

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.009

· 临床研究 ·

肿瘤特异性个体化多靶点 DC-CIK 治疗原发性肝癌的临床疗效与安全性

吴文清¹, 谢聪颖¹, 江龙委², 贾绍昌², 胡建华² (1. 温州医科大学, 浙江 温州 325000; 2. 东部战区总医院肿瘤科, 江苏 南京 210001)

[摘要] **目的:** 评价肿瘤特异性个体化多靶点自体树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)治疗中晚期原发性肝癌(PLC)的临床疗效与安全性。**方法:** 回顾性分析2019年10月至2021年9月东部战区总医院肿瘤科行DC-CIK治疗的119例中晚期PLC患者的临床资料。根据患者治疗时负载DC的抗原不同将患者分为两组, 一组使用患者自体特异性多肽负载为pDC-CIK组($n=21$), 另一组使用肿瘤细胞裂解物负载为DC-CIK组($n=98$)。分析两组患者治疗前后的临床资料, 包括治疗效果和治疗前后甲胎蛋白、淋巴细胞亚群、细胞因子(IL-2、IFN- γ 、TNF- α 和IL-6)水平的变化、不良反应发生情况等。**结果:** 119例PLC患者治疗后, pDC-CIK和DC-CIK组两组客观缓解率均为0%, 疾病控制率分别为76.1%和72.4%($P>0.05$)。治疗后两组患者CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD56⁺、CD25⁺和CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞水平无统计学差异(均 $P>0.05$), 治疗后两组患者外周血IL-2、IFN- γ 、TNF- α 和IL-6的平均水平均显著高于治疗前(均 $P<0.001$), 两组患者治疗后外周血IL-2、TNF- α 和IL-6的平均水平无显著差异(均 $P>0.05$), 而pDC-CIK组IFN- γ 水平显著高于DC-CIK组($P<0.05$)。pDC-CIK组患者平均生存时间为59.84个月, 高于DC-CIK组的46.54个月, 但无统计学差异($P=0.16$)。治疗过程中无严重不良反应的发生。**结论:** PLC患者行肿瘤特异性个体化多靶点DC-CIK治疗是安全有效的, 并能改善免疫功能, 相较肿瘤细胞裂解物负载DC-CIK有进一步获益趋势。

[关键词] 原发性肝癌; 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 免疫治疗; 多靶点

[中图分类号] R735.7; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)09-0907-07

Clinical efficacy and safety of tumor-specific individualized multi-target DC-CIK therapy for primary liver cancer

WU Wenqing¹, XIE Congying¹, JIANG Longwei², JIA Shaochang², HU Jianhua² (1. Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China; 2. Department of Oncology, the Eastern Theater General Hospital, Nanjing 210001, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of tumor-specific individualized multi-target autologous dendritic cells (DC)-cytokine-induced killer cells (CIK) in patients with advanced primary liver cancer (PLC). **Methods:** The clinical data of 119 patients with advanced PLC who received DC-CIK therapy in the Oncology Department of the General Hospital of the Eastern Theater Command from October 2019 to September 2021 were retrospectively analyzed. Patients were divided into two groups based on the type of antigen used to load DCs during treatment: the pDC-CIK group ($n=21$) that used patient-specific polypeptide loaded DCs and the DC-CIK group ($n=98$) that used tumor cell lysate-loaded DCs. Clinical data of the two groups before and after treatment were analyzed, including the treatment efficacy and the changes in fetoprotein, lymphocyte subsets, cytokines (IL-2, IFN- γ , TNF- α and IL-6), and adverse reactions. **Results:** Among the 119 PLC patients, the objective response rates in both the pDC-CIK and DC-CIK groups were 0%, with disease control rates of 76.1% and 72.4%, respectively ($P>0.05$). There was no statistical difference in the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺, CD25⁺, CD4⁺/CD8⁺ T lymphocytes between the two groups after treatment (all $P>0.05$). However, both groups experienced significantly increased mean levels of IL-2, IFN- γ , TNF- α and IL-6 in peripheral blood after treatment (all $P<0.001$). There was no significant difference in the mean levels of IL-2, TNF- α and IL-6 in peripheral blood between the two groups after treatment (all $P>0.05$), but the IFN- γ level was significantly higher in the pDC-CIK group than that in the DC-CIK group ($P<0.05$). The average survival time of patients in the pDC-CIK group was 59.84 months, which was slightly higher than 46.54 months in the DC-CIK group ($P>0.05$). No serious adverse reactions occurred during the treatment. **Conclusion:** Tumor-specific individualized multi-targeted DC-CIK therapy is safe and effective for PLC patients and can enhance immune function, with a trend toward further benefits compared to tumor cell lysate-loaded DC-CIK therapy.

[Key words] primary liver cancer (PLC); dendritic cell (DC); cytokine-induced killer cell (CIK); immunotherapy; multiple targets

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(9): 907-912. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.009]

[基金项目] 东部战区总医院院管课题(No. 22JCYYYB1)

[作者简介] 吴文清(1984—), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事肿瘤临床治疗的研究。E-mail: 541310739@qq.com

[通信作者] 谢聪颖, E-mail: wzxiecongying@163.com

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是全球最常见的消化系统恶性肿瘤之一,其发病隐匿,多数诊断时已处于疾病中晚期,且大多在肝硬化的基础上发生,很快进入肝硬化失代偿期,丧失手术时机,尽管全身治疗如分子靶向药物、免疫检查点抑制剂等取得了巨大进展,但由于耐药性和频繁地复发和转移,PLC成为预后最差的肿瘤之一^[1],其病死率每年继续增加2%~3%^[2]。随着对肿瘤免疫微环境认知的深入,免疫疗法在治疗不同类型的癌症方面受到越来越多的关注。肿瘤免疫治疗是指直接或间接调动机体免疫系统杀灭肿瘤细胞,根据其作用方式不同,可分为免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗以及过继细胞免疫疗法等^[3]。过继细胞免疫疗法在PLC的治疗中发展迅速,为患者的长期生存及临床治愈提供可能^[4-5]。其中树突状细胞(DC)-细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer cell, CIK)是过继性细胞免疫治疗的重要组成部分,被广泛用于肺癌、结直肠癌、肝癌等实体瘤的治疗^[6]。研究^[7]显示,PLC患者的细胞免疫功能受到明显抑制,存在广泛的免疫逃逸现象。因此,诱导抗原特异性免疫应答是肝癌免疫治疗的关键。肿瘤细胞具有极大的异质性,针对单一靶点的细胞免疫治疗疗效不能满足临床需求,肿瘤表达的抗原种类和数量因人而异,针对患者个体化特异性多种靶点的细胞免疫可诱导抗原特异性免疫应答,可能是提高肿瘤细胞免疫治疗疗效的关键。本研究通过回顾性分析,评价肿瘤特异性个体化多靶点自体DC-CIK治疗中晚期PLC患者的临床疗效与安全性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2019年10月至2021年9月东部战区总医院肿瘤科接受DC-CIK治疗的中晚期PLC患者119例的临床资料。病例纳入标准:(1)经影像学、甲胎蛋白(AFP)、病理学明确诊断的PLC;(2)肝功能为Child-Pugh A级或B级;(3)临床证实为无法行手术治疗的患者;(4)卡氏评分>70分,预计生存时间≥半年;(5)患者或家属签署知情同意书。病例排除标准:(1)妊娠或哺乳期女性;(2)已知对造影剂、化疗药物、白介素类药物过敏或对所有生物制剂过敏者;(3)肝功能严重障碍,Child-Pugh分期为C级及以上;(4)合并其他恶性肿瘤、同时接受其他全身抗肿瘤治疗(骨转移灶的局部放疗不受此限制);(5)合并自身免疫性疾病(如自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和

混合性结缔组织病等);(6)临床上有未控制的活动性感染;(7)合并严重的全身疾病,全身情况衰竭者。本研究通过东部战区总医院伦理委员会审核(伦理审批号:81YY-KYLL-11-01)。

1.2 治疗方法

1.2.1 肿瘤特异性个体化靶点的检测与合成

患者外周血特异性肿瘤多肽由河北博海生物工程开发有限公司检测并提供合成。由河北博海生物工程开发有限公司使用蛋白质芯片方法对正常组织库和肝癌组织库进行特异性比对筛选,筛选出18个仅在肝癌组织中表达的多肽。

使用非抗凝采血管或促凝采血管,在采集前按临床采血要求采集3~5 mL患者的全血,分离血清,经血清前处理后,再进行质谱检测,将结果与数据库进行比对,检测每个PLC患者血液中这18个多肽的表达情况,得出患者特异性肿瘤靶标,据此体外合成该患者的特异肿瘤多肽序列,作为负载DC的肿瘤抗原。

1.2.2 DC-CIK的培养

第0天采集患者外周血100 mL,经Ficoll密度梯度离心法分离外周血单个核细胞(PBMC),生理盐水洗涤后铺入培养瓶,置于37℃、5%CO₂细胞培养箱培养1 h后取出,吸取悬浮细胞转到另一培养瓶并加入培养液、5%血浆及rhIFN- γ 中培养24 h后,再加入rhIL-2和anti-CD3 mAb继续培养。贴壁细胞则加入KBM-581培养液、rhGM-CSF、rhIL-4培养,pDC-CIK组加入合成的肿瘤特异性个体化靶点,DC-CIK组加入肿瘤细胞(Hep-G2)裂解物作为抗原负载DC。第5天时收获贴壁细胞,一半回输患者,一半转入悬浮细胞培养瓶中共培养,根据细胞培养状态补液及IL-2,适时分瓶培养,在第15天及第17天时收获细胞分两次静脉回输患者体内。

1.2.3 DC-CIK的回输方式

DC的回输方法:DC共输注1次,在采血后第5天将培养好的DC回输患者。分别在双侧腹股沟、腋下、颈部淋巴结区皮下注射,每个部位注射体积0.5 mL,总细胞量为(1~5)×10⁷个。

CIK的回输方法:CIK共输注2次,分别在采血后的第15天和第17天回输患者(根据细胞生长情况会有1~2 d的差别)。回输方式为静脉回输,2次回输总细胞量为(3~6)×10⁹个。

1.3 疗效评价

患者在接受治疗前1个月内进行原发灶及转移灶的CT或者MRI检查,在治疗后3个月内复查,之后每3~6个月进行1次全面复查评估。在每周DC-CIK治疗前及复查评估时检测外周血中淋巴细

胞亚群、细胞因子和AFP的变化。

按照实体瘤疗效评价标准1.1版(RECIST1.1)对治疗效果进行评价。其中,如果经检查基线病灶消失且维持4周为完全缓解(CR);基线病灶长径总和缩小 $\geq 50\%$ 且维持4周,为部分缓解(PR);基线病灶长径总和缩小,但未达到PR水平,或出现增加但未达到疾病进展(PD),视为疾病稳定(SD);经检查基线病灶长径总和增加 $\geq 25\%$ 或出现新病灶则视为PD。以CR + PR计算客观缓解率(ORR),CR + PR + SD计算疾病控制率(DCR),从治疗到死亡或随访截止日期计算总生存时间(OS)。

1.4 安全性评价

检测患者PBMC采集前后及治疗后的血常规与肝功能、凝血功能。观察患者治疗期间及治疗后出现的不良反应。细胞治疗相关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。

1.5 统计学处理

采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验(正态分布)或者Wilcoxon秩和检验(非正态分布),多组间两两比较采用单因素方差分析,同一样本治疗前后比较采用配对 t 检验;采用Kaplan-Meier法计算生存率。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PLC患者的临床特征

119例患者中,肝功能Child-Pugh分级均为A、B级,卡氏评分 > 70 分。其中,多肽负载DC-CIK(pDC-CIK)静脉输注患者21例,肿瘤细胞裂解物负载DC-CIK(DC-CIK)静脉输注98例。两组患者治疗前年龄、性别、病程、病情等方面差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表1),具有可比性。

表1 pDC-CIK和DC-CIK组PLC患者的临床特征比较

临床特征	pDC-CIK组($n = 21$)	DC-CIK组($n = 98$)	P
平均年龄/岁	58.00 \pm 9.25	54.63 \pm 12.97	0.262
平均体重/kg	66.64 \pm 8.66	67.62 \pm 11.07	0.704
性别			0.582
男	17	84	
女	4	14	
分期			1.000
III期	3	14	
IV期	18	84	
Child pugh 分级			0.709
A级	19	91	
B级	2	7	
AFP/(ng·mL ⁻¹)			0.329
< 20	4	30	
> 20	17	68	

2.2 DC-CIK治疗PLC的疗效和AFP的变化

119例中晚期PLC患者,经细胞免疫治疗后,CR 0例,PR 0例,SD 87例,PD 32例;ORR为0%,DCR为73.1%。pDC-CIK组21例患者中,SD 16例,PD 5例,ORR为0%,DCR为76.1%;DC-CIK组98例患者中,SD 71例,PD 27例,ORR为0%,DCR为72.4%,两组之间无显著差异($P = 0.727$)。

两组治疗前AFP升高的患者分别为17例和68例,pDC-CIK组治疗后有8例下降超过25%,6例上升超过25%,3例无明显变化。DC-CIK组

治疗后有16例下降超过25%,23例上升超过25%,29例无明显变化。两组间比较差异无统计学意义($P = 0.085$)。

2.3 DC-CIK治疗前后PLC患者外周血淋巴细胞亚群的变化

pDC-CIK和DC-CIK两组患者在细胞治疗前后均进行了淋巴细胞亚群的检测。经统计,治疗前后及两组间治疗后总T细胞(CD3⁺)、辅助性T细胞(CD4⁺)、细胞毒性T细胞(CD8⁺)、NK细胞(CD3⁺CD56⁺)及调节性T细胞(CD4⁺CD25⁺)均无显著性差异(均 $P > 0.05$,表2)。

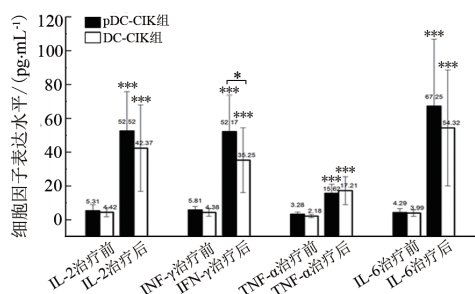
表2 DC-CIK治疗前后HCC患者外周血淋巴细胞亚群的变化

淋巴细胞亚群	pDC-CIK组(n=21)		DC-CIK组(n=98)		t	P*
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
CD3 ⁺	753.50 ± 434.83	559.35 ± 321.74	753.98 ± 391.59	689.71 ± 342.65	-1.247	0.218
CD4 ⁺	371.44 ± 203.29	325.07 ± 181.29	428.97 ± 256.53	361.46 ± 203.35	-0.593	0.556
CD8 ⁺	335.284 ± 238.04	258.86 ± 150.96	277.20 ± 164.98	273.24 ± 149.63	-0.310	0.758
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.34 ± 0.66	1.37 ± 0.67	1.76 ± 0.91	1.55 ± 0.77	-0.775	0.442
CD3 ⁺ CD56 ⁺	135.27 ± 132.14	155.79 ± 165.20	167.07 ± 144.49	173.80 ± 152.63	-0.374	0.710
CD4 ⁺ CD25 ⁺	28.23 ± 11.69	19.89 ± 10.23	26.57 ± 11.24	19.56 ± 11.68	0.686	0.496

*两组治疗后相比较。

2.4 DC-CIK治疗前后PLC患者外周血细胞因子的变化

比较两组患者之间及治疗前后外周血中细胞因子水平,结果(图1)显示,治疗前pDC-CIK和DC-CIK两组患者细胞因子水平无显著差异(均 $P > 0.05$);治疗后两组患者外周血IL-2、IFN- γ 、TNF- α 和IL-6水平均显著高于治疗前(均 $P < 0.001$)。比较两组治疗后细胞因子的表达差异,结果显示,两组患者治疗后外周血IL-2、TNF- α 和IL-6的平均水平均无显著差异(均 $P > 0.05$),而pDC-CIK组IFN- γ 水平显著高于DC-CIK组($P < 0.05$)。



* $P < 0.05$;与治疗前比较,*** $P < 0.001$ 。

图1 pDC-CIK和DC-CIK组PLC患者治疗前后外周血细胞因子含量的比较

2.5 总生存时间分析

分析两组患者OS。pDC-CIK组因病例数少,未统计到中位OS,其平均OS为59.84个月,高于DC-CIK组的46.54个月,但无统计学差异($P > 0.05$)。DC-CIK组的中位OS为24个月。pDC-CIK组的5年OS率为50.4%,DC-CIK组5年OS率为40.3%,两者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 DC-CIK治疗安全性

pDC-CIK组患者治疗过程中有4例患者出现发热症状,1例患者出现皮疹;DC-CIK组患者治疗过程中有5例患者出现发热症状,1例患者出现寒战,对症处理后恢复正常。总体不良反应发生率低,且两组

患者均未发生3级以上不良反应。结果表明,肿瘤特异性个体化多靶点DC-CIK治疗PLC是安全有效的。

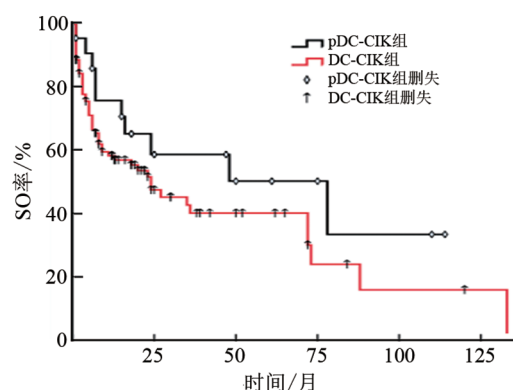


图2 pDC-CIK和DC-CIK组PLC患者OS率比较

3 讨论

PLC是发病率、病死率均较高的恶性肿瘤,因其发病隐匿,大多数患者就诊时已处于疾病中晚期,常伴肝门静脉癌栓、肝内外多发转移并合并肝硬化等基础疾病,往往发现时就已经丧失手术切除治疗机会^[8],而局部治疗如射频消融、肝动脉化疗栓塞术、放疗等也很难达到满意的治疗效果,且对化疗不敏感,靶向治疗的有效率也有限,这些因素导致晚期PLC患者OS率不高^[9]。

PLC是一种免疫相关性疾病,肝本身也是免疫耐受器官^[10]。肝癌微环境中存在抑制肿瘤免疫应答的相关因素,导致固有和适应性免疫功能障碍^[11]。在免疫抑制性肿瘤微环境中,DC功能会受到抑制,无法诱导有效的抗肿瘤免疫反应^[12]。DC为专职抗原提呈细胞,CIK是一种具有抗癌活性强、增殖率高的异质细胞群,特异性肿瘤抗原致敏的DC与CIK共培养后,一方面可弥补肿瘤患者自身DC功能的缺陷,还可将DC识别和提呈肿瘤抗原的功能与CIK杀灭消除肿瘤细胞的功能结合,达到协同抗肿瘤的作用,提高机体杀伤肿瘤细胞的能力,实现高效免疫反应,减

少肿瘤复发与转移^[13-15]。

缺乏肿瘤特异性抗原和肿瘤的高度异质性是细胞免疫治疗最大的障碍,肿瘤表达的抗原种类和数量因人而异,使用单一抗原作为靶点往往只能杀伤对应靶点的肿瘤细胞,其他肿瘤细胞仍持续增长,因此,细胞免疫治疗中靶点的选择至关重要。应用肿瘤特异性的集群靶标,实施多靶点、特异性个体化治疗是提高抗肿瘤疗效的一个有效手段^[16]。鉴于此,本课题组尝试使用肿瘤特异性个体化多靶点DC-CIK治疗晚期PLC,并与肿瘤细胞裂解物负载的DC-CIK进行对比,比较两者的治疗效果。结果显示,两组患者的DCR和肿瘤标志物改变无显著差异。整体来看,119例PLC患者整体的DCR能达到73.1%,pDC-CIK组DCR为76.1%,DC-CIK组DCR为72.4%。pDC-CIK组治疗后,有8例AFP下降超过25%,6例升高超过25%,3例无明显变化;DC-CIK组治疗后,有16例AFP下降超过25%,23例升高超过25%,29例无明显变化。研究结果表明,两组患者均能从治疗中获益。虽然两组患者客观临床疗效无显著差异,究其原因,可能与pDC-CIK组样本量少及患者病情都处于晚期有关。对患者进行随访的结果显示,pDC-CIK组平均生存时间为59.84个月,高于DC-CIK组的46.54个月,但差异无统计学意义,说明pDC-CIK组可能已经显示出优于DC-CIK组的治疗效果,但仍需要更多样本来进一步证实。

免疫治疗的效果与免疫反应息息相关。抗肿瘤免疫反应主要是由T淋巴细胞介导的,肿瘤患者的CD3⁺T淋巴细胞、CD4⁺T淋巴细胞和CD4/CD8比值往往是低于健康人群的,提示肿瘤患者处于免疫抑制状态,因此,T淋巴细胞亚群的检测能较好地反映细胞免疫功能^[17-18]。本研究结果显示,两组患者接受治疗后,外周血CD3⁺T淋巴细胞、CD4⁺T淋巴细胞和CD4/CD8比值均无显著变化,此结果与本课题组前期的一些报道相类似^[19-20]。说明单纯的DC-CIK治疗对于改善晚期PLC患者外周血总体的淋巴细胞的数量及分布无太大作用。除淋巴细胞外,外周血中细胞因子的变化也是免疫治疗是否发挥作用的一个指标。本研究结果显示,治疗后两组患者外周血IL-2、IFN- γ 、TNF- α 和IL-6的平均水平均显著高于治疗前,且pDC-CIK组IFN- γ 水平显著高于DC-CIK组,其他细胞因子无差别。IFN- γ 是一种具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用的细胞因子,主要由活化的T细胞和NK细胞产生。IFN- γ 对机体免疫系统具有强大的调节作用,是机体发挥免疫功能不可缺少的成分,可以体现抗肿瘤免疫反应的强度^[21-23]。治疗后,pDC-CIK组患者外周血中IFN- γ 水平显著高于

DC-CIK组患者说明pDC-CIK治疗能诱导更强的抗肿瘤免疫反应。

对两组PLC患者的不良反应的分析揭示,两组患者均未产出严重不良反应,表明两种细胞治疗方法均是安全的。这与温纯利等^[24]及本课题组前期的一些报道^[19-20]相一致,两组患者不良反应的发生率无显著差别,证明肿瘤特异性个体化多靶点DC-CIK治疗不会增加患者的安全风险。

综上所述,晚期PLC患者行肿瘤特异性个体化多靶点自体DC-CIK治疗与常规肿瘤细胞裂解物负载的DC-CIK的治疗效果进行对比,能产生更强的抗肿瘤免疫反应并可能会使患者受到更多的临床获益,也不会增加患者风险。本研究的不足在于肿瘤特异性个体化多靶点自体DC-CIK治疗例数偏少,下一步课题组将扩大入组样本量继续深入研究。

[参考文献]

- [1] OURA K, MORISHITA A, TANI J, *et al.* Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review[J]/OL. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5801[2024-05-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34071550/>. DOI: 10.3390/ijms22115801.
- [2] WANG W Y, WEI C. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Genes Dis, 2020, 7(3): 308-319. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.01.014.
- [3] 王岚,左静. MAGE-A3在食管癌发生发展中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(11): 1027-1031. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.11.014.
- [4] WU D Q, LI Y J. Application of adoptive cell therapy in hepatocellular carcinoma[J]. Immunology, 2023, 170(4): 453-469. DOI: 10.1111/imm.13677.
- [5] 马丽华,王静,吕姝婕,等. 肿瘤特异性个体化多靶点DC-CIK治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效与安全性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(6): 505-510. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.007.
- [6] RUF B, HEINRICH B, GRETEN T F. Immunobiology and immunotherapy of HCC: spotlight on innate and innate-like immune cells[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1): 112-127. DOI: 10.1038/s41423-020-00572-w.
- [7] 郭响,谢裕安. 免疫微环境调控转移性肝癌机制研究进展[J]. 河北医药, 2023, 45(8): 1238-1243. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.08.029.
- [8] 肖瑞雪. eEF-2K基因在肝癌发生发展中的作用及机制研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2023.
- [9] GANESAN P, KULIK L M. Hepatocellular carcinoma: new developments[J]. Clin Liver Dis, 2023, 27(1): 85-102. DOI: 10.1016/j.cld.2022.08.004.
- [10] 张晓华,冯颖,王宪波. Hedgehog信号通路在肝细胞癌中的作用及其与肿瘤微环境的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(4): 822-827. DOI:10.12449/JCH240429.
- [11] 邵利伟. NCR1对肝癌的免疫编辑作用及3p-GPC-3 siRNA联合PD-1阻断治疗肝癌的作用研究[D]. 济南: 山东大学, 2022.

- [12] 钟裕. 肝癌免疫微环境中髓系细胞亚群组成及其与肝癌预后的关联研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2020.
- [13] LEE Y Y, LUO S C, LEE C H, *et al.* Optimizing tumor-associated antigen-stimulated autologous dendritic cell and cytokine-induced killer cell coculture to enhance cytotoxicity for cancer immunotherapy in manufacturing[J/OL]. *BMC Immunol*, 2023, 24(1): 14[2024-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10311787/>. DOI: 10.1186/s12865-023-00552-5.
- [14] 李艳, 严胡铃, 石瑛, 等. 肝细胞癌过继细胞免疫治疗研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(8): 1852-1857. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.08.038.
- [15] 邵汉成, 倪斌. DC-CIK联合化疗对老年晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(7): 1580-1583. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.07.013.
- [16] DOLTON G, RIUS C, WALL A, *et al.* Targeting of multiple tumor-associated antigens by individual T cell receptors during successful cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2023, 186(16): 3333-3349. e27. DOI: 10.1016/j.cell.2023.06.020.
- [17] 杨丽芬, 颜少伟, 许国玺. 卡瑞利珠单抗联合甲磺酸仑伐替尼治疗肝癌的疗效及对肿瘤标志物和生命质量的影响[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(21): 104-106, 110. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.21.029.
- [18] YUAN X, ZHANG A Z, REN Y L, *et al.* Cytokine-induced killer cells/dendritic cells and cytokine-induced killer cells immunotherapy for the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis[J/OL]. *Medicine*, 2021, 100(13): e24519[2024-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8021386/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000024519.
- [19] 胡建华, 江龙委, 姚露, 等. 晚期结直肠癌肿瘤特异性个体化多靶点DC-CIK治疗临床疗效与安全性[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(24): 1725-1728. DOI: CNKI:SUN:QLZL.0.2018-24-010.
- [20] 张启婷, 江龙委, 赵华, 等. DC-CIK细胞辅助治疗黑色素瘤的临床疗效及预后分析[J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(5): 421-428. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20180065.
- [21] GANGAPLARA A, MARTENS C, DAHLSTROM E, *et al.* Type I interferon signaling attenuates regulatory T cell function in viral infection and in the tumor microenvironment[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(4): e1006985[2024-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5929570/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006985.
- [22] FARHOOD B, NAJAFI M, MORTEZAEI K. CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: a review[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8509-8521. DOI: 10.1002/jcp.27782.
- [23] JORGOVANOVIC D, SONG M J, WANG L P, *et al.* Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review[J/OL]. *Biomark Res*, 2020, 8: 49[2024-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7526126/>. DOI: 10.1186/s40364-020-00228-x.
- [24] 温纯利. 负载多肽的树突状细胞诱导特异性CTLs治疗恶性肿瘤安全性和有效性的评估[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.

[收稿日期] 2024-05-04

[修回日期] 2024-08-23

[本文编辑] 党瑞山