

# CIK细胞研究进展

李兵团

深圳市北科生物科技有限公司 广东深圳 518000

**摘要:** 本文对CIK细胞的基本特征及作用机制等进行探讨, 综述了CIK细胞的临床应用, 探讨了CIK细胞广泛应用前面临的问题, 指出CIK细胞与化疗、DC疫苗联合应用于肿瘤的治疗中以及关于联合治疗的毒副作用将成为CIK细胞大规模应用的研究重点。

**关键词:** CIK细胞; 肿瘤; 毒副作用

## Research progress of CIK cells

Bingtuan Li

Shenzhen Beike Biotechnology Co., LTD, Shenzhen, Guangdong, 518000

**Abstract:** In this paper, the basic characteristics and mechanism of CIK cells were discussed, the clinical application of CIK cells was reviewed, and the problems before the widespread application of CIK cells were discussed. It points out that the combination of CIK cells with chemotherapy and DC vaccine in the treatment of tumors and the side effects of the combination therapy will become the research focus of the large-scale application of CIK cells.

**Keywords:** CIK cells; Tumor; adverse reaction

过继免疫在肿瘤的生物治疗中发展前景广阔, 当前细胞毒T淋巴细胞、树突状细胞(DC)、淋巴因子激活杀伤细胞(LAK)、自然杀伤细胞、抗CD3单抗诱导的杀伤细胞等在肿瘤的治疗中均表现出抗癌能力, 但由于安全性、扩增能力等的限制没有得到大规模的研究<sup>[1]</sup>。细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞的抗肿瘤活性强, 扩增程序简单<sup>[2]</sup>, 因此成为肿瘤免疫治疗关注的热点。

### 1、CIK概述

CD3+CD56+T细胞被认为是CIK细胞的来源, CIK细胞是激活的II型T淋巴细胞, 其杀伤特性与NK细胞的杀伤特性相同<sup>[3]</sup>。外周血中的CIK细胞含量约在1%~5%, 其含量极低, 因此必须经过扩增后才能将其应用于临床治疗中。

CIK细胞的培养较为简单, 采集健康人或患者的外周血后采用密度梯度离心的方法分离单核细胞, 体外培养单个核细胞后添加IL-2、IL-1 $\alpha$ 、抗CD3单抗、IFN- $\gamma$ 等并进行诱导扩增, 14~28d后就可以从培养基中发现具有强细胞毒性的效应细胞。不同外源性细胞因子的机制以及作用存在较大差异, IL-1、IFN- $\gamma$ 在提高细

胞的毒活性方面发挥着重要的作用, 添加顺序不同则会对细胞的毒活性造成很大影响, 在IL-2之前添加IFN- $\gamma$ 可以让细胞的毒活性得到非常明显的提升, 其原因在于先添加IFN- $\gamma$ 可以诱导IL-2受体的表达, 这能为IL-2充分发挥出其作用创造良好的环境。抗CD3+单抗对提高CIK细胞的毒活性效果不明显, 但是其添加对刺激T细胞增殖发挥着非常重要的作用<sup>[4]</sup>。IL-2则具有促进细胞增殖以及促进T细胞及NK细胞分化为效应细胞的作用。

据报道<sup>[5]</sup>, 对早期CIK细胞表面抗原采用多元统计数据分析的方法进行分析, 可以为确定最合适的时间来收获CIK细胞提供帮助。具有杀伤肿瘤活性的CIK细胞可以从脐血单个核细胞以及外周血单个核细胞诱导而来, 但是核细胞的来源不同会对CIK细胞的抗肿瘤机制造成一定影响。脐血具有良好的扩增能力, 其免疫原性低, 具有良好的肿瘤杀伤效果, 因此在CIK细胞培养中应用广泛, 有研究比较了不同来源的CIK细胞在体内外杀伤能力、细胞内因子、抗凋亡能力、耐药基因、表面标志物、免疫原性、增殖能力等方面的性能, 发现以脐血为来源的CIK细胞中的CD3+CD56+含量比外周血来源的CIK细胞中CD3+CD56+含量更高, 且扩增速度更快。外

周血具有采集方便的特点, 同样在CIK细胞的培养中得到广泛应用。从外周血的来源划分, 可以将外周血分为健康人及自体外周血两种, 据报道采用健康人外周血诱导CIK细胞的增殖能力、CD3+CD56+的含量更多。但是也有人认为异体外周血诱导的CIK细胞存在更大的免疫排斥风险, 采用自体来源的CIK细胞回输可以减少交叉感染以及引发其他疾病的风险。

培养CIK细胞的过程中, 将抗胸腺细胞球蛋白、CD137单抗、IL-15、IL-21等刺激因子加入可以提高CIK细胞杀伤肿瘤细胞的毒性或让CIK细胞变得更容易扩增。

## 2、CIK细胞生物学特性

### 2.1 CIK细胞的体外扩增能力强

过继免疫想要应用于临床治疗就必须具有足够数量的杀伤活性细胞。LAK细胞的增殖活性弱, 需要足够的IL-2支持才能获得足够数量的细胞, 这造成以毛细血管渗漏综合征为代表的毒副作用非常明显, 因此LAK细胞在临床应用方面面临很多限制<sup>[6]</sup>。CIK细胞可以很简单地实现体外扩增, 其体外扩增能力也很强, 据报道培养3~4周是CIK细胞的扩增高峰期, 这时细胞数量高达数千倍。

### 2.2 CIK细胞的细胞毒活性强

CD33CD56-T细胞、CD3+CD56-T细胞、CD3+CD56+T细胞都属于CIK细胞, CIK细胞中, CD3+CD56+T细胞亚群约占总数的40%~75%。CD3+CD56+T细胞的直接杀伤能力赋予了CIK细胞强大的抗肿瘤活性。相关研究<sup>[7]</sup>采用胶质瘤细胞系U251及U87对LAK细胞与CIK细胞的抗癌能力进行了比较, 发现LAK细胞的抗肿瘤能力弱于CIK细胞的抗肿瘤能力。相关研究发现<sup>[8]</sup>CIK细胞的数量超过靶细胞数量的30倍时可杀灭98%的NCI-H460肺癌细胞。上述研究均证实CIK细胞的细胞毒活性强大, 其在临床治疗中具有极大的潜力。

### 2.3 CIK细胞的安全性良好

应用于临床治疗的免疫疗法必须具有较高的安全性问题。TIL细胞制备过程中由于肿瘤细胞的掺入可能会引起癌变, 因此该细胞在临床应用面临很多困难。与TIL细胞不同, CIK细胞被大量临床研究及动物实验证实其毒副作用低, 较少引起副反应, 其应用于临床治疗中具有较高的可靠性以及安全性<sup>[9]</sup>。一项研究的CIK细胞为脐血培养, 其应用于治疗结肠癌、胃癌、肺癌等实体瘤, 结果显示副作用主要为肌痛、乏力、流感样症状及发热, 经对症处理后均缓解, 提示其CIK细胞的安全性良好。

### 2.4 不影响正常细胞

CIK细胞作为最终效应细胞, 可经主要组织相容性

复合体(major histocompatibility complex, MHC)非限制性途径直接杀伤肿瘤细胞, 不会对正常细胞造成影响<sup>[10]</sup>。

## 3、CIK细胞杀伤肿瘤机制

### 3.1 分泌及免疫调节作用

CIK细胞同时具有NK细胞及T细胞的杀伤活性, 除此以外CIK细胞可分泌IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 以及GM-CSF等炎性因子从而通过直接及简介的途径参与到肿瘤细胞的杀伤中。CIK细胞与树突状细胞等机体抗原递呈细胞相互作用从而提高专职抗原的递呈能力, 促进机体CTL的繁殖从而刺激机体对肿瘤细胞的反应, 促进机体主动免疫应答<sup>[11]</sup>。一项关于CIK细胞应用于慢性淋巴细胞白血病的治疗的研究发现, CIK细胞分泌的IFN- $\gamma$ 具有诱导黏附因子ICAM-1表达的作用, 可提高CIK细胞诱导肿瘤细胞凋亡的效果。

### 3.2 直接杀伤作用

CD3+CD56+T细胞亚群具有直接细胞毒活性, 这赋予了CIK细胞强大的抗癌能力。CIK细胞表达某些趋化因子受体或趋化因子, 诱导其定向到达肿瘤细胞, 肿瘤细胞表面配体与细胞表面受体结合后激活CIK细胞, 激活的CIK细胞释放细胞毒颗粒及穿孔素, 穿透封闭的靶细胞后胞吐而造成癌细胞分裂。

### 3.3 诱导肿瘤细胞坏死、凋亡

肿瘤治疗中, 诱导、加速肿瘤细胞的坏死、凋亡也是重要的思路。据报道CIK细胞具有诱导MGC-803胃癌细胞的凋亡, 抑制其增殖能力的作用, CIK细胞可上调bax基因表达, 下调bcl-2、C-myc、p53等基因的表达进而发挥诱导胃癌细胞凋亡、坏死的效果。

## 4、CIK细胞的临床应用

中国开展的关于CIK细胞临床试验数量最多, CIK细胞临床试验涉及鼻咽癌、白血病、妇科癌症、肝癌、肾癌、乳腺癌及胃癌等, CIK细胞在肺癌的治疗中也有新进展。有研究发现CIK细胞在体内及体外均对Lewis肺癌细胞的增殖具有抑制作用, 细胞因子的分泌以及淋巴细胞的活化可能是CIK细胞发挥抗肿瘤作用的机制。相关研究采用自体CIK细胞应用于晚期非小细胞肺癌的治疗中, 结果显示症状评分较治疗前缓解超过86%, 总缓解率达到78.1%。上述研究证实, 晚期肺癌的过继免疫治疗中, CIK细胞自体回输的治疗方法应用效果理想, 其应用对提高患者的生活质量以及延长其生存期效果显著, 且CIK细胞自体回输的治疗方法安全性良好。

CIK细胞与化疗联合应用。MDR的产生造成化疗对各种恶性肿瘤的治疗效果大打折扣, 但是化疗仍然在恶性肿瘤的治疗中发挥着重要的作用。大量研究证实, 化

疗对调节性T细胞、髓系抑制性细胞等免疫抑制细胞具有杀伤效果,由此可提高机体对抗肿瘤的免疫应答,其应用可提高免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤效果。有研究发现,对晚期肺癌患者在单纯化疗的基础上联合CIK细胞治疗后,可有效延长患者的总生存期以及无进展生存期,患者的机体免疫应答更高,生存质量也更高,毒副作用则不明显。因此化疗与过继免疫疗法联合应用的治疗方法可能有助于改善肺癌的预后。

DC疫苗与CIK细胞联合治疗。肿瘤治疗中,CIK细胞具有较大的发展潜力,但是该治疗方法属于被动免疫的方法,不能实现对肿瘤生长的长期抑制,DC疫苗与CIK细胞联合治疗的策略开始受到关注。DC作为抗原递呈细胞,对T细胞的免疫应答具有诱导、维持及调节的作用,除此以外DC具有捕获肿瘤相关抗原,分泌细胞因子及启动体液免疫以及细胞免疫的作用。DC与CIK细胞共同培养可以发挥良好的协同作用,可促进IL-12的分泌,提高DC共刺激分子的表达,这有助于增强CIK细胞对肿瘤细胞的毒活性。有相关研究比较了单纯CIK细胞与肿瘤抗原致敏的DC所诱导的CIK细胞的杀伤活性,结果发现后者的杀伤活性更强,效靶比越高则DC-CIK细胞对肺癌的杀伤效应越强。体外实验以及体内实验均证实肿瘤抗原负载的DC细胞可以有效提高CIK细胞的杀伤活性。有研究联合应用CIK细胞、化疗以及DC疫苗,取得一定成果。

CIK细胞的潜力巨大,当前关于提高CIK细胞的杀伤活性以及增殖活性的研究也不断涌现。有研究发现CIK诱导的过程中将重组人纤维蛋白加入其中尽管不提高CIK细胞的杀伤活性,但是可以有效增强其增殖活性。

## 5、小结

CIK细胞应用于肿瘤的治疗中同时具有较强的肿瘤细胞杀伤效应以及较低的毒副作用,CIK细胞为恶性肿瘤的治疗带来新的思路,是细胞免疫治疗的重大突破。但CIK细胞治疗还存在作用机制不够明确、临床应用不够规范的缺陷,这对CIK细胞的发展造成一定制约。CIK细胞与化疗、DC疫苗联合应用可发挥协同作用从而增强对肿瘤细胞的杀伤效应,因此联合治疗将成为恶性肿瘤治疗的发展方向。但联合治疗可能增加不良反应的发生

风险,因此必须重视关于联合治疗引起的副作用的研究。

## 参考文献:

[1]曹倩,李茵茵,聂婷婷,等.双靶向CIK细胞序贯PD-1抗体治疗老年原发性肝癌患者的护理[J].护理学杂志,2022,37(6):37-39.

[2]金从国,段林灿,沈红梅,等.铁皮石斛和CIK细胞对非小细胞肺癌患者术后外周血循环肿瘤细胞、细胞免疫功能和预后的影响[J].疑难病杂志,2022,21(2):157-161,166.

[3]王丙萍,段金凯,高凤英,等.PSMA-CAR慢病毒颗粒包装浓缩及感染CIK细胞的研究[J].肿瘤预防与治疗,2022,35(3):203-210.

[4]时牛,宋洁,崔天庆,等.阿帕替尼联合DC-CIK细胞治疗原发性肝癌的临床疗效及患者细胞免疫功能的变化[J].山东医药,2021,61(13):53-55.

[5]陈小梅,李慧玉,曲涛,等.金丝桃素介导的光动力学疗法强化CIK对人乳腺癌细胞的抑制作用[J].医药导报,2021,40(10):1318-1324. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.10.004.

[6]刘通,徐健,许凝.CIK细胞免疫治疗联合化疗治疗广泛期小细胞肺癌一例[J].实用肿瘤杂志,2021,36(3):218-221.

[7]肖永平,潘钰娇,陶文学,等.泌尿系肿瘤患者手术后联合DC-CIK免疫细胞治疗有效性及不良反应[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(11):1862-1865,1870.

[8]史北辰,冯茜,韩强,等.多肽UNAM的生物合成及其在DC-CIK细胞培养中的应用[J].中国医药生物技术,2021,16(4):316-321.

[9]李悦,尹秀艳,刘婉露,等.肾癌DC-CIK免疫治疗对相关细胞因子的影响[J].中国免疫学杂志,2020,36(9):1075-1079.

[10]于航,吉九阳,徐晨,等.DC-CIK细胞治疗异基因造血干细胞移植后复发急性髓系白血病的临床研究[J].军事医学,2020,44(8):599-604.

[11]陆婉玲,李小龙,党亚正,等.DC-CIK免疫疗法联合放化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].疑难病杂志,2020,19(8):804-807,827.