

姜黄、三氧化二砷增强骨髓增生异常综合征半相合NK细胞治疗敏感性疗效观察

曾英坚¹, 李章球¹, 吴建伟¹, 李元明¹, 范佳鑫¹, 郑荣¹, 郭坤元²

1. 江门市五邑中医院 / 暨南大学附属江门中医院, 广东 江门 529000

2. 南方医科大学附属珠江医院血液科, 广东 广州 510282

[摘要] 目的: 观察姜黄、三氧化二砷增强骨髓增生异常综合征(MDS)半相合自然杀伤细胞(NK)治疗敏感性的效果。方法: 7例MDS患者, 包括1例MDS继发性急性髓系白血病(AML)采用中药姜黄及中药砷霜制剂三氧化二砷联合小剂量阿糖胞苷及半相合NK细胞输注组成的MDS治疗新方案。结果: 完全缓解(CR)2例, 部分缓解(PR)3例, 稳定(SD)1例, 疾病进展(PD)1例。不良反应轻, 无严重并发症。结论: 采用中药姜黄及中药砷霜制剂三氧化二砷联合小剂量阿糖胞苷及半相合NK细胞输注组成的MDS治疗新方案治疗有望为MDS及AML的治疗开辟一条新途径。

[关键词] 骨髓增生异常综合征(MDS); 姜黄; 三氧化二砷; 半相合NK细胞

[中图分类号] R681.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2014)08-0045-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.08.022

恶性血液病的发病率越来越高, 其中骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者逐年增加, 成为危害中老年人健康的又一重大疾病。中老年MDS患者治疗效果较差, 高危者5年总体生存率不到10%。因此需找到新的治疗方案来提高MDS的疗效。自然杀伤细胞(NK)细胞免疫治疗是近年来应用于恶性血液病的治疗技术, 具有特异性强、副作用轻等优点, 是目前恶性血液病综合治疗中的一个重要环节。但NK细胞免疫治疗单独应用总有效率低, 还需要配合其它治疗方法, 寻找有效的NK细胞应用疗效提升的方法, 迫在眉睫。

1 临床资料

按WHO2008标准确诊MDS及MDS继发性急性髓系白血病(AML)7例, 包括1例AML。无严重并发症, 均能配合观察不良反应和疗效, 均未同时使用其他抗肿瘤药物或糖皮质激素类药物。患者或其授权代理人签署书面知情同意书。体能状态评分(ECOG)≤3分, 有半相合NK细胞供者。

2 治疗方法

姜黄每次50g, 水煎取汁200mL口服, 每天1次, 第1~14天; 小剂量阿糖胞苷, 每次15mg, 皮下注射, 每12h1次, 第1~14天; 三氧化二砷, 每次10mg, 静脉滴注, 每天1次, 第1~14天; NK免疫细胞治疗方案为血细胞分离机单采其子女单个核细胞后培养扩增NK细胞(CD16、CD56阳性)15亿个以上, 于化疗结束后48~72h分1~2天输入。

3 观察指标

所有患者于治疗前查骨髓细胞形态学、骨髓活检、染色体、融合基因及免疫分型。化疗结束28天复查骨髓形态学判定疗效。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《血液病诊断及疗效评价标准》^[1], 分为完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 稳定(SD), 疾病进展(PD)。

4.2 治疗结果 对诱导治疗疗效进行初步探讨。统计目前7例入组病例, 一疗程诱导治疗后CR2例, PR3例, SD1例, PD1例, 无重大治疗并发症, 7例患者均耐受治疗, 主要不良反应为IV度骨髓抑制, 经处理均能恢复。

5 讨论

MDS的发生和进展是一个多步骤的过程, 目前其病因及发病机制尚未阐明。根除肿瘤干细胞是防治白血病发病和缓解后复发的重要途径, 需要高强度治疗, 包括化疗和造血干细胞移植, 但在高强度的治疗过程中往往会损伤正常干细胞, 容易出现造血衰竭, 加重无效造血, 而且由于MDS多见于老年人群, 机体状况较差或常伴有诸如慢性肺病、心血管病及糖尿病等基础疾病, 高强度治疗有较多的并发症和较高死亡率。因此如能寻找到能让肿瘤干细胞对NK细胞介入的低强度综合治疗方案杀伤敏感, 具有较大的临床意义和价值。

NK细胞体外扩增技术的临床应用安全性能保证, 但疗

[收稿日期] 2014-03-01

[基金项目] 江门市科技计划项目(编号: 20120020091047); 江门市科技计划项目(编号: 20130190091046); 广东省中医药局课题(编号: 20132046)

[作者简介] 曾英坚(1975-), 男, 主任中医师, 研究方向: 血液病的中西医结合诊疗。

效仍不够理想,特别是除恶性黑色素瘤和肾癌之外的实体瘤。虽然在动物实验中观察到了自体NK细胞过继免疫治疗的良好效果,但是临床治疗中效果却不尽如人意,而且差异性较大,可能与肿瘤在发展过程中对自体NK细胞免疫逃避有关。因此需要找到临床上能使NK细胞治疗疗效整体提高的方法。

肿瘤细胞常常表达较高水平的热休克蛋白(Hsp70),可被Hsp70致敏和激活的NK细胞识别和杀伤,所以利用Hsp70激活NK细胞提高NK细胞对肿瘤细胞识别和杀伤是的一个重要途径^[2]。联合应用单克隆抗体是提高NK细胞疗效的另一有效途径,因为单克隆抗体作为被动免疫其疗效已得到广泛临床证实,而作为免疫调节剂,它能调整NK细胞表面受体的表达和提高NK细胞抗体依赖性细胞毒性作用,增强抗肿瘤的效果^[3]。另外有同种异体反应的半相合NK细胞治疗的疗效比自体NK细胞有明显的提高,且令人鼓舞的是,杀伤能力增强并不伴随移植植物抗宿主反应^[4]。目前认为半相合NK细胞同种异体反应性主要源于受体肿瘤细胞表面缺乏表达一种或多种半相合NK细胞KIR的配体,导致抑制信号的降低,从而引发NK细胞的杀伤,通过筛选具有与受体肿瘤细胞表面配体不匹配的KIR的半相合NK细胞,可能大大提高NK细胞的杀伤能力^[5]。

对于提升NK细胞免疫治疗方案的综合疗效,另一思路是找到方法致敏肿瘤细胞,从而提升肿瘤细胞被NK细胞杀伤敏感性。对此本科进行了新的一些探索。前期临床研究显示,姜黄、三氧化二砷联合NK细胞免疫治疗,可以大大提高抗MDS、白血病效果,相关基础实验也显示,姜黄、三氧化二砷以及两药联合对MDS的SKM-1细胞株及急性髓系白血病KG1a细胞株均有较强的体外抗肿瘤作用,且可以明显增强以上细胞被NK细胞杀伤的敏感性。由此提出姜黄、三氧化二砷联合小剂量阿糖胞苷及半相合NK免疫治疗新方案和新研究,用于治疗中老年MDS及MDS白血病转化。姜黄辛、苦、温,归脾、肝经,功能破血行气,通经止痛,主治胸胁刺痛,闭经,癥瘕,风湿肩臂疼痛,跌仆肿痛,具有利胆、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用,几乎无毒副作用。其抗肿瘤机制包括:打开外源性死亡受体通路,包括增加死亡受体的表达和死亡诱导分子,激活效应Caspase-3、7而诱导细胞凋亡;抑制细胞的增殖;打开内源性通路诱导肿瘤细胞凋亡(内源性通路是通过降低线粒体膜电位和BCL-2水平,增加Bax水平,激活Caspase-3,通过线粒体依赖途径诱导肿瘤细胞凋亡);某些化疗药物和姜黄素在体外联合诱导肿瘤细胞凋亡具有增效作用^[6-10]。另外有研究表明,姜黄素能增强肿瘤细胞被NK细胞杀伤的敏感性,激发NK细胞的杀伤活性^[11]。

三氧化二砷是传统中药砒霜的主要提取物,砒霜味辛、酸、热、有毒。归脾胃及大肠经,具有劫痰、蚀疮去腐、截疟、蚀腐、杀虫功效,主治寒痰哮喘、疟疾、瘰疬、癬疮、痈疽恶疮等。对于三氧化二砷作用机制的研究最初集中于其对急

性早幼粒细胞白血病特征性融合蛋白PML-RARa的降解作用,后来发现三氧化二砷对细胞内众多靶点均有作用,新的研究发现三氧化二砷的主要机制如下:通过抑制多条信号通路的转录和活化因子通路等,引发多种改变诱导肿瘤细胞凋亡^[12];免疫调节,如显著加强淋巴因子激活杀伤细胞介导的杀伤作用,上调CD38和CD54两个参与细胞相互作用分子的表达;三氧化二砷不仅直接作用于肿瘤细胞,还作用于微环境,减少肿瘤细胞与基质细胞黏附,阻断与基质细胞黏附的肿瘤细胞增殖,抑制新生血管形成^[13]。还有其他新的研究发现,三氧化二砷能开放死亡受体通路,增加死亡受体的表达,更重要的是降低cFLIP的表达^[14];通过打开内源性通路诱导肿瘤细胞凋亡。有研究表明,三氧化二砷同样能增加白血病被NK细胞杀伤的敏感性,牛新清等^[15]研究证明其能上调CD34⁺早期髓系白血病细胞表面NKG2D配体的表达水平,激发NK细胞的杀伤活性。

小剂量阿糖胞苷或其组合方案,如CAG方案是临床上MDS的常用治疗方法,其安全性尚好,但治疗强度不够,单纯应用疗效欠佳,临床同样需要配合其他治疗药物或方案来增强抗肿瘤作用。笔者将姜黄、三氧化二砷联合小剂量阿糖胞苷及半相合NK细胞输注组成MDS治疗方案,方案中各药物除具有单独的抗肿瘤及协同增效作用外,更重要的是NK免疫治疗方案的介入使得方案的抗肿瘤效应在各个方面得以增强,且不良反应降低,姜黄、三氧化二砷致敏MDS肿瘤细胞被NK细胞的免疫杀伤又使整体疗效进一步提高。该方案有望为MDS及AML的治疗开辟一条新途径,为老年恶性血液病寻找新的高敏低毒治疗策略。

[参考文献]

- [1] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:157-163.
- [2] Krause SW, Gastpar R, Andreesen R, et al. Treatment of colon and lung cancer patients with ex vivo heat shock protein 70-peptide-activated, autologous natural killer cells, a clinical phase trial[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(11): 3699-3707.
- [3] Beano A, Signorino E, Evangelista A, et al. Correlation between NK function and response to trastuzumab in metastatic breast cancer patients[J]. J Transl Med, 2008, 6(3): 25.
- [4] Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M, et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia, challenging its predictive value[J]. Blood, 2007, 110(1): 433-440.
- [5] Benjamin JE, Gill S, Negrin RS. Biology and clinical

- effects of natural killer cells in allogeneic transplantation[J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(2): 130-137.
- [6] Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30 (2): 85-94.
- [7] Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, et al. Curcumin suppresses thepaclitaxel-induced nuclear factor-kappa B pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(20): 7490-7498.
- [8] Sen S, Sharma H, Singh N. Curcumin enhances vinorelbine mediated apoptosis in NSCLC cells by the mitochondrial pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(4): 1245-1252.
- [9] Reuter S, Eifes S, Dicato M, et al. Modulation of anti-apoptotic and survival pathways by curcumin as a strategy to induce apoptosis in cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(5): 1340-1351.
- [10] 胡亮彬, 熊文艳, 余莉华, 等. 姜黄素上调 NF- κ B 诱导急性早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞凋亡[J]. *山东医药*, 2011, 51(12): 23-25.
- [11] Mistry AR, O'Callaghan CA. Regulation of ligands for the activating receptor NKG2D[J]. *Immunology*, 2007, 121(4): 439-447.
- [12] 罗琼, 石秋杰. 三氧化二砷抗骨髓增生异常综合征骨髓血管新生机制的初步探讨[J]. *山西医药杂志*, 2012, 41(8): 758-760.
- [13] 周帆, 韦苇, 侯健, 等. 沙利度胺和三氧化二砷对人类骨髓增生异常综合征 MUTZ-1 细胞株的影响[J]. *临床血液学杂志*, 2008, 11(1): 578-582.
- [14] Kerbauy DM, Lesnikov V, Abbasi N, et al. NF-kappa B and FLIP in arsenic trioxide (ATO)-induced apoptosis in myelodysplastic syndromes (MDS) [J]. *Blood*, 2005, 106(12): 3917-3925.
- [15] 牛新清, 胡亮彬, 郭坤元, 等. AS₂O₃ 对 CD34+ 白血病细胞 NKG2D 配体表达及 NK 杀伤活性的影响[J]. *中国免疫学*, 2008, 24(6): 509-517.

(责任编辑: 骆欢欢)

慢性阻塞性肺疾病稳定期患者焦虑抑郁水平对机体状态的影响

辛瑾琛¹, 黄丽萍²

1. 广东省中医院呼吸科, 广东 广州 510120; 2. 东莞卫生学校, 广东 东莞 523186

[摘要] 目的: 观察焦虑抑郁水平对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 稳定期患者机体整体状态的影响。方法: 对符合纳入标准的 COPD 稳定期患者, 通过调研其焦虑抑郁水平、机体整体状态 (包括 BODE 指数、中医临床症状积分), 分析 COPD 稳定期焦虑抑郁水平对机体整体状态的影响。结果: 40.69% COPD 稳定期患者合并有焦虑症; 54.48% COPD 稳定期患者合并有抑郁症。焦虑或抑郁程度越重, 其 BODE 指数越高; 焦虑或抑郁程度越重, 其中医临床症状积分越高。结论: COPD 患者焦虑抑郁水平对机体整体状态存在影响, 而 BODE 指数及中医临床症状积分升高可增加 COPD 合并焦虑抑郁的机率。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病 (COPD); 焦虑抑郁水平; BODE 指数; 中医临床症状积分

[中图分类号] R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 08-0047-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.08.023

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是 21 世纪严重影响人类健康的重大疾病之一。COPD 合并焦虑抑郁障碍导致患者依从性下降、主观呼吸困难加重等情况已日益受到关注。笔者通过调查

研究 COPD 患者稳定期的焦虑抑郁水平、BODE 指数(body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index)及中医临床症状积分, 初步探讨 COPD 焦虑抑

[收稿日期] 2014-03-12

[基金项目] 广州中医药大学创新基金项目 (编号: 11CX036)

[作者简介] 辛瑾琛 (1980-), 女, 副主任医师, 主要从事中西医结合呼吸内科临床工作。