

结肠癌患者术后化疗联合自体级联诱发免疫细胞 治疗近期疗效和生活质量观察

李贵新 刘锦 李肖燕 王文浩

潍坊医学院附属医院肿瘤科,山东 潍坊 261031

【摘要】 目的 探讨结肠癌术后化疗联合自体级联诱发的免疫(cascade primed immune, CAPRI)细胞治疗近期疗效、毒副作用和生活质量。方法 收集2011-01-01—2011-12-31潍坊医学院附属医院肿瘤科50例Ⅱ~Ⅲ期结肠癌患者临床资料,随机分为联合治疗组和单纯化疗组,每组25例。单纯化疗组采用FOLFOX6辅助化疗方案治疗,联合治疗组是在单纯化疗组的基础上加自体CAPRI细胞治疗。观察和比较2组患者的2年复发率、2年生存率、肿瘤标志、毒副作用、睡眠质量和生活质量。结果 联合治疗组2年复发率为48.0%(12/25),显著低于单纯化疗组的76.0%(19/25),差异有统计学意义, $\chi^2=4.160, P=0.041$ 。联合治疗组2年生存率为100.0%(25/25),显著高于单纯化疗组的84.0%(21/25),差异有统计学意义, $\chi^2=4.348, P=0.037$ 。治疗结束后联合治疗组CEA均值为(6.50±1.63) ng/mL,单纯化疗组为(19.08±3.402) ng/mL,2组比较差异有统计学意义, $t=16.709, P<0.005$;联合治疗组CA19-9均值为(113.27±20.96) U/mL,单纯化疗组为(186.99±16.47) U/mL,2组比较差异有统计学意义, $t=13.828, P<0.005$ 。2组患者治疗后相关不良反应主要为周围神经毒性、骨髓抑制和消化道反应。联合治疗组患者的平均睡眠时间为6.41±0.92,显著长于单纯化疗组的5.20±1.22, $P<0.05$;失眠程度低于单纯化疗组, $\chi^2=6.415, P<0.05$;联合治疗组生活质量显著高于单纯化疗组, $\chi^2=11.106, P<0.05$ 。结论 结肠癌术后化疗联合自体CAPRI细胞治疗的复发率低,生存率高,近期疗效好,化疗胃肠道反应少,睡眠时间长,失眠少,生活质量高,值得临床推广。

【关键词】 结肠癌;自体免疫细胞;化疗;疗效;生活质量

中华肿瘤防治杂志,2014,21(19):1548—1552

Observe recent curative effect and life quality of colon cancer patients after radical resection treated by chemotherapy in combination with autologous cascade primed immune cells

LI Gui-xin, LIU Jin, LI Xiao-yan, WANG Wen-hao

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261031, P. R. China

【ABSTRACT】 **OBJECTIVE** To study the recent curative effect, adverse reaction and life quality of colon cancer patients after radical resection treated by chemotherapy in combination with autologous cascade primed immune (CAPRI) cells. **METHODS** 50 stage II—III colon cancer patients were randomly divided into two groups, combination treatment group and chemotherapy group, in each group there were 25 cases. 25 cases in chemotherapy group were treated with improved FOLFOX6 regimen, 25 cases in combination treatment group were treated with improved FOLFOX6 regimen in combination of autologous cascade primed immune (CAPRI) cells. The 2-years recurrence rate, 2-years survival rate, tumor markers, adverse reaction, sleep quality and life quality of two groups were observed and studied. **RESULTS** The 2-years recurrence rate of the combination treatment group was significantly lower than that in the chemotherapy group (48.0% vs 76.0%, $\chi^2=4.160, P<0.05$). The 2-year survival rate of the combination treatment group was higher than that in the chemotherapy group (100.0% vs 84.0%, $\chi^2=4.348, P<0.05$). After treatment, the CEA and CA19-9 volume of the combination treatment group were respectively (6.50±1.63) ng/mL and (113.27±20.96) U/mL, which were much more lower than those of the chemotherapy group, (19.08±3.402) ng/mL and (186.99±16.47) U/mL respectively ($t=16.709/13.828, P<0.05$). The incidence of peripheral nerve toxicity and gastrointestinal reaction of the combination treatment group was lower than that of the chemotherapy group (16.0% vs 52.0%, 20.0% vs 64.0%, $\chi^2=7.219/9.934, P<0.05$). Two groups had no significant difference on bone marrow suppression (36.0% vs 48.0%, $\chi^2=0.739, P>0.05$). One case had a low fever in the combination treatment group after CAPRI cells transfusion. The

【通讯作者简介】 李贵新,男,山东昌邑人,博士,副教授,主要从事肿瘤的基础和临床治疗研究工作。

Tel:86-536-3081266 E-mail:liguixin@wfmcc.edu.cn

patients in the combination treatment group had significantly longer sleep time than those of the chemotherapy group ($P < 0.05$). The insomnia occurrence of the combination treatment group was lower than that of the chemotherapy group ($\chi^2 = 6.415, P < 0.05$). The life quality of the combination treatment group was significantly higher than that of the chemotherapy group ($\chi^2 = 11.106, P < 0.05$). **CONCLUSIONS** Colon cancer patients after radical resection treated with chemotherapy in combination of autologous cascade primed immune (CAPRI) cells may have lower 2-years recurrence rate, higher 2-years survival rate, better recent curative effect, less gastrointestinal reaction of chemotherapy, longer sleep time, lower insomnia occurrence, higher life quality. The combination treatment should be clinically applied.

[KEYWORDS] colon cancer; autologous immune cells; chemotherapy; curative effect; life quality

Chin J Cancer Prev Treat, 2014, 21(19): 1548-1552

【中图分类号】 R735.35

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5269(2014)19-1548-05

近年来,我国结肠癌的发病率及死亡率处于上升趋势。手术治疗和化疗是治疗结肠癌的主要手段。但是化疗的局限性、肿瘤的耐药性和化疗不良反应常导致肿瘤复发和生活质量下降,甚至治疗失败。自体免疫细胞治疗作为肿瘤治疗的一大手段,能够增强化疗疗效,提高患者体质,受到肿瘤界的广泛关注^[1]。自体级联诱发的免疫细胞(cascade primed immune cells, CAPRI)是一种用于肿瘤生物治疗专利技术^[2]。它是将体外激活的自体免疫效应细胞输注给患者,达到增加患者机体免疫力和清除肿瘤细胞的目的。本研究针对结肠癌术后患者进行化疗联合自体 CAPRI 细胞治疗,与单纯化疗进行对比,观察近期疗效、不良反应和生活质量,旨在探讨结肠癌术后化疗联合自体 CAPRI 细胞治疗的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 病例选择及一般资料

入选标准:1)按美国癌症联合会(AJCC)与国际抗癌联盟(UICC)第7版分期标准^[3],结肠癌 TNM 分期为Ⅱ、Ⅲ期行根治术治疗患者;2)术后均经病理确诊为腺癌;3)卡氏评分 KPS \geq 70;4)无严重心、肺、肝和肾等疾病。

根据入选标准收集 2011-01-01—2011-12-31 潍坊医学院附属医院肿瘤科结肠癌术后患者 50 例,男 36 例,女 14 例。年龄 39~68 岁,平均年龄(61.1 \pm 9.8)岁,中位年龄 53 岁。按随机数字表法将 50 例患者分为联合治疗组和单纯化疗组,每组 25 例。单纯化疗组在结肠癌根治术后单纯应用改良 FOLFOX6 方案化疗,联合治疗组在化疗的基础上同时联合应用自体 CAPRI 细胞。2 组患者在年龄、性别、临床表现、病变部位、病理组织学、肿瘤分期和淋巴转移等方面差异无统计学意义, $P > 0.05$ (表 1)。本临床试验的程序和患者均经医院伦理委员会审查批准,全部受试患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 单纯化疗组 结肠癌根治术后采用改良

FOLFOX6 方案化疗。奥沙利铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20093168)100 mg/m²,持续静脉滴入 2 h, d₁;亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20000584)400 mg/m²,静脉滴入, d₁;5-FU(上海旭东海普药业有限公司,国药准字 H31020593)400 mg/m²,静脉推注, d₁;5-FU 2 400~3 000 mg/m²,持续泵入 46 h。每 14 d 为 1 个周期,术后辅助 12 个周期,时间为 6 个月。在化疗期间均严格保暖,避免冷刺激,包括冷饮及接触冰冷物品等。

表 1 50 例结肠癌患者临床一般资料(n)

组别	联合治疗组	单纯化疗组	χ^2 值	P 值
性别				
男	17	19	0.397	0.529
女	8	6		
年龄(岁)				
≤ 53	14	11	0.720	0.396
> 53	11	14		
发病部位				
左半结肠	16	14	0.333	0.564
右半结肠	9	11		
分期				
Ⅱ	10	9	0.085	0.771
Ⅲ	15	16		
淋巴结转移				
N ₀	10	9	0.105	0.949
N ₁	9	10		
N ₂	6	6		
病理分级				
高	5	3	1.510	0.470
中	15	16		
低	5	6		

1.2.2 联合治疗组 结肠癌根治术后采用改良 FOLFOX6 方案化疗,药物同上,在化疗的基础上联合自体 CAPRI 细胞治疗。化疗前 2 d 血细胞分离机单采外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),按照规范流程培养自体 CAPRI 细胞。第 1 天起行化疗,第 8、10 和 12 天行自体 CAPRI 细胞回输。每次回输自体 CAPRI 细胞总数(0.8~2)×

10⁸。自体 CAPRI 细胞采用输血器回输,1 h 内输完,观察和记录不良反应。第 15 天行下个周期化疗。

1.3 自体 CAPRI 细胞的制备

自体 CAPRI 细胞的制备均按照专利文件中的方法(国际专利号:WO02/087612A2;中国专利号:PCT/EP02/04524)进行^[2]。将通过单采术获得的 PBMC 分为 2 份初始 PBMC。一份初始 PBMC 用固化抗 CD3 抗体刺激 2 h,其后加入白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2),4~8 h 的刺激后得到初级活化的 PBMC(IL-2 辅助阶段)。这时将另一份初始 PBMC 加入到初级活化的 PBMC 中,经 18~24 h 的进一步孵化期(引发阶段)。完成引发阶段的细胞经 IL-2 进一步刺激(扩增阶段)3~4 d 后即可收获,完成 CAPRI 细胞的制备。在 IL-2 辅助阶段和引发阶段还可根据患者情况,加入 IL-4、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子或干扰素,这样可以为初始细胞的激活提供不同的刺激信号。培养结束后,取样送质检,余细胞冻存-80℃待用。

1.4 随访及结果判定标准

1.4.1 临床的判定标准 治疗期间定期复查血常规、肝肾功能、肿瘤标志 CEA、CA19-9 及腹部强化 CT,必要时行 PET-CT 检查以了解肿瘤复发和转移等情况。采用门诊复查或电话随访的形式,随访 2 组患者的复发情况和生存状况。

1.4.2 生活质量 采用肿瘤患者的生活质量评分标准(QOL)评定^[4],满分 60 分,分数越高说明生活质量越好,其中极差为<20 分;差为 20~30 分;一般为 31~40 分;较好为 41~50 分;良好为 51~60 分。

1.4.3 不良反应观察 观察比较 2 组患者周围神经毒性、骨髓抑制和胃肠道反应发生率。骨髓抑制和胃肠道反应按 WHO 化疗药物毒性反应分度标准(1998)分为 0~IV 度。神经毒性按 1992 年 Levis 分级标准判定。每次输注 CAPRI 细胞过程中及回输后观察患者是否出现发热、皮疹和过敏等不良反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 进行统计学分析。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本采用 *t* 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 近期临床疗效

结束治疗后联合治疗组 2 年复发率为 48.0%(12/25),显著低于单纯化疗组的 76.0%(19/25),差异有统计学意义, $\chi^2=4.160, P=0.041$ 。结束治疗后联合治疗组 2 年生存率为 100.0%(25/25),显著高于单纯化疗组的 84.0%(21/25),差异有统计学意义,

$\chi^2=4.348, P=0.037$ 。

2.2 治疗后肿瘤标志比较

治疗结束后联合治疗组 CEA 均值为(6.50±1.63) ng/mL,单纯化疗组为(19.08±3.402) ng/mL,2 组比较差异有统计学意义, $t=16.709, P<0.005$;联合治疗组 CA19-9 均值为(113.27±20.96) U/mL,单纯化疗组为(186.99±16.47) U/mL,2 组比较差异有统计学意义, $t=13.828, P<0.005$ 。

2.3 毒副作用

2 组患者治疗后相关毒副作用主要为周围神经毒性、骨髓抑制和消化道反应。患者出现的毒副作用大多比较轻微。周围神经毒性主要表现为感觉迟钝和(或)感觉异常,联合治疗组发生率为 16.0%(4/25),低于单纯化疗组的 52.0%(13/25), $\chi^2=7.219, P<0.05$ 。骨髓抑制多为 I~II 度,无≥III 度的发生。联合治疗组发生率为 36.0%(9/25),与单纯化疗组的 48.0%(12/25)比较,差异无统计学意义, $\chi^2=0.739, P>0.05$ 。胃肠道反应主要表现为恶心、呕吐。联合治疗组发生率为 20.0%(5/25),低于单纯化疗组的 64.0%(16/25), $\chi^2=9.934, P<0.05$ 。单纯化疗组中 1 例患者因严重胃肠道反应,于第 8 个周期化疗后停止治疗。

在 CAPRI 细胞回输过程中及回输后,1 例患者在回输 CAPRI 细胞的当天有低热,最高温度<38.5℃,给予物理降温处理。回输结束后 4 h 体温恢复正常。所有 CAPRI 细胞回输患者,无感染、肝肾功能受损或自身免疫失调出现,也未见红疹、胸闷、恶心、呕吐和低血压等毒副作用发生。

2.4 治疗后睡眠质量比较

表 2 显示,联合治疗组患者的平均睡眠时间为(6.41±0.92) h,显著长于单纯化疗组患者的(5.20±1.22) h, $P<0.05$ 。联合治疗组患者的失眠程度显著低于单纯化疗组, $P<0.05$ 。

表 2 50 例结肠癌术后患者治疗后分组失眠程度比较(n)

组别	联合治疗组	单纯化疗组	χ^2 值	P 值
轻度失眠	8	5		
中度失眠	3	12	6.415	0.040
重度失眠	0	2		

2.5 治疗后生活质量比较

表 3 显示,联合治疗组患者治疗后生活质量良好 11 例,较好 13 例,而单纯化疗组患者治疗后生活质量良好 6 例,较好 8 例,2 组比较差异有统计学意义, $P<0.05$ 。

表 3 50 例结肠癌术后患者分组治疗后生活质量的比较(n)

组别	联合治疗组	单纯化疗组	χ^2 值	P 值
良好	11	6	11.106	0.025
较好	13	8		
一般	1	8		
差	0	2		
较差	0	1		

3 讨论

近年来随着人们的膳食结构的改变和不良生活习惯等问题的出现,结肠癌患者发病率逐渐上升。化疗仍是中晚期结肠癌和结肠癌术后辅助治疗的主要治疗方法之一。

FOLFOX 方案是最常用的结肠癌术后辅助化疗方案之一^[5]。该方案的临床疗效肯定,但化疗也易引起恶心、呕吐等消化道反应以及骨髓抑制和周围神经毒性等不良反应。一部分患者因为无法耐受化疗反应而中止化疗,影响总体治疗效果。另外,化疗药物只能杀灭一定比例的结肠癌细胞,很难彻底清除微小残留病变。所以,化疗联合生物治疗就显得尤为重要。

生物治疗包括分子靶向药物治疗和细胞免疫治疗等,是继手术、放疗和化疗后的第 4 种肿瘤治疗手段和模式,已经有 30 年的发展。生物治疗有机地与常规肿瘤治疗方法结合,将会使肿瘤综合治疗取得更好的疗效^[6]。

肿瘤自体免疫细胞治疗是通过对肿瘤患者自体免疫细胞进行体外激活和扩增,然后将其重新输回肿瘤患者体内,促使免疫细胞在体内发挥杀伤肿瘤细胞的作用^[7]。细胞因子激活的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)是肿瘤自体免疫细胞治疗的里程碑之一^[8]。CIK 的效应细胞 NKT 细胞只能杀伤人类肿瘤细胞中 20% 的非 MHC 限制性肿瘤细胞,在树突状细胞(dendritic cell, DC)协助下,对 80% 的 MHC 限制性肿瘤细胞有了杀伤作用^[9-10]。DC 细胞和 CIK 细胞适用于手术及放化疗后的患者,可以杀伤患者体内残存的肿瘤细胞,提高免疫功能,预防肿瘤的复发和转移,延长生存期。

张淳等^[11]研究证明,结肠癌术后联合 DC 细胞治疗可以改善患者免疫功能,能够预防肿瘤复发转移。何平等^[12]研究显示,结肠癌根治术后患者进行自体 DC 细胞治疗,延长 3 年无瘤生存期,无明显不良反应,安全性好。金成等^[13]研究结果显示,自体热休克蛋白致敏的 DC 细胞治疗大肠癌,有较高的安全性,改善患者免疫功能,近期临床效果明显。张京雨等^[14]采用 FOLFOX 方案化疗序贯 CIK 细胞治疗结直肠癌,CIK 细胞治疗显著改善患者免疫功能,降低术后复发转移。蔡昕怡等^[15]对直肠癌保肛术后患者进行

化疗和 CIK 细胞的联合治疗随机对照研究,结果证明,CIK 细胞治疗对于增强患者免疫功能、预防肿瘤复发转移、延长生存期有较好的效果。徐本玲等^[16]利用 Retronectin 诱导的 CIK 细胞治疗晚期结肠癌,结果显示 CIK 细胞增强患者免疫功能,无不良反应。应敏刚等^[17]回顾性分析了结直肠癌术后放化疗联合 HPS70 致敏的 DC-CIK 细胞治疗的资料,结果显示,结直肠癌根治术后放化疗联合 DC-CIK 细胞治疗,能明显提高患者的远期生存率和无病生存率。张洁等^[18]对化疗联合 CIK 细胞治疗中晚期结肠癌的临床疗效进行了观察,结果证明化疗联合 CIK 细胞治疗中晚期结肠癌近期疗效好,明显提高患者生活质量和免疫功能。目前,国内外有关自体免疫细胞治疗结直肠癌的研究报道不是很多,但是综合上述报道,提示自体免疫细胞用于结肠癌治疗有较好的安全性和有效性。

本研究以自体免疫细胞治疗能够增强化疗疗效、提高患者体质为目的,在常规术后辅助化疗的基础上,采用 CAPRI 细胞治疗技术,针对 II ~ III 期结肠癌术后患者联合治疗,并与单纯术后化疗进行比较,观察近期疗效、不良反应和生活质量,对自体级联引发的免疫细胞治疗的有效性和安全性进行研究。研究结果显示,联合治疗组结束治疗后,2 年 12 例复发,2 年复发率为 48.0%。单纯化疗组 2 年 19 例复发,2 年复发率 76.0%。联合治疗组 2 年复发率显著低于单纯化疗组。联合治疗组结束治疗后,2 年 25 例生存,2 年生存率 100.0%。单纯化疗组 2 年 21 例生存,2 年生存率 84.0%。联合治疗组 2 年生存率显著高于单纯化疗组。治疗结束后,联合治疗组 CEA、CA19-9 均显著低于单纯化疗组。

2 组患者治疗后相关不良反应主要为周围神经毒性、骨髓抑制和消化道反应。周围神经毒性主要表现为感觉迟缓和(或)感觉异常,联合治疗组发生率低于单纯化疗组。骨髓抑制多为 I ~ II 度,联合治疗组与单纯化疗组比较差异无统计学意义。胃肠道反应主要表现为恶心、呕吐。联合治疗组发生率低于单纯化疗组。单纯化疗组中 1 例患者因严重胃肠道反应停止治疗。在自体 CAPRI 细胞回输过程中及回输后,有 1 例患者在回输细胞的当天有低热,给予物理降温处理,4 h 体温恢复正常。所有 CAPRI 细胞回输患者,无感染、肝肾功能受损或自身免疫失调出现,也未见红疹、胸闷、恶心、呕吐、低血压等毒副作用发生。联合治疗组睡眠时间显著长于单纯化疗组,失眠率低于单纯化疗组;联合治疗组生活质量显著高于单纯化疗组。本研究与文献报道的研究结果和结论相近,结肠癌术后化疗联合自体 CAPRI 细胞治疗的复发率低,生存率高,近期疗效好,没有严重不良反应,安全性好,值得临床进一步研究。

CAPRI 细胞是一个级联激活的免疫细胞的集群,主要包括 CD3⁺ CD56⁺ 和 CD3⁺ CD8⁺ T 细胞。理论上,CAPRI 效应细胞包括了 CIK 中的 NKT 细胞,也保留了 DC 细胞,所以,CAPRI 细胞可以杀伤 20% 的非 MHC 限制性肿瘤细胞,也可以杀伤 80% 的 MHC 限制性肿瘤细胞。因此,与 CIK 相比,CAPRI 细胞具有以下优点:培养时间短;直接获得效应细胞;保留并发挥了 DC 的作用;效应细胞特异性强;同时回避了获取肿瘤组织和加肿瘤抗原的困难^[2,19]。本研究的实施也证实了自体 CAPRI 细胞在实际应用中的安全性、有效性和优势。

综上所述,结肠癌术后化疗联合自体 CAPRI 细胞治疗是一种安全、有效的抗结肠癌手段和方法,值得临床重视和推广。因本研究只是初步结果报道,研究病例仍在观察和随访中。课题组还将扩大样本量,延长随访时间,补充临床资料,进一步探讨详细的机制。

参考文献

[1] 刘涛,沈杰,何凤,等. 大肠癌生物治疗临床应用研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(7):1707-1711.

[2] Laumbacher B, Gu S, Wank R. Activated monocytes prime native T cells against autologous cancer: vigorous cancer destruction in vitro and in vivo[J]. Scand J Immunol, 2012, 75(3): 314-328.

[3] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 7th ed, New York: Springer, 2010:141-143.

[4] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:996-997.

[5] Sergio H, John H. Oxaliplatin as a radiosensitizing agent in rectal cancer[J]. Anti Cancer Drugs, 2011,22(3):317-323.

[6] Couzin-Frankel J. Immune therapy steps up the attack[J]. Science, 2010, 330(6003):440-443.

[7] Thanendrarajan S, Kim Y, Schmidt-Wolf I. New adoptive immunotherapy strategies for solid tumours with CIK cells[J]. Expert

Opin Biol Ther, 2012, 12(5):565-572.

[8] Schmidt RE, Munay C, Daley JF, et al. A subset of natural killer cells in peripheral blood displays a mature T cell phenotype [J]. J Exp Med, 1986,164(1):351-356.

[9] Mesiano G, Todorovic M, Gammaitoni L, et al. Cytokine-induced killer(CIK)cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors[J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(6):673-684.

[10] Jin J, Joo KM, Lee SJ, et al. Synergistic therapeutic effects of cytokine-induced killer cells and temozolomide against glioblastoma [J]. Oncol Rep, 2011, 25(1):33-39.

[11] 张淳,吕国强,徐建敏,等. 结肠癌术后联合树突状细胞免疫治疗的临床研究[J]. 中华普通外科杂志,2010,25(5):357-359.

[12] 何平,余和芬,于振峰,等. 树突状细胞诱导的结肠癌免疫治疗临床研究[J]. 中国医药,2011,6(1):71-72.

[13] 金成,鲍传庆,许炳华,等. 自体热休克蛋白细胞负载树突状细胞治疗大肠癌的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(4):718-720.

[14] 张京雨,张晓明. CIK 细胞过继性免疫治疗对结直肠癌化疗患者免疫指标的影响[J]. 肿瘤基础与临床,2009,22(1):51-53.

[15] 蔡昕怡,熊伟,李云峰. 细胞因子诱导的杀伤细胞用于中低位直肠癌术后的治疗效果[J]. 实用癌症杂志,2010,25(1):37-39.

[16] 徐本玲,高全立,袁龙,等. 自体 Retronectin 诱导的 CIK 细胞治疗晚期结肠癌的疗效观察[J]. 基础医学与临床,2011,31(7):783-787.

[17] 应敏刚,魏植强,杨建伟,等. 结直肠癌术后放化疗联合 DC-CIK 的疗效分析[J]. 实用癌症杂志,2010,25(3):274-276.

[18] 张洁,耿杰,韩正祥,等. 化疗联合 CIK/DC 细胞治疗中晚期结肠癌的临床疗效观察[J]. 徐州医学院学报,2011,31(7):457-459.

[19] Yang B, Lu XC, Yu RL, et al. Repeated transfusions of autologous cytokine-induced killer cells for treatment of haematological malignancies in elderly patients: A pilot clinical trial[J]. Hematol Oncol, 2012, 30(3):115-122.

收稿日期:2014-07-15 修回日期:2014-08-23

(编辑:王秀华)

中华肿瘤防治杂志编排规范

关键词

数量 关键词是便于编制文献索引、检索和阅读而能反映文章主题概念的词或词组,每篇论文选取 3~6 个关键词,多个关键词之间分别以“;”隔开。

来源 关键词尽量从美国 NLM 的 MeSH 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>)中选取,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新出现的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。