

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.35.007

## 成人外周血 CIK 细胞异常升高病例临床实验资料分析\*

但刚<sup>1</sup>,毛怀凤<sup>2</sup>,吴丽娟<sup>1△</sup>,刘毓刚<sup>1</sup>,刘彤<sup>1</sup>,谢静<sup>1</sup>,胡晓莉<sup>1</sup>,王艳艳<sup>1</sup>

(1. 成都军区总医院临床实验医学研究与保障中心,成都 610083;

2. 四川省阿坝州人民医院检验科 624000)

**摘要:**目的 分析成人外周血 CIK 细胞异常升高病例的临床实验资料,探讨实验诊断指标在该疾病诊断、病情监测与治疗干预中的作用。方法 采集患者外周血进行细胞分析,流式细胞仪检测淋巴细胞亚群,对患者进行生物化学分析、凝血功能检测和骨髓细胞学检查,并对该患者进行病案回顾性分析。结果 患者外周血白细胞总数和淋巴细胞百分含量升高;免疫分型结果显示,淋巴细胞主要是 T 细胞, T<sub>8</sub> 细胞升高, T<sub>4</sub> 细胞减少;细胞中 CIK 细胞(CD3+CD56+)占绝大多数。治疗后,CIK 细胞含量稍有下降,在 28.6%~59.7% 波动。治疗前、后骨髓细胞学检查无明显异常。外周血 TNF- $\alpha$  及 IgM 轻度升高,补体 C4 轻度下降,其余各项指标均无明显异常。结论 发现了成人外周血 CIK 细胞特异性升高病例,流式 T 淋巴细胞亚群监测可为临床提供诊断、疗效监测信息,值得推广。

**关键词:** T 淋巴细胞亚群;细胞因子诱导的杀伤细胞;流式细胞术

中图分类号:R733

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)35-4727-04

## A clinic laboratory data analysis of peripheral CIK cell abnormal increase in adult\*

Dan Gang<sup>1</sup>, Mao Huai Feng<sup>2</sup>, Wu Lijuan<sup>1△</sup>, Liu Yugang<sup>1</sup>, Liu Tong<sup>1</sup>, Xie Jing<sup>1</sup>, Hu Xiaoli<sup>1</sup>, Wang Yanyan<sup>1</sup>

(1. Research and Service Center of Clinical Laboratory Medicine, Chengdu Military General Hospital,

Chengdu, Sichuan 610083, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Aba Autonomous

Prefecture People's Hospital, Aba Autonomous Prefecture, Sichuan 624000, China)

**Abstract:** Objective To analyze the clinic data of peripheral CIK cell increased abnormally in adults and discuss the function of the laboratory indexes on disease diagnosis, monitoring and therapeutic intervention. **Methods** The peripheral blood of patients was collected to analysis. The flow cytometry instrument was used to detect lymphocyte subgroup. every patient was conducted biochemical analysis, function of blood coagulation tests and examination of marrow cell and the patient's medical record was analyzed retrospectively. **Results** The total number of leukocyte and the percentage of lymphocyte in peripheral blood of patient were increased; immunophenotyping results showed that lymphocytes was mainly T lymphocyte, T<sub>8</sub> cell number was increased and number of T<sub>4</sub> cell was decreased; CIK(CD3+56+) cells were in the majority, the number of CIK cells was decreased after treatment and ranged from 28.6% to 59.7%. there was no obvious anomaly in examination of marrow cell before and after treatment. TNF- $\alpha$ , IgM were increased mildly, C4 was decreased mildly, and other indicators were no obviously abnormal. **Conclusion** It is the first time that cases with CIK cells idiopathic increased. The monitoring of flow T lymphocyte subgroup can provide clinical diagnosis, effect monitoring and it is worth to promote.

**Key words:** T-lymphocyte subgroup; cytokine-induced killer cells; flow cytometry

CIK(cytokine-induced killer),是指由细胞因子诱导的杀伤细胞,是一种免疫活性细胞。CIK 具有较强的增殖能力和细胞毒作用,具有一定的免疫活性。人们定义 CIK 细胞时是指在人外周血单个核细胞体外培养时,向培养体系添加多种细胞因子如抗 CD3 单抗(CD3McAb)、IL-2、IFN- $\gamma$  及 IL-1 $\alpha$  等共刺激一段时间后,得到具备非重要组织相容性抗原(MHC)限制性杀瘤活性的一群异质细胞。随后的研究证实,在 CD3+CD56+ 细胞的异质细胞群的主要作用,该细胞同时表达 CD3 和 CD56 的两种膜蛋白,所以它也被称为天然杀伤细胞(NK 样 T、T 细胞、NKT),具有 T 细胞活性及 NK 细胞杀伤非 MHC 限制性,被医疗界认为是抗肿瘤过继免疫治疗的首选治疗细胞。2012 年 5 月 11 日在成都军区总医院门诊就诊患者中发现 1 例成人外周血出现大量 CIK 细胞的特殊患者,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 患者,男性,年龄 36 岁,2012 年 5 月拔牙前进行血细胞分析时发现外周血 WBC  $10.1 \times 10^9$  个/L,淋巴细胞 91%,遂来成都军区总医院求诊。在该院进行血细胞分析与之前类似。临床查体及颈胸腹部 CT 扫描均未见淋巴结肿大,临床表现及实验室指标均排除常见的各种感染可能。骨髓穿刺行骨髓细胞形态学检查,未见明显异常,流式细胞术检查结果明显异常。患者主诉无任何不适,未接触过放射源及其他有毒有害物质,影像学及其他检查未发现肿瘤。最终临床诊断为“T 淋巴细胞克隆增殖性疾病”。患者于 2012 年 8 月开始口服环孢素 4 粒,每日 2 次治疗,10 月起增加苯丁酸氮芥片(留可然)1 片,每日 1 次;一味蓼片 2 颗,早、晚各 1 次。11 月 10 日调整苯丁酸氮芥片(留可然)0.5 片,每日 1 次。患者治疗前后均定期来院复查血常规、流式淋巴细胞亚群、肝功能、肾功

\* 基金项目:成都军区总医院创新课题资助(42412E1A)。 作者简介:但刚(1971-),本科,主管技师,主要从事血液诊断方面的研究工作。

△ 通讯作者, Tel:(028)86571052; E-mail: wulijuan1638@126.com。

能、电解质、血脂血糖、体液免疫各项指标。

## 1.2 方法

**1.2.1 血常规检测** 使用 Sysmex XE-2100 血细胞分析仪及其配套试剂,具体方法参见仪器和试剂盒说明书进行。

**1.2.2 淋巴细胞亚群检测** 使用 Beckman Counter XL4-MCL 型流式细胞仪及配套试剂,动态监测了患者外周血淋巴细胞亚群,包括总 T 细胞(CD3+)、T<sub>4</sub> 细胞(CD3+CD4+CD8-)、T<sub>8</sub> 细胞(CD3+CD4-CD8+)、双阴性 T 细胞(CD3+CD4-CD8-, double-negative T-cell, DNT)、双阳性 T 细胞(CD3+CD4+CD8+, double-positive T-cell, DPT)、NK 细胞(CD3-CD16/56+)、B 细胞(CD3-CD19+)、CIK(CD3+56+)细胞的百分含量,以及 T<sub>4</sub> 细胞/T<sub>8</sub> 细胞比值。

**1.2.3 生化指标检测** 使用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪及北京九强生物技术有限公司提供的试剂,检测患者电解质肝功能、肾功能、血脂、血糖等指标,具体方法参见仪器和试剂盒说明书进行。

**1.2.4 凝血指标检测** 使用 Sysmex CA-7000 全自动凝血分析仪及配套试剂,检测患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)等项目,具体方法参见仪器和试剂盒说明书进行。

**1.2.5 特定蛋白检测** 使用西门子 BNP 特定蛋白分析仪及北京九强生物技术有限公司提供的试剂,具体方法参见仪器和试剂盒说明书进行。检测包括补体 C3、C4 及免疫球蛋白。

**1.2.6 检测细胞因子** 利用西门子化学发光免疫分析仪及配套试剂,具体方法参照仪器和试剂盒说明书。细胞因子包含 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6。

**1.2.7 骨髓细胞形态学检查** 参照《全国临床检验操作规程》

(第 3 版)第 2 篇“骨髓细胞学检查”。

**1.3 统计学处理** 结合病历,对治疗前及治疗后各检验项目结果进行比较,找出有意义的检验指标。

## 2 结果

**2.1 患者外周血细胞含量的变化** 治疗前,患者 WBC 在  $(9.3 \sim 16.5) \times 10^9$  个/L 波动;治疗后,患者 WBC 在  $(6.1 \sim 12.9) \times 10^9$  个/L 波动。2012 年 11 月以后,患者 WBC 已降落并维持在正常水平;淋巴细胞百分含量治疗前在 87.4%~90.0% 波动,治疗后在 42.8%~88.7% 波动,虽然有好转趋势,但始终处于较高水平;外周血指标 RBC、Hb、红细胞比容(HCT)等,治疗前轻度下降,半年后已恢复到正常;其余指标均无明显异常,见表 1。

**2.2 患者细胞免疫指标变化** 患者总 T 细胞百分含量明显升高且保持在 90% 以上,治疗后无明显改善;患者 T<sub>4</sub> 细胞均降低,T<sub>8</sub> 细胞均显著升高,T<sub>4</sub>/T<sub>8</sub> 比值明显降低,提示 T<sub>4</sub> 细胞功能被抑制、T<sub>8</sub> 细胞功能亢进,且治疗后无明显改变;CIK 细胞始终维持于高水平,治疗前在 48.5%~59.7% 波动,治疗后在 28.6%~66.3% 波动,平均高达 48.0%。DNT 细胞治疗前在 11.0%~17.0% 波动,治疗后在 9.4%~20.8% 波动,治疗后无明显改善;DPT 细胞治疗前、后均维持在正常范围。B 细胞含量治疗前、后均一直处于较低水平;NK 细胞含量治疗前正常,治疗后有下降,再重新恢复正常。上述结果提示,B 细胞和 NK 细胞功能受抑制,见表 2。

**2.3 患者体液免疫的动态变化** 体液免疫指标显示,治疗阶段患者体内 TNF- $\alpha$  始终处于升高水平,在 13.3~19.1 pg/mL 波动;IgM 含量升高,补体 C4 含量下降,IgA、IgG、IgE、IL-1、IL-6 含量始终处于正常范围,见表 3。

表 1 外周血常规检测结果

| 检查时间       | WBC<br>( $10^9$ 个/L) | RBC<br>( $10^{12}$ 个/L) | Hb(g/L) | HCT(%) | PLT<br>( $10^9$ 个/L) | NE%  | LY%  | MO%  | EO% | BA% |
|------------|----------------------|-------------------------|---------|--------|----------------------|------|------|------|-----|-----|
| 治疗前时间      |                      |                         |         |        |                      |      |      |      |     |     |
| 2012-05-11 | 9.8                  | 3.3                     | 111     | 33.6   | 384                  | 9.0  | 88.0 | 2.5  | 0.2 | 0.3 |
| 2012-07-01 | 11.8                 | 3.2                     | 108     | 32.6   | 337                  | 6.0  | 90.0 | 3.7  | 0.1 | 0.2 |
| 2012-07-13 | 16.5                 | 3.5                     | 117     | 36.7   | 415                  | 7.6  | 87.8 | 3.4  | 0.8 | 0.4 |
| 2012-07-17 | 9.3                  | 3.5                     | 111     | 35.7   | 384                  | 8.2  | 87.4 | 4.0  | 0.2 | 0.2 |
| 2012-08-14 | 11.6                 | 3.7                     | 117     | 35.5   | 392                  | 5.5  | 88.4 | 4.4  | 1.0 | 0.3 |
| 2012-09-03 | 9.1                  | 3.5                     | 119     | 36.1   | 389                  | 10.2 | 85.0 | 4.1  | 0.4 | 0.3 |
| 2012-09-27 | 12.9                 | 3.4                     | 115     | 35.1   | 463                  | 9.4  | 85.9 | 4.4  | 0.3 | 0   |
| 2012-11-06 | 7.2                  | 3.6                     | 118     | 36.0   | 359                  | 12.8 | 79.7 | 6.8  | 0   | 0.1 |
| 治疗后时间      |                      |                         |         |        |                      |      |      |      |     |     |
| 2012-12-04 | 7.1                  | 3.6                     | 122     | 38.2   | 385                  | 15.1 | 79.5 | 4.7  | 0.5 | 0.2 |
| 2013-01-04 | 6.1                  | 3.9                     | 134     | 40.5   | 355                  | 34.2 | 56.0 | 8.5  | 0.9 | 0.4 |
| 2013-02-01 | 8.2                  | 4.2                     | 135     | 40.5   | 266                  | 44.6 | 42.8 | 11.9 | 0.4 | 0.1 |
| 2013-03-13 | 7.4                  | 4.1                     | 130     | 39.0   | 324                  | 20.4 | 72.0 | 6.9  | 0.4 | 0.3 |

表 2 淋巴细胞亚群含量(%)

| 检查时间       | T 细胞 | T <sub>4</sub> 细胞 | T <sub>8</sub> 细胞 | T <sub>4</sub> /T <sub>8</sub> | DNT  | DPT | B 细胞 | NK 细胞 | CIK  |
|------------|------|-------------------|-------------------|--------------------------------|------|-----|------|-------|------|
| 治疗前时间      |      |                   |                   |                                |      |     |      |       |      |
| 2012-07-02 | 97.2 | 8.9               | 76.2              | 0.12                           | 12.0 | 0.1 | 1.0  | 5.8   | 48.5 |

续表 2 淋巴细胞亚群含量(%)

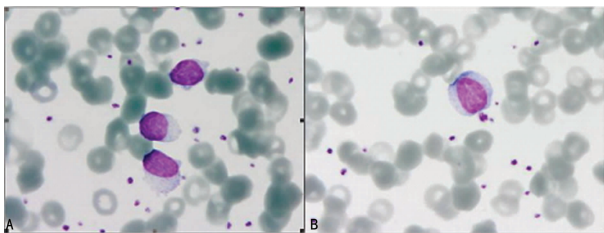
| 检查时间       | T 细胞 | T <sub>4</sub> 细胞 | T <sub>8</sub> 细胞 | T <sub>4</sub> /T <sub>8</sub> | DNT  | DPT | B 细胞 | NK 细胞 | CIK  |
|------------|------|-------------------|-------------------|--------------------------------|------|-----|------|-------|------|
| 2012-07-05 | 98.0 | 8.2               | 72.7              | 0.11                           | 17.0 | 0.1 | 1.2  | 10.5  | 54.5 |
| 2012-07-17 | 98.0 | 9.2               | 77.7              | 0.12                           | 11.0 | 1.2 | 1.2  | 22.3  | 59.7 |
| 2012-08-14 | 96.9 | 8.8               | 76.0              | 0.12                           | 12.0 | 0.1 | 1.3  | 7.7   | 50.5 |
| 2012-09-03 | 97.4 | 13.1              | 74.7              | 0.18                           | 9.4  | 0.2 | 2.4  | 3.0   | 28.6 |
| 治疗后时间      |      |                   |                   |                                |      |     |      |       |      |
| 2013-01-04 | 94.5 | 16.9              | 56.7              | 0.30                           | 20.8 | 0   | 1.2  | 0.6   | 43.1 |
| 2013-02-01 | 97.4 | 12.2              | 74.9              | 0.16                           | 10.2 | 0.1 | 0.5  | 2.4   | 51.1 |
| 2013-03-13 | 97.5 | 11.6              | 76.2              | 0.15                           | 9.6  | 0.1 | 0.8  | 9.3   | 66.2 |

表 3 体液免疫检测结果

| 时间         | TNF-α(pg/mL) | C3   | C4   | IL-1 | IL-6  | IgM  | IgA  | IgG  | IgE  |
|------------|--------------|------|------|------|-------|------|------|------|------|
| 治疗前时间      |              |      |      |      |       |      |      |      |      |
| 2012-07-17 | —            | 0.75 | 0.22 | —    | —     | 4.36 | 2.46 | 11.1 | 6.10 |
| 2012-08-14 | 17.6         | —    | —    | 5    | 9.40  | —    | —    | —    | —    |
| 2012-09-03 | 19.1         | 0.83 | 0.20 | 5    | 10.20 | 5.73 | 2.67 | 12.4 | 5.07 |
| 2012-09-27 | 18.0         | 0.87 | 0.23 | 5    | 9.42  | 5.60 | 2.42 | 11.7 | 6.98 |
| 2012-11-06 | 14.6         | 0.77 | 0.20 | 5    | 8.95  | 5.30 | 2.48 | 12.0 | 5.57 |
| 治疗后时间      |              |      |      |      |       |      |      |      |      |
| 2012-12-04 | 13.3         | 0.78 | 0.21 | 5    | 9.22  | 5.12 | 2.52 | 12.4 | 5.94 |
| 2013-01-04 | —            | 0.73 | 0.23 | —    | —     | 4.49 | 2.35 | 12.3 | 4.30 |
| 2013-01-22 | 15.2         | —    | —    | —    | —     | —    | —    | —    | —    |
| 2013-02-01 | 16.7         | 0.81 | 0.23 | 5    | 6.94  | 4.86 | 2.37 | 12.1 | 7.79 |
| 2013-03-13 | 15.0         | 0.88 | 0.24 | 5    | 8.33  | 5.42 | 2.57 | 11.8 | 6.90 |

—:表示此项无数据。

2.4 骨髓检查结果 骨髓涂片提示骨髓有核细胞增生较为活跃,粒系 72%,红系 9%,血小板成堆易见。治疗后,骨髓涂片检查无明显改变。外周血淋巴细胞形态基本正常。见图 1。



A,B:典型形态。

图 1 患者外周血淋巴细胞形态

2.5 其他检查结果 各生化指标及凝血指标治疗前、后均无异常,提示患者肝功能、电解质、凝血功能无异常。

### 3 讨论

随着医疗技术的进步,肿瘤的治疗模式亦发生着改变。自 1980 年以来,过继免疫治疗恶性肿瘤逐渐在临床受到重视。且随着免疫分子生物学及细胞生物学的发展,生物治疗成为一种全新的治疗模式<sup>[1]</sup>。1991 年 Schmidt-Wolf 等<sup>[2]</sup>初次报道了 CIK 细胞,带动了 CIK 细胞的基础研究与临床应用研究的热潮,CIK 细胞相关作用机制研究不断深入,体外培养与诱导技术不断完善,临床应用在不断扩大和走向规范化。目前发现 CIK 细胞在免疫缺陷小鼠、人恶性淋巴瘤、慢性粒细胞白血病

的治疗中效果明显<sup>[3-4]</sup>;可用于造血干细胞移植,增强移植物的抗肿瘤效应<sup>[5-6]</sup>;对于晚期实体肿瘤、白血病微小病灶、慢性病毒性肝炎等都具有一定疗效<sup>[7-9]</sup>。

CIK 细胞是一组人为体外培养诱导才能产生的细胞吗?目前有学者已经证实,健康人外周血中也存在 CIK 细胞,但含量仅 1%~5%<sup>[10]</sup>。Schmidt 等<sup>[11]</sup>报道母婴 HIV-1 感染,婴儿体内 CD3+CD56+T 细胞百分含量明显升高,可达到正常情况下的 11.77 倍,且伴随血清细胞因子水平的异常,作者推测这种变化可能是机体的一种自身保护机制,旨在限制 HIV-1 病毒蔓延、消除感染细胞和减缓患者的艾滋病进程。Braquet 等<sup>[12]</sup>认为外周血 CD3+CD56+细胞和 NK 细胞高可能属于一种自身保护性免疫效应机制,CD3+CD56+T 细胞和 NKp46+NK 细胞增殖,可以作为移植后发生的噬血细胞综合征(PTHS)诊断的重要标志。Awad 等<sup>[13]</sup>则发现银屑病患者外周血 CD3+CD56+T 细胞显著下降。上述研究表明,对于罹患不同疾病的患者而言,其体内 CD3+CD56+T 细胞含量的变化是不一致的,可能增高,也可能出现降低的情况<sup>[14-15]</sup>。

该院接诊的该例患者在无明显诱因的基础上,外周血总淋巴细胞、T<sub>8</sub> 细胞、CIK 细胞含量持续性保持异常升高水平,同时伴轻度贫血,血清 TNF-α 和 IgM 升高、C4 下降,但骨髓淋巴细胞含量在治疗前后并未发现明显异常,经国内外文献调研目前尚未见其他类似报道,属于极其罕见的个案。从临床来看,患者没有明显主观异常感受,口服药物 2 年以来细胞含量也未

稳定,说明临床呈现的是惰性表现,其危害性相对较低。作为克隆性 T 细胞异常增生性疾病来考虑,其骨髓细胞学应呈现对应的淋巴细胞增生活跃、粒细胞受抑制的表现,但实验室检查结果并未支持。相反,患者血清存在 TNF- $\alpha$  和 IgM 升高、C4 下降,提示感染的可能性大。本实验室将目前能够排查的感染,包括 HIV、甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、人巨细胞病毒(HCMV)、单纯疱疹病毒(HSV)、EB 病毒(EB)、狂犬病病毒(RV)、流感病毒等病毒的血清学和基因诊断,以及细菌学,包括血培养、血清特异性抗体试验,进行了全面检查,相关检查结果均为阴性,未找到任何感染证据。根据文献复习,推测该患者体内大量的 CIK 细胞主要由内在的刺激因子活化了 CD3+CD56-T 细胞和 CD4-CD8+ 的 T 淋巴细胞群,从而导致体内 CIK 细胞的大量表达<sup>[16]</sup>。大量表达的 CIK 细胞尚未对机体产生破坏性影响,临床表现较为稳定,而对机体持续的影响尚需长时间的持续观察。

CIK 细胞兼具 T 淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和 NK 细胞的非 MHC 限制性杀瘤特点,健康人 CIK 细胞和源于肝癌患者 CIK 细胞具有相似的增殖活性,均可有效抑制肿瘤细胞的生长,甚至使肿瘤完全消失<sup>[17]</sup>。CIK 可抑制 SMMC-7721 肿瘤的生长,对肿瘤的复发也有一定的抑制作用<sup>[18]</sup>。另外,CIK 细胞的抗肿瘤效应对机体免疫系统的结构和功能均不产生影响,在当前对肿瘤特异性抗原了解相对较少的情况下,应用 CIK 细胞作为肝脏肿瘤手术、放射治疗、化学治疗后的辅助治疗,有一定的临床应用意义。

成人外周血出现大量 CIK 细胞,而骨髓中并未见到淋巴细胞增生亢进的情况,外周血 CIK 细胞的来源应引起重视。流式 T 淋巴细胞亚群在该病例异常发现、疗效监测上发挥了至关重要的作用,值得在临床推广应用。

#### 参考文献:

- [1] Blattman JN, Greenberg PD. Cancer immunotherapy: a treatment for the masses for the masses [J]. *Science*, 2004, 305(5681): 200-205.
- [2] Schmidt-Wolf IG, Negrin RS, Kiem HP, et al. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity [J]. *J Exp Med*, 1991, 174(1): 139-149.
- [3] White MJ, Nielsen CM, McGregor RH, et al. Differential activation of CD57-defined natural killer cell subsets during recall responses to vaccine antigens [J]. *Immunology*, 2014, 142(1): 140-150.
- [4] Sangiolo D, Mesiano G, Carnevale-Schianca F, et al. Cytokine induced killer cells as adoptive immunotherapy strategy to augment graft versus tumor after hematopoietic cell transplantation [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(7): 831-840.
- [5] 吴肇颢,徐建民. CIK 细胞:过去、现在与将来 [J]. *中国临床医学*, 2006, 13(5): 782-784.
- [6] Tao Q, Wang H, Zhai Z. Targeting regulatory T cells in cytokine-induced killer cell cultures (Review) [J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(3): 317-320.
- [7] Fu GF, Chen X, Hu HY, et al. Emergence of peripheral CD3+CD56+ cytokine-induced killer cell in HIV-1-infected Chinese children [J]. *Int Immunol*, 2012, 24(3): 197-206.
- [8] Koreck A, Surányi A, Szonyi BJ, et al. CD3+CD56+ NK T cells are significantly decreased in the peripheral blood of patients with psoriasis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2002, 127(1): 176-182.
- [9] Yang B, Wang J, Cai LL, et al. Treatment of multiple solitary plasmacytomas with cytokine-induced killer cells [J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(2): 278-284.
- [10] Kishi Y, Kami M, Murashige N, et al. Hyperacute GVHD and emergence of peripheral CD3+CD56+ T cells and activated natural killer cells are useful markers for early diagnosis of post-transplant hemophagocytic syndrome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(4): 415-417.
- [11] Schmidt TL, Negrin RS, Contag CH. A killer choice for cancer immunotherapy [J]. *Immunol Res*, 2014, 58(2/3): 300-306.
- [12] Broquet A, Roquilly A, Jacqueline C, et al. Depletion of natural killer cells increases mice susceptibility in a *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia model [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(6): e441-450.
- [13] Awad A, Yassine H, Barrier M, et al. Natural killer cells induce eosinophil activation and apoptosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94492.
- [14] Kim JS, Chung IS, Lim SH, et al. Preclinical and clinical studies on cytokine-induced killer cells for the treatment of renal cell carcinoma [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(5): 559-566.
- [15] Zhang L, Zhao G, Hou Y, et al. The experimental study on the treatment of cytokine-induced killer cells combined with EGFR monoclonal antibody against gastric cancer [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2014, 29(3): 99-107.
- [16] 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.
- [17] Gao D, Li C, Xie X, et al. Autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy with cytokine-induced killer cells improves survival in gastric and colorectal cancer patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93886.
- [18] Pan K, Guan XX, Li YQ, et al. Clinical activity of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with post-mastectomy triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(11): 3003-3011.