

# DC-CIK 联合化疗对中晚期食管鳞癌患者生命质量的影响及护理\*

杨红<sup>1</sup>, 杨光<sup>2</sup>, 张曙光<sup>2△</sup> (中国医科大学附属第一医院: 1. 高压氧科; 2. 胸外科, 沈阳 110001)

**【摘要】目的** 观察树突状细胞(DC)-细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)联合多西紫杉醇+顺铂化疗(DC方案)对中晚期食管鳞癌患者生命质量的影响及其护理经验。**方法** 选取100例中晚期食管鳞癌患者,随机分为治疗组与对照组,每组50例。两组患者均给予多西紫杉醇与顺铂化疗,治疗组在化疗的基础上给予DC-CIK治疗,治疗前及治疗后21d用肿瘤生命质量核心量表(QLQ-C30)进行评估并比较,记录不良反应。**结果** 治疗后,两组QLQ-C30整体功能、特异性症状模块各个指标及整体生命质量评分均明显优于治疗前,且治疗后治疗组优于对照组( $P>0.05$ )。治疗组治疗中出现发热、寒战,两组患者治疗后均出现不同程度消化道反应、骨髓抑制,且治疗组不良反应发生率低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** DC-CIK联合化疗能改善中晚期食管鳞癌患者的生命质量。在治疗过程中全面、细致、规范的护理是治疗成功的重要前提。

**【关键词】** 中晚期食管鳞癌; DC-CIK; 生命质量; 护理

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)19-2827-03

**Effect of DC-CIK combined with chemotherapy on quality of life in patients with moderate and advanced esophageal squamous carcinoma and its nursing care\*** YANG Hong<sup>1</sup>, YANG Guang<sup>2</sup>, ZHANG Shu-guang<sup>2△</sup> (1. Department of Hyperbaric Oxygen; 2. Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of DC-CIK combined with the chemotherapy of cisplatin and docetaxel(DC regimen) on the quality of life in the patients with moderate and advanced esophageal squamous carcinoma and its nursing experience. **Methods** 100 cases of moderate and advanced esophageal squamous carcinoma were selected and randomly divided into the treatment group and the control group, 50 cases in each group. The two groups were given the chemotherapy of cisplatin and docetaxel(DC regimen). On the basis of chemotherapy, the treatment group was given the DC-CIK therapy. The evaluation by using QLQ-C30 was performed before treatment and on 21 d after treatment. The adverse reactions were recorded. **Results** The scores of various indicators in the allomeric function, specific symptom modules of QLQ-C30 scores and the whole life quality after treatment in the two groups were significantly superior to those before treatment( $P<0.05$ ), moreover the treatment group after treatment was superior to the control group( $P<0.05$ ). Fever, chills appeared during therapy in the treatment group; different degrees of gastrointestinal reactions and bone marrow suppression occurred after treatment in the two groups, moreover the occurrence rates of adverse reactions in the treatment group were lower than those in the control group( $P<0.05$ ). **Conclusion** DC-CIK combined with chemotherapy can improve the quality of life in the patients with moderate and advanced esophageal squamous carcinoma. The comprehensive, meticulous and normalized nursing care during treatment course is the important premise of therapeutic success.

**【Key words】** advanced esophageal carcinoma; DC-CIK; life quality; nursing

食管癌是人类常见的恶性肿瘤之一,我国是食管癌的高发国度,全球超过一半的食管癌患者在我国,恶性肿瘤中发病率、病死率居第4位,因食管癌早期症状不明显,85%的患者确诊时已经进入中晚期,2年生存率不超过15%<sup>[1]</sup>。以往手术治疗是食管癌的首选方法,但随着化疗药物的不断发展,同步化疗疗效与手术的疗效近似,已经成为食管癌的首选治疗方案,食管癌的标准方案为顺铂+5-氟尿嘧啶(PF方案),但患者耐受性非常差,近年来紫杉醇+顺铂(DC方案)成为了食管癌治疗的主流方案,而多西紫杉醇是新一代半合成紫杉醇的衍生物,不良反应相对较少,抗癌活性较强<sup>[2]</sup>。免疫缺陷是食管癌发病、复发、肿瘤细胞转移的一个重要因素,近年来提出继发性免疫治疗对于晚期肿瘤是一种安全、有效、不良反应较

少的治疗方法<sup>[3]</sup>,体外培养的树突状细胞(DC)联合细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)作为肿瘤免疫治疗的方案已经得到了广泛推广,采用DC-CIK治疗中晚期食管癌取得了较好的临床疗效且患者耐受性良好,且能很好地提高患者的生命质量<sup>[4]</sup>。但目前已经有临床病例显示单独使用DC-CIK治疗中晚期食管癌出现耐药性<sup>[5]</sup>,因此需要将传统化疗药物与DC-CIK联合应用治疗中晚期食管鳞癌,但关于这方面的报道较少。本研究对中晚期食管鳞癌患者采用DC-CIK联合传统化疗药物(DC方案),并采用肿瘤生命质量核心量表(QLQ-C30)评估患者的生命质量,并在治疗过程中总结出与治疗相对应的护理经验。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集中国医科大学胸科及其生物治疗科

\* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81201890);辽宁省自然科学基金资助项目(2013021002)。

作者简介:杨红,女,本科,护师,主要从事食管外科疾病护理方面的研究。△ 通讯作者,E-mail:zsg100610@163.com。

2010 年 2 月至 2014 年 2 月(随访时间为 1 年)经胃镜病理证实组织学类型为中晚期食管鳞癌患者 100 例(无手术机会)。患者年龄 34~75 岁, 体质量指数 23~26 kg/m<sup>2</sup>, 随机分组后两组患者在性别、年龄、病理分期(TNM 分期)、血清肿瘤标志物浓度、免疫学指标等方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。排除标准:(1)Karnofsky 评分在 70 分以下, 预计生存时间小于 3 个月;(2)患者治疗前血、尿、便常规、凝血、肝肾功能等化验检查结果出现严重异常;(3)合并严重心脑血管疾病、糖尿病、甲亢等代谢系统及内分泌系统疾病患者;(4)胸部 CT 检查结果提示胸腔内存在大量积液;(5)治疗前 1 个月内有外伤史及大手术史;(6)出现中枢神经系统的广泛性转移;(7)影像学(CT、MRI、彩超)检查结果显示出现重要血管及其周围神经的侵蚀且因血管侵蚀而出现咯血;(8)自体免疫性疾病、细胞因子过敏、移植后长期服用免疫抑制剂者。纳入研究患者均取得患者本人或其法定代理人知情同意。本研究方案获得本院医学伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 研究对象的分组与处理** 采取随机数字表法随机分为治疗组和对照组, 每组 50 例, 治疗组男 32 例, 女 18 例, 平均(55.87±6.32)岁; 对照组男 30 例, 女 20 例, 平均(56.52±5.54)岁。两组患者入院后第 1 天治疗前即开始使用 QLQ-C30 问卷自评量表进行生命质量评估, 记录评估结果。两组均予以 DC 方案化疗 6 周期<sup>[2]</sup>, 第 1 天静脉滴注多西紫杉醇 135 mg/m<sup>2</sup>; 第 2~4 天静脉滴注顺铂 30 mg/m<sup>2</sup>。21 d 为 1 个周期, 连续化疗 2 周期后评价疗效。化疗期间常规给予抗过敏、止吐、保肝等对症处理, 用药过程中监测血压、脉搏、呼吸, 化疗过程中均给予充足的营养供给, 必要时给予肠外营养。治疗组同步予以生物治疗 6 疗程(每次化疗与生物治疗间隔 14 d)。两组 6 周期化疗结束后 7 d 测定肿瘤标志物、外周血细胞免疫及体液免疫指标。记录两组患者治疗过程中出现的不良反应。

**1.2.2 DC-CIK 细胞的制备及回输方案**<sup>[3]</sup> (1)细胞制备: 经血液成分分离机采集的单个核细胞, 数量为(1~2)×10<sup>9</sup>, 加入 30 mL LGT-T551 细胞培养液, 在 CO<sub>2</sub> 培养箱内孵育 2 h, 移出悬浮细胞(用于诱导 T 细胞), 向培养瓶中加入 20 mL 的 1 000 U/mL 的注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)和 25 mL 1 000 U/mL 白细胞介素(IL)-4 诱导 DC, 每 3 d 换 1 次细胞培养液并补充 GM-CSF 与 IL-4, 第 6 天加入细胞因子的同时加入 15 mL 的 1 000 U/mL 重组人干扰素-γ(IFN-γ)诱导 DC 成熟, 取 2×10<sup>8</sup> 个 DC 置于 100 mL 0.9%生理盐水中并加入 0.5%灭活自体血浆 50 mL, 用于患者第 1 次细胞回输, 其余 DC 留作与 T 细胞混合培养诱导 CIK。悬浮细胞置于 GT-T601 培养袋中, 加入含有 15 mL 的浓度为 1 000 U/mL IFN-γ 的 GT-T551 培养基培养, 24 h 后加入 1 mL 50 ng/mL CD3 单克隆抗体和 10 mL 1 000 U/mL IL-2 注射液, 每 3 d 换液 1 次, 补充 IL-2, 第 7 天收获成熟的 T 细胞, 取(2~3)×10<sup>9</sup> 个成熟 T 细胞放入 250 mL 0.9%生理盐水中并加入 0.5%灭活自体血浆 50 mL, 用于患者第 2 次细胞回输, 其余 T 细胞与预留的 DC 共同培养诱导 CIK, 7 d 后收获细胞并经静脉 2 次回输患者, 每次回输细胞数量为(4~5)×10<sup>9</sup>, 台盼兰染色检测细胞活性≥90%, 用流式细胞仪对采集的细胞进行细胞免疫表型分析, 同时分别做细菌、真菌、病毒、支原体、衣原体、内毒素检测。(2)细胞回输: 第 1、2 次回输时间分别为化疗结束后 7 d 的上午、下午; 第 3、4 次回输时间分别为化疗结束后 14 d 的上午、下午; 21 d 为 1 个周期; 治疗结束后 21 d 再次进行 QLQ-C30 问卷自评量表进行评定, 并记录测量结果, 记录两组患者治疗

中的不良反应。

**1.2.3 护理经过**<sup>[4]</sup> 心理护理: 对患者进行积极心理疏导, 向患者耐心讲解治疗原则、原理、流程, 并告知不良反应与应对策略。采血前准备: 完善相关检查, 各项检查指标均要在正常范围内, 采血前禁食油腻。细胞回输时护理: 经 10~14 d 培养的细胞会输, 会输过程中注意巡视, 输注速度 20 滴/分, 观察患者的心率、血压, 观察有无寒战、发热、心慌、呼吸困难等不适, 细胞回输前测量体温, 体温超过 38.5℃暂不输注, 回输后 1~2 h 要再次测量体温。不良反应护理: 出现寒战、发热, 可能与患者会输过程中 IL-2 和入血清蛋白及回输细胞因子释放有关<sup>[5]</sup>, 如体温超过 38.5℃, 给予阿尼利定 2 mL 肌肉注射。变态反应护理: 多发生于回输过程中, 出现瘙痒、皮疹、呼吸困难、心悸等情况, 立即停止输注, 给予吸氧、抗过敏药物。其他不良反应的护理: 回输后出现恶心、呕吐、疲乏、食欲缺乏、腹泻等症状, 嘱患者多饮水、进食易消化食物, 保证充足睡眠。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 计量资料组间比较采用独立样本  $t$  检验, 组内治疗前后比较采用配对样本  $t$  检验; 计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验; 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组食管鳞癌患者治疗前临床资料比较** 治疗组食管鳞癌患者治疗前临床资料与对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者治疗前临床资料比较[n(%)]

项目	对照组	治疗组
临床分期	Ⅲb	32(64.00)
	Ⅳ期	31(62.00)
分化程度	高分化	15(30.00)
	中分化	15(30.00)
	低分化	27(54.00)
肿瘤位置	食管上段	9(18.00)
	食管中段	8(16.00)
	食管下段	5(10.00)
	34(68.00)	34(68.00)
	11(22.00)	10(20.00)

**2.2 两组食管鳞癌患者治疗前后整体功能模块及生命质量评分比较** 两组食管鳞癌患者治疗后躯体、角色、情绪、认知、社会功能评分均较治疗前升高( $P<0.05$ ); 治疗后治疗组躯体、角色、情绪、认知、社会功能评分高于对照组( $P<0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 QLQ-C30 整体功能及整体生命质量评分(分,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
躯体功能	42.41±2.32	47.61±4.32*	42.76±4.43	54.43±3.43*#
角色功能	41.65±4.13	46.32±3.24*	41.21±5.43	49.32±4.32*#
情感功能	57.41±5.32	62.43±6.43*	57.76±4.32	66.76±5.31*#
认知功能	60.21±5.43	67.32±7.43*	60.74±7.52	72.35±6.48*#
社会功能	46.73±2.54	54.54±5.32*	46.21±3.32	59.31±4.62*#
整体生命质量	50.32±2.32	58.21±4.43*	50.41±4.54	64.43±5.54*#

注: 与本组治疗前比较, \*  $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较, #  $P<0.05$ 。

**2.3 两组食管鳞癌患者治疗前后特异症状比较** 两组食管鳞癌患者治疗后疲劳、恶心呕吐、疼痛、气促、睡眠障碍、食欲差、便秘、腹泻等特异性症状评分均较治疗前降低( $P<0.05$ ); 治疗后治疗组特异性症状评分低于对照组( $P<0.05$ ), 见表 3。

**表 3 两组患者治疗前后 QLQ-C30 问卷特异性症状评分(分,  $\bar{x} \pm s$ )**

特异性症状	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
疲劳	43.76±3.43	41.61±4.32*	43.21±4.43	34.43±3.43*#
恶心呕吐	23.65±3.23	17.32±3.24*	23.58±2.33	13.65±4.32*#
疼痛	28.32±3.12	19.31±1.78*	28.87±1.97	16.76±1.23*#
气促	46.32±4.43	41.21±3.23*	46.64±5.31	33.23±2.41*#
睡眠障碍	44.45±5.43	35.43±3.54*	44.87±3.54	27.43±3.43*#
食欲差	43.65±6.32	35.43±2.32*	43.41±2.21	30.21±4.32*#
便秘	15.52±2.09	13.54±0.98*	15.66±1.31	10.32±1.11*#
腹泻	2.32±0.17	2.11±0.22*	2.34±1.22	1.64±0.18*#

注:与本组治疗前比较,\*  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,#  $P < 0.05$ 。

**2.4 不良反应的临床观察** 两组治疗中均未发现严重过敏反应;对照组治疗后主要不良反应为腹泻(20例,40%)、恶心伴呕吐(24例,48%)、骨髓抑制(37例,74%);治疗组主要不良反应为发热(32例,64.00%)、高热伴寒战(10例,20.00%)、皮疹(5例,10.00%),治疗组化疗后主要不良反应为腹泻(11例,22.00%)、恶心伴呕吐(20例,40.00%)、骨髓抑制(26例,52.00%)。治疗组腹泻、恶心伴呕吐、骨髓抑制等不良反应均低于对照组( $P < 0.05$ )。

**3 讨 论**

食管癌是我国常见的恶性肿瘤,传统治疗方法首选手术,很多患者发现时已没有手术机会,以往针对一些非手术适应证食管癌患者,同期放化疗被认为是标准的综合治疗方案,临床实践证实同期放化疗的临床疗效与手术治疗接近,但是该方案不良反应较大,患者耐受性差<sup>[6]</sup>。目前过继免疫疗法已成为肿瘤治疗的重要辅助手段,免疫活性细胞能杀死体内的肿瘤细胞,调节机体免疫力,预防肿瘤复发,改善患者的生命质量<sup>[1]</sup>。DC是目前已知的抗原提呈能力最强的细胞,成熟的DC可以有效诱导抗原特异性T细胞增殖和活化,激活自然杀伤细胞(NK)和自然杀伤T细胞(NKT),而CIK细胞能在多种细胞因子的刺激下具备了T淋巴细胞强大的抗原活性和NK细胞的广谱杀肿瘤细胞的双重特点,是肿瘤过继治疗的首选免疫细胞<sup>[7-8]</sup>。QLQ-C30量表是欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)推荐用于癌症患者化疗期间生命质量评定的专业量表,国内已有研究在肺癌靶向治疗中使用QLQ-C30<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,两组食管鳞癌患者治疗后躯体、角色、情绪、认知、社会功能评分均较治疗前升高( $P < 0.05$ );两组食管鳞癌患者治疗后疲劳、恶心呕吐、疼痛、气促、睡眠障碍、食欲差、便秘、腹泻均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),说明在全面、细致、规范化的护理基础上联合治疗能很好地改善患者的生命治疗,这与汪治宇等<sup>[4]</sup>报道一致。本研究结果显示,治疗后治疗组躯体、角色、情绪、认知、社会功能评分高于对照组( $P < 0.05$ );治疗后治疗组疲劳、恶心呕吐、疼痛、气促、睡眠障碍、食欲差、便秘、腹泻低于对照组( $P < 0.05$ ),说明在全面、细致、规范化的护理基础上联合治疗能更好地改善患者的生命质量,此外本研究结果与汪治宇等<sup>[4]</sup>关于晚期食管癌患者生命质量评分的报道一致。两组患者治疗中均未发现严重过敏反应;对照组治疗后主要不良反应为腹泻、恶心伴呕吐、骨髓抑制;治疗组主要不良反应为发热、高热伴寒战、皮疹,治疗组化疗后主要不良反应

为腹泻、恶心伴呕吐、骨髓抑制。治疗组腹泻、恶心伴呕吐、骨髓抑制等不良反应发生率均低于对照组( $P < 0.05$ )。说明DC-CIK治疗能降低传统化疗所导致的不良反应。

DC-CIK联合多西紫杉醇+顺铂化疗治疗过程中,需要严格把握治疗适用人群。本研究入选的病例均为增强CT或MRI平扫结果显示肿瘤无侵蚀纵隔重要血管及其神经,因侵蚀较严重时,化疗造成肿瘤组织坏死易出现大出血。治疗过程中应让患者保持充足的营养供给,提高机体免疫力<sup>[10]</sup>。治疗前后可以皮下注射IL-2。有研究报道,化疗联合IL-2在小鼠模型实验中能很好地抑制肿瘤细胞生长<sup>[11]</sup>。此外在联合治疗过程中,耐心的宣教、精心而全面的护理、规范化熟练操作对保证疗效、改善患者生命质量起着至关重要的作用。

**参考文献**

- [1] Compagnin C, Mognato M, Celotti L. Cell proliferation and cell cycle alterations in oesophageal p53-mutated cancer cells treated with cisplatin in combination with photodynamic therapy[J]. Cell Prolif, 2010, 43(3): 262-274.
- [2] 陈斯泽,陈雪梅,丁颖,等. DC方案与PF方案化疗与同步放疗治疗中晚期食管鳞癌[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(4): 727-729.
- [3] Weng DS, Zhou J, Zhou QM, et al. Minimally invasive treatment combined with cytokineinduced killer cells therapy lower the short-term recurrence rates of hepatocellular carcinomas [J]. J Immunother, 2008, 31(1): 63-71.
- [4] 汪治宇,刘荣凤,王聪敏. CIK细胞治疗中晚期食管癌的疗效观察及护理[J]. 药物与临床, 2012, 9(18): 38-40.
- [5] 秦莉. CIK细胞的体外培养与细胞毒作用[J]. 医学分子生物学杂志, 2007, 4(1): 82-85.
- [6] Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(6): 545-553.
- [7] Linn YC, Lau SK, Liu BH, et al. Characterization of recognition and functional heterogeneity exhibited by cytokin-induced killer cell subsets against acute myeloid leukaemia target cell [J]. Immunology, 2009, 126(3): 423-435.
- [8] Sabado RL, Bhardwaj N. Directing dendritic cell immunotherapy towards successful cancer treatment [J]. Immunotherapy, 2010, 2(1): 37-56.
- [9] 张波,韩铮波,姜丹丹,等. 晚期肺癌患者靶向药物治疗对其生命质量的影响[J]. 临床误诊误治杂志, 2013, 26(12): 84-86.
- [10] 谢天鹏,赵雍凡,刘华英,等. 早期肠内营养对食管癌术后全身炎症反应及细胞免疫功能的影响[J]. 四川医学, 2005, 26(1): 18-20.
- [11] Fagnoni FF, Zerbini A, Pelosi G, et al. Combination of radiofrequency ablation and immunotherapy [J]. Front Biosci, 2008, 13(2): 369-381.