

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2008.05.018

治疗急性髓系白血病的树突状细胞疫苗的研究进展

Recent progress on immunotherapy for acute myeloid leukemia using dendritic cell vaccines

朱学军¹综述,陈秋生^{2*}审阅(1. 江苏省中医院 血液科,南京 210029; 2. 上海交通大学医学院 附属瑞金医院 血液科,上海 200002)

[摘要] 本文综述了免疫治疗急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的树突状细胞(dendritic cells, DC)疫苗的近期研究进展,主要涉及各种类型的白血病肿瘤抗原的确认与制备,包括 AML 特异融合蛋白及相关多肽、癌症-睾丸抗原、酸洗脱多肽、白血病细胞冻融抗原/凋亡细胞、AML-DC 融合细胞、白血病细胞来源的 DC 等;DC 的制备与特性以及优化方法;临床试验研究的初步结果等,还对今后的研究方向进行了分析和展望。

[关键词] 急性髓系白血病;树突状细胞;疫苗;免疫治疗

[中图分类号] R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2008)05-0497-04

树突状细胞(dendritic cells, DC)是已知功能最强大的专职抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC),参与 T 细胞、B 细胞、NK 细胞的免疫调控,是体内抗肿瘤免疫应答的启动细胞。DC 疫苗是近十年发展起来的新型肿瘤治疗疫苗,主要机制是通过给肿瘤患者免疫接种携带肿瘤抗原的 DC,诱导患者机体产生特异性的、持久的抗肿瘤免疫应答,清除肿瘤细胞^[1]。目前 DC 疫苗已被批准进入 I ~ III 期临床试验,用于治疗淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肾癌、前列腺癌、恶性黑色素瘤、乳腺癌、结肠癌等多种恶性肿瘤^[2]。

除了异基因干细胞移植,急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)目前尚无法根治(M3 型除外)^[3]。目前涌现出多种新的治疗策略^[4],其中应用 DC 疫苗进行免疫治疗,有可能增加对化疗耐药的微小残留病灶的清除,从而延缓或阻止白血病的复发,因而受到广泛的关注^[5]。本文就近年来此方面的研究进展作一综述。

1 肿瘤抗原的类型

DC 疫苗包含两个部分:DC 以及由 DC 提呈的肿瘤抗原。目前多种类型的 AML 肿瘤抗原得到研究,尤其是针对 AML 的新的分子靶点成为研究热点^[6]。

1.1 AML 特异融合蛋白及相关多肽

研究^[7]表明,PML-RARa 融合蛋白或 PML-RARa 融合蛋白来源的多肽(SGAGEAAIETQS),冲击 MoDC 后可以激活特异性 CTL,因而可以作为急性早幼粒细胞白血病免疫治疗的特异抗原。AML1-MTG8 融合蛋白来源多肽(MTG8b 182-191)冲击 DC 后可以诱导特异性 CTL 生成^[8]。

1.2 癌症-睾丸(cancer-testis, CT)抗原

AML 患者血清以 SEREX 技术筛选 CT 抗原的表

达,结果发现 8 种 CT 抗原在 AML 特异性表达,包括 PASD1 等。RT-PCR 检测显示,PASD1 在患者的骨髓和外周血细胞表达,而在患者正常组织中表达极低,在正常人不表达;外周血单核细胞经 GM-CSF + IL-4 体外诱导生成的 DC(MODC)以 PASD1 冲击后可诱导自体 T 细胞应答,提示 PASD1 可做为免疫治疗临床试验的候选抗原分子^[9]。

1.3 酸洗脱多肽

从初发及复发 AML 患者可以获得大量白血病细胞,故可以通过酸洗脱的方法获得白血病细胞膜表面的抗原多肽。研究^[10]显示,AML 患者经化疗获得完全缓解(CR)后,取外周血培养获得 MoDC,以 AML 细胞酸洗脱多肽冲击,可以诱导 Th1 型 CD4⁺ T 细胞应答及生成杀伤自体 AML 细胞的 CD8⁺ CTL。另一研究^[11]进一步分析了采用不同方法酸洗脱多肽的抗原性,表明以 TFA 洗脱人 AML 细胞获得的多肽冲击的 DC,可以刺激产生抗白血病 T 细胞应答,而以枸橼酸洗脱获得的多肽不能诱导 CTL 的产生。

1.4 白血病细胞冻融抗原/凋亡细胞

MoDC 加入白血病细胞冻融抗原或凋亡白血病细胞冲击后,体外均可以强烈激活 T 细胞,产生大量杀伤白血病细胞的 CTL^[12]。AML-DC 在诱导分化过程中可能丢失某些白血病抗原。另一研究^[13]将白血病细胞诱导培养获得的 AML-DC 与自体白血病细胞混合,可产生更强的 T 细胞增殖效应及杀伤能力。

1.5 AML-DC 融合细胞

小鼠 DC 与同系小鼠 AML 细胞株 C1498 融合获得

[作者简介] 朱学军(1971-),男,江苏省武进市人,硕士,主治医师,主要从事造血细胞分化发育及肿瘤免疫治疗的研究

* Corresponding author. E-mail: hqshen@medmail.com.cn

的 AML-DC 融合细胞, 免疫小鼠后可以诱导显著的抗白血病效应, 但与 C1498 细胞裂解抗原冲击的 DC 免疫效应无显著差异^[14]。3 例 AML 患者的 MoDC 与自体 AML 细胞融合后, 均能够诱导出抗白血病的 T 细胞免疫应答^[15]。

1.6 白血病细胞来源的 DC

各类 AML 细胞体外诱导培养均可生成 DC (AML-DC), 这些白血病细胞来源 DC 不仅具有典型的 DC 形态、免疫表型及抗原提呈功能, 更重要的是其本身携带有各类已知和未知的白血病抗原, 可以有效激活和扩增多种白血病特异性 CTL, 杀伤白血病细胞^[16]。

2 DC 疫苗的制备及其特性

AML 患者经治疗获得 CR 后, 可从患者外周血分离 CD14⁺ 单核细胞, 体外培养获得 MoDC, 以 AML 肿瘤抗原冲击的 MoDC 体外可以诱导生成 CTL, 特异性杀伤白血病细胞^[17]。但与其他肿瘤不同的是, AML 细胞体外可以直接诱导分化生成大量的肿瘤细胞来源的 DC。Santiago-Schwarz 等^[18]于 1994 年最早报道了 GM-CSF + IL-4 + IL-6 可以诱导 AML 细胞生成 DC, 但此 DC 不能激活同种 T 细胞。1998 年本课题组首次报道^[19]了 M3 型 AML 细胞经 GM-CSF + IL-4 + TNF- α 诱导培养可以生成 DC, 体外可以刺激同种 T 细胞增殖, 提示可以被用于免疫治疗。1999 年 Choudhury 等^[16]报道应用 GM-CSF + IL-4 + TNF- α /CD40L 从 18 例患者来源的 AML 细胞(包括 M1-M7)诱导生成 AML-DC, 高表达 MHC I、MHC II、B7-2 及 ICAM-1。其后大量报道^[13,20,21]均证实各类 AML 细胞体外以 GM-CSF + IL-4 + TNF- α 等培养可以诱导生成 DC, 其中 M4、M5 型诱导生成的 DC 最多^[22]。由于 AML-DC 体外扩增的方法简单、稳定、易于实施, 获得的 DC 在形态、表型、功能上均与正常 DC 类似, 同时又保留了大部分患者自身的白血病细胞固有抗原, 可以直接作为疫苗接种, 为 AML 的免疫治疗提供了极大的便利, 近年来已经取代了传统 MoDC 的制备方法。目前符合 GMP 规范的 AML-DC 体外大量培养方法已经成熟, 开始被用于临床试验^[23]。

目前还不能从所有 AML 患者培养获得 AML-DC。Kang 等^[24]报道 21 例 AML 患者中, 仅 16 例可以培养出 AML-DC, 不能诱导生成 AML-DC 者显示细胞内存在高水平的 VEGF, 抗体阻断 VEGF 后可以诱导出 AML-DC。随着技术的改进, 目前大约 90% 的 AML 患者可以通过培养获得 AML-DC。研究表明, 除了 M6、M7 型 AML 部分患者外, M0-M5 型 AML 及 CML、CMML、MDS 患者的骨髓及外周血白血病细胞, 均可以诱导培养生成白血病来源的 DC, 从 M0 型 AML 诱导生

成 DC 的时间最长, TNF- α 可以维持和促进 AML 细胞的体外存活与增殖, 显著增加 AML-DC 的产量(论文待发表)。

近年来 AML-DC 的体外培养条件仍在不断研究和优化, 以获得功能更强大的 AML-DC。Choi 等^[25]报道以 AIM-V 无血清培养液诱导培养 AML-DC, 分别加入 0、2%、5%、10% 自体血清, 显示加入 10% 自体血清诱导生成的 DC 表达 CD80、CD83、CD86 及 HLA-DR 的水平最高, 刺激同种 T 细胞增殖的能力最高, 诱导生成分泌 IFN- γ 的 T 细胞量最多, 表明加入高浓度自体血清有助于产生功能更强的 AML-DC。Zhong 等^[26]报道 AML 细胞以 GM-CSF + IL-4 + CTLA-4 单抗(MDX010)共培养生成的 AML-DC, 激活自体 T 细胞的能力增加 7 倍, 产生的 T 细胞分泌 IFN- γ 能力更强, 对 AML 细胞的杀伤活性更强。Lee 等^[27]报道加入 CD40L 培养获得的 AML-DC 具有更强的同种 T 细胞激活能力。研究发现^[28], 以 GM-CSF + IL-4 + TNF- α 培养 14 d 生成的 AML-DC 存在异质性, 其中部分 AML-DC 仍处于不成熟状态, 如果被用于免疫治疗有可能诱导免疫耐受; 于培养 11 d 进一步加入 IFN- α , 至 14 d 时绝大部分 AML-DC 都具有成熟 DC 的形态特征, CD83⁺ 细胞的比例显著增加, HLA-DR、CD86 分子的表达水平也明显增高, 对同种异体 T 淋巴细胞的激活能力也明显增强, 提示 IFN- α 能够诱导绝大部分 AML-DC 的充分成熟分化, 使之具有更强的免疫激活能力。

AML-DC 存在异质性及功能缺陷, 可能影响临床疗效的发挥。应用 GM-CSF + IL-4 + TNF- α + IFN- α 培养体系, 能够诱导绝大部分 AML-DC 的充分成熟分化, 克服上述不足, 可以更安全地被用于临床治疗, 可能获得更好的疗效^[28]。

此外 AML-DC 在诱导分化过程中可能丢失某些白血病抗原。Li 等^[29]应用实时定量 RT-PCR 检测 AML-DC 表达的白血病相关抗原水平是否改变, 结果表明 7/12 患者的 AML-DC 上调 PRAME 表达, 6/12 下调 RHAMM 表达, 2/12 强表达 WT-1, 1/12 强表达蛋白酶-3。为进一步确保 AML-DC 的免疫原性, 以各种类型的白血病肿瘤抗原体外冲击 AML-DC, 如与自体白血病细胞混合, 可以诱导产生更强的 T 细胞增殖效应及杀伤能力^[13]。

佐剂的应用能够进一步增强 AML-DC 的免疫激活功能。Houtenbos 等^[30]报道 AML-DC 与 T 细胞共培养中, 加入 4-1BBL 增加共刺激分子的结合, 可促进 CD8 + T 细胞增殖, IFN- γ 高表达的 TH1 型反应显著增强, 杀伤白血病细胞效应提高, 表明 4-1BBL 是 AML-DC 治疗 AML 的有效佐剂。

3 DC 疫苗临床试验的进展

Roddie 等^[31]报道 5 例 AML 患者经化疗获 CR 后, 接受自体 AML-DC 免疫治疗, 4 例患者检测到抗白血病 T 细胞免疫功能的增强, 但接种 12 个月后, 5 例中仅 2 例保持 CR。Li 等^[23]报道 5 例 AML 患者接种自体 AML-DC, 每 2 周 1 次, 共接种 4 次, 未观察到毒性反应, 检测到患者体内识别 PRAME 白血病抗原多肽 (ALYVDSLFFL) 的 T 细胞增加, 3 例患者接种后 5.5 ~ 13 个月仍存活, 2 例死于进展。Lee 等^[32]报道 2 例 AML 患者经自体 SCT 后, 采集外周血分离 CD14⁺ 细胞培养生成 MoDC, 与白血病细胞裂解物共育 2 h 后制成疫苗接种 4 次, 均被较好耐受, 无明显毒性反应, 检测到体内 T 细胞的增殖, 但骨髓原始细胞比例未获改善。国内陈虎等^[33]报道 13 例 AML 患者经自体骨髓移植后, 取外周血单核细胞体外培养获得 MoDC, 进行免疫治疗, 治疗后长期随访观察其无病生存时间。结果表明, 未发生 DC 免疫治疗相关的严重不良反应; Kaplan-Meier 生存分析结果显示 DC 组 5 年生存率为 75.52%, 非 DC 组 5 年生存率为 45.71%, DC 组在累计生存率上明显优于非 DC 组, 表明 AML 患者在自体 SCT 后应用 DC 免疫治疗可以延长其无病生存时间, 提高长期生存率。

4 结 语

AML-DC 易于制备, 可有效提呈已知和未知的各类白血病抗原, 激活特异性抗白血病免疫功能, 是理想的疫苗, 值得进一步开展深入的研究。尽快通过临床试验验证其在 AML 综合治疗中的实际应用价值, 争取发展成为化疗诱导缓解-强化治疗-自体干细胞移植-AML-DC 疫苗接种的综合治疗模式, 以更有效地清除微小残留病灶, 提高患者长期生存率。此外对于复发难治性 AML 的治疗, 通过 DC 疫苗的免疫接种清除化疗耐药细胞, 提高化疗的缓解率, 也是今后需要重点研究的一个方向。

[参 考 文 献]

[1] Nencioni A, Grünebach F, Schmidt SM, *et al.* The use of dendritic cells in cancer immunotherapy [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 65(3): 191-199.

[2] Lesterhuis WJ, Aarntzen EH, De Vries IJ, *et al.* Dendritic cell vaccines in melanoma: from promise to proof [J]? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 66(2): 118-134.

[3] Hamadani M, Awan FT, Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(5): 556-567.

[4] Blum W, Marcucci G. New approaches in acute myeloid leukemia [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2008, 21(1): 29-41.

[5] Van de Velde AL, Berneman ZN, Van Tendeloo VF. Immunotherapy of hematological malignancies using dendritic cells [J]. *Bull Cancer*, 2008, 95(3): 320-326.

[6] Buzzzi M, Licht JD. New molecular concepts and targets in acute myeloid leukemia [J]. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15(2): 82-87.

[7] Osman Y, Takahashi M, Zheng Z, *et al.* Dendritic cells stimulate the expansion of PML-RAR alpha specific cytotoxic T-lymphocytes: its applicability for antileukemia immunotherapy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 1999, 18(4): 485-492.

[8] Maeda M, Otsuka T, Kimura N, *et al.* Induction of MTG8-specific cytotoxic T-cell lines: MTG8 is probably a tumour antigen that is recognized by cytotoxic T cells in AML1-MTG8-fused gene-positive acute myelogenous leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2000, 111(2): 570-579.

[9] Guinn BA, Bland EA, Lodi U, *et al.* Humoral detection of leukaemia-associated antigens in presentation acute myeloid leukaemia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 335(4): 1293-1304.

[10] Delluc S, Tourneur L, Michallet AS, *et al.* Autologous peptides eluted from acute myeloid leukemia cells can be used to generate specific antileukemic CD4 helper and CD8 cytotoxic T lymphocyte responses *in vitro* [J]. *Haematologica*, 2005, 90(8): 1050-1062.

[11] Delluc S, Tourneur L, Fradelizi D, *et al.* DC-based vaccine loaded with acid-eluted peptides in acute myeloid leukemia: the importance of choosing the best elution method [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(1): 1-12.

[12] Lee JJ, Park MS, Park JS, *et al.* Induction of leukemic-cell-specific cytotoxic T lymphocytes by autologous monocyte-derived dendritic cells presenting leukemic cell antigens [J]. *J Clin Apher*, 2006, 21(3): 188-194.

[13] Gong J, Koido S, Kato Y, *et al.* Induction of anti-leukemic cytotoxic T lymphocytes by fusion of patient-derived dendritic cells with autologous myeloblasts [J]. *Leuk Res*, 2004, 28(12): 1303-1312.

[14] Weigel BJ, Panoskaltis-Mortari A, Diers M, *et al.* Dendritic cells pulsed or fused with AML cellular antigen provide comparable *in vivo* antitumor protective responses [J]. *Exp Hematol*, 2006, 34(10): 1403-1412.

[15] Klammer M, Waterfall M, Samuel K, *et al.* Fusion hybrids of dendritic cells and autologous myeloid blasts as a potential cellular vaccine for acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(3): 340-349.

[16] Choudhury BA, Liang JC, Thomas EK, *et al.* Dendritic cells derived *in vitro* from acute myelogenous leukemia cells stimulate autologous, antileukemic T-cell responses [J]. *Blood*, 1999, 93(3): 780-786.

[17] Xing D, Decker WK, Li S, *et al.* AML-loaded DC generate Th1-type cellular immune responses *in vitro* [J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(2): 95-104.

[18] Santiago-Schwarz F, Coppock DL, Hindenburg AA, *et al.* Identification of a malignant counterpart of the monocyte-dendritic cell progenitor in an acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 1994, 84(9): 3054-3062.

[19] 朱学军, 楼国良, 弥静, 等. 人急性早幼粒细胞性白血病细胞诱导分化生成树突状细胞的体外研究 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 1998, 5(4): 247-252.

- [20] Lim MN, Leong CF, Cheong SK, *et al.* Generation of dendritic cells from acute myeloid leukaemia cells and monocytes: our local experience[J]. *Malays J Pathol.* 2003, 25(2): 107-112.
- [21] Savchenko VG, Sadovnikova Elu, Parovichnikova EN, *et al.* The induction of the antitumor activity of T-lymphocytes by antigen-presenting cells obtained from the blast cells of patients with acute leukemias[J]. *Ter Arkh.* 2000, 72(7): 14-21.
- [22] Kufner S, Fleischer RP, Kroell T, *et al.* Serum-free generation and quantification of functionally active leukemia-derived DC is possible from malignant blasts in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes[J]. *Cancer Immunol Immunother.* 2005, 54(10): 953-970.
- [23] Li L, Giannopoulos K, Reinhardt P, *et al.* Immunotherapy for patients with acute myeloid leukemia using autologous dendritic cells generated from leukemic blasts[J]. *Int J Oncol.* 2006, 28(4): 855-861.
- [24] Kang HK, Park JS, Kim SK, *et al.* Down-regulation of cellular vascular endothelial growth factor levels induces differentiation of leukemic cells to functional leukemic-dendritic cells in acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma.* 2006, 47(10): 2224-2233.
- [25] Choi BH, Kang HK, Park JS, *et al.* Optimization of the concentration of autologous serum for generation of leukemic dendritic cells from acute myeloid leukemic cells for clinical immunotherapy[J]. *J Clin Apher.* 2006, 21(4): 233-240.
- [26] Zhong RK, Loken M, Lane TA, *et al.* CTLA-4 blockade by a human MAb enhances the capacity of AML-derived DC to induce T-cell responses against AML cells in an autologous culture system [J]. *Cytotherapy.* 2006, 8(1): 3-12.
- [27] Lee JJ, Choi BH, Nam JH, *et al.* The generation of leukemic dendritic cells from acute myeloid leukemia cells is potentiated by the addition of CD40L at the terminal maturation stage[J]. *J Clin Apher.* 2004, 19(3): 130-136.
- [28] 朱学军, 李晓惠, 姜鹏君, 等. α 干扰素促进急性髓性白血病来源的树突状细胞的成熟分化[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志.* 2007, 14(6): 557-561.
- [29] Li L, Reinhardt P, Schmitt A, *et al.* Dendritic cells generated from acute myeloid leukemia (AML) blasts maintain the expression of immunogenic leukemia associated antigens[J]. *Cancer Immunol Immunother.* 2005, 54(7): 685-693.
- [30] Houtenbos I, Westers TM, Dijkhuis A, *et al.* Leukemia-specific T-cell reactivity induced by leukemic dendritic cells is augmented by 4-1BB targeting[J]. *Clin Cancer Res.* 2007, 13(1): 307-315.
- [31] Roddie H, Klammer M, Thomas C, *et al.* Phase I / II study of vaccination with dendritic-like leukemia cells for the immunotherapy of acute myeloid leukemia[J]. *Br J Haematol.* 2006, 133(2): 152-157.
- [32] Lee JJ, Kook H, Park MS, *et al.* Immunotherapy using autologous monocyte-derived dendritic cells pulsed with leukemic cell lysates for acute myeloid leukemia relapse after autologous peripheral blood stem cell transplantation[J]. *J Clin Apher.* 2004, 19(2): 66-70.
- [33] 陈 虎, 楼 晓, 江 岷, 等. 树突状细胞介导的抗白血病效应的临床研究[J]. *中华血液学杂志.* 2005, 13(3): 412-416.
- [收稿日期] 2008 - 06 - 26 [修回日期] 2008 - 08 - 01
[本文编辑] 王 莹

(上接第 496 页)

- [15] Liang Z, Brooks J, Willard M, *et al.* CXCR4/CXCL12 axis promotes VEGF-mediated tumor angiogenesis through Akt signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007, 359(3): 716-722.
- [16] Walser TC, Fulton AM. The role of chemokines in the biology and therapy of breast cancer [J]. *Breast Dis.* 2004, 20: 137-143.
- [17] Wang J, Shiozawa Y, Wang J, *et al.* The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer [J]. *J Biol Chem.* 2008, 283(7): 4283-4294.
- [18] Liang Z, Wu H, Reddy S, *et al.* Blockade of invasion and metastasis of breast cancer cells via targeting CXCR4 with an artificial microRNA [J]. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007, 363(3): 542-546.
- [19] Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, *et al.* Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis [J]. *Nature.* 2007, 449(7162): 557-563.
- [20] Tanaka T, Bai Z, Srinoulprasert Y, *et al.* Chemokines in tumor progression and metastasis [J]. *Cancer Sci.* 2005, 96(6): 317-322.
- [21] Yaal-Hahoshen N, Shina S, Leider-Trejo L, *et al.* The chemokine CCL5 as a potential prognostic factor predicting disease progression in stage II breast cancer patients [J]. *Clin Cancer Res.* 2006, 12(15): 4474-4480.
- [22] Luboshits G, Shina S, Kaplan O, *et al.* Elevated expression of the CC chemokine regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) in advanced breast carcinoma [J]. *Cancer Res.* 1999, 59(18): 4681-4687.
- [23] Niwa Y, Akamatsu H, Niwa H, *et al.* Correlation of tissue and plasma RANTES levels with disease course in patients with breast or cervical cancer [J]. *Clin Cancer Res.* 2001, 7(2): 285-289.
- [24] Corcoran KE, Trzaska KA, Fernandes H, *et al.* Mesenchymal stem cells in early entry of breast cancer into bone marrow [J]. *PLoS ONE.* 2008, 3(6): e2563.
- [25] Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. Preparing the "soil": the premetastatic niche [J]. *Cancer Res.* 2006, 66(23): 11089-11093.
- [26] Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, *et al.* Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis [J]. *Nat Cell Biol.* 2006, 8(12): 1369-1375.
- [27] Rafii S, Lyden D. S100 chemokines mediate bookmarking of premetastatic niches [J]. *Nat Cell Biol.* 2006, 8(12): 1321-1323.
- [28] Wu S, Xing W, Peng J, *et al.* Tumor transfected with CCL21 enhanced reactivity and apoptosis resistance of human monocyte-derived dendritic cells [J]. *Immunobiology.* 2008, 213(5): 417-426.
- [收稿日期] 2008 - 07 - 03 [修回日期] 2008 - 08 - 20
[本文编辑] 韩 丹