



DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20170183

数字出版日期: 2017-12-15; 数字出版网址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1355.N.20171215.1511.004.html>

肿瘤免疫细胞治疗研究进展

刁爱坡, 赵青

(天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

摘要: 肿瘤免疫细胞治疗是一种新型的肿瘤治疗模式,属于肿瘤免疫治疗范畴,旨在通过调节机体的免疫细胞激活状态达到治疗肿瘤的目的.随着肿瘤免疫学理论和技术的发展,肿瘤免疫细胞治疗在血液系统肿瘤和实体瘤的临床治疗上均取得了显著的疗效,有望成为继手术、化疗、放疗和靶向治疗后恶性肿瘤治疗领域的又一场革新.本文仅就肿瘤免疫细胞治疗中以嵌合抗原受体 T 细胞、自然杀伤细胞以及巨噬细胞为核心的免疫细胞治疗技术的国内外研究情况进行综述.

关键词: 肿瘤免疫细胞治疗;嵌合抗原受体 T 细胞;自然杀伤细胞;巨噬细胞

中图分类号: R730.51 文献标志码: A 文章编号: 1672-6510(2018)01-0001-08

Research Progress in Immune Cell-mediated Cancer Therapy

DIAO Aipo, ZHAO Qing

(College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: Immune cell-mediated cancer therapy is an innovative treatment for cancers, which belongs to tumor immunotherapy and aims to treat tumor through regulating the immune response. Immune cell-mediated cancer therapy has achieved remarkable clinical effects on both hematological malignancies and solid tumors with the development of tumor immunological theory and technology. It might make great advancements in cancer treatment after surgery, chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy. Here we summarized the research progress in immune cell-mediated cancer therapy using chimeric antigen receptor (CAR) T cells, natural killer (NK) cells or macrophage.

Key words: immune cell-mediated cancer therapy; chimeric antigen receptor T cell; natural killer cells; macrophage

恶性肿瘤是危害人类健康最严重的疾病之一.近年来,随着生物技术的迅速发展,以调动机体的免疫功能来清除肿瘤微小残留病灶或明显抑制肿瘤细胞增殖为基础的肿瘤免疫治疗,已被广泛研究和应用于临床并取得了一定疗效,成为继手术、放疗和化疗之后的又一重要的肿瘤治疗手段.

肿瘤免疫治疗按照治疗的原理可分为非特异性免疫调节剂治疗、肿瘤疫苗治疗、免疫检查点阻断治疗和免疫细胞治疗.非特异性免疫调节剂治疗是通过使用干扰素、白细胞介素-2(IL-2)、胸腺肽、胸腺肽 α 、香菇多糖、猪苓多糖、酵母多糖等增强机体免疫功能,激活机体的抗肿瘤免疫应答^[1-4].肿瘤疫苗治疗是利用肿瘤细胞或肿瘤抗原物质诱导机体的特异性

免疫和体液免疫,增强机体抗肿瘤能力,预防术后扩散和复发.治疗肿瘤常用的肿瘤疫苗包括多肽疫苗、核酸疫苗、重组病毒疫苗、细菌疫苗、树突细胞(dendritic cell, DC)疫苗等^[5].免疫检查点阻断治疗是通过阻断肿瘤微环境中的免疫抑制信号,即免疫检查点,解除免疫细胞活性抑制,增强抗肿瘤活性.目前研究最为深入的免疫检查点为细胞程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1),以及细胞毒性淋巴 T 细胞抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)^[6-7].免疫细胞治疗(cell-mediated immunotherapy)则是通过采集人体自身免疫细胞,经过体外修饰和培养,使其数量扩增成千倍增多,靶向

收稿日期: 2017-06-28; 修回日期: 2017-11-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31471335)

作者简介: 刁爱坡(1971—),男,吉林人,教授;通信作者: 赵青,讲师, zhao_qing@tust.edu.cn

性杀伤功能增强,然后再回输到患者体内,从而杀灭血液及组织中的肿瘤细胞.免疫细胞治疗能够靶向肿瘤细胞而不伤及正常组织细胞,并可产生免疫记忆,预防肿瘤复发.肿瘤免疫学研究及其临床应用已成为肿瘤治疗研究中开展最广泛、最深入的领域之一,本文仅就肿瘤免疫细胞治疗中以嵌合抗原受体 T 细胞、自然杀伤细胞以及巨噬细胞为核心的免疫细胞治疗技术的研究情况进行综述.

1 嵌合抗原受体 T 细胞疗法

嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞免疫疗法是一种新型肿瘤免疫细胞疗法,1989年由 Gross 等^[8]提出,近几年被改良并应用到临床中.它是将抗原抗体的高亲和力与 T 淋巴细胞的杀伤作用相结合,通过构建特异性嵌合抗原受体,经基因转导使 T 淋巴细胞表达特异性嵌合抗原受体,特异性识别靶抗原从而杀伤靶细胞.目前,临床上 CAR 技术在血液系统肿瘤和实体瘤的治疗上均取得了明显的效果.

CAR-T 细胞的嵌合抗原受体的基础结构如图 1 所示,其基础设计组成包括抗原结合区、跨膜区和胞内信号转导区.

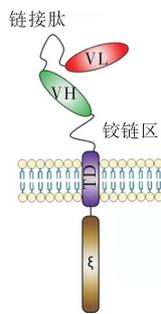


图 1 嵌合抗原受体基础结构

Fig. 1 Schema of chimeric antigen receptor structure

抗原结合区由单链抗体 (single chain fragment variable, scFv) 与铰链区 (spacer) 连接形成.单链抗体由轻链可变区 (VL)、重链可变区 (VH) 以及它们之间的 15 个氨基酸 ((Gly₄Ser)₃, linker) 链接肽组成,铰链区通常来源于 CD8^[9]或者 IgG^[10].抗原结合区对特定肿瘤相关抗原 (tumor associated antigen, TAA) 有特异识别功能,其与 TAA 间的亲和力决定了 CAR-T 细胞与靶细胞的结合能力^[11].跨膜区 (transmembrane domain, TD) 通常由同源或异源二聚体膜蛋白,如 CD3、CD4、CD8、CD28 组成,主要起着连接抗原结

合区与胞内信号区进行信号转导的作用.胞内信号转导区主要由 T 细胞受体 TCR/CD3 ζ 链、免疫球蛋白 Fc 受体的 γ 链或 CD3 ϵ 链构成,通常包含免疫受体酪氨酸活化基序 (immunoreceptor tyrosine based activation motifs, ITAMs),负责信号转导^[12].

自 1989 年起,CAR 结构不断改进,目前已发展到第四代,如图 2 所示.

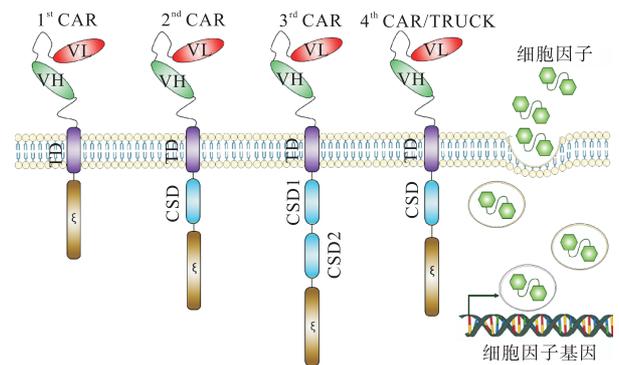


图 2 四代 CAR 的嵌合受体组成

Fig. 2 1st-4th generation of CARs

第一代 CAR 胞内信号转导区只包含单一的 TCR/CD3 ζ 链或 Fc 受体的 γ 链或 CD3 ϵ 链结构域,在体外实验中可以识别靶抗原并有效杀伤肿瘤细胞,同时分泌 INF- γ ,但是在临床试验中表现出体内存活时间短,回输 3 周后,外周血中无法检测到第一代 CAR-T 细胞^[13].第二代 CAR 胞内信号转导区除了 TCR/CD3 ζ 链结构域外,串联了一个协同刺激分子结构域 (co-stimulation domain, CSD),例如 CD27、CD28、CD134 (OX40) 或 CD137 (4-1BB) 等^[14-15].加入协同刺激分子后,第二代 CAR-T 细胞可以分泌更多的 IL-2,细胞凋亡信号通路处于抑制状态,抗原刺激后 CAR-T 细胞大量扩增^[15-16],弥补了第一代 CAR-T 细胞随着时间延长数量减少的缺陷.其中,加入 CD28 共刺激结构域,除了增强细胞持续活化外,还有效解除了调节性 T 细胞 (regulatory T cells, T_{reg}) 对 CAR-T 的抑制作用^[17],使第二代 CAR-T 细胞在肿瘤微环境中能够更好地发挥杀伤功能.第三代 CAR 是在 TCR/CD3 ζ 链结构域的基础上,同时串联了两个协同刺激分子结构域,可使 T 细胞持续活化增殖,细胞因子持续分泌,增强杀伤肿瘤细胞作用.体外分析二代与三代 CAR-T 细胞的功能并无明显区别,但在针对不同肿瘤类型的小鼠模型中,它们表现出不同的治疗活性^[15,18].第四代 CAR (T cells redirected for universal cytokine killing, TRUCKs) 除

了嵌合抗原受体基因外,整合表达免疫因子、整合共刺激因子配体,如促炎性细胞因子白细胞介素-12(IL-12)等,成功激活CAR的信号通路^[19]。这种被改造后的T细胞可以在CAR识别靶抗原后,通过激活下游转录因子NFAT(nuclear factor activated T cells)来诱导表达IL-12,从而招募环境中的其他免疫细胞(树突状细胞、吞噬细胞和自然杀伤细胞等),参与对不表达靶抗原的肿瘤细胞的清除。同时,被募集在肿瘤附近的免疫细胞还可以通过分泌某些细胞因子(如干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 、IL-4和IL-5等)来调节肿瘤附近的微环境,解除其免疫抑制性,通过调动机体自身免疫力参与对肿瘤细胞的杀伤作用。

CAR结构基因需要借助特殊的方法整合到T细胞基因中以实现表达,如使用病毒载体、电穿孔、转座子以及直接转入mRNA或蛋白^[20-23]。成功表达CAR的T细胞需要在体外扩增到足够的数量才能输入体内产生治疗效果。体外扩增的方法通常用抗CD3和抗CD28抗体或是基因修饰过的表达靶抗原的抗原提呈细胞等激活T细胞扩增。最近又有研究将一段编码10个氨基酸的肽段基因序列作为表位标签添加到CAR结合区,然后使用针对这个表位标签的单抗特异性选择修饰CAR-T细胞扩增与纯化^[24]。

目前临床应用研究最为深入的代表性CAR-T疗法为靶向CD19的CAR-T细胞免疫治疗,该疗法在治疗儿童和成人复发B细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)方面表现出稳定高效的抗肿瘤效果^[25]。在各种临床研究中,虽然CAR的设计有所不同,但是从临床响应数据(表1)中可以看出,靶向CD19的CAR-T细胞治疗是复发/难治B细胞恶性肿瘤的一种非常有效的治疗方法。

表1 靶向CD19的CAR-T细胞治疗临床研究情况

Tab. 1 Clinical responses to CD19 CAR therapy

| 适应症 | CAR | 人数 | 完全缓解率/% | 参考文献 |
|-------------------|-------|----|---------|------|
| 急性淋巴细胞白血病(成人) | CD28 | 16 | 88 | [26] |
| 急性淋巴细胞白血病(儿童) | 4-1BB | 25 | 90 | [27] |
| 急性淋巴细胞白血病(儿童) | CD28 | 21 | 68 | [28] |
| 急性淋巴细胞白血病(成人) | 4-1BB | 29 | 93 | [29] |
| 急性淋巴细胞白血病(儿童) | 4-1BB | 2 | 100 | [30] |
| 非霍奇金淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病 | CD28 | 15 | 53 | [31] |
| 大B细胞淋巴瘤 | CD28 | 20 | 30 | [32] |
| 非霍奇金淋巴瘤 | 4-1BB | 32 | 79 | [33] |

虽然CAR-T疗法的临床试验效果良好,但治疗过程中也存在着潜在的毒副作用,如较为常见的发热、皮疹、寒颤、低血压等,严重时可引起细胞因子释放综合症、肿瘤溶解综合症等^[25]。因此,为提高CAR-T的有效性和安全性,一系列可控型CAR-T及其他新型基因修饰T细胞技术应运而生,包括嵌合共刺激受体(chimeric co-stimulating receptors, CCRs)T细胞^[34-35]、抗原特异性抑制受体(antigen-specific inhibitory receptors, iCARs)T细胞^[36]和基于Notch的合成受体(Notch-based receptors, synNotch)T细胞技术^[37]等。如Prosser等^[35]将PD-1胞外结构域串联CD28跨膜结构域与胞内信号转导区,得到嵌合共刺激受体(CCR),将T细胞中PD-1/PD-L1抑制性信号通路逆转为共刺激信号通路,进而加强CCR-T细胞的细胞毒性。Notch蛋白是一种参与多种有机体中细胞间通讯的蛋白质,对正常发育至关重要, Fedorov等^[37]基于Notch蛋白研制出synNotch受体, synNotch受体一端伸出T细胞外,作为传感器组件,特异性地识别多种不同类型的疾病信号;而另一端在细胞内,作为效应器组件,经设计后能够让细胞执行多种多样的反应。这些新技术可以更精确地调节T细胞的激活,从而降低治疗风险。

CAR-T细胞疗法是当今最先进的肿瘤免疫细胞治疗技术,在淋巴瘤中已经取得了显著的成果。它的出现使得肿瘤免疫治疗进入一个新阶段,但是基于CAR的治疗方法在技术和大规模临床应用方面仍然存在着巨大的挑战。随着对人体免疫系统和肿瘤免疫治疗的研究更加深入,相关临床数据不断积累。其中:凯特制药公司(Kite Pharma)的CAR-T项目Axicabtagene Ciloleucel(KTE-C19)于2016年经欧洲药品管理局(EMA)人用医药产品委员会(CHMP)和先进疗法委员会(CAT)准许,进入新成立的重点药物(PRIME)审批计划。朱诺治疗公司(Juno Therapeutics Inc.)CAR-T疗法JCAR015在2016年和2017年的临床试验中分别导致3位和2位患者死亡,被迫叫停。2017年8月30日,美国FDA批准诺华(Novartis)旗下CAR-T疗法明星药物Tisagenlecleucel(曾用名CTL019)上市,商品名为Kymriah,用于治疗复发/难治25岁以下B细胞急性淋巴性白血病(B-ALL)患者。相信CAR-T细胞治疗技术将日趋完善,并有望成为恶性肿瘤的克星,为医学发展及人类健康作出贡献。

2 自然杀伤细胞疗法

自然杀伤(natural killer, NK)细胞是独立于 T、B 细胞的第三类淋巴细胞亚群,属于固有免疫细胞,是机体防御的第一道防线,不仅具有抗感染、免疫调节和抗肿瘤等多重作用,而且在某些情况下参与过敏反应和自身免疫性疾病的发生。

NK 细胞杀伤的靶细胞主要包括肿瘤细胞、病毒感染细胞、较大的病原体(如真菌和寄生虫)、同种异

体移植的器官与组织等。它无需抗原预先致敏,即可直接杀伤靶细胞,故在机体抗肿瘤、早期抗病毒或胞内细菌感染的免疫应答中有重要作用^[38]。近几年,随着肿瘤分子机制的深入研究,NK 细胞的抗肿瘤作用备受关注,已形成多种不同的研究方法,包括同种异体 NK 细胞过继免疫治疗、清除 NK 细胞的抑制因素、基因修饰 NK 细胞表达嵌合抗原受体(CAR)等。

NK 细胞的表型为 CD3⁻CD56⁺,主要分布于骨髓、外周血和脾脏当中,占外周血淋巴细胞的 10% ~ 20%^[39]。NK 细胞杀伤肿瘤细胞的机制如图 3 所示。

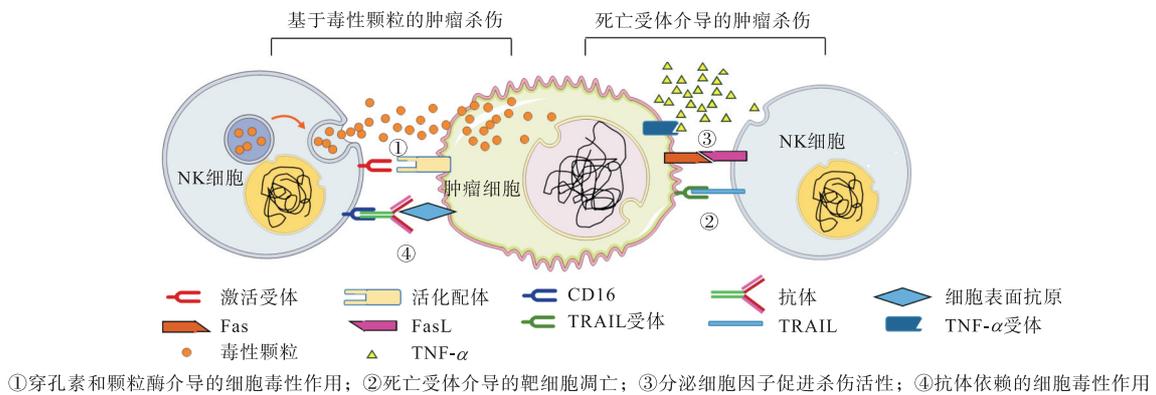


图 3 NK 细胞对肿瘤的杀伤机制

Fig. 3 Mechanism of NK cell cytotoxicity

由图 3 可知,NK 细胞杀伤肿瘤细胞机制包括: ①穿孔素和颗粒酶介导的细胞毒性作用; ②死亡受体介导的靶细胞凋亡; ③分泌细胞因子促进杀伤活性; ④抗体依赖的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)^[40]。NK 细胞的活性取决于其活化受体和抑制受体间的动态平衡^[41-44],其中活化受体 NKG2D(natural killer group 2 member D)、NKp30、NKp44 和 NKp46 为 NK 细胞的活化提供激活信号,最终引发细胞毒性和产生细胞因子;典型的抑制性受体为 KIR(killer inhibitory receptor, KIR),KIR 识别“自我”,随后传递负调控信号,最终通过抑制信号通路来抑制 NK 细胞的活化^[45]。此外,细胞因子对于 NK 细胞的发育、存活和功能行使也具有重要的调节作用,如 IL-15 在 NK 细胞发育和信号激活中发挥关键作用^[46-47],IL-12、IL-15 和 IL-18 促进 NK 细胞寿命延长,且二次刺激可增强 NK 细胞功能^[48]。

在临床应用中,NK 细胞过继性治疗肿瘤已取得一定的成果,但同时也存在一些缺陷,如 NK 细胞的靶向性、自体移植 NK 细胞失活问题等^[49]。为此,研究者开始尝试将应用于 T 细胞的嵌合抗原受体

(CAR)技术应用于 NK 细胞,使 NK 细胞能够特异地识别靶细胞,提高其杀伤靶细胞毒性作用,即 CAR-NK 免疫疗法。相比于 T 细胞,NK 细胞是一种安全的效应细胞,它的使用能够避免 CAR-T 细胞治疗中带来的细胞因子风暴、肿瘤溶解综合症等副作用,并且 CAR 修饰后的 NK 细胞与 CAR-T 细胞一样,可以高效地实现对靶细胞的特异杀伤^[50]。但研究^[51]发现,CAR-NK 细胞的转导技术及其增殖能力均不及 CAR-T 细胞。因此,开发新一代的 CAR-NK 细胞对 NK 细胞的过继性治疗具有重要意义。

3 巨噬细胞疗法

巨噬细胞是机体固有免疫反应的重要组分,是一类具有可塑性、异质性的细胞群体,通过清除异常细胞保持正常组织的稳态,在机体的非特异免疫功能中发挥重要作用^[52]。

巨噬细胞可通过多途径、多步骤发挥广谱抗癌作用。细菌细胞壁成分和细胞因子可以活化巨噬细胞,活化的巨噬细胞可以高效、专一地识别并裂解肿瘤细胞,包括那些对细胞毒性药物有抗性的肿瘤细胞,但

对正常细胞的损伤却很少. 巨噬细胞和肿瘤细胞直接接触 1~3 d 后可分泌释放一些细胞毒性物质(如 TNF- α 、NO、丝氨酸蛋白酶、溶酶体酶、活性氧等), 可导致所结合的肿瘤细胞溶解或凋亡, 此过程缓慢并且需要细胞之间直接接触^[53]. 巨噬细胞也可以通过抗体依赖的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)直接杀伤肿瘤细胞. 巨噬细胞膜表面表达 IgG Fc 受体(Fc γ R I 和 Fc γ R III), 抗肿瘤抗体 Fab 段与肿瘤表面抗原结合, Fc 段与巨噬细胞上 IgG Fc 受体结合, 在与 Fc 受体交联过程中巨噬细胞被活化并分泌 TNF- α 、中性蛋白酶、活性氧和 IL-12 等细胞溶解物质, 将肿瘤细胞溶解并吞噬^[54]. 活化的巨噬细胞可以处理和呈递肿瘤抗原、激活 T 细胞并刺激机体对肿瘤细胞产生特异性免疫应答. 与 T 细胞相比, 巨噬细胞杀伤肿瘤细胞与肿瘤细胞的免疫原性、转移潜能和对药物的敏感性无关. 因此, 对于绝大多数肿瘤细胞, 尤其是那些肿瘤抗原易发生变异的转移肿瘤细胞, 在体内特异性 T 细胞难以发挥效应时, 其对活化的巨噬细胞的杀伤作用却极少出现抗性^[55].

在肿瘤发生初期, 来自健康组织的巨噬细胞活化后可以抑制肿瘤细胞的生长, 但是在肿瘤恶化阶段, 来自肿瘤微环境浸润的巨噬细胞, 即肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)却促进肿瘤细胞的生长. 实体肿瘤不仅包括肿瘤细胞成分, 肿瘤组织当中还有相当多的其他非肿瘤细胞成分, 这些细胞成分构成了所谓肿瘤微环境, 在肿瘤的浸润、增殖和转移中发挥重要的作用. 肿瘤微环境中包含多样细胞成分, 有组织本身固有的脂肪细胞、成纤维细胞, 也有血源性细胞成分, 包括巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞等炎性细胞, 这些血源性细胞在肿瘤的进展、侵袭和转移中发挥重要作用^[56-57]. TAMs 是肿瘤微环境当中最丰富的细胞成分, 在肿瘤微环境中发挥多项功能, 包括分泌金属基质蛋白酶消化细胞外基质促进肿瘤细胞浸润迁移、分泌多种生长因子及血管生成因子促进肿瘤增殖、分泌抑制性细胞因子抑制机体肿瘤免疫等^[58]. 与肿瘤细胞不同的是, TAMs 的基因表达更稳定, 所以采取针对巨噬细胞作为靶点治疗肿瘤具有很大的可行性. 此外, 随着研究的深入, 研究者发现了 TAMs 促进肿瘤生长的调节机制, 多种肿瘤细胞表面均表达一种膜糖蛋白 CD47. 当 CD47 与巨噬细胞的 SIRP α 和 TSP1 受体分别结合后, 巨噬细胞便会停止吞噬肿瘤细胞, 反而促进肿瘤的生

长^[59]. 因此, 目前研究者们正尝试通过使用 CD47 的特异性抗体激活巨噬细胞吞噬肿瘤细胞, 相关研究已进入临床阶段.

4 其他肿瘤免疫细胞疗法

除了以上 3 种最受关注的疗法外, 肿瘤免疫细胞治疗还涉及淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、树突状细胞(dendritic cells, DC)、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)等. LAK 细胞即淋巴因子激活的杀伤细胞, 是一类重要的细胞毒性淋巴细胞群, 平时处于抑制状态, 在诱导因子 IL-2 刺激下激活增殖, 对人体内的肿瘤细胞具有很强的杀伤作用, 具有广谱高效的杀瘤效应^[60]. LAK 细胞疗法开发于 20 世纪 80 年代后期, 经过多年的临床研究, 目前仅作为肿瘤治疗的辅助疗法.

TIL 细胞即肿瘤浸润淋巴细胞, 是从肿瘤组织中分离出的 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞, 在体外经 IL-2 的刺激、活化、扩增后可应用于临床肿瘤过继性细胞治疗. 临床上进行 TIL 过继性治疗之前, 需要对患者进行全身放疗, 使患者体内的淋巴细胞清除, 同时联合化疗药治疗可提高疗效^[61].

DC 即树突状细胞, 为体内专职抗原提呈细胞, 是抗微生物、肿瘤和自身抗原免疫应答时重要的启动子和调控子^[62]. 在 DC 发育和发挥作用的过程中, 未成熟 DC 具有较强的迁移能力, 成熟 DC 能有效激活初始型 T 细胞, 是启动、调控并维持免疫应答的中心环节. DC 亚群在体内抗肿瘤免疫应答的动物模型中广泛研究, DC 通常在体外被分离出来, 并负载肿瘤抗原, 注射到同系动物中作为肿瘤疫苗^[63].

CIK 细胞即细胞因子诱导的杀伤细胞, 是人体外周血中单个核细胞在体外经多种细胞因子如 IL-2、CD3 单抗、干扰素-1、重组人纤维蛋白等共同刺激后获得的一群异质细胞, 具有识别、杀伤肿瘤的特性, 增殖能力强, 细胞毒作用强, 同时也具有一定的免疫特性^[64]. 将 CIK 细胞与 DC 细胞在体外共同培养, 在促进 DC 细胞成熟的同时, 更加强了 CIK 细胞的抗肿瘤活性, 即 DC-CIK. DC-CIK 既能凸显出特异性的免疫杀伤, 又能展现其强大的非特异性抗瘤效应, 除了杀瘤活性高及杀瘤范围广的特点外, 还具有降低免疫耐受的特性, 可以有效地预防某些自身免疫性疾病^[65].

5 结 语

肿瘤免疫细胞治疗除了可直接发挥抗肿瘤的作用外,还可以通过纠正机体免疫功能低下,增强机体抗肿瘤细胞的免疫功能而兼顾治疗与预防的双重疗效.近年来,肿瘤免疫疗法研究取得了重要进展,肿瘤免疫细胞治疗受到越来越多的关注,预示着免疫细胞治疗有望成为继手术、化疗、放疗、靶向治疗后恶性肿瘤治疗领域的又一场革新.

参考文献:

- [1] Shang Y, Baumrickner C R, Green M H. c-Myc is a major mediator of the synergistic growth inhibitory effects of retinoic acid and interferon in breast cancer cells[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273 (46) : 30608–30613.
- [2] Kusnierczyk H, Pajtasz-Piasecka E, Kotten J W, et al. Further development of local IL-2 therapy of cancer: Multiple versus single IL-2 treatment of transplanted murine colon carcinoma[J]. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2004, 53 (5) : 445–452.
- [3] Crockford D, Turiman N, Allan C, et al. Thymosin beta4: Structure, function, and biological properties supporting current and future clinical applications[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1194 (4) : 179–189.
- [4] 曹瑞珍, 薛燕, 李大力. 抗肿瘤多糖研究进展[J]. *内蒙古民族大学学报: 自然汉文版*, 2004, 19 (6) : 657–658.
- [5] Lohmueller J, Finn O J. Current modalities in cancer immunotherapy: Immunomodulatory antibodies, CARs and vaccines[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 178: 31–47.
- [6] Hassel J C, Heinzerling L, Aberle J, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2017, 57: 36–49.
- [7] Wang Q, Wu X. Blocking the PD-1/PD-L1 pathway in glioma: A potential new treatment strategy[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2017, 10 (1) : 81.
- [8] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1989, 86 (24) : 10024–10028.
- [9] Pofler D L, Levine B L, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor modified T cells in chronic lymphoid leukemia[J]. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365 (8) : 725–733.
- [10] Savoldo B, Ramos C A, Liu E, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121 (5) : 1822–1826.
- [11] Jensen M C, Riddell S R. Design and implementation of adoptive therapy with chimeric antigen receptor-modified T cells[J]. *Immunological Reviews*, 2014, 257 (1) : 127–144.
- [12] Ramos C A, Dotti G. Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2011, 11: 855–887.
- [13] Kershaw M H, Westwood J A, Parker L L, et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2006, 12 (20) : 6106–6115.
- [14] Maher J, Brentjens R J, Gunset G, et al. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta/CD28 receptor[J]. *Nature Biotechnology*, 2002, 20 (1) : 70–75.
- [15] Milone M C, Fish J D, Carpenito C, et al. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo[J]. *Molecular Therapy*, 2009, 17 (8) : 1453–1464.
- [16] Kowolik C M, Topp M S, Gonzalez S, et al. CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells[J]. *Cancer Research*, 2006, 66 (22) : 10995–11004.
- [17] Loskog A, Giandomenico V, Rossig C, et al. Addition of the CD28 signaling domain to chimeric T-cell receptors enhances chimeric T-cell resistance to T regulatory cells [J]. *Leukemia*, 2006, 20 (10) : 1819–1828.
- [18] Carpenito C, Milone M C, Hassan R, et al. Control of large, established tumor xenografts with genetically re-targeted human T cells containing CD28 and CD137 domains[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106 (9) : 3360–3365.
- [19] Cheadle E J, Gornall H, Baldan V, et al. CAR T cells:

- Driving the road from the laboratory to the clinic[J]. *Immunological Reviews*, 2014, 257(1): 91–106.
- [20] Hu W S, Pathak V K. Design of retroviral vectors and helper cells for gene therapy[J]. *Pharmacological Reviews*, 2000, 52(4): 493–511.
- [21] Montini E, Cesana D, Schmidt M, et al. Hematopoietic stem cell gene transfer in a tumor-prone mouse model uncovers low genotoxicity of lentiviral vector integration [J]. *Nature Biotechnology*, 2006, 24(6): 687–696.
- [22] Till B G, Jensen M C, Wang J, et al. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells[J]. *Blood*, 2008, 112(6): 2261–2271.
- [23] Maiti S N, Huls H, Singh H, et al. Sleeping beauty system to redirect T cell specificity for human applications [J]. *Journal of Immunotherapy*, 2013, 36(2): 112–123.
- [24] Cartellieri M, Koristka S, Arndt C, et al. A novel ex vivo isolation and expansion procedure for chimeric antigen receptor engrafted human T cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93745.
- [25] Sadelain M, Rivière I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering[J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 423–431.
- [26] Davila M L, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28 z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(224): 224–225.
- [27] Maude S L, Frey N, Shaw P A, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 371(16): 1507–1517.
- [28] Lee D W, Kochenderfer J N, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose escalation trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9967): 517–528.
- [29] Turtle C J, Hanafi L A, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺:CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2016, 126(6): 2123–2138.
- [30] Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells[J]. *Science Translational Medicine*, 2017, 9(374): eaaj2013.
- [31] Kochenderfer J N, Dudley M E, Kassim S H, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(6): 540–549.
- [32] Sabatino M, Hu J, Sommariva M, et al. Generation of clinical-grade CD19-specific CAR-modified CD8⁺ memory stem cells for the treatment of human B-cell malignancies[J]. *Blood*, 2016, 128(4): 519–528.
- [33] Turtle C J, Hanafi L A, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8⁺ and CD4⁺CD19⁻ specific chimeric antigen receptor-modified T cells[J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(355): 116.
- [34] Kloss C C, Condomines M, Cartellieri M, et al. Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells [J]. *Nature Biotechnology*, 2013, 31(1): 71–75.
- [35] Prosser M E, Brown C E, Shami A F, et al. Tumor PD-L1 co-stimulates primary human CD8⁺ cytotoxic T cells modified to express a PD1:CD28 chimeric receptor[J]. *Molecular Immunology*, 2012, 51(3/4): 263–272.
- [36] Roybal K T, Rupp L J, Morsut L, et al. Precision tumor recognition by T cells with combinatorial antigen-sensing circuits[J]. *Cell*, 2016, 164(4): 770–779.
- [37] Fedorov V D, Themeli M, Sadelain M. PD-1-and CTLA-4-based inhibitory chimeric antigen receptors (iCARs) invert off-target immunotherapy responses[J]. *Science Translational Medicine*, 2013, 5(215): 172.
- [38] Gazit R, Gruda R, Elboim M, et al. Lethal influenza infection in the absence of the natural killer cell receptor gene *Ncr1*[J]. *Nature Immunology*, 2006, 7(5): 517–523.
- [39] Loris Z, Cristina P, Prisco M, et al. NK cells and cancer [J]. *Journal of Immunology*, 2007, 27(45): 5932–5943.
- [40] Sutlu T, Alici E. Natural killer cell-based immunotherapy in cancer: Current insights and future prospects[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2009, 266(2): 154–181.
- [41] Vivier E, Ugolini S, Blaise D, et al. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2012, 12(4): 239–252.
- [42] Vivier E, Ugolini S. Natural killer cells: From basic research to treatments[J]. *Frontiers in Immunology*, 2011, 2: 18.
- [43] Ljunggren H G, Malmberg K J. Prospects for the use of

- NK cells in immunotherapy of human cancer[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2007, 7(5): 329–339.
- [44] Vivier E, Nunès J A, Vély F. Natural killer cell signaling path-ways[J]. *Science*, 2004, 306(5701): 1517–1519.
- [45] Romagn E F, Vivier E. Natural killer cell-based therapies [J]. *F1000 Report Medicine*, 2011, 3(1): 9.
- [46] Fehniger T A, Caligiuri M A. Interleukin 15: Biology and relevance to human disease[J]. *Blood*, 2001, 97(1): 14–32.
- [47] Lucas M, Schaehterle W K, Aichele P, et al. Dendritic cells prime natural killer cells by trans-presenting interleukin 15[J]. *Immunity*, 2007, 26(4): 503–517.
- [48] Cooper M A, Elliott J M, Keyel P A, et al. Cytokine induced memory like natural killer cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(6): 1915–1919.
- [49] Boissel L, Betancur M, Wels W S, et al. Transfection with mRNA for CD19 specific chimeric antigen receptor restores NK cell mediated killing of CLL cells[J]. *Leukemia Research*, 2009, 33(9): 1255–1259.
- [50] Cheng M, Chen Y, Xiao W, et al. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2013, 10(3): 230–252.
- [51] Koepsell S A, Miller J S, McKenna D H J. Natural killer cells: A review of manufacturing and clinical utility[J]. *Transfusion*, 2013, 53(2): 404–410.
- [52] Higuchi M, Higashi N, Taki H, et al. Cytolytic mechanisms of activated macrophages. Tumor necrosis factor and L-arginine-dependent mechanisms act synergistically as the major cytolytic mechanisms of activated macrophages[J]. *Journal of Immunology*, 1990, 144(4): 1425–1431.
- [53] Kröncke K D, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities[J]. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*, 1995, 376(6): 327–343.
- [54] Nathan C, Brukner L, Kaplan G, et al. Role of activated macrophages in antibody-dependent lysis of tumor cells [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 1980, 152(1): 183–197.
- [55] 王晓宁, 范清宇, 郝新保, 等. 胞壁酰二肽激活大鼠巨噬细胞抗肿瘤免疫效应的研究[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 1999, 15(3): 193–195.
- [56] Balkwill F R, Mantovani A. Cancer-related inflammation: Common themes and therapeutic opportunities[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2012, 22(1): 33–40.
- [57] Liu Y, Can X. The origin and function of tumor-associated macrophages[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2015, 12(1): 1–4.
- [58] Gordon S, Taylor P R. Monocyte and macrophage heterogeneity[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2005, 5(12): 953–964.
- [59] Weiskopf K, Weissman I L. Macrophages are critical effectors of antibody therapies for cancer[J]. *Mabs*, 2015, 7(2): 303–310.
- [60] Kirby J A, Forsythe J L, Proud G, et al. Renal allograft rejection: Possible involvement of lymphokine-activated killer cells[J]. *Immunology*, 1989, 67: 62–67.
- [61] Rosenberg S A, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *Science*, 1986, 233(4770): 1318–1319.
- [62] Yang M, Galina V S, Dmitriy W G, et al. Tumor associated regulatory dendritic cells[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2012, 22(4): 298–306.
- [63] Xiao L, Joo K I, Lim M, et al. Dendritic cell-directed vaccination with a lentivector encoding PSCA for prostate cancer in mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48866.
- [64] Rong X, Wei F, Li A, et al. Effective activity of cytokine induced killer cells against hepatocellular carcinoma including tumor-initiating cells[J]. *Med Hypotheses*, 2015, 84(3): 159–161.
- [65] Shi S B, Ma T H, Li C H, et al. Effect of maintenance therapy with dendritic cell: Cytokine-induced killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Tumori*, 2012, 98(3): 314–319.

责任编辑: 郎婧