



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.017

http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.017

Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(8):1186-1192.

· 临床研究 ·

## 直肠癌患者术后化疗联合 CIK 免疫治疗的临床疗效

刘德宝<sup>1,2</sup>, 孙子雯<sup>3</sup>, 李岩<sup>4</sup>, 惠丽娜<sup>1,2</sup>, 徐忠法<sup>5</sup>, 范开席<sup>1</sup>

(山东省医学科学院附属医院 1. 内七科 3. 医务部 4. 中心实验室 5. 外二科, 山东 济南 250031; 2. 济南大学 / 山东省医学科学院 医学与生命科学学院, 山东 济南 250022)

### 摘要

**目的:** 探讨直肠癌患者术后行化疗联合细胞因子诱导杀伤细胞 (CIK) 治疗的临床疗效。

**方法:** 回顾性分析 2011 年 6 月—2013 年 5 月 45 例术后行 FOLFOX4 方案化疗联合 CIK 治疗的直肠癌患者 (CIK+ 化疗组) 临床资料, 以同期术后仅接受相同方案的 45 例直肠癌患者 (单纯化疗组) 为对照, 比较两组患者的生存质量、近期疗效、生存率以及不良反应, 并分析直肠癌患者预后的影响因素。

**结果:** 与单纯化疗组比较, CIK+ 化疗组患者的生存质量改善率明显升高 (82.2% vs. 33.3%,  $P < 0.05$ ); 总有效率无统计学差异 (31.1% vs. 22.2%,  $P > 0.05$ ), 但疾病控制率明显增加 (77.8% vs. 51.1%,  $P < 0.05$ ); 1、2 年总生存率无统计学差异 (100.0% vs. 97.8%; 93.3% vs. 80%, 均  $P > 0.05$ ), 但 1、2 年无进展生存率明显升高 (86.7% vs. 62.2%; 62.2% vs. 40%, 均  $P < 0.05$ ); 总不良反应发生率无统计学差异 (46.7% vs. 53.3%,  $P > 0.05$ )。单因素分析显示, 直肠癌术后患者的预后与肿瘤的分化程度、淋巴结转移、病理分期及手术方式有关 (均  $P < 0.05$ ); 多因素分析显示, 肿瘤的分化程度和病理分期是影响直肠癌患者术后生存的独立因素 (均  $P < 0.05$ )。

**结论:** 直肠癌患者术后行化疗联合 CIK 免疫治疗可明显改善生活质量, 提高总体疗效, 延长无进展生存时间; 肿瘤的分化程度和病理分期是影响直肠癌患者术后生存的独立因素。

### 关键词

直肠肿瘤; 免疫疗法; 细胞因子诱导杀伤细胞; 肿瘤联合化疗方案  
中图分类号: R757.3

## Clinical efficacy of postoperative chemotherapy in combination with CIK immunotherapy in rectal cancer patients

LIU Debao<sup>1,2</sup>, SUN Ziwen<sup>3</sup>, LI Yan<sup>4</sup>, HUI Lina<sup>1,2</sup>, XU Zhongfa<sup>5</sup>, FAN Kaixi<sup>1</sup>

(1. The Seventh Department of Internal Medicine 3. Department of Medical Administration 4. Central Laboratory 5. The Second Department of Surgery, Affiliated Hospital, Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250031, China; 2. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan, Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250022, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the clinical efficacy of postoperative chemotherapy combined with cytokine-induced killer cell (CIK) therapy in rectal cancer patients.

**Methods:** The clinical data of 45 rectal cancer patients undergoing postoperative chemotherapy with FOLFOX4 regimen in combination with CIK therapy (CIK plus chemotherapy group) during June 2011 to May 2013 were retrospectively analyzed, and another 45 rectal cancer patients undergoing postoperative chemotherapy alone

**基金项目:** 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目 (2013WS0371)。

**收稿日期:** 2016-01-13; **修订日期:** 2016-04-15。

**作者简介:** 刘德宝, 山东省医学科学院附属医院硕士研究生, 主要从事消化系统肿瘤的综合治疗方面的研究。

**通信作者:** 范开席, Email: fankaixi@126.com

(chemotherapy alone group) with the same regimen during the same period served as control. The quality of life, short-term results, survival rate and adverse reactions between the two groups were compared, and the influential factors for prognosis of rectal cancer patients were also analyzed.

**Results:** In CIK plus chemotherapy group compared with chemotherapy alone group, the improvement rate in quality of life was significantly increased (82.2% vs. 33.3%,  $P<0.05$ ), the overall response rate had no significant difference (31.1% vs. 22.2%,  $P>0.05$ ), but the disease control rate was significantly increased (77.8% vs. 51.1%,  $P<0.05$ ). The 1- and 2-year overall survival rate showed no significant difference (100.0% vs. 97.8%; 93.3% vs. 80%, both  $P>0.05$ ), but the 1- and 2-year progression-free survival rate was significantly increased (86.7% vs. 62.2%; 62.2% vs. 40%, both  $P<0.05$ ) and the overall incidence of adverse reactions showed no significant difference (46.7% vs. 53.3%,  $P>0.05$ ). Univariate analysis showed that degree of tumor differentiation, lymph node metastasis, TNM stage and surgical procedure were associated with the prognosis of rectal cancer patients (all  $P<0.05$ ), and multivariate analysis identified that degree of tumor differentiation and pathological stage were independent prognostic factors (both  $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Postoperative chemotherapy in combination with CIK immunotherapy can significantly improve the quality of life, increase the overall efficacy, and prolong the progression-free survival rate of rectal cancer patients. The degree of tumor differentiation and pathological stage are independent postoperative prognostic factors for rectal cancer patients.

**Key words** Rectal Neoplasms; Immunotherapy; Cytokine-Induced Killer Cells; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols

**CLC number:** R757.3

直肠癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一,伴随着生活质量的不断提高,直肠癌的发病率也在逐年增加,目前临床上对于直肠癌的治疗主要以手术切除为主,辅以全身化疗。而免疫治疗为基础的肿瘤生物治疗已成为一种新的治疗模式,并在临床应用中受到越来越多的重视。细胞因子诱导杀伤细胞CIK (cytokine-induced killer cells, CIK) 具有T淋巴细胞强大的抗肿瘤活性,与过往的其它抗肿瘤药物相比较,CIK细胞免疫治疗可在不损伤机体免疫系统结构和功能的前提下,直接杀伤肿瘤细胞,并能调节和增强机体的免疫功能<sup>[1]</sup>。本研究回顾性分析直肠癌术后化疗联合CIK细胞治疗患者的临床病理资料,并分析化疗联合CIK免疫治疗直肠癌患者的疗效及安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取我院自2011年6月20日—2013年5月30日经手术治疗后病理确诊的直肠癌患者90例,年龄38~79岁,其中45例患者在术后接受CIK免疫治疗和化疗联合治疗(CIK+化疗组),另外45例患者在术后只是接受了单纯化疗(单纯化疗组)。患

者选择标准:(1)所有患者均经术后病理证实为直肠癌;(2)患者在术前均未接受过放化疗,影像学检查均有可测量病灶,且肿瘤直径 $\geq 1$  cm;(3)患者卡氏评分 $\geq 70$ 分,预计生存期 $\geq 6$ 个月,且患者在入选前7 d内心电图、血常规、肝肾功检查均正常;(4)治疗方案经患者或家属签署知情同意书。经统计学分析,两组患者在性别、年龄、血常规、肝功、病理类型及分化程度等临床资料方面差异无统计学意义。

### 1.2 CIK细胞培养方法

参考郭增清等<sup>[2]</sup>培养方法,抽取患者新鲜的外周抗凝全血100~150 mL,经淋巴细胞分离液分离并收集PBMC,用培养液调整细胞密度至 $1 \times 10^6$  mL, PBMC经磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤2次后加入含20 mL KBS-551培养液的培养瓶中培养,第1天加入IFN- $\gamma$  1 000 U/mL,第2天加入抗CD<sub>3</sub>单克隆抗体50 ng/mL, IL-1 $\alpha$  100 U/mL、IL-2 1 000 U/mL,此后每间隔2~3 d添加新鲜培养液及IL-2, 8 d后取样进行活细胞计数,流式细胞术检测细胞免疫表型,细胞数数量级达到 $10^9$ /L后开始收集细胞。将培养好的CIK细胞用无菌0.9% NaCl溶液洗涤,然后配置成100 mL细胞悬液,在4 h内经静脉回输给患者,每天1次,回输过程中密切观察患者反应。

每次回输细胞数量为  $(2\sim 5) \times 10^9$  个, 连续输注 3~6 次为 1 周期。

### 1.3 治疗方案

**1.3.1 CIK+ 化疗组** 患者在行 FOLFOX4 方案化疗前 1 d 用血细胞成分分离机单采外周血单个核细胞, 然后培养 CIK 细胞, 患者从第 2 天开始行 FOLFOX4 方案化疗, CIK 细胞培养 14 d 后分 2 次回输给患者, 回输后 2 h 内密切观察患者反应情况, 以 28 d 为 1 个治疗周期。治疗组及对照组患者在手术后均接受 FOLFOX4 方案化疗 4~10 个周期, 期间未行其他特殊治疗。

**1.3.2 单纯化疗组** 行常规 FOLFOX4 方案化疗, 具有用药: 奥沙利铂 (OXA)  $100 \text{ mg/m}^2$ , 静脉注射, 第 1 天; 5-氟尿嘧啶 (5-FU)  $400 \text{ mg/m}^2$ , 静脉注射, 第 1~2 天,  $2400 \text{ mg/m}^2$  持续静脉注射, 第 1~2 天; 亚叶酸钙 (CF)  $100 \text{ mg/m}^2$ , 静脉注射, 第 1~2 天。

### 1.4 疗效评价

近期疗效: 近期疗效评价按照 RECIST 标准<sup>[3]</sup> 进行评价, 每 2 个治疗周期评价 1 次, 分为完全缓解 (complete remission, CR): 所有目标病灶消失; 部分缓解 (partial remission, PR): 基线病灶长径总和缩小  $>30\%$ ; 稳定 (stable disease, SD): 基线病灶长径总和与有缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD; 进展 (progressive disease, PD): 基线病灶长径总和增加  $>20\%$  或出现新病灶。以 CR+PR 计算有效率 (response rate, RR), 以 CR+PR+SD 计算控制率 (disease control rate, DCR), 并在 3 个治疗周期后评价近期疗效。远期疗效: 在选取的所有患者治疗前及每周治疗均进行血常规、肝肾功及肿瘤标志物检测, 每 2 周期治疗后复查 CT, 并对所有患者随访至 2015 年 5 月, 记录患者在随访过程中的复发及转移情况, 并对患者进行生活质量评价, 重点评价患者的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 及总生存期 (overall survival, OS)。生存质量: 评价患者治疗后生存质量采用 Karnofsky 评分标准来评价患者的生存质量 (quality of life, QOL), 以患者治疗后 KPS 评分增加 10 分以上为 QOL 改善, 治疗后  $<10$  分为 QOL 稳定, 治疗后评分减少 10 分为 QOL 降低。不良反应: 所有患者治疗期间定期复查血常规、肝肾功电解质、肿瘤标志物及腹部 B 超、CT 等方式来了解肿瘤复发及转移等情况, 采用电话或门诊复查方式进行随访, 随访时间从最初手术治疗开始, 随访最少 11 个月, 最长 47 个月, 末次随

访时间 2015 年 5 月。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 采用 Kaplan-Meier 法评估患者 OS 及 PFS 并绘制生存曲线, 生存分析采用 Log-rank 法, 计数资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。对于单因素分析有意义的变量, 通过多因素 Cox 回归法分析, 排除变量之间的干扰因素, 确立影响预后的独立影响因素。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料对比结果

CIK+ 化疗组与单纯化疗组分别从年龄、性别、血常规、肝肾功、KPS 评分、病理类型、分化程度、TNM 分期等方面比较, 结果显示两组患者的临床资料差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (表 1)。

表 1 两组患者的临床资料比较 [ $n$  (%),  $n=45$ ]  
Table 1 Comparison of the clinical data between the two groups of patients [ $n$  (%),  $n=45$ ]

临床资料	CIK+ 化疗组	化疗组	$t/\chi^2$	$P$
性别				
男	28 (62.2)	30 (66.7)	0.194	0.660
女	17 (37.8)	15 (33.3)		
年龄 (岁)				
< 55	10 (22.2)	12 (26.7)	0.241	0.624
$\geq 55$	35 (77.8)	33 (73.3)		
白细胞 ( $10^9/\text{L}$ )	6.35 (2.6~10)	6.2 (2.8~8.9)	0.139	0.710
血红蛋白 (g/L)	126.8 (60~168)	125.2 (79~175)	0.413	0.522
血小板 ( $10^9/\text{L}$ )	158 (68~298)	147 (67~277)	1.766	0.187
谷丙转氨酶 (U/L)	24.12 (6~48)	22.16 (5~48)	0.05	0.824
谷草转氨酶 (U/L)	32.43 (11~60)	31.68 (11.0~59)	0.189	0.665
碱性磷酸酶 (U/L)	54.67 (30~120)	57.69 (25.5~128)	1.379	0.243
KPS 评分				
$\geq 90$	30 (66.7)	27 (60.0)	0.929	0.628
80~	12 (26.7)	16 (35.6)		
70~	3 (6.7)	2 (4.4)		
病理类型				
黏液腺癌	13 (28.9)	15 (33.3)	5.767	0.056
管状腺癌	14 (31.1)	22 (48.9)		
乳头状腺癌	18 (40.0)	8 (17.8)		
分化程度				
高分化	2 (4.4)	3 (6.7)	0.394	0.821
中分化	40 (88.9)	38 (84.4)		
低分化	3 (6.7)	4 (8.9)		
TNM 分期				
I	4 (8.9)	3 (6.7)	1.323	0.724
II	11 (24.4)	14 (31.1)		
III	27 (60.0)	23 (51.1)		
IV	3 (6.7)	5 (11.1)		

### 2.2 QOL 分析

CIK+化疗组与单纯化疗组比较, CIK+化疗组在CIK细胞治疗结束后, 患者QOL评分改善37例(82.2%), 单纯化疗组化疗结束后QOL评分改善15例(33.3%), 两者差异有统计学意义( $P<0.05$ ) (表2)。

表2 两组患者的QOL评分比较[n(%), n=45]

Table 2 Comparison of scores for QOL between the two groups of patients [n(%), n=45]

组别	QOL 评分		
	改善	稳定	降低
CIK+ 化疗组	37 (82.2)	5 (11.1)	3 (6.7)
单纯化疗组	15 (33.3)	19 (42.2)	11 (24.4)

### 2.3 近期疗效

经过3周期治疗后, 以CT复查等方式评价患者的近期疗效。通过对两组患者近期疗效对比观察分析发现, CIK+化疗组与单纯化疗组患者DCR分别为77.8% (35/45) 和51.1% (23/45),

经统计学分析, 两组DCR差异有统计学意义( $P<0.05$ ), CIK+化疗组与单纯化疗组患者RR分别为31.1% (14/45) 和22.2% (10/45), 经统计学分析, 两组患者RR差异无统计学意义( $P>0.05$ ) (表3)。

### 2.4 两组患者的OS与PFS评价

两组患者均随访至2015年5月, CIK+化疗组中位随访时间为34 (13~47) 个月, 单纯化疗组中位随访时间为31 (11~45) 个月, 两组患者随访率均为100%。CIK+化疗组直肠癌患者的中位OS为34个月 (95% CI=30.8~37.16), 单纯化疗组直肠癌患者的中位OS为31个月 (95% CI=29.53~32.47), 两者经Log-rank检验, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.651, P=0.199$ ) (图1A); CIK+化疗组的中位PFS为33个月 (95% CI=29~35), 单纯化疗组的中位PFS为26个月 (95% CI=24~28), 两者经Log-rank检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=26.43, P<0.01$ ) (图1B)。

表3 两组患者近期疗效比较[n(%), n=45]

Table 3 Comparison of the short-term results between the two groups of patients [n(%), n=45]

组别	CR	PR	SD	PD	RR (%)	DCR (%)
CIK+ 化疗组	0 (0.0)	14 (31.1)	21 (46.7)	10 (22.2)	31.1	77.8
单纯化疗组	0 (0.0)	10 (22.2)	13 (28.9)	22 (48.9)	22.2	51.1

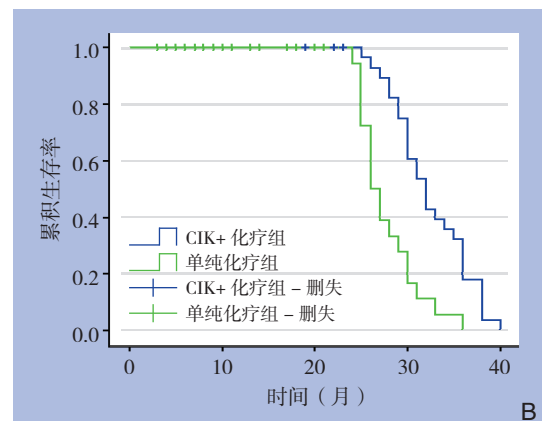
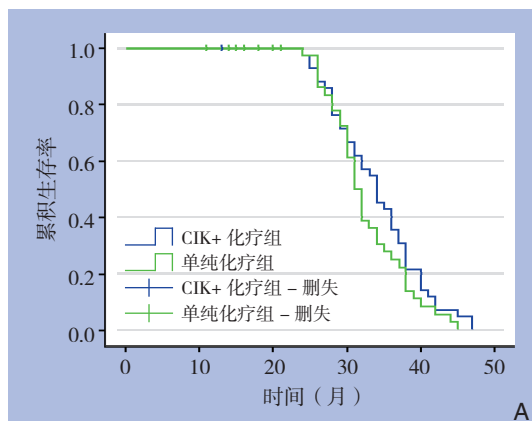


图1 两组患者术后生存情况比较 A: OS曲线; B: PFS曲线

Figure 1 Comparison of the postoperative survival status of the two groups of patients A: OS curves; B: PFS curves

### 2.5 单因素分析

通过单因素分析可发现: 影响患者预后的指标有分化程度、淋巴结转移、病理分期和手术方式 (均 $P<0.05$ ); 而患者的性别、年龄、肿瘤大小和病理类型等因素与预后无关 (均 $P>0.05$ ) (表4)。

### 2.6 多因素分析

通过多因素Cox分析可发现, 分化程度和肿瘤分期是直肠癌术后患者预后的独立影响因素 (均 $P<0.05$ ), 各因素的OR值依次为8.116和9.882 (表5)。

表 4 直肠癌术后患者预后影响因素的单因素 Cox 分析  
Table 4 Univariate Cox analysis of influential factors for postoperative prognosis in rectal cancer patients

因素	B	SE	Wald	P	Exp ( $\beta$ )
性别	0.29	0.586	0.246	0.62	1.337
年龄	-0.057	0.667	0.007	0.932	0.945
肿瘤大小	0.022	0.586	0.001	0.97	1.022
分化程度	3.317	0.602	30.403	<0.001	27.57
淋巴结转移	3.018	1.045	8.342	0.004	20.452
病理类型	-0.565	0.408	1.916	0.166	0.569
病理分期	2.940	0.580	25.658	<0.001	18.923
手术方式	-3.125	1.045	8.940	0.003	0.044

表 5 直肠癌术后患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析  
Table 5 Multiivariate Cox analysis of influential factors for postoperative prognosis in rectal cancer patients

因素	B	SE	Wald	P	OR
分化程度	2.094	0.696	9.062	0.003	8.116
病理分期	2.291	0.651	12.377	<0.001	9.882

## 2.7 不良反应

CIK+化疗组与单纯化疗组主要不良反应为骨髓抑制（白细胞、血小板下降）、胃肠道反应（恶心、呕吐）及肝功能损伤，分析显示，CIK+化疗组患者的总不良反应发生率低于单纯化疗组，两组的不良反应发生率分别为46.7%和53.3%，但两组间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。CIK+化疗组有2例患者在初次进行CIK细胞回输后出现发热症状，经对症处理后症状均消失，未再出现发热、寒战等症状。

## 3 讨论

直肠癌已成为我国最常见的恶性肿瘤之一，早期发病时一般无明显症状，确诊时大部分是中、晚期，手术是最主要的治疗方法，但患者术后易复发和转移，术后化疗虽能在一定程度上杀伤肿瘤细胞，对疾病的局部复发转移起到显著作用，但术后化疗很难清除体内残留的一些微小病灶，并且很多患者在化疗后往往因免疫功能降低而出现疾病进展现象<sup>[4-5]</sup>。而免疫治疗作为继手术、放疗、化疗之后一种新的治疗方法，在临床肿瘤治疗中正发挥越来越重要的作用<sup>[6]</sup>，其在精确消除肿瘤细胞的同时，能最大程度的提高机体的免疫功能，从整体上进一步提高治疗效果<sup>[7-8]</sup>。

肿瘤细胞免疫治疗是一种新兴的、具有显

著疗效的肿瘤治疗模式，是一种自身免疫抗癌的新型治疗方法。它是运用生物技术和生物制剂对从患者体内采集的免疫细胞进行体外培养和扩增后回输到患者体内的方法，来激发、增强机体自身的免疫功能，以达到抑制和杀伤肿瘤细胞的目的。CIK是一种新型的免疫活性细胞，它是将人体外周血单个核细胞在体外多种细胞刺激因子的共同作用下培养生成的一群异质细胞<sup>[9]</sup>，主要效应细胞为CD3<sup>+</sup>和CD56<sup>+</sup>T细胞，具有T淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和自然杀伤细胞NK细胞非主要组织相关性复合物限制性杀瘤的特点<sup>[10-11]</sup>。与其他的免疫细胞相比较，CIK细胞具有繁殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广、对多重耐药肿瘤细胞均敏感，并且对正常骨髓造血前体细胞毒性小等特点<sup>[12-13]</sup>。目前已有研究<sup>[14]</sup>表明，胃癌患者术后CIK免疫治疗联合化疗已取得较好的疗效，在提高机体免疫力的同时，显著延长了患者的OS和PFS。同时，CIK免疫治疗与化疗联合在治疗血液系统肿瘤<sup>[15-16]</sup>、肺癌<sup>[17]</sup>、肝癌<sup>[18]</sup>、乳腺癌<sup>[19]</sup>、卵巢癌<sup>[20]</sup>、结肠癌<sup>[21]</sup>、淋巴瘤<sup>[22]</sup>等方面均有一定的临床研究，并且已取得一定的治疗效果，改善了患者的生存质量。

本研究基于对CIK免疫治疗联合化疗与单纯化疗治疗直肠癌术后患者的同期对照研究，通过回顾性分析治疗组与对照组的临床资料，两组患者在人口学特征及临床病理类型、分期等方面均无统计学意义。研究结果显示，CIK+化疗组患者DCR（77.8%）较单纯化疗组DCR（51.1%）明显提高（ $P<0.05$ ），表明CIK联合化疗治疗可显著提高直肠癌术后患者的疾病控制率。此外生存结果分析显示，CIK+化疗组1、2年生存率分别为100%、93.3%，单纯化疗组1、2年生存率分别为97.8%、80%，CIK+化疗组与单纯化疗组的中位生存期分别为34、31个月，两组患者生存率经统计学分析，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），结果与李莎等<sup>[23]</sup>的报道相似。可见CIK联合化疗治疗对于直肠癌术后患者的1、2年生存率无明显影响。CIK+化疗组1、2年PFS明显高于单纯化疗组PFS（ $P<0.01$ ），CIK+化疗组直肠癌患者中位PFS为33个月，明显高于单纯化疗组26个月，这与应刚等<sup>[24]</sup>的研究结果相似。

此外，在研究中还发现CIK+化疗组患者骨髓抑制及胃肠道反应发生率低于单纯化疗组，但差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。在CIK细胞回输过程中有2例患者出现发热现象，无其他不良反应发

生。可见CIK免疫治疗联合化疗对于术后直肠癌的治疗是安全有效的,在保证治疗效果的同时,可提高机体整体的免疫功能。

综上所述,CIK细胞免疫治疗联合化疗治疗术后直肠癌患者近期疗效及PFS均较单纯化疗组有显著提高,但CIK免疫治疗与化疗联合的最佳联用方案,如CIK细胞回输的数量、CIK治疗周期数以及药物的选择等尚未有统一的标准,仍需要大样本的临床试验研究来确定<sup>[25-26]</sup>。本组患者的临床病理及随访资料的多因素分析表明肿瘤的分化程度及病理分期是直肠癌术后患者预后的独立影响因素。由于本研究样本量少,而且随访时间有限,因此直肠癌预后影响因素的确定仍需要大样本长时间的临床研究,相信伴随着越来越多的临床试验,以及治疗方案的进一步完善,将会为直肠癌患者带来新的希望。

#### 参考文献

- [1] Chen R, Deng X, Wu H, et al. Combined immunotherapy with dendritic cells and cytokine-induced killer cells for malignant tumors: a systematic review and meta analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(2):451-464.
- [2] 郭增清,叶韵斌,余家密,等.细胞因子诱导的杀伤细胞联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. *肿瘤研究与临床*, 2012, 24(10):663-666.  
Guo ZQ, Ye YB, Yu JM, et al. Clinical observation of cytokine-induced killer cells combined with chemotherapy on the treatment of advanced colorectal cancer[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2012, 24(10):663-666.
- [3] 陈智伟,廖美琳. RECIST标准在肿瘤治疗疗效评价中的应用[J]. *中国肿瘤*, 2004, 13(10):616-618.  
Chen ZW, Liao ML. Evaluation of tumor response with RECIST criteria[J]. *China Cancer*, 2004, 13(10):616-618.
- [4] Jakel CE, Vogt A, Gonzalez-Carmona MA, et al. Clinical studies applying cytokine-induced killer cells for the treatment of gastrointestinal tumors[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014:897214. doi: 10.1155/2014/897214.
- [5] 尹良伟,王苏平,张利,等. DC-CIK过继性免疫疗法联合化疗治疗转移性结直肠癌患者的疗效[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20(2):217-224.  
Yin LW, Wang SP, Zhang L, et al. Efficacy of dendritic cells/cytokine induced killer cells adoptive immunotherapy combined with chemotherapy in treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2013, 20(2):217-224.
- [6] Li XD, Xu B, Wu J, et al. Review of Chinese clinical trials on CIK cell treatment for malignancies[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(5):242-245.
- [7] Zhu H, Yang X, Li J, et al. Immune response, safety and survival and quality of life outcomes for advanced colorectal cancer patients treated with dendritic cell vaccine and cytokine-induced killer cell therapy[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:603871. doi: 10.1155/2014/603871.
- [8] 段泽辉. 结肠癌患者术后树突状细胞免疫治疗对患者免疫功能的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(4):506-508.  
Duan ZH. Effect of postoperative dendritic cell immunotherapy on immune function of colon cancer patients[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(4):506-508.
- [9] Lin G, Wang J, Lao X, et al. Interleukin-6 Inhibits Regulatory T Cells and Improves the Proliferation and Cytotoxic Activity of Cytokine-induced Killer Cells[J]. *J Immunother*, 2012, 35(4):337-343.
- [10] Shi L, Zhou Q, Wu J, et al. Efficacy of adjuvant immunotherapy with cytokine-induced killer cells in patients with locally advanced gastric cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(12):2251-2259.
- [11] Cui Y, Yang X, Zhu W, et al. Immune response, clinical outcome and safety of dendritic cell vaccine in combination with cytokine-induced killer cell therapy in cancer patients[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(2):537-541.
- [12] Niu J, Ren Y, Zhang T, et al. Retrospective comparative study of the effects of dendritic cell vaccine and cytokine-induced killer cell immunotherapy with that of chemotherapy alone and in combination for colorectal cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:214727. doi: 10.1155/2014/214727.
- [13] 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.
- [14] 樊永丽,赵华,于津浦,等.胃癌患者术后化疗联合CIK免疫治疗的临床疗效[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(2):168-174.  
Fan YL, Zhao H, Yu JP, et al. Clinical efficacy of chemotherapy combined with cytokine-induced killer cell treatment after curative resection for gastric cancer patients[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2012, 19(2):168-174.
- [15] Schmeel FC, Schmeel LC, Gast SM, et al. Adoptive immunotherapy strategies with cytokine-induced killer (CIK) cells in the treatment of hematological malignancies[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(8):14632-14648.
- [16] 杨洋,杨波,蔡力力,等.自体CIK细胞联合化疗治疗老年急性髓细胞白血病的临床研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(1):58-63.

- Yang Y, Yang B, Cai LL, et al. Clinical study of autologous cytokine induced killer cells combined with chemotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Journal of Experimental Hematology, 2014, 22(1):58-63.
- [17] Wang S, Zhang H, Liu C, et al. Human leukocyte antigen-haploidentical donor-derived cytokine-induced killer cells are safe and prolong the survival of patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2014, 8(6):2727-2733.
- [18] Wang XP, Xu M, Gao HF, et al. Intraperitoneal perfusion of cytokine-induced killer cells with local hyperthermia for advanced hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(19):2956-2962.
- [19] 李荣国, 赵悦, 马晓, 等. 乳腺癌免疫治疗的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11):1484-1489.
- Li RG, Zhao Y, Ma X, et al. Research progress in breast cancer immunotherapy[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 22(11):1484-1489.
- [20] Chu CS, Boyer J, Schullery DS, et al. Phase I/II randomized trial of dendritic cell vaccination with or without cyclophosphamide for consolidation therapy of advanced ovarian cancer in first or second remission[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(5):629-641.
- [21] Gao D, Li C, Xie X, et al. Autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy with cytokine-induced killer cells improves survival in gastric and colorectal cancer patients[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e93886. doi: 10.1371/journal.pone.0093886.
- [22] Guo Z, Liu H, He XP, et al. A clinical study of cytokine-Induced killer cells for the treatment of refractory lymphoma [J]. Oncol Lett, 2011, 2(3):531-536.
- [23] 李莎, 李岩, 梁婧, 等. DC-CIK联合化疗治疗结肠癌的临床研究[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(9):835-839.
- Li S, Li Y, Liang J, et al. The study of clinical application of DC-CIK combined with chemotherapy on colon cancer[J]. Chinese Journal of Immunology, 2012, 28(9):835-839.
- [24] 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):274-282.
- Ying MG, Wei ZQ, Yang JW, et al. Retrospective Analysis of Postoperative Chemo-radiotherapy Combined with DC-CIK in the Treatment of Patients with Colorectal Cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2010, 25(3):274-282.
- [25] 张利飞, 裴海平. 结直肠癌预后预测研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(4):581-588.
- Zhang LF, Pei HP. Prognosis prediction of colorectal cancer: research progress[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(4):581-588.
- [26] Wang X, Yu W, Li H, et al. Can the dual-functional capability of CIK cells be used to improve antitumor effects?[J]. Cell Immunol, 2014, 287(1):18-22.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 刘德宝, 孙子雯, 李岩, 等. 直肠癌患者术后化疗联合CIK免疫治疗的临床疗效[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(8):1186-1192. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.017

**Cite this article as:** Liu DB, Sun ZW, Li Y, et al. Clinical efficacy of postoperative chemotherapy in combination with CIK immunotherapy in rectal cancer patients[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(8):1186-1192. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.017

## 本刊 2016 年下半年各期重点内容安排

本刊 2016 年下半年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 7 期 肝细胞癌基础与临床研究

第 8 期 胆道外科疾病的微创治疗

第 9 期 胰腺肿瘤的基础与临床研究

第 10 期 消化道肿瘤及胃肠外科疾病

第 11 期 乳腺、甲状腺及内分泌外科

第 12 期 血管外科疾病及其他

中国普通外科杂志编辑部