

IL-12诱导的CIK细胞联合化疗治疗食管癌的疗效及对患者免疫功能的影响

瞿伟丰, 张卫民, 丁小云

瞿伟丰, 张卫民, 丁小云, 无锡市第三人民医院胸心外科
江苏省无锡市 214041

瞿伟丰, 主治医师, 主要从事胸心外科方面的研究。

作者贡献分布: 瞿伟丰主要负责论文研究的设计与论文写作;
张卫民负责资料收集; 丁小云负责文章的审核与论文写作指导。

通讯作者: 瞿伟丰, 主治医师, 214041, 江苏省无锡市北塘区
兴源北路585号, 无锡市第三人民医院胸心外科。

wangyunfang88@126.com

电话: 0510-82607391

收稿日期: 2015-08-05 修回日期: 2015-08-26

接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-08

IL-12 induced CIK cells combined with chemotherapy improve immune function and efficacy in patients with esophageal carcinoma

Wei-Feng Qu, Wei-Min Zhang, Xiao-Yun Ding

Wei-Feng Qu, Wei-Min Zhang, Xiao-Yun Ding, Department
of Cardiothoracic Surgery, the Third People's Hospital of
Wuxi City, Wuxi 214041, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei-Feng Qu, Department of
Cardiothoracic Surgery, the Third People's Hospital of Wuxi
City, 585 Xingyuan North Road, Wuxi 214041, Jiangsu
Province, China. wangyunfang88@126.com

Received: 2015-08-05 Revised: 2015-08-26

Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of interleukin-12 (IL-12) induced killer cytokine-induced (CIK) combined with chemotherapy in patients with esophageal carcinoma.

METHODS: Two hundred esophageal cancer patients treated at our hospital were randomly divided into a control group and a study group.

All patients were treated with autologous CIK cell infusion and oxaliplatin. The CIK cells of the control group were induced with IFN- γ , cd3mab, IL-2, and IL-1 in *in vitro* culture period, while those of the study group were induced with IL-12 IFN- γ , CD3mAb, IL-2, and IL-1. After treatment, the clinical effects, the expression of T lymphocyte subsets, the CIK phenotype distribution and killing activity of CIK were compared between the two groups.

RESULTS: The numbers of patients who achieved complete remission, partial remission and improvement in the study group were significantly more than those of the control group ($P < 0.05$); there was no significant difference in the number of patients with stable disease ($P > 0.05$); the number of patients with progressive disease was significantly more in the control group than in the study group ($P < 0.05$). After treatment, the percentages of peripheral blood CD3⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, and CD3⁺CD16⁺CD56⁺ T cells were significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$), while that of peripheral blood CD3⁺ CD4⁺ T cells and the CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ ratio were significantly lower in the study group ($P < 0.05$). The percentages of CD3⁺CD4⁺ cells and CD3⁺CD16⁺CD56⁺ T cells and CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ ratio in CIK cells were significantly lower, and the percentage of CD3⁺ CD8⁺ T cells was significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The cytotoxic activity of CIK cells in the study group was also significantly higher than that of the control group.

■背景资料

多种细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)是一种既具有T细胞抗肿瘤活性又具有自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)非主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性杀伤肿瘤特性的细胞。

■同行评议者

李焱, 副研究员, 中山大学肿瘤防治中心实验研究部

■ 相关报道

目前, 肿瘤的生物治疗是继手术、放疗和化疗以外的第四大肿瘤治疗手段, 它具有不良反应少, 杀伤作用强的特点。而通过化疗联合CIK细胞治疗食管癌则是这种新型治疗手段的一个具体表现。目前已经有不少患者在临床上接受这种新型的治疗手段。

CONCLUSION: IL-12 induced CIK cells combined with chemotherapy improve immune function and efficacy in patients with esophageal cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-12; CIK cells; Esophageal carcinoma

Qu WF, Zhang WM, Ding XY. IL-12 induced CIK cells combined with chemotherapy improve immune function and efficacy in patients with esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(28): 4553-4557 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4553.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i28.4553>

摘要

目的: 探讨白介素(interleukin, IL)-12诱导的细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)联合化疗治疗食管癌的疗效。

方法: 将无锡市第三人民医院收治的200例食管癌患者按照随机分组的方法分为对照组和研究组, 每组患者100例。两组患者均采用自体CIK细胞输注与奥沙利铂联合方案治疗, 自体CIK细胞在体外培养期间, 以干扰素- γ (interferon, IFN- γ)、白细胞分化抗原-3抗体(cluster of differentiation-3 mice antibody, CD3mAb)、IL-2、IL-1 α 作为诱导剂, 研究组患者自体CIK细胞在体外培养期间, 以IL-12、IFN- γ 、CD3mAb、IL-2、IL-1 α 作为诱导剂。在经过治疗后检测两组患者临床疗效, 外周血T细胞亚群表达情况和CIK体外培养期间的CIK表型分布情况和杀伤活性比较。

结果: 研究组患者治疗完全缓解、部分缓解以及治疗有效人数及所占比例显著高于对照组($P<0.05$), 稳定患者数两组患者无显著差异。治疗后疾病进展人数, 对照组患者显著高于研究组($P<0.05$)。治疗后研究组患者外周血CD3⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD16⁺CD56⁺、CD3⁺CD16⁺CD56⁺T细胞所占比例显著高于对照组患者($P<0.05$); 研究组患者外周血CD3⁺CD4⁺T细胞所占比例和CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺显著低于对照组患者($P<0.05$)。研究组患者CIK细胞CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD16⁺CD56⁺T细胞所占比例及CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺显著低于对照组, 而CD3⁺CD8⁺T细胞所占比例则显著高于对照组患者($P<0.05$)。研究组患者CIK细胞在体外杀伤活性也显著高于对照组患者CIK细胞

($P<0.05$)。

结论: IL-12诱导的CIK细胞联合化疗对于食管癌疗效较好, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 白介素-12; CIK细胞; 食管癌

核心提示: 白介素(interleukin)-12体外诱导的细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)联合奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-氟尿嘧啶化疗提高食管癌患者疗效主要是通过改变CIK细胞亚型, 从而提高CIK细胞杀伤活性, 调节患者外周血T细胞亚群而实现的。

瞿伟丰, 张卫民, 丁小云. IL-12诱导的CIK细胞联合化疗治疗食管癌的疗效及对患者免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(28): 4553-4557 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4553.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i28.4553>

0 引言

多种细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)是一种既具有T细胞抗肿瘤活性又具有自然杀伤细胞(natural killer cell)非主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性杀伤肿瘤特性的细胞^[1,2]。使用CIK细胞治疗肿瘤具有快速、高效、不良反应小的优点, 因此这种疗法已经被利用在了临床上, 用于治疗食管癌。食管癌是一种发生率较高的消化系恶性肿瘤, 由于其临床表现较为隐秘, 难以发现, 因此在发现时病情多已经恶化, 患者往往失去了手术机会, 因此找到一种治疗效果好, 不良反应小的治疗方法显得特别重要。

1 材料和方法

1.1 材料 将2013-2014无锡市第三人民医院收治的200位食管癌患者按照随机分组的方法随机分为对照组和研究组, 每组患者100例。患者平均年龄56.3岁 \pm 7.5岁, 经病理学检查证实为食管鳞癌, 所有患者均为IV期。两组患者在年龄及病情分期上不存在显著差异($P>0.05$)。所有进入研究组患者无孕妇, 哺乳期妇女及其他严重疾病患者, 如严重的肝、肾、心脏、骨髓功能异常。所有患者在进入本研究组前均签署知情同意书, 表示愿意配合本研究的一切操作

■ 创新盘点

白介素(interleukin, IL)-12主要由活化的巨噬细胞和B细胞产生, 能刺激多种免疫细胞的增殖和杀伤作用, 是TH0细胞向TH1细胞方向分化过程中的必要因子。

及治疗. 本研究经过无锡市第三人民医院伦理委员会审核通过.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者在接受采集外周血提取CIK细胞后1 d, 接受化疗治疗. 化疗方法为第1天, 使用奥沙利铂130 mg/m²持续静脉滴注2 h, 第2-6天使用甲酰四氢叶酸200 mg/m², 5-氟尿嘧啶500 mg/m²静脉滴注4-6 h, 每21 d为1个周期, 共进行4个周期的化疗. 在化疗过程中常规使用昂丹司琼注射液止吐. 在两组患者在每次化疗中体外培养的CIK细胞培养时间达到14 d且细胞数量达到 5×10^9 以上后, 经过生物及免疫检测达到临床要求后即离心去除培养液, 用生理盐水洗涤2次, 然后利用100 mL含有2%人血白蛋白的生理盐水重悬, 输回患者体内^[3].

1.2.2 CIK细胞体外培养: 两组患者在每次接受化疗治疗前1 d, 采集外周血100 mL, 用于CIK细胞培养. 经过Ficoll密度梯度离心得到外周血单个核细胞, 然后用PBS洗涤, 用GTT-551无血清培养基重悬, 调整细胞浓度为 1×10^6 /mL. 对照组患者的CIK细胞在第1天加入干扰素- γ (interferon- γ)1000 U/mL, 在37℃、50 mL/L CO₂培养箱中培养24 h, 然后加入终浓度为50 ng/mL的CD3mAb, 500 U/mL的IL-2. 以后每2 d更换培养液, 培养液为含有IL-2 500 U/mL的无血清培养液. 研究组患者CIK细胞培养同对照组, 但是在培养第2天开始每天加入IL-12, 使得培养液内IL-12浓度为10 ng/mL. 所有细胞共培养14 d^[4].

1.2.3 疗效评定: 我们在治疗后评价疗效采用实体肿瘤疗效评价标准^[5]评定. 即完全缓解(complete remission, CR): 所有靶病灶小时, 全部病理淋巴结直径减少至 <10 mm. 部分缓解(partial remission, PR): 靶病灶直径之和较基线水平下降至少30%. 疾病进展(disease progression, PD): 所有靶病灶直径之和增加至少20%. 疾病稳定(disease stability, SD): 靶病灶增加程度未达到PD水平, 靶病灶直径减少程度未达到PR水平. CR+PR为客观缓解. 两组患者在接受治疗前和接受治疗结束1 wk后分别接受胃镜检查, 取食管黏膜组织行病理学活检, 并接受胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 若患者出现其他不适则增加行相应的检查, 如腹部不适则加做腹部CT、B超等检查来确定患者当时疾病分期状况.

1.2.4 细胞表现鉴定: 患者外周血T细胞亚群检测选择在患者每次进行回输治疗1 wk以后收集患者外周血, 检测患者外周血T细胞CD3⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD16⁺CD56⁺、CD3⁺CD16⁺CD56⁺和CD3⁺CD4⁺T细胞数值及其所占比例. 患者CIK细胞亚群分布情况选择在患者CIK细胞体外培养14 d后, 检测其CIK细胞CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD16⁺CD56⁺和CD3⁺CD4⁺T细胞数量及所占比例. 检测方式为流式细胞分析, 方法参照文献^[6].

1.2.5 CIK细胞杀伤活性检测: CIK细胞体外杀伤活性检测方法也参照文献^[7], 取对数生长期的食管癌EC9706细胞, 将其细胞浓度调整分别至 5×10^4 /mL和 2.5×10^4 /mL, 加入96孔板中, 每孔100 μ L, 于37℃、50 mL/L CO₂细胞培养箱中培养24 h. 然后分别加入各组患者的已经在相应诱导环境下培养14 d的CIK细胞, 调整CIK细胞浓度为 1×10^6 /mL, 每孔加入CIK细胞100 μ L. 空白对照孔仅加入相同体积的培养基, 效应细胞对照孔仅加入CIK细胞不加入肿瘤细胞及10 μ L培养基, 共同孵育48 h. 48 h后各孔均加入浓度为5 mg/mL的MTT溶液20 μ L, 继续培养4 h, 弃去上清, 各孔加入DMSO 100 μ L, 与570 nm处测定吸光度, 计算杀伤率. 杀伤率 = $1 - (\text{实验孔吸光度} - \text{效应细胞对照孔吸光度}) / (\text{空白对照孔吸光度} \times 100\%)^{[8,9]}$.

统计学处理 本研究所有研究数据均采用SPSS13.0软件进行统计学处理, 计量资料以mean \pm SD表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗后疗效比较 研究组在经过治疗干预后达到完全缓解, 部分缓解和客观缓解比例显著高于对照组($P < 0.05$), 达到稳定比例两组患者无显著差异($P > 0.05$), 治疗后疾病进展比例显著少于对照组($P < 0.05$). 并且通过治疗后随访检查, 我们发现治疗后研究组患者中疾病分期依然处于IV期患者显著少于对照组($P < 0.05$), 而处于IIIa期和IIIb期患者显著多于对照组患者($P < 0.05$). 这说明, 经过IL-12体外诱导的CIK细胞对于食管癌患者的治疗效果较好, 并且可以有效地对IV期食管癌患者起到降期的作用(表1).

2.2 两组患者治疗后外周血T细胞亚群表达水平变化情况 经过不同的治疗方法干预, 研究

应用要点

使用CIK细胞治疗肿瘤具有快速、高效、不良反应小的优点, 因此这种疗法已经被利用在临床上治疗食管癌.

■名词解释

CIK细胞: 是将人外周血单个核细胞在体外用多种细胞因子共同培养一段时间后获得的一群异质细胞。由于该种细胞同时表达CD3⁺和CD56⁺两种膜蛋白分子,故又被称为NK细胞样T淋巴细胞,兼具T淋巴细胞强大的抗瘤活性和NK细胞的非MHC限制性杀瘤优点。

表 1 两组患者治疗后肿瘤分期及疗效比较

分组	对照组	研究组
治疗后分期		
IV期	90	57 ^a
IIIb期	7	23 ^a
IIIa期	3	20 ^a
CR	15	30 ^a
PR	20	38 ^a
SD	32	25
PD	33	7 ^a
CR+PR	35	68 ^a

^a*P*<0.05 vs 对照组。CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; PD: 疾病进展; SD: 疾病稳定; CR+PR:客观缓解。

表 2 两组患者治疗后外周血T细胞亚群表达水平变化情况 (mean ± SD, %)

分组	对照组	研究组
CD3 ⁺	53.26 ± 6.22	65.98 ± 3.65 ^a
CD3 ⁺ CD4 ⁺	31.29 ± 9.28	21.26 ± 3.12 ^a
CD3 ⁺ CD8 ⁺	18.19 ± 2.36	35.32 ± 6.22 ^a
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	20.62 ± 6.23	35.36 ± 9.36 ^a
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	3.12 ± 1.06	8.65 ± 2.01 ^a
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1.72 ± 0.36	0.60 ± 0.12 ^a

^a*P*<0.05 vs 对照组。

组患者外周血T细胞亚群表达情况与对照组患者外周血T细胞亚群表达情况存在较大差异。研究组患者外周血CD3⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD16⁺CD56⁺和CD3⁺CD16⁺CD56⁺ T细胞显著高于对照组(*P*<0.05), 而CD3⁺CD4⁺ T细胞和CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺显著低于对照组(*P*<0.05), 这说明经过IL-12体外诱导的CIK细胞回输结合化疗, 可以显著提高食管癌患者外周血CD3⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD16⁺CD56⁺和CD3⁺CD16⁺CD56⁺ T细胞所占比例, 并降低CD3⁺CD4⁺ T细胞所占比例(表2)。

2.3 两组患者CIK细胞亚群表型情况 经过IL-12诱导后, 对照组患者CIK细胞中CD3⁺CD8⁺和CD3⁺CD16⁺CD56⁺ T细胞所占比例显著高于对照组(*P*<0.05), 而CD3⁺CD4⁺ T细胞和CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺则显著低于对照组(*P*<0.05), 这说明IL-12在体外诱导CIK细胞时使得CIK细胞中的CD3⁺CD8⁺和CD3⁺CD16⁺CD56⁺ T细胞所占比例升高, CD3⁺CD4⁺ T细胞所占比例下降(表3)。

2.4 两组患者CIK杀伤活性测定比较 经过IL-12

表 3 两组患者CIK细胞亚群表型情况 (mean ± SD, %)

分组	对照组	研究组
CD3 ⁺ CD4 ⁺	42.98 ± 3.55	19.26 ± 3.22 ^a
CD3 ⁺ CD8 ⁺	50.29 ± 12.28	73.26 ± 15.12 ^a
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	23.62 ± 6.36	12.36 ± 2.36 ^a
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	0.85 ± 0.12	0.26 ± 0.09 ^a

^a*P*<0.05 vs 对照组。

诱导培养的研究组患者CIK细胞和未经过IL-12诱导培养的对照组患者CIK细胞的杀伤活性在效靶比40:1条件下分别为49.26 ± 8.26和32.16 ± 2.16, 研究组患者显著高于对照组(*P*<0.05), 在效靶比20:1条件下分别为25.36 ± 4.76和16.75 ± 3.65, 研究组患者显著高于对照组(*P*<0.05), 这说明IL-12体外诱导培养CIK细胞, 可以显著提高其杀伤活性。

3 讨论

近年来, 越来越多的研究^[10,11]证实, CIK细胞是一种具有强大杀瘤活性的细胞, 在治疗肿瘤方面具有很大的应用前景。目前, 肿瘤的生物治疗是继手术, 放疗和化疗以外的第四大肿瘤治疗手段, 它具有不良反应少, 杀瘤作用强的特点^[12,13]。而通过化疗联合CIK细胞治疗食管癌则是这种新型治疗手段的一个具体表现^[14,15]。目前已经有不少患者在临床上接受这种新型的治疗手段, 但是在CIK细胞体外诱导时究竟应该使用何种细胞因子诱导尚未达成共识, 因此, 我们的实验正是为了研究IL-12诱导的CIK细胞对于食管癌患者的疗效。

我们知道奥沙利铂对于肿瘤细胞的杀伤作用主要是依赖铂原子在肿瘤细胞的DNA中形成交联从而导致其复制和转录作用受到阻碍造成的, 而联合5-氟尿嘧啶, 可以通过5-氟尿嘧啶对于肿瘤细胞S期的特殊作用导致其合成收到抑制从而起到阻碍肿瘤细胞增殖的作用。而CIK细胞是一种具有强大的T细胞抗瘤活性的细胞。这种细胞还具有MHC限制性杀瘤作用, 因此其对于正常细胞杀伤和影响较小。联合化疗和CIK细胞的联合疗法可以起到对肿瘤细胞杀伤力更强而对于正常组织保护更好的作用。

我们在研究中发现使用加用IL-12诱导的CIK细胞联合奥沙利铂, 甲酰四氢叶酸和5-氟

尿嘧啶化疗的研究组患者治疗效果显著优于对照组患者。其完全缓解, 部分缓解和客观缓解的患者数量及其所占比例显著高于对照组 ($P<0.05$), 病情稳定患者数目及其所占比例在两组患者间无显著差异, 病情恶化患者数量及所占比例显著少于对照组患者 ($P<0.05$), 并且在经过治疗以后研究组患者在治疗结束以后患者疾病分期显著降期, IIIa和IIIb期患者显著多于对照组患者 ($P<0.05$)。

为了探究研究组的治疗效果显著优于对照组患者的原因, 我们接着做了下面的研究, 首先我们探究了再CIK细胞回输后两组患者的免疫细胞表型分布情况, 因此我们研究了两组患者外周血T细胞表型分布情况。我们发现, 经过两种不同的CIK细胞回输干预后, 两组患者外周血T细胞表型发生了极大的改变。研究组患者外周血T细胞CD3⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD16⁺CD56⁺和CD3⁺CD16⁺CD56⁺ T细胞显著高于对照组 ($P<0.05$), 而CD3⁺CD4⁺ T细胞和CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺显著低于对照组 ($P<0.05$)。这提示, 经过IL-12诱导的CIK细胞回输到患者体内后可能是通过提高患者细胞免疫能力, 提高患者细胞毒性T细胞的比例, 来增加对于肿瘤细胞的杀伤作用。

为了探究IL-12对于CIK细胞本身的影响, 接下来我们研究了两组患者CIK细胞经过体外培养14 d后的杀伤活性和CIK细胞表型的变化情况。经过研究我们发现研究组患者CIK细胞中CD3⁺CD8⁺和CD3⁺CD16⁺CD56⁺ T细胞所占比例显著高于对照组 ($P<0.05$), 而CD3⁺CD4⁺ T细胞和CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺则显著低于对照组 ($P<0.05$)。而体外杀伤活性试验中发现在效靶比20:1和40:1状态下, 研究组CIK细胞杀伤活性都显著高于对照组 ($P<0.05$)。

因此我们可以认为IL-12体外诱导的CIK细胞联合奥沙利铂, 甲酰四氢叶酸和5-氟尿嘧

啶化疗提高食管癌患者疗效主要是通过改变CIK细胞亚型, 从而提高CIK细胞杀伤活性, 调节患者外周血T细胞亚群实现的。但是我们的研究还未从基因层面研究, 这是我们下一步的研究方向。

4 参考文献

- 1 黄志煜, 范云, 罗吕宏. 紫杉醇联合顺铂治疗晚期食管癌51例. 肿瘤学杂志 2008; 14: 387-388
- 2 杨莉, 付波. 复方苦参注射液联合同步放化疗治疗中晚期食管癌的临床观察. 中国医院用药评价与分析 2011; 11: 168-169
- 3 范哲, 温泉, 梁林株. 平消胶囊合并化疗治疗消化系统恶性肿瘤100例临床观察. 当代医学 2009; 16: 149-150
- 4 张富同, 李秀莉. 平消胶囊与放疗同步治疗中上段食管癌疗效的对比性研究. 河北中医 2010; 29: 786-787
- 5 杨光, 王彬, 何志洁. 自体CIK细胞治疗晚期恶性肿瘤的临床研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2009; 29: 1746-1747
- 6 关红梅. 自体细胞因子诱导的杀伤细胞CIK过继性免疫治疗恶性肿瘤的临床观察. 中国现代药物应用 2011; 15: 168-169
- 7 袁玉涛, 王志华, 秦莉. IL-24对细胞因子诱导的杀伤细胞的作用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 548-553
- 8 陈玉珍, 陈开珠, 曾近静. 紫杉醇在肿瘤化疗治疗中的观察及护理. 齐鲁护理杂志 2009; 15: 249-250
- 9 蒋光耀. 食管癌外科的治疗进展. 重庆医学 2004; 33: 161-162
- 10 聂鑫, 刘侃峰, 滕少侠. CIK治疗恶性肿瘤的研究进展及临床应用现状. 中国实用医药 2007; 2: 106-107
- 11 张志凯, 祁岩超. 健康人和肿瘤患者CIK细胞的生物学特性. 中国热带医学 2009; 9: 253-255
- 12 刘桂举, 梅家转, 栗敏, 林宏伟. 李瑞君细胞因子诱导的杀伤细胞免疫表型及其对EC9706细胞杀伤活性的影响. 郑州大学学报(医学版) 2010; 45: 24-27
- 13 梅家转, 刘桂举, 李瑞君, 栗敏, 张晓娟. IL-15上调NKG2D表达对CIK细胞杀伤活性的增强效应. 肿瘤防治研究 2011; 38: 243-245
- 14 余莉华, 曾雅丽, 胡亮杉, 贺艳杰, 黄宇贤, 宋朝阳, 郭坤元. 支甲斑蝥素联合IL-12、IL-15处理增强PBMC对Raja细胞的杀伤效应. 中国肿瘤生物治疗杂志 2012; 19: 472-477
- 15 Jiang JT, Shen YP, Wu CP, Zhu YB, Wei WX, Chen LJ, Zheng X, Sun J, Lu BF, Zhang XG. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 6155-6162 [PMID: 21182234]

■同行评价

本研究中作者进行了IL-12诱导的CIK细胞联合奥沙利铂治疗晚期食管癌的疗效探讨, 结果显示IL-12诱导CIK实验组患者获得完全缓解、部分缓解以及治疗有效人数明显高于对照组, 实验组疗效优于对照组。作者并指出实验组CIK细胞的体外杀伤细胞活性也显著高于对照组。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

