

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.02.015

· 临床研究 ·

卡培他滨联合血管内皮抑素或依立替康治疗奥沙利铂耐药晚期结直肠癌

庄潮平, 蔡高阳, 李廷汉, 王永全, 陈维荣(汕头大学医学院 第二附属医院 普外科, 广东 汕头 515041)

[摘要] 目的: 评价卡培他滨(capecitabine)联合依立替康(irinotecan)或重组人血管内皮抑制素(rh-endostatin, 商品名为恩度)治疗奥沙利铂(oxaliplatin)耐药晚期结直肠癌的疗效及安全性。方法: 回顾性分析45例奥沙利铂治疗无效的晚期结直肠癌患者的临床资料, 采用卡培他滨联合依立替康治疗25例、卡培他滨联合恩度治疗20例。结果: 随访3~21个月, 依立替康组有效率(RR)为32.0%, 临床受益率(CBR)为72.0%, 肿瘤进展时间(TTP)为6.2(95%可信区间: 3.125~8.905)个月; 恩度组RR为55.0%, CBR为90.0%, TTP为10.6(95%可信区间: 7.876~12.962)个月; 两组比较各项指标差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组总生存期(OS)分别为15.2(95%可信区间: 12.576~17.842)个月和16.1(95%可信区间: 13.988~18.234)个月, 差异无统计学意义。依立替康组生活质量(QOL)改善者有2例(8.0%), 稳定者6例(24.0%), 下降17例(68.0%); 恩度组改善者有12例(60.0%), 稳定者6例(30.0%), 下降2例(10.0%), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗的不良反应, 依立替康组中性粒细胞减少、腹泻发生率明显高于恩度组($P < 0.01$)。结论: 对奥沙利铂治疗无效或失败的晚期结直肠癌患者, 卡培他滨联合依立替康或恩度是可供选择的方案, 后者方案具有更好的疗效和安全性。

[关键词] 结直肠肿瘤; 晚期; 卡培他滨; 重组人血管内皮抑制素; 依立替康

[中图分类号] R735.3; R730.58 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2009)02-0175-06

Efficacies of capecitabine combined with irinotecan or rh-endostatin for treatment of oxaliplatin-resistant patients with advanced colorectal cancer

ZHUANG Chao-ping, CAI Gao-yang, LI Ting-han, WANG Yong-quan, CHEN Wei-rong (Department of General Surgery, Second Affiliated Hospital, Medical College of Shantou University, Shantou 515041, Guangdong, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of capecitabine combined with irinotecan or rh-endostatin (endostar) for the treatment of oxaliplatin-resistant patients with advanced colorectal cancer. **Methods:** Forty-five patients with oxaliplatin-resistant advanced colorectal cancer were included in this study. Twenty-five of them were treated with capecitabine combined with irinotecan and 20 of them were treated with capecitabine combined with endostar. **Results:** The follow-up period was 3-21 months. The response rate (RR) was 32.0% in irinotecan treated patients; the clinical benefit rate (CBR) was 72.0%; time of tumor progression (TTP) was 6.2 (95% CI: 3.125~8.905) months. The RR was 55.0% in endostar treated patients; the CBR was 90.0% and TTP was 10.6 (95% CI: 7.876~12.962) months. There was significant difference between the two groups concerning the above three parameters ($P < 0.05$). The overall survival periods (OS) of the two groups were 15.2 (95% CI: 12.576~17.842) and 16.1 (95% CI: 13.988~18.234) months, respectively, with no significant difference ($P > 0.05$). The quality of life (QOL) was improved in 2 cases (8.0%), kept stable in 6 cases (24.0%), and decreased in 17 cases (68.0%) in irinotecan treated group; the numbers in the endostar treated group were 12 (60.0%), 6 (30.0%), and 2 (10.0%), respectively, with significant difference between the two groups ($P < 0.01$). The incidences of drug-related adverse events, neutropenia and diarrhea, were higher in the irinotecan group than in the endostar group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Capecitabine combined with irinotecan or endostar are alternative therapies for oxaliplatin-resistant patients with advanced colorectal cancer, and capecitabine combined with endostar is more effective and safe.

[Key words] colorectal neoplasms; advanced stage; capecitabine; irinotecan; rh-endostatin

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(2): 175-180]

[基金项目] 广东省医学科研资助项目(No. A2008450)。Supported by the Medical Sciences Programme of Guangdong Province (No. A2008450)

[作者简介] 庄潮平(1969-), 男, 广东省汕头市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事大肠肿瘤治疗方面的研究

* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: st-tp@163.com

氟尿嘧啶(fluorouracil) + 醛氢叶酸(leucovorin) + 奥沙利铂(oxaliplatin)(FOLFOX4 方案)已成为结直肠癌“新标准”辅助化疗方案,在临床得到广泛应用,其能明显延长晚期结直肠癌患者生存期,改善患者生活质量^[1],但是临床上仍有部分患者出现治疗无效或治疗后病情进展。随着新药伊立替康(irinotecan)、卡培他滨(capecitabine)等细胞毒药物以及分子靶向治疗药物西妥昔单抗和贝伐单抗等的使用,晚期结直肠癌的辅助治疗又登上了一个新台阶。但是,由于大部分分子靶向药物为进口药,价格昂贵,普通患者难以承受。我国自主创新研发的重组人血管内皮抑素(rh-endostatin, endostar; 商品名为恩度),于2006年7月正式上市,同时被推荐为2006年中国版《肺癌临床实践指南(CNCCN)》中 NSCLC 治疗的一线药物。已报道^[2-4]恩度联合化疗治疗肺外恶性肿瘤取得一定的疗效。2006年10月至2008年6月,我院对45例奥沙利铂治疗无效或失败的晚期结直肠癌患者,采用卡培他滨联合依立替康或恩度治疗,取得良好效果,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 受试对象入选标准

本组病例入选标准为:(1)经病理或细胞学诊断为晚期结直肠癌患者;(2)近1年内曾用含奥沙利铂方案辅助治疗、或者复发转移后用奥沙利铂治疗无效或失败者;(3)患者年龄为18~70岁之间, Karnofsky 评分 ≥ 60 分,预计生存期 > 3 个月;(4)有客观肿瘤指标可评价疗效;(5)患者化疗前无肠道炎性疾病、肠梗阻、肠功能紊乱等并发症;(6)患者知情同意,均签署知情同意书;(7)实验室检测符合下列标准:白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $\geq 95 g/L$ 、血清胆红素 ≤ 1.5 倍正常值的上限,谷丙转氨酶和谷草转氨酶 ≤ 2 倍正常值的上限,血肌酐 ≤ 1.5 倍正常值的上限;心电图正常。

排除标准:(1)既往对生物制剂有过敏反应;(2)正在接受其他抗癌治疗;(3)无可测量病灶;(4)有以下其他情况之一者:中枢神经系统转移灶未控,有重要脏器功能不全和严重心脏病包括充血性心力衰竭、不能控制的心率失常、需长期药物治疗的心绞痛、心瓣膜疾病、心肌梗死以及顽固性高血压患者,妊娠或哺乳期妇女,感染性伤口迁延不愈者,有不易控制的精神病史者。

1.2 受试患者一般资料

选取汕头大学医学院第二附属医院普外科

2006年10月至2008年6月收治的45例奥沙利铂治疗无效或失败的晚期结直肠癌患者,其中采用卡培他滨联合依立替康治疗25例、卡培他滨联合恩度治疗20例。两组患者在性别、年龄、肿瘤原发部位、转移部位、Karnofsky 评分等方面差异均无统计学意义(表1)。

1.3 试验用药物

恩度注射液由山东烟台先声麦得津生物制药有限公司生产,国药准字为S20050088,每支15 mg ($2.40 \times 10^5 U$)/3 ml。伊立替康注射液由英国辉瑞公司生产,100 mg/5 ml。卡培他滨(希罗达)由瑞士罗氏公司生产,500 mg/支。

表1 45例晚期结直肠癌患者一般资料

Tab. 1 Clinical characteristics of 45 patients with advanced colorectal cancer

Characteristic	Irinotecan group (N = 25)	Endostar group (N = 20)
Mean age(t/a)	45.1(32 ~ 65)	51.6(35 ~ 70)
Sex		
Male	15	12
Female	10	8
Karnofsky score		
80 ~ 100	5	2
71 ~ 80	10	10
60 ~ 70	10	8
Primary site		
Colon	14	12
Rectum	11	8
Metastatic site		
Liver	10	9
Lung	2	1
Celiac lymph node	3	3
Pelvic lymph node	5	2
Metastases		
Synchronous	13	10
Metachronous	12	10
Previous therapy		
Oxaliplatin chemotherapy	3	1
Operation + oxaliplatin	22	19

1.4 治疗方法

45例患者均予卡培他滨 $2\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$, 分早晚2次口服, 连服14 d后, 停药7 d重复。其中, 伊立替康组(25例)于化疗第1天始静脉点滴伊立替康($180\ \text{mg}/\text{m}^2$), 90 min滴完; 恩度组(20例)在化疗第1天始将恩度注射液静脉滴注($7.5\ \text{mg}/\text{m}^2$), 一般为15 mg/次, 加入生理盐水500 ml中缓慢滴注, 滴注时间为3~4 h, 第1~14天连续给药, 间歇7 d后重复。两组均每3周为1周期, 重复使用直至肿瘤进展或不良反应无法耐受停止。每例至少应用1个周期后评价疗效。用药方案患者均知情同意签字, 并经医院伦理委员会审查并批准。

1.5 疗效观察

近期疗效参照WHO制定标准进行评价, 疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。有效率(RR) = CR + PR。临床获益率 CBR = CR + PR + SD。肿瘤进展时间(TTP): 从开始治疗至肿瘤复发或进展的时间。总生存期(OS): 从开始治疗至死亡或末次随访时间。生活质量(QOL)评价参考Karnofsky法评分(KPS), 治疗后KPS增加10分者为改善, 无增加者为稳定, 减少10

分者为下降。对于药物毒性按照WHO分级标准分0~4级。所有病例均获随访, 中位随访时间15个月(3~21个月)。

1.6 统计学处理

采用SPSS13.0版统计分析软件, 计数资料采用 χ^2 检验, 生存分析应用Kaplan-Meier法, Log-rank检验生存差异。

2 结果

2.1 治疗效果评价

依立替康组有效率(RR)为32.0%, 临床获益率(CBR)为72.0%, 肿瘤进展时间(TTP)6.2(95%可信区间: 3.125~8.905)个月。恩度组有效率(RR)为55.0%, 临床获益率(CBR)为90.0%, 肿瘤进展时间(TTP)10.6(95%可信区间: 7.876~12.962)个月; 两组比较各项指标差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组总生存期(OS)分别为15.2(95%可信区间: 12.576~17.842)个月和16.1(95%可信区间: 13.988~18.234)个月, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2, 图1、2)。

表2 45例晚期结直肠癌患者的治疗效果

Tab. 2 Therapeutic effects of irinotecan or endostar in 45 patients with advanced colorectal cancer

Group	CR (n)	PR (n)	SD (n)	PD (n)	RR (%)	CBR (%)	TTP [month (95% CI)]	OS [month(95% CI)]
Irinotecan (N = 25)	0	8	10	7	32.0	72.0	6.2(3.125 ~ 8.905)	15.2(12.576 ~ 17.842)
Endostar (N = 20)	1	10	7	2	55.0*	90.0*	10.6(7.876 ~ 12.962)*	16.1(13.988 ~ 18.234)

* $P < 0.05$ vs irinotecan group

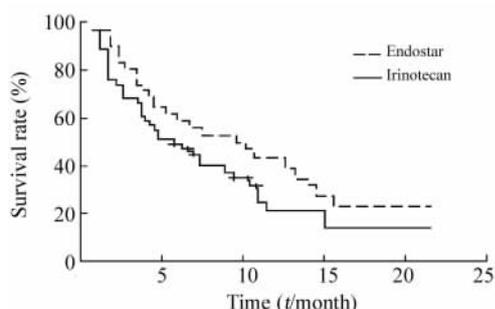


图1 两治疗组晚期结直肠癌患者的肿瘤进展时间曲线
Fig. 1 TTP curves of advanced colorectal cancer patients after treatment with irinotecan and endostar

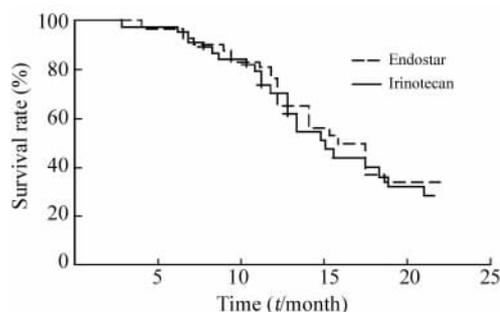


图2 两治疗组晚期结直肠癌患者的总生存曲线
Fig. 2 OS curves of advanced colorectal cancer patients after treatment with irinotecan and endostar

2.2 生活质量评价

依立替康组生活质量(QOL)改善者有2例(8.0%),稳定者6例(24.0%),下降17例(68.0%);恩度组改善者有12例(60.0%),稳定者6例(30.0%),下降2例(10.0%),两组差异有统计学意义($P < 0.01$,表3)。

2.3 不良反应及处理

不良反应中依立替康组中性粒细胞减少、腹泻发生率明显高于恩度组($P < 0.01$),其他如手足综合征、恶心呕吐等症状无差异(表4)。出现第1次腹泻后立即口服洛哌丁胺4mg,以后每2h口服2mg,夜间每4h口服4mg,至少12h,直到腹泻停止,

并及时补液,维持水、电解质、酸碱平衡。出现骨髓抑制后及时应用集落刺激因子对症治疗。给予大量维生素B6预防和治疗手足综合征。

表3 45例晚期结直肠癌患者治疗后QOL的改变[n(%)]

Tab.3 Changes of QOL in 45 patients with advanced colorectal cancer after therapy [n(%)]

Group	Improvement	Stabilization	Descent
Irinotecan(N=25)	2(8.0%)	6(24.0)	17(68.0)
Endostar(N=20)	12(60.0)**	6(30.0)	2(10.0)**

** $P < 0.01$ vs irinotecan group

表4 45例患者治疗中出现的不良发应

Tab.4 Adverse events occurred in 45 patients with advanced colorectal cancer(n)

Adverse event	Irinotecan(N=25)					Endostar(N=20)				
	I	II	III	IV	(%)	I	II	III	IV	(%)
Anemia	5	1	0	0	24.0	2	1	0	0	15.0
Neutropenia	5	2	3	1	44.0	2	1	1	0	20.0*
Thrombocytopenia	1	0	0	0	4.0	1	0	0	0	5.0
Nausea/vomiting	15	8	2	0	100.0	10	5	0	0	75.0
Diarrhea	4	3	3	1	44.0	1	0	0	0	5.0**
Alopecia	2	1	0	0	12.0	0	0	0	0	0*
Hand-food syndrome	10	3	1	0	56.0	8	2	0	0	50.0
Pigmentation of skin	10	1	0	0	44.0	8	1	0	0	45.0
Mucositis	3	1	0	0	16.0	2	0	0	0	10.0
Liver dysfunction	1	0	0	0	4.0	1	0	0	0	5.0
Kidney dysfunction	1	0	0	0	4.0	0	0	0	0	0
EGC abnormality	0	0	0	0	0	2	0	0	0	10.0*
Anticoagulant abnormality	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5.0

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ vs irinotecan group

3 讨论

卡培他滨是一种对肿瘤细胞有选择性活性的口服细胞毒制剂,其本身无细胞毒性,而在肿瘤部位通过TP转化为具有细胞毒性的氟尿嘧啶,从而选择性杀伤肿瘤细胞,进而最大程度地降低对正常细胞的损害。卡培他滨在结直肠癌组织中浓度为周围正

常组织的6倍,因而抗肿瘤活性强且对正常组织损伤小。Cutsem等^[5]在大型III期临床试验后认为,卡培他滨可取代氟尿嘧啶+醛氢叶酸用于晚期大肠癌的联合化疗,对氟尿嘧啶耐药者仍可能有效,对铂类、紫杉醇、蒽环类耐药者也有效。伊立替康是半合成可溶性喜树碱衍生物,特异性抑制DNA链重组而引起DNA长链断裂,从而阻碍DNA复制和RNA合

成,最终导致肿瘤细胞死亡。国内外学者^[6-14]报道卡培他滨联合依立替康治疗晚期结直肠癌。均取得良好效果。本组 25 例 FOLFOX4 方案治疗无效或失败的晚期结直肠癌患者,采用卡培他滨联合依立替康治疗,有效率(RR)为 32.0%,临床受益率(CBR)为 72.0%,肿瘤进展时间(TTP)6.2 个月,延长了患者生存期。

恶性肿瘤生长和转移依赖于肿瘤新生血管的形成,抑制肿瘤新生血管的形成,促使肿瘤细胞进入休眠状态是治疗肿瘤的有效途径之一。血管内皮抑素是目前公认的最有效的血管生成抑制剂。研究^[15]表明恩度通过特异性地作用于新生血管的内皮细胞并抑制其迁移、诱导其凋亡,从而发挥抗血管生成作用;另外,还通过调节肿瘤细胞表面血管内皮生长因子(VEGF)的表达及蛋白水解酶的活性,多靶点发挥抗血管生成作用,间接导致肿瘤休眠或退缩。此外,恩度还可能与化疗药物之间存在协同作用^[16-17]。本组 20 例采用卡培他滨联合恩度治疗,有 1 例临床缓解达到 CR、10 例 PR、7 例 SD,RR 为 55.0%,CBR 为 90.0%,TTP10.6 个月,短期效果显著。

依立替康的主要毒性反应是中粒细胞减少,迟发性腹泻,恶心和呕吐;卡培他滨主要不良反应是手足综合征;两者联用并没有增加毒性反应,大部分患者毒性症状为 1~2 级;只有 1 例患者出现 4 级中性粒细胞减少,经对症治疗后痊愈。由于血管内皮抑素,以血管内皮细胞为主要靶点,其抑制作用特异性强大;对正常组织毒性小,不引起骨髓抑制和胃肠道反应。本试验中两组比较,卡培他滨联合恩度组不良反应较轻,患者耐受性好,特别对老年患者和 Karnofsky 评分较低患者更显优势。

目前,临床肿瘤学界都越来越重视改善晚期恶性肿瘤患者的 QOL,并把其列为重要的终点指标^[18]。卡培他滨联合依立替康化疗组有 68.0%(17/25)出现 QOL 下降,而卡培他滨联合恩度组 QOL 改善者达 60.0%(12/20),这与前者的毒性相对较大有关。

卡培他滨联合恩度组在有效率、临床受益率、肿瘤进展时间、不良发应、生活质量等方面均优于卡培他滨联合依立替康组,但两组 OS 没有差别,分别为 16.1 个月和 15.2 个月,稍低于国外报道的 20 个月^[19]。分析原因可能本组患者为:(1)均为 IV 期患者,病期晚,肿瘤负荷高;(2)已接受过含铂类标准方案化疗,存在多药耐药现象;(3)有 18 例(18/45)入组时 KPS 评分 < 70 分,15 例(15/45)年龄 ≥ 60

岁,体质较差,无法耐受多个疗程用药。

综上所述,对于奥沙利铂治疗无效或失败的晚期结直肠癌患者,采用卡培他滨联合依立替康或卡培他滨联合恩度是可供选择的化疗方案,卡培他滨联合恩度具有更好的疗效和安全性。由于本研究随访时间短,病例数少,远期效果有待进一步观察。

[参考文献]

- [1] de Gramont A, Figer A, Seymour M, *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol.* 2000, 18(16): 2938-2947.
- [2] 刘秀峰,秦叔逵,王琳,等. 恩度与化疗联合治疗多种晚期恶性肿瘤的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12(4): 241-245.
- [3] 游震宇,王俊杰,赵勇,等. 重组人内皮抑素对肺鳞癌细胞抑制作用的体外实验[J]. *肿瘤防治研究*, 2009, 36(1): 5-8.
- [4] 赵广章,戚晓东,常志坤. 重组人血管内皮抑素联合重组人 p53 腺病毒对乳鼠乳腺癌转移瘤的抑制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2008, 15(5): 470-473.
- [5] Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, *et al.* Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(6): 1190-1197.
- [6] Park SH, Bang SM, Cho EK, *et al.* First-line chemotherapy with irinotecan plus capecitabine for advanced colorectal cancer [J]. *Oncology*, 2004, 66(5): 353-357.
- [7] Ahn JB, Jung KH, Park YS, *et al.* Phase II trial of irinotecan and capecitabine in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16): 3714 - 3720.
- [8] Carlini LE, Meropol NJ, Bever J, *et al.* UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan [J]. *Clin Cancer Res.* 2005, 11(3): 1226-1236.
- [9] Quintela-Fandino M, Gravalos C, Gonzalez E *et al.* Irinotecan (CPT-11)-based chemotherapy as induction treatment for advanced colorectal cancer [J]. *Anticancer Drugs.* 2005, 16(1): 31-38.
- [10] Heudel P, Romestaing P, Barbet N, *et al.* Capecitabine, irinotecan, oxaliplatin (CAPIRINOX) and concomitant irradiation in advanced rectal cancer: the Lyon R-02-01 phase I trial [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2008, 20(5): 369-374.
- [11] Moehler M, Sprinzl MF, Abdelfattah M, *et al.* Capecitabine and irinotecan with and without bevacizumab for advanced colorectal cancer patients [J]. *World J Gastroenterol.* 2009, 15(4): 449-456.
- [12] 孙建海,马速,彭明娥. 伊立替康联合卡培他滨治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(1): 53-54.
- [13] 于焕欣,谭亚琴,王迎利. 卡培他滨联合伊立替康治疗晚期大肠癌[J]. *肿瘤基础与临床*, 2008, 21(1): 48-49.
- [14] 许春妮. 周剂量伊立替康联合卡培他滨二线治疗晚期大肠癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(7): 651-652.

- [15] Li B, Wu X, Zhou H, *et al.* Acid-induced unfolding mechanism of recombinant human endostatin [J]. *Biochemistry*, 2004, 43(9): 2550-2557.
- [16] Wu Y, Yang L, Hu B, *et al.* Synergistic anti-tumor effect of recombinant human endostatin adenovirus combined with gemcitabine [J]. *Anticancer Drugs*, 2005, 16(5): 551-557.
- [17] 周志伟, 万德森, 王国强, 等. 血管生成抑制剂 YH-16 联合氟尿嘧啶抑制结肠癌肝转移的研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 9(4): 161-164.
- [18] Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, *et al.* Rapid vascular re-growth in tumors after reversal of VEGF inhibition [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(10): 2610-2621.
- [19] Moehler M, Teufel A, Galle PR. New chemotherapeutic strategies in colorectal cancer [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2005, 165: 250-259.
- [收稿日期] 2009-02-04 [修回日期] 2009-03-11
[本文编辑] 王莹

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.02.023

· 研究简报 ·

人 $\gamma\delta$ T 细胞、CD3AK 细胞、CIK 和 DCs 对荷胃癌裸鼠的疗效

陈复兴¹, 刘军权¹, 张南征¹, 唐涛², 王涛¹, 周青², 王振德¹, 李玺¹ (1. 解放军第97医院实验科, 江苏徐州 221004; 2. 徐州医学院附属医院实验科, 江苏徐州 221005)

自 Rosenberg 等将 LAK 细胞应用于临床以来, 人们对肿瘤的细胞免疫治疗进行了深入的研究。由于肿瘤细胞分泌的免疫抑制因子和肿瘤微环境, 以及荷瘤机体抗肿瘤免疫效应细胞不同程度地存在数量和质量上的异常, 因此, 在肿瘤细胞免疫治疗上必须用固有免疫细胞联合适应性免疫细胞进行治疗, 才能有效地清除肿瘤细胞或抑制肿瘤生长。本研究应用术后 2 年末复发胃癌患者的树突状细胞 (dendritic cells, DCs)、CIK 细胞、CD3AK 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞对已建立的人胃癌 (SGC-7901 细胞株) 模型裸鼠进行单独或联合治疗, 以观察这些细胞单用和联用的治疗效果。

实验将扩增培养的 SGC-7901 细胞经无血清培养液调整细胞密度至 2×10^8 /ml, 于每只裸鼠背部中央皮下接种 0.2 ml 细胞悬液 (细胞总数为 4×10^7)。接种后第 4 天将已成瘤的裸鼠分为 4 组: A 组为对照组, 腹腔内注射无血清 1640 培养液; B 组注射 DCs 1×10^5 个 + CIK 1×10^7 个; C 组注射 $\gamma\delta$ T 细胞 5×10^6 个; D 组注射 DCs 1×10^5 个 + CD3AK 1×10^6 个 + $\gamma\delta$ T 细胞 5×10^6 个。每组治疗时均同时注射 6 000 U 人重组 IL-2。每 3 d 注射 1 次, 共治疗 3 次。用于治疗免疫效应细胞为常规方法抽取胃癌术后 2 年 (经检查证实未复发) 志愿者的静脉抗凝血 200 ml, 分离和提取单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 用贴壁、非贴壁 PBMC 分别进行 CD3AK 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、CIK 和 DCs

的培养和制备。

全部实验裸鼠在接种第 4 天时在接种部位均有肿瘤形成, 直径在 2~3 mm。于第 1 次治疗后第 4 天观察, A 组肿瘤体积稍有增大, B 组消退 1 只, C 组消退 2 只, D 组消退 1 只。于治疗第 7 天时观察, A 组 5 只小鼠肿瘤体积在 12.6~28.8 mm³; B 组共消退 2 只, 其余体积减少; C 组消退 2 只, 其余 3 只小鼠肿瘤体积减小; D 组共消退 2 只, 其余体积减小。治疗第 20 天时, B 组仍有 1 只消退, C 组 2 只消退, D 组 2 只消退。Kruskal-Wallis 检验显示治疗组与对照组肿瘤体积差异非常显著 ($P < 0.08$)。于治疗 55 d 结束实验, 对照组裸鼠全部死亡, B 组存活 3 只, C 组存活 2 只, D 组全部存活, 治疗组存活天数较对照组生存天数长, 其中 D 组小鼠存活天数长于 C 组 ($P < 0.01$)。从实验结果可以看出, 无论是 DCs + CIK 细胞治疗组、单独 $\gamma\delta$ T 细胞治疗组, 还是 DCs + $\gamma\delta$ T 细胞 + CD3AK 细胞治疗组均能抑制肿瘤生长。由此可见, 针对肿瘤细胞特异培养相应的杀伤细胞如 $\gamma\delta$ T 细胞、共激活 T 细胞、NK 细胞和 NKT 细胞等进行治疗, 将会明显提高肿瘤的治疗效果; 多种免疫细胞联合治疗, 将会进一步提高疗效。

[关键词] $\gamma\delta$ T 细胞; CD3AK 细胞; 树突状细胞; CIK 细胞; 胃肿瘤; 免疫治疗; 裸鼠

[中图分类号] R735.2; R730.54 [文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)02-180-01