

恶性肿瘤免疫治疗的现状及展望

张立煌¹,王青青²

(1. 浙江大学城市学院医学与生命科学学院,浙江 杭州 310015;

2. 浙江大学免疫学研究所,浙江 杭州 310058)

[摘要] 随着肿瘤学、免疫学以及分子生物学等相关学科的快速发展和交叉渗透,肿瘤免疫治疗的研究突飞猛进。肿瘤免疫治疗的方法主要包括特异性主动免疫治疗和被动免疫治疗及过继免疫疗法,其基础和临床研究均呈上升趋势,但真正用于临床还有许多困难,面临许多挑战。在对肿瘤微环境的进一步深入认识的基础上,肿瘤的免疫治疗将会成为一个进展更加迅速的研究领域,成为肿瘤治疗的重要综合措施之一。

[关键词] 肿瘤/治疗;免疫疗法;免疫逃逸;主动免疫治疗;被动免疫治疗;过继免疫治疗

[中图分类号] R 730.51 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2010)04-0339-06

自上世纪以来,手术、放疗和化疗作为传统三大方法,对恶性肿瘤的治疗取得较好的疗效,但这些治疗手段并非对所有的肿瘤都有效,且有的伴有明显的副反应。因此,寻找损伤小又能有效控制肿瘤生长和转移的治疗方法,成为临床肿瘤治疗的迫切需要。随着肿瘤学、免疫学以及分子生物学等相关学科的迅速发展和交叉渗透,肿瘤免疫治疗的研究突飞猛进,以免疫学原理为基础、以免疫学技术为方法而建立起来的肿瘤免疫治疗,已经从实验室研究逐渐向有效、安全的临床试验过渡。随着对机体抗肿瘤的特异性免疫应答的深入了解,以及对肿瘤免疫逃逸机制和肿瘤微环境的深入认识,肿瘤免疫治疗的新策略和新思路已得到进一步的研究、拓展。文中重点介绍当前恶性肿瘤免疫治疗的研究进展与面临的挑战。

1 肿瘤细胞逃避免疫攻击的机制

机体存在着多种免疫监视机制,但肿瘤仍有可能在机体内发生并持续发展,是因为肿瘤具有逃逸免疫监视的功能,目前已经认识到的肿瘤免疫逃逸的相关机制可能包括以下几个方面^[1]。

1.1 肿瘤抗原表达缺陷/抗原调变,且异质性

大 在宿主对肿瘤细胞发动免疫攻击时,肿瘤细胞表面抗原可减少、减弱或丢失,因而逃避了宿主的免疫攻击。

1.2 肿瘤细胞 MHC I 类分子表达下降或缺如 多数肿瘤细胞表面 MHC-I 类分子表达下降或缺如。人类肿瘤 MHC 分子的丢失,包括 MHC 分子完全丢失、单倍型丢失、某一位点丢失及 MHC 等位基因丢失等。MHC-I 类抗原表达下降的程度与肿瘤的恶性程度及转移呈正相关。

1.3 肿瘤细胞产生的细胞因子的负性调节作用 肿瘤细胞能自发分泌免疫抑制性因子,如 TGF- β 、IL-10、血管内皮生长因子(VEGF)等,可抑制 T 细胞的分化,促进 Th1-Th2 平衡向 Th2 漂移,并下调 T 细胞黏附或/和共刺激分子的表达,诱导对肿瘤特异性 CTL 的耐受。最新研究表明,肿瘤细胞可通过分泌 Sema3A 抑制 DCs 的成熟和免疫学功能^[2-3]。

收稿日期:2010-06-21 修回日期:2010-06-23

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30872377)。

作者简介:张立煌(1958-),男,研究员,博士生导师,主要从事感染免疫和细胞免疫学研究;E-mail:zhanglihuang@zucc.edu.cn

1.4 Fas/FasL 在肿瘤免疫逃逸中的作用 表达 FasL 的肿瘤细胞能诱导表达 Fas 的淋巴细胞发生凋亡,而由于瘤细胞本身 Fas 表达的下调,使淋巴细胞促肿瘤细胞凋亡的作用处于弱势,此为肿瘤逃避机体监视而生长和转移的又一机制。

1.5 黏附分子/共刺激分子缺陷 肿瘤细胞表面的黏附分子/共刺激分子的表达往往缺陷,使得 T 细胞活化过程中缺乏第二信号而不能被有效激活,不能激发起有效的抗肿瘤免疫应答,而某些负向调控的共刺激分子如 B7-H4 则高表达^[4]。

1.6 抑制性免疫细胞亚群的作用 荷瘤状态下可诱导多种具有负向免疫调节功能的抑制性免疫细胞亚群在肿瘤局部的扩增和聚集,与肿瘤的发生发展密切相关。这些细胞可强烈抑制具有抗肿瘤活性的免疫效应细胞,特别是 T 细胞,从而在肿瘤的免疫逃逸中发挥重要作用。抑制性细胞亚群包括:近年来被广为研究的调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Treg),肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAM),髓系来源的抑制性细胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSC)等^[5-7]。

总之,肿瘤细胞免疫逃逸的机制非常复杂,有些机制尚需进一步探讨,且几种不同的机制具有协同作用。肿瘤的免疫逃逸机制研究已成为肿瘤免疫学领域非常关注的前沿和热点,因为只有深入阐明肿瘤细胞如何逃避免疫攻击的机制,才有可能在设计和实施特异性的治疗方案上取得突破。

2 肿瘤的特异性主动免疫治疗

肿瘤的特异性主动免疫治疗,主要指用肿瘤疫苗刺激机体产生针对肿瘤特异性抗原的免疫应答,作为癌症患者手术、化疗或放疗的一种辅助治疗,目的是克服因肿瘤产物造成的免疫抑制状态,增强肿瘤相关抗原的免疫原性,以刺激特异性免疫来攻击肿瘤细胞。目前研究较多的肿瘤疫苗有肿瘤细胞疫苗、抗原疫苗、以树突状细胞(Dendritic cells, DC)为基础的疫苗以及核酸疫苗等,但肿瘤疫苗的研究目前大多数仍停留在实验室或 I/II 期临床研究阶段,少有实

际应用者。

2.1 肿瘤细胞疫苗 肿瘤细胞疫苗的优点是细胞上所有的分子,包括一些未知的分子都可暴露于免疫系统,机体可能产生针对多个分子的免疫应答。但全细胞疫苗存在特异性差、免疫原性不强、制备复杂等缺点,且其抗原成分复杂,因此疗效不明显。通过腺病毒、逆转录病毒等载体可将外源性基因导入肿瘤细胞,应用基因修饰细胞疫苗的目的是通过增强肿瘤的免疫原性,以及提高 T 细胞对肿瘤抗原的反应性(如将共刺激分子的基因转染到肿瘤细胞,提供 T 细胞活化的第二信号),来刺激抗肿瘤免疫应答。某些外源基因的表达产物可直接作用于免疫细胞,促进免疫细胞的增殖和分化,从而提高机体的抗肿瘤效应。目前研究最多的是各种细胞因子以及趋化因子基因修饰的肿瘤细胞疫苗,多种细胞因子如 IL-2、4、6、12、18、GM-CSF 等都被导入到多种组织类型和具有不同免疫原性的肿瘤细胞中,有一定的抗肿瘤效果^[8-12],但在对不同肿瘤模型的研究中,其效果差异很大,临床试验的结果疗效也并不显著。如何提高基因载体的效率和安全性,如何使目的基因能够在特定靶细胞中高效表达,都是需要深入研究和解决的问题。

2.2 肿瘤抗原疫苗 肿瘤抗原主要包括肿瘤特异性抗原(TSA)和肿瘤相关抗原(TAA),肿瘤抗原疫苗是以肿瘤抗原(包括 TSA、TAA,如癌胚抗原 CEA 和前列腺特异性抗原 PSA 等)作为疫苗刺激机体,产生针对肿瘤细胞的免疫应答。可将编码完整抗原的基因导入病毒载体中,用来免疫患者。肿瘤抗原疫苗含有多个表位,包括 Th 细胞表位、CTL 表位、B 细胞表位等,故免疫原性较强,可能诱导肿瘤特异性 CTL 和抗体的产生,杀伤靶细胞,抑制肿瘤的生长。也可以通过分离提纯肿瘤膜组分及人工合成多肽(包含抗原表位)等方法,制备多肽瘤苗,增强 TAA 的免疫原性,在动物实验及临床上已取得一定疗效。有关蛋白多肽疫苗的研究较多,目前多以黏蛋白核心肽、突变的 ras 蛋白、P53 蛋白、Her-2/neu 蛋白、CEA、端粒酶、热休克蛋白等作为免疫原^[13]。理想的多肽疫苗是制备肿瘤特异性抗原(TSA)多肽,如 MAGE-1 的 9

肽与 HLA-A1 + 抗原提呈细胞(APC)结合可诱导出较强的 CTL 应答^[14],这方面的突破有赖于新的肿瘤特异性抗原的鉴定和发现。

核酸疫苗也称为基因疫苗或 DNA 疫苗,是将编码某种抗原的基因片段克隆到真核表达质粒。再用该质粒 DNA 通过基因枪注射、肌肉注射、脂质体包裹等手段注射到生物体内,使外源基因在体内持续表达,产生的抗原可激活机体的免疫系统。质粒 DNA 疫苗较稳定,易于提纯,可诱导针对某一特定抗原决定簇的免疫应答,转染的宿主细胞能够稳定表达抗原,可满足重复治疗的需要。虽然实验研究已证实了核酸疫苗在肿瘤治疗方面的可行性,但由于技术方面的限制,包括如何使基因能定向在某个部位高效表达等,目前基因疫苗多还处在实验阶段,未能真正进入临床应用。

2.3 以 DC 为基础的肿瘤疫苗 树突状细胞(DC)是体内功能最强大的抗原提呈细胞(APC),是初次免疫应答的始动者,由 DC 激活的细胞免疫应答在机体抗肿瘤中起着主导作用。DC 的数量和功能与肿瘤的发生、发展及预后密切相关。以 DC 为基础的肿瘤免疫治疗主要有两种方式:一种是 DC 瘤苗,即在体外以肿瘤抗原冲击 DC,然后回输荷瘤机体;另一种是以 DC 为基础的基因治疗,即以肿瘤抗原基因、细胞因子基因或趋化因子基因转染 DC 后回输体内。以 DC 为基础的疫苗在临床 I、II、III 期试验中取得了一些令人鼓舞的结果,所涉及的肿瘤包括 B 细胞淋巴瘤、前列腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、肺癌、结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、非 Hodgkin's 淋巴瘤等。目前,DC 疫苗是研究最多、临床应用开展最广泛的肿瘤疫苗^[15]。在曹雪涛教授领导下的浙江大学免疫学研究所,近 10 年来在这方面做了大量有意义的工作^[16-18]。

以肿瘤特异性抗原刺激 DC 的目的在于将肿瘤细胞的抗原转移至 DC,从而使 DC 既具有肿瘤特异性,又能提供激活 T 细胞所必需的共刺激信号,大大增强其肿瘤免疫原性。用肿瘤抗原在体外冲击致敏 DC 后,回输体内或接种到荷瘤机体,可诱导抗原特异性的 CTL 应答,产生保护性免疫反应,并能治疗已建立的荷瘤

动物模型,有的瘤苗已进入临床试验。由于肿瘤抗原易于获取和制备,因而肿瘤抗原冲击致敏 DC 是临床上常用的方法,常用于肾癌、恶性黑色素瘤、前列腺癌和恶性胶质瘤等肿瘤的治疗和研究。但不足之处主要在于:非相关抗原量大且种类多,易诱发自身免疫病;所用抗原多肽不一定能诱导最佳的抗肿瘤免疫反应;刺激剂量难以确定等^[15]。肿瘤细胞与 DC 相融合所形成的肿瘤细胞/DC 疫苗能够表达源于这两种细胞的特征性抗原,从而有效地增强肿瘤抗原呈递给宿主 T 细胞识别的能力,打破免疫耐受^[19-20]。在体外可产生明显刺激 T 细胞增殖和 CTL 对亲本肿瘤的特异性杀伤作用,在转移性肾癌和黑色素瘤的临床 I/II 试验中,有较好的安全性,已取得了一定的疗效。

转基因修饰的 DC 疫苗是将肿瘤抗原基因或细胞因子基因转染 DC。这可以使抗原分子或细胞因子在 DC 内长期稳定表达,因而具有更好的刺激效果。虽然这种方法尚不成熟,制备的 DC 疫苗进入临床研究的也不多,但仍是目前 DC 疫苗的研究热点。有多项研究表明,转基因修饰的 DC 疫苗对肺癌、前列腺癌、鼻咽癌、恶性黑色素瘤等肿瘤有较好的疗效^[21]。

2.4 亚细胞结构疫苗——exosome exosome 是由细胞分泌至细胞外的膜性小囊泡,表面含有大量与其来源和功能密切相关的蛋白质和脂质成分。如树突状细胞和肿瘤细胞分泌的 exosome 可同时表达 MHC I、II 类分子、共刺激分子、热休克蛋白 HSP70-90 和肿瘤抗原,可有效辅助抗原呈递,打破原有的免疫耐受。在体内和体外实验中,能诱发和增强机体的免疫应答,表现出与抗原呈递细胞相似的功能^[22]。exosome 作为一种亚细胞成分,在治疗肿瘤方面具有组成明确、活性稳定、安全有效和便于保存等优点,从而显示出良好的潜在应用前景。利用 exosome 的辅助抗原呈递功能,可为肿瘤免疫治疗提供一种新的策略,在肿瘤防治上已经显示一定的效果,如在晚期黑色素瘤和肺癌患者以 exosome 为基础的免疫治疗中,观察到明确的肿瘤逆转现象^[22-24]。但以 exosome 为基础的肿瘤免疫治疗在其原理上仍有许多尚待解决的问题,而且对制备 exosome 最优化的操作方

法及对患者的最佳注射方式、间隔时间、剂量、添加佐剂和联合方案的应用等还不清楚。

3 肿瘤的被动免疫治疗

近 20 年来,单克隆抗体治疗肿瘤的基础和临床研究进展迅速,属肿瘤免疫治疗中较为成功的一种手段。妥昔单抗(美罗华)是 1997 年第 1 个获准治疗表达 CD20 的 B 细胞滤泡性非霍奇金病的单克隆抗体。曲妥珠单抗(赫赛汀, Herceptin)是美国食品药品监督管理局(FDA)通过的第一个用于实体瘤治疗的单克

隆抗体。它的治疗作用靶点是乳腺癌过度表达的 HER2 受体,单抗药物与该受体结合,形成了受体内吞而抑制了 EGF 或 Neu 分子的连接,进而干扰了磷酸化和信号传导旁路而影响细胞的增殖^[25]。此外,还有以 EGFR 为靶点治疗肠癌、头颈部恶性肿瘤的 C225 (Cetuximab, Erbitux);可与血管内皮生长因子(VEGF)结合并中和其活性的 Bevacizumab(Avastin),以及偶联同位素的单抗等。另有几百种单抗正在进行临床试验。见表 1。

表 1 美国 FDA 批准生产和用于临床肿瘤治疗的单克隆抗体

Table 1 Examples of FDA-approved MAbs for clinical tumor immunotherapy

单抗名称	治疗靶点	适应证
抗 CD20(Rituximab)	CD20	低分化 B 淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤
抗 CD33(Calicheamicin)	CD33	急性髓样白血病
抗 CD52(Alemtuzumab)	CD52	慢性 B 细胞白血病
抗表皮生长因子受体(Herceptin)	Her-2/neu	乳腺癌
Cetuximab(Erbitux)	EGFR	晚期结直肠癌
Bevacizumab(Avastin)	VEGF	转移性结直肠癌
Ibritumomab tiuxetan(Zevalin)	⁹⁰ Y 标记抗 CD20	非霍奇金淋巴瘤
Tositumomab(Bexxar)	¹³¹ I 标记抗 CD20	非霍奇金淋巴瘤

尽管单克隆抗体及单抗偶联物的免疫导向治疗在肿瘤免疫治疗中发挥着重要作用,但仍有许多问题需要进一步解决和优化。单克隆抗体药物存在的问题主要涉及免疫学和药理学两方面。小鼠来源的单抗能诱导产生人抗鼠抗体(HAMA)反应。由于肿瘤细胞群体在抗原性方面的异质性,肿瘤细胞的抗原性调变等也可能影响偶联物的疗效。单抗到达肿瘤的药量往往不足,偶联物是大分子物质,通过毛细血管内皮层及穿透肿瘤细胞外间隙均受到限制^[26]。抗体的人源化和改形,利用新型抗体与新型药物(偶联物),获得免疫原性低和疗效高的抗肿瘤单抗药物是研究发展的方向^[27]。

4 肿瘤的过继免疫治疗

将经处理的自体或异体的免疫细胞或免疫分子输给患者,以增强患者细胞免疫功能的方法。肿瘤过继性免疫治疗中的一个关键问题是

寻找合适的肿瘤杀伤细胞。自上世纪 80 年代以来,包括 LAK、TIL、CD3AK 等细胞已先后应用于临床,但由于存在着扩增增速较低、细胞来源困难、细胞毒力不高等诸多问题,在临床应用上受到限制。细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)是将人外周血单核细胞在体外用多种细胞因子共同培养一段时间后获得的一群异质细胞。该细胞兼具 T 淋巴细胞的抗瘤活性和 NK 细胞的非 MHC 限制性杀瘤等优点。有报道发现^[28],利用胰腺癌患者外周血单个核细胞培养获得 CIK,然后再与患者的 DC 共同培养,CIK 对胰腺癌细胞的细胞毒性增强,提示 CIK 与 DC 共同培养后用于免疫治疗是更好的策略。值得注意的是 $\gamma\delta$ T 细胞在过继免疫治疗中的潜在作用。 $\gamma\delta$ T 细胞是介于获得性免疫与天然免疫之间的特殊免疫细胞类型,具有抗原特异性识别功能而无 MHC 限制,可在 IL-2 刺激下扩增,并在体外呈

现出杀伤多种肿瘤的功能。以 $\gamma\delta$ T 细胞为基础的免疫治疗在肺癌、肾癌、恶性黑色素瘤等 I 期临床研究中已显示出良好效果,尤其是转移性恶性黑色素瘤,提示其可能成为肿瘤治疗的新途径^[29]。

过继性免疫治疗在临床应用时以自体为主,在细胞回输时除了要保证足够的细胞数量,还要保证效应细胞具有较强的生物活性,同时应减少意外感染的机会。

除了上述的几种免疫治疗的方法,其他如重组细胞因子的疗法,以及细胞因子基因治疗或细胞因子受体基因治疗等,也是较重要的肿瘤免疫治疗的途径。

5 结 语

随着分子生物学和分子免疫学及其相关生物高新技术的飞速发展,有关肿瘤免疫治疗的新方法、新思路、新途径不断地涌现,其基础和临床研究均呈上升趋势,并向纵深发展。但是,真正将其用于临床还有许多困难,面临许多挑战,有一系列问题需要进一步深入揭示和研究。肿瘤的演进中有许多影响因素,仅仅以其中的一个环节作为攻击的靶子,很难攻克恶性肿瘤这个堡垒,因此,多种免疫治疗方法的有机结合,以及与其他三大治疗手段的联合,会体现出其优越性。在对肿瘤免疫逃避的机制和肿瘤微环境的进一步深入认识的基础上,肿瘤的免疫治疗会成为一个进展更加迅速的新兴研究领域,成为肿瘤治疗的重要综合措施之一。

References:

- [1] BRONTE V, MOCELLIN S. Suppressive influences in the immune response to cancer [J]. *J Immunother*, 2009, 32(1):1-11.
- [2] YANG L, PANG Y, MOSES H-L. TGF- β and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression [J]. *Trends Immunol*, 2010, 31(6):220-227.
- [3] ZHOU Xie-lai, HUANG Yin, WANG Fang, et al (周卸来, 黄茵, 王芳, 等). Effects of Sema3A derived from tumor cells on functions of dendritic cells [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Sciences* (浙江大学学报: 医学版), 2010, 39(4):364-369. (in Chinese)
- [4] QIAN Yun, YAO Hang-ping, SHEN Ling, et al (钱韵, 姚航平, 沈玲, 等). Expression of B7-H4 in prostate cancer and its clinical significances [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Sciences* (浙江大学学报: 医学版), 2010, 39(4):345-349. (in Chinese)
- [5] NOMURA T, SAKAGUCHI S. Naturally arising CD25 + CD4 + regulatory T cells in tumor immunity [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2005, 293:287-302.
- [6] CHALMIN F, LADOIRE S, MIGNOT G, et al. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2):457-471.
- [7] LIU Z, KIM J H, FALO L D, Jr, et al. Tumor regulatory T cells potently abrogate antitumor immunity [J]. *J Immunol*, 2009, 182(10):6160-6167.
- [8] WYSOCKI P J, KAZIMIERCZAK U, SUCHORSKA W, et al. Gene-modified tumor vaccine secreting a designer cytokine Hyper-Interleukin-6 is an effective therapy in mice bearing orthotopic renal cell cancer [J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, 17(7):465-475.
- [9] ANTONIA S J, SEIGNE J, DIAZ J, et al. Phase I trial of a B7-1 (CD80) gene modified autologous tumor cell vaccine in combination with systemic interleukin-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 2002, 167(5):1995-2000.
- [10] NEMUNAITIS J. GVAX (GMCSF gene modified tumor vaccine) in advanced stage non small cell lung cancer [J]. *J Control Release*, 2003, 91(1-2):225-231.
- [11] HU H M, URBA W J, FOX B A. Gene-modified tumor vaccine with therapeutic potential shifts tumor-specific T cell response from a type 2 to a type 1 cytokine profile [J]. *J Immunol*, 1998, 161(6):3033-3041.
- [12] BUCHNER A, POHLA H, WILLIMSKY G, et al. Phase 1 trial of allogeneic gene-modified tumor cell vaccine RCC-26/CD80/IL-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 21(3):285-297.
- [13] WANG X Y, SUN X, CHEN X, et al. Superior

- antitumor response induced by large stress protein chaperoned protein antigen compared with peptide antigen [J]. *J Immunol*, 2010, 184(11): 6309-6319.
- [14] YAMASAKI S, OKINO T, CHAKRABORTY N G, et al. Presentation of synthetic peptide antigen encoded by the MAGE-1 gene by granulocyte/macrophage-colony-stimulating-factor-cultured macrophages from HLA-A1 melanoma patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 1995, 40(4): 268-271.
- [15] STEINMAN R M. Dendritic cells in vivo: a key target for a new vaccine science [J]. *Immunity*, 2008, 29(3): 319-324.
- [16] PAN J, ZHANG M, WANG J, et al. Intratumoral injection of interferon-gamma gene-modified dendritic cells elicits potent antitumor effects: effective induction of tumor-specific CD8 + CTL response [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131(7): 468-478.
- [17] XIA D, ZHENG S, ZHANG W, et al. Effective induction of therapeutic antitumor immunity by dendritic cells coexpressing interleukin-18 and tumor antigen [J]. *J Mol Med*, 2003, 81(9): 585-596.
- [18] XIA D J, ZHANG W P, ZHENG S, et al. Lymphotactin cotransfection enhances the therapeutic efficacy of dendritic cells genetically modified with melanoma antigen gp100 [J]. *Gene Ther*, 2002, 9(9): 592-601.
- [19] KAO J Y, ZHANG M, CHEN C M, et al. Superior efficacy of dendritic cell-tumor fusion vaccine compared with tumor lysate-pulsed dendritic cell vaccine in colon cancer [J]. *Immunol Lett*, 2005, 101(2): 154-159.
- [20] ZHANG M, BERNDT B E, CHEN J J, et al. Expression of a soluble TGF-beta receptor by tumor cells enhances dendritic cell/tumor fusion vaccine efficacy [J]. *J Immunol*, 2008, 181(5): 3690-3697.
- [21] TACKEN P J, DE VRIES I J, TORENSMA R, et al. Dendritic-cell immunotherapy: from ex vivo loading to in vivo targeting [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(10): 790-802.
- [22] ANDRE F, ESCUDIER B, ANGEVIN E, et al. Exosomes for cancer immunotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(Suppl 4): iv141-144.
- [23] CHO J A, YEO D J, SON H Y, et al. Exosomes: a new delivery system for tumor antigens in cancer immunotherapy [J]. *Int J Cancer*, 2005, 114(4): 613-622.
- [24] IERO M, VALENTI R, HUBER V, et al. Tumour-released exosomes and their implications in cancer immunity [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(1): 80-88.
- [25] KAURANIEMI P, HAUTANIEMI S, AUTIO R, et al. Effects of Herceptin treatment on global gene expression patterns in HER2-amplified and nonamplified breast cancer cell lines [J]. *Oncogene*, 2004, 23(4): 1010-1013.
- [26] WEINER L M. Building better magic bullets--improving unconjugated monoclonal antibody therapy for cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(9): 701-706.
- [27] VERHEIJEN R H, MASSUGER L F, BENIGNO B B, et al. Phase III trial of intraperitoneal therapy with yttrium-90-labeled HMFG1 murine monoclonal antibody in patients with epithelial ovarian cancer after a surgically defined complete remission [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 571-578.
- [28] SCHMIDT J, EISOLD S, BUCHLER M W, et al. Dendritic cells reduce number and function of CD4 + CD25 + cells in cytokine-induced killer cells derived from patients with pancreatic carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(11): 1018-1026.
- [29] QIU Fu-ming, LI Zhong-peng, HUANG Jian(邱福铭, 李忠朋, 黄建). Research progress in $\gamma\delta$ T cell-based immunotherapy [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Sciences* (浙江大学学报: 医学版), 2010, 39(4): 424-429. (in Chinese)

[责任编辑 张荣连]