

DC-CIK 免疫治疗联合化疗对晚期结直肠癌患者的临床疗效^{*}

张正聪¹ 朱晓亮¹ 张彦军² 袁得峰¹ 吕鹏飞¹ 白小平¹ 朱克祥³

(1. 兰州大学第一医院东岗院区普外科, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院东岗院区消化内科, 甘肃 兰州 730000;

3. 兰州大学第一医院普外二科, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 目的 探讨树突状细胞(DC)-细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)免疫治疗联合化疗对晚期结直肠癌(CRC)的临床疗效及安全性。方法 选取 2013 年 6 月~2016 年 1 月在兰州大学第一医院东岗院区住院接受 DC-CIK 免疫治疗联合 CapeOX 方案化疗的 45 例晚期 CRC 患者为观察组, 另外选取仅进行 CapeOX 方案化疗的 45 例晚期 CRC 患者为对照组。对两组患者的免疫功能、临床疗效及毒副反应进行比较。结果 观察组治疗前后外周血 T 细胞亚群无明显变化($P>0.05$); 治疗后, 对照组外周血中 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 、NK 及 NKT 细胞比例较治疗前显著下降, 且明显低于观察组($P<0.05$); 观察组和对照组总有效率(RR) 未见明显差异($P>0.05$); 观察组疾病控制率(DCR)明显高于对照组($P<0.05$); 观察组白细胞减少、血小板减少及腹泻的发生率均显著低于对照组($P<0.05$); 观察组无进展生存(PFS)时间较对照组明显延长($P<0.05$), 与对照组总生存(OS)时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 DC-CIK 免疫治疗联合化疗能够显著改善晚期结直肠癌患者的免疫功能, 提高患者抗肿瘤能力, 明显延长患者无进展生存时间, 并减轻化疗不良反应, 可在临床推广应用。

【关键词】 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 免疫治疗; 化学治疗; 晚期结直肠癌

【中图分类号】 R735.3⁺7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.019

Clinical efficacy of dendritic cells/cytokine induced killer cells immunotherapy combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer

ZHANG Zhengcong¹, ZHU Xiaoliang¹, ZHANG Yanjun², YUAN Defeng¹, LYU Pengfei¹, BAI Xiaoping¹, ZHU Kexiang³

(1. Department of General Surgery, Donggang District, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. Department of Gastroenterology, Donggang District, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

3. The Second Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical efficacy and safety of dendritic cell (DC)-cytokine induced killer cell (CIK) immunotherapy combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer (CRC). **Methods** From June 2013 to January 2016, 45 patients with advanced colorectal cancer who receiving DC-CIK immunotherapy combined with CapeOX chemotherapy were collected as the observation group in the Donggang District of The First Hospital of Lanzhou University. In addition, 45 patients with advanced colorectal cancer who received only CapeOX chemotherapy during the same period were collected as the control group. The immune function status, clinical efficacy and toxic reaction of the two groups of patients were observed. **Results** There was no significant change in T lymphocyte subsets in the observation group before and after treatment. The proportion of $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, NK and NKT cells in peripheral blood after treatment was significantly lower than before treatment in the control group, and was significantly lower than that in the observation group after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the response rate (RR) between the observation group and the control group. The disease control rate(DCR) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of leukopenia, thrombocytopenia and diarrhea in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The progression-free survival (PFS) time of patients in the observation group was significantly longer than in the control group ($P<0.05$). There was

基金项目: 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室开放基金课题(zdsyskfkt-201708); 兰大一院院内基金资助项目(ldyyyn2017-16)

通信作者: 朱克祥, E-mail: flexzhu6910@163.com

引用本文: 张正聪, 朱晓亮, 张彦军, 等. DC-CIK 免疫治疗联合化疗对晚期结直肠癌患者的临床疗效[J]. 西部医学, 2022, 34(3): 415-419. DOI:

10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.019

no statistically significant difference in overall survival (OS) time between the observation group and the control group.

Conclusion DC-CIK immunotherapy combined with chemotherapy can significantly prolonged the progression-free survival time of patients with advanced colorectal cancer, significantly improve the patient's immune function and the anti-tumor ability of patients, and reduce the adverse reactions of chemotherapy.

【Key words】 Dendritic Cells; Cytokine-induced killer cells; Immunotherapy; Chemotherapy; Advanced colorectal cancer

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是最常见的消化道恶性肿瘤之一,在全球各类恶性肿瘤中发病率位居第 3 位,死亡率位居第 2 位^[1],我国 CRC 的发病率及死亡率在所有恶性肿瘤中均居第 5 位^[2],并呈逐年上升的趋势。由于 CRC 患者就诊时多数已进入进展期甚至已发生远处转移,目前对于晚期 CRC 患者只能采取化疗为首的综合治疗^[3],但化疗在对肿瘤细胞进行灭活的同时,也会一定程度上损害患者的免疫功能^[4]。因此,探索一种更安全有效的晚期 CRC 治疗方式已成为临床亟待解决的问题。随着生物治疗的深入研究,也为晚期 CRC 的治疗提供了新的思路。树突状细胞(Dendritic cell, DC)-细胞因子诱导的杀伤细胞(Cytokine induced killer cell, CIK)能够使肿瘤细胞对淋巴细胞的敏感性增强,可以提高机体抗肿瘤的免疫能力^[5],并且由于其较小的毒副作用,安全性也得到了许多学者认可^[6]。本研究对晚期 CRC 患者在应用 DC-CIK 免疫治疗联合化疗后的疗效进行回顾性分析,评价其治疗的有效性和安全性,旨在为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 临床资料 选取 2013 年 6 月~2016 年 1 月期间在兰州大学第一医院东岗院区住院治疗的晚期 CRC 患者 90 例,其中采用 DC-CIK 免疫治疗联合 CapeOX 方案化疗的 45 例晚期 CRC 患者为观察组,仅采用 CapeOX 方案化疗的 45 例晚期 CRC 患者为对照组。纳入标准:①所有患者依据美国癌症联合委员会结直肠癌 TNM 分期标准(第八版)^[7]进行分期。②病理证实为结直肠癌,临床分期为Ⅲ期或Ⅳ期,未能行手术治疗。③卡氏评分(KPS)≥60 分,预计生存时间≥3 个月。④血常规及肝肾功能均正常。⑤治疗前均向患者或家属告知病情、治疗方案及可能出现的不良反应,并签署 DC-CIK 免疫治疗和化疗知情同意书。排除标准:①合并心、肺等严重器官功能衰竭或其他恶性肿瘤者。②不能耐受化疗及对生物制品有过敏史者。③长期服用免疫抑制剂者。④合并精神障碍者。⑤临床资料不完整者。本研究获得医院伦理委员会批准。

1.1.2 实验试剂及仪器 淋巴细胞培养基(美国 Gibco 公司),粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)(厦门特宝生物科技有限公司),鼠抗人 CD3 单克隆抗体(北京博奥森生物科技有限公司),白细胞介素-4(IL-4)(上海创未生物技术有限公司),重组人白细胞介素-2(rhIL-2)(长春生物制品研究所),淋巴细胞分离液(上海山进生物科技有限公司),血细胞分离机(美国 Terumo BCT 公司)。奥沙利铂注射液(江西恒瑞医药有限公司),卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 制备自体肿瘤细胞抗原 将肿瘤组织研磨成浆,经胶原酶消化后制成肿瘤单细胞悬液,用分离液分离后制成原代结直肠癌细胞,再经过多次传代并收集,连续洗涤 3 次后裂解细胞,过滤收集上清液储存备用。

1.2.2 DC-CIK 细胞培养及回输 取外周血后离心获得单个核细胞,并接种于淋巴细胞培养基中。①DC 细胞培养:收集悬浮细胞,将贴壁细胞加入含有 GM-CSF 及 IL-4 的培养基中,第 7 天加入自体肿瘤细胞抗原,致敏后获取 DC 细胞。②CIK 细胞培养:将悬浮细胞加入含有 CIK 细胞因子的淋巴细胞培养基中,1 d 后加入 rhIL-2 及抗人 CD3 单克隆抗体,至第 7 天与 DC 细胞共同培养,最终收获 DC-CIK 细胞。③DC-CIK 细胞回输:回输前检测细菌、真菌、内毒素和支原体等均为阴性。回输细胞活率>95%,细胞数量≥ 1.0×10^9 个/次。

1.2.3 治疗方案 根据中国结直肠癌诊疗规范(2020 版)^[8],两组患者均采用 CapeOX 化疗方案:第 1~14 天,卡培他滨 1000 mg/m^2 ;第 1 天,奥沙利铂 130 mg/m^2 ;用药结束后休息 1 周,3 周为 1 个化疗周期,3 个化疗周期结束后进行疗效评价,根据患者耐受情况,入组患者共进行 6~8 周期化疗,在化疗期间常规给予保肝、止吐及抗过敏等对症治疗。观察组患者在予以化疗前采外周血用于培养 DC-CIK 细胞,采血后当日按上述方案进行化疗,并于第 8 天回输 DC 细胞,第 11 天回输 CIK 细胞,第 14 天回输 DC-CIK 细胞,每 3 周为 1 个周期,接受 3 个周期治疗后评价疗效。

1.2.4 观察指标 ①免疫功能评价:通过检测治疗前及治疗 3 周期后两组患者 T 细胞亚群(包括 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、NK 及 NKT 细胞)比例,对患者免疫功能进行评价。②近期疗效评价:3 周期治疗后通过实体瘤疗效评价标准(Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评定两组患者的疗效。完全缓解(Complete response, CR):全部靶病灶消失,且肿瘤标志物水平正常,至少维持 4 周;部分缓解(Partial response, PR):靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$,至少维持 4 周;疾病稳定(Stable disease, SD):靶病灶最大径之和缩小 $< 30\%$,或增大幅度 $< 20\%$;疾病进展(Progressive disease, PD):靶病灶最大径之和增大幅度 $\geq 20\%$,或出现新病变或转移灶。疾病有效率(Response rate, RR) = (CR + PR) / n × 100%, 疾病控制率(Disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) / n × 100%。③不良反应评价:治疗期间对两组患者按照美国国立癌症研究所《急性和亚急性毒性反应表现及分度标准》(NCI-CTCAEv4. 0)^[9]进行不良反应评价,分为 0~IV 度,包括发热、骨髓抑制、胃肠道反应及肝功能异常等。④远期疗效评价:DC-CIK 免疫治疗及化疗结束后每月进行 1 次电话或者医院复查随访,记录患者的生存情况和肿瘤的复发时间。首要研究终点为病情进展,次要研究终点为死亡,对两组患者无进展生存(Progression-free survival, PFS)以及总生存(Overall survival, OS)情况进行评价。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;对不符合正态分布的计量资料用非参数检验或秩和检验。计数资料以率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验;生存曲线利用 Kaplan-Meier 法绘制,采用 Log-rank 检验进行分析。

以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者的性别、年龄、临床分期、分化程度、原发部位及病理分型等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of clinical characteristics between two groups of patients

临床特征	观察组($n=45$)	对照组($n=45$)	χ^2	<i>P</i>
性别			0.745	0.495
男	29(64.4)	32(71.1)		
女	16(35.6)	13(28.9)		
中位年龄(岁)	63(43~71)	64(45~73)	0.269	0.784
临床分期			0.538	0.586
III	11(24.4)	14(31.1)		
IV	34(75.6)	31(68.9)		
分化程度			0.367	0.693
低分化	15(33.3)	12(26.7)		
中分化	23(51.1)	25(55.6)		
高分化	7(15.6)	8(17.8)		
发生部位			0.283	0.752
结肠	22(48.9)	24(53.3)		
直肠	23(51.1)	21(46.7)		
病理类型			0.128	0.881
腺癌	41(91.1)	40(88.9)		
其他类型	4(8.9)	5(11.1)		

2.2 外周血 T 细胞亚群比例变化 对两组患者治疗前及治疗 3 周期后外周血中 T 细胞亚群的比例变化进行比较,结果显示,观察组治疗前后外周血中 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、NK 及 NKT 细胞比例无明显变化(均 $P > 0.05$),而对照组治疗后外周血中 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、NK 及 NKT 细胞比例较治疗前显著下降(均 $P < 0.05$);两组间治疗后比较,对照组 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、NK 及 NKT 细胞比例明显低于观察组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后外周血中 T 细胞亚群流式检测比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n=45$]

Table 2 Flowcytometric analysis of T cell subsets in peripheral blood in two groups of patients before and after treatment

组别	CD3 ⁺ 细胞(%)				CD3 ⁺ CD4 ⁺ 细胞(%)				CD3 ⁺ CD8 ⁺ 细胞(%)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	71.12 \pm 4.30	72.40 \pm 5.07 ^①	0.826	0.467	37.33 \pm 4.14	36.36 \pm 3.93 ^①	0.764	0.507	29.70 \pm 3.45	30.83 \pm 2.73 ^①	0.804	0.496
对照组	71.68 \pm 5.29	51.15 \pm 6.21 ^②	9.845	0.006	38.24 \pm 3.59	29.43 \pm 2.94 ^②	6.882	0.013	30.25 \pm 3.83	23.97 \pm 3.03 ^②	4.181	0.021
<i>t</i>	0.628	11.064			0.794	5.962			0.778	4.325		
<i>P</i>	0.601	0.004			0.483	0.016			0.504	0.018		
组别	NK 细胞(%)				NKT 细胞(%)							
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>				
观察组	10.78 \pm 2.42	11.84 \pm 2.84 ^①	0.718	0.512	4.59 \pm 1.48	5.05 \pm 1.22 ^①	0.604	0.667				
对照组	11.03 \pm 2.15	7.01 \pm 1.80 ^②	3.346	0.028	4.29 \pm 1.11	2.81 \pm 0.87 ^②	2.954	0.035				
<i>t</i>	0.598	3.729			0.543	3.022						
<i>P</i>	0.683	0.025			0.701	0.031						

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与治疗前比较,② $P < 0.05$

2.3 近期疗效评价 3周期治疗后,以CT等方法检测两组患者RR无统计学差异($P>0.05$);观察组DCR明显高于对照组($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后近期疗效评价[$n(\times 10^{-2}), n=45$]

Table 3 Short-term efficacy evaluation of two groups of patients before and after treatment

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
观察组	45	1	19	18	7	20(44.44)	38(84.44) ^①
对照组	45	0	15	13	17	15(33.33)	28(62.22)
χ^2						3.034	6.018
P						0.107	0.015

注:与对照组比较,① $P<0.05$

表4 两组患者治疗后不良反应发生率比较[$n(\times 10^{-2})$]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions in two groups of patients after treatment

不良反应	观察组(n=45)						对照组(n=45)						χ^2	P
	0	I	II	III	IV	总发生率	0	I	II	III	IV	总发生率		
白细胞减少	20	16	6	3	0	25(55.6) ^①	11	13	11	7	3	34(75.6)	7.518	0.011
贫血	31	12	2	0	0	14(31.1)	27	14	4	0	0	18(40.0)	1.025	0.243
血小板减少	26	13	4	2	0	19(42.2) ^①	16	17	9	3	0	29(64.4)	9.012	0.008
恶心和呕吐	17	19	8	1	0	28(62.2)	13	16	13	3	0	32(71.1)	0.964	0.255
肝功能异常	38	5	2	0	0	7(15.6)	33	9	3	0	0	12(26.7)	1.884	0.195
腹泻	38	6	1	0	0	7(15.6) ^①	29	12	4	0	0	16(35.6)	6.993	0.014
发热	39	5	1	0	0	6(13.3)	36	7	2	0	0	9(20.0)	1.714	0.202
外周神经毒性	41	3	1	0	0	4(8.9)	38	6	1	0	0	7(15.6)	0.793	0.323

注:与对照组比较,① $P<0.05$

2.5 远期疗效的评价 治疗结束后对两组患者定期复查并随访,对照组患者的PFS为3~22个月,中位PFS为6.5个月;观察组患者的PFS为3~26个月,中位PFS为10.5个月。经Log-rank检验,两组患者PFS差异有统计学意义($\chi^2 = 4.748, P = 0.029$) (图1)。对照组患者的OS为6~30个月,中位OS为15个月;观察组患者的OS为7~32个月,中位OS为19个月。经Log-rank检验,两组患者OS差异无统计学意义($\chi^2 = 2.379, P = 0.123$),见图2。

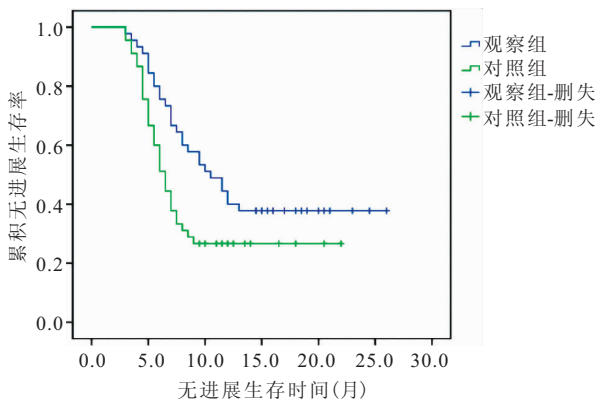


图1 两组患者PFS曲线

Figure 1 PFS curve of two groups of patients

2.4 两组患者不良反应发生率比较 两组患者的主要不良反应表现为骨髓抑制、胃肠道反应、发热及肝功能异常等,对症治疗后均可缓解。治疗期间观察组和对照组白细胞减少、血小板减少发生率分别为55.6%、42.2%和75.6%、64.4%,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组和对照组腹泻发生率分别占15.6%和35.6%,两组比较有明显差异($P<0.05$)。其他相关不良反应,如贫血、发热、肝功能异常、外周神经毒性及恶心、呕吐等无统计学差异($P>0.05$),均经对症处理后恢复正常。见表4。

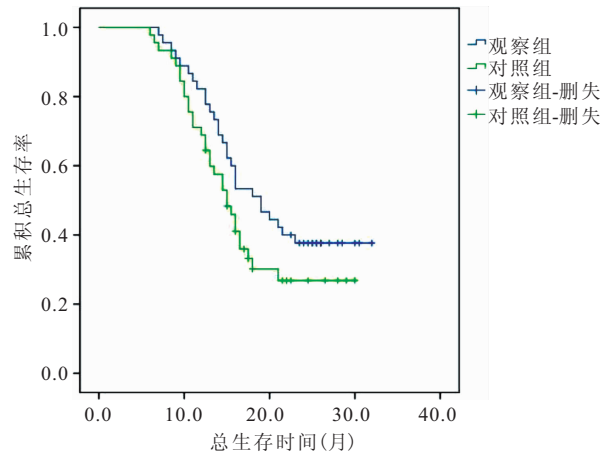


图2 两组患者OS曲线

Figure 2 OS curve of two groups of patients

疗中的联合使用,CRC患者的治愈率明显升高,并且生存期也逐渐延长,但传统的抗肿瘤方法在一定程度上会对机体的免疫功能造成不可逆的损害,从而导致出现频发的不良反应^[10],因此,肿瘤免疫治疗作为目前第四种抗肿瘤手段而被深入研究,并且已经在一些实体肿瘤的治疗上取得了显著疗效^[11]。肿瘤免疫治疗是将大量增殖产生并拥有特定功能的免疫细胞回输机体内,可重塑肿瘤患者免疫系统,清除体内肿瘤微小病灶及残留的癌细胞,并减少传统方法治疗后不

3 讨论

随着当前手术及放化疗等抗肿瘤方法在CRC治

良反应的发生^[12]。

DC 细胞作为目前倍受关注的专职抗原呈递细胞,具有摄取、加工及呈递抗原的作用,并且能有效激活 T 细胞介导的免疫反应,是机体抗肿瘤免疫反应的启动者和调控者^[13]。既往临床研究^[14]也已证实 DC 细胞对一些恶性肿瘤的治疗有明显疗效。CIK 细胞是在体外分离、培养及扩增后获得的异质性细胞群,具有一定的免疫特性,不仅准确识别并直接清除肿瘤细胞,还可通过调节机体免疫系统间接灭活肿瘤细胞^[15],具有培养简单、抗瘤活性高及使用安全等特点^[16]。有研究表明,DC 和 CIK 细胞共同培养后,不仅具有比 CIK 细胞更强的抗肿瘤活性,而且还能加速 T 细胞增殖,发挥更强的杀伤肿瘤作用^[17],明显提高患者的免疫功能,最终有效地抑制肿瘤的生长^[18]。

本研究回顾性分析了 DC-CIK 免疫治疗联合化疗对晚期 CRC 患者的疗效及安全性,结果显示,化疗后机体的免疫功能明显下降,而化疗联合 DC-CIK 免疫治疗后机体免疫功能下降不明显,说明联合治疗有可能恢复机体的抗肿瘤免疫功能,使机体保持较好的免疫状态^[19]。化疗联合 DC-CIK 免疫治疗也显著提高了晚期 CRC 患者的 DCR、PFS,而 RR、OS 虽有延长的现象,但差异并不明显,其可能的原因是由于肿瘤组织的免疫抑制性,致使免疫细胞难以在肿瘤实体内发挥作用^[20]。本研究还表明,化疗联合 DC-CIK 免疫治疗可使患者骨髓抑制和腹泻的发生率显著下降。说明 DC-CIK 免疫治疗不但可以延长生存期,还能提高患者的生存质量,并具有较高的安全性。但由于本研究样本量较小,随访时间有限,故研究结果仍需进一步予以证实。

4 结论

DC-CIK 免疫治疗联合化疗能够明显改善晚期结直肠癌患者的免疫功能,提高抗肿瘤疗效,延长无进展生存时间,减少不良反应发生率,可在临床推广应用。

【参考文献】

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.

[2] 陈金东. 中国各类癌症的发病率和死亡率现状及发展趋势[J]. *遵义医学院学报*, 2018, 41(6):653-662.

[3] MILITELLO L G, SALEEM J J, BORDERS M R, *et al.* Designing colorectal cancer screening decision support: a cognitive engineering enterprise[J]. *J Cogn Eng Decis Mak*, 2016, 10

(1): 74-90.

[4] 王志超, 黄延年. FOLFOX4 方案化疗对结直肠癌患者免疫细胞数的影响[J]. *中国当代医药*, 2010, 17(21):33-34.

[5] 张新颖, 刘辉. DC-CIK 联合化疗加靶向治疗对晚期结肠癌的临床疗效观察[J]. *当代医学*, 2020, 26(23): 165-166.

[6] DI L, ZHU Y, JIA J, *et al.* Clinical safety of induced CTL infusion through recombinant adeno-associated virus-transfected dendritic cell vaccination in Chinese cancer patients[J]. *Clin-TranslOncol*, 2012, 14(9):675-681.

[7] 姚宏伟, 吴鸿伟, 刘荫华. 美国癌症联合委员会第八版结肠癌分期更新及其“预后和预测”评价体系[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(1):24-27.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(8):561-585.

[9] 高作文, 郑劫, 娄金书, 等. DC-CIK 细胞免疫治疗胃癌的临床疗效及预后分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(2):174-179.

[10] 黄亚妮, 龚彩凤, 潘金华. 西妥昔单抗治疗晚期结直肠癌研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2014, 21(5):595-599.

[11] KHATTAK M, FISHER R, TURAJLIC S, *et al.* Targeted Therapy and Immunotherapy in Advanced Melanoma: An Evolving Paradigm[J]. *TherAdv Med Oncol*, 2013, 5(2):105-118.

[12] LINN Y C, YONG H X, NIAM M, *et al.* A phase I/II clinical trial of autologous cytokine-induced killer cells as adjuvant immunotherapy for acute and chronic myeloid leukemia in clinical remission[J]. *Cytotherapy*, 2012, 14(7):851-859.

[13] 朱晓亮, 张正聪, 王海平, 等. 树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞过继免疫联合化疗对胃癌根治术后患者的临床疗效分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(7): 801-807.

[14] 陈虎, 唐晓义, 张斌. 树突状细胞肿瘤疫苗: 全球临床试验巡礼[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(1):1-10.

[15] 刘小军, 侯小明, 张健, 等. 自体 DC-CIK 细胞联合化疗治疗晚期胃癌的回顾性研究[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(6): 819-823.

[16] HONTSCHA C, BORCK Y, ZHOU H, *et al.* Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC) [J]. *J Cancer Res ClinOncol*, 2011, 137(2):305-310.

[17] ZHANG L, YANG X, SUN Z, *et al.* Dendritic cell vaccine and cytokine-induced killer cell therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *OncolLett*, 2016, 11(4):2605-2610.

[18] MESIANO G, TODOROVIC M, GAMMAITONI L, *et al.* Cytokine-induced killer (CIK) cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(6):673-684.

[19] 刘涛, 沈杰, 何凤. 肿瘤细胞免疫治疗疗效影响因素研究进展[J]. *西部医学*, 2013, 25(9): 1433-1436.

[20] 杨林, 刘静维, 张雯, 等. DC-CIK 细胞联合化疗治疗局部晚期不可切除或转移性胃癌的临床疗效[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(9):966-971.

(收稿日期:2021-01-28;修回日期:2021-11-19;编辑:刘灵敏)