

# 细胞免疫治疗联合注射用薏苡仁油对老年肝癌患者 T 细胞亚群及疾病预后的影响

徐俊丽, 张明丽

西安市第一医院老年病科消化肿瘤病区, 陕西 西安 710002

**摘要:** **目的** 观察对老年肝癌患者采用细胞免疫治疗联合注射用薏苡仁油(康莱特)对患者 T 细胞亚群及疾病预后的影响。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月收治的老年原发性肝癌患者 84 例,随机分为治疗组及对照组各 42 例。对照组给予每日静脉滴注康莱特 200 ml,21 d 为 1 个疗程。治疗组同样剂量同样方法给予康莱特联合细胞免疫[树突突细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK),7 d 为 1 个疗程]治疗。均治疗 2 个疗程。治疗结束后观察两组患者治疗前后的 T 细胞亚群水平变化,并对患者的生存质量进行行为状态评分(KPS),对疼痛情况进行评定。**结果** 治疗前治疗组和对照组的  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  比值和自然杀伤(NK)细胞比较,差异无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ ),治疗后治疗组的  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  比值和 NK 细胞升高、 $CD8^+$  降低,且  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  比值和 NK 细胞均高于对照组治疗后,差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。治疗组 KPS 评分改善率为 66.7%,对照组为 45.2%,治疗组 KPS 行为评分明显优于对照组( $P < 0.05$ );治疗组疼痛缓解总有效率(CR + PR)为 66.7%,对照组为 45.2%,治疗组疼痛缓解情况明显优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 细胞免疫治疗联合康莱特对老年肝癌患者有良好的临床疗效,可提高患者免疫功能,改善疾病的预后。

**关键词:** 肝癌; 细胞免疫治疗; 薏苡仁油,注射用; T 细胞亚群; 疼痛; 生存质量

**中图分类号:** R 735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)08-1054-03

## Effect of cellular immunotherapy combined with coix seed oil for injection on T cell subset and prognosis in old patients with hepatocellular carcinoma

XU Jun-li, ZHANG Ming-li

Digestive Tumor Ward, Department of Geriatrics, Xi'an No. 1 Hospital, Xi'an, Shanxi 710002, China

**Abstract: Objective** To investigate the influence of cellular immunotherapy combined with coix seed oil for injection (kanglaite, KLT) on T cell subset and prognosis in old patients with hepatocellular carcinoma. **Methods** Eighty-four old patients with hepatocellular carcinoma who were received and cured between January 2014 and December 2015 were selected and randomly divided into therapy group and control group ( $n = 42$  each). Intravenous infusion of 200 ml KLT was given (once a day, 21 days for each course, a total of two courses) in control group, and KLT (method same with control group) combined with cellular immunotherapy [intravenous infusion of dendritic cell-cytokine induced killer cell (DC-CIK), once a day, 7 days for each course, a total of two courses] were given in therapy group. The levels of T cell subsets before and after therapy were observed, and the patients' quality of life and pain situation were evaluated. **Results** There were no significant differences in  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  and NK cells levels, and the ratio of  $CD4^+$  to  $CD8^+$  ( $CD4^+/CD8^+$ ) before therapy in two groups (all  $P > 0.05$ ). After therapy in therapy group, the levels of  $CD4^+$ , NK cells and  $CD4^+/CD8^+$  increased;  $CD8^+$  level decreased; levels of  $CD4^+$  and NK cells and  $CD4^+/CD8^+$  were all significantly higher than those after therapy in control group (all  $P < 0.05$ ). The improvement rate of KPS behavior score was 66.7% for therapy group and 45.2% for control group, and the KPS behavior score in therapy group was superior to control group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of pain remission (CR + PR) was 66.7% in therapy group and 45.2% in control group, and the pain remission situation in therapy group was superior to control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Cellular immunotherapy combined with KLT has a better clinical curative effect and can enhance immune functions, improve the prognosis of the disease in old patients with hepatocellular carcinoma.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma; Cellular immunotherapy; Coix seed oil, for Injection; T cell subset; Pain; Quality of life

目前我国肝癌的发病率很高,且治疗方法众多,包括肝癌切除术,射频消融、肝动脉栓塞化疗、碘粒子放射治疗、细胞免疫治疗以及中药治疗等<sup>[1-2]</sup>。其中,细胞免疫治疗因具有低伤害、相对高效,且对杀灭微小病灶具有独到的作用而被研究者广泛关注<sup>[3]</sup>。康莱特注射液为中药薏苡仁的提取物,研究表明,该药通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞生长、增强免疫而发挥抗肿瘤作用<sup>[4]</sup>。本研究通过观察细胞免疫治疗联合康莱特对于老年肝癌患者的治疗效果,以期对肝癌的治疗拓展提供参考。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月于我院收治的老年原发性肝癌患者 84 例,其中男性 50 例,女性 34 例;年龄 75~85(80±2)岁;Child-pugh 分级均为 A、B 级。入选标准:(1)所有患者均经临床或经手术后病理诊断为原发性肝癌;(2)无其他器官以及淋巴等转移;(3)向患者或其家属已告知此次试验,并签署知情同意书。排除标准:(1)已有肿瘤远处转移;(2)正在接受其他放化疗,中药治疗以及生物治疗;(3)配偶亲属患有乙肝等传染性疾病;(4)肿瘤晚期,恶液质,外周血象过低;(5)已行脏器移植;(6)T 细胞淋巴瘤;(7)长期使用或正在使用免疫抑制药物;(8)严重自身免疫性疾病;(9)顽固性或持续性癫痫;(10)严重过敏体质。

**1.2 分组及治疗方法** (1)分组:将患者随机分为治疗组及对照组。其中对照组 42 例患者,男性 29 例,女性 13 例;年龄 76~83(79±2)岁,Child-pugh 分级 A 级 24 例,B 级 18 例。治疗组 42 例患者,男性 21 例,女性 21 例;年龄 75~85(80±2)岁;Child-pugh 分级 A 级 22 例,B 级 20 例。两组基线资料比较差异无统计学意义( $P$ 均>0.05)。(2)治疗方法:对照组给予康莱特治疗,每日静脉滴注康莱特 200 ml,21 d 为 1 个疗程。停药 1 周后继续治疗 21 d,共 2 个疗程。治疗组以同样方法给予同样剂量康莱特基础上联合细胞免疫治疗:治疗前避免受凉,禁止饮酒,抽血前正常饮食;需行血常规、生化、凝血功能以及乙肝系列等检查,确定是否适宜接受治疗。患者或其委托人签署《生物免疫治疗知情同意书》。静脉采集外周血液 120 ml,分离出单个核细胞,再将分离出的单个核细胞放在超洁净实验室进行诱导、激活,定向培养出树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK),待

细胞成熟后,再将 DC-CIK 分次回输到患者体内。采血后 14 d 开始回输,每天 1 次,连续回输 7 d 为 1 疗程;回输前,静脉注射地塞米松 2 mg 和测量体温 1 次。必须使用一次性输血器,以静脉滴注方法回输。回输前后用生理盐水冲管,以便使滴管内细胞全部回输;静脉滴注速度应每瓶控制在 2.5~3 h 内输完;细胞回输时观察患者体温变化以及反应。患者如果出现寒颤高热反应,应暂停细胞输入,并给予地塞米松 2 mg 静脉注射,待症状消失后继续回输。

**1.3 治疗效果的评定** (1)T 细胞亚群的测定:分别于治疗前及治疗后测定患者 T 细胞功能,包括 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 和自然杀伤(NK)细胞。使用全自动流式细胞仪进行分析。(2)肿瘤标志物的检测:分别于治疗前后行肝癌肿瘤标志物 AFP、CA199、CA242 的测定。(3)生存质量的评定:根据 Karnofsky(KPS)评分进行生存质量的评估。改善,治疗后 KPS 评分增加≥10 分;稳定,KPS 评分增加或减少<10 分;下降,KPS 评分减少>10 分。(4)疼痛情况的评定:根据患者口述疼痛程度,按照 VRS 法分级:0 级,无痛;I 级(轻度),有疼痛但可忍受,能正常生活,睡眠不受干扰;II 级(中度),疼痛明显,不能忍受,要求用止痛剂,睡眠受干扰;III 级(重度),疼痛剧烈,不能忍受,睡眠受严重干扰,可伴自主神经紊乱或被动体位。经治疗,原有疼痛变为无痛为完全缓解(CR),原有中重度疼痛减轻为部分缓解(PR),原有疼痛程度不变为无变化(NC),原有疼痛加重为进展(PD),CR+PR/原疼痛总例数×100%=总有效率(RR)。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS18.0 软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本  $t$  检验和配对  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$  检验;等级资料采用秩和检验。 $\alpha=0.05$  为检验水准。

## 2 结果

**2.1 两组患者 T 细胞亚群水平** 治疗前两组间 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值和 NK 细胞水平相当( $P$ 均>0.05)。治疗后治疗组的 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值和 NK 细胞升高(CD3<sup>+</sup>也有增高,但差异无统计学意义),CD8<sup>+</sup>降低,且 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值和 NK 细胞均高于对照组治疗后( $P$ 均<0.05)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 T 细胞亚群水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK (%)
治疗组治疗前	42	61.1 ± 6.1	28.2 ± 2.3	21.3 ± 7.4	1.2 ± 0.3	16.4 ± 6.2
对照组治疗前	42	59.2 ± 7.3	29.3 ± 7.1	20.1 ± 6.4	1.1 ± 0.2	17.9 ± 6.3
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗组治疗后	42	67.4 ± 5.8	40.3 ± 8.8*	17.2 ± 6.2*	1.8 ± 0.6*	26.1 ± 8.4*
对照组治疗后	42	60.1 ± 6.4	30.1 ± 6.2	19.8 ± 7.1	1.4 ± 0.8	19.5 ± 7.4
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗后 KPS 评分的比较 [ $n = 42$ , 例(%)]

组别	改善	稳定	下降
治疗组	28(66.7)	9(21.4)	5(11.9)
对照组	19(45.2)	10(23.8)	13(30.9)
P 值	<0.05		

表 3 两组治疗后疼痛缓解情况的比较 [ $n = 42$ , 例(%)]

组别	CR	PR	NC	PD
治疗组	10(23.8)	18(42.9)	9(21.4)	5(11.9)
对照组	9(21.4)	10(23.8)	13(30.9)	10(23.8)
P 值	<0.05			

2.2 两组患者生存质量的评定 秩和检验结果显示,治疗组 KPS 评分改善率明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 两组患者疼痛缓解情况 秩和检验结果显示,治疗组疼痛缓解总有效率(CR + PR)为 66.7%,明显优于对照组(45.2%, $P < 0.05$ )。见表 3。

### 3 讨论

在肝癌的生物治疗中 DC-CIK 免疫治疗是应用最为广泛、研究最为深入的免疫治疗方法,近十多年的临床应用中优势逐渐显现,受到越来越多的重视。研究表明,细胞免疫治疗可以改善肿瘤患者的临床症状、提高生存质量、延长生存期并预防肿瘤的复发<sup>[5-6]</sup>。国内外一些学者研究表明,细胞免疫治疗可提高晚期肝癌患者的免疫功能<sup>[7-9]</sup>。

康莱特注射液为中药莪苡仁的提取物,可延长患者生存期、提高生活质量。研究表明,其对于肺癌、肝癌及胃癌等多种肿瘤均可发挥抗肿瘤作用<sup>[10-11]</sup>。在机体的抗肿瘤免疫系统中,T 细胞介导的细胞免疫对肿瘤的消灭占有极其重要的主导地位。有研究表明,使用康莱特后胃肠道恶性肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞亚群中的 CD3<sup>+</sup> 细胞、CD4<sup>+</sup> 细胞明显增加,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 细胞比值增高,提示康莱特注射液能明显提高胃肠道恶性肿瘤患者的免疫功能<sup>[12]</sup>。

本研究将免疫治疗联合康莱特抗肿瘤的方法应用于老年肝癌患者,分别从 T 淋巴细胞亚群水平、生存质量的评定及疼痛缓解情况进行分析,结果显示,

治疗后治疗组患者外周血 T 淋巴细胞亚群中的 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值和 NK 细胞升高,CD8<sup>+</sup> 降低,且 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值和 NK 细胞均高于对照组治疗后,提示治疗组患者免疫功能增强情况优于对照组。同时治疗后观察组患者的生存质量 KPS 评分及疼痛缓解率较对照组明显提高。

目前我国已进入老龄化社会,老年肝癌患者发病率逐渐上升,老年患者常多种疾病并存,失去了手术及放化疗的机会,因此寻求一种安全有效的抗肿瘤方法成为目前的治疗方向。本研究显示,细胞免疫治疗联合康莱特对老年肝癌患者有良好的临床疗效,可提高患者免疫功能,改善疾病的预后。

### 参考文献

- [1] Buendia MA,Neuveut C. Hepatocellular carcinoma[J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2015,5(2):a021444.
- [2] Lafaro KJ, Demirjian AN, Pawlik TM. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. Surg Oncol Clin N Am,2015,24(1):1-17.
- [3] Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy[J]. Science,2013,342(6165):1432-1433.
- [4] 包三裕,张洪. 康莱特注射液作用机理及临床应用研究[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(1):139-140.
- [5] 郭玲,何静,陈东风. 细胞免疫治疗原发性肝癌的现状与展望[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(6):687-690
- [6] 何立香,蒋思卿,彭大为. DC-CIK 治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 医学综述,2013,19(1):59-62.
- [7] Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology,2015,148(7):1383-1391.
- [8] Xie F, Zhang X, Li H, et al. Adoptive immunotherapy in post operative hepatocellular carcinoma: a systemic review [J]. PLoS One, 2012,7(8):e42879.
- [9] 习丽,周朝阳,董忠明,等. CIK 细胞在晚期肝癌治疗中的临床应用[J]. 临床医药文献电子杂志,2015,2(4):692-693.
- [10] 华海清,秦叔逵. 康莱特治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(16):1143-1147.
- [11] 魏卫,管笛,吴海江,等. 康莱特注射液治疗改善晚期恶性肿瘤患者生活质量的临床观察[J]. 中国实用医刊,2012,39(8):60.
- [12] 景俊杰,李小玲,南月清. 康莱特注射液对肿瘤治疗的作用研究进展[J]. 中国药物与临床,2013,13(11):1447-1478.

收稿日期:2016-02-15 修回日期:2016-03-02 编辑:王国品