

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.012

DC-CIK 细胞免疫治疗胃癌的临床疗效及预后分析

高作文¹, 郑劼^{△2}, 娄金书¹, 宋德生¹, 姚露², 丁太良¹, 杨爱珍², 江龙委², 贾绍昌²(1. 解放军第86医院肿瘤科, 安徽当涂243100; 2. 解放军第81医院肿瘤生物治疗中心, 江苏南京210001)

[摘要] **目的:** 回顾性分析自体 DC 联合 CIK(DC-CIK)细胞治疗 96 例胃癌患者的临床疗效和安全性。**方法:** 采集 2011 年 8 月至 2016 年 4 月解放军第 86 医院肿瘤科及解放军第 81 医院肿瘤生物治疗中心收治的 96 例胃癌患者的外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 经实验室体外诱导培养 DC 和 CIK 细胞, DC 通过胃癌 MGC-803 细胞裂解物致敏后与 CIK 细胞回输给患者, 观察 DC-CIK 细胞治疗胃癌患者的临床疗效和安全性。**结果:** 96 例胃癌患者经 DC-CIK 细胞免疫治疗后, 客观反应率为 15.6%, 疾病控制率为 55.2%; 1 年生存率为 56.0%, 36~56 个月总生存率维持在 37.0%。免疫细胞治疗前后患者外周血肿瘤标志物 CEA、CA199 和 CA724 值均无明显变化。细胞治疗后患者外周血 CD4⁺CD25⁺ 细胞比例显著下降[(3.22 ± 1.20)% vs (2.46 ± 1.04)% , P < 0.01], CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺CD56⁺ 细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均无显著变化(P > 0.05)。单因素分析显示, TNM 分期、细胞治疗次数、治疗前 CEA 和 CA199 值为 DC-CIK 治疗胃癌预后的影响因素(P < 0.05); 多因素分析显示, 细胞治疗次数、治疗前 CEA 和 CA199 值与 DC-CIK 细胞治疗胃癌患者的预后相关(P < 0.05)。**结论:** DC-CIK 细胞免疫治疗对于胃癌患者是一种安全有效的治疗方式, 多次治疗可能提高患者远期生存率。

[关键词] 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 胃癌; 细胞免疫治疗

[中图分类号] R735.2; R730.54

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)02-0174-06

Analysis of clinical efficacy and prognosis of DC-CIK cellular immunotherapy in with gastric cancer

GAO Zuowen¹, ZHENG Jie^{△2}, LOU Jinshu¹, SONG Desheng¹, YAO Lu², DING Tailiang¹, YANG Aizhen², JIANG Longwei², JIA Shaochang²(1. Department of Oncology, The 86th Hospital of PLA, Dangtu 243100, Anhui, China; 2. Tumor Biotherapy Center of the 81st Hospital of PLA, Nanjing 21002, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To retrospectively analyze safety and clinical efficacy of dendritic cells (DCs) combined with cytokine-induced killer (CIK) cellular immunotherapy in treatment of the 96 patients with gastric cancer (GC). **Methods:** Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from the 96 GC patients who were hospitalized in the Oncology Department of the 86th Hospital of PLA and Tumor Biotherapy Center of the 81st Hospital of PLA during August 2011 to April 2016 were collected and cultured ex vivo to obtain DC and CIK cells. After sensitization with gastric cancer MGC-803 line cell lysates, the DCs combined with CIK cells were transfused back to the GC patients. Clinical efficacy and safety of the DC-CIK cellular immunotherapy were observed. **Results:** Overall response rate and disease control rate of the 96 GC patients following the DC-CIK immunotherapy were 15.6% and 55.2% respectively. Their 1 year survival rate was 56.0%, whereas rate of overall survival for 36 - 56 months was maintained at about 37.0%. No significant difference was observed in peripheral blood value of tumor markers, CEA, CA199 and CA724 of the GC patients between pretherapy and posttherapy. After the DC-CIK immunotherapy the percentage of CD4⁺CD25⁺ Treg cell in peripheral blood of the GC patients was significantly decreased ([3.22 ± 1.20]% vs [2.46 ± 1.04]% , P < 0.01), but the percentages of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD3⁺CD56⁺ T cell subsets as well as ratio of CD4⁺/CD8⁺ did not show any significant changes (P > 0.05).

[基金项目] 南京军区面上课题基金资助(No. 15ms 077)。Project supported by the General Program of Nanjing Military Region(No. 15ms 077)

[作者简介] 高作文(1968 -), 男, 副主任医师, 主要从事肿瘤免疫治疗的临床与基础研究, E-mail: zuowengao9802@sina.com; 郑劼(1984 -), 女, 博士, 主要从事肿瘤免疫学基础研究, E-mail: zhengjieforever@hotmail.com。△共同第一作者

[通信作者] 贾绍昌(JIA Shaochang, corresponding author), 男, 硕士, 主任医师, 主要从事肿瘤外科和生物治疗的临床研究, E-mail: jiashaochang@sina.com

Kaplan-Meier univariate analysis showed that TEM staging, times of the cellular immunotherapy as well as pretherapy value of CEA and CA199 were influence factors for prognosis of the GC patients treated with the DC-CIK cellular immunotherapy. Multivariate analysis with Cox model further indicated that times of the cellular immunotherapy as well as pretherapy value of CEA and CA199 were significantly associated with prognosis of the GC patients treated with the DC-CIK cellular immunotherapy ($P < 0.05$). **Conclusion:** Autologous DC-CIK immunotherapy might be a safe and efficacy therapy approach for the GC patients, however multiple therapy of the DC-CIK immunotherapy could improve long-term survival rate of the patients with GC.

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

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(2): 174-179. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.012]

我国胃癌的发病率和死亡率较高,是全球平均水平的2倍多,约每2~3 min就有1名患者死于胃癌^[1]。手术切除和术后辅助放化疗在一定程度上可改善患者的生存率,但大多数患者仍存在局部复发和远处转移,并且放化疗引起的毒副作用严重影响患者的生活质量,患者5年相对生存率仅在20%左右^[2]。近年来,细胞免疫治疗已成为继手术、放化疗之后的第4种抗肿瘤治疗模式^[3]。过继性细胞免疫治疗主要包括DC疫苗、CIK细胞、NK细胞及肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)等^[4]。研究^[5-7]显示,DC-CIK细胞免疫治疗可有效控制胃癌术后肿瘤生长,能显著提高患者5年生存率。本课题组曾报道DC-CIK细胞治疗局部晚期和晚期胰腺癌、晚期结直肠癌及晚期宫颈癌患者,可改善患者免疫功能并产生一定程度的临床获益^[8-10]。本研究对术后放化疗失败或不能耐受放化疗的96例胃癌患者进行DC-CIK细胞免疫治疗,评价治疗后患者的临床疗效和安全性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2011年8月至2016年4月在解放军第81医院肿瘤生物治疗中心及解放军第86医院肿瘤科进行自体DC-CIK细胞免疫治疗的可评估的胃癌患者96例。病例入选标准:参照美国癌症联合委员会(AJCC)分期标准,TNM分期为I~IV期的胃癌患者;病理检查证实均为腺癌;接受过规范化治疗(包括手术、化疗和放疗);治疗前Karnofsky功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)≥60分;预期生存时间≥3个月;末次治疗结束至首次DC-CIK细胞免疫治疗的间隔时间≥4周;无严重病毒、细菌感染;能耐受血细胞分离机的采集操作。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;严重凝血功能异常者;对生物制品过敏者。本临床试验程序经医院伦理委员会审

查批准,全部入组患者均签署自体免疫细胞治疗知情同意书。96例患者一般资料见表1。

1.2 主要仪器与试剂

MGC-803细胞株购自中国科学院细胞库。淋巴细胞分离液购自天津灏洋生物制品科技有限公司, rhG-CSF购自深圳新鹏生物工程有限公司, rhGM-CSF购自厦门特宝生物工程股份有限公司, rhIL-4、rhTNF- α 购自美国Peprotech公司, rhIL-2购自北京四环生物制药有限公司, rhIFN- γ 购自上海凯茂生物医药有限公司, GT-T55培养液、anti-CD3 mAb购自北京宝日生物技术有限公司, CD86-PE-CY5购自美国BD公司, CD11c-PE、HLA-DR-ECD、CD83-FITC、CD80-FITC、CD54-PE-CY5购自美国Beckman公司, X-VIVO培养液购自美国Lonza公司。Beckman Coulter EPICS XL流式细胞仪购自美国Beckman公司, COM. TEC血细胞分离机购自德国Fresenius公司。

1.3 DC-CIK细胞培养及表型测定

根据血常规及其他检测结果确认患者能耐受PBMC采集后,应用COM. TEC血细胞分离机无菌采集胃癌患者外周血,经淋巴细胞分离液密度梯度离心分离患者PBMC,添加X-VIVO培养液调整细胞密度至 2×10^6 个/ml,在37℃、5% CO₂细胞培养箱中孵育1~2 h后,吸取悬浮细胞用于CIK细胞培养,贴壁细胞用于DC培养。按常规方法制备DC、CIK细胞。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]。

1.4 DC-CIK细胞免疫治疗胃癌的方案

采集PBMC当日计为第0天,于第7、14、21、28天DC分4次6点皮下注射,注射部位分别为双侧锁骨下、双侧腋下、双侧腹股沟淋巴结引流区,每次回输细胞数不少于 1×10^7 个;CIK细胞治疗方案:根据细胞扩增数量、状态及成熟度,于第9~21天,将收获的CIK细胞分3次静脉回输给患者^[9,12]。4次DC和3次CIK细胞回输为1个疗程,每个疗程间隔3个月,直至疾病进展。

表 1 96 例胃癌患者的临床特征及临床反应
Tab.1 Clinical characteristics of 96 patients with gastric cancer

Parameter	n(%)
Gender	
Male	67(69.8)
Female	29(30.2)
Age(t/a)	
≤60	61(63.5)
>60	35(36.5)
TNM stage	
≤Ⅲ	27(28.1)
Ⅳ	69(71.9)
Differentiation	
Well/Moderate	52(54.2)
Poor	44(45.8)
Nodes Involved	
Yes	70(72.9)
No	26(27.1)
Metastasis	
Negative	28(29.2)
Positive	67(69.8)
Nerve infiltration	
Yes	21(21.9)
No	75(78.1)
Pre-treatment	
S	16(16.7)
C/R	5(5.2)
S + C/R	52(54.2)
S + C + R	11(11.5)
None	12(12.5)
Treatment cycles	
<3	69(71.9)
≥3	27(28.1)
Response	
CR	0(0)
PR	15(15.6)
SD	38(39.9)
PD	43(44.8)

S: Surgery; C: Chemotherapy; R: Radiotherapy; CR: Complete remission; PR: Partial remission; SD: Stable disease; PD: Progressive disease

1.5 流式细胞术检测 DC-CIK 细胞治疗对淋巴细胞亚群的影响

分别于 DC-CIK 细胞治疗前 1 周和治疗后 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水平方法见参考文献[9,12]。

1.6 随访及疗效和安全性评价指标

对每位患者进行随访,最长随访时间为 56 个月。患者接受最后 1 次治疗后的 1 个月复查血常规、肝功能、血清肿瘤标志物(CEA、CA199、CA724)和外周血淋巴细胞亚群,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;之后每 3 ~ 6 个月复查评估。临床疗效按实体瘤疗效评价标准,从治疗到死亡或至随访截止日期计算 OS。

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。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同一样本治疗前后比较采用配对 *t* 检验,采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验进行生存分析,采用 Cox 模型进行多因素预后危险因子生存分析,以 *P* < 0.05 或 *P* < 0.01 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效

96 例患者随访时间为 3 ~ 56 个月,经 DC-CIK 细胞治疗后,CR 0 例,PR 15 例,SD 38 例,PD 43 例;DC-CIK 免疫治疗后 ORR 为 15.6%,DCR 为 55.2% (表 1)。

2.2 总生存期

96 例接受 DC-CIK 细胞治疗的胃癌患者(TNM 分期为 I 期 7 例、II 期 2 例、III 期 18 例、IV 期 69 例)。截止 2016 年 4 月随访终止,最长随访时间为 56 个月。共有 45 例患者死亡,总体患者中位生存期为 21.4 个月,1 年生存率为 56%,2 年为 40%,3 年为 37%,56 个月为 37%。其中 TNM III 期患者的中位生存期为 50 个月,1 年生存率为 79%,3 年为 62%,50 个月为 62%;TNM IV 期胃癌患者中位生存期为 17.5 个月,1 年生存率为 48%,3 年为 31%,56 个月为 31%。见图 1。

2.3 DC-CIK 细胞免疫治疗前后肿瘤标志物变化不明显

96 例患者接受 DC-CIK 细胞治疗前后血清肿瘤标志物 CEA[(139.34 ± 34.68) vs (146.86 ± 48.66) μg/L],CA199[(142.45 ± 71.90) vs (182.68 ± 83.45) U/ml],CA724[(162.77 ± 46.96) vs (140.13 ± 49.42) U/ml]水平均无显著变化(*P* > 0.05)。

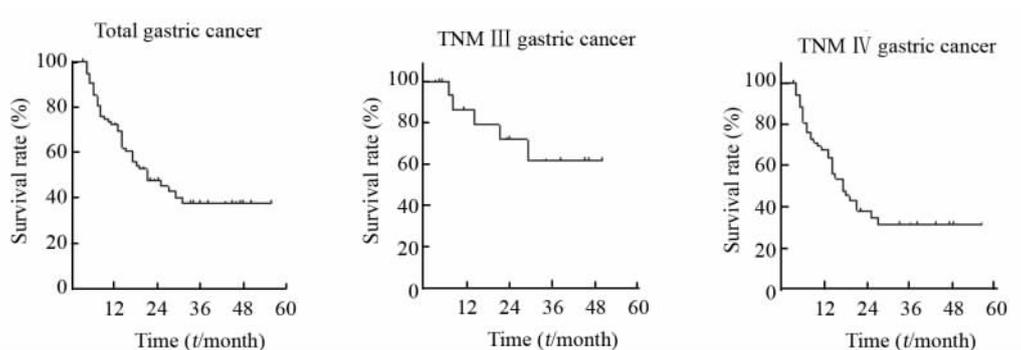


图1 DC-CIK 细胞免疫治疗 96 例胃癌患者的生存曲线

Fig. 1 Overall survival curve of 96 gastric cancer patients after DC-CIK immunotherapy

2.4 DC-CIK 细胞免疫治疗前后外周血淋巴细胞亚群变化较小

与治疗前比较,96 例胃癌患者的外周血淋巴细胞亚群中抑制性 T 淋巴细胞 $CD4^+ CD25^+ Treg$ 的百分率显著下降 ($P < 0.01$); 而 $CD3^+$ 总 T 淋巴细胞、 $CD3^+ CD4^+$ Th 细胞、 $CD3^+ CD8^+$ Tc 细胞、 $CD3^- CD56^+$ NK 细胞及 $CD4^+/CD8^+$ 比值无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.5 DC-CIK 细胞治疗对胃癌患者预后影响的危险因素

单因素分析结构(表 3)显示, TNM III 期以上的患者生存时间显著超过 IV 期患者, 细胞治疗 3 个疗程以上的患者生存时间显著超过治疗少于 3 个疗程的患者, 治疗前 CEA、CA199 值正常的患者生存时间超过 CEA、CA199 值升高的患者。Cox 多因素分析发现, DC-CIK 细胞治疗次数、患者接受细胞免疫治疗前 CEA、CA199 值与预后密切相关。

表 2 96 患者 DC-CIK 细胞免疫治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群的变化(%)

Tab.2 Changes of T lymphocyte subsets in peripheral blood of 96 gastric cancer patients pre- and post-DC-CIK treatment(%)

Lymphocyte subset	Pre-treatment	Post-treatment	P
$CD3^+$	63.17 ± 10.98	64.36 ± 11.19	0.377
$CD4^+$	34.41 ± 9.98	34.84 ± 10.76	0.783
$CD8^+$	23.81 ± 7.80	24.75 ± 8.22	0.446
$CD4^+/CD8^+$	1.63 ± 0.77	1.58 ± 0.92	0.744
$CD3^+ CD56^+$	15.17 ± 8.70	16.50 ± 9.79	0.409
$CD4^+ CD25^+$	3.22 ± 1.20	$2.46 \pm 1.04^{**}$	0.001

** $P < 0.01$ vs pre-treatment

2.6 DC-CIK 细胞免疫治疗胃癌安全性高

所有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 8 例患者出现畏寒和发热,对症处理后恢复正常;2 例患者出现轻度乏力,未予特殊处理后逐渐恢复。所有不良反应均未达 III ~ IV 级。

3 讨论

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一,术后辅助化疗对胃癌的局部复发控制良好,但难以清除微小残留病灶,患者往往伴有较高的局部复发率和远处转移率。近年来生物免疫疗法已成为对抗恶性肿瘤治疗的研究热点^[13],其中 DC-CIK 细胞免疫治疗可能成为对抗实体瘤的有效补充治疗手段。DC 与 CIK 细胞之间的相互作用可有效活化和调动具有细胞毒性 T 淋巴细胞的功能,调整机体各种免疫杀伤性的生物反应,对全身肿瘤细胞及微小病灶的杀伤作用更具特异性,尤其对肿瘤的远期控制更具优势^[14]。

本研究以 ORR 和 DCR 为观察指标,评价 DC-CIK 细胞免疫治疗 96 例胃癌术后放化疗失败或不能耐受放化疗患者的临床疗效,结果显示细胞治疗后,ORR 为 15.6%,DCR 为 55.2%;仅少数患者出现畏寒发热的症状,所有患者均未出现明显不良反应,提示 DC-CIK 细胞治疗作为单一治疗手段对胃癌患者安全可行且有一定程度的临床获益。Lan 等^[15]的 Meta 分析显示,化疗药单用肿瘤患者 1 年生存率为 71.19%,3 年生存率为 31.79%;而化疗联合 DC-CIK 细胞治疗患者 1 年和 3 年生存率分别为 89.14% 和 44.55%,提示细胞治疗可成为抗实体瘤的补充治疗手段。本研究入组患者均为不能耐受放化疗或放化疗失败的胃癌患者,经单一的细胞免疫治疗后,患者 1 年生存率为 56%,3 年及 56 个月总生存率维持在 37%,与 Lan 等^[15] Meta 分析结果

相比,DC-CIK 细胞治疗作为单一的治疗手段,1、3 年的生存率都低于 DC-CIK 细胞联合化疗的治疗效果;虽然 DC-CIK 细胞单用患者 1 年生存率低于单用化疗组,但 3 年生存率高于单用化疗组,提示 DC-CIK 作为单一的治疗手段与化疗相比,其远期临床获益较好。值得注意的是,本研究结果显示,胃癌

TNM III 期患者经免疫治疗后 1 年生存率为 79%,3 年生存率为 62%,56 个月生存率为 62%,提示胃癌患者在 TNM IV 期前接受免疫治疗可能更加获益,由于本研究中 TNM I 期和 TNM II 期患者数量较少,无法进行分析,有待临床数据的进一步积累后评估。

表 3 单因素及多因素分析 DC-CIK 细胞免疫治疗影响胃癌患者预后的相关因素
Tab.3 Univariate and multivariate analysis of variables associated with OS in gastric cancer patients treated with DC-CIK immunotherapy

Variable	n	Mean survival (t/month)	Hazard ratio	95% CI	P ₁ (Univariate)	P ₂ (Multivariate)
Age(t/a)						
≤60	61	30.27	0.546	0.273-1.091	0.690	0.087
>60	35	25.30				
Metastasis						
Negative	28	34.39	4.241	0.449-40.036	0.055	0.207
Positive	68	26.65				
Gender						
Female	29	29.83	1.388	0.647-2.981	0.941	0.400
Male	67	27.38				
Treatment cycle						
<3	69	21.30	4.290	1.672-11.006	0.002	0.002
≥3	27	42.63				
Lymph node metastasis						
Negative	26	26.09	1.216	0.580-2.549	0.826	0.605
Positive	70	29.48				
Differentiation						
Well/Moderate	52	25.42	1.174	0.534-2.578	0.130	0.690
Poor	44	30.69				
CEA value pre-treatment						
Normal	52	35.29	0.358	0.167-0.768	0.004	0.008
Abnormal	44	19.72				
CA199 pre-treatment						
Normal	63	36.30	0.457	0.233-0.896	0.001	0.023
Abnormal	33	17.18				
CA724 pre-treatment						
Normal	63	33.13	0.953	0.494-1.837	0.093	0.885
Abnormal	33	21.18				
TNM						
≤ III	27	35.57	0.119	0.011-1.247	0.027	0.076
IV	69	26.33				

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,T 淋巴细胞亚群的检测能较好地评估肿瘤患者的细胞免疫功能。本研究结果显示,经细胞免疫治疗后胃癌患者 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的百分比显著下降,此结果与 Ying 等^[3]报道的 DC-CTL/CIK 细胞免疫治疗恶性肿瘤患者 Treg 细胞百

分比显著下降相一致,提示细胞免疫治疗可降低抑制性 T 淋巴细胞的数量和功能,改善宿主的免疫状态。有研究^[16]显示,晚期肿瘤患者存在“免疫漂移”,即 Th1/Th2 平衡失调并向 Th2 转化,严重影响机体的抗肿瘤能力,从而促进肿瘤的进展。而 DC-CIK 细胞治疗能改善食道癌患者的 Th2 免疫漂移状

态^[17],但 DC-CIK 细胞治疗能否调节胃癌患者的 Th1/Th2 失衡状态还有待进一步的研究。

本研究中 DC-CIK 细胞免疫治疗后,患者外周血肿瘤标志物 CEA、CA199、CA724 水平均未观察到显著变化,可能由于入组患者绝大部分为胃癌晚期,肿瘤负荷较大有关。

有研究^[7,18]显示,肿瘤分期及细胞治疗次数是 DC-CIK 细胞免疫治疗胃癌患者预后的重要因素。本研究中单因素分析表明,TNM III 期前的患者生存时间超过 IV 期患者,细胞治疗疗程在 3 次及以上的患者生存时间超过治疗少于 3 次的患者,此外,本研究还观察到治疗前 CEA、CA199 值正常的患者生存时间超过 CEA、CA199 值异常升高的患者,提示 TNM 分期、治疗次数、治疗前 CEA 和 CA199 值是 DC-CIK 细胞治疗胃癌患者预后的主要影响因素。多因素回归分析表明,DC-CIK 治疗次数和患者接受治疗前 CEA、CA199 值与预后相关。上述分析提示,长期多疗程的治疗及治疗前患者的肿瘤负荷是影响 DC-CIK 细胞免疫治疗疗效的重要因素,为今后临床合理开展细胞免疫治疗胃癌患者提供参考性依据。

总而言之,DC-CIK 细胞免疫治疗胃癌安全可行,能改善患者的免疫抑制状态,有效提高远期生存率,能产生一定临床获益。

[参 考 文 献]

- [1] YU Y, KHAN J, KHANNA C, et al. Expression profiling identifies the cytoskeletal organizer ezrin and the developmental homeoprotein Six-1 as key metastatic regulators[J]. *Nat Med*, 2004, 10(2):175-181. DOI:10.1038/nm966.
- [2] KHANNA C, WAN X, BOSE S, et al. The membrane-cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis[J]. *Nat Med*, 2004, 10(2):182-186. DOI:10.1038/nm982.
- [3] TACHIBANA K, HAGHPARAST S M, MIYAKE J. Inhibition of cell adhesion by phosphorylated Ezrin/radixin/moesin[J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(6): 502-512. DOI: 10.1080/19336918.2015.1113366.
- [4] FEHON R G, MCCLATCHEY A I, BRETSCHER A. Organizing the cell cortex: the role of ERM proteins[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(4): 276-287. DOI:10.1038/nrm2866.
- [5] GUNGOR-ORDUERI N E, TANG E I, CELIK-OZENCI C, et al. Ezrin is an actin binding protein that regulates sertoli cell and spermatid adhesion during spermatogenesis[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(10): 3981-3995. DOI:10.1210/en.2014-1163.
- [6] FIEVET B T, GAUTREAU A, ROY C, et al. Phosphoinositide binding and phosphorylation act sequentially in the activation mechanism of Ezrin[J]. *J Cell Biol*, 2004, 164(5):653-659. DOI:10.1083/jcb.200307032.
- [7] PUJUGUET P, DEL MAESTRO L, GAUTREAU A, et al. Ezrin regulates E-cadherin-dependent adherens junction assembly through Rac1 activation[J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(5): 2181-2191. DOI:10.1091/mbc.E02-07-0410.
- [8] 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.
- [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] 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.
- [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] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1432-1433. DOI: 10.1126/science.342.6165.1432.
- [14] THANENDRARAJAN S, NOWAK M, ABKEN H, et al. Combining cytokine-induced killer cells with vaccination in cancer immunotherapy: more than one plus one[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(9): 1136-1142. DOI:10.1016/j.leukres.2011.05.005.
- [15] LAN X P, CHEN Y G, WANG Z, et al. Immunotherapy of DC-CIK cells enhances the efficacy of chemotherapy for solid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials in Chinese patients [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(9):743-756. DOI:10.1631/jzus.B1500003.
- [16] YANG P, QIU G, WANG S, et al. The mutations of Th1 cell-specific T-box transcription factor may be associated with a predominant Th2 phenotype in gastric cancers[J]. *Int J Immunogenet*, 2010, 37(2): 111-115. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2010.00899.x.
- [17] 王丹红, 张斌, 高海燕, 等. DC-CIK 细胞治疗中晚期食道癌的临床疗效[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2014, 21(6): 647-651. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2014.06.008.
- [18] CHEN Y, LIN J, GUO Z Q, et al. MHCII-related chain a expression in gastric carcinoma and the efficacy of immunotherapy with cytokine-induced killer cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(10): 3221-3230. DOI:10.1080/19336918.2015.1113366.

[收稿日期] 2016 - 09 - 27

[修回日期] 2016 - 12 - 09

[本文编辑] 王映红