

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.03.005

当归多糖对 CIK 细胞生物学特性及其杀伤活性的影响

陈吉祥, 白海, 欧剑锋, 赵强 (兰州军区兰州总医院 血液科, 甘肃 兰州 730050)

[摘要] **目的:** 探讨当归多糖(*Angelica sinensis* polysaccharide, ASP)体外对人外周血来源的细胞因子诱导的杀伤(cytokine induced killer, CIK)细胞的增殖、免疫表型及其对白血病 K562 细胞杀伤活性的影响。**方法:** 分离健康志愿者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 第 0 天加入 IFN- γ (1 000 IU/ml), 24 h 后再加入 IL-2 (1 000 IU/ml)、抗 CD3 单抗(50 ng/ml)继续培养, 此后每隔 3 d 根据添加不同浓度的 ASP 分为 5 组: A 组(不加 ASP)、B~E 组(分别加 ASP 12.5、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。全自动血细胞计数仪计数各组 CIK 细胞的增值情况, 流式细胞术检测各组 CIK 细胞中 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺ 细胞的百分比, 酶联免疫吸附(ELISA)法检测各组 CIK 细胞上清液中 IFN- γ 及 TNF- α 的分泌水平, CCK-8 法检测各组 CIK 细胞对 K562 细胞的杀伤活性。**结果:** 联合 ASP 诱导培养 CIK 细胞至第 16 天时, 与 A 组相比, E 组 CIK 细胞的增殖能力明显增加[(56.98 \pm 3.00) $\times 10^6$ vs (43.81 \pm 2.14) $\times 10^6$, $P < 0.05$], 各组细胞活率都保持在 90% 以上; 各组 CIK 细胞 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺ 细胞比例无明显差异, 而 D 组、E 组 CD3⁺CD56⁺ 细胞比例与 A 组相比存在差异[(26.65 \pm 3.71)%、(28.36 \pm 4.28)% vs (20.75 \pm 3.56)% , $P < 0.05$]; E 组 CIK 细胞在效靶比为 40:1、20:1、10:1 时对 K562 细胞的杀伤活性比 A 组更强[(84.19 \pm 5.88)% vs (68.05 \pm 5.95)%、(76.69 \pm 6.54)% vs (64.55 \pm 9.44)%、(72.32 \pm 9.22)% vs (61.45 \pm 8.22)% , 均 $P < 0.05$]。**结论:** 随着培养时间的延长, 高浓度的 ASP 体外对 CIK 细胞的增殖及杀伤活性有一定的促进作用。

[关键词] 当归多糖; CIK 细胞; K562 细胞; 杀伤活性

[中图分类号] R730.54; R733.7; R285

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)03-0310-05

Effects of *Angelica sinensis* polysaccharide on the biological characteristics and cytotoxicity-enhancing activity of CIK cells

Chen Jixiang, Bai Hai, Ou Jianfeng, Zhao Qiang (Department of Hematology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, Lanzhou 730050, Gansu, China)

[Abstract] **Objective:** To characterize the biological features of *Angelica sinensis* polysaccharide (ASP) and evaluate its effect on the proliferation, immunotype and cytotoxicity of cytokine induced killer cells (CIK) derived from human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). **Methods:** PBMCs were obtained from healthy adult donors and induced to differentiate into CIK cells with interferon- γ (1 000 IU/ml) and anti-human CD3 (50 ng/ml). CIK cells were then treated with ASP every 3 days at 0, 12.5, 25, 50 and 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. At 10 days after treatment, the number of CIK cells was counted by computer-based cell counter, the proportion of CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ and CD3⁺CD56⁺ cells were analyzed by flow cytometry, and the cytotoxicity of CIK cells were tested by CCK-8 method. **Results:** At the end of 16 day treatment, above 90% of CIK cells remained viable in all treatment groups, and the proliferative activity was significantly higher ($P < 0.05$) in CIK cells treated with 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ASP (56.98 \pm 3.00) $\times 10^6$ than in cells treated with 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ASP (43.81 \pm 2.14) $\times 10^6$. While the CD3⁺CD56⁺ cell ratio was significantly increased ($P < 0.05$) in CIK cells treated with 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ASP (26.65 \pm 3.71)% or 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ASP (28.36 \pm 4.28%) as compared with the control (20.75 \pm 3.56)%, there were no statistical differences in the proportion of CD3⁺CD4⁺ or CD3⁺CD8⁺ cells among the

[基金项目] 甘肃省科技重大专项(No. 1102FKDA005)。Project support by the Major Science and Technology Projects in Gansu Province(No. 1102FKDA005)

[作者简介] 陈吉祥(1987-),男,甘肃省白银市人,硕士生,主要从事血液系统肿瘤生物免疫治疗的研究, E-mail:747699151@qq.com

[通信作者] 白海(Bai Hai, corresponding author), E-mail:jqzyy2015@126.com

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20150615.1607.004.html>

different groups ($P > 0.05$). The cytotoxic activity of CIK cells against K562 cells was significantly increased ($P < 0.05$) after treatment with 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ASP as compared with 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ASP at an effector-target ratio of 40:1 (84.19 ± 5.88)% vs (8.05 ± 5.95)%, 20:1 (76.69 ± 6.54)% vs (64.55 ± 9.44)% or 10:1 (72.32 ± 9.22)% vs (61.45 ± 8.22)%.

Conclusion: *Angelica sinensis* polysaccharide can enhance the proliferative and cytotoxic activities of CIK cells in dose- and time-dependent manners.

[**Keywords**] *Angelica sinensis* polysaccharide; CIK cells; K562; killing activity

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(3): 310-314]

当归(*Angelica sinensis*)为中医药中重要的补气活血药物,具有补气活血、调经止痛、润肠通便等功效。当归多糖(*Angelica sinensis* polysaccharide, ASP)为当归的水溶性成分,文献报道^[1], ASP 在体内外对特异性及非特异性免疫均有一定的促进作用。细胞因子诱导的杀伤(cytokine induced killer, CIK)细胞是肿瘤过继免疫治疗的主要效应细胞, CIK 细胞治疗已在临床取得一定的疗效。本研究在传统 CIK 细胞培养的基础上加用 ASP,对比 ASP 诱导培养的 CIK 细胞与传统培养的 CIK 细胞对该细胞增殖能力、免疫表型、所分泌的细胞因子及对 K562 细胞的杀伤活性的影响,为 CIK 细胞的培养提供一种可行的优化方案,使其具备更稳定、更高效的增殖能力及杀伤活性。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

人白血病细胞株 K562 由兰州军区兰州总医院中心实验室惠赠。RPMI 1640 培养液、胎牛血清均购自浙江天杭生物科技有限公司, CD3McAb、IFN- γ 、IL-2 均购自北京同立海源生物科技有限公司, ASP 源自陕西慈缘生物技术有限公司, CCK-8 试剂购自日本同仁化学研究所, INF- γ 、TNF- α ELISA 试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司, 荧光标记抗体 CD3-FITC、CD4-PE、CD8-PE、CD56-PE 均购自 BD 公司。

1.2 CIK 细胞的诱导培养及扩增

1.2.1 外周血单个核细胞(PBMC)的分离 采集健康志愿者外周抗凝全血 80 ml,按等体积沿管壁缓慢加入到事先备好的加有 20 ml 淋巴细胞分离液(Ficoll 液)的 50 ml 离心管中, $750 \times g$ 、 4°C 离心 20 min,抽取白膜细胞层,用 PBS 洗涤 3 遍。

1.2.2 CIK 细胞的培养及扩增 将 PBMC 悬浮于 RPMI-1640 完全培养液(含 10% FBS)中,调整细胞密度为 $1 \times 10^6/\text{ml}$,接种至 15 mm 培养皿中。第 0 天加入 IFN- γ 1 000 IU/ml,置 37°C 、5% CO_2 培养箱培养。24 h 后,加入 IL-2 1 000 IU/ml、抗人 CD3 单

克隆抗体(CD3McAb)50 ng/ml,以后每隔 3 d 根据添加不同浓度的 ASP 分 5 组:A 组(不加 ASP)、B~E 组(分别加 ASP 12.5、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。各组均置于 37°C 、5% CO_2 培养箱中培养。

1.3 CIK 细胞形态、增殖能力的分析

定期(诱导培养的第 5、7、9、11、13、16 天)在相差显微镜下观察 CIK 细胞的形态,并用锥虫蓝染色检测细胞的存活率,全自动血细胞计数仪计数细胞绝对数。

1.4 流式细胞术检测各组 CIK 细胞免疫表型

收获培养第 16 天的各组 CIK 细胞, $500 \times g$ 离心 5 min,弃去上清液,用 PBS 洗涤 1 次后调整细胞密度为 $2 \times 10^6/\text{ml}$,分别加入 20 μl 荧光素标记的 CD3、CD56、CD8、CD4, 4°C 避光孵育 30 min,流式细胞术分析 $\text{CD3}^+ \text{CD4}^+$ 、 $\text{CD3}^+ \text{CD8}^+$ 、 $\text{CD3}^+ \text{CD56}^+$ 细胞的百分比。

1.5 酶联免疫吸附(ELISA)法检测各组 CIK 细胞细胞因子的分泌水平

收集经不同培养方法诱导培养 16 d 的 CIK 细胞,调整细胞密度为 $2 \times 10^6/\text{ml}$, $500 \times g$ 离心 5 min,取上清液 0.5 ml,用 ELISA 法检测上清液中 INF- γ 和 TNF- α 的含量。

1.6 CCK-8 法检测 CIK 细胞肿瘤杀伤能力

选对数生长期的 K562 细胞作为靶细胞,调整细胞数均为 $1 \times 10^5/\text{ml}$;收取培养第 16 天的 CIK 作为效应细胞, $500 \times g$ 离心 5 min,弃上清,并用 10% 1640 培养液洗涤 1 次,将 CIK 细胞浓度分别调整为 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 、 $2 \times 10^6/\text{ml}$ 和 $4 \times 10^6/\text{ml}$,则效靶比依次为 10:1、20:1 和 40:1,分为实验组、效应细胞组和靶细胞组。实验组于 96 孔板每孔加效应细胞、靶细胞各 100 μl ,靶细胞组每孔加入靶细胞、1640 培养液各 100 μl ,效应细胞组每孔加入效应细胞、1640 培养液各 100 μl ,置 37°C 、5% CO_2 培养箱中培养 24 h。每孔加入 CCK-8 溶液 20 μl , 37°C 孵育 4 h,终止培养,全自动酶标检测仪检测各孔在 450 nm 波长处的光密度(D)值,并计算杀伤率。每组设 3 个复孔,实验重复 3 次。

杀伤率(%) = [1 - (实验孔 D 值 - 效应细胞孔 D 值 / 靶细胞孔 D 值)] × 100%。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 高浓度 ASP 可明显促进 CIK 细胞的增殖

各组 CIK 细胞在培养第 5 d 开始进行增殖,细胞数逐渐增多,呈悬浮生长,各组间无明显差异。培养第 13 天,D、E 组细胞大量增殖,体积变大,部分呈集落样生长;A、B、C 组细胞亦出现明显增殖,但细

胞总体数目及集落数较少(图 1)。

联合 ASP 诱导培养的 CIK 细胞对 CIK 细胞的增殖有一定的促进作用,第 4 天进行分组时各组接种的细胞数为 0.4×10^6 个;而培养至第 16 天时,与传统方法培养的 A 组(对照组)相比,E 组、D 组 CIK 细胞的细胞增殖明显增加 [$(56.98 \pm 3.00) \times 10^6 / \text{ml}$ 、 $(51.07 \pm 3.19) \times 10^6 / \text{ml}$ vs $(43.81 \pm 2.14) \times 10^6 / \text{ml}$, $P < 0.05$]。说明高浓度的 ASP 更有助于促进 CIK 细胞的增殖(表 1)。锥虫蓝染色检测各组 CIK 细胞活率均保持在 90% 以上,A ~ E 组培养至第 16 天的细胞活率分别为 $(93.24 \pm 3.20)\%$ 、 $(91.75 \pm 2.49)\%$ 、 $(90.94 \pm 2.78)\%$ 、 $(91.63 \pm 1.98)\%$ 和 $(94.05 \pm 3.14)\%$ 。



图 1 ASP 对 PBMC 来源的 CIK 细胞(第 13 天)形态的影响(×100)
Fig. 1 Effect of ASP on morphology of CIK cells derived from PBMC(d 13)(×100)

表 1 各组 CIK 细胞在不同培养时间点的增殖情况(×10⁶)
Tab. 1 CIK cells proliferation in different culture time points (×10⁶)

Group	d 4	d 7	d 10	d 13	d 16
A	0.4 ± 0	0.87 ± 0.11	4.12 ± 0.12	11.47 ± 1.21	43.81 ± 2.14
B	0.4 ± 0	0.90 ± 0.10	4.13 ± 0.12	12.09 ± 1.64	44.05 ± 2.06
C	0.4 ± 0	0.93 ± 0.07	4.21 ± 0.18	12.26 ± 1.04	45.68 ± 2.27
D	0.4 ± 0	0.98 ± 0.15	4.35 ± 0.12	13.22 ± 1.54	51.07 ± 3.19*
E	0.4 ± 0	1.25 ± 0.13	4.52 ± 0.16*	16.70 ± 1.12*	56.98 ± 3.00*

* $P < 0.05$ vs A group at the same times

2.2 ASP 对 CIK 细胞免疫表型的影响

流式细胞术检测结果(表 2)显示,与对照组 A 组相比,B、C、D、E 组 CIK 细胞中 $CD3^+ CD4^+$ 、 $CD3^+ CD8^+$ T 细胞的比例无显著差异 ($P > 0.05$),而 ASP 高浓度的 D、E 组中 $CD3^+ CD56^+$ 细胞的比例明显提升 ($P < 0.05$)。

2.3 高浓度 ASP 促进 CIK 细胞分泌细胞因子

ELISA 法检测结果(图 1、2)显示,与对照组相比,培养第 16 天的 CIK 细胞中仅高浓度的 ASP 组(E 组)TNF- α 的表达量明显升高 [(129.53 ± 7.45) vs (101.67 ± 9.04) pg/ml, $P < 0.05$];中、高浓度 ASP 组(D 组、E 组)IFN- γ 的表达量明显升高

[(1802.32 ± 13.45) 、 (1822.12 ± 9.73) vs (1782.68 ± 12.32) pg/ml, $P < 0.05$]。

2.4 高浓度 ASP 增强了 CIK 细胞的杀伤活性

收获培养第 16 天的各组 CIK 细胞,通过 CCK-8 法检测结果(表 3)显示,随效靶比的增高,对 K562 细胞的杀伤活性也依次增强。在效靶比为 40:1、20:1、10:1 时,E 组 CIK 细胞对 K562 细胞的杀伤活性分别为 $(84.19 \pm 0.88)\%$ 、 $(76.69 \pm 1.54)\%$ 、 $(72.32 \pm 2.22)\%$,而对照组的杀伤活性则分别为 $(68.05 \pm 1.95)\%$ 、 $(64.55 \pm 1.44)\%$ 、 $(61.45 \pm 4.22)\%$,可见高浓度 ASP 组 CIK 的杀伤活性更强 ($P < 0.05$)。

表 2 培养第 16 天各组 CIK 细胞的主要表型表达情况(%)

Tab. 2 Proportion of main effector cell phenotype in all group on day 16(%)

Group	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD56 ⁺
A	15.91 ± 4.12	78.23 ± 5.45	20.75 ± 3.56
B	17.24 ± 4.03	80.98 ± 5.27	21.67 ± 3.08
C	17.56 ± 4.25	81.91 ± 5.14	23.19 ± 2.86
D	16.96 ± 5.05	80.51 ± 6.29	26.65 ± 3.71*
E	16.78 ± 5.04	79.62 ± 6.85	28.36 ± 4.28*

* P < 0.05 vs A group

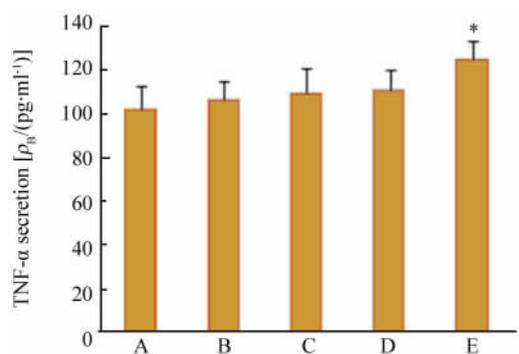


图 2 培养第 16 天的各组 CIK 细胞上清液中 TNF-α 的水平

Fig. 2 TNF-α levels in supernatant of each group CIK cells at culturing on the 16th day

* P < 0.05 vs A group

表 3 培养第 16 天不同效靶比的 CIK 细胞对 K562 细胞的杀伤率(%)

Tab. 3 Comparison of CIK cells and different concentrations of ASP-induced CIK cells killing activity under different effector-target ratio to K562 cells on day 16(%)

Effector target ratio	A	B	C	D	E
10:1	61.45 ± 4.22	61.75 ± 2.86	63.11 ± 3.91	65.11 ± 1.49	72.32 ± 2.22
20:1	64.55 ± 1.44	63.67 ± 2.51	67.58 ± 1.54	70.62 ± 1.90	76.69 ± 1.54*
40:1	68.05 ± 1.95	68.32 ± 3.34	75.32 ± 3.77	80.44 ± 0.71*	84.19 ± 0.88*

* P < 0.05 vs A group

由 CIK 细胞介导的过继免疫治疗已广泛应用于实体瘤和血液系统肿瘤的辅助治疗中,并取得一定的临床疗效。Lu 等^[5]用自体 CIK 细胞输入治疗老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤后发现,患者体内 CD3⁺ CD8⁺ 和 CD3⁺ CD56⁺ 细胞的比例较治疗前显著增高。Wang 等^[6]通过自体 CIK 细胞治疗复发或难治性 AML 后显示,患者外周血白血病细胞的比率明显下降。亦有研究^[7]表明,CIK 细胞能够逆转 K562/ADR 细胞株的多要耐药。

为提高 CIK 细胞的增值能力及杀伤效应,遂在

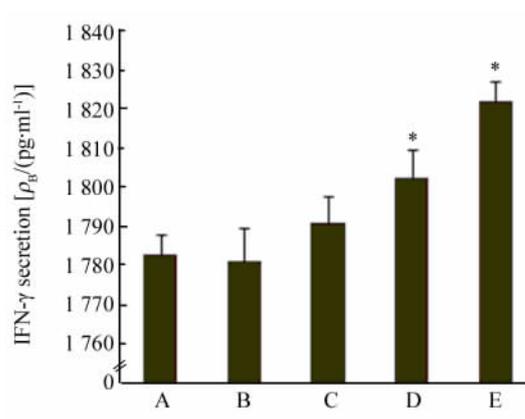


图 3 培养第 16 天的各组 CIK 细胞上清液中 IFN-γ 的水平

Fig. 3 IFN-γ levels in supernatant of each group CIK cells at culturing on the 16th day

* P < 0.05 vs A group

3 讨论

Schmidt-Wolf 等^[2]首次报道了人外周血 PBMC 诱导培养 CIK 细胞的方法;其后研究^[3]证实该类细胞同时表达 CD3 和 CD56,既具备 T 细胞特异性杀伤肿瘤效应,亦兼有 NK 细胞非 MHC 限制性特点,在体内不易引发 GVH 反应^[4]。

传统培养方案的基础上衍生出了不同的培养法。Bonanno 等^[8]用胸腺球蛋白(thymoglobulin, TG)代替抗 CD3 单克隆抗体培养 CIK 细胞后发现,中、高浓度 TG(250、500 ng/ml)诱导培养的 CIK 比同等浓度 CD3 单克隆抗体诱导培养的 CIK 在增值能力及溶瘤效应方面更具优势。本实验选用具有免疫调节能力的当归多糖加入到传统 CIK 细胞的培养体系中进行诱导培养,结果发现高浓度的 ASP 更有助于促进 CIK 细胞的增值,这可能与 ASP 可促进 T 淋巴细胞增值及蛋白激酶 PI3K 的表达有关^[9]。研究发

现,PI3K 参与了 T 细胞的分化与增殖并与其分泌 IFN- γ 关系密切^[10];且 PI3K 的存在有助于 CD8⁺ T 细胞的存活^[11];此外 ASP 还能下调活化 T 细胞对 Caspase-3 的表达,从而抑制 T 细胞的凋亡^[12]。流式细胞术检测显示,各浓度梯度的 ASP 诱导培养的 CIK 细胞中 CD3⁺ CD4⁺、CD3⁺ CD8⁺ 细胞的比例并无差异,而 CD3⁺ CD56⁺ 细胞的比例较对照组有所提升,以 50、100 μ g ASP 组最为显著,而 CD3⁺ CD56⁺ 细胞是 CIK 细胞杀伤肿瘤细胞的主要效应细胞^[13]。高浓度 ASP 诱导培养的 CIK 细胞能够分泌更多的 IFN- γ 及 TNF- α ,它们不仅对肿瘤细胞具有直接的抑制作用,还可通过调节机体免疫系统间接地杀伤肿瘤细胞^[14]。后续的杀伤实验证明,高浓度 ASP 组 CIK 细胞的杀伤效应较对照组及低浓度 ASP 组有明显增加。

综上,中、高浓度的 ASP 在体外实验中能促进 CIK 细胞的增值,并通过分泌更多的细胞毒性细胞因子来提高对 K562 细胞的杀伤作用,证实了当归多糖在肿瘤防治及免疫调节中的作用,体现了中西医结合在肿瘤防治中所发挥的积极作用。

[参 考 文 献]

[1] 耿卫朴,徐曼,罗伟,等. 灵芝多糖和当归多糖促进人外周血 T 淋巴细胞增殖和分泌 IFN- γ [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(5): 655-658.

[2] Schmidt-Wolf IG, Negrin RS, Kiem HP, et al. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity [J]. J Exp Med, 1991, 174(1):139-149.

[3] Introna M, Golay J, Rambaldi A. Cytokine induced killer (CIK) cells for the treatment of haematological neoplasms [J]. Immunol Lett, 2013, 155(1/2): 27-30.

[4] Linn YC, Lau SK, Liu BH, et al. Characterization of the recognition and functional heterogeneity exhibited by cytokine-induced killer cell subsets against acute myeloid leukaemia target cell [J]. Immunology, 2009, 126(3):423-435.

[5] Wang Y, Bo J, Dai HR, et al. CIK cells from recurrent or refractory AML patients can be efficiently expanded in vitro and used for reduction of leukemic blasts in vivo [J]. Exp Hematol, 2013, 41 (3): 241-252.

[6] Lu XC, Yang B, Yu RL, et al. Clinical study of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Cell Biochem Biophys, 2012, 62(1): 257-265.

[7] Wang L, Deng Q, Wang J, et al. Effect of CIK on multidrug-resistance reversal and increasing the sensitivity of ADR in K562/ADR cells [J]. Oncol Lett, 2014, 8(4): 1778-1782.

[8] Bonanno G, Iudicone P, Mariotti A, et al. Thymoglobulin, interferon-g and interleukin-2 efficiently expand cytokine-induced killer (CIK) cells in clinical-grade cultures [J]. J Transl Med, 2010, 8(1): 129-143.

[9] Shang P, Qian AR, Yang TH, et al. Experimental study of anti-tumor effects of polysaccharides from Angelica sinensis [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(9): 1963-1967.

[10] Soond DR, Bjørge E, Moltu K, et al. PI3K p110delta regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans [J]. Blood, 2010, 115(11): 2203-2213.

[11] Hand TW, Cui W, Jung YW, et al. Differential effects of STAT5 and PI3K/AKT signaling on effector and memory CD8 T-cell survival [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(38): 16601 - 16606.

[12] Gao Y, Gao H, Chan E, et al. Antitumor activity and underlying mechanisms of ganopoly, the refined polysaccharides extracted from Ganoderma lucidum, in mice [J]. Immunol invest, 2005, 34 (2): 171-198.

[13] Kim JS, Park YS, Kim JY, et al. Inhibition of human pancreatic tumor growth by cytokine-induced killer cells in nude mouse xenograft model [J]. Immune Netw, 2012, 12(6): 247-252.

[14] Tettamanti S, Marin V, Pizzitola I, et al. Targeting of acute myeloid leukaemia by cytokine-induced killer cells redirected with a novel CD123-specific chimeric antigen receptor [J]. Br J Haematol, 2013, 161(3):389-401.

[收稿日期] 2015 - 01 - 10 [修回日期] 2015 - 04 - 27
 [本文编辑] 阮芳铭

本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 封二
 德国美天旆生物技术有限公司 封三
 碧迪医疗器械有限公司 封四
 上海细胞治疗工程技术研究中心有限公司 插页