

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2006.04.09

• 临床研究 •

CEA 多肽致敏的树突状细胞(DC)治疗 晚期非小细胞肺癌临床初步研究

韩宝惠 钟华 范小红 冯光丽 李榕 龚乐罗 储天晴
张伟 金波 施春雷 赵怡卓 沙惠芳 董强刚 廖美琳

【摘要】 背景与目的 树突状细胞(DC)为基础的免疫治疗是肿瘤治疗的新领域,对部分恶性肿瘤有较好的疗效。本研究的目的是应用癌胚抗原(CEA)致敏的 DC 治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC),观察其临床应用方法、毒副反应和剂量效应。方法 选择 CEA 高表达的肺癌患者,体外培养外周血单个核细胞来源的 DC 及 CIK,CEA 多肽于培养的第 5 天加入培养液以致敏未成熟 DC。将 DC 和 CIK 细胞静脉回输患者,观察回输后的疗效和毒副反应。结果 共 22 例晚期 NSCLC 患者接受了 DC 治疗,回输 DC 数量为 $2.5 \times 10^6 \sim 9.6 \times 10^7$,平均 5.03×10^6 ;回输 CIK 细胞数量为 $3.4 \times 10^8 \sim 46 \times 10^8$ 。治疗后 CD3、CD8、NK、IFN- γ 明显升高($P < 0.05$)。全组 1 年生存率为 68.2%(15/22)。主要毒副反应为发热和皮疹。结论 DC 生物免疫治疗具有较好的耐受性和安全性。

【关键词】 树突状细胞 非小细胞肺癌 癌胚抗原

【中图分类号】 R730.51;R734.2

A primary study of immunotherapy with carcinoembryonic antigen peptide-pulsed, autologous human cultured dendritic cells in patients with advanced non-small cell lung cancer HAN Baohui, ZHONG Hua, FAN Xiaohong, FENG Guangli, LI Rong, GONG Leluo, CHU Tianqing, ZHANG Wei, JIN Bo, SHI Chunlei, ZHAO Yizhuo, SHA Hui Fang, DONG Qianggang, LIAO Meilin. Department of Pulmonary Medicine, Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030, P. R. China

Corresponding author: HAN Baohui, E-mail: hanbaohui@csc.org.cn

【Abstract】 Background and objective Dendritic cell (DC)-based immunotherapy is a new approach and effective for some malignant tumors. The aim of this study is to observe the efficacy and toxicity of immunotherapy with carcinoembryonic antigen (CEA) peptide-pulsed DCs in patients with refractory advanced lung cancer. **Methods** Lung cancer patients with high CEA expression were enrolled into this project. Autologous DCs were generated from patients' plastic-adherent peripheral blood mononuclear cells and loaded with CEA 5 days later. Cytokine-induced killer cells (CIK) were cultured from non-adherent peripheral blood mononuclear cells. DCs and CIK were transfused to patients. Responses and toxicities were observed. **Results** A total of 22 patients with lung cancer received DCs immunotherapy. DCs doses were $2.5 \times 10^6 \sim 9.6 \times 10^7$ (5.03×10^6). CIK doses were $3.4 \times 10^8 \sim 46 \times 10^8$. CD3, CD8, NK and IFN- γ levels obviously increased after treatment ($P < 0.05$). The 1-year survival rate was 68.2% (15/22). Main toxicities were fever and rash. **Conclusion** DCs-based immunotherapy is feasible and safe to patients with lung cancer.

【Key words】 Dendritic cell Non-small cell lung cancer Carcinoembryonic antigen, CEA

This work was supported by grants from Shanghai Pulmonary Tumor Clinic Medicine Center Foundation (to HAN Baohui) (No. 200201) and Shanghai Science and Technology Committee Foundation (to HAN Baohui) (No. 044119652).

肺癌是最常见的恶性肿瘤,目前已成为人类因癌

症死亡的最主要原因之一。据世界卫生组织资料报告,1995 年第三世界有 514 000 人死于肺癌^[1]。近 30 年来,我国肺癌发病率迅速上升,在部分城市肺癌发病率和(或)死亡率占各种恶性肿瘤的首位。据 1998 年上海市恶性肿瘤流行病学调查资料显示,男性和女性

本研究受上海市肺部肿瘤临床医学中心基金(No. 200201)和上海市科学技术委员会基金(No. 044119652)资助
作者单位:200030 上海市胸科医院肺内科(通讯作者:韩宝惠, E-mail: hanbaohui@csc.org.cn)

肺癌发病率分别达到 52.6/10 万和 18.2/10 万, 分别居恶性肿瘤的第一、第三位^[2]。过去的十几年里, 虽然在手术、放疗及化疗方面取得了一定的进展, 但肺癌的 5 年生存率并无明显提高, 因此有必要在原有治疗方法的基础上寻找一种新的有效的治疗方法。

生物免疫靶向治疗在近些年的实验及临床前期的研究中获得突破性进展, 在恶性黑色素瘤、前列腺癌等部分恶性肿瘤的治疗中已取得较好的临床疗效^[3], 显示出广阔的应用前景, 将有望成为有效的治疗策略。生物靶向治疗与手术、放疗及化疗有机地结合在一起, 可充分发挥多学科的优势, 在一定程度上提高肺癌的长期生存率。

树突状细胞(dendritic cell, DC)是体内功能最强的抗原递呈细胞, 可有效触发抗肿瘤细胞免疫应答反应, 成为近几年来肿瘤生物免疫治疗领域备受关注的研究热点之一^[4~6]。本研究通过体外自体单个核细胞诱导 DC, 采用癌胚抗原多肽致敏 DC 同时配合细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 以观察该疗法的毒性反应、最大耐受量及剂量效应关系。

1 资料与方法

1.1 病例入选标准 ①经病理组织学或细胞学证实的 NSCLC(1997 年 UICC 标准)。②常规治疗无效的 III B~IV 期或术后复发转移 NSCLC。③有可测量的病灶。④年龄: 18~75 岁。⑤患者一般状况好, 体力状况评分(KPS)≥70 分。⑥预计生存期≥3 月, 如有既往放、化疗则已结束超过 4 周, 心、肝、肾功能及造血系统无明显损害: WBC≥ $3.5 \times 10^9/L$, PLT≥ $90 \times 10^9/L$, 总胆红素≤ $18 \mu\text{mol/L}$, 肌酐≤ $130 \mu\text{mol/L}$, SGPT≤40 U。⑦签署知情同意书。

1.2 排除标准 ①预期在试验期间将有生命危险者。②患有其它获得性、先天性免疫缺陷疾病, 或有器官移植史者。

1.3 DC 及 CIK 前体细胞分离 ①血细胞分离仪采集外周血单个核细胞 200 mL, 10 U/mL 肝素抗凝; ②转移至含 20 mL 淋巴细胞分离液的 50 mL 离心管中, 2000 r/min 离心 30 min; ③收集界面外周血单个核细胞; ④重悬细胞于含 10% AB 血清的 RPMI-1640 培养液中, 调整至 $2 \times 10^6/mL$; ⑤ 37℃、5% CO₂ 培养箱培养 2 h; ⑥收集悬浮细胞, 转移至 75 cm² 培养瓶内, 作为 CIK 前体细胞; ⑦贴壁细胞以 37℃生理盐水洗涤 3 次, 加入含 10% AB 血清的 RPMI-1640 培养液, 培养 DC。

1.4 DC 由患者外周血单个核细胞 CD14⁺ 培养获得, 外周血经淋巴细胞分离液密度分离后获得单个核细胞 CD14⁺ 细胞, 2 h 贴壁细胞培养后收获贴壁细胞, 完全细胞培养液(RPMI-1640 GIBCO, Grand Island, NY)加入 1000 U/mL GM-CSF, 1000 U/mL IL-4, 2 mmol/L 谷氨酸钠, 100 U/mL 青霉素、链霉素, 0.1 mmol/L 非必需氨基酸, 5% 灭活人 AB 血清, 37℃、5% CO₂ 培养。每隔 2 天半量换液, 同时添加 1×10^4 U GM-CSF 及 5×10^3 U IL-4, 5 天后收集悬浮的成熟 DC, 1500 r/min 离心 10 min 后弃上清, 调整细胞至 $1 \times 10^6/mL$, 加入 1000 U/mL GM-CSF, 500 U/mL IL-4 及 10 mg/L CEA 多肽, 37℃、5% CO₂ 培养箱培养 24 h, 收集细胞生理盐水洗涤 3 次, 重悬细胞于含白蛋白的生理盐水中供回输。

1.5 CEA 多肽 由上海博亚生物技术有限公司合成, 为 9 肽, 分子量为 964.1, 氨基酸序列为: Tyr-Leu-Ser-Gly-Ala-Asn-Leu-Asn-Leu, 肽纯度为 99.3%。

1.6 CIK 细胞培养 ①每瓶加入 2×10^4 U 重组人 INF- γ , 37℃、5% CO₂ 培养箱培养 24 h; ②加入 2 μg 抗人 CD3 单抗及 1×10^4 U 重组人 IL-2, 37℃、5% CO₂ 培养箱培养; ③每隔 3 天换液, 同时将细胞按 1:3 比例传代; ④收集细胞, 生理盐水离心洗涤 3 次, 重悬细胞至 100 mL 含 10% 白蛋白的生理盐水中供回输。

1.7 治疗方案 按照病例入选标准筛选外周血 CEA 高表达 NSCLC, 入选者常规检测淋巴细胞亚群、NK 细胞、肿瘤标志物、CEA-T 细胞反应, 于自体血采集前给予 IL-2 5×10^5 U 肌注 4 天, 采外周血时可用全自动血液分离器分离 2000~3000 mL 循环血液, 无法机器分离器者可抽取 50~100 mL 外周静脉血抗凝, 实验室分离培养、诱导 DC 产生, 培养第 5 天 CEA 多肽抗原致敏/装载 DC, 同时培养 CIK, DC 分离后第 7 天静脉回输, 第 9~10 天自体 CIK 细胞静脉回输, 回输前半小时消炎镇痛剂一枚纳肛。回输后 IL-2 5×10^5 U、GM-CSF 5×10^5 U 皮下注射, 3 次/周, 连续 2 周。

1.8 毒副反应的观察 DC 及 CIK 回输时观察患者体温、脉搏、呼吸、血压变化, 回输后观察有无皮肤过敏、自身免疫反应、血液变化及肝肾功能变化, 以及回输后的其它任何变化。

1.9 流式细胞仪检测 培养的 DC 于第 7 天收获, 平衡盐溶液洗细胞二次, 采用 FITC 或 PE 交链的单克隆抗体标记 DC, 检测 CD14、CD86、CD80、CD1a (PharMingen, San Diego) 阳性表达, 流式细胞仪(Becton Dickinson FACScan, San Jose, CA)分析采用细胞分析软件。

1.10 DC 和 CIK 细胞最终制品的鉴定 ①生物学检测:包括细胞数量及存活率。②免疫学检测:采用流式细胞仪对 CIK 细胞表面标志 CD3、CD4、CD8、CD56 及 DC 细胞表面抗原标志 CD86、HLA-DR 进行检测。③微生物学检测:培养细胞经细菌、病毒、内毒素检测。

1.11 治疗前后体内免疫功能的评估 ①治疗前及治疗后进行 PPD(purified protein derivative) 试验(1 : 2000, 1 : 10 000)观测迟发性超敏反应(delayed hypersensitivity test, DHT); ②流式细胞仪检测淋巴细胞亚群,应用 FITC 标记的 CD3、CD4, PE 标记的 CD8, PE 标记的 CD16、CD56 联合 FITC 标记的 CD3 分别检测 CD3、CD4、CD8、NK(购自美国 BD 公司)。③治疗前后取全血 3 mL 洗涤后悬于 IMDM 培养液,加入 100 μ L CEA 多肽,对照管加入生理盐水,培养 24 h 后,溶解红细胞,细胞沉淀抽提 RNA,合成 cDNA,实时定量 PCR 仪(ABI prism 7000 型)检测 IFN- γ 含量(试剂盒由上海奇诺生物有限公司提供)。

1.12 疗效评价 参照 Recist 关于实体瘤近期疗效的评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(SD)和进展(PD)。不良反应根据 NCI 常见毒性分级标准评价。

1.13 肿瘤标志物 CEA 的改变 以治疗前 CEA 测量值为基线,治疗后增加或减少 $\geq 25\%$ 定义为升高或降低, $< 25\%$ 定义为无变化。

1.14 随访 每 3~6 月一次,随访胸部 X 线片或胸

部 CT、骨扫描、脑 CT、生存时间。

1.15 统计学分析 全部数据输入计算机建立数据库,SPSS11.0 统计软件分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 作为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 22 例晚期 NSCLC 患者接受了治疗,其中男性 13 例,女性 9 例;平均年龄 51.3 岁;III 期 8 例,IV 期 14 例;腺癌 15 例,鳞癌 2 例,腺鳞癌 4 例,低分化癌 1 例。18/22 例接受过 2 次以上全身化疗和胸部纵隔放疗。7 例接受了 1 次 DC 治疗,15 例接受了 2 次以上 DC 治疗。

2.2 DC 及 CIK 回输 所有患者回输的免疫效应细胞经微生物学、病毒学、内毒素检测,结果显示合格后(资料未显示)回输患者。回输后血清检测 CEA 变化、迟发性超敏反应。DC 一次回输量最低 2.5×10^6 ,最大为 9.6×10^7 ,平均一次回输量为 5.03×10^6 ;回输剂量为 $2.5 \times 10^6 \sim 4.9 \times 10^6$ 者有 12 例, $5 \times 10^6 \sim 10 \times 10^6$ 者有 7 例, 10×10^6 以上者有 3 例。CIK 回输量为 $3.4 \times 10^8 \sim 46 \times 10^8$ 。

2.3 免疫功能评估(表 1) 患者治疗后 CD3、CD8、NK 明显升高,差异具有统计学意义。治疗后 CD4 有下降趋势,但无统计学意义。治疗后显示体内效应细胞对 CEA 具有强大的免疫反应,分泌的 IFN- γ 明显升高。

表 1 DC 治疗诱导的抗肿瘤免疫活性变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Anti-tumour-specific immune responses induced by dendritic cells-based cancer immunotherapy ($\bar{x} \pm s$)

Group	CD3	CD4	CD8	NK	IFN- γ (/10 ⁶ G)
Control	53.03 \pm 23.26	32.08 \pm 20.9	29.92 \pm 13.45	12.85 \pm 6.24	1409.52 \pm 1525.48
After treatment	67.67 \pm 15.67	22.27 \pm 10.43	35.41 \pm 16.38	25.17 \pm 12.03	1645.15 \pm 1014.42
P value	0.003	0.05	0.036	0.015	0.037

2.4 DC 和 CIK 细胞鉴定 DC 和 CIK 细胞存活率 $\geq 85\%$ 。DC 细胞数量 $1.0 \times 10^6 \sim 7.8 \times 10^6$, CIK 细胞数量 $6.4 \times 10^8 \sim 15.8 \times 10^8$ 。流式细胞术分析 DC 细胞, CD86/HLA-DR 双阳性细胞占 $82.4\% \pm 10.3\%$, CIK 细胞 CD3/CD56 双阳性占 $50.8\% \pm 9.8\%$ 。典型的流式细胞检测结果见图 1。

2.5 毒副反应及疗效 主要的副作用为发热、寒战、皮肤潮红。有 3 例患者在 CIK 回输后 48 h 内出现寒战和发热,体温为 $37.5 \sim 39^\circ\text{C}$,持续时间不超过 12 h。在这 3 例患者中,有 2 例在 DC 回输时也出现发热,另 1 例在 DC 回输时并没有出现发热。有 2 例患者在 DC 回输当天出现皮肤潮红及皮疹。所有 22 例患者治疗过程中没有观察到消化系统、循环系统、呼吸系

统、神经系统的毒副反应。毒性反应及临床疗效见表 2。

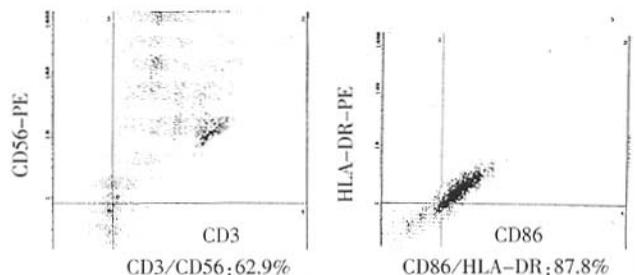


图 1 DC 及 CIK 细胞的表型

Fig. 1 Phenotype of dendritic cells and cytokine-induced killer cells

表 2 回输的效应细胞数量、副反应及疗效

Tab 2 Advantages and disadvantages of CEA pulsed dendritic cells-based immunotherapy

Patient	Cycle of treatment	DC quantity ($\times 10^6$)	CIK/cycle($\times 10^8$)	Serum CEA	DHT	Toxicity	Response
1	2	3.0	6.4	↑	—	—	PD
2	2	2.9	9.6	→	—	37.8 C	PD
3	3	3.9	11.7	↓	+	—	PD
4	3	4.5	11.8	↓	+	—	SD, 4 months
5	3	5.1	16.8	↑	—	Rash	PD
6	3	7.8	15.8	→	+	—	SD, 5 months
7	2	2.8	9.7	↓	—	—	PD
8	2	3.3	10.8	↓	+	Rash	SD, 5 months
9	2	5.8	9.8	→	—	—	PD
10	2	6.5	11.8	↓	+	38.4 C	PD
11	1	10.3	21.4	↓	+	—	SD, 3 months
12	2	12.4	23.7	→	+	—	PD
13	2	5.4	14.3	↓	+	—	SD, 4 months
14	3	4.2	8.4	↑	—	—	PD
15	2	3.2	9.4	↓	+	—	SD, 6 months
16	1	5.2	12.4	→	—	—	PD
17	3	5.2	9.7	↓	+	37.4 C	SD, 7 months
18	2	4.6	13.5	↓	+	—	SD, 8 months
19	4	15.1	46.1	↓	+	—	SD, 4 months
20	2	4.6	11.9	→	—	—	PD
21	2	3.7	10.4	↓	+	—	SD, 6 months
22	1	2.8	9.8	→	—	—	SD, 4 months

在观察 DC 治疗副作用的同时,我们对 DC 治疗的疗效做了初步观察,发现 DC 对大多数患者有治疗作用,表现在 PPD 反应增强、CEA 水平下降、T 淋巴细胞上升和自觉体力增加、一般情况改善等方面。

除了近期入组 1 例患者尚未评价疗效外,有 12/22 例患者 CEA 水平下降,8/22 例患者 CD3 上升,11/22 例患者 CD8 上升,有 13/22 例患者自觉体力增加,有 3/22 例患者 CD8 下降。有一例患者右锁骨上淋巴结缩小变软,另有一例患者肺内多处转移病灶明显缩小,13/22 例患者 PPD 反应增强。两例 CD8 上升患者同时有 CD3 上升、CEA 水平下降,但没有明显 PPD 反应增强。CD8 下降的 3 例患者中有 2 例 CEA 水平上升,有 2 例 CD3 也下降。11/22 例经免疫治疗后病情稳定(3~8 月)。全组 22 例自入组免疫治疗起 1 年生存率为 68.2%(15/22),中位生存期及长期生存率在随访中。

3 讨论

DC 是体内功能最强的专职抗原递呈细胞,其关键作用是有效捕捉肿瘤抗原并在细胞内对抗原进行加工,然后将抗原信息递呈给淋巴细胞,触发抗肿瘤细胞特异性免疫应答反应。肿瘤患者体内由于受肿瘤分泌的抑制因子的影响,DC 数量明显减少且功能缺陷,成为肿瘤逃脱机体免疫监管的主要原因之一。过去由于

无法体外诱导和培养用于治疗剂量的 DC 细胞,故无法开展 DC 为基础的生物免疫治疗。90 年代由于基因工程细胞因子(GM-CSF、IL-4)的商品化生产,使体外诱导治疗剂量的 DC 成为可能。对于肿瘤患者免疫缺陷的内环境而言,回输自体单个核细胞来源的 DC 和 CIK 将恢复患者的免疫功能。由于 DC 的抗原递呈作用和 CIK 细胞具备的 T 淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和 NK 细胞非 MHC 限制性的杀瘤特性,它们成为近年来肿瘤生物免疫治疗领域备受关注的研究热点之一。

DC 为基础的生物免疫治疗在国外率先进入了 I 期、部分 II~III 期临床验证,取得了较好的临床疗效,如对恶性黑色素瘤、前列腺癌、淋巴瘤、小细胞肺癌等恶性实体瘤的治疗已经取得了近似于化疗的疗效,对部分化疗和放疗耐受的患者,接受以 DC 为基础的生物免疫治疗仍取得了一定的疗效。如美国宾州大学免疫治疗中心 2001 年报告了 DC 治疗晚期化疗及放疗耐受肺癌患者获得 18%缓解的令人鼓舞的结果^[7]。日本、我国台湾应用 DC 治疗 10 例晚期肝癌,6 例稳定,一例获微效(MR)。国内也有较多的相关研究^[8,9]。德国、澳大利亚、意大利、法国等也均有 DC 临床研究的报告^[10]。2001 年美国国立卫生研究院(NIH)有关肺癌 DC 生物免疫治疗的临床前期和 I 期临床试验有 7 项之多。在肺癌多学科治疗的今天,以 DC 为基础的外

周血单个核细胞获取大量具有生物学活性细胞的免疫治疗无疑将成为肺癌治疗中又一新的、有效的手段。本试验采用 CEA 致敏 DC 联合 CIK 进行晚期 NSCLC 治疗的临床 I 期研究。此研究在国内尚属首次。CEA 正常表达于人胚胎时期及胃肠道粘膜,也可高表达于多种肿瘤细胞表面,如胃癌、肠癌和肺癌。本研究选择 HLA-A201 高表达的中国人,体外应用人工合成的 CEA 九肽致敏自体来源的 DC 使之成熟,并使其形成初次免疫记忆,回输体内递呈高表达 CEA 的肺癌细胞,配合过继性免疫效应细胞 CIK,形成强有力的免疫应答,有效地激发患者体内的细胞免疫,提高了晚期肺癌患者的生活质量和生存率。

由于此次是治疗目的,仅选取培养的 DC 1×10^5 数量行特征性的 CD86/HLA-DR 的鉴定,CIK 行 CD3/CD56 的鉴定。结果表明,培养的 DC 高表达 CD86/HLA-DR,CIK 高表达 CD3/CD56。治疗后 CD3、CD8、NK 升高和 CD4 下降趋势除与体内免疫功能的建立有关外,回输 CIK 本身引起的体内效应细胞表型的变化亦是因素之一,尚不足以推断患者体内免疫功能的建立。22 例入组病例中有 13 例治疗后 PPD 由阴性或弱阳性转为阳性或强阳性,细胞因子 IFN- γ 较治疗前明显升高。本研究显示 PPD 监测迟发性超敏反应配合体内 IFN- γ 的检测推断体内免疫反应的建立是行之有效的,与国外同期研究结果相符^[6,11]。

本试验为临床 I 期研究,我们进行了初步的疗效观察,全组 50% (11/22) 患者经免疫治疗后病情稳定 (3~8 月),全组自免疫治疗起 1 年生存率为 68.2% (15/22 例),中位生存期及长期生存率在随访中。

本研究另一个主要目的是观察毒副作用。治疗发现患者除了出现轻微的皮疹、一过性发热外,其余未出现任何毒副作用,提示 CEA 致敏 DC 联合 CIK 治疗晚期 NSCLC 是一项安全性高、耐受性好的治疗手段。

本项临床研究在以往 DC 研究基础上,以自体 DC 作为抗肿瘤免疫递呈细胞,采用 CEA 多肽片段作为肿瘤抗原致敏 DC,同时将分离获取的外周血单个核细胞体外采用多种细胞因子 (CD3McAb、IL-2、IFN- γ 等) 共同培养诱导效应 CIK 细胞,由于 CIK 兼具 T 淋巴细胞强大的抗瘤活性和 NK 细胞的非 MHC 限制性杀瘤特点,其作用依赖 Fc 受体 (FCR),并通过两条途径杀伤肿瘤细胞:①通过 LFA-1/ICAM-1 系统与靶细胞结合,通过释放颗粒酶和穿孔素对靶细胞实行 MHC 非限制性杀伤。②CIK 细胞表面的 CD3 样受体被结合而激活 CIK 细胞产生胞质毒性颗粒介导的溶细胞作用,如 IL-2、TNF、IFN- γ 等。因而 CIK 细胞具

有扩增能力强、体外存活时间较长、细胞毒活性高、体内外抗肿瘤效果显著和分泌淋巴因子能力强等优点。相信随着以 DC 为基础的肿瘤免疫治疗研究的深入,更多有效和实用的 DC 为基础的免疫治疗方法将造福于肺癌患者,为提高肺癌免疫治疗的疗效、提高患者长期生存带来新的希望。

参 考 文 献

- 1 Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin*, 1997, 47(1): 5-27. Erratum in: *CA Cancer J Clin*, 1997, 47(2): 68.
- 2 Liu J ed. *Shanghai health annual 1997*. Shanghai: Shanghai Technology and Science Publishing House, 1997. 628. [刘俊主编. *上海卫生年鉴 1997*. 上海:上海科学技术出版社, 1997. 628.]
- 3 Morse MA, Lyerly HK. Immunotherapy of cancer using dendritic cells. *Cytokines Cell Mol Ther*, 1998, 4(1): 35-44.
- 4 Liu KJ, Wang CC, Chen LT, et al. Generation of carcinoembryonic antigen (CEA)-specific T-cell responses in HLA-A*0201 and HLA-A*2402 late-stage colorectal cancer patients after vaccination with dendritic cells loaded with CEA peptides. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(8): 2645-2651.
- 5 Itoh T, Ueda Y, Kawashima I, et al. Immunotherapy of solid cancer using dendritic cells pulsed with the HLA-A24-restricted peptide of carcinoembryonic antigen. *Cancer Immunol Immunother*, 2002, 51(2): 99-106.
- 6 Ueda Y, Itoh T, Nukaya I, et al. Dendritic cell-based immunotherapy of cancer with carcinoembryonic antigen-derived, HLA-A24-restricted CTL epitope: Clinical outcomes of 18 patients with metastatic gastrointestinal or lung adenocarcinomas. *Int J Oncol*, 2004, 24(4): 909-917.
- 7 Nemunaitis J, Nemunaitis J. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-transfected autologous tumor cell vaccine: focus [correction to focus] on non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2003, 5(3): 148-157.
- 8 Liu BB, Ye SL, He P, et al. Study of the cytotoxicity against human hepatocellular carcinoma cells induced by the MAGE-1 gene modified dendritic cells. *Chin J Hepatol*, 2001, 9(3): 151-153. [刘彬彬, 叶胜龙, 贺平, 等. MAGE-1 修饰的树突状细胞体外诱导杀伤人肝癌细胞. *中华肝脏病杂志*, 2001, 9(3): 151-153.]
- 9 Chen JQ, Xiu QY, Yan ZM. Treatment of spontaneous metastatic lung cancer by tumor antigen-pulsed, interleukin-12 gene-modified dendritic cells. *Immunol J*, 2003, 19(4): 299-302. [陈吉泉, 修清玉, 颜泽敏. 抗原肽致敏白介素 12 基因修饰的树突状细胞免疫治疗转移性肺癌. *免疫学杂志*, 2003, 19(4): 299-302.]
- 10 Katano M, Morisaki T, Koga K. Combination therapy with tumor cell-pulsed dendritic cells and activated lymphocytes for patients with disseminated carcinomas. *Anticancer Res*, 2005, 25(6A): 3771-3776.
- 11 Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ, et al. Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nat Med*, 2004, 10(5): 475-480.

(收稿: 2005-12-23 修回: 2006-02-07)

(本文编辑 李蓓兰)