DOI:10.16016/j.1000-5404.1996.01.026

同种LAK细胞治疗肺癌癌性胸水的疗效观察

张楚毅 吴国明* 李淑平* (第三军医大学附属新桥医院肿瘤中心)重庆,630037

提 要 采用同种LAK细胞治疗肺癌癌性胸水43例。其中腺癌25例,鳞癌7例,小细胞癌7例,未定型4例;大量胸水26例,中等量胸水17例。LAK细胞胸腔注射治疗1～2个疗程后,15例胸水消失,23例胸水显著减少,抽不出胸水,有效率为88.4%;化疗组有效率39.5%,两组差别显著($P<0.01$),提示LAK细胞胸腔注射治疗肺癌癌性胸水的疗效优于腹腔注射化疗药物。

关键词 癌性胸水;淋巴因子激活杀伤细胞(LAK细胞)

中图法分类号 R734.2

恶性胸水是肺癌晚期常见并发症之一。由于胸水增长迅速,对心肌产生压迫,常威胁患者生命。因此,如何提高肺癌癌性胸水的疗效,延长生存期,是一个值得研究的课题。我们采用72～96 h孵育并扩增出(5～10)×10^8活性同种LAK细胞对43例晚期肺癌癌性胸水进行了治疗,取得了较为满意的疗效,现报道如下。

1 资料和方法

1.2 同种LAK细胞的制备

按照第三届全国肿瘤免疫与生物治疗学术会议通过的"临床使用LAK细胞规范(草案)"的要求[1]制备同种LAK细胞。其过程如下:取正常献血员外周静脉血,分离得到新鲜白细胞,加入等量淋巴细胞分离液(上海试剂二厂产),以984×g离心20 min。吸取淋巴细胞层,用含10%AB血清的RPMI 1640培养液洗3次(630×g离心10 min)。收集淋巴细胞5×10^7(5 ml),加含10%血清的RPMI 1640培养液14 ml,基因重组白细胞介素-2(rIL-2,军事医学科学院产)1万U(浓度为500 U/ml),置37℃、5%CO_2条件下培养3～4 d。取出后用1640培养液洗3次,收集LAK细胞,计数LAK细胞(5～10)×10^8,加入50 ml生理盐水中,制成LAK细胞悬液,立即使用。

1.2 病例选择

LAK细胞治疗组(简称治疗组)43例,男性12例,女性31例,年龄52.1±11.5(38～69)岁。其中腺癌25例,鳞癌7例,小细胞癌7例,未定型4例,均为单侧胸腔积液。32例为血清胸水,11例为草黄色渗出液;32例胸水查到癌细胞,5例胸膜活检确诊,6例纤支镜检查确诊。胸水在第2肋间以上(大量)者26例,第2到4肋间(中等量)者17例,由胸片、CT及B超等诊断。31例未接受过手术、化疗或放疗,12例为化疗后产生胸水或胸水未能控制者。化疗对照组(化疗组)38例,从既往住院的肺癌性胸水患者中选出具有一定可比性的患者组成,其年龄、性别、肺癌类型及胸水量均与治疗组相近。

* 呼吸内科研究所 重庆,630037

1.3 治疗方法

采用患侧胸腔直接注射的方法。先抽出适量胸水,然后将LAK细胞悬液注入胸腔,LAK细胞数(5～10)×10^8,同时注入rIL-2 5万U。嘱患者卧向患侧、健侧及平卧位各20 min,使各部位膜腔充分接触LAK细胞;2次/周,每疗程3～4次。

1.4 疗效判断

定期胸片及B超检查,必要时行CT检查,观察胸水的变化。疗效分3级:完全缓解(CR)为胸水完全消失,仅遗有胸膜粘连或增厚,持续4周以上;部分缓解(PR)为胸水明显减少,伴胸膜粘连或增厚,持续4周以上;无效(NC)为未达上述标准。此外,治疗前后进行胸水细胞学检查及淋巴细胞计数,观察其变化。观察2～6个月。

2 结果

2.1 合并使用LAK细胞与IL-2的临床疗效

38例经1～2疗程治疗后有显著疗效。表现为胸痛、胸闷及食欲不振等症状显著改善。其中15例达CR;23例为PR;5例为NC,总有效率88.4%。治疗后肿瘤细胞明显减少,32例中29例癌细胞转阴。淋巴细胞由治疗前(0.41±0.13)×10^9/L增高到(0.53±0.18)×10^9/L,差别显著($P<0.05$)。化疗组胸腔内分别注射丝裂霉素8～10 mg、阿霉素30 mg、噻替哌60～100 mg或5-氟脲嘧啶500～750 mg等,5～7 d一次,连用3～6次。其中22例胸腔内注射前曾全身化疗1～3个疗程。仅6例达CR,9例达PR,有效率39.5%,与治疗组比较差别显著($P<0.01$)。

2.2 合并使用同种LAK细胞和IL-2的副作用

主要副作用为寒战(6例,14.0%)和发烧(6例,14.0%),其中3例38.0～38.9℃,3例≥39.0℃。未见肝功能损害等副作用。

3 讨论

体外实验及临床研究证明,LAK细胞具有抗肿瘤

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

抗转移作用，而且其抗肿瘤抗转移作用与输入 LAK 细胞的数量、次数及合并使用 IL-2 有关[2]。但是，LAK 细胞对肺癌等实体瘤的疗效较差，而对转移灶具有一定的治疗作用[3]。我们采用合并使用同种 LAK 细胞和 IL-2 胸腔内注射的方法治疗了 43 例晚期癌性胸水，结果显示病人临床症状明显改善，胸水明显减少，胸水癌细胞阳性率显著降低，淋巴细胞含量明显增高，有效率为 88.4%，与化疗组比较相差显著（$P < 0.01$），表明该方法比局部应用化疗药物疗效较好。

同种异基因 LAK 细胞控制癌性胸水的机理尚不清楚，可能与以下因素有关：(1)同种 LAK 细胞进入胸腔后可直接杀伤转移到胸膜的癌细胞。赵彤等[4]用光镜及电镜观察到 LAK 细胞"识别"并附着在癌细胞上，借其胞浆突起与癌细胞紧密结合；部分 LAK 细胞插入癌细胞间连接部，使成团癌细胞部分游离，并见癌细胞破坏，支持 LAK 细胞破坏癌细胞的观点。我们观察到腺癌的疗效较好，小细胞癌疗效较差，可能与 LAK 细胞与腺癌细胞"亲和力"较高有关，但其确切机理尚不清楚。(2)LAK 细胞能触发转移的癌细胞表达肿瘤限制性抗原(TRA)，后者激活特异性 T 细胞，从而杀伤转移的肿瘤细胞。原发性肿瘤表达 TRA 的频率较低，而转移的癌细胞某些生物学特性发生改变，受 LAK 细胞作用后，转移的癌细胞有可能触发一过性 TRA 表达，进一步激活特异性 T 细胞，后者可杀伤癌细胞[5]。(3)在杀伤肿瘤细胞过程中，肿瘤细胞起进一步间接杀伤作用。此外，我们观察到疗效较好者胸膜粘连、增厚较明显，是否 LAK 细胞可刺激纤维蛋白渗出，发生类似炎症过程，并在限制癌细胞扩增中起一定的作用，尚有待探讨。

在使用 LAK 细胞的同时合并使用 IL-2 是保证 LAK 细胞疗效的重要方法。IL-2 不仅可维持注入的 LAK 细胞活性，而且在 IL-2 刺激下胸水内的淋巴细胞又可进一步增殖，使局部效应细胞比例高于肿瘤细胞，这是疗效较好的原因之一。

本组病人中 6 例出现一过性寒战、发烧，经用非那根和地塞米松后缓解，提示本法不仅疗效较好而且较安全。未见水、钠潴留及肝功能损害等副作用。注射前 30 min 口服消炎痛 25 mg，可减少副作用。

LAK 细胞治疗作为一种生物治疗方法仍有许多问题值得进一步研究，如 LAK 细胞治疗的远期疗效及 LAK 细胞治疗与化疗的相互关系等。我们认为只有结合全身化疗或介入治疗才能取得较好的远期疗效。可根据病情先采用全身化疗或在 LAK 细胞治疗后再全身化疗。

参考文献

1 第三届全国肿瘤免疫与生物治疗学术会议. 临床使用 LAK 细胞规范(草案). 中国肿瘤，1993；2(11)：22

2 Semenzato G. Lymphokine-activatied killer cells: a new approach to immunotherapy of cancer. Leukemia，1990；4(2)：71

3 李殿俊，王跃华，姚晓东等. 晚期肺癌癌性胸水的免疫治疗. 中华肿瘤杂志，1989；11(4)：294

4 赵　彤，陆药丹，李春德等. LAK 细胞治疗人癌性胸腹水细胞涂片的光镜及扫描电镜观察. 中华肿瘤杂志，1993；15(4)：310

5 刘江秋，万　涛，李忠义等. 同种 LAK 细胞治疗癌性胸水的疗效观察. 实用肿瘤学杂志，1992；(4)：80

(收稿：1995-06-21；修回：1996-01-02)

(编辑　沈锡庚、王　红)

Therapeutic effects of homologous LAK cells on cancerous pleural effusion: An observation on 43 cases

Zhang Chuyi, Wu Guoming, Li Shuping (Department of Malignant Disease, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630038)

Abstract Fourty-three cases of cancerous pleural effusion (a large amount in 26 and medium amount in 17) were treated with 1 or 2 courses of intrapleural injection of homologous lymphokin-activated killer cells (LAK cells). Of the patients, 25 suffered from adencarcinoma, 7 squamous cell carcinoma, 7 small cell lung cancer and 4 atypical lung cancer. It was found that the pleural effusion subsided thoroughly in 15 cases and was significantly reduced in amount in 23 with an effective rate of 88.4% after the injection of LAK cells as compared with that of 39.5% in those cases of chemotherapy group ($P < 0.01$). Our findings suggest that the therapeutic effects were far better with intrapleural injection of LAK cells than with intrapleural injection of chemotherapeutic agents.

Key words cancerous pleural effusion; lymphokin-activated kill cells (LAK cells)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net