

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.10.005

DC-CIK不同输注方式治疗原发性肝癌的临床疗效和预后

吴文清¹, 江龙委², 贾绍昌², 胡建华², 柯传庆¹, 张浩利¹, 付慧英¹, 熊颢¹ (1. 联勤保障部队第908医院肿瘤科, 江西 南昌 330000; 2. 联勤保障部队东部战区总医院肿瘤科, 江苏 南京 210001)

[摘要] **目的:** 探讨不同途径输注DC-CIK对中晚期原发性肝癌(PLC)的治疗效果和预后价值。**方法:** 回顾性分析2018年10月至2021年9月间东部战区总医院肿瘤科DC-CIK治疗的69例中晚期PLC患者的临床资料, 根据DC-CIK治疗时采用的输注方式不同将患者分为肝动脉灌注(HAI)组($n=29$)和静脉输注(IV)组($n=40$), 比较两组患者的临床疗效、外周血T淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T和 $CD4^+/CD8^+$ T细胞比值), 以及细胞因子(IL-2、IL-6、IFN- γ 和TNF- α)、甲胎蛋白(AFP)的变化、总生存期(OS)和不良反应发生情况。**结果:** 69例PLC患者经DC-CIK治疗后, HAI组患者的客观缓解率(ORR)为0%, 疾病控制率(DCR)为75.8%; IV组患者的ORR为0%, DCR为72.5% ($P>0.05$)。两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群指标变化差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 两组患者治疗后外周血IL-2、IL-6、IFN- γ 和TNF- α 的平均水平均显著高于治疗前(均 $P<0.01$), 两组间比较无显著差异($P>0.05$); HAI组患者平均OS为48.17个月, IV组OS为39.65个月, 两组间比较无显著差异($P>0.05$)。治疗过程中无严重不良反应发生。**结论:** 自体DC-CIK HAI治疗PLC安全有效, 较IV治疗有提升临床获益的趋势, 值得临床借鉴。

[关键词] 原发性肝癌; 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 肝动脉灌注; 静脉输注

[中图分类号] R735.7; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)10-0970-06

Clinical efficacy and prognosis of different infusion modes of DC-CIK for the treatment of primary liver cancer

WU Wenqing¹, JIANG Longwei², JIA Shaochang², HU Jianhua², KE Chuanqing¹, ZHANG Haoli¹, FU Huiying¹, XIONG Xie¹ (1. Oncology Department, the 908th Hospital of the Joint Logistic Support Force, Nanchang 330000, Jiangxi, China; 2. Oncology Department, Eastern Theater Command General Hospital of the Joint Logistic Support Force, Nanjing 210001, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the therapeutic effects and prognostic value of dendritic cell and cytokine-induced killer cell (DC-CIK) infusion in different routes in the treatment of intermediate and advanced primary liver cancer (PLC). **Methods:** A retrospective study was conducted on the clinical data of 69 patients with intermediate and advanced PLC treated with DC-CIK at the Oncology Department of the General Hospital of the Eastern Theater of Operations between October 2018 and September 2021. The patients were divided into a hepatic arterial infusion (HAI) group ($n=29$) and an intravenous infusion (IV) group ($n=40$) according to the different infusion modes used for DC-CIK treatment. The changes in peripheral blood T lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ T cells and $CD4^+/CD8^+$ T cell ratio), cytokines (IL-2, IL-6, IFN- γ , and TNF- α), and alpha-fetoprotein (AFP) before and after treatment, treatment efficacy, overall survival (OS), and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After DC-CIK treatment, the objective remission rate (ORR) was 0%, and the disease control rate (DCR) was 75.8% in the HAI group; the ORR was 0%, and the DCR was 72.5% in the IV group (all $P>0.05$). There were no significant changes in T-lymphocyte subpopulation between the two groups before and after treatment (all $P>0.05$). The mean levels of peripheral blood IL-2, IL-6, IFN- γ and TNF- α after treatment were significantly higher than those before treatment in both groups (all $P<0.01$), but with no significant difference between the two groups (all $P>0.05$). The mean OS in HAI group was 48.17 months, and the OS in IV group was 39.65 months, with no significant difference between the two groups ($P>0.05$). No severe adverse reactions occurred during the treatment. **Conclusion:** Autologous DC-CIK treatment *via* HAI is safe and effective for PLC. Compared to IV treatment, it tends to further improve the clinical benefit, which is worthy of clinical reference.

[Key words] primary liver cancer (PLC); dendritic cell (DC); cytokine-induced killer cell (CIK); hepatic artery infusion (HAI); intravenous infusion (IV)

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(10): 970-975. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.10.005]

[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, 主要从事肿瘤内科临床治疗研究。E-mail: 541310739@qq.com

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

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是全球第七大最常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第三大原因^[1]。PLC 发病隐匿,90%的 PLC 发生在肝硬化基础上^[2],多数患者确诊时已处于疾病中晚期,错失手术时机,肝动脉化疗栓塞术、放化疗、靶向治疗等治疗手段可延长总生存期(OS),但疗效有限。肝因其独特的生理特征而发挥免疫调节功能,DC-CIK 生物免疫治疗在 PLC 的治疗中显示出巨大的潜力^[3]。DC-CIK 是人体攻击肿瘤细胞重要的免疫细胞,通过体外扩增培养再将其回输到患者体内达到抗肿瘤目的^[4-6]。常规静脉回输的 DC-CIK 因肿瘤外包膜阻扰使输入的免疫细胞大部分无法透过包膜进入肿瘤组织中。PLC 的血供 95% 由肝动脉供应,DC-CIK 经肝动脉灌注(hepatic arterial infusion, HAI)回输能使输注的免疫细胞精准到达靶部位,并集中在肿瘤局部,改善肿瘤周围的免疫抑制微环境,进一步提高杀瘤效应。本研究通过回顾性分析 DC-CIK 经 HAI 和静脉输注(intravenous infusion, IV)两种不同回输途径治疗 PLC 后临床疗效、T 淋巴细胞亚群、细胞因子等的变化,对不良反应及 OS 进行评价,以观察 DC-CIK HAI 的安全性和有效性,为 PLC 生物治疗中免疫细胞输入方式的优化提供参考。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2018 年 10 月至 2021 年 9 月间东部战区总医院肿瘤科接受 DC-CIK 治疗的中晚期 PLC 患者 69 例的临床资料,其中男性 48 例、女性 21 例。病例纳入标准:(1)经影像学、AFP、病理明确诊断为 PLC;(2)肝功能为 Child-Pugh A 级或 B 级;(3)肾、骨髓功能基本正常;(4)临床证实为无法行手术治疗的患者;(5)卡式评分 > 70 分,预计生存时间 ≥ 6 个月。病例排除标准:(1)妊娠或哺乳期女性;(2)已知对造影剂、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型结缔组织病等);(6)肝门静脉主干癌栓;(7)临床上有未控制的活动性感染;(8)合并严重的全身疾病,全身情况衰竭者。HAI 组患者 29 例,IV 组 40 例。各组患者资料齐全,且在年龄、性别、病程、病情等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 1),具有可比性。所有患者均被告知并签署知情同意书,研究方案征得所在通过医院伦理委员会审核批准(伦理审

批号:81YY-KYLL-11-01)。

表 1 69 例 PLC 患者的临床特征

临床特征	HAI 组 (n = 29)	IV 组 (n = 40)	P
平均年龄/岁	58.41 ± 12.51	52.38 ± 23.33	0.210
平均体重/kg	65.62 ± 9.49	68.08 ± 12.73	0.383
性别			0.317
男	21	27	
女	8	13	
分期			0.299
II 期	2	5	
III 期	13	14	
IV 期	14	21	
Child pugh 分级			0.482
A	25	34	
B	4	6	
AFP/(ng·mL ⁻¹)			0.820
≤ 20	5	9	
> 20	24	31	

1.2 DC-CIK 的培养

采集 PLC 患者外周血 100 mL,经 Ficoll 密度梯度离心分离外周血单个核细胞(PBMC),生理盐水洗涤后接种入培养瓶,置于 37 °C、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 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,待第 5 天时收获贴壁细胞即 DC,一半回输患者体内,一半转入悬浮细胞培养瓶中共培养,在第 15 天及第 17 天时收获 DC-CIK。

1.3 DC-CIK 的回输方式

细胞回输采用 DC 皮下注射 + DC-CIK HAI 或 IV,每 28 d 重复一次。

1.3.1 DC 回输方法

在采血后第 5 天,分别在 PLC 患者双侧腹股沟、腋下、颈部淋巴结区皮下注射 DC,总细胞量为 $(1 \sim 5) \times 10^7$ 个。

1.3.2 DC-CIK HAI

患者仰卧位于数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查床,常规消毒、铺巾、局麻后,采用 Seldinger 法经皮股动脉穿刺成功后,置入导管鞘,引入导丝及 RH 管于腹腔动脉或肝总动脉,酌情作肠系膜上动脉或膈动脉 DSA,以寻找 PLC 其他供血动脉,明确肿瘤数目、位置、类型、大小,供养血管等情况,然后将导管尽量超选至肝动脉对肿瘤的供血分支,然后注入 DC-CIK (DC-CIK 及 0.5 mL 人血白蛋白配入 50 mol/L 0.9% NaCl 中),单

次灌注 DC-CIK 细胞总量为 $(3\sim 6) \times 10^9$ 个。一般在采血后第 15 天至第 17 天一次性灌注回输患者(根据细胞生长情况会有 1~2 d 的差别)

1.3.3 DC-CIK IV

共输注 2 次, 分别在采血后的第 15 和第 17 天将收获的 DC-CIK 及 1 mL 人血白蛋白加入 100 mL 生理盐水中, 经 IV 回输患者(根据细胞生长情况会有 1~2 d 的差别), 2 次回输细胞总量为 $(3\sim 6) \times 10^9$ 个。

1.4 疗效评价

PLC 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, 在首次免疫细胞治疗后 3 个月内全面复查评估, 之后每 3~6 个月进行 1 次全面复查评估, CT 或者 MRI 复查原发灶及转移灶, 评估治疗疗效。全面复查评估时以及每周 DC-CIK 治疗前需检测外周血中淋巴细胞亚群、细胞因子及 AFP 的水平。

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 OS。

1.5 安全性评价

检测 PLC 患者 PBMC 采集前后及治疗后的血常规与肝功能、凝血功能。观察患者在 HAI 或 IV 回输

方式下出现的不良反应。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-CTCAEv5.0) 进行判定。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。呈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 OS 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 两组 DC-CIK 不同回输方式治疗 PLC 患者的临床疗效比较

69 例 DC-CIK 治疗的中晚期 PLC 患者中, 29 例经 HAI 治疗后, CR 0 例、PR 0 例、SD 22 例、PD 7 例; ORR 为 0%, DCR 为 75.8%; 40 例经 IV 治疗后, CR 0 例、PR 0 例、SD 29 例、PD 11 例, ORR 为 0%, DCR 为 72.5%。两组差异比较无统计学意义 ($P = 0.180$)。

2.2 两组 DC-CIK 不同回输方式治疗前后 PLC 患者外周血淋巴细胞亚群的变化

经 HAI 和 IV 两组 PLC 患者在 DC-CIK 治疗前后均进行了外周血淋巴细胞亚群的检测, 结果 (表 2) 发现, 两组患者治疗前后及两组间治疗后总 T 细胞 ($CD3^+$ T 细胞)、Th 细胞 ($CD4^+$ T 细胞)、CTL 细胞 ($CD8^+$ T 细胞)、NK 细胞 ($CD3^+CD56^+$ T 细胞) 及 Treg 细胞 ($CD4^+CD25^+$ T 细胞) 均无显著性差异 (均 $P > 0.05$)。

表 2 治疗前后两组 PLC 患者外周血淋巴细胞亚群的变化

淋巴细胞亚群	HAI 组		IV 组		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
$CD3^+$	664.59 ± 392.73	672.38 ± 390.41	730.57 ± 361.63	663.68 ± 334.52	0.099	0.921
$CD4^+$	382.83 ± 256.16	342.69 ± 229.95	430.19 ± 241.63	364.13 ± 212.52	-0.400	0.691
$CD8^+$	248.07 ± 174.25	264.69 ± 155.6	257.53 ± 149.62	224.71 ± 131.76	1.153	0.253
$CD4^+/CD8^+$	1.83 ± 1.03	1.49 ± 0.84	1.45 ± 0.65	1.38 ± 0.74	0.110	0.191
$CD3^+CD56^+$	19.56 ± 4.40	18.79 ± 4.05	24.82 ± 6.34	20.63 ± 10.15	-1.840	1.994
$CD4^+CD25^+$	186.00 ± 168.43	192.52 ± 183.43	156.25 ± 129.36	175.03 ± 140.34	0.449	0.655

2.3 两组 DC-CIK 不同回输方式治疗前后 PLC 患者的外周血细胞因子的变化

比较治疗前后细胞因子水平, 结果 (图 1) 显示, HAI 和 IV 组患者治疗后外周血 IL-2、IL-6、IFN- γ 和 TNF- α 的平均水平均显著高于治疗前 (均 $P < 0.01$)。比较 HAI 和 IV 组治疗后差异, 结果显示两组患者, 治

疗后患者外周血 IL-2、IL-6、IFN- γ 和 TNF- α 的平均水平比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.4 两组 DC-CIK 不同回输方式治疗后 PLC 患者的 OS 分析

Kaplan-Meier 分析结果 (图 2) 显示, HAI 组 PLC 患者平均 OS 为 48.17 个月, IV 组平均 OS 为 39.65 个

月, 两组比较无统计学差异($P = 0.194$)。HAI 组患者的 5 年 OS 率为 48.1%, IV 组 5 年 OS 率为 34.7%, 两者比较差异无统计学意义($P = 0.162$)。

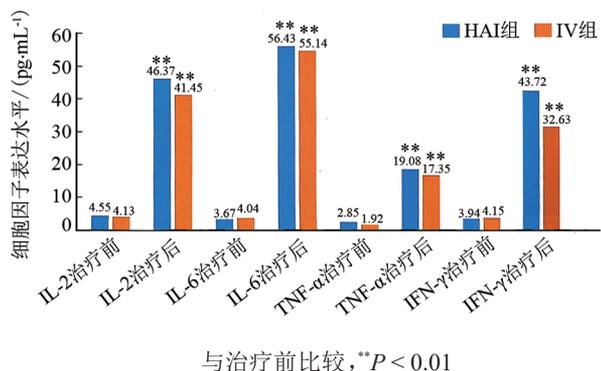
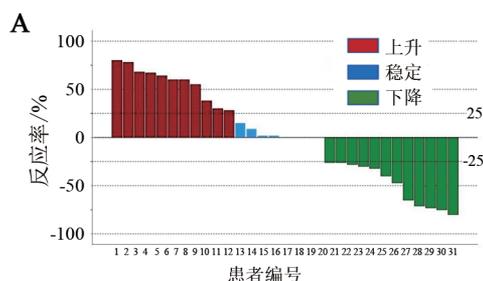


图1 两组DC-CIK不同回输方式治疗前后PLC患者外周血细胞因子含量的变化

2.5 两组DC-CIK不同回输方式治疗PLC患者外周血AFP的变化



HAI 组和 IV 组 PLC 患者治疗前 AFP 升高的患者分别为 23 例和 31 例, HAI 组治疗后有 10 例下降超过 25%, 9 例上升超过 25%, 4 例无明显变化; IV 组患者治疗后有 12 例下降超过 25%, 11 例上升超过 25%, 8 例无明显变化。两组间比较差异无统计学意义($P = 0.102$, 图3)。

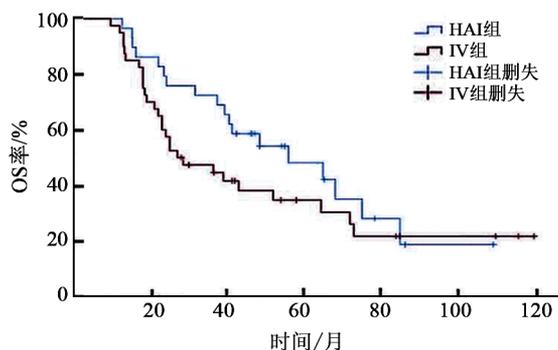


图2 两组PLC患者不同回输方式下的OS率比较

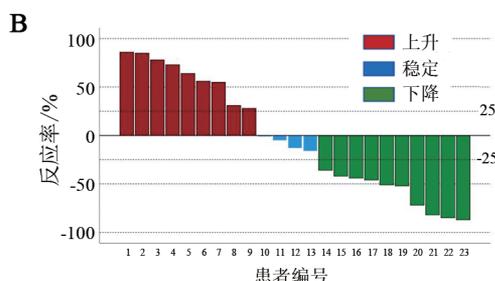


图3 IV组(A)和HAI组(B)PLC患者治疗前后AFP的变化比较

2.6 两组DC-CIK输注治疗PLC的安全性分析

HAI 组和 IV 组 PLC 患者治疗过程中分别有 4 例和 6 例患者出现发热症状, 对症处理后恢复正常, 两组患者均未出现 3 级以上不良反应。结果表明, DC-CIK 治疗安全性良好, 且 HAI 回输方式并不增加不良反应发生风险。

3 讨论

PLC 是一种免疫相关性的疾病, 肝本身也是免疫耐受器官^[7], PLC 微环境中存在肿瘤免疫应答及启动免疫应答方面的缺陷^[8], PLC 的发生、发展与机体的免疫功能状态密切相关, 且抗肿瘤免疫主要取决于细胞免疫反应, 因此, 细胞免疫功能障碍是 PLC 容易复发和转移的重要原因之一。PLC 患者固有和适应性免疫功能障碍, 在免疫抑制性的肿瘤微环境下, 无法诱导有效的抗肿瘤免疫反应^[9]。

DC 是专职的抗原提呈细胞, DC 能够诱导持久有力的特异性抗肿瘤免疫反应。CIK 针对病原时能

够发挥自身的细胞毒性作用和通过分泌细胞因子等非特异性免疫杀伤作用杀伤肿瘤细胞, DC 与 CIK 的共培养具有增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广的优点, 通过体外扩增培养具有肿瘤杀伤作用 DC-CIK, 再回输体内能产生特异性和非特异性的双重抗肿瘤效应^[10-13]。

免疫细胞回输方式的选择对 PLC 患者也同样重要, 外周静脉回输因其入路简单、操作方便而广泛应用于临床, 免疫细胞进入体内后的分布与器官血运、血液流经次序和器官免疫属性有关。免疫细胞能否直接到达肿瘤部位对于发挥其抗肿瘤效应至关重要^[14-15]。因 PLC 供血具有特殊性, 正常肝 80% 的血液供应来自肝门静脉, 而 PLC 95% 的血液由肝动脉供应^[16]。DC-CIK 通过 HAI 途径回输, 免疫细胞可直接到达肿瘤靶区域, 局部密度高, 提高肿瘤的灭活率, 这与肿瘤中沉积的免疫细胞的数量有关^[17-18]。类似于药物的首关效应, 免疫细胞最先到达的器官获得最大限度的截留, HAI 治疗能实现 DC-CIK 的肝聚

集,因此治疗效果较好。本研究结果也证实该观点,HAI组患者的DCR高于IV组患者(75.8% vs 72.5%),但差异无统计学意义,也能说明HAI回输DC-CIK较IV回输治疗能提高DCR,存在临床获益。

DC-CIK HAI组治疗后有10例AFP下降超过25%,9例上升超过25%,4例无明显变化。DC-CIK IV治疗后有12例AFP下降超过25%,11例上升超过25%,8例无明显变化。对患者的肿瘤标志物的分析显示,虽然治疗后AFP平均水平相比治疗前无显著差异,但HAI组仍有50%的患者AFP出现不同比例的下降,甚至部分患者下降超过25%,进一步说明本治疗能使中晚期PLC患者受到一定的临床获益。ZHANG等^[19]研究提出,DC联合CIK可有效延长感染乙型肝炎病毒PLC患者的中位OS,降低患者外周血清AFP的表达水平,具有显著的抗肿瘤活性,可有效改善患者预后。对患者的随访结果显示,HAI组平均OS为48.17个月,高于IV组的39.65个月,说明DC-CIK HAI治疗可能已经显示出优于IV的治疗效果,但需要更多样本来进一步证实。由于肝动脉造影是有创治疗,会对患者造成伤害,治疗次数受限,因此选择前期DC-CIK HAI冲击治疗一定疗程,患者病情稳定后予以IV巩固治疗比较合理。

抗肿瘤免疫反应主要是由T细胞介导的,肿瘤患者的CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞和CD4⁺/CD8⁺细胞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的反映机体的免疫功能^[20-21]。本研究结果显示,两组患者接受治疗后,外周血CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞和CD4⁺/CD8⁺T细胞比值均无显著变化,此结果与本课题组前期的一些报道相类似^[22-23]。说明单纯的DC-CIK治疗对于改善中晚期PLC患者外周血总体淋巴细胞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、IL-6、IFN- γ 和TNF- α 的平均水平均显著高于治疗前,HAI组升高更显著,但两组间比较也无显著差异。提示细胞免疫治疗可一定程度改善免疫功能,HAI回输相较IV回输有进一步获益趋势。本研究提示,PLC患者行自体DC-CIK治疗可提高患者免疫力,此结果与邱宝安等^[15]报道的结果相一致。

对两组患者的不良反应分析提示,两组患者均未发生严重不良反应,证明HAI和IV两种回输方式均是安全的。这与温纯利等^[24]及本课题组前期的研究结果^[22]相一致。两组患者不良反应的发生率无显著差别,证明经HAI回输DC-CIK治疗不会增加患者的安全风险。

综上所述,中晚期PLC患者经HAI回输DC-CIK治疗是安全有效的,可提高治疗效果,增强免疫功能,较IV回输有进一步获益的趋势。本研究的不足在于HAI组患者例数偏少,下一步课题组将扩大样本量并联合其他治疗方法继续深入研究。

[参考文献]

- [1] 许磊,汪义纯,康梅,等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗原发性肝癌的疗效评估[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(4): 331-337. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.008.
- [2] 任凌萱,卢子琪,齐威,等. 基于单细胞转录组学测序的巨噬细胞在肝硬化-肝癌疾病进展中的功能研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(29): 3654-3663. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0596.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 曹冉冉,高维实. 过继细胞免疫疗法的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2022, 54(12): 1491-1493.
- [6] 何英琼. DC-CIK细胞免疫疗法在肝细胞癌治疗中的应用进展[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(1): 8-11, 31. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2019.01.003.
- [7] RUF B, HEINRICH B, GRETEN T F. Immunobiology and immunotherapy of PLC: spotlight on innate and innate-like immune cells[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18: 112-127. DOI: 10.1038/s41423-020-00572-w.
- [8] 郭驹,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.
- [9] FOERSTER F, GAIRING S J, ILYAS S I, *et al.* Emerging immunotherapy for PLC: a guide for hepatologists[J]. Hepatology, 2022, 75(6): 1604-1626. DOI: 10.1002/hep.32447.
- [10] 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[2024-05-19]. <https://doi.org/10.3390/ijms22115801>. DOI: 10.3390/ijms22115801.
- [11] WANG Z B, ZHANG Y, LIU Y Q, *et al.* Association of myeloid-derived suppressor cells and efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma patients [J]. J Immunother, 2014, 37(1): 43-50. DOI: 10.1097/CJI.000000000000005.
- [12] 赵杰炳,田浩,尚付生,等. DC与CIK共培养对骨肉瘤细胞的杀伤作用[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(3): 253-257. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2021.03.05.
- [13] 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[2024-05-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33787569/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000024519.
- [14] 岳欣,李慧,于津浦,等. 不同输注途径对CIK细胞治疗后的体内

- 分布的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(3): 224-228. DOI: 10.3321/j.issn:1000-484X.2007.03.008.
- [15] 邱宝安, 吴印涛, 赵文超, 等. 不同途径输注 DC-CIK 联合 TACE 治疗进展期肝癌的临床研究[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(3): 58-62. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2015.03.014.
- [16] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2023年版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(34): 2674-2694.
- [17] WANG J, FENG L X, ZHANG L W. Combining cellular immunotherapy was an optional choice for unresectable advanced PLC: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(1): 101440[2024-05-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709504/>. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.04.010.
- [18] 薛麟, 肖翔. 自体 CIK 细胞肝动脉灌注联合放化疗对原发性肝癌患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(10): 1625-1628. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2019.10.016.
- [19] ZHANG J, LI H Z, GAO D Z, *et al.* A prognosis and impact factor analysis of DC-CIK cell therapy for patients with hepatocellular carcinoma undergoing postoperative TACE[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(6): 475-483. DOI: 10.1080/15384047.2018.1433501.
- [20] 刘颖婷, 蒋敬庭. 肿瘤免疫治疗新视角: RUNX 的作用与意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(6): 541-551. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.001.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [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] 2024-05-20 [修回日期] 2024-08-29
[本文编辑] 党瑞山