

· 临床研究 ·

经胃镜植入化疗粒子联合 DC-CIK 免疫细胞输注法治疗老年食管癌疗效分析

杨彬, 陈玉梅, 王丽华, 田志颖

衡水市哈励逊国际和平医院消化内科, 河北 衡水 053000

摘要: **目的** 探讨经胃镜植入化疗粒子联合树突状细胞(DC)-细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)免疫细胞输注法治疗老年食管癌的临床疗效及对免疫功能的影响。**方法** 选择2013年1月至2014年12月在消化内科住院的70例老年食管癌患者,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组35例。对照组患者给予经胃镜植入化疗粒子肿瘤局部化疗治疗;观察组患者给予经胃镜植入化疗粒子联合DC-CIK免疫细胞输注法治疗,观察比较治疗后两组老年食管癌患者的临床疗效、病灶缩小程度、细胞免疫功能状况及1年生存率。**结果** 治疗后,观察组有效率为91.43%,明显高于对照组的60.00%($\chi^2=9.401, P<0.01$);观察组患者完全缓解率明显高于对照组(65.71% vs 25.71%, $P<0.01$),恶化率明显低于对照组(2.86% vs 28.57%, $P<0.01$)。治疗后两组患者T细胞亚群中的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和NK细胞水平较治疗前明显增高($P<0.01, P<0.05$);观察组患者治疗后的各项指标均明显高于对照组($P<0.01, P<0.05$);治疗后观察组患者1年生存率74.29%,明显高于对照组的48.57%($\chi^2=4.884, P<0.05$)。**结论** 老年食管癌患者应用经胃镜植入化疗粒子行肿瘤局部化疗联合DC-CIK免疫细胞输注法治疗能够有效缓解老年食管癌患者的食管梗阻状况,延长老年食管癌患者的生存时间,有效提高老年食管癌患者的生存质量。

关键词: 食管癌, 老年; 粒子化疗; 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 免疫细胞输注法; 胃镜; 免疫功能

中图分类号: R 735.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)03-0331-03

我国近年来食管癌的发病率较高,导致食管癌发生的因素主要有地域、生活环境、饮食习惯和年龄等。目前对于食管癌的治疗临床上主要以手术治疗为主,其他的治疗方式在临床中有化学治疗和联合放射治疗等方式,但效果不佳^[1]。随着细胞免疫学及分子生物学的发展,生物免疫疗法在恶性肿瘤的治疗中逐渐得到应用,生物免疫疗法中的树突状细胞(DC)联合细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)在治疗恶性肿瘤的同时能够有效提高肿瘤患者的自身免疫力,进而提高肿瘤患者的生存率和生存时间^[2]。我院消化内科2013年1月至2014年12月对70例老年食管癌患者应用经胃镜植入化疗粒子行肿瘤局部化疗联合DC-CIK免疫细胞输注法治疗,取得了较好的临床效果。现将治疗经验报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院消化内科2013年1月至2014年12月入住的经病理学、胃镜检测及螺旋CT扫描确诊为食管癌的70例患者,按随机数字表法分

为对照组和观察组,其中对照组35例,男性17例,女性18例,年龄63~76岁(65.3±1.3)岁;观察组35例,男性18例,女性17例,年龄61~79(64.9±1.0)岁。两组年龄、性别和病情等方面比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 治疗方法 对照组患者给予经胃镜(奥林巴斯-260电子胃镜)植入化疗粒子肿瘤局部化疗(所用仪器为山东创新医疗器械科技有限公司生产的RC-GIE150型内镜专用粒子植入器)治疗,通过胃镜活检孔道将5-氟尿嘧啶(5-FU)化疗缓释粒子(芜湖先声中人药业制造)直接植入食管癌的肿瘤组织和肿瘤瘤体周围组织中,每次3粒,针对食管癌隆起病灶,从远端到近端让植入粒子呈线性排列,行密集型、多点植入,点距保持在0.5~1.0 cm。进行粒子植入前对患者进行胃镜检测,进一步明确患者的病变范围和病灶大小,根据检测结果确定所用化疗缓释粒子的剂量。对于病灶溃疡的患者不适合注射化疗缓释粒子,否则容易导致穿孔的发生。对于植入过程中有少量出血发生的患者,可通过电子胃镜局部喷洒止血药物,观测5 min直至无显著出血,术后观察患者血压,有无呕血、黑便。治疗每月1次,治疗2~3个月。观察组老年食管癌患者在对照组治疗的基础上给予

DC-CIK 生物免疫治疗,在化疗缓释粒子植入前 2 d 通过血细胞成份分离机采集外周血单个核细胞,培养 DC 和 CIK,14 d 后采集培养出的 DC 和 CIK 通过静脉回输到患者体内每次回输的量为 5×10^9 个,每 3 个月 1 次,共计 3 次。

1.3 评价指标 治疗后对两组患者的症状好转状况、病灶缩小程度、细胞免疫功能状况及 1 年生存率进行分析。

1.3.1 临床疗效评价 临床症状改善状况的评价依据 stooler 标准分级进行判定:患者治疗后可以进食软食判定为 I 级;患者治疗后可以进食半流质食物判定为 II 级;患者治疗后只能进食流质食物判定为 III 级;患者治疗后不能进食而且饮水困难判定为 IV 级。疗效评定根据症状改善状况可分为显效、有效和无效。患者经治疗后 stooler 进食评级提升 2 个级别以上可判定为显效;患者经治疗后 stooler 进食评级提升 1 个级别以上可判定为有效;患者经治疗后临床症状无显著改变可判定为无效。显效 + 有效计算有效率。

1.3.2 病灶缩小程度评价 病灶缩小程度的评价依据 WHO 实体瘤近期疗效评价标准:患者经治疗后肿瘤完全消失且至少维持 28 d 以上无新的病灶可判定为完全缓解(CR);患者经治疗后肿瘤两径乘积的增大幅度在 25% 以下或缩小 50% 以下且无新的病灶可判定为无变化(NC);患者经治疗后肿瘤两径乘积的增大幅度在 25% 以上或者出现新的病灶可判定为恶化(PD)。

1.3.3 细胞免疫功能 在治疗前和治疗后分别抽取患者的外周静脉血,应用 SAP 免疫酶桥联法对 T 细胞亚群中的 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞进行检测。

1.3.4 患者生存率 患者生存率通过回访电话的随访记录进行登记计算。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效对比 治疗后观察组有效率为 91.43%,明显高于对照组的 60.00% ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗后肿瘤缩小程度对比 经治疗后,观察组患者完全缓解率明显高于对照组 ($P < 0.01$),恶化率明显低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后细胞免疫功能比较 治疗后两组患者 T 细胞亚群中的 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞水平较治疗前明显增高 ($P < 0.01$, $P < 0.05$);观察组患者治疗后的各项指标均明显高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗后 1 年生存率比较 治疗后观察组患者 1 年生存率 74.29% (26/35),明显高于对照组的 48.57% (17/35),两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.884$, $P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗后临床疗效 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	35	10	11	14	60.00
观察组	35	10	22	3	91.43
χ^2 值					9.401
P 值					<0.01

表 2 两组患者治疗后临床疗效 例 (%)

组别	例数	CR	NC	PD
对照组	35	9(25.71)	16(45.71)	10(28.57)
观察组	35	23(65.71)	11(31.43)	1(2.86)
χ^2 值		11.283	1.507	8.736
P 值		<0.01	>0.05	<0.01

表 3 两组患者治疗前后各项指标比较 ($n = 35, \bar{x} \pm s$)

组别	$CD4^+$		t 值	P 值	$CD4^+/CD8^+$		t 值	P 值	NK		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	26.99 ± 1.80	36.49 ± 1.90	6.29	<0.01	1.10 ± 0.03	1.66 ± 0.01	30.67	<0.01	22.51 ± 1.01	28.80 ± 1.01	7.30	<0.01
对照组	27.41 ± 1.39	32.43 ± 1.00	5.08	<0.01	1.00 ± 0.01	1.19 ± 0.01	23.27	<0.01	21.00 ± 1.01	23.79 ± 1.00	3.40	<0.05
t 值		3.28				57.56				5.84		
P 值		<0.05				<0.01				<0.01		

3 讨论

食管癌是目前我国肿瘤科临床中较为常见的消化道恶性肿瘤疾病,食管癌发病患者中老年患者所占比率较高^[3]。近年来,随着医疗技术的发展,局部病灶用药治疗恶性肿瘤的方式已经逐渐应用到临床中

去,该方式通过局部病灶用药来提高患者肿瘤部位的药物浓度,进而延长药物和癌细胞之间的作用时间,提高临床治疗效果^[4-5]。何淑燕等^[6]指出,对食管癌患者的肿瘤组织行内镜下 5-FU 化疗缓释粒子直接注入,可以提高靶向治疗的效果,有效地缓解食管癌患者的梗阻症状。相关文献显示,恶性肿瘤患者通常伴

随有免疫功能低下,体液免疫功能和细胞免疫功能均较正常人群降低,恶性肿瘤主要是由于患者细胞免疫功能下降所导致的免疫细胞对肿瘤细胞识别及排斥能力减弱所造成的^[7]。常规的化疗药物对于细胞的毒性较强,在杀灭癌细胞的同时对正常的体细胞也会造成损害,目前临床中应用较为广泛的靶向治疗恶性肿瘤,比如采用内镜直视下将缓释化疗粒子植入局部的疗法,其化疗药物作用的是局部的肿瘤,目前尚未发现有明显的毒副作用^[8-9]。

老年食管癌患者通常免疫功能低下,在对老年食管癌患者的治疗过程中应考虑到对于老年食管癌患者的免疫功能调节^[10]。目前,我国临床肿瘤治疗中,自体免疫细胞治疗已经成为治疗恶性肿瘤的一种重要方式,自身免疫细胞治疗可以有效提高肿瘤患者的体质,增强化疗的临床效果^[11-12]。DC-CIK 生物免疫疗法也可以称为 DC + CIK 生物免疫疗法,成熟的 DC 可以提呈肿瘤抗原,有效地抵制患者体内肿瘤细胞的免疫逃逸,而 CIK 属于抗肿瘤抗病毒效应的细胞,该细胞能够在体外被诱导且大量增殖。通过 DC 提呈肿瘤抗原及 CIK 对肿瘤细胞进行杀伤可以达到治疗肿瘤的效果,减少肿瘤的复发^[13]。赵华等^[14]指出,DC-CIK 生物免疫疗法低毒、高效,可以在直接杀伤肿瘤细胞的同时调节肿瘤患者的机体免疫能力,具有重要的临床意义。相关研究指出,将 DC 和 CIK 进行共同培养可以在相互作用的同时促进彼此的成熟,共同培养的 DC-CIK 细胞和单纯的 CIK 细胞相比较,在效应细胞的数量、细胞的增殖能力以及细胞对肿瘤细胞毒性的作用等方面均有显著的增强^[15]。CIK 细胞治疗虽然在恶性肿瘤的临床治疗中未见有严重的不良反应,但少数患者偶见轻微不良反应,应当在治疗过程中给予重视,及时采取有效的措施^[16]。

本次研究采用经胃镜植入化疗粒子行肿瘤局部化疗联合 DC-CIK 免疫细胞输注法治疗,临床效果较单纯经胃镜植入化疗粒子行肿瘤局部化疗治疗更佳,患者肿瘤病灶缩小幅度更大,患者 1 年后生存率更高,患者免疫细胞免疫功能更强。综上所述,胃镜植入化疗粒子行肿瘤局部化疗联合 DC-CIK 免疫细胞输注法治疗老年食管癌具有较好的临床疗效。

参考文献

[1] 杨彬,李炜,苏新爱,等. 内镜下植入化疗缓释粒子联合 DC-CIK

免疫细胞输注法治疗梗阻性食管癌[J]. 中国内镜杂志, 2015, 21(5):483-486.

- [2] 姜涛,王大光,王国良,等. 泌尿系恶性肿瘤患者手术联合 DC-CIK 免疫细胞治疗安全性临床研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(12):2327-2330.
- [3] 董敏,李秀贞,王琳. 两种排痰方式应用于老年食管癌患者术后排痰的护理观察[J]. 中华全科医学, 2015, 13(7):1195-1196,1210.
- [4] 孙曙辉,龚明辉,查涛. 观察内镜下 5-Fu 缓释化疗粒子注射治疗晚期消化道肿瘤的临床疗效[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(2):63-65.
- [5] 胡文江,向良宏,林立,等. 内镜下植入缓释化疗粒子治疗中晚期食管癌的临床价值[J]. 临床消化病杂志, 2014, 26(1):44-46.
- [6] 何淑燕,姚爱群,江淮芝,等. 内镜下 5-FU 化疗缓释粒子植入治疗食管癌的术中配合[J]. 中华全科医学, 2013, 11(11):1813-1814.
- [7] 常丽丽,杨慧君,梁勇,等. 内镜下化疗粒子植入治疗消化道肿瘤近期免疫功能的变化[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(12):5595-5597.
- [8] 赵燕燕,徐红,孙远杰. 内镜化疗粒子植入治疗食管癌的临床初步探讨[J]. 中国临床研究, 2014, 27(2):174-175.
- [9] 葛勤利,杜坤庭,李玉霞,等. 胃镜下植入缓释化疗粒子治疗晚期食管癌疗效观察[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(12):1680-1682.
- [10] 朱东兴,戴平. 不同麻醉方法对老年食管癌患者术后肺部感染的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(10):2337-2339.
- [11] 李贵新,刘锦,李肖燕,等. 结肠癌患者术后化疗联合自体级联诱导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.
- [12] 魏爱玲,李静,李岩,等. 黄芪针联合自体 CIK 细胞回输疗法治疗乳腺癌患者的护理[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(10):1754-1756.
- [13] 龙新安,姚飞,曾健滢,等. 冷冻消融联合 DC-CIK 免疫疗法治疗转移性肝癌细胞瘤回顾性分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(4):600-604.
- [14] 赵华,贾咏梅. DC-CIK 免疫治疗联合常规化疗对非小细胞肺癌患者血清学及外周血免疫功能指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7):967-970.
- [15] 张伟鹏,徐细明,戈伟,等. DC-CIK 细胞治疗联合伽玛刀治疗局部晚期肝癌的近期疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(11):1569-1573.
- [16] 庞佳楠,崔久嵬. 细胞因子诱导的杀伤细胞治疗肿瘤的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(15):2889-2993.

收稿日期:2015-12-05 修回日期:2015-12-25 编辑:王娜娜