



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.019  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.019  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):1022-1026.

· 文献综述 ·

## 基于树突状细胞的肝细胞癌免疫治疗研究进展

舒常发<sup>1</sup>, 刘锐<sup>1</sup> 综述 李清龙<sup>2</sup> 审校

(1. 中南大学湘雅医学院, 湖南长沙 410013; 2. 中南大学湘雅二医院 普通外科, 湖南长沙 410011)

### 摘要

肝细胞癌(HCC)是最常见的原发性肝癌,目前,免疫疗法已成为继手术治疗、放射治疗、化学治疗之后的第4种治疗HCC的手段。许多研究证明,免疫治疗可以提高机体的免疫功能,以减少HCC的复发和转移、延长患者生存期。树突状细胞(DC)是体内功能最强大的抗原提呈细胞,在机体的抗肿瘤免疫应答中发挥着重要作用。DC抗肿瘤疫苗、DC-细胞因子诱导的杀伤细胞细胞疗法、DC免疫治疗联合肝动脉化疗栓塞术和光动力疗法等以DC为基础的方式已成为HCC免疫治疗研究中的热点,并展现出良好的前景。笔者将对近几年基于树突状细胞的HCC免疫治疗的研究进展进行综述。

### 关键词

肝细胞癌; 免疫疗法; 树突细胞; 综述文献

中图分类号: R735.7

## Research progress of dendritic cell-based immunotherapy for hepatocellular carcinoma

SHU Changfa<sup>1</sup>, LIU Rui<sup>1</sup>, LI Qinglong<sup>2</sup>

(1. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China; 2. Department of General Surgery, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer. At present, immunotherapy has become the fourth treatment for HCC following surgery, radiotherapy and chemotherapy. Many studies have proven that immunotherapy can improve the systemic immunological function to reduce the recurrence and metastasis of HCC and prolong the survival time for HCC patients. Dendritic cells (DC) are the most powerful antigen-presenting cells in vivo and play an important role in anti-tumor immune response. The DC-based immunotherapy including DC anti-tumor vaccine, DC-cytokine induced killer cells immunotherapy and DC immunotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization or photodynamic therapy has become the research focus in immunotherapy of HCC and also shown a promising direction. This review concentrates on the research progress of DC-based immunotherapy for HCC in recent years.

### Key words

Liver Neoplasms; Immunotherapy; Dendritic Cells; Review

CLC number: R735.7

收稿日期: 2015-04-12; 修订日期: 2015-06-04。

作者简介: 舒常发, 中南大学湘雅医学院临床医学(八年制)2012级学生, 主要从事肝脏疾病方面的研究。

通信作者: 李清龙, Email: liqinglonga@sina.com

肝细胞癌(HCC)的病死率占全球癌症第3位,且发病率不断上升<sup>[1]</sup>。由于手术和介入疗法治疗HCC的局限性,免疫治疗已成为HCC研究的热点。HCC患者在肿瘤恶化过程中,肿瘤细胞可以分泌免疫抑制因子,抑制抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)的成熟,使调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)增多,促进了肿瘤细胞的生存和转移<sup>[2]</sup>。Tregs可以调控CD8<sup>+</sup>T细胞功能,如抑制分泌IFN- $\gamma$ ,从而发挥HCC免疫抑制作用。目前,已经发现HCC细胞过度表达甲胎蛋白( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)等,这都可能成为一些靶标来诱导抗原特异性的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)反应<sup>[3]</sup>。

树突状细胞(dendritic cells, DC)是目前发现的最主要、功能最强的APC,体内未成熟DC在摄取外来抗原后转化为成熟DC,通过MHC I和MHC II分别与CD8<sup>+</sup>T细胞和CD4<sup>+</sup>T细胞相互作用,诱发免疫反应<sup>[4-5]</sup>。DC在机体抗肿瘤免疫中发挥重要作用,有研究<sup>[6]</sup>发现,相比药物治疗,HCC患者在术后接受DC疫苗以及活化的T细胞治疗,患者的生存期明显延长。众多研究结果都揭示了基于DC的HCC免疫治疗具有良好的前景,以其为基础的肿瘤免疫治疗将有可能成为最有效的疗法之一。

## 1 基于树突状细胞的肿瘤疫苗

HCC患者的DC数量明显减少,其功能也受到损害,严重影响了对T细胞的活化作用和激发抗肿瘤细胞的免疫能力<sup>[7]</sup>,提示HCC免疫逃逸可能与DC功能受损有关。最近研究<sup>[8]</sup>表明,肿瘤源性的AFP能够抑制DC分化成熟和产生炎症介质的能力,同时也使DC诱导T细胞增殖和活化的能力明显降低。基于DC的免疫疫苗治疗就是为了克服免疫抑制,诱导产生肿瘤特异性的CTL,产生有效的抗肿瘤免疫应答。

### 1.1 负载肝癌抗原物质的DC

制备DC抗肿瘤疫苗首先要获得DC, Tanoue等<sup>[9]</sup>研究发现,从肝硬化患者提取到的DC与从健康人中提取到的DC并无明显差别,其保持同样的成熟和呈递抗原的能力,提示了获取DC的广泛性。有研究<sup>[10]</sup>用肝癌细胞系HepG2致敏HCC患者的DC,诱发了特异性抗肿瘤反应,对晚期HCC患者进行治疗时显示出了良好的疾病控制率,同

时部分患者AFP的量明显下降。Vogt等<sup>[11]</sup>把重组IL-12基因的腺病毒载体转染到肿瘤裂解物致敏的DC中制备DC抗肿瘤疫苗,通过不同的方法将DC注射到小鼠体内,结果显示出IL-12的高表达,通过瘤内注射引发最强烈的抗肿瘤效应。同时也提高了肿瘤微环境中的Th1型细胞因子、CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞的水平。但是并没有降低HCC的免疫抑制水平,相反,IL-10、TGF- $\beta$ 以及Tregs的水平升高。提示今后在研究抗HCC的DC疫苗时,不仅要能使体内产生特异性的抗肿瘤免疫应答,同时也要降低HCC的免疫抑制因子的水平并打破免疫抑制。

### 1.2 基因修饰的DC

HCC相关抗原基因和细胞因子基因修饰的DC疫苗会引起更广泛的靶向抗肿瘤反应,Bray等<sup>[12]</sup>应用AFP多肽转导的DC疫苗治疗HCC患者时发现,转导多肽的DC增强了对NK细胞的活化,同时Tregs的数量减少。IFN- $\gamma$ 修饰的DC经肿瘤细胞抗原致敏后能促进T细胞的增殖,并能诱导其向Th1细胞方向分化,产生特异性的细胞免疫应答,增强T细胞的细胞毒性作用,从而有效地杀伤肿瘤细胞<sup>[13]</sup>。近年来,许多研究都致力于构建肿瘤相关抗原和细胞因子的重组质粒,然后将其转染到DC中,制备DC疫苗。研究<sup>[14]</sup>发现,源自HCC患者共转染AFP和IL-2基因的DC能够增强CTL的毒性、显著增加IL-2和IFN- $\gamma$ 的产量,从而促进机体产生特异性抗肿瘤免疫。刁斌斌等<sup>[15]</sup>构建了重组表达IL-18、肝癌相关抗原MAGE-1及共表达IL-18和MAGE-1的质粒,然后分别转入到DC中构建DC疫苗,多种方法检测了重组质粒转染的DC抗原呈递能力和抗肿瘤能力,发现共表达IL-18和MAGE-1的DC组能特异性识别MAGE-1阳性的肝癌细胞,其杀伤作用最强,且DC识别抗原和递呈抗原的能力也明显增强。

目前,核酸疫苗也是DC抗肿瘤疫苗的一个重要研究方向,Xie等<sup>[16]</sup>报道了转染肝癌细胞RNA的DC细胞能够刺激T细胞产生CTL,引发特异性抗肿瘤反应。在Xie的实验中,把转染RNA的DC注射到小鼠体内,结果发现小鼠体内的肿瘤体积要明显小于未注射转染RNA的DC的小鼠。

### 1.3 肝癌细胞与DC融合

肝癌细胞与DC可以通过一些物理化学方法进行融合,制备DC-肿瘤融合细胞疫苗。由于HCC特异性抗原尚不明确,DC-肿瘤融合细胞疫苗不仅具

有DC的抗原提呈功能,也能持续表达肿瘤所有的内源性抗原肽<sup>[17]</sup>。Zhou等<sup>[18]</sup>报道10例肿瘤患者在接受DC-肿瘤融合细胞疫苗时,其中6例的病情稳定持续了1.5年,提示了DC-肿瘤融合肿瘤细胞的安全性和有效性。Yang等<sup>[19]</sup>运用DC-肿瘤融合细胞疫苗治疗HCC时发现,CD8<sup>+</sup>T细胞和CD4<sup>+</sup>T细胞都得到了活化,一些细胞因子也出现高表达,如GM-CSF、IL-4和IFN- $\alpha$ 。

DC-肿瘤融合细胞疫苗也存在许多急需解决的问题,如HCC相关的DC-肿瘤融合细胞疫苗的动物实验和临床试验较少,融合细胞的培养以及疫苗的规范使用等。

#### 1.4 DC 抗肿瘤疫苗的展望

目前使用抗体与树突细胞表面的受体(如Toll样受体)结合来制备疫苗,可以诱导树突状细胞成熟并产生抗肿瘤免疫力<sup>[20]</sup>。另有研究<sup>[21]</sup>表明,溶瘤腺病毒共表达IL-12与GM-CSF和DC疫苗的联合使用具有协同抗肿瘤作用。然而,Yewdall等<sup>[22]</sup>发现,DC疫苗不会直接刺激CD8<sup>+</sup>T细胞,而是促进转移抗原给机体内源性APC,内源性APC活化CD8<sup>+</sup>T细胞。提示未来的研究应该更加关注于DC疫苗直接刺激CD8<sup>+</sup>T细胞,使机体产生特异性的抗肿瘤免疫反应,这可能成为HCC免疫治疗的关键。未来基于DC的HCC疫苗应更侧重于DC的亚群,在此基础上促进CD8<sup>+</sup>T细胞的反应<sup>[23]</sup>。然而,也有研究<sup>[24]</sup>证明,DC的生长和成熟受到多种miRNA的影响和调控,如miRNA-155可通过调控c-Fos的表达来影响DC的成熟,这也为研究DC疫苗提供了一个新的方向。与此同时,DC抗肿瘤疫苗更应与多种其他疗法相结合来产生更大的疗效,如DC抗肿瘤疫苗与肿瘤细胞源性的自噬体联合用于HCC模型的小鼠,其能产生特异性抗HCC的T细胞反应,肿瘤生长明显受到抑制,比单独的DC治疗效果更好<sup>[25]</sup>。然而DC疫苗的疗效与许多因素有关,其中一些很难确定,包括疫苗注射方式(静脉、皮下、瘤内等)、剂量、接种时间、患者免疫状态等,仍有待进一步研究。

## 2 DC-CIK 细胞免疫治疗

细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokines induced killer, CIK)是一种新型的免疫活性细胞,CIK通过刺激和修复免疫系统,利用机体本身免疫能力去杀伤肿瘤细胞<sup>[26]</sup>。有报道<sup>[27]</sup>称DC与CIK细胞共

同培养后,DC-CIK细胞的增殖能力和对肿瘤细胞的杀伤活性明显增强。同样,Wang等<sup>[28]</sup>的研究显示自体CIK细胞、自体DC-CIK细胞和同种异体DC-CIK细胞具有诱导肿瘤细胞凋亡的能力,且同种异体DC-CIK细胞作用最强。特异性的肿瘤抗原致敏或者负载突变基因的DC细胞能够产生更强的促CIK增殖和抗肿瘤效果,有报道<sup>[29]</sup>显示负载胰腺癌K-ras突变多肽后的DC能增加CIK的增殖及对胰腺癌细胞的杀伤作用,同时IL-12和IFN- $\gamma$ 的水平也明显升高。负载抗原的DC-CIK细胞对肝癌细胞的杀伤能力和诱导肝癌细胞凋亡的能力也明显强于未负载抗原的DC-CIK细胞<sup>[30]</sup>。最近研究<sup>[31]</sup>发现,转染磷脂酰肌醇聚糖3(glypican 3, GPC3)基因的DC细胞与CIK细胞共培养后,能显著诱导产生特异性的抗表达GPC3的肝癌细胞效应,在动物实验中也发现,转染GPC3的DC和CIK共培养能促进自体的CIK细胞的分化和ITF- $\alpha$ 的表达。Yu等<sup>[32]</sup>用IL-24基因转染的DC与CIK细胞共同培养,结果显示IL-24、IL-12、TNF- $\alpha$ 等高表达,并具有强烈的抗肝癌细胞的活性。DC-CIK细胞联合免疫疗法对肿瘤有很强的杀伤作用,并能增强机体的免疫力,在提高肿瘤治愈率和延长生存期显示出良好的前景,但其作用机制有待进一步探讨。

## 3 以DC为基础的免疫治疗与TACE术联用

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)被公认为中晚期肝癌的首选治疗方法,然而,大多数HCC患者机体免疫功能低下,同时有报道称TACE术在较短时间内并未有效消除HCC患者免疫抑制,提高免疫力<sup>[33]</sup>。HCC患者接受TACE术治疗后,间歇性的给予CIK细胞过继性免疫治疗能明显提高TACE的疗效,总生存期明显提高<sup>[34]</sup>。同样,TACE术和以DC为基础的免疫治疗联合运用,也会明显提升HCC患者的生存质量。Nakamoto等<sup>[35]</sup>研究发现,与只用TACE术治疗的HCC患者相比,接受OK-432刺激的DC和TACE术联合治疗的患者的无瘤生存期延长,并且OK-432刺激的DC能在HCC组织中更好的诱导抗肿瘤反应。郭伟伟等<sup>[36]</sup>应用DC-CIK细胞免疫治疗联合TACE术治疗30例HCC患者时,治疗组的中位无进展生存期为16个月,而单独运用TACE术治疗38例HCC患者则为7个月,DC-CIK细胞免疫治疗联合TACE术相比单纯TACE术,有助

于延长患者的无进展生存期,能改善中晚期HCC患者的生存质量。DC免疫疗法联合TACE术治疗HCC为不适合手术或其他疗法效果较差的HCC患者提供了一种新的治疗策略。

#### 4 树突状细胞联合 PDT

以DC为基础的免疫疗法可与多种其他治疗HCC的方法联合使用,可明显提高治疗的效果。在动物实验中发现<sup>[37]</sup>,射频消融治疗后,注射OK-432刺激的DC具有强烈的抑制肿瘤生长能力,但这种抗肿瘤的效果依赖体内CD8<sup>+</sup>T细胞和CD4<sup>+</sup>T细胞的活化。光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是近年来颇受各国学者重视的一种癌症新疗法,其与基于DC的免疫疗法联合应用可增强肿瘤患者的免疫应答。白爽等<sup>[38]</sup>应用光动力联合瘤体内输注树突状细胞对小鼠治疗后,肿瘤生长明显受到抑制,外周血CD8<sup>+</sup>T细胞含量升高,PDT损伤的肿瘤细胞可成为有效抗原刺激并活化DC。Kushibiki等<sup>[39]</sup>报道称PDT产生的肿瘤细胞裂解液能够诱导DC产生IL-1和IL-6。PDT产生的肿瘤裂解液致敏的DC能够抑制肿瘤的生长,能够产生抗原特异性的CTL反应,比冷冻肿瘤裂解液致敏的DC和PDT肿瘤裂解液效果更好<sup>[40-41]</sup>。免疫疗法与PDT的联合应用可以增强PDT诱发的抗肿瘤免疫反应,将成为一种新的HCC临床免疫治疗策略。

#### 5 结 语

以DC为基础的免疫治疗是HCC免疫治疗中最有价值的研究之一。虽然关于DC的功能还有待我们继续研究,但相信随着基础和临床研究的不断深入,免疫疗法和手术、放疗、化疗等方法的结合,必将成为治愈HCC的有效方法之一。与此同时,也需优化DC疫苗的设计和制备策略,进一步提高免疫治疗的敏感性和特异性,最大限度地发挥其免疫诱导和调节潜能,使其在临床上发挥更重要的作用。

#### 参考文献

- [1] Tinkle CL, Haas-Kogan D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools[J]. *Biologics*, 2012, 6:207-219. doi: 10.2147/BTT.S23907.
- [2] Korangy F, Höchst B, Manns MP, et al. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 4(3):345-353.
- [3] Koido S, Homma S, Hara E, et al. In vitro generation of cytotoxic and regulatory T cells by fusions of human dendritic cells and hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Transl Med*, 2008, 6:51. doi:10.1186/1479-5876-6-51.
- [4] Joffre OP, Segura E, Savina A, et al. Cross-presentation by dendritic cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(8):557-569.
- [5] Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future[J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30:1-22. doi: 10.1146/annurev-immunol-100311-102839.
- [6] Shimizu K, Kotera Y, Aruga A, et al. Postoperative dendritic cell vaccine plus activated T-cell transfer improves the survival of patients with invasive hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(4):970-976.
- [7] Ma J, Usui Y, Takeuchi M, et al. Human uveal melanoma cells inhibit the immunostimulatory function of dendritic cells[J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91(4):491-499.
- [8] Pardee AD, Shi J, Butterfield LH. Tumor-derived alpha-fetoprotein impairs the differentiation and T cell stimulatory activity of human dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2014, 193(11):5723-5732.
- [9] Tanoue S, Chang LY, Li Y, et al. Monocyte-derived dendritic cells from cirrhotic patients retain similar capacity for maturation/activation and antigen presentation as those from healthy subjects[J]. *Cell Immunol*, 2015, 295(1):36-45.
- [10] Palmer DH, Midgley RS, Mirza N, et al. A phase II study of adoptive immunotherapy using dendritic cells pulsed with tumor lysate in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2009, 49(1):124-132.
- [11] Vogt A, Sievers E, Lukacs-Kornek V, et al. Improving immunotherapy of hepatocellular carcinoma (HCC) using dendritic cells (DC) engineered to express IL-12 in vivo[J]. *Liver Int*, 2014, 34(3):447-461.
- [12] Bray SM, Vujanovic L, Butterfield LH. Dendritic cell-based vaccines positively impact natural killer and regulatory T cells in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011:249281. doi: 10.1155/2011/249281.
- [13] 薛刚,程莹,曹永宽,等. IFN $\gamma$ 修饰的DC对T细胞增值及杀伤肿瘤细胞作用影响的研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(4):340-345.
- [14] Yang JY, Li X, Gao L, et al. Co-transfection of dendritic cells with AFP and IL-2 genes enhances the induction of tumor antigen-specific antitumor immunity[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(4):655-660.
- [15] 刁斌斌,李首庆,马寅芙,等. 重组质粒pchIL-18-MAGE转染树突状细胞疫苗体外杀伤肝癌细胞的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(12):1606-1610.

- [16] Xie BH, Yang JY, Li HP, et al. Dendritic cells transfected with hepatocellular carcinoma (HCC) total RNA induce specific immune responses against HCC in vitro and in vivo[J]. Clin Transl Oncol, 2014, 16(8):753-760.
- [17] 陈晓丹, 宋鑫. 肿瘤-树突状细胞融合疫苗研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2010, 37(9):945-950.
- [18] Zhou J, Weng D, Zhou F, et al. Patient-derived renal cell carcinoma cells fused with allogeneic dendritic cells elicit anti-tumor activity: in vitro results and clinical responses[J]. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(10):1587-1597.
- [19] Yang JY, Cao DY, Ma LY, et al. Dendritic cells fused with allogeneic hepatocellular carcinoma cell line compared with fused autologous tumor cells as hepatocellular carcinoma vaccines[J]. Hepatol Res, 2010, 40(5):505-513.
- [20] Palucka K, Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines[J]. Immunity, 2013, 39(1):38-48.
- [21] Butterfield LH. Dendritic cells in cancer immunotherapy clinical trials: are we making progress?[J]. Front Immunol, 2013, 4:454. doi: 10.3389/fimmu.2013.00454.
- [22] Yewdall AW, Drutman SB, Jinwala F, et al. CD8+ T cell priming by dendritic cell vaccines requires antigen transfer to endogenous antigen presenting cells[J]. PLoS One, 2010, 5(6):e11144. doi: 10.1371/journal.pone.0011144.
- [23] Ahmed MS, Bae YS. Dendritic cell-based therapeutic cancer vaccines: past, present and future[J]. Clin Exp Vaccine Res, 2014, 3(2):113-116.
- [24] Dunand-Sauthier I, Santiago-Raber ML, Capponi L, et al. Silencing of c-Fos expression by microRNA-155 is critical for dendritic cell maturation and function[J]. Blood, 2011, 117(17):4490-4500.
- [25] Su S, Zhou H, Xue M, et al. Anti-tumor efficacy of a hepatocellular carcinoma vaccine based on dendritic cells combined with tumor-derived autophagosomes in murine models[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(5):3109-3116.
- [26] Ma Y, Xu YC, Tang L, et al. Cytokine-induced killer (CIK) cell therapy for patients with hepatocellular carcinoma: efficacy and safety[J]. Exp Hematol Oncol, 2012, 1(1):11.
- [27] Li H, Wang C, Yu J, et al. Dendritic cell-activated cytokine-induced killer cells enhance the anti-tumor effect of chemotherapy on non-small cell lung cancer in patients after surgery[J]. Cytotherapy, 2009, 11(8):1076-1083.
- [28] Wang QJ, Wang H, Pan K, et al. Comparative study on anti-tumor immune response of autologous cytokine-induced killer (CIK) cells, dendritic cells-CIK (DC-CIK), and semi-allogeneic DC-CIK[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(7):641-648.
- [29] 窦春鹏, 李奎武, 谭广. K-ras突变多肽负载的DC细胞增强CIK细胞对胰腺癌细胞的杀伤作用[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(3):357-362.
- [30] 徐巧元, 杨志祥, 罗阔. 负载抗原的DC与CIK共培养对肝癌细胞的杀伤作用[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(12):1605-1607.
- [31] Wang Y, Wang Y, Mu H, et al. Enhanced specific antitumor immunity of dendritic cells transduced with the glypican 3 gene and co-cultured with cytokine-induced killer cells against hepatocellular carcinoma cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(5):3361-3367.
- [32] Yu X, Xia W, Zhang T, et al. Enhanced cytotoxicity of IL-24 gene-modified dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells to hepatocellular carcinoma cells[J]. Int J Hematol, 2010, 92(2):276-282.
- [33] Xiong B, Feng G, Luo S, et al. Changes of CD4(+) CD25 (+) regulatory T cells in peripheral blood in patients with hepatocellular carcinoma before and after TACE[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2008, 28(6):645-648.
- [34] 佟立权, 赵海峰, 尤立光, 等. TACE术联合自体CIK细胞治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(7):876-879.
- [35] Nakamoto Y, Kaneko S. Dendritic cell-based immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2010, 37(3):413-416.
- [36] 郭伟伟, 刘莉, 吴德华. DC-CIK细胞免疫治疗联合TACE术治疗原发性肝癌[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(5):674-678.
- [37] Nakagawa H, Mizukoshi E, Iida N, et al. In vivo immunological antitumor effect of OK-432-stimulated dendritic cell transfer after radiofrequency ablation[J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(4):347-356.
- [38] 白爽, 张南征, 杨宛莹, 等. 光动力疗法联合瘤体输注树突状细胞对小鼠肝癌移植瘤的抑制作用及免疫效应的研究[J]. 中国激光医学杂志, 2012, 21(2):78-83.
- [39] Kushibiki T, Tajiri T, Tomioka Y, et al. Photodynamic therapy induces interleukin secretion from dendritic cells[J]. Int J Clin Exp Med, 2010, 3(2):110-114.
- [40] Shixiang Y, Xi S, Junliang L, et al. Antitumor efficacy of a photodynamic therapy-generated dendritic cell glioma vaccine[J]. Med Oncol, 2011, 28(Suppl 1):S453-461.
- [41] Jung NC, Kim HJ, Kang MS, et al. Photodynamic therapy-mediated DC immunotherapy is highly effective for the inhibition of established solid tumors[J]. Cancer Lett, 2012, 324(1):58-65.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 舒常发, 刘锐, 李清龙. 基于树突状细胞的肝癌细胞免疫治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(7):1022-1026. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.019

Cite this article as: SHU CF, LIU R, LI QL. Research progress of dendritic cell-based immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(7):1022-1026. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.019