

树突状细胞与肿瘤免疫

王冰^{1#} 王红梅^{1#} 徐方云¹ 闵卫平^{2,3*}

(¹南昌大学医学院病理生理学教研室, 南昌 330006; ²南昌大学医学院, 南昌 330006;

³江西省医学科学研究院, 南昌 330006)

摘要 树突状细胞(dendritic cells, DCs)是目前已知的功能最强的抗原提呈细胞, 具有调节免疫应答与诱导免疫耐受的能力。而树突状细胞所发挥的功能与其是否成熟有很大的关系, 未成熟状态的树突状细胞具备致耐受性, 而成熟状态的树突状细胞则对肿瘤免疫起着重要作用。该文将对DC的免疫学特性及DC与肿瘤的关系予以综述。

关键词 树突状细胞; 异质性; 肿瘤免疫

Relationship of Dendritic Cells and Tumor Immunity

Wang Bing^{1#}, Wang Hongmei^{1#}, Xu Fangyun¹, Min Weiping^{2,3*}

(¹Department of Pathophysiology, Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ²Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ³Jiangxi Academy of Medical Sciences, Nanchang 330006, China)

Abstract Dendritic cells (DCs) are the most potent antigen-presenting cells (APCs) which have the dual capacities in regulating immune response and immune tolerance depending on their maturation and surface markers. The function of DCs is associated with its maturation degree. Immature DCs mediate immune tolerance while the matured DCs play a critical role in tumor immunity. We will summarize DCs' heterogeneity and the relationship between DCs and tumor immunity in this review.

Key words DC; heterogeneity; tumor immunity

1973年, 美国Rockeflle大学Steinman和Cohn^[1]在观察脾脏细胞时发现了一类细胞, 因其具有树突的形态故命名为树突状细胞(dendritic cells, DCs)。DC是目前已知的功能最强的专职抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs), 其膜表面高表达MHC-II类分子, 能有效刺激初始型T细胞活化, 其抗原提呈能力远强于巨噬细胞和B细胞。因此, DC是机体免疫应答的主要启动者, 在肿瘤免疫中亦发挥关键作用。

1 DC的来源

人外周血DC仅占单个核细胞总数的1%以下^[2]。体内DC的数量虽少, 却广泛分布于除心、脑之外的全身各组织器官。DC的来源、表型及功能都具有明显的异质性。根据DC的来源可将人体内的DC分为髓系DC和淋巴系DC^[3], 两者均起源于CD34⁺造血干细胞。目前试验中大规模开展的是髓系DC的培养。髓系DC的分化发育分为4个阶段: 前体阶段、未成熟DC(immature DC, iDC)、迁移期和成熟

收稿日期: 2013-06-28 接受日期: 2013-08-12

国家自然科学基金(批准号: 81160286、91229119)和江西省科技支撑计划资助的课题

[#]共同第一作者

*通讯作者。Tel: 0791-86360562, E-mail: weiping.min@gmail.com

Received: June 28, 2013 Accepted: August 12, 2013

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81160286, 91229119) and the Science and Technology Support Program of Jiangxi Province

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-791-86360562, E-mail: weiping.min@gmail.com

网络出版时间: 2013-10-14 14:28

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20131014.1428.001.html>

DC(mature DC, mDC), 不同分化阶段的DC功能不同。来源于骨髓的DC前体经血液循环进入非淋巴组织, 分化为未成熟DC, 未成熟DC具有很强的摄取、处理和加工抗原的能力。DC在摄取了抗原后迁移到次级淋巴组织, 在此过程中DC也随之成熟。成熟DC摄取和加工抗原的能力减弱, 而抗原递呈能力逐渐增强; 膜表面高表达MHC-II类分子和共刺激分子, 这些都是T细胞免疫应答所必需的信号分子; 同时DC分泌大量的IL-12等炎性反应细胞因子, 选择并激活有相应抗原受体的T细胞, 从而激活免疫应答。

2 DC的生物学及免疫学特性

DC是一种在来源、表型、成熟度及功能上都表现出高度不均一性的细胞群, 这种异质性决定了它在调节机体免疫反应中起双重作用: 一方面, DC在启动和调节固有免疫应答和获得性免疫应答中起关键作用; 另一方面, DC能调节T细胞反应, 维持和诱导机体免疫耐受。有研究显示, DC的功能与其所处的发育阶段有着密切的关系^[4]。DC在分化发育过程中, 摄取抗原或接受某些刺激因素后, 如LPS、IL-1 β 、TNF- α ^[5], 会经历由不成熟状态到成熟状态的转变, 未成熟DC和成熟DC在形态学、表型、功能等方面都有很大的不同^[6]。形态学方面, 未成熟DC呈葡萄串样半贴壁生长, 细胞表面褶皱多, 毛刺样突起少; 成熟的DC集落分散, 悬浮生长, 细胞边缘有明显的毛刺样突起。表型方面, 未成熟的DC仅表达低水平的MHC分子、协同刺激分子(CD80、CD86)和黏附分子(CD40、CD44、CD54)等; 成熟DC则表达高水平的MHC分子、协同刺激分子和黏附分子、整合素(β 1、 β 2)及特征性标记(CD1a、CD11c、CD83)等, 并能分泌IL-12、IL-21、IL-26、IL-28、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IFN- α 等细胞因子。功能学方面, 未成熟的DC可能诱导免疫耐受, 体外激发混合淋巴细胞反应(mixed lymphocyte reaction, MLR)的能力较弱, 但具有极强的摄取和加工处理抗原的能力; 成熟的DC能够诱导免疫激活, 是唯一能启动初始型T细胞和B细胞的APC, 其抗原提呈能力是巨噬细胞和B细胞的100~1 000倍^[7], 同时激发MLR的能力很强, 但抗原摄取能力大大下降。

抗原提呈与免疫激活是DC最重要的功能, DC发挥该功能的过程, 是一个边迁移边成熟的过程。DC起源于骨髓CD34⁺细胞, 其前体细胞由骨髓进入

外周血, 再分布到脑以外的全身各组织^[8], 到达外周组织的CD34⁺前体细胞, 即成为未成熟DC。此时的未成熟DC不断摄取周围环境中的抗原, 然后迁移到淋巴结中将摄取的抗原剪切为8~20个氨基酸的抗原短肽。之后抗原肽由主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)编码的MHC分子提呈至细胞表面, 内源性抗原肽和外源性抗原肽可分别通过MHC-I或MHC-II类分子提呈给相应的CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞^[9-11]。与此同时, DC随之成熟, 上调使T淋巴细胞活化所必需的共刺激分子, 如CD80、CD40、CD86等, 为T细胞充分活化提供第二信号, 从而激活T细胞, 产生抗原特异性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)效应和Th1型应答。

诱导免疫耐受是DC的另一重要功能。胸腺髓质DC参与T细胞的阴性选择, 通过排除自身反应性T细胞克隆, 建立中枢免疫耐受。未成熟DC也可诱导外周免疫耐受。静息状态下, 骨髓来源的未成熟DC经血液、非淋巴组织向淋巴组织迁移, 此时DC不断摄取和提呈自身抗原并持续刺激相应自身反应性T细胞, 诱导其发生凋亡而产生耐受。未成熟DC诱导外周耐受还与其诱导调节性T细胞(可分泌具有负调节作用的IL-10)产生有关。近年发现, 某些慢性病毒感染(如HIV)持续刺激未成熟DC, 可能导致机体对病原体产生耐受和免疫逃避。

3 DC与肿瘤免疫

DC作为体内功能最强大的专职APC, 高效启动初次免疫应答, 使得其在近年的肿瘤免疫研究中成为一个热点。根据Ishigam等^[12]对165例胃癌患者的研究发现, 高度DC浸润者与低度DC浸润者相比, 腹腔和淋巴结转移少, 肿瘤分期低, 并且肿瘤体积较小, 肿瘤内大量DC浸润者5年生存率高达78%。其他许多研究结果也表明, 宫颈癌^[13]、鼻咽癌^[14]、甲状腺癌^[15]、前列腺癌^[16]等的恶性程度与DC浸润程度呈明显的负相关。

3.1 DC的抗肿瘤机制

DC可以通过多种机制发挥其抗肿瘤免疫作用。(1)激发细胞免疫。在肿瘤患者体内, DC可以直接向CD8⁺T细胞提呈肿瘤抗原, 诱导CTL反应。(2)激发体液免疫。一方面, DC可以促进抗原特异性CD4⁺辅助性T细胞(helper T cells, Th)的产生, 启动CD4⁺Th1

相关免疫应答^[17]; 另一方面, DC还可直接作用于B细胞从而促进免疫球蛋白的分泌。(3)自分泌或诱导其他细胞分泌多种细胞因子或趋化因子。当DC受到肿瘤抗原刺激后会分泌IL-12, 与Th表面的IL-12受体结合, 促进Th0向Th1方向分化并分泌干扰素 γ ^[18], 干扰素 γ 又反向作用于DC, 促进IL-2的分泌, 这种正反馈机制可使机体在短时间产生强大的抗肿瘤免疫应答^[19]。(4)DC可以与肿瘤细胞直接接触而抑制其生长^[20]。(5)肿瘤抗原致敏的DC可释放一种具有抗原提呈能力的囊泡小体(exosomes), 该小体内含有大量MHC I、II类分子和共刺激分子, 能显著刺激抗原特异性CD8⁺T细胞增殖, 并诱导抗原特异性CTL反应^[21]。虽然DC有强大的抗肿瘤作用, 但实际在患者体内的效果却不尽如人意, 这可能与肿瘤的微环境诱导了免疫耐受的出现有关。

3.2 DC与肿瘤微环境

肿瘤微环境是指肿瘤在发生、发展过程中所处的内环境。组织缺氧与酸中毒, 间质成分的改变, 大量细胞因子的产生和免疫炎性反应构成了肿瘤微环境的生物学特征。其中炎性环境与肿瘤发生发展的相互关系更是成为近年研究的热点^[22]。大量研究证明, 肿瘤微环境在肿瘤的发生、发展过程中扮演了重要角色^[23]。由于肿瘤细胞、免疫细胞及其他间质细胞相互作用, 并产生多种免疫抑制性因子, 从而营造了免疫抑制性肿瘤微环境, 抑制机体的免疫系统, 促使肿瘤细胞逃逸机体的免疫监控, 最终导致肿瘤的生长和转移。

DC作为体内功能最强大的专职APC, 在肿瘤微环境造成的免疫抑制中也扮演了重要角色。研究发现, 肿瘤微环境能够影响DC的募集、分化、成熟和生存, 抑制DC提呈抗原和激活T细胞, 造成宿主免疫系统对肿瘤抗原的无应答从而发生免疫耐受。在这些机制中, 调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)及JAK2/STAT3通路起到了重要作用。

Treg是指一类具有免疫抑制功能, 专职对免疫应答进行调控的T细胞亚群。实验证明, 未成熟DC可以诱导Treg的产生, 而Treg又阻止DC的进一步成熟, 这种相互作用就造成了免疫耐受的出现。Treg能比初始型T细胞更快地聚集在DC周围从而阻碍DC激活初始型T细胞。Treg还可通过CTLA-4下调表达于DC表面的CD80、CD86从而使其不能为T细胞提供第二活化信号^[24]。Treg的浸润显著抑制了机

体对肿瘤的免疫监控。有关Treg剔除配合肿瘤免疫治疗的研究, 结果显示, Treg的剔除可显著提高机体的免疫反应^[25-26]。

在许多研究中发现, 肿瘤发生时多种酪氨酸激酶和信号传导及转录活化因子发生了超活化。其中, JAK2-STAT3途径是近年发现的一条多种细胞因子共用的信号传导途径^[27], 在DC成熟过程中起着负向调节作用, STAT3的高度活化会诱导DC功能障碍从而削弱机体对肿瘤的免疫监控^[28], 主要过程如下: 肿瘤细胞产生的可溶因子结合DC细胞膜上的相应受体导致JAK2活化, 然后在JAK2激酶作用下STAT3被激活, 活化的STAT3形成转录功能性的STAT3-STAT3二聚物进入细胞核调节靶基因表达导致其刺激T淋巴细胞的能力降低, 造成机体抗肿瘤耐受^[29]。

为了解决上述肿瘤微环境致DC免疫耐受的情况, 学者们也进行了许多尝试。研究发现, Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)与DC的免疫耐受有很大关系, 激活TLR-7/8和TLR-9信号通路可以逆转DC的免疫耐受状态, 也可以解除Treg的免疫抑制^[30]; 细胞因子信号传导抑制蛋白1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)可以抑制DC的成熟, 因此Shen等^[31]设计了一种siRNA来干扰SOCS1, 从而促进DC抗原递呈和解除TLRs信号通路的抑制, 促使DC成熟, 提高肿瘤疫苗的治疗效果。

4 DC疫苗在肿瘤治疗中的应用

DC在体内的数量极少, 难以满足临床治疗与研究的需要。随着研究的深入, 体外诱导培养DC的技术取得了很大的进步。目前应用最广泛的是用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)和白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)共同刺激单核细胞, 使其分化为不成熟DC并进一步分化为成熟DC^[32]。也可用GM-CSF和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与来源于骨髓或外周血的CD34⁺造血祖细胞共同培养, 获得大量DC^[33]。

国内外学者应用各种方法将DC进行处理, 在体外扩增活化, 并予以相应的抗原刺激以制成DC疫苗, 然后回输患者体内进行免疫治疗。DC疫苗正在被迅速广泛的应用于动物实验和临床试验, 尤其在对黑色素瘤、肾癌、卵巢癌等的实验性治疗中更是取得了显著的成果。祝和成等^[34]用PEG法

将黑色素瘤细胞与DC融合,发现HLA-A2⁺的黑色素瘤细胞与HLA-A2⁺阳性的DC融合肿瘤疫苗,能在体外有效地交叉递呈MHC-I限制性肿瘤抗原,并诱导Melan-A特异性的CTL和有效地杀伤黑色素瘤细胞。Alexander等^[35]采用电融合技术将由同种PBMC获得的DC和肾癌病人自身癌细胞融合成DC瘤苗,用皮下接种法治疗17例转移性肾癌病人,疗效显著。

目前,用于肿瘤特异性主动免疫治疗的DC疫苗大致可分为两类,DC多肽疫苗和DC基因疫苗^[36]。DC多肽疫苗主要有:(1)肿瘤特异性表位肽刺激的DC。目前研究较多的抗肿瘤免疫方法之一就是利用肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤相关性抗原(TAA)致敏DC,制备DC疫苗。Santin等^[37]将经HPV16/18E7蛋白多肽致敏的DC疫苗用于常规治疗后再复发的宫颈癌患者,发现可激发机体的B细胞及T细胞反应。(2)肿瘤细胞溶解物致敏DC。通过反复冻融或超声破碎肿瘤细胞后致敏DC,能产生特异性CTL及保护性免疫反应;通过DC提呈凋亡肿瘤细胞抗原,可刺激CD8⁺ CTL增殖。Chiang等^[38]用次氯酸氧化的卵巢癌细胞株SK-OV-3冲击DC,可诱导产生针对HER-2/*neu*及*MUC1*基因的CD8⁺T细胞,并且此T细胞可识别卵巢上皮细胞癌患者腹水来源的肿瘤细胞。(3)肿瘤细胞与DC的融合。目前,主要采用聚乙二醇法或电融法将DC与肿瘤细胞融合。Yang等^[39]把自体DC和自体肿瘤细胞的融合疫苗用于10例转移性乳腺癌的患者,发现1例病情稳定,2例患者肿瘤消退,1例胸壁的大块肿瘤几乎完全消退,同时发现治疗期间患者外周血中淋巴细胞数目明显增多,且无与治疗相关的严重不良反应发生。(4)Exosomes小体负载DC。这种由多种活细胞体内分泌的小囊泡体富含MHC I、MHC II及其共刺激分子,在肿瘤模型中可发挥有效的免疫刺激作用,已成为肿瘤免疫治疗的新热点^[40]。

基因修饰DC疫苗是借助分子生物学手段,将外源性基因通过基因转移的方式导入DC内部,以此提高其对抗原的摄取、加工、提呈能力,从而增强机体对肿瘤的抵抗能力^[41]。目前,DC基因疫苗主要包括DNA修饰的DC疫苗, RNA修饰的DC疫苗,细胞因子、趋化因子修饰的DC疫苗等。Komita等^[42]将编码IL-12的腺病毒转入DC细胞,瘤内注射这种DC疫苗,能抑制已有的B16肿瘤,治疗效果与抗B16的CD8⁺ T交叉反应的增强有关。Cui等^[43]利用慢病毒载体将hTERT转入DC细胞,发现其能产生hTERT特

异性的CTL反应。基因修饰的DC疫苗有很多优点:(1)不需要明确个体的MHC分子和抗原位点,能够表达全蛋白序列且包含了所有的抗原位点。(2)可长期表达抗原和细胞因子或共刺激分子,增强了DC细胞抗原递呈的能力,促进T细胞的激活。(3)利用病毒载体进行外源性抗原表达,能够促进DC细胞的成熟和活化,增强免疫反应^[44-45]。(4)由于不含有正常人体抗原,所以引起自身免疫反应或免疫耐受较轻。(5)基因修饰还可以帮助DC细胞对抗肿瘤对其的抑制,延长自身寿命和促进T细胞、NK细胞的活化^[46]。基因修饰的DC疫苗为肿瘤免疫治疗带来了新希望,但同时DC基因疫苗在制备方法、回输数量、途径、次数及间隔时间等方面还存在许多问题。因此,如何使DC基因疫苗发挥更好的免疫疗效还有待进一步的研究和完善。

5 展望

综上所述,DC与恶性肿瘤的发生发展有着密切的关系,基于DC的肿瘤疫苗也有着很好的应用前景。但DC疫苗应用于临床治疗还有很多亟待解决的问题:如不同种类和不同成熟状态DC的选取,肿瘤抗原及DC负载方法的选择,疫苗接种的剂量和途径等等。相信随着研究的进一步深入和技术的不断完善,这些问题终会得以解决,DC疫苗必将为肿瘤治疗带来新的希望。

参考文献 (References)

- 1 Steinman RM, Cohn ZA. Identification of novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice: Morphology, quantification, tissue distribution. *J Exp med* 1973; 137(5): 1142-62.
- 2 Kassianos AJ, Jongbloed SL, Hart DN, Radford KJ. Isolation of human blood DC subtypes. *Methods Mol Biol* 2010; 595: 45-54.
- 3 Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, *et al*. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 767-811.
- 4 Reis E, Sousa C. Activation of dendritic cells: Translating innate into adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 2004; 16(1): 21-5.
- 5 Barron GL, Morikawa C, Saikawa M. New Cephalophora species capturing rotifers and tardigrades. *Can J Bot* 1990; 68(3): 685-90.
- 6 Shurin GV, Tourkova IL, Chatta GS, Schmidt G, Wei S, Djeu JY, *et al*. Small Rho GTPase regulate antigen presentation in dendritic cells. *J Immunol* 2005; 174(6): 3394-400.
- 7 Levin D, Constant S, Pasqualini T, Flavell R, Bottomly K. Role of dendritic cells in the priming of CD4⁺ T lymphocytes to peptide antigen *in vivo*. *J Immunol* 1993; 151(12): 6742-50.
- 8 Scandella E, Men Y, Gillessen S, Förster R, Groettrup M. Prostaglandin E2 is a key factor for CCR7 surface expression

- and migration of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2002; 100(4): 1354-61.
- 9 van den Hoorn T, Paul P, Jongsma ML, Neefjes J. Routes to manipulate MHC class II antigen presentation. *Curr Opin Immunol* 2011; 23(1): 88-95.
 - 10 Amigorena S, Savina A. Intracellular mechanisms of antigen cross presentation in dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 2010; 22(1): 109-17.
 - 11 Rock KL, Farfan-Arribas DJ, Shen L. Proteases in MHC class I presentation and cross-presentation. *J Immunol* 2010; 184(1): 9-15.
 - 12 Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, Nakajo A, Xiangming C, Iwashige H, *et al.* Clinical impact of intratumoral natural killer cell and dendritic cell infiltration in gastric cancer. *Cancer Lett* 2000; 159(1): 103-8.
 - 13 唐丽萍, 姜 阁, 隋丽华, 王 晶, 马 荣. 宫颈癌中树突状细胞浸润对临床预后影响的研究. *中国现代医学杂志* (Tang Liping, Lou Ge, Sui Lihua, Wang Jing, Ma Rong. Correlation of dendritic cells infiltration in uterine cervical carcinoma and clinical prognosis. *China Journal of Modern Medicine*) 2006; 16(19): 2944-6.
 - 14 张静渊, 徐新宇, 何 侠, 张 彤. 鼻咽癌组织中COX-2表达与树突状细胞浸润的相关性研究. *肿瘤基础与临床* (Zhang Jingyuan, Xu Xinyu, He Xia, Zhang Tong. The Relationship between the expression of COX-2 in nasopharyngeal carcinoma tissues and the dendritic cells infiltration. *Journal of Basic and Clinical Oncology*) 2011; 24(1): 10-2.
 - 15 牛少雄, 木拉提·沙特巴尔德, 袁 明, 牛建华. 甲状腺乳头状癌组织中S-100阳性树突状细胞及淋巴细胞浸润与颈部淋巴结转移关系的研究. *中华实用诊断与治疗杂志* (Niu Shaoxiong, Mulati Shatebaerde, Yuan Ming, Niu Jianhua. Relationship between S-100 positive dendritic cell and lymphocyte infiltration in thyroid papillary carcinoma and cervical metastasis in papillary thyroid cancer. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*) 2012; 26(3): 252-3.
 - 16 曾四平, 肖亚军. 肿瘤浸润性树突状细胞与前列腺癌病理分级及临床分期的关系. *临床泌尿外科杂志* (Zeng Siping, Xiao Yajun. The relationship of dendritic cell, clinical and pathological stage in patients with prostate cancer. *Journal of Clinical Urology*) 2004; 19(10): 617-8.
 - 17 Santin AD, Bellone S, Palmieri M, Zanolini A, Ravaggi A, Siegel ER, *et al.* Human papillomavirus type 16 and 18 E7-pulsed dendritic cell vaccination of stage IB or IIA cervical cancer patients: A phase I escalating-dose trial. *J Virol* 2008; 82(4): 1968-79.
 - 18 Hill JA, Iehim TE, Kusznierek KP, Li M, Huang X, Yan X, *et al.* Immune modulation by silencing IL-12 production in dendritic cells using small interfering RNA. *J Immunol* 2003; 171(2): 691.
 - 19 王 强, 陈德玉. 以树突状细胞疫苗为基础的肿瘤免疫治疗. *现代肿瘤医学* (Wang Qiang, Chen Deyu. Tumor immunotherapy based on tumor vaccines of dendritic cell. *Journal of Modern Oncology*) 2008; 16(12): 2202-4.
 - 20 Chapoval AI, Tamada K, Chen L. *In vitro* growth inhibition of a broad spectrum of tumor cell lines by activated human dendritic cells. *Blood* 2000; 95(7): 2346.
 - 21 Hao S, Bai O, Yuan J, Qureshi M, Xiang J. Dendritic cell-derived exosomes stimulate stronger CD8⁺ CTL responses and antitumor immunity than tumor cell-derived exosomes. *Cell Mol Immunol* 2006; 3(3): 205.
 - 22 Mbeunkui F, Johann DJ Jr. Cancer and the tumor micro-environment: A review of an essential relationship. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63(4): 571-82.
 - 23 李 杰, 刘 鑫, 刘秋燕. 肿瘤炎症微环境与树突状细胞研究进展. *国际免疫学杂志* (Li Jie, Liu Xin, Liu Qiuyan. Progress of the relationship between tumor inflammatory microenvironment and dendritic cells. *Int J Immunol*) 2010; 30(5): 362-6.
 - 24 Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, *et al.* CTLA-4 control over Foxp3⁺ regulatory T cell function. *Science* 2008; 322(5899): 271-5.
 - 25 Jacobs JF, Punt CJ, Lesterhuis WJ, Suttmuller RP, Scharenborg NM, Klasen IS, *et al.* Dendritic cell vaccination in combination with anti-CD25 monoclonal antibody treatment: A phase I/II study in metastatic melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2010; 16(20): 5067-78.
 - 26 Rech AJ, Vonderheide RH. Clinical use of anti-CD25 antibody daclizumab to enhance immune responses to tumor antigen vaccination by targeting regulatory T cells. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1174: 99-106.
 - 27 Grivnenkov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Vallabhapurapu S, John SR, *et al.* IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15(2): 103-13.
 - 28 Lin A, Schildknecht A, Nguyen LT, Ohashi PS. Dendritic cells integrate signals from the tumor microenvironment to modulate immunity and tumor growth. *Immunol Lett* 2010; 127(2): 77-84.
 - 29 Fletcher S, Drewry JA, Shahani VM, Page BD, Gunning PT, *et al.* Molecular disruption of oncogenic signal transcription 3(STAT3) protein. *Biochem Cell Biol* 2009; 87(6): 825-33.
 - 30 郭礼和. 肿瘤免疫耐受——树突状细胞的免疫耐受. *中国细胞生物学学报* (Guo Lihe. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2012; 34(9): 946-50.
 - 31 Shen L, Evel-Kabler K, Strube R, Chen SY. Silencing of SOCS1 enhances antigen presentation by dendritic cells and antigen-specific anti-tumor immunity. *Nat Biotechnol* 2004; 22(12): 1546-53.
 - 32 Lee JJ, Park MS, Park JS, Kang HK, Kim SK, Nguyen Pham TN. Induction of leukemic-cell-specific cytotoxic T lymphocytes by autologous monocyte-derived dendritic cells presenting leukemic cell antigens. *J Clin Apher* 2006; 21(3): 188.
 - 33 Fay JW, Palucka AK, Paczesny S, Dhodapkar M, Johnston DA, Burkeholder S, *et al.* Long-term outcomes in patients with metastatic melanoma vaccinated with melanoma peptide-pulsed CD34⁺ progenitor-derived dendritic cells. *Cancer Immunol Immun* 2006; 55(10): 1209.
 - 34 祝和成, 吴尚辉, 黄柏英, 祝 斌, 顾焕华, 罗学滨, 等. 人DC与黑色素瘤细胞融合疫苗体外诱导特异性抗肿瘤CTL. *中南大学学报* (Zhu Hecheng, Wu Shanghui, Huang Baiying, Zhu Bin, Gu Huanhua, Luo Xuebin, *et al.* Activation of anti-tumor cytotoxic T lymphocytes by fusion of human dendritic cells and melanoma cells. *J Cent South Univ*) 2008; 33(11): 1012-8.
 - 35 Alexander K, Gernot S, Peter W, Gerhard Z, Anke Z, Peter B, *et al.* Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nature Medicine* 2000; 6(3): 332-6.
 - 36 代国知, 袁红霞, 陈虹亮. 基于树突状细胞的肿瘤免疫治疗

- 研究进展. 现代肿瘤医学(Dai Guozhi, Yuan Hongxia, Chen Hongliang. Progress in dendritic cells cell-based immunotherapy of tumor. Journal of Modern Oncology) 2012; 20(2): 409-11.
- 37 Santin AD, Bellone S, Palmieri M, Zanolini A, Ravaggi A, Siegel ER, *et al.* Human papillomavirus type 16 and 18 E7-pulsed dendritic cell vaccination of stage I B or II A cervical cancer patients: A phase I escalating-dose trial. J Virol 2008; 82(4): 1968-79.
- 38 Chiang CL, Ledermann JA, Aitkens E, Benjamin E, Katz DR, Chain BM. Oxidation of ovarian epithelial cancer cells by hypochlorous acid enhances immunogenicity and stimulates T cells that recognize autologous primary tumor. Clin Cancer Res 2008; 14(15): 4898-907.
- 39 Yang BB, Lum P, Chen A, Arends R, Roskos L, Smith B, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives on the clinical drug development of panitumumab. Clin Pharmacokinet 2010; 49(11): 729-40.
- 40 Ren WN, Chang CK, Fan HH, Guo F, Ren YN, Yang J, *et al.* A combination of exosomes carrying TSA derived from HLA-A2-positive human white buffy coat and polyI: C for use as a subcellular antitumor vaccination. J Immunoassay Immunochem 2011; 32(3): 207-18.
- 41 Ohno S, Takano F, Ohta Y, Kyo S, Myojo S, Dohi S, *et al.* Frequency of myeloid dendritic cells can predict the efficacy of wilms tumor I peptide vaccination. Anticancer Res 2011; 31(7): 2447-52.
- 42 Komita H, Zhao X, Katakam AK, Kumar P, Kawabe M, Okada H, *et al.* Conditional interleukin-12 gene therapy promotes safe and effective antitumor immunity. Cancer Gene Ther 2009; 16(12): 883-91.
- 43 Cui J, Cui L, Liu Q, Sun Q. Dendritic cells transfected with lentiviral vector-encoding hTERT peptide augment antitumor T cell response *in vitro*. Mol Med Report 2012; 5(1): 103-7.
- 44 Tao R, Li L, Huang W, Zheng L. Activation of human dendritic cells by recombinant modified vaccinia virus Ankara vectors encoding survivin and IL-2 genes *in vitro*. Hum Gene Ther 2010; 21(1): 98-108.
- 45 Rowe HM, Lopes L, Brown N, Efklidou S, Smallie T, Karrar S, *et al.* Expression of vFlip in a lentiviral vaccine vector activates NF- κ B, matures dendritic cells, and increases CD8⁺T-cell responses. J Virol 2009; 83(4): 1555-62.
- 46 Wang B, Han S, Lien L, Chang LJ. Lentiviral calnexin-modified dendritic cells promote expansion of high-avidity effector T cells with central memory phenotype. Immunology 2009; 128(1): 43-57.