

· 综述 ·

热疗联合胸腹腔灌注化疗与免疫相关因子

刘亚岚, 颜赞芳, 石书红, 张辉

南华大学附属邵阳医院肿瘤内科, 湖南 邵阳 422000

关键词: 热疗; 化疗, 胸腹腔灌注; 免疫因子; 热休克蛋白; 免疫效应细胞

中图分类号: R 730.5 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)12-1669-03

近年来,肿瘤热疗和肿瘤免疫的关系越来越受到人们的关注,人们逐渐认识到肿瘤免疫在肿瘤热疗过程中有重要的调控作用,不少国内外相关文献对其机制进行了研究与阐明。通过对肿瘤热疗过程的观察,人们发现不仅肿瘤原发灶经热疗后消失,转移灶也随之消失,这使人们认识到热疗引起的免疫反应可能对肿瘤消退起着一定程度的作用^[1]。热疗逐渐成为继手术、放疗、化疗及生物治疗后又一肿瘤治疗手段。相对于正常细胞,肿瘤细胞对于高温的敏感性明显高,这使得高温治疗恶性肿瘤成为近年来国内外迅速推广的一种治疗癌症的新方法,并在多项研究中证实得到良好的疗效^[2]。许多文献显示热疗能够诱导肿瘤细胞凋亡、增加肿瘤细胞对放化疗敏感性、减轻患者的放化疗期间不良反应,但热疗联合胸腹腔灌注化疗治疗恶性胸腹腔积液及其免疫相关因子的研究仍不多见,其治疗效果以及由此产生的免疫相关因子变化对患者生存期的影响,成为恶性胸腹腔积液综合治疗过程中一个新的研究方向。

1 热疗对机体免疫系统的影响

机体的免疫微环境在适当温度的全身热疗作用下发生改变,产生多种免疫细胞因子增强机体的免疫功能,从而抑制肿瘤细胞的生长和转移。有研究表明,肿瘤细胞经过高温作用后可产生热休克蛋白(heat shock proteins, HSP),其能够激活机体的免疫功能,产生针对自身肿瘤细胞的细胞因子^[3]。HSP 的表达使得多种免疫效应细胞如 T 细胞、巨噬细胞及树突状细胞(DC)浸润肿瘤组织,诱导 Th1 细胞产生多种细胞因子如白介素-2(IL-2)、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-8、IL-12 等。这些细胞因子在肿瘤细胞的免疫逃逸过程中有十分重要的作用,参与肿瘤新生血管的形成及肿瘤组织的发生发展过程。除传统研究较多的细胞因子外,目前与炎症相关的新型细胞因子,如 IL-17、IL-33、IL-35 及 IL-37 等,同样在热疗过程中发挥重要作用。目前,热疗联合胸腹腔灌注化疗导致机体免疫因子的变化受到人们的广泛关注,是一个多途径共同参与的过程。已有相关文献证实热疗联合胸腹腔灌注化疗能够诱导

机体免疫相关因子分泌发生改变,主要表现在以下几个方面。

1.1 诱导 HSP 表达上调 在受热或其他理化因素作用下,肿瘤细胞可以启动自身的 HSP 基因,选择性表达 HSP。HSP 是一类广泛存在于人、动物、微生物和植物细胞内的遗传上高度保守的分子,能保护细胞并促进细胞对各种刺激所造成的损伤进行自身修复,在宫颈、乳腺、消化道、前列腺等许多组织来源的癌细胞中均过度表达^[4]。研究发现,HSP 在免疫反应中的作用包括:(1)抗原提呈作用。HSP 在主要组织相容性复合物(MHC)-I 类分子介导的内源性抗原提呈过程中起重要作用,HSP 将抗原与 MHC 结合,并提呈至细胞表面,活化 T 细胞(包括 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞,主要是 CD8⁺T 细胞),产生特异性细胞免疫。(2)诱导 DC 成熟并活化免疫细胞。HSP 可诱导 DC 成熟,上调共刺激因子和 MHC 的表达,刺激 DC 分泌 β 趋化因子;与此同时,HSP 还可活化自然杀伤细胞(NK)及 $\gamma\delta$ T 细胞,促进多种炎症因子(IL-1、IL-2、IL-6、TNF- α 、干扰素等)的释放,诱导 IL-12 表达增多。(3)HSP70 还可活化补体系统,发挥抗肿瘤的作用。

1.2 诱导免疫效应细胞再分布 有研究证实,热疗过程中有多种炎症反应的参与及炎性细胞的改变。热疗促使肿瘤组织内血管管径明显扩大,肿瘤血管和肿瘤基质内的有核细胞如类淋巴细胞、巨噬细胞、NK 细胞及粒细胞等浸润明显增加,这些免疫效应细胞参与了肿瘤细胞热疗过程中的炎症反应,产生大量的免疫炎症介质,激活机体自身的免疫反应。这些都提示热疗可促使不同类型的免疫效应细胞共同向肿瘤部位转移,放大免疫效应,促进机体自身免疫细胞的抗肿瘤活性^[5]。

1.3 提高免疫效应细胞的活性 局部热疗对免疫系统的作用主要表现在增强各种免疫效应细胞,如 T 淋巴细胞、NK 细胞和巨噬细胞等细胞的免疫活性。Belcher 等^[6]通过观察热疗联合胸腹腔灌注化疗组与单纯腔灌注化疗组进行对比,发现热疗组的 NK 细胞介导的杀瘤活性明显增加,而 NK 细胞介导的非特异性自然杀伤活性对控制肿瘤细胞的生长、阻止肿瘤新生血管形成、杀灭血液循环中的肿瘤细胞、防止及减少血行播散起着重要作用。

1.4 对细胞因子表达的影响 细胞因子具有多种生物学活性:抗细菌感染活性;抗病毒作用;调节特异性免疫反应的活性;众多细胞因子形成十分复杂的细胞因子调节网络;刺激造血细胞的活性;促进血管生成的活性等。细胞因子通过结合细胞表面相应的细胞因子受体(cytokine receptors)而发挥生物学作用^[7]。细胞因子与其受体结合后经复杂的细胞内信号转

导系统的转换,引起细胞基因转录的变化,进而影响其生物学功能,这一过程称为细胞的信号转导 (cellular signal transduction)。在肿瘤治疗过程中,通过改变其炎症细胞因子的分泌水平,从而调节其信号转导的过程,最终可达到杀伤肿瘤细胞的目的。

IL-6 是一种常见的多功能细胞因子,除能够刺激参与免疫反应的细胞增殖、分化并提高其功能外,还与某些恶性肿瘤的形成和发展有关。IL-8 是免疫效应细胞生长刺激因子,与多种炎症及趋化作用有关,参与多种疾病的发生过程,成为近年来研究的热点。肿瘤细胞能产生 IL-8,促进肿瘤新生血管生成,从而加速肿瘤的迁移及生长。吴建军等^[8]对 80 例卵巢良/恶性肿瘤患者的细胞因子水平进行对照研究,发现化疗前血清 IL-6、IL-8 水平明显高于化疗后 ($P < 0.05$),提示卵巢癌患者血清 IL-6、IL-8 水平与分期及预后有关。Brussino 等^[9]对 52 例晚期肺癌患者的研究表明,通过化疗联合热疗治疗的患者 sIL-6R 水平下降有统计学差异 ($P < 0.05$),且显著高于对照组 ($P < 0.05$)。IL-6 一方面可直接作用于肿瘤细胞,调节肿瘤细胞的生长,另一方面也可通过影响宿主微环境,如诱导急性期反应、产生炎症介质及新生血管生成等间接促进肿瘤细胞的生长。IL-10 可下调机体的抗肿瘤效应,主要体现为抑制 T 淋巴细胞的增殖分化、抑制单核细胞及 NK 细胞的生物学活性,抑制 Th1 细胞产生 IL-2、IFN- γ 等细胞因子,从而影响肿瘤细胞的增殖分化。IL-12 在增强细胞毒性 T 淋巴细胞和淋巴因子激活的杀伤细胞 (lymphokine-activated killer cell, LAK 细胞)生成的同时,通过诱导编码细胞毒颗粒相关分子基因的转录和通过上调黏附分子的表达,增加细胞毒性 T 淋巴细胞和 LAK 细胞的细胞毒活性,阻碍肿瘤细胞的浸润和转移。Ruffell 等^[10]在对乳腺癌患者综合治疗的研究中发现,化疗联合热疗能够调节机体的炎症细胞因子如 IL-10、IL-12 分泌,从而减轻患者化疗后的毒副作用,提高患者的生活质量。

2 热疗与胸腔灌注化疗的联合应用

胸腔积液是肺癌、淋巴瘤或恶性间皮瘤常见伴发症状,也往往是晚期癌症患者的常见体征。在临床治疗过程中,处理患者恶性胸腔积液的方法主要有胸腔穿刺排液、胸腔内化疗药物灌注及生物免疫治疗等,但反复穿刺带给患者的创伤以及化疗药物伴发的不良反应,使得患者依从性较差,且疗效不尽人意^[11]。热疗被国际医学界形象地称为肿瘤治疗的“绿色疗法”,也是继手术、化疗、放疗后的一种新兴的肿瘤治疗手段。热疗联合胸腔灌注化疗的原理主要有:(1)加温有利于化疗药物的渗透和吸收,温度的升高可破坏肿瘤细胞膜的稳定性;(2)化疗药物腔内灌注可形成局部高浓度,受热后有明显的药代动力学优势,促进化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用;(3)加热可加快组织血液循环,改善局部血液供应,增强吞噬细胞的功能,有利于胸腔积液吸收^[12]。

有研究证实,热疗联合胸腔灌注化疗有明显的互补协同增效的作用,通过影响炎症细胞因子的表达及分泌,提高恶性胸腔积液的治疗有效率及改善患者生活质量^[13]。Ried 等^[14]研究表明,接受热疗联合顺铂胸腔灌注化疗的 126 例恶性胸

腔积液患者采用单纯灌注化疗后 IL-2 与 sIL-2R 的变化无统计学意义,但在化疗与热疗联合治疗后发现 IL-2 的浓度显著升高了 3 倍,而 sIL-2R 的浓度也明显下降。此外,胸腔灌注化疗还能够通过降低患者血清中 IL-6、IL-8、TNF- α 的水平抑制肿瘤的浸润和转移,这为临床治疗提供新的靶点。Chen 等^[15]研究显示,将恶性胸腔积液患者随机分为 A、B 两组,A 组采用胸腔内注入顺铂加 OK-432 治疗,B 组采用胸腔内注入顺铂加 OK-432 联合肿瘤热疗。结果显示两组的不良反应主要为 I 度或 II 度骨髓抑制,轻微的恶心、呕吐、厌食等消化道反应,但 B 组的不良反应发生率较 A 组降低 26.5%,平均生存期 B 组为 8.9 个月,A 组为 6.2 个月。

作为治疗恶性胸腔积液的一种有效手段,热疗在临床上已得到广泛应用并显示出良好的效果,其疗效明显优于单纯胸腔灌注化疗,患者不良反应少,耐受性较好^[16]。

3 热疗与腹腔灌注化疗的联合应用

恶性腹水是晚期恶性肿瘤主要并发症之一,常见于消化系统恶性肿瘤和卵巢癌。患者常出现腹胀、腹痛,呼吸困难、食欲减退、电解质紊乱,伴随尿量减少、双下肢浮肿等,进而出现恶病质、胃肠道功能紊乱,严重者会伴发心肺功能障碍及急性肾衰竭等,严重影响患者生活质量,加速恶性肿瘤的进展^[17]。有研究表明,热疗联合腹腔灌注化疗在理论与临床实践中都显示出良好的应用前景^[18]。与胸腔灌注化疗类似,热疗与腹腔灌注化疗可以相互协同增效,与单纯腹腔灌注化疗相比,热疗能提高化疗疗效并能降低化疗的毒副作用,增加患者治疗的依从性。

Chia 等^[19]研究表明,热疗联合腹腔灌注化疗可以诱发机体的特异性免疫反应,同时增强体内白细胞介素、TNF、IFN- γ 等细胞因子作用。TNF 在体内、体外均能杀死某些肿瘤细胞或抑制其增殖作用,促进 T 细胞的增值和分化。IFN- γ 可抑制细胞增殖,加强 NK 细胞杀伤病毒感染细胞的能力。Krstev 等^[20]利用热疗联合腹腔灌注化疗治疗 84 例晚期消化道肿瘤合并恶性腹腔积液患者,结果显示 80.5% 的患者腹胀、食欲不振等症状较治疗前明显改善,近期总有效率达 40.4%,1 年生存率 47.1%,2 年生存率 14.5%,其观察病例中未出现严重毒副作用,治疗有效率明显优于单纯腔内化疗。

4 总结与展望

随着人们对恶性胸腹腔积液形成机制及热疗原理的深入研究,我们在临床治疗过程中,已从单纯的腔内灌注化疗逐步发展为热疗联合腔内灌注化疗的综合治疗手段,其治疗的不良反应较小,安全性较高,患者耐受性好,生活质量改善,较单纯的全身化疗及局部药物灌注疗效明显提高^[21]。机体免疫状态对于抵御肿瘤的发生发展至关重要,而热疗在杀伤肿瘤细胞的基础上激活机体炎症细胞因子的免疫反应,对肿瘤的放化疗有增效效应,作为晚期肿瘤的辅助治疗安全有效。由于目前国内外尚缺少大宗的临床实践及前瞻性研究的报道,对于肿瘤热疗的治疗规范、疗效评价标准及相关细胞因子的作用机制仍需要进一步研究与探讨。

参考文献

- [1] 闫向勇, 刘文超. 热疗在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2): 213-216.
- [2] 何梦焯, 沈朋. 肿瘤热疗与肿瘤免疫在转化医学中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(7): 833-836.
- [3] Hurwitz M, Stauffer P. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinary cancer care[J]. Semin Oncol, 2014, 41(6): 714-729.
- [4] Eppink B, Krawczyk PM, Stap J, et al. Hyperthermia-induced DNA repair deficiency suggests novel therapeutic anti-cancer strategies[J]. Int J Hyperthermia, 2012, 28(6): 509-517.
- [5] 王盛典, 贾明明. 肿瘤免疫微环境在肿瘤常规治疗效应中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(3): 229-238.
- [6] Belcher E, Hardwick T, Lal R, et al. Induction chemotherapy, cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic pleural irrigation in patients with stage IVA thymoma[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 12(5): 744-747.
- [7] 张磊, 何明. 恶性胸腔积液治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(22): 4145-4148.
- [8] 吴建军, 刘继斌. 血清 IL-6 和 IL-8 检测在化疗卵巢癌患者预后评估中的价值[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(6): 486-488.
- [9] Brussino L, Culla B, Bucca C, et al. Inflammatory cytokines and VEGF measured in exhaled breath condensate are correlated with tumor mass in non-small cell lung cancer[J]. J Breath Res, 2014, 8(2): 027110.
- [10] Ruffell B, Chang-Strachan D, Chan V, et al. Macrophage IL-10 blocks CD8⁺ T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells[J]. Cancer Cell, 2014, 26(5): 623-637.
- [11] 时红萍, 张秋宁, 刘国庆, 等. 热疗联合胸腔灌注化疗治疗恶性胸腔积液的系统评价[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(2): 136-143.
- [12] Kaifi JT, Toth JW, Gusani NJ, et al. Multidisciplinary management of malignant pleural effusion[J]. J Surg Oncol, 2012, 105(7): 731.
- [13] 陈清华, 平小英, 杨激. 局部热疗联合胸腔灌注顺铂治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2011, 24(1): 41-42.
- [14] Ried M, Potzger T, Braune N, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 43(4): 801-807.
- [15] Chen WJ, Yuan SF, Yan QY, et al. Intrapleural chemo- and hyperthermic therapies for malignant pleural effusion: a randomized prospective study[J]. Cancer Invest, 2012, 30(2): 126-130.
- [16] Wu SK, Chiang CF, Hsu YH, et al. Short-time focused ultrasound hyperthermia enhances liposomal doxorubicin delivery and antitumor efficacy for brain metastasis of breast cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 4485-4494.
- [17] 侯仰韶, 时红萍. 热疗联合腹腔热灌注化疗治疗恶性腹水疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(10): 1244-1250.
- [18] Giseřnov KD, Beliaev AM, Senchik Klu, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment for recurrent ovarian cancer[J]. Vopr Onkol, 2014, 60(3): 343-347.
- [19] Chia CS, Tan WJ, Wong JF, et al. Quality of life in patients with peritoneal surface malignancies after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(8): 909-916.
- [20] Krastev N, Djurkov V, Vladimirov B, et al. Intraperitoneal perfusion chemotherapy with hyperthermia in some malignant ascites[J]. Khirurgiia (Sofia), 2013(4): 11-18.
- [21] Santambrogio R, Costa M, Barabino M, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma successfully treated with laparoscopic thermal ablation[J]. Surg Endosc, 2012, 26(4): 1108-1115.
- 收稿日期: 2015-08-26 修回日期: 2015-09-26 编辑: 王国品
- (上接第 1668 页)
- [39] Urbanek K, Rota M, Cascapera S, et al. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival[J]. Circ Res, 2005, 97(7): 663-673.
- [40] Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010, 65(10): 1028-1041.
- [41] Ungvari Z, Parrado-Fernandez C, Csiszar A, et al. Mechanisms underlying caloric restriction and lifespan regulation: implications for vascular aging[J]. Circ Res, 2008, 102(5): 519-528.
- [42] Bevilacqua L, Ramsey JJ, Hagopian K, et al. Long-term caloric restriction increases UCP3 content but decreases proton leak and reactive oxygen species production in rat skeletal muscle mitochondria[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 289(3): E429-E438.
- [43] Guo ZM, Yang H, Hamilton ML, et al. Effects of age and food restriction on oxidative DNA damage and antioxidant enzyme activities in the mouse aorta[J]. Mech Ageing Dev, 2001, 122(15): 1771.
- [44] Castello L, Froio T, Cavallini G, et al. Calorie restriction protects against age-related rat aorta sclerosis[J]. FASEB J, 2005, 19(13): 1863-1865.
- [45] Zou Y, Jung KJ, Kim JW, et al. Alteration of soluble adhesion molecules during aging and their modulation by calorie restriction[J]. FASEB J, 2004, 18(2): 320-322.
- [46] Chen SN, Ballantyne CM, Gotto AM Jr, et al. The 9p21 susceptibility locus for coronary artery disease and the severity of coronary atherosclerosis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2009, 9: 3.
- [47] Reilly MP, Li M, He J, Ferguson JF, et al. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies[J]. Lancet, 2011, 377(9763): 383-392.
- 投稿日期: 2015-10-11 修回日期: 2015-10-20 编辑: 周永彬