

# 自体细胞因子诱导的杀伤细胞治疗 急性白血病的临床研究

童春容<sup>1,2</sup> 耿彦彪<sup>2</sup> 陆道培<sup>1,2</sup>

(1. 北京大学人民医院细胞治疗中心 北京 100044 2. 北京大学血液病研究所)

[关键词] 急性白血病/治疗; 杀伤细胞; 免疫疗法

[摘要] 目的: 评价细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer, CIK)治疗急性白血病患者的有效性及安全性。方法: 采用血细胞分离机大量采集患者的外周血单个核细胞, 再用抗 CD3 单抗、白细胞介素 2、干扰素  $\gamma$  培养 10 d 左右, 将细胞洗涤后经静脉回输给患者。结果: 37 例急性白血病患者共接受 58 疗程 CIK 治疗。34 例血液学缓解期接受 CIK 治疗患者的 3 年持续完全缓解(continuous complete remission, CCR)概率为 75%, CIK 治疗后的中位 CCR 期为 26 月(1~59 月)。经 1 疗程 CIK 治疗后, 2 例(2/3)肿大的脾明显缩小, 均 CCR 至今(12, 16 月); 8 例(8/8)骨髓残留的异常染色体和/或基因标志消失。CIK 输注后除一过性发热、畏寒、疲乏外, 无其它严重副作用。结论: 自体 CIK 细胞治疗具有明显清除微小残留白血病细胞、防止复发的作用, 静脉输注安全。

[中图分类号] R733.71 [文献标识码] A [文章编号] 1000-1530(2000)05-0473-05

## A pilot report of the effect of auto-cytokine induced killers on the patients with acute leukemia

TONG Chun-Rong<sup>1,2</sup>, GENG Yan-Biao<sup>2</sup>, LU Dao-Pei<sup>1,2</sup>

(1. Cellular Therapy Center, Peking University Peoples' Hospital, Beijing 100044, China;  
2. Peking University Institute of Hematology)

**KEY WORD** Acute leukemia/ther; Killer cells; Immunotherapy

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the safety and therapeutic effects of auto-cytokine induced killers (CIKs) on the patients with leukemia. **Methods:** The patients' peripheral blood mononuclear cells were collected with blood cell separator, then cultured in the medium containing monoclonal antibody against CD3, interleukine 2 and interferon $\gamma$  for about 10 days *in vitro*, and infused back to the patients after washed twice. **Results:** 37 cases received total 58 courses of CIKs. The 3 years' CCR (continuous complete remission) probability after CIKs' therapy was 75% in 34 cases in hematological remission when the CIKs were infused, with the medium CCR period 26 months (1~59 months). After only 1 course of therapy, the enlarged spleen in 2 of 3 cases obviously shrank and had CCR (12, 16 months); the residual abnormal chromosome and/or gene from 8 cases (8/8) disappeared in all the cases. Except transient fever, chill, fatigue etc, no remarkable side effects happened during or after auto-CIKs' infusion. **Conclusion:** Intravenous infusion of auto-CIKs can clear out minimal residual leukemic disease, prevent relapse and is demonstrated to be safe.

(J Beijing Med Univ 2000 32:473-477)

免疫系统具有抗恶性肿瘤的作用已是不争的事实, 如 T 淋巴细胞去除的异基因骨髓移植的白血病复发率明显高于未去 T 淋巴细胞者。造血干细胞移

植后白血病复发的患者输入供者的 T 淋巴细胞可使大部分患者缓解。过继性免疫细胞治疗对细胞免疫功能低下的患者, 如大剂量化疗、放疗后的患者, 骨髓移植后的患者, 病毒感染损伤细胞免疫数量及功能的患者, 尤其是血液/免疫系统肿瘤的患者更为

适合。

细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer, CIK)是外周血淋巴细胞经 MabCD3、IL-2、干扰素 $\gamma$ (interferon $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等体外刺激、培养、扩增出来的杀伤细胞,其体外的增殖能力及在动物体内清除荷瘤淋巴瘤的作用明显比既常用的淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer, LAK)强<sup>[1]</sup>。我单位临床前的研究显示白血病患者自体的 CIK 细胞具有杀伤自体及异体白血病细胞,清除白血病标志细胞的作用<sup>[2]</sup>。鉴于上述结果,1995 年在周密的安全性考虑基础上,本单位对 1 例异基因骨髓移植后基因复发的患者试用自体 CIK 细胞治疗,回输细胞后 4 d,患者的白血病特异性融合基因转为阴性,这促使我们扩大病例进行观察。现将近 5 年的临床治疗结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

1995 年 8 月至 2000 年 7 月期间,本单位共收治 37 例急性白血病患者,年龄 4~63 岁,其中 4~14 岁的儿童 6 例。所有受试者均知情同意接受治疗。CIK 治疗前患者均接受了反复化疗或/和造血干细胞移植治疗,其中 10 例接受自体造血干细胞移植,1 例接受异基因造血干细胞移植。在 34 例获得血液学缓解的患者中,急性 B 淋巴细胞系白血病(acute B lymphocytic leukemia, B-ALL)14 例,其中有预后不良因素的成人 B-ALL 5 例(包括高白细胞性、L3 型、bcr/abl 融合基因阳性伴脾大、Ph 染色体阳性、Ph<sup>+</sup>伴复杂染色体移位及肝脾明显肿大者各 1 例),化疗 1 年后仍持续 IgH 和/或 TCR $\delta$  基因重排阳性或脾明显肿大的儿童患者 3 例;急性髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML) M2 型 7 例,其中染色体 t(4;11)异常者 1 例,肺癌后继发白血病且持续肝肿大者 1 例,CR2 且残留 AML/ETO 融合基因阳性者 2 例,化疗 4 个月才获得 CR 者 1 例;M3 型 10 例,其中长期化疗后仍残留 t(15;17)染色体和/或基因异常者 4 例(1 例尚残留复杂染色体移位),CR2 2 例,较长期化疗后脾明显肿大者 1 例;M4、M5 型 3 例。CIK 治疗后 19 例患者未再接受其它针对白血病的治疗,其余 18 例患者接受反复化疗或抑制剂治疗。缓解标准采用 1987 年全国白血病化疗讨论会制定的标准<sup>[3]</sup>。

### 1.2 自体 CIK 细胞的培养

每疗程用血液细胞分离机(COBE 公司的 Spectrum2991 型或 Baxter 公司的 CS3000<sup>plus</sup>型)采集患

者的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMNC)  $0.5 \times 10^9 \sim 7 \times 10^9$ 。用 RPMI 1640 培养液(GIBCO)洗涤细胞 2 次,将细胞悬浮于透气性培养袋(Baxter)中,前 30 疗程的细胞悬浮于 RPMI 1640 完全培养液中,含 10%(体积分数)人 AB 型血清(北京市血液中心)、Hepes  $25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、左旋谷氨酰胺  $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;后 28 疗程的细胞悬浮于治疗级 AIM-V 无血清培养液(GIBCO)中。调整细胞浓度为每毫升  $1 \times 10^6$ ,并加入 IFN- $\gamma$ (上海克隆生物高技术公司)  $2000 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1}$ , IL-2(瑞得合通药业股份有限公司)  $1000 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1}$  及 MabCD3(古巴分子免疫中心)  $50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。将细胞置于  $37^\circ\text{C}$ , 5%(体积分数)  $\text{CO}_2$  条件下培养。以后每 3~4 d 用培养液调整细胞浓度至每毫升  $1 \times 10^6$ ,并加入 IL-2  $1000 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。

### 1.3 CIK 细胞的输注及 IL-2 治疗

CIK 培养至 10 d 左右时,如细菌霉菌培养阴性、活细胞  $>95\%$ ,分 2 d 收集细胞回输给患者。先将细胞悬液离心去上清后,再用含  $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  白蛋白(上海莱氏血液制品公司) IL-2  $100 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1}$  的生理盐水洗涤 2 次,最后将细胞悬浮于 400 ml 含  $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  白蛋白及 IL-2  $1 \times 10^6 \text{ IU}$  的生理盐水中,通过输血器经静脉回输给患者。后 48 疗程在回输 CIK 后次日,患者接受 IL-2  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ ,皮下注射,共 5~10 d。

### 1.4 细胞免疫表型的检测

细胞免疫表型的染色:采用荧光标记的单抗(COULTER International Immunotech 或 Becton Dickinson)进行染色,每一反应管加入  $5 \times 10^5$  细胞或全血  $100 \mu\text{l}$ ,再按试剂生产厂家的要求加入单抗,阴性对照管不加抗体,  $4^\circ\text{C}$  避光作用 30 min。如为全血,加入红细胞裂解液作用后离心去上清。用 PBS 洗涤 2 次后再加  $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  多聚甲醛固定,  $4^\circ\text{C}$  避光保存,1 周内上机检测。

上机检测:用 Beckon Dickinson 公司的 FAC-Scort 型流式细胞仪,  $488 \text{ nm}$  激发光谱检测细胞,用 Cell Quest 软件分析数据。利用前向角光散射及侧向角光散射选择单个核细胞群进行分析,再用阴性对照管设定荧光阳性界限。反应管细胞的阳性值减去阴性对照管的阳性值即得反应管细胞的阳性值。

### 1.5 染色体及白血病基因的检测

染色体、t(15;17)、RAR $\alpha$ /PML 及 AML/ETO 融合基因的检测由北京大学血液病研究所完成<sup>[4~6]</sup>, t(15;17) 的检测采用染色体及间期细胞的荧光标记探针的原位杂交方法,基因检测采用 PCR

方法。IgH 和/或 TCR $\delta$  基因重排由北京大学人民医院儿科实验室完成<sup>[7]</sup>。IgH 基因重排采用常规 PCR 方法,其引物序列分别为 JH3-21 5'-GCTCTA-GAGACGGTGACC-3', FR3c-22 5'-BioGACACGG-CCGGTATATTACTG-3', 由 GIBCO 公司合成。TCR $\delta$  基因重排采用巢式 PCR 方法检测,内侧引物分别为:5'-TTGTAGCACTGTGCGGATCC-3', 5'-GCACCATCAGAGAGATGA-3'; 外侧引物分别为 5'-AAATGCTAGCTATTTACCCA-3', 5'-TCA-TCCATCTCTCTCTTC-3', 由 CyberSyn 公司合成。

### 1.6 临床监测指标

所有临床观察及监测均在人民医院的门诊或病房进行,血液生化指标、尿常规检测由人民医院检验科完成。

毒性反应监测:在回输 CIK 过程中及回输后每天观察出现的毒性反应,直至毒性反应消失或接受其它治疗。观察项目及分级参照世界卫生组织规定的急性及亚急性毒性反应标准。

疗效监测:回输 CIK 前、后观察患者异常症状体征,肝大,脾大,以及血白细胞分类、免疫学标志、骨髓细胞形态,染色体和/或白血病基因等指标,直至患者接受其它治疗。CIK 回输前有骨髓细胞形态,染色体和/或白血病基因等指标异常者,回输后每个月检测上述指标 1 次,如连续 2 次均为阴性,每 3~6 个月再检测 1 次;持续阴性 1 年以上且不再化疗者,每 6~12 个月再检测 1 次。

### 1.7 统计学分析

CIK 治疗后 CCR 概率计算采用 Kaplan-Meier P-L 估计方法计算。

## 2 结果

### 2.1 CIK 的培养及免疫标志分析

每次采集的细胞培养后回输为 1 疗程。37 例共接受 58 疗程 CIK 治疗,其中 2 例接受 4 疗程治疗,6 例接受 3 疗程治疗,3 例接受 2 疗程治疗,26 例仅接受 1 疗程治疗。每疗程回输的 CIK 总数为  $4 \times 10^9 \sim 28.9 \times 10^9$ (表 1)。

表 1 CIK 细胞培养前后免疫表型的变化

Table 1 The change of cells and immunophenotype after culture

	Total cells (n = 48)	Medium (range)				
		CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD3 <sup>-</sup> /CD56 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup>
d0	%	70.7(52.0-84.8)	31.1(13.1-53.7)	32.9(13.6-61.1)	9.0(3.4-30.7)	3.3(0.8-12.7)
	cells $1 \times 10^8$	44(3.0-61.0)	23.7(3.4-41.2)	7.9(1.8-32.9)	10.4(1.4-35.1)	3(0.2-10.1)
d10	%	94.3(36.8-99.6)	22.9(4.9-56.2)	68.1(25.4-88.2)	1.8(0.6-26.8)	6.3(1.1-33.2)
	cells $1 \times 10^8$	169(40.0-289.0)	132.4(40.0-245.6)	25.6(7.9-87.7)	101.1(27.6-210.0)	3.4(0.6-29.2)

21 疗程细胞培养前后的免疫标志变化见表 2。培养 10 d 左右的 CIK 中主要为 CD3<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 细胞,其中位数分别达到 94%、68%,最高者分别为 99.6%、88.2%。

### 2.2 CIK 回输后患者外周血免疫标志细胞的变化

我们对 10 例患者的外周血细胞计数和 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>/CD56<sup>+</sup> 细胞计数进行了观察。回输后外周血淋巴细胞绝对值及比例均有不同程度的升高,绝对值最高增加 11 倍,6~10 d 达高峰,以后逐渐下降,20~120 d 下降至回输前水平。7 例(7/10)回输 CIK 后其外周血 CD3<sup>+</sup> 细胞的绝对值及占 PBMNC 的比例有不同程度的升高,8 例(8/10)CD8<sup>+</sup> 细胞明显升高,幅度最大的 1 例其 CD3<sup>+</sup> 细胞从 36.4% 升至 84.7%,CD8<sup>+</sup> 细胞从 14.1% 升至 67.9%,回输后 1 个半月才回到上一次化疗前水平,但仍高于 CIK 回输前水平。在 7 例

CD3<sup>+</sup> 细胞明显升高的患者中,仅 1 例复发,而另 3 例回输 CIK 后 CD3<sup>+</sup> 比例不升甚至下降的患者全部复发。

### 2.3 CIK 回输后患者白血病状况追踪

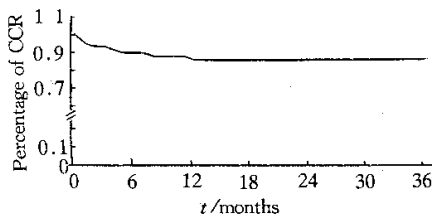
CIK 治疗后 37 例患者白血病状况见图 1、表 2、表 3。如图 1 所示,34 例血液学缓解时接受 CIK 治疗者,CIK 治疗后的 3 年 CCR 概率为 75%,中位 CCR 期 26 月(1~59 月);19 例造血干细胞移植后或化疗 1~2 年后接受 CIK 治疗,以后不再接受任何抗白血病治疗,89%(17/19)CCR 至今,中位 CCR 期 14 月(1~59 月)。

CIK 治疗的疗效与其体内的白血病细胞负荷有关,20 例(20/25)CR1 期接受 CIK 治疗的患者 CCR 至今,3 例(3/5)CR2 期,2 例(2/4)血液学缓解但有肝和/或脾大的患者 CCR 至今(12,16);8 例 CR 期残留的异常染色体和/或白血病基因(包括 1 例 t

(15;17)伴复杂染色体移位)在1个疗程治疗后均消失,其中7例CCR至今(8~59月),另1例CR2的患者在1年后复发;3例未获完全缓解的患者无一例有效。

CIK治疗对B-ALL的疗效尤为突出,在CIK治疗后除1例Ph<sup>+</sup>伴复杂染色体移位及肝脾肿大的B-ALL反复化疗外,其它13例患者未再采用任何抗白血病的治疗,12例(12/14)CCR至今,中位CCR期13月(1~45月);11例(11/12)CR1期者CCR至今。

对完全血液学缓解的患者,进一步分析临床疗效与CIK细胞培养前后多种参数的关系,包括各种免疫表型的比值、细胞总数、不同表型细胞的比值及绝对值增长倍数等。表4列出了几种可能与疗效相关的参数,显示培养后CD8<sup>+</sup>细胞绝对值增长倍数与临床疗效的关系最大,CD8<sup>+</sup>细胞绝对值增长倍数≤10的患者中,仅2例(2/8)CCR至今,而9例(9/10)>10的患者CCR。



t, months post-CIKs' infusion; the curve of CCR' probability post-CIKs' therapy is calculated by Kaplan-Meier's P-L method.

图1 CIK治疗后CCR概率(n=34)

Figure 1 The probability of CCR post-CIKs' infusion

表4 培养前后CIK不同细胞绝对值增殖倍数与预后的关系

Table 4 The correlation between the increase times of different cells and clinical response

	Increasing times	Treated cases	Cases remain CCR	Increasing times	Treated cases	Cases remain CCR
Total cell number	≤4	16	7(43.8%)	>4	18	16(88.9%)
CD8 <sup>+</sup>	≤10	8	2(25%)	>10	9	8(89%)
CD3 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup>	≤10	9	4(44%)	>10	8	6(75%)

### 3 讨论

目前,化疗可使70%~80%的急性白血病获得CR。CR后如继续化疗或自体造血干细胞移植治疗,除M3型及儿童标危组B-ALL外,其它患者的长期CCR率<50%,多数单位<30%。自体造血干细胞移植治疗ALL1年内复发率为50%以上,甚至

表2 CIK治疗后白血病状况追踪

Table 2 The leukemic data post-CIKs' therapy

Leukemic status pre-CIKs	Treated cases	Cases remain CCR	t/months Median(range)
1. CR1	25	20	26(1-56)
2. CR2	5	3	32,58,59
3. Hematological remission with hepato-and/or splenomegaly	4	2	12,16
4. No CR	3	0	

t, months of CCR post-CIKs; CR1, first complete remission; CR2, second complete remission; CCR, continuous complete remission.

表3 不同亚型患者CIK治疗后的白血病状况

(血液学缓解者, n=34)

Table 3 The leukemic data of the cases after CIKs' therapy

(cases in hematological remission, n=34)

Type	Treated cases	Cases remain CCR	t/months Median(range)
B-ALL	14	12	13(1-45)
M2	7	3	2,2,59
M3	10	8	32(3-56)
M4, M5	3	2	25,45

t, months of CCR post-CIKs; B-ALL, acute B lymphocytic leukemia; M2, M3, M4, M5, different subtype of acute myelogenous leukemia.

### 2.4 急性及亚急性毒性反应

回输CIK后出现的主要副作用是畏寒、寒战、发热、食欲下降、疲乏无力。详见参考文献[8]。

可高达70%。异基因造血干细胞移植治疗的复发率虽然低,但大多数患者不能找到HLA配型相合的供者,且并发症较多,费用高。因此急性白血病CR后微小残留白血病的清除仍是治疗的难点。

本组化疗或/和自体造血干细胞移植治疗后血液学缓解者34例,其中CR者30例,尽管其中大多数具有一些预后不良的因素,3年CCR概率仍高达

75% ( $n = 34$ ), 去除儿童及 M3 型患者后, 其 CCR 率仍达 71% (12/17), 绝大多数患者 CCR 1 年以上。8 例残留的骨髓染色体和/或基因异常标志消失。19 例造血干细胞移植后或化疗 1 年后接受 CIK 治疗, 以后不再接受任何抗白血病治疗, 89% (17/19) CCR 至今, 中位 CCR 期 14 月 (1~59 月)。ALL 患者如不采用造血干细胞移植治疗, 一般需化疗 3~4 年, 而本组中有 5 例 B-ALL (包括 2 例骨髓残留 IgH 或 TCR $\delta$  重排阳性, 1 例长期脾大), 在化疗 1~2 年后接受 CIK 治疗, 且不再用其它抗白血病治疗, 其 IgH 和/或 TCR $\delta$  转阴, 脾大消失, 均 CCR 至今。另有 1 例血液学 CR 的 M3 患者在 CIK 治疗后脾大也明显缩小且 CCR 至今。上述事实充分说明自体 CIK 细胞治疗有清除微小残留白血病细胞, 防止复发的作用。本组的结果尚显示, 自体 CIK 治疗的临床疗效与患者体内的白血病负荷大小有关, CR1 期接受治疗者明显高于 CR2 者, 也高于血液学缓解但肝脾肿大的患者, 而 3 例未获血液学缓解的患者无 1 例 CCR。这一结果符合其它免疫治疗方法的结果。因此, 免疫治疗应在较大程度减少白血病负荷的基础上进行, 以免造成浪费。

本组研究显示, 自体 CIK 细胞的临床疗效与细胞总数、CD8 $^+$  细胞、CD3 $^+$  细胞的增殖倍数有关。回输 CIK 细胞后, CD3 $^+$  细胞增加明显的患者复发率低, 而不增加甚至降低的患者均复发。这些现象均提示一些患者的淋巴细胞功能有缺陷或单个核细胞中存在免疫抑制因素, 影响了 T 淋巴细胞的增殖能力, 从而影响疗效。多份研究资料显示, MabCD3 与 T 细胞的 CD3-TCR 复合体作用后, 在 IL2 等细胞因子的协同下, 可逆转缺陷的 T 细胞信号传导系统, 引起以 I 类细胞因子为主的多种细胞因子分泌, 对抗原致敏过的 CTL 的激活作用更强<sup>[7,9]</sup>。CIK 治疗可能帮助逆转患者 T 细胞的功能缺陷, 或消除患者的免疫抑制因素, 值得今后进一步验证。

斯坦福大学医学中心的研究显示, CIK 细胞中抗肿瘤活性最大的细胞群是 CD3 $^+$ /CD56 $^+$  细胞, 故认为这是 CIK 细胞中的主要抗肿瘤细胞<sup>[1]</sup>。而我们的观察发现, CIK 培养后, 尽管 CD3 $^+$ /CD56 $^+$  细胞是增殖幅度最大的细胞之一, 最高的 1 例达 36%, 但在大多数患者, 回输的细胞中 CD3 $^+$ /CD56 $^+$  细胞 < 10%, 绝大多数以 CD3 $^+$  细胞及 CD8 $^+$

细胞为主, 而且临床疗效更多与体外培养 CD8 $^+$  细胞绝对值增殖倍数有关; 回输 CIK 后, 尽管个别患者 CD3 $^+$ /CD56 $^+$  细胞可增加至 36%, 但大多数患者 < 10%, 体内增加的主要细胞是 CD3 $^+$ 、CD8 $^+$  细胞, 临床疗效也更多地与这些细胞是否增加有关。因此 CIK 细胞中抗肿瘤的主要细胞群很可能为 CD3 $^+$ 、CD8 $^+$  细胞。

综上所述, 自体 CIK 细胞有很好的清除残留白血病, 防止白血病复发的作用, 再加上副作用小, 患者治疗后生活质量高, 本组治疗后的很多患者都已正常工作或学习, 因此为 CR 后的急性白血病治疗开辟了新的道路。可望进一步完善以治疗白血病负荷更大的患者。

(感谢北京大学血液病研究所及人民医院儿科提供实验室及临床帮助。)

#### 参考文献

- 1 Lu PH, Negrin RS. A novel population of expanded human CD3 $^+$  CD56 $^+$  cells derived from T cells with potent *in vivo* antitumor activity in mice with severe combined immunodeficiency [J]. *J Immunol*, 1994, 153: 1687-1696
- 2 童春容, 陆道培, 邱镜滢, 等. 细胞因子诱导的杀伤细胞对慢性髓性白血病细胞的体外净化作用 [J]. *实验血液学杂志*, 1996, 4: 314-318
- 3 杨天楹. 急性白血病的疗效标准. 见: 张之南主编. *血液病诊断及疗效标准* [M]. 北京: 科学出版社, 1998. 214-218
- 4 程淑琴, 邱镜滢, 陆道培, 等. 染色体原位杂交检测 28 例急性早幼粒细胞白血病残留病变 [J]. *北京医科大学学报*, 2000, 32: 43-46
- 5 乐晓峰. RAR $\alpha$ /MYL mRNA 是诊断和监测急性早幼粒细胞白血病的特异性标志 [J]. *中华血液学杂志*, 1994, 15: 57-
- 6 乐晓峰. 用聚合酶链反应技术检测急性髓细胞白血病 AML-ETO 融合转录产物 [J]. *中华血液学杂志*, 1994, 15: 6
- 7 Chen YM, Yang WK, Whang-Peng J, et al. Restoration of the immunocompetence by IL-2 activation and TCR-CD3 engagement of the *in vivo* anergized tumor-specific CTL from lung cancer patients [J]. *J Immunother*, 1997, 20: 354-364
- 8 童春容, 耿彦彪, 江倩, 等. 自体细胞因子诱导的杀伤细胞治疗白血病合并丙型肝炎的首次报告 [J]. *北京医科大学学报*, 2000, 32: 251-255
- 9 Jun L, Finke J, Krauss JC, et al. *Ex vivo* activation of tumor-draining lymph node T cells reverse defects in signal transduction molecules [J]. *Cancer Immun Immunother*, 1998, 46: 268-276

(2000-07-11 收稿)

(本文编辑: 景霞)

# 自体细胞因子诱导的杀伤细胞治疗急性白血病的临床研究

作者: [童春容](#), [耿彦彪](#), [陆道培](#), [TONG Chun-Rong](#), [GENG Yan-Biao](#), [LU Dao-Pei](#)  
作者单位: [童春容, 陆道培, TONG Chun-Rong, LU Dao-Pei \(北京大学, 人民医院细胞治疗中心, 北京, 100044; 北京大学, 血液病研究所\)](#), [耿彦彪, GENG Yan-Biao \(北京大学, 血液病研究所\)](#)  
刊名: [北京医科大学学报](#) **ISTIC** **PKU**  
英文刊名: [JOURNAL OF BEIJING MEDICAL UNIVERSITY](#)  
年, 卷(期): 2000, 32(5)  
被引用次数: 47次

## 参考文献(9条)

1. Lu PH;Negrin RS [A novel population of expanded human CD3+ CD56+ cells derived from T cells with potent in vivo antitumor activity in mice with severe combined immunodeficiency](#) 1994
2. 童春容;陆道培;邱镜滢 [细胞因子诱导的杀伤细胞对慢性髓性白血病细胞的体外净化作用](#)[期刊论文]-[中国实验血液学杂志](#) 1996
3. 杨天樑 [急性白血病的疗效标准](#) 1998
4. 程淑琴;邱镜滢;陆道培 [染色体原位杂检检测28例急性早幼粒细胞白血病残留病变](#)[期刊论文]-[北京医科大学学报](#) 2000(1)
5. 乐晓峰 [RAR a /MYL mRNA 是诊断和监测急性早幼粒细胞白血病的特异性标志](#) 1994
6. 乐晓峰 [用聚合酶链反应技术检测急性髓细胞白血病AML-ETO融合转录产物](#) 1994
7. Chen YM;Yang WK;Whang-Peng J [Restoration of the immunocompetence by IL-2 activation and TCR-CD3 engagement of the in vivo anergized tumor-specific CTL from lung cancer patients](#)[外文期刊] 1997
8. 童春容;耿彦彪;江倩 [自体细胞因子诱导的杀伤细胞治疗白血病合并丙型肝炎的首次报告](#)[期刊论文]-[北京医科大学学报](#) 2000(3)
9. Jun L;Finde J;Krauss JC [Ex vivo activation of tumordraining lymph node T cells reverse defects in signal transduction molecules](#)[外文期刊] 1998(5)

## 本文读者也读过(4条)

1. 黄晓军. 韩伟. 许兰平. 陈育红. 刘代红. 路谨. 陈欢. 张耀臣. 江倩. 刘开彦. 陆道培 [A novel approach to human leukocyte antigen-mismatched transplantation in patients with malignant hematological disease](#)[期刊论文]-[中华医学杂志 \(英文版\)](#) 2004, 117(12)
2. 周晓宏. 童春容 [自体细胞因子诱导的杀伤细胞治疗急性B淋巴细胞白血病22例临床观察](#)[期刊论文]-[河北医学](#) 2003, 9(4)
3. 江浩. 刘开彦. 童春容. 江滨. 陆道培. JIANG Hao. LIU Kai-yan. TONG Chun-rong. JIANG Bin. LU Dao-pei [化疗联合自体细胞因子诱导杀伤细胞治疗急性白血病的临床观察](#)[期刊论文]-[中华内科杂志](#) 2005, 44(3)
4. 陆道培. 吴彤. 童春容. 王静波. 曹星玉. 殷宇明. 赵艳丽. 纪树荃. 达万明. 高志勇. 董陆佳 [提高造血干细胞移植生存率的若干措施——2008年报告](#)[期刊论文]-[中华血液学杂志](#) 2008, 29(z1)

## 引证文献(48条)

1. 刘清池. 吴维海. 李刚荣. 胡晓东. 冯新旺. 梁春耕. 武大勇. 张玉娜. 庞宇慧. 王荣孝. 李建英. 马传宝. 张慧敏. 牛景月 [凌丹康复方配合DC-CIK治疗白血病临床观察](#)[期刊论文]-[中国中西医结合杂志](#) 2009(4)
2. 张辉. 赵群. 左连富. 马洪俊. 李淑荣. 程建新. 贾金华. 康山 [细胞因子诱导的杀伤细胞对卵巢癌耐药细胞SKOV3/CDDP的作用机制](#)[期刊论文]-[细胞与分子免疫学杂志](#) 2007(12)
3. 范颖 [1例自体细胞因子诱导杀伤细胞治疗急性白血病的护理](#)[期刊论文]-[护理学杂志](#) 2005(9)
4. 方慧云. 程伟民. 李晓玲. 季明芳 [DC-CIK细胞抗鼻咽癌细胞的作用](#)[期刊论文]-[现代肿瘤医学](#) 2010(3)

5. 关红梅, 卫小英 化疗联合CIK细胞治疗急性白血病疗效观察[期刊论文]-中国误诊学杂志 2010(4)
6. 方慧云, 程伟民, 李晓玲, 季明芳 CIK、DC-CIK细胞抗鼻咽癌CNE2细胞的作用比较[期刊论文]-现代肿瘤医学 2009(11)
7. 李菁媛, 陈智超 DC-CIK细胞治疗研究[期刊论文]-临床血液学杂志 2008(2)
8. 熊永祥, 王静, 雷开键, 黄启静 肿瘤患者CIK治疗的健康教育[期刊论文]-现代预防医学 2007(21)
9. 龚奕, 陈幸华, 张曦, 张诚, 高力, 高蕾, 彭贤贵, 孔佩艳, 王庆余 DC-CIK细胞输注治疗急性髓细胞白血病50例分析[期刊论文]-重庆医学 2011(30)
10. 艾丽梅, 毛淑丹, 宋盈盈 DC-CIK细胞体外抗淋巴瘤细胞的免疫效应研究[期刊论文]-中国免疫学杂志 2010(10)
11. 刘跃均, 吴德沛, 孙爱宁, 仇惠英, 金正明, 唐晓文, 傅(王争)(王争), 马骁, 韩悦, 苗瞄, 陈峰, 赵晔 化疗联合自体DCIK细胞治疗急性白血病的临床研究[期刊论文]-中国免疫学杂志 2010(6)
12. 文钦, 张曦, 陈幸华, 高蕾, 张诚, 高力, 王庆余 父供女HLA半相合造血干细胞移植后供者DC-CIK细胞输注治疗儿童难治复发性急性髓细胞白血病1例并文献复习[期刊论文]-重庆医学 2010(14)
13. 高磊 2例DC-CIK细胞治疗自体外周血干细胞移植后急性白血病的护理[期刊论文]-护理研究 2005(18)
14. 石永进, 虞积仁, 朱平, 马明信, 岑溪南, 董玉君, 袁家颖 细胞因子诱导的杀伤细胞降低乳腺癌耐药细胞系对阿霉素的耐受效应[期刊论文]-北京大学学报(医学版) 2001(5)
15. 谢云青, 林晓为, 郑秋红, 汪相如, 龚福生, 王晓盈 mRNA转染树突细胞协同CIK细胞体内抗肿瘤作用的研究[期刊论文]-中华肿瘤防治杂志 2008(12)
16. 张辉, 赵群, 左连富, 焦琨, 程建新, 贾金华, 康山 CIK细胞联合顺铂对卵巢癌耐药细胞SKOV3/CDDP的杀伤作用[期刊论文]-中国肿瘤生物治疗杂志 2007(4)
17. 雷开键, 杜一平, 贾钰铭, 熊永祥, 刘兴英, 魏彪, 裴玲, 彭生才 细胞因子诱导杀伤细胞联合白介素-2治疗肾细胞癌的疗效观察[期刊论文]-遵义医学院学报 2005(1)
18. 周东风, 蔡和花, 潘峰, 白燕, 翟丽娜, 吴耀辉, 金润铭, 孟浦 自体DC-CIK过继免疫治疗儿童急性白血病的疗效观察[期刊论文]-华中科技大学学报(医学版) 2011(6)
19. 苏毅, 易海, 范方毅, 付利, 邓涛, 刘阳阳, 张玲, 陈健, 孙蕙, 钟国成, 邵文军 荷载体白白血病抗原的DC-CIK细胞预防急性髓细胞性白血病自体造血干细胞移植后复发的临床研究[期刊论文]-中国输血杂志 2010(12)
20. 应敏刚, 郑秋红, 陈奕贵, 谢云青, 龚福生, 陈路川, 吴君心, 郑天荣 CIK与DC细胞联合治疗145例晚期恶性实体瘤[期刊论文]-福建医科大学学报 2007(3)
21. 黄朝晖, 华东, 王丰, 李莉华, 刘志辉 细胞因子诱导的NK细胞过继免疫治疗恶性肿瘤的初步应用[期刊论文]-江南大学学报(自然科学版) 2005(2)
22. 苏毅, 易海, 范方毅, 付利, 邓涛, 刘阳阳, 张玲, 陈健, 孙蕙, 钟国成, 邵文军 荷载体白白血病抗原的DC-CIK细胞预防急性髓细胞性白血病自体造血干细胞移植后复发的临床研究[期刊论文]-中国输血杂志 2010(12)
23. 周文杰, 蒋敬庭, 李敏, 邓海峰, 徐斌, 吴昌平 CIK细胞及上清液抗胃癌细胞株SGC-7901活性的研究[期刊论文]-临床肿瘤学杂志 2009(4)
24. 唐卓, 金润铭 细胞因子诱导的杀伤细胞的临床应用[期刊论文]-国际儿科学杂志 2009(1)
25. 廖婵, 汤永民 急性白血病细胞免疫治疗的研究进展[期刊论文]-实用肿瘤杂志 2009(1)
26. 陈智超, 李菁媛, 姚军霞, 黎韦明, 仲照东, 游泳, 黄士昂, 邹萍, 宋善俊 DC-CIK细胞治疗自体外周血造血干细胞移植后急性髓性白血病的临床研究[期刊论文]-临床内科杂志 2007(9)
27. 束永前, 张锦英, 黄普文, 卢凯华, 朱陵君, 刘平, 殷咏梅, 穆庆霞 细胞因子诱导的杀伤细胞与树突细胞联合治疗晚期实体瘤40例临床分析[期刊论文]-南京医科大学学报(自然科学版) 2005(10)

28. [陈幸华](#) [血液肿瘤治疗的现状与前景](#)[期刊论文]-[重庆医学](#) 2003(10)
29. [朱平](#), [董春容](#), [邢海洲](#) [淋巴细胞输注与淋巴瘤和白血病免疫治疗](#)[期刊论文]-[白血病·淋巴瘤](#) 2010(5)
30. [郭智](#) [细胞因子诱导的杀伤细胞在治疗血液肿瘤中的研究进展](#)[期刊论文]-[临床荟萃](#) 2009(7)
31. [江浩](#), [刘开彦](#), [董春容](#), [江滨](#), [陆道培](#) [化疗联合自体细胞因子诱导杀伤细胞治疗急性白血病的临床观察](#)[期刊论文]-[中华内科杂志](#) 2005(3)
32. [刘军权](#), [陈复兴](#), [黄键](#), [周忠海](#), [王涛](#) [银杏叶提取物增强细胞因子诱导的杀伤细胞杀伤肿瘤细胞活性的研究](#)[期刊论文]-[陕西医学杂志](#) 2002(5)
33. [林永潮](#), [黎阳](#) [CIK细胞临床体内应用的安全性评价](#)[期刊论文]-[国际输血及血液学杂志](#) 2008(1)
34. [黄升卉](#), [张崇友](#) [DC与CIK细胞共培养在肿瘤治疗中的研究进展](#)[期刊论文]-[实用肿瘤学杂志](#) 2011(1)
35. [李曼](#), [孙载阳](#), [陈宝安](#) [细胞因子诱导的杀伤细胞的研究进展](#)[期刊论文]-[现代医学](#) 2004(2)
36. [孟婉如](#) [树突状细胞影响CIK细胞体内外特异性杀伤卵巢癌细胞的研究](#)[学位论文]博士 2004
37. [刘秋霞](#), [邵雪斋](#) [CIK细胞在肿瘤治疗中的进展](#)[期刊论文]-[承德医学院学报](#) 2007(2)
38. [李曼](#) [DC与CIK共培养后对肿瘤细胞杀伤活性的研究](#)[学位论文]硕士 2004
39. [高景恒](#), [袁继龙](#), [王洁晴](#) [细胞治疗在美容医学中的应用进展\(续\)](#)[期刊论文]-[中国美容整形外科杂志](#) 2010(2)
40. [徐文鑫](#), [翁开枝](#) [免疫细胞在白血病免疫治疗应用中的研究进展](#)[期刊论文]-[医学综述](#) 2006(12)
41. [乔晓娟](#), [李云霞](#) [CIK细胞抗肿瘤的研究进展](#)[期刊论文]-[医学综述](#) 2004(12)
42. [于宏](#), [孙立荣](#) [干扰素对急性白血病的作用](#)[期刊论文]-[中国小儿血液](#) 2004(6)
43. [孙耘玉](#) [CIK细胞在血液系统恶性肿瘤的应用研究](#)[学位论文]硕士 2006
44. [黄刚](#), [薛重重](#) [CIK与DC细胞免疫治疗在血液肿瘤中的临床应用](#)[期刊论文]-[中华全科医学](#) 2009(7)
45. [岳欣](#) [CIK细胞治疗恶性实体瘤的临床前研究](#)[学位论文]博士 2005
46. [张辉](#) [晚期卵巢癌多药耐药的免疫逃逸机制以及CIK细胞实验性治疗的基础与临床研究](#)[学位论文]博士 2005
47. [张辉](#) [晚期卵巢癌多药耐药的免疫逃逸机制以及CIK细胞实验性治疗的基础与临床研究](#)[学位论文]博士 2005
48. [黄凯](#) [高强度聚焦超声治疗腹盆腔恶性肿瘤的临床研究和对患者细胞免疫水平影响的检测及意义](#)[学位论文]博士 2001

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_bjykdxxx200005024.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_bjykdxxx200005024.aspx)