

# DC-CIK 免疫治疗联合化疗对晚期肺癌患者的疗效及对血清 miR-137 miR-155 水平的影响

胡博文, 杜玲玉, 杨 勇

基金项目: 苏州市科技计划项目(编号:SKJY2021116)

作者单位: 215001 江苏,南京医科大学附属苏州医院胸外科

作者简介: 胡博文,在读硕士研究生,研究方向:肺癌的临床与基础研究。E-mail:1371695019@qq.com

通信作者: 杨 勇,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肺癌的临床与基础研究。E-mail:337914338@qq.com



杨 勇,医学博士,南京医科大学硕士生导师,南京医科大学附属苏州医院胸外科主任。任苏州市医学会胸外科分会委员,苏州市医学会胸外科分会肺部疾病学组副组长,九三学社苏州市医卫专委会委员,中国医药教育协会胸外科委员,中国感染外科创新委员会委员,江苏省医事法学分会会员,《实用老年医学》青年编委。多次担任市级继续教育班负责人,主持苏州市民生科技-医疗卫生应用基础研究项目、上海市科委“科技创新行计划”长三角科技创新共同体领域项目、南京医科大学非直属附属医院教育研究课题、湖北陈孝平科技发展基金会项目以及联合复旦大学附属中山医院胸外科开展项目等7项。近3年来以第一作者或通信作者发表SCI论文5篇,总影响因子12.113,拥有国家实用新型专利2项,主编专业著作2部。

**[摘要]** **目的** 探讨树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)免疫治疗联合化疗对晚期肺癌患者的治疗效果,分析患者肿瘤标志物、免疫功能指标、血清 miR-137、miR-155 的水平变化情况。**方法** 选择2020年1月至2021年1月南京医科大学附属苏州医院收治的晚期肺癌患者83例,根据其治疗意愿分为联合组(接受DC-CIK免疫治疗联合化疗方案,40例)和化疗组(接受单纯化疗方案,43例)。对比两组临床疗效、生存预后,以及治疗前后肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)]、免疫功能指标[CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、自然杀伤(NK)细胞]以及血清miR-137、miR-155水平。**结果** 联合组客观有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)高于化疗组,但差异无统计学意义(25.00% vs 18.60%, 75.00% vs 60.47%;  $P > 0.05$ )。治疗后,两组CEA、Cyfra21-1水平和miR-137、miR-155水平均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),且联合组水平低于化疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,联合组CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、NK细胞水平均较治疗前显著升高( $P < 0.05$ ),而化疗组免疫功能指标变化不显著( $P > 0.05$ );联合组免疫功能指标水平高于化疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。联合组无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)情况均优于化疗组( $P < 0.05$ )。**结论** 与单纯化疗相比,DC-CIK免疫治疗联合化疗能够降低晚期肺癌患者肿瘤标志物CEA、Cyfra21-1水平及血清miR-137、miR-155水平,改善其免疫功能,延长患者生存期。

**[关键词]** 晚期肺癌; 树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞; 肿瘤标志物; 免疫功能; 生存预后

**[中图分类号]** R 734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)04-0304-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.04.05

**Effects of dendritic cell-cytokine-induced killer cells immunotherapy combined with chemotherapy on efficacy of patients with advanced lung cancer and on serum miR-137 and miR-155 levels** HU Bo-wen, DU Ling-yu, YANG Yong. Department of Thoracic Surgery, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu 215001, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the therapeutic effect of dendritic cell-cytokine-induced killer cells(DC-CIK) immunotherapy combined with chemotherapy on patients with advanced lung cancer, and to analyze the changes of tumor markers, immune function indicators, serum miR-137 and miR-155 levels. **Methods** Eighty-three patients with advanced

lung cancer who were admitted to Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January 2020 to January 2021 were selected and divided into the combination group(receiving DC-CIK immunotherapy combined with chemotherapy, 40 cases) and the chemotherapy group(receiving chemotherapy alone, 43 cases) according to their treatment intentions. The clinical efficacy, survival prognosis, tumor markers[carcinoembryonic antigen(CEA), cytokeratin 19 fragment(Cyfra21-1)], immune function indicators[CD3<sup>+</sup> T cells, CD4<sup>+</sup> T cells, natural killer(NK) cells], and serum miR-137 and miR-155 levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The objective response rate(ORR) and disease control rate(DCR) of the combination group were higher than those of the chemotherapy group, but the differences were not statistically significant(25.00% vs 18.60%, 75.00% vs 60.47%;  $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of CEA, Cyfra21-1, miR-137 and miR-155 in the two groups were significantly lower than those before treatment( $P < 0.05$ ), and the levels in the combination group were lower than those in the chemotherapy group, and the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CD3<sup>+</sup> T cells, CD4<sup>+</sup> T cells and NK cells in the combination group were significantly higher than those before treatment( $P < 0.05$ ), while the changes in the immune function indicators of the chemotherapy group were not significantly different( $P > 0.05$ ). The levels of immune function indicators in the combination group were higher than those in the chemotherapy group, and the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). The progression-free survival(PFS) and overall survival(OS) of the combination group were better than those of the chemotherapy group( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with chemotherapy alone, DC-CIK immunotherapy combined with chemotherapy can reduce the levels of tumor markers CEA and Cyfra21-1 and the levels of serum miR-137 and miR-155 in patients with advanced lung cancer, improve their immune function and prolong their survival.

[**Key words**] Advanced lung cancer; Dendritic cell-cytokine-induced killer cells(DC-CIK); Tumor markers; Immune function; Survival prognosis

肺癌是危害人类健康的主要恶性肿瘤之一,有资料显示,2018年全球新增肺癌病例约209.4万<sup>[1]</sup>。随着腔镜技术的发展,手术是临床治疗肺癌的主要方法<sup>[2]</sup>,但晚期肺癌患者大多失去了手术的机会,只能采用非手术方法延长生存期。以顺铂、吉西他滨等药物为基础的化疗方案是晚期肺癌治疗的首选方法。免疫治疗是当前临床研究的热点,树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(dendritic cell-cytokine-induced killer cells,DC-CIK)免疫治疗属于抗肿瘤过继细胞免疫治疗,能够增强人体免疫机能,抑制或杀灭肿瘤细胞<sup>[3]</sup>。有研究将DC-CIK免疫治疗联合化疗用于中晚期肺癌患者,但是观察内容多聚焦于临床疗效、免疫功能和生活质量等方面<sup>[4-5]</sup>,而在对于患者生存期的影响及作用机制方面仍鲜见报道。miRNA与肿

瘤的发生、发展具有显著关联,Dacic等<sup>[6]</sup>的研究发现miR-137、miR-155参与了肺癌的发生和发展。鉴此,本研究旨在分析DC-CIK免疫治疗联合化疗在晚期肺癌中的应用效果,及其对患者肿瘤标志物和miR-137、miR-155水平的影响。现报道如下。

### 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选择2020年1月至2021年1月南京医科大学附属苏州医院收治的晚期肺癌患者83例,根据其治疗意愿分为联合组(接受DC-CIK免疫治疗联合化疗方案,40例)和化疗组(接受单纯化疗方案,43例)。两组基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表1。研究获医院伦理委员会批准(K-2020-043-H01),所有研究对象知情同意参与。

表1 两组基线资料比较[( $\bar{x} \pm s$ ),  $n$ ]

组别	例数	性别		年龄(岁)	病理分型				TNM分期		吸烟史
		男	女		鳞状上皮细胞癌	腺癌	大细胞癌	腺鳞癌	Ⅲb期	Ⅳ期	
联合组	40	23	17	61.56 ± 5.82	26	10	2	2	14	26	22
化疗组	43	26	17	60.93 ± 6.41	29	11	2	1	16	27	25
$t/\chi^2$	-	0.075		0.468	0.437				0.044		0.083
$P$	-	0.784		0.641	0.932				0.834		0.773

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)病理检查确诊为肺癌;(2)TNM分期为Ⅲb期~Ⅳ期;(3)卡氏

功能状态评分(Karnofsky performance score, KPS) ≥ 60分;(4)预计生存周期 > 3个月;(5)既往未进行过

抗肿瘤治疗及表皮生长因子-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)、奥西替尼等靶向治疗;(6)确诊后一线应用顺铂+吉西他滨治疗;(7)临床资料齐全。排除标准:(1)合并严重内科疾病,如心功能不全、肾衰竭等;(2)存在血液系统功能障碍;(3)对化疗或 DC-CIK 免疫治疗不耐受;(4)曾接受过放疗;(5)妊娠或哺乳期女性;(6)合并其他部位恶性肿瘤;(7)伴有代谢性疾病;(8)合并自身免疫性疾病。

**1.3 治疗方法** (1)化疗组接受单纯化疗方案:顺铂(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20040813, 6 ml: 30 mg)70 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天静脉滴注;吉西他滨(南京正大天晴制药有限公司,国药准字 H20093403, 0.2 g)1 000 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天、第 8 天静脉滴注;隔 2 周再进行第 2 次给药。每 21 d 为 1 个周期。(2)联合组接受 DC-CIK 免疫治疗联合化疗方案:在化疗组化疗的基础上进行了 DC-CIK 免疫治疗:在患者化疗前 3 d 采集外周血单核细胞进行 DC-CIK 培养,于采集后第 3 天行全身化疗,细胞培养 14 d 后,分 2 次回输给患者,每 2 周 1 次,单次回输 DC-CIK 数 >1 × 10<sup>9</sup> 个,28 d 为 1 个周期。两组均接受 2 个周期治疗。

**1.4 观察指标** (1)肿瘤标志物:于治疗前 1 d 和治疗结束后 1 周通过酶联免疫吸附法检测血清肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, Cyfra21-1)水平,所用试剂盒分别购自 Abcam 和江苏飞亚生物科技有限公司。(2)免疫功能指标:于治疗前 1 d 和治疗结束后 1 周采用免疫荧光法进行淋巴细胞亚型检测,包括 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞及自然杀伤(natural killer, NK)细胞水平,试剂盒及免疫荧光检测仪均购自北京同生时代公司。(3)血清 miR-137、miR-155 水平:于治疗前 1 d 和治疗结束后 1 周采用荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术检测,血清 miR-137、miR-155 水平引物由上海生工生物工程技术有限公司合成,引物序列见表 2。PCR 所用仪器为美国 ABI step one 实时反应 PCR 扩增仪。以 U6 为内参基因,以 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 miR-137、miR-155 的相对表达量。(4)不良反应:记录两组治疗过程中发生的不良反应,包括胃肠道反应(如恶心/呕吐、腹胀)、血细胞变化(如白细胞减少、中性粒细胞减少)、贫血、肝功能损害、神经毒性等。(5)临床疗效:根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)实体瘤评价标准<sup>[7]</sup>进行评估。完全缓解(complete remission, CR):肿瘤病灶完

全消失,维持时间 >1 个月;部分缓解(partial remission, PR):肿瘤病灶缩小 >30%,维持时间 >1 个月;疾病稳定(stable disease, SD):肿瘤病灶缩小 <30% 或增大 <20%,维持时间 >1 个月;疾病进展(progression disease, PD):肿瘤病灶增大 >20% 或出现新病灶。客观有效率(objective response rate, ORR) = (CR + PR)/总例数 × 100%;疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD)/总例数 × 100%。

表 2 引物序列

指 标	正向引物序列	反向引物序列
miR-137	5'-GGGAUAAGACGAACAAAAG-3'	5'-CACTGCGCTGCTGGACT-3'
miR-155	5'-TGCCCTGCAACTGCACTCGTAG-3'	5'-GCGCAGCAGAGAATAATAGGAC-3'

**1.5 随访** 每月通过电话随访记录患者生存情况,观察指标包括无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。其中,PFS 是指从开始治疗到肿瘤进展的时间;OS 是指从开始治疗到死亡的时间。末次随访时间为 2021 年 12 月。

**1.6 统计学方法** 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用成组 *t* 检验。计数资料以例数(*n*)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。等级资料的组间比较采用秩和检验。以 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 log-rank 检验比较两组生存预后。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 治疗后,联合组和化疗组临床疗效差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

表 3 两组临床疗效比较 [*n*(%) ]

组 别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
联合组	40	0	10	20	10	10(25.00)	30(75.00)
化疗组	43	0	8	18	17	8(18.60)	26(60.47)
Z/ $\chi^2$	-		1.322			0.499	1.995
<i>P</i>	-		0.186			0.480	0.158

**2.2 两组治疗前后肿瘤标志物水平比较** 在治疗前,两组 CEA、Cyfra21-1 水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后,两组 CEA、Cyfra21-1 水平均较治疗前显著降低(*P* < 0.05),且联合组 CEA、Cyfra21-1 水平低于化疗组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 两组治疗前后肿瘤标志物水平比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , pg/ml]

组 别	例数	CEA		Cyfra21-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	40	117.53 ± 36.72	72.91 ± 19.04 *	14.15 ± 5.39	9.08 ± 3.21 *
化疗组	43	120.44 ± 38.93	83.86 ± 21.28 *	15.23 ± 5.14	11.67 ± 4.05 *
<i>t</i>	-	0.350	2.464	0.934	3.213
<i>P</i>	-	0.728	0.016	0.353	0.002

注:与同组治疗前比较, \* *P* < 0.05

**2.3 两组治疗前后免疫功能指标比较** 在治疗前, 两组 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 联合组 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞水平均较治疗前显

著升高( $P < 0.05$ ), 而化疗组免疫功能指标变化不显著( $P > 0.05$ )。联合组治疗后 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞水平高于化疗组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组治疗前后免疫功能指标比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , %]

组别	例数	CD3 <sup>+</sup> T 细胞		CD4 <sup>+</sup> T 细胞		NK 细胞	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	40	59.12 ± 7.03	65.87 ± 7.22 *	36.27 ± 5.18	44.03 ± 5.05 *	14.83 ± 2.92	18.06 ± 3.19 *
化疗组	43	58.34 ± 7.16	57.26 ± 6.94	37.18 ± 6.22	35.92 ± 5.41	15.21 ± 2.84	14.45 ± 3.13
<i>t</i>	-	0.500	5.539	0.721	7.046	0.601	5.202
<i>P</i>	-	0.618	0.000	0.473	0.000	0.550	0.000

注: 与同组治疗前比较, \*  $P < 0.05$

**2.4 两组治疗前后 miR-137、miR-155 水平比较** 在治疗前, 两组 miR-137、miR-155 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组 miR-137、miR-155 水平均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ), 且联合组 miR-137、miR-155 水平低于化疗组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组治疗前后 miR-137、miR-155 水平比较

[ $(\bar{x} \pm s)$ , 相对表达量]

组别	例数	miR-137		miR-155	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	40	2.69 ± 0.35	0.53 ± 0.14 *	5.27 ± 1.04	1.18 ± 0.29 *
化疗组	43	2.74 ± 0.38	0.86 ± 0.22 *	5.13 ± 1.21	1.76 ± 0.35 *
<i>t</i>	-	0.622	8.084	0.563	8.187
<i>P</i>	-	0.536	0.000	0.575	0.000

注: 与同组治疗前比较, \*  $P < 0.05$

**2.5 两组不良反应发生情况比较** 联合组细胞回输后未见明显不良反应, 有 3 例在输注 24 h 内出现发热, 体温 37.8 ~ 38.5 °C, 经对症处理后缓解。两组各不良反应发生率比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 7。

表 7 两组不良反应发生情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	例数	恶心/呕吐	白细胞减少	中性粒细胞减少	贫血	肝功能损害	神经毒性	发热
联合组	40	8(20.00)	11(27.50)	12(30.00)	30(75.00)	10(25.00)	3(7.50)	3(7.50)
化疗组	43	10(23.26)	14(32.56)	15(34.88)	33(76.74)	12(27.91)	5(11.63)	0(0.00)
$\chi^2$	-	0.129	0.252	0.225	0.034	0.090	0.405	1.539
<i>P</i>	-	0.719	0.616	0.635	0.853	0.764	0.524	0.215

**2.6 两组生存预后比较** 联合组和化疗组的中位 PFS 分别为 5 个月、4 个月, 联合组 PFS 情况优于化疗组(log-rank 检验:  $\chi^2 = 5.846, P = 0.016$ )。联合组和化疗组的中位 OS 分别为 7 个月、6 个月, 联合组 OS 情况优于化疗组(log-rank 检验:  $\chi^2 = 4.394, P = 0.036$ )。见图 1 ~ 2。

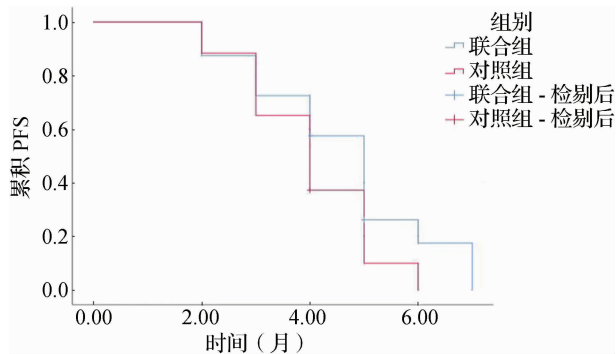


图 1 联合组和化疗组 PFS 生存曲线图

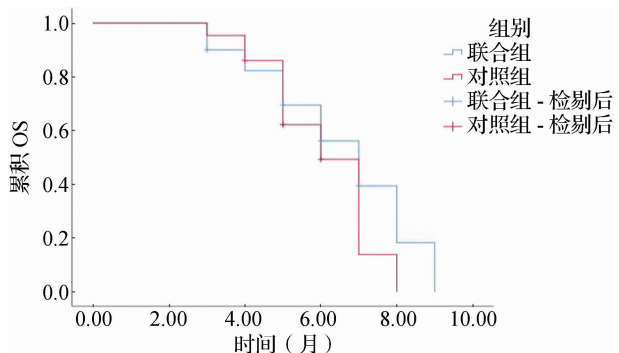


图 2 联合组和化疗组 OS 生存曲线图

### 3 讨论

**3.1 早期肺癌患者通过外科手术切除肿瘤治疗可获得较好疗效, 然而大多数晚期患者已失去手术机会, 因此多采用非手术方法干预, 包括化疗、放疗等。顺铂是常用化疗药物之一, 在抗肿瘤中效果突出<sup>[8]</sup>。**

吉西他滨属于特异性抗代谢类抗癌药,能够作用于细胞周期,抑制肿瘤细胞生长、增殖<sup>[9]</sup>。吉西他滨与顺铂对晚期肺癌的治疗具有协同效果,可提高临床疗效<sup>[10]</sup>。然而,常规化疗效果依旧有限,如何进一步提升晚期肺癌疗效仍处于不断探索中。

**3.2** 相关研究指出,肺癌的发展与患者免疫功能失调有关<sup>[11]</sup>,其免疫功能处于抑制状态,无法有效杀灭肿瘤细胞。树突状细胞(dendritic cell, DC)可在体内随着血液循环搜索和识别肿瘤细胞,同时将信息向免疫活性细胞传递,使其大量激活和增殖<sup>[12]</sup>。细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)能够精准识别和杀伤肿瘤细胞,清除手术残留的微小病灶,抑制肿瘤细胞扩散、复发,还可以提升机体免疫功能<sup>[13]</sup>。将DC和CIK联合起来,能够达到“1+1>2”的治疗效果。DC-CIK免疫治疗是通过体外诱导将具有免疫功能的DC和CIK细胞进行混合培养并扩增,之后将活化的免疫细胞再输回患者体内,释放细胞内穿孔素、颗粒酶等活性物质到肿瘤细胞内,以使其溶解,此外还可经Fas-FasL途径诱导肿瘤细胞凋亡,在杀伤肿瘤细胞的同时还可以刺激自身免疫系统,增强免疫机能<sup>[14-15]</sup>。DC-CIK免疫治疗适用于多数实体瘤及发生肿瘤广泛转移而无法进行手术的患者,因此对于晚期肺癌患者而言,可进行DC-CIK免疫治疗。本研究探讨DC-CIK免疫治疗联合化疗在晚期肺癌患者中的治疗效果,结果显示联合组ORR、DCR分别为25.00%、75.00%,高于对照组的18.60%、60.47%,但两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可能与本研究样本量较少有关,但也提示DC-CIK免疫治疗有提高晚期肺癌临床效果的趋势。在免疫功能方面,在治疗后,联合组CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞和NK细胞水平均显著升高,且联合组水平均显著高于化疗组,表明在化疗基础上予以DC-CIK免疫治疗可以有效提升晚期肺癌患者免疫功能,这与高会霞<sup>[16]</sup>的研究结果相似,也证实了DC-CIK免疫治疗能够改善机体免疫力。

**3.3** CEA是敏感性较高的肿瘤标志物,在肺癌诊治及预后评估中均有应用价值<sup>[17]</sup>。Cyfra21-1是肺泡上皮细胞凋亡后生成的可溶性物质,为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)敏感标志物<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,在治疗后,两组CEA、Cyfra21-1水平均较治疗前显著降低,且联合组CEA、Cyfra21-1水平显著低于化疗组,提示DC-CIK免疫治疗联合化疗可以更好地降低晚期肺癌患者肿瘤标志物水平。对比两组生存预后,结果显示联合组PFS及OS情况

均优于化疗组,生存预后情况更佳。

**3.4** 许多研究表明,miRNA在肿瘤发生、发展中起到了基因调控的作用,参与了肿瘤的恶性生物学行为,可通过检测miRNA水平来及早诊断肿瘤并评估患者预后<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,在治疗后,两组miR-137、miR-155水平均较治疗前显著降低,且联合组水平显著低于化疗组。miR-137、miR-155均是具有代表性的多功能miRNA,能够引起机体炎症、免疫失衡及相关抑癌机制失调,促使肿瘤生长、迁移、侵袭,促进恶性肿瘤的发生、发展。有研究发现,miR-137、miR-155均参与到肺癌发生和发展进程,且两者均可能为促癌基因<sup>[21-22]</sup>。这提示对晚期肺癌患者予以DC-CIK免疫治疗联合化疗可能是通过抑制miR-137、miR-155的表达而发挥抑制肿瘤进展的作用。

**3.5** 由于DC-CIK免疫治疗是将患者外周血单核细胞进行DC-CIK培养,无毒副作用。本研究中联合组细胞回输后未见明显不良反应,有3例患者在输注24h内出现发热,属于正常反应,经对症处理后缓解。两组各不良反应发生率比较差异均无统计学意义,提示DC-CIK免疫治疗联合化疗不会增加不良反应发生率。且笔者在临床中观察发现,对比单纯化疗患者,在化疗基础上予以DC-CIK治疗的患者,其对化疗的耐受性更好,生存质量也更高。Wang等<sup>[23]</sup>的研究也发现,DC-CIK免疫疗法联合常规化疗治疗中晚期NSCLC,在增强患者的细胞免疫功能、减轻炎症反应、调节肿瘤标志物水平、抑制肿瘤侵袭和转移等方面具有明显的疗效,且不良反应发生率并没有增加。另外,Zhao等<sup>[24]</sup>的研究也发现,在晚期NSCLC中,接受DC-CIK联合化疗患者的FPS和OS情况优于单纯化疗者,这与本研究结果相似,提示DC-CIK联合化疗较单纯化疗具有优越性。

综上所述,与单纯化疗相比,对晚期肺癌患者予以DC-CIK免疫治疗联合化疗,可以降低其血清肿瘤标志物CEA、Cyfra21-1水平及血清miR-137、miR-155水平,改善免疫功能和生存预后。但本文仍存在局限性:本次研究纳入患者为晚期肺癌患者,未根据肺癌病理分型进行分层分析,未能明确DC-CIK免疫治疗联合化疗对不同病理类型肺癌患者的疗效差异,这有待进一步研究探讨。

#### 参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会. 二代测序技术在NSCLC中的临床应用中国专家共识(2020版)[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(9): 741-761.

- [2] 舒文博,周振宇,王新,等. 发展中的肺癌微创主流技术——胸腔镜手术[J]. 中国临床新医学,2022,15(3):189-192.
- [3] 赵芳,张睿,王娟,等. 树突细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞在抗肿瘤生长免疫治疗中的应用[J]. 中国老年学杂志,2019,39(24):5955-5958.
- [4] 孙明华. DC-CIK 细胞免疫治疗联合化疗对老年中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 国际老年医学杂志,2019,40(6):324-327,340.
- [5] 王玲,邱志敏,傅颖媛. DC-CIK 联合化疗对晚期肺癌的免疫疗效观察[J]. 实用癌症杂志,2018,33(8):1337-1340.
- [6] Dacic S, Kelly L, Shuai Y, et al. miRNA expression profiling of lung adenocarcinomas: correlation with mutational status[J]. Mod Pathol, 2010,23(12):1577-1582.
- [7] 陆小芳,周晓荣,钱东林,等. 吉西他滨注射液联合顺铂注射液治疗中晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(7):805-808.
- [8] 宫临征,蔡焦生,赵丽丽,等. 补阳还五汤辅助吉西他滨与顺铂化疗对中晚期非小细胞肺癌患者生存质量的影响[J]. 中医学报,2019,34(4):813-817.
- [9] 郑琪,廖子君,马婕群,等. 吉西他滨靶向 HGF/cMET 通路对非小细胞肺癌 A549 细胞迁移和侵袭的影响[J]. 山西医科大学学报,2020,51(4):275-282.
- [10] 刘丽,杨洋,张万里,等. 吉西他滨联合顺铂治疗中晚期肺癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2018,25(10):1208-1211.
- [11] 郭帅,马锐. 晚期肺鳞癌靶向及免疫治疗进展[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(18):3333-3337.
- [12] 张燕丽,何树梅,岳秋娟,等. 调节性树突细胞在肿瘤微环境中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2018,41(3):332-335,349.
- [13] 孔丹丹,江龙委,郑劼,等. DC-CIK 细胞治疗晚期肾癌临床疗效及预后分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2018,25(21):1515-1521.
- [14] 李悦,尹秀艳,刘婉露,等. 肾癌 DC-CIK 免疫治疗对相关细胞因子的影响[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(9):1075-1079.
- [15] 时牛,宋洁,崔天庆,等. 阿帕替尼联合 DC-CIK 细胞治疗原发性肝癌的临床疗效及患者细胞免疫功能的变化[J]. 山东医药,2021,61(13):53-55.
- [16] 高会霞. 同步放化疗联合 DC-CIK 治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析[J]. 临床肺科杂志,2018,23(9):1596-1600.
- [17] 陆柳,丁梦蕾,成宇,等. 七项肿瘤相关自身抗体检测联用非小细胞肺癌辅助诊断中的临床价值[J]. 中华检验医学杂志,2019,42(9):768-775.
- [18] 刘亚杰,马晓波. 肿瘤标志物 GSTP1、CYFRA21-1 及 SCC-Ag 对非小细胞肺癌的预后评估价值[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(14):42-46.
- [19] Arif R Hanafi, Achmad M Jayusman, Serafim Alfasunu, 等. Serum miRNA as predictive and prognosis biomarker in advanced stage non-small cell lung cancer in Indonesia[J]. 中国肺癌杂志,2020,23(5):321-332.
- [20] 刘大海,罗杰,马虎. miRNA 与非小细胞肺癌放射敏感相关性研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2020,27(1):75-79.
- [21] 洗海兵,冯卫能,张华,等. miR-155 与 SOCS1 在非小细胞肺癌中表达及临床意义[J]. 肿瘤学杂志,2020,26(7):586-590.
- [22] 孔东辉,朱相宇,金汀兰,等. miR-137 靶向调控 KDM1A 抑制非小细胞肺癌细胞侵袭与迁移[J]. 解剖科学进展,2020,26(5):598-600,605.
- [23] Wang L, Dai Y, Zhu F, et al. Efficacy of DC-CIK-based immunotherapy combined with chemotherapy in the treatment of intermediate to advanced non-small cell lung cancer[J]. Am J Transl Res, 2021,13(11):13076-13083.
- [24] Zhao Y, Qiao G, Wang X, et al. Combination of DC/CIK adoptive T cell immunotherapy with chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC) patients: a prospective patients' preference-based study(PPPS)[J]. Clin Transl Oncol, 2019,21(6):721-728.

[收稿日期 2022-04-02][本文编辑 余军 吕文娟]

#### 本文引用格式

胡博文,杜玲玉,杨勇. DC-CIK 免疫治疗联合化疗对晚期肺癌患者的疗效及对血清 miR-137 miR-155 水平的影响[J]. 中国临床新医学,2022,15(4):304-309.