

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.01.017

· 综 述 ·

钙网蛋白抗肿瘤免疫治疗的研究进展

A progress of calreticulin as a target of anti-cancer immunotherapy

汪龚泽 综述, 刘朝奇 审阅(三峡大学 分子生物学研究所, 湖北 宜昌 443002)

[摘要] 钙网蛋白(calreticulin, CRT)为内质网滞留蛋白,属于热激蛋白超家族成员之一,在生物体中参与广泛的生物学作用,其中参与凋亡细胞清除、抗原提呈和诱导特异性免疫应答等被广泛地应用于肿瘤的免疫治疗中。钙网基因疫苗诱导针对肿瘤特异性抗原的免疫应答、细胞膜表面高表达钙网蛋白促进肿瘤细胞被吞噬、细胞内高表达钙网蛋白促进细胞凋亡等已成为抗肿瘤免疫治疗的研究热点。

[关键词] 钙网蛋白;肿瘤;免疫治疗

[中图分类号] R392.1; R730.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)01-0093-05

免疫治疗通过提高肿瘤组织的免疫原性和增强机体对肿瘤细胞的免疫应答能力的方式来治疗肿瘤,具有毒性作用小、最大限度地提高患者生存质量的优势,已成为肿瘤治疗的研究热点。钙网蛋白(calreticulin, CRT)^[1]在细胞内主要功能是维持细胞内Ca²⁺平衡,参与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的构成及提呈抗原^[2],但当细胞内外环境发生改变和凋亡时,CRT发生膜转移,大量簇集在细胞膜上介导凋亡细胞清除,引起机体特异性免疫应答。本文主要综述近年来CRT在细胞凋亡、抗原提呈中的作用,以及在抗肿瘤治疗中作为治疗靶点的研究进展。

1 CRT与肿瘤细胞免疫原性

1.1 CRT与细胞凋亡

CRT是普遍存在于哺乳动物细胞中的高度保守的Ca²⁺储存蛋白,位于内质网腔中,具有调节细胞凋亡、应激、心血管炎症反应等多种功能。研究^[1-2]发现,当细胞发生凋亡时,膜表面CRT分子增多、聚集成簇,成为凋亡细胞的“吞噬我”信号(eat me signal)而被吞噬细胞表面的清道夫受体LDL受体相关蛋白(LDL-receptor-related protein, LRP)识别,后者启动吞噬、清除凋亡细胞过程。用抗CRT的抗体处理凋亡的嗜中性粒细胞或Jurkat细胞,发现CRT抗体能够抑制凋亡细胞被吞噬和清除;CRT基因敲除的小鼠胚胎成纤维细胞(MEFCRT^{-/-})发生凋亡后,不能被吞噬细胞所吞噬;将外源性CRT与上述细胞(MEFCRT^{-/-})共孵育后,胞膜上CRT含量恢复正常的同时,细胞也恢复了在凋亡时被识别和被吞噬的特性,证实了CRT移位到细胞膜表面聚集是凋亡细胞被吞噬的信号之一。将经过不同化疗药物处理的凋亡结肠癌细胞(CT26)免疫注射BALB/c

小鼠,8 d后再次注射活CT26细胞,观察小鼠成瘤状况。结果显示,葱环类药物处理致凋亡肿瘤细胞(膜外簇集CRT)具有显著抗原性,能诱导机体产生抗肿瘤免疫反应,而其他药物致凋亡肿瘤细胞未能诱导免疫应答^[3];鉴于DC是免疫应答清除凋亡肿瘤细胞过程中必需的专职抗原提呈细胞^[4],该研究进一步观察了细胞膜外侧CRT高表达与树突状细胞吞噬功能的相关性。用葱环类药物处理肿瘤细胞后,CRT在数分钟后移位到细胞膜表面,被DC表面清道夫受体识别,诱导吞噬肿瘤细胞。使用siRNA下调CRT表达后再用葱环类药物处理,发现凋亡的肿瘤细胞不能被DC吞噬;将重组CRT与凋亡细胞共孵育,可使凋亡细胞重新获得免疫原性,提高DC的吞噬率,诱导机体产生抗肿瘤免疫应答;CRT中和性抗体作用的肿瘤细胞将丧失其免疫原性也证实了膜外表达CRT是凋亡细胞诱导DC吞噬,引起抗肿瘤免疫应答的关键因素^[5]。在对人的一些肿瘤(前列腺癌、卵巢癌等)研究^[6]中也发现,使用葱环类药物治疗能过使CRT快速地转移到细胞膜上促进DC的成熟并提呈抗原,诱导特异性杀伤性淋巴细胞产生INF- γ ,从而杀伤肿瘤细胞;同时与未诱导产生免疫杀伤相比产生更少的调节性淋巴细胞。CRT高表达与淋巴细胞浸润的相关性研究^[7]也表明,在肿瘤组织中淋巴细胞CD45RO⁺程度与CRT

[基金项目] 三峡大学硕士学位论文培优基金(No. 2011PY030)。Project supported by the Master Dissertation Education of Three Gorges University Medical College (No. 2011PY030)

[作者简介] 汪龚泽(1986-),男,江西省鄱阳县人,硕士研究生,主要从事肿瘤生物治疗基础研究。E-mail: wanggongze@163.com

[通信作者] 刘朝奇(Liu Chao-qi, corresponding author), E-mail: zq-liu@ctgu.edu.cn

的表达量呈正相关性,并且可以有效地延长肿瘤患者的生存期。

1.2 CRT与抗原提呈

MHC在抗原提呈过程中发挥重要作用。研究^[8]发现,CRT与MHC类分子A1区天冬酰胺连接的多聚糖结合,在MHC-I分子的折叠和组装过程中起作用。研究^[9]还显示,CRT具有广泛的连接蛋白质以及内质网腔内特定序列糖基化多肽的能力,抗原多肽会被肿瘤抗原肽(tumor antigen-peptides, TAP)联合CRT、gp96或PDI转运至内质网腔。MHC-I类分子/抗原复合物由CRT、TAP、tapasin以及MHC-I类分子重链 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2m$)共同组成,其中CRT发挥相关载体功能,它利用抗原加工相关转运子(TAP-1, TAP-2)将多肽转运到内质网并组装到新生MHC-I类分子上,进而实现抗原提呈功能^[10]。Gao等^[11]对缺失CRT的K42细胞的研究发现,MHC类分子能正常结合 $\beta 2$ 微球蛋白,但运载抗原肽的能力下降50%~80%,外源性表达CRT恢复该细胞抗原肽运载能力。Sreyashi等^[12]用从小鼠肿瘤细胞中分离的抗原肽/CRT复合物免疫小鼠,观察到小鼠脾细胞活化,产生了特异性CD8T细胞及有效的抗同种肿瘤免疫应答;单独使用CRT或抗原肽免疫小鼠未能诱导特异性免疫应答。又有研究^[13]发现,CRT具有启动辅助性T细胞活化的功能,CRT与抗原提呈细胞表面的受体CD91结合促使CD91磷酸化启动下游的信号通路引起T细胞活化。

2 CRT的免疫治疗

CRTC段的KDEL序列^[14]证明CRT作为内质网中滞留蛋白在细胞之中起着调节内质网钙离子的平衡作用,一般不分泌到细胞外或锚定在细胞膜上。但用蒽环类化疗药物、紫外或射线处理结肠癌细胞凋亡时,发现细胞膜表面CRT^[15]呈高表达并团块状聚集,并引起DC细胞的特异性的识别和吞噬,提示在细胞凋亡过程中CRT的KDEL序列被去除,导致CRT外翻。先前研究^[16]发现,用蒽环类化疗药物、紫外或射线处理早期,细胞内质网处丝氨酸激酶磷酸化,进而使转运抑制因子eIF2a磷酸化,紧接部分活化caspase-8介导内质网蛋白BAP31裂解,并且使“Bax and Bak”构象活化,引起内质网渗透压的改变,最终CRT转移到高尔基体,通过SNARE依赖的胞吐途径外翻至胞膜外。有研究^[17]通过将SH-SY5Y和HeLa细胞内RTN-1C基因敲除,探讨细胞内的Ca²⁺依赖的四环素诱导的网状蛋白-1C(tetracycline-inducible reticulon-1C, RTN-1C)的表达及膜

转移的情况,观察到Ca²⁺浓度降低会显著提高CRT膜转移;其中,将RTN-1C基因敲除后CRT大量外翻聚集。CRT的外翻是细胞受到细胞内外环境刺激后凋亡的早期标志。但在肿瘤发生、发展过程中,癌变细胞不发生凋亡且大量增殖形成肿瘤,于是该研究提出运用CRT的免疫原性,人为地在肿瘤细胞膜上高表达CRT,促进肿瘤细胞被吞噬,诱导特异性的杀伤性淋巴细胞产生,达到抗肿瘤免疫治疗作用。目前主要研究可分为诱导内源性的CRT外翻和利用基因工程将CRT锚定在细胞膜上两种方式,下面分别加以概述。

2.1 诱导细胞内源性的CRT高表达

张峻岭等^[18]应用米托蒽醌(mitoxantrone, MIT)诱导B16-F1黑素瘤细胞株CRT外翻抑制黑素瘤的生长实验表明,高表达CRT的B16-F1细胞疫苗能够提高肿瘤组织中浸润DC和T细胞的数量,抑制黑素瘤的生长,达到抗肿瘤免疫治疗的目的。研究^[19]通过在乳腺癌细胞系MCF-7中内源性高表达CRT,利用MTT检测出高表达CRT能够促使细胞的凋亡。同时也有研究^[20]证实,使用利多卡因诱导胞浆内的内质网的分子伴侣(BiP、calnexin、calreticulin和PDI)的高表达促进PC12细胞凋亡。Du等^[21]研究CRT的表达与细胞的Anoikis凋亡有密切的关系,发现在食道鳞状细胞癌细胞中低表达CRT将提高细胞的能动性和抗拒细胞的Anoikis凋亡,在早期高表达CRT能够有效地预防预后不良,抑制肿瘤的生长作用。而在日本学者Yasuaki^[22]的研究中发现,CRT同家族成员BiP(binding of immunoglobulin protein)去除内质网滞留信号后,BiP能够分泌到细胞上清中,并能携带出抗原肽有效地提呈给CD8⁺T细胞,介导针对EL4的特异性抗肿瘤的免疫,并能在小鼠动物模型中有效地抑制了肿瘤的生长,被认为具有很高的疫苗研究价值。在Korbelik^[23]的研究中,使用放射治疗Lewis肺癌,体内外实验都证明在照射1h后CRT外翻到细胞膜上。并在小鼠模型中发现巨噬细胞表面发现CRT蛋白,推测CRT外翻有效地介导了巨噬细胞对LLC细胞的吞噬。而在一项DC疫苗的研究中^[24],研究者将黑素瘤热激(促使CRT等热激蛋白高表达)之后裂解细胞与DC细胞一起制备成肿瘤抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)回输到患者体内,证实这种DC疫苗能够有效地促进抗原的提呈,增强CD8⁺细胞的杀伤效应,延长患者的生存期。

2.2 基因工程CRT的抗肿瘤作用

CRT能够有效地提呈抗原,与抗原肽结合形成

抗原提呈复合物;在凋亡细胞膜上簇集介导抗原提呈细胞吞噬等多种作用增强抗原提呈,促进杀伤性淋巴细胞活化增殖,形成特异性的免疫应答的功能。Hsieh等^[25]将 CRT 和人乳头瘤病毒 16 型(human papilloma virus type-16, HPV-16)E7 基因相连接,构建了牛痘/CRT/E7 疫苗免疫 C57BLP6 小鼠,发现 E7 特异性 CD8⁺T 前体细胞及 IFN- γ 分泌增多,较先经牛痘/E7 嵌合疫苗免疫的荷瘤小鼠生存期显著延长。Xu 等^[26]对 CRT 抗肿瘤免疫效应研究发现, CRT/E7 融合基因疫苗免疫组较 E7 免疫组的外周血 CD8⁺T 细胞的比例显著增加,IL-2 和 IFN- γ 分泌也明显增多,淋巴细胞针对靶细胞(携带 HPV6 E7 基因的黑素瘤细胞 B16-F1)的杀伤活性更大;推测 CRT 不仅能够结合 E7 有效促进 DC 提呈 E7 抗原、诱生抗原特异性 CD8⁺T 细胞,还能促使 IL-2、IFN- γ 分泌,进而活化巨噬细胞、NK 细胞,促进 CTL 增殖,增强特异性细胞免疫效应。Chuang 等^[27]构建的 pcDNA3-CRT/E7 真核表达质粒联合咪喹莫特治疗 TC-1 肿瘤鼠,结果发现,利用 pcDNA3-CRT/E7 能够有效地增强肿瘤微环境中 E7 特异性的 CD8⁺T cell 免疫应答,髓样来源的抑制性 T 淋巴细胞减少;联合治疗后能够有效地增强抗肿瘤作用,并延长小鼠的生存期;此外还观察到肿瘤微环境中的 NK1.1⁺ 细胞和 F4/80⁺ 细胞都有明显的上升,说明联合 CRT 疫苗能够有效促进巨噬细胞和 NK 细胞的抗肿瘤作用。在对肺结核病菌疫苗研究^[28]中也发现,融合 CRT 的 ESAT-6 抗原的免疫小鼠将会诱导产生更多的 IFN- γ 和 TNF- α 。

CRT 膜转移有效诱导了免疫系统对凋亡细胞的清除,体外表达 CRT 能够引起机体的免疫应答,达到抗肿瘤免疫治疗。研究^[29]发现, CRT 的 39 ~ 272 位氨基酸能够有效地刺激机体的免疫应答,引起 B 淋巴细胞和巨噬细胞的活化。在曹春雨^[30]的研究中,利用原核表达的 CRT 共孵育肿瘤细胞 B16-F1,并与化疗药物协同作用能够有效地抑制肿瘤的生长,使小鼠获得抗肿瘤免疫记忆性。有研究^[31]利用 VEGF 受体将 CRT 真核表达在 B16-F1 细胞膜上,作为免疫原免疫 BALB/c 小鼠,发现小鼠抑瘤率显著上升,TNF- α 和 IFN- γ 等抗肿瘤因子表达量上升,利用 VEGF 受体将 CRT 表达在细胞膜上的抗肿瘤免疫治疗达到了预期的疗效。研究^[32]发现,原核表达克鲁斯锥虫的 CRT 能够抑制兔的动脉、人的静脉上皮细胞血管的发生;体外实验也表明,克鲁斯锥虫的 CRT 在抗血管生成中起着重要的作用,其中包括抑制毛细血管的发生、增殖及迁移至内皮细胞。

该研究认为,这可能与 CRT 被内皮细胞吞噬有关,并可能应用于抗炎和抗肿瘤治疗,成为一种新的抗肿瘤药物发挥作用。在 Liao^[33]的研究中,通过超声方法将 CRT 基因小鼠肌肉内注射,发现其能显著地抑制肿瘤血管的生成,与化疗药物或免疫治疗联合使用具有很强的抗肿瘤作用,提示可能成为抗肿瘤治疗的新手段。

3 结 语

CRT 的特异性生物活性导致其越来越受到关注,尤其是其参与抗原提呈和介导体内凋亡细胞的吞噬被作为抗肿瘤的生物学治疗潜在靶点受到了深入研究;从通过人工诱导(放疗、化疗)肿瘤细胞(体内外)内高表达 CRT 引起特异性的免疫应答到通过基因工程手段直接导入 CRT 基因或表达 CRT 蛋白于肿瘤细胞膜上发挥特异性的抗肿瘤作用。但在肿瘤免疫凋亡^[34]过程中,许多的分子参与其中,如热激家族成员(HSPs)^[35-37]、HMGB1(high-mobility group box 1)^[38]和 ATP(adenosine triphosphate)^[39]都介导特异性免疫应答,这提示 CRT 的致凋亡作用是否属于特异性的存在,在开发抗肿瘤药物过程中是否应考虑其他特异性分子,这是需深入探明的问题。

CRT 具有强烈的免疫原性,在肿瘤宿主体内肿瘤细胞表面高表达 CRT 能够引起特异性的肿瘤杀伤,引起强烈的抗肿瘤免疫反应。其中 IFN- γ 和 TNF- α 是最常见的评判抗肿瘤效应的效应因子,其分泌量都有显著的升高;但有研究^[40-41]表明,TNF- α 能够通过 C/EBP α 抑制 CRT 的表达,而 IFN- γ 能够通过高表达 CRT 促进抗原提呈,提示在利用 CRT 作为靶点治疗过程中,应注意到机体应该存在一组反馈调节,人为提高 CRT 在机体内的高表达是否会产生毒性作用。

CRT 高表达能促进细胞凋亡,诱导特异性的免疫应答,但在有些研究中 CRT 的作用有所差异。Lu 等^[42]的研究中,低表达 CRT 抑制乳腺癌 J82 细胞增殖、迁移和黏附,而高表达 CRT 反而促进了细胞的迁移和黏附。而另外的研究^[28]中发现,融合 CRT 基因的疫苗能够诱导特异性的免疫应答,产生更多的 IFN- γ 和 TNF- α ,但使用结核杆菌感染时其不具有抗感染作用。同时在一项研究^[43]中发现,肺癌患者血清中可溶性的 CRT 水平明显高于正常人,这一现象也出现在腺癌和鳞状细胞癌中,提示应注意到单一的高表达 CRT 是否能够起到显著的抗肿瘤作用,是否每一种肿瘤的治疗都可以通过高表达 CRT 进行。

综上所述, CRT 作为内质网蛋白之一, 在机体中发挥着重要的作用, 其作为抗肿瘤治疗靶点也被众多研究者所接受。目前通过基因工程技术将 CRT 表达于肿瘤细胞膜上发挥特异性的抗肿瘤作用, 引起机体的免疫应答受到越来越广泛的关注。

[参考文献]

- [1] Gardai SJ, McPhillips KA, Frasch SC. Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte [J]. *Cell*, 2005, 123(2): 321-334.
- [2] Abele R, Tampé R. The TAP translocation machinery in adaptive immunity and viral escape mechanisms [J]. *Essays Biochem*, 2011, 50(1): 249-264.
- [3] Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death [J]. *Nat Med*, 2007, 13(1): 54-61.
- [4] Zeng G, Aldridge ME, Tian X, et al. Dendritic cell surface calreticulin is a receptor for NY-ESO-1: Direct interactions between tumor-associated antigen and the innate immune system [J]. *Immunol*, 2006, 177(6): 3582-3589.
- [5] Apetoh L, Obeid M, Tesniere A, et al. Immunogenic chemotherapy: Discovery of a critical protein through proteomic analyses of tumor cells [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2007, 4(1): 65-70.
- [6] Fucikova J, Kralikova P, Fialova A, et al. Human tumor cells killed by anthracyclines induce a tumor-specific immune response [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(14): 4821-4833.
- [7] Peng RQ, Chen YB, Ding Y, et al. Expression of calreticulin is associated with infiltration of T-cells in stage III B colon cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(19): 2428-2434.
- [8] Zhu YJ, Zhang W, Veerapen N, et al. Calreticulin controls the rate of assembly of CD1d molecules in the endoplasmic reticulum [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(49): 38283-38292.
- [9] Spee P, Neeffjes J. TAP-translocated peptides specifically bind proteins in the endoplasmic reticulum, including gp96, protein disulfide isomerase and calreticulin [J]. *Eur J Immunol*, 1997, 27(9): 2441-2449.
- [10] Smita N, Pamela AW, Duane AM, et al. Calreticulin displays *in vivo* peptide-binding activity and can elicit CTL responses against bound peptides [J]. *Cell*, 2005, 123(2): 321-334.
- [11] Gao B, Adhikari R, Howarth M, et al. Assembly and antigen-presenting function of MHC class I molecules in cells lacking the ER chaperone Cal-reticulin [J]. *Immunity*, 2002, 16(1): 99-109.
- [12] Sreyashi B, Pramod KS. Calreticulin, a peptide-binding chaperone of the endoplasmic reticulum, elicits tumor and peptide-specific immunity [J]. *Exp Med*, 1999, 189(5): 797-802.
- [13] Pawaria S, Binder RJ. CD91-dependent programming of T-helper cell responses following heatshock protein immunization [J]. *Nat Commun*, doi:10.1038/ncomms1524.
- [14] Gelebart P, Opas M, Michalak M. Calreticulin, a Ca²⁺-binding chaperone of the endoplasmic reticulum [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(3): 260-266.
- [15] Obeid M, Panaretakis T, Joza N, et al. Calreticulin exposure is required for the immunogenicity of gamma-irradiation and UVC light-induced apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(15): 1848-1850.
- [16] Panaretakis T, Kepp O, Brockmeier U, et al. Mechanisms of pre-apoptotic calreticulin exposure in immunogenic cell death [J]. *EMBO J*, 2009, 28(5): 578-590.
- [17] Tufi R, Panaretakis T, Bianchi A K, et al. Reduction of endoplasmic reticulum Ca²⁺ levels favors plasma membrane surface exposure of calreticulin [J]. *Cell Death Diff*, 2008, 15(3): 274-282.
- [18] 张峻岭, 李卫泊, 谢绍建, 等. 米托蒽醌通过诱导 CRT 的表达抑制黑素瘤的生长 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2010, 17(1): 19-24.
- [19] Prathyuman S, Sellappa S, Joseph S, et al. Enhanced calreticulin expression triggers apoptosis in MCF-7 Cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010, 11(4): 1133-1136.
- [20] Hong DY, Kwon K, Lee KR, et al. Lidocaine induces endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(11): 7652-7661.
- [21] Du XL, Yang H, Liu SG, et al. Calreticulin promotes cell motility and enhances resistance to anoikis through STAT3-CTTN-Akt pathway in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncogene*, 2009, 28(56): 3714-3722.
- [22] Tamura Y, Hirohashi Y, Kutomi G, et al. Tumor-produced secreted form of binding of immunoglobulin protein elicits antigen-specific tumor immunity [J]. *J Immunol*, 2011, 186(7): 325-330.
- [23] Korbelik M, Zhang W, Merchant S. Involvement of damage-associated molecular patterns in tumor response to photodynamic therapy: Surface expression of calreticulin and high-mobility group box-1 release. [J] *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(10): 1431-1437.
- [24] Aguilera R, Saffie C, Tittarelli A, et al. Heat-shock induction of tumor-derived danger signals mediates rapid monocyte differentiation into clinically effective dendritic cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2474-2483.
- [25] Hsieh CH, Kima TB, Hunga CF, et al. Enhancement of vaccinia vaccine potency by linkage of tumor antigen gene to gene encoding calreticulin [J]. *Vaccine*, 2004, 22(29-30): 3993-4001.
- [26] 徐妍, 程浩, 赵可佳, 等. 表达 CRT/E7 融合蛋白的人乳头瘤病毒 DNA 疫苗对肿瘤生长和血管生成抑制作用的研究 [J]. *病毒学报*, 2007, 23(6): 466-470.
- [27] Chuang CM, Monie A, Hung CF, et al. Treatment with imiquimod enhances antitumor immunity induced by therapeutic HPV DNA vaccination [J]. *J Biomedical Sci*, 2010, 17(1): 32.
- [28] Montes de Oca Luna R, Izzo A, Gonzalez SE, et al. Recombinant Adenovirus delivery of Calreticulin-ESAT-6 produces an antigen-specific immune response but no protection against a TB challenge [J]. *Scand J Immunol*, 2011-10-19. doi: 10.1111/j.1365-3083.
- [29] Hong C, Qiu X, Li Y, Huang Q, et al. Functional analysis of recombinant calreticulin fragment 39-272: Implications for immuno-

- biological activities of calreticulin in health and disease [J]. *J Immunol*, 2010, 185(8): 4561-4569.
- [30] 曹春雨. 重组 CRT 用于抗肿瘤免疫治疗的实验研究 [D]. 三峡大学, 2009.
- [31] Qin Y, Han Y, Cao C, et al. Melanoma B16-F1 cells coated with fusion protein of mouse calreticulin and virus G-protein coupled receptor induced the antitumor immune response in Balb/C mice [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(6): 574-580.
- [32] López NC, Valck C, Ramírez G, et al. Antiangiogenic and antitumor effects of trypanosoma cruzi calreticulin [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(7): e730.
- [33] Liao ZK, Tsai KC, Wang HT, et al. Sonoporation-mediated anti-angiogenic gene transfer into muscle effectively regresses distant orthotopic tumors [J]. *Cancer Gene Ther*, doi: 10.1038/cgt.2011.73.
- [34] Kepp O, Galluzzi L, Martins I, et al. Molecular determinants of immunogenic cell death elicited by anticancer chemotherapy [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2011, 30(1): 61-69.
- [35] Spisek R, Charalambous A, Mazumder ABortezomib enhances dendritic cell (DC)-mediated induction of immunity to human myeloma via exposure of cell surface heat shock protein 90 on dying tumor cells: Therapeutic implications [J]. *Blood*, 2007, 109(11), 4839-4845.
- [36] Mukhopadhyaya A, Mendecki J, Dong X. Localized hyperthermia combined with intratumoral dendritic cells induces systemic antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(16), 7798-7806.
- [37] Didelot C, Lanneau D, Brunet M, et al. Anti-cancer therapeutic approaches based on intracellular and extracellular heat shock proteins [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(27), 2839-2847.
- [38] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A. The interaction between hmgb1 and tlr4 dictates the outcome of anticancer chemotherapy and radiotherapy [J]. *Immunol Rev*, 2007, 220(1): 47-59.
- [39] Ghiringhelli F, Apetoh L, Tesniere A, et al. Activation of the nlrp3 inflammasome in dendritic cells induces il-1beta-dependent adaptive immunity against tumors [J]. *Nat Med*, 2009, 15(10), 1170-1178.
- [40] Vig S, Pandey AK, Verma G, et al. C/EBP- α mediates the transcriptional suppression of human calreticulin gene expression by TNF- α [J]. *Int J Bioch Cell Biol*, 2011, 44(1): 113-122.
- [41] Cornforth AN, Fowler AW, Carbonell DJ, et al. Characterization of interferon- γ -treated melanoma tumor cells for use in dendritic cell-based immunotherapy [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011, 26(3): 345-351.
- [42] Lu YC, Chen CN, Wang B, et al. Changes in tumor growth and metastatic capacities of J82 human bladder cancer cells suppressed by down-regulation of calreticulin expression [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(3): 1425-1433.
- [43] Liu R, Gong J, Chen J, et al. Calreticulin as a potential diagnostic biomarker for lung cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011-12-20. DOI 10.1007/s00262-011-1146-1148.
- [收稿日期] 2011-09-21 [修回日期] 2011-12-26
[本文编辑] 韩丹

· 简 讯 ·

2010 年国际论文被引用篇数较多的医院

排序	单 位	被引用篇数	被引用次数	2010 年论文数增长趋势(%)	
				SCI	MEDLINE
1	四川大学华西医院	307	727	23.8	-19.6
2	第四军医大学西京医院	280	707	24.2	18.3
3	北京大学第一医院	243	613	-3.5	-21.3
4	上海交通大学医学院附属瑞金医院	210	627	10.5	13.1
5	中国医学科学院阜外心血管病医院	198	477	-11.4	-26.2
6	解放军总医院	167	339	60.5	-3.3
7	浙江大学医学院第一附属医院	162	451	17.2	19.5
8	南京军区南京总医院	160	370	-12.9	-20.7
9	华中科技大学附属同济医院	158	335	26.3	9.7
10	山东大学齐鲁医院	153	338	-1.7	1.0
11	南京医科大学第一附属医院	152	350	23.9	11.2
12	中山大学第一附属医院	145	348	10.5	-15.7
13	北京大学第三医院	134	278	42.0	5.1
14	复旦大学附属中山医院	132	389	-20.7	8.2
15	浙江大学医学院第二附属医院	131	303	17.8	-8.9
16	北京协和医院	130	281	55.3	-21.7
17	华中科技大学附属协和医院	128	275	24.9	-63.6
18	北京大学人民医院	127	248	0.9	-29.9
19	第三军医大学西南医院	117	264	56.7	-12.9
20	中南大学湘雅二医院	116	303	54.9	-32.5

* 以 SCI 数据库统计, 2005-2009 年收录的中国论文在 2010 年被国际引用的篇次