

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.06.014

· 临床研究 ·

## 大细胞肺癌患者预后影响因素及术后 CIK 治疗疗效的分析

张静<sup>1,2</sup>, 于津浦<sup>2</sup>, 熊艳娟<sup>1,2</sup>, 曹杉<sup>1,2</sup>, 曹水<sup>1,2\*</sup>, 任秀宝<sup>1,2</sup> (1. 天津医科大学 附属肿瘤医院 生物治疗科, 天津 300060; 2. 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060)

**[摘要]** 目的: 探讨大细胞肺癌( large cell lung cancer, LCLC )患者的预后影响因素及术后不同治疗方式的疗效差异。方法: 回顾性分析 2000 年 1 月至 2009 年 12 月行手术治疗的 80 例 LCLC 患者的临床资料, 采用单因素和多因素方法分析预后的影响因素及术后不同治疗方式的临床疗效。结果: 80 例 LCLC 患者术后临床分期: I 期 21 例, II 期 22 例, III 期 28 例, IV 期 9 例。29 例患者术后未行任何全身治疗, 35 例行单纯化疗, 5 例行 IFN- $\alpha$  联合化疗, 11 例行细胞因子诱导的杀伤细胞( cytokine-induced killer cell, CIK )联合化疗。80 例 LCLC 患者 1、3、5 年生存率分别为 72.5%、45.6%、31.0%。单因素分析显示, N 分期(  $P=0.002$  )、M 分期(  $P<0.001$  )、临床分期(  $P<0.001$  )、手术方式(  $P=0.001$  )、术后不同治疗(  $P<0.001$  )与患者预后相关。多因素分析显示, 临床分期(  $P<0.001$  )、手术方式(  $P=0.034$  )、术后不同治疗(  $P=0.001$  )是 LCLC 患者预后的独立影响因素。通过对不同治疗方式的生存期进行分析, 单纯化疗组、CIK 联合化疗组与无治疗组的生存期差异均具有统计学意义( 均  $P<0.05$  )。对 43 例 I/II 期 LCLC 患者进行分析后发现, CIK 联合化疗组分别与无治疗组、单纯化疗组之间生存期差异具有统计学意义(  $P=0.004, 0.044$  ); 对 37 例 III/IV 期患者的生存期进行分析后发现, 单纯化疗组、CIK 联合化疗组、IFN- $\alpha$  联合化疗组患者生存与无治疗组患者生存差异均具有统计学意义(  $P=0.012, 0.041, 0.011$  )。结论: 影响 LCLC 患者预后的独立因素是临床分期、手术方式、术后治疗方式; 早晚期 LCLC 患者接受术后治疗均可获益, 且 CIK 联合化疗组疗效优于单纯化疗组。

**[关键词]** 大细胞肺癌; 预后; 术后治疗; 生物治疗; CIK 治疗

**[中图分类号]** R734.2; R730.54

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2011)06-0663-05

## Prognostic factors and efficacy of CIK on post-surgery large cell lung cancers

ZHANG Jing<sup>1,2</sup>, YU Jin-pu<sup>2</sup>, XIONG Yan-juan<sup>1,2</sup>, CAO Shan<sup>1,2</sup>, CAO Shui<sup>1,2\*</sup>, REN Xiu-bao<sup>1,2</sup> (1. Department of Cancer Biotherapy, Tumor Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China; 2. Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the prognostic factors of large cell lung cancer ( LCLC ) and analyze the efficacy of different postoperative therapeutic strategies on surgery-LCLC. **Methods:** To collect and retrospectively analyze the clinical data of 80 surgery-LCLC cases between 2000.1 and 2009.12. The prognostic factors and efficacy of different postoperative therapeutic strategies were evaluated by univariate and multivariate analyses. **Results:** All the 80 cases were diagnosed as stage I ( 21 ), stage II ( 22 ), stage III ( 28 ) and stage IV ( 9 ). 29 cases received no systemic treatment after surgery, 35 received routine chemotherapy, 5 received IFN- $\alpha$  combined with chemotherapy and 11 received cytokine-induced killer cells( CIKs )combined with chemotherapy. The overall 1-, 3- and 5-year survival rates of the 80 LCLC cases were 72.5% , 45.6% , 31.0% , respectively. Cox univariate analysis revealed that N stage (  $P=0.002$  ), M stage (  $P<0.001$  ), the clinical stage (  $P<0.001$  ), surgical methods (  $P=0.001$  ) and different postoperative therapeutic strategies (  $P<0.001$  ) were prognostic factors. Cox multivariate analysis indicated that the clinical stage (  $P<0.001$  ), surgical

**[基金项目]** 国家科技攻关计划引导项目资助( No. 2005BA740C );天津市科技创新专项基金项目资助( No. 06FZZDSF01500 )。Project supported by the Leading Foundation of National Science and Technology Development Program ( No. 2005BA740C ), and the Innovation Foundation for Science and Technology in Tianjin ( No. 06FZZDSF01500 )

**[作者简介]** 张静( 1985- ), 女, 山东省潍坊市人, 硕士研究生, 主要从事肿瘤生物治疗的临床和基础研究。E-mail: jingxin861210@163.com

**[通信作者]** 任秀宝( REN Xiu-bao, corresponding author ), E-mail: rwziyi@yahoo.com; 曹水( CAO Shui, corresponding author ), E-mail: caoshui@yahoo.com。\* 共同通信作者

**[网络出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20111111.1118.002.html>

methods ( $P = 0.034$ ), different postoperative therapeutic therapies ( $P = 0.001$ ) were independent prognostic factors. Further analysis revealed that the overall survival of patients with chemotherapy alone or CIK combined with chemotherapy were significantly higher than those without any postoperative therapy (all  $P < 0.05$ ). After analyzing 43 phase I/II LCLC cases, we found that the patients undergoing CIK combined with chemotherapy had a better survival than did those without any postoperative treatment or with chemotherapy alone ( $P = 0.004, 0.044$ , respectively). Analysis of phase III/IV 37 cases revealed that the overall survivals of patients receiving chemotherapy alone or IFN- $\alpha$  combined with chemotherapy, CIK combined with chemotherapy were significantly higher than those without any postoperative therapy ( $P = 0.012, 0.041, 0.011$ , respectively). **Conclusion:** The clinical stage, surgical methods, postoperative therapy strategies are independent prognostic factors for LCLC patients. For early or advanced stage LCLC cases, postoperative therapy is also required, with CIK combined chemotherapy superior to chemotherapy alone.

[ **Key words** ] large cell lung cancer; prognosis; postoperative therapy; biotherapy; CIK therapy

[ Chin J Cancer Biother, 2011, 18(6): 663-667 ]

大细胞肺癌( large cell lung cancer, LCLC )是非小细胞肺癌( non-small cell lung cancer, NSCLC )中除腺癌、鳞癌外的一种特殊类型, 发病率较低, 约占肺癌总发病率的 1%<sup>[1]</sup>, 组织分化较低, 临床表现不典型, 早期诊断率较低。LCLC 对放、化疗不敏感, 易出现区域淋巴结和远处转移, 预后较差; 目前尚无标准治疗方案。免疫治疗已经成为继手术、化疗、放疗的恶性肿瘤第四大治疗方式。近年来, 细胞因子诱导的杀伤细胞( cytokine-induced killer cell, CIK )因其体外增殖速度快、抗肿瘤活性强、抗瘤谱广、可以调节并增强机体的免疫功能等优势逐渐成为研究的热点。本课题收集了近 10 年天津医科大学附属肿瘤医院收治的经手术治疗的 LCLC 患者共 80 例, 对其临床特点和可能影响预后的因素进行分析, 重点探讨术后 CIK 治疗对预后的影响, 以期为临床医生制定 LCLC 术后治疗方案提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验对象

收集天津医科大学附属肿瘤医院 2000 年 1 月至 2009 年 12 月的 80 例术后 LCLC 病例, 所有病例均经病理证实为 LCLC, 并经两位以上资深病理科医师确诊。其中男性 56 例, 女性 24 例, 男女比例为 2.3:1; 年龄 30~77 岁, 中位年龄为 57 岁; 吸烟者 57 人, 不吸烟者 23 人, 吸烟指数平均每年 627.5 支。根据国际抗癌联盟( UICC )肺癌分期标准( 第 7 版 )对患者术后分期: I A 期 6 例, I B 期 15 例, II A 期 13 例, II B 期 9 例, III A 期 27 例, III B 期 1 例, IV 期 9 例。术前胸部 CT 表现: 周围型者 68 例, 中央型者 12 例; 以周围型为主, 占 85.0%。所有患者均行手

术治疗, 其中姑息性手术 10 例, 根治性手术 70 例; 全肺切除术 7 例, 肺叶切除术 73 例; 全部患者行术中淋巴结清扫。术中发现胸膜粘连者 33 例。

### 1.2 LCLC 患者术后治疗的分组

29 例患者术后未行任何全身治疗, 35 例患者术后行单纯化疗( 化疗方案以紫杉醇联合顺铂方案为主: 紫杉醇 135 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天; 顺铂 20 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~5 天; 21 d 为 1 周期 ), 5 例为 IFN- $\alpha$  联合化疗( IFN- $\alpha$  + 化疗 ), 11 例为细胞因子诱导的杀伤细胞( cytokine-induced killer cell, CIK )联合化疗( CIK + 化疗 )。IFN- $\alpha$  + 化疗的给药方法: IFN- $\alpha$  100 万 IU/d, 皮下注射, 每周 3 次; 化疗使用 3 周方案。CIK + 化疗具体给药方法: 化疗前采集患者外周血单个核细胞体外培养并制备 CIK( 制备方法见文献[ 13 ] ), 化疗结束后将制备好的 CIK 细胞回输给患者, CIK + 化疗治疗周期为 1 个月。通过电话或信件方式进行随访, 随访时间截至 2010 年 12 月。

### 1.3 统计学处理

实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 使用 SPSS16.0 软件, 采用 Kaplan-Meier 法计算生存率, Log rank 检验比较组间生存率, Cox 比例风险回归模型进行多因素分析。  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 LCLC 患者预后影响因素的分析

单因素分析结果( 表 1 )显示, N 分期、M 分期、临床分期、手术方式、术后不同治疗方式是影响 LCLC 患者预后的因素。进一步的多因素分析结果显示, 只有临床分期、手术方式、术后不同治疗方式是影响 LCLC 患者术后生存的独立因素( COX 值分别为  $< 0.01, 0.034, < 0.001$  )。

表 1 LCLC 患者预后影响因素分析  
Tab.1 Analysis of factors contributed to prognosis of LCLC patients

Parameter	n	Survival rate ( % )			P
		1 year	3 year	5 year	
Gender					
Male	56	75.0	43.0	30.3	0.663
Female	24	66.7	44.0	35.2	
Age					
≤60	33	70.2	33.5	29.1	0.277
>60	47	75.8	55.7	33.7	
Smoking index					
<400	32	74.5	45.2	39.1	0.155
≥400	48	69.7	40.3	20.1	
Tumor site					
Central	12	91.7	45.7	30.5	0.621
Peripheral	68	69.1	43.5	31.2	
Pleural adhesion					
Yes	33	63.6	44.6	22.2	0.752
No	47	78.7	43.6	40.2	
T stage					
T1	10	83.3	44.4	44.4	0.368
T2	48	72.9	51.6	33.2	
T3	16	68.8	40.5	30.4	
T4	6	70.0	30.0	30.0	
N stage					
N0	43	79.1	53.8	49.9	0.002
N1	15	60.0	45.0	33.8	
N2	22	68.2	24.5	0.00	
M stage					
M0	71	80.3	49.2	35.2	<0.001
M1	9	11.1	0.00	0.00	
Clinical stage					
I	21	90.9	64.8	57.6	<0.001
II	22	85.7	55.1	42.3	
III	28	67.9	32.8	14.6	
IV	9	11.1	0.00	0.00	
Surgical methods					
Radical	70	78.6	49.1	35.2	0.001
Palliative	10	30.0	10.0	10.0	
Postoperative therapy					
None	29	69.0	23.8	12.1	<0.001
Chem	35	65.7	47.9	37.3	
IFN-α + Chem	5	-	75.0	0.0	
CIK + Chem	11	90.9	81.8	81.8	

## 2.2 不同治疗组 LCLC 患者的预后分析

为了解术后不同治疗方式对 LCLC 患者预后的影响,将各治疗组的生存期进行比较。80 例 LCLC 患者总生存期 2~98 个月,中位生存期为 25 个月,1、3、5 年生存率分别为 72.5%、45.6%、31.0%。29 例术后未行任何全身治疗的 LCLC 患者中位生存期为 17 个月,35 例行单纯化疗患者的中位生存期为 19 个月,5 例行 IFN-α + 化疗者中位生存期为 38 个月,11 例行 CIK + 化疗患者中位生存期为 82 个月(图 1)。进一步分层分析发现,单纯化疗组、CIK + 化疗组与无治疗组间生存期差异均具有统计学意义( $P$  值分别为 0.047、0.001)。为排除临床分期差异对术后不同治疗组间生存期的影响,对不同治疗方式患者的临床分期进行  $\chi^2$  检验,各组间临床分期差异无统计学意义(表 2)。由此提示,CIK 联合化疗、单纯化疗都可以延长患者生存期,且前者效果更佳,而 IFN-α 联合化疗的效果并不明显。

## 2.3 术后不同治疗对早期 LCLC 患者预后的影响

为了解术后不同治疗对早期 LCLC 患者预后的影响,对 43 例 I、II 期 LCLC 患者进行分析,其中术后单纯化疗组 17 例、IFN-α + 化疗组 2 例、CIK + 化疗组 7 例、术后无治疗组 17 例。各组间临床分期差异无统计学意义( $\chi^2$  值为 4.139,  $P = 0.247$ )。分析结果显示,CIK + 化疗组与无治疗组、单纯化疗组生存期差异具有统计学意义( $P = 0.004$ 、0.044,图 3),而与其他组无统计学差异。由此提示,早期 LCLC 患者术后行 CIK 联合化疗或单纯化疗都可以有效延长生存期,而 CIK 联合化疗更佳。

## 2.4 术后不同治疗对晚期 LCLC 患者预后的影响

为进一步了解术后治疗对晚期患者预后的影响,对 37 例 III、IV 期患者进行统计分析。12 例术后无治疗患者中位生存时间为 7 个月,18 例行单纯化疗患者中位生存期为 13 个月,3 例行 IFN-α + 化疗、4 例行 CIK + 化疗患者的中位生存期分别为 38 个月、15 个月。各组间临床分期差异无统计学意义( $\chi^2$  值为 3.499,  $P = 0.321$ )。分析结果显示,单纯化疗组、CIK + 化疗组、IFN-α + 化疗组患者与无治疗组患者生存差异期的均具有统计学意义( $P = 0.012$ 、0.041、0.011,图 4),而单纯化疗与联合治疗间患者生存差异并无统计学意义( $P > 0.05$ )。可见对于晚期 LCLC 患者术后需要行全身治疗来延长生存。

表 2 不同治疗组 LCLC 患者的临床分期

Tab. 2 Clinical stages of LCLC patients in different treatment groups

Group	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	$\chi^2$	P value
No systemic treatment	10	7	8	4	9.759	0.370
Chemotherapy alone	9	8	15	3		
IFN + chemotherapy	1	1	3	0		
CIK + chemotherapy	1	6	2	2		

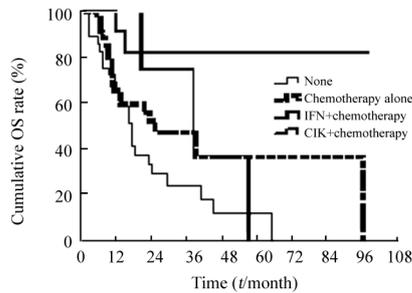


图 1 LCLC 患者术后不同治疗方式的生存曲线  
Fig. 1 Survival curves of post-surgery-LCLC patients in different treatment groups

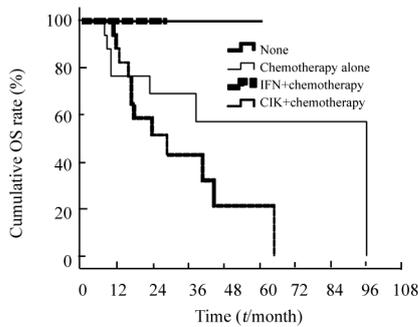


图 2 I/II 期 LCLC 患者术后不同治疗的生存曲线  
Fig. 2 Survival curves of post-surgery-LCLC patients of stage I/II in different treatment groups

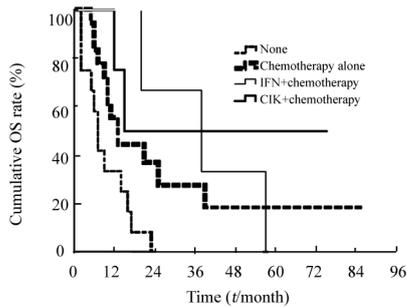


图 3 III/IV 期 LCLC 患者术后不同治疗的生存曲线  
Fig. 3 Survival curves of post-surgery-LCLC patients of III/IV in different treatment groups

### 3 讨论

LCLC 是一种特殊类型的 NSCLC, 根据 2004 年 WHO 颁布肺和胸膜肿瘤组织学分类(第四版)的标准, 肺大细胞肿瘤分为以下 5 种类型: 大细胞神经内分泌肿瘤、基底样肿瘤、淋巴上皮样肿瘤、透明细胞肿瘤、伴横纹肌样表型大细胞肿瘤<sup>[2]</sup>。

LCLC 的发病率较低, 由于诊断标准的不同, 发病率的报道差异很大, Hanagiri 等<sup>[3]</sup>报道 LCLC 发病率为 5.8% (57/975), Battafarano 等<sup>[4]</sup>报道 LCLC 的发病率为 3.9% (82/2099), 而国内报道 LCLC 的发病率在 1% 左右<sup>[1]</sup>, 与国外报道相比发病率偏低。本研究中 LCLC 的发病率为 1.10% (80/7253), 与国内报道基本一致。原因可能为国内外对 LCLC 的病理诊断标准把握度不同, 或者由于生存环境及生活习惯的不同导致国内外 LCLC 的发病率确实存在差异。本研究中有 48 例患者有长期大量吸烟史, 平均吸烟指数为 627.5 支, 与文献报道基本一致<sup>[5]</sup>。

本研究中影响 LCLC 患者预后的因素主要包括: 临床分期、是否行根治性手术切除、术后是否行全身治疗。因此, 本研究认为尽早进行根治性手术切除、术后行全身治疗是影响预后的关键。目前对 LCLC 患者采用的术后治疗一般参照 NSCLC, 化疗主要以 TP(紫杉类联合铂类)方案为主。通过对晚期 LCLC 患者生存期的分析发现, 术后进行全身治疗可以有效延长生存期, 这与国外报道一致<sup>[6-7]</sup>。但是 I、II 期患者术后是否需要继续治疗目前国内外尚未达成共识。Saji 等<sup>[5]</sup>对 45 例手术治疗 LCLC 患者进行研究后发现, 术后行化疗可以有效延长生存期, 且单纯手术治疗患者的死亡风险是手术联合化疗的 9.5 倍; Rossi 等<sup>[8]</sup>也报道 LCLC 可能对含铂类为基础的化疗敏感; Iyoda 等<sup>[9]</sup>认为早期 LCLC 患者术后行辅助化疗可以有效提高生存率; 国内学者于大平等<sup>[10]</sup>对 61 例 LCLC 患者研究后发现, 术后放疗化疗可以有效延长生存期。但本研究<sup>[11-12]</sup>认为, LCLC 恶性度较高, 即使是早期患者预后也较差, 术

后化放疗并不能提高生存。

本研究探讨生物治疗(主要为 IFN- $\alpha$ 、CIK 细胞)联合化疗对 LCLC 患者预后的影响,结果提示,CIK 联合化疗可以进一步改善 LCLC 患者的预后。生物治疗主要是通过激活或恢复免疫系统特异性杀伤肿瘤细胞,不损伤正常组织,并且可以提高因放化疗等引起的免疫力低下,对增强放化疗的耐受及治疗效果具有重要作用,是一种不良反应发生率较低、安全性较好的治疗方式<sup>[13]</sup>。早在 1990 年,Wadler 等<sup>[14]</sup>就发现干扰素可以调整耐药细胞的化疗敏感性;Hoffmann 等<sup>[15]</sup>进行的胰腺癌小鼠模型体内实验发现,干扰素联合化疗组较单纯化疗组肿瘤明显缩小,生存期延长。

CIK 过继性免疫治疗提高化疗疗效在肺腺鳞癌<sup>[16]</sup>、乳腺癌<sup>[17]</sup>、肝癌<sup>[18]</sup>、胃癌<sup>[19]</sup>等多种肿瘤中都已经得到证实。Li 等<sup>[16]</sup>研究发现,生物治疗联合化疗组患者的无病生存期、总生存期均较单纯化疗组明显延长,并发现联合治疗组患者体内干扰素、肿瘤坏死因子等抗肿瘤相关细胞因子的水平升高,考虑 CIK 免疫治疗提高疗效的机制可能是通过提高抗肿瘤相关细胞因子的水平来实现的。有研究<sup>[20]</sup>认为 CIK 通过诱导肿瘤细胞凋亡来达到抗肿瘤的作用。

本研究提示,尽早行根治性手术切除是 LCLC 患者预后的独立影响因素,术后行单纯化疗或生物治疗联合化疗可以延长患者生存期,而 CIK 联合化疗疗效相对较好;即使是早期术后患者,同样需要行综合性全身治疗,以提高疗效。但由于本研究病例数较少,尚需扩大病例数,进行随机、对照、前瞻性研究,以提高 LCLC 患者的治疗水平。

## [ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] 徐启明,周乃康,刘颖,等. 58 例肺大细胞癌的诊断和外科治疗 [ J ]. 中国肿瘤临床, 2008( 1 ): 15-17.

[ 2 ] Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors [ J ]. Semin Roentgenol, 2005, 40( 2 ): 90-97.

[ 3 ] Hanagiri T, Oka S, Takenaka S, et al. Results of surgical resection for patients with large cell carcinoma of the lung [ J ]. Int J Surg, 2010, 8( 5 ): 391-394.

[ 4 ] Battafarano RJ, Fernandez FG, Ritter J, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma: An aggressive form of non-small cell lung cancer [ J ]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 130( 1 ): 166-172.

[ 5 ] Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J, et al. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy [ J ]. Anticancer Drugs, 2010, 21( 1 ): 89-93.

[ 6 ] Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy [ J ]. Lung Cancer, 2005, 49( 2 ): 217-223.

[ 7 ] Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A retrospective analysis of 144 surgical cases [ J ]. Lung Cancer, 2006, 53( 1 ): 111-115.

[ 8 ] Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, et al. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung [ J ]. J Clin Oncol, 2005, 23( 34 ): 8774-8785.

[ 9 ] Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. Adjuvant chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features [ J ]. Cancer, 2001, 92( 5 ): 1108-1112.

[ 10 ] 于大平,白连启,闫东杰,等. 61 例肺大细胞癌临床特点分析 [ J ]. 中国肺癌杂志, 2002( 4 ): 300-301.

[ 11 ] Paci M, Cavazza A, Annessi V, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A 10-year clinicopathologic retrospective study [ J ]. Ann Thorac Surg, 2004, 77( 4 ): 1163-1167.

[ 12 ] Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, et al. Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung [ J ]. Ann Thorac Surg, 1997, 63( 1 ): 180-185.

[ 13 ] 郝希山. 生物治疗肿瘤治疗的新希望 [ J ]. 中国医药生物技术, 2008( 6 ): 401.

[ 14 ] Wadler S, Schwartz EL. Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies: A review [ J ]. Cancer Res, 1990, 50( 12 ): 3473-3486.

[ 15 ] Hoffmann K, Mehrle S, Schmidt J, et al. Interferon-alpha restores the chemosensitivity in pancreatic cancer [ J ]. Anticancer Res, 2008, 28( 3A ): 1499-1507.

[ 16 ] Li H, Wang C, Yu J, et al. Dendritic cell-activated cytokine-induced killer cells enhance the anti-tumor effect of chemotherapy on non-small cell lung cancer in patients after surgery [ J ]. Cytotherapy, 2009, 11( 8 ): 1076-1083.

[ 17 ] 李香丹,孙抒,宋莲莲,等. CIK 细胞对乳腺癌细胞株 ZK-75-1 的杀伤作用及其机制 [ J ]. 细胞与分子免疫学杂志, 2006, 22( 3 ): 314-317.

[ 18 ] 杜智,赵邢力,高英堂,等. 术中失血来源的树突状细胞用于肝癌治疗的体外实验研究 [ J ]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30( 10 ): 759-763.

[ 19 ] Zhao Q, Zhang H, Li Y, et al. Anti-tumor effects of CIK combined with oxaliplatin in human oxaliplatin-resistant gastric cancer cells *in vivo* and *in vitro* [ J ]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29: 118.

[ 20 ] Yu J, Zhang W, Jiang H, et al. CD4<sup>+</sup> T cells in CIKs ( CD4<sup>+</sup> CIKs ) reversed resistance to fas-mediated apoptosis through CD40/CD40L ligation rather than IFN-gamma stimulation [ J ]. Cancer Biother Radiopharm, 2008, 23( 3 ): 342-354.

[ 收稿日期 ] 2011-08-15

[ 修回日期 ] 2011-09-28

[ 本文编辑 ] 王莹