

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.014

· 临床研究 ·

## 自体 DC-CIK 细胞联合化疗治疗晚期胃癌的回顾性研究

刘小军<sup>1a,c,2</sup>, 侯小明<sup>1a,c,2</sup>, 张健<sup>1a,c,2</sup>, 李春梅<sup>1a,c,2</sup>, 杨天宁<sup>1a,c,2</sup>, 王锦明<sup>1c,2</sup>, 赵达<sup>1a,c,2</sup>, 李汛<sup>1b,2</sup> (1. 兰州大学第一医院 a. 肿瘤内科; b. 东岗院区肿瘤内科; c. 普外二科, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室, 甘肃兰州 730000)

**[摘要]** **目的:** 评估自体 DC-CIK 细胞联合化疗用于晚期胃癌患者的疗效、生活质量及安全性。**方法:** 收集 2012 年 6 月至 2015 年 12 月在兰州大学第一医院肿瘤内科住院并接受 DC-CIK 细胞联合化疗治疗的晚期胃癌患者 70 例为联合组。另外选取同期临床情况相似, 仅进行化疗的晚期胃癌患者 70 例为对照组。观察两组的有效率、疾病控制率、无进展生存时间及总生存时间, 评价其毒性反应发生情况, 并分析两组患者治疗前后的生活质量改善情况。**结果:** 联合组和对照组治疗的有效率分别为 37.8% 和 29.5% ( $P > 0.05$ ), 疾病控制率为 80.0% 和 59.1% ( $P < 0.05$ ), 无进展生存期为 7.0 和 5.0 个月 (HR 0.62, 95% CI 0.41 ~ 0.92,  $P < 0.05$ ), 中位生存期为 13.0 个月和 10.8 个月 (HR 0.68, 95% CI 0.45 ~ 1.02,  $P > 0.05$ ); 与对照组相比, 联合组化疗前后生活质量未见明显下降; 未见 DC-CIK 细胞相关严重不良事件发生。**结论:** 自体 DC-CIK 细胞联合化疗治疗晚期胃癌在有效率、疾病控制率、生存期及生活质量等方面获得了一定的收益, 无严重不良事件发生。

**[关键词]** 胃癌; 细胞免疫治疗; 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 化学治疗

**[中图分类号]** R735.2; R730.51

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2016)06-0819-05

## Retrospective study on autologous DC-CIK cell combined with chemotherapy for the patients with advanced gastric cancer

LIU Xiaojun<sup>1a,c,2</sup>, HOU Xiaoming<sup>1a,c,2</sup>, ZHANG Jian<sup>1a,c,2</sup>, LI Chunmei<sup>1a,c,2</sup>, YANG Tianning<sup>1a,c,2</sup>, WANG Jinming<sup>1c,2</sup>, ZHAO Da<sup>1a,c,2</sup>, LI Xun<sup>1b,2</sup> (1. a. Department of Medical Oncology, b. The 2nd Department of General Surgery, c. Department of Medical Oncology in Donggang Branch, the 1st Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 73000, Gansu, China; 2. The Key Laboratory of Biotherapy and Regenerative Medicine of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To retrospectively evaluate the efficacy, quality of life and safety of autologous DC-CIK cells in patients with advanced gastric cancer. **Methods:** Seventy patients with advanced gastric cancer who received autologous DC-CIK immunotherapy plus chemotherapy, defined as combination group, were analyzed. Another seventy gastric cancer patients with similar clinical characteristics and received chemotherapy alone, defined as control group, were also selected. The response rate, survival, quality of life and toxicities were respectively analyzed for two groups. **Results:** In combination group and control group, the response rate was 37.8% versus 29.5% ( $P > 0.05$ ), disease control rate 80.0% versus 59.1% ( $P < 0.05$ ), progression-free survival 7.0 months versus 5.0 months (HR 0.62, 95% CI 0.41 - 0.92,  $P < 0.05$ ) and overall survival 13.0 months versus 10.8 months (HR 0.68, 95% CI 0.45 - 1.02,  $P > 0.05$ ). Compared to that in control group, the quality of life did not decrease obviously after chemotherapy in combination group. No severe toxicity was observed after infusion of DC-CIK cells. **Conclusion:** DC-CIK immunotherapy in combination with chemotherapy demonstrated some clinical benefits, and no severe toxicity appeared in patients with advanced gastric cancer.

**[Key words]** gastric carcinoma; cellular immunotherapy; dendritic cell; cytokine-induced killer cell; chemotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(6): 819-823. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.014]

**[基金项目]** 甘肃省自然科学基金资助项目(No. 145RJZA036)。Project supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (No. 145RJZA036)

**[作者简介]** 刘小军(1976-),男,甘肃定西人,博士,副主任医师,主要从事胃肠道恶性肿瘤的内科治疗, E-mail: xjliu@lzu.edu.cn

**[通信作者]** 李汛(LI Xun, corresponding author), E-mail: lixunemail@126.com

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 每年发病 90 万人, 死亡 70 万人, 位居肿瘤发病率的第 5 位和死亡率的第 3 位<sup>[1]</sup>。2011 年我国恶性肿瘤发病和死亡分析表明, 胃癌均位居恶性肿瘤发病和死亡的第 3 位<sup>[2]</sup>。手术<sup>[3]</sup>、放疗<sup>[4-5]</sup>、化疗<sup>[6]</sup>及分子靶向治疗<sup>[7]</sup>是胃癌治疗主要手段。我国的胃癌患者在发现时多处于晚期阶段, 失去了手术治疗机会, 预后一般较差<sup>[7]</sup>。DC 和 CIK 细胞疫苗治疗胃癌在临床前研究领域取得了重要进展。胃癌的细胞免疫治疗有助于打破免疫抑制状态, 降低肿瘤负荷, 增加肿瘤细胞对多种淋巴细胞的敏感性。铂类化疗药物可以上调 NKG2D 的表达, 增加 CIK 细胞和 NK 细胞对胃癌细胞的敏感性<sup>[8]</sup>; 反过来, CIK 细胞也可以增加化疗的疗效。免疫细胞输注治疗是晚期胃癌较有希望的治疗手段, 有望成为晚期胃癌综合治疗的重要组成部分<sup>[9]</sup>。本研究拟回顾性分析自体 DC-CIK 细胞联合化疗治疗晚期胃癌的疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2012 年 6 月至 2014 年 12 月在兰州大学第一医院肿瘤内科住院接受自体 DC-CIK 细胞联合化疗治疗的晚期胃癌患者 70 例为联合组。另外选取同期临床基本情况相似, 仅进行化疗的晚期胃癌患者 70 例为对照组。根据美国癌症联合委员会胃癌 TNM 分期标准(第七版)进行分期。所有患者均签署化疗和 DC-CIK 细胞治疗知情同意书并经过医院伦理委员会批准。病例纳入标准: 病理确诊的局部晚期或晚期胃癌患者(Ⅲ~Ⅳ期), 接受一线治疗; 预期生存时间 3 个月以上; 治疗前血常规计数正常联合组淋巴细胞绝对值  $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ; 心电图正常; 肝、肾功能各指标  $\leq$  正常值的 1.5 倍; 东部肿瘤协作组体能状态评分( ECOG PS) 0~2 分, 可以耐受血细胞分离机的采集操作。排除标准: 哺乳期及怀孕妇女; 同时罹患自身免疫性疾病; 严重感染状态; 严重的凝血功能障碍; 有生物制品过敏病史者。根据纳入标准和排除标准, 联合组共纳入晚期胃癌 70 例患者, 其中 45 例患者可以进行近期疗效分析, 所有纳入患者均完成生活质量和毒性反应分析, 61 例完成生存随访。对照组亦纳入晚期胃癌患者 70 例, 44 例患者可以进行近期疗效评价, 57 例完成生存随访。两组患者接受化疗均为 2~6 次, 联合组接受细胞输注治疗 1 次 23 例(32.9%)、2 次 44 例(62.9%)、3 次 3 例(4.29%)。两组患者性别、年

龄、原发部位、病理分型、转移数目、转移部位、HER-2 表达状态、化疗方案、化疗次数等临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 主要药品、试剂和仪器

GM-CSF 购自厦门特宝生物工程股份有限公司; IL-4 购自上海创未生物科技有限公司; 重组人  $\gamma$ -IFN 购自上海凯茂生物医药有限公司; 鼠抗人 CD3 单克隆抗体购自北京科昕生物科技有限公司; 重组人 IL-2 购自长春生物制品研究所有限责任公司。血液成分分离机购自美国 Gambro BCT 公司。

### 1.3 DC 和 CIK 细胞培养

常规方法培养 DC 和 CIK 细胞, 培养第 5 天后加自体肿瘤抗原使终浓度为  $100 \mu\text{g/ml}$ , 致敏 DC。第 7 天收获成熟 DC, 与 CIK 细胞按照 1:5 的比例混合, 培养 9 d, 收获 DC-CIK 细胞, 质量检测合格后回输给患者。细胞输注患者前必须达到以下标准: 细胞存活率  $> 95\%$ ; 细菌、真菌、内毒素及支原体检验结果为阴性; DC-CIK 细胞中  $CD3^+$ 、 $CD56^+$  双阳性细胞群  $> 20\%$ 。每次静脉输注的细胞数量  $> 1.0 \times 10^9$  个。

### 1.4 治疗方案

根据国家卫生部胃癌规范化诊治指南, 两组患者均采用奥沙利铂及氟尿嘧啶或其衍生物方案治疗。Capeox 方案: 卡培他滨  $1000 \text{ mg/m}^2$ , 第 1~14 天; 奥沙利铂  $130 \text{ mg/m}^2$ , 第 1 天。FLO 方案: 左亚叶酸钙 200 mg, 静脉滴注, 第 1~5 天; 替加氟  $600 \text{ mg/m}^2$  静脉滴注, 第 1~5 天; 奥沙利铂使用同上; SOX 方案: 替吉奥  $80 \text{ mg/m}^2$ , 分 2 次口服, 第 1~14 天; 奥沙利铂使用同上。化疗每 3~4 周重复 1 次, 根据患者获益情况及耐受性, 化疗共进行 6~8 周期。每 3~4 周为 1 个化疗周期, 化疗 2 个周期后评价疗效。联合组患者在行化疗前 1 d 采外周血, 培养 DC-CIK 细胞, 第 2 天起开始上述化疗方案化疗。细胞培养 7 d 后, 分 3 次回输给患者。细胞治疗结束后 7~14 d 进行下 1 个周期的化疗。DC-CIK 细胞治疗每 2 个月进行 1 次。化疗及细胞治疗结束后进行随访, 每 3 个月 1 次。

### 1.5 临床疗效的评价方法

分析两组患者近期疗效、生存时间。近期疗效包括有效率(RR)、疾病控制率(DCR)。RR 指完全缓解和部分缓解的患者占有所有患者的百分比, DCR 指完全缓解、部分缓解和稳定的患者占有所有患者的百分比。两者通过恶性实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行评价, 每 2 个周期行近期疗效评价 1 次。生存时间包括无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)。

### 1.6 毒性反应的观察方法

以不良反应事件评价标准(CTCAE)4.0版分析毒性反应。不良反应分为0~5级,0级为没有发生不良反应,1~2级为轻度不良反应,3~4级为严重不良反应,5级为死亡。在每次化疗及细胞治疗时进行评价。

### 1.7 生活质量的评估标准

生活质量(quality of life, QOL)通过中文版欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)的QOL-C30和STO-22问卷进行评估。在QLQ-C30中,总体健康状态和功能量表采取正向计分,症状量表或者单个项目采取负向计分。在QLQ-STO22中,采取负向计分。由患者本人填写调查表。由研究者将每个量表的原始数据换算成0~100分,分别于治疗前及第3个周期化疗及DC-CIK细胞治疗前(治疗开始后5周)2个时间点进行评估。

### 1.8 统计学处理

使用SPSS 17.0统计学软件,两组患者病例资料基线数据一致性分析采用卡方检验,生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制,采用Log-rank检验分析,生活质量采用独立样本 $t$ 检验分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

结果(表1)表明,联合组的RR和DCR分别为37.8%和80.0%,对照组为29.5%和59.1%;与对照组相比,联合组的RR体现了增高的趋势,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而联合组的DCR明显优于对照组( $P < 0.05$ )。联合组和对照组中位随访18.5个月(7~25个月)。联合组的PFS和OS分别是7.0和13.0个月,对照组是5.0和12.8个月,联合组的PFS明显优于对照组(HR 0.62,95%CI 0.41~0.92, $P < 0.05$ );与对照组相比,联合组的OS体现了延长的趋势,但差异不显著(HR 0.68,95%CI 0.45~1.02, $P > 0.05$ )。

### 2.2 DC-CIK细胞联合化疗治疗晚期胃癌毒性反应小

所有入组患者均可进行毒性反应分析(表2),骨髓抑制和胃肠道反应是两组最常见的毒性反应。其中,白细胞减少和中性粒细胞减少是常见的骨髓抑制反应,恶心、呕吐是两组常见的胃肠道反应。发热是联合组较为常见的毒性反应。两组最常见的3~4级毒性反应均是中性粒细胞减少和食欲下降,联合组有3例患者因为中性粒细胞减少减量。细胞输注期间及输注后最常见的不良反应为发热及寒

战,可自行消失,多不需药物处理。两组患者耐受性良好,没有发生严重的不良事件。

表1 DC-CIK细胞联合化疗治疗晚期胃癌的疗效( $n$ )  
Tab.1 Efficacy of autologous DC-CIK combined chemotherapy for the patients with advanced gastric carcinoma( $n$ )

Index	Combination ( $N = 45$ )	Control ( $N = 44$ )	$\chi^2$	$P$
CR	3	2	0.212	0.645
PR	14	11	0.411	0.521
SD	19	13	1.553	0.384
PD	9	18	4.602	0.032
RR(%)	37.8	29.5	0.675	0.411
DCR(%)	80.0	59.1	4.602	0.032

### 2.3 DC-CIK细胞联合化疗对晚期胃癌患者生活质量影响少

所有入组患者均可进行生活质量分析。联合组治疗前后的生活质量没有明显差异( $P > 0.05$ ),对照组治疗后的总体生活质量评分和疲乏评分明显低于治疗前( $P < 0.05$ )。联合组在总体生活质量评分、恶心呕吐、疲乏、味觉及脱发等方面优于对照组( $P < 0.05$ ,表3)。

## 3 讨论

晚期胃癌患者的宿主免疫功能经常处于低下状态,一些免疫细胞的功能缺陷,形成了胃癌特殊的免疫抑制微环境,间接促进了肿瘤的发展。细胞免疫治疗有望改善机体免疫状态,增加临床疗效<sup>[10]</sup>。然而在胃癌临床研究阶段,细胞免疫治疗并未取得良好的疗效,究其原因,考虑部分与胃癌细胞组织MHC和肿瘤抗原表达低下相关,无MHC限制性的细胞免疫治疗成为胃癌治疗新策略<sup>[11]</sup>。DC和CIK细胞的体外共培养有利于后者细胞毒效应的提高。DC是专职抗原提呈细胞,除了强大的抗原提呈能力,还具有细胞修复作用,有利于化疗损伤细胞的功能恢复<sup>[12]</sup>。对于MHC表达低下的肿瘤细胞,细胞毒性T细胞难以发挥细胞毒作用,而CIK细胞对肿瘤细胞的杀伤不依赖MHC和T细胞受体,因此对MHC低表达的肿瘤细胞仍可发挥杀伤效应。CIK细胞往往通过识别肿瘤细胞膜上的NKG2D配体发挥抗肿瘤效应,而胃癌细胞高表达NKG2D配体,为CIK细胞靶向识别肿瘤细胞提供了便利条件<sup>[13]</sup>。

表 2 DC-CIK 细胞联合化疗治疗晚期胃癌患者的毒性反应[ n( % ) ]

Tab.2 Toxic reactions of autologous DC-CIK combined chemotherapy for the patients with advanced gastric carcinoma[ n( % ) ]

Toxic reactions	Combination group( N = 70 )		Control group( N = 70 )		P	
	All	Grade 3-4	ALL	Grade 3-4	All	Grade 3-4
Hematologic toxicities						
Thrombocytopenia	18( 25.7 )	1( 2.9 )	19( 27.1 )	1( 2.9 )	0.848	1.000
Neutropenia	51( 73 )	5( 7.1 )	53( 75.7 )	5( 7.1 )	0.699	1.000
Anemia	40( 57.1 )	9( 12.9 )	39( 55.7 )	10( 14.2 )	0.865	0.805
Leukopenia	48( 68.6 )	11( 15.7 )	50( 71.4 )	9( 12.9 )	0.712	0.629
Non-hematologic toxicities						
Hand-foot syndrome	8( 11.4 )	2( 2.9 )	10( 14.3 )	3( 4.3 )	0.024	0.649
Neurotoxicity	18( 25.7 )	0( 0 )	17( 24.2 )	0( 0 )	0.845	1.000
Chill	8( 11.4 )	0( 0 )	0( 0 )	0( 0 )	0.004	1.000
Rash	2( 2.9 )	0( 0 )	0( 0 )	0( 0 )	0.004	1.000
Headache	2( 2.9 )	0( 0 )	0( 0 )	0( 0 )	0.004	1.000
Myalgia	4( 5.7 )	0( 0 )	0( 0 )	0( 0 )	0.042	1.000

表 3 DC-CIK 细胞联合化疗治疗 9 周后对晚期胃癌患者生活质量的影响

Tab.3 Life quality of the patients with advanced gastric carcinoma treated by autologous DC-CIK combined chemotherapy for for 9 weeks

QLQ-C30 healthy status	Combination ( N = 61 )	Control ( N = 57 )	P
Global healthy scales	58.3 ± 11.2	48.3 ± 12.7	<0.05
Symptom scales			
Fatigue	38.7 ± 25.3	52.6 ± 20.7	<0.05
Nausea and vomit	27.2 ± 11.6	31.5 ± 12.1	<0.05
Single item scales			
Taste	13.7 ± 10.9	21.9 ± 14.7	<0.05
Hair loss	30.3 ± 17.8	32.2 ± 20.5	<0.05

研究<sup>[14-15]</sup>表明,DC-CIK 细胞治疗可以有效地治疗恶性黑色素瘤和肾细胞癌。胃癌术后患者使用自体 DC-CIK 治疗在化疗基础上延长了 PFS,提高了患者生活质量<sup>[16-17]</sup>。异体来源的 DC-CIK 细胞治疗胃癌亦取得了一定的疗效<sup>[11]</sup>。胃癌的细胞免疫治疗有助于打破免疫抑制状态,降低肿瘤负荷,增加肿瘤细胞对多种淋巴细胞的敏感性。铂类化疗药物可以上调 NKG2D 的表达,增加 CIK 细胞和 NK 细胞对胃癌细胞的敏感性<sup>[13]</sup>。反过来,CIK 细胞也可以增

加化疗的疗效<sup>[16]</sup>。

本研究回顾性分析了自体 DC-CIK 细胞联合化疗治疗晚期胃癌的疗效、安全性和生活质量的改变,使用了具有代表性的胃癌细胞株 SGC-7901 细胞裂解物刺激 DC,以其产生对胃癌抗原相对特异性的 DC,并将 DC 与 CIK 进行联合培养,为 DC 向 CIK 提呈胃癌抗原创造条件,然后进行多次回输。DC-CIK 细胞治疗不是晚期胃癌的标准治疗手段,所以在分组中,DC-CIK 细胞治疗未被单独设组,而是与化疗联合使用。免疫治疗与化疗的联合也有望产生协同的抗肿瘤作用。

研究表明,DC-CIK 细胞联合化疗治疗明显提高了晚期胃癌患者的 DCR、PFS,虽然 RR、OS 有提高和延长的趋势,但差异不明显,考虑与样本量较少、随访时间较短有关。另外,DC-CIK 自体免疫细胞输注治疗也存在较大的局限性,如 DC-CIK 的抗肿瘤效应缺乏特异性,存在对肿瘤细胞的识别困难、杀伤效应有限,并且难以进入实体肿瘤内部等不足。

骨髓抑制和胃肠道反应是化疗最常见的毒性反应。研究表明,细胞免疫治疗能降低化疗相关毒性反应。与单纯化疗相比,联合组的发热有增加,但多无需特殊处理。生活质量是影响癌症相关生存的独立预后因素,生活质量的提高有利于生存期的延长,而免疫力低下和紊乱是恶性肿瘤患者生活质量低下的重要原因,细胞免疫治疗有利于生活质量的提高。本研究再次证实,化疗联合免疫细胞治疗也有助于提

高总体健康评分,减轻乏力,改善生活质量。

本研究具有一定的局限性,如样本量较小,非前瞻性及非随机设计等。尽管如此,本研究证实了 DC-CIK 细胞联合化疗治疗晚期胃癌具有一定的疗效,安全性、耐受性良好。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] FITZMAURICE C, DICKER D, PAIN A, et al. The global burden of cancer 2013 [ J ]. JAMA Oncol, 2015, 1( 4 ): 505-527. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0735.
- [ 2 ] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [ J ]. 中国肿瘤, 2015, 24( 1 ): 1-10. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.01.A001.
- [ 3 ] DEGIULI M, SASAKO M, PONTI A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer [ J ]. Br J Surg, 2014, 101( 2 ): 23-31. DOI: 10.1002/bjs.9380.
- [ 4 ] YU C, YU R, ZHU W, et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery [ J ]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138( 2 ): 255-259. DOI: 10.1007/s00432-011-1085-y.
- [ 5 ] LEE J, LIM D H, KIM S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial [ J ]. J Clin Oncol, 2012, 30( 3 ): 268-273. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.1953.
- [ 6 ] NOH S H, PARK S R, YANG H K, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy ( CLAS-SIC ): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial [ J ]. Lancet Oncol, 2014, 15( 12 ): 1389-1396. DOI: 10.1016/S1470-2045( 14 ) 70473-5.
- [ 7 ] 季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾 [ J ]. 中国肿瘤临床, 2013, 40( 22 ): 1345-1351. DOI: DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20131950.
- [ 8 ] 季加孚, 陕飞. 胃癌综合治疗的研究进展与评价 [ J ]. 中华外科杂志, 2011, 49( 3 ): 193-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2011.03.001.
- [ 9 ] 杜娟, 刘宝瑞. 胃癌免疫治疗新趋势: 个体化肽疫苗 [ J ]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22( 4 ): 514-518. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.019.
- [ 10 ] GARRIDO F, APTSIAURI N, DOORDUIJN E M, et al. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy [ J ]. Curr Opin Immunol, 2016, 39: 44-51. DOI: 10.1016/j.coi.2015.12.007.
- [ 11 ] PALUCKA K, BANCHEREAU J. Cancer immunotherapy via dendritic cells [ J ]. Nat Rev Cancer, 2012, 12( 4 ): 265-277. DOI: 10.1038/nrc3258.
- [ 12 ] RIBEIRO C H, KRAMM K, GÁLVEZ-JIRÓN F, et al. Clinical significance of tumor expression of major histocompatibility complex class I-related chains A and B ( MICA/B ) in gastric cancer patients [ J ]. Oncol Rep, 2016, 35( 3 ): 1309-1317. DOI: 10.3892/or.2015.4510.
- [ 13 ] ZHANG Q, LIU X Y, ZHANG T, et al. The dual-functional capability of cytokine-induced killer cells and application in tumor immunology [ J ]. Hum Immunol, 2015, 76( 5 ): 385-391. DOI: 10.1016/j.humimm.2014.09.021.
- [ 14 ] MA Y, ZHANG Z, TANG L, et al. Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with solid carcinomas: a systematic review and pooled analysis [ J ]. Cytotherapy, 2012, 14( 4 ): 483-493. DOI: 10.3109/14653249.2011.649185.
- [ 15 ] ZHAO X, ZHANG Z, LI H, et al. Cytokine induced killer cell-based immunotherapies in patients with different stages of renal cell carcinoma [ J ]. Cancer Lett, 2015, 362( 2 ): 192-198. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.03.043.
- [ 16 ] 张岩, 易升明, 吴志雄. 细胞因子诱导杀伤细胞联合树突状细胞生物治疗辅助化疗对胃癌术后患者的治疗效果 [ J ]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22( 12 ): 1412-1415. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2015.12.02.
- [ 17 ] CUI J, LI L, WANG C, et al. Combined cellular immunotherapy and chemotherapy improves clinical outcome in patients with gastric carcinoma [ J ]. Cytotherapy, 2015, 17( 7 ): 979-988. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.03.605.

[ 收稿日期 ] 2016 - 05 - 23

[ 修回日期 ] 2016 - 10 - 08

[ 本文编辑 ] 王映红

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》,本刊对论文中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:(1)品种、品系及亚系的确切名称;(2)遗传背景或其来源;(3)微生物检测状况;(4)性别、年龄、体重;(5)质量等级及合格证书编号;(6)饲养环境和实验环境;(7)健康状况;(8)对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体(SPF)级;四级为无菌级(包括悉生动物)。省部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

(本刊编辑部)