

CIK 细胞抗肿瘤研究进展

王健, 刘晓蕊

(安徽理工大学医学院 病原生物学与免疫学教研室, 淮南 232001)

摘要: 细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)是一种由多种细胞因子诱导的以表达 CD3⁺ 和 CD56⁺ 细胞为主的异质性细胞群, 对多种肿瘤细胞均有明显的细胞毒活性, 即使对化疗失败多重耐药肿瘤细胞亦能产生显著的效果。CIK 通过表达 CD56 分子促进细胞间的黏附和结合, 可释放穿孔素、细胞溶解素等使靶细胞产生渗透性溶解, 当效靶细胞比为 30:1 时, 抑瘤效果较好, 且不易引起移植植物抗宿主病, 仅有发热等轻度不良反应。CIK 治疗可明显提高肿瘤患者生存率, 改善晚期肿瘤患者的生存质量, 延长生存期, 是一种安全有效的过继免疫治疗方法。

关键词: 细胞因子诱导的杀伤细胞; 肿瘤; 免疫治疗; 生存率; 生存质量

中图分类号: R392.1、R730.51

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2017)03-258-05

细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)是一群由多种细胞因子(IFN- γ 、IL-1、IL-2 等)、抗 CD3 抗体联合诱导的以 CD3⁺ 和 CD56⁺ T 细胞为主的异质细胞, 通过细胞毒 T 细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)溶细胞效应和细胞凋亡途径发挥抗肿瘤作用, 并能消除术后微小残留病灶, 防止癌细胞扩散与肿瘤复发, 是一种新型的过继免疫疗法中的主要功能细胞^[1]。本文围绕 CIK 抗肿瘤活性的国内外研究进展进行综述。

1 CIK 的制备与体外扩增

1991 年, 美国斯坦福大学 Schmidt-Wolf 等^[2]以 C. B-17 重症联合免疫缺陷小鼠为实验模型, 在培养液中加入抗 CD3 单克隆抗体、IFN- γ 、IL-2, 获得一群以 CD3⁺ CD8⁺ CD56⁺ 为主的异质性细胞群, 该群细胞较淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer cell, LAK)具有更好的增殖和细胞毒活性, 称为 CIK。1996 年, Schmidt-Wolf 等^[3]进一步应用⁵¹Cr 释放和肿瘤细胞集落分析法研究 CIK 对化疗失败多重耐药肿瘤细胞的作

用, 发现 CIK 较 LAK 细胞具有更高的细胞毒活性, 且抗 P-糖蛋白的单克隆抗体不能阻断 CIK 对化疗耐药的肿瘤细胞的杀伤作用。此外, 淋巴细胞功能相关抗原 1(lymphocyte function associated antigen 1, LFA-1)和细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)抗体可阻断 CIK 对肿瘤细胞的裂解效应, 提示 CIK 作为一种新型生物免疫治疗制剂, 可有效克服部分化疗药物对肿瘤细胞产生明显耐药性的局限性。

生理状态下, 表达 CD3⁺ CD56⁺ 的 T 淋巴细胞在正常人体外周血中占(1~5)%, 远不能满足临床治疗的需要。随着体外扩增技术的日趋完善, 为临床提供足量的 CD3⁺ CD56⁺ 效应性 T 细胞成为现实。早在 1998 年, Zoll 等^[4]就发现 CIK 在过继免疫治疗中起重要作用, 但其抗肿瘤作用依赖于免疫活性细胞在肿瘤局部区域的富集, 并需在一定时间内维持其生物学活性。通过对比观察肿瘤患者和健康人来源的 PBMC 体外诱导扩增效果, 发现体外诱导培养第 4 天, 虽然两者 CIK 均已开始分裂增殖, 来自健康人的 CIK 生长和增殖速度均明显高于肿瘤患者, 提示健康人来源的 CIK 具有更强的抗肿瘤活性。Bonanno 等^[5]采集 10 例正常志愿者和 4 例患者的 PBMC, 以抗胸腺细胞球蛋白(thymoglobulin, TG)、IFN- γ 、IL-2 联合诱导, 发现添加大剂量 TG 组诱导的 CIK 扩增效率明显高于含 50 ng/mL 抗 α CD3 单抗组, TG 诱导的 CIK 可表达多种 NK 细胞的活性/抑制性受体, 如 CD158a、CD158b, NKp46, NKG2D、NKG2A、

收稿日期: 2016-09-22

基金项目: 安徽省教育厅重大自然科学研究项目(KJ2016SD20); 中国煤炭工业协会科研项目(MTKJ 2015-333); 安徽省自然科学基金(1308085MH148); 安徽省 2015 年高等教育振兴计划项目重大教学改革研究项目(2015zdjy068)

作者简介: 王健, 男(1962—), 教授(三级), 硕士生导师, 主要研究方向: 病毒性肝炎与免疫的关系

通信作者: 王健(E-mail: wangjian8237@sina.com)

CD94 等, 分泌释放大量 IL-12 p40 蛋白, 对 K562 靶细胞发挥溶解杀伤作用, 提示 TG 是一种新型的 CIK 辅助诱导剂, 可促进 CIK 活化增殖。

CIK 体外诱导扩增极易导致污染, 应严格执行无菌操作。全自动血细胞分离器具有自动化程度高、操作简便等优点, 可在密闭状态下富集 PBMC, 避免因各种操作所致的交叉污染, 是未来 PBMC 富集、CIK 诱导扩增的发展趋势。Liu 等^[6]选择 44 例肝癌患者分为 2 组, 分别采用血细胞分离器和 Ficoll 密度梯度分离法富集自体 PBMC, 对比观察其增殖活化能力和表型特征, 发现采用血细胞分离器富集的 PBMC 数量远远高于常规 Ficoll 分离组, 但富集的 PBMC 碎片较多, 细胞得率较低, 对后续诱导扩增和临床回输治疗产生不良影响。体外诱导扩增培养过程中, 虽然 Ficoll 组 CIK 富集时间较长, 但 CD3⁺ CD4⁺ Th 细胞和 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞含量较高, 对 HepG2 肝癌细胞具有较高的细胞毒活性。值得注意的是, 选用血细胞分离器的机采组体外诱导培养后 CD3⁻ CD56⁺ NK 细胞和 CD3⁺ CD56⁺ NKT 细胞含量较高, 提示机采法能进一步提高 CIK 细胞的抗肿瘤作用, 但在机采过程中, 部分患者和献血者可能出现不适反应, 临床应予以足够重视。

2 CIK 体外抗肿瘤作用

来源于健康人或肿瘤患者外周血的 CIK 在体外均有抗肿瘤作用。2006 年, Kornacker 等^[7]采用双特异性抗体 (bispecific Ab, bsAb) 增强 T 细胞的介导对表达 Her2/neu 的乳腺癌细胞和卵巢细胞系的抗肿瘤活性, 诱导 CIK 增殖, 促进肿瘤细胞凋亡。当采用泛 Caspase 信号传导抑制剂 z-VAD-fmk 后, T 细胞凋亡减少, 细胞毒活性未见明显增加, 提示 bsAb 可激活针对肿瘤靶抗原的 T 细胞活性, 且不会改变 CD28 共刺激信号分子信号通路传导的有效性。Li 等^[8]采集 3 例正常人外周血各 50 mL 常规分离 PBMC, 进一步对比研究体外诱导的免疫活化细胞和 CIK 增殖水平、细胞毒活性, 应用酶联免疫斑点 (enzyme-linked immunospot, ELISPOT) 方法检测 IFN-γ、IL-2 的分泌表达及其对白血病 K562 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞的杀伤效果, 乳酸脱氢酶释放试验结果显示 2 类免疫活性细胞体外诱导 14 d 时均对 K562 细胞和 MCF-7 细胞产生明显的细胞毒活性, 使 IFN-γ、IL-2 的分泌

增加, 且 CIK 较常规免疫活化细胞对 K562 细胞和 MCF-7 细胞具有更强的抑制作用和促 IFN-γ、IL-2 分泌的功能, 提示 CIK 是一种体外抑制肿瘤细胞恶性增殖的有效方法。Peng 等^[9]构建含 IL-15-IRES-TK 的逆转录病毒载体并转染入 CIK 细胞, 同时以皮下注射胃癌细胞株 BGC-823 的方式构建胃癌裸鼠移植瘤模型, 发现 CIK 能延缓肿瘤细胞生长, 减少肿瘤体积及重量, 对肿瘤的抑制率明显提高, 且转染 IL-15 的 CIK 较常规诱导的 CIK 对胃癌细胞的生长和转移具有更强的抑制作用, 镜下形态学观察亦显示转染 IL-15 的 CIK 有较强的细胞毒活性, 能增强对胃癌细胞的杀伤效果。Valgardsdottir 等^[10]进一步探讨表达 CD56 的 CIK 对肿瘤细胞的直接细胞毒效应, 他们以抗 CD56 单克隆抗体 GPR165 阻断 CD56 表达, 可显著降低 CIK 对 3 种表达 CD56 造血系统肿瘤细胞系 (AML-NS8、NB4、KCL22) 的裂解效应, 而对 CD56⁻ 的造血系统肿瘤细胞系 (K562、REH、MOLT-4) 未见此效果。以小 RNA 干扰技术敲除 CIK 的 CD56 分子, 则对表达 CD56⁺ 的靶细胞很少产生细胞毒效应; 利用慢病毒的短发夹 RNA 敲除靶细胞的 CD56 分子, 可显著改变其对 CIK 的敏感性, 提示 CIK 可通过识别 CD56 分子对肿瘤细胞发挥杀伤功能。

3 CIK 体内抗肿瘤作用

CIK 体内抗肿瘤作用是评价其抗癌活性的重要依据。Kim 等^[11]构建裸鼠移植肿瘤模型, 探讨 CIK 对恶性脑胶质瘤的抗肿瘤活性。他们将人 PBMC 经体外 IL-2、抗 CD3 抗体诱导的 CIK 达到以下标准, 即 CD3⁺ 细胞占 96%, CD3⁻ CD56⁺ 细胞占 2%, CD3⁺ CD56⁺ 细胞占 68%, CD4⁺ 细胞占 2%, CD4⁺ CD56⁺ 细胞 < 1%, CD8⁺ 细胞占 80%, CD8⁺ CD56⁺ 细胞占 49%, 效靶细胞比确定为 30 : 1, ⁵¹Cr 释放法检测发现 CIK 能杀伤 43% 的 U-87 人脑胶质瘤细胞; 当每只小鼠给予 0.3、1 和 3 MU 剂量的 CIK 细胞时, 分别能抑制裸鼠异种移植模型 23%、40% 和 50% U-87 肿瘤细胞的生长, 提示 CIK 可用于恶性脑胶质瘤的过继免疫治疗。Wang 等^[12]进一步对比观察来自健康人和肝癌患者的经体外诱导产生的 CIK 在体内外的杀瘤效应, 发现无论是来自健康人还是肝癌患者的 CIK, 当体外诱导培养 21 d 时, CD3⁺ CD56⁺ 的百

分率从培养前的(0.1~0.13)%增至(19.0~20.5)%，是异质性细胞群中增殖最快的一组细胞；当体外诱导培养28d时，来自患者和健康献血者的CIK分别增加了300倍和500倍。同时，来源于肝癌患者CIK体外较自体LAK细胞和PBMC对自体肝癌细胞具有更强的细胞毒活性；动物体内试验证实CIK对BALB/c裸鼠SEL-7402肿瘤的平均抑制率达84.7%，明显优于LAK细胞的52.8%和PBMC的7.1%，提示CIK在体内外对肿瘤细胞均有细胞毒活性。近年来有学者采用DC-CIK回输治疗肿瘤患者取得较好效果^[13]。在此基础上，Yang等^[14]又开展自体和异体CIK细胞抗肿瘤作用的对比分析，结果发现在同等条件下培养出的CIK中，异体CIK的扩增能力明显高于自体。异体CIK的治疗亦可以大大提高机体的抗肿瘤作用，并且没有自身免疫性反应和严重的毒副反应，具有较好的安全性，提示其作为一种新型过继免疫疗法具有很好的应用前景。Li等^[15]从67名晚期肝癌患者中分离出PBMC，以粒细胞集落刺激因子2、巨噬细胞集落刺激因子2、TNF- α 、IL-24诱导DC，并以IFN- γ 、IL-2、CD3单克隆抗体体外诱导CIK，将DC与CIK联合培养后回输至患者体内，流式细胞术动态观察患者CIK细胞免疫治疗前后的免疫表型变化和临床疗效，结果显示DC-CIK回输治疗后，未见患者得到完全缓解，但部分缓解者有5例，病情趋于稳定者29例；31例发生不易评估的患者中，有17例接受DC-CIK细胞免疫治疗，患者呈现明显增强的免疫反应。体外试验证实DC-CIK通过增强凋亡相关蛋白Bax的表达、抑制增殖性细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)活性途径明显抑制HepG-2细胞生长。

肿瘤生长的细胞来源(tumor-initiating cell, TIC)是一种极易导致肿瘤复发的且对化疗药物耐药的肿瘤细胞亚群，Contag等^[16]最早采用CIK对具有肿瘤干细胞特性和对常规化疗耐药的淋巴瘤新发微小病灶进行临床治疗观察，发现CIK可清除靶向治疗后残余的肿瘤细胞，显示出较好的疗效。随后，Gammaitoni等^[17]构建编码由Oct4启动子调控、含增强型绿色荧光蛋白的慢病毒载体，发现CIK对低分化黑色素瘤细胞仍具有明显的杀伤效应。靶向消除TIC将成为新型免疫生物治疗发展的重点。

骨髓移植是治疗白血病的有效方法，但骨髓移植后常常伴有一定的复发率，直接影响后续治疗效果。从白血病患者体内采集并经体外诱导培养后的CIK，回输至自体内可提高免疫治疗作用，降低复发率。Alvarnas等^[18]发现采用CIK体外扩增回输治疗后，造血祖细胞、外周血T细胞总数明显上升，CD3 $^+$ CD56 $^+$ 细胞明显扩增，对B细胞淋巴瘤产生明显的杀伤作用，提示CIK可应用于移植后免疫治疗。Nishimura等^[19]证实CIK在体内转运过程中，能有效维持其在体内抗肿瘤活性，产生极低程度的移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)，CIK浸润GVHD靶组织很少很弱，而在肿瘤部位聚积浸润，产生溶细胞效应。与T淋巴细胞相比，CIK增殖速度较慢，缺乏NKG2D配体表达，易介导细胞凋亡。IFN- γ 表达持续增加，降低归巢分子向GVHD靶器官组织的募集，从而减少自身抗原的表达，减轻对受体组织造成的损伤，可最大限度减少GVHD的发生。

4 CIK细胞免疫治疗可延长肿瘤患者的生存率，改善其生存质量

Zhang等^[20]回顾性对比分析60例化疗和自体CIK细胞免疫治疗后肺癌患者无进展生存期和总生存期，发现自体CIK治疗后的肺癌患者不仅CD3 $^+$ 、CD3 $^+$ CD8 $^+$ 、CD3 $^+$ CD56 $^+$ 、CD3 $^-$ CD56 $^+$ 细胞百分率显著升高，而且临床症状明显改善，未见明显毒副反应，其3年、5年无进展生存期分别为44.7%和26.8%，3年、5年总生存期分别为74%和62%，明显优于常规化疗组，提示自体CIK细胞免疫治疗可延长肺癌患者的生存时间，改善生存质量。Ding等^[21]在常规化疗基础上，以CIK进行免疫维持治疗，结果显示CIK免疫维持治疗组患者总生存期较对照组显著增加，且未出现明显不良反应，提示CIK适宜非小细胞肺癌的维持治疗，能延长总生存期。Pan等^[22]用多因素分析法对比观察单一化疗(60例)、化疗序贯辅以CIK(33例)、化疗序贯交替辅以CIK、NK细胞(27例)疗效，结果显示采用化疗序贯辅以CIK组的疗效优于单一化疗组，采用化疗序贯交替辅以CIK、NK细胞组的疗效优于化疗序贯辅以CIK组，特别适用于小于60岁的患者，提示序贯交替应用CIK、NK细胞是延长非小细胞肺癌患者生存率的一种有效方法。2016年，Mu等^[23]采用脐血来

源的 DC 联合 CIK 辅助治疗晚期胃癌, 结果示辅助以脐血来源的 DC、CIK 治疗组的总生存率($P=0.0646$)、总缓解率($P=0.410$)、疾病控制率($P=0.396$)均明显优于单纯化疗组, 且反映机体细胞免疫功能的 T 细胞亚群百分率及 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 水平也显著增加($P < 0.05$), 未出现严重毒副作用, 提示其可明显改善晚期胃癌患者免疫功能, 改善晚期不宜化疗和手术患者的生活质量。

Pan 等^[24]发现体外诱导的 CIK 细胞表型与癌症患者的总生存期有关。他们对比观察术后采用 CIK 细胞免疫治疗的 121 例肝癌患者、74 例肺癌患者和 42 例结直肠癌患者, 发现 CD3 $^+$ CD4 $^+$ 细胞亚群高的结直肠癌患者总生存期较低, 而肝癌和肺癌患者并未出现类似现象。3 种类型癌症患者一旦 CD3 $^+$ CD8 $^+$ 细胞亚群升高, 其总生存期均明显延长。CD3 $^-$ CD56 $^+$ 的 NK 样细胞阳性百分率与增加结直肠癌、肺癌患者总生存期呈正相关, 但与肝细胞癌无关, 提示 CD3 $^+$ CD8 $^+$ 和 CD3 $^+$ CD56 $^+$ 细胞亚群是自体 CIK 主要功能表型, 与患者抗肿瘤和改善生存期密切相关。回输自体 CIK 后, 患者食欲、精神面貌、睡眠质量均明显好转。2016 年 Li 等^[25]采用含重组纤维连接蛋白的 CIK (retro-neutin-activated cytokine-induced killer cell, R-CIK) 治疗 37 例晚期肝癌患者, 并与同期接受常规化疗的 37 例肝癌患者对比观察患者的中位无进展生存期 (median progression-free survival time, mPFS)、1 年/和 2 年生存率, 并进行 Kaplan-Meier 分析, 结果显示采用 R-CIK 治疗的患者其 mPFS 较常规化疗组明显延长, 其中, 接受 6 个疗程 R-CIK 治疗的患者其 KPS 评分 >70 , AFP ≤ 400 ng/mL, 未见继发性血管浸润和肝外转移, 仅有轻微的发热和头疼等不良反应, 提示 R-CIK 能降低肝癌复发率, 提高生存率, 改善生活质量。

5 结语

CIK 是一群对多种肿瘤细胞具有较强细胞毒活性的免疫杀伤细胞^[26]。目前, 有学者在传统的 CIK 基础上进行改进, 推出以 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 为靶位的新型免疫疗法, 并获得美国 FDA 批准, 临床应用显示其对晚期肺癌具有较好疗效, 可显著改善肿瘤患者的生存质量, 延长生存期, 将能成为医患双方乐于接受的过继免疫治疗方法。

参考文献

[1] Berrien-Elliott MM, Wagner JA, Fehniger TA. Human cy-

tokine-induced memory-like natural killer cells[J]. J Innate Immun, 2015, 7(6): 563-571.

- [2] Schmidt-Wolf IG, Negrin RS, Kiem HP, et al. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity[J]. J Exp Med, 1991, 174(1): 139-149.
- [3] Schmidt-Wolf IG, Lefterova P, Johnston V, et al. Sensitivity of multidrug-resistant tumor cell lines to immunologic effector cells[J]. Cell Immunol, 1996, 169(1): 85-90.
- [4] Zoll B, Lefterova P, Csipai M, et al. Generation of cytokine-induced killer cells using exogenous interleukin-2, -7 or -12 [J]. Cancer Immunol Immunother, 1998, 47(4): 221-226.
- [5] Bonanno G, Iudicone P, Mariotti A, et al. Thymoglobulin, interferon- γ and interleukin-2 efficiently expand cytokine-induced killer (CIK) cells in clinical-grade cultures [J]. J Transl Med, 2010, 8: 129.
- [6] Liu H, Li J, Wang F, et al. Comparative study of different procedures for the separation of peripheral blood mononuclear cells in cytokine-induced killer cell immunotherapy for hepatocarcinoma[J]. Tumour Biol, 2015, 36(4): 2299-2307.
- [7] Kornacker M, Verneris M, Kornacker B, et al. The apoptotic and proliferative fate of cytokine-induced killer cells after redirection to tumor cells with bispecific Ab[J]. Cyotherapy, 2006, 8(1): 13-23.
- [8] Li GX, Zhao SS, Zhang XG, et al. Comparison of the proliferation, cytotoxic activity and cytokine secretion function of cascade primed immune cells and cytokine-induced killer cells in vitro[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(2): 2629-2635.
- [9] Peng Z, Liang W, Li Z, et al. Interleukin-15 transferred cytokine-induced killer cells elevated anti-tumor activity in a gastric tumor-bearing nude mice model[J]. Cell Biol Int, 2016, 40(2): 204-213.
- [10] Valgardsdottir R, Capitanio C, Texido G, et al. Direct involvement of CD56 in cytokine-induced killer-mediated lysis of CD56 $^+$ hematopoietic target cells [J]. Exp Hematol, 2014, 42(12): 1013-1021.e1.
- [11] Kim HM, Kang JS, Lim J, et al. Antitumor activity of cytokine-induced killer cells in nude mouse xenograft model[J]. Arch Pharm Res, 2009, 32(5): 781-787.
- [12] Wang FS, Liu MX, Zhang B, et al. Antitumor activities of human autologous cytokine-induced killer (CIK) cells against hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(3): 464-468.
- [13] 赵霞, 丁慧芳, 刘国强, 等. DC-CIK 免疫治疗联合化疗对多发性骨髓瘤患者外周血 T 细胞亚群及 Treg 细胞的影响[J]. 现代免疫学, 2015, 35(2): 130-135.
- [14] Yang G, Tan J, Wei G, et al. Effects of ex vivo activated immune cells on syngeneic and semi-allogeneic bone marrow transplantation in mice[J]. Transpl Immunol, 2006, 16(3-4): 166-171.
- [15] Li QY, Shi Y, Huang DH, et al. Cytokine-induced killer cells combined with dendritic cells inhibited liver cancer cells

- [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5601-5610.
- [16] Contag CH, Sikorski R, Negrin RS, *et al*. Definition of an enhanced immune cell therapy in mice that can target stem-like lymphoma cells[J]. Cancer Res, 2010, 70(23): 9837-9845.
- [17] Gammaconi L, Giraudo L, Leuci V, *et al*. Effective activity of cytokine-induced killer cells against autologous metastatic melanoma including cells with stemness features[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(16): 4347-4358.
- [18] Alvarnas JC, Linn YC, Hope EG, *et al*. Expansion of cytotoxic CD3⁺ CD56⁺ cells from peripheral blood progenitor cells of patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2001, 7(4): 216-222.
- [19] Nishimura R, Baker J, Beilhack A, *et al*. In vivo trafficking and survival of cytokine-induced killer cells resulting in minimal GVHD with retention of antitumor activity[J]. Blood, 2008, 112(6): 2563-2574.
- [20] Zhang J, Zhu L, Du H, *et al*. Autologous cytokine-induced killer cell therapy in lung cancer patients: a retrospective study[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 70: 248-252.
- [21] Ding X, Cao H, Chen X, *et al*. Cellular immunotherapy as maintenance therapy prolongs the survival of the patients with small cell lung cancer[J]. J Transl Med, 2015, 13: 158.
- [22] Pan QZ, Tang Y, Wang QJ, *et al*. Adjuvant cellular immunotherapy in patients with resected primary non-small cell lung cancer[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(9): e1038017.
- [23] Mu Y, Wang WH, Xie JP, *et al*. Efficacy and safety of cord blood-derived dendritic cells plus cytokine-induced killer cells combined with chemotherapy in the treatment of patients with advanced gastric cancer: a randomized Phase II study[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 4617-4627.
- [24] Pan K, Wang QJ, Liu Q, *et al*. The phenotype of ex vivo generated cytokine-induced killer cells is associated with overall survival in patients with cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(1): 701-707.
- [25] Li W, Wang Y, Kellner DB, *et al*. Efficacy of RetroNectin-activated cytokine-induced killer cell therapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2016, 12(1): 707-714.
- [26] 王健, 曹伟娅. 外周血和脐血CIK细胞杀伤机制、效果研究进展[J]. 现代免疫学, 2017, 37(2): 165-169.