

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.02.012

## 胃癌患者术后化疗联合 CIK 免疫治疗的临床疗效

樊永丽, 赵华, 于津浦, 李慧, 任宝柱, 曹水, 刘亮, 李润美, 张乃宁, 安秀梅, 任秀宝(天津医科大学附属肿瘤医院 生物治疗科 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060)

**[摘要]** **目的:**评价胃癌患者术后化疗联合细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)治疗的临床疗效。**方法:**收集1999年3月至2007年12月在天津医科大学附属肿瘤医院65例胃癌术后化疗联合CIK治疗的患者(化疗联合CIK治疗组)及同期对照130例术后单纯化疗的胃癌患者(单纯化疗组),比较两组的生存率及生存时间;分析受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,确定化疗周期数与CIK治疗次数的分组点;Kaplan-Meier法绘制两组患者的生存曲线,Log-rank法检测两组患者的生存差异。**结果:**化疗联合CIK治疗组胃癌患者的3、5年总生存率稍高于单纯化疗组,但差异无统计学意义(60% vs 47%, 55% vs 23%,  $P > 0.05$ )。化疗联合CIK治疗组胃癌患者的3、5年无进展生存率明显高于单纯化疗组(48% vs 31%, 47% vs 20%,  $P < 0.05$ )。化疗联合CIK治疗组患者的中位生存时间(overall survival, OS)为96个月,明显高于单纯化疗组的32个月( $P = 0.001$ );化疗联合CIK治疗组患者的中位无病进展时间(progression-free survival, PFS)为36个月,高于单纯化疗组的23个月( $P = 0.011$ )。单因素分析发现,TNM分期、化疗周期数和CIK治疗周期数与胃癌患者的OS相关;TNM分期、手术方式和CIK治疗周期数与患者的PFS相关。多因素结果显示,化疗周期数是影响OS的独立危险因素,CIK治疗周期数不仅是影响OS,也是影响PFS的独立危险因素。**结论:**与术后单纯化疗相比,化疗联合CIK治疗明显延长胃癌患者的OS,而且CIK治疗次数增加,临床疗效会更显著。

**[关键词]** 免疫治疗;CIK;化疗;胃癌;临床疗效;生存分析

**[中图分类号]** R735.2; R730.54

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2012)02-0168-07

## Clinical efficacy of chemotherapy combined with cytokine-induced killer cell treatment after curative resection for gastric cancer patients

FAN Yong-li, ZHAO Hua, YU Jin-pu, LI Hui, REN Bao-zhu, CAO Shui, LIU Liang, LI Run-mei, ZHANG Nai-ning, AN Xiu-mei, REN Xiu-bao (Tianjin Key Laboratory of Tumor Prevention, Department of Cancer Biotherapy, Affiliated Cancer Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China)

**[Abstract]** **Objective:** To estimate the clinical efficacy of chemotherapy combined with cytokine-induced killer cell (CIK) treatment after curative resection for gastric cancer patients. **Methods:** 65 gastric cancer patients treated with chemotherapy combined with CIK (chemotherapy combined with CIK group) and 130 patients treated with chemotherapy only after radical gastrectomy (chemotherapy-only group) were included in this study (from March 1999 to December 2007 in Affiliated Cancer Hospital of Tianjin Medical University). The survival rate and live time was compared between two groups. The receiver operating characteristic (ROC) was analyzed, and the periodicity of chemotherapy and the frequency of CIK treatment was determined. The survival curve was made by Kaplan-Meier method, and the survival difference was compared by Log-rank test. **Results:** The overall 3- and 5-year survival rates of the chemotherapy combined with CIK group were slightly higher than those of the chemotherapy-only group, and without significant difference (60% vs 47%, 55% vs 23%,  $P > 0.05$ ). The 3- and 5-year progression free survival rates of the chemotherapy combined with CIK group were lower than those of the chemotherapy-only group (48% vs 31%, 47% vs 20%,  $P < 0.05$ ). The median overall survival (OS) of chemotherapy combined with CIK group was 96 months, which was longer than that of 32 months

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 30901754, No. 20090133)。Project supported by National Natural Science Foundation of China(No. 30901754, No. 20090133)

**[作者简介]** 樊永丽(1987-),女,河南省民权县人,硕士,主要从事肿瘤生物治疗的基础和临床研究。E-mail: fanyongli1987@163.com

**[通信作者]** 任秀宝(REN Xiu-bao, corresponding author), E-mail: rwziyi@yahoo.com

in the chemotherapy-only group ( $P=0.001$ ). The median progression free survival (PFS) was 36 months in the chemotherapy combined with CIK group and was longer than that of 23 months in the chemotherapy-only group ( $P=0.011$ ). In univariate analysis, the TNM stage, chemotherapy cycle and CIK frequency were related to OS of the patients; the TNM stage, the modes of surgery and CIK frequency were related to PFS of patients. Multivariate analysis revealed that the chemotherapy cycle independently influenced OS. However, CIK frequency was an independent risk factor of both OS and PFS. **Conclusion:** OS is significantly longer in the gastric patients treated with chemotherapy combined with CIK than the patients treated with chemotherapy alone, and the higher CIK frequency shows more clinical benefits.

[ **Key words** ] immunotherapy; CIK; chemotherapy; gastric cancer; clinical efficacy; survival analysis

[ Chin J Cancer Biother, 2012, 19(2): 168-174 ]

胃癌是世界上第二大引起死亡的肿瘤<sup>[1]</sup>,在国内占有所有恶性肿瘤死因的 25%<sup>[2]</sup>。目前手术切除仍是治疗无远处转移胃癌患者的首选治疗,但术后的高复发率提示了辅助治疗的必要性。多项研究<sup>[3-5]</sup>表明,胃癌患者术后的辅助化疗或者放疗可提高无病进展生存时间(progression-free survival, PFS)与总生存时间(overall survival, OS),但总体疗效仍有限,所以更加需要寻求综合抗肿瘤治疗途径,以延长胃癌患者的生存期。

近年来,随着生物技术的迅猛发展,生物治疗在提高手术、放化疗疗效以及延长患者生存期、改善生活质量方面已经受到了越来越多的关注。其中,细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)是一种新型的免疫活性细胞,它是将人外周血单个核细胞在体外用多种因子(抗 CD3 抗体、IL-2、IFN- $\gamma$  等)诱导扩增一段时间后,获得的一群异质性细胞,具有 T 淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和非主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性杀瘤的优点。CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>T 细胞是 CIK 群体中主要的效应细胞<sup>[6]</sup>。CIK 在不同肿瘤的动物模型和临床试验,如肺癌、淋巴瘤和肝癌等治疗中均表现了很强的抗肿瘤活性<sup>[7-10]</sup>。本研究采用配对方式回顾性分析 65 例胃癌术后化疗联合 CIK 细胞治疗患者的临床病理资料,评价化疗联合 CIK 细胞治疗胃癌患者的临床疗效。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

本研究经国家食品药品监督管理局审批(2006L01023),由天津医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审查批准,治疗前均取得患者及家属的同意并签订知情同意书。本研究收集了 1999 年 3 月至 2007 年 12 月在天津医科大学附属肿瘤医院手术治

疗并经病理确诊的胃癌病例 65 例。(1)化疗联合 CIK 治疗组纳入标准:原发性胃癌;术前未接受过放化疗;卡氏评分 >60 分;预计生存期 >6 个月;符合化疗的指征和基本要求,入选时,7 d 以内外周血象基本正常,患者骨髓和心、肝、肾等器官功能基本正常,心电图无异常。排除条件:不符合入组条件者;妊娠期、哺乳期患者;同时患有其他肿瘤的患者。(2)单纯化疗组(130 例)标准选择:手术类型相同;手术时间及年龄相近(手术时间相差 <3 个月,年龄相差 <10 岁);两组患者在年龄、性别、发病部位、病理类型,肿瘤大小、TNM 分期和化疗周期数等临床病理特征方面无统计学差异(表 1)。

### 1.2 治疗方法

采集并分离外周血单个核细胞,用无血清培养基 X-VIVO20 调整密度为  $1 \times 10^9 \sim 3 \times 10^9$  ml/L,培养第 1 天加入抗人 CD3 单抗 100 ng/ml、人重组 IL-1 $\alpha$ (100 U/ml)、人重组 IFN- $\gamma$ (1 000 U/ml),培养第 2 天加入人重组 IL-2(300 U/ml),每 3 d 更换新鲜培养液,同时添加补充人重组 IL-2 和人重组 IFN- $\gamma$ ,培养 12~14 d 收获 CIK 细胞<sup>[7,11]</sup>。将培养好的细胞回输给患者,1 个周期分 2 次回输,  $(13.07 \pm 1.37) \times 10^9$  个细胞/次,中间间隔 1 d;患者每月回输 1 次,所有患者回输次数为 1~25 次不等。化疗联合 CIK 治疗组及单纯化疗组的患者术后均接受了 4~8 周期化疗,化疗方案以铂类+氟脲嘧啶类为主。

### 1.3 随访及临床评价方法

采用门诊复查或电话随访的形式,所有患者的随访时间从最初治疗到 2010 年 12 月 31 日。腹部超声和胸部 X 线作为门诊复查的常规项目。无进展生存期(progression-free survival, PFS)是从最初治疗到 CIK 治疗后出现复发或进展的时间;总生存期(overall survival, OS)是从最初治疗到死亡或随访截止日期,中位随访时间为 35 个月。

表 1 化疗联合 CIK 治疗组与单纯化疗组的胃癌患者临床资料 (n)

Tab. 1 Clinicopathologic characteristics of gastric cancer patients in chemotherapy combined CIK group and chemotherapy-only group (n)

Variables	Chemo-CIK (N=65)	Chemotherapy (N=130)	P
Age (t/a)	59(32-79)	59(32-84)	0.680
Gender			
Male	49	98	1.000
Female	16	32	
Location cardia	25	53	0.921
Body of stomach	31	58	
Pylorus	9	19	
Pathologic type			
Well differentiated	16	30	0.718
Poorly differentiated	49	100	
TNM stage			
I	8	8	0.494
II	22	43	
III	31	69	
IV	4	10	
Chemotherapy cycles	4.7(1-14)	4.4(1-19)	0.641

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件, 其组间差别采用  $\chi^2$  及 ANOVA 进行检验, 采用 Kaplan-Meier 法评估各组生存率并绘制生存曲线, Log-rank 法检测组间生存差异, 应用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析, 通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线寻找最佳分组点。P < 0.05 或 P < 0.01 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗联合 CIK 治疗组与单纯化疗组的总生存率及无进展生存率

化疗联合 CIK 治疗组与单纯治疗组的 3 年总生存率分别为 60% 与 47% (P = 0.164), 5 年总生存率为 55% 与 23% (P = 0.378); 化疗联合 CIK 治疗组与单纯化疗组的 3 年无进展生存率为 48% 与 31% (P = 0.036), 5 年无进展生存率分别为 47% 与 20% (P = 0.008) (表 2)。结果提示, CIK 在延长胃癌术后患者 3、5 年总生存率方面虽无明显作用, 但能够明显延长患者的 3、5 年无进展生存率。

2.2 化疗联合 CIK 治疗组与单纯化疗组的 OS 和 PFS

化疗联合 CIK 治疗组胃癌患者的 OS 为 4 ~ 288 个月, 中位 OS 为 96 个月, 明显高于单纯化疗组的 32 个月 (P = 0.001, 图 1)。化疗联合 CIK 治疗组胃癌患者的 PFS 为 4 ~ 108 个月, 中位 PFS 为 36 个月, 明显高于单纯化疗组中位 PFS 的 23 个月 (P = 0.011, 图 2)。

表 2 化疗联合 CIK 治疗组与单纯化疗组的 3 年和 5 年总生存率及无进展生存率

Tab. 2 3- and 5-year OS and PFS rates of chemotherapy combined CIK group and chemotherapy-only group

Group	OS			PFS		
	Survival rate(%)	95% CI	P	Survival rate(%)	95% CI	P
3- year						
Chemotherapy combined CIK group	60	55.65 ~ 64.35	0.164	48	44.69 ~ 51.31	0.036
Chemotherapy-only group	47	44.45 ~ 49.55		31	29.37 ~ 32.63	
5- year						
Chemotherapy combined CIK group	55	49.59 ~ 60.41	0.378	47	42.59 ~ 51.41	0.008
Chemotherapy-only group	23	21.41 ~ 24.59		20	18.41 ~ 21.59	

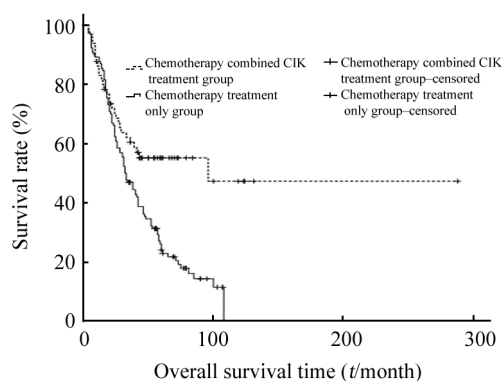


图1 化疗联合 CIK 治疗组与单纯化疗组的总生存曲线  
Fig. 1 OS curve of chemotherapy combined CIK group and chemotherapy-only group

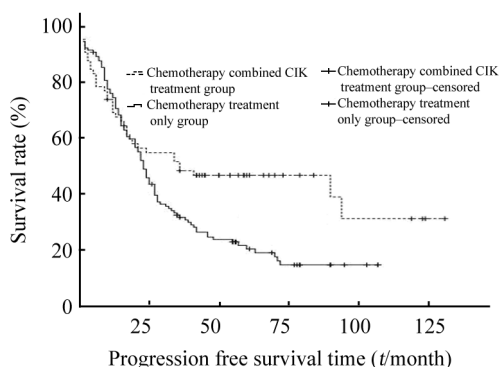


图2 化疗联合 CIK 治疗组与单纯化疗组的无进展生存曲线  
Fig. 2 PFS curve of chemotherapy combined CIK group and chemotherapy-only group

### 2.3 化疗联合 CIK 治疗组相关治疗因素对患者预后的影响

本研究中化疗周期数与 CIK 治疗次数也被纳入生存分析。为了更加合理化,本研究通过 ROC 曲线分别确定二者的分组点。根据化疗周期的分组点(6 周期)将化疗周期分为高化疗周期组与低化疗周期组,根据 CIK 治疗次数的分组点(4 次)分为高 CIK 治疗组(CIK ≥ 4 次)与低 CIK 治疗组(CIK < 4 次),进一步分析化疗周期数与 CIK 治疗次数对 PFS、OS 的影响。单因素分析发现,TNM 分期、化疗周期数和 CIK 治疗次数与胃癌患者的 OS 相关;TNM 分期、手术方式和 CIK 治疗次数与患者的 PFS 相关(表 3)。多因素结果显示,TNM 分期不仅独立影响胃癌术后患者的 OS(HR = 2.882,95% CI: 1.589 ~ 5.227, P = 0.000),而且独立影响患者的 PFS(HR = 1.808,95% CI: 1.097 ~ 2.980, P =

0.020);化疗周期数只是影响 OS 的独立危险因素(HR = 0.323,95% CI: 0.120 ~ 0.865, P = 0.025);CIK 治疗次数不仅是独立影响患者 OS(HR = 0.306,95% CI: 0.113 ~ 0.829, P = 0.020),也是影响患者 PFS 的独立危险因素(HR = 0.354,95% CI: 0.158 ~ 0.794, P = 0.012);而手术方式不是影响 PFS 的独立危险因素(HR = 1.201,95% CI: 0.790 ~ 1.826, P = 0.392)(图 3、图 4)。

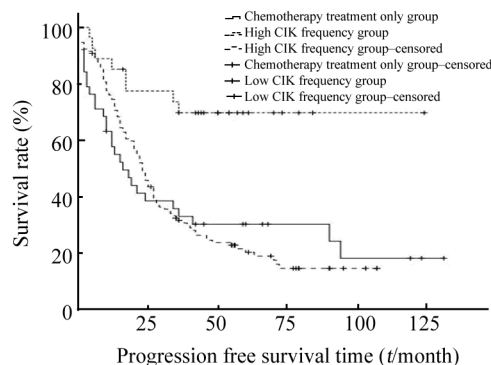


图3 化疗联合 CIK 治疗组不同 CIK 治疗周期数对胃癌患者 PFS 的影响  
Fig. 3 Effects of different periodicities of CIK on PFS in chemotherapy combined CIK group

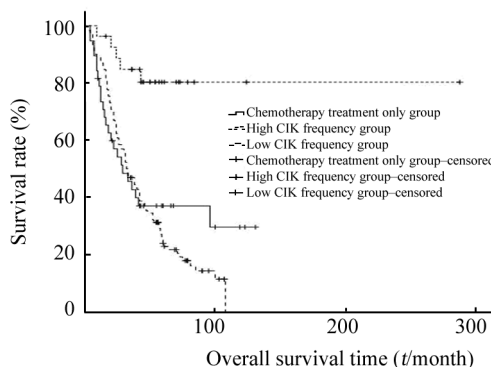


图4 化疗联合 CIK 治疗组不同 CIK 治疗周期数对胃癌患者 OS 的影响  
Fig. 4 Effects of different periodicities of CIK on OS in chemotherapy combined CIK group

### 2.4 化疗联合 CIK 治疗组不良反应

发热是化疗联合 CIK 治疗组患者观察到的唯一的不良反应,发生率为 4.6%,体温均低于 38.5℃。随访过程中所有患者均未出现其他严重的不良反应。

表3 胃癌患者预后影响因素的单因素分析  
 Tab.3 Univariate analysis of prognostic factors of gastric cancer patients

Variables	N	OS			PFS		
		$\bar{x} \pm s$	Cox	P	$\bar{x} \pm s$	Cox	P
Age( t/a )			3.802	0.051		0.330	0.566
<59	36	179 ± 27.5			60 ± 10.2		
≥59	29	63 ± 9.7			66 ± 9.8		
Gender			0.447	0.504		0.122	0.727
Male	49	75 ± 8.4			65 ± 8.8		
Female	16	65 ± 8.8			50 ± 10.5		
Location			0.354	0.838		0.489	0.783
Cardia	25	82 ± 11.7			66 ± 12.3		
Pylorus	31	77 ± 9.3			63 ± 9.8		
Body of stomach	9	113 ± 47.9			47 ± 14.3		
Operation style			6.867	0.143		10.339	0.035
Uppergastrectomy	22	86 ± 12.5			69 ± 13.1		
Distal subtotal gastrectomy	31	77 ± 9.3			63 ± 9.8		
Total	12	120 ± 49.1			51 ± 13.6		
Pathologic type			0.316	0.574		0.728	0.394
Poorly	49	149 ± 22.2			59 ± 8.3		
Well differentiated	16	53 ± 6.7			47 ± 7.4		
Tumor size( l/cm )			0.151	0.698		0.276	0.599
<4	20	174 ± 30.7			54 ± 11.8		
≥4	45	75 ± 8.8			65 ± 9.1		
TNM			22.593	0.000		16.369	0.001
I	8	111 ± 10.8			83 ± 18.6		
II	22	165 ± 58.8			67 ± 8.0		
III	31	58 ± 9.8			51 ± 10.0		
IV	4	18 ± 4.8			7 ± 3.8		
CIK treatment( cycle )			12.456	0.000		10.500	0.001
<4	38	58 ± 8.9			44 ± 8.3		
≥4	27	236 ± 20.8			91 ± 9.6		
Chemotherapy( cycle )			8.081	0.004		1.772	0.183
<6	42	57 ± 7.9			50 ± 8.4		
≥6	23	226 ± 24			75 ± 11.9		

### 3 讨论

随着外科手术的不断发展和化疗药物的更新换

代,胃癌患者的生存率有所提高,但患者5年生存率仍在30%徘徊<sup>[12-13]</sup>。最近文献<sup>[5,14]</sup>证实,胃癌术后的辅助治疗可以提高患者的生存率及生存时间。

Macdonald 等<sup>[5]</sup>报道,胃癌术后联合放化疗患者的3年生存率为50%,中位生存时间为36个月;而单纯手术的胃癌患者的3年生存率仅达41%,中位生存时间为27个月。上述结果提示,胃癌术后辅助放化疗提高患者生存率及延长生存时间有限,亟待新的胃癌治疗方法的出现。

研究<sup>[15]</sup>显示,免疫治疗能够作为一个提高肿瘤疗效的手段,其中以CIK细胞为基础的过继免疫治疗在临床前期试验及临床试验均表现出了较好的疗效。研究<sup>[6]</sup>表明,与既往的过继免疫疗法(LAK、TIL和CD3AK细胞)相比,CIK细胞具有繁殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广、对多重耐药肿瘤细胞同样敏感,对正常骨髓造血前体细胞毒性很小的优势。Jiang 等<sup>[16]</sup>利用患者自体的CIK细胞免疫治疗晚期胃癌获得了较好的疗效,最近研究<sup>[17-18]</sup>报道,CIK细胞对临床上奥沙利铂耐药的胃癌患者,以及B7-H4阳性或阴性表达的患者均表现出较好的疗效,提示CIK细胞可用于胃癌患者的辅助治疗<sup>[19]</sup>。

本研究回顾性分析了65例胃癌术后化疗联合CIK细胞治疗的患者与130例胃癌术后单纯化疗的患者的临床资料,两组患者人口学特征和相关临床病理特征均无统计学意义。生存分析结果显示,化疗联合CIK治疗组的3.5年生存率虽高于单纯化疗组的生存率,但差异无统计学意义(60% vs 47%, 55% vs 23%,  $P > 0.05$ ),与Jiang 等<sup>[20]</sup>报道相似。化疗联合CIK治疗组胃癌患者的中位OS明显高于化疗组(96个月 vs 32个月,  $\chi^2 = 10.907$ ,  $P = 0.001$ ),而且明显高于单独手术及术后辅助放化疗患者的中位OS<sup>[15-16]</sup>,提示CIK细胞明显延长胃癌患者的OS,与文献报道一致<sup>[20]</sup>。

本组资料还发现,化疗联合CIK治疗组的3.5年无进展生存率明显高于单纯化疗组的无进展生存率(48% vs 31% 和 47% vs 20%,  $P < 0.05$ )。CIK明显提高患者的无进展生存率而不是总生存率在肝癌治疗中已有报道<sup>[10]</sup>。化疗联合CIK治疗组胃癌患者的中位PFS为36个月,明显高于化疗组的23个月( $\chi^2 = 6.394$ ,  $P = 0.011$ ),并超过文献<sup>[5]</sup>报道胃癌术后联合放化疗患者PFS的6个月,因此,CIK细胞在延长胃癌患者PFS方面也起到一定的作用。

本研究单因素分析发现,CIK $\geq 4$ 次胃癌患者的平均OS为236个月,明显高于CIK $< 4$ 次平均OS的58个月( $P < 0.05$ )。CIK $\geq 4$ 次胃癌患者的平均PFS为91个月,明显高于CIK $< 4$ 次平均PFS的44个月( $P < 0.05$ )。多因素结果显示,化疗周期数是影响OS的独立危险因素,CIK治疗周期数与TNM

分期不仅是OS也是PFS的独立危险因素。所以本研究认为,胃癌患者术后增加CIK细胞治疗周期数能够延长PFS及OS。

综上所述,对于胃癌术后患者采用化疗联合CIK细胞输注治疗非常必要,其生存期可得到显著延长。CIK细胞回输治疗显著地提高了胃癌患者的生存率及OS,但其治疗效果和预后也受到胃癌患者相关临床因素及CIK回输次数的影响,其相关性的理论依据有待于扩大样本量进一步证明。

## [参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Shang J, Pena AS. Multidisciplinary approach to understand the pathogenesis of gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(27): 4131-4139.
- [3] Gunderson LL, Donohue JH, Burch PA, et al. Clinical oncology [J]. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1209-1241.
- [4] Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomised trials [J]. Eur J Cancer 1999, 35(7): 1059-1064.
- [5] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. N Engl J Med, 2001, 345(10): 725-730.
- [6] Hontscha C, Borek Y, Zhou H, et al. Clinical trials on CIK cells: First report of the international registry on CIK cells (IRCC) [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(2): 305-310.
- [7] Li H, Wang C, Yu J, et al. Dendritic cell-activated cytokine-induced killer cells enhance the anti-tumor effect of chemotherapy on non-small cell lung cancer in patients after surgery [J]. Cytotherapy, 2009, 11(8): 1076-1083.
- [8] Leemhuis T, Wells S, Scheffold C, et al. A phase I trial of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of relapsed Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(3): 181-187.
- [9] Zhang YS, Yuan FJ, Jia GF, et al. CIK cells from patients with HCC possess strong cytotoxicity to multidrug-resistant cell line Bel-7402/R [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(22): 3339-3345.
- [10] Hui D, Qiang L, Jian L, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy after radical resection of hepatocellular carcinoma [J]. Dig Liver Dis, 2009, 41(1): 36-41.
- [11] Ren X, Yu J, Liu H, et al. Th1 bias in PBMC induced by multiple cycles of auto-CIKs infusion in malignant solid tumor patients [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2006, 21(1): 22-33.
- [12] Chen JH, Wu CW, Lo SS, et al. Outcome of distal gastric cancer with pyloric stenosis after curative resection [J]. Eur J Surg On-

- col, 2007, 33(5): 556-560.
- [13] Moehle M, Lyros O, Gockel I, et al. Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(24): 3773-3780.
- [14] Lin WL, Li DG, Chen Q, et al. Clinical and experimental study of oxaliplatin in treating human gastric carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(19): 2911-2915.
- [15] Wu Y, Wang L, Zhang Y. Dendritic cells as vectors for immunotherapy of tumor and its application for gastric cancer therapy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2004, 1(5): 351-356.
- [16] Jiang J, Xu N, Wu C, et al. Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(3B): 2237-2242.
- [17] Zhao Q, Zhang H, Li Y, et al. Anti-tumor effects of CIK combined with oxaliplatin in human oxaliplatin-resistant gastric cancer cells *in vivo* and *in vitro* [J]. *Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1): 118-130.
- [18] 蒋敬庭, 吴昌平, 沈月平, 等. 共刺激分子 B7-H4 表达对细胞因子诱导的杀伤细胞治疗胃癌患者预后的影响 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(5): 366-370.
- [19] Kim YJ, Lim J, Kang JS, et al. Adoptive immunotherapy of human gastric cancer with *ex vivo* expanded T cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(11): 1789-1795.
- [20] Jiang J, Shen Y, Wu C, et al. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(48): 6155-6162.
- [收稿日期] 2011-12-03 [修回日期] 2012-02-28  
[本文编辑] 王莹

## · 科技动态 ·

CD169<sup>+</sup> 嗜金属巨噬细胞内增强的病毒复制对于适应性免疫反应的活化作用

当机体感染病毒时,固有免疫系统一方面通过产生干扰素来限制病毒的复制,另一方面又要为适应性免疫细胞提供足够的病毒抗原刺激,而机体是通过怎样的机制在限制病毒复制扩散的同时,又能为后续适应性免疫反应的活化提供足够的抗原刺激, Honke 等在 2012 年 1 月 *Nature Immunology* 上发表的论文,为这一问题的答案提供了新的线索。

通常 I 型干扰素受体以二聚体的形式与 I 型干扰素结合后,磷酸化激活络氨酸受体 Tyk 2 和 Jak 1,招募 STAT 1 和 STAT 2 形成同源或异源二聚体,并与 IRF 9 形成复合物转位入核,与启动子区的干扰素刺激反应元件 ISGs 结合,启动 I 型干扰素相关基因的转录,进而抑制病毒的复制。

在抑制病毒复制的同时,固有免疫细胞要为适应性免疫反应的始动提供抗原,而这一过程则通常发生在次级淋巴器官的脾和淋巴结中。淋巴来源的抗原被淋巴结被膜下区的细胞捕获,血液中的抗原被脾脏边缘区和骨髓中的巨噬细胞捕获,从而启动后续的免疫反应。CD169<sup>+</sup> 嗜金属巨噬细胞是存在于脾边缘区的一类表达 C 型凝集素 CD169( siglec-1)的巨噬细胞,它能够直接将病毒抗原直接提呈给 B 细胞,也能够通过脾脏边缘区成纤维细胞和胶原蛋白形成的管道输送抗原至脾脏其他区域;也有研究显示 DC 能够承接 CD169<sup>+</sup> 嗜金属巨噬细胞中的抗原,并将抗原提呈给 T 细胞。

作者以水泡性口膜炎病毒( vesicular stomatitis virus, VSV)感染小鼠,发现在感染早期,脾脏骨髓中的巨噬细胞和肝脏中的 Kupffer 细胞能够有效地捕捉病毒,通过 I 型干扰素途径抑制病毒的复制。然而作者还发现,感染 7 h 后,存在于脾脏边缘区的 CD169<sup>+</sup> 嗜金属巨噬细胞中病毒的复制增强,这一现象与其高表达泛素特异性蛋白酶 18( ubiquitin-specific protease 18, Usp18) 有关。

Usp18 作为干扰素信号通路的抑制因子,能够封闭 Jak 1 与干扰素受体结合位点,抑制其磷酸化。Usp18 缺陷小鼠 I 型干扰素产生明显增高,对病毒具有更强的抵抗能力。Usp18 的高表达使 CD169<sup>+</sup> 嗜金属巨噬细胞呈现对 I 型干扰素的低反应性,且使病毒的复制增强。感染 VSV 的 Usp18<sup>-/-</sup> 小鼠 CD169<sup>+</sup> 嗜金属巨噬细胞中的病毒复制增强的现象消失。

随后作者探讨了该现象是否与适应性免疫反应有关。在以 VSV 感染去除 CD169<sup>+</sup> 嗜金属巨噬细胞或 Usp18<sup>-/-</sup> 小鼠后发现,小鼠的 T 细胞、B 细胞抗病毒能力显著低于野生型小鼠;若感染不具有复制活性的 VSV 则不存在这种差异。感染 VSV 的 Usp18<sup>-/-</sup> 小鼠生存率明显下降。由此证实了 CD169<sup>+</sup> 嗜金属巨噬细胞中的病毒复制增强,在活化抗病毒适应性免疫的过程中发挥重要作用。

综上所述, Honke 等发现了机体通过 I 型干扰素限制病毒复制,而脾脏边缘区的 CD169<sup>+</sup> 嗜金属巨噬细胞为病毒提供了“躲避干扰素作用的环境”,使病毒得到局限性的复制增强,从而能够提供足够的抗原刺激,活化适应性免疫反应。

[孟君 摘译,李楠 审阅. Honke N, Shaabani N, Cadeddu G, et al. *Nat Immunol*, 2012, 13(1): 51-57.]