

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.017

自体 CIK 细胞治疗对恶性肿瘤患者免疫功能和生活质量的影响

童刚领,农巧红,秦洁,申东兰,余振东,王树滨(北京大学深圳医院 肿瘤内科,广东 深圳 518036)

[摘要] **目的:**探讨自体细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞对恶性肿瘤患者免疫功能和生活质量的影响。**方法:**回顾性分析在我院经过 CIK 细胞治疗的 58 例恶性肿瘤患者临床资料,流式细胞仪检测患者治疗前后外周血 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁻CD16⁺CD56⁺和 CD3⁺CD16⁺CD56⁺细胞的表达水平;42 例患者治疗前后采用世界卫生组织生活质量测定简表(WHOQOL-BREF)分别进行问卷调查;治疗过程中监测相关的不良反应。**结果:**患者 CIK 细胞培养液体取样标本中 CD3⁺总 T 淋巴细胞、CD3⁺CD4⁺T 辅助淋巴细胞以及 CD3⁺CD8⁺T 抑制淋巴细胞的亚群水平分别为(82.79 ± 11.98)%、(30.32 ± 11.23)%和(49.10 ± 11.65)% , CD4⁺/CD8⁺的比值为 0.67 ± 0.34,而 CD3⁻CD16⁺CD56⁺ NK 细胞和 CD3⁺CD16⁺CD56⁺ CIK 细胞亚群水平分别为(16.58 ± 11.83)%和(13.74 ± 8.66)%。与治疗前相比,治疗后的患者外周血中 CD3⁺总 T 淋巴细胞亚群、CD3⁺CD4⁺T 辅助淋巴细胞亚群、CD3⁺CD8⁺T 抑制淋巴细胞亚群和 CD3⁺CD16⁺CD56⁺ CIK 细胞亚群水平均明显升高($P < 0.05$), CD3⁻CD16⁺CD56⁺ NK 细胞亚群水平较治疗前下降($P < 0.05$)。经过 CIK 细胞治疗后,患者的生理、心理、社会关系和环境关系均得到很好的改善($P < 0.05$)。自体 CIK 细胞治疗过程中不良反应发生率低,均可控制。**结论:**自体 CIK 细胞治疗增强了患者的免疫功能,改善了患者的生活质量,且不良反应较轻。

[关键词] 细胞因子诱导的杀伤(CIK)细胞;恶性肿瘤;免疫功能;生活质量

[中图分类号] R730.54; R441

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)04-0504-05

Effects of autologous CIK cells immunotherapy on the immune function and quality of life of cancer patients

Tong Gangling, Nong Qiaohong, Qin Jie, Shen Donglan, Yu Zhendong, Wang Shubin (Department of Medical Oncology, Shenzhen Hospital, Peking University, Shenzhen 518036, Guangdong, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of the present study is to evaluate the effects of autologous cytokine-induced killer cells (CIK) immunotherapy on immune function and quality of life of cancer patients. **Methods:** We performed a retrospective analysis of 58 cancer patients who received CIK immunotherapy in our hospital. The T lymphocyte in their peripheral blood samples drew before and after the treatment were analyzed by flow cytometry for CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁻CD16⁺CD56⁺ and CD3⁺CD16⁺CD56⁺ subpopulations. Patients were assessed with the WHO QOL-BREF questionnaires to evaluate their quality of life. Treatment-related adverse reactions during treatment were also surveyed. **Results:** In the culture for generating CIK, the levels of CD3⁺ T lymphocytes, CD3⁺CD4⁺ T helper cells, CD3⁺CD8⁺ cytotoxic T cells were (82.79 ± 11.98)%, (30.32 ± 11.23)%, and (49.10 ± 11.65)% respectively. The ratio of CD4⁺ and CD8⁺ T cells was 0.67 ± 0.34. Notably, the levels of CD3⁺CD16⁺CD56⁺ CIK cells and CD3⁻CD16⁺CD56⁺ NK cells were (16.58 ± 11.83)% and (13.74 ± 8.66)%. Comparing the two peripheral blood samples from each patient, the percentages of CD3⁺ T lymphocytes, CD3⁺CD4⁺ T helper cells, CD3⁺CD8⁺ cytotoxic T cells, and CD3⁺CD16⁺CD56⁺ CIK subsets were all significantly increased after the treatment ($P < 0.05$), whereas the percentage of CD3⁻CD16⁺CD56⁺ NK cell percentage decreased significantly ($P < 0.05$). The QOL-BREF of patients were also improved significantly ($P < 0.05$), and the treatment-related adverse reactions were well-tolerated in most patients. **Conclusion:** CIK therapy is safe and effective in improving quality of life and immune functions of patients with malignant tumors.

[基金项目] 深圳市卫生计生系统科研项目资助(No. 201402025)。Project supported by the Scientific Research Project from the Health and Population System of Shenzhen City (No. 201402025)

[作者简介] 童刚领(1983-),男,安徽省合肥市,硕士,主要从事乳腺癌和消化道肿瘤的诊治,E-mail:tg1221747@sohu.com

[通信作者] 王树滨(Wang Shubin, corresponding author),E-mail:wangshubin2013@163.com

[**Key words**] cytokine-induced killer (CIK) cells; malignant tumor; immune function; quality of life

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(4): 505-508]

自体细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞治疗属于过继细胞免疫疗法,通过自体免疫细胞进行体外激活和扩增,然后回输至自身体内,达到杀伤肿瘤细胞的作用,并且不受机体主要组织相容性抗原的限制,对恶性肿瘤均有一定的杀伤作用,在临床得到广泛开展^[1-2]。本文通过回顾性分析在北京大学深圳医院肿瘤内科经过自体 CIK 细胞治疗的恶性肿瘤患者临床资料,通过流式细胞术检测患者治疗前后淋巴细胞亚群水平的变化,并调查患者治疗前后生活质量的变化情况,探讨自体 CIK 细胞免疫疗法的临床价值,为临床提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 8 月至 2014 年 2 月北京大学深圳医院肿瘤内科收治的 58 例恶性肿瘤患者,所有患者均经病理检查证实。其中男性 25 例、女性 33 例,中位年龄 48 岁(25 ~ 79 岁);其中鼻咽癌 2 例、宫颈癌 3 例、卵巢癌 3 例、子宫内膜癌 3 例、肺癌 7 例、胃癌 8 例、乳腺癌 9 例、结肠癌 11 例、直肠癌 12 例。根据 AJCC-TNM 分期标准, I 期 7 例, II 期 5 例, III 期 18 例, IV 期 28 例。患者入组标准:预期生存期大于 3 个月, ECOG 评分 0 ~ 1 分、肝肾功能正常、白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 80 \times 10^9/L$, 对生物制剂无过敏;排除标准:细菌或病毒感染或传染病,妊娠期或哺乳期,患有免疫系统疾病,颅内转移瘤,淋巴血液系统疾病,重要脏器功能不全以及对生物制剂过敏的患者。治疗期间定期检测患者的肝肾功能、血象、肿瘤标志物、影像学等,详细记录患者治疗过程中的相关不良反应和处理措施。所有治疗患者均签署知情同意书,治疗方案已经过北京大学深圳医院伦理委员会审核通过。

1.2 主要仪器与试剂

NAVIOS 型流式细胞仪购自美国 Beckman Coulter 公司。荧光标记的 CD3、CD4、CD8、CD45、CD16 + 56、CD45⁻PC5 单克隆抗体均购自法国 Immunotech 公司, 抗人 CD3 抗体购自 TaKaRa 公司。淋巴细胞分离液购自 Amersham Biosciences 公司, X-VIVO 培养液购自 Lonza 公司, IFN- γ 购自上海凯茂生物医药有限公司, IL-2 购自北京四环生物制药有限公司, IL-1 α 购自 Gibco 生命技术公司。

1.3 自体 CIK 细胞培养

CIK 细胞培养实验室符合 GMP 标准,保持标准要求的恒定温度和湿度。第 1 天抽取患者空腹状态下静脉血 50 ml, 经过肝素抗凝,用淋巴细胞分离液分离并收集 PBMC, 转移到 75 cm² 培养瓶中,加入 50 ml X-VIVO 培养液(含 IFN- γ 1 000 U/ml), 置于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养。第 2 天,加入抗人 CD3 抗体 100 ng/ml、IL-2 1 000 U/ml、IL-1 α 1 ng/ml 继续培养。第 5 天进行细胞扩增,1 个 75 cm² 培养瓶中的细胞转移到 2 个 175 cm² 培养瓶中(25 ml/瓶) 补加培养液 175 ml, 同时补加 IL-2 至 1 000 U/ml。第 8 天细胞入袋扩增培养,1 个 175 cm² 培养瓶的细胞转移进入 1 个细胞培养袋,每个患者 2 个培养袋,每袋补加培养液 700 ml 及 IL-2 至 1 000 U/ml, 取 10 ~ 20 ml 液体做微生物培养检测。微生物培养检测阴性后,第 12 天中期补加培养基,每袋补加培养液 700 ml 及 IL-2 至 1 000 U/ml, 混匀,取 10 ~ 20 ml 液体做微生物培养。微生物培养检测阴性后,第 15 天收集细胞,检测细胞杀伤活性及锥虫蓝染色计数细胞,每只袋子的细胞分别收集到 6 只 250 ml 离心管中,离心收集细胞,分别取 10 ~ 20 ml 液体做微生物培养,同时取 0.5 ~ 1 ml 液体以做流式细胞检测。回输标准:细胞数量 $> 1.2 \times 10^{10}$ 个/(人·次), 细胞活率 $> 80\%$ 。

1.4 自体 CIK 细胞回输治疗方案

将收集的细胞加入到 1 个 250 ml 生理盐水袋中,每袋加入 25 ml 白蛋白,混匀。取 0.5 ~ 1 ml 液体留样保存,封口送病房回输,每次回输时间控制在 1.5 h, 使用输血器进行输注,备用急救药物车,有专人护士负责,滴速先慢后快,每隔 20 min 轻摇生理盐水袋使细胞均匀回输,全程心电监护,输注完毕后观察 2 h。输注过程中如出现发热、寒战等不良反应则使用异丙嗪处理,必要时使用地塞米松治疗,出现严重输液反应时,予以急救药物治疗。

58 例患者均给予 4 次 CIK 细胞治疗,每次间隔 2 周,其中 23 例患者同期接受化学治疗,17 例患者未接受其他方式治疗,10 例患者同期接受生物靶向治疗,如曲妥珠单抗或吉非替尼,8 例患者同期接受内分泌药物治疗,如芳香化酶抑制剂或他莫昔芬。

1.5 流式细胞术检测自体 CIK 细胞治疗对患者淋巴细胞亚群的影响

自体 CIK 细胞治疗前、后采集患者外周血,流式细胞术检测淋巴细胞亚群变化情况,分别检测

CD3⁺、CD3⁺ CD4⁺、CD3⁺ CD8⁺、CD3⁻ CD16⁺ CD56⁺和 CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺,以 CD45/SS 双参数方案设门淋巴细胞群,选择 CD3/4/8/45 四色方案和 CD3/CD16⁺56/CD45 三色方案,标本上机后计数 5 000 个淋巴细胞,测试完后由计算机进行数据分析。对其中 42 例患者治疗前后采用世界卫生组织生活质量测定简表(WHOQOL-BREF)分别进行问卷调查。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者 CIK 细胞培养液体中取样标本淋巴细胞亚群水平情况

通过流式细胞仪对 58 例患者每次 CIK 细胞培养的液体取样标本进行淋巴细胞亚群检测发现,CD3⁺ 总 T 淋巴细胞、CD3⁺ CD4⁺ T 辅助淋巴细胞以及 CD3⁺ CD8⁺ T 抑制淋巴细胞的亚群水平分别为 (82.79 ± 11.98)%、(30.32 ± 11.23)% 和 (49.10 ± 11.65)%, CD4⁺/CD8⁺ 的比值为 0.67 ± 0.34,而 CD3⁻ CD16⁺ CD56⁺ NK 细胞和 CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺ CIK 细胞亚群水平分别为 (16.58 ± 11.83)% 和 (13.74 ± 8.66)%。

2.2 患者治疗前后淋巴细胞亚群水平的变化情况

流式细胞术检测 58 例患者接受自体 CIK 细胞治疗前后外周血淋巴细胞亚群发现(表 1),与治疗前相比,经过 CIK 细胞治疗后的患者外周血中 CD3⁺ 总 T 淋巴细胞亚群、CD3⁺ CD4⁺ T 辅助淋巴细胞亚群、CD3⁺ CD8⁺ T 抑制淋巴细胞亚群和 CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺ CIK 细胞亚群水平明显升高 ($P < 0.05$); CD3⁻ CD16⁺ CD56⁺ NK 细胞亚群水平较治疗前下降 ($P < 0.05$); 而 CD4⁺/CD8⁺ 的比值略有降低,但无统计学意义。

2.3 自体 CIK 细胞对患者生活质量的影响

WHOQOL-BREF 量表评价其中 42 例恶性肿瘤患者 CIK 治疗前后的生活质量发现(表 2),与治疗前相比,经过 CIK 细胞治疗后,患者的生理、心理、社会关系和环境关系的评分均得到很好的改善,生活质量得到提高 ($P < 0.05$)。

2.4 自体 CIK 细胞治疗的不良反应

58 例患者在治疗期间无严重不良反应发生,无死亡事件发生。4 例患者在输注过程中出现发热、寒战,予以药物或/和物理降温,体温降至正常,症状

缓解。2 例患者治疗过程中出现胸闷,给予低流量吸氧后均可自行缓解。治疗过程中的不良反应均可控制,患者耐受性良好。

表 1 患者自体 CIK 细胞治疗前后淋巴细胞亚群水平的变化(%)

Tab. 1 Levels of lymphocyte subsets before and after treatment in patients with autologous CIK cells(%)

Lymphocyte subset	Pre-treatment	Post-treatment	<i>P</i>
CD3 ⁺	68.38 ± 12.74	78.49 ± 13.42	0.0001
CD3 ⁺ CD4 ⁺	35.26 ± 9.42	39.00 ± 11.82	0.043
CD3 ⁺ CD8 ⁺	28.96 ± 9.82	36.71 ± 13.48	0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.37 ± 0.61	1.25 ± 0.72	0.35
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	19.61 ± 12.23	15.06 ± 10.16	0.032
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	4.60 ± 4.24	7.49 ± 5.80	0.003

表 2 患者自体 CIK 细胞治疗前后生活质量的变化情况

Table 2 The quality of life before and after treatment in patients with autologous CIK cells

Subject	Pre-treatment	Post-treatment	<i>P</i>
Physiology	13.88 ± 2.13	14.85 ± 2.58	0.046
Psychology	13.22 ± 1.75	13.98 ± 2.16	0.031
Social relations	14.48 ± 1.96	15.22 ± 2.04	0.040
Environment	12.89 ± 2.26	13.97 ± 2.04	0.025

3 讨论

虽然综合治疗能够治愈部分恶性肿瘤患者,但是仍有部分患者最终出现复发或转移,一般认为是由患者体内残留的微量肿瘤细胞引起,机体的免疫功能在清除这些肿瘤细胞的过程中起一定的作用,而过继性免疫疗法就是将现成的有杀伤威力的免疫细胞扩增后回输给患者,使其在患者体内发挥杀伤肿瘤细胞的作用^[3-4]。目前国内外已将多种免疫细胞应用于临床治疗恶性肿瘤患者,发现对于某些类型肿瘤患者如黑素瘤、肾细胞癌、肝癌、骨软组织肉瘤确有一定的治疗效果^[5-8]。

机体的免疫系统主要包括细胞免疫和体液免疫,其中细胞免疫主要通过 T 淋巴细胞来调控,T 淋巴细胞主要包括二个亚群,CD3⁺ CD4⁺ T 淋巴细胞称为辅助 T 淋巴细胞(Th),具有协助体液免疫和细胞免疫的功能,它的水平下降在一定程度上影响机

体的抗肿瘤细胞功能;而 CD3⁺ CD8⁺ T 淋巴细胞称为抑制 T 淋巴细胞(Treg),具有免疫抑制和细胞毒性作用,它的水平升高可引起机体免疫功能的损伤。同时 CD4⁺/CD8⁺ 比值的变化同样可以反映机体的免疫功能,比值的降低可导致机体免疫功能的紊乱^[9-10]。Liu 等^[11]采用 CIK 细胞联合 FOLFOX4 方案作为胃癌的辅助治疗方法,发现治疗后患者 CD3⁺、CD3⁺ CD4⁺、NK 细胞水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均较治疗前升高,而 CD3⁺ CD8⁺ T 淋巴细胞水平下降($P < 0.05$),同时发现联合 CIK 细胞治疗不仅降低了患者的复发率,而且延长了患者的生存($P < 0.05$)。本研究发现,通过流式细胞仪对 58 例患者每次培养的液体取样标本进行淋巴细胞亚群检测发现,细胞以 T 淋巴细胞为主,NK 细胞和 CIK 细胞也占一定的比例,所以 CIK 细胞的治疗主要通过细胞免疫对机体起一定的作用。自体 CIK 细胞治疗后患者外周血中 CD3⁺、CD3⁺ CD4⁺ T 淋巴细胞亚群水平升高,机体潜在杀伤肿瘤细胞的能力得到提高。但本研究发现异常的现象,即 CD3⁺ CD8⁺ T 淋巴细胞亚群水平升高($P < 0.05$),可能与本研究中 IV 期恶性肿瘤患者所占比例较大相关,此淋巴细胞亚群有一定的细胞毒性作用。郑振东等^[12]研究发现,自体 CIK 细胞治疗对晚期肿瘤负荷大的患者疗效有限,而根治术后采用自体 CIK 细胞治疗,患者可明显获益,预后得到改善。本研究发现 CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,可能与本研究 IV 期恶性肿瘤患者所占比例较大相关,但无统计学意义。Li 等^[13]研究发现,CIK 细胞治疗联合化疗治疗转移性鼻咽癌患者后患者的 CIK 细胞水平升高,同时与延长患者的无疾病进展生存相关。Yu 等^[14]发现,CIK 细胞治疗可以改善晚期 Child-Pugh A/B 级无法手术肝癌患者的生存时间。本研究也发现患者经过自体 CIK 细胞治疗后外周血中 CD3⁺ CD(16 + 56)⁺ CIK 细胞水平明显升高($P < 0.05$),增强了对恶性肿瘤细胞的杀伤作用。Pan 等^[15]同样发现,CIK 细胞可作为肝癌术后患者的辅助治疗方法,明显延长肝癌患者的生存时间。NK 细胞与 CIK 细胞同样有直接杀伤肿瘤细胞的功能,在免疫系统占重要地位。但晚期恶性肿瘤患者机体免疫功能已经出现严重下降,Chen 等^[16]研究发现胃癌患者的胃癌组织及外周血中 DC 和 NK 细胞比例明显降低。本研究发现治疗后患者外周血的 CD3-CD(16 + 56)⁺ NK 细胞水平较治疗前下降($P < 0.05$),这与部分国内外临床研究^[11]有差异,可能与本研究选择中晚期恶性肿瘤患者较多相关,而目前国内外临床研究多将 CIK 细胞治疗用于

早中期恶性肿瘤患者的辅助治疗方法,但未来仍需更多的临床研究证实。

通过有效的综合治疗手段,恶性肿瘤患者的生存时间得到延长,患者对生活质量的的需求同时增高。国内多项回顾性研究^[17-19]发现 CIK 细胞治疗可改善患者生活质量及免疫功能。本研究也证实,经过自体 CIK 细胞治疗后,患者的总体生活质量得到改善,包括患者的生理、心理、社会关系和环境关系等多个领域。自体 CIK 细胞治疗过程中出现的副作用均可控制,多为 I ~ II 级,发生率低,这与国内外的报道相似^[20-21]。

综上所述,自体 CIK 细胞治疗可作为恶性肿瘤治疗手段之一,安全性好,不仅改善患者机体的免疫功能,而且改善患者的生活质量,值得临床进一步推广,但哪些患者人群可真正从自体 CIK 细胞治疗中获益,仍需开展更多的临床研究。

[参 考 文 献]

- [1] Li W, Xu LP, Zhao LD, et al. Cytokine-induced killer cell therapy for advanced pancreatic adenocarcinoma: A case report and review of the literature [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(4):1427-1429.
- [2] Pan K, Guan XX, Li YQ, et al. Clinical activity of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with post-mastectomy triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(11):3003-3011.
- [3] Spurrell EL, Lockley M. Adaptive immunity in cancer immunology and therapeutics [J]. *Ecancer Med Sci*, 2014, 8:441.
- [4] 于卉影,孙英慧,蔺迪,等. 肿瘤患者自体 CIK 细胞输注增强再次制备时 CD3⁺ CD56⁺ 细胞的体外扩增能力 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(7): 748-753, 758.
- [5] Wang D, Zhang B, Gao H, et al. Clinical research of genetically modified dendritic cells in combination with cytokine-induced killer cell treatment in advanced renal cancer [J/OL]. *BMC Cancer*, 2014, 14:251. [2015-01-15]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/251>
- [6] Liu L, Zhang W, Qi X, et al. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6): 1751-1759.
- [7] Liu H, Li J, Wang F, et al. Comparative study of different procedures for the separation of peripheral blood mononuclear cells in cytokine-induced killer cell immunotherapy for hepatocarcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 2299-2307.
- [8] Sangiolo D, Mesiano G, Gammaitoni L, et al. Cytokine-induced killer cells eradicate bone and soft-tissue sarcomas [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(1): 119-129.
- [9] Wang D, Li J, Liu JY, et al. Modification of chemokine receptor expression to enhance levels of trafficking receptors on autologous cytokine-induced killer cells derived from patients with colorectal cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(5): 551-556.
- [10] Wang ZX, Cao JX, Liu ZP, et al. Combination of chemotherapy

- and immunotherapy for colon cancer in China: A meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(4):1095-1106.
- [11] Liu H, Song J, Yang Z, et al. Effects of cytokine-induced killer cell treatment combined with FOLFOX4 on the recurrence and survival rates for gastric cancer following surgery [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(4):953-956.
- [12] 郑振东, 梁雪峰, 屈淑贤, 等. 自体 CIK 细胞治疗对不同阶段肿瘤患者免疫功能的影响 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(6): 498-502.
- [13] Li JJ, Gu MF, Pan K, et al. Autologous cytokine-induced killer cell transfusion in combination with gemcitabine plus cisplatin regimen chemotherapy for metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Immunother*, 2012, 35(2):189-195.
- [14] Yu X, Zhao H, Liu L, et al. A randomized phase II study of autologous cytokine-induced killer cells in treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34(2):194-203.
- [15] Pan K, Li YQ, Wang W, et al. The efficacy of cytokine-induced killer cell infusion as an adjuvant therapy for postoperative hepatocellular carcinoma patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13): 4305-4311.
- [16] Chen J, Yang J, Jiang J, et al. Function and subsets of dendritic cells and natural killer cells were decreased in gastric cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 8304-8311.
- [17] 刘宜敏, 何艳, 吴燕峰, 等. CIK 细胞治疗对鼻咽癌患者肿瘤标志物及生活质量的影响 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2011, 32(4): 491-494.
- [18] 孙明芳, 丁震宇, 刘兆喆, 等. 化疗联合自体 CIK 细胞治疗晚期胃癌的随机对照研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(7): 1537-1540.
- [19] 梁雪峰, 马东初, 丁震宇, 等. 自体细胞因子诱导的杀伤细胞治疗对辅助化疗后乳腺癌患者生活质量影响的前瞻性研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(10): 764-768.
- [20] Liu J, Li H, Cao S, et al. Maintenance therapy with autologous cytokine-induced killer cells in patients with advanced epithelial ovarian cancer after first-line treatment [J]. *J Immunother*, 2014, 37(2):115-122.
- [21] Zhang Y, Xia L, Zhang Y, et al. Analysis of adverse events following the treatment of autologous cytokine-induced killer cells for adoptive immunotherapy in malignant tumour sufferers [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(4): 481-493.
- [收稿日期] 2015-02-28 [修回日期] 2015-06-05
[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》征稿和征订启事

《中国肿瘤生物治疗杂志》是由中国免疫学会和中国抗癌协会联合主办的高级学术刊物,为中国精品科技期刊、RCCSE 中国权威学术期刊、中国中文核心期刊、中国科学引文数据库核心源期刊、中国科技核心期刊、中国人民解放军优秀医学期刊,为同行专家评审期刊和开放获取(OA)期刊;获2015-2017年度中国科协精品科技期刊工程项目资助。本刊主要报道肿瘤生物治疗领域基础研究和临床应用的新成果、新理论、新技术和新经验,常设有述评、院士论坛、专家论坛、研究快报、青年学者论坛、基础研究、临床研究、转化医学、技术方法、短篇论著、学术争鸣、文献综述、个案报告等栏目,以从事肿瘤防治的中高级临床和科研工作者、医药院校师生及相关学科科技人员为读者对象。双月刊,每双月底20日出版,国内外公开发行。

本刊主编为中国医学科学院院长、中国免疫学会理事长曹雪涛院士,编委会由包括15名院士和9名外籍专家的众多名家大师组成。本刊已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、荷兰《医学文摘》(EMbase)等10个国际著名检索系统收录。本刊在国内肿瘤学领域的学术地位和影响力名列前茅,在国际学术界的显示度日益广泛和增强。

本刊使用网络远程投稿、审稿系统和编校管理系统进行编辑出版工作,工作效率高,编校质量好,论文发表周期短。另设“快速发表通道”,将有较高创新性的论文以2~3个月的速度快速发表。

热忱欢迎广大肿瘤防治工作者通过本刊网站投稿系统、电子信箱踊跃投稿。

《中国肿瘤生物治疗杂志》每册定价15.00元,全年定价90.00元。邮发代号:4-576,请通过当地邮局订阅。若错过,可从本刊编辑部补订,请将90.00元(优惠免邮资)寄编辑部,并注明详细通讯地址及邮政编码,编辑部负责将每期杂志准时寄给您。

联系地址:上海市翔殷路800号;第二军医大学免疫楼《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部(邮编200433)

联系人:韩丹 黄静怡

联系电话:021-55620605×22, 021-81871002×22

传真:021-81871007

网址:www.biother.org

电子邮箱:cjcb@biother.org