

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.019

· 临床研究 ·

DC-CIK 细胞联合化疗治疗广泛期小细胞肺癌的临床疗效

郑婷¹, 寇晓霞², 袁振刚², 张迁², 吴孟超², 钱其军²(1. 福建医科大学第一临床医院, 福建福州 350108; 2. 上海东方肝胆外科医院 肿瘤生物治疗科 病毒基因治疗实验室, 上海 200438)

[摘要] **目的:** 评价 DC-CIK 细胞联合化疗对广泛期小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的有效性及其安全性。 **方法:** 收集 2012 年 2 月至 2015 年 1 月就诊于上海东方肝胆外科医院的 15 例广泛期 SCLC 患者, 采用 EP 方案(依托泊甙 + 顺铂) 化疗结束后 3 ~ 5 d 进行 DC-CIK 细胞治疗, 每 21 d 为一周期, 观察联合治疗前后患者外周血中 T 细胞亚群的变化、临床疗效、生活质量和不良反应等。 **结果:** 15 例患者均可评价疗效, 获 CR 3 例、PR 8 例、SD 3 例、PD 1 例, RR 为 73.3%, DCR 为 93.3%, PFS 为 6.8 个月, OS 为 14.9 个月, 其中 2 例获 CR 的患者 OS 分别为 29.1 个月、37.2 个月, 2 年生存率达 13.3%; 联合治疗后较治疗前 CD4⁺CD25⁺CD127⁻ 调节性 T 细胞、CD4⁺T 细胞减少 [(5.42 ± 0.70)% vs (6.16 ± 0.77)%, *P* < 0.05; (28.74 ± 1.92)% vs (33.06 ± 2.69)%, *P* < 0.05], CD3⁺CD56⁺ 细胞因子诱导的杀伤细胞、CD8⁺T 细胞增加 [(5.58 ± 0.94)% vs (4.94 ± 0.77)%, *P* < 0.05; (43.26 ± 3.87)% vs (39.92 ± 2.78)%, *P* < 0.01], CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值明显下降 [(0.67 ± 0.09)% vs (0.83 ± 0.10)%, *P* < 0.01]; 治疗后患者 KPS 评分提高 20 分 2 例、10 分 9 例, 有效率为 73.3%, 不良反应主要表现为轻中度骨髓抑制、胃肠道反应, 给予对症处理后可恢复正常。 **结论:** DC-CIK 细胞联合化疗可提高广泛期 SCLC 患者的临床缓解率, 延长生存期, 明显改善生活质量, 增强免疫功能, 安全有效。

[关键词] 树突状细胞-细胞因子诱导杀伤细胞; 小细胞肺癌; 化疗; 过继性细胞免疫治疗

[中图分类号] R734.2; R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)03-0403-05

Clinical efficacy of DC-CIK cell combined with chemotherapy in treatment of extensive-stage small cell lung cancer

ZHENG Ting¹, KOU Xiaoxia², YUAN Zhengang², ZHANG Qian², WU Mengchao², QIAN Qijun²(1. The First Clinical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350108, Fujian, China; 2. Laboratory of Gene and Viral Therapy, Department of Biotherapy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the safety and efficacy of dendritic cell (DC)-cytokine induced killer cells(CIKs) immune therapy combined with chemotherapy in treatment of extensive-stage small cell lung cancer(SCLC). **Methods:** Fifteen extensive-stage SCLC patients, who were admitted to Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital from June 2012 to January 2015, received DC-CIKs immune therapy after 3-5 days of EP chemotherapy(VP16 + DDP), three weeks for one cycle. The changes in T cell subsets in peripheral blood of patients before and after the combined treatment, clinical efficacy, life quality, and adverse events were observed. **Results:** All the 15 patients responded to the combined treatment, among them, 3 achieved CR, 8 cases of PR, 3 cases of SD and 1 cases of PD. The response rate (RR) and disease control rate (DCR) were 73.3% and 93.3%, respectively. The median progression free survival (PFS) and overall survival (OS) was 6.8 months and 14.9 months, respectively. The OS of the two patients obtained CR was 29.1 months and 37.2 months, respectively. Compared to pre-treatment, regulatory T cell (Treg) and CD4⁺T cells decreased ([5.42 ± 0.70]% vs [6.16 ± 0.77]%, *P* < 0.05; [28.74 ± 1.92]% vs [33.06 ± 2.69]%, *P* < 0.05), while CIKs and CD8⁺T cells increased ([5.58 ± 0.94]% vs [4.94 ± 0.77]%, *P* < 0.05; [43.26 ± 3.87]% vs [39.92 ± 2.78]%, *P* < 0.01) after the combined treatment, and the CD4⁺/CD8⁺T cells ratio declined significantly ([0.67 ± 0.09]% vs [0.83 ± 0.10]%, *P*

[基金项目] 国家科技重大专项资助项目(No. 2013ZX10002-010-007)。Project supported by Mayor National Science and Technology Project of China(No. 2013ZX10002-010-007)

[作者简介] 郑婷(1990-), 女, 江西省上饶市人, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗及化疗相关研究, E-mail: 657739045@qq.com

[通信作者] 钱其军(QIAN Qijun, corresponding author), E-mail: qianqj@sino-gene.cn

<0.01)。2 patients improved with 20 scores and 9 improved with 10 scores in KPS evaluation with a effective rate of 73.3%。The side effects mainly were mild myelosuppression and gastrointestinal reaction, patients could recover after symptomatic treatment. **Conclusion:** DC-CIK combined with chemotherapy can improve the clinical remission rate of extensive-stage SCLC, prolong the survival time, and improve quality of life and immune function, it is safe and effective that deserves further study.

[**Key words**] DC-CIK cell; small cell lung cancer(SCLC); chemotherapy; adoptive cellular immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(3): 403-407. DOI:10.3872/j. issn. 1007-385X. 2016. 03. 019]

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)发病率约占肺癌的 20%, 为高度侵袭性恶性肿瘤, 具有分化程度低、恶性程度高、进展快、易转移和预后差等特点, 大约 2/3 就诊时已处于广泛期小细胞肺癌(extensive-stage SCLC, ES-SCLC)^[1]。SCLC 的治疗目前处于一个瓶颈期, 多年来无明显的临床进展, 多以手术、放疗、化疗为主要手段, 其中以化疗为主的综合治疗方式最为重要, 但这些传统的方法均存在局限性。有研究^[2]报道肺癌的发生和免疫功能的降低存在密切联系, 提高患者免疫力成为关键, 因而免疫治疗已成为治疗肺癌的重要手段。DC 是当前公认的抗原提呈能力最强的抗原提呈细胞, 可以诱导初始 T 淋巴细胞产生肿瘤特异性 T 细胞^[3-4], 从而有效地杀伤肿瘤细胞。CIK 细胞是多种细胞因子诱导下生成的杀伤细胞。应用 CIK 细胞被认为是新一代抗肿瘤过继细胞免疫治疗的首选方案。本研究回顾性分析了东方肝胆外科医院 DC-CIK 细胞联合化疗治疗 ES-SCLC 的临床资料, 旨在评价其治疗的有效性及其安全性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 2 月至 2015 年 1 月就诊于东方肝胆外科医院肿瘤生物治疗科的 15 例 ES-SCLC 患者, 其中男性 13 例, 女性 2 例, 年龄 48 ~ 77 岁, 中位年龄 63 岁。转移情况: 同时伴对侧肺、肝、骨转移 2 例, 肝、骨转移 7 例, 对侧肺转移 3 例, 肝转移 3 例, 脑转移 1 例。血常规、肝肾功能及心电图基本正常, 无其他明显化疗禁忌证。所有患者均有 CT 可测量的病灶(≥ 2 cm)。纳入标准: (1) 经组织病理学确诊的 SCLC; (2) 根据 1973 年美国退伍军人医院的肺癌协会(VALG)制定的分期标准^[5], 初诊时确诊为广泛期; (3) Kamofsky 评分 > 60 分以上; (4) 预计能完成化疗或生存期至少 4 个月, 未接受其他抗肿瘤治疗。排除标准: (1) 器官功能衰竭者(心功能四级、或肝功能 Child Pugh 分级 C 级以上、脑转移伴意识障碍、或严重呼吸衰竭者); (2) 同时接受其他

抗肿瘤方法治疗者; (3) 严重凝血功能异常; (4) 对白介素-2 或者生物制剂过敏的患者; (5) 有器官移植史, 正在使用免疫抑制剂或者器官移植后长期使用免疫抑制剂者; (6) 有明确感染或者不明原因的发热患者; (7) 妊娠及哺乳期女性; (8) T 淋巴瘤患者、传染性疾病、自身免疫性疾病者。本临床研究经医院医学伦理委员会批准, 全部患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均接受 EP 方案化疗, 化疗结束后 3 ~ 5 d 回输 DC-CIK 细胞, 具体方法见图 1。

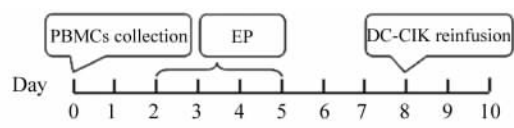


图 1 化疗与 DC-CIK 治疗相结合的方法

Fig. 1 Chemotherapy combined with DC-CIK therapy

1.2.1 化疗 EP 方案 依托泊甙 100 mg/m²、顺铂 25 mg/m² 静滴 d1- d3, 3 周为一周期, 化疗后每周复查血常规、肝肾功能, 若出现白细胞、中性粒细胞、血小板 II 度以上减少, 可予以重组 G-CSF 升白细胞、重组人白介素-11(巨和粒) 升血小板对症处理, 待血象恢复后可继续化疗。化疗持续至患者出现病情进展或不可耐受的毒性反应, 如病情未出现进展或不可耐受的毒性, 则可应用 4 ~ 6 个周期。

1.2.2 DC-CIK 细胞治疗 (1) DC-CIK 细胞的培养: ①血细胞分离机(FRESENIUS KABI 公司) 循环外周血 4 000 ~ 5 000 ml, 采集患者外周血 80 ~ 100 ml, 细胞量大约为 1×10^8 , 生理盐水两倍稀释细胞悬液, 加入到淋巴细胞分离液中, 淋巴细胞分离液: 血样为 1:1, 进行密度梯度离心, 可观察到管中液体分层, 从下至上分别是红细胞、淋巴细胞分离液、单核细胞和血浆; 吸取第二层白膜层(即单核细胞层) 至离心管中, 用生理盐水洗 2 次。2% FBS 的 AIM-V 培养液重悬细胞, 铺于瓶中, 37 °C 孵育 2 ~ 4 h, 将悬浮细胞移

出,贴壁细胞加入含有 100 ng/ml 的 GM-CSF 和 1 00 ng/ml 的 IL-4 的 2% FBS 的 AIM-V 培养液,置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱进行培养,第 4 天补充上述细胞因子,第 6 天加入携带多抗原基因的 Ad5 型腺病毒, MOI = 5,负载 DC,第 7 天加入 100 ng/ml 的 TNF- α , 诱导 DC 成熟,制备成 DC 疫苗,溶于 1 ml 的生理盐水中。②悬浮细胞置于 GT. T601 培养袋中,加入含有 1 000 U/ml IFN- γ 的 AIM-V 培养液,24 h 后加入 50 g/L CD3 单抗和 1 000 U/ml 的 IL-2,补充 IL-2,诱导生成大量 CIK,部分 CIK 细胞冻存起来备第 2 和第 3 疗程培养扩增后回输用。回输前对细胞培养液取样进行细菌、真菌、支原体和内毒素检测;并且通过流式细胞术对 DC 及 CIK 细胞进行免疫分型鉴定分析。(2) 具体治疗方案:分别于培养的第 8、10、12 天收集 CIK 细胞悬液,细胞总数 $> 1 \times 10^{10}$,溶于含 0.25% 人血白蛋白的 300 ml 生理盐水溶液中静脉回输入患者体内,同时辅以碱化、水化等对症治疗,于第 8、12 天将 1 ml 的 DC 疫苗皮内注射于腹股沟区,于第 9、11、13、15、17、19、21、23、25 天皮下注射 IL-2 200 万 IU/次。患者于每个疗程回输 DC-CIK 细胞前抽血送检,采用流式细胞术检测患者外周血的 Treg(CD4⁺ CD25⁺ CD127⁻),CIKs(CD3⁺ CD56⁺),CD4⁺ T 细胞及 CD8⁺ T 细胞。

1.3 疗效及不良反应评价

每 2 个周期进行 CT 检查以评价疗效。客观疗效按照 RE. CIST 1.1 标准评价^[6],CR:所有靶病灶全部消失;PR:最少一个可测量的目标靶灶,最多 5 个,每个器官 2 个,最大长径总和减少 $> 30\%$;SD:同上靶灶的最大长径总和减少 $< 30\%$ 或增大 $> 20\%$;PD:同上靶灶的最大长径总和增大 $> 20\%$ 。以 CR + PR 计算总 RR,CR + PR + SD 计算 DCR。PFS 定义为从化疗开始至影像学检查发现肿瘤进展的时间,OS 是指从确诊开始至死亡或末次随访的时间。不良反应按照美国 NCI 分级标准(CTC-AE)第 3 版评价,分为 0~4 级。

1.4 生活质量改善评定标准

显效为 KPS 评分提高 20 分以上;有效为 KPS 评分提高 10 分以上;无效为 KPS 评分提高 10 分以下或不变或减低。有效率(%) = (显效病例 + 有效病例) / 全部病例 $\times 100\%$,联合治疗后 1 个月评定。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 19.0 版统计学软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,采用 Kaplan-Meier 法计算 PFS 和 OS 并绘制生存曲线。以 $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 成功培养质量合格的 DC-CIK 细胞

每次细胞回输的数量在 $(1 \sim 3) \times 10^{10}$ 个,回输前对细胞培养液取样进行细菌、真菌、支原体、内毒素检测结果均为阴性,DC 细胞经流式术鉴定为成熟的 DC (HLA-DR⁺ CD11c⁺ CD80⁺ CD86⁺ CD83⁺ CD54⁺),回输的细胞中主要的免疫分型为 CD3⁺ CD56⁺ T 细胞,小部分 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞。

2.2 DC-CIK 联合化疗治疗 SCLC 的近期疗效

每例患者均接受至少 3 个疗程 DC-CIK 细胞回输治疗,EP 方案化疗其中 8 例完成 4 个周期,6 例完成 3 个周期,1 例因不能耐受毒副反应仅完成 2 周期化疗,共 52 个周期。15 例患者均可评价疗效,获 CR 3 例,PR 8 例,SD 3 例,PD 1 例,RR 为 73.3%,DCR 为 93.3%。

2.3 DC-CIK 联合化疗治疗后 SCLC 患者的生存情况

截止 2015 年 1 月,随访的 15 例患者,3 例仍存活,其余均死亡,中位 PFS 为 6.8 个月(95% CI: 5.538 ~ 8.062 个月),中位 OS 为 14.9 个月(95% CI: 9.128 ~ 20.672 个月)。其中 2 例获 CR 的患者 OS 分别为 29.1 个月、37.2 个月,2 年生存率 13.3%。见图 2、3。

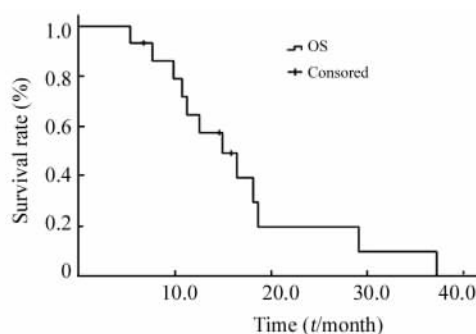


图 2 15 例 SCLC 患者的 OS 曲线

Fig. 2 Overall survival curve of 15 SCLC patients

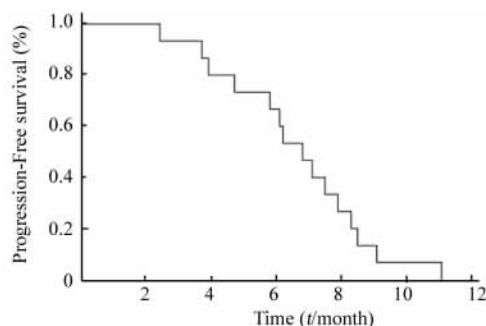


图 3 15 例 SCLC 患者的 PFS 曲线

Fig. 3 Progression free survival curve of 15 SCLC patients

2.4 DC-CIK 细胞联合化疗治疗后外周血淋巴细胞亚群变化

将广泛期 SCLC 患者治疗前与 DC-CIK 细胞治疗联合化疗 3 个疗程后外周血 Treg、CIK、CD4⁺T 细

胞,CD8⁺T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值进行比较发现,治疗后 Treg、CD4⁺T 细胞减少,CIK、CD8⁺细胞增加,CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值明显下降($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 DC-CIK 细胞联合治疗前后外周血淋巴细胞亚群变化(%)

Tab. 1 Comparison of T cell subsets in peripheral blood before and after DC-CIK combined therapy(%)

Group	Treg	CIKs	CD4 ⁺ T	CD8 ⁺ T	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T
Before treatment	6.16 ± 0.77	4.94 ± 0.77	33.06 ± 2.69	39.92 ± 2.78	0.83 ± 0.10
After treatment	5.42 ± 0.70	5.58 ± 0.94	28.74 ± 1.92	43.26 ± 3.87	0.67 ± 0.09
<i>P</i>	0.011	0.014	0.014	0.004	0.003

2.5 DC-CIK 细胞联合化疗治疗 SCLC 的 KPS 评分及不良反应

DC-CIK 细胞联合化疗治疗 SCLC 后患者 KPS 评分提高 20 分 2 例,提高 10 分 9 例,无变化 3 例,下降 1 例,有效率 73.3%。联合治疗后患者出现轻中度骨髓抑制 7 例(46.7%),重度骨髓抑制 1 例(6.7%),轻度胃肠道反应如恶心纳差 9 例(60%),肝、肾功能损伤分别为 1 例(6.7%)、2 例(13.3%),给予对症处理后均恢复正常。

3 讨论

DC-CIK 细胞治疗是当前过继性细胞免疫治疗^[7]最主要的方式之一。DC 疫苗是从患者体内分离出外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),加入有效的细胞因子进行体外培养分化为 DC 细胞,并负载肿瘤抗原多肽,成为特异性更强的 DC 细胞,注射入体内可诱导产生特异性 T 细胞并激发强效的抗肿瘤效应^[8]。与肿瘤杀伤细胞 CIK 联合使用,可以全方位地杀伤肿瘤细胞,发挥最强的治疗效果。CIK 细胞是将分离的 PBMC 在体外加入多种细胞因子(如抗 CD3 单克隆抗体、IL-2 和 IFN- γ 等)刺激培养一段时间后获得的具有非 MHC 限制性杀瘤活性的、以具有 CD3⁺CD56⁺表型的 T 细胞为主要效应细胞的一群异质细胞^[9-11]。CIK 细胞具有增殖速度快、容易制备、杀瘤活性高、杀瘤谱广、对多重耐药肿瘤同样敏感等特点。DC-CIK 细胞不仅能有效地清除肿瘤细胞还能提高患者的生存质量^[12]。

20 世纪 90 年代以后,依托泊苷联合铂剂(顺铂或卡铂)成为 SCLC 临床治疗的标准一线方案,而依托泊苷联合顺铂的 EP^[13]方案最为常用。经治疗后

ES-SCLC 患者的客观有效率为 50%~60%^[14];总生存期约 8~13 个月,平均 9~10 个月,2 年生存率约为 5%^[15]。研究^[16]显示,EP 方案一线治疗 ES-SCLC 的无进展生存期为 5.2 个月。而在本临床研究中,15 例 ES-SCLC 患者应用 DC-CIK 细胞免疫治疗联合 EP 方案化疗后的客观有效率为 73.3%,总生存期为 14.9 个月,无进展生存期为 6.8 个月,2 年生存率为 13.3%,均高于上述文献及研究报道中所记载的数据,虽然无对照组和无统计学的计算,但在一定程度上仍可以说明联合 DC-CIK 细胞治疗能提高患者的疾病缓解率,延长生存期。

本研究中 DC-CIK 细胞联合化疗后 ES-SCLC 患者的 KPS 评分提高 20 分有 2 例,提高 10 分有 9 例,有效率达到 73.3%,不良反应主要表现为轻中度骨髓抑制及胃肠道反应,给予对症处理后可恢复正常。说明经过联合 DC-CIK 细胞治疗后患者出现的毒副反应较小,生活质量也有明显的提高,可以更好地耐受后续的治疗,间接地延长了生存时间。有研究^[17]报道,CIK 细胞回输到患者体内分泌的一些细胞因子还可以缓解化疗的毒副反应症状,如 IL-2 和 IFN- γ 的催眠和镇痛作用,有利于提高患者的生活质量。分泌的 GM-CSF 可以修复骨髓的造血功能^[18],通过诱导造血细胞和造血干细胞的增殖分化。

Treg 细胞是 CD4⁺CD25⁺T 细胞,它具有免疫抑制功能,会抑制 T 细胞对肿瘤抗原的免疫应答,阻止机体清除肿瘤细胞,从而导致肿瘤细胞的免疫逃避。肿瘤微环境中的 Treg 细胞数量是明显增多的,研究^[19]表明,Treg 细胞的数量与肿瘤的预后呈负相关。CD8⁺T 细胞是机体通过细胞免疫产生特异性抗肿瘤的主要细胞。本研究中应用至少 3 个疗程 DC-CIK 细胞联合化疗后发现患者体内的淋巴细胞

亚群也发生了变化,Treg 细胞、CD4⁺ T 细胞数量较治疗前减少,而 CIK、CD8⁺ T 细胞较前有所增加,CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值明显下降,差异均具有统计学意义,说明 DC-CIK 细胞回输联合化疗增强了患者机体特异性杀伤肿瘤的能力。Frumento 等^[20]的研究发现 IL-2 对 Treg 细胞的发育至关重要,CIK 细胞会高水平地分泌 IL-2,而且回输 DC-CIK 细胞间期也同时注射 IL-2,这样可以很好地抑制 Treg 细胞的生成,加强清除肿瘤细胞的作用。

综上,DC-CIK 细胞联合化疗可提高 ES-SCLC 的临床缓解率,延长生存期,明显改善生活质量,增强免疫功能,安全有效,具有良好的应用前景和推广价值。在治疗时机上的选择,DC-CIK 细胞治疗应在手术、放疗、化疗后尽早开始,这样既有利于消灭残存的瘤细胞,又能促进机体自身免疫功能的恢复。鉴于本研究观察的样本量较小,观察随访的时间较短,尚需更大样本量的多中心临床试验进行验证。

[参 考 文 献]

- [1] SCHMITTEL A. Controversies in the treatment of advanced stages of small cell lung cancer [J/OL]. *Front Radiat Ther Oncol*, 2010, 42: 193-197 [2015-11-25]. <http://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-10-15>. DOI:10.1159/000262476.
- [2] NAGARAJ S, ZISKE C, SCHMIDT-WOLF I G. Human cytokine-induced killer cells have enhanced in vitro cytolytic activity via non-viral interleukin-2 gene transfer [J]. *Genet Vaccines Ther*, 2004, 2(1): 12. DOI: 10.1186/1479-0556-2-12.
- [3] YAMAGUCHI Y, OHSHITA A, KAWABUCHI Y, et al. Adoptive immunotherapy of cancer using activated autologous lymphocytes-current status and new strategies [J]. *Hum Cell*, 2003, 16(4): 183-189. DOI:10111/j.1749-0774.2003.tb00152.x.
- [4] VAN CRUIJSEN H, GALLEGOS RUIZ M, VANDER VALK P, et al. Tissue microarray analysis of ganglioside N-glycolyl GM3 expression and signal transducer and activator of transcription (STAT)-3 activation in relation to dendritic cell infiltration and microvessel density in non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9(1): 180-181. DOI: 10.1186/1471-2407-9-180.
- [5] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京:人民卫生出版社,2012:401.
- [6] EISENHAUERA E A, THERASSEB P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline(version1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI:10.3410/f.722540738.793503102.
- [7] BOTTOMLEY A, DEBRUYNE C, FELIP E, et al. Symptom and quality of life results of an international randomised phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/BCG in responding patients with limited disease small-cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(15): 2178-2184. DOI:10.1016/j.ejca.2008.06.036.
- [8] ILETT E J, PRESTWICH R J, MELCHER A A. The evolving role of dendritic cells in cancer therapy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(3): 369-379. DOI: 10.1517/14712590903559830.
- [9] LINN Y C, LAU S K, LIU B H, 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. DOI:10.1111/j.1365-2567.2008.02910.x.
- [10] SHI S, WANG R, CHEN Y, et al. Combining antiangiogenic therapy with adoptive cell immunotherapy exerts better antitumor effects in non-small cell lung cancer models [J/OL]. *PLoS ONE*, 2013, 8(6): e65757 [2015-11-25]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0065757>. DOI: 10.1371/journal.pone.0065757.
- [11] WANG Z, ZHANG Y, LIA Y, et al. Association of myeloid-derived suppressor cells and efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma patients [J]. *J Immunother*, 2014, 37(1): 43-50. DOI: 10.1097/cji.000000000000005.
- [12] HELMS M, PRESCHER J, CAO Y, et al. IL-12 enhances efficacy and shortens enrichment time in cytokine-induced killer cell immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(9): 1325-1334. DOI:10.1007/s00262-010-0860-y.
- [13] MORABITO A, CARILLIO G, DANIELE G, et al. Treatment of small cell lung cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 91(3): 257-270. DOI:10.1016/j.critrevonc.2014.03.003.
- [14] SHI Y, XING P, FAN Y, et al. Current small cell lung cancer treatment in China [J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(3): 233-238. DOI:10.1111/1759-7714.12218.
- [15] VAN J, FENNELL D, DE D. Small-cell lung cancer [J]. *Lancet*, 2011, 378(9804): 1741-1755. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60165-7.
- [16] LARA P, NATALE R, CROWLEY J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15): 2530-2535. DOI:10.1200/JCO.2008.20.1061.
- [17] 陈复兴,刘军权,张南征,等.自身细胞因子诱导的杀伤细胞过继性免疫治疗恶性肿瘤的临床观察 [J]. *癌症*, 2002, 21(7): 797-801. DOI: 10.3321/j.issn:1000-467X.2002.07.021.
- [18] 沈杰,刘涛,卢斌,等. DC-CIK 细胞免疫治疗改善化疗毒副反应病例报道 1 例 [J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(6): 1154-1155. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2014.06.077.
- [19] BEYER M, SCHUHZE J L. Regulatory T cells in cancer [J]. *Blood*, 2006, 108(3): 804-811. DOI: 10.1182/blood-2006-02-002774.
- [20] FRUMENTO G, PIAZZA T, DI CARLO E, et al. Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2006, 6(3): 233-237. DOI: 10.2174/187153006778250019.

[收稿日期] 2015 - 12 - 03

[修回日期] 2016 - 02 - 24

[本文编辑] 党瑞山