

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.016

· 临床研究 ·

## 自体 CIK 细胞联合放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效

李宁, 田永巍, 高岭, 帖晓静, 高欣, 徐志巧(开封市中心医院 肿瘤诊疗中心, 河南 开封 475001)

**[摘要]** **目的:** 探讨自体 CIK 细胞联合放化疗治疗中晚期宫颈癌的临床疗效。**方法:** 2010 年 10 月至 2015 年 7 月开封市中心医院肿瘤诊疗中心住院的 89 例中晚期宫颈癌患者, 按照随机对照法以 1:1 分为治疗组(44 例, CIK 细胞联合放化疗)和对照组(45 例, 单纯放化疗), 比较分析两组患者治疗的有效率、生存期、免疫功能及生活质量。**结果:** 治疗组总有效率明显高于对照组(88.64% vs 68.89%,  $P < 0.05$ )。治疗组 1、2、3 年生存率分别为 93.18%、77.27%、47.73%, 高于对照组的 88.88%、68.89%、42.22%, 但差异不显著( $P > 0.05$ )。与治疗前相比, 治疗组治疗后外周血中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 显著上升( $P < 0.05$ ), 对照组患者治疗后外周血中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 显著下降( $P < 0.05$ )。治疗组治疗 25 d(T25)和治疗前 1 d(B1)比较仅情感一项有显著差异( $t = 2.0976, P < 0.05$ ), 而对照组 T25 与 B1 比较在躯体、角色、社会、整体健康有显著差异( $t = 3.3463, 3.4080, 2.3402, 3.3010, P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 两组间 T25 时躯体、社会、整体健康比较有显著差异( $t = 2.8262, 2.5797, 1.9923, P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。**结论:** CIK 细胞联合放化疗治疗中晚期宫颈癌患者比单纯放化疗近期疗效好, 能够明显提高患者免疫功能、改善生活质量, 但尚未看到生存时间延长的获益。

**[关键词]** 自体 CIK 细胞; 中晚期宫颈癌; 放化疗

**[中图分类号]** R737.33; R730.58

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2016)06-0830-05

## Clinical efficacy of autologous CIK cell combined with radiotherapy and chemotherapy for intermediate-advanced cervical cancer

LI Ning, TIAN Yongwei, GAO Ling, TIE Xiaojing, GAO Xin, XU Zhiqiao (Center of Tumor Diagnosis and Treatment, Center Hospital of Kaifeng City, Kaifeng 475001, Henan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore clinical efficacy of autologous CIK cell combined radiotherapy and chemotherapy for intermediate-advanced cervical cancer. **Methods:** In the randomized and controlled trial, 89 patients with intermediated-advanced cervical cancer, who were hospitalized in the center of tumor Diagnosis and Treatment, Kaifeng Center Hospital during October 2010 to July 2015, were divided into treatment group (44 cases for CIK cell combined radiotherapy and chemotherapy) and control group (45 cases for radiotherapy and chemotherapy alone) according to ratio of 1:1. Effective rates, survival periods, immunofunctions and qualities of life of the patients in the two groups were compared and analyzed. **Results:** Total effective rate of the patients in the treatment group was 88.64%, which was obviously higher than 68.89% in the control group ( $P < 0.05$ ). Survival rates for 1, 2 and 3 years in the treatment group were 93.18%, 72.27% and 47.73% respectively, which were higher than 88.88%, 68.89% and 42.22% in the control group, but the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Comparing with pre-treatment, peripheral blood CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> of the patients in the treatment group at post-treatment significantly increased ( $P < 0.05$ ), and peripheral blood CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> of the patients in the control group at post-treatment significantly decreased ( $P < 0.05$ ). In the treatment group, as comparing post-treatment 25<sup>th</sup> day (T25) with pre-treatment 1<sup>st</sup> day (B1) only one item feeling had significant difference ( $t = 2.0976, P < 0.05$ ), however in the control group as comparing T25 with B1, body, role, social and holistic health had obvious differences ( $t = 3.3463, 3.4080, 2.3402$  and  $3.3010, P < 0.05$  and  $0.01$ ). Comparison between the two groups at T25, body, social and holistic health had significant differences ( $t = 2.8262, 2.5797$  and  $1.9923, P < 0.05$  and  $0.01$ ). **Conclusion:** Short-term efficacy of CIK cell combined radiotherapy and chemotherapy

**[基金项目]** 开封市科技攻关计划项目(No.130324)。Project supported by the Science and Technology Research Projects of Kaifeng City (No.130324)

**[作者简介]** 李宁(1976-),女,河南开封人,硕士,副主任医师,主要从事妇科恶性肿瘤的综合治疗, E-mail: liningkfyy@163.com

**[通信作者]** 徐志巧(XU Zhiqiao, corresponding author), E-mail: esc7312@163.com

for the patients with intermediate-advanced cervical cancer might be better than that of radiotherapy and chemotherapy alone, which could obviously enhance immunofunction and improve life quality of the patients, but the benefit of prolonging the survival period of the patients has not yet been seen.

[ **Key words** ] autologous CIK cell; intermediate-advanced cervical cancer; radiotherapy and chemotherapy

[ Chin J Cancer Biother, 2016, 23( 6 ): 830-834. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.016 ]

宫颈癌是最常见妇科恶性肿瘤之一,2012 年在世界范围内,宫颈癌发病率居女性肿瘤发病率的第 4 位及病死率的第 4 位,而在发展中国家,居女性肿瘤发病率第 2 位,病死率居第 3 位<sup>[1]</sup>。早婚、早育、HPV 病毒感染等的妇女有较高的患病率,由于病程发展较快,初诊时多属中晚期。放化疗是中晚期宫颈癌的主要治疗手段,但是存在一定毒副反应,大大影响患者的生存质量。CIK 细胞在体外可大量扩增,有较强的生物学效应,具有一定的抗肿瘤效果<sup>[2,3]</sup>。体内回输免疫活性细胞的过继免疫疗法是继手术、放疗、化疗之外的一种新的治疗方法。自体 CIK 细胞治疗因具有高效低毒的杀瘤作用,且可调节和增强机体的免疫功能,被广泛应用于临床肿瘤的治疗。笔者将开封市中心医院肿瘤诊疗中心自 2010 年 10 月至 2015 年 7 月应用自体 CIK 细胞联合放化疗治疗中晚期宫颈癌 44 例患者的临床疗效进行观察和随访。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本组 89 例宫颈癌患者,其中鳞癌 77 例,腺癌 8 例,其他 4 例。根据国际妇产联盟( FIGO )分期标准进行临床分期: II A-II B 期 34 例, III A-III B 期 46 例, IV 期 9 例;年龄 36 ~ 80 岁,中位年龄 54 岁。在入组半年前有 36 例患者曾进行过手术或放化疗,占 40.45%。入组标准:经影像学、细胞学及病理学等确诊为宫颈癌,所有患者 Karnofsky 评分  $\geq 70$  分,治疗前肝、肾功能及血常规正常,无严重的心、肝、肾基础疾病,预计生存期  $> 3$  个月,符合放化疗及细胞治疗要求。入组后患者按照随机对照法以 1:1 分为治疗组 44 例和对照组 45 例。所有入选者均签署知情同意书,并呈报医院伦理委员会批准。采用电话、门诊或住院随访,疾病进展后仅观察生存期,无失访病例。2 组患者性别、年龄、病理类型、临床分期、治疗线数及平均化疗周期数等比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 主要试剂和仪器

细胞因子 INF- $\gamma$  购自上海凯茂生物医药有限公司,IL-1 $\alpha$  购自上海普欣生物技术有限公司,IL-2 购

自北京双鹭药业有限公司,CD3 单抗购自德国美天旎公司,人淋巴细胞分离液购自天津市灏洋生物制品科技有限责任公司,RPMI 1640 购自 GIBCO 公司,人血白蛋白购自华兰生物工程股份有限公司,锥虫蓝购自 Sigma 公司,流式荧光检测抗体 CD3-FITC、CD8-PE、CD56-PE 均购自 BD 公司;50 ml 离心管购自 Corning 公司,175 cm 细胞培养瓶购自 Nunc 公司,640 cm<sup>2</sup> 细胞培养袋购自 Takara 公司;SW-CJ-2D 型超净工作台购自苏州净化设备有限公司,311 型 CO<sub>2</sub> 细胞培养箱、ST-40R 型离心机均购自 Thermo Scientific 公司,ECLIPSE TS100-F 型倒置生物显微镜购自日本 Nikon 公司,BC-3000 型细胞计数仪购自深圳迈瑞医疗电子股份有限公司,BD-FACSCalibur 型流式细胞仪购自 BD 公司。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 自体 CIK 细胞制备及回输 自体外周血用 Ficoll 分离并收集单个核细胞,用 RPMI 1640 洗涤 3 次,将细胞按  $2 \times 10^6$  个/ml 悬浮于 RPMI 1640 完全培养基中。参照美国斯坦福大学骨髓移植中心建立的 CIK 细胞培养方法<sup>[4]</sup>,每天回输 1 次,4 d 为 1 个疗程。治疗组在放疗结束 4 周后、化疗前 1 d 采集外周血取第 1 个疗程所需 CIK 细胞开始培养,培养 14 d 后开始输注,CIK 细胞治疗后 1 周再行化疗;在化疗前 1 d,再次采患者外周血取第 2 个疗程所需 CIK 细胞开始培养,培养 14 d 后开始输注。以此类推,化疗与 CIK 细胞治疗交替进行,共 4 ~ 6 个疗程。

1.3.2 放射治疗及化疗方案 两组患者采用的化疗方案为:紫杉醇 + 顺铂或吉西他滨 + 顺铂,每 28 d 为 1 个周期。放射治疗均采用适形放疗技术与腔内后装放疗联合,首次根治性放疗的患者剂量为全盆外照射 30 ~ 36 Gy,四野照射 20 Gy,联合腔内照射 30 ~ 38 Gy,A 点剂量 70 ~ 76 Gy,B 点剂量 50 ~ 56 Gy。盆腔复发的患者放疗剂量的为 GTV 60 ~ 66 Gy。放疗同步联合化疗。

### 1.4 观测指标

观测指标包括瘤体变化、免疫功能、生存期、生存质量。瘤体变化的疗效评价参照 WHO 对实体瘤疗效判定标准:以患者治疗前及治疗后 1 个月 CT/MR 进行对照比较,分为完全缓解(CR)、部分缓解

(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。有效(ORR) = CR + PR, 疾病控制(DCR) = CR + PR + SD; 免疫功能: 检测两组患者第 1 周期全身化疗联合自体 CIK 细胞化疗前 1 d (B1)、化疗第 14 天(T14, 细胞输注前 1 d)、化疗第 25 天(T25, 细胞输注后 1 周)的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>, 并计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。生存期: 统计两组患者的 1、2、3 年生存率。生存质量: 用 Karnofsky 评分评估两组患者治疗前、后的生活质量, 生活质量等级提高即认为改善。采用欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)QLQ-30(V3.0)中文版进行问卷调查并进行记录评分, 两组患者 B1、T14 和 T25 分别进行评定。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件包对数据进行统计学处理, 成组对照计数资料采用  $\chi^2$  检验; 计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 治疗前后用配对  $t$  检验, 各组之间比较以独立样本  $t$  检验。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 自体 CIK 细胞联合放化疗治疗后近期疗效评价  
 治疗组有效率为 88.64% (39/44), 对照组为 68.89% (31/45), 两组比较差异有统计意义 ( $\chi^2 =$

6.164,  $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 自体 CIK 细胞联合放化疗治疗后中晚期宫颈癌近期疗效 (n)

Tab.1 Short-term efficacy of autologous CIK combined radiotherapy and chemotherapy for the patients with intermediate-advanced cervical cancer (n)

Group	N	CR	PR	SD	PD	ORR (%)
Treatment	44	22	17	3	2	88.64*
Control	45	15	16	8	6	68.89

\*  $P < 0.05$  vs control group

2.2 自体 CIK 细胞联合放化疗治疗后免疫功能评价  
 治疗后(T25)与(T14)相比, 治疗组 T 细胞亚群 CD3<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 显著上升 ( $t = 9.8969, 2.2380, P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 治疗组 T 细胞亚群 T14 与 B1 比较, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 有所下降 ( $t = 0.2753, 0.5334, 0.2598$ , 均  $P > 0.05$ ), CD8<sup>+</sup> 有所上升 ( $t = 0.6540, P > 0.05$ ); 对照组 T 细胞亚群 T25 与 T14 比较, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 有所上升 ( $t = 1.3700, 0.5657, 0.3608$ , 均  $P > 0.05$ ); CD8<sup>+</sup> 有所下降 ( $t = 1.5450, P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 自体 CIK 细胞联合放化疗治疗中晚期宫颈癌各时间点的免疫学指标 (%)

Tab.2 Immunological indexes of the patients with intermediate-advanced cervical cancer treated with autologous CIK combined radiotherapy and chemotherapy at various time points (%)

Group	N	Time-point	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
Treatment	44	B1	68.2 ± 7.0	40.5 ± 7.1	35.5 ± 6.9	1.1 ± 0.3
		T14	60.9 ± 10.3	27.9 ± 8.0	26.8 ± 8.9	1.1 ± 1.0
		T25	78.0 ± 4.9**	44.8 ± 5.3	27.5 ± 1.3	1.6 ± 1.0*
Control	45	B1	55.9 ± 7.1	24.8 ± 6.1	25.0 ± 5.9	1.0 ± 0.5
		T14	55.4 ± 9.9	24.0 ± 8.0	25.9 ± 7.1	1.0 ± 0.60
		T25	57.9 ± 7.2	25.6 ± 5.1	23.9 ± 5.0	1.0 ± 0.7

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs treatment group T14

2.3 自体 CIK 细胞联合放化疗治疗后患者生存质量显著改善

2.3.1 Karnofsky 评分改善 治疗组自体 CIK 治疗后 Karnofsky 评分较治疗前提高 0 ~ 20 分, 两组内治疗后与治疗前比较差异显著 ( $P < 0.01$ ), 治疗后两组间 Karnofsky 评分比较差异显著 ( $P < 0.05$ ), 治疗组生活质量的改善更为显著 (表 3)。

2.3.2 患者功能维度和整体健康状况改善 两组

患者功能维度和整体健康状况评分自 B1 起下降, T14 后呈上升趋势, T25 继续回升。治疗组 T25 与 B1 比较仅情感一项有显著差异 ( $t = 2.0976, P < 0.05$ ); 而对照组 T25 与 B1 比较在躯体、角色、社会、整体健康有显著差异 ( $t = 3.3463, 3.4080, 2.3402, 3.3010$ , 均  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 两组间 T25 时间点躯体、社会、整体健康比较有显著差异 ( $t = 2.8262, 2.5797, 1.9923$ , 均  $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 自体 CIK 细胞联合放化疗治疗前后 Karnofsky 评分比较 (分)

Tab. 3 Karnofsky score of the patients treated with autologous CIK combined radiotherapy and chemotherapy at pretreatment and posttreatment (score)

Group	N	Pre-treatment	Post-treatment	t	P
Treatment	44	73.38 ± 9.01	77.67 ± 8.03	-3.843	0.001
Control	45	70.50 ± 6.82	74.81 ± 6.10	-5.682	0.008
t		1.039	2.215		
P		0.312	0.031		

2.4 自体 CIK 细胞联合放化疗治疗后患者生存率无明显改善

生存率所有患者均以电话形式进行随访, 随访时间为 10 ~ 38 个月, 无失访, 随访率为 100%。治疗组的 1、2、3 年生存率 (93.18%、77.27%、

47.73%) 均高于对照组 (88.88%、68.89%、42.22%,  $\chi^2 = 1.3234, 0.7940, 0.2725$ ), 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

2.5 自体 CIK 细胞联合放化疗治疗后患者不良反应少

所有治疗组患者经自体 CIK 细胞治疗后, 血常规及肝功能检测与治疗前相比无明显变化。回输后最常见的不良反应为低热, 有 15 例次患者输入细胞后有一过性发热反应 (体温  $\leq 38.5$  °C), 24 h 内即降至正常, 未出现高热反应。

3 讨论

目前中晚期宫颈癌的治疗是以放疗为主的综合治疗, NCI 将顺铂为基础的同期放化疗列为治疗中晚期宫颈癌的标准治疗<sup>[5]</sup>。虽然治疗水平有了较大进步, 但仍存在诸多不足, 随着对恶性肿瘤归属疾病洪畴观念的转变, 其治疗更强调提高生存

表 4 自体 CIK 细胞联合放化疗治疗后患者功能维度和整体健康评分 (分)

Tab. 4 Evaluation of functional dimension and overall health status of the patients after treated with autologous CIK combined radiotherapy and chemotherapy (score)

Group	Time-point	Body	Role	Feelings	Cognition	Social	Holistic health
Treatment	B1	70.02 ± 11.22	68.32 ± 17.35	68.95 ± 11.72	59.48 ± 15.83	50.75 ± 16.97	68.61 ± 17.56
	T14	65.24 ± 11.49	61.34 ± 18.67	61.87 ± 11.55	56.93 ± 14.68	44.62 ± 16.57	58.04 ± 18.41
	T25	69.53 ± 11.61	65.83 ± 13.50	61.14 ± 14.15*	59.50 ± 14.80	49.62 ± 11.59	65.31 ± 13.20
Control	B1	70.23 ± 11.43	68.14 ± 12.50	64.61 ± 14.55	63.15 ± 15.40	51.63 ± 21.45	70.34 ± 15.86
	T14	51.54 ± 12.60	48.51 ± 19.65	61.87 ± 11.82	57.66 ± 16.84	41.13 ± 16.89	51.50 ± 18.70
	T25	59.50 ± 20.55 <sup>▲▲</sup>	56.67 ± 18.80 <sup>**</sup>	65.40 ± 14.69	59.88 ± 19.11	42.88 ± 13.00 <sup>*▲</sup>	58.82 ± 17.22 <sup>**▲</sup>

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs control group B1; ▲  $P < 0.05$ , ▲▲  $P < 0.05$  vs treatment group T25

质量, 并要求以高效、低毒、耐受性良好为目的。近年来, 随着对肿瘤免疫逃逸机制研究的不断深入, 以及免疫细胞生物学和免疫分子生物学的飞速发展, 恶性肿瘤的生物治疗日益成为研究热点<sup>[6]</sup>。作为肿瘤治疗第 4 代治疗手段, 生物治疗肿瘤已经得到了广泛的认可和应用<sup>[7]</sup>。CIK 细胞是从外周血中提取的单个核细胞经过体外培养后获得的一群含有 NK 细胞和 T 细胞的异质细胞, 其特点就是增殖速度快、抗瘤活性高、杀瘤谱广、无不良反应等<sup>[8]</sup>。体内回输 CIK 细胞, 具有较强的增殖能力和高效的杀伤作用, 可以在没有损伤机体免疫系统结构和功能的前提下, 直接杀伤肿瘤细胞, 并可调节和增强机体的免疫功能, 特别适用于那些已无手术、放疗、化疗适应证的晚期肿瘤患者, 可以提高临床 DCR, 延长无疾病进展时间、改善

生活质量, 且不良反应小<sup>[9]</sup>。因而成为治疗肿瘤的重要方法, 为预防肿瘤复发, 改善晚期患者的生活质量提供了新途径。一般在放疗、化疗后间隔 2 ~ 4 周, 机体免疫力有所恢复时, 输入自体 CIK 细胞, 可提高肿瘤患者的缓解率, 并在清除微小残留病灶方面发挥重要作用。

罗虎等<sup>[9]</sup>、朱婷等<sup>[10]</sup>均发现自体 CIK 细胞治疗晚期非小细胞肺癌能延长患者生存期, 提高患者生活质量; 宋玉玺等<sup>[11]</sup>研究发现 CIK 细胞免疫治疗在中晚期非小细胞肺癌 (no-small cell lung cancer, NSCLC) 维持治疗中, 可以改善患者免疫功能, 提高自身抗肿瘤能力, 延长 PFS, 而且具有良好的安全性, 可提高 NSCLC 维持治疗的疗效。还有一些学者采用 DC-CIK 细胞治疗恶性肿瘤, 如江龙委等<sup>[12]</sup>研究发现 DC-CIK

细胞联合治疗局部晚期及晚期胰腺癌、晚期宫颈癌均取得一定临床获益;朱学军等<sup>[13]</sup>发现自体 DC-CIK 细胞在 B 细胞淋巴瘤治疗中能够提高机体免疫功能,尤其是在化疗缓解期间提高患者生存质量,延长疾病 PFS 时间。在放疗后的肿瘤患者中,CIK 细胞治疗也安全可靠,并且改善患者的近期免疫功能及生活质量<sup>[14]</sup>。宋利<sup>[15]</sup>研究发现,宫颈癌患者外周血细胞 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 比值均低于健康人,且与宫颈癌临床分期呈负相关。CHEN 等<sup>[16]</sup>将宫颈癌术后患者同时应用 DC-CIK 联合顺铂化疗,显著提高免疫功能,降低复发率,延长生存时间。

本研究发现放疗后的中晚期宫颈癌患者在进行自体 CIK 细胞回输后,肿瘤瘤体缩小明显,近期有效率明显升高,与对照组相比有统计学差异;能够改善 1、2、3 年生存率,但是两组相比差异不显著;与单纯放疗的患者相比,无论是 KPS 评分提高,还是患者的躯体、社会、整体状况等生活质量各方面均较回输前或对照组有明显改善;细胞免疫功能方面,治疗组在化疗后输注自体 CIK 细胞,输注后 1 周较输注前细胞免疫功能明显恢复,而对照组在同一时间点,细胞免疫功能呈下降趋势,但差异不显著。在所有输注患者中,仅有小部分出现可控的中等程度的发热,不良反应少。本研究中两组患者的 1、3 年生存率均低于胡琴等<sup>[17]</sup>报道的 100.0%、91.1%,可能与本组患者的临床分期均较晚,两组患者中有 38.64%、42.22% 均为二线治疗等因素有关。研究表明,自体 CIK 细胞治疗能有效减轻因放、化疗的严重不良反应所导致的痛苦,帮助提高患者的生活质量,而且绝大多数患者回输过程中无严重不良反应。因此认为自体 CIK 细胞治疗是一种能明显改善中晚期宫颈癌患者的免疫功能、有效巩固放疗效果、提高疾病控制率、延长患者生存期及安全可靠的治疗方法。

本研究为免疫细胞有效治疗宫颈癌提供了部分临床资料和依据,但本研究病例数不够多,所以有待继续扩大病例、细化病例特点、寻求分子标志物等,以利该种治疗手段更好地为患者带来获益。

## [ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [ J ]. *Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI:10.3322/caac.21262.

[ 2 ] 郭振红,曹雪涛. 肿瘤免疫细胞治疗的现状及展望 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(2): 149-160. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.02.001.

[ 3 ] NIAM M, LINN Y C, FOOK CHONG S, et al. Clinical scale expansion of cytokine-induced killer cells is feasible from healthy donors and patients with acute and chronic myeloid leukemia at various stages of therapy [ J ]. *Exp Hematol*, 2011, 39(9): 897-903. DOI:10.1016/j.exphem.2011.06.005.

[ 4 ] 郑秀娟,刘荣军,李丽,等. 两种不同成分培养基制备 CIK 细胞的生物学特征 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(3): 317-319. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2012.03.018.

[ 5 ] GREEN J A, KIRWAN J M, TIERNEY J F, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis [ J ]. *Lancet*, 2001, 358(9284): 781-786. DOI:10.1016/S0140-6736(01)05965-7.

[ 6 ] 张曼,杨涛,石洋,等. DCs-CIK 细胞免疫治疗联合化疗对晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的影响 [ J ]. *肿瘤*, 2014, 34(4): 361-365.

[ 7 ] 姚露,张燕,黄伟谦,等. DC-CIK 免疫细胞治疗晚期乳腺癌患者的临床疗效 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(4): 519-524. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2016.04.011

[ 8 ] 王黎,高全立,王子兵,等. 自体 CIK 细胞联合化疗治疗转移性肾癌的临床疗效 [ J ]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(6): 722-724. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.06.028.

[ 9 ] 罗虎,周向东. CIK 细胞及其在肺癌治疗中的研究进展 [ J ]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(12): 954-959. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2011.12.10.

[ 10 ] 朱婷,江蓓蕾,江西,等. 自体 CIK 细胞治疗对中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及生活质量的影响 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(1): 84-88. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2015.01.015.

[ 11 ] 宋树玺,丁震宇,刘永叶,等. CIK 细胞用于中晚期非小细胞肺癌一线维持治疗的临床观察 [ J ]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(2): 127-131.

[ 12 ] 江龙委,黄伟谦,姚露,等. DC 疫苗联合 CIK 细胞治疗 39 例中晚期宫颈癌的临床疗效观察及预后分析 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(6): 765-772. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2015.06.015.

[ 13 ] 朱学军,姜鹏君,孔祥图,等. DC 疫苗联合 CIK 细胞免疫治疗 B 细胞淋巴瘤的初步临床观察 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(6): 790-793. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2015.06.019.

[ 14 ] 张利伟. CIK 细胞治疗放疗后的肿瘤患者的临床观察 [ J ]. *现代预防医学*, 2012, 39(20): 5488-5489,5491.

[ 15 ] 宋利. 宫颈癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞数量与临床分期的相关性分析 [ J ]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(2): 177-179. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.02.013.

[ 16 ] CHEN B, LIU L, XU H, et al. Effectiveness of immune therapy combined with chemotherapy on the immune function and recurrence rate of cervical cancer [ J ]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 1063-1067. DOI:10.3892/etm.2015.2217.

[ 17 ] 胡琴,陆谔梅. 同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的临床疗效分析 [ J ]. *中外医学研究*, 2014, 12(29): 14-15,16.

[ 收稿日期 ] 2016-06-16 [ 修回日期 ] 2016-10-14

[ 本文编辑 ] 王映红