

mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞对晚期大肠癌患者T淋巴细胞亚群的影响

褚菲菲, 梁倩萍, 王丽红, 杜晓林, 姜媛媛

褚菲菲, 梁倩萍, 王丽红, 杜晓林, 姜媛媛, 郑州大学附属
郑州中心医院消化内科 河南省郑州市 450000

褚菲菲, 主治医师, 主要从事消化内科疾病方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由褚菲菲与梁倩萍设计; 研究过程由王丽红与姜媛媛操作完成; 数据分析由杜晓林完成; 本论文写作由褚菲菲完成。

通讯作者: 褚菲菲, 主治医师, 450000, 河南省郑州市中原区桐柏路195号, 郑州大学附属郑州中心医院消化内科。
cfcffcenter@126.com

收稿日期: 2016-03-13

修回日期: 2016-04-12

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-18

Effect of mFOLFOX6 chemotherapy combined with autologous CIK cells on T lymphocyte subsets in patients with advanced colorectal cancer

Fei-Fei Chu, Qian-Ping Liang, Li-Hong Wang,
Xiao-Lin Du, Yuan-Yuan Jiang

Fei-Fei Chu, Qian-Ping Liang, Li-Hong Wang, Xiao-Lin Du, Yuan-Yuan Jiang, Department of Gastroenterology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Fei-Fei Chu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, 195 Tongbai Road, Zhongyuan District, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. cfcffcenter@126.com

Received: 2016-03-13

Revised: 2016-04-12

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To observe the effect of mFOLFOX6 chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer (CIK) cells on T lymphocyte subsets in patients with advanced colorectal cancer.

METHODS: Eighty-nine patients with advanced colorectal cancer treated at our hospital from January 2009 to December 2014 were selected and divided into a combination group (29 cases), a chemotherapy group (30 cases) and a CIK group (30 cases) by the random comprehensive equilibrium sequential method. The chemotherapy group was given mFOLFOX6 chemotherapy alone, the CIK group was given autologous CIK cell treatment alone, and the combination group was given mFOLFOX6 chemotherapy combined with autologous CIK cell treatment. The short-term effects, changes of T lymphocyte subsets (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 ratio) and adverse reactions of the three groups were observed.

RESULTS: There was a significant difference in short-term effects among the three groups ($P < 0.05$), and the clinical improvement rate was significantly higher in the combination group than in the chemotherapy group and CIK group (86.2% vs 53.3%, 56.67%, $P < 0.05$), while there was no significant difference between the chemotherapy group and CIK group ($P > 0.05$). There were no significant differences in CD3, CD4, CD8, or CD4/CD8 ratio among the three groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, CD3, CD4, CD8, and CD4/CD8 ratio showed no significant changes in the

■背景资料

目前大肠癌发病率正按照每年约2%的速度递增, 在我国发病率和死亡率分别为30/10万和14/10万, 严重影响居民生活质量。而大多患者发现症状时医院检查已确诊为中晚期, 且给患者带来巨大痛苦, 严重影响机体免疫功能。

■同行评议者

姜春萌, 教授, 主任医师, 大连医科大学附属第二医院消化科; 朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科

■ 研究前沿

自体细胞免疫疗法(cytokine-induced killer, CIK)是新兴的抗肿瘤生物治疗新技术, 在临床中逐渐得到推广应用。该技术可以通过诱导多种细胞因子对肿瘤细胞产生杀伤作用, 增强疗效。该技术主要来源为T细胞, 可显著改善细胞免疫功能。

combination group ($P > 0.05$), while CD3, CD4, and CD4/CD8 in the chemotherapy group and CIK group were significantly decreased ($P < 0.05$), and CD8 significantly increased ($P < 0.05$). CD3, CD4, CD8, and CD4/CD8 ratio were significantly better in the combination group than in the chemotherapy group and CIK group ($P > 0.05$). The rate of adverse reactions was significantly lower in the combination group and CIK group than in the chemotherapy group (17.2%, 10.0% vs 46.7%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The short-term effects of mFOLFOX6 chemotherapy combined with autologous CIK cells for patients with advanced colorectal cancer are remarkable, and the CIK cell therapy can avoid the functional disorder of T lymphocyte subsets induced by chemotherapy and is associated with fewer adverse reactions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chemotherapy; Autologous CIK cells; Colorectal cancer; T lymphocyte subsets

Chu FF, Liang QP, Wang LH, Du XL, Jiang YY. Effect of mFOLFOX6 chemotherapy combined with autologous CIK cells on T lymphocyte subsets in patients with advanced colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2279-2285 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2279.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2279>

摘要

目的: 观察mFOLFOX6化疗配合自体细胞免疫疗法(cytokine-induced killer, CIK)对晚期大肠癌患者T淋巴细胞亚群的影响。

方法: 选取郑州大学附属郑州中心医院2009-01/2014-12收治的同时符合纳入和排除标准的晚期大肠癌患者89例, 将其采用随机综合平衡序贯法分为联合组(29例)、化疗组(30例)和CIK组(30例)。化疗组给予单纯mFOLFOX6方案化疗, CIK组给予单纯自体CIK细胞治疗, 联合组给予mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞治疗。观察比较近期疗效、治疗前后3组患者T淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)水平变化及不良反应。

结果: 3组近期疗效等级比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 且联合组临床获益率

远高于化疗组和CIK组(86.2% vs 53.3%, 56.7%)($P < 0.05$), 而化疗组和CIK组间比较无显著差异($P > 0.05$); 治疗前3组CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平差异均无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后联合组无明显变化($P > 0.05$), 而化疗组和CIK组CD3、CD4和CD4/CD8均显著降低($P < 0.05$), CD8明显升高($P < 0.05$), 且治疗后联合组均明显优于化疗组和CIK组($P < 0.05$), 而化疗组和CIK组间比较无显著差异($P > 0.05$); 联合组不良反应发生率为17.2%, 化疗组为46.7%, CIK组为10.0%, 联合组和CIK组较化疗组显著降低($P < 0.05$)。

结论: 采用mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞治疗晚期大肠癌患者近期疗效显著, 且CIK细胞治疗可以避免化疗引起的T细胞亚群功能紊乱, 减少不良反应, 具有推广价值。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 化疗; 自体CIK细胞; 大肠癌; T淋巴细胞亚群

核心提示: 本文研究通过对比单纯mFOLFOX6和mFOLFOX6化疗配合自体细胞免疫疗法(cytokine-induced killer, CIK)对晚期大肠癌患者临床疗效和对T淋巴细胞亚群CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平的影响, 并观察其安全性, 以确定联合治疗方案在晚期大肠癌患者中的应用价值, 为临床提供一种全新的改善其细胞免疫功能的高效安全方案。

褚菲菲, 梁倩萍, 王丽红, 杜晓林, 姜媛媛. mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞对晚期大肠癌患者T淋巴细胞亚群的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2279-2285 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2279.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2279>

0 引言

大肠癌是临床常见恶性肿瘤, 其发病率在全球范围内正按照每年约2%的速度递增。该病在经济较为发达的国家和地区比较多见, 且呈现出地域性特征。据统计^[1], 大肠癌在我国发病率和死亡率分别为30/10万和14/10万, 其发病率位居我国恶性肿瘤第3位, 死亡率位居第5位。该病早期并无特异性临床症状, 大多患者于常规体检时发现, 而发现症状时医院检查已确诊为中晚期, 常因此失去最佳手术治疗时机。而对于晚期大肠癌患者来说, 化疗是最为常用手段, 但是疗效并不理想, 且对患者免疫功能产

表 1 两组一般资料统计学分析

因素	联合组 (n = 29)	化疗组 (n = 30)	CIK组 (n = 30)	χ^2 值/ <i>P</i> 值	<i>P</i> 值
性别				0.152	0.684
男	14	17	15		
女	15	13	15		
年龄(岁)	57.6±9.7	57.5±9.6	57.5±9.3	0.032	0.897
病程(年)	3.3±0.8	3.1±0.7	3.2±0.7	0.449	0.633
疾病类型					
管状腺癌	9	12	10	0.120	0.857
黏液腺癌	8	6	7	0.205	0.726
乳头状腺癌	4	5	6	0.032	0.897
其他	8	7	7	0.027	0.980
转移部位					
肝	10	13	12	0.133	0.628
肺	7	10	11	0.211	0.615
盆腹腔	9	6	7	0.482	0.513
淋巴结	7	9	8	0.026	0.932
其他	4	3	3	0.004	0.932

CIK: 自体细胞免疫疗法.

生一定不良影响,加之长期受到疾病折磨,多器官和系统功能受累,也会在一定程度上影响机体免疫功能^[2]. 自体细胞免疫疗法(cytokine-induced killer, CIK)是新兴的抗肿瘤生物治疗新技术,随着分子免疫学和细胞生物学的不断发展,该治疗方法在临床中逐渐得到广泛推广. CIK治疗技术通过诱导多种细胞因子对肿瘤细胞产生杀伤作用,起到抗肿瘤作用,其主要来源为T细胞^[3]. 为探究mFOLFOX6化疗方案配合自体CIK细胞对晚期大肠癌患者临床疗效及对T淋巴细胞亚群的影响,特对59例患者采用前瞻性对照方法开展试验研究,以期临床抗肿瘤治疗提供安全高效的方案.

1 材料和方法

1.1 材料 郑州大学附属郑州中心医院2009-01/2014-12收治的同时符合纳入和排除标准的晚期大肠癌患者89例,将其采用随机综合平衡序贯法分为联合组(29例)、化疗组(30例)和CIK组(30例). 所有患者均符合张天泽于2005年主编的《肿瘤学》^[4]关于晚期大肠癌诊断标准,且符合医院医学研究试验伦理条件. 89例患者中,男46例,女43例,年龄47-69岁,平均57.6岁±9.5岁,病程2-5年,平均3.2年±0.7年;病理类型:管状腺癌31例,黏液腺癌21例,乳头状腺癌

15例,其他22例;转移部位:肝35例、肺28例、盆腹腔22例、淋巴结24例,其他10例;临床分期:均为T_nN_mM₁期. 经统计学分析可知,3组一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1). 纳入标准: (1)符合诊断标准,且经病理组织学诊断为晚期,年龄20-70岁; (2)影像学检查显示可测量病灶; (3)预期生存时间>3 mo; (4)自愿签署本研究知情同意书. 排除标准: (1)合并严重精神系统障碍,无法正常沟通交流者; (2)合并重要器官功能不全者; (3)存在药物过敏,严重细菌或病毒感染; (4)近2 wk内进行其他抗肿瘤治疗者; (5)同时参加其他研究,或对本研究所有治疗方案存在禁忌证者. 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格: 50 mg; 批准文号: 国药准H20000337), 亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:15 mg; 批准文号: 国药准字H20000418), 氟尿嘧啶(通化茂祥制药有限公司,规格: 10 mL: 0.25 g; 批准文号: 国药准字H22023469), 复方甘草酸苷(乐普药业股份有限公司,规格:25 mg; 批准文号: 国药准字H20073723), 托烷司琼(山东益康药业股份有限公司,规格: 5 mL: 5 mg; 批准文号: 国药准字H20052675), 昂丹司琼(宁波天衡药业股份有限公司,规格: 8 mg; 批准文号: 国药准字H20057259), 流式细胞分析仪(美国贝克曼库

■ 相关报道

自体CIK细胞通过体外培养多种抑制肿瘤细胞的因子,并将其回输后,不仅可以抑制肿瘤细胞增殖分化,控制病情进展,还可避免化疗导致的免疫功能和T淋巴细胞亚群紊乱,尤其是CD3、CD4、CD8和CD4/CD8等均以间接增强肿瘤细胞杀灭作用.

■ 创新盘点

本文研究将mFOLFOX6化疗方案联合CIK在晚期大肠癌患者中的应用效果作为重点,以化疗和生物治疗结合应用方式作为一种全新的尝试和探讨,为此类患者治疗提供一种更为高效安全的方案,可能成为晚期大肠癌患者治疗新的突破口,给肿瘤治疗带来新的希望。

表 2 两组患者近期疗效和临床获益率比较 *n*(%)

分组	联合组(<i>n</i> = 29)	化疗组(<i>n</i> = 30)	CIK组(<i>n</i> = 30)	χ^2 值/ <i>P</i> 值	<i>P</i> 值
完全缓解	14(48.3)	7(23.3)	8(26.7)	2.683	0.012
部分缓解	11(37.9)	9(30.0)	9(30.0)		
稳定	3(10.3)	9(30.0)	8(26.7)		
进展	1(3.4)	5(16.7)	5(16.7)		
临床获益率	25(86.2) ^{abc}	16(53.3)	17(56.7)	6.039	0.017

^a*P*<0.05 vs 化疗组; ^c*P*<0.05 vs CIK组. CIK: 自体细胞免疫疗法.

尔特有限公司, 型号: FC500 MCL/MPL)、免疫溶血仪(美国贝克曼库尔特有限公司, 型号: ACCESS2).

1.2 方法

1.2.1 化疗组患者给予单纯mFOLFOX6方案化疗: 第1天: 奥沙利铂剂量为85 mg/m², 静脉滴注2 h; 亚叶酸钙剂量为400 mg/m², 静脉滴注2 h; 氟尿嘧啶剂量为400 mg/m²静脉注射; 第2天和第3天: 氟尿嘧啶剂量为1200 mg/(m²·d)静脉滴注, 1次/d; 第4-14天: 休息. 每2 wk记为1个化疗周期, 持续化疗3个周期.

1.2.2 CIK组患者给予单纯自体CIK细胞治疗: 于每个化疗周期开始前1 wk使用血细胞分离机(深圳市维斯比生物科技发展有限公司, 型号: DM1424)采取所有患者外周血单个核细胞, 并将其送至实验室, 以制备自体CIK细胞, 培养2 wk后, 将成熟的细胞于每周期化疗结束后1 wk回输给对应患者.

联合组患者给予mFOLFOX6化疗方案联合自体CIK细胞治疗: 方法分别参照化疗组和CIK组.

1.2.3 注意事项: 治疗过程中避免使用其他抗肿瘤治疗药物或措施, 如患者出现白细胞减少, 可给予白介素(interleukin, IL)-11或促红细胞生成素支持治疗; 若出现便秘、腹泻等不良反应, 可酌情给予止泻药、润滑剂、肠道收敛剂等对症治疗; 若发生肝损害, 应及时给予复方甘草酸苷等保肝药物治疗; 给予托烷司琼、昂丹司琼等药物防治呕吐, 并预防性给予抗生素避免感染, 同时依据癌痛程度、性质和原因等选择镇痛剂, 及时给予疼痛控制.

1.2.4 观察指标: 观察比较两组患者近期疗效、治疗前后T淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)水平变化以及不良反应等. 其中CD3、CD4、CD8、CD4/CD8采用流式细胞

分析仪、免疫溶血仪对外周血进行检测, 所有试剂盒均为配套产品. 近期疗效采用参照《肿瘤学》标准, 分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展, 其中完全缓解: 所有病灶消失, 且维持时间至少4 wk; 部分缓解: 所有病灶总体积缩小30%以上, 且维持时间至少4 wk; 稳定: 所有病灶体积总和缩小少于30%, 或增加少于20%; 进展: 所有病灶体积总和增加至少为20%. 临床获益率 = (完全缓解+部分缓解)/总例数.

统计学处理 利用SPSS19.0软件工具对上述数据处理分析, 以mean±SD表示CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平等计量资料, 采用重复测量方差分析, 以(%)表示近期疗效、临床获益率和不良反应等计数资料, 两样本比较采用 χ^2 检验, 两样本间等级比较采用*F*检验. 以上数据检验结果均以*P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 近期疗效和临床获益率比较 联合组完全缓解、部分缓解、稳定和进展与化疗组、CIK组等级比较差异有统计学意义(*P*<0.05), 且联合组临床获益率较化疗组和CIK组远远升高(86.2% vs 53.3%, 56.7%), 差异有统计学意义(*P*<0.05), 而化疗组和CIK组近期疗效和临床获益率均无显著差异(*P*>0.05)(表2).

2.2 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平变化 治疗前联合组CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平和化疗组、CIK组相比差异均无统计学意义(*P*>0.05), 治疗后联合组CD3、CD4和CD4/CD8均稍微降低(*P*>0.05), CD8稍微升高(*P*>0.05), 而化疗组和CIK组CD3、CD4和CD4/CD8均远远降低(*P*<0.05), CD8显著升高(*P*<0.05), 治疗后联合组各项因子水平均较化疗组和CIK组显著改善(*P*<0.05), 而化疗组和

表 3 两组患者治疗前后CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平变化

项目	联合组(<i>n</i> = 29)	化疗组(<i>n</i> = 30)	CIK组(<i>n</i> = 30)	Z值	P值
CD3(%)					
治疗前	64.1 ± 5.3	63.9 ± 5.1	64.0 ± 5.2	0.132	0.896
治疗后	63.5 ± 5.2 ^{ce}	60.1 ± 4.7 ^a	60.2 ± 4.6 ^a	2.675	0.005
CD4(%)					
治疗前	39.1 ± 4.5	38.9 ± 4.7	39.0 ± 4.6	0.163	0.862
治疗后	38.7 ± 4.7 ^{ce}	34.2 ± 4.8 ^a	34.5 ± 4.7 ^a	3.596	0.000
CD8(%)					
治疗前	24.8 ± 5.2	24.9 ± 5.3	24.9 ± 5.2	0.071	0.948
治疗后	25.1 ± 4.7 ^{ce}	29.6 ± 4.9 ^a	29.3 ± 4.8 ^a	3.544	0.000
CD4/CD8					
治疗前	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.5	0.832	0.311
治疗后	1.7 ± 0.4 ^{ce}	1.2 ± 0.3 ^a	1.3 ± 0.3 ^a	5.136	0.000

^a*P* < 0.05 vs 本组治疗前; ^c*P* < 0.05 vs 化疗组; ^e*P* < 0.05 vs CIK组. CIK: 自体细胞免疫疗法.

CIK组差异无统计学意义(*P* > 0.05)(表3).

2.3 不良反应比较 联合组治疗过程中有1例白细胞减少、1例肝功能损害、3例恶心呕吐, 不良反应发生率为17.2%(5/29); 化疗组有2例白细胞减少、2例中性粒细胞减少、3例肝功能损害、5例恶心呕吐、2例发热, 不良反应发生率为46.7%(14/30); CIK组有3例轻微体温升高, 不良反应发生率为10.0%(3/30). 所有不良反应患者均经对症处理后好转, 且联合组和CIK组不良反应发生率均远远低于化疗组(*P* < 0.05), 而联合组和CIK组间差异无统计学意义(*P* > 0.05).

3 讨论

随着大肠癌发病率不断升高, 该病已成为严重威胁人类生命的常见恶性肿瘤类型. 该病发病机制目前尚未明确, 和饮食结构、生活方式、运动习惯、遗传和环境等因素均存在紧密关联. 既往研究资料显示^[5,6], 长期高脂肪、高蛋白、低纤维膳食、肥胖、缺乏运动等均是影响大肠癌病发的独立危险因素, 其中约80%患者由癌前病变大肠腺瘤进展而来, 抑癌基因失火、基因过度表达等均对此病理改变过程起到一定刺激和促进作用. 多数患者在确诊时已表现出便血、消瘦、肠道梗阻等中晚期症状, 而晚期大肠癌预后极差, 其5年生存率仅为8%左右^[7]. 而有效率和安全性是确定晚期大肠癌患者临床治疗方案应当首要解决的问题, 其目的在于控制病情进展, 改善生活质量, 延长生

存期. 氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂等均是晚期大肠癌常用化疗药物, 全身性化疗手段可以将患者中位生存期延长20 mo左右, 但是化疗不良反应明显, 体质下降、免疫功能受损、生活质量较差等均是长期化疗患者无可避免的结局^[8,9]. T淋巴细胞亚群水平失调, 免疫功能低下, 由此导致的感染、发热等不良反应又会进一步拉低患者生活质量, 甚至加重病情.

mFOLFOX6化疗方案是利用奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶序贯疗法增强疾病控制效果, 从而改善近期疗效. 在晚期大肠癌患者临床治疗中, 此方案成效显著, 较单药和常规化疗方案相比较, 临床获益率显著升高. 但是mFOLFOX6化疗方案也存在明显不足: 不良反应多, 免疫功能受抑制程度严重, T淋巴细胞亚群水平严重紊乱等^[10]. 其中CD3存在于T淋巴细胞表面, 和其抗原受体相连, 在T细胞信号传导过程中起着重要作用; CD4是重要的免疫细胞因子, 在免疫应答中扮演重要角色, 能够改善机体免疫功能, 也可以直接对抗微生物入侵; CD8是重要的T淋巴细胞亚群, 在肿瘤细胞和病毒感染细胞杀伤中作用显著, 可知CD4/CD8在判断机体免疫功能和疾病辅助诊断中具有较高应用价值, 可以反映机体免疫功能强弱^[11]. 而晚期大肠癌患者由于长期受到疾病折磨、侵袭, 再加上化疗药物的应用, 使得CD3、CD4和CD4/CD8均较正常健康人群显著升高, 而CD8显著降低, 表明机体免疫功能受抑制程度较为严重^[12]. 故而采用合理有效方法, 既可增

应用要点

本文研究将mFOLFOX6化疗方案联合CIK对晚期大肠癌患者T淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8和CD4/CD8)水平和临床疗效进行深入探究, 为此类患者提供一种全新治疗方案.

名词解释

自体细胞免疫疗法(CIK): 是生物免疫疗法中一种全新技术, 通过将患者体内的单核细胞利用科技手段提取、体外培养, 并赋予杀灭病毒的抗原信息, 输注体内, 使其成为专门攻击杀伤病毒的“细胞导弹”, 与此同时, 并不会损伤机体正常细胞和组织。

强疾病控制疗效, 减少不良反应, 同时又要改善机体免疫功能, 减轻受抑制程度是晚期大肠癌患者治疗方案选择重中之重, 对改善疗效和生活质量具有至关重要的意义。

自体CIK细胞疗法利用血细胞分离机将患者外周血单个核细胞分离出多种具有免疫特性的细胞因子, 如CD3、CD8、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-1等, 于化疗导致的免疫功能受损程度最为严重时将其回输, 以改善免疫功能, 同时增强杀灭肿瘤因子的活性^[13]。自体CIK细胞同时具有T淋巴细胞特有的抗癌活性和自然杀伤细胞特有的非限制性杀瘤活性, 对多种恶性肿瘤细胞杀伤活性均比较强, 可高达85%, 在过继性细胞免疫治疗中占据重要位置^[14]。相关研究^[15,16]指出, 自体CIK细胞通过体外培养多种抑制肿瘤细胞的因子, 并将其回输后, 不仅可以抑制肿瘤细胞增殖分化, 控制病情进展, 还可改善免疫功能和T淋巴细胞亚群水平, 尤其是CD3、CD4、CD8和CD4/CD8等均可以间接增强肿瘤细胞杀灭作用。本研究结果中, 联合组近期疗效、临床获益率和不良反应发生率均显著优于化疗组和CIK组, 且前者CD3、CD4、CD8和CD4/CD8等各项因子和治疗前比较均无显著变化, 而后两组各项因子水平均严重紊乱, 表明mFOLFOX6化疗方案可以对免疫功能造成一定抑制作用, 而自体CIK细胞可以改善近期疗效, 同时避免因化疗导致的免疫功能紊乱, 分析其中原因为: (1)CIK细胞回输可以对肿瘤细胞产生直接杀伤作用, 改善近期疗效, 同时也使得病灶体积缩小, 对机体免疫功能的抑制作用减弱; (2)CIK细胞可以诱导肿瘤细胞凋亡, 间接改善机体免疫系统和功能; (3)自体CIK细胞回输可以增强T淋巴细胞功能和活性, 最终稳定其亚群因子水平。

总之, mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞治疗晚期大肠癌患者近期效果显著, 临床获益率较高, 且细胞免疫功能和T淋巴细胞亚群水平受抑程度明显改善, 同时不良反应少, 值得临床推广应用。本研究仍存在以下不足: (1)本研究持续时间较长, 且所选患者体质不同, 自身免疫功能也存在一定差异, 可能导致结果存在一定偏差; (2)此种治疗方案尽管近期疗效显著, 但远期疗效和生存率未做观察比较, 尚不明确; (3)mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞尽

管取得一定成效, 但并不能彻底治愈, 只能在一定程度上缓解病情, 延缓进展速度, 仍需进一步探讨研究。

参考文献

- 戴辉, 祝顺均, 李莉, 徐佩玉. 2013年上海市奉贤区泰日社区大肠癌筛查结果. 职业与健康 2015; 31: 3004-3006
- 宿濛, 张睿, 王哲, 秦宝丽. 西妥昔单抗联合FOLFIRI方案治疗大肠癌肝转移的近期疗效观察. 肿瘤学杂志 2015; 21: 491-495
- 安东建. DC/CIK细胞治疗对白细胞、红细胞、血小板和淋巴细胞的影响. 中国现代医生 2015; 53: 16-18
- 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学. 天津, 天津技术出版社, 2005: 269
- Jensen NF, Agama K, Roy A, Smith DH, Pfister TD, Rømer MU, Zhang HL, Doroshow JH, Knudsen BR, Stenvang J, Brünner N, Pommier Y. Characterization of DNA topoisomerase I in three SN-38 resistant human colon cancer cell lines reveals a new pair of resistance-associated mutations. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 56 [PMID: 27029323 DOI: 10.1186/s13046-016-0335-x]
- 任建松, 石菊芳, 张洪召, 刘骞, 张月明, 邹霜梅, 张凯, 代敏. 2012-2013年中国城市人群大肠癌筛查结果初步分析. 中华预防医学杂志 2015; 49: 441-443
- 王红丽. 替吉奥治疗晚期大肠癌的疗效及毒副反应观察. 中国现代药物应用 2015; 9: 128-129
- Nakayama G, Tanaka C, Uehara K, Mashita N, Hayashi N, Kobayashi D, Kanda M, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Koike M, Nomoto S, Fujiwara M, Ando Y, Kodera Y. The impact of dose/time modification in irinotecan- and oxaliplatin-based chemotherapies on outcomes in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 847-855 [PMID: 24577566 DOI: 10.1007/s00280-014-2416-x]
- 沈冬亚, 谢海棠, 陈尧, 肖坚, 张伟, 张雪, 周宏灏. MTHFR, GSTP1, ERCC1基因多态性与结直肠癌FOLFOX化疗方案疗效相关性研究. 中国临床药理学与治疗学 2015; 20: 75-81, 85
- Kline CL, Schiccitano A, Zhu J, Beachler C, Sheikh H, Harvey HA, Mackley HB, McKenna K, Staveley-O'Carroll K, Poritz L, Messaris E, Stewart D, Sivik J, El-Deiry WS. Personalized dosing via pharmacokinetic monitoring of 5-fluorouracil might reduce toxicity in early- or late-stage colorectal cancer patients treated with infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13: 119-126 [PMID: 24461492 DOI: 10.1016/j.clcc.2013.11.001]
- 冯国光, 陈峰, 丁新德, 朱松明, 高铭, 顾志相. 大肠癌局部微环境中细胞免疫功能状况与预后的关系. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 2297-2300
- 萧剑军, 彭杰文, 贺景焕, 江小梅, 何洁冰. 晚期大肠癌患者化疗前后T淋巴细胞亚群检测的临床价值. 肿瘤防治研究 2010; 37: 931-934
- 方慧云, 程伟民, 李晓玲, 季明芳. CIK细胞治疗晚期大肠癌的临床研究. 实用癌症杂志 2014; 29: 1008-1009, 1012
- 郭增清, 叶韵斌, 余家密, 王晓杰, 陈明水, 陈秀容. 细胞因子诱导的杀伤细胞联合化疗治疗晚期结直肠癌

- 15 癌的临床观察. 肿瘤研究与临床 2012; 24: 663-666
方娜, 满昌峰, 徐娟, 彭辉勇, 蒋鹏程, 范钰. 树突状细胞联合细胞因子诱导的杀伤细胞对人大肠癌SW620细胞增殖和端粒酶活性的影响. 中华实验外

- 16 科杂志 2013; 30: 2302-2304
童刚领, 农巧红, 秦洁, 申东兰, 余振东, 王树滨. 自体CIK细胞治疗对恶性肿瘤患者免疫功能和生活质量的影响. 中国肿瘤生物治疗杂志 2015; 22: 504-508

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



■同行评价

本文将化疗和生物治疗进行结合, 今后可能成为大肠癌治疗新的突破口. 整体思路清晰, 写作条理性较好, 对指导大肠癌治疗提供较好的临床思路. 研究的探索方向给肿瘤治疗带来新的希望.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

