低EB病毒指标,耐受性良好,对鼻咽癌有一定的辅助治疗作用。但CIK治疗的远期疗效及能否提高生存率有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Gabrilovich D, Pisarev V. Tumor escape from immune response: mechanisms and targets of activity [J]. *Curr Drug Targets*, 2003, 4(7): 525-536.
- [2] Cao JP, Jiang ZM, Zhang XC, et al. The proliferation, phenotype change and anti-tumor activity of cytokine induced killer cells [J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2005, 21(5): 583-586.
- [3] Sun Y. Medical oncology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001. 996-997. [孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 996-997.]
- [4] Sui J, Li XJ, Zhang SW. A clinical trial of cytokine induced killer cells in the treatment for nasopharyngeal cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2005, 14 (1): 35-37. [隋军, 李晓江, 张世文. CIK细胞治疗鼻咽癌的临床研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2005, 14(1): 35-37.]
- [5] Mesiano G, Todorovic M, Gammaitoni L, et al. Cytokine-induced killer (CIK) cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(6): 673-684.
- [6] Helmy KY, Patel SA, Nahas GR, et al. Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise [J]. *Ther Deliv*, 2013, 4(10): 1307-1320.
- [7] Liu YM, He Y, Wu YF, et al. Effect of adoptive immunotherapy with auto-cytokine induced killer cells on tumor markers and general condition of patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences)*, 2011, 32 (4): 491-494. [刘宜敏, 何艳, 吴燕峰, 等. CIK细胞治疗对鼻咽癌患者肿瘤标志物及生活质量的影响 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2011, 32(4): 491-494.]
- [8] Hongeng S, Petvises S, Worapongpaiboon S, et al. Generation of CD3⁺ CD56⁺ cytokine-induced killer cells and their in vitro cytotoxicity against pediatric cancer cells [J]. *Int J Hematol*, 2003, 77(2): 175-179.