

乳腺癌的免疫治疗

葛宗谕 邹强 胡轶红

随着生活水平的提高和饮食习惯的西化,中国女性罹患乳腺癌的比例逐渐增加,病死率亦逐步上升^[1]。同时,随着生物科学技术的发展,乳腺癌的治疗除了规范的手术治疗、化疗、放射治疗及内分泌治疗外,也逐渐延伸到免疫治疗,并且有多项药物已进入临床实验阶段^[2]。研究表明,乳腺癌患者的机体免疫反应处于抑制状态,一方面是患者体内免疫共刺激因子、细胞毒性T细胞相关抗原及辅助T细胞不足,另一方面是肿瘤细胞产生的可溶性免疫抑制分子滴度相对提高,使得免疫治疗易于耐受^[3]。目前,乳腺癌的免疫治疗主要包括细胞因子治疗、单克隆抗体治疗和细胞过继免疫治疗。本文将逐一介绍乳腺癌的免疫治疗方式。

1 细胞因子治疗

基因重组技术的发展和蛋白质纯化技术的进步,使得临床医师可以将细胞因子注入患者体内,以便增强机体的免疫反应从而发挥抗肿瘤作用。目前常用的细胞因子有IL-2、IL-24、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)等。

1.1 IL-2

IL-2的作用主要是刺激T细胞增生,故又称T细胞生长因子。鹿刚等^[4]发现洛铂与重组人IL-2在体外可抑制乳腺癌细胞生长。当两者同时处理肿瘤细胞时,对肿瘤细胞的抑制率比单用洛铂明显升高,同时MCF-7细胞中Syk mRNA表达水平比单用洛铂高,提示重组人IL-2在体外可抑制乳腺癌细胞增殖,并且能促进MCF-7细胞内Syk水平升高。IL-2在体内不仅刺激机体免疫细胞激活,还可能对肿瘤细胞有抑制作用^[5]。

1.2 IL-24

IL-24又被称为黑色素瘤分化相关基因7。研究发现多种肿瘤导入该基因后可致生长阻滞和凋亡,从而降低肿瘤细胞克隆的形成^[6]。IL-24抗肿瘤途径有:(1)丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径;(2)双链RNA依赖的蛋白激酶途径;(3)自噬途径;(4)内质网应激途径;(5)线粒体与活性氧途径。McGlynn等^[7]研究乳腺癌患者化疗及内分泌治疗与MAPK通路活化的相关性,并检测Raf1、MAPK与phospho-MAPK表达,结果显示IL-24可通过Ras-Raf1-MAPK路径抑制乳腺癌细胞。

1.3 IFN- γ

IFN- γ 可促使细胞产生抗病毒蛋白,在免疫调节方面可使自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)、巨噬细胞和T淋巴细胞的活力增强^[8],并可通过Fas-FasL途径或者作用于凋亡基因、抑癌基因等产生抗肿瘤作用^[9]。

1.4 TNF

TNF曾用于乳腺癌的细胞因子治疗,但由于不良反应高,且剂量与血管通透因子呈正相关,因此,目前仅用于乳腺癌的监测与预后判断。李菊梅等^[10]的研究显示,高水平的TNF- α 可能促进乳腺癌的发生与进展;并且乳腺癌中高水平的TNF- α 也使CCL18趋化因子、IL-6及VEGF呈现高水平^[11]。因此,TNF可用于监测乳腺癌的疾病进展。

1.5 CSF

目前,临床上CSF多用于缓解化疗后产生的白细胞降低^[12]。

2 单克隆抗体治疗

该治疗方式有很强的专一性与特异性,以抗体的提供为治疗基础。目前主要药物有曲妥珠单克隆抗体、曲妥珠单克隆抗体-美坦辛衍生物(ado-trastuzumab emtansine, T-DM1)、帕妥珠单克隆抗体、拉帕替尼、贝伐珠单克隆抗体等。

2.1 曲妥珠单克隆抗体

曲妥珠单克隆抗体是首先被美国食品与药品管理局(food and drug administration, FDA)许可用于治疗乳腺癌的靶向药物,属于人源化单克隆IgG型抗体,主要作用于HER-2蛋白细胞外IV区,有高度的选择性^[13]。据临床统计,因HER-2过表达或突变导致的乳腺癌约占1/3,且患者中约20%~30% HER-2表达呈阳性,故HER-2可作为单克隆抗体治疗靶点^[14]。临床研究显示曲妥珠单克隆抗体与紫杉醇、环磷酰胺或多柔比星联合治疗乳腺癌可提高疗效^[15]。钟慕仪等^[16]将HER-2过表达的晚期乳腺癌患者随机分为3组,即:单用曲妥珠单克隆抗体组、曲妥珠单克隆抗体联合多西他赛组和对照组(采用常规化疗药物),结果显示单用曲妥珠单克隆抗体或曲妥珠单克隆抗体联合多西他赛的疗效均较好,其中曲妥珠单克隆抗体联合多西他赛效果更佳,两用药组的临床疗效与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。曲妥珠单克隆抗体虽然对HER-2阳性患者有效,但少量患者却因HER-2高表达或基因扩增而疗效不如预期^[17],因此,需重视部分患者对曲妥珠单克隆抗体存在的疗效差异。

2.2 T-DM1

T-DM1由曲妥珠单克隆抗体以硫醚键偶联emtansine(DM1)组成。曲妥珠单克隆抗体与癌细胞表面的HER-2相结合,可将具有细胞毒性的DM-1释放到癌细胞内。由于药物直接进入靶细胞,因此其可提高疗效并减少不良反应。Verma等^[18]对991例HER-2阳性的局部晚期或转移性乳腺癌患者予以T-DM1或卡培他滨联合拉帕替尼治疗,结果显示:T-DM1组中位无疾病进展生存期(progression-free survival, PFS)为9.6个月,而卡培他滨联合拉帕替尼组PFS为6.4个月;在接受治疗2年之后,T-DM1组中位生存率(median survival rate, MSR)为65.4%,而卡培他滨联合拉帕替尼组则为47.5%;T-DM1组中位生存时间(median survival time, MST)为30.9个月,而卡培他滨联合拉帕替尼组为25.1个月。这是T-DM1在乳腺癌治疗中的另一个亮点。

2.3 帕妥珠单克隆抗体

帕妥珠单克隆抗体也是用于HER-2阳性肿瘤的单克隆抗体药物,结合于HER-2的胞外结构域II区,使HER-2二聚体的形成受到抑制并阻断

信号转导通路^[19]。以帕妥珠单克隆抗体联合曲妥珠单克隆抗体治疗HER-2阳性的乳腺癌患者,可增加疗效^[20]。因此,帕妥珠单克隆抗体理论上可用于对曲妥珠单克隆抗体有抵抗的患者。但Portera等^[21]的研究显示,曲妥珠单克隆抗体治疗效果不佳的患者采用曲妥珠单克隆抗体与帕妥珠单克隆抗体联合治疗,应答率仅有18%,且可能出现治疗导致的左心室收缩功能不全,因此有待评估其效益与风险。

2.4 拉帕替尼

拉帕替尼为可逆性酪氨酸激酶抑制剂,可结合细胞内HER-2和HER-1的ATP位点以终止肿瘤细胞磷酸化,并下调磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt通路从而阻止I κ B- α 磷酸化,进而阻断NF- κ B通路^[22]。Goss等^[23]的HER-2阳性早期乳腺癌III期临床试验显示,部分曲妥珠单克隆抗体治疗无效的乳腺癌患者对拉帕替尼治疗有效。Yardley等^[24]针对HER-2阳性转移性乳腺癌的II期临床试验显示,拉帕替尼联合紫杉醇有53%的整体反应率。Isaacs等^[25]以索拉非尼联合阿那曲唑治疗芳香化酶抑制剂抵抗的转移性乳腺癌患者,约有23%的临床获益率。

2.5 贝伐珠单克隆抗体 (bevacizumab, 商品名 avastin)

贝伐珠单克隆抗体是第一个被美国FDA许可用于抑制血管生长的单克隆抗体药物,于2007年曾被欧洲联盟批准与紫杉醇类联用治疗转移性乳腺癌,但因高血压、蛋白尿、出血等不良反应较为严重,所以美国FDA于2011年予以撤销联用。该药作用于血管VEGF受体,阻止VEGF与血管内皮细胞上的VEGF受体结合,进而抑制肿瘤血管生成,其体内半衰期约为19d。Miles等^[26]的III期临床研究,将736例HER-2阴性、有局部复发或转移的乳腺癌患者分成3组,第1组给予多西他赛+安慰剂,第2组给予多西他赛+低剂量贝伐珠单克隆抗体(7.5 mg/kg),第3组给予多西他赛+高剂量贝伐珠单克隆抗体(15 mg/kg),结果显示患者的PFS分别为8.2、9.0、10.1个月。然而,Cameron等^[27]将2591例患者分成2组:单独化疗组和贝伐珠单克隆抗体联合化疗组,患者大多数接受过含蒽环类药物的治疗,结果显示群体间的OS差异无统计学意义($P = 0.23$)。因此,血管生长抑制剂单克隆抗体药物对乳腺癌的治疗效

果仍有待更多的案例与研究来评估。

3 细胞过继免疫治疗

细胞过继免疫治疗是利用自身或外源的免疫细胞,在体外经过活化和扩增后,再输入体内以提高机体免疫力,达到治疗的效果。目前的治疗方案有:淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer cells, LAK 细胞)方案、抗 CD3 单克隆抗体激活的杀伤细胞(anti-CD3 antibody induced activated killer cells, CD3AK 细胞)方案、多种细胞因子诱导的杀伤(cytokine induced killer, CIK)细胞方案、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)方案、树突状细胞(dendritic cell, DC)方案、DC 与 CIK 共培养(DC-CIK)方案、负载抗原肽后的 DC 与 CIK 共培养(DCIK-P)方案。

3.1 LAK 方案

LAK 细胞为主要组织相容性复合体(MHC)非限制性杀伤细胞,在体外利用高剂量 IL-2 等细胞因子诱导,使 NK 细胞或 T 细胞获得对自然杀伤细胞不敏感的肿瘤细胞的杀伤能力。LAK 可通过肌肉或静脉途径给药,给药早期主要分布于肝与肺,晚期主要分布于肝与脾^[28]。其在肿瘤部位无积聚能力,因而治疗浓度是疗效的关键因素,并且仅对少量的肿瘤组织有效。

3.2 CD3AK 方案

CD3AK 细胞是由人外周血单个核细胞(PBMC)与 CD3 单克隆抗体及 IL-2 共培养而获得的细胞。与 LAK 方案相比,其培养方法与细胞活性均占优势。其抗癌机制为:(1)直接作用于肿瘤细胞;(2)CD3 非特异性活化淋巴细胞介导的 MHC 非限制性溶瘤反应;(3)产生多种细胞因子间接杀伤肿瘤细胞;(4)诱导肿瘤细胞程序性死亡^[29]。

3.3 CIK 方案

CIK 是指在体外用多种细胞因子(如抗 CD3 单克隆抗体、IL-1、IL-2 和 IFN- γ 等)与人 PBMC 共同培养后获得的细胞,可表达膜蛋白分子 CD3⁺ 和 CD56⁺^[30]。其作用机制^[31]为:(1)以 2 种方式释放胞质颗粒到膜外杀伤靶细胞。第一种方式是促进抗淋巴细胞功能的相关抗原-1 与肿瘤细胞的抗细胞间黏附分子-1 结合。该方式对胞内 cAMP 水平敏感^[32]。第二种方式是活化 CIK 细胞的 CD3 或 CD3 样表面受体,从而促使靶细胞裂解。该方式对于胞内 cAMP 水平、免疫抑制剂(CsA、

FK506)皆敏感。(2)分泌多种细胞因子,如 TNF- α 、IL-2、GM-CSF、IFN- γ 等,直接抑制或间接杀伤肿瘤。(3)可表达 FasL,可使 Fas⁺肿瘤细胞凋亡,起到慢性杀伤作用,使之持续性抗癌。解燕华等^[33]对 35 例常规治疗后的乳腺癌患者行自体 CIK 治疗,并进行近期疗效评估:完全缓解 24 例,部分缓解 6 例,病情稳定 1 例;有效率为 85.71%,疾病控制率达 88.57%,DFS 为 2~31 个月,PFS 为 15 个月。结束治疗 2 周后,患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺均比治疗前升高($P \leq 0.001$)。与 LAK 或 CD3AK 方案相比,CIK 细胞增殖速度迅速、杀瘤活性高且广谱、对多重耐药肿瘤敏感、受 CsA 和 FK506 等的影响小,并且对骨髓的毒性小。

3.4 TIL 方案

TIL 细胞是利用肿瘤组织分离出的抗原特异的 CD4⁺、CD8⁺T 细胞群,在体外以 IL-2 刺激增殖产生有杀伤作用的 CD8⁺T 细胞,为二代抗肿瘤淋巴细胞,具有比 LAK 方案更强的活性。其抗癌机制为:(1)T 细胞在 T 细胞抗原受体(TCR)和 CD28 的活化下成为效应 T 细胞,可分泌 IFN- γ 等细胞因子;(2)T 细胞的 Fas 与靶细胞的 FasL 结合,诱导细胞凋亡;(3)在 Ca²⁺ 作用下使靶细胞表面穿孔,或与颗粒酶协同以使靶细胞溶解或凋亡。TIL 在体内易受 CD4⁺CD25⁺Treg 作用而失活,但可在体外以适当浓度 IL-2 活化^[34]。根据 Kaneko 等^[35]的研究,高剂量 IL-2 可用低剂量 IL-7 与 IL-15 取代,除了体外功能和扩增倍数不变外,尚可使 CD8⁺T 细胞表型维持 CD45RA⁻CD62L⁺,以减低 CD4⁺CD25⁺Treg 产生,还可促进 IFN- γ 产生,起到直接杀伤肿瘤细胞的作用^[36]。

3.5 DC 方案

DC 细胞在 1973 年被 Steinman 等^[37]发现,外观特点为成熟时细胞有树突状或伪足样突起,为高效的抗原提呈细胞,提呈肿瘤抗原通过主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC II) 等途径,使肿瘤细胞的免疫逃避失效。未成熟的 DC 细胞表达低水平的 CD40、CD80、CD86 与 MHC II,对抗原的摄取与加工处置能力较佳;而成熟的 DC 细胞则活化 T 细胞能力及抗原提呈能力较强,可表达高水平的 CD1 α 、CD40、CD50、CD54、CD58、CD83 与 CD86,其中 CD1 α 与 CD83 为成熟的 DC 特异表达^[38]。DC 细胞的抗肿瘤机制包括:(1)分泌多种细胞因子而

间接抗肿瘤;(2)加强体液免疫^[39]; (3)诱导细胞免疫;(4)DCs与部分肿瘤接触,并直接抑制肿瘤生长^[40]。目前已有部分DC免疫疫苗正处于临床试验阶段,例如:Sipuleucel-T已用于治疗前列腺癌的临床试验^[41],而用于乳腺癌的临床试验的则有HER-2/neu蛋白来源的GP2、E75与AE37^[42-43]。

3.6 DC-CIK 共培养方案

此方案是将DC与CIK细胞分别培养成熟后再混合共同培养。Märten等^[44]研究发现,DC与CIK细胞共培养24h,可使DC细胞分泌的IL-12增加约7倍,而CIK细胞在共培养后第2周的增殖倍数比第1周时高出2倍,所以共同培养可使细胞活性提高。张伟静等^[45]将41例转移性乳腺癌患者分成单纯化疗组(TA化疗方案)与联合治疗组(DC-CIK联合TA化疗方案),结果显示:化疗组总有效率为60%,疾病控制率(DCR)为75%,而联合治疗组总有效率为71.4%,DCR为85.7%,两组间差异均有统计意义(P 均 <0.05);而给予DC-CIK方案治疗后除个别患者有低热外,其余无严重不良反应。因此,作者认为DC-CIK方案不良反应较轻,结合化疗可提高患者的生存质量与疾病控制率,也可提高患者的免疫能力。

3.7 DCIK-P 方案

此方案是由成熟DC细胞经抗原肽冲击,再与CIK细胞共培养的方案。许悦^[46]将MCF-7与SKBR-3两株乳腺癌细胞在效靶比为1:5及1:10的条件下,分别检测CIK、DC-CIK、DCIK-P对MCF-7与SKBR-3两株癌细胞的杀伤力,结果显示DCIK-P杀伤活性最高。因此,将来可以HER-2作为肿瘤抗原肽制备DC疫苗。

4 结语

近年来,随着科技与经济的发展进步,学者们对肿瘤进展的机制有了更多的认识,并寻找到更新更有效的手段来对抗肿瘤,使得乳腺癌患者在手术治疗后除了放射治疗、化疗和内分泌治疗外还可以有更多的干预手段以提高生存质量,延缓或避免肿瘤再次复发,延长生存年限。肿瘤的免疫生物治疗在提高患者机体免疫应答能力、降低不良反应、抑制残留癌细胞转移生长等方面表现突出,因此,其在乳腺癌综合治疗中将发挥越来越重要的作用,将具有广阔的临床应用前景。

【关键词】 乳腺肿瘤; 细胞因子; 抗体,单克隆; 免疫疗法,过继

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] 黄哲宙,陈万青,吴春晓,等. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现状——全国32个肿瘤登记点2003~2007年资料分析报告[J]. 肿瘤,2012,32(6):435-439.
- [2] 彭瑞清,张晓实. 肿瘤免疫治疗新观点及其临床实践[J]. 实用肿瘤杂志,2013,28(3):339-342.
- [3] 梁新强,刘海洲,利基林,等. 乳腺癌患者外周血T淋巴细胞和NK细胞水平分析[J]. 广西医学,2013,35(2):132-134.
- [4] 鹿刚,王国文,单保恩,等. 重组人IL-2抑制乳腺癌细胞增殖及其机制的研究[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(3):420-423.
- [5] 吴春健,王佃云,凌欣,等. IL-2增强Herceptin介导肿瘤杀伤的作用[J]. 现代免疫学,2009,29(6):505-509.
- [6] 刘世海,夏海滨. 白介素24的抗肿瘤机理[J]. 生命的化学,2011,31(1):31-35.
- [7] McGlynn LM, Kirkegaard T, Edwards J, et al. Ras/Raf-1/MAPK pathway mediates response to tamoxifen but not chemotherapy in breast cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2009,15(4):1487-1495.
- [8] 张向乐,孟春春,仇旭升,等. 家禽干扰素的分类及应用[J]. 中国动物传染病学报,2012,20(5):75-81.
- [9] 张济,陈汉春. 干扰素诱导肿瘤凋亡的分子机制[J]. 肿瘤防治杂志,2005,12(13):1025-1029.
- [10] 李菊梅,韩建军,郭梅艳. VEGF和TNF- α 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 河北医药,2009,31(18):2377-2378.
- [11] Narita D, Seclaman E, Ursioniu S, et al. Expression of CCL18 and interleukin-6 in the plasma of breast cancer patients as compared with benign tumor patients and healthy controls [J]. Rom J Morphol Embryol,2011,52(4):1261-1267.
- [12] 冉健. 乳腺癌免疫生物治疗研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(2):197-199.
- [13] Yamashita-Kashima Y, Iijima S, Yorozu K, et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(15):5060-5070.
- [14] Milanezi F, Carvalho S, Schmitt FC. EGFR/HER2 in breast cancer: a biological approach for molecular diagnosis and therapy [J]. Expert Rev Mol Diagn,2008,8(4):417-434.
- [15] 李波. 曲妥珠单抗抗体治疗乳腺癌研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(1):63-69.
- [16] 钟慕仪,张爱玲,吴丽华,等. 赫赛汀治疗Her-2阳性乳腺癌56例疗效和毒性观察[J]. 中国医药导报,2011,8(7):71-72.
- [17] Bender LM, Nahta R. Her2 cross talk and therapeutic resistance in breast cancer [J]. Front Biosci, 2008, 13:3906-3912.
- [18] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for

- HER2-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19):1783-1791.
- [19] Rowe DL, Ozbay T, Bender LM, et al. Nordihydroguaiaretic acid, a cytotoxic insulin-like growth factor-I receptor/HER2 inhibitor in trastuzumab-resistant breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(7):1900-1908.
- [20] 董良, 李海金. 乳腺癌新型分子靶向药物治疗研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(5):335-342.
- [21] Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, et al. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with [corrected] human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9):2710-2716.
- [22] 邱梅清, 佟仲生. 乳腺癌靶向药物的最新进展 [J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2013, 7(1):47-51.
- [23] Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J, et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1):88-96.
- [24] Yardley DA, Hart L, Bosserman L, et al. Phase II study evaluating lapatinib in combination with nab-paclitaxel in HER2-overexpressing metastatic breast cancer patients who have received no more than one prior chemotherapeutic regimen [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(2):457-464.
- [25] Isaacs C, Herbolzheimer P, Liu MC, et al. Phase I/II study of sorafenib with anastrozole in patients with hormone receptor positive aromatase inhibitor resistant metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(1):137-143.
- [26] Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20):3239-3247.
- [27] Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10):933-942.
- [28] 刘齐贵. LAK细胞 [J]. *医学综述*, 1996, 2(4):180-181.
- [29] 黄江波, 罗志刚, 邹飞燕. CD₃AK细胞对膀胱癌细胞的体外杀伤活性研究 [J]. *中国医师杂志*, 2004, 6(10):1364-1365.
- [30] 石旦. 细胞因子诱导的杀伤细胞治疗胃癌对其无瘤生存的影响 [D]. 苏州大学, 2012.
- [31] 王月. 自体CIK细胞联合化疗治疗恶性黑色素瘤的临床观察 [D]. 苏州大学, 2012.
- [32] Pievani A, Borleri G, Pende D, et al. Dual-functional capability of CD3 + CD56 + CIK cells, a T-cell subset that acquires NK function and retains TCR-mediated specific cytotoxicity [J]. *Blood*, 2011, 118(12):3301-3310.
- [33] 解燕华, 左铁, 孟明耀, 等. CIK细胞治疗乳腺癌的临床疗效评估 [J]. *云南医药*, 2011, 32(4):390-393.
- [34] 陈晚华. TIL肿瘤过继细胞治疗研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(6):668-672.
- [35] Kaneko S, Mastaglio S, Bondanza A, et al. IL-7 and IL-15 allow the generation of suicide gene-modified alloreactive self-renewing central memory human T lymphocytes [J]. *Blood*, 2009, 113(5):1006-1015.
- [36] Isakov D, Dzusev A, Berzofsky JA, et al. Lack of IL-7 and IL-15 signaling affects interferon-gamma production by, more than survival of, small intestinal intraepithelial memory CD8+ T cells [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(12):3513-3528.
- [37] Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution [J]. *J Exp Med*, 1973, 137(5):1142-1162.
- [38] Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):265-277.
- [39] Lee SC, Srivastava RM, López-Albaitero A, et al. Natural killer (NK): dendritic cell (DC) cross talk induced by therapeutic monoclonal antibody triggers tumor antigen-specific T cell immunity [J]. *Immunol Res*, 2011, 50(2/3):248-254.
- [40] Gonzalez B, Guerra C, Morris D, et al. Dendritic cells in infectious disease, hypersensitivity, and autoimmunity [J]. *Int J Interferon Cytokine Mediator Res*, 2010, 2:137-147.
- [41] McLeod DG, Quinn DI, Cullen J, et al. 953 Sipuleucel-T in African Americans: a subgroup analysis of three phase 3 trials of Sipuleucel-T in metastatic castrate resistant prostate cancer [J]. *J Urol*, 2012, 187(4 Suppl):e388.
- [42] Sears AK, Clifton GT, Benavides LC, et al. The relationship between immunologic response and recurrence in a phase II trial evaluating the HER-2 neu peptide vaccines AE37 and GP2 in breast cancer patients in the adjuvant setting [J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 213(3):S138.
- [43] Patil R, Clifton GT, Holmes JP, et al. Clinical and immunologic responses of HLA-A3 + breast cancer patients vaccinated with the HER2/neu-derived peptide vaccine, E75, in a phase I/II clinical trial [J]. *J Am Coll Surg*, 2010, 210(2):140-147.
- [44] Märten A, Ziske C, Schöttker B, et al. Interactions between dendritic cells and cytokine-induced killer cells lead to an activation of both populations [J]. *J Immunother*, 2001, 24(6):502-510.
- [45] 张伟静, 刘林林, 王欣. 转移性乳腺癌单纯化疗与化疗联合DC-CIK细胞免疫治疗的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(2):247-250.
- [46] 许悦. HER-2致敏的DCIK细胞对难治性乳腺癌细胞免疫治疗的实验研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2012.

(收稿日期:2014-03-12)

(本文编辑:罗承丽)