

DOI: 10. 3872/j. issn. 1007-385X. 2009. 06. 019

肿瘤疫苗的研究进展

Research progress of tumor vaccines

萨仁高娃 综述, 毕力夫, 吴 岩* 审阅 (内蒙古医学院 组织胚胎学教研室, 内蒙古 呼和浩特 010059)

[摘要] 随着肿瘤免疫学的不断发展, 肿瘤疫苗已成为肿瘤免疫治疗研究的热点。目前, 肿瘤细胞疫苗在多项临床试验中的效果较为明显, 在患者体内可检测出有意义的免疫应答反应, 且患者有很好的耐受性; 基因疫苗在动物实验和临床试验中显示出靶向性和充分激活抗肿瘤免疫等优点; 肿瘤多肽疫苗, 因其化学性质稳定、易于制备、无潜在致癌性等优点, 更是受到广泛关注; 以现代分子生物学技术将肿瘤细胞、裂解的肿瘤细胞成分或肿瘤细胞的凋亡产物、肿瘤 mRNA 或 DNA 等修饰树突状细胞制成疫苗, 则为肿瘤治疗开辟了一种新的途径; 细胞毒性 T 淋巴细胞表位肽疫苗通过在体内、外激发特异性 CTL 抗肿瘤免疫应答, 部分多肽表位疫苗已进入临床 I 期和 II 期试验, 并取得较好的疗效。本文将对这些肿瘤疫苗的作用特点、研究进展及应用现状作一综述。

[关键词] 肿瘤; 疫苗; 免疫治疗

[中图分类号] R730. 51; R967

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)06-0644-04

肿瘤的免疫治疗机制是通过调动宿主的天然防卫机制或给予靶向性很强的物质来取得抗肿瘤效应, 主要包括体细胞疗法与细胞因子疗法、肿瘤疫苗、分子靶向治疗、放免靶向治疗、肿瘤基因治疗和生物化疗等方法^[1-3]。其中, 肿瘤疫苗是近年研究的热点之一, 其原理是通过激活患者自身免疫系统, 利用肿瘤细胞或肿瘤抗原物质诱导机体的特异性细胞免疫和体液免疫反应, 增强机体的抗癌能力, 阻止肿瘤的生长、扩散和复发, 以达到清除或控制肿瘤的目的。

1 肿瘤疫苗的生物特点

肿瘤疫苗来源于自体或异体肿瘤细胞或其粗提取物, 带有肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)或肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)。它可通过激发特异性免疫功能来攻击肿瘤细胞, 克服肿瘤产物所引起的免疫抑制状态, 增强 TAA 的免疫原性, 提高自身免疫力来消灭肿瘤。TSA 的免疫治疗可以启动以肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)反应为主的抗肿瘤效应, 有效打击肿瘤, 防止转移、复发且不伤及无关组织, 其抗肿瘤特异性和免疫记忆性是其他方法所不能比拟的。它既可以独立地治疗肿瘤, 又可与手术及放、化疗结合, 具有疗效高、特异性强、不良反应小等优点, 尤其对于中晚期已经发生转移的恶性肿瘤而言, 它具有独到的治疗作用, 故在肿瘤综合治疗中占有重要地位。

根据肿瘤疫苗的具体用途, 可分为两种: 一种是预防性疫苗, 如用与某些特殊肿瘤发生有关的基因制备疫苗, 接种于具有遗传易感性的健康人群, 进而可以控制肿瘤的发生。另一种是治疗性疫苗, 它以肿瘤相关抗原为基础, 主要用于化疗后的辅助治疗。根据

肿瘤疫苗的来源, 又可分为肿瘤细胞疫苗、基因疫苗、多肽疫苗、树突状细胞疫苗、CTL 表位肽疫苗等。

2 肿瘤细胞疫苗

肿瘤细胞疫苗是从机体肿瘤组织中提取肿瘤细胞, 经灭活处理后使瘤细胞丧失致瘤性, 但仍保持其免疫原性, 然后对机体进行主动免疫。理论上这类疫苗可提供肿瘤抗原, 包括 TSA 和 TAA, 诱导机体产生抗肿瘤免疫应答。但肿瘤细胞 TSA 表达低下, 并缺乏一些免疫辅助因子的表达, 免疫原性较低, 常无法有效地诱导抗肿瘤免疫应答。因此, 通常采用在疫苗中加入诱导免疫应答的细胞因子, 如 IL-2^[4]、IL-4 和 GM-CSF 等, 或导入细胞因子的编码基因, 或导入协同共刺激分子的编码基因, 借此来达到增强疫苗免疫原性的目的, 其中以 GM-CSF 被认为最为有效。在疫苗接种的部位, 局部表达的 GM-CSF 能够增加抗原提呈细胞 APC 数量, 从而有效地捕获、加工和提呈抗原给 T 细胞^[5]。而在肿瘤细胞疫苗中导入协同共刺激分子, 能够提供 T 细胞活化所需的非特异性第二信号, 促进免疫应答, 其中以 B7.1 的研究较为典型^[6]。

3 基因疫苗

基因疫苗(genetic vaccine)又称 DNA 疫苗, 是利

[基金项目] 内蒙古自治区科技计划项目(No. 20080502)。Supported by the Science and Technology Program of Inner Mongolia Autonomous Region (No. 20080502)

[作者简介] 萨仁高娃(1981-), 女, 蒙古族, 内蒙古自治区呼伦贝尔市人, 硕士研究生, 主要从事肿瘤分子生物学研究。E-mail: wawa620@tom.com

* 通信作者(Corresponding author)。E-mail: yanw007@sina.com

用基因工程技术将编码肿瘤特异性抗原的基因结合于表达载体上(重组病毒或质粒DNA),再将疫苗直接注入机体,借助载体本身和机体内的基因表达系统表达出期望的抗原,从而诱导特异性的细胞免疫应答^[7]。因此,如何确定针对性强的肿瘤相关抗原编码基因,以及如何有效保证目的基因在体内充分表达,是肿瘤基因疫苗研究重点。Rinaldi等^[8]发现,源于B细胞淋巴瘤的VH-CDR3区序列的DNA疫苗免疫小鼠也可以获得比较持久的抗VH-CDR3独特型抗体反应。他们的实验结果为应用CDR3区基因疫苗治疗B细胞淋巴瘤提供了依据;该方法更具有方法学上的便利性,便于独特型的DNA疫苗在临床上的广泛应用。

研究^[9]证明,将编码细胞因子、细菌毒素、蛋白佐剂的DNA与携带抗原基因的质粒DNA有机融合,能加强质粒DNA的免疫原性。此外,病毒载体的DNA疫苗也进入了临床研究阶段,它具有较强的激活固有免疫反应的能力,通过TLR依赖和非依赖途径募集和活化抗原特异性T细胞,同时病毒载体激活的炎症信号能够影响IFN-1依赖的CD8⁺T细胞的局部扩增和免疫记忆的形成。最常用的病毒载体是重组腺病毒和重组痘病毒载体^[10]。ATP依赖的抗原提呈相关转运蛋白(TAP1)在抗原直接提呈给CD8⁺T细胞和外源性抗原在DC中交叉提呈的过程中发挥重要作用。由于TAP1在肿瘤细胞中表达极度低下,肿瘤细胞表面抗原的表达缺失使其极易发生免疫逃逸。Lou等^[11]给恶性黑色素瘤小鼠注射编码人TAP1的重组不复制腺病毒,诱导出有效抗肿瘤CTL反应,肿瘤浸润性DC增加,记忆性T细胞亚类增多,动物存活期延长。Gnjatic等^[12]对患者皮下注射含NY-ESO-1抗原的DNA疫苗,也证实可引起抗原特异性T细胞反应,产生抗肿瘤反应。

此外,还有将热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)融入了含有肿瘤抗原基因的DNA疫苗,与单纯DNA疫苗相比,这种融合疫苗可增加抗原加工提呈的效率,将有限的抗原更为有效地提呈给树突状细胞DC,弥补了单纯DNA疫苗在体内合成的抗原量很低的缺陷。以甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)基因、人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER/Neu)基因以及前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)基因分别与HSP70基因组成的各种融合DNA疫苗在小鼠体内都诱导了高效的CD8⁺T细胞杀伤效应,有效抑制了肿瘤的生长,并明显延长荷瘤小鼠的寿命^[13-14]。

4 肿瘤多肽疫苗

肿瘤多肽疫苗是通过提取高纯度肿瘤细胞特异性抗原多肽,即所谓的优势表位,来激发特异性更强的肿

瘤T细胞免疫。黑色素瘤通常对常规全身治疗耐受,且被认为是一种具有高免疫原性的肿瘤,较适合免疫治疗,因此目前大部分的肿瘤多肽疫苗的临床研究都集中于黑色素瘤^[15-16]。Atzpodien等^[17]以黑色素瘤抗原MelanA/MART1、MAGE-1、gp100及酪氨酸酶联合GM-CSF构建多肽疫苗,对24名恶性黑色素瘤复发切除术后的患者进行治疗,结果显示,2年内未出现转移者占8.6%,2年内未出现远处转移者占68%,2年总生存率为85%,未见严重不良反应。Yamanaka等^[18]认为多肽的免疫疗法可成功诱导抗胶质瘤免疫反应,且能延长患者生存期而没有明显的不良反应。Noguchi等^[19]将个性化的多肽疫苗用于局限性前列腺癌患者根治术(RRP)前治疗,以单纯行RRP的患者作为对照,结果表明多肽疫苗安全且无严重不良反应,疫苗组CTL反应和抗多肽IgG滴度增加,CD45RO(+)浸润细胞的强度明显高于对照组,并且CD8⁺T细胞仅在CTL组出现。Bolonaki等^[20]以多肽TERT572Y治疗22名进展期非小细胞性肺癌患者,第2次免疫后有16(76.2%)名患者出现TERT572Y特异性T细胞反应,在第6次免疫后上升到90.9%,整个过程中,病情稳定率达36.4%;随访中发现,出现早期免疫应答的患者比无应答患者的中位生存期明显延长,提示免疫应答率和生存时间成正相关。

5 DC疫苗

随着对肿瘤抗原鉴定的发展,为肿瘤特异性免疫治疗提供了基础,同时以TAA为基础的DC疫苗得以广泛的应用^[21-22]。应用肿瘤抗原或抗原多肽在体外冲击DC,使其致敏,然后将其回输或免疫接种到荷瘤宿主,进行肿瘤免疫治疗,能够显著地诱导机体产生抗原特异性细胞毒性T淋巴细胞(CTL),产生保护性免疫反应,并且能够治疗荷瘤宿主以及肿瘤患者^[23-25]。Bontkes等^[26]将TAA和IL-12 mRNA共同转染成熟的DC,研究发现,DC疫苗组可明显增加CTL和自然杀伤(NK)细胞活性。揭示了免疫细胞因子与DC融合在抗卵巢癌免疫治疗中的作用。Tobiasova等^[27]用卵巢癌患者单个核细胞在体外培养成熟的DC,与经辐射致凋亡的自身肿瘤细胞在体外经脉冲融合,可激发增殖肿瘤特异性T细胞,由于凋亡细胞及其清道夫受体与DC协同作用,加强了MHC-I提呈给CD8⁺T细胞能力,从而加速了肿瘤细胞的凋亡,延长T细胞的保护作用时间。此研究加速了融合疫苗进入临床的研究进展,同时提示,个体化DC融合瘤细胞疫苗对自身卵巢癌患者免疫治疗的可行性。

6 CTL表位肽疫苗

近年来有研究^[28-29]报道基于特定分子的肿瘤免疫

治疗能取得更好的抗肿瘤效应。用表达于肿瘤细胞表面的肿瘤抗原的 CTL 表位肽刺激机体, 可以产生抗原特异性的 CTL 细胞, 从而参与肿瘤免疫应答, 其机理在于用 CTL 表位肽刺激机体后, 可引起抗原特异性的 CTL 细胞的克隆增殖, 而 CD8⁺ 的 CTL 是目前认为抗肿瘤免疫的主要效应细胞, 它可向胞外释放穿孔素、细胞溶解素等物质或通过细胞表面的死亡受体(肿瘤坏死因子受体家族的成员)等溶解靶细胞, 同时亦可分泌 IFN- γ 等细胞因子间接杀伤肿瘤细胞^[30]。因此可应用肿瘤抗原的 CTL 表位肽直接诱导特异性 CTL 抗肿瘤应答, 将成为一种方便有效的方法。在不同肿瘤细胞中广泛表达的 G 蛋白调节信号(regulator of G protein signaling, RGS) 被证实具有 CTL 表位的存在, 成为潜在的疫苗设计表位^[31]。Svane 等^[32]报道用来源于野生型 P53 基因的 HLA-A2.1 限制性多肽表位诱导树突状细胞制成疫苗, 免疫治疗 26 例 HLA-A2.1 阳性的进展期乳腺癌患者, 每 1~2 周皮内注射 1 次, 结果有 7 例患者在接种疫苗 2~3 次后因为病情加重或死亡而终止治疗, 其余 19 例患者均接受 6 次疫苗接种, 19 例患者中有 8 例病情稳定(SD), 11 例病情进展(PD), 而且在 8 例 SD 患者中有 4 例可检测到 p53 特异的 CTL 反应, 在 11 例 PD 患者中则有 2 例检测到 p53 特异的 CTL 反应。

7 其他肿瘤疫苗

Exosomes 是一种由真核细胞释放的纳米级的膜性小囊泡, 它是由细胞的多泡体(MVB) 出胞时与细胞膜融合后, 向细胞外环境释放的囊性结构。Exosomes 负载有其来源细胞所特有的蛋白和脂质。在 DC 传递膜分子的过程中, exosomes 可能充当重要的角色。在体外应用 exosomes 直接致敏体外激活的 CD4⁺ T 细胞, 并检测其所诱导的 CTL 反应和抗肿瘤免疫。结果显示, Exosomes 也能转移其所含有的抗原提呈分子以及 pMHC-I 给 CD4⁺ T 细胞。获得 exosomes 抗原提呈分子以及 pMHC-I 的 CD4⁺ T 细胞 exosomes, 能够发挥更强的免疫刺激活性。不仅能够诱导比 DC 更强的抗原特异性的抗肿瘤作用以及记忆 T 细胞, 而且能够克服调节 T 细胞所介导的免疫抑制作用, 显示其较 DC 更强的免疫源性^[33]。肿瘤来源的 exosomes 可在细胞之间传递抗原信息并在体内产生特异性抗瘤免疫应答。通过 HSP 携带肿瘤细胞的抗原, 传递肿瘤抗原肽, 提供 NK 和 T 细胞作用的相关靶点, 以激活 CTL、NK 细胞发挥有效抗瘤效应, 有望成为新型的肿瘤疫苗^[34-35]。最近, 我们^[36]利用 5-脱氧杂氮胞苷对肝癌细胞株进行诱导后, 发现它可促使肝癌细胞分泌的 exosomes 数量增加, 并且使 exosomes 负载的 HSP70、HLA- I 和 NY-

ESO-1 免疫分子的表达增高, 进一步显示出 exosomes 可作为新一代肿瘤疫苗的潜能。

8 结 语

肿瘤疫苗的研究尚处于探索阶段, 由于使用的动物或受试者、肿瘤种类、疫苗类型、免疫途径等不同, 实验结果差异较大, 而且对肿瘤疫苗的制备方法、适用范围、应用时机以及放疗、化疗的配伍使用等尚无统一标准, 这些都影响了肿瘤疫苗在临床治疗中发挥的作用。因此, 如何增强疫苗的免疫原性、克服肿瘤的免疫逃避、诱导靶向的细胞免疫, 以及提高肿瘤疫苗的安全性和特异性都将作为研究肿瘤疫苗的核心问题。目前的多种免疫因子和治疗方法的联合应用, 以及混合疫苗的制作, 可能为未来的研究提供了一个新方向。相信随着免疫学及分子生物学研究的深入, 未来有可能出现更多的预防性肿瘤疫苗, 有望在抑制肿瘤生长、转移和复发等方面取得突破。

[参 考 文 献]

- [1] Yang JM, Peng ZH, Si SH, *et al.* KAI1 gene suppresses invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma MHCC97-H cells *in vitro* and in animal models [J]. *Liver Int*, 2008, 28(1): 132-139.
- [2] Mackiewicz J, Mackiewicz A. Design of clinical trials for therapeutic cancer vaccines development [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 625(1-3): 84-89.
- [3] Ray S, Chhabra A, Mehrotra S, *et al.* Obstacles to and opportunities for more effective peptide-based therapeutic immunization in human melanoma [J]. *Clin Dermatol*, 2009, 27(6): 603-613.
- [4] Schwaab T, Schwarzer A, Wolf B, *et al.* Clinical and immunologic effects of intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccine with aldesleukin (interleukin 2) and IFN- α 2a therapy in metastatic renal cell carcinoma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(15): 4986-4992.
- [5] Driessens G, Hoffmann P, Pouwels M, *et al.* Synergy between dendritic cells and GM-CSF-secreting tumor cells for the treatment of a murine renal cell carcinoma [J]. *J Immunother*, 2009, 32(2): 140-144.
- [6] 马肖容, 张王刚, 田 玮, 等. 人 B7.1 真核表达载体的构建、鉴定及其在白血病细胞上表达的实验研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(2): 450-454.
- [7] Fukushima S, Hirata S, Motomura Y, *et al.* Multiple antigen-targeted immunotherapy with alpha-galactosylceramide-loaded and genetically engineered dendritic cells derived from embryonic stem cells [J]. *J Immunother*, 2009, 32(3): 219-231.
- [8] Rinaldi M, Fioretti D, Iurescia S, *et al.* Anti-tumor immunity induced by CDR3-based DNA vaccination in a murine B-cell lymphoma model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 370(2): 279-284.
- [9] Shi FF, Gunn GR, Snyder LA, *et al.* Intradermal vaccination of

- MUC1 transgenic mice with MUC1/IL-18 plasmid DNA suppresses experimental pulmonary metastases [J]. *Vaccine*, 2007, 25 (17): 3338-3346.
- [10] Harrop R, John J, Carroll MW. Recombinant viral vectors: cancer vaccines [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(8): 931-947.
- [11] lou Y, Seipp RP, Cai B, *et al.* Tumour immunity and T cell memory are induced by low dose inoculation with a non-replicating adenovirus encoding TAP1 [J]. *Vaccine*, 2007, 25(12): 2331-2339.
- [12] Gnjatic S, Altorki NK, Tang DN, *et al.* NY-ESO-1 DNA vaccine induces T-cell responses that are suppressed by regulatory T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(6): 2130-2139.
- [13] Lan YH, Li YG, Liang ZW, *et al.* A DNA vaccine against chimeric AFP enhanced by HSP70 suppresses growth of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(7): 1009-1016.
- [14] Zhang X, Yu C, Zhao J, *et al.* Vaccination with a DNA vaccine based on human PSCA and HSP70 adjuvant enhances the antigen-specific CD8⁺ T-cell response and inhibits the PSCA⁺ tumors growth in mice [J]. *J Gene Med*, 2007, 9(8): 715-726.
- [15] Mulé JJ. Dendritic cell-based vaccines for pancreatic cancer and melanoma [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1174: 33-40.
- [16] Slingluff CL Jr, Petroni GR, Olson W, *et al.* Helper T-cell responses and clinical activity of a melanoma vaccine with multiple peptides from MAGE and melanocytic differentiation antigens [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(30): 4973-4980.
- [17] Atzpodiën J, Reitz M. GM-CSF plus antigenic peptide vaccination in locally advanced melanoma patients [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2007, 22(4): 551-555.
- [18] Yamanaka R, Itoh K. Peptide-based immunotherapeutic approaches to glioma: a review [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2007, 7(5): 645-649.
- [19] Noguchi M, Yao A, Harada M, *et al.* Immunological evaluation of neoadjuvant peptide vaccination before radical prostatectomy for patients with localized prostate cancer [J]. *Prostate*, 2007, 67(9): 933-942.
- [20] Bolonaki I, Kotsakis A, Papadimitraki E, *et al.* Vaccination of patients with advanced non-small-cell lung cancer with an optimized cryptic human telomerase reverse transcriptase peptide [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2727-2734.
- [21] Yamaguchi S, Tatsumi T, Takehara T, *et al.* Dendritic cell-based vaccines suppress metastatic liver tumor via activation of local innate and acquired immunity [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(12): 1861-1869.
- [22] Brusa D, Garetto S, Chiorino G, *et al.* Post-apoptotic tumors are more palatable to dendritic cells and enhance their antigen cross-presentation activity [J]. *Vaccine*, 2008, 26(50): 6422-6432.
- [23] Schuurhuis DH, Verdijk P, Schreiber G, *et al.* *In situ* expression of tumor antigens by messenger RNA-electroporated dendritic cells in lymph nodes of melanoma patients [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(7): 2927-2934.
- [24] Tanaka F, Haraguchi N, Isikawa K, *et al.* Potential role of dendritic cell vaccination with MAGE peptides in gastrointestinal carcinomas [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(5): 1111-1116.
- [25] Kim JH, Kang TH, Noh KH, *et al.* Enhancement of dendritic cell-based vaccine potency by anti-apoptotic siRNAs targeting key pro-apoptotic proteins in cytotoxic CD8(+) T cell -mediated cell death [J]. *Immunol Lett*, 2009, 122(1): 58-67.
- [26] Bontkes HJ, Kramer D, Ruizendaal JJ, *et al.* Tumor associated antigen and interleukin-12 mRNA transfected dendritic cells enhance effector function of natural killer cells and antigen specific T-cells [J]. *Clin Immunol*, 2008, 127(3): 375-384.
- [27] Tobiasova Z, Pospisilova D, Miller AM, *et al.* *In vitro* assessment of dendritic cells pulsed with apoptotic tumor cells as a vaccine for ovarian cancer patients [J]. *Clin Immunol*, 2007, 122(1): 18-27.
- [28] van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, *et al.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma [J]. *J Immunol*, 2007, 178(5): 2617-2621.
- [29] Curran MA, Allison JP. Tumor vaccines expressing flt3 ligand synergize with ctla-4 blockade to reject preimplanted tumors [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(19): 7747-7755.
- [30] Ngoi SM, Tovey MG, Vella AT. Targeting poly(I : C) to the TLR3-independent pathway boosts effector CD8 T cell differentiation through IFN-alpha /beta [J]. *J Immunol*, 2008, 181(11): 7670-7680.
- [31] Boss CN, Grünebach F, Brauer K, *et al.* Identification and characterization of T- cell epitopes deduced from RGS5, a novel broadly expressed tumor antigen [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(11): 3347-3355.
- [32] Svane IM, Pedersen AE, Johansen JS, *et al.* Vaccination with p53 peptide-pulsed dendritic cells is associated with disease stabilization in patients with p53 expressing advanced breast cancer; monitoring of serum YKL-40 and IL-6 as response biomarkers [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(9): 1485-1499.
- [33] Hao S, Liu Y, Yuan J, *et al.* Novel exosome-targeted CD4⁺ T cell vaccine counteracting CD4⁺25⁺ regulatory T cell-mediated immune suppression and stimulating efficient central memory CD8⁺ CTL responses [J]. *J Immunol*, 2007, 179(5): 2731-2740.
- [34] Viaud S, Ullrich E, Zitvogel L, *et al.* Exosomes for the treatment of human malignancies [J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40(2): 82-88.
- [35] Yang I, Han S, Parsa AT. Heat-shock protein vaccines as active immunotherapy against human gliomas [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(11): 1577-1582.
- [36] 萨仁高娃,吴 岩,肖文华. 5-脱氧杂氮胞苷对肝癌细胞系分泌的 exosomes 及其相关免疫分子的影响 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(7): 495-499.
- [收稿日期] 2009 - 08 - 28 [修回日期] 2009 - 11 - 15
[本文编辑] 王 莹