

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.04.014

· 临床研究 ·

## 过继免疫治疗联合放化疗治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析

郑雅文, 李润美, 魏枫, 刘亮, 张新伟, 任秀宝(天津医科大学附属肿瘤医院生物治疗科, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)

**[摘要]** **目的:**探讨过继免疫治疗联合放化疗与单纯放化疗相比对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者疗效的差异。**方法:**通过检索 PubMed、Medline、EMBASE、Cochrane 数据库、中国期刊全文数据库和维普中文数据库, 收集 1995 年 1 月至 2012 年 9 月发表的符合要求的随机化对照试验(randomized controlled trial, RCT)或非随机同期对照试验(non-randomized concurrent controlled trial, NRCCT), 应用 Revman5.0 软件进行数据分析。**结果:**共纳入 10 项研究, 共计 1 326 名患者。Meta 分析结果显示:与单纯放化疗相比, 过继免疫治疗联合放化疗能够提高患者 2 年无进展生存(progression-free survival, PFS)(OR = 2.20, 95% CI: 1.44 ~ 3.36,  $P = 0.0003$ )和 2 年总生存(OR = 2.69, 95% CI: 1.92 ~ 3.78,  $P < 0.00001$ )。接受过继免疫治疗后, 早期和进展期 NSCLC 患者都能得到较大的获益[OR = 3.24(1.65 ~ 6.35); OR = 2.86(1.37 ~ 5.98)]。过继免疫治疗引起的不良反应多呈自限性, 主要有发热、寒战、恶心、乏力等, 未观察到严重毒性反应。**结论:**过继免疫治疗联合放化疗能延缓 NSCLC 复发, 提高患者生存期, 且早期患者接受免疫治疗获益更显著。

**[关键词]** 过继免疫治疗; 非小细胞肺癌; 化疗; 放疗; Meta 分析; 联合治疗

**[中图分类号]** R734.2; R730.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2013)04-0461-07

## A Meta-analysis of adoptive immunotherapy combined with chemo/radio therapy in the treatment of non-small cell lung cancer

Zheng Yawen, Li Runmei, Wei Feng, Liu Liang, Zhang Xinwei, Ren Xiubao (Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy of Tianjin, Department of Biotherapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China)

**[Abstract]** **Objective:**To systematically assess the therapeutic effectiveness of adoptive immunotherapy combined with chemo/radio therapy compared with chemo/radio therapy alone in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods:** A systematic search of Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane Library, CNKI and VIP database from January 1995 to September 2012 was performed to identify the eligible randomized controlled trials (RCTs) and non-randomized concurrent controlled trails (NRCCTs). The improper documents were excluded. The soft-ware Revman5.0 was used for data synthesis. **Results:** A total of 10 studies involving 1 326 patients were identified. The result of Meta-analyses showed that adoptive immunotherapy combined with radio/chemo therapy improved the 2-year progression-free survival (PFS)(OR = 2.20, 95% CI: 1.44 ~ 3.36,  $P = 0.0003$ ) and 2-year overall survival (OR = 2.69, 95% CI: 1.92 ~ 3.78,  $P < 0.00001$ ). Both early-stage and advanced NSCLC patients benefited from adoptive immunotherapy (OR = 3.24[1.65 ~ 6.35]; OR = 2.86[1.37 ~ 5.98]). The adverse events were self limiting, including fever, chill, nausea, and fatigue. No severe toxicity was observed. **Conclusion:** Adoptive immunotherapy combined with chemo/radio therapy can decrease the risk of recurrence and improve the overall survival of NSCLC patients; early-stage patients receiving adoptive immunotherapy may benefit more.

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(No. 2012CB9333004); 国家高技术研究发展计划(863计划)资助项目(No. SS2012AA020403); 肿瘤医院临床试验专项基金资助项目(No. 11L01)。Project supported by the National Key Basic Research Development Program (973 Program) of China (No. 2012CB9333004), the National High Technology Research and Development Program (863 Program) of China (No. SS2012AA020403), and the Special Foundation for Clinical Trials of Cancer Hospital (No. 11L01)

**[作者简介]** 郑雅文(1987-), 女, 山东省日照市人, 硕士生, 主要从事肿瘤生物治疗基础及临床研究。E-mail: my123454321@126.com

**[通信作者]** 任秀宝(Ren Xiubao, correspondence author), E-mail: rwziyi@yahoo.com

[ **Key words** ] adoptive immunotherapy; non-small cell lung cancer; chemotherapy; radiotherapy; Meta-analysis; combination therapy

[ Chin J Cancer Biother, 2013, 20(4): 461-467 ]

肺癌是全世界发病率最高的恶性肿瘤之一, 每年约有 160 万人被诊断为肺癌, 137 万人死于肺癌, 而非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 即占肺癌病例的 85%<sup>[1]</sup>。近年来, 系统性治疗结合局部治疗使可切除和不可切除肺癌患者的预后得到提高。但即使结合术后辅助放化疗, 仍有超过 40% 的患者会复发并最终导致死亡, 而肿瘤免疫治疗能够清除残留病灶, 预防术后复发, 提高患者的生存率。

近几十年来肿瘤免疫治疗得到蓬勃发展, 各种治疗方案层出不穷<sup>[2]</sup>。其中过继免疫治疗是指在体外扩增具有肿瘤杀伤活性的细胞, 如淋巴因子激活的杀伤细胞 (lymphokine activated killer cell, LAK)、肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 和细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine induced killer cell, CIK) 等, 回输到患者体内, 杀灭残留癌细胞。目前已经有越来越多的临床试验将其用于实体肿瘤的治疗, 如肝癌、肺癌<sup>[3]</sup>。本研究通过 Meta 分析的方法, 评价过继免疫治疗联合放化疗在非小细胞肺癌的治疗中是否能够降低患者的复发率、提高生存率及其应用的安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 资料来源

检索 MEDLINE (PubMed)、EMBASE、Cochrane 数据库、中国期刊全文数据库和维普中文数据库, 检索年限为 1995 年 1 月至 2012 年 9 月, 末次检索时间为 2012 年 9 月 30 日。对所有检索到的文献, 查找并阅读其参考文献, 同时采用文献追溯和人工查阅文献等方法确保查全, 限制语种为英文和中文文献。文献检索采用的主题词包括: non-small cell lung cancer、immunotherapy、cytokine induced killer cell、lymphokine activated killer cell、tumor infiltrating lymphocyte、cytotoxic T lymphocyte、gammadelta T cell、clinical trial、adoptive cell therapy、RCT、过继免疫治疗、非小细胞肺癌、CIK、LAK 和 TIL。使用 Noteexpress 软件管理相关文献, 排除重复的文献。

### 1.2 纳入及排除标准

文献资料纳入标准: (1) 研究类型: 1995 年 1 月至 2012 年 9 月国内外公开发表的文献, 内容涉及 NSCLC 过继免疫治疗的随机化对照试验 (random-

ized controlled trial, RCT) 或非随机同期对照试验 (non-randomized concurrent controlled trail, NRCCT), 平均随访时间至少大于 2 年; (2) 研究对象, 经病理学或多项影像学检查确诊为 NSCLC 的患者, 年龄、种族、国籍、性别不限; (3) 干预措施, 治疗组为放化疗联合过继免疫治疗, 对照组为单纯放化疗。 (4) 研究的终点事件, 患者死亡、肿瘤复发或转移。

剔除标准: (1) 摘要、病例报道、评论和综述类文献; (2) 重复报告、报告质量较差、报道信息太少、数据描述不清和样本选择特殊等无法利用的文献; (3) 未进行两种治疗方案比较的研究; (4) 同一研究单位重复研究, 剔除年代久远的文献; (5) 样本量较少的文献 ( $n < 20$ )。

### 1.3 质量评价

为判断是否存在偏倚及其影响程度, 从以下几方面对纳入文献进行质量评估: (1) 研究对象的纳入标准及其基本构成特征是否准确; (2) 实验设计是否合理; (3) 统计方法是否恰当; (4) 是否对本研究存在的偏倚进行了讨论。评价过程由两位评议员独立完成, 不一致时通过讨论解决, 仍有争议时请专家评议。

### 1.4 资料提取

两位研究者分别提取文献相关资料, 资料提取表内容包括作者、报道时间、病理分期、治疗方案、药物、分组方法和人数、生存率和无进展时间等情况。

### 1.5 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 软件进行统计学分析。异质性检验显示同质性较好的研究 ( $P > 0.1$ ) 采用固定效应模型分析, 反之采用随机效应模型分析。计数资料计算比值比 (odds ratio, OR) 及 95% CI, 当  $P < 0.05$  且 95% CI 不包含 1 时, 认为 OR 的点估计值差异有统计学意义。计量资料计算加权均数差值及 95% CI。绘制漏斗图分析发表偏倚, 如果漏斗图的完整度和对称度较好则说明发表偏倚较小。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

根据检索关键词搜索到相关文献 99 篇, 其中英文文献 73 篇、中文文献 26 篇, 含重复文献 30 篇。参照文献纳入和排除标准, 逐篇查找后, 排除查不到

或数据不完整文献 25 篇以及研究质量较差、资料不符合要求的文献 34 篇,共筛出 10 篇文献进行 Meta 分析,包括英文文献 7 篇以及中文文献 3 篇(图 1)。累计病例 610 例,对照 716 例,纳入研究的文献中患者年龄、性别、分期等方面的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。各研究特点和情况见表 1。

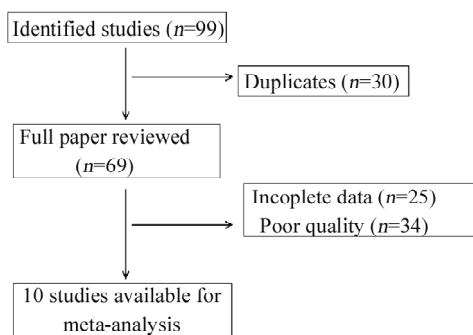


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of reference selection process

表 1 纳入研究的一般情况

Tab. 1 Characteristics of included studies

Reference	Clinical stage	n	Observation	Type
Ratto 1996 <sup>[4]</sup>	II - III B	113	OS	RCT
Kimura 1997 <sup>[5]</sup>	I - IV	174	OS	RCT
Wu 2008 <sup>[6]</sup>	III A-IV	59	PFS, OS, ADR	RCT
Li 2009 <sup>[7]</sup>	I - III A	84	PFS, OS, ADR	NRCCT
Li 2012 <sup>[8]</sup>	I - III A	100	PFS, OS	NRCCT
	III B-IV	74	PFS, OS	
Iwai 2012 <sup>[9]</sup>	III, IV	339	OS	NRCCT
Yang 2012 <sup>[10]</sup>	III - IV	122	OS, CR	NRCCT
Yi 2011 <sup>[11]</sup>	III B-IV	103	PFS, OS, CR, ADR	RCT
Wang 2011 <sup>[12]</sup>	IV	57	OS, CR, ADR	NRCCT
Xu 2011 <sup>[13]</sup>	III	85	PFS, OS, CR, ADR	RCT

OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival

ADR: Adverse effect; CR: Clinical response

## 2.2 疗效

为了更直观地了解各研究结果情况,将各报道的治疗方案和疗效列于表 2。各研究实验组的生存率均高于对照组,除了 Iwai 等<sup>[9]</sup>研究显示  $P$  值大于 0.05 外,其他的过继免疫治疗联合放化疗患者生存率均显著高于单纯放化疗 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

## 2.3 过继免疫治疗对疾病进展的影响

2 年 PFS:5 篇文献[ 6-8, 11, 13 ]报道了 PFS,4 篇[ 7-8, 11, 13 ]报道了进展人数;因  $P > 0.1$ ,采用固定效应模型。结果显示,联合过继免疫治疗组 PFS 优于单纯放化疗组,OR 值为 2.20(95% CI: 1.44 ~ 3.36,  $P = 0.0003$ ),见图 2。

## 2.4 过继免疫治疗对总生存的影响

纳入的 10 篇文献均报道了 2 年生存情况,联合过继免疫治疗组 2 年生存率优于单纯放化疗组,OR 值为 2.69(95% CI: 1.92 ~ 3.78,  $P < 0.00001$ ) (图 3)。早期 NSCLC( I - III A 期)2 年生存情况:涉及早期 NSCLC 2 年生存情况的文献有 3 篇,  $P > 0.1$ ,采用固定效应模型。结果显示,对于早期 NSCLC,联合过继免疫治疗组能够提高 2 年生存率,OR 值为 3.24(95% CI: 1.65 ~ 6.35,  $P = 0.0006$ ) (图 4)。进展期 NSCLC( III B-IV 期)2 年生存情况:涉及进展期 NSCLC 2 年生存情况的文献有 6 篇,  $P < 0.1$ ,采用随机效应模型。结果显示,对于进展期 NSCLC,联合过继免疫治疗组也有较高的 2 年生存率,OR 值为 2.86(95% CI: 1.37 ~ 5.98,  $P = 0.005$ ) (图 5)。

## 2.5 过继免疫治疗的不良反应

过继免疫治疗引起的不良反应多呈自限性,主要有发热、寒战、恶心、乏力和水钠储留,对症治疗即能控制。没有发现肺水肿、呼吸困难、肝衰竭等严重的毒性反应。

## 2.6 发表偏倚分析

使用 RevMan5.0 软件绘制倒漏斗图(图 6),2 年生存率的倒漏斗图显示,图形并不完全对称;去除 Iwai 等<sup>[9]</sup>的研究后,漏斗图基本对称,提示此文献与其他文献相比可能存在较大的异质性。

## 3 讨论

过继免疫治疗的效应细胞应包括所有经体外扩增而回输体内的杀伤肿瘤细胞的免疫细胞。具体而言,包括 LAK、TIL、CIK、细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 和  $\gamma\delta$  T 细胞。LAK 细胞是外周血淋巴细胞在体外经过 IL-2 培养后诱导活化的一类杀伤细胞;TIL 细胞是肿瘤组织分离出的淋巴细胞经 IL-2 培养产生;CIK 细胞由外周血中的单核细胞经 CD3 单克隆抗体、IL-2 或 IFN- $\gamma$  等细胞因子孵化而来;CTL 是一种负载特异性肿瘤抗原的 T 细胞,在体外扩增后,回输体内特异性识别并杀伤肿瘤细胞; $\gamma\delta$  T 细胞是 T 细胞的一种,识别抗原不具有 MHC 限制性,是最近用于实体肿瘤的一类免疫细胞<sup>[14]</sup>。

表 2 各研究的疗效情况  
Tab.2 Therapeutic effect of included studies

Reference	Operation	Group	Number	Observation	Survival rate ( % )	P
Ratto 1996 <sup>[4]</sup>	Yes	TIL + IL-2 + Chemo/radio	56	2-year survival rate	35.1	<0.05
		Chemo/radio	57		21.4	
Kimura 1997 <sup>[5]</sup>	Yes	LAK + IL-2 + Chemo/radio	82	9-year survival rate	50.2	<0.01
		Chemo/radio	88		24.2	
Wu 2008 <sup>[6]</sup>	Part of	CIK + TP	29	2-year survival rate	20.6	<0.05
		TP	30		13.3	
Li 2009 <sup>[7]</sup>	Yes	DC-CIK + chemo	42	2-year survival rate	94.7	<0.05
		Chemo	42		78.8	
Li 2012 <sup>[8]</sup>	Part of	CIK + TP/GP/NP	87	3-year survival rate	61	<0.05
		TP/GP/NP	87		39	
Iwai 2012 <sup>[9]</sup>	No	CIK + chemo	132	2-year survival rate	41.9	>0.05
		Chemo	207		37.1	
Yang 2012 <sup>[10]</sup>	Not clear	DC-CIK + NP	61	2-year survival rate	27.0	<0.05
		NP	61		10.1	
Yi 2011 <sup>[11]</sup>	No	CIK + IL-2 + TP	51	2-year survival rate	39.2	<0.05
		TP	52		17.3	
Wang 2011 <sup>[12]</sup>	No	CIK + TP	32	2-year survival rate	48.0	<0.05
		TP	25		28.1	
Xu 2011 <sup>[13]</sup>	Not clear	DC-CIK + TP	45	2-year survival rate	64.4	<0.01
		TP	40		32.5	

GP: gemcitabine and cisplatin; TP: paclitaxel and cisplatin; NP: vinorelbine and cisplatin; chemo: chemotherapy regimens are unknown

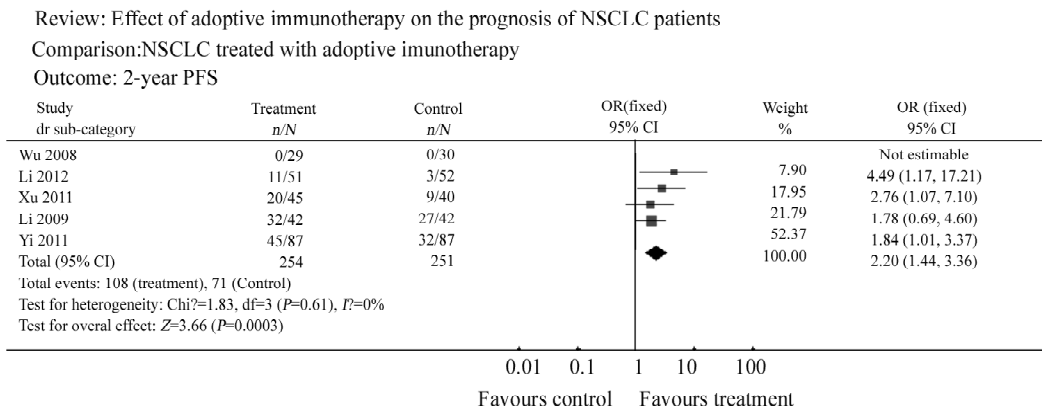


图 2 过继免疫治疗组与对照组 2 年 PFS 的比较

Fig. 2 Comparison of 2-year PFS between adoptive immunotherapy group and control group

Review: Effect of adoptive immunotherapy on the prognosis of NSCLC patients

Comparison: NSCLC treated with adoptive immunotherapy

Outcome: 2-year OS

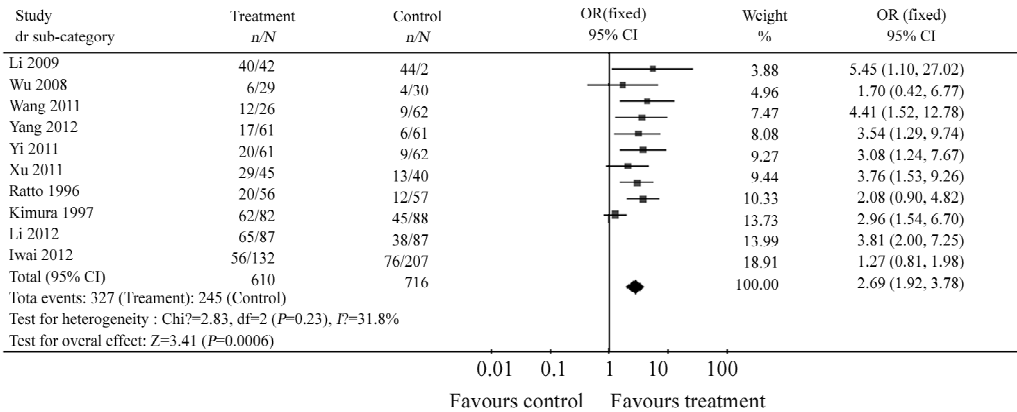


图 3 过继免疫治疗组与对照组 2 年生存情况的比较

Fig. 3 Comparison of 2-year OS between adoptive immunotherapy group and control group

Review: Effect of adoptive immunotherapy on the prognosis of NSCLC patients

Comparison: NSCLC treated with adoptive immunotherapy

Outcome: 2-year OS NSCLC at early-stage

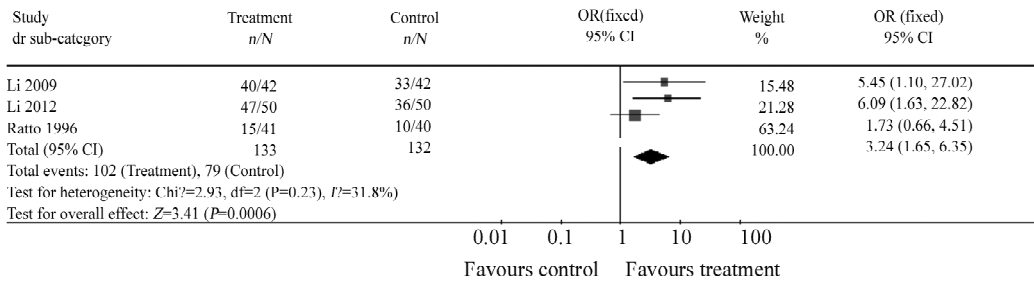


图 4 早期 NSCLC 患者过继免疫治疗组与对照组 2 年生存情况的比较

Fig. 4 Comparison of 2-year OS between adoptive immunotherapy group and control group in early-stage NSCLC patients

Review: Effect of adoptive immunotherapy on the prognosis of NSCLC patients

Comparison: NSCLC treated with adoptive immunotherapy

Outcome: 2-year OS of NSCLC at advanced phase

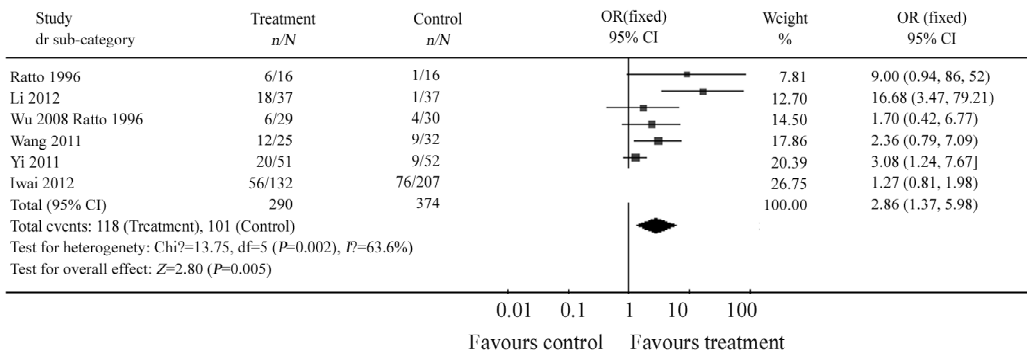


图 5 进展期 NSCLC 患者过继免疫治疗组与对照组 2 年生存情况的比较

Fig. 5 Comparison of 2-year OS between adoptive immunotherapy group and control group in advanced NSCLC patients

过继免疫治疗近年来逐渐被人们接收和认可<sup>[15]</sup>。评价肿瘤免疫治疗的效果, 患者的无进展生存和总生存应作为评价的最主要指标<sup>[16]</sup>。早期患者免疫状况较好, 术后加用过继免疫细胞后, 更彻底地清除残留瘤细胞, 延长生存期; 对于进展期患者, 联合过继免疫治疗可以改善患者免疫状态, 特别是在术后减轻瘤负荷后能够有效杀伤残留的癌细胞。因此, 降低肿瘤负荷后尽早接受过继免疫治疗能够使患者更大程度地获益。另外, 李润美等<sup>[8]</sup>的研究表明, 接受 CIK 治疗的次数多于 7 次的患者显著优于治疗次数较少的患者。

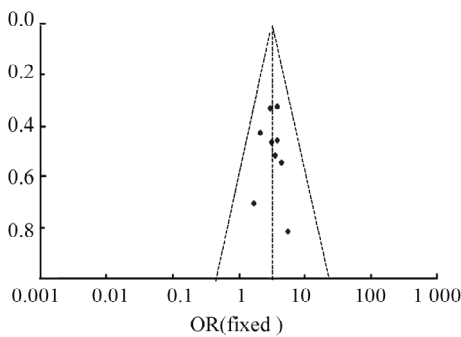


图 6 NSCLC 患者 2 年生存率的倒漏斗图分析

Fig. 6 Funnel plot for 2-year OS rate of NSCLC patients

过继免疫治疗能够减轻放化疗的不良反应, 提高放化疗敏感性; 此外还能改善肿瘤病人免疫紊乱的状态<sup>[17]</sup>。肿瘤微环境中, 抑制性细胞及细胞因子抑制免疫识别和免疫活化, 过继免疫治疗正是针对这一环节。研究<sup>[10]</sup>表明, 回输 DC-CIK 后, CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 细胞亚群比例明显增高, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 细胞亚群比例则呈下降趋势; 而代表着细胞免疫的 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  升高, 抑制性细胞因子 TFG- $\beta$  下降, 说明过继免疫治疗能够纠正免疫抑制状态。

本分析纳入 10 项研究, 共 1 326 例患者, 采用的过继免疫治疗方案包括 LAK、TIL、CIK 等。过继治疗的不良反应少, 绝大多数患者能耐受<sup>[18]</sup>。Meta 分析结果显示, 在 NSCLC 中相对于不同的传统治疗, 加用免疫细胞回输, 能显著延缓疾病进展 (OR = 2.20, 95% CI: 1.44 ~ 3.36,  $P = 0.0003$ ), 延长患者生存期 (OR = 2.69, 95% CI: 1.92 ~ 3.78,  $P < 0.01$ )。早期和进展期 NSCLC 患者都能得到获益, 并且早期患者的获益可能更大 (OR = 3.24, 95% CI: 1.65 ~ 6.35; OR = 2.86, 95% CI: 1.37 ~ 5.98)。因此, 过继免疫治疗联合放化疗能够改善 NSCLC 患者的预后, 提高患者生活质量。

Meta 分析在有争议的治疗方式间进行定量评价, 虽然 Meta 分析最好应用于 RCT, 但是在没有前瞻性随机对比试验时, 其仍然是一种对已有结果做出综合定量评价的有效的方法。Meta 分析属观察性研究, 在设计、资料收集、统计分析过程中必然存在着偏倚。考虑到阳性结果的研究文章有可能比阴性结果的文章更易于发表而造成发表性偏倚问题, 为降低发表偏倚, 本研究通过多种途径尽可能全面收集有关文献, 剔除其中重复性的短篇文献。本研究纳入研究采用过继免疫细胞的种类和联合应用的治疗方案不尽相同, 所以对研究结果存在一定影响, 其中日本 Iwai 等<sup>[9]</sup>的研究与其他研究相比存在稍大的异质性, 但考虑到计算 2 年生存率时  $I_2 < 50\%$ , 遂未将该文献排除。再者, 纳入 10 篇研究中 8 篇为亚洲国家开展, 所以仅能较好代表亚洲地区, 而不能简单推广到其他地区。

肺癌的免疫治疗方法在不断创新, 许多肿瘤疫苗、细胞因子的临床试验在蓬勃开展。最新的一项 Meta 分析显示, 肿瘤疫苗、细胞因子和单克隆抗体对进展期 NSCLC 患者的预后能产生积极影响<sup>[19]</sup>。而过继细胞治疗不存在效应细胞是否有效激活的不确定性, 回输体内即有效发挥杀伤作用, 并且不伴随严重毒性反应<sup>[20]</sup>。因此过继免疫治疗有望成为提高肿瘤患者生存率的重要措施, 期待未来设计和开展大样本、多中心的 RCT 从而得出更可靠的结论并指导临床。

## [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] Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, et al. Immunotherapy of cancer in 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(5): 309-335.
- [3] Ma Y, Zhang Z, Tang L, et al. Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with solid carcinomas: A systematic review and pooled analysis [J]. Cytotherapy, 2012, 14(4): 483-493.
- [4] Ratto GB, Zino P, Mirabelli S, et al. A randomized trial of adoptive immunotherapy with tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 versus standard therapy in the postoperative treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma [J]. Cancer, 1996, 78(2): 244-251.
- [5] Kimura H, Yamaguchi Y. A phase III randomized study of interleukin-2 lymphokine-activated killer cell immunotherapy combined with chemotherapy or radiotherapy after curative or noncurative resection of primary lung carcinoma [J]. Cancer, 1997, 80(1): 42-49.
- [6] Wu C, Jiang J, Shi L, et al. Prospective study of chemotherapy in

- combination with cytokine-induced killer cells in patients suffering from advanced non-small cell lung cancer [ J ]. *Anticancer Res*, 2008, 28( 6B ): 3997-4002.
- [ 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 ] Li R, Wang C, Liu L, et al. Autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in lung cancer: A phase II clinical study [ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61( 11 ): 2125-2133.
- [ 9 ] Iwai K, Soejima K, Kudoh S, et al. Extended survival observed in adoptive activated T lymphocyte immunotherapy for advanced lung cancer: Results of a multicenter historical cohort study [ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61( 10 ): 1781-1790.
- [ 10 ] Yang L, Ren B, Li H, et al. Enhanced antitumor effects of DC-activated CIKs to chemotherapy treatment in a single cohort of advanced non-small-cell lung cancer patients [ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 62( 1 ): 65-73.
- [ 11 ] 尹先哲,王苗,杜锋,等. CIK 细胞与白介素-2 回输联合紫杉醇和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌临床研究 [ J ]. *中外妇儿健康*, 2011( 8 ): 262-263.
- [ 12 ] 王苗,尹先哲,杜锋,等. 自体 CIK 细胞联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [ J ]. *中国医疗前沿*, 2011( 19 ): 62-63.
- [ 13 ] 徐永茂,徐冬云,张南征,等. NP 方案化疗同步放疗并序贯过继免疫细胞治疗非小细胞肺癌的临床研究 [ J ]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011( 13 ): 1032-1035.
- [ 14 ] Dokouhaki P, Han M, Joe B, et al. Adoptive immunotherapy of cancer using *ex vivo* expanded human gammadelta T cells: A new approach [ J ]. *Cancer Lett*, 2010, 297( 1 ): 126-136.
- [ 15 ] Tucker ZC, Laguna BA, Moon E, et al. Adjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer [ J ]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38( 6 ): 650-661.
- [ 16 ] 任秀宝. 关于肿瘤免疫治疗疗效评价的思考 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2011, 18( 1 ): 7-10.
- [ 17 ] 陈复兴,刘军权,张南征,等. 自身细胞因子诱导的杀伤细胞过继性免疫治疗恶性肿瘤的临床观察 [ J ]. *癌症: 英文版*, 2002, 21( 7 ): 797-801.
- [ 18 ] Li XD, Xu B, Wu J, et al. Review of Chinese clinical trials on CIK cell treatment for malignancies [ J ]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14( 2 ): 102-108.
- [ 19 ] Wang J, Zou ZH, Xia HL, et al. Strengths and weaknesses of immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A Meta-analysis of 12 randomized controlled trials [ J ]. *PLoS One*, 2012, 7( 3 ): e32695.
- [ 20 ] Zheng YW, Li RM, Zhang XW, et al. Current adoptive immunotherapy in non-small cell lung cancer and potential influence of therapy outcome [ J ]. *Cancer Invest*, 2013, 31( 3 ): 197-205.
- [ 收稿日期 ] 2013-03-25 [ 修回日期 ] 2013-06-25  
[ 本文编辑 ] 黄静怡

## · 科技动态 ·

## F-box 家族蛋白通过影响 TRAF 的稳定性调控炎症反应

TNF 受体相关因子( TNF receptor-associated factor, TRAF)是连接免疫受体(包括 TNF 受体和 Toll 样受体)和下游信号转导至关重要的接头蛋白,其活化失调有可能导致过度炎症,引起组织损伤。Bill 研究小组发现,FBXL2( F-box and leucine-rich repeat protein 2)和 FBXO3( F-box only protein 3)能够通过影响 TRAF 的稳定性来调控机体炎症反应,其论文发表在 *Nat Immunol* 上。

F-box 家族作为 SKP1-CUL1-F-box protein ( SCF ) E3 连接酶复合物的组成蛋白,负责特异性识别泛素化底物。在小鼠肺上皮细胞( mouse lung epithelial cell, MLE )中 FBXL2 能够泛素化 TRAF1-6,并降低 TRAF 的表达;在巨噬细胞系 U937 中敲低 FBXL2,发现 TRAF 表达水平增高,LPS 诱导的促炎因子释放增加。表明 FBXL2 通过泛素化 TRAF 并介导其降解来抑制炎症反应。

FBXL2 能够被 GSK3 $\beta$ ( glycogen synthase kinase 3 $\beta$ )磷酸化,进而能够被 FBXO3 识别和泛素化,最终导致 FBXL2 的降解。在 MLE 与 U937 细胞系中敲低 FBXO3,使 FBXL2 的稳定性增强,TRAF1-6 的表达水平降低。作者找到一种功能缺失的 FBXO3 多态性,FBXO3 ( V221I)。具有这种遗传变异个体的 PBMC 经 LPS 刺激后,分泌促炎因子的水平较低,FBXO3 ( V221I)对 FBXL2 的泛素化作用也比野生型 FBXO3 更弱。在 U937 细胞中高表达 FBXO3 后,FBXL2 的表达水平降低,TRAF1-6 的表达水平升高。因此,FBXO3 能够通过泛素化降解 FBXL2,解除 FBXL2 对 TRAF 的抑制,从而促进促炎因子的释放。

在铜绿假单胞菌诱导的小鼠肺炎模型中,小鼠体内高表达 FBXO3,肺部病理损伤增强,生存率下降;体内敲低 FBXO3 能够抑制肺部病理损伤,提高生存率。与健康个体相比较,败血症患者的白细胞表达较高水平的 FBXO3,TRAF 以及较低的 FBXL2。最后,作者设计合成了靶向 FBXO3 的小分子抑制剂 BC-1215,其能够抑制 FBXO3-FBXL2 相互作用。人 PBMC 经 BC-1215 处理后,LPS 诱导的细胞因子产生明显减少。同时,在小鼠败血症模型与肺炎模型中,BC-1215 也表现出有益的抗炎效应。

综上所述,此项研究表明,FBXL2 能够通过泛素化降解 TRAF 从而抑制炎症反应;FBXO3 又通过泛素化降解 FBXL2 来增强促炎因子的释放。FBXO3-FBXL2-TRAFs 在人体炎症反应中发挥调控作用,靶向 FBXO3 的小分子抑制剂是否能够用于人类炎症疾病的治疗,值得进一步探讨。

[ 温明岳 摘译,安华章 审阅. ChenBB, Coon TA, Glasser JR, et al. *Nat Immunol*. 2013 May;14( 5 ):470-479. ]