

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.05.020

HSP 受体与肿瘤免疫应答

HSP receptors and tumor immune response: A progress

邵柏棕¹综述;张意²审阅(1. 第二军医大学 研究生管理大队临床十队,上海 200433; 2. 第二军医大学基础医学部免疫学教研室,上海 200433)

[摘要] 热激蛋白(heat shock proteins, HSP, 曾称热休克蛋白)是一类广泛存在于原核、真核生物细胞内的热应激蛋白质,和 HSP 受体结合发挥应激、抗感染、抗肿瘤作用。与肿瘤免疫相关的 HSP 受体主要包括 TLR2/4、CD91、SR、CCR5 等。TLR2/4 一方面可与 CD14 形成受体复合物结合 HSP,促进树突状细胞(DC)和免疫效应细胞聚集,激活抗肿瘤免疫应答;另一方面也可在肿瘤细胞表面高表达,促进肿瘤生长分化。CD91 能够发挥肿瘤抗原提呈作用,作为信号性受体启动抗肿瘤免疫应答;但表达于肿瘤细胞上的 CD91 往往会促进肿瘤的迁移和侵袭。SR 参与内源性抗原识别和交叉提呈,可以识别肿瘤细胞,进而激活大量 CD8⁺T 细胞发挥抗肿瘤作用。CCR5 参与致癌机制,是多种肿瘤发生、发展和预后判断的新型生物学标志。随着研究的深入 HSP 受体有望成为未来肿瘤防治的新突破口。

[关键词] 热激蛋白(heat shock proteins, HSP);受体;肿瘤免疫;抗原提呈

[中图分类号] R730.54; R392.1; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)05-0565-04

热激蛋白(heat shock proteins, HSP, 曾称热休克蛋白)是广泛存在于真核细胞和原核细胞中的可溶性应急蛋白。根据分子量大小和同源程度, HSP 主要分为 HSP110、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40 和小分子 HSP(HSP25)等几个家族,每个家族又包括多个不同的种类^[1-2]。HSP 最初发现产生于高温环境的刺激,现已证明,其他应激原如缺氧、感染、创伤、中毒、饥饿等也都能刺激产生 HSP^[3-4]。HSP 具有的抗肿瘤的免疫特性主要来源于与 HSP 结合的抗原肽^[5-6]。热激蛋白-肽复合物(heat shock proteins-peptide complexes, HSP-PCs)与 APC 表面的 HSP 受体结合发生内化,通过内源性途径提呈于 APC 表面,从而使机体产生特异性抗肿瘤免疫反应^[7-9]。

自 2000 年第一个 HSP 受体 CD91 克隆后^[10],不断有新受体被发现,如清道夫受体家族中的 LOX-1、SR-A、CD36 及 SREC-I 等, Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)家族中的 TLR-2 和 TLR-4 等,还有 CD40、CD14、CD36 以及趋化因子受体家族中的 CCR5 等。这些受体介导 HSP 蛋白与 APC 细胞之间的相互作用,介导机体对肿瘤的免疫应答,并在肿瘤细胞的生长、分化、侵袭、迁移等方面扮演着重要的角色。本文将主要介绍 TLR2/4、CD91、SR-A、LOX-1、SREC-I 和 CCR5 等与肿瘤免疫密切相关的 HSP 受体及其在肿瘤免疫中的作用。

1 TLR2/4

TLRs 是广泛分布于多种生物体的一组天然受

体,自 Janeway 等^[11]在人类多种细胞表面发现了 TLR 以来,已发现多种 TLRs,包括 TLR1 ~ TLR10 及一种特殊的同源性 TLR-CD180。所有 TLR 同源分子是 I 型跨膜蛋白,分为胞外区、跨膜区和胞质区。TLRs 胞膜外区由 550 ~ 980 个氨基酸残基组成,含有多个配体结合区,其中有 18 ~ 31 个富含亮氨酸的重复序列(leucine rich repeat, LRR),胞内区含有与 IL-1 受体胞内区相似的结构。HSP 对 TLRs 的作用类似与促炎细胞因子的作用,即通过与 CD14/TLR2/4 受体复合物作用后促进巨噬细胞表达促炎细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6、IL-12 和 TNF- α 等,还能诱导 DCs 上调共刺激因子 CD80、CD86 等,并能诱导气体信号分子 NO 的产生等^[12-13]。TLRs 一直被认为在机体固有免疫应答中发挥重要作用。在抑制乳腺癌方面, Lu 等^[14]以小鼠实验证明传统的抗肿瘤药物云芝多糖就是通过特异性激活机体内的 TLR2 受体,从而刺激 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞的聚集进而抑制体内乳腺癌细胞的生长与繁殖。对于 TLR4, Jung 等^[15]发现结核分枝杆菌 HABA 抗原通过特异

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30801000)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30801000)

[作者简介] 邵柏棕(1989-),男,黑龙江省大庆市人,第二军医大学临床本科学员

[通信作者] 张意(Zhang Yi, corresponding author), E-mail: yizhangsmmu@yahoo.com.cn

性作用于 DCs 上的 TLR4 受体,通过 TLR4 依赖途径促进 DC 的成熟和聚集,进而激活 Th1 细胞产生针对肿瘤细胞的免疫应答。最近的研究发现,TLR4 在许多恶性肿瘤细胞异常表达,并且促使肿瘤细胞的生长与分化。Zhou 等^[16]研究发现,人类结肠癌细胞表面 TLR4 的激活可刺激 IL-8、组织因子及半胱天冬氨酸-7 的细胞因子的高表达,进而促进肿瘤细胞的分化与迁移。身体和心理上的应激一直被认为是肿瘤发生的重要危险因素,而 Li 等^[17]最新研究发现其诱导肿瘤发生的机制与 TLR2 受体有着很大的关联。当机体应激时 TLR2 配体肽多糖(PGN)释放增加,作用于 TLR2 受体上,诱导淋巴细胞的减少,进而对肿瘤的生长与侵袭产生重要的促进作用。这些都提示了 TLR2/4 受体在肿瘤治疗过程中的双向作用,也为抗肿瘤药物的研发提供了新的方向。

2 CD91

CD91 分子也称为低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)或 $\alpha 2$ 巨球蛋白受体($\alpha 2$ MR),它是一个多功能的 HSP 受体,是能识别 HSP70、HSP90 和 gp96 等多种 HSP 的受体。此外,它还能识别结合脂蛋白、蛋白酶及其抑制剂、细菌和病毒等至少 30 种以上不同配体^[18]。CD91 主要存在于 APC 的细胞膜上,发挥抗原提呈和启动免疫应答的作用。Binder 等^[19]用荧光标记的 gp96 分别与正常 RAW264.7 株和 CD91 受体阻断的 RAW264.7 株作用,结果发现前者较后者的细胞表面荧光作用更明显,说明 CD91 具有介导内吞 HSP 肽复合物作用。在机体对于前列腺癌的免疫应答方面,CD91 发挥着重要的作用。Suriano 等^[20]证实,前列腺癌细胞分泌的肿瘤原型 HSP 蛋白-gp90 可以被 APC 表面的 CD91 受体识别并提呈给杀伤 T 淋巴细胞,从而介导机体的相关免疫应答。CD91 在发挥介导细胞内吞作用的同时,还发挥着信号性受体的作用,而 CD91 的抗肿瘤作用正是通过这一作用而实现的。Shyra 等^[21]证实,肺胶原凝集素家族的 SP-A 和 SP-D 可激活非特异性与适应性免疫应答,其机制为 SP-A 和 SP-D 头端连接肿瘤细胞,尾端与吞噬细胞的 CD91 受体相结合,通过 CD91 介导的 CD91-P38-NF- κ B 级联反应激活吞噬细胞,并释放多种促炎因子,杀伤肿瘤细胞,发挥肿瘤免疫作用。但 CD91 若表达于肿瘤细胞,则会促进肿瘤的侵袭。Chen 等^[22]研究发现,结直肠癌细胞分泌的 HSP90 α 作用于肿瘤细胞表面的 CD91 受体,通过 CD91-NF- κ B 通路刺激整联蛋白 α (V)的表达,从而增加肿瘤细胞的迁移和侵袭作用。

这也就提示了特异性阻断肿瘤细胞表面的 CD91 受体很有可能成为未来抗肿瘤的新方向。

3 SR

清道夫受体(scavenger receptors, SRs)家族是一类识别和结合细菌产物多聚阴离子和修饰后的脂蛋白等分子的膜表面受体,在巨噬细胞、B 细胞以及 DC 细胞膜表面都有表达^[23-24]。SRs 由三个相同亚基组成,是一种三聚体跨膜糖蛋白,包括 SR-A、SREC-1 和 LOX-1。SR-A 分为 I 型和 II 型两种亚型,是由 6 个结构域组成的同源三聚体,主要表达于脾脏等重要组织器官的单核-巨噬细胞系统中,其表达水平与单核-巨噬细胞的分化程度呈正相关。SR-A 参与了内源性抗原识别及交叉递呈,在获得性免疫和自身免疫中发挥重要作用^[25]。SREC-1 是表达于巨噬细胞和 DCs 等内皮细胞的清道夫受体,可识别侵入细胞的致病病原体,限制其在体内的播散,并提呈给机体的杀伤细胞,诱导免疫应答^[26]。LOX-1 是 Sawamura 等^[27]于 1997 年首次发现的一种 II 型跨膜糖蛋白,主要表达于血管内皮细胞。其中 ox-LDL、Ang II 和糖基化产物都是 LOX-1 表达的促进因子。SRs 的这三种受体高表达于免疫细胞表面,在机体的抗肿瘤免疫中发挥重要作用。Hu 等^[28]研究表明,DCs 表面的 SR-A 可识别睾丸癌细胞,进而激活大量 CD8⁺T 细胞发挥抗肿瘤作用。SREC-1 受体也是通过类似的机制发挥机体的抗肿瘤作用。Gong 等^[29]研究表明,HSP70 相关抗肿瘤疫苗很大程度上通过被机体 APC 表面的 SREC-1 受体识别并结合,进而通过 T 细胞系统发挥杀伤肿瘤细胞的作用。而 Nishikawa 等^[30]也发现,表达于 APCs 表面的 LOX-1 受体能识别并结合肿瘤相关的抗原——HSP70,从而激活机体的免疫系统杀伤肿瘤细胞,这也表明可以利用 LOX-1 的这一特性制作 HSP70 相关抗肿瘤疫苗。

4 CCR5

CCR5(CC 趋化因子 5)基因位于人 3q21.3 上,是一种 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体,通过 Gq 信号转导通路发挥作用^[31]。其结构除肽链的 N 端与 C 端外,还包括 3 个胞外环(ECL1-3)和跨膜环(TM)。其 N 端为 CCR 多样化区,有助于 CCR5 的结构稳定性,C 端含有 5 个磷酸化位点。CCR5 可表达于多种与人体内免疫相关的细胞,包括单核-巨噬细胞、T 淋巴细胞、NK 细胞和 DCs 等。其特异性配体为 T 细胞分泌活化因子(RANTES)和巨噬细胞炎性蛋白

(MIP-1a, MIP-1b), 其结构和表达的特性决定了其在肿瘤的发生中的重要作用。孟凡云等^[32]应用免疫组化法检测 72 例乳腺癌组织标本中的 CCR5 表达情况, 结果发现 84.7% 组织标本 CCR5 表达阳性, 而其中有 75.4% 患者有外周淋巴结转移, 进而得出 CCR5 是乳腺癌发生、发展、判断预后的新型生物学标志。CCR5 的致癌作用机制可能与其配体 RANTES 有关, 因为晚期乳腺癌的组织标本中, RANTES mRNA 的表达也增强^[33]。多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是好发于老年人的恶性血液系统肿瘤, 其预后及患者的生活质量皆较差。而在多发性骨髓瘤的发生上, CCR5 也发挥着重要作用。其配体 MIP-1a 在骨髓血浆中的高表达可能成为预后不良的重要指标, 而其增高的程度与肿瘤的恶化程度和对正常组织的侵袭破坏力呈正相关^[34]。对于胃癌, Gawron 等^[35]从波兰人群中随机抽取 715 例的样本, 通过对其基因测序发现在胃癌的发生上, 存在 CCR5 单元型及 CCR5 表达活跃的人群发生胃癌的比率较高, 提示 CCR5 受体对肿瘤的诊断有一定的提示作用, 对肿瘤的生长与分化也有重要的促进作用, 这也为肿瘤的治疗提供了新的靶点。

5 HSP 受体在肿瘤治疗中的作用

HSP 蛋白在人体的诸多肿瘤细胞中都表现为过量表达, 并且与肿瘤细胞的增殖、分化、侵入、转移、死亡以及被免疫系统识别都有重要的联系。HSP 蛋白结合少量肿瘤来源的抗原, 通过 APC 细胞表面 HSP 受体识别结合后内吞入胞内, 激活的 CTL 细胞能特异性地杀伤肿瘤细胞。其具体过程为: 随着肿瘤细胞胞膜的破裂, HSP-肽复合物释放到胞外, 结合到 APC 的 HSP 受体后, 被转运到 APC 内, APC 内受体通过降解或通过 ATP 依赖机制释放出肽分子, 进入 ER 中, 经加工后与 MHC-I 类分子结合形成抗原肽-MHC-I 复合物, 转运到细胞表面, 机体内 CD8⁺ T 细胞的 TCR 特异性识别并结合此复合物, 进而启动针对肿瘤细胞的免疫应答^[36]。HSP 蛋白及其受体介导的抗原特异性免疫应答只需要很少的抗原就能高效地引起体内的免疫应答, 并且能作为免疫佐剂增强体内与它结合的抗原的免疫应答^[37-39]。HSP 在抗肿瘤方面的作用主要是通过免疫细胞上的多种 HSP 受体实现, 故 HSP 受体在抗肿瘤免疫中起着重要的作用。

然而有些肿瘤细胞表面的 HSP 受体可趋化肿瘤细胞的生长与浸润, 并诱导肿瘤细胞的增殖, 形成肿瘤的局部病灶, 造成正常组织结构的破坏。如前

已提及的 MM 中, CCR5 受体的存在直接促进恶性肿瘤细胞的增殖与组织浸润, 导致肿瘤细胞的全身扩散与骨质破坏^[40]。特异性阻断肿瘤表面的 HSP 受体, 可以抑制肿瘤细胞的增殖与浸润。

由此可见, HSP 受体在机体抗肿瘤方面扮演着双重角色: 一方面表达于 APC 等免疫细胞表面识别并结合肿瘤细胞释放的 HSP, 从而激活 T 细胞、单核-巨噬细胞发挥抗肿瘤作用; 另一方面, 一些 HSP 受体表达于肿瘤细胞表面通过发挥信号分子作用促进肿瘤的增殖与侵袭。所以, 既可以利用 HSP 受体研发 HSP 肿瘤疫苗, 也可以特异性阻断肿瘤细胞相关 HSP 受体, 这也为肿瘤的治疗提供了新的靶点。

从目前来看, 基于以上所述 HSP 受体的特性, 有望利用 HSP 肽复合物诱导机体对肿瘤组织的适应性及固有免疫应答, 作为未来的抗肿瘤疫苗^[41]。然而, 此机制尚未完全清楚, 其安全性和效应强度方面还存在着广泛的争议, 并且一些技术手段还有待于进一步地完善和提高, 相信 HSP 受体将成为未来肿瘤治疗研究的主要方向和新的突破口。

[参 考 文 献]

- [1] Kampinga HH, Haqeman J, Vos MJ, et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2009, 14(1): 105-111.
- [2] Stacchiotti A, Bonomini F, Favero G, et al. Stress proteins in experimental nephrotoxicity: A ten year experience [J]. *Ital J Anat Embryol*, 2010, 115(1-2): 153-158.
- [3] Botzolakis EJ, Zhao J, Gurba KN, et al. The effect of HSP-causing mutations in SPG3A and NIPA1 on the assembly, trafficking, and interaction between atlastin-1 and NIPA1 [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46(1): 122-135.
- [4] Calderwood SK, Mambula SS, Gray PJ Jr, et al. Extracellular heat shock proteins in cell signaling [J]. *Thieriault JRFEBs Lett*, 2007, 581(19): 3689-3694.
- [5] Yang A, Zhou Z, Dong Y, et al. Expression of immune-related genes in embryos and larvae of sea cucumber *Apostichopus japonicus* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2010, 29(5): 839-845.
- [6] Noessner E, Gastpar R, Milani V, et al. Tumor-derived heat shock protein 70 peptide complexes are cross-presented by human dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2002, 169(10): 5424-5432.
- [7] Ben MS, Pedruzzi E, Werts C, et al. Heat shock protein gp96 and NAD(P)H oxidase 4 play key roles in Toll-like receptor 4-activated apoptosis during renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(9): 1474-1485.
- [8] Chen TY, Cao X. Stress for maintaining memory: HSP70 as a mobile messenger for innate and adaptive immunity [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(6): 1541-1544.
- [9] Castellino F, Boucher PE, Eichelberg K, et al. Receptor-mediated uptake of antigen/heat shock protein complexes results in major histocompatibility complex class I antigen presentation via two distinct processing pathways [J]. *J Exp Med*, 2000, 191(11): 1957-1964.

- [10] Binder RJ, Han DK, Srivastava PK. CD91: A receptor for heat shock protein gp96 [J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(2): 151-155.
- [11] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity [J]. *Nature*, 1997, 6640(2): 388-394.
- [12] So EY, Ouchi T. The application of Toll like receptors for cancer therapy [J]. *Int J Biol Sci*, 2010, 6(7): 675-681.
- [13] Davis SM, Clark EA, Nelson LT, et al. The association of innate immune response gene polymorphisms and puerperal group A streptococcal eptis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(3): 308.e1-308.e8.
- [14] Lu H, Yang Y, Gad E, et al. Polysaccharide krestin is a novel TLR2 agonist that mediates inhibition of tumor growth via stimulation of CD8 T cells and NK cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(1): 67-76.
- [15] Jung ID, Jeong SK, Lee CM, et al. Enhanced efficacy of therapeutic cancer vaccines produced by co-treatment with Mycobacterium tuberculosis heparin-binding hemagglutinin, a novel TLR4 agonist [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(8): 2858-2870.
- [16] Zhou B, Zhou H, Ling S, et al. Activation of PAR2 or/and TLR4 promotes SW620 cell proliferation and migration via phosphorylation of ERK1/2 [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(2): 503-511.
- [17] Li H, Chen L, Zhang Y, et al. Chronic stress promotes lymphocyte reduction through TLR2 mediated PI3K signaling in a β -arrestin-2 dependent manner [J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 233(1/2): 73-79.
- [18] Kozmar A, Greenlee-Wacker MC, Bohlsion SS. Macrophage response to apoptotic cells varies with the apoptotic trigger and is not altered by a deficiency in LRP expression [J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(3): 248-259.
- [19] Binder RJ, Han DK, Srivastava PK. CD91: A receptor for heat shock protein gp96 [J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(2): 151-155.
- [20] Suriano R, Ghosh SK, Chaudhuri D, et al. Sialic acid content of tissue-specific gp96 and its potential role in modulating gp96-macrophage interactions [J]. *Glycobiology*, 2009, 19(12): 1427-1435.
- [21] Shyra JG, Yi QX, Matthew D, et al. By binding SIRP or calreticulin/CD91 lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation [J]. *Cell*, 2003, 115(1): 13-23.
- [22] Chen JS, Hsu YM, Chen CC, et al. Secreted heat shock protein 90 α induces colorectal cancer cell invasion through CD91/LRP-1 and NF- κ B-mediated integrin α V expression [J]. *Biol Chem*, 2010, 285(33): 25458-25466.
- [23] Liu L, Yang J, Qiu L, et al. A novel scavenger receptor-cysteine-rich (SRCR) domain containing scavenger receptor identified from mollusk mediated PAMP recognition and binding [J]. *Dev Comp Immunol*, 2011, 35(2): 227-239.
- [24] Ohashi R, Mu H, Yao Q, et al. Atherosclerosis: Immunopathogenesis and immunotherapy [J]. *Med Sci Monit*, 2004, 10(11): 255-260.
- [25] Lu C, Hua F, Liu L, et al. Scavenger receptor class-A has a central role in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(12): 1972-1981.
- [26] Renier G. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1), a relevant target for diabetic vasculopathy [J]. *Cardiovasc Hematol Disorder Drug Targets*, 2008, 8(3): 203-211.
- [27] Beauvillain F, Meloni JC, Sirard S, et al. The scavenger receptors SRA-1 and SREC-I cooperate with TLR2 in the recognition of the hepatitis C virus non-structural protein 3 by dendritic cells [J]. 2010, 52(5): 644-651.
- [28] Hu Y, Cheng SC, Chan KT, et al. Fucoidin enhances dendritic cell-mediated T-cell cytotoxicity against NY-ESO-1 expressing human cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(3): 329-334.
- [29] Gong J, Zhu B, Murshid A, et al. T cell activation by heat shock protein 70 vaccine requires TLR signaling and scavenger receptor expressed by endothelial cells-1 [J]. *J Immunol*, 2009, 183(5): 3092-3098.
- [30] Nishikawa M, Takemoto S, Takakura Y. Development of heat shock proteins with controlled distribution properties and their application to vaccine delivery [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2007, 127(2): 293-300.
- [31] Del Como M, Liu QH, Sehols D. HIV-1 gp120 and chemokine activation of Pyk2 and mitogen. Activated protein kinases in primary macrophages mediated by calcium dependent, pertussis toxin-insensitive chemokine receptor signaling [J]. *Blood*, 2001, 98(10): 2909-2916.
- [32] 孟凡云, 章阳, 张利宁, 等. 乳腺癌组织 CCR5 和 c-erbB-2 表达与腋窝淋巴结转移的相关性研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 12(9): 676-679.
- [33] 魏文, 姚峰, 涂毅. 乳腺癌组织中趋化因子 5 的表达及其临床意义 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14(19): 1475-1479.
- [34] Terpos E, Politou M, Viniou N. Significance of macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) in multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46(12): 1699-1707.
- [35] Gawron AJ, Fought AJ, Lissowska J, et al. Polymorphisms in chemokine and receptor genes and gastric cancer risk and survival in a high risk Polish population [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(3): 333-340.
- [36] 谢卫国, 洪光祥. 热休克蛋白的免疫学作用和意义 [J]. *中国免疫学杂志*, 2002, 18(1): 23-25.
- [37] Huang MN, Yu H, Moudgil KD. The involvement of heat-shock proteins in the pathogenesis of autoimmune arthritis: A critical appraisal [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2010, 40(2): 164-175.
- [38] Cai WF, Zhang XW, Yan HM, et al. Intracellular or extracellular heat shock protein 70 differentially regulates cardiac remodelling in pressure overload mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(1): 140-149.
- [39] Wu Y, Wan T, Zhou X, et al. Hsp70-like protein 1 fusion protein enhances induction of carcinoembryonic antigen-specific CD8⁺ CTL response by dendritic cell vaccine [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11): 4947-4954.
- [40] Abe M, Hiura K, Wilde J. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2002, 100(6): 2195-2202.
- [41] Guo QY, Yuan M, Peng J, et al. Antitumor activity of mixed heat shock protein/peptide vaccine and cyclophosphamide plus interleukin-12 in mice sarcoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 24.

[收稿日期] 2011-07-06

[修回日期] 2011-08-20

[本文编辑] 韩丹