

论 著
(临床研究)

树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞联合放化疗在局部晚期非小细胞肺癌中的疗效观察

吴文清, 柯传庆, 江龙委, 吴 嘉, 孙 玲

[摘要] **目的** 观察树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)联合放化疗治疗非小细胞肺癌的疗效。**方法** 回顾性分析 2020 年 10 月至 2021 年 9 月东部战区总医院秦淮医疗区肿瘤科收治的局部晚期非小细胞肺癌患者 60 例, 其中行 DC-CIK 联合放化疗治疗的 30 例患者为联合组, 同期接受单纯放化疗治疗的 30 例患者为对照组, 统计患者的临床资料及治疗前后 1, 25-二羟维生素 D₃、T 细胞亚群的变化, 分析 1, 25-二羟维生素 D₃ 及 T 细胞亚群与治疗疗效的关系。**结果** 治疗后联合组客观缓解率和疾病控制率均高于对照组(80% vs 76.7%, 93.3% vs 90%), 但差异无统计学意义($P>0.05$); 联合组患者中位无疾病进展生存时间(PFS)、中位总生存期(OS)均高于对照组(14.6 个月 vs 9.3 个月、25.8 个月 vs 18.5 个月), 差异均有统计学意义($P<0.05$); 联合组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD56⁺T 细胞水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均较治疗前升高, 对照组治疗后上述细胞水平均下降, 联合组治疗后的淋巴细胞水平平均高于对照组, 其中 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 组间差异有统计学意义($P<0.05$); 患者治疗前后 1, 25-二羟维生素 D₃ 变化及 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组治疗过程中无严重不良反应发生。**结论** DC-CIK 联合放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌能提高患者 PFS 和 OS, 是安全有效的, 能达到更好的临床获益并改善免疫功能。

[关键词] 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 放疗; 化疗; 1, 25-二羟维生素 D₃

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-2768(2025)01-0067-06

[DOI] 10.16571/j.cnki.2097-2768.2025.01.011

Efficacy of DC-CIK combined with chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer

WU Wenqing¹, KE Chuanqing¹, JIANG Longwei², WU Jia¹, SUN Ling¹

(1. Department of Oncology, the 908th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Nanchang 330000, Jiangxi, China; 2. Department of Oncology, Qinhuai Medical Treatment Area, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective** The efficacy of DC-CIK and chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer was observed. **Methods** A retrospective analysis of 60 patients with locally advanced non-small cell lung cancer admitted from October 2020 to September 2021, including 30 patients treated with chemotherapy combined with DC-CIK in the observation group, and 30 patients with radiotherapy combined with chemotherapy in the control group. The clinical data, the changes of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ and T cell subsets before and after treatment, and the relationship between 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ and T cell subsets and treatment efficacy were analyzed. **Results** The objective response rates in the observed and control groups were 80% and 76.7%, respectively ($P>0.05$), while the disease control

rates of 93.3% and 90%, respectively ($P>0.05$). The median PFS and median OS in the observation group were higher than those in the control group (14.6 months vs 9.3 months, 25.8 months vs 18.5 months, $P<0.05$). In the observation group, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ and CD56⁺ T cells levels increased after treatment compared to baseline levels. The above cell levels were all decreased after treatment in the control group. The post-treatment lymphocyte levels in the observation group were higher than those in the control group, with statistically significant differences observed in CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ levels ($P<0.05$). No significant differences

作者单位: 330000 南昌, 中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院肿瘤科(吴文清、柯传庆、吴 嘉、孙 玲); 210002 南京, 东部战区总医院秦淮医疗区肿瘤科(江龙委)

通信作者: 江龙委, E-mail: jianglw2005@163.com

were found in 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ levels before and after treatment between the two groups ($P>0.05$). No serious adverse reactions occurred during the treatment process. **Conclusion** The combination of DC-CIK with radiotherapy and chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer can improve PFS and OS, is safe and effective, and provide better clinical benefits and improving immune function.

[Key words] dendritic cells; cytokine-induced killer cells; radiotherapy; chemotherapy; 1, 25-dihydroxyvitamin D₃

0 引言

肺癌是我国发病率和死亡率居于首位的恶性肿瘤,多数患者诊断时已经是中晚期,无法接受常规的外科手术切除^[1-2]。作为恶性肿瘤三大治疗手段之一的放射治疗在提高肿瘤局部控制率、延长生存期方面发挥着重要作用,并且随着放疗技术及放疗设备的不断发展,放射治疗可以为部分不能手术的患者带来根治的可能。放射治疗同时予以化疗可提高放射敏感性,从而提高局部控制率^[3]。且随着肿瘤免疫学及分子生物学等学科的不断发展和交叉渗透,肿瘤免疫治疗应运而生,其主要是恢复和诱导机体自身的抗肿瘤免疫应答达到杀伤肿瘤细胞的目的。基于细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer cells, CIK)、树突状细胞(dendritic cells, DC)的过继细胞免疫疗法是杀灭癌细胞的最有效的工具之一^[4],过继细胞免疫疗法已在肺癌、结直肠癌和肝癌的治疗中表现出良好的控制率^[5]。本研究通过回顾性分析、比较 DC-CIK 联合放化疗与单纯放化疗治疗在局部晚期非小细胞肺癌中的疗效,比较治疗前后 T 淋巴细胞亚群、1, 25-二羟维生素 D₃ 水平的变化,分析 1, 25-二羟维生素 D₃ 水平变化与治疗疗效的关系,为细胞免疫治疗联合放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床与基础研究提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 10 月至 2021 年 9 月东部战区总医院秦淮医疗区肿瘤科收治的 60 例初诊初治的局部晚期非小细胞肺癌患者的临床资料,其中接受 DC-CIK 联合放化疗治疗的 30 例患者为联合组,同期接受单纯放化疗治疗的 30 例患者为对照组。各组患者资料齐全,经过系统评估,所有参与研究的患者数据完整,其中年龄、性别、病史和症状之间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究通过东部战区总医院秦淮医疗区伦理委员会审核(批准号:81YY-KYLL-11-01),患者或家属签署知情同意书。

表 1 入组局部晚期非小细胞肺癌患者患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between two groups of locally advanced non-small cell lung cancer patients

项目	对照组(n=30)	联合组(n=30)	P值
平均年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	64.0 \pm 11.0	59.6 \pm 11.7	0.139
性别(男/女, n)	22/8	19/11	0.476
病理类型(鳞癌/腺癌, n)	14/16	13/17	0.787
肿瘤最大直径(≤ 3 / >3 cm, n)	19/11	17/13	0.598
吸烟史(有/无, n)	13/17	11/19	0.598

1.2 纳入标准 ①经病理明确诊断的非小细胞肺癌;②临床分期为Ⅲ期;③临床证实为无法行手术治疗的患者;④骨髓造血功能、肝肾功能正常;⑤卡氏评分(Kamofsky, KPS) >80 分,预计生存时间 \geq 半年。

1.3 排除标准 ①妊娠或哺乳期女性;②已知对造影剂、化疗药物或对生物制剂过敏者;③表皮生长因子受体(EGFR)突变或者间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性;④心、肝、肾功能严重障碍;⑤合并其他恶性肿瘤、同时接受其他全身抗肿瘤治疗;⑥合并自身免疫性疾病(如自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和混合型结缔组织病等)。

1.4 治疗方法

1.4.1 放化疗 对照组:采用调强放疗联合化疗治疗,放疗方案:60~66 Gy/30~33次,单次放疗剂量为 2 Gy,每周治疗 5 次。放疗第 1 天即开始行化疗,采用依托泊苷联合顺铂同步化疗方案,依托泊苷剂量为 50 mg/m², d1-5, d29-33, 顺铂 50 mg/m², d1, d8, d29, d36。联合组患者在对照组基础上结合 DC-CIK 细胞免疫治疗,在放化疗期间行 2 周期 DC-CIK 治疗,放化疗后行 4 周期 DC-CIK 治疗,DC-CIK 细胞免疫治疗每 28 天一周期。

1.4.2 DC-CIK 的培养 参照文献[6]方法,联合组患者放疗治疗前 1 天(第 0 天)及放疗第 28 天采集外周血 100 mL,经 Ficoll 密度梯度离心分离外周血单个核细胞,等渗盐水洗涤后铺入培养瓶,置于 37℃、5%CO₂细胞培养箱培养 1 h 后取出,吸取悬浮细胞转到另一培养瓶并加入培养液、5% 血浆及 1000 IU/mL 重组人 γ -干扰素(rhIFN- γ)孵育 24 h 后再加入 1000 IU/mL 重组人白细胞介素-2(rhIL-2)和 30 ng/mL

抗 CD3 单克隆抗体继续培养。贴壁细胞则加入 KBM-581 培养液、100 ng/mL 重组人粒-巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)、50 ng/mL 重组人白细胞介素-4(rhIL-4)培养。待第 5 天时收获贴壁细胞,一半回输患者,一半转入悬浮细胞培养瓶中共培养,根据细胞培养状态补液及 IL-2,适时分瓶培养,在约第 15 天及第 17 天时收获细胞重悬于 100 mL 0.9% 氯化钠注射液中,同时加入 10 mL 20% 人血白蛋白,分 2 次静脉回输患者体内。

1.4.3 回输方式 DC 的回输方法:DC 共输注 1 次,在采血后第 5 天将培养好的 DC 回输患者。分别在双侧腹股沟、腋下、颈部淋巴结区皮下注射,每个部位注射体积 0.5 mL,总细胞量为 $(1\sim5)\times10^7$ 个。CIK 的回输方法:CIK 共输注 2 次,分别在采血后的第 15、17 天回输患者(根据细胞生长情况会有 1~2 d 的差别)。回输方式为静脉回输,2 次回输总细胞量为 $(3\sim6)\times10^9$ 个。

1.5 疗效评价 患者在接受治疗前 1 个月内进行原发灶及转移灶的 CT 或 MRI 检查,及 T 细胞亚群、1,25-二羟维生素 D₃ 等检测,放疗结束后及每 2~3 周期治疗后需查 CT 或 MRI,并检测 T 细胞亚群、1,25-二羟维生素 D₃ 等的水平,之后每 3~6 个月复查评估。按照实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)对治疗效果进行评价,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD)。计算客观缓解率(ORR): $(CR+PR)/\text{总例数}\times100.00\%$,疾病控制率(DCR): $(CR+PR+SD)/\text{总例数}\times100.00\%$ 。从治疗开始到疾病进展计算无疾病进展生存时间(PFS)。从治疗开始到随访截至时间(2023 年 12 月)或任何原因导致死亡的时间计算总生存期(OS)。

1.6 安全性评价 检测患者治疗前后的血常规与肝肾功能、凝血功能。观察患者治疗期间及治疗后出现的不良反应。治疗相关的不良反应根据美国国立癌症研究所《常见不良反应标准》(NCI-CTCAEv4.0)进行判定。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间

比较采用 *t* 检验(正态分布)或者 Wilcoxon 秩和检验(非正态分布),同一样本治疗前后比较采用配对 *t* 检验。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,比较采用 log-rank 检验,以 $P\leq0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效比较 经 DC-CIK 联合放化疗治疗后,联合组 CR 4 例,PR 20 例,SD 4 例,PD 2 例;ORR 为 80%,DCR 为 93.3%;对照组 CR 2 例,PR 21 例,SD 4 例,PD 3 例;ORR 为 76.7%,DCR 为 90%。2 组 ORR 及 DCR 对比差异无统计学意义($P>0.05$)。联合组和对对照组中位 PFS 分别为 14.6 个月和 9.3 个月,中位 OS 分别为 25.8 个月和 18.5 个月,差异均有统计学意义($P=0.001,0.033$)。

2.2 总生存率分析 联合组和对对照组 1 年生存率均为 100.00% (30/30),2 年生存率分别为 63.33% (19/30)和 73.33% (22/30),2 组比较差异无统计学意义($P=0.1885$),见图 1。

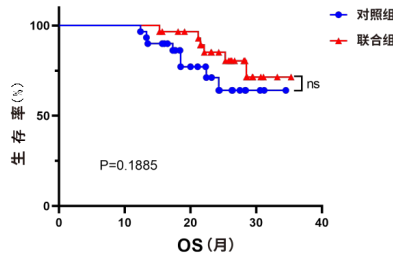


图 1 入组局部晚期非小细胞肺癌患者总生存率曲线图
Figure 1 Probability of overall survival curves between two groups of locally advanced non-small cell lung cancer patients

2.3 外周血淋巴细胞亚群的变化 联合组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD56⁺T 细胞水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值较治疗前上升,对照组治疗后上述细胞水平均下降,治疗后对照组淋巴细胞水平均低于联合组,其中 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 入组局部晚期非小细胞肺癌患者治疗前后外周血淋巴细胞亚群的变化($\bar{x}\pm s, \%$)
Table 2 Changes of peripheral lymphocyte subsets before and after treatment between two groups of locally advanced non-small cell lung cancer patients($\bar{x}\pm s, \%$)

项目	n	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8		CD56 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	60.34±10.57	52.55±11.72	30.15±10.43	23.22±11.45	24.47±9.13	19.21±7.63	1.42±0.34	1.07±0.63	16.27±9.41	12.54±8.32
联合组	30	60.23±9.14	63.58±12.32	28.65±11.33	32.21±12.42	25.36±10.57	23.67±14.58	1.25±0.64	1.78±0.81	17.51±9.37	16.46±10.25
t 值		-0.043	3.553	-0.534	2.915	0.349	1.484	-1.285	3.79	0.511	1.626
P 值		0.966	0.001	0.596	0.005	0.728	0.143	0.204	0.000	0.611	0.109

同组治疗前后比较, $P<0.05$

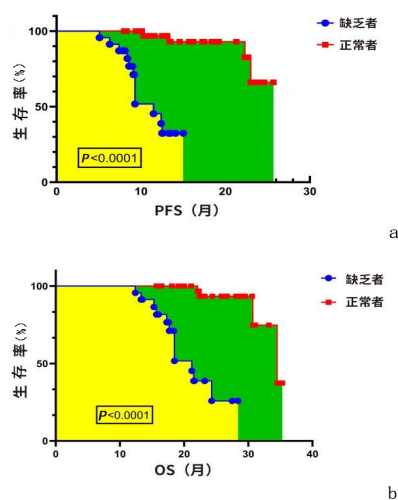
2.4 外周血 1,25-二羟维生素 D₃ 变化 2 组患者治疗前后 1,25-二羟维生素 D₃ 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间比较差异亦无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 入组局部晚期非小细胞肺癌患者治疗前后外周血 1,25-二羟维生素 D₃ 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 3 Comparison of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ content in peripheral blood before and after treatment between two groups of locally advanced non-small cell lung cancer patients ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	治疗前	治疗后	P 值
对照组	30	27.29±8.39	27.18±7.96	0.631
联合组	30	25.17±8.65	25.38±8.38	0.330
P 值		0.339	0.397	-

2.5 血清 1,25-二羟维生素 D₃ 水平与肺癌患者预后的关系 1,25-二羟维生素 D₃ 缺乏者 (≤ 20 ng/mL) 22 例, 占 36.7%, 平均 (17.88 ± 1.21) ng/mL; 正常者 (>20 ng/mL) 38 例, 占 63.3%, 平均 (31.09 ± 7.02) ng/mL。缺乏者与正常者的中位 PFS 分别为 10.8 个月和 16.1 个月 ($P<0.05$), 中位 OS 分别为 19.7 个月和 26.3 个月 ($P<0.05$), 见图 2。



a: 无进展生存期; b: 总生存期

图 2 局部晚期非小细胞肺癌患者血清 1,25-二羟维生素 D₃ 缺乏者与正常者的无进展生存期和总生存期比较

Figure 2 Comparison of progression-free survival and overall survival between patients with locally advanced non-small cell lung cancer with and without deficiency of serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃

2.6 安全性分析 联合组与对照组患者治疗后, 未发生严重不良反应。2 组骨髓抑制、发热、恶心呕吐、放射性肺损伤及放射性食管炎发生差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表 4 入组局部晚期非小细胞肺癌患者治疗后不良反应比较 (n)

Table 4 Comparison of adverse effects in patients enrolled with locally advanced non-small cell lung cancer (n)

不良反应	对照组 (n=30)	联合组 (n=30)
骨髓抑制	6	4
发热	5	6
恶心呕吐	11	7
放射性肺损伤	5	4
放射性食管炎	5	5

3 讨 论

局部晚期非小细胞肺癌主要为临床分期 III 期的非小细胞肺癌, 放疗和化疗是不可切除的局部晚期非小细胞癌首选的治疗手段, 在肺癌治疗中起着关键作用。放射治疗更是局部晚期不可切除非小细胞肺癌的一线治疗的支柱, 放疗同时予以同步化疗可以提高放射治疗的敏感性从而提高肿瘤局部控制率, 延长生存, 虽然局部晚期非小细胞肺癌患者同步放化疗后生存率有所提高, 但疗效有限, 总体治疗效果一般, 因此急需寻找一个更好的治疗方案。临床通常通过组合方法提高癌症治疗的有效性。生物免疫治疗因其高效低毒的特性备受临床关注。

肿瘤的生物免疫治疗是指直接或间接调动机体自身的免疫系统杀灭肿瘤细胞, 根据其作用方式不同, 可分为免疫监测点抑制剂、免疫疫苗以及过继细胞免疫疗法等。过继细胞免疫治疗是通过体外扩增培养具有肿瘤杀伤作用的免疫效应细胞, 再将其回输到肿瘤患者体内达到抗肿瘤目的的一种被动免疫治疗方法^[4]。DC 是目前已知的、机体内抗原提呈功能最强的专职的抗原提呈细胞^[7], DC 的效应是能够识别病原从而激活机体获得性免疫反应, CIK 是细胞因子体外刺激诱导后衍生的一类异质淋巴细胞群, 具有非主要组织相容性复合体 (MHC) 限制性的强杀瘤活性, CIK 的效应是针对病原时能够发挥自身的细胞毒作用和通过分泌细胞因子杀伤肿瘤细胞^[8]。DC 和 CIK 的共培养后可以增加 DC 分泌细胞因子 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 和 IL-12 的水平, 促使 CIK 细胞成熟、增强其抗瘤活性, CIK 可促进共刺激分子 CD40、CD80 和 CD86 的表达促进 DC 成熟。因此, DC 和 CIK 共培养可以协同促进成熟, 增强彼此的杀瘤效应^[9-10]。

在放化疗治疗中加入 DC-CIK 细胞免疫治疗

可以达到协同抗肿瘤作用^[11-12]。放化疗治疗具有免疫刺激作用,能够介导 DNA 损伤诱导的癌细胞死亡,放射治疗还可以通过促进炎症介质释放、增加肿瘤浸润免疫细胞和增强新抗原的表达来调节肿瘤的免疫原性^[13-15]。放化疗破坏的肿瘤细胞释放抗原,DC 识别肿瘤抗原,加工处理为 MHC-抗原肽复合物,呈递给 CD8⁺T 细胞,攻击肿瘤。因此细胞免疫治疗联合放化疗可互相增敏、协同增效^[16-17]。从本研究中也发现,DC-CIK 联合放化疗的 ORR、DCR、PFS 及 OS 明显高于单纯放化疗,这种优势与李工等^[18]的研究成果相符,DC-CIK 联合放化疗治疗中晚期非小细胞肺癌组的 PFS、OS 分别为 21 个月和 29 个月,明显高于单纯放化疗组的 13 个月和 19 个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。

CD3⁺T 细胞可提示人体的免疫细胞状态,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值能够反映免疫功能情况^[19]。本研究中,对照组患者经放化疗治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞等免疫细胞出现显著下降,提示放化疗治疗可导致患者免疫功能降低,而联合组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前升高,且明显高于对照组,提示 DC-CIK 联合放化疗治疗可明显改善患者免疫功能。DC-CIK 联合放化疗治疗安全性良好,相比单纯放化疗组,不良反应发生率并未见增高。放疗对免疫反应的总体影响不仅取决于剂量调度,而且还取决于肿瘤类型和肿瘤微环境,因此,未来的主要挑战是揭示放疗的最佳免疫刺激效果将在什么剂量调度下发生。

本研究还发现,体内 1,25-二羟维生素 D₃ 的水平高的患者 OS 更长,显示 1,25-二羟维生素 D₃ 浓度与 OS 呈一定的相关性,有研究证明 1,25-二羟维生素 D₃ 具有抗增殖、促凋亡、促分化等抗肿瘤作用^[20-21],这可能解释了维生素 D 缺乏的肺癌患者生存率较低的原因^[22];有研究报道的一项涉及 44 165 例患者的 64 项研究的荟萃分析,提示更高的 1,25-二羟维生素 D₃ 与更好的总生存率[风险比(HR)=0.74,95%CI:0.66~0.82]和无进展生存率(HR=0.84,95%CI:0.77~0.91)相关,所有癌症都有提示性关联^[23]。后期临床研究可探索维生素 D 补充剂是否对提高维生素 D 缺乏症的肿瘤患者的生存率有影响。

放射治疗不仅可以直接破坏肿瘤细胞,还可以发挥远隔效应^[14](即未照射的转移性病灶的消退),放疗产生的电离辐射能够刺激、激活被照射区域和

淋巴引流区域内的 T 淋巴细胞,这些肿瘤特异性 T 细胞一旦被激活,就会迁移到远处的肿瘤组织,从而在未照射的转移部位产生抗肿瘤反应。这种远隔效应依赖于 T 细胞,特别是 CD8⁺和 CD4⁺T 淋巴细胞,并通过 CD8⁺T 细胞的细胞毒性作用(先天免疫)和通过 CD4⁺T 细胞启动适应性免疫反应直接破坏肿瘤细胞。然而,这种现象在单纯放化疗时极为少见,这表明辐射诱导的抗肿瘤免疫不足以克服肿瘤及其微环境的免疫抑制作用^[14],放化疗联合 DC-CIK 治疗可以提高远隔效应^[9]。本研究中,未发生远隔效应,原因一方面考虑本研究入组患者为 III 期患者,所有病灶均在放射靶区范围内,无法评估远隔效应,另一方面远隔效应发生较少见,本研究入组病例数并不多。

综上所述,DC-CIK 细胞免疫治疗联合放化疗治疗,能够提高患者的免疫功能,改善患者生活质量,提高疾病控制率及生存期,且不良反应较少。由于此研究样本量较少,对远期疗效观察不足,待大型前瞻性研究进一步论证。

【参考文献】

- [1] 张兵喜.诱导化疗加同步放化疗与单纯同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌临床疗效比较[J].中国药物与临床,2020,20(24):4139-4141.
- [2] 国家卫生健康委办公厅.原发性肺癌诊疗指南(2022 年版)[J].协和医学杂志,2022,13(4):549-570.
- [3] 黄培,孙清,赵帆,等.奈达铂同步放化疗治疗无手术指征食管癌的增敏疗效及临床观察[J].现代肿瘤医学,2020,28(4):595-598.
- [4] 李艳,严胡铃,石瑛,等.肝细胞癌过继细胞免疫治疗研究进展[J].临床肝胆病杂志,2020,36(8):1852-1857.
- [5] Ren PT, Zhang Y. Comparative investigation of the effects of specific antigen-sensitized DC-CIK and DC-CTL cells against B16 melanoma tumor cells [J]. Mol Med Rep, 2017, 15 (4): 1533-1538.
- [6] Zhan HL, Gao X, Pu XY, et al. A randomized controlled trial of postoperative tumor lysate-pulsed dendritic cells and cytokine-induced killer cells immunotherapy in patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(21):3771-3777.
- [7] Del Prete A, Salvi V, Soriani A, et al. Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(5):432-447.
- [8] 马晓磊,罗峰,高永亮,等.CIK 细胞免疫疗法联合化疗治疗非小细胞肺癌的临床疗效[J].昆明医科大学学报,2020,41(12):60-67.

- [9] Yuan X, Zhang AZ, Ren YL, *et al.* Cytokine-induced killer cells/dendritic cells and cytokine-induced killer cells immunotherapy for the treatment of esophageal cancer: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(13):e24519.
- [10] 彭黎明, 杨林. 胃癌过继性 T 淋巴细胞免疫治疗的研究进展[J]. *癌症进展*, 2020, 18(9):879-927, 934.
- [11] Sadeghzadeh M, Bornehdeli S, Mohahammadrezakhani H, *et al.* Dendritic cell therapy in cancer treatment; the state-of-the-art[J]. *Life Sci*, 2020, 254:117580.
- [12] De Martino M, Daviaud C, Vanpouille-Box C. Radiotherapy: An immune response modifier for immuno-oncology[J]. *Semin Immunol*, 2021, 52:101474.
- [13] Goedegebuure RSA, de Klerk LK, Bass AJ, *et al.* Combining Radiotherapy With Anti-angiogenic Therapy and Immunotherapy; A Therapeutic Triad for Cancer? [J] *Front Immunol*, 2019, 9: 3107.
- [14] 王康馨, 赵阳, 闫婧. 肿瘤放疗联合免疫检查点阻断治疗的应用进展[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(6):637-641.
- [15] McLaughlin M, Patin EC, Pedersen M, *et al.* Inflammatory micro-environment remodelling by tumour cells after radiotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(4):203-217.
- [16] 陈焕, 徐裕金. 免疫检查点抑制剂与放疗联合治疗局部晚期不可切除非小细胞肺癌的介入时机的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(12):1110-1115.
- [17] 余绮雯. 同步放化疗联合 CIK 治疗局部晚期鼻咽癌的十年随访结果: 一项 II 期临床试验[D]. 广州: 广东药科大学, 2022.
- [18] 李工, 孔怡琳, 詹文婷, 等. 三维适形/调强放疗结合化疗联合 DC-CIK 免疫治疗 II, III 期非小细胞肺癌疗效分析[J]. *安徽医药*, 2015, 19(7):1358-1360.
- [19] 陆坤, 沈辉, 陈茜, 等. 卡瑞利珠单抗联合放化疗对局部晚期非小细胞肺癌患者生存预后的影响[J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(10):1066-1071.
- [20] Dvornik A, Dvornik NF. Vitamin D and Ovarian Cancer: Systematic Review of the Literature with a Focus on Molecular Mechanisms[J]. *Cells*, 2020, 9(2):335.
- [21] 邱海山, 屈莹莹, 赖卫民. 血清 1, 25-二羟维生素 D₃ 水平与肺癌的相关性分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(4):140-141.
- [22] Li J, Xuan S, Dong P, Xiang Z, *et al.* Immunotherapy of hepatocellular carcinoma: recent progress and new strategy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1192506.
- [23] Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, Farrington SM, *et al.* The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(8):1092-1110.

(收稿日期: 2024-02-24; 修回日期: 2024-05-16)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 周丽桃)