

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.15.041

· 专论与综述 ·

肿瘤免疫治疗研究现状及发展趋势*

徐圣杰 王亚男 王士玉 刘 源 邬素芳[△]

(上海交通大学附属上海市第一人民医院妇产科 上海 200080)

摘要:肿瘤免疫治疗是继传统的手术、化疗、放疗之后的一种新兴的肿瘤治疗手段,因其具有特异性高、疗效显著等优点而备受学者们的关注。随着对肿瘤微环境和肿瘤逃逸机制的深入了解,调动机体免疫系统去抵御肿瘤逐渐成为一种新的研究方向。肿瘤免疫治疗主要包括特异性疗法和非特异性疗法,目前以肿瘤疫苗和单克隆抗体为代表的特异性免疫疗法在临床上得到广泛应用,并显示出良好的发展前景。但肿瘤免疫治疗仍存在认识不足、临床适应证有限等问题,与此同时,我国肿瘤免疫治疗的发展较国外仍相对不足且面临一些特殊的问题。本文将对目前已有的肿瘤免疫治疗方法及评价体系进行综述,并对一些新的技术手段和治疗思路展开讨论,此外还将结合国内外最新研究进展深入探讨这一新兴疗法的缺陷及未来的发展趋势。

关键词:免疫治疗;肿瘤疫苗;单克隆抗体;过继免疫治疗;疗效评价

中图分类号:R730.51 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)15-2982-05

The Current Situation and Trends of Cancer Immunotherapy*

XU Sheng-jie, WANG Ya-nan, WANG Shi-yu, LIU Yuan, WU Su-fang[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT: Tumor immunotherapy is an emerging treatment after traditional treatment such as surgery, chemotherapy and radiotherapy, this method has gained widespread attention for its advantages of high specificity, significant efficacy and so on. With of the further understanding of tumor microenvironment and the mechanism of immune escape, mobilizing the immune system to resist tumors has become a new research direction. Tumor immunotherapy mainly includes specific therapy and nonspecific therapy. At present, tumor vaccines and monoclonal antibodies as the representative of the specific immunotherapy are widely used in clinic and show excellent application prospect. However, tumor immunotherapy still exist such problems as lack of knowledge, limited clinical indications. At the same time, the development of tumor immunotherapy in China is still relatively inadequate and faced with some special problems compared with foreign countries. This article will review the existing methods and evaluation system of tumor immunotherapy and discuss some new technical measures and treatment thoughts. In addition, combining with the latest research progress at home and abroad, a discussion will be conducted to explore its defects and development trends of the future in depth.

Key words: Immunotherapy; Tumor vaccine; Monoclonal antibody; Adoptive immunotherapy; Curative effect evaluation

Chinese Library Classification(CLC): R730.51 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)15-2982-05

前言

长期的临床实践发现,手术、放疗、化疗作为治疗肿瘤的三大传统方法具有一定的局限性,例如创伤性大、靶向性低、易产生耐药性等。近年来,肿瘤免疫治疗迅猛发展,取得了一系列重大突破,并在 2013 年被 Science 杂志评为当年十大科技突破之首^[1]。作为一种新兴的肿瘤治疗方式,肿瘤免疫治疗有效地弥补了传统治疗方法的一些缺陷并为某些恶性肿瘤的治疗提供了新的思路 and 方向。本文从肿瘤免疫治疗的发展现状、疗效评价标准以及实验和临床中存在的相关问题等方面对此种新兴的肿瘤治疗方法进行全面介绍,并依据最新研究进展对肿瘤免疫

治疗发展的方向和趋势提出预测与展望。

1 肿瘤免疫治疗研究现状

肿瘤免疫治疗通常分为四类,即特异性主动免疫治疗、特异性被动免疫治疗、非特异性过继免疫治疗以及非特异性免疫增强剂治疗。

1.1 特异性主动免疫治疗

将经致死剂量照射过的"肿瘤疫苗"重新接种于人体,可促进机体特异性的肿瘤抗原产生特异性免疫应答,从而克服肿瘤对机体造成的免疫抑制状态并达到清除肿瘤细胞的目的。根据负载肿瘤抗原成分及方法的不同,可将肿瘤疫苗分为多肽疫

* 基金项目:国家重点研发计划"宫颈癌筛查与干预新技术及方案的研究"项目(2016YFC1302900)

作者简介:徐圣杰(1994-),本科在读,主要研究方向:宫颈癌基础与临床研究,E-mail: xu_xdc@163.com

△ 通讯作者:邬素芳,博士,主任医师,主要研究方向:宫颈癌基础与临床研究,E-mail: fangsw@163.com

(收稿日期:2017-08-31 接受日期:2017-09-26)

苗、核酸疫苗、重组病毒疫苗、细菌疫苗、树突状细胞(Dendritic Cell, DC)疫苗、抗独特性抗体疫苗、基因修饰的肿瘤细胞疫苗等^[3]。

近年来以 DC 为主导的肿瘤免疫治疗得到迅猛发展并取得巨大研究成果。1996 年斯坦福大学医学中心 Hsu 等进行了全球首项 DC 肿瘤疫苗临床试验^[3]。2010 年 4 月, 肿瘤疫苗 Sipuleucel-T 获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于前列腺癌的免疫治疗^[4]。2011 年 10 月美国洛克菲勒大学教授 Ralph M. Steinman 因“发现树突状细胞及其在获得性免疫中的作用”获得诺贝尔生理学奖^[5]。

学者们对于 DC 肿瘤疫苗的研究仍在持续进行, 更多的技术、方法和研究思路的涌现, 使得这一传统治疗方法更加趋于完善。在疫苗的制备方面, 一套具有改善免疫原性的 DC 疫苗制备方案的出现, 将成熟的 DC 疫苗产生时间由 7 天缩减到 3 天, 并通过体内和体外试验证明了这些改进的 DC 疫苗能够刺激急性髓细胞性白血病(AML)患者产生特异性 T 细胞免疫应答并显著降低疾病的复发风险^[6]。为了全面提高 DC 疫苗的抑瘤效果, 人们用破伤风/白喉(Td)类毒素预处理 DC 疫苗, 并通过相应的小鼠模型证明了预处理后的 DC 疫苗迁移能力和抑瘤能力明显提升^[7], 随后以相同方式对胶质母细胞瘤患者进行的临床实验也显示出同样的效果并为胶质母细胞瘤的治疗提供了新策略。此外, 在抗肿瘤方法的联合应用方面, 相关的动物试验结果表明 DC 疫苗与腺苷受体拮抗剂和 CD73 抑制剂联合使用可抑制肿瘤细胞生长、延长荷瘤小鼠存活时间, 并为 DC 疫苗与其他的方法联用以发挥抑瘤作用这一研究思路的可行性提供了有力证据^[8]。

1.2 特异性被动免疫治疗

相关实验研究表明, 将抗体、效应淋巴细胞等免疫应答产物直接输入机体可促进机体对某些肿瘤产生快速免疫应答。以此为理论基础的被动免疫治疗近年来取得了飞速发展, 以单克隆抗体(单抗)、单克隆抗体偶联物为代表的被动免疫治疗药物也因其良好的治疗效果获得了临床工作者的广泛认可。

单克隆抗体通过靶向肿瘤细胞表面抗原或特定受体, 从而阻断肿瘤生长因子信号通路。以曲妥珠单抗(Trastuzumab)为例, 其通过抑制人表皮生长因子受体-2(HER-2)与其配体的结合^[9]从而阻断了由此介导的信号转导, 达到抑制肿瘤生长的目的, 并通过抗体恒定区介导的 ADCC(Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity)、CDC(Complement Dependent Cytotoxicity)、ADCP(Antibody-dependent Cellular Phagocytosis)等效应功能进一步杀伤肿瘤细胞。

单克隆抗体偶联物将放射性核素、药物和毒素与单抗连接, 分别构成放射免疫偶联物、化学免疫偶联物和免疫毒素。抗体作为化疗药物的载体, 可靶向性地运送化疗药物到达特定的肿瘤组织, 进而提升了小分子化疗药物的治疗窗; 化疗药物作为抗体的“佐剂”, 也可辅助抗体发挥治疗效应, 进而提高了抗体药物的杀伤能力。由西雅图基因公司开发的 Brentuximab Vedotin(SGN-35)^[10]利用靶向 CD30 的嵌合抗体偶联毒素 MMA(Emonomethyl Auristatin E)^[11], 在治疗复发性霍奇金氏淋巴瘤、大细胞淋巴瘤表现出良好的临床效果, 并 2011 年获 FDA 批准上市。

然而通过阻断单个信号转导通路发挥抗癌作用的传统单

抗治疗效果有限且常面临抗药性这一问题, 因此靶向不同抗原同时阻断多个信号转导通路的多特异性抗体顺势而出, 有效地克服了这个问题并在临床应用上显示出了更大的优势。例如: 同时靶向血管内皮生长因子(VEGF)和血管紧张素-2(Ang-2)能有效阻断肿瘤的血液传播的 Cross Mab 双功能抗体(Ang-2-VEGF-A)^[12]; 同时靶向靶向肿瘤抗原(EpCAM)和 T 细胞抗原(CD3)并有效抑制恶性肿瘤患者腹水生成的双特异性 Catumaxomab^[13,14]; 封闭 EGFR/HER2/HER3/VEG 并对 HER2 耐药株表现出很好的抑瘤效果的四特异性抗体^[15]。

最新研究发现, 肿瘤细胞或免疫细胞中高度表达的共抑制因子(免疫检查点)是介导肿瘤免疫逃逸的一项重要因素。因此临床上出现了作用机制显著区别传统抗体药物的新一代抗肿瘤抗体——靶向免疫检查点蛋白的共抑制因子拮抗剂。例如, 易普利姆玛(Ipilimumab)通过阻断细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4, CTLA-4)与其配体 B7 的结合^[16]进而抑制肿瘤细胞增殖, 显著提高转移性黑色素瘤患者的总生存率, 在其他实体瘤包括非小细胞肺癌的治疗上也显示出了较好的疗效^[17]。随后另一个与 CTLA-4 相似, 表达于活化的 T 细胞、B 细胞和单核细胞上的程序性死亡受体 PD-1(Programmed Cell Death-1)也因其潜在的临床应用价值受到了学者们的广泛关注。其代表性药物 Pembrolizumab(Keytruda)通过抑制 PD-1 与其配体 PD-L1 的结合达到恢复 T 细胞活性、增强机体免疫能力的效果并被 FDA 批准用于晚期或无法进行手术的黑色素瘤的治疗。一项 I 期临床试验也表明 Pembrolizumab 用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)具有较低的临床毒副作用并对肿瘤细胞高表达 PD-L1 患者有较明显的临床治疗效果^[18]。与此同时, 人们对新兴免疫检查点如 LAG-3、TIM-3 等的研究并未停止, 并已通过 LAG-3 以及 PD-1 基因双敲的小鼠实验证明了协同抑制 LAG-3 以及 PD-1 能够增强免疫应答^[19], 通过相关临床研究证明了协同使用 TIM-3 与 PD-1 阻断剂可逆转肿瘤诱导的结直肠癌患者的 T 细胞衰竭症状^[20]。以 LAG-3、TIM-3 等为代表的新兴免疫检查点的出现为研发肿瘤免疫治疗靶点提供了新思路和新方向。

1.3 非特异性过继免疫治疗

将免疫细胞如 DC、CIK、CTL 等或免疫因子如 IL-2、IFN、TNF、GM-CSF 等转输或者回输给患者, 以增强病人免疫功能、杀伤肿瘤细胞的治疗方法称为肿瘤过继免疫治疗。

1.3.1 过继免疫细胞

树突状细胞(DC)是在诱导抗肿瘤免疫应答中起关键作用的抗原呈递细胞(APC), 由 DC 激活的细胞免疫应答在机体抗肿瘤中起着主导作用^[21]。DC 过继免疫治疗主要有两种临床研究方向: 一种是 DC 疫苗, 其作用机制及相关研究进展已在上文提及。另一种是将 DC 体外修饰、转染后过继转移到人体以发挥抗癌作用。例如经过癌胚抗原(CEA)修饰后的 DC 对 CEA 高表达的恶性肿瘤具有良好的免疫杀伤活性^[22]; 经粘蛋白 1(MUC1)mRNA 转染修饰的 DC 联合其他治疗方式对不可切除或复发性胰腺癌患者具有良好的临床疗效^[23]。

细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)具有高效的 MHC 非限制性溶瘤活性, 并因其广泛的杀瘤范围、极少的临床不良反应获得了学者们的重视。临床实验证明, 将 CIK 细胞转输癌症病人体内后, 可促进相关肿瘤杀伤细胞的增殖, 从而达到抑制肿瘤

增生、加强机体免疫功能的效果^[24,25]。

除此之外,将 DC-CIK 联合应用以发挥抗肿瘤作用亦取得良好临床效果。一项将 DC-CIK 和干扰素- α (IFN- α)联用以改善肾癌手术患者预后的研究结果表明接受联合治疗的患者较仅接受手术治疗的患者生存期明显延长^[26]。同样,在针对乳腺癌患者进行的临床研究表明,接受 DC-CIK 治疗的患者较未接受 DC-CIK 治疗患者一年生存率亦显著提升^[27]。此外,通过对现有研究进行分析,发现将 DC-CIK 免疫治疗与化疗联合应用可提高结肠癌治疗效果,在延长生存时间和增强免疫应答方面较单纯化疗方式有显著提升^[28]。

此外,将细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)转输或者回输到患者体内用以增强抑瘤效果在实验室研究及临床应用上均取得了一定进展。例如,将经高强度聚焦超声(HIFU)激活的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)过继转移到小鼠肿瘤模型中可增加局部抗肿瘤能力,进而达到抑制肿瘤细胞生长、延长荷瘤小鼠存活时间的效果^[29];通过外周血单核细胞体外扩增获得的 NK 和细胞毒性 T 淋巴细胞混合效应(NKtm)细胞用于非小细胞肺癌(NSCLC)的过继免疫治疗可延长 NSCLC 患者的总生存期并提高 2 年生存率^[30]。

目前,过继免疫细胞已应用于多种肿瘤的临床治疗,并取得了初步临床效果,但在临床操作中也存在诸多问题。例如,如何在避免医源性污染的同时确保转输的免疫细胞的数目及免疫活性。此外,免疫细胞的最佳注射途径、免疫效应及临床效果评价等问题也亟待解决。

1.3.2 过继免疫因子 研究发现,人体内由吞噬细胞和 NK 细胞产生的白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)等细胞因子对免疫细胞与免疫系统有积极的促进作用。因此直接给予机体相关细胞因子有可能达到增强肿瘤患者机体免疫应答与免疫调节的效果。

在多种细胞因子中,IL-2 的应用最为广泛,主要用于转移性黑色素瘤及转移性肾细胞癌的治疗。但也有相关研究表明 IL-2 在临床应用中抗肿瘤效果尚不明显,且存在间接引起严重自身免疫性疾病的风险^[31]。粒细胞集落刺激因子(Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF)和 GM-CSF 多用于重构化疗后病人的免疫体系,也存在疗效差、副反应明显等诸多问题。此外,还有 IFN、TNF 等其他细胞因子用于肿瘤过继免疫治疗的研究,但效果同样值得商榷。

副作用明显、在肿瘤局部浓度低、抑瘤作用强度不大等缺陷严重限制了细胞因子的研究与应用。为了解决这些问题,目前人们尝试将细胞因子与单克隆抗体进行组合,或与免疫检查点抑制抗体以及免疫原型化疗联合应用以增强其特异性、减轻不良反应^[32,33],从而提升抗癌抑瘤效果。相关的临床结果也证实了这一研究方向的可行性,如 Newman RG 等将 IL-2 与抗 IL-2 单克隆抗体 S4B6(IL-2S4B6)联合给药用于治疗接受造血干细胞移植(HSCT)的血液癌症患者,经过治疗患者体内记忆表型 CD8(+)T 淋巴细胞和天然杀伤(NK)细胞大量增生,极大地增强了患者的先天免疫功能并有效地降低了移植后肿瘤的复发率^[34]。

1.4 非特异性免疫增强剂治疗

手术等传统治疗手段均会给患者机体带来不同程度的损

伤,加之患者本身即处于免疫低下的状态,因此癌症患者的机体免疫状况往往不容乐观。以胸腺肽、卡介苗、脂质 A 等为代表的免疫增强剂可调节宿主的免疫功能,并作为辅助手段用于恶性肿瘤的临床治疗,如胸腺肽- α 1 用于治疗高龄患者消化道肿瘤^[35],卡介苗用于膀胱灌注治疗膀胱癌^[36],单磷酸脂质 A 和 SA-4-1BBL 组合使用作为肿瘤相关抗原(TAA)疫苗的新型佐剂^[37]。

2 肿瘤免疫治疗效果评估

WHO 标准和 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)标准是目前常规化疗疗法中进行目标治疗监测最常用和最有效的标准,均通过肿瘤大小的变化以及病灶缩减情况对临床疗效进行评价。与传统放化疗相比,免疫治疗通过诱导癌症特异性免疫应答或通过修饰天然免疫过程产生抗肿瘤作用,其临床反应模式超出了细胞毒剂的临床反应模式。此外免疫治疗具有疗效的延迟效应^[38],即在治疗早期瘤体改变并不明显甚至有扩大趋势,依照传统标准进行评价时往往会因此低估甚至误估肿瘤免疫治疗的效果。因此一个更合理、更可行、更匹配的肿瘤免疫治疗评价标准亟待制定^[39]。

通过参考传统评价体系并结合肿瘤免疫治疗的特点,人们制定出了用于评价免疫治疗效果的标准——免疫相关反应标准(Immune-related Response Criteria, irRC)。与传统评价标准不同,irRC 将可测量的新发病灶计入肿瘤负荷中,并将肿瘤负荷与基线肿瘤负荷进行比较从而对临床治疗效果做出评估。

O'Day S J 等用 Ipilimumab 治疗晚期黑素瘤并利用 irRC 对治疗效果进行了评价^[40]。结果表明,9.7%疾病进展(Progressive Disease, PD)的患者在应用 Ipilimumab 后仍有明显的抗肿瘤效果,揭示了免疫治疗对于早期总肿瘤负荷增加或出现新发病灶的患者仍具有临床治疗意义,且与肿瘤免疫治疗的临床经验高度吻合^[41],进一步证明使用 irRC 进行免疫疗效评价较传统评价标准更加准确合理。

3 肿瘤免疫治疗面临的问题

近年来,以单克隆抗体、肿瘤疫苗、细胞免疫为代表的肿瘤免疫治疗迅速发展并取得了良好的临床疗效,但同时也存在诸多问题亟待解决。例如,因肿瘤微环境的复杂性、肿瘤治疗的综合性,仅通过免疫途径进行肿瘤治疗所获得的临床效果往往难以令人满意;免疫治疗临床适应证较为局限,多适用于术后防止肿瘤复发、晚期肿瘤姑息性治疗、手术治疗不彻底及无法耐受手术的患者,因此相对于传统放化疗疗法,免疫治疗仍处于辅助地位。目前,临床上常将免疫治疗与传统治疗手段联合应用以增强抑瘤效果,但是这类组合常具有盲目性、尝试性以及经验性,其科学性和合理性也因此受到了质疑。此外,采用何种临床疗效评价标准对此类组合治疗方案进行评估仍存在争议。除上述问题之外,我国肿瘤免疫治疗的发展更面临着一些特殊问题。如:专业科研团队的缺乏、统一的操作规范的缺失、相关仪器和设施的落后等因素导致我国免疫治疗水平的相对落后;国内学者注册临床研究意识较为薄弱,以 DC 肿瘤疫苗临床试验为例,由大陆地区注册并实施的临床研究仅 3 项(占全球总数的 1%)^[42];国内对于肿瘤疫苗监管的制度和法规尚不明确,这在某种程度上限制了免疫治疗临床研究的开展。

4 趋势与展望

肿瘤免疫治疗在发展过程中面临着诸多问题与挑战,但对科研工作者来讲往往意味着新的发现和前所未有的机遇。

关于肿瘤疫苗,制作多种免疫因子以及混合疫苗并积极开发应用各种相关抗原、载体、佐剂,或是肿瘤疫苗领域的新方向。对于免疫细胞治疗而言,如何精简免疫细胞的工程化修饰并更精准的进行个体治疗则需要进一步优化,如何在扩大适应证的同时提高疗效与特异性也是未来研究的指向标。

目前,以高度靶向性为特征的抗体类药物是免疫治疗的重要组成部分,对新的免疫治疗靶点(相对特异的肿瘤抗原)的探索仍需继续进行。此外,一些生物标记物(Biomarker)对于此类药物的临床应用有重要的指导意义。例如,一项对应用抗 CTLA-4 抗体免疫治疗黑色素瘤的临床随访结果显示:在基线、第3周和第6周时,血清中呈低表达水平的 S100B 和 LDH 往往预示着更好的治疗效果和更长的生存期^[49]。因此寻找与某种肿瘤相关的生物标记物来指示疗效并指导临床用药以达到最理想的抗癌效果将会是临床应用的另一发展方向。

此外,单一的免疫治疗往往难以达到良好的效果,为提高抗癌效果,免疫治疗与其他治疗手段联合应用是今后发展的重大趋势,因此,了解各种治疗手段间的相互作用机制、探索各种手段组合使用的适应证与禁忌证并由此设计出科学合理的联合用药方案必将成为新的研究热点。

5 结语

免疫治疗指示了探索恶性肿瘤治疗道路的新方向,其广泛发展和飞速进步为治愈肿瘤带来新的曙光和希望。与此同时,我们也要清楚地认识到肿瘤免疫治疗应用的局限性和当前存在的一些问题。相信随着人们对肿瘤微环境的进一步认识,对肿瘤逃逸机制的深入探索,肿瘤的免疫治疗的发展将更上层楼,从而为肿瘤患者带来更多的福音。

致谢:衷心感谢国家重点研发计划"宫颈癌筛查与干预新技术及方案的研究"基金的支持。

参考文献(References)

- [1] Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy [J]. Science, 2013, 342 (6165): 1432-1433
- [2] 任军,黄红艳. 中国肿瘤细胞免疫治疗的现状与趋势 [J]. 转化医学研究(电子版), 2014, (03): 63-69
Ren Jun, Huang Hong-yan. Research status and trend of immunotherapy in Chinese tumor cells[J]. Translational Medicine Research (Electronic Edition), 2014, (03): 63-69
- [3] Hsu F J, Benike C, Fagnoni F, et al. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells [J]. Nat Med, 1996, 2(1): 52-58
- [4] Wei X X, Fong L, Small E J. Prostate Cancer Immunotherapy with Sipuleucel-T: Current Standards and Future Directions[J]. Expert Review of Vaccines, 2015, 14(12): 1-13
- [5] Bonifaz L C. Ralph M. Steinman, 2011 Nobel for his contributions on immunity[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2012, 50(2): 123-125
- [6] Subklewe M, Geiger C, Lichtenegger F S, et al. New generation dendritic cell vaccine for immunotherapy of acute myeloid leukemia[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2014, 63(10): 1093-1103
- [7] Mitchell D A, Batich K A, Gunn M D, et al. Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients [J]. Nature, 2015, 519(7543): 366-369
- [8] Arab S, Kheshtchin N, Ajami M, et al. Increased efficacy of a dendritic cell-based therapeutic cancer vaccine with adenosine receptor antagonist and CD73 inhibitor [J]. Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 2017, 39(3): 1010428317695021
- [9] Medon M, Vidacs E, Vervoort S J, et al. HDAC inhibitor panobinostat engages host innate immune defenses to promote the tumoricidal effects of trastuzumab in HER2+ tumors [J]. Cancer Research, 2017 [Epub ahead of print]
- [10] Esser L, Weiher H, Schmidtwolf I. Increased Efficacy of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Combination with Cytokine-Induced Killer Cells in Lymphoma[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(7): 1056
- [11] Chen R, Hou J, Newman E, et al. CD30 Downregulation, MMAE Resistance, and MDR1 Upregulation Are All Associated with Resistance to Brentuximab Vedotin [J]. Molecular cancer therapeutics, 2015, 14 (6)
- [12] Baker L C, Boulton J K, Thomas M, et al. Acute tumour response to a bispecific Ang-2-VEGF-A antibody: insights from multiparametric MRI and gene expression profiling [J]. British Journal of Cancer, 2016, 115(6): 691-702
- [13] Fossati M, Buzzonetti A, Monego G, et al. Immunological changes in the ascites of cancer patients after intraperitoneal administration of the bispecific antibody catumaxomab (anti-EpCAM × anti-CD3)[J]. Gynecologic Oncology, 2015, 138(2): 343-51
- [14] Sehoul J, Pietzner K, Wimberger P, et al. Catumaxomab with and without prednisolone premedication for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of the randomised phase IIIb CASIMAS study[J]. Medical Oncology, 2014, 31(8): 1-10
- [15] Hu S, Fu W, Xu W, et al. Four-in-one antibodies have superior cancer inhibitory activity against EGFR, HER2, HER3 and VEGF through disruption of HER/MET crosstalk [J]. Cancer Res, 2015, 75 (1): 159-170
- [16] Camacho L H. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations [J]. Cancer Medicine, 2015, 4(5): 661
- [17] Sundar R, Soong R, Cho B C, et al. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2014, 85(2): 101-109
- [18] Garon E B, Rizvi N A, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (21): 2018-2028
- [19] Baitsch L, Legat A, Barba L, et al. Extended co-expression of inhibitory receptors by human CD8 T-cells depending on differentiation, antigen-specificity and anatomical localization[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30852
- [20] Liu J, Zhang S, Hu Y, et al. Targeting PD-1 and Tim-3 Pathways to Reverse CD8 T-Cell Exhaustion and Enhance Ex Vivo T-Cell Responses to Autologous Dendritic/Tumor Vaccines [J]. Journal of Immunotherapy, 2016, 39(4): 171

- [21] Koido S. Dendritic-Tumor Fusion Cell-Based Cancer Vaccines[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(6): 828
- [22] Morse M A, Clay T M, Hobeika A C, et al. Phase I study of immunization with dendritic cells modified with fowlpox encoding carcinoembryonic antigen and costimulatory molecules [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(8): 3017-3024
- [23] Shindo Y, Hazama S, Maeda Y, et al. Adoptive immunotherapy with MUC1-mRNA transfected dendritic cells and cytotoxic lymphocytes plus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer [J]. Journal of Translational Medicine, 2014, 12(1): 175
- [24] Schmeel L C, Schmeel F C, Coch C, et al. Cytokine-induced killer (CIK) cells in cancer immunotherapy: report of the international registry on CIK cells (IRCC)[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2015, 141(5): 839
- [25] Wang X, Yu W, Li H, et al. Can the dual-functional capability of CIK cells be used to improve antitumor effects?[J]. Cellular Immunology, 2014, 287(1): 18
- [26] Zhan H L, Gao X, Pu X Y, et al. A randomized controlled trial of postoperative tumor lysate-pulsed dendritic cells and cytokine-induced killer cells immunotherapy in patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(21): 3771-3777
- [27] Wang Z X, Cao J X, Wang M, et al. Adoptive cellular immunotherapy for the treatment of patients with breast cancer: a meta-analysis[J]. Cytotherapy, 2014, 16(7): 934
- [28] Wang Z X, Cao J X, Liu Z P, et al. Combination of chemotherapy and immunotherapy for colon cancer in China: A meta-analysis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(4): 1095-1106
- [29] Ran L F, Xie X P, Xia J Z, et al. Specific antitumor immunity of H1-FU-activated cytotoxic T lymphocytes after adoptive transfusion in tumour-bearing mice[J]. International Journal of Hyperthermia, 2016, (2): 1
- [30] Zhang G, Zhao H, Wu J, et al. Adoptive immunotherapy for non-small cell lung cancer by NK and cytotoxic T lymphocytes mixed effector cells: Retrospective clinical observation [J]. International Immunopharmacology, 2014, 21(2): 396
- [31] Montero E, Alonso L, Perez R, et al. Interleukin-2 mastering regulation in cancer and autoimmunity [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2007, 1107(1): 239-250
- [32] Kohlhapp F J, Broucek J R, Hughes T, et al. NK cells and CD8+T cells cooperate to improve therapeutic responses in melanoma treated with interleukin-2 (IL-2) and CTLA-4 blockade [J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2015, 3(1): 18
- [33] Vacchelli E, Eggermont A, Fridman W H, et al. Trial watch: immunostimulatory cytokines[J]. Oncoimmunology, 2013, 2(7): e24850
- [34] Newman R G, Dee M J, Malek T R, et al. Heat shock protein vaccination and directed IL-2 therapy amplify tumor immunity rapidly following bone marrow transplantation in mice [J]. Blood, 2014, 123(19): 3045-55
- [35] 万鸿,万里鹏,刘静.胸腺肽 $\alpha 1$ 对高龄患者消化系统肿瘤的临床效果研究[J].胃肠病学和肝病学杂志, 2013, (11): 1105-1107
Wan Hong, Wan Li-peng, Liu Jing. Clinical effects of thymosin $\alpha 1$ on gastrointestinal carcinoma in elderly patients [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2013, (11): 1105-1107
- [36] Ryk C, Koskela L R, Thiel T, et al. Outcome after BCG treatment for urinary bladder cancer may be influenced by polymorphisms in the NOS₂ and NOS₃ genes[J]. Redox Biology, 2015, 6: 272-7
- [37] Srivastava A K, Dinc G, Sharma R K, et al. SA-4-IBBL and monophosphoryl lipid A constitute an efficacious combination adjuvant for cancer vaccines[J]. Cancer Research, 2011, 74(22): 6441-51
- [38] Hoos A, Parmiani G, Hege K, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics[J]. J Immunother, 2007, 30(1): 1-15
- [39] Wolchok J D, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(23): 7412-7420
- [40] O'Day S J, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A multicenter single-arm phase II study [J]. Ann Oncol, 2010, 21(8): 1712-1717
- [41] 任秀宝,于津浦.肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准[J].中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, (04): 351-354
Ren Xiu-bao, Yu Jin-pu. New criteria for evaluating efficiency of cancer immunotherapy[J]. Chin J Cancer Biother, 2011, (04): 351-354
- [42] 陈虎,唐晓义,张斌.树突状细胞肿瘤疫苗:全球临床试验巡礼[J].中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, (01): 1-10
Chen Hu, Tang Xiao-yi, Zhang Bin. Dendritic cell-based cancer vaccines: Current status of global clinical trials[J]. Chin J Cancer Biother, 2012, (01): 1-10
- [43] Felix J, Cassinat B, Porcher R, et al. Relevance of serum biomarkers associated with melanoma during follow-up of anti-CTLA-4 immunotherapy [J]. International Immunopharmacology, 2016, 40: 466-473

(上接第 2961 页)

- [27] 白艳,高永平,赵燕,等.核心稳定性训练对痉挛型脑性瘫痪儿童爬行能力的影响[J].中国妇幼保健, 2017, 32(10): 2116-2118
Bai Yan, Gao Yong-ping, Zhao Yan, et al. Effect of core stability training on the crawling ability of children with spastic cerebral palsy [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2017, 32(10): 2116-2118
- [28] Kenis-Coskun O, Giray E, Eren B, et al. Evaluation of postural stability in children with hemiplegic cerebral palsy [J]. J Phys Ther Sci, 2016, 28(5): 1398-1402
- [29] El-Basatiny HM, Abdel-Aziem AA. Effect of backward walk training on postural balance in children with hemiparetic cerebral palsy: a randomized controlled study[J]. Clin Rehabil, 2015, 29(5): 457-467
- [30] Abd El-Kafy EM, El-Basatiny HM. Effect of postural balance training on gait parameters in children with cerebral palsy [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2014, 93(11): 938-947