

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.09.007

· 临床研究 ·

DC-CIK细胞联合化疗治疗局部晚期不可切除或转移性胃腺癌的临床疗效

杨林¹, 刘静维^{2Δ}, 张雯¹, 周爱萍¹, 王跃², 李丹², 卢戌² (1. 国家癌症中心中国医学科学院肿瘤医院北京协和医学院肿瘤内科, 北京 100021;
2. 北京康爱瑞浩生物科技股份有限公司, 北京 101300)

[摘要] **目的:**探讨自体DC-CIK细胞联合化疗治疗局部晚期不可切除或转移性胃腺癌的临床疗效和安全性。**方法:**收集2014年11月至2016年7月就诊于中国医学科学院肿瘤医院的32例晚期胃腺癌患者,按照随机对照表法以1:1分为DC-CIK细胞联合用药组与单药组(每组各16例),两组患者基线资料均均衡一致。分别采集PBMC,经实验室体外诱导培养获得DC和CIK细胞。单药组采用替吉奥/奥沙利铂或顺铂化疗方案,联合用药组采用相同化疗方案+DC-CIK细胞治疗。分析比较两组患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群、临床治疗效果、不良反应发生情况和生活质量改善情况。**结果:**联合用药组患者治疗前后外周血T细胞亚群无明显变化($P>0.05$),单药组患者化疗后外周血中CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺细胞百分比明显低于治疗前(均 $P<0.05$)。联合用药组患者疾病控制率、无进展生存期均高于单药组(87.5% vs 50.0%, 8.9 vs 4.4个月;均 $P<0.05$),两组中位生存期分别为18.0和14.0个月($P>0.05$)。联合用药组治疗后明显改善了患者因化疗毒副反应或病情本身引起的体力匮乏和失眠,未见治疗相关严重不良反应。**结论:**DC-CIK细胞联合化疗可明显改善局部晚期不可切除转移性胃腺癌患者免疫状态和生活质量,提高了临床疗效,无明显不良反应。

[关键词] 树突状细胞;细胞因子诱导的杀伤细胞;胃腺癌;临床疗效

[中国临床试验注册中心注册号] ChiCTR-IPR-15005923

[中图分类号] R737.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)09-0966-006

Clinical effectiveness of dendritic cell-cytokine induced killer cells combined with chemotherapy in treatment of locally advanced unresectable or metastatic gastric adenocarcinoma

YANG Lin¹, LIU Jingwei^{2Δ}, ZHANG Wen¹, ZHOU Aiping¹, WANG Yue², LI Dan², LU Xu² (1. Department of Oncology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Beijing Biohealthcare Biotechnology Co.,Ltd, Beijing 100000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of autogenous dendritic cell-cytokine induced killer (DC-CIK) cell combined with chemotherapy in treatment of locally advanced unresectable or metastatic gastric adenocarcinoma. **Methods:** In this randomized and controlled trial, 32 patients with advanced gastric adenocarcinoma, who were hospitalized in the Department of Medical Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences during November, 2014 to July, 2016, were divided into the combined treatment group (16 cases for DC-CIK cell combined chemotherapy) and the mono-drug group (16 cases for chemotherapy alone) by the ration of 1:1. The baseline data of two groups were comparable. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were collected from patients of both groups to obtain DC and CIK cells *via in vitro* culture. The mono-drug group was treated with SOX or SP chemotherapy regimen, while combined treatment group was treated with referred chemotherapy combined with DC-CIK cells. The adverse reactions, curative effect, peripheral blood T cell subsets and qualities of life

[基金项目] 北京市科技计划项目资助(No. Z14010101101)。Project supported by the Beijing Science and Technology Plan of Beijing (No. Z14010101101)

[作者简介] 杨林(1969-),女,博士,主任医师,主要从事肿瘤生物免疫治疗研究,E-mail:ljwgir1361@163.com;刘静维(1979-),女,博士,高级工程师,主要从事肿瘤生物免疫治疗研究,E-mail:liujw@biohealthcare.com.cn。Δ共同第一作者

[通信作者] 卢戌(LU Xu, corresponding author),博士,高级工程师,主要从事肿瘤生物免疫治疗研究,E-mail:liujw@biohealthcare.com.cn

[优先发表]

of the patients in two groups were compared and analyzed. **Results:** There was no significant difference in T cell subsets in the combined treatment group compared with pre-treatment value ($P>0.05$); However, the post-treatment percentage of $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$ and $CD3^+CD56^+$ in peripheral blood decreased significantly in the mono-drug group ($P<0.05$). The disease control rate and progression free survival in combined treatment group were significantly increased compared to the mono-drug group (87.5% vs 50%, 8.9 months vs 4.4 months, respectively, all $P<0.05$). There was no significant difference in overall survival between two groups (18.0 months vs 14.0 months, $P>0.05$). After treatment, compared with the mono-drug group, fatigue and insomnia caused by chemotherapy or disease itself in the combined treatment group was significantly improved ($P<0.05$). No severe toxicity was observed after infusion of DC-CIK cells. **Conclusion:** The treatment of DC-CIK cells combined with chemotherapy can obviously optimize the immune function and improve the life quality of the patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric adenocarcinoma; the combined treatment improved clinical efficacy and did not bring any obvious adverse reactions.

[Key words] dendritic cell (DC); cytokine-induced killer (CIK) cell; gastric adenocarcinoma; clinical efficacy

[Registration number of China Clinical Trial Registration Center] ChiCTR-IPR-15005923

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(9): 966-971. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.09.007]

胃癌是中国最常见的消化道恶性肿瘤,其发病率与病死率位居消化道各类肿瘤的首位^[1]。晚期胃癌患者多数无手术机会,以化疗为主的综合治疗是其主要治疗手段,但这些传统的治疗方式存在一定局限性。有研究^[2-4]证实,胃癌的发生与患者机体内免疫功能的降低密切相关,因此以过继性细胞免疫治疗为主的辅助治疗方法联合化疗成为治疗胃癌的重要手段。树突状细胞(DC)处于免疫应答的中心环节,能诱导出体内肿瘤特异性细胞毒T淋巴细胞(CTL)反应^[5]。细胞因子诱导的杀伤(CIK)细胞是在体外经过多种细胞因子激活而培养获得的一群异质细胞^[6]。自体DC-CIK细胞免疫治疗可有效清除患者体内微小转移灶,降低肿瘤的扩散和复发概率,提高患者自身抗肿瘤免疫功能和生活质量。本研究通过对中国医学科学院肿瘤医院收治的32例局部晚期不可切除转移性胃腺癌的回溯性分析,初步评估DC-CIK细胞联合化疗治疗晚期胃腺癌患者的临床资料,旨在探讨免疫细胞输注联合化疗治疗晚期胃腺癌的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象临床资料的获取

收集32例中国医学科学院肿瘤医院2014年11月至2016年7月经病理学或细胞学检查确诊为IIIb及IV期胃腺癌患者的完整临床资料。病例纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)ECOG评分为0~1分;(3)组织学确诊的胃/胃食管结合部腺癌;(4)按RECIST 1.1标准有可测量或可评估病灶;(5)能够吞服口服药物;(6)受试者基线血常规和生化指标符合下列标准:血红蛋白 ≥ 90 g/L(可为输血后),白细胞计数(WBC) $\geq 4.0 \times 10^9$ /L(淋巴细胞绝对计数(ALC) $\geq 0.8 \times$

10^9 /L),中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9$ /L,血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /L,ALT、AST ≤ 2.5 倍正常上限值,ALP ≤ 2.5 倍正常上限值,血清总胆红素 <1.5 倍正常上限值,血清肌酐 <1 倍正常上限值,血清白蛋白 $C \geq 30$ g/L;(7)预期生存 ≥ 3 个月;(8)医生判断依从性好。排除标准:(1)重要生命脏器(心、肝、肾)严重功能障碍者;(2)曾接受过器官移植的患者;(3)伴有其他恶性肿瘤,或已发生脑转移的患者;(4)有自身免疫性病史的患者;(5)处于孕期、哺乳期的患者(育龄妇女需检查妊娠试验);(6)处于急性传染病或慢性传染病活动期;(7)有明确药物过敏史或属过敏体质者;(8)使用免疫抑制剂(环孢素A等)或接受其他免疫治疗的患者;(9)4周内接受其他临床试验者。入组后患者按照随机对照表法以1:1分为联合用药组和单药组。本临床研究程序和方案经医院医学伦理委员会审查并获得批准,全部受试患者均签署知情同意书。

1.2 主要药品、试剂和仪器

淋巴细胞分离液购自天津灏洋生物科技有限公司,GT-T551培养液、抗人CD3单抗均购自北京宝日医生物技术有限公司,X-VIVO培养液购自美国LONZA公司,IFN- γ 和rhTNF- α 购自Novoprotein公司,rhIL-2购自北京四环生物制药有限公司,注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)及rhIL-4购自厦门特宝生物工程有限公司,流式细胞仪(FACSCantoII)及其所用抗体(CD3-PerCP-Cy5.5、CD4-FITC、CD8-APC、CD56-PE、CD25-APC、Foxp3-PE)均购自美国BD公司。

1.3 DC-CIK细胞的培养及T淋巴细胞亚型的鉴定

按常规方法^[7]操作。采集联合用药组患者外周静脉血50 ml,生理盐水1:1稀释混匀,应用人淋巴细

胞分离液,采用密度梯度离心法获得PBMC,经生理盐水洗涤2次后,将沉淀细胞接种于GT-T551培养液中,静置于37°C、5%CO₂细胞培养箱中孵育2 h后,吸取悬浮细胞(CIK细胞),悬于50 ml培养液中并调整细胞密度至1×10⁶个/ml,接种于含有GT-T551培养液和1 000 U/ml IFN-γ的培养瓶中,培养24 h后,加入rhIL-2(500 U/ml)、抗人CD3单抗(50 ng/ml),继续培养,定期观察并适时分瓶培养,保持细胞密度在1~2×10⁶个/ml,培养至第7天。将吸附有贴壁细胞的空瓶内加入含rhGM-CSF(1 000 U/ml)及rhIL-4(500 U/ml)的X-VIVO培养液,置于37°C、5%CO₂细胞培养箱中培养,于第2、4天半量换液1次,第5天加入胃癌AGS细胞裂解物作为负荷抗原,第6天加入rhTNF-α(500 U/ml),第7天获取抗原负载成熟DC。将两种细胞混合后继续培养至第14天收集细胞,取样行流式细胞仪T淋巴细胞亚群分析。

1.4 治疗方法

两组患者同样选用替吉奥/奥沙利铂或顺铂(SOX或SP)化疗方案。具体用药:替吉奥80 mg/(m²·d),分2次口服,第1~12天,每3周重复1次;奥沙利铂130 mg/m²(体表面积)或顺铂60 mg/m²静脉输注,第1天,每3周重复1次;化疗每完成2周期后进行肿瘤评估。严重不良反应表现根据常见毒性标准判断,患者出现III级或IV级严重不良反应时,使用剂量下调为原设计剂量的75%;如果患者不良反应恢复时间超过14 d或不能耐受反应出现2次,患者则被排除出本研究。联合用药组:患者均为化疗前采集外周静脉血,采血后当日行SOX或SP方案化疗,将采集的PBMC按照1.3中方法体外诱导培养DC-CIK细胞,将培养好的DC-CIK细胞于化疗结束后3~5 d回输给患者。DC、CIK细胞回输前取样进行流式细胞表型鉴定分析及细胞质量控制分析,证实为成熟DC和CIK细胞^[8]。每疗程回输DC-CIK细胞2次(1次/d),每次静脉输注的细胞数量>1.0×10⁹个。21 d为1个周期,2周期后进行疗效评价。入组患者联合治疗及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6~8个周期。

1.5 随访及疗效评判

采用来院复查、电话和信件等方式进行随访,随访内容包括生存情况及不良反应等。截止至2016年7月随访中止,治疗后最长随访时间为26个月,无失访等情况。

1.5.1 免疫状态评价 于治疗开始前1周或至少1周及2周期治疗后依据流式细胞术T细胞亚群检测结果评价患者免疫功能,包括总T细胞(CD3⁺)、辅助

性T细胞(CD3⁺CD4⁺)、杀伤性T细胞(CD3⁺CD8⁺)、NK细胞(CD3⁺CD56⁺)、NKT细胞(CD3⁺CD56⁺)和Treg细胞(CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺)。

1.5.2 近期疗效评价 于治疗开始前1周或至少1周前依据RECIST评价标准进行肿瘤基线测量及患者的近期疗效评价,每2周期评价1次。疾病控制率(DCR)和客观缓解率(ORR)被用来评价近期治疗疗效:分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以CR+PR计算ORR;以CR+PR+SD计算DCR。

1.5.3 远期疗效评价 通过电话随访,记录患者的疾病复发时间、远处转移、生活质量和生存情况。首要研究终点为疾病进展,次要研究终点为死亡,比较两组患者无进展生存期(PFS)以及总生存期(OS)。

1.5.4 生活质量及不良反应 评价参照《胃癌患者生活质量问卷》(QLQ-STO22)比较两组患者治疗前后生活质量,挑选其中与化疗和细胞免疫治疗密切相关的指标进行治疗前后评估。按照NCI《急性和亚急性毒性反应的表现和分度标准》评判化疗毒副反应。

1.6 统计学处理

应用SPSS18.0统计软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同一样本治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料比较采用卡方检验。采用Log-Rank检验进行生存分析,生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗对象基本情况

32例入组患者中,男性21例、女性11例;年龄38~71岁,中位年龄61岁。所有患者临床状态良好,26例患者ECOG评分为0分,6例患者ECOG评分为1分。病理分期:5例患者为IIIb,27例患者为IV期。所有患者接受至少2个周期化疗,其中联合用药组治疗16例,单药组治疗16例。见表1。

表1 两组晚期胃腺癌患者的一般临床特征比较(n)

Tab. 1 Comparison of the baseline clinical features of patients with late stage gastric adenocarcinoma in two groups (n)

Feature	Combination	Chemotherapy	P
Age (t/a)	58(38-69)	57(27-71)	0.78
Gender			
Male	10	11	0.71
Female	6	5	
Clinical stages			
IIIb	2	3	0.63
IV	14	13	
ECOG grade			
0	12	14	0.37
1	4	2	

2.2 DC-CIK细胞联合化疗改善了晚期胃癌患者的免疫功能

流式细胞术检测结果(表2)显示,治疗后单药组患者血清CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺细胞百分率比较治疗前明显下降($t=7.552, 4.815, 3.014, 3.072$; 均 $P<0.05$),联合用药组 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺、CD3⁺CD56⁺细胞百分

率在治疗后不仅没有下降,反而较治疗前出现上升趋势;与治疗前比较,联合用药组 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺、CD3⁺CD56⁺细胞百分率明显高于单药组($t=-1.251, 3.868, 6.651, 3.277, 7.308$; 均 $P<0.05$)。结果表明,联合 DC-CIK 细胞治疗可以明显改善患者由于化疗导致的免疫功能障碍。

表2 两组晚期胃腺癌患者外周血T淋巴细胞亚群的变化 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab.2 Changes of T cell subsets in peripheral blood of patients with late stage gastric adenocarcinoma in two groups ($\bar{x} \pm s, \%$)

Group	CD3 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD56 ⁺	CD3 ⁺ CD56 ⁺	Treg
Combination therapy						
Pre-therapy	79.1±14.1	36.4±9.5	35.9±7.6	12.7±5.2	4.6±3.7	6.9±3.1
Post-therapy	75.7±10.6 [*]	39.6±13.8 [*]	38.1±8.1 [*]	13.9±7.5 [*]	7.4±4.9 [*]	7.2±2.4
Chemotherapy						
Pre-therapy	72.9±15.2	39.9±9.0	32.4±11.6	14.6±5.9	3.9±3.0	6.1±3.4
Post-therapy	46.2±12.8 [△]	13.2±3.6 [△]	19.3±3.7 [△]	6.3±7.9 [△]	1.4±1.5	5.9±2.8

^{*} $P<0.05$ vs Chemotherapy; [△] $P<0.05$ vs Pre-therapy

2.3 DC-CIK细胞联合化疗改善了晚期胃癌患者的生活质量

每周治疗完成后对两组患者疲倦、抑郁、食欲下降、体质量下降、睡眠质量下降等生活质量指标观察随访,结果显示:联合用药组在疲倦和睡眠质量下

降方面较单药组不良反应小($P<0.05$)。结果表明,联合 DC-CIK 细胞治疗晚期胃腺癌患者在一定程度上可以改善因化疗毒副反应或病情本身引起的体力匮乏,且可以明显改善患者的睡眠质量。见表3。

表3 两组晚期胃腺癌患者治疗后的生活质量比较(n)

Tab. 3 Life quality of patients with late stage gastric adenocarcinoma after therapies in two groups (n)

Groups	Tired	Despondent	Loss of appetite	Mass loss	Poor sleep
Combination therapy	3	5	3	4	2
Chemotherapy	10	9	5	5	8
χ^2	6.348	2.032	0.667	0.155	5.236
P	0.01	0.15	0.41	0.69	0.02

2.4 DC-CIK细胞联合化疗治疗晚期胃腺癌具有良好的安全性

对 DC-CIK 细胞联合化疗治疗晚期胃腺癌患者进行安全性评价,结果显示:细胞回输后均未出现严重不良反应,细胞回输后 24 h 内出现发热、寒颤症状者 2 例,经对症治疗后恢复正常。所有不良反应均未达 III~IV 级。

2.5 DC-CIK细胞联合化疗治疗晚期胃腺癌患者的近期疗效优于单药组

32 例晚期胃腺癌患者均可评价疗效,截止发稿前,尚未观察到 CR。其中单药组 4 例(25%)获得 PR, 4 例(25%)获得 SD, 8 例(50%)出现 PD;联合用药组 8 例(50%)获得 PR, 6 例(37.5%)获得 SD, 2 例(12.5%)

出现 PD; ORR(两组比例分别为 50.0%和 25.0%, $\chi^2=2.13, P>0.05$)和 DCR(两组比例分别为 87.5%和 50.0%, $\chi^2=5.24, P<0.05$)均高于单药组。

2.6 DC-CIK细胞联合化疗治疗晚期胃腺癌患者的PFS及OS评价

远期疗效结果显示,联合用药组患者的 PFS 明显长于单药组患者(8.9 vs 4.4 个月, $\chi^2=4.886, P<0.05$; 图 1A);而两组患者的中位 OS 比较差异无统计学意义(18.0 vs 14.0 个月, $\chi^2=0.989, P>0.05$; 图 1B)。

3 讨论

目前由于我国胃癌筛查工作起步较晚,且患者早期症状缺乏特异性,诊断时往往已是晚期。对于

晚期或转移性胃癌患者,化疗仍然是最主要的治疗手段,能够在一定程度上缓解患者症状并获得生存益处。但患者常因无法承受化疗而导致依从性明显下降,或由于机体免疫力持续降低而出现多种化疗

相关并发症,极大地限制了其在临床上的应用。因此,寻求其他针对胃癌的治疗手段在临床工作中具有重要意义。

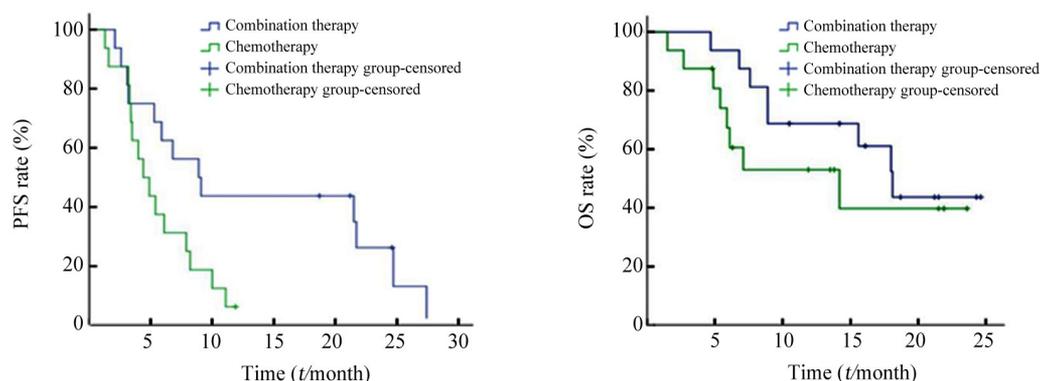


图1 两组胃腺癌患者PFS和OS曲线比较

Fig. 1 PFS and OS curves of patients with late stage gastric adenocarcinoma in two groups

有研究^[9]表明,以DC为基础的抗肿瘤免疫治疗可以有效增强机体免疫力及抗肿瘤能力。DC是目前所知的功能最强大的APC,分布于身体绝大部分组织器官,其摄取处理抗原,刺激初始型T细胞活化,可有效介导对特异性抗原的免疫应答^[10-11]。CIK细胞是一类新型免疫活性细胞,兼有T淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和NK细胞的非主要组织相容性复合物(MHC)和非T细胞受体(TCR)限制性的免疫活性。DC与CIK细胞作为肿瘤免疫治疗的两个重要部分,通过前者识别肿瘤抗原,激活获得性免疫系统,后者发挥非特异性免疫杀伤作用清除患者体内微小残余病灶,二者联合确保了一个高效持久的免疫反应^[12-13],对各种血液系统肿瘤及包括肝癌、乳腺癌、肾癌、淋巴瘤等在内的实体肿瘤细胞均具有广谱的杀伤效应,能有效延长患者的生存期^[14-18]。

本研究回顾性分析了自体DC-CIK细胞联合SOX/SP化疗方案治疗局部晚期不可切除或转移性胃癌的临床疗效,将就诊于中国医学科学院肿瘤医院的32例晚期胃癌患者,根据随机对照法以1:1分为DC-CIK细胞联合用药组与单药组,对两组胃癌患者的临床资料分析显示无显著差异,具可比性($P>0.05$)。本研究结果显示,将DC-CIK细胞免疫治疗联合化疗方案的联合治疗方式是有效和安全的。联合用药组的疾病控制率明显高于单药组($P<0.05$),联合用药组PFS较单药组延长了4.5个月($P<0.05$)。本研究中虽然联合用药组较单药组OS有所延长,但差异不明显,其原因可能是由于细胞免疫治疗主要通过恢复、重建机体免疫系统发挥对肿瘤细胞的监视作用,通过调节免疫系统间接杀伤肿瘤细胞,可能由于

难以进入实体肿瘤组织或由于已有的肿瘤组织内的免疫抑制微环境的抑制作用,妨碍免疫细胞的识别和攻击。此外,目前选用RECIST评价标准也可能导致对免疫治疗效果评判的偏差^[19]。

患者免疫功能的评估是评价细胞免疫疗效的另一项重要指标。本研究结果显示,单药组患者治疗后 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^+CD8^+$ 、 $CD3^+CD56^+$ 细胞比率较治疗前均有下降,而联合用药组患者治疗前后T细胞亚群无明显变化,提示DC-CIK细胞免疫治疗联合化疗可能通过控制并纠正晚期胃癌患者免疫衰竭的状态,重建机体抗肿瘤细胞免疫功能,降低肿瘤的复发和转移,改善胃癌的综合治疗效果。

鉴于本研究中患者样本量较少,尚未观察到患者治疗疗程与临床疗效的相关性结果,绝大多数患者只进行了4疗程治疗,且4疗程以上的治疗次数分布较为分散,尚无法进行不同疗程数的疗效动态检测数据分析,亦无法进行与生存时间相关的单因素或多因素分析,需待样本量累积增加后开展进一步研究。此外,从生活质量分析,联合用药组在疲倦和睡眠质量下降方面均优于单药组。26例晚期胃癌患者接受免疫细胞治疗后均未出现III~IV级的严重不良反应。由此可见,DC-CIK细胞治疗能在一定程度上改善患者生活质量,且具有临床应用的安全性。

综上所述,DC-CIK细胞免疫治疗安全可行,能改善晚期胃癌患者的细胞免疫功能,有效巩固化疗效果,提高DCR、OS及生活质量。鉴于本研究样本量较小,随访时间较短,尚需更大样本量的多中心临床试验进行进一步验证。

[参 考 文 献]

- [1] 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: 10.3969/j.issn.1000-8179. 20131950.
- [2] ANGUILE S, SMITS E L, LION E, et al. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy[J/OL]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e257-e267[2017-05-18]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045\(13\)70585-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(13)70585-0). DOI:10.1016/S1470-2045(13)70585-0.
- [3] 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.
- [4] JAKEL C E, VOGT A, GONZALEZ-CARMONA M A, et al. Clinical studies applying cytokine-induced killer cells for the treatment of gastrointestinal tumors[J/OL]. J Immunol Res, 2014, 2014: 897214 [2017-05-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987941/>. DOI:10.1155/2014/897214.
- [5] ROSENBERG S A, RESTIFO N P, YANG J C, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy[J/OL]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(4): 299-308[2017-05-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2553205/>. DOI:10.1038/nrc2355.
- [6] JAKEL C E, SCHMIDT-WOLF I G. An update on new adoptive immunotherapy strategies for solid tumors with cytokine-induced killer cells[J]. Expert Opin Biol Ther, 2014, 14(7): 905-916. DOI:10.1517/14712598.2014.900537.
- [7] 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.
- [8] 蔡凯, 高艳荣, 柯燕, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子动员后外周血单核细胞来源树突状细胞肿瘤疫苗治疗研究[J]. 医学研究学报, 2012, 25(6): 616-621.
- [9] GALLUZZI L, SENOVILLA L, VACCHELLI E, et al. Trial watch: dendritic cell-based interventions for cancer therapy[J]. Oncoimmunology, 2012, 1(7): 1111-1134. DOI:10.4161/onci.21494.
- [10] VERMA V, KIM Y, LEE M C, et al. Activated dendritic cells delivered in tissue compatible biomatrices induce in-situ anti-tumor CTL responses leading to tumor regression[J/OL]. Oncotarget, 2016, 7(26): 39894-39906[2017-05-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129979/>. DOI:10.18632/oncotarget.9529.
- [11] 吴凤丽, 李国华. 树突状细胞疫苗在胃癌免疫治疗中的研究进展[J/OL]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(1): 46-52[2017-05-18]. <http://www.ixueshu.com/document/571ab45fe7ccb581318947a18e7f9386.html>. DOI:http://dx.do.org/10.115969/wcjd.v22.il.46.
- [12] 龚福生, 陈路川, 杨建伟, 等. 自体肿瘤抗原负载DC-CIK细胞治疗胃癌的疗效分析[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(6): 813-818. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2016.06.13.
- [13] 刘小军, 侯小明, 张健, 等. 自体DC-CIK细胞联合化疗治疗晚期胃癌的回顾性研究[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(6): 819-823. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2016.06.14.
- [14] 刘清池, 张慧敏, 张玉娜, 等. DC-CIK细胞清除微小残留白血病的临床研究[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20(4): 398-403. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2013.04.03.
- [15] LEE J H, LEE J H, LIM Y S, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma[J/OL]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1383-1391 [2017-05-18]. [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(15\)00305-4/](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(15)00305-4/). DOI:10.1053/j.gastro.2015.02.055.
- [16] LIU L, ZHANG W, QI X, et al. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(6): 1751-1759. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-2442.
- [17] PAN K, GUAN X X, LI Y Q, et al. Clinical activity of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with post-mastectomy triple-negative breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(11): 3003-3011. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0082.
- [18] LEEMHUIS T, WELLS S, SCHEFFOLD C, et al. A phase I trial of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of relapsed Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma[J/OL]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(3): 181-187[2017-05-18]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/10838791>. DOI:10.1016/j.bbmt.2004.11.019.
- [19] 张斌, 陈虎. 肿瘤免疫细胞治疗的质量管理和疗效评价[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(1): 8-15. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2015.02.02.

[收稿日期] 2017-05-20

[修回日期] 2017-07-21

[本文编辑] 党瑞山

· 读者·作者·编者·

文稿中统计学符号规范化书写的要求

本刊严格遵守国家标准 GB 3358-93《统计学术语》的有关规定。为此,请作者书写统计学符号时注意以下要求:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ,不用大写 X,也不用 Mean 或 M;(2)标准差用英文小写 s,不用 SD;(3)标准误用英文小写 $s_{\bar{x}}$,不用 SE;(4) t 检验用英文小写 t;(5) F 检验用英文大写 F;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)样本数用英文小写 n;(10)概率用英文大写 P;(11)以上符号 \bar{x} 、s、 $s_{\bar{x}}$ 、t、F、 χ^2 、r、 ν 、n、P 均为斜体。请作者注意遵照执行。

(本刊编辑部)