

树突状细胞疫苗在胃癌免疫治疗中的研究进展

吴凤丽, 李国华

■背景资料

我国是胃癌的高发区, 且我国每年胃癌的死亡人数居世界首位。目前的传统疗法的治疗效果不理想。树突状细胞可启动免疫应答, 是机体免疫反应的始动者, 目前树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗在肿瘤免疫治疗的研究领域中备受关注, 多位学者也在研究其在胃癌的免疫治疗中的作用。

吴凤丽, 李国华, 南昌大学第一附属医院消化科 江西省南昌市 330006

吴凤丽, 南昌大学医学院硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30960429

作者贡献分布: 本文综述由吴凤丽完成; 李国华审校。

通讯作者: 李国华, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化科。

liguohua98@sohu.com

电话: 0791-88692505

收稿日期: 2013-10-11 修回日期: 2013-11-06

接受日期: 2013-11-20 在线出版日期: 2014-01-08

Dendritic cell vaccines in gastric cancer immunotherapy

Feng-Li Wu, Guo-Hua Li

Feng-Li Wu, Guo-Hua Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30960429

Correspondence to: Guo-Hua Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizhen Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. liguohua98@sohu.com

Received: 2013-10-11 Revised: 2013-11-06

Accepted: 2013-11-20 Published online: 2014-01-08

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive tract. Current treatments for gastric cancer are mainly surgery, radiotherapy, and chemotherapy, and the effects of these treatments are not satisfactory. Dendritic cells are the most important antigen presenting cells, play an important role in the immune surveillance and immune escape of gastric cancer, and are closely related to the occurrence, development and outcome of gastric cancer. Dendritic cell vaccines in immunotherapy of tumors have become a hot research spot.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Dendritic cells; Vaccine; Immunotherapy

Wu FL, Li GH. Dendritic cell vaccines in gastric cancer

immunotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(1): 46-52 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/46.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i1.46>

摘要

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 其目前的治疗手段主要是手术切除、放疗、化疗等, 治疗效果不理想。树突状细胞是最重要的抗原提呈细胞, 在胃癌的免疫监视及免疫逃逸机制中起重要作用, 与胃癌的发生、发展、愈后密切相关。树突状细胞疫苗在肿瘤的免疫治疗中的研究已成为一个热点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 树突状细胞; 疫苗; 免疫治疗

核心提示: 树突状细胞在免疫系统中起着“黄金钥匙”的特殊作用, 其体外培养、诱导技术已基本成熟, 树突状细胞疫苗的制备及其在胃癌中的治疗作用研究的相关报道越来越多, 治疗作用已被多为学者证实。

吴凤丽, 李国华. 树突状细胞疫苗在胃癌免疫治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(1): 46-52 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/46.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i1.46>

0 引言

胃癌在我国乃至世界范围内均是最常见的恶性肿瘤之一。根据世界卫生组织公布的全球统计报告, 世界胃癌年发病率为13.86/10万, 仅次于肺癌居第2位。我国是胃癌的高发区, 每年我国新发现40万例胃癌患者, 占世界胃癌发患者数的42%。我国胃癌的死亡率是欧美发达国家的4-8倍, 每年胃癌的死亡人数居世界首位。目前我国胃癌防治的现状是“一高三低”: 发病死亡率高, 早期诊断率低, 手术根治率低, 5年生存率低。胃癌传统的治疗手段(手术切除、放疗、化疗)并不理想, 人们正在开拓一个全新的治疗方法-免疫治疗, 已成为目前针对肿瘤治疗的一个热点。

树突状细胞(dendritic cell, DC)是目前已知

■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

的最强大的专职抗原提呈细胞,其最大的特点是能激活初始型T淋巴细胞,DCs通过抗原肽-主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)将抗原呈递给初始T淋巴细胞,从而启动免疫反应^[1-3]。而其他抗原提呈细胞仅能刺激已活化的或记忆性T淋巴细胞,因此DC是机体免疫反应的始动者^[4]。基于这一特性,目前DC疫苗在肿瘤免疫治疗的研究领域中备受关注,为胃癌在治疗上有所突破带来新的希望,本文就DC与胃癌免疫治疗方面的研究作一综述。

1 DC的生物学特性及功能

DC是由2011年诺贝尔生理学或医学奖得主拉夫尔-斯坦曼于1973年发现的,因其表面有树突状或毛刺状突起而被命名。DC分布十分广泛,存在于淋巴组织,皮肤、消化系、呼吸道的上皮和大多数实质器官内。所有DC来源于骨髓前体细胞。根据其发育分化途径将DC分为两类:髓样DC(myeloid DC)和淋巴样DC(lymphoid DC);从活化T细胞免疫反应类型(Th1型和Th2型)DC分为1型DC和2型DC^[5]。

当与其他抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)如巨噬细胞相比较时,DCs是非常有效且可以引发非常低数量的T细胞反应^[3,6,7],从而它被称为“专职APC”^[8]。DC抗原提呈能力随其发育成熟而增强,而其摄取抗原能力则逐渐减弱。未成熟DC表面低水平表达协同共刺激分子CD40、CD80、CD86及MHC-II分子,在混合淋巴反应(mixed lymphocyte reaction, MLR)中刺激同种异体淋巴细胞的能力低下,其上清蛋白介素12(interleukin-12, IL-12)的浓度低,其具有很强的摄取和加工处理抗原的能力。且有文献报道,其呈递抗原能力低下,并可能诱导免疫耐受^[9]。其摄取加工抗原的能力在其成熟过程中越来越弱^[10]。成熟的DC高表达MHC-II类分子及协同共刺激分子CD40、CD80、B7-2(CD86)、淋巴细胞功能相关抗原3(也称CD58)(lymphocyte function-associated antigen-3, LFA-3或CD58)、CD54、细胞间黏附分子3(也称CD50)(intercellular adhesion molecule 3, ICAM-3或CD50)及CD1 α 、CD83^[11],其中CD1 α 、CD83是成熟DC表面特异性标志,且在MLR中刺激同种异体淋巴细胞的能力较未成熟DC强。另有研究表明CD80、CD86可活化Th细胞,并使其产生大量细胞因子,如白介素2(interleukin-2, IL-2)、IL-6、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、粒

细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等,而这些因子又可以启动DC的成熟过程,并促进DC分泌IL-12并活化T细胞的功能^[12]。

DC的主要功能是通过捕获、摄取抗原,并经过内化加工处理后,将抗原呈递给T淋巴细胞。经DCs刺激后,初始的CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞向不同功能的特异性效应T细胞分化。CD4⁺T细胞可以分化成为辅助性T1(Th1)细胞、Th2细胞、Th17细胞或滤泡性辅助性T细胞(Tfh)细胞,以及调节性T(Treg)细胞;初始CD8⁺T细胞则分化为细胞毒性效应T细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)^[1]。DCs还可刺激先天免疫系统中的相关细胞,例如自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞、巨噬细胞以及肥大细胞等^[1-3]。DCs亦可通过与B淋巴细胞相互作用或间接诱导CD4⁺T辅助T细胞增殖分化而在调节体液免疫中扮演着一个重要角色^[13,14]。这些起关键作用的DCs,可激活两种不同的适应性免疫系统(即细胞免疫和体液免疫),启动免疫反应,这使得DCs在抗原呈递及疫苗接种治疗癌症中起核心作用^[8]。

2 DC的体外培养

DC在血液中含量稀少,直接从血液中提取含量极微,大大限制了其在临床中的应用。为了克服这一难题,不少研究小组在探索DC的体外培养,期许能使其在体外扩增以满足临床需求。目前其体外培养来源有3种:(1)外周血;(2)脐带血;(3)骨髓。其各有优缺点,人类外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中仅含有0.1%-0.5%的DC^[15],故从外周血中无法得到大量的DC。骨髓来源的DC因其来源少、难于采集且创伤性大等缺点限制了其在研究中的应用。有实验表明,与外周血相比,脐血可得到较多数量的DC^[16],且其高表达表面标记分子且稳定^[17,18],另外,脐血具有来源丰富、便于采集、免疫原性弱、组织相容性好等特点^[19]。基于这些优点,脐带血提取DC有望成为体外培养获得数目可观的DC的主要途径。

目前,体外培养常用的培养基有多种,但在选用中无统一标准^[20]。有文献指出,目前临床研究使用人血清、同源血浆或无血清培养基较多^[21]。但统一的是无论使用什么培养基均需要加入细胞因子刺激、诱导得到DC。其中GM-CSF是刺激骨髓来源细胞向粒细胞和巨噬细胞系分化的

■研发前沿

目前树突状细胞疫苗在肿瘤中的治疗作用已是研究热点,重点是树突状细胞的体外培养以及针对肿瘤的高度特异性、高效性的树突状细胞疫苗,亟待研究的问题是疫苗的治疗剂量、纯度、接种方式、疗程、频率、接种最佳人群及最佳时机的选择以及临床治疗效果的评价标准的统一。

■相关报道

Palucka等的文章《Cancer immunotherapy via dendritic cells》就树突状细胞的特性及树突状细胞疫苗在肿瘤中的治疗等方面的研究做了总结性的、翔实的报道。

生长因子,而IL-4则阻止前体细胞向巨噬细胞方向的分化,这两个因子组合可刺激诱导出未成熟DC^[22]。另外, Sallusto等^[23]也在实验中印证了这一点。因成熟DC刺激同种异体T淋巴细胞反应能力及抗原呈递能力远强于未成熟DC,故DC肿瘤疫苗的疗效与DC成熟程度密切相关,因此寻找高效诱导DC成熟、制备负载DC的方法是DC疫苗在临床抗肿瘤治疗中得以广泛应用的关键问题^[24]。最初描述促DC成熟的方法是向培养基内加入未知成份的混合细胞因子^[25],后有报道提出,只用TNF- α 促DC成熟^[26]。随后,有研究指出用TNF- α 、IL-1和IL-6的混合物来促进DC成熟,且其成为促DC成熟的“标准”^[27]。

3 DC疫苗的制备和种类

由于这些细胞在协调天然免疫与适应性免疫反应中特殊的属性,DCs疫苗接种策略已经开发。DC疫苗接种的目的是诱导肿瘤特异效应T细胞可以有效地遏制肿瘤,并且可以诱导免疫记忆来控制肿瘤复发。在这个过程中,第一步是要提供负载有肿瘤特异抗原的DC。这可以通过两种途径来实现:一种是通过体外培养来自患者体内的DCs,在细胞因子(使其成熟)和肿瘤特异抗原共培养,然后将这些细胞回输给患者;另一种是在体内诱导载有肿瘤特异抗原的DCs^[8]。其中使用由细胞因子在体外刺激生成的DCs制备的肿瘤疫苗在癌症患者的疫苗治疗中的研究已有十多年的历史^[28]。这些研究结论认为DC疫苗是安全的,并且其可诱导肿瘤特异性的CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞的扩大循环^[8]。

代国知等^[29]就目前用于特异性抗肿瘤的DC疫苗种类进行描述,大致可分为两类,DC多肽疫苗和DC基因疫苗。其中DC多肽疫苗有:(1)肿瘤特异性表位肽刺激的DC;(2)肿瘤细胞裂解物致敏的DC;(3)肿瘤细胞与DC的融合;(4)Exosomes小体负载的DC。其中Exosomes小体负载的DC在动物肿瘤模型实验中已被证实具有有效的抗肿瘤免疫作用,已成为抗肿瘤免疫治疗研究的新热点^[30,31]。DC基因疫苗包括肿瘤DNA、肿瘤RNA、细胞因子、共刺激分子和黏附分子基因转染的DC疫苗,通过提高DC对抗原的摄取、加工处理及递呈能力,能特异性诱导机体产生高效而特异的抗肿瘤免疫效应^[32,33]。据报道,美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准其在肿瘤生物治疗的研究进入临床试验阶段^[34]。

4 DC与肿瘤免疫逃逸

据目前研究结果已知,肿瘤微环境可诱导其免疫耐受^[35]。肿瘤细胞免疫逃逸的机制有:(1)肿瘤抗原的变异,是其逃避免疫监视的主要机制;(2)肿瘤细胞的“抗原调整”;(3)MHC分子表达水平下调;(4)肿瘤细胞分泌免疫抑制因子^[36]。虽然DC有强大的免疫监视功能,但由于肿瘤细胞相关的一些因素致使DC不能有效提呈肿瘤细胞,故肿瘤细胞逃避免疫系统的监控^[36]。对肿瘤如肠癌^[37]、肝癌^[38]、胰腺癌、喉癌、卵巢癌的研究中发DC存在缺憾,表现在数量上减少以及功能上障碍等。DCs内吞的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAA)如癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA),早期可以局限于包内小体,故而抑制了其对肿瘤抗原的有效处理和呈递给T淋巴细胞^[39]。有研究提示致癌基因信号可抑制DC分化、成熟从而促肿瘤逃避免疫监视^[40]。

5 DC疫苗与肿瘤免疫治疗

然而,一个肿瘤细胞并非一定会发展成癌症,这要归功于机体强大的免疫系统。免疫系统有清除肿瘤细胞的潜能。然而肿瘤细胞本身是较弱的抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC),因此提出了一个问题,如此强大的免疫力是怎样生成的^[8]?小鼠模型表明,保护性抗肿瘤免疫取决于肿瘤抗原提呈细胞DC^[41,42]。DCs可在大量的分子传感器的协助下捕获入侵的微生物并将产生的信息传输给淋巴细胞。因此DCs在天然免疫与适应性免疫反应中起着重要的桥梁作用^[8]。

肿瘤免疫治疗试图利用免疫系统的特异性力量治疗肿瘤,人类癌症特异抗原的分子识别使肿瘤特异性免疫治疗成为可能^[8]。其是继传统疗法如手术、化疗、放疗等之后的新兴的抗肿瘤方法^[43],是最近几十年来备受关注的研究领域。其基本思路是克服免疫系统对肿瘤的免疫忽视或免疫耐受状态,通过体内或体外方法来调动宿主免疫系统之抗肿瘤应答能力,消灭肿瘤细胞或抑制其进一步发展。目前已有多种肿瘤免疫治疗的方案,例如细胞因子治疗、抗体免疫治疗、细胞免疫治疗以及肿瘤疫苗等。目前,研究热门的主要有两种方法,一种是自体特异性T细胞在体外扩增,然后回输到患者。另一种方法是,接种疫苗,即将一个负载有抗原的物质注射入体内引起效应性T细胞。由于他们的属性,DC通常被称为“自然的佐剂”从而成为了

天然的抗原传递剂^[8]. 从而产生了DC疫苗的理论基础, 即使用某种方法使DC负载肿瘤抗原, 再将此负载肿瘤抗原的DC回输给荷瘤宿主, 诱导宿主抗肿瘤免疫应答, 产生特异性杀伤肿瘤作用.

根据肿瘤免疫逃逸机制及DC疫苗的理论基础, 且目前体外培养DC条件及相关基因工程技术日渐成熟, DC疫苗抗肿瘤治疗是可行的. 据报道DC疫苗已在多种恶性肿瘤的治疗上进入临床试验阶段, 如B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、肾癌、胰腺和胆囊肿瘤、前列腺癌、白血病等, 并取得了一定的临床疗效, 且安全性较好, 仅有轻度不适, 如接种疫苗后出现短暂的乏力、发热等全身表现和恶心、呕吐消化系统不适及注射部位的局部炎症反应等^[24,44]. Avigan等^[45]研究显示, 从自体外周血提取的单个核细胞在GM-CSF、IL-4及自体血浆进行培养后在体外与肿瘤细胞融合, 此融合细胞双重表达肿瘤细胞及DC的特异性标志, 将此融合疫苗回输给23例癌症患者, 其中10例乳腺癌患者, 13例肾癌患者, 每3 wk皮下注射1次, 共9 wk. 每周进行疫苗毒性评估, 在完成疫苗接种后1、3及6 mo评估其抗肿瘤反应. 结果提示, 整个治疗过程中无显著的治疗相关不良反应, 且无临床证据提示有自身免疫; 在可评估的18例患者中, 有10例高表达IFN- γ 的具有抗肿瘤活性的CD4⁺ T和CD8⁺ T细胞的百分比增高, 2例乳腺癌患者表现肿瘤退缩, 5例肾癌患者及1例乳腺癌患者趋于稳定. 其研究结果再次证明, DC疫苗在特异性抗肿瘤作用的有效性 & 安全性.

6 DC与胃癌

基于对胃癌的进一步研究, 发现其发生、发展、愈后与DC密切相关. 因不成熟的DC刺激活化初始T细胞能力远远弱于成熟的DC, 因此DC的迁移、成熟在胃癌免疫逃逸中扮演重要角色. 研究表明, 与正常胃黏膜组织相比, 胃癌组织中DC的成熟及功能受到抑制, 这影响到机体对幽门螺杆菌的天然免疫和获得性免疫应答的能力^[46]. 胃癌组织中成熟的DC的数量显著低于癌旁正常组织, 且与淋巴结转移、TNM分期、预后等因素有关^[47,48]. 众所周知, 环氧化酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)可以通过多种机制参与肿瘤的发生、发展, 具有致癌作用, 而对于胃癌的研究中显示, COX-2的表达水平与DC浸润程度呈负相关, 从而促进肿瘤的发展^[49]. 另有文章指出, 淋巴结转

移程度与DC浸润程度呈负相关; 胃癌的分期越晚DC浸润数量越低; DC显著浸润者的预后优于轻度浸润者. 提示胃癌组织中成熟DC数量减少、抗原呈递能力降低, 机体识别胃癌细胞能力下降, 致使胃癌发生、发展和转移^[24].

7 DC疫苗在胃癌中的应用

DC疫苗具有良好的临床应用前景, 其可与传统治疗方法联合应用成为抗肿瘤的综合治疗方法之一^[50]. 有文章指出, 化疗联合肿瘤疫苗治疗可作为癌症的辅助治疗, 可增强机体抗肿瘤免疫能力, 从而抑制肿瘤复发和发展^[51]. 目前胃癌的传统疗法效果差强人意, 新的治疗方法亟待解决. 已知胃癌的发生、发展与成熟DC数量减少及功能抑制有关, 且DC疫苗可在体内诱导出特异性杀伤肿瘤免疫反应, 可将负载有特定胃癌抗原的DC回输给相应类型的胃癌患者, 产生特异性抗胃癌反应, 抑制胃癌的发展.

有研究报道, 黑色素瘤抗原基因3(melanoma antigen-encoding gene-3, *MAGE-3*)、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, *HER2/neu*)基因与胃癌密切相关, 在胃癌中高表达, 基于这一事实, 有研究用它们负载DC治疗胃癌, 结果提示可获得特异性抗肿瘤反应, 相应DC疫苗可用于相应分型胃癌的治疗^[24]. 赵永亮等^[52]研究提示gp96多肽复合物DC疫苗诱导的效应T淋巴细胞分泌具有促进免疫应答作用的IFN- γ 的量有所提高, 而分泌具有负向调控免疫应答功能的IL-10的量下降, 能高度特异性地诱导出针对自体胃癌细胞的杀伤作用. 经转染制备出的肝素酶阳性的DC疫苗可高独特异性杀伤与之匹配的胃癌细胞, 而对自体细胞无杀伤作用^[53]. Ohshita等^[54]提取MKN45胃癌细胞株及腹水胃癌细胞中的mRNA, 导入DC, 得到的DC疫苗可诱导产生特异性杀伤胃癌细胞作用.

现有的临床治疗方法及效果表明, 单纯一种治疗方法的治疗效果不及联合治疗. 胃癌患者血清中IL-12的浓度降低及IL-10的浓度升高, 且病期越晚这种改变越明显, 说明机体免疫功能受抑制越严重. 有研究指出采用DC疫苗同步化学治疗法治疗进展期胃癌的近期疗效较好, 能增强胃癌术后患者的特异性免疫抗肿瘤能力, 提高胃癌患者术后化疗疗效及生存率, 且术后肿瘤的复发得到遏制. 且能减少化学治疗的不良反应, 减弱机体的免疫抑制功能, 改善患者的生活质量^[55,56]. 另有报道指出, 化疗联合DC疫苗

■创新盘点

此文章从树突状细胞的生物特性到其疫苗在胃癌免疫治疗中的作用应用等, 着重介绍树突状细胞疫苗与肿瘤免疫治疗, 重点描述其在胃癌免疫治疗中的应用及目前尚需解决的问题.

■应用要点

该文章针对树突状细胞在胃癌免疫治疗中的作用,在胃癌的传统疗法的基础上进行创新,将给胃癌患者带来新的曙光,大大提高胃癌患者的生存率甚至治愈率。但是其治疗剂量、纯度、接种方式、疗程、频率、接种最佳人群及最佳时机的选择等还需进一步统一。

的进展期胃癌术后患者非特异免疫功能和特异性细胞免疫应答明显优于单纯化疗^[57]。

8 问题与展望

DC在人体免疫系统扮演着重要角色,是天然免疫系统和获得性免疫系统间的桥梁,成熟的DC才可以激发免疫反应,其在胃癌的发生、发展及预后中起重要作用,参与胃癌的免疫逃逸。DC疫苗用于胃癌的治疗已进入临床试验阶段,然而如何使DC疫苗在胃癌中高效性、高特异性应用仍需解决以下问题:(1)在体外大规模生产具有高效激发免疫反应的DC;(2)选择高效、特异的抗原负载DC方式制备优质疫苗,最大限度地减少自身免疫性疾病等副作用发生的几率;(3)疫苗的治疗剂量、纯度、接种方式、疗程、频率、接种最佳人群及最佳时机的选择以及临床治疗效果的评价标准的统一;(4)联合治疗方式的选择及相关标准;(5)疫苗+克制免疫逃逸机制相结合。随着免疫学、分子生物学及基因工程的研究进展,相信DC疫苗会给胃癌患者带来新的曙光。

9 结论

鉴于DC在免疫系统中起着举足轻重的作用,且其体外培养及诱导技术已基本成熟,DC疫苗的制备已不再是难题,其在胃癌中的治疗作用已被多为学者证实。

10 参考文献

- Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-252 [PMID: 9521319 DOI: 10.1038/32588]
- Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007; 449: 419-426 [PMID: 17898760 DOI: 10.1038/nature06175]
- Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 1-22 [PMID: 22136168 DOI: 10.1146/annurev-immunol-100311-102839]
- Schuler G, Steinman RM. Dendritic cells as adjuvants for immune-mediated resistance to tumors. *J Exp Med* 1997; 186: 1183-1187 [PMID: 9379142 DOI: 10.1084/jem.186.8.1183]
- Kaliński P, Hilgert CM, Wierenga EA, Kapsenberg ML. T-cell priming by type-1 and type-2 polarized dendritic cells: the concept of a third signal. *Immunol Today* 1999; 20: 561-567 [PMID: 10562707 DOI: 10.1016/S0167-5699(99)01547-9]
- Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973; 137: 1142-1162 [PMID: 4573839 DOI: 10.1084/jem.137.5.1142]
- Steinman RM, Cohn ZA. Mononuclear Phagocytes in Immunity, Infection, and Pathology. Blackwell Scientific Publications Ltd, Oxford: 1975: 95-109
- Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 265-277 [PMID: 22437871 DOI: 10.1038/nrc3258]
- 刘婷, 华川. 树突状细胞抗肿瘤免疫的研究进展. *重庆医学* 2009; 38: 2090-2092
- Cella M, Sallusto F, Lanzavecchia A. Origin, maturation and antigen presenting function of dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 10-16 [PMID: 9039784 DOI: 10.1016/S0952-7915(97)80153-7]
- Son YI, Dallal RM, Mailliard RB, Egawa S, Jonak ZL, Lotze MT. Interleukin-18 (IL-18) synergizes with IL-2 to enhance cytotoxicity, interferon-gamma production, and expansion of natural killer cells. *Cancer Res* 2001; 61: 884-888 [PMID: 11221875]
- Peiser M, Wanner R, Kolde G. Human epidermal Langerhans cells differ from monocyte-derived Langerhans cells in CD80 expression and in secretion of IL-12 after CD40 cross-linking. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 616-622 [PMID: 15178702 DOI: 10.1189/jlb.0703327]
- Jego G, Pascual V, Palucka AK, Banchereau J. Dendritic cells control B cell growth and differentiation. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8: 124-139 [PMID: 15564719 DOI: 10.1159/000082101]
- Qi H, Egen JG, Huang AY, Germain RN. Extrafollicular activation of lymph node B cells by antigen-bearing dendritic cells. *Science* 2006; 312: 1672-1676 [PMID: 16778060 DOI: 10.1126/science.1125703]
- Jefford M, Schnurr M, Toy T, Masterman KA, Shin A, Beecroft T, Tai TY, Shortman K, Shackleton M, Davis ID, Parente P, Luft T, Chen W, Cebon J, Maraskovsky E. Functional comparison of DCs generated in vivo with Flt3 ligand or in vitro from blood monocytes: differential regulation of function by specific classes of physiologic stimuli. *Blood* 2003; 102: 1753-1763 [PMID: 12738673 DOI: 10.1182/blood-2002-12-3854]
- 李奇灵, 卜宁, 李亚玲, 于月成, 方静, 辛晓燕. 两种来源的树突状细胞体外培养及免疫学特征比较. *现代肿瘤医学* 2006; 14: 787-789
- 何海新, 叶韵斌, 陈强, 张其忠. 脐血来源树突状细胞的培养与鉴定. *福建医药杂志* 2005; 27: 112-115
- 王媛, 杨爱珍, 陈惠英, 乐美兆, 秦叔逵. 人外周血树突状细胞的体外诱导和鉴定. *临床肿瘤学杂志* 2004; 9: 597-600
- 徐虹, 黄自明, 阮丽荣, 杜英, 张虹, 董子明. 人外周血及脐血树突状细胞的体外诱导及抗肿瘤作用比较. *郑州大学学报(医学版)* 2006; 41: 26
- 薛洋, 师建国. 树突状细胞的提取与肿瘤免疫治疗之间的关系. *黑龙江医学* 2012; 36: 23-26
- Babatz J, Röhlig C, Oelschlägel U, Zhao S, Ehninger G, Schmitz M, Bornhäuser M. Large-scale immunomagnetic selection of CD14⁺ monocytes to generate dendritic cells for cancer immunotherapy: a phase I study. *J Hematother Stem Cell Res* 2003; 12: 515-523 [PMID: 14594508 DOI: 10.1089/15258160332244822]
- Tuyaerts S, Aerts JL, Corthals J, Neyns B, Heirman C, Breckpot K, Thielemans K, Bonehill A. Current approaches in dendritic cell generation and future implications for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 1513-1537 [PMID: 17503040 DOI: 10.1007/s00262-007-0334-z]
- Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-

- stimulating factor plus interleukin 4 and down-regulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1994; 179: 1109-1118 [PMID: 8145033 DOI: 10.1084/jem.179.4.1109]
- 24 耿一婷, 蒋敬庭, 吴昌平. 树突状细胞与胃癌免疫治疗的研究进展. *临床肿瘤学杂志* 2012; 17: 1136-1140
 - 25 Romani N, Reider D, Heuer M, Ebner S, Kämpgen E, Eibl B, Niederwieser D, Schuler G. Generation of mature dendritic cells from human blood. An improved method with special regard to clinical applicability. *J Immunol Methods* 1996; 196: 137-151 [PMID: 8841452 DOI: 10.1016/0022-1759(96)00078-6]
 - 26 Morse MA, Zhou LJ, Tedder TF, Lysterly HK, Smith C. Generation of dendritic cells in vitro from peripheral blood mononuclear cells with granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor, interleukin-4, and tumor necrosis factor-alpha for use in cancer immunotherapy. *Ann Surg* 1997; 226: 6-16 [PMID: 9242332 DOI: 10.1097/0000658-199707000-00002]
 - 27 Jonuleit H, Kühn U, Müller G, Steinbrink K, Paragnik L, Schmitt E, Knop J, Enk AH. Pro-inflammatory cytokines and prostaglandins induce maturation of potent immunostimulatory dendritic cells under fetal calf serum-free conditions. *Eur J Immunol* 1997; 27: 3135-3142 [PMID: 9464798 DOI: 10.1002/eji.1830271209]
 - 28 Ueno H, Schmitt N, Klechevsky E, Pedroza-Gonzalez A, Matsui T, Zurawski G, Oh S, Fay J, Pascual V, Banchereau J, Palucka K. Harnessing human dendritic cell subsets for medicine. *Immunol Rev* 2010; 234: 199-212 [PMID: 20193020 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2009.00884.x]
 - 29 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* 2012; 20: 409-411
 - 30 Ren WN, Chang CK, Fan HH, Guo F, Ren YN, Yang J, Guo J, Li X. 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: 207-218 [PMID: 21574092 DOI: 10.1080/15321819.2011.559295]
 - 31 杜英. 脐血树突状细胞及BGC823衍生exosomes诱导抗肿瘤活性的研究. *郑州大学学报* 2006; 34: 2-2
 - 32 Ohno S, Takano F, Ohta Y, Kyo S, Myojo S, Dohi S, Sugiyama H, Ohta T, Inoue M. Frequency of myeloid dendritic cells can predict the efficacy of Wilms' tumor 1 peptide vaccination. *Anticancer Res* 2011; 31: 2447-2452 [PMID: 21873158]
 - 33 林嘉盈, 李晓艳. Hep-2细胞总RNA转染树突状细胞诱发抗喉癌特异性免疫效应的研究. *现代肿瘤医学* 2010; 18: 2308-2312
 - 34 Study ID. National Center for research resources. *Clin Triat* 2002; 64: 30
 - 35 汤美雯. 树突状细胞与肿瘤免疫治疗. *亚太传统医药* 2012; 8: 211-212
 - 36 彭丹, 王洪武. 树突状细胞疫苗在抗肿瘤免疫治疗中的研究进展. *临床肺科杂志* 2012; 17: 2060-2062
 - 37 Ojima T, Iwahashi M, Nakamura M, Matsuda K, Nakamori M, Ueda K, Naka T, Ishida K, Primus FJ, Yamaue H. Successful cancer vaccine therapy for carcinoembryonic antigen (CEA)-expressing colon cancer using genetically modified dendritic cells that express CEA and T helper-type 1 cytokines in CEA transgenic mice. *Int J Cancer* 2007; 120: 585-593 [PMID: 17096339]
 - 38 Tatsumi T, Takehara T, Yamaguchi S, Sasakawa A, Sakamori R, Ohkawa K, Kohga K, Uemura A, Hayashi N. Intrahepatic delivery of alpha-galactosylceramide-pulsed dendritic cells suppresses liver tumor. *Hepatology* 2007; 45: 22-30 [PMID: 17187419 DOI: 10.1002/hep.21447]
 - 39 Hiltbold EM, Vlad AM, Ciborowski P, Watkins SC, Finn OJ. The mechanism of unresponsiveness to circulating tumor antigen MUC1 is a block in intracellular sorting and processing by dendritic cells. *J Immunol* 2000; 165: 3730-3741 [PMID: 11034378]
 - 40 Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. New treatment options in the management of IBD - focus on colony stimulating factors. *Biologics* 2008; 2: 501-504 [PMID: 19707380]
 - 41 Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, Lee H, Arthur CD, White JM, Kalinke U, Murphy KM, Schreiber RD. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. *J Exp Med* 2011; 208: 1989-2003 [PMID: 21930769 DOI: 10.1084/jem.20101158]
 - 42 Fuertes MB, Kacha AK, Kline J, Woo SR, Kranz DM, Murphy KM, Gajewski TF. Host type I IFN signals are required for antitumor CD8⁺ T cell responses through CD8 α ⁺ dendritic cells. *J Exp Med* 2011; 208: 2005-2016 [PMID: 21930765 DOI: 10.1084/jem.20101159]
 - 43 周永康, 张雪妍. 树突状细胞疫苗在胰腺癌免疫治疗中的应用研究. *临床和实验医学杂志* 2012; 11: 1241-1242
 - 44 A phase I/II study of a MUC1 peptide pulsed autologous dendritic cell vaccine as adjuvant therapy in patients with resected pancreatic and biliary tumors. *Cancer Ther* 2008; 6: 955-964 [PMID: 19129927]
 - 45 Avigan D, Vasir B, Gong J, Borges V, Wu Z, Uhl L, Atkins M, Mier J, McDermott D, Smith T, Giallambardo N, Stone C, Schadt K, Dolgoff J, Tetreault JC, Villarreal M, Kufe D. Fusion cell vaccination of patients with metastatic breast and renal cancer induces immunological and clinical responses. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4699-4708 [PMID: 15269142 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0347]
 - 46 Chang LL, Wang SW, Wu IC, Yu FJ, Su YC, Chen YP, Wu DC, Kuo CH, Hung CH. Impaired dendritic cell maturation and IL-10 production following H. pylori stimulation in gastric cancer patients. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012; 96: 211-220 [PMID: 22526791 DOI: 10.1007/s00253-012-4034-z]
 - 47 Ananiev J, Gulubova MV, Manolova IM. Prognostic significance of CD83 positive tumor-infiltrating dendritic cells and expression of TGF-beta 1 in human gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2011 58: 1834-1840 [PMID: 22086706 DOI: 10.5754/hge10320]
 - 48 Kashimura S, Saze Z, Terashima M, Soeta N, Ohtani S, Osuka F, Kogure M, Gotoh M. CD83(+) dendritic cells and Foxp3(+) regulatory T cells in primary lesions and regional lymph nodes are inversely correlated with prognosis of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15: 144-153 [PMID: 22083420 DOI: 10.1007/s10120-011-0090-9]
 - 49 万美珍, 徐建忠, 史永娟, 陈玉芳, 汪美华, 潘耀东. 进展期胃癌组织中COX-2表达与树突状细胞浸润的相关性研究. *中华肿瘤防治杂志* 2006; 13: 1005-1007
 - 50 Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, André F, Tesniere A, Kroemer G. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J Clin Invest* 2008; 118: 1991-2001 [PMID: 18523649 DOI: 10.1172/JCI35180]
 - 51 Casati A, Zimmermann VS, Benigni F, Bertilaccio

同行评价

本文内容较好. 主要讲述“树突细胞”与免疫治疗. 文章内容较新颖, 层次清晰, 文笔流畅, 容易阅读. 参考文献较新. 临床医生对这个领域的了解有一定的帮助.

- MT, Bellone M, Mondino A. The immunogenicity of dendritic cell-based vaccines is not hampered by doxorubicin and melphalan administration. *J Immunol* 2005; 174: 3317-3325 [PMID: 15749863]
- 52 赵永亮, 余佩武, 蔡志民, 朱金明. p96多肽复合物树突状细胞疫苗诱导的体外抗胃癌实验研究. *中华普通外科杂志* 2006; 21: 26-28
- 53 Cai YG, Fang DC, Chen L, Tang XD, Chen T, Yu ST, Luo YH, Xiong Z, Wang DX, Yang SM. Dendritic cells reconstituted with a human heparanase gene induce potent cytotoxic T-cell responses against gastric tumor cells in vitro. *Tumour Biol* 2007; 28: 238-246 [PMID: 17717429 DOI: 10.1159/000107584]
- 54 Ohshita A, Yamaguchi Y, Minami K, Okita R, Toge T. Generation of tumor-reactive effector lymphocytes using tumor RNA-introduced dendritic cells in gastric cancer patients. *Int J Oncol* 2006; 28: 1163-1171 [PMID: 16596232]
- 55 吕国强, 许炳华, 沈晓明, 李丽, 项方. 进展期胃癌术后树突状细胞疫苗同步化学治疗的免疫功能监测. *中华消化杂志* 2009; 29: 825-828
- 56 张玲, 孙雷, 刘改丽. 树突状细胞联合化疗治疗晚期胃癌的临床观察. *青岛医药卫生* 2012; 44: 137-141
- 57 陈环球, 文旭, 顾荣民, 李刚, 赖娅娜, 张磊, 央央, 时宏珍. 自体DC细胞疫苗对进展期胃癌术后同步化疗患者免疫功能的影响. *江苏医药* 2011; 37: 668-670

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (《世界华人消化杂志》编辑部)。



Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

