

- [6] 李朋. 潘氏细胞与新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(5): 311-314.
- [7] Kim JH. Role of abdominal US in diagnosis of NEC[J]. Clin Perinatol, 2019, 46(1): 119-127.
- [8] Changsheng L, Heliu D, Zhicheng F, et al. Portal vein gas and pneumatosis intestinalis: a case of intestinal necrosis caused by acute organophosphorus pesticide poisoning?[J]. Toxicol Ind Health, 2019, 35(7): 482-485.
- [9] Dukleska K, Devin CL, Martin AE, et al. Necrotizing enterocolitis totalis: high mortality in the absence of an aggressive surgical approach[J]. Surgery, 2019, 165(6): 1176-1181.
- [10] 甘馨. 新生儿坏死性小肠结肠炎研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(2): 164-169.
- [11] 邹全, 王玉平, 冯菲, 等. 经腹超声在新生儿坏死性小肠结肠炎诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(12): 1091-1093.
- [12] Janssen Lok M, Miyake H, Hock A, et al. Value of abdominal ultrasound in management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Pediatr Surg Int, 2018, 34(6): 589-612.
- [13] Deeg KH. Sonographic and Doppler sonographic diagnosis of necrotizing enterocolitis in preterm infants and newborns[J]. Ultraschall Med, 2019, 40(3): 292-318.

(收稿日期: 2020-04-06)

## · 病例报道 ·

## Ultrasound guided NKG2D-CAR gene therapy for advanced rectal cancer : a case report

# 超声引导下对晚期直肠癌患者行 NKG2D-CAR 基因治疗 1 例

刘 韬 梁伟翔

[中图分类号] R445.1; R735.3

[文献标识码] B

患者男, 51 岁, 经标准治疗失败的转移性直肠癌患者, 因入组“修饰性免疫细胞(NRC-NK)个体化治疗 IV 期结直肠癌的临床研究”入院。影像学检查提示: 患者肝周腹膜下多发转移灶伴左腹局限性无回声区, 拟对患者行 NRC-NK 腹腔内回输, 评估 CAR-NK 细胞的抗肿瘤治疗效果。第一次 CAR-NK 细胞回输过程中采用直接腹腔内注射给药, 治疗效果欠佳。因此, 第二次 CAR-NK 细胞回输前, 超声介入组对患者情况进行评估后采用“人工液腔”模式进行 CAR-NK 细胞回输, 即在患者肝内最大的转移灶周边注射生理盐水, 制造人工液腔并泵入 CAR-NK 细胞, 最大程度地使 CAR-NK 细胞与肿瘤接触, 但患者反复咳嗽、咯痰, 且有消瘦、精神萎靡等恶病质表现, 配合度欠佳, 一定程度上影响回输效果。因此改行在超声实时引导下, 将每剂 CAR-NK 细胞的 1/2 经皮直接注射到患者肝脏 IV 段中具有高代谢活性的区域, 另 1/2 CAR-NK 细胞注入腹腔, 最大程度地减少患者呼吸运动等人为因素影响, 使 CAR-NK 细胞直接接触肿瘤细胞, 发挥杀伤作用。回输结束后, 患者出现可预见性发热, 经物理降温后体温恢复正常。在注射  $2.5 \times 10^8$  CAR-NK 细胞后的第 4 天, 再次行超声检查, 肝内注入 CAR-NK 细胞的转移癌灶大小由  $66.0 \text{ mm} \times 28.5 \text{ mm}$  缩小为  $46.9 \text{ mm} \times 24.0 \text{ mm}$  (图 1)。最后, 对患者肝内注入 CAR-NK 细胞的转移性癌灶及

未行注射的转移性癌灶分别行超声实时引导下穿刺活检, 结果显示注入 CAR-NK 细胞的转移性癌灶仅见少量有肠腺癌细胞的坏死组织, 而未注射 CAR-NK 细胞的转移性癌灶可见完整腺癌组织(图 2)。免疫组化分析显示注射 CAR-NK 细胞的转移性癌灶区域未见 NKG2DL MICA/B、Villin 及 CDX2 表达。

讨论: 结直肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 其发病隐匿, VI 期结直肠癌患者 5 年生存率仅 8.1%<sup>[1]</sup>, 如何更好地治疗晚期结直肠癌患者, 提高其生存质量, 亟需探索一种新的治疗方式。过继免疫作为一种肿瘤生物疗法, 通过将致敏淋巴细胞(具有特异免疫力)或其产物(如转移因子和免疫核糖核酸等)输送给细胞免疫功能低下者, 使其获得抗肿瘤免疫力。笔者<sup>[2]</sup>曾探索过继免疫细胞输注治疗的新方向, 以期改善晚期结直肠癌患者的治疗现状。在进行本次临床试验验证 NKG2D-CAR 基因修饰的 NK 细胞过继治疗的安全性和可行性的过程中, 考虑患者基础情况较差, 配合度欠佳, 故引入超声实时引导的方式直接进行瘤内注射, 能有效避开血管、神经等重要组织, 在保障回输安全性的同时, 使 CAR-NK 细胞直接与肿瘤细胞接触, 最大程度地激发该患者体内抗肿瘤作用, 提高 CAR-NK 细胞的使用效率。此外, 部分肿瘤患者在接受免疫治疗后会出现“超进展”现象, 应用超声实时监测 CAR-NK 细胞的回输过程, 可以

(下转第 679 页)

均 $>0.7$ ,提示其是评估AMI预后的较好指标,与洪玮等<sup>[15]</sup>研究结论一致,表明LS、CS应变参数有助于全面、准确评价AMI患者PCI术后左室收缩功能的变化,并能有效预测患者预后,对评估术后疗效和预后有重要临床意义。

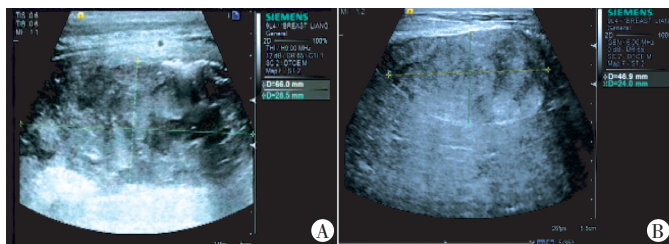
综上所述,2D-STE可客观反映AMI患者PCI术后左室收缩功能的变化,能为患者预后评估提供重要依据,具有较好的临床应用价值。

### 参考文献

- [1] Vidal-Perez R, Abou JCC, Agra-Bermejo RM, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a comprehensive review and future research directions[J]. World J Cardiol, 2019, 11(12):305-315.
- [2] Cui K, Lyu S, Liu H, et al. Timing of initiation of intra-aortic balloon pump in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a Meta-analysis[J]. Clin Cardiol, 2019, 42(11):1126-1134.
- [3] 姚雪,谭团团,宋宏宁,等.斑点追踪成像技术随访左室下壁急性心肌梗死患者PCI术后右室收缩功能的恢复及重构改变[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(8):574-579.
- [4] Zeymer U. Diagnosis and initial management of acute myocardial infarction[J]. MMW Fortschr Med, 2019, 161(4):34-36.
- [5] 曹梦珠,乔增勇.急性ST段抬高型心肌梗死急诊冠状动脉支架置入后慢血流或无复流现象的影响因素[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(3):257-260.
- [6] Ameloot K, Daemen J, Van Mieghem N. PCI strategies in acute myocardial infarction with cardiogenic shock[J]. N Engl J Med, 2018, 378(14):1360-1361.
- [7] 周遛,马长胜.评价二维斑点追踪技术与冠心病患者左室整体收缩功能及冠状动脉病变程度的关系[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(2):252-254.
- [8] Wdowiak-Okrojek K, Wejner-Mik P, Kasprzak JD, et al. Recovery of regional systolic and diastolic myocardial function after acute myocardial infarction evaluated by two-dimensional speckle tracking echocardiography[J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2019, 39(2):177-181.
- [9] 余正春,马小静,夏娟,等.斑点追踪技术评价急性心肌梗死并发心源性休克患者主动脉内球囊反搏治疗前后的左室局部收缩功能[J]. 中国临床医学影像杂志, 2019, 30(8):566-568.
- [10] Scharrenbroich J, Hamada S, Keszei A, et al. Use of two-dimensional speckle tracking echocardiography to predict cardiac events: comparison of patients with acute myocardial infarction and chronic coronary artery disease[J]. Clin Cardiol, 2018, 41(1):111-118.
- [11] 丁丽雅.超声斑点追踪技术对心肌梗死患者室壁运动的二维应变的临床结果分析[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(6):103-104.
- [12] Woo JS, Yu TK, Kim WS, et al. Early prediction of myocardial viability after acute myocardial infarction by two-dimensional speckle tracking imaging[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12(5):474-481.
- [13] Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, et al. ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):39.
- [14] Nourian S, Hosseinsabet A, Jalali A, et al. Evaluation of right atrial function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with right ventricular myocardial infarction[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2017, 33(1):47-56.
- [15] 洪玮,赵刚,韩鄂辉,等.二维斑点追踪成像技术评价症状-球囊扩张时间对ST段抬高型心肌梗死患者局部心功能预后的影响[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13(12):893-897.

(收稿日期:2020-04-06)

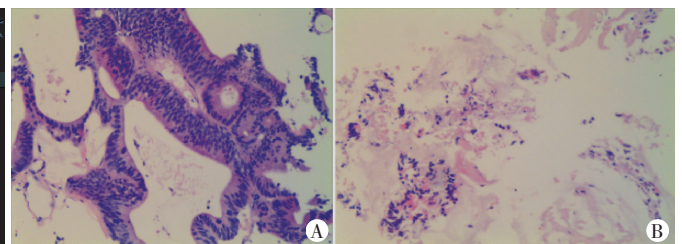
(上接第674页)



A:注射前;B:注射后

图1 超声实时引导下NKG2D-CAR基因修饰的NK细胞瘤内局部注射前后肝内最大转移灶的大小变化

根据病情变化及时调整回输速率,以少量、多次的方式有效控制免疫反应程度,避免发生不良反应。在CAR-NK细胞回输完成后,可以应用超声测量回输部位大小、评估回输部位血供变化情况,并选取有效组织进行穿刺活检,与未进行回输的部位进行对比分析,评估CAR-NK细胞的抗肿瘤效果。由此可见,超声介入技术在改善CAR-NK细胞的回输方式、监测CAR-NK细胞回输过程、评估CAR-NK细胞回输效果中均有重要作用。



A:NKG2D-CAR基因修饰的NK细胞瘤内注射部位穿刺活检病理图;

B:未注射NKG2D-CAR基因修饰的NK细胞部位穿刺活检病理图

图2 转移癌灶穿刺活检病理图(HE染色,×40)

### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(3):177-193.
- [2] Xiao L. Adoptive transfer of NKG2D CAR mRNA-engineered natural killer cells in colorectal cancer patients[J]. Molecular Therapy, 2019, 27(6):1114-1125.

(收稿日期:2019-09-01)