

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.007

· 临床研究 ·

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

马丽华¹, 王静^{1△}, 吕姝婕², 舒艳¹, 李文明¹, 何园¹, 张燕¹, 赵华¹, 史瑞芳¹, 王仲达¹, 汪仔璇¹, 朱越¹, 姚露¹, 贾绍昌¹, 江龙委¹(1. 东部战区总医院生物治疗科, 江苏南京 210002; 2. 南京金陵中学 2023 届 11 班, 江苏南京 210002)

[摘要] **目的:** 评价肿瘤特异性个体化多靶点树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床疗效和安全性。**方法:** 回顾性分析 2019 年 10 月 1 日至 2022 年 10 月 31 日东部战区总医院生物治疗科行肿瘤特异性个体化多靶点 DC-CIK 治疗晚期 NSCLC 患者的临床资料。统计 NSCLC 患者的临床疗效和不良反应, 分析治疗前后血清中肿瘤标志物的变化, FCM 检测患者治疗前后的淋巴细胞亚群和各种细胞因子的表达情况, 用质谱仪检测治疗前后靶点的变化。**结果:** 共入组 52 例晚期 NSCLC 患者, 其中女性 21 例、男性 31 例; 年龄 32~71 岁, 平均年龄 (50.97±10.72) 岁, 中位年龄 47.5 岁。经 DC-CIK 治疗后, CR 0 例, PR 0 例, SD 27 例, PD 25 例。与治疗前比较, DC-CIK 治疗后: (1) CEA 和 CYFRA21-1 水平无显著改变, CA125 水平显著低于治疗前 ($P<0.01$); (2) 治疗后患者淋巴细胞亚群无显著变化; (3) 治疗后患者外周血 IL-2、IL-4、IFN- γ 和 TNF- α 水平显著升高 (均 $P<0.01$), IL-6、IL-10 及 IL-17 水平无明显变化; (4) 治疗后靶点数下降明显。DC-CIK 治疗过程中无严重不良反应发生。**结论:** 晚期 NSCLC 患者行肿瘤特异性个体化多靶点自体 DC-CIK 治疗是安全的, 能使患者产生抗肿瘤免疫反应并得到一定的临床获益。

[关键词] 非小细胞肺癌; 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] R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)06-0505-06

Clinical efficacy and safety of tumor-specific individualized multi-target DC-CIK in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

MA Lihua¹, WANG Jing^{1△}, LYU Shujie², SHU Yan¹, LI Wenming¹, HE Yuan¹, ZHANG Yan¹, ZHAO Hua¹, SHI Ruifang¹, WANG Zhongda¹, WANG Zixuan¹, ZHU Yue¹, YAO Lu¹, JIA Shaochang¹, JIANG Longwei¹ (1. Department of Biotherapy, Eastern Theater Command General Hospital, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Class 11 of 2023, Nanjing Jinling High School, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of tumor-specific individualized multi-target dendritic cell-cytokine-induced killer cell (DC-CIK) in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** The clinical data of patients with advanced NSCLC who underwent tumor-specific individualized multi-target DC-CIK therapy in the Biotherapy Department of the Eastern Theater General Hospital from October 1, 2019 to October 31, 2022 were retrospectively analyzed. The clinical data and adverse reactions of NSCLC patients were collected. The short-term clinical efficacy was evaluated by the changes of tumor markers in serum before and after the DC-CIK treatment, and the expression of lymphocyte subsets and various cytokines in patients before and after the treatment was detected by flow cytometry. Mass spectrometry was used to detect the changes in the number of targets before and after the treatment. **Results:** A total of 52 patients with advanced NSCLC were enrolled, including 21 females and 31 males; the age ranged from 32 to 71, with an average age of (50.97±10.72) years old and a median age of 47.5 years old. After DC-CIK treatment, there were 0 cases of CR, 0 cases of PR, 27 cases of SD and 25 cases of PD. Compared with pre-treatment, (1) there was no significant difference in the levels of CEA and CYFRA21-1 after treatment, but the level of CA125 was significantly decreased ($P<0.01$); (2) there was no significant change in the lymphocyte subsets of patients after treatment; (3) the levels of IL-2, IL-4, IFN- γ , and TNF- α in the peripheral blood of patients were significantly increased (all $P<0.01$), while the levels of IL-6, IL-10, and IL-17 did not change significantly; (4) the number of targets decreased significantly after treatment. There was no serious adverse reactions

[基金项目] 2022 东部战区总医院院管课题(No. 22JCYYYB1)

[作者简介] 马丽华(1977—), 女, 学士, 主管护师, 主要从事肿瘤生物治疗研究, E-mail: 7039342@qq.com; 王静(1988—), 女, 汉, 学士, 研究实习员, 主要从事肿瘤生物治疗研究, E-mail: 731696771@qq.com。△为共同第一作者

[通信作者] 江龙委, E-mail: jianglw2005@163.com

occurred during the DC-CIK treatment. **Conclusion:** Tumor-specific individualized multi-target autologous DC-CIK therapy is safe for patients with advanced NSCLC and can induce anti-tumor immune response in patients, thus bringing clinical benefits.

[Key words] non-small cell lung cancer (NSCLC); dendritic cell (DC); cytokine-induced killer cell (CIK); immunotherapy; multiple targets

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(6): 505-510. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.007]

据统计,2020年全球肺癌新发病例约为220万,死亡病例约为180万,分别占有肿瘤发病率的第2位(11.4%)和病死率的第1位(18.0%)^[1]。随着对肺癌生物学机制研究的不断深入,肺癌的治疗手段有了长足的进步,以免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)为代表的免疫治疗逐渐成为肺癌治疗的一种重要手段^[2]。ICI在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中显示出卓越的治疗效果,已经成为转移性NSCLC的一线治疗方案^[3]。但是ICI存在包括耐药、超进展及总体疗效不高的诸多问题^[4],因此亟需寻找新的更为有效的治疗方法。研究结果^[5-7]表明,细胞免疫治疗是一种有效的肿瘤治疗方法。其中,以CAR-T细胞在血液系统肿瘤治疗中取得的疗效较为显著,但在实体瘤治疗中尚未取得较大突破。究其原因是多方面的,其中一个重要的原因是肿瘤的异质性,肿瘤中存在多种群的细胞,表达的靶点也不同,针对单一靶点的治疗难以取得预期的效果^[8]。研究^[9]发现,针对多种靶点可能是提高肿瘤免疫治疗疗效的关键。本课题组前期联合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肿瘤组织库进行特异性筛选,筛选出72个仅在肺癌组织中表达的多肽,并将这些多肽负载树突状细胞(DC)后与自体细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)共培养,产生特异性杀伤T细胞从而治疗NSCLC。本研究主要探讨晚期NSCLC患者行肿瘤特异性个体化多靶点自体DC-CIK治疗的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集2019年10月1日至2022年10月31日东部战区总医院肿瘤特异性个体化多靶点自体DC-CIK治疗晚期NSCLC患者的病例资料。病例纳入标准:(1)经组织病理学和(或)临床检查确诊的III~IV NSCLC患者;(2)经蛋白芯片检测存在至少一条与数据库相同的多肽;(3)已经接受手术治疗患者或无法接受手术治疗的患者;(4)卡氏功能状态量表(KPS)评分 ≥ 70 ;(5)预计生存期 > 3 个月;(6)年龄18~80岁;(7)近3个月内未接受过可能影响疗效评价的治疗;(8)肝、肾、骨髓功能基本正常,WBC $\geq 3.5 \times 10^9/L$,PLT $\geq 90 \times 10^9/L$,Hb ≥ 90 g/L。病例排除标准:(1)心、肝、肾

严重功能障碍者;(2)有器官移植史或等待器官移植的患者;(3)有症状的中枢神经系统受累患者;(4)有自身免疫性疾病史的患者;(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)因任何原因需要长期使用免疫抑制剂者;(8)同时参加其他临床试验的患者;(9)存在不稳定或活动性溃疡或消化道出血,患有肝门静脉血管或肝外血管侵犯的患者;(10)研究者认为不宜参加本试验的其他患者。治疗前告知患者并签署知情同意书,研究方案征得所在医院医学伦理委员会的批准(临床试验伦理审批号:81YY-KYLL-11-01)。

1.2 肿瘤特异性个体化靶点的检测与合成

使用非抗凝采血管或促凝采血管,按临床采血要求采集3~5 mL NSCLC患者的全血,分离血清,进行血清前处理,去除高峰蛋白,再进行质谱检测。之后将样本检测结果与靶标库进行对比、分析,得出阳性靶标检测结果。根据检测结果,合成相应的治疗性靶标,作为负载DC的肿瘤抗原。在治疗结束后1个月内再采患者血3~5 mL并根据上述方法进行蛋白质芯片检测,检测治疗后靶点的变化情况。

1.3 DC-CIK的培养及治疗方法

DC-CIK的培养:使用肝素钠抗凝管采集NSCLC患者外周血100 mL用于DC-CIK的培养,其培养方法参照文献[10]。

DC的治疗方法: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 $(1\sim 5) \times 10^7$ 个。

CIK的治疗方法:CIK共输注2次,分别在采血后的第15、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 $(3\sim 6) \times 10^9$ 个。

1.4 DC-CIK治疗的疗效评价

NSCLC患者在接受DC-CIK治疗前1个月内进行原发灶及转移灶的CT检查及血液肿瘤标志物检测,在治疗后3个月内复查,之后每3~6个月进行1次复查评估。临床疗效按照2009年实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST1.1),分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。以CR+PR计算客观

缓解率(ORR), CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR), 从DC-CIK开始治疗到死亡或随访截止日期计算总生存期(OS)。

1.5 FCM检测DC-CIK治疗前后NSCLC患者外周血中淋巴细胞亚群及细胞因子的变化

分别在DC-CIK治疗前及治疗后1周内抽取NSCLC患者外周血5 mL, 采用FCM检测治疗前后患者外周血中淋巴细胞亚群及细胞因子的变化。

淋巴细胞的检测: 在治疗前及治疗后1周内分别抽取NSCLC患者外周血5 mL, 分3组加入流式抗体, 第1组CD3-ECD、CD4-PC5、CD8-FITC; 第2组CD3-ECD、CD19-FITC、CD56-PE; 第3组CD4-PC5、CD25-PE; 培养20 min时加入红细胞裂解液继续处理10 min, 以1 500×g离心5 min, PBS洗涤2次, 制成细胞悬液后上机检测, 检测结果用CXP(v2.1)软件进行分析。

细胞因子的检测: 在治疗前及治疗后1周内分别抽取NSCLC患者外周血5 mL进行检测。先制备重组蛋白标准品, 再混合IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、IFN- γ 和TNF- α 等7种细胞因子的捕获微球, 加入待检测样本后处理90 min, 清洗后加入细胞因子的检测抗体, 室温下处理60 min, 清洗后上机检测, 检测结果

用CXP(v2.1)软件进行分析。

1.6 DC-CIK治疗的安全性评价

观察NSCLC患者DC-CIK治疗后出现的不良反应。治疗过程中的不良反应依据2009年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 19.0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法计算患者生存率。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC患者的临床资料

共入组NSCLC患者52例, 其中女性21例, 男性31例; 年龄32~71岁, 平均年龄(50.97 \pm 10.72)岁, 中位年龄47.5岁。参照第八版国际肺癌TNM分期标准进行临床分期: III期12例, IV期40例。所有患者前期均经过手术、放疗、化疗等治疗(表1)。

表1 52例NSCLC患者的临床资料

临床特征	例数/n	出现率/%	临床特征	例数/n	出现率/%
性别			年龄/岁		
男性	31	59.62	≤ 60	23	44.23
女性	21	40.38	> 60	29	55.77
病理学类型			前期治疗		
肺腺癌	19	36.54	手术切除	6	11.54
肺鳞癌	15	28.85	手术/化疗	8	15.38
黏液性癌	6	11.54	手术+化疗/放疗	22	42.31
肉瘤样癌	5	9.62	手术+化疗+放疗	16	30.77
腺鳞癌	7	13.46	TNM分期		
肿瘤位置			III	12	23.08
左肺	25	48.08	IV	40	76.92
右肺	21	40.38	转移部位		
左右肺	6	11.54	肝	8	15.38
治疗/次			骨	6	11.54
1	35	67.31	胸膜	4	7.69
≥ 2	17	32.69	脑	8	15.38
			多处转移	14	26.92
			无转移	12	23.08

2.2 DC-CIK治疗NSCLC患者的临床疗效

52例NSCLC患者中, 经肿瘤特异性个体化多靶

点自体DC-CIK治疗后, CR 0例, PR 0例, SD 27例, PD 25例; ORR为0, DCR为51.9%(27/52)。与治疗

前比较,DC-CIK 治疗后CA125水平显著降低[(32.69±31.16) vs (46.84±37.03)μg/L, $t=5.244, P<0.01$], CEA 和 CYFRA21-1 水平无显著差异 [(13.40±17.09) vs (15.05±15.33)μg/L, $t=0.989, P=0.327$; (9.79±13.04) vs (8.35±11.54)μg/L, $t=-1.031, P=0.307$]。结果表明,肿瘤特异性个体化多靶点自体 DC-CIK 治疗虽未使 NSCLC 患者肿瘤大小显著缩小,但能使部分患者肿瘤标志物明显下降,能使患者获得一定的临床获益。

2.3 DC-CIK 治疗前后 NSCLC 患者外周血淋巴细胞亚群的变化

FCM 检测结果(表 2)显示,DC-CIK 治疗前后 NSCLC 患者外周血中各淋巴细胞亚群均无明显变化,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。结果表明,DC-CIK 治疗对患者淋巴细胞亚群的分布均无明显影响(均 $P>0.05$)。

表 2 52 例 NSCLC 患者治疗前后淋巴细胞亚群的变化($\bar{x}\pm s, \%$)

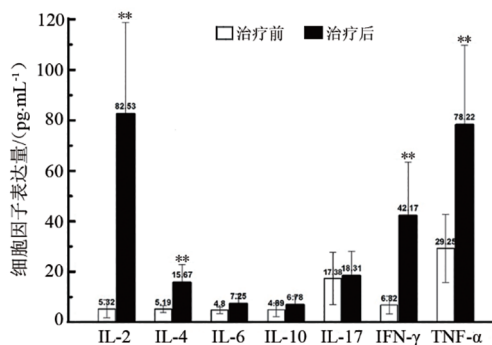
淋巴细胞亚群	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
CD3 ⁺	57.90±10.61	58.98±11.95	-0.671	0.508
CD4 ⁺	28.70±10.34	25.99±4.48	1.521	0.139
CD8 ⁺	25.44±8.97	28.36±11.94	-1.309	0.201
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.47±1.37	1.40±1.68	0.280	0.781
CD3 ⁺ CD56 ⁺	16.61±11.54	13.53±7.56	1.561	0.130
CD4 ⁺ CD25 ⁺	3.72±2.07	3.73±1.60	-0.034	0.973

2.4 DC-CIK 治疗前后 NSCLC 患者外周血中细胞因子的变化

FCM 检测结果(图 1)显示,与治疗前比较,DC-CIK 治疗后 NSCLC 患者外周血中 IL-2、IL-4、IFN-γ、TNF-α 水平均显著升高(均 $P<0.01$),IL-6、IL-10 及 IL-17 水平均无明显变化(均 $P>0.05$)。结果表明,DC-CIK 治疗能使 NSCLC 患者产生抗肿瘤免疫反应。

2.5 DC-CIK 治疗前后 NSCLC 患者肿瘤特异性个体化靶点的变化

质谱检测结果(表 3)显示,与治疗前比较,DC-CIK 治疗后靶点数下降明显。结果表明,肿瘤特异性个体化多靶点 DC-CIK 治疗能抑制表达相应靶点的表达,证明 DC-CIK 治疗能有效杀伤表达相应靶点的 NSCLC 细胞。



各柱上方数字为各细胞因子的平均表达量。与治疗前比较, ** $P<0.01$ 。

图 1 52 例 NSCLC 患者 DC-CIK 治疗前后外周血细胞因子含量的比较

表 3 52 例 NSCLC 患者 DC-CIK 治疗前后肿瘤特异性靶点的变化[n(%)]

靶点个数	治疗前	治疗后				
		4 个	3 个	2 个	1 个	0 个
4	34(65.4)	21(40.38)	7(13.46)	3(5.77)	3(5.77)	0(0)
3	11(21.1)	0(0)	8(15.38)	0(0)	3(5.77)	0(0)
2	5(9.6)	1(1.92)	0(0)	3(5.77)	0(0)	1(1.92)
1	2(3.8)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.92)	1(1.92)

2.6 DC-CIK 治疗 NSCLC 患者的不良反应

DC-CIK 治疗后观察 NSCLC 患者的不良反应, 52 例患者中仅有 1 例患者在 DC-CIK 回输后出现发热症状,经对症处理后恢复正常;另有 1 例患者皮下注射 DC 后注射部位出现红肿,3 d 后自行消退,其余患者均未发现治疗相关的不良反应。

3 讨论

免疫治疗已经被证实是一种有效且潜力较大的肿瘤治疗方法,可以激活患者自身的抗肿瘤免疫反应来杀伤肿瘤细胞^[11-12]。其中,DC-CIK 治疗是一种重要的细胞免疫治疗方法。多项临床研究结果^[13-15]

证实,DC-CIK能在NSCLC患者体内有效杀伤肿瘤细胞而抑制肿瘤生长,这些研究多使用的是肿瘤相关抗原(tumor-associate antigen, TAA)。不同类型的肿瘤细胞会表达不同的蛋白,这些蛋白一旦被蛋白酶加工,就会产生能被DC识别的抗原,这些抗原会释放到患者外周血中^[16-17]。通过检测肿瘤患者的外周血中这些特异性TAA,体外合成并负载DC并与CIK联合培养以实现肿瘤多靶点个体化治疗的目的^[18-19]。本研究通过肿瘤特异性个体化多靶点自体DC-CIK治疗52例晚期NSCLC患者,其目的是探索该治疗方法的有效性和安全性。

本研究的结果显示,52例NSCLC患者在接受肿瘤特异性个体化多靶点自体DC-CIK治疗后,CR 0例,PR 0例,SD 27例,PD 25例,ORR为0%,DCR为51.9%。虽然在治疗后客观临床反应不明显,主要的原因可能是因为本研究入组的病例均为晚期NSCLC患者,且有67.1%的患者仅进行过1次DC-CIK治疗。对肿瘤标志物的分析结果显示,DC-CIK治疗后患者血清CA125水平显著下降($P<0.01$)。血清CA125在多种类型恶性肿瘤患者中均有表达,在NSCLC患者中也有表达,是肺癌常用的筛查指标,常与CEA、CYFRA21-1联合检测^[20]。本研究52例NSCLC患者CA125平均水平下降显著,而CEA平均水平未有明显变化,但是其中有12例患者CEA水平下降超过25%;而CYFRA21-1平均水平虽未有明显变化,但也有5例患者治疗后CYFRA21-1水平下降超过25%。结果表明,DC-CIK治疗能使晚期NSCLC患者受到一定的临床获益。

对于免疫治疗,除患者的客观临床反应以外,患者产生的免疫反应也是观察的重要指标^[21]。本研究检测了NSCLC患者外周血淋巴细胞亚群及细胞因子的变化,结果显示患者接受肿瘤特异性个体化多靶点自体DC-CIK治疗前后,外周血淋巴细胞亚群,包括总T细胞、辅助性T细胞、效应性T细胞、NK细胞和抑制性T细胞的百分率及辅助性T细胞和效应性T细胞的比值均没有显著差异。此结果与王丹红等^[22]的报道及本课题组前期的一些研究结果^[23-26]相一致。但对治疗后细胞因子的检测发现,IL-2、IL-4、IFN- γ 、TNF- α 水平较治疗前有显著升高(均 $P<0.01$),证明本治疗方法能使患者产生抗肿瘤免疫反应,具有较强的抗肿瘤作用。

本研究使用的靶点为患者血清中产生的靶点,经DC-CIK治疗后,部分患者靶点数量下降,部分患者靶点数量虽未下降,但出现种类的变化,说明本治疗产生了抗肿瘤免疫反应,此可能改变了肿瘤的细胞群落,从而导致分泌到血清中的靶点数量发生

变化。

此外,52例NSCLC患者只有1例出现发热,1例出现注射部位红肿,说明DC-CIK治疗是安全的。

综上所述,晚期NSCLC患者行肿瘤特异性个体化多靶点自体DC-CIK治疗是安全的,能产生抗肿瘤免疫反应并使患者受到一定的临床获益。本研究的不足在于仅对治疗前后进行了对比,未有在设计时进行分组,将本治疗与常规肿瘤裂解物、多肽等负载的DC-CIK的治疗效果进行对比,更进一步地说明DC-CIK治疗的效果。下一步本课题组将扩大入组样本量,并进行分组,比较不同负载物负载后DC-CIK的治疗效果。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] HOWLADER N, FORJAZ G, MOORADIAN M J, *et al.* The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality [J/OL]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 640-649[2023-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8577315/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1916623.
- [3] Network NCC. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 7.2021). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- [4] MAMDANI H, MATOSEVIC S, KHALID A B, *et al.* Immunotherapy in lung cancer: current landscape and future directions[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 823618[2023-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8864096/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.823618.
- [5] LUPO K B, MATOSEVIC S. Natural killer cells as allogeneic effectors in adoptive cancer immunotherapy[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(6): 769 [2023-03-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163679/>. DOI: 10.3390/cancers11060769.
- [6] BARTH R J Jr, FISHER D A, WALLACE P K, *et al.* A randomized trial of *ex vivo* CD40L activation of a dendritic cell vaccine in colorectal cancer patients: tumor-specific immune responses are associated with improved survival[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(22): 5548-5556[2023-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994719/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2138.
- [7] RODRÍGUEZ-LOBATO L G, GANZETTI M, FERNÁNDEZ DE LARREA C, *et al.* CAR T-cells in multiple myeloma: state of the art and future directions[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1243[2023-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7399644/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.01243.
- [8] YU S N, LI A P, LIU Q, *et al.* Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 78[2023-03-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163679/>. DOI: 10.1186/s13045-017-0444-9.
- [9] CHEN K, WANG S H, QI D, *et al.* Clinical investigations of CAR-T cell therapy for solid tumors[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 896685[2023-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC9339623/. DOI: 10.3389/fimmu.2022.896685.
- [10] CORTI C, VENETIS K, SAJJADI E, *et al.* CAR-T cell therapy for triple-negative breast cancer and other solid tumors: preclinical and clinical progress[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(6): 593-605. DOI: 10.1080/13543784.2022.2054326.
- [11] NGWA W, IRABOR O C, SCHOENFELD J D, *et al.* Using immunotherapy to boost the abscopal effect[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(5): 313-322[2023-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912991/>. DOI: 10.1038/nrc.2018.6.
- [12] JUNE C H, O'CONNOR R S, KAWALEKAR O U, *et al.* CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1361-1365. DOI: 10.1126/science.aar6711.
- [13] MUHAMMADNEJAD S, MONZAVI S M, TORABI-RAHVAR M, *et al.* Efficacy of adoptively transferred allogeneic CIK cells on colorectal cancer: Augmentative antitumoral effects of GvHD[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109446[2023-03-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36463696/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109446.
- [14] 杨岩丽, 王丹红, 廖丽, 等. DC疫苗联合细胞因子诱导的杀伤细胞治疗转移性肾癌的长期疗效分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(6): 695-699. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.11.007.
- [15] LIU G Y, CHEN D H, ZHAO X J, *et al.* Efficacy of DC-CIK immunotherapy combined with chemotherapy on locally advanced gastric cancer[J/OL]. *J Oncol*, 2022, 2022: 5473292[2023-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9296289/>. DOI: 10.1155/2022/5473292.
- [16] GERNER M Y, CASEY K A, KASTENMULLER W, *et al.* Dendritic cell and antigen dispersal landscapes regulate T cell immunity[J/OL]. *J Exp Med*, 2017, 214(10): 3105-3122[2023-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626399/>. DOI: 10.1084/jem.20170335.
- [17] WANG J, YANG F, SUN Q, *et al.* The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells in cytokine induced killer cell treated-lung squamous cell carcinoma and adenocarcinoma[J/OL]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(4): 1134-1147[2023-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8610154/>. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0023.
- [18] BLANK C U, HAANEN J B, RIBAS A, *et al.* CANCER IMMUNOLOGY. the “cancer immunogram”[J]. *Science*, 2016, 352(6286): 658-660. DOI: 10.1126/science.aaf2834.
- [19] PICH O, BAILEY C, WATKINS T B K, *et al.* The translational challenges of precision oncology[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(5): 458-478. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.04.002.
- [20] 费小东. 循环肿瘤细胞联合多种肿瘤标志物检测对晚期NSCLC的诊断价值[J]. *医学临床研究*, 2017, 34(1): 79-81. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2017.01.026.
- [21] SASAKI H, TAKAMURA A, KAWAHATA K, *et al.* Peripheral blood lymphocyte subset repertoires are biased and reflect clinical features in patients with dermatomyositis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2019, 48(3): 225-229. DOI: 10.1080/03009742.2018.1530371.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 郑劼, 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.
- [25] 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.
- [26] 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: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.06.015.

[收稿日期] 2023-03-30

[修回日期] 2023-05-10

[本文编辑] 党瑞山