

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.08.039

晚期结肠癌患者生物治疗临床应用的研究进展*

孙朝文^{1,4},周崇民²,张皓³综述,张广钰⁴审校

(1. 桂林医学院,广西桂林 541004;2. 广东医学院研究生学院,广东湛江 524023;

3. 内蒙古自治区巴彦淖尔市人民医院消化内科 015000;4. 桂林医学院附属医院胃肠外科,广西桂林 541001)

[关键词] 晚期结肠肿瘤;生物治疗;临床应用

[中图分类号] R735.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)08-1123-03

结肠癌作为一种临床常见的恶性肿瘤,在各类恶性肿瘤中发病率居第 3 位,在西方发达国家居第 2 位,在我国居第 4 位^[1]。近年来,随着现代生物工程技术的迅猛发展,生物治疗已经成为结肠癌等恶性肿瘤临床治疗极有前途的第五治疗模式^[2]。作为消化道肿瘤治疗热点研究的生物治疗,目前用于晚期结肠癌临床治疗的主要方法包括分子靶向治疗、基因治疗、免疫治疗等^[3];而手术作为结肠癌治疗的首选方法,有关术后生物治疗的临床应用研究可以协同手术取得一定疗效^[4]。临床上治疗晚期结肠癌的方法主要有化疗、放疗、生物治疗等。晚期结肠癌常见的主要症状有胃肠道功能紊乱、肠道梗阻症状、血便、腹块、全身症状等。目前,本病所采用的 API(A:主动免疫;P:被动免疫;I:个体化特异生物免疫疗法)日益受到临床重视,疗效值得肯定。本文仅就近年来晚期结肠癌生物治疗方面的新进展进行概述。

1 免疫治疗

细胞免疫治疗,最主要的原理就是把患者的外周血中属于免疫细胞之一的单核细胞在体外分离,采用特异性抗原作用及实验室培养,使其具备特异性杀伤肿瘤的能力后在体外扩增这些细胞并回输患者体内,起到治疗和预防目的。细胞免疫治疗在一定程度上解决了患者化疗后免疫力差,生活质量低的严重问题,通过提高肿瘤患者自身免疫力在一定程度上能增加其生存时间。尽管目前细胞免疫治疗取得重大进展,但是由于肿瘤免疫治疗临床疗效受到患者肿瘤大小、是否转移,以及分化程度等多种个体差异的影响,不同患者疗效差异很大。

1.1 树突状细胞治疗 近年来,临床研究十分重视树突状细胞(dendritic cell, DC)具有始动和调节特异性 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞免疫应答的功能,将 DC 作为肿瘤治疗性疫苗载体的研究成为热点^[5]。李雄兵等^[6]研究发现,卡介苗联合细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)较单用 DC-CIK 细胞能更有效抑制裸鼠结肠癌的生长与肝转移,为下一步临床试验提供了理论依据。此外,以抗原肽负载 DC、自体肿瘤 RNA 转染 DC、白细胞介素-12(IL-12)转染 DC,DC 疫苗联合化疗等,为树突状细胞治疗提供了多种治疗途径^[7]。

1.2 多细胞免疫治疗 本方法是以 DC-CIK 免疫治疗为基础,把抗 CD3 单克隆抗体激活的杀伤细胞(CD3AK)、自然杀伤性 T 细胞(NKT)等个体化运用特异性的靶向免疫细胞抑制治疗技术,在杀伤肿瘤方面具有细胞活性更大、靶向性更强、无不良反应抗癌、安全方便无创伤、效果显著的优势。多细胞免疫治疗克服了传统治疗方式的不足,除了能独立进行肿瘤治疗

外,还可以与放、化疗等进行联合治疗,有效防止复发和转移,起到了减毒增效的作用^[8]。此外,科学关爱生命(CLS)多细胞(包括 DC 细胞、CIK 细胞、NK 细胞、CD3AK 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞等)生物治疗是生物技术治疗癌症的进步,是目前临床杀死癌细胞值得重视的治疗方法,能提高细胞毒性及对肿瘤细胞的杀伤作用,增强自身免疫力及对放疗的敏感性^[9]。

1.3 API 特异生物免疫治疗 本方法属于特异性生物免疫疗法范畴,共包含 API-1、API-2、API-3 等 3 个体系。北京肿瘤生物治疗中心温洪泽、李志亮等推荐 API 特异生物免疫疗法,要求了解晚期结肠癌与免疫系统的相互作用机理和肿瘤生物特性,应用科学技术在 GMP 生物实验室模拟人体环境,培养增殖异质细胞后回输患者体内,从而诱导其杀死肿瘤细胞,激活免疫功能。杨友道等^[10]研究发现,传统疗法联合 API 特异生物免疫治疗,能精确杀死残余癌细胞,提高放疗的治疗效果,减轻其毒副作用,增强治疗效果和延长患者带瘤生存时间。

1.4 细胞因子治疗 本方法主要依据细胞因子具有免疫调节作用,可以通过激活机体效应细胞来杀灭癌细胞。Wang 等^[11]经研究发现丁酸钠属于组蛋白脱乙酰酶抑制剂,对神经降压素受体-1(NTR1)的表达起抑制作用,能抑制白细胞介素-8(IL-8)表达,影响 NTR1 的功能,可以用来阻止结肠癌的侵袭和转移,取得了一定的临床疗效。李会萍^[12]对当前常用几种生物治疗总结认为,干扰素(IFN)联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)可获得较为显著的疗效。IL-2 能调节机体免疫功能,可以作为重要的辅助治疗,对包括晚期结肠癌在内的大部分实体瘤有一定疗效。王志华等^[13]通过自体细胞因子诱导杀伤细胞(CIK)回输治疗结肠癌等恶性肿瘤 118 例,不良反应低,疗效显著,明显改善了患者细胞免疫状态,有效抑制了肿瘤细胞增殖,延长了患者生存时间。刘劲松等^[14]研究发现,阿苯达唑能显著抑制结肠癌 SW480 细胞的增殖和迁移能力,与空白对照组比较疗效确切。

2 分子靶向治疗

分子靶向药物包括血管内皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂和表皮生长因子受体(VEGF)抑制剂等,其选择性和特异性高,无选择性毒副作用和耐药性,成为治疗临床晚期结肠癌的热点研究。抗 EGFR 单克隆抗体有西妥昔单抗(艾比妥, Erbitux, C225),能特异性结合机体 EGFR 胞外区,减少体内基质金属蛋白酶和 EGF 产生量,抑制结肠癌细胞进一步的浸润破坏和向远处扩散转移。Meyerhardt 等^[15]研究表明在晚期结肠癌前期化疗失败后选用另外一种药物埃罗替尼(Erlotinib, OSI-774, Tarceva)联合卡培

This is trial version

* 基金项目:广西壮族自治区自然科学基金资助项目(2012GXNSFAA276035);桂林市科学研究与技术开发计划项目(20120121-1-13)。

作者简介:孙朝文(1988-),住院医师,内科,主要从事消化道恶性肿瘤的诊治工作。

www.adultpdf.com

他滨、奥沙利铂治疗能使得 PR(基线病灶长径总和缩小大于或等于 30%)达 20%,SD(病情稳定)达 64%。抗 VEGF 单克隆抗体临床主要选用贝伐单抗,研究表明其和 FOLFOX 化疗方案联用可以应用于晚期结肠癌患者,在总共 35 例患者中有 1 例患者可以出现完全缓解(CR),CR 达到 2.86%,10 例患者出现部分缓解(PR),PR 达到 28.57%。另外,郑向前等^[16]认为,Aurora-A 激酶的小分子抑制剂的研究和使用,特别是与化疗药物联合使用,可以作为结肠癌等恶性肿瘤治疗的新方向。van Es 等^[17]研究表明,根据结肠癌干细胞表面标志物表达及特性,开发出靶向消灭结肠癌干细胞的药物,为基础和临床研究靶向治疗结肠癌提供了新思路。而王旭辉等^[18]报道的利用小分子物质阻止 Wnt 通路、 γ -分泌酶抑制 Notch 通路目前被认为可能是治疗结肠癌的新方法。徐瑞华^[19]指出,结直肠癌靶向治疗未来的方向是甄别哪些患者群体更适合于接受哪一种治疗。基于分子标志物的有效人群富集才是未来发展的方向,才能真正做到“合适患者接受合适治疗”的真正个性化医疗。郭伟剑^[20]指出转移性大肠癌分子靶向药物已有 5 种:贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、阿柏西普、瑞戈非尼。如何选择、合理应用这些药物是临床医生需要思考的问题。目前的争论主要在于抗 VEGF 与抗 EGFR 两类药物的争论,特别是近两年有两项比较贝伐珠单抗与西妥昔单抗的头对头的 III 期临床试验,均得到一些令人意外的结果。两种药物的疗效均已被前期的研究与临床实践所证实,更重要的应在于选择哪种药物对哪种患者更有效,或哪种患者应该采用哪种序贯用药策略。对于分子靶向药物而言,也许先后应用过多种药物的患者可获得更长的生存期,因此用药顺序同样值得探讨,但分子靶向药物至今仍缺乏如 V308 试验比较用药顺序的研究。

3 基因治疗

晚期结肠癌进行基因治疗疗效好,不良反应较小,目前已经成为临床治疗本病的研究重点之一。周东等^[21]将包括结肠癌在内的大肠癌基因治疗分为基因修正或基因置换、基因免疫治疗、RNA 干扰技术等,操作遗传物质来替代或纠正人体自身基因结构或功能错乱,去除病变细胞或增强机体免疫功能等,从而达到治疗肿瘤的目的。其亦认为目前基因治疗需要思考如何提高理想载体和靶点,如何提高其安全性、靶向性、高效性和可调控性等。郁心等^[22]则将基因治疗分为两类:基因矫正和置换以及基因增补,并围绕癌基因、抑癌基因、自杀基因、免疫基因等来治疗。而 Veganzones-de-Castro 等^[23]认为抑癌基因 p16 甲基化影响低分化结肠癌的生存期,应予以避免。另外,He 等^[24]在动物实验时将 IL-15 导入荷瘤小鼠体内,使其过表达,肿瘤细胞生长受抑制,荷瘤小鼠生存时间得到延长。这一实验为当前最常用的免疫基因治疗方法应用于晚期结肠癌患者带来了希望,有待于在人体内进一步临床验证其具体和确切疗效。近年来,Hur^[25]研究发现,在核重复序列-1(LINE-1)的低甲基化将会引起原癌激活,加速结肠癌的扩散转移,而原癌基因沉默治疗技术则可以避免此种情况发生。钟林等^[26]详细介绍了抗血管生成基因治疗、抗表皮生长因子受体治疗、肿瘤多药耐药基因治疗等,尤其认为结肠癌发病是一个多基因过程,需要在治疗时发挥各单基因各自优势,注意和其他方法联合治疗。近年来有研究表明,维生素 D 结合蛋白(vitamin-D binding protein,又称为 DBP 或 G 蛋白)基因与结肠癌的发生、发展有密切联系,沉默结肠癌细胞中 G 蛋白的表达后,细胞的增殖能力和迁移能力减低,这或许可以作为结肠癌治疗的靶点^[27]。尤其是熊兵红等^[28]研究发现,miR-1 可能对第

10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)产生抑制作用,因而对大肠癌细胞的生物学行为发挥调节作用,为确定 PTEN 为分子靶基因的结肠癌治疗提供了新方法。

4 问题和展望

生物治疗联合化疗是治疗结肠癌的一种有效的治疗手段。朱保江^[29]通过收集 2012 年 2 月至 2014 年 1 月收治的 60 例结肠癌患者,进行对照研究表明,生物治疗联合化疗不仅能改善结肠癌患者血清中 IL-8、IL-10 水平,还能抑制肿瘤细胞生长,逆转或延缓病情进展,提高结肠癌临床治愈率,改善结肠癌患者的预后,这对临床上结肠癌的治疗提供了一种有效的治疗方法,值得在临床上推广使用。

目前,对晚期结肠癌各种生物治疗手段主要包括免疫治疗、分子靶向治疗、基因治疗等。基于我国目前已在晚期结肠癌生物治疗领域具备一定科研与临床基础,但同国外相比仍存在一定差距,临床对晚期结肠癌的治疗大多仍采取手术及放化疗等,部分采用生物治疗也仅限于辅助治疗,尚未广泛应用于临床。但是,临床上对晚期结肠癌生物治疗的特点、禁忌证、适应证等已经有可靠把握,且最近已经问世多年的葛兰素史克公司生产的人乳头瘤病毒(HPV)疫苗已经被批准进入我国,必将有力推动生物治疗在临床的应用。生物治疗因其无创伤、无毒副作用、效果好等优点,受到广大晚期结肠癌患者的欢迎,被认为是结肠癌所有治疗模式中最活跃、最有前途的治疗手段。生物治疗作为一种协同手术的有效的治疗方案,在临床研究中取得了重要的研究成果。但是从目前研究成果看还存在怎样高效联合各单基因,怎样提高基因联合治疗疗效,如何寻求多靶向治疗策略,如何减少不良反应等问题,是下一阶段生物治疗需要攻克的难题。上海肿瘤生物治疗中心专家说,在 21 世纪,随着生物免疫治疗在临床上的广泛应用,有效解决了众多肿瘤患者术后复发转移的问题,使癌症的 5 年生存率提高了近 1 倍,被医学界誉为最有可能完全消灭肿瘤的最新治疗技术。作为生物疗法的最新进展和再次升级,5A 多细胞靶向生物治疗是在原先 DC-CIK 细胞免疫治疗基础上增加 3 种细胞,它们分别为 NK 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、CD3AK 细胞,通过 5 种细胞联合治疗,相互协作,互通有无,最终将癌细胞杀伤。其作为新一代肿瘤生物治疗技术,从开展治疗到目前取得良好的治疗效果,为生物治疗开辟了广阔的前景。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会. 中国结直肠癌筛查、早诊早治和综合预防共识意见(一)[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(1): 1-10.
- [2] 付少华, 陈小平, 史央, 等. 结直肠癌生物治疗新进展[J]. 江苏医药, 2009(3): 338-340.
- [3] 张广钰, 窦拉加. 胃癌的生物治疗[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(6): 885-887.
- [4] Zuckerman DS, Clark JW. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current questions[J]. Cancer, 2008, 112(9): 1879-1891.
- [5] 杨蕾. 癌胚抗原 mRNA 及 SW480 细胞总 RNA 负载成熟树突状细胞体外诱导的特异性抗肿瘤作用[D]. 吉林: 吉林大学, 2009.
- [6] 李雄兵, 刘汉峰, 蔡正文, 等. 卡介苗联合 DC-CIK 细胞对裸鼠结肠癌生长及肝转移的抑制作用[J]. 广西医学, 2011, 36(4): 424-427.

- [7] 谢绍建,崔乃鹏,张俊岭,等. 负载自体肿瘤抗原的成熟 DC 体外联合小剂量 IL-2 及 IL-12 增强 CTL 抗胃癌活性研究[J]. 河北医科大学学报,2011,32(6):625-629.
- [8] 郭龙刚. DC-CIK 细胞免疫治疗中晚期消化道恶性肿瘤的临床研究[D]. 吉林:吉林大学,2011.
- [9] 许评,李刚毅. 自体免疫细胞在消化系统肿瘤治疗中的地位及展望[J]. 临床普外科电子杂志,2013,1(2):1-5,10.
- [10] 杨友道,石建凤. 特异性生物治疗对 HPV 患者免疫功能的影响及疗效初探[J]. 实用医技杂志,2006,13(3):376-376.
- [11] Wang X, Jackson LN, Johnson SM, et al. Suppression of neurotensin receptor type 1 expression and function by histone deacetylase inhibitors in human colorectal cancers [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(8):2389-2398.
- [12] 李会萍. 浅谈大肠癌的生物治疗方法[J]. 健康必读(中旬刊),2012,11(8):213.
- [13] 王志华,陆宝石,焦义恒,等. 自体 CIK 细胞治疗中晚期消化道恶性肿瘤临床疗效评估[J]. 中国医药导报,2013,10(21):86-89.
- [14] 刘劲松,李丽萍. 阿苯达唑抑制结肠癌 SW480 细胞的侵袭和迁移能力及其可能的机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2014,21(1):62-66.
- [15] Meyerhardt JA, Zhu A, Enzinger PC, et al. Phase II study of capecitabine, oxaliplatin and erlotinib in previously treated patients with metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(12):1892-1897.
- [16] 郑向前,高明,任秀宝,等. Aurora-A 激酶的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2014,41(4):272-275.
- [17] van Es JH, Clevers H. Notch and Wnt inhibitors as potential new drugs for intestinal neoplastic disease [J]. Trends in Molecular Medicine, 2005, 11(11):496-502.
- [18] 王旭辉,焦志军. Notch 信号通路与消化系统肿瘤相关性研究进展[J]. 肿瘤,2012,32(3):222-226.
- [19] 徐瑞华. 晚期结直肠癌分子靶向治疗进展. 第 17 届全国临床肿瘤学大会 CSCO 学术年会[C]. 北京:中国医学论坛报,2014.
- [20] 郭伟剑. 大肠癌分子靶向治疗. 第 17 届全国临床肿瘤学大会 CSCO 学术年会[C]. 北京:中国医学论坛报,2014.
- [21] 周东,陈嘉勇. 大肠癌基因治疗研究进展[J]. 医学综述,2011,17(17):2610-2613.
- [22] 郁心,杨吉成,缪竞诚. 选择肿瘤基因治疗策略的原则及研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2006,11(1):75-78.
- [23] Veganzones-de-Castro S, Rafael-Fernández S, Vidaurreta-Lázaro M, et al. p16 gene methylation in colorectal cancer patients with long-term follow-up [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2012, 104(3):111-117.
- [24] He X, Li W, Wang Y, et al. Inhibition of colon tumor growth by IL-15 immunogene therapy [J]. Mol Med Rep, 2012, 5(1):96-102.
- [25] Hur K. Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) leads to activation of proto-oncogenes in human colorectal cancer metastasis [J]. Gut, 2014, 63(4):635-646.
- [26] 钟林,李强,陈飞,等. 结直肠癌基因治疗研究进展[J]. 岭南现代临床外科,2014,14(2):207-210.
- [27] 钟辉,万以叶,等. 维生素 D 结合蛋白在结肠癌中的表达及其对细胞增殖、迁移及凋亡的影响[J]. 中华全科医学,2015,13(3):393-395.
- [28] 熊兵红,马利,程勇,等. 抑制 miR-21 表达对直肠癌 HCT116 细胞生物学行为的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2014,21(1):49-54.
- [29] 朱宝江. 化疗联合生物疗法治疗结肠癌的临床效果分析[J]. 河南医学研究,2015,24(7):129-130.

(收稿日期:2016-08-04 修回日期:2016-10-03)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.08.040

心肌缺血 MRI 扫描技术现状与进展*

张正英 综述,李 康[△] 审校

(重庆市人民医院放射科 400013)

[关键词] 磁共振成像;扫描技术;心肌缺血

[中图分类号] R81

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)08-1125-04

近年来,随着人们生活水平的不断提高,缺血性心脏病的患病人数越来越多,成为严重危害人类健康的常见病和多发病,且呈年轻化趋势^[1]。磁共振(MR)新设备、新技术的出现及新型对比剂的研制,使磁共振越来越广泛应用于心脏检查,其中心肌缺血磁共振成像(MRI)扫描技术与后处理软件的应用研究较多成为必然,联合使用多种 MRI 成像技术,提高了对心肌形态、功能、有无梗死心肌及心肌活性等影像信息的诊断;

且 MRI 属于无创性、无辐射的检查方法,避免了 X 线或放射性核素显像等影像检查由辐射造成的损伤,给临床心肌缺血的诊断、治疗决策的制定及预后评价有指导意义。本文就心肌缺血 MRI 扫描技术现状与进展综述如下。

1 心肌缺血扫描成像技术

1.1 心肌形态成像 心肌与心腔血液间对比良好,已有很多 MRI 成像技术能很好地显示心肌形态和心腔。根据心腔内

This is trial version

* 基金项目:重庆市前沿与应用基础研究基金资助项目(cstc2014jcyjA10120)、重庆市医学科研计划资助项目(20122187,20142089)。

作者简介:张正英(1983-),本科,技师,主要从事 CT 和 MRI 技术应用和科研工作。通信作者:Li Kang, e-mail:likangdoctor@126.com。

www.adultpdf.com