

· 临床研究 ·

# CIK 细胞的心包腔内灌注在恶性心包积液治疗中的临床研究

熊锐华<sup>1</sup>, 田秀荣<sup>1△</sup>, 姚红兵<sup>2</sup>, 任庆<sup>1</sup>, 唐新云<sup>1</sup>, 李金燕<sup>1</sup>, 曾丽莎<sup>1</sup>, 黄桂君<sup>1▲</sup>

(中国人民解放军第一八一医院:1. 肿瘤治疗中心;2. 肝胆外科, 广西桂林 541002)

**摘要:**目的 探讨细胞因子诱导的杀伤(CIK)细胞心包腔内灌注治疗恶性心包积液的疗效。方法 将 45 例恶性心包积液患者按治疗方案分为化疗组( $n=22$ )和 CIK 组( $n=23$ ),均行心包腔穿刺引流术,彻底引流心包积液。化疗组患者于心包腔内灌注顺铂(60 mg)及地塞米松(5 mg);CIK 组患者于心包腔内灌注 CIK 细胞悬液。两组患者定期复查心包积液、血常规、肝功能、肾功能。结果 化疗组及 CIK 组患者治疗的有效率分别为 81.8%(18/22)、95.6%(22/23),化疗组患者存在骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能及肾功能损害等不良反应;而 CIK 组患者的上述不良反应均未发生,CIK 组患者白细胞减少及胃肠道反应的发生率明显低于化疗组( $P<0.05$ )。结论 CIK 细胞心包腔内灌注是一种疗效好、不良反应小、安全性高的治疗恶性心包积液的方法。

**关键词:**心包积液,恶性;化学疗法;细胞因子诱导的杀伤细胞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.02.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)02-0151-03

## A clinical research of pericardial cavity perfusion with CIK cells in treatment of malignant pericardial effusion

Xiong Ruihua<sup>1</sup>, Tian Xiurong<sup>1△</sup>, Yao Hongbing<sup>2</sup>, Ren Qing<sup>1</sup>, Tang Xinyun<sup>1</sup>, Li Jinyan<sup>1</sup>, Zeng Lisha<sup>1</sup>, Huang Guijun<sup>1▲</sup>

(1. Tumor Treatment Center; 2. Department of Hepatobiliary Surgery; the 181st Hospital of Chinese People's Liberation Army, Guilin, Guangxi 541002, China)

**Abstract: Objective** To investigate therapeutic efficacy of pericardial cavity perfusion with cytokine-induced killer(CIK) cells in treatment of malignant pericardial effusion. **Methods** 45 patients with malignant pericardial effusion were divided into chemotherapy group( $n=22$ ) and CIK group( $n=23$ ) according to therapeutic regime, and were subjected to pericardial cavity puncture drainage in order to drain pericardial effusion completely. Patients in chemotherapy group accepted pericardial cavity perfusion with cisplatin (60 mg) and dexamethasone (5 mg), and patients in CIK group with CIK cell suspension. Pericardial effusion, blood count, liver and kidney function of patients in both groups were reexamined regularly. **Results** Treatment efficiency of patients in chemotherapy group and CIK group were 81.8%(18/22), 95.6%(22/23), respectively. Adverse reactions such as bone marrow suppression, gastrointestinal reactions, liver and renal function impairment were found in patients in chemotherapy group, and were not in CIK group. Incidence of leukopenia and gastrointestinal reactions of patients in CIK group was lower than that in chemotherapy group( $P<0.05$ ). **Conclusion** CIK cells pericardial perfusion is a effective method for treatment of malignant pericardial effusion with features of good efficacy, less adverse reactions and high safety.

**Key words:** pericardial effusion, malignant; chemotherapy; cytokine-induced killer

恶性心包积液多为恶性肿瘤转移所致,是晚期肿瘤的常见并发症之一。中、大量心包积液属急、危、重症。若不及时治疗可能导致患者死亡。目前治疗恶性心包积液多采用尽量抽尽积液,于心包腔内灌注化疗药物以抑制心包积液生成的方法,但该方法存在不良反应重、耐受性差等问题。2009 年 8 月至 2011 年 3 月,本院采用心包腔内灌注细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞治疗恶性心包积液,取得了满意的疗效,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院经病理学和(或)细胞学证实的恶性心包积液患者 45 例,其中,男 26 例,女 19 例;年龄 29~63 岁,平均 49 岁;非小细胞肺癌 27 例,小细胞肺癌 7 例,乳腺癌转移 6 例,消化系统转移 3 例,B 细胞恶性淋巴瘤 2 例;身体功能状态(Karnofsky's performance status, KPS)评分均不低于 60 分。

**1.2 分组** 将上述病例按治疗方案分为化疗组和 CIK 组。化疗组 22 例,其中,男 15 例,女 7 例;年龄 29~61 岁,平均 48

岁;非小细胞肺癌 13 例,小细胞肺癌 3 例,乳腺癌转移 4 例,消化系统转移 2 例。CIK 组 23 例,其中,男 12 例,女 11 例;年龄 30~63 岁,平均 51 岁;非小细胞肺癌 14 例,小细胞肺癌 4 例,乳腺癌转移 2 例,消化系统转移 1 例,B 细胞恶性淋巴瘤 2 例。两组患者在性别、年龄、病理类型方面的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。所有入组患者治疗前均签署知情同意书,并经医院伦理委员会论证通过。

**1.3 CIK 细胞的制备** 外周血以淋巴细胞分离液分离并收集单个核细胞,以磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffered solution, PBS)洗涤 3 次,将细胞按  $2 \times 10^6$ /mL 的密度悬浮于 RPMI 1640 完全培养基中,加入干扰素  $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 1 000 U/mL,于 37 °C、5%CO<sub>2</sub> 条件下培养。培养 24 h 后加入 CD3 单抗 100 ng/mL、白细胞介素 2(interleukin 2, IL-2) 1 000 U/mL 继续培养,每隔 2~3 d 分瓶 1 次,并补充 RPMI 1640 完全培养基及 IL-2。培养 10~14 d 检测无污染后,收集 CIK 细胞(细胞数约为  $1 \times 10^9$  个),离心,生理盐水洗涤 3 次,

以生理盐水 20 mL 重悬细胞制成 CIK 细胞悬液。

**1.4 CIK 细胞的表型及病原学检测** 培养第 10 天,采用流式细胞术检测细胞表面 CD3、CD4、CD8、CD56 等表面抗原情况,CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 细胞所占百分比应不低于 20%,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 不低于 40%,并经微生物学检测证实细菌、真菌、支原体、内毒素均为阴性。

**1.5 治疗方法** 在 B 超或 CT 引导下经心包腔穿刺置管引流术,彻底引流心包积液。化疗组患者于心包腔内灌注顺铂(60 mg)及地塞米松(5 mg),1 次/周,连续 2~3 周;CIK 组患者于心包腔内灌注 CIK 细胞悬液,每次注入的细胞数约为  $1 \times 10^9$  个,连续 3 d。灌注药物或 CIK 细胞悬液后夹管,并嘱患者 2 h 内不断转动体位,以使药物或 CIK 细胞悬液与心包腔充分接触。化疗组患者还给予止呕、水化、利尿等对症处理;CIK 组患者预防性口服“吡喹美辛”。两组患者定期采用彩色多普勒超声仪检测心包积液情况,并复查血常规、肝功能、肾功能。

**1.6 疗效评判标准** 心包积液的疗效评判按照 WHO 统一标准,完全缓解(complete remission,CR):心包积液完全消失,并持续 4 周以上;部分缓解(partial remission,PR):心包积液减少不低于 50%,并持续 4 周以上;无变化(no change,NC):心包积液减少未达到 50%或病情进展,将 CR+PR 计为有效。

**1.7 统计学处理** 应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 疗效的比较** 化疗组及 CIK 组心包积液患者治疗的有效率分别为 81.8%(18/22)、95.6%(22/23)。CIK 组患者的疗效优于化疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组心包积液患者疗效的比较

组别	<i>n</i>	CR [ <i>n</i> (%)]	PR [ <i>n</i> (%)]	NC [ <i>n</i> (%)]	有效率 (%)	<i>Z</i>	<i>P</i>
化疗组	22	10(45.5)	8(36.4)	4(18.2)	81.8	-2.033	0.042
CIK 组	23	17(73.9)	5(21.2)	1(4.3)	95.6		

**2.2 不良反应的比较** 化疗组患者存在骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能及肾功能损害等不良反应;而 CIK 组患者的上述不良反应均未发生,CIK 组患者白细胞减少及胃肠道反应的发生率明显低于化疗组( $P < 0.05$ )。CIK 组有 3 例患者出现中、低度发热,体温最高达 38.3 ℃,均在 2~3 h 后自行缓解,不影响治疗的继续进行。

表 2 两组患者不良反应的比较

观察指标	化疗组( <i>n</i> )	CIK 组( <i>n</i> )	<i>Z</i>	<i>P</i>
白细胞减少				
0 级	17	23	-2.394	0.017
I 级	3	0		
II 级	2	0		
III 级	0	0		
IV 级	0	0		
血小板减少				
0 级	20	23	-1.462	0.144

续表 2 两组患者不良反应的比较

观察指标	化疗组( <i>n</i> )	CIK 组( <i>n</i> )	<i>Z</i>	<i>P</i>
I 级	1	0		
II 级	1	0		
III 级	0	0		
IV 级	0	0		
血红蛋白减少				
0 级	19	23	-1.813	0.070
I 级	3	0		
II 级	0	0		
III 级	0	0		
IV 级	0	0		
胃肠道反应				
0 级	16	23	-2.654	0.008
I 级	4	0		
II 级	2	0		
III 级	0	0		
IV 级	0	0		
肝功能损害				
0 级	21	23	-1.022	0.307
I 级	1	0		
II 级	0	0		
III 级	0	0		
IV 级	0	0		
肾功能损害				
0 级	19	23	-1.812	0.070
I 级	2	0		
II 级	1	0		
III 级	0	0		
IV 级	0	0		

## 3 讨 论

恶性心包积液临床上很常见,约 10%~20%的恶性肿瘤患者并发恶性心包积液<sup>[1-2]</sup>,常因恶性肿瘤转移所致,以肺癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤等最为常见<sup>[3]</sup>,其中肺癌、乳腺癌所致恶性心包积液的发生率占其总发生率的 60%~75%<sup>[4]</sup>。心包积液患者多以心包填塞症状为首发,如呼吸困难、疲劳、乏力、咳嗽、端坐呼吸等,严重者可出现心力衰竭、心音遥远、奇脉等方面的症状及体征。若不及时处理,患者多死于心包填塞。因此,恶性心包积液,尤其是中、大量心包积液需积极治疗。

目前对恶性心包积液处理中最常用的方法是彻底引流心包积液,然后向心包腔内灌注化疗药物(顺铂最常用)行腔内化疗,有效率在 80%左右<sup>[5-6]</sup>。但由于化疗药物的不良反应,限制了其临床应用,尤其是一般状况较差、无法耐受化疗的患者。

随着肿瘤免疫治疗技术的发展,逐渐出现了采用淋巴因子激活的杀伤(lymphokine activated killer, LAK)细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)及 CIK 细胞等进行过继性免疫治疗的方法,这种方法以杀伤活性高、抗癌谱广、不良反应小、患者易耐受等特点逐渐被医务工作者和患者接受,并广泛应用于临床。国外学者曾将 TIL 向心包腔内灌注用于恶性心包积液的治疗<sup>[7]</sup>。目前国内尚未见 CIK 细胞心

包腔灌注治疗恶性心包积液的报道,笔者曾将 CIK 细胞悬液行胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液,疗效显著<sup>[8]</sup>。

基于上述研究,笔者将 CIK 细胞悬液于心包腔内灌注治疗恶性心包积液,同时以心包腔内灌注顺铂为对照。研究结果显示,CIK 心包腔灌注的疗效优于顺铂心包腔灌注,分析其原因,除了 CIK 细胞具有较好的抗肿瘤活性外,还可能与 CIK 细胞的连续灌注使疗效得到增强有关,而采用化疗药物心包腔灌注的治疗间隔需 1 周。在不良反应方面,接受 CIK 细胞心包腔灌注治疗的患者除个别出现一过性中、低度发热外,未发现其他不良反应,而采用顺铂心包腔灌注化疗的患者均出现了一定程度的骨髓抑制、胃肠道反应及肝、肾功能损伤等不良反应,CIK 组患者白细胞减少及胃肠道反应的发生率明显低于化疗组( $P < 0.05$ ),提示 CIK 细胞心包腔灌注的不良反应程度低于顺铂心包腔灌注化疗,患者能更好地耐受,尤其对于一般情况差或本身有贫血,白细胞、血小板下降或肝、肾功能障碍而无法耐受化疗或其他高强度治疗的恶性心包积液患者,CIK 细胞心包腔灌注治疗对他们来说是最佳选择。本研究中 CIK 细胞心包腔灌注治疗恶性心包积液的疗效优于笔者既往报道的采用 CIK 细胞胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的疗效,这可能与心包腔容积较胸腔容积小、CIK 细胞的治疗浓度更高、抗肿瘤活性更强有关。通过有效控制心包腔积液,大大改善了患者的生存质量,延长了患者的生存期,更重要的是,为后续的抗肿瘤治疗创造了条件。同时,笔者也曾尝试 CIK 细胞腹腔灌注治疗恶性腹腔积液,但效果不理想,这可能与恶性腹腔积液形成原因及腹腔环境更复杂、腹腔腔面积和容积大、CIK 细胞无法达到有效的治疗浓度有关。

总之,CIK 细胞心包腔内灌注是一种疗效好、不良反应小、

安全性高的治疗方法,值得在恶性心包积液的治疗中推广应用。

#### 参考文献:

- [1] Skhvatsabaja LV. Secondary malignant lesions of the heart and pericardium in neoplastic disease[J]. *Oncology*, 1986, 43(2):103-106.
- [2] DeCamp MM Jr, Mentzer SJ, Swanson SJ, et al. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium[J]. *Chest*, 1997, 112(4 Suppl):S291-295.
- [3] 于世英. 临床肿瘤学[M]. 北京:科学出版社,2006.
- [4] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.
- [5] 韩灵敏,杜利力,宋华. 恶性心包积液腔内顺铂化疗疗效的临床观察[J]. *吉林医学*, 2011, 32(12):2415-2416.
- [6] 何仲琴,高宁梅. 心包腔内置入中心静脉导管治疗恶性心包积液 51 例临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2008, 16(12):2104-2106.
- [7] Toh U, Fujii T, Seki N, et al. Characterization of IL-2-activated TILs and their use in intrapericardial immunotherapy in malignant pericardial effusion[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2006, 55(10):1219-1227.
- [8] 熊锐华,田秀荣,伍靖武,等. CIK 细胞治疗恶性胸腔积液的临床研究[J]. *肿瘤*, 2010, 30(11):973-975.

(收稿日期:2012-09-10 修回日期:2012-11-11)

(上接第 151 页)

于骨折手术具有手术时间短、固定牢固、创伤小、术后可早期进行肩肘功能锻炼、术后并发症少的优点,是治疗肱骨干骨折较理想的方法。

#### 参考文献:

- [1] 安智全,何小健,曾炳芳. 闭合复位微创钢板与切开复位钢板内固定治疗肱骨干中下段骨折的比较研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2009, 23(1):41-44.
- [2] Crist BD, Gj D, Murtha YM. Treatment of acute distal femur fractures[J]. *Orthopedics*, 2010, 31(7):681-690.
- [3] Rüedi TP, Sommer C, 罗炯,等. 从 AO 传统加压接骨板到新型内固定器原则[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2009, 5(3):212-217.
- [4] 苏琰,张长青,蔡培华,等. 可膨胀髓内钉置入内固定治疗肱骨干骨折 33 例[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(52):9865-9868.
- [5] Boldin C, Fankhauser F, Hofer HP, et al. Three-year results of proximal tibia fractures treated with LISS[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 445(4):222-229.
- [6] 张锦锋,刘国东,叶登花,等. 带锁髓内钉与锁定加压钢板治疗肱骨干骨折的临床对比研究[J]. *河北医学*, 2012, 18(5):574-577.

- [7] 何平,赵天全,岳小东,等. 锁定加压钢板治疗肱骨近端骨折[J]. *创伤外科杂志*, 2011, 13(1):70.
- [8] Garnavos C, Lasanianos N. Intramedullary nailing of combined/extended fractures of the humeral head and shaft[J]. *J Orthop Trauma*, 2010, 24(4):199-206.
- [9] 杨国勇,向明,陈杭,等. 长 PHILOS 钢板结合 MIPO 技术治疗肱骨近端伴肱骨干骨折临床研究[J]. *国际骨科学杂志*, 2012, 33(1):13-16.
- [10] 张华,倪卫东,高仕长,等. 长型 PHILOS 锁定加压接骨板治疗肱骨近端伴肱骨干骨折[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2009, 23(4):419-422.
- [11] 沈雷,蒋雷生,戴力扬. AO 非扩髓肱骨髓内钉治疗肱骨干骨折[J]. *中国矫形外科杂志*, 2003(9):589-591.
- [12] 郑兴国,黄涛,章海均. Monachia 肱骨自锁钉治疗肱骨干骨折 14 例[J]. *浙江临床医学*, 2002(3):179-180.
- [13] Krieg JC. Proximal tibial fractures: Current treatment, results, and problems[J]. *Injury*, 2003, 34 Suppl 1:S2-10.
- [14] Li ZZ, Hou SX, Wu KJ, et al. Unilateral external fixator in the treatment of lower third humeral shaft fractures[J]. *Chin J Traumatol*, 2005(4):230-235.

(收稿日期:2012-08-13 修回日期:2012-11-02)