

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.04.014

· 临床研究 ·

DC-CIK 免疫治疗晚期胰腺癌的临床疗效分析

宋东, 杨晓玲, 杨雪晶, 冯慧晶, 张俊萍(山西医学科学院暨山西大医院 肿瘤内科, 山西 太原 030032)

[摘要] **目的:**分析和比较 DC-CIK 治疗联合姑息或化疗治疗晚期胰腺癌的有效性及其安全性。**方法:**回顾性分析 2012 年 2 月至 2016 年 12 月就诊于山西大医院肿瘤内科进行治疗的晚期胰腺癌患者 50 例, 根据治疗方式分为姑息治疗组、姑息治疗+DC-CIK 治疗组、化疗组和化疗+DC-CIK 治疗组, 评估治疗前后患者细胞免疫功能、生活质量及生存期等, 并观察 DC-CIK 细胞治疗的有效性及其安全性。**结果:**DC-CIK 联合组治疗后患者 CD8⁺、NKT 细胞较治疗前细胞百分比有明显提高, 与对照组相比 CD3⁺、CD8⁺、NK、NKT 细胞百分比均有提高($P<0.05$); 患者生活质量均有不同程度提高, mPFS 及 mOS 无明显延长($P>0.05$)。**结论:**与单纯姑息治疗和化疗相比, 联合 DC-CIK 免疫治疗可以有效地提高晚期胰腺癌患者细胞免疫功能和改善患者生活质量, 但对患者总生存期无明显延长。

[关键词] DC-CIK; 晚期胰腺癌; 免疫功能; 生活质量

[中图分类号] R735.9; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)04-0401-06

Clinical efficacy of DC-CIK immunotherapy in treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma

SONG Dong, YANG Xiaoling, YANG Xuejing, FENG Huijing, ZHANG Junping (Department of Oncology, Shanxi Academy of Medical Science/Shanxi Dayi Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze and compare the clinical efficacy and safety of dendritic cell cytokine-induced killer cells (DC-CIK) combined with palliative therapy or chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic carcinoma. **Methods:** A retrospective study was carried on 50 patients with advanced pancreatic carcinoma who were hospitalized in department of oncology of Shanxi Dayi Hospital during September 2012 to February 2016. The patients were divided into four groups according to the therapy they received (palliative treatment group, palliative+DC-CIK treatment group, chemotherapy group and chemotherapy+DC-CIK treatment group); the immunological function, quality of life and survival time of patients were analyzed; and the efficacy and safety of DC-CIK cell therapy was also evaluated. **Results:** The percentages of CD8⁺ T cells and NKT cells in DC-CIK combined therapy groups were significantly improved compared with that of pre-treatment, and the percentages of CD3⁺, CD8⁺, NK, NKT cells were increased compared with control groups ($P<0.05$). The quality of life of patients was significantly improved ($P<0.05$), while median PFS and median OS were improved but without statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with palliative therapy and chemotherapy alone, combined DC-CIK immunotherapy can effectively improve the cellular immunity function and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer. However, there was no significant extension in overall survival.

[Key words] DC-CIK; advanced pancreatic adenocarcinoma; immunological function; quality of life

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(4): 401-406. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.04.014]

胰腺癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 早期诊断困难、手术切除率低、预后差, 2016 年最新统计数据显示, 美国胰腺癌病死率位列肺癌、前列腺、结肠直肠癌之后第 4 位^[1], 我国胰腺癌占总体恶性肿瘤发病率和病死率的第 9 位和第 6 位^[2], 且呈快速上升趋势。目前, 手术切除仍是胰腺癌的唯一治愈手段, 但大多数患者就医时肿瘤已为局部进展期或存在远处转移而无法行根治性切除, 即使可切除, 患者的总体预后也无显著改善, 根治性切除术后 5 年存活率多小于 20%, 总体 5 年存活率仅约 5%^[3]。目前, 对于晚期

胰腺癌患者主要采取以吉西他滨为基础的化疗方案, 而以肿瘤免疫治疗为基础的肿瘤生物治疗作为

[基金项目] 山西省生物治疗基础建设示范平台资助项目 (No. 2014091105-0101)。Project supported by the Biological Treatment Demonstration Platform Project of Shanxi Province (No.2014091105-0101)
[作者简介] 宋东 (1981-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤相关的化疗及生物治疗临床与基础研究工作, E-mail: 66986929@qq.com

[通信作者] 张俊萍 (ZHANG Junping, corresponding author), 教授, 主任医师, 主要从事肿瘤内科及肿瘤生物治疗相关的临床与基础研究工作, E-mail: junpingzhang-118@163.com

新型模式,越来越受到重视,其中DC-CIK疗法作为抗肿瘤过继细胞免疫治疗方式之一^[4],通过体外诱导方式将这些有功能的DC与CIK细胞混合培养,产生具有更强的抗肿瘤效应。DC-CIK能促进IL-12和IFN- γ 等多种细胞因子的分泌,提高细胞毒性,增强对肿瘤细胞的杀伤作用^[5-6],其与化疗联合应用可以改善晚期肿瘤患者的免疫功能及生活质量,增强化疗疗效,提高患者对化疗的耐受性,从而达到延长生存期的目的^[7]。本研究回顾性分析晚期胰腺癌患者采取不同治疗方案联合DC-CIK免疫治疗,评估和分析治疗前后患者细胞免疫功能、生活质量及生存期

等相关指标的改变,探索DC-CIK治疗胰腺癌的有效性、安全性和可行性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2012年2月至2016年12月就诊于山西大医院肿瘤内科进行治疗的50例经临床或组织病理学确诊的III~IV胰腺癌患者(基本信息见表1)。DC-CIK治疗组及化疗联合DC-CIK治疗组患者在治疗前均提出了治疗申请并签署了免疫治疗知情同意书,该治疗方案及其实施程序经医院伦理委员会审查通过。

表1 患者基本信息(N=50, n)
Tab. 1 Characteristics of patients (N=50, n)

Index	Palliative therapy	Palliative therapy+DC-CIK	Chemotherapy	Chemotherapy+DC-CIK
Number	12	10	13	15
Gender(Male/Female)	6/6	5/5	8/5	11/4
Average age (t/a)	66	65	61	69
ECOG grade				
1~2	4	2	13	13
3~4	8	8	0	2
Tumor location				
Head of pancreas	6	3	5	8
Body of pancreas	5	6	6	6
Tail of pancreas	1	1	2	1
Pathology type				
Adenocarcinoma	2	1	5	6
Clinical diagnosis	10	9	8	9
Stage				
III	1	2	4	3
IV	11	8	9	12

1.2 主要试剂和仪器

注射用重组人GM-CSF购自厦门特宝生物工程股份有限公司,IL-4购自Peprotech公司,注射用重组人IFN- γ 购自上海凯茂生物医药有限公司,鼠抗人CD3单克隆抗体由古巴分子免疫学中心生产,重组人白介素-2(rhIL-2)注射液购自北京四环生物制药有限公司,GT-T551培养液购自宝日医生物技术(北京)有限公司,流式细胞标记所用抗体及FACS Canto II型流式细胞仪均购自美国BD公司。

1.3 DC-CIK制备和质控

采50 ml患者外周血放入无菌离心管离心,吸取血浆层至新的离心管,血浆灭活供细胞培养使用。留下的血细胞用平衡生理盐水稀释,然后加入淋巴细胞分离液,利用密度梯度离心法对细胞进行分离,离心之后获得的白膜层即为单个核细胞层,数量约(1~3) $\times 10^8$ 个,加30 ml GT-T551培养液,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%

CO₂培养箱孵育2 h,将悬浮细胞移出(用作CIK诱导),向培养瓶中加入含1 000 U/ml的GM-CSF和1 000 U/ml的IL-4诱导DC,37 $^{\circ}\text{C}$ 5% CO₂培养箱培养,每3 d换液1次并补充相关细胞因子,第6天加入相关细胞因子的同时加入IFN- γ ,诱导DC成熟;悬浮细胞置于GT-T601培养袋中,加入含有1 000 U/ml IFN- γ 的GT-T551培养基培养,24 h后加入50 ng/ml CD3单克隆抗体和1 000 U/ml的rhIL-2,每隔3 d换液1次,补充rhIL-2;第7天收获成熟DC并与CIK细胞共培养7~8 d,收获细胞回输。

细胞质量控制:收获后细胞数量应达到 1×10^{10} 个以上;锥虫蓝染色检测细胞活力应在90%以上;采用流式细胞术进行对采集物和培养物细胞免疫表型检测;进行细菌、真菌、支原体和内毒素检测。

1.4 治疗方案

根据治疗方式将患者分为姑息治疗组、姑息治疗+

DC-CIK 治疗组、化疗组和化疗+DC-CIK 治疗组。姑息治疗组患者给予对症最佳支持治疗;姑息治疗+DC-CIK 治疗组给予最佳支持治疗同时联合不少于2周期DC-CIK 免疫细胞治疗;化疗组根据患者的体力状况评分及耐受情况给予吉西他滨单药或吉西他滨联合替吉奥/顺铂的化疗方案,治疗疗程均大于2周期;化疗+DC-CIK 治疗组为患者行全身化疗前3 d采集PBMC进行DC-CIK 培养,采集后第3天开始行全身化疗,细胞培养14 d后,分2次回输给患者,每次回输DC-CIK 数应在为 1×10^9 个以上,间隔2周治疗/次,28 d为1个周期,2个周期后评价疗效,每位患者治疗不应少于2个周期。

1.5 疗效评价

1.5.1 细胞免疫功能评价 对比4组患者进行治疗前后细胞免疫相对计数检测(DC-CIK 联合组均为接受 ≥ 2 疗程DC-CIK 细胞治疗):采用流式细胞学方法多色荧光素抗体标记检测患者外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK(CD16⁺CD56⁺)、NKT(CD3⁺ CD16⁺CD56⁺)、Treg(CD4⁺CD25^{hi}CD127^{lo})免疫细胞百分比。

1.5.2 临床获益评定 患者生存质量评价参照文献报道^[8-9]和生活质量问卷调查《EORTC QLQ-C30》评价两组患者治疗前后生活质量,选取了与治疗密切相关的5项指标:精神、体力、睡眠、食欲、体重进行评价,做治疗前后对比,计算各指标降低百分率。

1.5.3 疗效评估 无进展生存时间(progress free survival, PFS)是自开始治疗至肿瘤进展的时间,总生存时间(overall survival, OS)指从开始治疗至死亡的时间,随访时间:最短1个月,最长15个月,末次随访到2017年3月,50例患者均未失访。

1.5.4 安全性评价 记录患者症状体征的变化情况及不良反应;一般常规检查包括血、尿、便常规、血生化、肝肾功能检测。

1.6 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件包,所有正态分布数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示;两两比较采用t检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;生存分析采用Kaplan-Meier法进行分析;以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DC-CIK 细胞质量控制合格

DC-CIK 细胞培养后免疫表型变化(图1): CD3⁺、CD8⁺、NKT 比例较培养前有显著提高($P < 0.05$), CD4⁺、NK、Treg 比例较培养前降低($P < 0.05$);同时细胞总计数,细胞活力,无菌试验检测均符合实验室制备DC-CIK 要求。

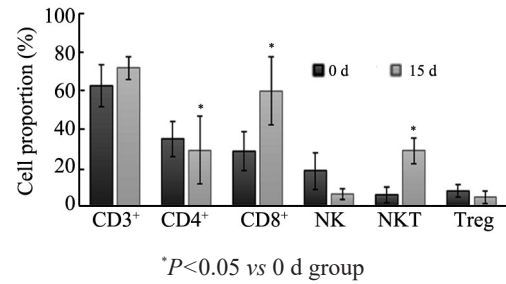


图1 细胞培养前和培养14 d后DC-CIK 细胞免疫表型特点
Fig.1 Immunophenotypic characteristics of DC-CIK cells before and after 14 d of culture

2.2 患者细胞免疫功能评价

通过对12例接受姑息治疗组和10例姑息治疗+DC-CIK 治疗的患者治疗前后T细胞免疫功能检测分析发现:与单纯姑息治疗组相比,联合DC-CIK 治疗组患者治疗后CD3⁺、CD8⁺、NK、NKT 细胞百分比均有提高($P < 0.05$),且联合治疗组患者治疗后CD8⁺、NKT 细胞较治疗前细胞百分比有明显提高($P < 0.05$),治疗前后Treg 细胞及与对照组差异均无统计学意义(表2)。

通过对13例接受单纯化疗组和15例化疗+DC-CIK 治疗的患者治疗前后T细胞免疫功能检测分析发现(表3),化疗联合DC-CIK 治疗组与单纯化疗组比CD3⁺、CD8⁺、NK、NKT 细胞百分比均有提高($P < 0.05$),同时联合治疗患者治疗后CD8⁺、NKT 细胞较治疗前细胞百分比有明显提高($P < 0.05$),治疗前后联合治疗组患者Treg 细胞及与对照组相比细胞百分比有所下降($P < 0.05$)。

表2 姑息治疗组和姑息治疗+DC-CIK 治疗组患者外周血 T 细胞亚群的变化($\bar{x} \pm s, \%$)
Tab.2 Changes of T cell subsets in peripheral blood of patients in palliative therapy group and palliative therapy plus DC-CIK group ($\bar{x} \pm s, \%$)

Group	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	NK	NKT	Treg
Palliative therapy (n=12)						
Pre-therapy	71.15±13.42	31.63±11.52	29.65±7.01	18.75±8.09	4.73±4.25	7.68±4.01
Post-therapy	71.31±10.23	33.26±13.45	28.35±10.82	19.01±6.98	4.85±4.35	7.51±6.38
Palliative therapy +DC-CIK (n=10)						
Pre-therapy	73.25±13.28	33.25±9.38	26.31±7.93	15.21±7.26	3.26±3.18	7.65±3.78
Post-therapy	77.14±14.15*	33.48±12.26	34.25±15.13 [△]	18.01±9.36	7.23±4.35 [△]	7.55±5.52

* $P < 0.05$ vs Palliative post-therapy, [△] $P < 0.05$ vs Palliative+DC-CIK pre-therapy

表3 化疗组和化疗+DC-CIK 治疗组患者外周血 T 细胞亚群的变化($\bar{x}\pm s, \%$)
Tab.3 Changes of T cell subsets in peripheral blood of patients in chemotherapy group and chemotherapy plus DC-CIK group($\bar{x}\pm s, \%$)

Group	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	NK	NKT	Treg
Chemotherapy(<i>n</i> =13)						
Pre-therapy	70.25±15.41	32.05±11.63	31.04±7.91	18.02±8.11	4.13±5.38	7.15±4.62
Post-therapy	61.14±12.28	31.93±10.45	26.31±10.61	14.62±6.18	3.13±3.05	7.62±5.92
Chemotherapy +DC-CIK(<i>n</i> =15)						
Pre-therapy	71.08±10.35	32.96±10.12	29.11±6.65	14.36±9.26	4.26±6.38	7.05±4.22
Post-therapy	78.25±12.15 [*]	35.44±12.48	37.34±11.41 [△]	16.01±7.36 [*]	8.03±5.71 [△]	5.38±3.08 [△]

^{*}*P*<0.05 vs Chemotherapy post-therapy, [△]*P*<0.05 vs Chemotherapy+DC-CIK pre-therapy

2.3 患者生存质量评价

对 DC-CIK 治疗组与单纯治疗组患者治疗前后抑郁、体力、睡眠、食欲、体质量方面等生活质量进行观察,发现 DC-CIK 联合治疗组患者与生存质量密切

相关的这 5 项指标下降比率较单纯治疗组患者存在不同程度降低,说明接受联合治疗组患者生存质量有不同程度的提高(表 4)。

表4 4组患者治疗前后的生活质量评价(%)
Tab.4 Evaluation of life quality of patients in four groups before and after therapy(%)

Group	Despondent	Physical decline	Poor sleep	Loss of appetite	Massloss
Palliative therapy	35	45	50	65	38
Palliative therapy+DC-CIK	19	25	32	30	23
Chemotherapy	40	52	56	70	40
Chemotherapy +DC-CIK	15	33	30	40	22

2.4 疗效评价

截止 2017 年 5 月终止随访,所有患者全部死亡,由于姑息治疗及姑息联合化疗组生存期短且多数存在持续进展无法有效行 PFS 评估,仅对化疗组及化疗联合 DC-CIK 组患者 PFS 进行评估。

化疗组患者中位 PFS 3.4 个月(95% CI: 2.4~4.5),化疗+DC-CIK 组患者中位 PFS 4.5 个月(95% CI: 3.6~5.4)(图 2);化疗组患者中位 OS 6.8 个月(95% CI: 4.7~8.9),化疗联合 DC-CIK 中位 OS 8.6 个月(95% CI: 6.9~10.2)(图 3);姑息治疗组患者中位 OS 3.7 个月(95% CI: 2.7~4.6),姑息联合 DC-CIK 治疗组患者中位 OS 3.4 个月(95% CI: 2.7~3.9)(图 4),经 Log-Rank 检验, PFS: $\chi^2=2.034, P=0.154$; OS(姑息治疗组): $\chi^2=0.418, P=0.518$; OS(化疗组): $\chi^2=0.773, P=0.379$, 差异均无统计学意义。

2.5 安全性评价

细胞回输后临床未观测到明显的不良反应,3 例患者出现发热症状,体温 37.8~38.5℃,发生在输注 24 h 内,对症处理后缓解,血细胞计数及生化检验未见明显相关性异常。

3 讨论

胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤,进展快,预后极

差,有“癌症之王”的称号,目前手术切除仍是延长生存期最有效手段,大多数患者就医时肿瘤为局部进展期或出现远处转移,即使切除,术后复发率也很高,放化疗治疗效果有限,且无明确特异性靶向药物能明显延长患者生存期。胰腺癌生物免疫治疗已成为近年的研究热点之一,初步的研究成果显示出一定的抗肿瘤效果^[10-12]。

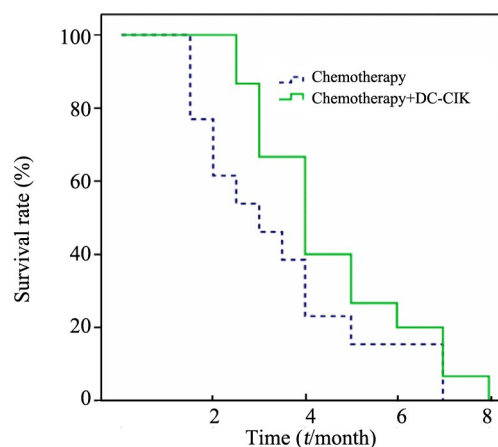


图2 化疗组和化疗+DC-CIK 治疗组患者 PFS
Fig.2 PFS of patients in chemotherapy group and chemotherapy plus DC-CIK group

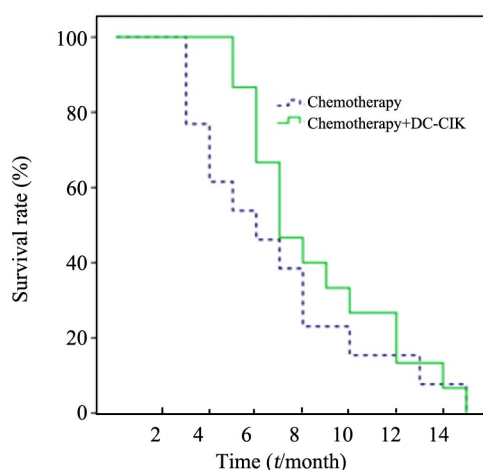


图3 化疗组和化疗+DC-CIK治疗组患者OS
Fig.3 OS of patients in chemotherapy group and chemotherapy plus DC-CIK group

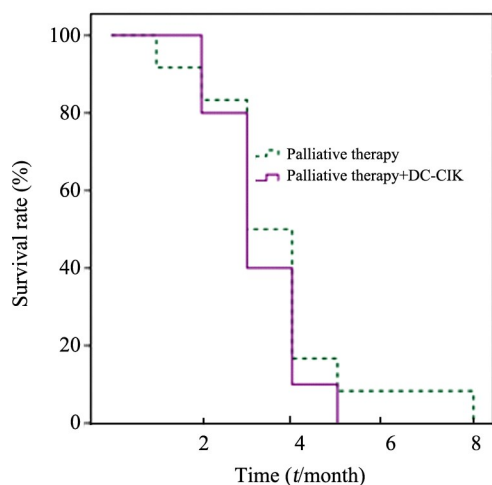


图4 姑息治疗组和姑息治疗+DC-CIK治疗组患者OS
Fig.4 OS of patients in palliative therapy group and palliative therapy plus DC-CIK group

肿瘤患者免疫功能的评估是判断患者疗效的一项重要指标,肿瘤的发生、发展、转移与肿瘤宿主的免疫状态密切相关,宿主抗肿瘤反应以T淋巴细胞介导的细胞免疫为主。CIK细胞是在多种细胞因子的刺激下,培养出来的多克隆效应细胞,是一个混合的细胞群体,主要包括 $CD3^+CD56^+$ (NK)、 $CD3^+CD56^+$ (NKT)、 $CD3^+CD56^-$ (T)几种表型的细胞,NK T细胞具有经典NK细胞的特性,阻断靶细胞HLA的I型分子, $CD3^+CD56^+$ 细胞,又称非MHC限制性T细胞,细胞是一种更接近终末期分化状态的效应T细胞群体,具有 $CD27^+CD28^-$ 或者 $CD27^-CD28^-$ 表型,相对于NK细胞具有更高的杀瘤活性,能够杀伤自体 and 同种异源敏感肿瘤细胞,其兼具T淋巴细胞强大的抗瘤活性和NK细胞的广谱的杀瘤优点^[13-15]。DC是目前已知功能最强的专职抗原提呈细胞,成熟DC可有效

诱导抗原特异性T细胞增殖和活化,激活NK及NKT细胞,是机体抗肿瘤免疫反应的主要启动者和参与者,DC和CIK共培养具有显著的协同抗肿瘤效应^[16-18]。本研究通过对患者的T细胞亚群相对计数发现,DC-CIK治疗组患者 $CD8^+$ 、NKT细胞较治疗前细胞百分比有不同程度的提高,而与同期姑息治疗组和化疗组相比 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 、NK、NKT细胞百分比均有提高,同时化疗联合DC-CIK组患者治疗后Treg较治疗前有所降低,说明患者的在接受DC-CIK治疗后免疫功能有不同程度的改善,且患者的生存质量DC-CIK联合治疗组较单纯治疗有不同程度的提高。

本研究中,在对单纯化疗组及化疗联合DC-CIK治疗组患者PFS及OS的比较中发现,姑息治疗组联合DC-CIK治疗组患者较单纯姑息治疗组OS无明显提高,而DC-CIK联合化疗组患者PFS及OS略有提高,但无统计学意义,考虑与样本量较小有一定关系,未来需要进一步大样本量研究证实,但在实际临床观察中发现,DC-CIK+化疗组患者中对化疗的耐受性更好,同时接受DC-CIK过继免疫细胞治疗的患者生活质量也更高。

本研究对晚期胰腺癌患者经DC-CIK治疗前后的细胞免疫功能参数、生活质量及疗效进行评估,比较其变化规律,为以DC-CIK为基础的生物免疫治疗疗效提供可靠的评估依据,对进一步探讨免疫治疗的疗效提供帮助。在抗肿瘤免疫过程中,机体的CTLA-4和PD-1作为负性调控因子作用于免疫细胞激活的不同阶段^[19-21],在新型抗肿瘤免疫药物的研究中,免疫检查点抑制剂对胰腺癌的治疗显示出一定疗效,未来可以通过ACI联合免疫检查点抑制剂进一步研究其抗肿瘤效应,为胰腺癌的治疗提供参考和思路。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] HIDALGO M. Pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(17): 1605-1617. DOI: 10.1056/NEJMra0901557.
- [4] ROSENBERG S A, RESTIFO N P, YANG J C, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(4): 299-308. DOI: 10.1038/nrc2355.
- [5] LOPEZ R D, WALLER E K, LU P H, et al. CD58/LFA-3 and IL-12 provided by activated monocytes are critical in the in vitro expansion of $CD56^+$ T cells[J]. Cancer Immunol Immunother, 2001, 49(12): 629-640. DOI: 10.1007/s002620000148.
- [6] SABADO R L, BHARDWAJ N. Directing dendritic cell immunotherapy towards successful cancer therapy[J]. Immunotherapy,

- 2010, 2(1): 37-56. DOI: 10.2217/imt.09.43.
- [7] 张俊萍, 毛光华, 史天亮, 等. DC-CIK联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(04): 424-429. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.
- [8] AARONSON N K, AHMEDZAI S, BERGMAB B, et al. The european organization for rearch and therapy of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trail in oncology[J]. J Natl Cancer Inst, 1993, 85(5): 356-376.
- [9] 姜宝法, 刘春晓, 崔永春, 等. EORTCQLQ-C30的信度、效度研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2005, 13(1): 31-32, 36.
- [10] WANG Z B, LIU Y Q, LI R E, et al. Autologous cytokine-induced killer cell transfusion increases overall survival in advanced pancreatic cancer[J/OL]. J Hematol Oncol, 2016, 9: 6[2017-11-05]. <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-016-0237-6>. DOI 10.1186/s13045-016-0237-6.
- [11] LI W, WANG Y M, DANIEL B, et al. Efficacy of cytokine-induced killer cells in the treatment of elderly patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. Centr Eur J Immunol, 2015, 40(2): 188-193. DOI: 10.5114/ceji.2015.52833.
- [12] QUE R S, LIN C, DING G P, et al. Increasing the immune activity of exosomes: the effect of miRNA-depleted exosome proteins on activating dendritic cell/cytokine-induced killer cells against pancreatic cancer[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2016, 17(5): 352-360. DOI: 10.1631/jzus.B1500305.
- [13] HAN L, SHANG Y M, SONG Y P, et al. Biological character of ret-ronectin activated cytokine-induced killer cells[J/OL]. J Immunol Res, 2016: 5706814[2017-11-05]. <https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/5706814/>. DOI: 10.1155/2016/5706814.
- [14] SCHMEEL L C, SCHMEEL F C, COCH C, et al. Cytokine-induced killer(CIK) cells in cancer immunotherapy: report of the international registry on CIK cells (IRCC)[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(5): 839-849. DOI: 10.1007/s00432-014-1864-3.
- [15] 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[2017-11-05]. <https://ehoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40164-015-0027-9>. DOI: 10.1186/s40164-015-0027-9.
- [16] IETT 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.
- [17] OSADA T, CLAY T, HOBEIK A, et al. NK cell activation by dendritic cell vaccine: a mechanism of action for clinical activity[J]. Cancer Immunol Immunother, 2006, 55(9): 1122-1131. DOI: 10.1007/s00262-005-0089-3.
- [18] FINN O J. Cancer immunology[J]. N Engl J Med, 2008, 358(25): 2704-2715. DOI: 10.1056/NEJMra072739.
- [19] TIVOL E A, BORRIELLO F, SCHWEITZER A N, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphroliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4[J]. Immunity, 1995, 3(5): 541-547. DOI: 10.1016/1074-7613(95)90125-6.
- [20] ZHANG J, WOLFGANG C L, ZHENG L. Precision immuno-oncology: prospects of individualized immunotherapy for pancreatic cancer[J/OL]. Cancers (Basel), 2018, 10(2): E39[2017-11-05]. <http://www.mdpi.com/2072-6694/10/2/39>. DOI: 10.3390/cancers10020039.
- [21] FLEMMING A. Cancer: PD1 makes waves in anticancer immunotherapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(8): 601. DOI: 10.1038/nrd3806.

[收稿日期] 2017-11-08

[修回日期] 2018-03-16

[本文编辑] 黄静怡