

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.016

DC-CIK 细胞治疗晚期卵巢癌的临床疗效

郑劼, 江龙委, 姚露, 陆晓, 杨爱珍, 艾月琴, 张燕, 张闯, 黄伟谦, 高艳荣, 赵华, 胡建华, 贾绍昌(解放军第81医院肿瘤生物治疗科, 江苏南京210001)

[摘要] **目的:** 评价自体 DC-CIK 细胞治疗晚期卵巢癌患者的临床疗效和安全性。**方法:** 采集 2011 年 8 月至 2016 年 1 月解放军第 81 医院肿瘤生物治疗科收治的 28 例 IV 期卵巢癌患者的 PBMC, 经实验室体外诱导培养获得 DC 和 CIK 细胞。DC 通过卵巢癌细胞(HO-8910)裂解物致敏后与 CIK 细胞回输至患者体内, 观察 DC-CIK 细胞治疗前后患者临床疗效和安全性。**结果:** 28 例晚期卵巢癌患者经 DC-CIK 细胞免疫治疗后, ORR 为 7.1%(2/28), DCR 为 64.3%(18/28); 12、36、50 个月的累积生存率分别为 75%、53% 和 42%。经 DC-CIK 细胞治疗后患者外周血 CD3⁺CD8⁺ 细胞比例显著升高[(23.35 ± 7.52)% vs (29.49 ± 8.16)%; $t = -3.340, P < 0.01$], CD4⁺/CD8⁺ 比例显著下降[(1.61 ± 0.84)% vs (1.21 ± 0.74)%; $t = 2.785, P < 0.05$], CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁻CD56⁺、CD4⁺CD25⁺ 细胞比例及 CA125、CA199、TSGF 水平均无显著变化(均 $P > 0.05$); 患者治疗后均无明显不良反应。**结论:** DC-CIK 细胞治疗可改善晚期卵巢癌患者免疫状态, 提高其中远期生存率, 患者无明显不良反应, 安全可行。

[关键词] 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 晚期卵巢癌; 细胞免疫治疗; 临床疗效

[中图分类号] R739.5; R730.51; R967

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)05-0682-06

Clinical efficacy of patients with advanced ovarian cancer treated with DC-CIK cytotherapy

ZHENG Jie, JIANG Longwei, YAO Lu, LU Xiao, YANG Aizhen, AI Yueqin, ZHANG Yan, ZHANG Chuang, HUANG Weiqian, GAO Yanrong, ZHAO Hua, HU Jianhua, JIA Shaochang(Department of Tumor Biotherapy, the 81th Hospital of PLA, Nanjing 210001, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate clinical efficacy and safety of patients with advanced ovarian cancer treated with autogenous DC-CIK cytotherapy. **Methods:** Peripheral blood mononuclear cells of 28 patients with IV stage ovarian cancer who hospitalized in the Department of Tumor Biotherapy, the 81th Hospital of PLA during August, 2011 to January, 2016 were collected, from which DC and CIK were obtained with culture *in vitro*. DC sensitized by lysate of ovarian cancer HO-8910 line cell and CIK were transfused into the patients with ovarian cancer. Before and after the treatment, clinical efficacy and safety of the patients were observed. **Results:** After 28 patients with advanced ovarian cancer treated by DC-CIK immunotherapy, overall response rate (ORR) and disease control rate (DCR) of the patents were 7.1% (2/28) and 64.3% (18/28) respectively, overall survival (OS) for 12, 36 and 50 months were 75%, 54% and 42% respectively. After treatment of DC-CIK immunotherapy, proportion of CD3⁺CD8⁺ in peripheral blood of the patients significantly increased compared to before the treatment ([23.35 ± 7.52]% vs [29.49 ± 8.16]% ; $t = -3.340, P < 0.01$), CD4⁺/CD8⁺ ratio obviously decreased ([1.61 ± 0.84]% vs [1.21 ± 0.74]% ; $t = 2.785, P < 0.05$), proportion of CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁻CD56⁺, CD4⁺CD25⁺ cells and levels of CA125, CA199, TSGF did not significantly change (all $P > 0.05$). There not were any obvious adverse reaction in all the patients after the treatment. **Conclusion:** DC-CIK cyto-

[基金项目] 南京军区医学科技创新项目资助(No. 14MS052)。Project supported by the Program of Medical Science and Technology Innovation of Nanjing Military Area Command (No. 14MS052)

[作者简介] 郑劼(1984-),女,江苏南京人,博士,主要从事免疫细胞学和肿瘤免疫治疗的基础与临床研究, E-mail: zhengjieforever@hotmail.com; 江龙委(1987-),男,安徽安庆人,硕士,主要从事肿瘤免疫学和肿瘤生物治疗的临床与基础研究, E-mail: jiang-lw2005@163.com

[通信作者] 贾绍昌(JIA Shaochang, corresponding author), E-mail: jiashaochang@sina.com; 胡建华(HU Jianhua, co-corresponding author), E-mail: doctorjh@aliyun.com

therapy could be as a safe and feasible therapeutic approach which might improve immune status of the patients with advanced ovarian cancer, increase mid long term survival rate of the patients, and any obvious adverse reaction did not found in the patients treated with the immunotherapy.

[**Key words**] dendritic cell(DC); cytokine-induced killer cell(CIK); advanced ovarian cancer; cellular immunotherapy; clinical efficacy

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(5): 682-687. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.016]

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤,其病死率在美国位居女性生殖系统恶性肿瘤之首^[1]。由于其发病隐匿,且缺乏有效的早期诊断方法,约70%的卵巢癌患者确诊时已是疾病晚期^[2]。手术后辅助放化疗可在一定程度上提高患者的生存率,但放化疗引起的毒副反应和耐药性影响患者的预后。研究^[3-5]表明,肿瘤患者细胞免疫功能的低下往往是肿瘤形成且容易复发和转移的重要原因。细胞免疫治疗已成为一种重要、有效的对抗肿瘤的治疗方法,尤其对卵巢癌患者有较好的临床疗效。目前国内开展较多的是DC-CIK细胞免疫治疗,DC是功能强大的专职抗原提呈细胞,是激发免疫系统抵御癌细胞侵袭的最有效途径之一;CIK细胞具有T淋巴细胞强大的抗瘤活性和非主要组织相容性复合物限制性杀瘤的优点。DC联合CIK细胞,有增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广的优点^[6-8]。本科室以往以DC-CIK细胞治疗晚期胰腺癌和结直肠癌,可改善患者免疫功能并产生一定程度的临床获益^[9-10]。本研究针对手术后放化疗失败或不能耐受放化疗的晚期卵巢癌患者进行DC-CIK细胞治疗,比较细胞免疫治疗前后患者外周血淋巴细胞亚群及肿瘤标志物的变化等,评价治疗后患者的临床疗效,旨在探讨DC-CIK细胞免疫治疗晚期卵巢癌的有效性、安全性和可行性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2011年8月至2016年1月在解放军第81医院肿瘤生物治疗科进行自体DC-CIK细胞治疗的可评估的晚期卵巢癌患者28例,年龄36~67岁,中位年龄55岁。病例纳入标准:参照国际妇产联合会FIGO分期标准,均为卵巢癌IV期的患者,其中浆液性囊腺癌23例、乳头状腺癌2例、透明细胞癌2例、内膜样癌1例;肿瘤分化程度为中分化12例,低分化16例;1例患者未行手术,27例患者接受过手术治疗,均为全子宫+双附件切除+大网膜切除+阑尾切除+盆腔淋巴结清扫+腹膜多点活检,其中19例患者已接受术后化疗,8例患者已接受术后放、化

疗,12例患者肿瘤已侵袭双侧卵巢;治疗前Kamofsky功能状态评分(Kamofsky performance status, KPS)≥60分;预期生存时间≥3个月,末次治疗(手术或放化疗)结束至首次DC-CIK细胞免疫治疗的间隔时间≥1月;无严重病毒、细菌感染;能耐受血细胞分离机的采集。病例排除标准:怀孕及哺乳期妇女;心、肝、肾功能不全者;同时患有自身免疫性疾病者;严重凝血异常者;对生物制品过敏者。全部入组患者均签署自体免疫细胞治疗知情同意书,临床研究方案经医院伦理委员会审查批准。

1.2 细胞株、主要试剂与仪器

HO-8910细胞株(中国科学院细胞库)。X-VIVO培养液(美国Lonza公司),GT-T551培养液、anti-CD3 mAb(北京宝日生物技术有限公司),淋巴细胞分离液(天津灏洋生物制品科技有限公司),临床使用标准品rhG-CSF(75 μg/瓶,深圳新鹏生物工程有限公司),rhGM-CSF(厦门特宝生物工程股份有限公司),rhIL-2(1×10⁶U/瓶,北京四环生物制药有限公司),rhIFN-γ(1×10⁶U/瓶,上海凯茂生物医药有限公司),rhIL-4、rhTNF-α(美国Peprotech公司),CD86-PE-CY5(美国BD公司),CD11c-PE、HLA-DR-ECD、CD83-FITC、CD80-FITC、CD54-PE-CY5(美国Beckman公司)。Beckman Coulter EPICS XL流式细胞仪(美国Beckman公司),COM.TEC血细胞分离机(德国Fresenius公司)。

1.3 DC-CIK细胞的培养

应用血细胞分离机无菌采集肿瘤患者外周血,经淋巴细胞分离液制备患者PBMC,在37℃、5%CO₂细胞培养箱中孵育1~2h后,吸取悬浮细胞,以GT-T551培养液调整细胞密度至1×10⁶/ml,接种于含有GT-T551培养液和1×10³U/ml rhIFN-γ的培养瓶中,常规培养24h后加入rhIL-2 500U/ml、anti-CD3 mAb 50ng/ml,继续培养,每2d补液1次,定期观察并适时分瓶培养,保持细胞密度在(1~2)×10⁶个/ml,根据细胞扩增数量、状态及成熟度,于第9~21天分4次收集CIK细胞并回输;将附有贴壁细胞的空瓶内加入含rhGM-CSF 500U/ml及rhIL-4 10ng/ml的X-VIVO培养液,置于37℃、

5% CO₂ 细胞培养箱中培养, 于第2、4天半量换液1次, 第5天加入卵巢癌 HO-8910 细胞裂解物作为负荷抗原, 第6天加入 rhTNF- α 500 U/ml, 第7天收获肿瘤抗原致敏的 DC, 制成悬液, 皮下注射回输患者。DC、CIK 细胞回输前取样进行流式细胞表型鉴定分析, 细胞质量控制参见文献[11]。回输前 DC、CIK 细胞均经流式细胞术分析证实为成熟的 DC(主要细胞表型为 HLA-DR⁺、CD11c⁺、CD80⁺、CD86⁺、CD83⁺、CD54⁺) 和 CIK 细胞(主要细胞表型为 CD3⁺CD56⁺)。

1.4 DC-CIK 细胞治疗晚期卵巢癌的方案

采集 PBMC 当日计为第0天, 于第7、14、21、28天, DC 细胞分4次6点皮下注射, 注射部位分别为双侧锁骨下、腋下和腹股沟区; 于第9~21天, 根据细胞扩增数量、状态及成熟度将收获的 CIK 细胞分4次静脉回输给患者^[9-12]。4次 DC 和4次 CIK 细胞回输为1个细胞免疫治疗疗程, 每疗程间隔3个月, 直至疾病进展。

1.5 流式细胞术检测 DC-CIK 细胞治疗对晚期卵巢癌患者外周血淋巴细胞亚群的影响

分别于每疗程 DC-CIK 细胞治疗前、后1个月抽取患者外周血, 流式细胞术检测患者外周血淋巴细胞亚群的指标: 总 T 淋巴细胞(CD3⁺)、辅助性 T 淋巴细胞 Th(CD3⁺CD4⁺)、细胞毒性 T 淋巴细胞 Tc(CD3⁺CD8⁺)、NK(CD3⁻CD56⁺)、Treg(CD4⁺CD25⁺), 具体方法见参考文献[9, 12]。

1.6 随访及疗效评价

随访时间从2011年8月至2016年1月, 患者接受免疫治疗后的1个月复查血常规、肝功能、血清肿瘤标志物(CA125、CA199)及肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor, TSGF)水平和外周血淋巴细胞亚群百分比, 并进行原发灶及转移灶的 CT 检查, 评估免疫反应和临床疗效。在治疗后3个月再次评估, 之后每3~6个月复查评估一次。临床疗效按实体瘤疗效评价标准(RECIST)分为 CR、PR、SD 和 PD。以 CR+PR 计算 ORR, 以 CR+PR+SD 计算 DCR, 从细胞免疫治疗到病死或随访截止日期计算 OS。

1.7 DC-CIK 细胞治疗晚期卵巢癌的安全性评价

观察患者治疗前后血常规、肝功能的改变, 以及治疗过程中所出现的不良反应。细胞治疗过程中的不良反应根据美国国立癌症研究所《常见不良反应标准》(NCI-CTCAEv4.0)进行判定。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 计

量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用寿命表进行累积生存率分析, 同一样本治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DC-CIK 细胞治疗晚期卵巢癌的疗效

28 例晚期卵巢癌患者, 随访时间为 4~50 个月, 经 DC-CIK 细胞治疗后, 0 例 CR, 2 例 PR, 16 例 SD, 10 例 PD。DC-CIK 免疫治疗后 ORR 为 7.1% (2/28), DCR 为 64.3% (18/28)。

2.2 DC-CIK 细胞治疗后晚期卵巢癌患者外周血淋巴细胞亚群的变化

28 例晚期卵巢癌患者接受 DC-CIK 细胞免疫治疗前后淋巴细胞亚群的变化(图1, 表1)。与治疗前相比, 治疗后患者外周血 CD3⁺CD8⁺Tc 细胞比例显著升高[(23.35 ± 7.52)% vs (29.49 ± 8.16)%; $t = -3.340$, $P < 0.01$], CD4⁺/CD8⁺ 比例显著降低[(1.61 ± 0.84)% vs (1.21 ± 0.74)%; $t = 2.785$, $P < 0.05$]; 而 CD3⁺T 细胞、CD3⁺CD4⁺Th 细胞、CD3⁻CD56⁺NK 细胞、CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的比例无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 DC-CIK 细胞治疗后患者外周血肿瘤标志物无变化

与治疗前比较, DC-CIK 细胞治疗后 28 例卵巢癌患者外周血肿瘤标志物——CA125、CA199 和 TSGF 水平无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表2)。

2.4 DC-CIK 细胞治疗的晚期卵巢癌患者的 OS

随访 28 例接受 DC-CIK 细胞治疗的晚期卵巢癌患者, 治疗后最长随访时间为 50 个月, 中位随访时间为 14.5 个月。截止 2016 年 1 月, 中位 OS 为 38.24 个月, 12、36、50 个月的累积生存率分别为 75%、53% 和 42% (图2)。

2.5 DC-CIK 细胞治疗晚期卵巢癌患者安全

所有 DC-CIK 细胞治疗患者治疗前后血常规、肝肾功能无明显变化, 治疗过程中 2 例患者出现轻度畏寒和发热, 对症处理后恢复正常。所有不良反应均未达 III~IV 级。

3 讨论

生物治疗目前已成为继手术、放疗、化疗后现代肿瘤治疗的第4种模式^[13]。免疫疗法作为生物治疗的方式之一, 能够有效改善肿瘤患者免疫功能并消除残余病灶, 成为恶性肿瘤治疗的研究热点。DC 和 CIK 细胞是肿瘤免疫治疗的两个重要组成部分, 二者之间的相互作用, 对肿瘤细胞的杀伤作用更具

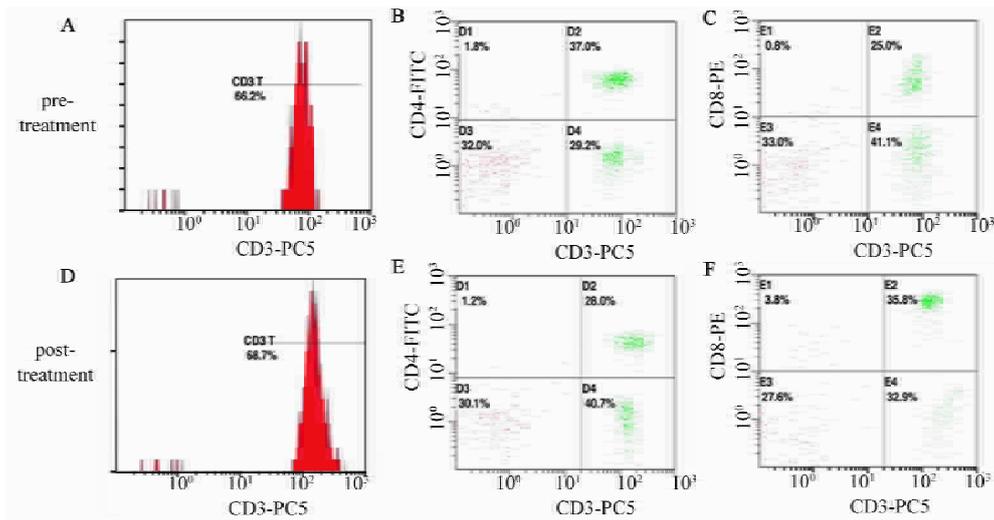


图 1 DC-CIK 治疗前后卵巢癌患者淋巴细胞亚群的变化

Fig. 1 Changes of lymphocyte subsets in peripheral blood of patient pre- and post-treatment

A, B and C are presenting percentages of lymphocyte subsets in peripheral blood of patient before treatment; D, E and F are presenting percentage of lymphocyte subsets in peripheral blood of patient after treatment

表 1 DC-CIK 治疗前后卵巢癌患者外周血淋巴细胞亚群的变化

Tab. 1 Changes of lymphocyte subsets in peripheral blood of patients pre- and post-treatment

Lymphocyte subset	Pre-treatment	Post-treatment	P value
CD3 ⁺	77.90 ± 59.84	67.17 ± 7.64	0.513
CD4 ⁺	32.84 ± 10.88	31.23 ± 10.00	0.461
CD8 ⁺	23.35 ± 7.52	29.49 ± 8.16**	0.006
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.61 ± 0.84	1.21 ± 0.74*	0.017
CD3 ⁻ CD56 ⁺	10.93 ± 6.13	12.66 ± 4.80	0.152
CD4 ⁺ CD25 ⁺	3.21 ± 0.75	3.12 ± 1.09	0.690

* P < 0.05, ** P < 0.01 vs pre-treatment

表 2 DC-CIK 细胞免疫治疗前后患者外周血肿瘤标志物的变化($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab. 2 Changes in serum levels of tumor biomarker of patients with ovarian cancer pre- and post-DC-CIK treatment($\bar{x} \pm s, \%$)

Marker	Pre-treatment	Post-treatment	P value
CA125	281.09 ± 345.43	257.63 ± 333.68	0.551
CA199	15.85 ± 12.36	14.62 ± 11.30	0.456
TSGF	74.14 ± 17.99	72.28 ± 14.02	0.636

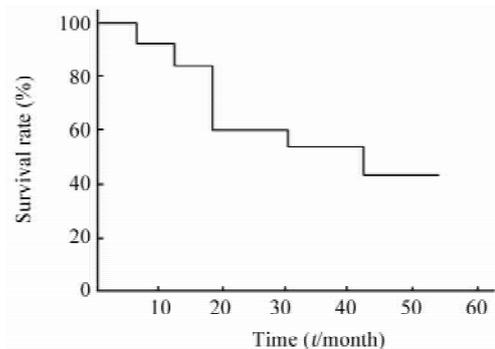


图 2 DC-CIK 细胞治疗晚期卵巢癌患者的生存曲线
Fig. 2 Overall cumulative survival rate of patients with advanced ovarian cancer after DC-CIK treatment

特异性^[14]。本研究观察 DC-CIK 细胞免疫治疗 28 例术后放、化疗失败或不能耐受放、化疗的晚期卵巢癌患者的临床疗效,结果显示免疫细胞治疗作为单一的治疗手段治疗后,晚期卵巢癌患者 ORR 为 7.1% (2/28),DCR 为 64.3% (18/28)。国内外临床研究资料^[15-17]显示,晚期卵巢癌 5 年生存率仅为 20% ~ 30%。本研究结果显示,经 DC-CIK 细胞治疗后晚期卵巢癌患者 12、36 和 50 个月的累积生存率分别为 75%、53% 和 42%,提示该治疗方法对晚期卵巢癌患者有一定程度的临床获益。目前尚未统计到患者 5 年生存率,需有待进一步对入组患者进行继续随访。

肿瘤患者免疫功能的评估是判断细胞免疫治疗疗效的另一项重要指标。宿主抗肿瘤反应以 T 淋巴细胞介导的细胞免疫反应为主, 因此, 检测 T 淋巴细胞亚群的变化能较好地反映机体细胞免疫功能^[18]。T 淋巴细胞亚群中, CD3⁺ CD8⁺ T 淋巴细胞在机体抗肿瘤免疫应答中发挥重要作用。其活化后可以识别特异性抗原, 被称为 CTL 细胞, 通过释放穿孔素和颗粒酶等效应分子发挥杀伤效应, 尤其是在对肿瘤细胞的直接杀伤中发挥了重要作用^[19]。研究^[20-22]表明, 在抗卵巢癌过程中, CD8⁺ T 细胞免疫功能和状态对提高免疫监视、改善预后和延长生存期起到至关重要的作用, 本研究结果显示, 患者接受 DC-CIK 免疫治疗后, 其外周血 CD3⁺ CD8⁺ T 淋巴细胞比例显著升高, 提示免疫治疗有可能通过增加 CD8⁺ T 细胞的免疫应答, 纠正晚期卵巢癌患者免疫耗竭的状态, 重建抗肿瘤特异性免疫^[23]。延缓疾病的恶化, 延长患者生存时间。近年来癌相关 CD8⁺ 记忆 T 细胞在肿瘤免疫治疗中的作用成为研究热点^[24]。有报道^[23]指出, CD8⁺ 效应型记忆 T 细胞(CD8⁺ TCM)与细胞免疫治疗次数和患者免疫状态改善呈正相关。本研究后期可以进一步观察患者接受免疫细胞治疗前后 CD8⁺ TCM 细胞的数量和功能指标, 探讨建立晚期卵巢癌的免疫评估方法。由于 CD3⁺ CD4⁺ 细胞比例在治疗前后无显著变化, 故 CD4⁺/CD8⁺ 比值随着治疗后 CD8⁺ 细胞比例上升而显著下降, 但仍在正常参考值(1.0 ~ 2.5) 范围内。经 DC-CIK 细胞治疗后 CD3⁺、CD3⁻ CD56⁺、CD4⁺ CD25⁺ 细胞比例无显著变化, 原因可能在于本研究的受试对象都是晚期卵巢癌患者, 机体免疫功能呈现严重的抑制状态, 绝大多数患者(16/28) 仅接受过 1 次细胞治疗, 治疗强度不够, 不能逆转患者免疫功能低下的状态, 只能通过部分改善细胞免疫(主要是 CD8⁺ T 细胞) 的功能和状态, 延缓病程的恶化。此外, 检测 Th 功能细胞因子及相关分子的表达(如 IFN- γ 、IL-2、Foxp3 等) 对评价患者接受细胞免疫治疗后免疫功能的改善具有重要意义, 但由于本研究开展时的条件限制, 尚未进行相关指标的检测, 存在不足, 在后续的研究中将进一步检测。

本研究中 DC-CIK 细胞治疗后, 卵巢癌患者血清肿瘤标志物 CA125、CA199 和 TSGF 没有显著下降。其中, CA199 水平在治疗前后都在正常值范围内, 提示 CA199 作为卵巢癌的肿瘤标志物临床特异性不强; CA125 和 TSGF 水平经细胞免疫治疗后没有显著变化, 推测可能与晚期卵巢癌患者肿瘤负荷过大, 机体的整体免疫缺陷状态极大地限制了细胞

免疫治疗的作用有关; 并且绝大部分患者只进行了一个疗程的细胞免疫治疗, 治疗强度尚不足以显著改善患者外周血肿瘤标志物的水平。

在笔者以往在 DC-CIK 细胞治疗晚期结直肠癌临床观察^[10]中, 单因素分析显示, 肿瘤分期、治疗次数和治疗前肿瘤标志物水平正常与否为患者预后的影响因素; 多因素回归分析表明, 治疗次数和年龄与预后密切相关。由于本研究中患者样本数量有限, 尚未观察到疗程数与临床疗效的相关性结果, 绝大多数患者只进行 1 疗程治疗, 2 疗程以上的治疗次数分布较为分散, 尚无法进行不同疗程的疗效动态检测数据分析, 其他与治疗相关的因素亦无法进行与生存时间相关的单因素或多因素分析, 待样本量累积增加后进一步展开分析细胞治疗对晚期卵巢癌患者生存率的影响因素, 为临床合理开展细胞免疫治疗提供参考依据。此外, 28 例晚期卵巢癌患者接受细胞免疫治疗后均未出现 III ~ IV 级以上的不良反应, 说明 DC-CIK 治疗的临床安全性。

总之, DC-CIK 细胞免疫治疗安全可行, 能改善晚期卵巢癌患者的细胞免疫功能, 提高患者远期生存率。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [2] ALBERTS D S, HANNIGAN E V, LIU P Y, et al. Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy: an intergroup study [J/OL]. Gynecol Oncol, 2006, 100(1): 133-138 [2016-07-12]. [http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(05\)00668-2/abstract](http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(05)00668-2/abstract). DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.07.117.
- [3] COOSEMANS A, BAERT T, VERGOTE I. A view on dendritic cell immunotherapy in ovarian cancer: how far have we come? [J]. Facts Views Vis Obgyn, 2015, 7(1): 73-78.
- [4] ADAMS S F, BENENCIA F. Immunotherapy for ovarian cancer: what are the targets of the future? [J]. Future Oncol, 2015, 11(9): 1293-1296. DOI: 10.2217/fon.15.44.
- [5] URBANSKA K, POWELL D J Jr. Advances and prospects in adoptive cell transfer therapy for ovarian cancer [J]. Immunotherapy, 2015, 7(5): 473-476. DOI: 10.2217/imt.15.21.
- [6] SABADO R L, BHARDWAJ N. Directing dendritic cell immunotherapy towards successful cancer treatment [J]. Immunotherapy, 2010, 2(1): 37-56. DOI: 10.2217/imt.09.43.
- [7] 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.
- [8] YANG X J, HUANG J A, LEI W, et al. Antitumor effects of

- cocultured dendritic cells and cytokine-induced killer cells on lung cancer in vitro and in vivo [J]. *Ai Zheng*, 2006, 25(11): 1329-1333.
- [9] 蔡凯, 艾月琴, 张闯, 等. DC-CIK 细胞治疗局部晚期和晚期胰腺癌患者的临床疗效 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20(4): 449-455. DOI: 10. 3872/j. issn. 1007-385X. 2013. 04. 012.
- [10] 郑劫, 江龙委, 姚露, 等. DC-CIK 细胞治疗晚期结直肠癌的临床疗效 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(4): 459-464. DOI: 10. 3872/j. issn. 1007-385x. 2015. 04. 009.
- [11] 蔡凯, 高艳荣, 柯燕, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子动员后人外周血单核细胞来源树突状细胞肿瘤疫苗治疗研究 [J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(6): 616-621. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8199. 2012. 06. 013.
- [12] CRANMER L D, TREVOR K T, HERSH E M. Clinical applications of dendritic cell vaccination in the treatment of cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(4): 275-306. DOI: 10. 1007/s00262-003-0432-5.
- [13] DEVITA V T Jr, ROSENBERG S A. Two hundred years of cancer research [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2207-2214. DOI: 10. 1056/NEJMra1204479.
- [14] ZHENG C, YU G, WANG H, et al. Meta-analysis of chemotherapy and dendritic cells with cytokine-induced killer cells in the treatment of non-small-cell lung cancer [J/OL]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 14527-1437 [2016-07-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613129/>. PMID: PMC4613129.
- [15] VAN JAARSVELD M T, VAN KUIJK P F, BOERSMA A W, et al. miR-634 restores drug sensitivity in resistant ovarian cancer cells by targeting the Ras-MAPK pathway [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 196. DOI: 10. 1186/s12943-015-0464-4.
- [16] BHATT P, VHORA I, PATIL S, et al. Role of antibodies in diagnosis and treatment of ovarian cancer: basic approach and clinical status [J/OL]. *J Control Release*, 2016, 226: 148-167 [2016-07-12]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016836591630061X>. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2016. 02. 008.
- [17] LANGHE R. microRNA and ovarian cancer [J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 889: 119-151 [2016-07-12]. http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-23730-5_8. DOI: 10. 1007/978-3-319-23730-5_8.
- [18] WANG Y, XU Z, ZHOU F, et al. The combination of dendritic cells-cytotoxic T lymphocytes/cytokine-induced killer (DC-CTL/CIK) therapy exerts immune and clinical responses in patients with malignant tumors [J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2015, 4: 32 [2016-07-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641330/>. DOI: 10. 1186/s40164-015-0027-9.
- [19] 赵林涛. 肿瘤对 CD8⁺ T 细胞定向迁移至次级淋巴器官的影响及机制探讨 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2015: 14-20.
- [20] COLEMAN S, CLAYTON A, MASON M D, et al. Recovery of CD8⁺ T-cell function during systemic chemotherapy in advanced ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(15): 7000-7006. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-04-3792.
- [21] HUANG R Y, EPPOLITO C, LELE S, et al. LAG3 and PD1 co-inhibitory molecules collaborate to limit CD8⁺ T cell signaling and dampen antitumor immunity in a murine ovarian cancer model [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27359-27377. DOI: 10. 18632/oncotarget. 4751.
- [22] HANLON D J, ALDO P B, DEVINE L, et al. Enhanced stimulation of anti-ovarian cancer CD8⁺ T cells by dendritic cells loaded with nanoparticle encapsulated tumor antigen [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 65(6): 597-609. DOI: 10. 1111/j. 1600-0897. 2010. 00968. x.
- [23] 张兰, 李则学, 刘海亮, 等. 抗肿瘤治疗对晚期肿瘤患者外周血 CD4⁺/CD8⁺ 记忆 T 细胞亚群的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2013, 25(3): 40-42. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2013. 03. 012.
- [24] 何以丰, 狄文. 癌相关 CD8⁺ 记忆 T 细胞在过继免疫治疗中的应用 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(2): 116-121. DOI: 10. 3872/j. issn. 1007-385X. 2012. 2. 002.

[收稿日期] 2016 - 04 - 15 [修回日期] 2016 - 08 - 14

[本文编辑] 党瑞山