

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.02.022

紫杉醇与肿瘤免疫的研究进展

Advances of paclitaxel and tumor immunity

罗光华^{1,2}, 郭莉莉², 刘丽华¹(1. 河北医科大学第四医院临床生物治疗科, 河北石家庄 050035; 2. 邯钢医院肿瘤内科, 河北邯郸 056001)

[摘要] 紫杉醇(paclitaxel, PTX)是一种有丝分裂抑制剂,通过促进微管蛋白聚合、抑制解聚、保持微管蛋白稳定、抑制细胞有丝分裂和促进肿瘤细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。通过研究紫杉醇的结构和功能,发现紫杉醇对免疫细胞包括效应性T细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、自然杀伤细胞(Natural cell, NK)、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和巨噬细胞(macrophage)等具有广泛调节作用,紫杉醇杀伤肿瘤细胞的同时逆转肿瘤的免疫逃逸。紫杉醇与过继细胞免疫治疗联合可减轻化疗的不良副反应、增加化疗效果。紫杉醇在非小细胞肺癌化疗中抑制调节性T细胞的数量和功能,在乳腺癌化疗过程中增强NK细胞抗肿瘤活性,在卵巢癌化疗中增加肿瘤抗原的免疫原性及促进DC的抗原提呈作用。总之,紫杉醇的免疫调节功能在抗肿瘤领域有广泛的应用前景。

[关键词] 紫杉醇; 免疫细胞; 肿瘤; 过继细胞免疫治疗

[中图分类号] R730.5; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)02-0251-04

紫杉醇(paclitaxel, PTX)为新型抗微管药物,通过促进微管蛋白聚合、抑制解聚,保持微管蛋白稳定,抑制细胞有丝分裂,目前在临床应用于多种肿瘤的治疗。肿瘤细胞依靠自身和周围环境提供的优势,不断与免疫细胞进行抗衡。众多免疫细胞,如T细胞、巨噬细胞(macrophage)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、粒细胞、B细胞、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等均参与其中^[1]。研究^[2]表明,紫杉醇在直接杀伤肿瘤细胞的同时,还能对包括效应性T细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、NK、Treg和巨噬细胞等多种免疫细胞发挥调节作用,提示紫杉醇可用于肿瘤免疫治疗。本文就紫杉醇与肿瘤免疫的研究进展进行综述。

1 紫杉醇的结构与功能

1963年美国化学家瓦尼和沃尔^[3]首次从太平洋红豆杉紫杉属短叶树的树皮中分离到紫杉醇的粗提物。紫杉醇的粗提物是含有紫杉烷环的化合物,具有紫杉烷三环二萜的基本骨架,紫杉醇分子由一个二萜母环和一个苯基异丝氨酸侧链组成,具有抗肿瘤活性。紫杉醇特异作用于肿瘤细胞周期的G₂期和M期,可以同时结合微管蛋白的α端和β端,从而使微管蛋白聚合,形成无功能的多聚体,且不能解聚,从而阻断肿瘤细胞有丝分裂能力。紫杉醇也作用于巨噬细胞上的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体^[4],促使其释放白细胞介素(interleukin, IL)-1、TNF-α、IL-6、干扰素(interferon,

IFN)-α等细胞因子,对肿瘤细胞起直接杀伤或抑制增殖作用^[5]。紫杉醇抗肿瘤活性的机制主要与其具有C-13位脂基侧链活性基团有关,同时其还具有抑制肿瘤细胞转移等作用。因而紫杉醇具有广泛抗肿瘤效应而引起学者关注^[2]。

2 紫杉醇和免疫细胞

2.1 紫杉醇和T效应细胞

细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxicity T lymphocyte, CTL)通过识别肿瘤细胞的肿瘤抗原肽对肿瘤细胞进行特异性杀伤而执行免疫监督功能。凋亡的肿瘤细胞释放肿瘤抗原被DC摄取并提呈,诱导CTL的增殖。效应性CTL能够分泌杀伤性细胞因子如TNF和IFN-γ,这些细胞因子通过上调肿瘤细胞表面MHC-I的表达进一步增加CTL杀伤敏感性。PTX通过诱导肿瘤细胞发生凋亡,释放肿瘤抗原,并进一步增加肿瘤细胞的免疫原性而促进DC提呈抗原和T细胞活化^[6]。PTX诱导的细胞凋亡

[基金项目] 教育部博士点新教师基金课题资助项目(No. 201011323120004)。Project is supported by Doctor Spot and New Instructor Foundation Project of Ministry from Education Bureau(No. 201011323120004)

[作者简介] 罗光华(1970-),女,河北省邯郸市人,硕士生,副主任医师,主要从事肿瘤生物治疗方面的研究。E-mail: kuailedeyufei@163.com

[通信作者] 刘丽华(Liu Lihua, corresponding author), E-mail: lihualiu567@hotmail.com

可能包扩应激活化蛋白激酶(stress activated protein kinase, SAPK)或 c-Jun 氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)依赖的和非依赖的两种途径。Kashimura 等^[7]研究显示,约 60% 的人类胃癌细胞在紫杉醇作用 24 ~ 48 h 后出现细胞凋亡。乳腺癌患者采用多柔比星与 PTX 联合方案进行化疗时,在杀伤肿瘤细胞的同时诱导外周血 T 细胞活化和 CTL 增加,且单药 PTX 或多西他赛均能够增加乳腺癌患者血浆 IL-2 水平^[8],而 IL-2 能够诱导 T 淋巴细胞增殖和分化,说明 PTX 有直接杀伤肿瘤细胞和诱导 T 细胞活化的双重作用^[9]。

2.2 紫杉醇和 DC

DC 是体内功能最强大的抗原提呈细胞,捕获肿瘤细胞后提呈给 T 细胞,诱导未成熟的 T 细胞分化为 CTL 杀伤肿瘤细胞。DC 缺陷时可引起肿瘤免疫逃逸,将负载有肿瘤抗原的 DC 疫苗注入肿瘤患者体内,可通过诱导免疫系统产生主动免疫而打破免疫耐受^[10]。肿瘤细胞通过分泌抑制性细胞因子抑制 DC 分化,给予低剂量紫杉醇预处理肿瘤细胞后,肿瘤细胞的免疫抑制作用减弱或消失^[11]。紫杉醇通过与未成熟的 DC 表面的 Toll 样受体(toll like receptor, TLR)结合以促进 DC 成熟、增强 DC 杀伤活性,以提高抗肿瘤免疫效应^[12]。单用紫杉醇化疗或细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)均能杀灭部分肿瘤细胞,与之相比,紫杉醇与 DC-CIK 联合治疗则不仅能够杀伤肿瘤细胞,还能增强 DC 抗原提呈效应,显示出更强的抑制肿瘤作用^[13]。

2.3 紫杉醇和 NK 细胞

NK 细胞的杀伤活性无 MHC 限制,不依赖抗体,与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关。NK 细胞能够诱导单核细胞分化为 DC,而 DC 能有效诱导特异性免疫反应^[14]。体外研究^[15]表明,人 NK 细胞作用于紫杉醇或多西他赛预处理的 K562 细胞后,NK 细胞对 K562 细胞的杀伤活性明显增强。紫杉醇通过诱导穿孔素基因组的转录及蛋白表达而增强 NK 细胞的细胞毒性。并且,紫杉醇还可以诱导细胞核转录因子(nuclear factor, NF)活性,说明紫杉醇通过促进穿孔素释放和 NF- κ B 活性而增加 NK 细胞杀伤活性^[16]。临床研究^[17]显示,非小细胞肺癌患者给予每周 PTX 化疗方案仅在第一期 NK 细胞功能降低,随后其功能逐渐恢复。另一项研究^[8]表明,当晚期乳腺癌患者用单药 PTX 或多西紫杉醇治疗时,可增强外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)、NK 细胞和 CIK 细胞的活性。PTX 与以肿瘤抗原负载的 CD8⁺ T 细胞或 NK

细胞、CIK 介导的细胞疫苗联合治疗时,产生明显的抗肿瘤免疫反应,使患者生存期延长^[18]。此外,曲妥珠单抗与 PTX 的联合治疗也显著增加 NK 细胞的募集反应与活化功能^[18]。

2.4 紫杉醇和 Treg 细胞

Treg 细胞为 T 细胞独特亚群,Treg 细胞在数量和功能上的变化对变态反应、自身免疫和抗肿瘤免疫监视均具有重要作用。普遍认为抗细胞凋亡分子 Bcl-2 通过阻断细胞凋亡在肿瘤形成和多药耐药方面起重要作用^[19]。紫杉醇通过降低 Treg 细胞中 Bcl-2 的表达,同时增加细胞凋亡前分子 Bax 的数量而增加 Treg 细胞对紫杉醇诱导凋亡的敏感性^[20]。研究^[21]表明,紫杉醇在诱导 Treg 细胞数量的同时对其功能产生抑制作用。低剂量紫杉醇选择性抑制 Treg 细胞功能,而对 CTL 没有影响,而高剂量紫杉醇可能削弱 CTL 的免疫功能^[20]。由此可见,低剂量紫杉醇只选择性减少 Treg 细胞总量,而不减少包括效应 T 细胞在内的其他 T 细胞亚群的数量^[21]。体内外实验^[22]均证实,紫杉醇抑制 Treg 细胞的活性、减少其产生的细胞因子。紫杉醇通过对 Fas 蛋白(CD95)正性调节作用使 Treg 数量减少^[23]。紫杉醇化疗后可增加 Th1 细胞因子 IFN- γ 和 IL-2 的产生、增强 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞中的活性标记物 CD44 的表达,而 Treg 细胞的表达降低则显著减弱其免疫抑制作用^[21]。

2.5 紫杉醇和巨噬细胞

肿瘤微环境中巨噬细胞活化是抗肿瘤免疫疗法的预期目标之一。紫杉醇通过活化巨噬细胞、诱导相关细胞因子产生及诱导其他免疫细胞(包括 DC、NK 和 CTL)增殖发挥抗肿瘤作用;紫杉醇通过诱导肿瘤相关的巨噬细胞释放 IL-12 等细胞因子对打破宿主 T 细胞抑制起重要作用^[24]。体内给予紫杉醇和 IL-12 联合治疗乳腺癌或肺癌可观察到肿瘤生长减慢、免疫细胞杀伤功能增强^[25]。体外实验^[26]证实,一种紫杉烷 IDN5109 能有效减少头颈部鳞状细胞癌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 IL-8 的产生。巨噬细胞产物一氧化氮(nitric oxide, NO)可介导 RGAP 的抗肿瘤活性,在小鼠移植的肉瘤 180 和黑素瘤 B16 中,紫杉醇可增加巨噬细胞的抗肿瘤活性^[27]。

3 紫杉醇与肿瘤治疗

3.1 紫杉醇与过继性细胞免疫治疗

过继性细胞免疫治疗是指通过输注自身或同种异体肿瘤杀伤细胞来治疗肿瘤的生物治疗方法,是

目前临床抗肿瘤的治疗方法之一。DC-CIK 治疗是目前较成熟的过继性细胞免疫治疗方法之一。CIK 细胞具有 NK 细胞的非主要组织相容性复合体限制性杀瘤特点和 T 淋巴细胞强大的抗瘤活性,具有增殖速度快、杀伤活性高、肿瘤杀伤谱广、副作用小及对正常骨髓造血影响轻微等优点,CIK 细胞与 DC 共培养具有相互促进作用^[28]。紫杉醇作为有丝分裂抑制剂,临床用于多种实体肿瘤的一线化疗。紫杉醇化疗使肿瘤细胞凋亡数目增加,释放肿瘤抗原进而使抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)吞噬作用加强,APC 被激活后释放更多的前炎性细胞因子,从而促进 APC 对肿瘤抗原的交叉提呈^[29]。DC 是最有效的 T 细胞识别的抗原提呈细胞,能够识别肿瘤细胞、激活适应性免疫系统。紫杉醇杀伤肿瘤细胞的同时,抑制 Treg 细胞功能从而逆转肿瘤的免疫逃逸^[12],使 CIK 或 DC-CIK 过继性免疫治疗更能发挥对肿瘤细胞的杀伤作用^[30]。因此,紫杉醇联合免疫细胞治疗能有效增加免疫治疗效果。

3.2 紫杉醇与非小细胞肺癌

肿瘤浸润 Treg 细胞的蓄积作用导致非小细胞肺癌患者的预后较差^[31]。在吸烟的肺癌患者中肿瘤间质 Treg 细胞数量显著升高,且 Treg 细胞升高数量与吸烟数量呈正相关^[32]。紫杉醇作为非小细胞肺癌化疗的一线方案可减少 Treg 细胞数量并对其产生抑制作用。在一项由 28 例肺癌病例组成的研究中,对外周血进行流式细胞术分析后发现:Treg 细胞与肺癌分期及预后明显相关^[33]。

3.3 紫杉醇与乳腺癌

一项采用多柔比星与紫杉醇联合治疗乳腺癌的研究^[33]结果表明,紫杉醇引起 T 细胞活化,增加外周血杀伤性 T 细胞的数量。单药紫杉醇或多西他赛治疗晚期乳腺癌患者,可增强 PBMC、NK 细胞和淋巴因子激活杀伤细胞(Lymphokine-activated killer cell, LAK)的活性^[8]。乳腺癌中,*FoxP3* 基因作为肿瘤 X 伴性遗传的抑制基因^[34],在 DNA 损伤后,p53 调节 *FoxP3* 表达,而且 *FoxP3* 参与 p53 介导的抑制肿瘤细胞的生长^[35]。紫杉醇与由 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞或 LAK 细胞介导的细胞疫苗联合治疗乳腺癌,诱导免疫细胞的抗肿瘤反应,这使癌症患者的生存期延长^[18]。此外,曲妥珠单抗与紫杉醇联合治疗显著增加 NK 细胞向肿瘤细胞的趋化作用及抗肿瘤活性^[18]。

3.4 紫杉醇与卵巢癌

卵巢癌患者化疗后记忆性 T 细胞增加而产生免疫记忆,这有利于防止肿瘤的复发和转移。紫杉醇使卵巢癌患者肿瘤抗原的免疫原性增加 3~4 倍,

增加患者自身免疫刺激的多分子复合物(self-immune stimulatory multimolecular complexes, ISMMC)的数量和活化能力^[36]。紫杉醇诱导卵巢癌患者的肿瘤细胞凋亡,紫杉醇化疗 12~14 d 后是给予卵巢癌患者免疫治疗的最佳时期^[37]。在这个时期,Treg 细胞比例显著下降,Th1、Th2 及 NK 细胞数量明显增加,Tc1 转化为 Tc2 数量显著增多^[37]。紫杉醇联合顺铂诱导的凋亡肿瘤细胞及肿瘤抗原性显著增加,促进了 DC 成熟与提呈作用^[29]。

4 小结

紫杉醇通过对多种免疫细胞发挥不同的效应而在肿瘤免疫治疗方面显示出良好应用前景,它对多种细胞因子起免疫调节作用,同时刺激或抑制不同的淋巴细胞显示其在肿瘤和自身免疫性疾病中的作用。肿瘤诱导的免疫耐受阻碍传统免疫治疗效果,紫杉醇诱导肿瘤细胞凋亡的同时可抑制 Treg 细胞的免疫抑制作用而打破免疫耐受,提示紫杉醇化疗联合过继性细胞免疫治疗在实体肿瘤的治疗中有较好的应用前景。由于肿瘤的免疫调节是一个复杂过程,紫杉醇应用于肿瘤免疫治疗干预的时间、途径等相关研究还需要深入进行。

[参考文献]

- [1] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899.
- [2] Vassileva V, Allen CJ, Piquette-Miller M. Effects of sustained and intermittent paclitaxel therapy on tumor repopulation in ovarian cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(3): 630-637.
- [3] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia* [J]. *Am Chem Soc*, 1971, 93(9): 2325-2327.
- [4] Kirikae T, Ojima I, Fuero-Oderda C, et al. Structural significance of the acyl group at the C-10 position and the A ring of the taxane core of paclitaxel for inducing nitric oxide and tumor necrosis factor production by murine macrophages [J]. *FEBS Lett*, 2000, 478(3): 221-226.
- [5] Mullins DW, Martins RS, Burger CJ, et al. Tumor cell-derived TGF beta and IL-10 dysregulate paclitaxel-induced macrophage activation [J]. *Leukoc Biol*, 2001, 69(1): 129-137.
- [6] Rovere P, Vallinoto C, Bondanza A, et al. Bystander apoptosis triggers dendritic cell maturation and antigen-presenting function [J]. *J Immunol*, 1998, 161(9): 4467-4471.
- [7] Kashimura S, Terashima M, Soeta N, et al. Experimental study for a combination chemo-immunotherapy using dendritic cells [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004, 31(11): 1631-1633.
- [8] Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with

- taxanes [J]. *Br J Cancer*, 2002, 87(1): 21-27.
- [9] Melichar B, Touskova M, Dvorak J, et al. The peripheral blood leukocyte phenotype in patients with breast cancer: Effect of doxorubicin/paclitaxel combination chemotherapy [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2001, 23(2): 163-173.
- [10] Song SY, Kim HS. Strategies to improve dendritic cell-based immunotherapy against cancer [J]. *Yonsei Med J*, 2004, 45 (Suppl): 48-52.
- [11] Zhong H, Han B, Tourkova IL, et al. Low-dose paclitaxel prior to intratumoral dendritic cell vaccine modulates intratumoral cytokine network and lung cancer growth [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (18 Pt 1): 5455-5462.
- [12] Vicari AP, Luu R, Zhang N, et al. Paclitaxel reduces regulatory T cell numbers and inhibitory function and enhances the anti-tumor effects of the TLR9 agonist PF-3512676 in the mouse [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(4): 615-628.
- [13] Wang J, Kobayashi M, Han M, et al. MyD88 is involved in the signaling pathway for Taxol-induced apoptosis and TNF-alpha expression in human myelomonocytic cells [J]. *Br J Haematol*, 2002, 118(2): 638-645.
- [14] Zhang AL, Colmenero P, Purath U, et al. Natural killer cells trigger differentiation of monocytes into dendritic cells [J]. *Blood*, 2007, 110(7): 2484-2493.
- [15] Markasz L, Stuber G, Vanherberghen B, et al. Effect of frequently used chemotherapeutic drugs on the cytotoxic activity of human natural killer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(2): 644-654.
- [16] Kubo M, Morisaki T, Matsumoto K, et al. Paclitaxel probably enhances cytotoxicity of natural killer cells against breast carcinoma cells by increasing perforin production [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(5): 468-476.
- [17] Sako T, Burioka N, Yasuda K, et al. Cellular immune profile in patients with non-small cell lung cancer after weekly paclitaxel therapy [J]. *Acta Oncol*, 2004, 43(1): 15-19.
- [18] Chopra A, Kim T, Martinez D, et al. Combined therapy of an established, highly aggressive breast cancer in mice with paclitaxel and a unique DNA-based cell vaccine [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(11): 2888-2898.
- [19] Zhou M, Liu Z, Zhao Y, et al. MicroRNA-125b confers the resistance of breast cancer cells to paclitaxel through suppression of proapoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 (Bak1) expression [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(28): 21496-21507.
- [20] Liu N, Zheng Y, Zhu Y, et al. Selective impairment of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells by paclitaxel is explained by Bcl-2/Bax mediated apoptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(2): 212-219.
- [21] Zhang L, Dermawan K, Jin M, et al. Differential impairment of regulatory T cells rather than effector T cells by paclitaxel-based chemotherapy [J]. *Clin Immunol*, 2008, 129(2): 219-229.
- [22] Zhu Y, Liu N, Xiong SD, et al. CD4⁺ Foxp3⁺ Regulatory T-cell impairment by paclitaxel is independent of Toll-like receptor 4 [J]. *Scand Immunol*, 2011, 73(4): 301-308.
- [23] Zhang L, Dermawan K, Jin M, et al. Differential impairment of regulatory T cells rather than effector T cells by paclitaxel-based chemotherapy [J]. *Clin Immunol*, 2008, 129(2): 219-229.
- [24] Mullins DW, Koci MD, Burger CJ, et al. Interleukin-12 overcomes paclitaxel-mediated suppression of T-cell proliferation [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1998, 20(4): 473-492.
- [25] Pressley JS, Elgert KD. Post-chemotherapeutic administration of interleukin-12 retards tumor growth and enhances immune cell function: Combination therapy using paclitaxel and IL-12 [J]. *Cancer Invest*, 2006, 24(4): 351-359.
- [26] Sano D, Matsuda H, Ishiguro Y, et al. Antitumor effects of IDN5109 on head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(2): 329-334.
- [27] Shin HJ, Kim YS, Kwak YS, et al. Enhancement of antitumor effects of paclitaxel (taxol) in combination with red ginseng acidic polysaccharide (RGAP) [J]. *Planta Med*, 2004, 70(11): 1033-1038.
- [28] Thanendrarajan S, Nowak M, Abken H, et al. Combining cytokine-induced killer cells with vaccination in cancer immunotherapy: More than one plus one? [J]. *Leuk Res*, 2011, 35 (9): 1136-1142.
- [29] Van der Most RG, Currie A, Robinson BW, et al. Cranking the immunologic engine with chemotherapy: Using context to drive tumor antigen cross presentation towards useful antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 601-604.
- [30] Ferrantini M, Capone I, Belardelli F. Dendritic cells and cytokines in immune rejection of cancer [J]. *Cytokines Growth Factor Rev*, 2008, 19(1): 93-107.
- [31] Shimizu K, Nakata M, Hiram Y, et al. Tumor-infiltrating Foxp3⁺ regulatory T cells are correlated with cyclooxygenase-2 expression and are associated with recurrence in resected non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(5): 585-590.
- [32] Granville CA, Memmott RM, Balogh A, et al. A central role for Foxp3⁺ regulatory T cells in K-Ras-driven lung tumorigenesis [J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e5061.
- [33] Karagöz B, Bilgi O, Gümüş M, et al. CD8⁺ CD28⁻ cells and CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in the peripheral blood of advanced lung cancer patients [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(1): 29-33.
- [34] Wang L, Liu R, Li W, et al. Somatic single hits inactivate the X-linked tumor suppressor FOXP3 in the prostate [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(4): 336-346.
- [35] Jung DJ, Jin DH, Hong SW, et al. Foxp3 expression in p53-dependent DNA damage responses [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (11): 7995-8002.
- [36] Tsuda N, Chang DZ, Mine T, et al. Taxol increases the amount and T cell activating ability of self-immune stimulatory multi-molecular complexes found in ovarian cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17): 8378-8387.
- [37] Wu X, Feng QM, Wang Y, et al. The immunologic aspects in advanced ovarian cancer patients treated with paclitaxel and carboplatin chemotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(2): 279-291.