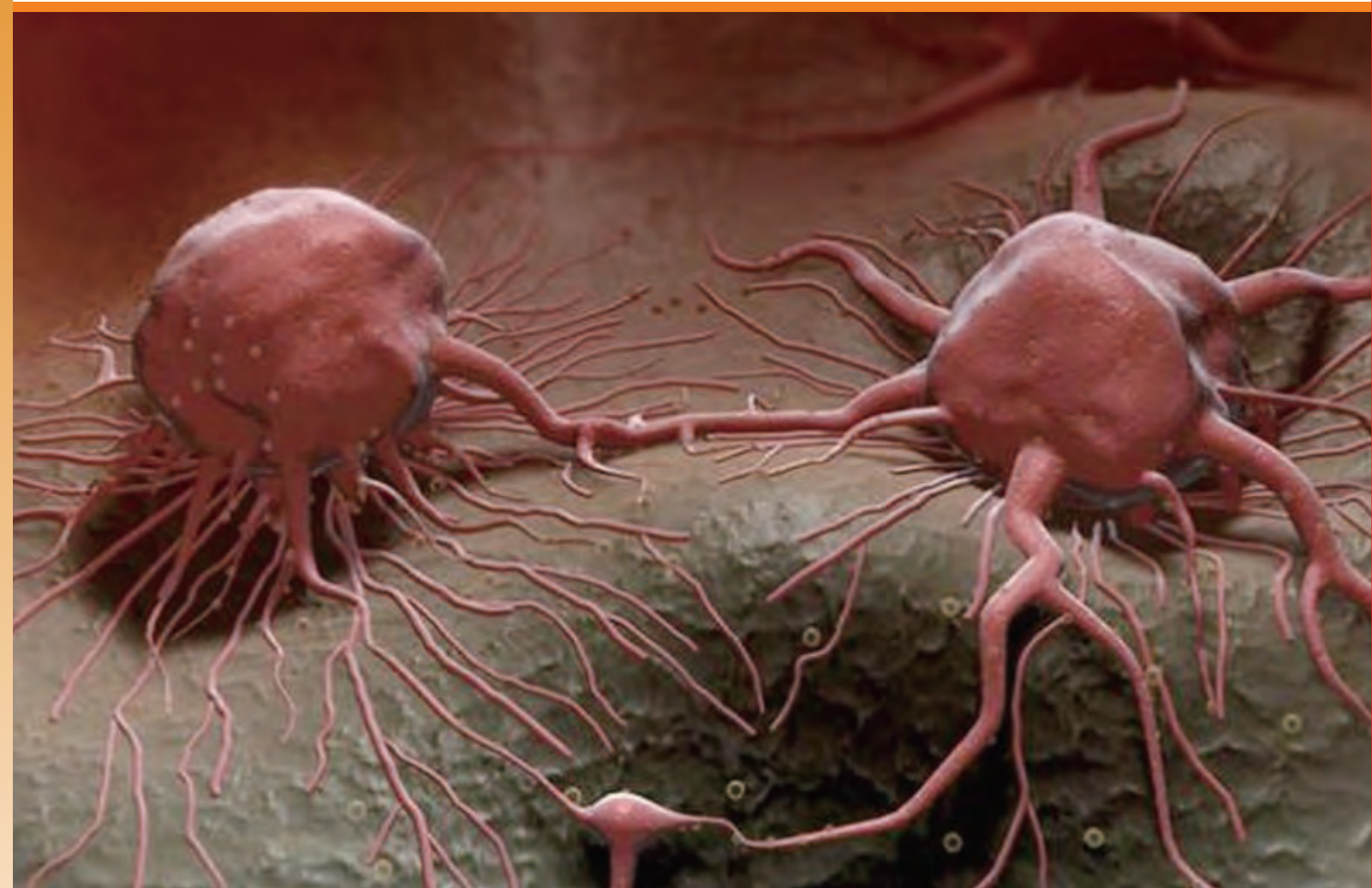




合一康生物

学术内刊

ACADEMIC JOURNAL



合一康生物科技集团

电话：0755-21672023-868

传真：0755-21672020

E-mail: info@hornetcorn.com

网址：www.hornetcorn.com

地址：深圳市福田区市花路盈福大厦七楼B区

本期推荐

- * 凤凰栖梧，再上青云 合一康生物总部乔迁福田新址
- * 斯坦福大学基因治疗专家Mark Kay教授访问和加盟合一康
- * 嵌合抗原受体T细胞肿瘤治疗的前生、今世和将来
- * 血浆和庆大霉素对细胞因子诱导的杀伤细胞培养的影响
- * 超低剂量的地西他滨联合氨磷汀及CIK细胞治愈85岁骨髓增生异常综合征导致的急性髓性白血病一例

总 | 期

(内部资料 仅供交流)

目录：Contents

要闻

- 01 凤凰栖梧，再上青云——合一康生物总部乔迁福田新址
- 02 斯坦福大学基因治疗专家Mark Kay教授访问和加盟合一康

质控

- 03 Emerging Risks, Challenges and Quality Issue in Cell Based Therapies

基础

- 06 嵌合抗原受体T细胞肿瘤治疗的前生、今世和将来
- 10 血浆和庆大霉素对细胞因子诱导的杀伤细胞培养的影响

临床

- 15 自体 $\gamma\delta$ T细胞治疗复发性非小细胞肺癌的Ⅰ期临床试验
- 16 负载自体肿瘤裂解物的DC疫苗联合CIK细胞治疗可改善胃癌和结直肠癌患者的生存期
- 17 自体DC-CIK细胞联合化疗治疗非小细胞肺癌的回顾性研究
- 18 自体CIK细胞治疗肝细胞癌的Ⅱ期临床试验
- 19 自体CIK细胞可改善晚期卵巢上皮癌化疗后的生存期
- 20 过继性CIK免疫治疗三阴性乳腺癌术后患者的疗效评价
- 21 CIK细胞联合FOLFOX4对胃癌术后复发和生存率的影响
- 22 超低剂量的地西他滨联合氨磷汀及CIK细胞治愈85岁骨髓增生异常综合征导致的急性髓性白血病一例
- 24 过继性细胞治疗恶性黑色素瘤脑转移
- 26 评价化放疗密集清髓预处理后对免疫细胞治疗恶性黑色素瘤的影响
- 27 环磷酰胺联合多肽疫苗IMA901治疗能延长肾癌患者生存期

试验

- 28 免疫细胞临床试验

编者按：

随着生物技术的发展，国内外免疫细胞治疗技术临床应用研究蓬勃兴起，已成为肿瘤生物治疗领域最活跃、最有发展前景的技术，逐步成为了继手术、放化疗后肿瘤第四种主流治疗技术。2013年中国临床肿瘤学会（CSCO）学术年会和美国癌症免疫治疗协会（SITC）年会也着重提出，免疫细胞技术是肿瘤生物治疗中最重要的治疗方式之一。

我国卫生部于2009年将免疫细胞治疗列为首批临床应用的第三类医疗技术，2012年科技部下发的《“十二五”生物技术发展规划》将免疫细胞治疗列为重点发展技术，同年12月国务院下发了《生物产业发展规划》，也重点提出免疫细胞治疗技术的产业化发展，系列管理政策的出台将进一步促进免疫细胞治疗技术的发展。2013年底，《科学》杂志公布年度十大科学突破，癌症免疫治疗荣登榜首。

本刊收集和整理了最新的会议动态、科研论文和临床试验概况等，包括肿瘤疫苗、过继性免疫细胞治疗和生物免疫治疗等资料。受编者能力及水平的限制，本刊的收集和编排中存在的不足之处，望大家提出宝贵的意见和建议。

征稿启示

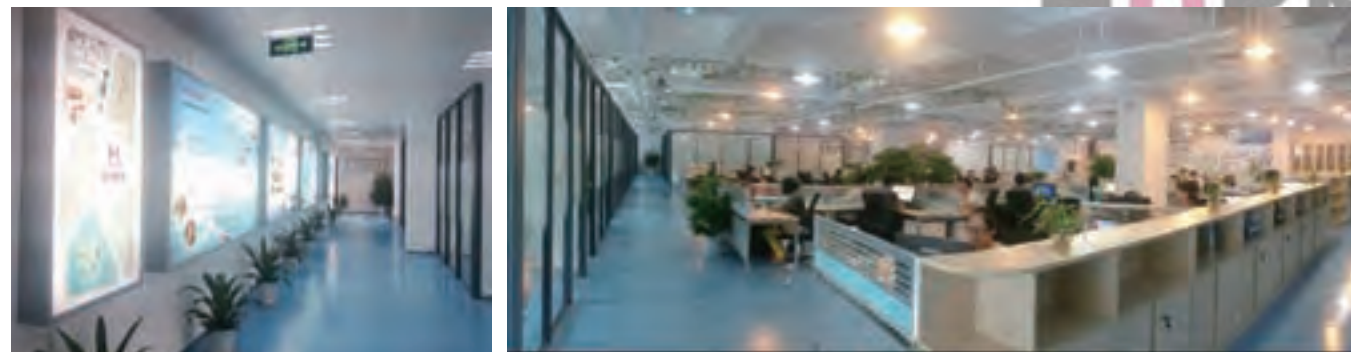
作为企业文化的载体，《合一康生物学术内刊》起着传递行业信息、展示企业风采、分享技术经验的作用。为了丰富内刊内容、加强总部与各中心之间的沟通，本刊特向公司全体员工征稿。征稿内容包括公司新闻、行业动态、研发技术、典型病例、临床试验等，所有稿件要求字数800字以上，可根据内容进行配图，如推荐和引用其它刊物的文章，请注明文章出处和原著姓名。

欢迎各位同事积极参与！投稿请发送至合一康生物学术部：chenjie@hornetcorn.com。

凤凰栖梧，再上青云—合一康生物总部乔迁福田新址

作为深圳市福田区引进生物产业的重点项目，在福田区委、区政府的关心和大力支持下，经过近半年的精心筹备，合一康生物乔迁福田保税区新址。2014年8月10日，乔迁庆典在福田保税区盈福大厦七楼隆重举行。

受福田区委、区政府领导委托，福田区企业发展服务中心主任冯向阳先生发布了热情洋溢的致辞，欢迎合一康生物落户福田，并表示福田区将为公司的发展提供大力支持。深圳市创新投资集团有限公司副总裁钟廉先生、深圳市福田区创新资本创业投资有限公司董事长王仕生先生、福田区科技创新局副局长吴君灵女士、中国科学院深圳先进技术研究院产业发展与资源处副处长吴小丽女士等多位嘉宾出席了乔迁庆典，为合一康生物落户福田、开启新的篇章而祝福。合一康生物入驻保税区不仅是福田区政府筑巢引凤的经典之作，也是公司高层运筹帷幄，开启细胞治疗事业新篇章的重大举措——为公司的蓬勃发展和人员团队的不断壮大，提供更为广阔的舞台。



新总部办公室宽敞明亮，舒适安静，独有的观光平台动静皆宜，极大地改善员工的办公环境和工作条件。作为乔迁最重要的组成部分，按照深圳市重点实验室标准打造了800多平米GMP标准的研发和治疗实验室，将为合一康生物打造中国细胞治疗行业标杆提供最为有力的研发平台支撑。

在乔迁仪式上，合一康生物科技集团董事长何志宏先生、CEO罗晓玲博士深切感谢深圳市福田区及社会各界对合一康生物的厚爱，回顾了合一康生物取得的骄人成绩，并提出了合一康的中国梦——为实现无癌世界而不懈奋斗。好风凭借力，送我上青云。合一康生物这只中国细胞治疗行业里的鲲鹏将以乔迁新址为契机，通过合一康生物人的辛勤耕耘，人类攻克癌症的宏伟篇章中将在这里留下浓墨重彩的一笔。

斯坦福大学基因治疗专家Mark Kay教授访问和加盟合一康

今年3月，斯坦福大学顶级基因治疗专家Mark Kay教授应邀加盟合一康科学家委员会。

我司一直高度重视国际人才的引进，并为此成立了科学家委员会，委员会汇集了美国Fred Hutchinson癌症中心、MD Anderson癌症中心、斯坦福大学、哈佛大学、华盛顿大学相关领域顶级专家。作为美国基因与细胞治疗学会ASGCT的创始人和国际肿瘤基因治疗领域的领军级人物，Mark Kay教授在国际细胞基因治疗领域的研究和应用都有突破性的研究成果，他的加盟，将为合一康抗肿瘤免疫细胞事业提供更为强有力的技术支撑，也标志着合一康科学家团队再上新台阶。



Mark Kay个人简介：

国际顶级的基因治疗专家。斯坦福大学遗传学系和儿科学系讲席教授(Dennis Farrey Family Professor)，美国基因与细胞治疗学会ASGCT创始人、主席(2005-2006)，国际寡核苷酸治疗学会副主席、董事，美国临床研究协会ASCI院士，美国医师协会AAP院士，硅谷Avocel生物医药公司创办人和首席科学顾问，国际期刊Mol Ther、Gene Ther、HumGene Ther编委和副主编。

Mark Kay教授曾获美国全国血友病基金会年度最佳科学家奖、E.Mead Johnson年度最佳儿科科学家奖等奖励和荣誉。先后在贝勒医学院、华盛顿大学及斯坦福大学从事临床和基因疗法、遗传学相关研究，曾在“Mol Cell Biol”（《分子与细胞生物学》）和“Nat Biotechnol”（《自然·生物技术》）等世界一流期刊上，以第一作者或通讯作者身份发表200余篇文章。长期身兼美国基因疗法协会、西方临床研究协会等国际专业与学术协会会员，并承担《人体基因疗法》《分子疗法》等多个学术期刊的编辑工作，20年间受邀出席数百次国际医学专业会议并做演讲，获得“西方临床研究协会青年研究学者奖”、“美国细胞与基因疗法协会杰出研究员奖”等多项学术荣誉。



Mark Kay接受聘书并与合一康生物CEO罗晓玲博士合影

2014年5月30日，Mark受邀来广州出席2014年《自然》杂志中国论坛“以基因组学和干细胞为基础的治疗：打造未来个性化医疗”的会议。会后，Mark参观了我司与合作医院联手打造的生物细胞实验室，高度肯定了合一康免疫细胞治疗所取得的巨大成就，并且对合一康团队开发出的新一代免疫细胞治疗技术在临床的推广应用表示了极大的期许。6月5日，他参观了我司与中科院合作的“肿瘤免疫细胞治疗与基因治疗联合实验室”，通过深入的了解，Mark教授对合一康技术产品的研发工作提出了很多中肯而又具有启发性的建议学术交流。

Emerging Risks, Challenges and Quality Issue in Cell Based Therapies

质量总监 DR. ALLEN GOLDENTHAL

Cell-based therapies have grown dramatically in their scope and implementation in recent years. Once limited to blood and bone marrow transplantation, we now use these therapies for tissue repair and regeneration, and specifically within our facility for immune effector functions against cancer. Their application for immunotherapy apply to practically every disorder affecting nearly every tissue and organ system. The complexity and novel applications of human cells and tissue-based products (HCT/Ps), however, present potential risks for adverse events, especially as we move forward and consider the allogeneic use of such products. The FDA, responding to these concerns, has established a tiered, risk-based regulatory structure, which demands that our quality systems place more rigorous controls and safeguards as required for these products in order to counteract such risks.

The good tissue practices (GTP) and existing good manufacturing practices (GMP) requirements form the principal elements of the regulatory framework, that we at Hornetcorn adhere to in order to manage these risks. The GTPs are intended to prevent contamination with any infectious disease agents, and to ensure that the cells we use maintain their integrity and function. Whereas, GMPs focuses on production of continuous safe, pure, and efficacious products, ensuring that we maintain a high level of process control and product characterization. Adherence to these regulations generally support good clinical care by increasing the safety and control, and enabling good science by constantly improving the quality and reliability of data.

As we progress our capabilities to produce effective immunotherapies, the preparation of these

advanced cell therapy products often requires that we adopt more complex procedures, such as multiple cell-selection steps, ex vivo expansion, cell activation, encapsulation, and currently underway within our research laboratory, genetic modification. This has led to numerous quality control changes in our cell-therapy laboratories. In the past, standardization, process control, training and documentation typically were limited in their scope. Today, however, our laboratories are producing advanced cell therapy products and can no longer be viewed as simply processing cells and increasing functional response as we attempt to engineer and modify these cells, through new processes undergoing extensive validation, process control and supportive documentation. These validation processes and high demand on documentation are the natural evolutionary response to the increasing sophistication of cell therapies and the latest production methods, but more so in response to the potential risks and the increasingly rigorous regulatory requirements for these novel biological therapies.

Firstly, it should be recognized that no new or novel technology can grow more powerful and capable without also developing a greater potential for risk and problems. Enhancing the abilities automatically assumes a risk that they may function in unintended and undesired ways. The more elaborate the production systems, the more elements they will contain that will have the potential to break down. The growing sophistication of advanced cell therapies, similarly, has been accompanied by increased risk of adverse events. In years past, for example, when clinical trials did not involve administration of ex-vivo cultured cells, there was no reason for concern

about adverse events due to cultured-cell contamination. But now, the complex processes used to manufacture today's advanced cell therapies present more opportunities for something to go wrong, and hence warrant additional safeguards and control measures that are enforced by the quality department. Beyond these known or foreseeable manufacturing-related risks, some advanced cellular therapies present concerns simply by virtue of being innovative or new and the world generally having inexperience with the outcome of these processes. As such, the degree of clinical risk associated with these new process products becomes more difficult to predict and the Quality Department becomes reliant on creating potential risk scenarios that it may have to deal with if an adverse event occurs. The only way Quality Operations can prepare for unknown risk potential is by increasing its quality and regulatory oversight and stringency. Accordingly, the growth and development of cellular therapies has been accompanied by a parallel growth in the size and empowerment of the quality department in order to deal with potential manufacturing related problems. These new roles or functions of Quality involve accurately predicting the likelihood of a cellular product to behave after infusion in a certain manner and developing knowledge of the product's intrinsic potential for causing an adverse reaction.

The role and functions of Quality Operations will only evolve and increase over time. With the increasing knowledge of the human genome and the resulting greater depth of understanding of the molecular basis of many diseases, immunotherapy will continue to play a major role in the treatment of human disease worldwide for the foreseeable future. Beyond its capability to deal with cancer, immunotherapy (including stem cells) is emerging as a specific means of treating degenerative diseases such

as heart failure and arthritis and acute diseases such as stroke or spinal cord injury, which are difficult or impossible to treat with today's biopharmaceutical products.

Since the 1990s, the FDA has been publishing guidance defining the use of comparability protocols to support process changes during development and after product approval for GTP products which are more flexible and responsive than other biopharmaceutical manufacturing regulations. Many of the lessons learned during the past 20 years of MAb (monoclonal antibody) development can be applied to today's cell therapy products and their manufacturing processes. Cell therapy is very different from all other existing therapies, including biopharmaceuticals, and regulation of both the development and manufacture of cell therapies under current good manufacturing practices (CGMP) statutes is a challenging issue. Cell therapy manufacturing processes can range from very short ex vivo processes of a simple expansion of autologous cells for administration back to a patient-to long cycles of culture, expansion, stimulation or treatment with external factors, or genetic manipulation of allogeneic cells that are banked for treating multiple patients. Therefore, the regulations of cell therapy manufacturing processes must be broad enough to cover this range of processes while still ensuring the safety and potency of a final product.

Allen Goldenthal博士简介:



美国FDA质量控制专家; 纽约科学院和国际监管毒理学和药理学协会专家; 20多年cGMP和cGTP实验室质量管理体系建立、申报和审核经验; 将cGTP规范引入中国的外籍专家第一人。

Many issues and concerns being raised about immunotherapy products and their manufacturing processes are similar to those expressed when recombinant proteins and MAbs were initially developed. In the United States, most recombinant proteins and MAbs were originally regulated under the Public Health Act similarly to vaccines and biologic products derived from human plasma. Because of the complexity of these products and difficulties in completely characterizing them and their manufacturing processes, the concept that “the process defines the product” resulted in stringent regulations regarding manufacture of biopharmaceuticals. The products were defined by their manufacturing processes and the facility in which they were manufactured (including scale and specific equipment used in processing operation) rather than by defining their end result which could only be classified as ‘variable’.

Unique Cell Therapy Challenges

As noted above, cell therapy can be either autologous or allogeneic. Both types of therapies are more challenging than MAbs to produce safely and consistently, but from a manufacturing viewpoint, autologous cell therapy presents a greater set of challenges. Each dose is a single batch and is derived from a different source. Although the cell type will be the same for a given therapeutic approach, the cells from different patients will still behave differently when cultured. Source material will contain a variety of cell types with varying growth and differentiation capacity. The capacity of cell therapy products to differentiate in-vivo into the desired cell type and to exhibit the intended mode of action will strongly depend on the conditions and time of in-vitro culture, such as the use of growth factors and the choice of separation methods.

With autologous therapy, processing multiple small batches results in little, if any, economies of scale, which greatly increases production costs. Scale-up of autologous cell therapy manufacturing requires not the use of larger processing equipment, but rather, the increased handling of small, laboratory-scale equipment. The challenges of this “scale-out” are significant and require the extensive use of automation to handle a large volume of batches and keep track of the myriad operations required to reproducibly process each patient’s cells without cross-contamination or mix-ups. Furthermore, because each patient’s cells must be processed and tested separately, the level of documentation required is high. Testing and Quality Department oversight represents a significant portion of the final cost per patient.

Unlike autologous cell therapies, allogeneic products will be manufactured centrally and are generally capable of “scale-up” to accommodate larger batch sizes. One principal challenge of an allogeneic therapy is maintaining product and process consistency through the different stages of development, including production at different manufacturing sites or at different scales. Automated procedures are currently being evaluated by companies developing allogeneic products to reduce errors, improve process consistency, and help lower costs. This is similar to the drive to increase production titers for antibody products to make them more cost-effective to manufacture. Cell therapy companies can look toward the steps that antibody companies took to optimize processes and reduce manufacturing costs for guidance on methodical approaches to process optimization – albeit with the added challenges that cell therapies pose in terms of product-quality considerations.

嵌合抗原受体T细胞肿瘤治疗的前生、今世和将来

技术中心研发总监 张鸿声

嵌合抗原受体修饰的T细胞在B淋巴细胞性白血病的治疗上已经取得突破性进展。近来，美国的几个临床研究中心报道了在这群患者中取得高达60%-80%临床反应率的良好疗效。这一振奋人心的结果带来了人们对免疫治疗新的热情和随之而来的大型制药公司和投资机构对这一领域的关注。免疫治疗需要在加强有效性的基础上，发展出更多的免疫治疗方法以增加这一治疗的多样性，才会对癌症这一对人类健康具有重大挑战的疾病产生真正的影响。我们相信随着转化医学研究的不断深入，21世纪将是免疫治疗走向癌症治疗中心舞台的时代。

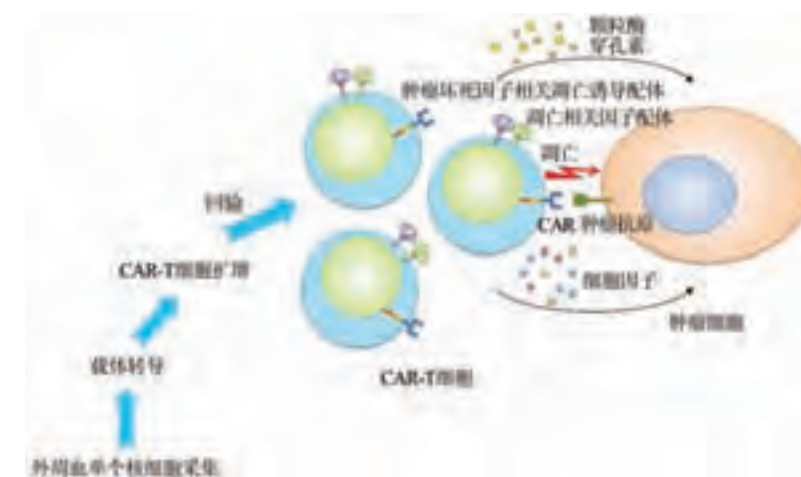
Science 杂志将肿瘤免疫治疗列为2013年十大科学突破的首位，其中一个重大发展就是采用嵌合抗原受体T细胞的免疫细胞治疗。肿瘤免疫细胞治疗从1982年美国国立癌症研究院Steve Rosen-berg团队采用过继性免疫淋巴因子活化的杀伤细胞治疗，1991年自斯坦福大学发展出目前在我国肿瘤生物治疗中广泛应用的细胞因子诱导的杀伤细胞治疗，有关肿瘤的免疫细胞治疗的临床探索经历了漫长的过程。从中脱颖而出的携带嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor, CAR）的T细胞治疗（CAR-T细胞治疗）从1989年Gross等最初提出这一治疗概念，到目前临床试验治疗白血病上取得突破性进展，也用了将近25年时间。

1、CAR-T细胞治疗简介

CAR-T细胞治疗主要特点是通过基因修饰获得携带识别肿瘤抗原特异性受体T细胞的个性化治疗方法。与传统的T细胞识别抗原相比，经CAR识别肿瘤抗原无须主要组织相容性复合体限制，同时CAR可以通过增加共刺激分子信号从而增强T细胞抗肿瘤的杀伤性（图1）。因此，CAR-T细胞可以克服肿瘤细胞下调主要组织相容性复合体分子和减少共刺激分子表达等免疫逃逸机制。

最初，由于CAR-T细胞制备的复杂性和在个性化治疗上尚无可循的盈利模式，其临床试验主要由几个

美国研究机构主导，主要包括斯隆凯特琳癌症中心、宾夕法尼亚大学癌症中心和国家癌症研究所。经不断的科研和转化，CAR-T细胞技术已经发展出3代，第1代CAR在胞内只有1个T细胞CD3 ζ 受体的信号区；在此基础上第2代增加了1个共刺激分子信号；第3代增加了2个共刺激分子信号。这些改进是基于一系列体外和体内的实验和临床探索。目前，用于临床治疗研究的主要为第2代CAR-T细胞技术，其中用来携带CAR的载体主要来源于逆转录病毒和慢病毒。



2、CAR-T细胞治疗的现状

据花旗银行预测，癌症免疫治疗药物在未来10年内有潜力成为一个350亿美元的市场。近年来，随着CAR-T细胞治疗临床试验在多个研究中心的巨大成功，这一领域已成为投资合作的大热点。2012年，诺华与宾夕法尼亚大学合作，获得CAR知识产权，斥资2000万美元建立了一个CAR-T细胞的研发中心。同年，Kite Pharma公司与国家癌症研究所合作发展治疗多种肿瘤的CAR-T细胞及其T细胞受体技术。2014年初，刚成立的Juno Thera-peutics公司进行了1.45亿美元的前期融资发展CAR-T细胞治疗技术。其他公司，如生物科技公司Bluebird、Cellectis等也纷纷同制药公司合作开发CAR-T细胞技术。在国内，多家临床研究机构和生物科技公司已经开展CAR-T细胞治疗的研究和临床试验。

目前，CAR-T细胞临床试验治疗的成功主要体现在血液肿瘤中的B淋巴细胞性白血病患者身上，并且主要局限于表达CD19抗原的肿瘤。与常规药物的临床试验相比，这些临床试验都具有规模较小的特点。据统计，用于血液系统恶性肿瘤的CAR-T细胞临床试验已达到44个（表1），用于实质性肿瘤的CAR-T细胞临床试验有27个（表2）。

在2013年底的美国血液学会第55届年会上，

3、展望

应该看到，目前的肿瘤免疫治疗还处于刚刚起步阶段，CAR-T细胞治疗也只是对部分血液肿瘤起到一定作用，对实质性肿瘤的治疗还有待突破。免疫治疗的终极目标是在肿瘤患者体内重建缺失的免疫系统。同时避免引起非靶标的免疫不良反应。免疫治疗需要在加强有效性的基础上，发展更多的免疫治疗方法以增加这一治疗的多样性，才会对肿瘤治疗这一对人类健康的重大挑战产生真正的影响。在这一点上，可喜地看到除了CAR-T细胞治疗外，已进入临床的肿瘤免疫检查点抗体药物治疗、Provence前列腺癌疫苗及其他正在晚期临床试验阶段的多种免疫治疗已经逐渐在肿瘤治疗上占据一席之地。我们相信，随着转化医学研究的不断深入，21世纪将是免疫治疗能够走向肿瘤治疗中心舞台的时代。

表 1 CAR-T 细胞用于血液系统恶性肿瘤的临床试验

肿瘤抗原	疾 病	CAR 分代	CAR 功能区	临床试验 阶段	Clinicaltrials. gov 标志号	机构	CAR 载体
CD19	CLL	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00466531	MSKCC	RV
CD19	ALL	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01044069	MSKCC	RV
CD19	CLL	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01416974	MSKCC	RV
CD19	NHL, ALL or CLL	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00586391	BCM	RV
CD19	NHL, ALL or CLL	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00608270	BCM	RV
CD19	NHL or CLL	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00709033	BCM	RV
CD19	淋巴瘤/白血病	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00924326	NCI	RV
CD19	ALL 造血干细胞移植后	第 2 代	CD3ζ/CD28	I / II	NCT00840853	BCM	RV
CD19	淋巴瘤/白血病	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	I	NCT00891215	ACCUP	LV
CD19	ALL 造血干细胞移植后	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01087294	NCI	RV
CD19	淋巴瘤造血干细胞移植后	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00968760	MDACC	NA
CD19	淋巴瘤/白血病	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01362452	MDACC	NA
CD19	NHL	第 1 代	CD3ζ	I	NCT01493453	CHNHSFT	RV
CD19	NHL	NA	NA	I / II	NCT01318317	CHMC	LV
CD19	淋巴瘤/白血病	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	I	NCT01626495	CHP	LV
CD19	淋巴瘤/白血病	NA	NA	I / II	NCT01475058	FHCRC	NA
CD19	淋巴瘤/白血病	NA	NA	I	NCT01497184	MDACC	NA
CD19	ALL	第 1 代	CD3ζ	I / II	NCT01195480	UCL	RV
CD19	ALL	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01430390	MSKCC	RV
CD19	淋巴瘤/白血病	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01593696	NCI	RV
CD19	淋巴瘤/白血病	第 2 代	CD3ζ/4-1BB		NCT01029366	ACCUP	LV
CD19	ALL	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	I	NCT01683279	SCH	LV
CD19	CLL or SLL	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	II	NCT01747486	ACCUP	LV
CD19	NHL	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01840566	MSKCC	RV
CD19	淋巴瘤/白血病	第 2 代	CD3ζ/4-1BB		NCT01864889	CPLAGH	RV
CD19	NHL, ALL or CLL	NA	NA	I / II	NCT01865617	FHCRC	LV
CD19	白血病	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	I / II	NCT02028455	SCH	LV
CD19	淋巴瘤	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	II a	NCT02030834	ACCUP	NA
CD19	ALL	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	II	NCT02030847	ACCUP	NA
CD19	NHL, ALL, CLL	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT02050347	BCM	RV
CD19	淋巴瘤/白血病	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00924326	NCI	RV
CD19	NHL, CLL	第 2 代和第 3 代	CD3ζ/CD28, 4-1BB	I	NCT01853631	BCM	RV
CD19	ALL	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01860937	MSKCC	RV
CD19	ALL	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	I	NCT01683279	SCH	LV
CD19	淋巴瘤	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	I / II	NCT02081937	CPLAGH	RV
CD19	NHL	第 2 代	CD3ζ/CD28	I / II	NCT02134262	JMU	RV
CD19	淋巴瘤/白血病	第 3 代	CD3ζ/CD28/4-1BB	I / II a	NCT02132624	UU	RV
CD19	ALL	第 1 代	CD3ζ	I / II	NCT01195480	UCL	RV
CD20	淋巴瘤	第 3 代	CD3ζ/CD137/CD28	I	NCT00621452	FHCRC	LV
CD30	淋巴瘤	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01316146	BCM	NA
CD33	AML	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	I / II	NCT01864902	CPLAGH	RV
CD138	MM	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	I / II	NCT01886976	CPLAGH	RV
κ-IgLC	MM	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00881920	BCM	RV
Lewis Y	多发性骨髓瘤 or AML	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01716364	PMCC	RV

表 2 CAR-T 细胞用于实质性肿瘤的临床试验

肿瘤抗原	疾 病	CAR 分代	CAR 功能区	临床试验 阶段	Clinicaltrials.gov 标志号	机构	CAR 载体
CEA	腺癌	NA	NA	I	NCT00004178	RWMC	NA
CEA	大肠癌	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00673322	RWMC	RV
CEA	乳腺癌	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00673829	RWMC	RV
CEA	实体肿瘤	NA	NA	I	NCT01212887	CRUK	NA
CEA	肝转移	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01373047	RWMC	NA
CEA	腺癌	第 2 代	CD3ζ/CD28	II	NCT01723306	RWMC	RV
EGFR	晚期 EGFR 阳性肿瘤	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	I / II	NCT01869166	CPLAGH	NA
EGFR	头颈部癌	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01818323	KCL	RV
EGFRⅧ	胶质母细胞瘤	第 3 代	CD3ζ/CD28/4-1BB	I / II	NCT01454596	NCI	NA
FAP	恶性胸腔间皮瘤	NA	NA	I	NCT01722149	UZ	NA
FBP	卵巢癌	NA	NA	I	NCT00019136	NCI	RV
GD2	神经母细胞瘤	第 1 代	CD3ζ	I	NCT00085930	BCM	RV
GD2	神经母细胞瘤	NA	NA	I	NCT01460901	CMHKG	RV
GD2	神经母细胞瘤	第 3 代	CD3ζ/CD28/OX40	I	NCT01822652	BCM	RV
GD2	肉瘤	第 3 代	CD3ζ/CD28/OX40	I	NCT01953900	BCM	RV
GD2	神经母细胞瘤	第 3 代	CD3ζ/CD28/OX40	I	NCT01822652	BCM	RV
GD2	非神经母细胞瘤	第 3 代	CD3ζ/CD28/OX40	I	NCT02107963	NCI	RV
Her2	Her2 阳性肿瘤	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00889954	BCM	RV
Her2	晚期骨肉瘤	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00902044	BCM	RV
Her2	转移性癌	第 2 代	CD3ζ/CD28	I / II	NCT00924287	NCI	RV
Her2	多形性胶质母细胞瘤	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01109095	BCM	RV
Her2	实体肿瘤	第 2 代	CD3ζ/4-1BB	I / II	NCT01935843	CPLAGH	NA
Her2	Her2 阳性肿瘤	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00889954	BCM	RV
Her2	多形性胶质母细胞瘤	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01109095	BCM	RV
IL-13Rα2	恶性胶质瘤	第 1 代	CD3ζ	I	NCT00730613	CHMC	NA
PSMA	前列腺癌	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT00664196	RWMC	RV
PSMA	前列腺癌	第 2 代	CD3ζ/CD28	I	NCT01140373	MSKCC	RV

（张鸿声. 嵌合抗原受体T细胞肿瘤治疗的前生、今世和将来. 转化医学杂志. 2014;3 (3):129-133）

张鸿声教授简介

同济大学高等研究院、同济大学医学院附属上海市肺科医院研究员，博士生导师。获加拿大不列颠哥伦比亚大学博士学位，并先后在纽约康奈尔大学医学院和斯隆凯特琳癌症中心从事基因治疗和肿瘤免疫细胞治疗方面的研究。曾参与斯隆凯特琳癌症中心的嵌合抗原受体T细胞治疗的国际前沿性研究工作，并在国际知名期刊包括Nature Biotechnology、Nature Medicine 和Molecular Therapy等发表过重要文章。主要研究方向为包括嵌合抗原受体 T 细胞治疗在内的多种免疫细胞治疗的机制和临床应用。

血浆和庆大霉素对细胞因子诱导的杀伤细胞培养的影响

南华大学附属第二医院细胞实验室 曹劲松

细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK细胞)^[1]同时表达CD3和CD56两种膜蛋白分子，因此具有T淋巴细胞强大的抗瘤活性和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)的主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC) 限制性杀瘤优点，而成为重要的肿瘤过继免疫细胞疗法(adoptive immune cell therapy)^[2-3]。临床统计发现，CIK细胞过继治疗能显著阻止肿瘤复发、改善肿瘤患者生活质量和提高其生存率^[4]。Bollard等^[5]报道基于T细胞免疫疗法对移植后淋巴细胞增生性疾病（post-transplant

lymphoproliferative diseases, PTLD）有良好的疗效。Hawkins等^[6]和Rosenberg等^[7]发现体外扩增培养的黑色素瘤浸润的淋巴细胞对体内黑色素瘤有明显抑制作用，且约1/4的患者的黑色素瘤完全消退。虽然免疫细胞治疗疗效好、无明显毒副作用而成为继手术、放疗和化疗之后的第四大肿瘤治疗手段^[8]，但效应细胞数量始终是影响免疫细胞治疗疗效的限制因素。为此，本研究初步探索自体血浆和庆大霉素对CIK细胞培养的影响，为进一步优化其培养条件、提高免疫细胞治疗疗效奠定基础。

一、材料和方法

1.1 材料

1.1.1 外周血细胞来源

实验所用外周血细胞均采自于南华大学附属第二医院健康志愿者，并告知志愿者细胞用途，且已经医学伦理委员会批准。

1.1.2 主要试剂及仪器

淋巴细胞培养基为日本TaKaRa产品，γ干扰素(γ interferon, IFN-γ)购自北京美科美生物技术开发有限公司，白细胞介素-2（interleukin - 2, IL-2）购自北京双鹭药业股份有限公司，鼠抗CD3单克隆抗体（mAb）购自北京思科达生物科技有限公司，白介素-1α（interleukin -1α, IL-1α）购自上海鑫乐生物生物科技有限公司，细胞培养箱为Thermo培养箱。荧光团标记的抗体（APC-IgG1、小鼠FITC-IgG2α、小鼠PE-IgG1、小鼠PerCP-Cy5.5-IgG1，PE-CD4、APC-CD25，FITC-CD3、PE-CD4、PerCP-Cy5.5-CD8、APC-CD56）及BD Accuri C6流式细胞仪均为BD公司产品。噻唑蓝（MTT）为Amersco产品。

1.2 方法

1.2.1 淋巴细胞分离培养

取健康人肝素钠抗凝外周血10 mL，1 500 r/min离心7 min。上清于56℃ 灭菌30 min，2 000 r/min离心10 min，去沉淀即为自体血浆，4℃ 保存备用； 9 g/L NaCl重悬血细胞沉淀至20 mL，沿50 mL离心管管壁缓慢铺至10 mL Ficoll分离液液面上，1 800 r/min离心20 min，取中间白膜层，9 g/L NaCl重悬至40 mL，1 600 r/min离心6 min，9 g/L NaCl重悬沉淀至40 mL，1 500 r/min离心6 min，沉淀即为淋巴细胞。

上述细胞沉淀以适量初始淋巴细胞培养基GT-T551（血浆100 ml/L， INF-γ 1 000 U/mL）重悬沉淀于T75培养瓶，恒温37.5℃，50 ml/L CO2培养。第2天加CD3单克隆抗体（mAb）50 μg/mL， IL-1α 100 U/mL。之后隔天添加适量扩培淋巴细胞培养液GT-T551（血浆20 ml/L， IL-2 1 000 U/mL）。

1.2.2 血浆含量对CIK细胞的影响

取上述分离的淋巴细胞，于初始培养基和扩瓶培养基均添加80U/mL的庆大霉素，于37.5℃，50ml/L CO₂培养。培养至第3天，分取10mL细胞悬液于两T75培养瓶，隔天补加等量培养液，血浆实验组和对照组分添加80ml/L和20ml/L自体血浆。培养至第11天，检测CD3⁺细胞、CD56⁺细胞、CD3⁺CD4⁺细胞、CD3⁺CD8⁺细胞、CD3⁺CD56⁺细胞和CD4⁺CD25⁺细胞在所培养的CIK细胞中相对数量。

1.2.3 庆大霉素对CIK细胞数的影响

取上述分离的淋巴细胞，分2组培养，庆大实验组的培养基添加80U/mL的庆大霉素，庆大对照组不添加抗生素。分别于37.5℃，50ml/L CO₂培养。培养第11天，检测CD3⁺细胞、CD56⁺细胞、CD3⁺CD4⁺细胞、CD3⁺CD8⁺细胞、CD3⁺CD56⁺细胞和CD4⁺CD25⁺细胞在所培养的CIK细胞中相对数量。

1.2.4 细胞计数

分别以10mL移液管将实验组和对照组细胞培养液吹吸混匀后直接吸取1mL用SYSMEX POCH-100i血球计数仪计数。

1.2.5 流式分析

取实验组和对照组细胞悬液各1 mL，1 000 r/min离心10min，去上清，适量生理盐水重悬沉淀，取150 μL悬液，均分入a, b, c 3个1.5 mL EP管。a管加入荧光团标记的小鼠IgG作为同型对照（APC-IgG1 1 μL、小鼠FITC-IgG2α 1 μL、小鼠PE-IgG1 1 μL、小鼠PerCP-Cy5.5 0.5 μL）；b管加入荧光团标记的小鼠抗人抗体（PE-CD4 1 μL、APC-CD25 1 μL）；c管加荧光团标记的小鼠抗人抗体（FITC-CD3 1 μL、PE-CD4 1 μL、PerCP-Cy5.5-CD8 0.5 μL、APC-CD56 1 μL）。常温孵育15min，每管加入生理盐水1mL，1 000 rpm/min离心10 min。0.2 mL生理盐水重悬沉淀，BD Accuri C6流式细胞仪检测。淋巴细胞相对数量后计算公式如下：细胞亚型数量=血球计数仪测得的白细胞计数（×10⁹/L）×C6测得的淋巴细胞百分率×C6测得的细胞亚群的百分率。每组数据均重复3次，并t检验检测数据真实性。

1.2.6 MTT法测定CIK细胞的杀伤活性

取培养第11天的CIK细胞计数，配成5×10⁵/mL单细胞悬液，加入含有HeLa细胞的96孔细胞培养板中（50:1）；另外单独加入CIK细胞和HeLa细胞，设为对照组。每组5孔，于37.5℃、5% CO₂ 恒温培养箱中继续培养24 h，离心弃上清，每孔加MTT (5 mg/mL) 20 μL，放置37.5℃、5% CO₂培养4 h，离心弃上清，每孔加二甲基亚砷100 μL，振荡。溶解15 min后，用酶标仪450 nm测A值，计算CIK细胞的杀伤活性，计算公式为：杀伤活性= [1- (A_{实验组} - A_{单独CIK细胞}) / A_{单独HeLa细胞}] ×100%，每组数据均重复3次。

1.2.7 统计学分析

每组实验数据均采用 ±s表示，实验组和对照组比较采用t检验。*P*<0.05表示差异有统计学意义。

二、结果

2.1 血浆添加量对CIK细胞的影响

血浆实验组和血浆对照组细胞培养液分别添加80ml/L和20ml/L血浆培养至第11天时，取等量细胞培养液进行流式分析（图1）。血浆实验组CD3⁺细胞、CD3⁺CD4⁺细胞和CD4⁺CD25⁺细胞均高于血浆对照组，而CD56⁺细胞、CD3⁺CD8⁺细胞和CD3⁺CD56⁺细胞均低于血浆对照组，但差异均无统计学意义（*P*>0.05）。

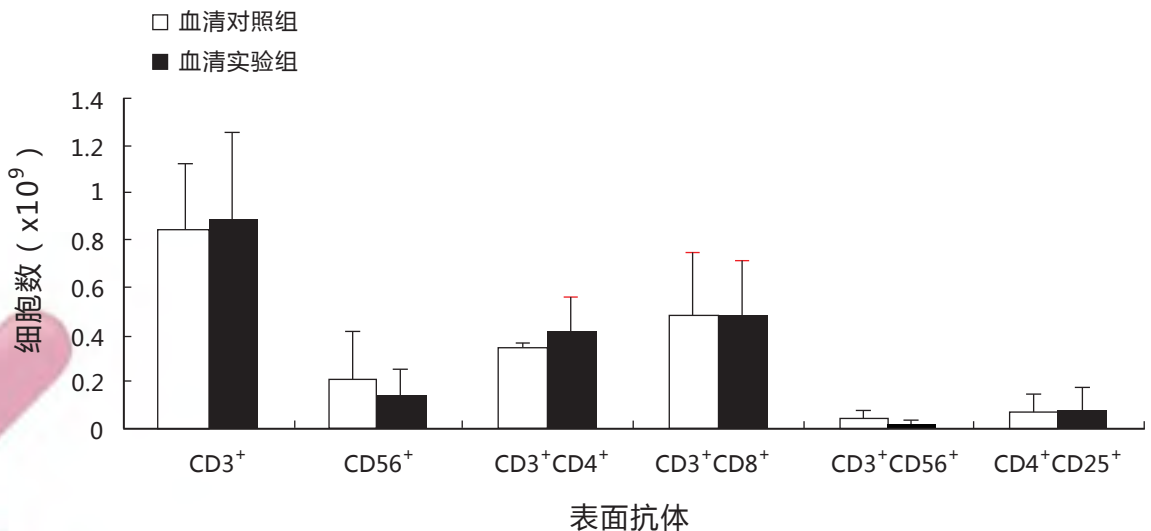


图1 不同血浆添加量对培养细胞中各细胞亚型数量的影响

2.2 庆大霉素对CIK细胞数量的影响

80U/mL的庆大霉素处理细胞11天后，分别取庆大实验组和庆大对照组细胞培养液1mL，进行流式分析（图2、3）。CIK细胞亚群CD3⁺细胞、CD56⁺细胞、CD3⁺CD4⁺细胞、CD3⁺CD8⁺细胞和CD3⁺CD56⁺细胞数量均低于庆大对照组，其中CD3⁺细胞、CD56⁺细胞、CD3⁺CD8⁺细胞和CD3⁺CD56⁺细胞分别比对照组低1.4、1.7、1.4 和 2.5倍，差异具有统计学意义（*P*<0.05）。

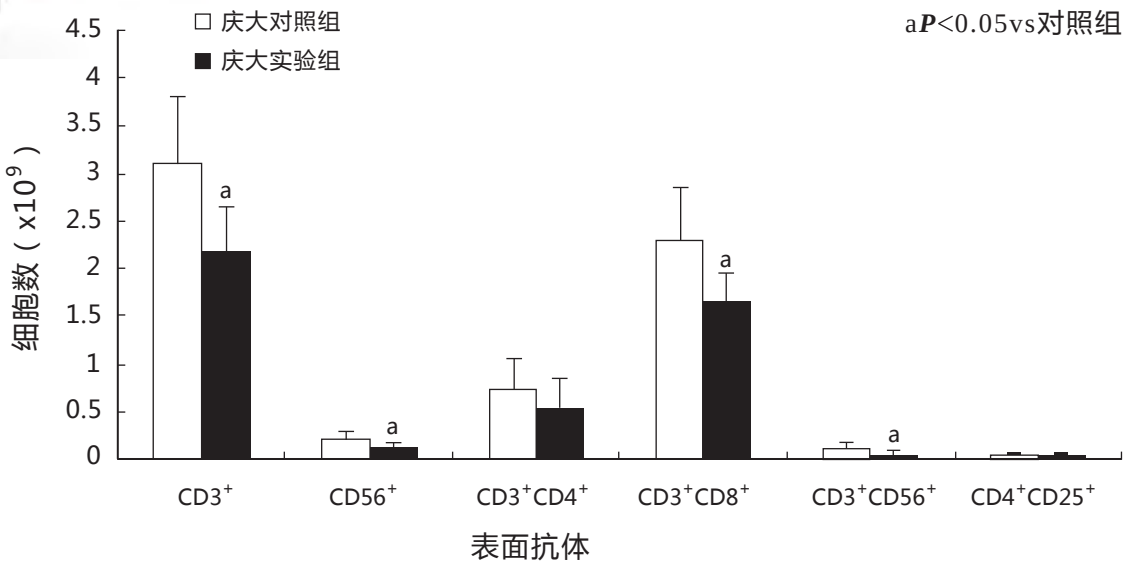


图2 庆大霉素对CIK细胞亚群影响

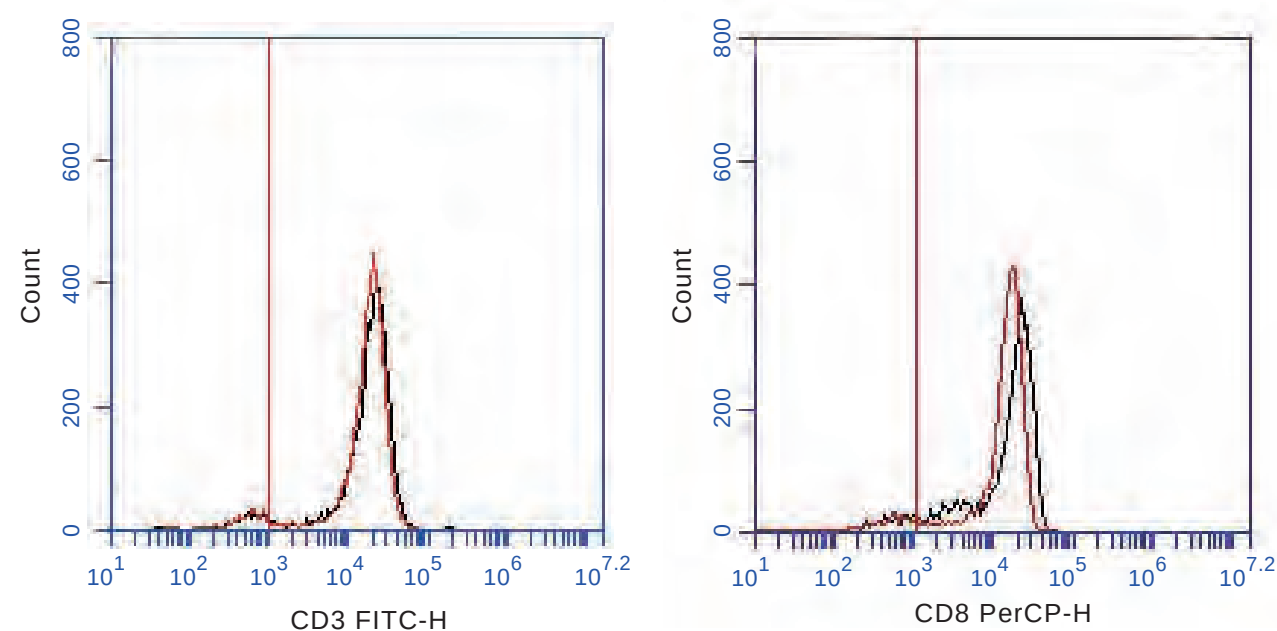


图3 庆大霉素对培养细胞的流式分析图

纵坐标为细胞数量，横坐标表为荧光强度。红色曲线：庆大对照组；黑色曲线：庆大实验组。

2.3 CIK细胞毒性检测

为进一步验证庆大霉素对培养的CIK细胞的影响，通过光学显微观察发现（图4），庆大对照组中与HeLa细胞相互作用的细胞明显多于庆大实验组。在此基础上，通过MTT法检测CIK细胞对HeLa细胞的细胞毒性。添加20 μ L噻唑蓝孵育4h和二甲基亚砜100 μ L作用15min后，检测发现庆大对照组和庆大实验组的细胞毒性分别为43%和90%，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

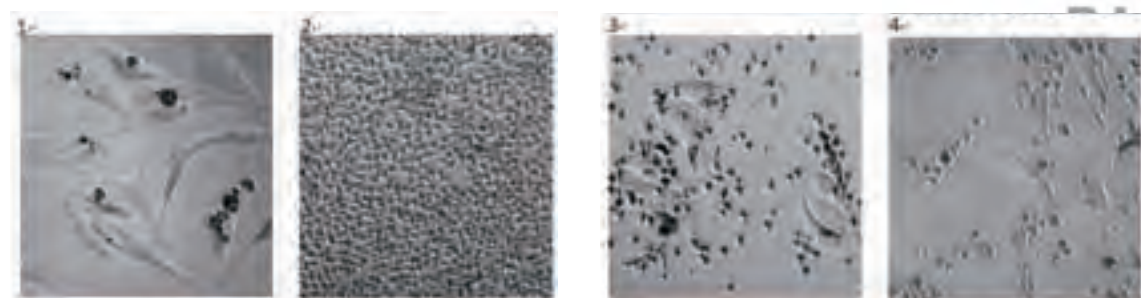


图4 庆大对照组和实验组CIK细胞对HeLa细胞毒性显微观察

- 1（HeLa细胞） 2（CIK细胞） 3（庆大对照组CIK细胞与HeLa细胞孵育）
4（庆大实验组CIK细胞与HeLa细胞孵育）

三、讨论

CIK细胞为体外因子刺激诱导，同时具有T细胞和NK细胞免疫特性的一群免疫细胞。因其在原发性肝癌^[9]、非小细胞肺癌^[10]和转移性肾癌^[11]等肿瘤免疫细胞治疗中疗效显著而被广发关注^[12]。其中，如何获得体外扩增能力强、抗癌杀伤力高、毒副作用小的免疫细胞，并用于肿瘤患者的临床治疗，已成为肿瘤细胞免疫治疗领域的研究重点^[8]。血浆^[13]和抗生素^[14]作为自体细胞培养的2个基本要素，对CIK细胞培养的影响尚未见描述。为此，本研究选取CD3⁺细胞、CD25⁺细胞、CD56⁺细胞、CD3⁺CD4⁺细胞、CD3⁺CD8⁺细胞、CD3⁺CD56⁺细胞为CIK细胞流式分析表型^[9]，结合细胞计数、MTT等技术探究血浆和庆大霉素对CIK细胞培养的影响。结果发现，不同的血浆浓度刺激CIK细胞11天后，对各细胞亚群无显著影响，但血浆实验组CD3⁺细胞、CD56⁺细胞等免疫细胞亚群相对细胞浓度高于血浆对照组。推测这一现象可能是自体血浆饱含适合细胞生长的特异营养成分，20ml/L的血浆浓度已经能较好的刺激细胞生长，但血浆浓度为80ml/L能在一定程度上促进细胞活性。庆大霉素刺激CIK细胞11天后，CD3⁺细胞、CD56⁺细胞、CD3⁺CD8⁺细胞、CD3⁺CD56⁺细胞数量显著低于庆大对照组分别达1.4、1.7、1.4和2.5倍。在上述研究的基础上，进一步以MTT法验证发现，庆大实验组CIK细胞毒性显著低于庆大对照组2.1倍。说明庆大霉素作为一种体外细胞培养抗生素，在降低CIK细胞被微生物感染的同时，也对其细胞毒性存在较大影响。总之，血浆和庆大霉素作为CIK细胞培养的添加成分，都对其细胞活性存在一定影响，但庆大霉素的影响相对较为显著，至于庆大霉素的替代品及有效作用浓度有待进一步研究。

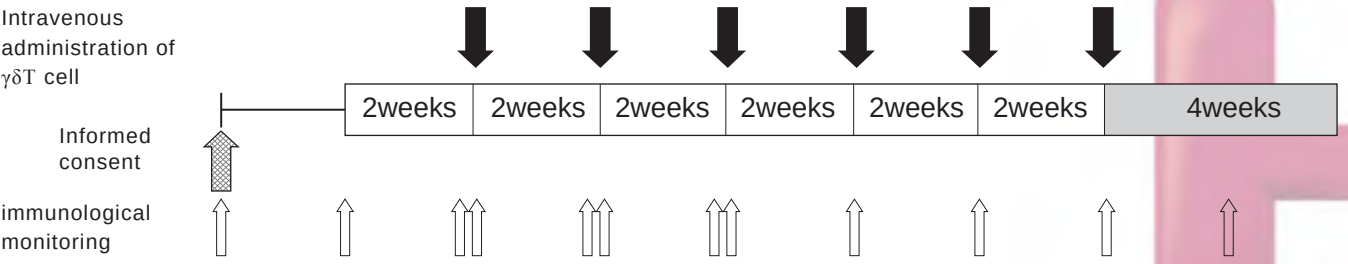
（曹劲松.细胞与分子免疫学杂志.2014；30（9）：906-908）

自体γδT细胞治疗复发性非小细胞肺癌的 I 期临床试验

学术部 陈杰编译

γδT细胞被认为是介于获得性与天然免疫之间的特殊免疫细胞类型，占外周血CD3⁺T细胞的1%~5%，其中，以Vg9Vδ2细胞为其主要亚群。目前，γδT细胞在肺癌、结直肠癌、肾癌、原发性肝癌和乳腺癌等实体瘤肿瘤均有应用。作为免疫监视的一道防线，γδT细胞能清除外来的病原微生物以及自身衰老的组织细胞，参与自身免疫性疾病和抗肿瘤免疫过程，对多种肿瘤细胞具有明显的识别与杀伤作用。本实验为单因素、开放性、非随机 I 期临床试验，旨在研究静脉注射γδT细胞对非小细胞肺癌的安全性及抗肿瘤效应。

本实验共纳入了10例受试者，前5例受试者采取剂量递增的方法，从低剂量组开始逐步升级回输γδT细胞，起始剂量为1×10⁷，每次增量十倍，最高达1×10⁹个细胞。后5例受试者直接回输高剂量γδT细胞（>1×10⁹个）。受试者每2周回输1次，共计回输6次。如无严重不良反应或受试者愿意继续治疗，最高可接受12次细胞回输。



经过治疗，受试者累积回输的细胞总数为2.6-31.4×10⁹个，治疗过程中无严重细胞相关的不良反应。末次回输4周后，未观察到患者病情完全缓解(CR)和部分缓解(PR)，3例疾病稳定(SD)，5例疾病进展(PD)。受试者随访240-850天（中位随访时间：401天），截止到末次随访，受试者存活6人。除1例肺炎患者外，免疫治疗期间受试者的癌症治疗生物反应功能评价（FACT-BRM）均达有不同程度的改善或稳定。

(Nakajima J, Murakawa T, Fukami T,et.al.A phase I study of adoptive immunotherapy for recurrent non-small-cell lung cancer patients with autologous gd T cells. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(5):1191-7.)

通过分析，研究者发现，细胞治疗的疗效与回输的细胞剂量成正比，3例SD患者回输的细胞量都超过了10×10⁹，而PD患者回输的剂量均小于10×10⁹。此外，研究者还监测了血浆IFN-γ水平，发现细胞回输后有5例受试者血浆IFN-γ水平轻微升高，其中3例SD，而剩下5例未监测到IFN-γ水平升高的受试者均为PD。

负载自体肿瘤裂解物的DC疫苗联合CIK细胞治疗可改善胃癌和结直肠癌患者的生存期

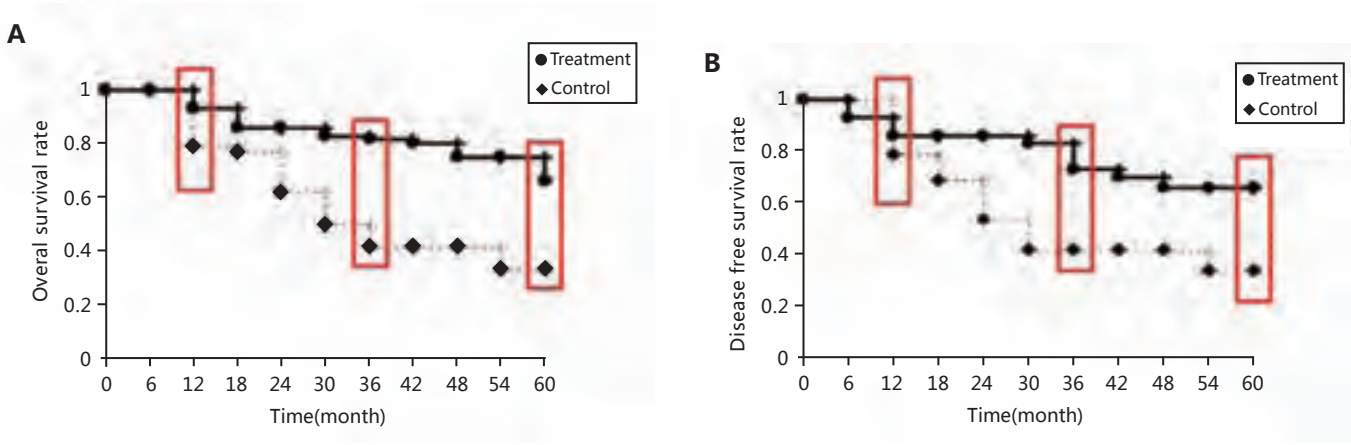
临床医学部 赵静编译

胃癌和结直肠癌是我国最常见的两类恶性肿瘤，胃癌每年全球新发病例愈百万，其中41%发生在中国，全球每年因胃癌死亡80万人，中国占35%；我国结直肠癌的发病率为26.89/10万，死亡率约12.83/10万，每年有近35万人罹患结直肠恶性肿瘤，约16.6万人死于结直肠癌，其发病率和死亡率分别位于恶性肿瘤的第3位和第5位。胃癌和结直肠癌的预后较差，并且容易对放化疗产生抵抗，因此为提高胃癌和结直肠癌患者的生存率，采用新的方法控制肿瘤的复发和转移是非常重要的。

本文对DC疫苗联合CIK细胞回输治疗胃癌和结直肠癌的疗效进行了研究，研究共选择54名患者，纳入标准：年龄大于18岁，病理学诊断为胃癌或结直肠癌，手术治疗已切除原发病灶，无转移或复发，已完成放化疗的患者。所有患者随机分为两组，每组27名，一组为对照组，仅接受放化疗治疗；另一

组为治疗组，接受放化疗治疗后2-3天进行免疫细胞回输，回输时将DC分为两份，一份皮下注射，另一份与CIK细胞混合后静脉回输，每两周回输3-5次，分别回输DC和CIK细胞（188.3±79.8）×10⁶个和（58.8±22.3）×10⁸个。

治疗前后检测患者血清的细胞因子水平，并随访五年观察患者的总生存率（OS）及无病生存率（PFS），结果发现，治疗组患者IFN-γ和IL-2的水平均明显升高，并且DC和CIK细胞治疗降低了胃癌及结直肠癌术后复发的风险。治疗组胃癌患者的5年DFS和OS均为66%，而对照组DFS和OS仅为34%；治疗组结直肠癌患者的5年DFS和OS分别为66%和75%，而对照组仅为8%和15%。这一结果说明放化疗后联合应用免疫细胞治疗可控制肿瘤的生长，提高患者的无病生存率及总生存率。



(Daiqing Gao, et al. Autologous Tumor Lysate-Pulsed Dendritic Cell Immunotherapy with Cytokine-Induced Killer Cells Improves Survival in Gastric and Colorectal Cancer Patients. PLOS ONE. 2014, 9: 1-9)

自体DC-CIK细胞联合化疗治疗非小细胞肺癌的回顾性研究

临床医学部 赵静编译

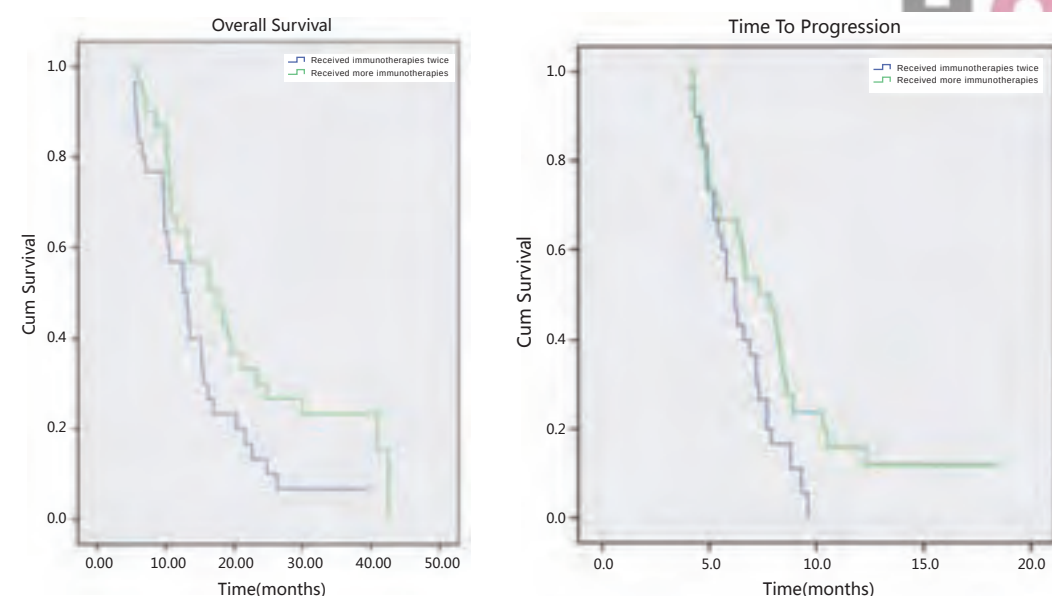
肺癌是对人类健康及生命危害最大的恶性肿瘤之一，其发病率居于恶性肿瘤之首，死亡率也在逐年增长，在很多国家肺癌已成为肿瘤患者的第一大死因。肺癌分为非小细胞肺癌（non small cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）两大类，其中最常见组织学类型是NSCLC，约占肺癌总发生率的81%。目前，手术和放化疗是针对NSCLC的主要治疗方法，但大多数患者就诊时已届中晚期，因此治疗效果极不理想。

免疫细胞治疗可特异性地杀伤肿瘤细胞，被公认为是最有潜力的肿瘤治疗方法，越来越多的证据表明免疫治疗可提高肺癌患者的生存率和生活质量，因此本文对DC-CIK治疗的次数与进展期NSCLC患者的疾病进展时间（TTP）和总生存率（OS）的关系进行了探讨。

本次研究共选择60名IIIB-IV期的NSCLC患者，纳入标准：病理学证实为NSCLC、外周血CEA水平升高（6-476ng/ml）、HLA-A2表型阳性、ECOG≤2、

骨髓及肝肾功能正常、未合并其它恶性肿瘤且之前未接受过手术及放化疗者；排除标准：中枢神经系统转移者、自身免疫病患者以及急慢性感染未控制者。

所有患者均接受4个疗程NP化疗（长春瑞滨+顺铂）并随机分为两组，每组30名，其中一组患者每月仅回输2次DC-CIK细胞（治疗组1），另一组患者每月回输次数大于2次（治疗组2），回输完毕后观察两组患者的不良反应、TTP和OS。结果发现，治疗组1中患者的1年、2年和3年总生存率分别为56.7%、13.3%和6.7%；而治疗组2中分别为63.3%、30.0%和23.3%，每月回输次数大于2次的患者生存率明显提高（ $P<0.05$ ）；另外，治疗组2的患者TTP明显高于治疗组1（7.3个月vs6.2个月， $P=0.034$ ）。整个治疗过程中出现了一过性的呕吐、皮疹和发热，均在患者的可耐受范围内，说明化疗后联合DC-CIK免疫细胞治疗可使肺癌患者临床受益，免疫细胞的多次回输提高了患者的总生存率。



(Runbo Zhong, et al. A prospective study of the efficacy of a combination of autologous dendritic cells, cytokine-induced killer cells, and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. Tumor Biol. 2014, 35: 987-994)

自体CIK细胞治疗肝细胞癌的II期临床试验

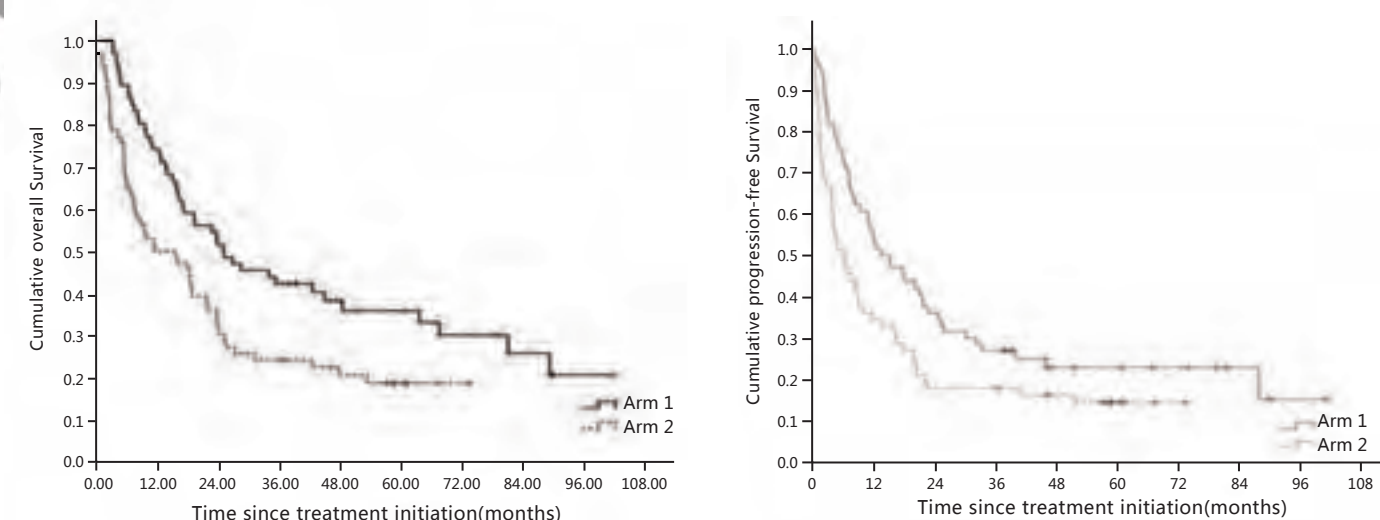
临床医学部 赵静编译

原发性肝癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤，在世界范围内的发病率位居恶性肿瘤发病率的第六位，在肿瘤致死原因中仅次于肺癌和胃癌。我国是肝癌发病大国，肝癌发病率占全世界发病率的55%，每年死于肝癌的患者约11万例。原发性肝癌以肝细胞癌（Hepatic Cellular Cancer/Carcinoma, HCC）最为常见，HCC发病隐匿，早期诊断困难，大多数患者在确诊时已达局部晚期或发生远处转移，手术切除率低，治疗主要依赖非手术治疗。

天津医科大学的任秀宝教授探讨了CIK细胞治疗HCC的临床疗效，研究共选择132名患者，患者年龄为18-80岁，ECOG≤2，Child-Pugh评分为A或B，巴塞罗那肝癌临床分期（BCLC）为A-C，预计生存期大于3个月。所有患者根据肿瘤大小分别采取手术、TACE或支持治疗（BSC）等标准治疗，并进行分层随机分组，每组66名患者，其中一组在标准治疗后继续接受CIK细胞治疗，另一组仅接受标准治疗。

每月第15、16天进行CIK细胞静脉回输，每月一疗程。每两个月随访一次，检测血常规、AFP水平、肝肾功能以及腹部CT。结果发现：联合治疗组患者与标准治疗组患者的1年总生存率分别为74.2%和50%（ $P=0.002$ ），2年总生存率分别为53.0%和30.3%（ $P=0.002$ ），3年总生存率分别为42.2%和24.2%（ $P=0.005$ ），CIK细胞联合标准治疗组的患者总生存率明显高于标准治疗组；另外，联合治疗组的患者无病生存率也远远高于标准治疗组。

整个治疗过程中，CIK细胞联合标准治疗组未出现3/4级的不良反应，常见的与免疫治疗有关的1/2级不良反应为发热、过敏和头痛，说明CIK细胞治疗原发性肝癌是安全有效的。标准治疗后联合免疫细胞治疗可提高患者的整体生存率和无病生存率，而单纯的标准治疗难以提高患者的生存率。



(Xiaozhou Yu, et al. A randomized phase II study of autologous cytokine-induced killer cells in treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Immunol, 2014, 34: 194-203)

自体CIK细胞可改善晚期卵巢上皮癌化疗后的生存期

临床医学部 申珊珊编译

卵巢上皮癌是肿瘤最常见的死亡原因之一，70%以上的患者经发现已属于癌症晚期。铂类结合紫杉醇是治疗卵巢癌及术后残留癌细胞的一线化疗方案，但其副作用大，对改善晚期卵巢上皮癌患者生存率方面不太明显。过继性免疫细胞如CIK细胞能识别肿瘤靶细胞，而不受TCR或MHC类分子的限制，直接杀死残留的肿瘤细胞，增强化疗效果，对此天津医科大学肿瘤研究所进行了一项回顾性研究。

研究者选取卵巢上皮癌IIb-IV期患者92例，均为卵巢癌术后一线方案治疗6-8个疗程，其中46例治疗结束后给予CIK细胞治疗（即CIK组），另46例不进行CIK细胞治疗（对照组），进行观察与随访。治疗期间患者血清CA125水平出现上升，则为疾病发生进展。CIK组采集患者外周血液进行培养，第14天进行细胞表型和毒性分析，所有产品要求均无细菌、支原体或真菌污染、内毒素 $<5\text{EU}$ ，每隔15-16天进行回输，每次回输量 $10-12 \times 10^9$ 个。随访时间第1、2年，每3个月随访；第3年，每6个月随

访一次，进行血清CA125、X线、CT等影像学检查。

CIK细胞治疗期间，无严重不良反应出现。6例患者出现发热，几小时后未经任何处理达到正常。其它几例患者出现短暂的乏力，皮疹，恶心，头痛等症状均自行缓解。CIK组第1、3年无进展生存期（PFS）为95.7%、和52.8%，中位PFS为37.7个月，而对照组为91.3%和21.7%，中位PFS为22.2个月（如图1）。CIK组3年总生存率（OS）为86.1%，中位OS 61.5个月，而对照组OS为83.3%，中位OS 55.9个月（如图2）。

卵巢上皮癌一线治疗，易产生耐药性，而残余的肿瘤细胞，为肿瘤复发的根源。有研究报道CIK细胞在治疗淋巴瘤、肝癌、胃癌，结直肠癌等方面，改善患者的生活质量，杀死残余的肿瘤细胞，使患者的PFS和OS得到提升。本研究可见，CIK组比对照组PFS、OS、中位OS均升高，卵巢上皮癌术一线治疗后，继续CIK细胞治疗的患者，能增强化疗效果，降低疾病进展的时间，提高卵巢癌患者生存率。

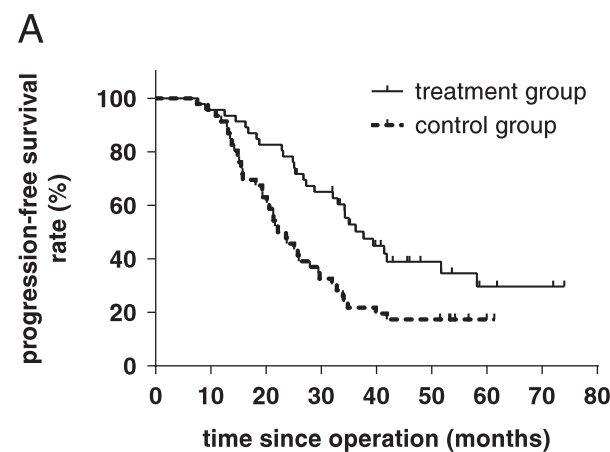


图1无进展生存期（PFS）

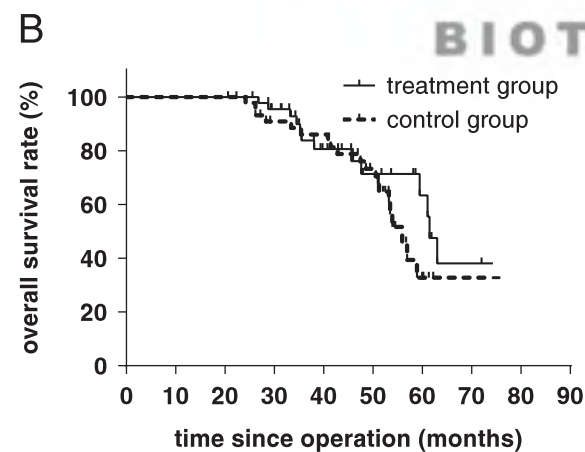


图2 总生存率（OS）

(Jun Liu, et al. Maintenance Therapy With Autologous Cytokine-induced Killer Cells in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer After First-line Treatment. J Immunother,2014(37): 115–221)

过继性CIK免疫治疗三阴性乳腺癌术后患者的疗效评价

临床医学部 申珊珊编译

乳腺癌是女性最常见的肿瘤之一，全球范围内其死亡率一直居高不下，在中国其死亡率仍持续增加。针对乳腺癌细胞靶向治疗药物，如他莫昔芬和曲妥珠单抗如今广泛使用，然而其对乳腺癌的一个亚群，雌激素受体（ER）阴性、孕激素受体（PR）阴性和HER2阴性即“三阴性乳腺癌（TNBC）”患者疗效并不明显。

TNBC患者化疗后疗效是一个重要的临床挑战，化疗后仍有高达30%–40%的TNBC患者存在高度复发，3-5年的生存率较低。最近大量临床研究表明，CIK细胞等过继性免疫细胞治疗，对多种肿瘤具有抗肿瘤效应，为TNBC患者的治疗提供了新的选择。目前CIK细胞免疫治疗三阴乳腺癌患者的相关报道较少。

中山大学肿瘤医院夏建川团队进行了一项回顾性研究，评估三阴性乳腺癌术后患者CIK细胞治疗联合化疗的疗效。研究者选取中山大学肿瘤科三阴性乳腺癌术后患者90例，先接受4-8个疗程以紫杉类为基础的化疗，其中45例接受CIK细胞治疗4次（即

CIK组），另45例不进行CIK细胞治疗（对照组）。CIK组患者采集50-60ml外周血液，实验室制备培养细胞14天，回输前进行真菌、内毒素等检查无污染后，可静脉回输细胞至患者体内，每次回输量不少于 2×10^6 ，进行4次回输，每次回输间隔2周。如患者愿意继续CIK治疗，可进行数个周期。随访时间第1、2年，每3个月随访；第3年及以后，每6个月随访一次。进行血生化、腹部超声、胸部影像学检查。

CIK细胞输注过程中12例出现轻度畏寒、低热，均在6小时内自行缓解，无严重的不良反应出现。CIK组第1、3、4年无病生存率（DFS）为97.7%、83.4%和75.2%，对照组为88.9%、62.1%和56.4%（如图1）。CIK组第1、3、4年总生存率（OS）为100%、96.7%和92.4%，对照组为95.6%、76.3%和72.7%（如图2）。CIK组比对照组DFS、OS明显升高，CIK细胞治疗明显改善TNBC患者生存率。可知CIK联合常规化疗，能提高临床治疗效果，对TNBC患者具有较好的预后效果。

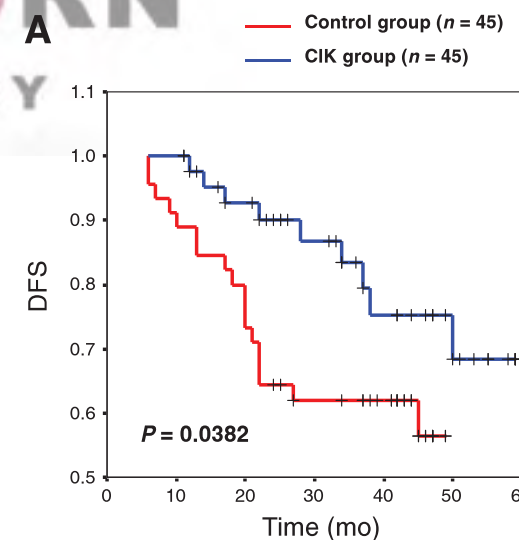


图1 无病生存率

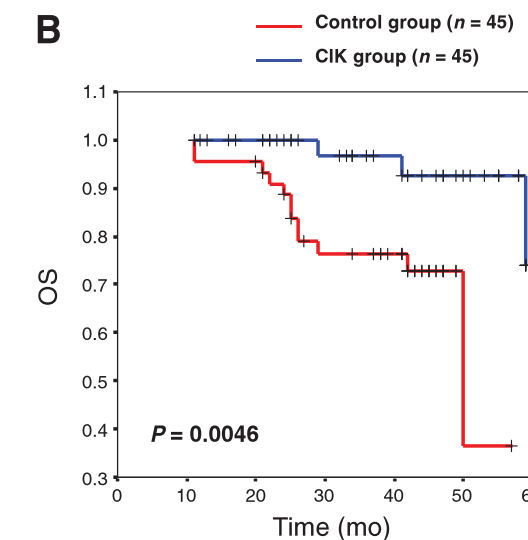


图2 总生存率

(Ke Pan, Xun-Xing Guan, et al. Clinical Activity of Adjuvant Cytokine-Induced Killer Cell Immunotherapy in Patients with Post-Mastectomy Triple-Negative Breast Cancer. J Clinical Cancer Research,2014(25): 1–8)

CIK细胞联合FOLFOX4对胃癌术后复发和生存率的影响

临床医学部 申珊珊编译

目前，中国恶性肿瘤的死亡率排名在第二位为胃癌，胃癌的手术除术仍是首选治疗方法，但术后患者的生存率很低。故减少复发，延长患者的寿命，一直是胃癌临床治疗方面关注的焦点。随着生物科学的兴起，免疫治疗在临床实践中已普遍使用，而CIK细胞的抗肿瘤效应细胞已被证明可在体外快速增殖，具有强大的抗肿瘤活性和提高自身免疫功能，在临床上广泛使用。

郑大一附院的研究团队对此进行了一项回顾性研究，评估CIK细胞联合FOLFOX4治疗胃癌术后患者复发率和生存率作用，为CIK细胞联合化疗是否可以改善胃癌术后患者的预后，提供更多的有力证据。

本研究纳入2010年6月至2012年6月98例胃癌术后患者，其中47例患者接受自体CIK细胞治疗结合FOLFOX4化疗（即CIK组），另51名患者同期只接受FOLFOX4化疗（即对照组）。

CIK组术后接受2个疗程FOLFOX4方案化疗，经过化疗后，在第15天给予CIK细胞治疗，每次注

射至少 1×10^9 个，每隔一个月进行一疗程自体CIK细胞免疫治疗，至少进行两疗程。对照组仅接受FOLFOX4方案化疗。每疗程后，用流式细胞仪分选细胞，观察患者免疫功能（CD3，CD4，CD8，CD4/CD8和NK细胞等）并评估患者治疗后的复发率和生存率。随访第一年每3个月进行评估一次，第二和第三年每6个月评估一次。

研究结果显示，对照组治疗前和治疗后CD3，CD4，CD4/CD8等无显著差异，而CIK组的CD3，CD4，CD4/CD8，NK细胞在治疗后明显高于治疗前（ $P < 0.05$ ）。复发率方面，CIK组与对照组比较第1年、3年复发率分别为5.9%比25.5%和23.5%比48.9%，可见CIK组复发率明显低于对照组。生存率方面（如图），第1年、3年CIK组为98.0%和72.5%，而对照组为93.6%和59.6%。结果表明，CIK细胞联合FOLFOX4对胃癌的治疗具有协同作用，提高患者自身免疫的同时，显著降低复发率，延长了胃癌患者的生存时间。

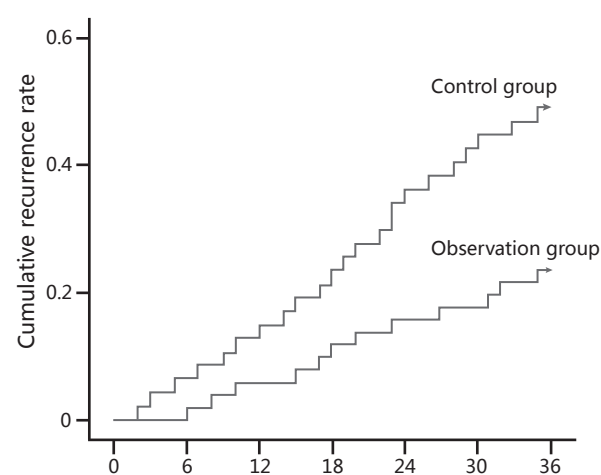


图1复发率

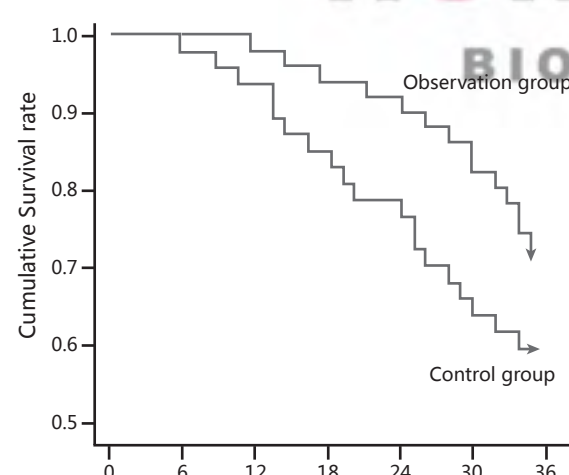


图2生存率

(Ke Pan, Xun-Xing Guan, et al. Clinical Activity of Adjuvant Cytokine-Induced Killer Cell Immunotherapy in Patients with Post-Mastectomy Triple-Negative Breast Cancer. J Clinical Cancer Research, 2014(25): 1-8)

超低剂量的地西他滨联合氨磷汀及CIK细胞治愈85岁骨髓增生异常综合征导致的急性髓性白血病一例

学术部 陈杰编译

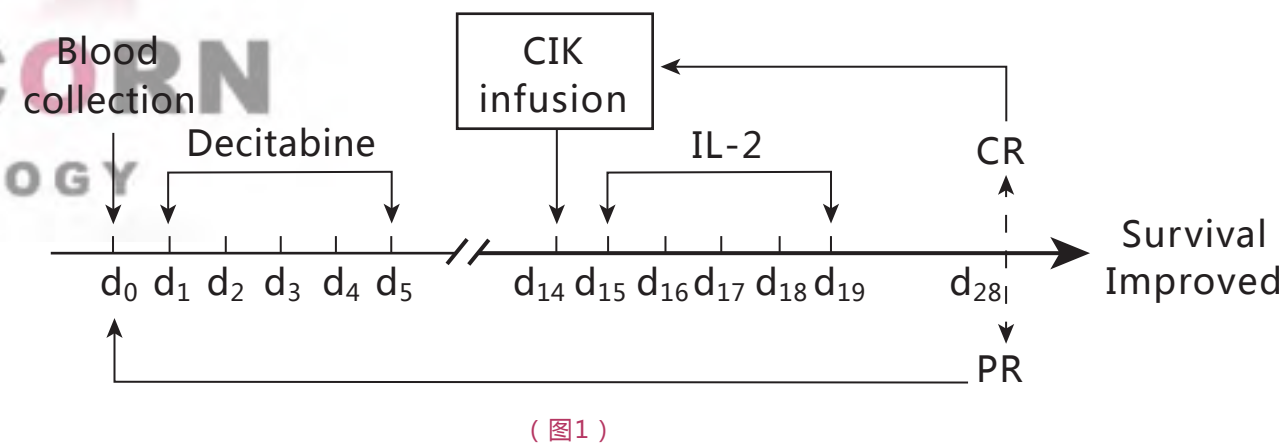
骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病，特点是髓系细胞分化及发育异常，表现为无效造血、难治性血细胞减少、造血功能衰竭，高风险向急性髓系白血病 (AML) 转化。尤其是AML转化的老年患者，由于衰老相关的器官功能退化、合并基础疾病多，患者往往不能耐受标准剂量的化疗，治疗效果不甚理想。MDS治疗主要就是要解决两大问题：骨髓衰竭及并发症、AML转化。

中国人民解放军总医院老年血液病科的杨波等，成功应用超低剂量的地西他滨 (decitabine) 联合氨磷汀 (amifostine) 及CIK细胞治愈85岁骨髓增生异常综合征导致的急性髓性白血病一例。

该患者于2010年3月11日因全血细胞减少就诊，血常规示白细胞数 $2.9 \times 10^9/L$ (嗜中性粒细胞：40%，

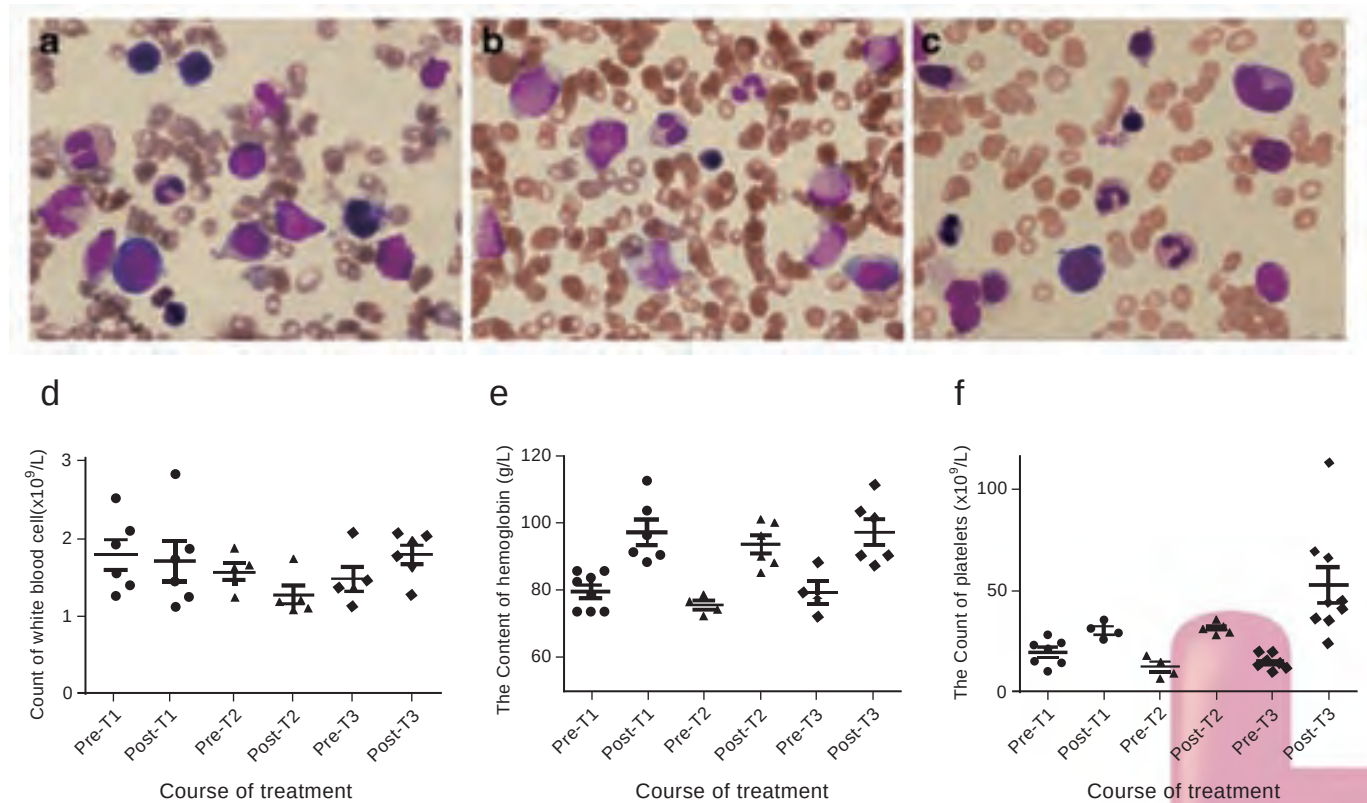
淋巴细胞：50%，单核细胞：4.5%)，血小板 $67 \times 10^9/L$ ，血红蛋白98g/L，骨髓穿刺结果显示5.2%原始细胞和三系发育异常。确诊为骨髓增生异常综合征 (MDS-RAEB-I型)，国际预后评分系统 (IPSS) 中度2级危险。

经氨磷汀和促红细胞生成素治疗后，患者血红蛋白持续减少并产生输血依赖。2011年12月17日骨髓穿刺结果显示20.2%原始细胞，流式结果示患者出现AML-M4型转化。1周后，患者行DAC方案：地西他滨：10mg，第1、3、5、7、9天；自体CIK细胞的制备及回输：地西他滨治疗前空腹采集外周静脉血54ml，细胞回输前给予胸腺五肽注射液20mg/d肌肉注射，连续1周，第14天回输（ $2-6 \times 10^9$ 个/次）；氨磷汀：0.4g，第14-18、21-25天，共计3疗程（如图1）。



(图1)

经过治疗，患者血红蛋白和血小板计数从第二疗程开始增加，三疗程后恢复正常。骨髓穿刺原始细胞数降至0.6%，患者达到完全缓解（如图2）。此后，患者还进行了每月1次，共计12次的CIK维持治疗。截止至2013年6月随访，患者依然无病存活。



(图2) 患者外周血涂片及骨髓象, (a) AML, 20.2%原始细胞; (b) DAC治疗时; (c) DAC治疗后原始细胞降至0.6%并改善造血功能; (d) - (f) 分别示3疗程DAC后患者白细胞计数、血红蛋白浓度和血小板的改善

对于本方案的疗效机制, 研究者推测可能与地西他滨和CIK细胞的协同作用有关。地西他滨在高剂量时主要显示细胞毒作用, 而在低剂量时则表现为对肿瘤相关基因的表观调控作用, 例如能使失活的抑癌基因重新表达, 使肿瘤细胞表达新的癌抗原, 从而增强CIK细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤; 反过来, CIK细胞具有潜在的增强体内其他免疫效应细胞功能的作用, 这也会提高患者的免疫力, 进而降低地西他滨治疗后骨髓抑制期发生感染的风险, 是一种可供选择的安全有效的治疗方法。

(Yang B,Wang HT,Cai LL,et al.Successful management of acute myeloid leukemia transformed from myelodysplastic syndromes in an elderly patient aged over 80 years old by ultralow dose decitabine combined with amifostine and autologous CIK cells.Ann Hematol.2013;Nov 16.)

在2010年ASCO会议上, 美国学者Emens强调应用多种治疗模式的合理联合以达到最大程度的肿瘤抑制。提高单一治疗方法的疗效主要依赖于剂量、频率的增加, 而在疗效有限改观的同时, 患者也承受了难以耐受的毒副作用。因此寻求两种或多种相辅相成的治疗手段合理联合发挥协同抗肿瘤作用成为令人期待的治疗模式。

化疗药物具有免疫调节作用, 可调节肿瘤宿主的免疫内环境, 调变肿瘤细胞的免疫原性, 重建机体免疫格局, 增强后续联合的免疫治疗的疗效。而在免疫治疗前给予的化疗方案被称为预处理化疗(Preconditioning chemotherapy)。与一般意义上的化疗不同, 预处理化疗的目的不是以细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞, 而是利用其免疫调节特性清除肿瘤宿主的免疫抑制性因素。

目前这一概念已被广泛接受, 若能在免疫细胞输注前通过某种手段预先调节机体的免疫内环境, 采取某些策略特异性将调节性T细胞、循环肿瘤细胞以及髓系来源抑制性细胞等删除, 则有望提高后续过继免疫治疗的临床效果, 改善肿瘤患者的预后。以下三篇文献摘要将介绍过继免疫细胞联合环磷酰胺等预处理治疗黑色素瘤和肾癌。

过继性细胞治疗恶性黑色素瘤脑转移

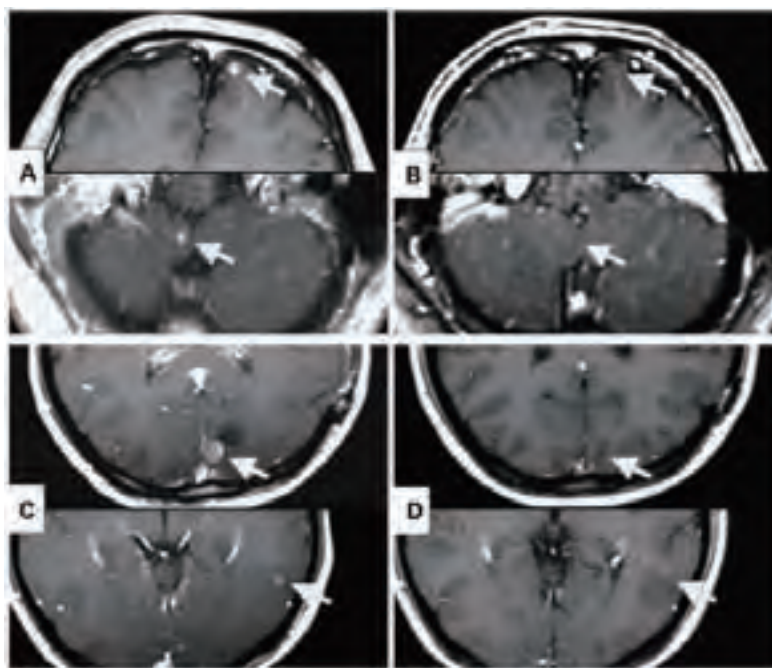
学术部 陈杰编译

黑色素瘤是由异常黑素细胞过度增生引发的常见的皮肤肿瘤, 恶性程度极高, 约75%的恶性黑色素瘤患者会发生脑转移。目前脑转者患者系统治疗的方式有限, 疗效与预后不佳, 死亡率达60% -70%。Steven A. Rosenberg团队等用小剂量化疗预处理联合自体TIL细胞或外周血淋巴细胞合并IL-2, 治疗26例恶黑脑转移患者, 以期获得更好的临床反应率和反应持续时间。

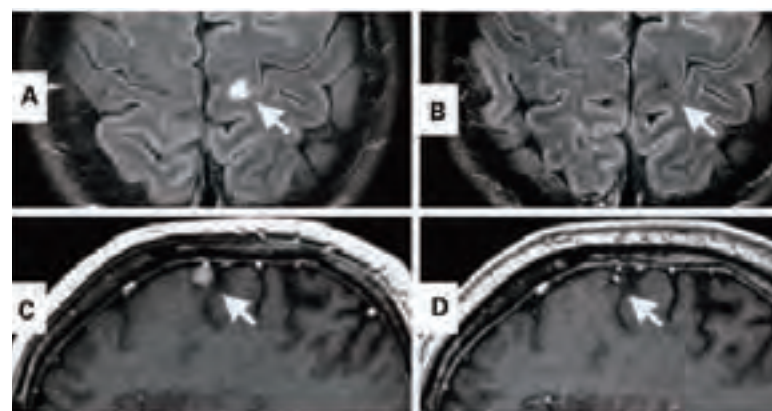
Rosenberg首先从手术切除的黑色素瘤组织中分离培养TIL细胞, 对不能获得TIL细胞的HLA-A2⁺患者, 输注逆转录病毒转染并表达T细胞受体(TCR), 能识别gp-100或MART-1抗原的外周血淋巴细胞。然后细胞回输前用环磷酰胺(60mg/kg/d, 治疗前第7、第6天)和氟达拉滨(25mg/m², 治疗前第5、第1天)预处理, 部分患者细胞回输前合并2、6或12单位Gy全身照射(1-3天不等)。回输细胞的同时回输IL-2(720 000 IU/kg, Tid, 最高能耐受回输15次)。所有治疗的患者, 脑部病灶均小于10mm。

17例接受TIL细胞治疗的患者, 7例患者脑部肿瘤完全缓解, 其中5例患者持续时间为4-44个月。虽然所有的患者都出现了颅外转移病灶, 但这7例脑部CR患者中, 6例患者整体部分缓解。17例患者的中位生存期为8.5个月。

接受TCR外周血淋巴细胞的9例患者中, 2例患者脑部肿瘤达到完全缓解, 分别持续8个月和25个月。这2例脑部CR患者, 其中1例患者整体部分缓解, 另1例出现颅外病灶轻度减退。9例患者中位生存期15个月。



Cy/Flu预处理（A和B）或Cy/Flu预处理+6单位Gy全身照射（C和D）联合富含CD8⁺细胞的TIL细胞的TIL细胞+IL-2治疗黑色素瘤脑转移两例。A和C代表治疗前核磁共振图像，B代表细胞治疗后14个月MRI结果，D代表治疗后6个月MRI结果。



Cy/Flu预处理联合抗MART-1的T细胞受体外周血淋巴细胞+IL-2治疗黑色素瘤脑转移达完全缓解两例。A和C代表治疗前核磁共振图像，B代表细胞治疗后6个月MRI结果，D代表治疗后30个月MRI结果。

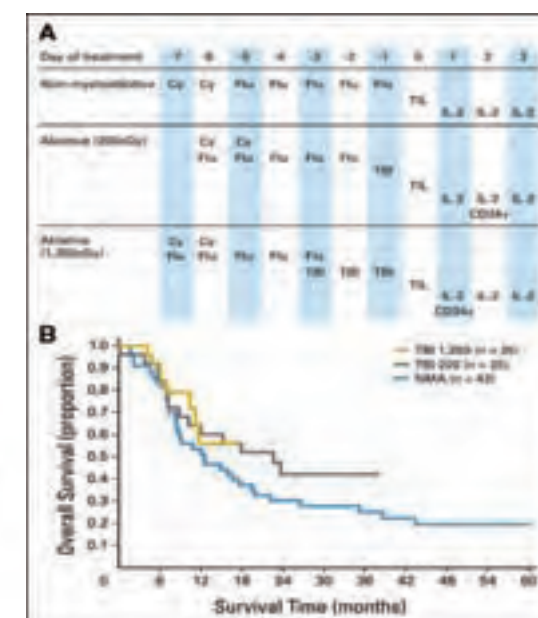
(Hong JJ,et al. Successful treatment of melanoma brain metastases with adoptive cell therapy. Clin Cancer Res.2010;16(19):4892-8.)

评价化放疗密集清髓预处理后对免疫细胞治疗恶性黑色素瘤的影响

学术部 陈杰编译

恶性黑色素瘤是临床上较为常见的皮肤粘膜和色素膜恶性肿瘤，也是发病率增长最快的恶性肿瘤之一，年增长率为3%-5%。黑色素瘤中位生存期为8个月，2年的存活率为10-15%。Dudley团队用环磷酰胺、氟达拉滨和全身放射预处理联合自体肿瘤浸润淋巴细胞治疗黑色素瘤，取得了不错的效果。

Dudley将纳入的93例患者分为三组，第一组（NMA组）43例患者用2天环磷酰胺（60 mg/kg）和5天氟达拉滨（25mg/m²）分别预处理；第二组（NMA+2Gy组）25例患者用预处理化疗的剂量与第一组一致，但环磷酰胺和氟达拉滨回输的天数缩短为5天，化疗后联合2Gy放疗；第三组（NMA+12Gy组）25例患者预处理与第二组一致，但提前1天预处理，化疗后联合12Gy放疗（一天两次，每次2Gy，连续三天）。预处理完成后，回输肿瘤浸润淋巴细胞（平均6.3×10¹⁰细胞）加高剂量IL-2（720 000U/kg，Tid，最高回输15次），其中两个放疗组患者TIL细胞回输后两天再另外回输2×10⁶/kg自体外周血CD34⁺造血干细胞（如下图）。



截止到2008年1月，三组患者中位随访时间分别为45、27和10个月，其中NMA组、NMA+2Gy组2年存活率为30%和42%。NMA组、NMA+2Gy组以及NMA+12Gy组的抗肿瘤反应率分别为48.8%、52.0%和72.0%。其中NMA组17例PR、4例CR，NMA+2Gy组11例PR、2例CR，NMA+12Gy组14例PR、4例CR。所有10例CR患者中，中位随访时间31个月无复发，根据美国癌症联合委员会分期系统（AJCC），其中2例M1a期（仅皮肤、皮下或淋巴结转移），4例患者为M1b期（肺部转移），4例患者M1c期（其他内脏或远处转移）。三组患者中，52例对治疗有反应的患者对IL-2的耐受剂量显著小于41例没有反应的患者，这可能是因为TIL细胞释放的细胞因子介导抗肿瘤效应限制了机体对IL-2的耐受。

综上所述，抗原特异性T细胞结合非清髓预处理放化疗能有效限制恶性黑色素瘤的生长，改善患者生存期。

(Dudley ME,et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. J Clin Oncol.2008;26(32):5233-9.)

环磷酰胺联合多肽疫苗IMA901治疗能延长肾癌患者生存期

临床医学部 赵静编译

德国Immatics biotechnologies GmbH公司研发的用于治疗肾细胞癌（RCC）的IMA901疫苗，在I/II期临床试验中显示出良好的疗效与安全性，相关研究结果已在线发表于2012年7月的《Nature Medicine》杂志上。

IMA901是第一个用于RCC的治疗性疫苗，它包含多种与RCC高度相关的多肽（TUMAPs），这些多肽在大多数RCC患者中均呈现过度表达。目前IMA901已经完成了 I、II 期临床试验，共纳入96名HLA-A*02⁺的RCC患者，I 期临床试验共选择28名患者，有20名患者出现了疫苗诱发的T细胞免疫应答；大部分患者病情得到良好控制，并且体内FOXP3⁺Treg细胞数目较治疗前明显下降，其中1名患者部分缓解，11名患者病情稳定，16名患者疾病发生进展。

基于以上研究结果，Harpreet等人开展了II期随机临床试验，此次研究共选择68名患者，随机分为两组，其中一组仅接受IMA901疫苗治疗，另一组在注射IMA901之前进行单剂量的环磷酰胺预处理，结果发现，接受环磷酰胺预处理的患者，体内Treg细胞数量减少得更为明显，患者的中位生存期为23.5个月，而未经预处理的患者中位生存期为14.8个月（*P*=0.090）。尽管单剂量环磷酰胺并无抗肿瘤作用，但它可以作为免疫调节剂提高IMA901的治疗效果，使患者临床受益。

I/II 期临床试验已证实IMA901的安全性和可耐受性，大部分患者仅出现轻中度局部反应，仅两例患者出现较为严重的不良反应，一例是在第12次疫苗注射后出现全身性过敏反应，另一例是在第11次注射后出现3级局部过敏反应。

治疗性疫苗的关键问题之一是训练免疫系统如何识别和摧毁肿瘤细胞，因此在疫苗应用前需确定合适的目标肿瘤抗原和能够预测患者治疗反应的生物标记，本研究发现骨髓来源的抑制性细胞MDSC4和MDSC5是患者总生存期的预测因子，而载脂蛋白A-1（APOA1）和趋化因子配体17（CCL17）是患者对IMA901的免疫反应及患者总生存期的预测因子。为了进一步明确该疫苗能否让更多人受益，研究者已开展III期临床试验。

(Walter S,et al.Multipeptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. Nat Med.2012;18(8):1254-61.)

免疫细胞临床试验

编者按：据NIH统计，目前世界上已经进行了上千个免疫细胞相关临床试验，编者每期将介绍近期更新的部分临床试验信息，尤其是跟合一康生物科技有限公司合作的科研机构的临床研究信息，如有特别需要，请联系合一康生物临床医学部。

Adoptive Cellular Therapy and Radiation Therapy After Surgery in Treating Patients With Esophageal Cancer

术后应用过继性免疫细胞疗法（DC-CIK）联合放疗治疗食管癌

状态：招募中

临床试验行政识别号：NCT01691664

预计纳入人数：40

观察方式：病例对照研究

最近更新时间：2014.6.29

申办方：首都医科大学

Efficacy of Adjuvant Cytokine-induced Killer Cells in Colon Cancer (CIKCC)

CIK细胞治疗结肠癌的疗效评估

状态：招募中

临床试验行政识别号：NCT01929499

预计纳入人数：210

观察方式：病例对照研究

最近更新时间：2013.8.27

申办方：广东省中医院

CIK Treatment for HCC Patient Underwent Radical Resection

根治性切除术后联合CIK细胞治疗肝细胞癌

状态：招募中

临床试验行政识别号：NCT01749865

预计纳入人数：200

观察方式：单组分配研究

最近更新时间：2012.12.12

申办方：中山大学