

DC-CIK 细胞联合厄洛替尼对 EGFR 基因突变阳性的晚期肺腺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群影响研究

张特 王斌

浙江省湖州市中心医院呼吸内科,浙江湖州 313000

[摘要] 目的 探讨 DC-CIK 细胞联合厄洛替尼对 EGFR 基因突变阳性的晚期肺腺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响。方法 选取我院 2012 年 6 月~2016 年 8 月间收治的 EGFR 基因突变阳性的晚期肺腺癌患者 42 例,按随机数字表法分为两组,每组 21 例。对照组采用厄洛替尼治疗;实验组采用 DC-CIK 细胞联合厄洛替尼治疗;治疗 1 个月为 1 周期,共治疗 3 个周期。治疗前后分别采血检测血清 T 淋巴细胞亚群、CEA、CA125、IFN- γ 、IL-2 及 VEGF 等,同时对比临床疗效及安全性。结果 对照组有效率[57.14% (12/21)]低于实验组[85.71% (18/21)]($P<0.05$);与治疗前比较,两组治疗后 CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD4 $^+/\text{CD}8^+$ 升高,CD8 $^+$ 降低,治疗后血清 IL-2、IFN- γ 升高,CEA、CA125 降低,治疗后血清 VEGFA、VEGFB、VEGFC 降低($P<0.05$);与对照组比较,实验组治疗后 CD4 $^+$ 、CD4 $^+/\text{CD}8^+$ 较高,CD8 $^+$ 较低,治疗后血清 IL-2、IFN- γ 较高,CEA、CA125 较低,治疗后血清 VEGFA、VEGFB、VEGFC 较低($P<0.05$);对照组不良反应发生率为 38.10% (8/21),与实验组不良反应发生率 42.86% (9/21) 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 DC-CIK 细胞联合厄洛替尼对 EGFR 基因突变阳性的晚期肺腺癌疗效确切,降低 IL-2、IFN- γ 等炎症因子及 CEA、CA125 等肿瘤标志物,提高免疫功能。

[关键词] DC-CIK 细胞;厄洛替尼;EGFR 基因突变阳性;晚期肺腺癌;T 淋巴细胞亚群

[中图分类号] R734

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-9701(2017)20-0001-05

Study on the effects of DC-CIK cells combined with erlotinib on peripheral blood T lymphocyte subsets in the patients with advanced lung adenocarcinoma of positive EGFR gene mutation

ZHANG Te WANG Bin

Department of Respiratory Medicine, Huzhou Central Hospital in Zhejiang Province, Huzhou 313000, China

[Abstract] Objective To investigate the effect of DC-CIK cells combined with erlotinib on peripheral blood T lymphocyte subsets in the patients with advanced lung adenocarcinoma of positive EGFR gene mutation. Methods 42 patients with advanced lung adenocarcinoma of positive EGFR gene mutations who were collected from June 2012 to August 2016 in our hospital were selected. According to the random number table method, the patients were divided into two groups, with 21 cases in each group. The control group was treated with erlotinib; the experimental group was treated with DC-CIK cells combined with erlotinib. One cycle of the treatment lasted for 1 month, with a total of 3 cycles. Blood was collected and serum levels of T lymphocyte subsets, CEA, CA125, IFN- γ , IL-2 and VEGF were detected before and after treatment, and at the same time the clinical efficacy and safety were compared. Results The effective rate was 57.14% (12/21) in the control group, lower than that of 85.71% (18/21) in the experimental group($P<0.05$); CD3 $^+$, CD4 $^+$, CD4 $^+/\text{CD}8^+$ were increased, and CD8 $^+$ was decreased after the treatment in both groups compared with those before the treatment. After the treatment, the serum IL-2, IFN- γ were increased, and CEA, CA125 were decreased. After the treatment, the levels of serum VEGFA, VEGFB and VEGFC were decreased($P<0.05$); compared with the control group, CD4 $^+$, CD4 $^+/\text{CD}8^+$ were higher, and CD8 $^+$ was lower after the treatment in the experimental group. After the treatment, serum IL-2, IFN- γ were higher, and CEA, CA125 were lower. After the treatment, the levels of serum VEGFA, VEGFB and VEGFC were lower ($P<0.05$); the incidence rate of adverse reactions in the control group was 38.10% (8/21) and 42.86% (9/21) in the experimental group, and the difference between the two groups was not significant ($P>0.05$). Conclusion DC-CIK cells combined with erlotinib have an exact curative effect on advanced lung adenocarcinoma of positive EGFR gene mutations, which can reduce IL-2, IFN- γ and other inflammatory factors and CEA, CA125 and other tumor markers, and improve immune function.

[Key words] DC-CIK cells; Erlotinib; Positive EGFR gene mutations; Advanced lung adenocarcinoma; T lymphocyte subsets

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划(2015DAT016)

肺癌是我国高发性恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌占肺癌的80%以上,其中晚期肺腺癌患者发病率及病死率较高。目前,临床对于晚期肺腺癌,传统的化疗方案以铂类药物为主,耐药性较高,且临床疗效已进入“平台期”,不会因药物剂量及频率的增多而提高,且伴随较多的骨髓抑制等毒副作用,化疗后往往疗效欠佳^[1]。近年来,针对晚期肺腺癌的发病机制研究较多,如EGFR过度表达、EGFR突变等,均可导致肿瘤大量增殖,细胞生长及凋亡平衡失去控制^[2]。因此,小分子靶向治疗药物给晚期肺腺癌的治疗带来了新的突破,EGFR是关注最多的治疗靶点,厄洛替尼是晚期肺腺癌常用的EGFR靶向治疗药物,可显著延长患者的生存时间,与吉非替尼比较略显优势^[3]。DC、CIK均为具有广泛肿瘤抑制活性的杀伤细胞,刘爱华等^[4]研究表明,DC-CIK细胞联合培养技术抗肿瘤具有协同效应,细胞增殖速度快和活性强,尤其是对于多重耐药、放化疗无效的晚期肺腺癌确切有效。随着对肿瘤研究的深入,恶性肿瘤的治疗策略从肿瘤细胞转向了肿瘤相关蛋白分子水平,持续的炎症状态、免疫功能低下及肿瘤侵袭能力强均与晚期肺腺癌转移、浸润、恶化密切相关,成为临床研究及治疗的重点^[5]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2012年6月~2016年8月间收治的EGFR基因突变阳性的晚期肺腺癌患者42例,本试验经医院伦理委员会审查批准。其中男27例,女15例;年龄51~72岁;TNM分期:Ⅲ期14例,Ⅳ期28例;有脑转移14例,骨转移17例;吸烟史29例,均符合下列标准:①经临床症状、体征和病理学证实,参照《2011年IASLC/ATS/ERS肺腺癌国际多学科分类》^[6]中晚期肺腺癌的诊断标准,采用EGFR突变检测试剂盒检测19外显子或21外显子点突变,确诊为EGFR基因突变阳性;②年龄51~72岁,患者或家属知情同意,并签订CIK细胞治疗及生物制剂知情同意书,自愿参与本次研究,且能坚持治疗过程者。按随机数字表法分为对照组和实验组,两组间性别、平均年龄、TNM分期、转移及吸烟史等基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

1.2 排除标准

不符合EGFR基因突变阳性晚期肺腺癌的诊断标准;存在严重的心、脑血管疾病,或免疫功能障碍、凝血障碍;EGFR基因未突变,或其他类型的肺癌;正在接受放疗、化疗或其他全身抗肿瘤治疗者;妊娠期及哺乳期妇女、精神障碍不能正常交流者;存在药物过敏体质,对生物制剂或免疫治疗不能耐受者;正在参与其他研究过程者;基础资料不全,不按研究要求规律治疗者。

1.3 治疗方案

所有患者入院后均完善常规检查,符合纳入标准后入组,按随机数字表法分为对照组21例和实验组21例,治疗期间根据临床症状选择止痛、止咳等对症治疗,参照《中国表皮生长因子受体基因敏感性突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2015版)》^[7],对照组采用厄洛替尼治疗,盐酸厄洛替尼片(上海罗氏制药有限公司,进口许可J20090116)口服,150 mg/d。实验组采用DC-CIK细胞联合厄洛替尼治疗,厄洛替尼服用方式同对照组,首次DC-CIK细胞输注前,苯海拉明针20 mg肌内注射抗过敏,确定无异常,采集外周血单个核细胞,体外诱导培养DC-CIK细胞,将培养好的DC-CIK细胞回输给患者。每疗程回输DC-CIK细胞2次(1次/隔日),每次回输细胞数 $\geq 2 \times 10^9$ 个/L,每疗程回输细胞总数 $\geq 5 \times 10^9$ 个/L,两组治疗1个月为1周期,共治疗3个周期。

1.4 疗效评价

治疗3个月后进行影像学检查,参照WHO实体瘤评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)^[8]:完全缓解(complete response, CR):肿瘤的目标病灶完全消失,临床症状及体征恢复明显;部分缓解(partial response, PR):肿瘤目标病灶的直径总和减少 $\geq 50\%$,临床症状及体征有所恢复;病情稳定(stable disease, SD):肿瘤目标病灶直径总和减少 $< 50\%$, $\geq 25\%$,临床症状及体征无明显改善;病情恶化(progressive disease, PD):肿瘤目标病灶最大直径总和增大 $\geq 50\%$,出现新病灶,临床症状及体征明显恶化。有效率=CR率+PR率。

1.5 观察指标

治疗前和治疗3个疗程后晨间8:00~9:00抽取空

表1 两组患者基本资料

组别	n	性别		平均年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	TNM分期		转移		吸烟史
		男	女		Ⅲ期	Ⅳ期	脑转移	骨转移	
对照组	21	14	7	61.58±4.49	8	13	8	8	14
实验组	21	13	8	60.97±5.13	6	15	6	9	15
χ^2/t 值		0.104	0.410		0.429		0.099		0.111
P值		0.747	0.684		0.513		0.753		0.739

腹股静脉血5 mL,加入肝素抗凝,4℃下3000 r/min离心10 min,置于-20℃低温冰箱中保存,4 h内完成检测,取得检测结果:①免疫功能指标:包括T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值),Ficoll密度梯度分离血清,分别采用红细胞花环法进行测定,参照说明书(北京四正柏生物科技有限公司提供)要求进行;②实验室相关指标:包括血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、肿瘤抗原125(tumor antigen 125,CA125)及干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)、白细胞介素-2(interleukin-2,IL-2)等,CEA、CA125均采用电化学发光方法,配套试剂盒由德国罗氏公司提供,IFN-γ、IL-2均采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)法检测,仪器为OLYMPUSAU5400全自动生化分析仪和Bio-Rad伯乐iMark酶标仪,配套试剂盒由美国BD公司提供,参照说明书要求进行;③血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF):包括血清亚型VEGFA、VEGFB以及VEGFC等,均采用ELISA法检测,试剂盒由上海吉泰依科赛生物科技有限公司提供,参照说明书要求进行。

1.6 安全性分析

参照WHO药物不良反应评价方法,对所有患者进行电话随访或门诊复诊,治疗期间常规行血、尿、肝、肾、大便常规检查,记录所有患者不良反应事件,包括骨髓抑制、胃肠道反应、发热等。

1.7 统计学方法

数据资料采用SPSS17.0软件分析,计量资料采用t检验,计数资料采用χ²检验,P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

对照组有效率57.14%(12/21)低于实验组的85.71%

表3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	21	治疗前	53.34±3.57	35.26±3.17	32.05±2.86	1.11±0.18
		治疗3个疗程后	56.82±3.86 ¹⁾	38.10±3.38 ¹⁾	30.21±2.53 ¹⁾	1.30±0.21 ¹⁾
t值			3.033	2.809	2.208	3.148
			0.004	0.008	0.033	0.003
实验组	21	治疗前	53.29±3.61	35.18±3.20	32.10±2.79	1.09±0.17
		治疗3个疗程后	57.26±3.91 ^{1,2)}	41.09±3.45 ^{1,2)}	28.14±2.18 ^{1,2)}	1.46±0.20 ^{1,2)}
t值			3.419	5.756	5.125	6.460
			0.001	0.000	0.000	0.000
t ₁ 值			0.045	0.081	0.057	0.370
			0.964	0.936	0.955	0.714
t ₂ 值			0.367	3.837	2.840	2.583
			0.716	0.007	0.007	0.015

注:与治疗前比,¹⁾P<0.05;与对照组比,²⁾P<0.05;t₁/P₁为两组治疗前统计分析值,t₂/P₂为两组治疗后统计分析值

(18/21),差异有统计学意义($\chi^2=4.200,P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	病情稳定	病情恶化	有效率
对照组	21	7(33.33)	5(23.81)	6(28.57)	3(14.29)	12(57.14)
实验组	21	10(47.62)	8(38.10)	2(9.52)	1(4.76)	18(85.71) ¹⁾

注:与对照组比较,¹⁾P<0.05

2.2 两组患者治疗前后免疫功能指标比较

与治疗前比,两组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高,CD8⁺降低,差异有统计学意义(P<0.05);与对照组比,实验组治疗后CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较高,CD8⁺较低,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.3 两组患者实验室相关指标比较

与治疗前比,两组治疗后血清IL-2、IFN-γ升高,CEA、CA125降低,差异有统计学意义(P<0.05);与对照组比,实验组治疗后血清IL-2、IFN-γ较高,CEA、CA125较低,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.4 两组患者血管内皮生长因子

与治疗前比,两组治疗后血清VEGFA、VEGFB、VEGFC降低,差异有统计学意义(P<0.05);与对照组比,实验组治疗后血清VEGFA、VEGFB、VEGFC较低,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

2.5 安全性分析

所有患者均获得随访,无因药物不良反应停止治疗病例,未出现明显肝肾功能异常等不良反应,治疗期间对照组出现骨髓抑制3例,胃肠道反应5例,不良反应发生率为38.10%(8/21);实验组出现骨髓抑制3例,胃肠道反应4例,发热2例,不良反应发生率为42.86%(9/21),两组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

非小细胞肺癌是临床肺癌最常见的类型之一,且

表 4 两组患者治疗前后实验室相关指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IL-2(ng/L)	IFN-γ(ng/L)	CEA(μg/L)	CA125(U/mL)
对照组	21	治疗前	60.59±5.82	53.16±8.95	28.63±4.12	37.65±3.76
		治疗 3 个疗程后	66.49±6.13 ¹⁾	62.67±9.74 ¹⁾	25.11±3.88 ¹⁾	34.46±3.43 ¹⁾
<i>t</i> 值			3.199	3.295	2.850	2.872
			0.003	0.002	0.007	0.006
实验组	21	治疗前	61.02±5.78	53.34±9.10	28.74±4.08	37.72±3.68
		治疗 3 个疗程后	71.56±6.28 ^{1,2)}	72.89±10.53 ^{1,2)}	22.49±3.45 ^{1,2)}	31.29±3.15 ^{1,2)}
<i>t</i> 值			5.659	6.437	5.360	6.083
			0.000	0.000	0.000	0.000
<i>t</i> ₁ 值			0.240	0.065	0.087	0.061
			0.811	0.949	0.931	0.952
<i>t</i> ₂ 值			2.647	3.265	2.312	3.119
			0.011	0.002	0.026	0.003

注:与治疗前比,¹⁾*P*<0.05;与对照组比,²⁾*P*<0.05;*t*₁/*P*₁ 为两组治疗前统计分析值,*t*₂/*P*₂ 为两组治疗后统计分析值

表 5 两组患者治疗前后血管内皮生长因子指标对比 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	时间	VEGFA	VEGFB	VEGFC
对照组	21	治疗前	205.69±28.61	179.62±26.15	178.63±24.09
		治疗 3 个疗程后	126.93±21.22 ¹⁾	110.47±20.46 ¹⁾	84.56±18.69 ¹⁾
<i>t</i> 值			10.132	9.544	14.138
			0.000	0.000	0.000
实验组	21	治疗前	206.11±27.94	178.94±26.08	177.89±23.75
		治疗 3 个疗程后	60.21±18.96 ^{1,2)}	67.45±17.27 ^{1,2)}	61.03±16.14 ^{1,2)}
<i>t</i> 值			19.801	16.334	18.649
			0.000	0.000	0.000
<i>t</i> ₁ 值			0.048	0.084	0.100
			0.962	0.933	0.921
<i>t</i> ₂ 值			10.744	7.363	4.366
			0.000	0.000	0.000

注:与治疗前比,¹⁾*P*<0.05;与对照组比,²⁾*P*<0.05;*t*₁/*P*₁ 为两组治疗前统计分析值,*t*₂/*P*₂ 为两组治疗后统计分析值

临床发病率呈现逐渐上升的趋势。早期临床表现无特异性,难以有效地筛查及早期确诊,大部分 NSCLC 患者一经确诊时已进展为晚期,失去了手术治疗的机会^[9]。现阶段,临床治疗策略仍以放、化疗等常规手段为主,但由于肿块较大,肿瘤内血管复杂,患者自身差异较大,同一部位的肿瘤对放疗、标准化疗的敏感性差异很大,采用局部化疗难以达到满意效果,全身情况难以控制^[10]。寻求新的、毒性作用低的有效治疗方法已成为新的研究热点。近年来,随着生物学研究和科学技术进步,靶向药物治疗是一类针对肿瘤特定分子靶点的抗肿瘤靶向药物,过继免疫疗法也被研究人员所关注,为晚期肺腺癌的治疗提供了新的方向^[11]。

生物靶向治疗是晚期肺腺癌未来的发展方向,具有符合生理特点、低毒和有效的优势,选择合适的靶点是治疗的关键。EGFR 是一种跨膜蛋白质,成为肺腺癌治疗的重要靶点,EGFR 基因最常见的突变点为 19 号外显子的缺失突变和 21 号外显子的突变,约占 EGFR 总突变的 85% 以上^[12]。针对该靶点的治疗药物已在临幊上广泛应用,是目前临幊靶向治疗用药的一个研究热点。目前在中国获批用于临幊的药物中,盐酸厄

洛替尼是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)的酪氨酸激酶抑制剂,抑制酪氨酸激酶活性及下游信号传导通路,从而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭及转移,促进肿瘤细胞凋亡^[13]。文献报道厄洛替尼能抑制与 EGFR 相关的细胞内酪氨酸激酶的磷酸化^[14]。过继免疫治疗是另一种新型治疗手段,以 DC-CIK 为主的免疫治疗成为晚期肺腺癌的重要的辅助手段。DC 和 CIK 细胞协同增加了对肿瘤细胞的杀伤,具有细胞增殖快、抑瘤活性高、杀瘤谱广的特点^[15]。通过激活、恢复机体免疫系统来特异性杀伤肿瘤细胞,也就是借助于自己的细胞对自身疾病进行治疗,故这一治疗方法不损伤正常组织细胞,没有明显的毒性^[16]。关于厄洛替尼联合 DC-CIK 细胞对 EGFR 基因突变阳性的晚期肺腺癌患者炎症状态、T 淋巴细胞及肿瘤侵袭能力影响的文献报道较少。

现代分子生物学不断发展,诸多因子作用机制与非小细胞肺癌发生、发展以及恶化程度具有一定的相关性^[17]。在晚期肺腺癌的发生、发展过程中多伴有免疫功能低下,常规化疗和放疗还会对免疫系统产生一定影响,尤其是细胞免疫功能降低,导致肿瘤细胞处

于免疫逃逸的状态^[18]。另外,血清 IL-2、IFN-γ 表达增多可以刺激 NK 细胞或 CTL 的杀瘤活性,对肿瘤细胞起到抑制、直接杀伤的作用,当血清 IL-2、IFN-γ 表达降低时,晚期肺腺癌患者容易存在远处转移或局部组织浸润现象^[19]。血管内皮生长因子(VEGF)是已知的肿瘤血管形成过程中效能最强的生长因子,包括 VEGFA、VEGFB、VEGFC 等亚型,可以发挥促进肿瘤病灶局部血管新生的作用。在肿瘤的转移、浸润过程中,局部新生血管的形成是导致肿瘤恶性增殖、侵入等生物学行为的前提^[20]。

本次研究发现,与厄洛替尼比,经 DC-CIK 细胞联合厄洛替尼治疗后血清 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较高,CD8⁺较低,治疗后血清 IL-2、IFN-γ 较高,CEA、CA125 较低,治疗后血清 VEGFA、VEGFB、VEGFC 较低,且临床治疗效果显著增高,未出现明显的肝肾异常,不增加药物不良反应。说明 DC-CIK 细胞联合厄洛替尼对 EGFR 基因突变阳性的晚期肺腺癌,是一种有效、安全的治疗方案。

[参考文献]

- [1] 李开春,陈佳艳.老年晚期肺癌患者药物治疗的选择[J].中华肿瘤杂志,2015,(10):721-724.
- [2] 李楠,叶明翔,张勇,等.EGFR 和 ALK 靶向治疗及其耐药机制的研究进展[J].中国医药导报,2016,13(15):59-63.
- [3] Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: The aspiration study [J].Jama Oncol, 2015, 2 (3):1-8.
- [4] 刘爱华,亓春花.调节性 T 细胞对 DC-CIK 细胞增殖和抗肿瘤活性的影响[J].中华全科医学,2015,13(3):349-352.
- [5] 宋晓,席强,王刚.肺腺癌转移机制的研究与探讨[J].河北医科大学学报,2015,36(11):1332-1336.
- [6] Travis W D, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European Respiratory Society: International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: Executive summary[J]. Proceedings of the American Thoracic Society, 2011, 8(5):381.
- [7] 中国医师协会肿瘤医师分会. 中国表皮生长因子受体基因敏感突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2014 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(7):796-799.
- [8] Huang SC, Lin JK, Lin TC, et al. Concordance of carcinoembryonic antigen ratio and response evaluation criteria in solid tumors as prognostic surrogate indicators of metastatic colorectal cancer patients treated with chemotherapy[J]. Annals of Surgical Oncology, 2015, 22(7): 2262-2268.
- [9] 蒋姗彤,李萍萍.老年晚期非小细胞肺癌姑息治疗获益研究进展[J].中国肺癌杂志,2015,18(7):462-468.
- [10] 董秋萍,蒋湘俐,张连民,等.晚期非小细胞肺癌的内科一线及维持治疗[J].中国慢性病预防与控制,2016,24 (4):314-318.
- [11] 王娟,黄显实,莫艳芳.晚期非小细胞肺癌药物治疗的研究进展[J].广西医科大学学报,2015,32(3):507-510.
- [12] 高琼琼,蒋湘俐,黄纯.早期非小细胞肺癌 ALK 阳性患者的临床研究进展[J].中国肺癌杂志,2017,20(2): 124-129.
- [13] 田源,潘磊,徐国纲,等.老年非小细胞肺癌靶向治疗 EGFR-TKI 研究进展[J].老年医学与保健,2016,22(3): 140-143.
- [14] 杨眉,刘凤.盐酸厄洛替尼片的临床应用概况[J].中国医药生物技术,2015,10(6):554-557.
- [15] 程春来. 化疗联合 DC-CIK 方案治疗非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(5):759-761.
- [16] 胡作为,赵霞,关江锋,等.吉非替尼联合 DC-CIK 细胞治疗晚期肺腺癌的临床疗效观察[J].中国医师杂志, 2016, 18(1):56-62.
- [17] 班媛媛,李道胜.基质金属蛋白酶-7 和碱性成纤维细胞生长因子在非小细胞肺癌中的表达意义及相关性[J].实用医技杂志,2014,21(9):930-934.
- [18] 韩琛,王恒孝,王朝霞,等.自然杀伤细胞参与肝脏恶性肿瘤免疫逃逸研究进展[J].现代生物医学进展,2016, 16(10):1991-1994.
- [19] 刘修莉,郝婷婷,李云霄,等.Th1/Th2 细胞与肿瘤微环境[J].实用癌症杂志,2015,30(9):1415-1417.
- [20] 马莉.VEGF 及其受体的生物学特性及在肿瘤血管生成中的作用[J].中国优生与遗传杂志,2016,(5):146-148.

(收稿日期:2017-04-12)