

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.06.018

· 临床研究 ·

## 肿瘤抗原冲击的 DC 联合 CIK 细胞治疗复发性多发性骨髓瘤的疗效

姜鹏君<sup>1</sup>, 朱学军<sup>1,2</sup>, 范振芳<sup>1</sup>, 于菊华<sup>1</sup>, 夏雯<sup>1</sup>, 孙雪梅<sup>1</sup>, 李晓惠<sup>1</sup> (1. 南京中医药大学附属江苏省中医院 血液科, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学附属江苏省中医院 中心实验室, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**观察树突状细胞(dendritic cells, DC)联合细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞治疗复发性多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的疗效以及安全性。**方法:**采集2005年3月至2014年10月江苏省中医院血液科收治的22例复发性MM患者的骨髓瘤细胞以及外周血单个核细胞,体外培养扩增自体DC-CIK细胞,然后回输治疗,对比治疗前后患者免疫指标及临床治疗效果。**结果:**DC联合CIK细胞治疗复发性MM总体疗效为,完全缓解(CR)2例,接近完全缓解(nCR)5例,部分缓解(PR)7例,轻微治疗反应(MR)3例,疾病进展(PD)5例,总体反应率(CR+nCR+PR)为63.64%(14/22)。DC-CIK细胞治疗后患者外周血T细胞亚群比例较治疗前无明显变化,差异无统计学意义( $P>0.05$ );NK细胞百分率较治疗前明显上升[(22.26±9.67)% vs (12.61±8.78)%],差异有统计学意义( $P<0.01$ );LDH含量[(166±41)% vs (112±21)%]和β2-MG含量[(5.11±2.33)% vs (2.65±1.61)%]较治疗前均有明显下降,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。**结论:**DC-CIK细胞联合治疗复发性MM具有较好的临床疗效,是一种安全、有效的治疗方法,有望进一步在骨髓瘤及其他B细胞肿瘤的临床治疗中得到应用。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤;树突状细胞;细胞因子诱导的杀伤细胞;免疫治疗

**[中图分类号]** R733.3;R730.51

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2015)06-0785-05

## Clinical study of combined immunotherapy with tumor antigen-pulsed dendritic cells and cytokine-induced killer cells for relapsed multiple myeloma

Jiang Pengjun<sup>1</sup>, Zhu Xuejun<sup>1,2</sup>, Fan Zhenfang<sup>1</sup>, Yu Juhua<sup>1</sup>, Xia Wen<sup>1</sup>, Sun Xuemei<sup>1</sup>, Li Xiaohui<sup>1</sup> (1. Department of Hematology, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 2. Central Laboratory, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of combined immunotherapy with dendritic cells (DCs) and cytokine-induced killer (CIK) cells in the treatment of relapsed multiple myeloma (MM). **Methods:** Bone marrow myeloma cells and peripheral blood mononuclear cells were collected from 22 cases of relapsed MM. The autologous DCs and CIK cells were amplified *in vitro* and used for reinfusion treatment. The clinical responses and immune parameters before and after the treatment were compared. **Results:** Among the 22 patients, 2 had CR in response to the combined therapy, 5 had nCR, 7 had PR, 3 had MR, and 5 had PD. Thus, the overall response rate (CR+nCR+PR) was 63.64% (14/22). After the treatment, the percentages of T cells subsets in peripheral blood did not change significantly ( $P>0.05$ ), whereas the percentage of NK cells increased significantly ([22.26±9.67]% vs [12.61±8.78]%,  $P<0.01$ ). Furthermore, the blood levels of LDH ([166±41]% vs [112±21]%) and β2-MG ([5.11±2.33]% vs [2.65±1.61]%) were significantly improved following the immunotherapy ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** The combined therapy with DC and CIK cells are safe and effective for relapsed MM. The treatment should be further tried in more patients with multiple myeloma and perhaps patients with B cell malignancies.

**[基金项目]** 江苏省六大人才高峰项目资助(No. 2010-WS-012);江苏省卫生拔尖人才项目资助(No. 2014-333-063)。Project supported by the Six Top Talents Foundation of Jiangsu Province(No. 2010-WS-012), and the Medical Talents Foundation of Jiangsu Province(No. 2014-333-063)

**[作者简介]** 姜鹏君(1980-),男,江苏省丹阳市人,硕士,主管技师,主要从事肿瘤免疫治疗相关研究,E-mail:jjp20143545@qq.com

**[通信作者]** 朱学军(Zhu Xuejun, corresponding author),E-mail:zhuxj2@sina.com

[ **Key words** ] multiple myeloma( MM ); dendritic cells( DCs ); cytokine-induced killer ( CIK ) cells; immunotherapy  
[ Chin J Cancer Biother, 2015, 22( 6 ): 785-789 ]

多发性骨髓瘤( multiple myeloma, MM )是一种克隆性 B 细胞的恶性疾病,其特点是骨髓中浆细胞异常增生,并伴有血清和(或)尿中单克隆免疫球蛋白异常增高、免疫功能抑制、贫血、肾功能障碍、高钙血症以及溶骨性病变等<sup>[1]</sup>。虽然传统的化疗、自体造血干细胞移植以及硼替佐米、来那度胺等新型药物的治疗大大增加了骨髓瘤患者的整体生存率,但其仍然是一种无法治愈的疾病<sup>[2]</sup>。患者体内残存的骨髓瘤细胞和较高的耐药发生率,使得许多患者最终复发。近年来树突状细胞( dendritic cell, DC )疫苗治疗 MM 成为研究热点,国外临床试验观察到部分患者体内的免疫应答显著增强<sup>[3]</sup>。国内研究 DC 联合细胞因子诱导杀伤( cytokine-induced killer, CIK )细胞治疗复发性 MM 的报道较少,为了检验其临床疗效及安全性,本研究中我们采用较高剂量 [ ( 5 ~ 10 ) × 10<sup>7</sup> ]骨髓瘤细胞裂解物致敏的 DC 皮下接种免疫,其后联合 CIK 细胞回输以进一步增强 DC 疫苗的疗效,治疗复发性 MM,取得了良好的治疗效果,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2005 年 3 月至 2014 年 10 月南京中医药大学附属江苏省中医院血液科 22 例复发性 MM 患者,其中男性 12 例,女性 10 例,年龄 24 ~ 80 岁,中位年龄 66 岁。临床分型: IgG 型 15 例, IgA 型 5 例, κ 型轻链 1 例, λ 型轻链 1 例。Durie 和 Salmon 分期: 5 例 I 期, 7 例 II 期, 10 例 III 期。纳入标准: ( 1 )所有患者经骨髓常规分析和免疫学分型确诊为 MM; ( 2 )经阿霉素 + 长春新碱 + 地塞米松, 马法兰 + 沙利度胺 + 地塞米松, 硼替佐米 + 沙利度胺 + 地塞米松等方案治疗后发展为复发性 MM; ( 3 )年龄 18 ~ 80 岁; ( 4 )Karnofsky 指数 ≥ 70%, 预计生存期 > 3 个月; ( 5 )ANC ≥ 2.0 × 10<sup>9</sup>/L; PLT ≥ 20 × 10<sup>9</sup>/L; HB ≥ 90 g/L; ( 6 )入组前,至少半个月未应用抗肿瘤治疗。排除标准: ( 1 )妊娠或哺乳期妇女; ( 2 )曾接受过器官移植的病人; ( 3 )有活动性感染或其他严重潜在性疾病; ( 4 )伴有其他恶性肿瘤或自身免疫性疾病者; ( 5 )已被控制的充血性心力衰竭或心绞痛,不能控制的高血压或心律失常,心肌梗塞病史; ( 6 )属过敏体质者; ( 7 )同时合并其它试验性药物或

正在参加临床试验者。患者及亲属在治疗前均知情告知,签署知情同意书,并且经医院伦理委员会论证通过。

### 1.2 主要试剂

人粒细胞 - 巨噬细胞生长因子( rhGM-CSF )购自厦门特宝公司、重组人白介素 4( rhIL-4 )购自上海飞捷公司, γ-干扰素( IFN-γ )购自上海克隆生物公司,人白介素 2( hIL-2 )购自江苏金丝利药业公司, OKT3 单抗购自 TaKaRa 公司, RPMI-1640 培养基购自 Biowest 公司, Cellgro-DC 无血清培养基购自德国 Cellgenix 公司, X-VIVO 15 无血清培养基购自美国 Lonza 公司。FITC/PE 标记的 CD1a、CD83、HLA-DR、CD40、CD80、CD86、CD14、CD3、CD4、CD8、CD56 抗体购自 BD 公司。

### 1.3 MM 裂解抗原制备

先骨髓穿刺涂片确定患者骨髓浆细胞比例超过 10%, 再抽取患者骨髓 20 ml, 肝素抗凝, 以淋巴细胞分离液离心获得单个核细胞, 用 NS 重悬细胞( 1 × 10<sup>7</sup>/ml ), 装入 5 ml 无菌冻存管, 放入液氮中冷冻 15 min, 再复温至 37℃, 如此反复 3 次以后, 将肿瘤细胞裂解物加入 15 ml 无菌离心管, 3 000 × g 离心 10 min, 收取上清, 经 0.2 μm 的一次性无菌过滤器过滤除菌, 即为肿瘤抗原, -80℃ 冰箱保存。

### 1.4 肿瘤抗原冲击的 DC 的制备与检测

采用我们以往建立的方法并做部分改进<sup>[4,5]</sup>。应用血细胞分离机( COBE spectra )采集患者外周血富集单个核细胞液 100 ml, 加入淋巴细胞分离液 400 × g 室温离心 20 min, 吸取界面细胞, 加入 RPMI 1640 培养基, 250 × g 离心 10 min, 洗涤 2 次后将单个核细胞用 Cellgro-DC 无血清培养基配成 4 × 10<sup>6</sup>/ml 的细胞悬液, 种入 175 cm<sup>2</sup> 无菌 Falcon 培养瓶, 置 5% CO<sub>2</sub>、37℃, 饱和湿度的培养箱中培养贴壁 2 h, 收集悬浮细胞用于 CIK 细胞培养。保留贴壁细胞的培养瓶中加入含 rhGM-CSF 1 000 U/ml、rhIL-4 500 U/ml 的 Cellgro-DC 无血清培养基, 置 5% CO<sub>2</sub>、37℃、饱和湿度的培养箱中培养, 第 3 天补充无血清培养基继续培养, 至第 6 天, 每 50 ml 培养基中加入 1 ml 制备好的患者 MM 细胞裂解抗原共培养 24 h, 离心收集获得全肿瘤抗原负载的 DC。细胞回输前进行细菌、真菌培养检测。细胞回输前用 FITC/PE 标记的 CD1a、CD83、HLA-DR、CD40、CD80、CD86、CD14 抗体标记后流式细胞仪( Coulter,

FC500)检测 DC 的纯度。

### 1.5 CIK 细胞的制备与检测

上述 DC 培养过程中贴壁 2 h 后收集获得的悬浮细胞用于 CIK 细胞培养。将细胞加入 X-VIVO 15 无血清培养液,调整细胞浓度为  $1 \times 10^6/\text{ml}$ ,置于  $175 \text{ cm}^2$  无菌 Falcon 培养瓶中,加入 IFN- $\gamma$  1 000 IU/ml,置 5%  $\text{CO}_2$ 、37  $^\circ\text{C}$ 、饱和湿度的培养箱中培养,第 2 天加入 IL-2 1 000 IU/ml,OKT3 单抗 50  $\mu\text{g}/\text{L}$ ,以后每 3~4 d 用培养液调整细胞浓度至  $1 \times 10^6/\text{ml}$ ,并加入 IL-2 1 000 IU/ml,第 10 天收集细胞悬液离心去上清后,再用含 10 g/L 白蛋白、IL-2 1 000 IU/ml 的生理盐水洗涤 3 次,最后将细胞悬于 250 ml 含白蛋白 10 g/L 及 IL-2 100 IU/ml 的生理盐水中。细胞回输前,进行细菌、真菌培养检测合格,荧光标记的 CD3、CD4、CD8、CD56 抗体标记后流式细胞术检测 CIK 细胞的纯度,经质控检测:CD3<sup>+</sup>淋巴细胞  $\geq 85\%$ ,CD8<sup>+</sup>淋巴细胞  $\geq 60\%$ ,活细胞比例  $> 95\%$ 。

### 1.6 DC-CIK 细胞治疗复发性 MM 的方法

复发性 MM 患者 DC 回输采用皮内接种方式,DC 细胞数为  $(5 \sim 10) \times 10^7$ ,回输后持续监测患者呼吸、心率、血压及体温。3 d 后进行 CIK 细胞回输,通过输血器经静脉回输给患者,CIK 细胞量为  $(5 \sim 10) \times 10^9$ ,输注前给予异丙嗪 25 mg 肌注预防过敏反应,记录治疗后 72 h 内有无寒战、发热、过敏和

心肺功能变化,体温  $< 38.5 \text{ }^\circ\text{C}$  不予处理,  $\geq 38.5 \text{ }^\circ\text{C}$  给予西乐葆 0.2 g 口服退热,一周内避免使用激素。随后治疗同上,1 次/4 周,3 次为 1 个疗程。

观察指标及疗效判断标准:采用欧洲血液及骨髓移植协作组(EMBT)标准<sup>[6]</sup>评价疗效:完全缓解(CR)、接近完全缓解(nCR)、部分缓解(PR)、轻微治疗反应(MR)和疾病进展(PD)。总体反应率为 CR + nCR + PR 的总和。治疗前后分别检测患者外周血 T 细胞亚群、NK 细胞亚群以及血清 LDH 和  $\beta 2\text{-MG}$  含量。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计学分析软件进行数据分析。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用配对样本  $t$  检验,以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 成功制备复发性 MM 患者外周血 DC-CIK 细胞

22 例患者均成功在体外扩增出 DC,具有典型的树突状形态,流式细胞仪检测显示,表达 CD1a<sup>+</sup>的 DC 的比例为  $(68.71 \pm 17.53)\%$ ,DC 高水平表达 HLA-DR、CD40,中等水平表达 CD80、CD86,CD83<sup>+</sup>细胞  $< 5\%$ ,提示为半成熟 DC;其余为少量表达 CD14 的单个核细胞(图 1)。CIK 细胞表达 CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>细胞比例为  $(35.62 \pm 8.49)\%$ 。台盼蓝拒染检测细胞活力均  $> 95\%$ ,无细菌、真菌污染。

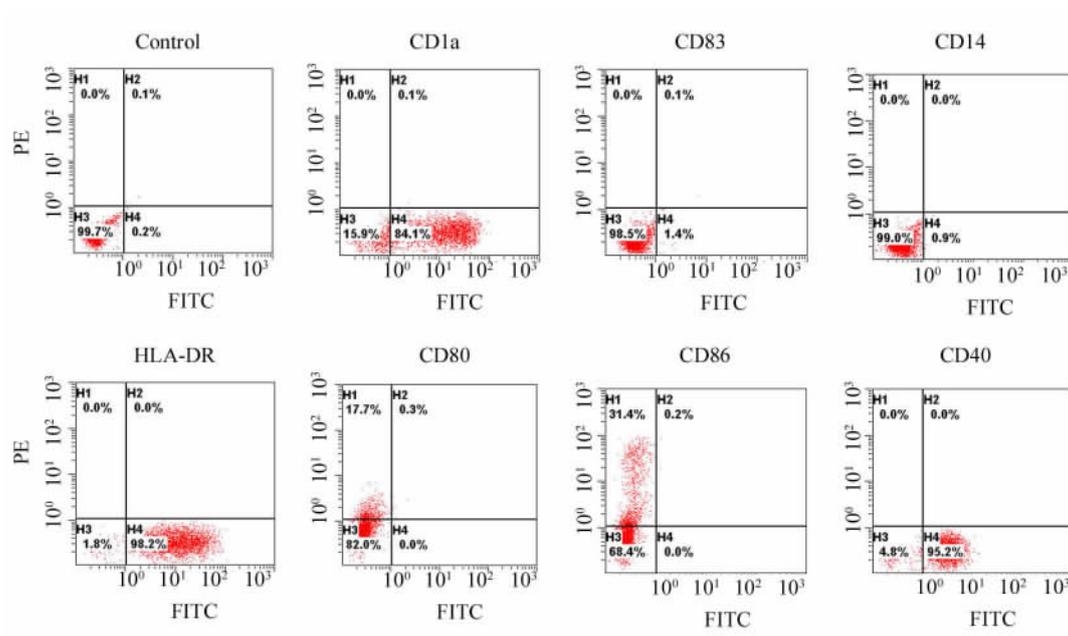


图 1 复发性 MM 患者外周血单核细胞来源 DC 的免疫表型分析

Fig. 1 Immunophenotype analysis of monocyte-derived DCs from peripheral blood of relapsed MM patients

### 2.2 DC-CIK 细胞治疗复发性 MM 有较高的疗效

所有 22 例患者均至少完成 1 个疗程的治疗, 治疗结束后 3 个月复查骨髓常规、免疫固定电泳、免疫球蛋白及轻链含量、肝肾功能等。总体疗效为: CR 2 例, nCR 5 例, PR 7 例, MR 3 例, PD 5 例, 总体反应率( CR + nCR + PR )为 63.64%( 14/22 )。

### 2.3 DC-CIK 细胞治疗复发性 MM 的不良反少

所有患者 DC、CIK 细胞输注过程顺利, 均未发生过过敏反应。其中 5 例患者在第 1 次输注 4 h 后出现低热, 体温最高 38.0℃, 未予特殊处理 24 h 内均自行降至正常。另有 1 例患者体温最高 39.5℃, 对症处理后降至正常体温。8 例患者出现头晕、乏力、恶心等反应, 但上述不良反应患者均能耐受, 无其他严重不良反应发生, 肝肾功能检测均未发生异常。

### 2.4 DC-CIK 细胞治疗后患者外周血中 NK 细胞百分率上升

DC-CIK 治疗后, 22 例患者外周血中的 T 细胞各亚群百分率较治疗前无明显改变, 差异无统计学意义( CD3:  $t = 0.895$ , CD4:  $t = 1.191$ , CD8:  $t = -1.282$ , 均  $P > 0.05$ ); NK 细胞( CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> )百分率较治疗前明显上升, 差异有统计学意义(  $t = -3.702, P < 0.01$  ) (表 1)。

表 1 DC-CIK 细胞免疫治疗前后外周血 T 细胞、NK 细胞亚群的变化(  $\bar{x} \pm s, n = 22, \%$  )

Tab.1 Variation of T and NK cell subsets in peripheral blood of patients before and after DC-CIK cells immunotherapy (  $\bar{x} \pm s, n = 22, \%$  )

Subset	Before treatment	After treatment
CD3 <sup>+</sup>	68.84 ± 11.44	65.86 ± 12.89*
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup>	31.81 ± 15.57	27.18 ± 11.96*
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>+</sup>	34.93 ± 12.67	39.28 ± 15.37*
CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	12.61 ± 8.78	22.26 ± 9.67**

\*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs before treatment

### 2.5 DC-CIK 细胞治疗后患者外周血 LDH 和 β2-MG 含量均降低

DC-CIK 细胞治疗后, 22 例患者外周血中的 LDH 含量较治疗前明显减低[ ( 166 ± 41 )% vs ( 112 ± 21 )% ], 差异有统计学意义(  $t = 5.273, P < 0.01$  ); β2-MG 含量较治疗前也明显减低[ ( 5.11 ± 2.33 )% vs ( 2.65 ± 1.61 )% ], 差异有统计学意义(  $t = 6.728, P < 0.01$  )。

## 3 讨论

DC 是迄今发现的最有效的抗原递呈细胞, 它通过刺激初始 T 淋巴细胞启动细胞免疫应答。未成熟的 DC 抗原摄取及加工能力较强, 随着 DC 的成熟其高表达 MHC 相关分子及共刺激分子, 对 T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答的刺激作用更强。正因为具有刺激 T 淋巴细胞抗肿瘤免疫应答的功能, DC 在先天性免疫和获得性免疫之间起到桥梁的作用, 在免疫治疗中扮演了至关重要的角色<sup>[7-8]</sup>。

近年来, 基于 DC 疫苗的免疫治疗成为抗肿瘤研究的热点, 已经用于超过 20 种以上肿瘤的治疗, 最常用于恶性黑素瘤、肾癌、前列腺癌、MM 和淋巴瘤。由于肿瘤抗原负载 DC 预期可以刺激肿瘤特异性的 CTL 和克服肿瘤患者的 T 细胞耐受问题, DC 疫苗的发展以能够持续消除最小残余肿瘤疾病作为肿瘤免疫学领域的一个重要目标<sup>[9-11]</sup>。现阶段最常用于冲击 DC 的 MM 抗原为免疫球蛋白个体基因型( Id )蛋白和骨髓瘤的肿瘤相关抗原( tumor associated antigen, TAA )。还有一种选择就是来源于全肿瘤制备的相关抗原, 可以改善 DC 疫苗治疗 MM 的效果。全肿瘤抗原作为最好的疫苗制作抗原已经被许多研究者所采用, 在 MM 研究方面已经有越来越多的关于这方面的报道: MM 细胞裂解物冲击的 DC 及 MM 凋亡小体冲击的 DC、MM 细胞的 RNA 转染的 DC、MM 来源的热休克蛋白 GP96 和 DC-MM 杂交细胞。有学者<sup>[12]</sup>选用 MM 裂解物和 Id 蛋白作为 DC 的负载抗原在小鼠模型中进行对比研究, 发现肿瘤裂解物冲击的 DC 疫苗比 Id 蛋白冲击的 DC 疫苗在抗肿瘤免疫方面更有效。本研究尝试采用 MM 细胞裂解物负载 DC 联合 CIK 细胞对 22 例复发性 MM 进行临床治疗研究, 出于安全考虑, 采用皮内接种的方式回输 DC, 3 d 后合并静脉回输 CIK 细胞, 所有疗程结束后对比治疗前后患者临床疗效及相关免疫指标发现: 22 例患者中共有 2 例患者达到 CR, 5 例患者达到 nCR, 7 例达到 PR, 总体反应率( CR + nCR + PR )为 63.64%( 14/22 ), 剩余 7 例患者分别是 2 例 MR 和 5 例 PD。虽然并非所有患者均有较好的治疗反应, 但是所有患者均无严重不良反应发生, 只有少数患者出现发热症状, 未超过 38.0℃ 的患者均未予以特殊处理, 其中 1 例患者发热至 39.5℃, 经过对症处理体温降至正常。部分患者出现了可耐受的头晕、乏力、恶心等症状。大部分患者生活质量均有所提高且长期生存, 而且治疗后患者 LDH 和 β2-MG 均明显好转, 差异具有统计学意义(  $P < 0.01$  )。

DC-CIK 细胞联合治疗 MM 临床疗效令人满意,在传统化疗等方法效果不佳时,可以为患者提供另外的治疗选择。

无论何种免疫治疗方法,都离不开患者本身的免疫系统发挥作用,很多肿瘤患者的免疫系统无法正常发挥抗肿瘤作用。而基于 DC 疫苗的免疫治疗方法,其 DC 常常来源于肿瘤患者本身,而肿瘤患者的免疫微环境,特别是微环境中的许多免疫抑制因子,可能会使得这些 DC 功能降低甚至无效<sup>[13]</sup>。因此,如何增强 DC 疫苗的抗肿瘤功效显得尤为重要。已知 NK 细胞在 T 细胞介导的抗肿瘤及胞内病原体的免疫中起到免疫调节作用,近年有研究<sup>[14]</sup>又发现 NK 细胞和 DC 存在相互作用的模式,可以促进肿瘤特异性的 T 细胞免疫应答。本研究对患者外周血 T 细胞及 NK 细胞的亚群分析发现,治疗前后患者的 T 细胞亚群无明显变化,虽然 CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞比例有轻微升高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而患者 NK 细胞比例在治疗后明显高于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。患者体内的 NK 细胞数量的升高,可能是静息状态的 NK 细胞被激活,促进患者来源的 DC 成熟,进而发展产生功能强大的 CTL 以对抗骨髓瘤细胞。

综上,尽管存在一定的局限性,MM 细胞裂解物负载的 DC 联合 CIK 细胞治疗复发性 MM,可以促进患者的抗肿瘤免疫,提高患者生活质量,延长患者生存期,是一种安全、有效的治疗方法,有望在进一步的临床研究中应用。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management [ J ]. Am J Hematol, 2014, 89( 10 ): 999-1009.
- [ 2 ] Lonial S, Cavenagh J. Emerging combination treatment strategies

containing novel agents in newly diagnosed multiple myeloma [ J ]. Br J Haematol, 2009, 145( 6 ): 681-708.

- [ 3 ] 朱学军,何龙,孙雪梅. 树突状细胞疫苗治疗多发性骨髓瘤的研究进展 [ J ]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17( 3 ): 821-825.
- [ 4 ] 朱学军,李晓惠,夏雯,等. 人外周血树突状细胞体外稳定、高效培养的新方法 [ J ]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2007, 14( 6 ): 575-577.
- [ 5 ] 朱学军,曹雪涛,于益芝,等. 人外周血树突状细胞的体外扩增与鉴定 [ J ]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1997, 4( 4 ): 302-306.
- [ 6 ] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma [ J ]. Leukemia, 2006, 20( 9 ): 1467-1473.
- [ 7 ] 朱学军. 树突状细胞疫苗治疗恶性肿瘤:挑战与希望 [ J ]. 内科理论与实践, 2008, 3( 6 ): 114-117.
- [ 8 ] Reid DC. Dendritic cells and immunotherapy for malignant disease [ J ]. Br J Haematol, 2001, 112( 4 ): 874-887.
- [ 9 ] Ridgway D. The first 1 000 dendritic cell vaccinees [ J ]. Cancer Inves, 2003, 21( 6 ): 873-886.
- [ 10 ] Palucka K, Ueno H, Banchereau J. Recent developments in cancer vaccines [ J ]. J Immunol, 2011, 186( 3 ): 1325-1331.
- [ 11 ] Banchereau J, Palucka AK. Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer [ J ]. Nat Rev Immunol, 2005, 5( 4 ): 296-306.
- [ 12 ] Hong S, Li H, Qian J, et al. Optimizing dendritic cell vaccine for immunotherapy in multiple myeloma: tumour lysates are more potent tumour antigens than idiotype protein to promote anti-tumour immunity [ J ]. Clin Exp Immunol, 2012, 170( 2 ): 167-177.
- [ 13 ] Brown RD, Pope B, Murray A, et al. Dendritic cells from patients with myeloma are numerically normal but functionally defective as they fail to up-regulate CD80 ( B7-1 ) expression after huCD40LT stimulation because of inhibition by transforming growth factor- $\beta$ 1 and interleukin-10 [ J ]. Blood, 2001, 98( 10 ): 2992-2998.
- [ 14 ] Nguyen-Pham TN, Im CM, Nguyen TA, et al. Induction of myeloma-specific cytotoxic T lymphocytes responses by natural killer cells stimulated-dendritic cells in patients with multiple myeloma [ J ]. Leuk Res, 2011, 35( 9 ): 1241-1247.

[ 收稿日期 ] 2015 - 11 - 06

[ 修回日期 ] 2015 - 11 - 30

[ 本文编辑 ] 黄静怡

## 本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 .....	封二
德国美天旎生物技术有限公司 .....	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 .....	后插页一
金佳禾生物医药 .....	后插页二