

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.05.001

· 述 评 ·

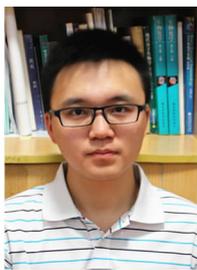
干扰素在肿瘤免疫中的双重作用

陈坤¹, 曹雪涛^{1,2} (1. 浙江大学医学院免疫学研究所, 浙江杭州 310031; 2. 第二军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)



曹雪涛, 教授, 博士生导师, 中国工程院院士。现任中国医学科学院院长, 第二军医大学免疫学研究所所长, 医学免疫学国家重点实验室主任; 中国免疫学会理事长, 亚洲大洋洲地区免疫学会联盟主席, 国家 863 计划现代医学技术主题专家组组长, 973 计划免疫学项目首席科学家, 国务院学位评议委员会学科评议组基础医学组召集人;《中国肿瘤生物治疗杂志》主编, *Cell Mol Immunol* 共同主编, *Gene Therapy* 副主编, *Annu Rev Immunol*、*Sci Transl Med* 等杂志编委。

主要从事固有免疫识别与免疫调节的基础研究、疾病免疫治疗与基因治疗的应用研究。以通讯作者在 *Cell*、*Nat Immunol*、*Immunity*、*Cancer Cell*、*PNAS*、*J Exp Med*、*Blood*、*J Immunol*、*Cancer Res*、*J Biol Chem* 等杂志上发表 SCI 论文 212 篇, 与国内外学者合作在 *Nat Med*、*PNAS* 等杂志上发表 SCI 论文 30 余篇; 论文被 SCI 他引 4 000 余次。主编和共同主编学术专著 6 部。获得国家发明专利 16 项。先后有 10 名培养的博士学位论文被评为全国百篇优秀博士论文。



陈坤, 2009 年毕业于北京师范大学生物科学专业, 同年进入“北京师范大学细胞增殖及调控教育部重点实验室”攻读硕士学位, 2012 年获得细胞生物学硕士学位。目前在浙江大学医学院免疫学研究所攻读医学免疫学博士学位, 师从曹雪涛院士。主要从事固有免疫与自身免疫性疾病发病机制的研究, 研究重点为固有免疫应答及其调控机制。E-mail: kunmtta@gmail.com。

[摘要] 干扰素(interferon, IFN)是最早发现的一类抗病毒感染的细胞因子, 主要分为 3 类, 即 I 型、II 型和 III 型 IFN。IFN 可通过 JAK-STAT 依赖和非依赖的信号途径参与机体多种生命活动过程, 如抗病毒感染、调节细胞增殖、调节机体免疫应答等。此外, IFN 在肿瘤免疫中也发挥着重要的作用。I 型 IFN 可以激活 DC 释放肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand, TRAIL), 从而增强 NK 细胞的细胞毒活性, 或直接杀伤肿瘤细胞; II 型 IFN 通过活化 CTL 杀伤肿瘤细胞, 并通过提高肿瘤细胞主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)类分子的表达以增强 CTL 对肿瘤的认识,

或通过调节细胞的代谢间接抑制肿瘤的进展。但在一定条件下, IFN 又可以上调 Treg、Th17 细胞的数量, 诱导髓系抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)在肿瘤微环境中的浸润, 从而发挥免疫抑制效应, 促进肿瘤细胞的免疫逃逸。因此, IFN 在肿瘤免疫中是一把“双刃剑”。深入研究 IFN 在肿瘤免疫中的作用及其机制, 探索以 IFN 为基础的肿瘤治疗新途径(如 IFN 为主的免疫化学疗法), 对改善肿瘤治疗效果具有重要的指导意义。

[关键词] 干扰素; 肿瘤免疫; 双重作用; 免疫治疗

[中图分类号] R735.9; R730.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)05-0507-08

Dual role of interferons in tumor immunology

Chen Kun¹, Cao Xuetao^{1,2} (1. Institute of Immunology, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310031, Zhejiang, China; 2. National Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Interferon (IFN) was early discovered as a family of antiviral cytokines which includes three main classes: type I IFNs, type II and type III. IFN plays critical roles in multiple biological activities such as anti-virus infection, regulation of cell proliferation and immunological response through JAK-STAT dependent or independent signaling pathways. In addition, IFNs also take an important role in tumor immunology. Type I IFNs can activate DC cells to release tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL), which can enhance the cytotoxicity of NK cells or kill tumor cells directly. Meanwhile, type II IFNs can activate CTL to kill tumor cells,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81230074)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81230074)

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20130930.1601.008.html>

and can enhance identification of CTL to tumors by increasing the expression of major histocompatibility complex (MHC) or indirectly inhibit tumor progression through regulating cell metabolism. However, under certain conditions, IFN- γ was found to increase the numbers of Treg and Th17 cells and induce MDSC infiltrating in the tumor microenvironment that can suppress the function of immune system and “help” tumor cells escape from immunosurveillance. Therefore, IFNs participate in tumor immunology as a “double-edged sword”. Further studies on the function and mechanism of IFNs in tumor immunology, and exploration of new IFN-based cancer treatment (such as IFN-based immuno-chemotherapy) are significant guides to improve tumor treatment.

[**Key words**] interferon; tumor immunology; dual role; immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2013, 20(5): 507-514]

1957 年, Isaacs 和 Lindenmann 用鸡胚绒毛尿囊膜研究流感病毒时发现, 流感病毒感染的细胞可以释放一种可以干扰病毒复制的因子, 他们因而将该因子命名为干扰素(interferon, IFN)^[1]。经过 50 多年的研究, 人们发现了多种多样的抗病毒物质, 并将其统称为 IFN。现在, IFN 泛指细胞在应答体外或体内刺激下分泌出的具有非特异性的抗病毒活性的一类细胞因子家族^[2]。随着对 IFN 研究的不断深入, IFN 越来越多的功能被揭示, 除了抗病毒感染外, 其还可调节细胞增殖和机体免疫应答等。人们对 IFN 在细胞内发挥作用的信号转导途径也有了较为清楚的认识: IFN 与细胞表面相应的受体结合, 通过 Janus 活化激酶(Janus activated kinase, JAK)激活胞内信号转导和激活转录因子(signal transducer and activator of transcription, STAT), 从而调节相应基因的表达^[3]。

近年来, 肿瘤免疫已经成为免疫学一个热门的研究方向, 并逐渐发展形成肿瘤免疫编辑理论, 该理论认为机体的免疫系统可以监视并清除体内发生恶性转化。其中, 免疫细胞及其分泌的细胞因子在肿瘤免疫编辑的过程中发挥重要的功能。研究发现, IFN 在肿瘤免疫中也发挥着重要的功能: 一方面, IFN 能激活免疫细胞如 DC、NK、CTL 等细胞直接杀伤肿瘤细胞, 或通过调节细胞代谢间接地抑制肿瘤的进展; 另一方面, IFN 在一定条件下又能促进肿瘤细胞的免疫逃逸过程, 如 IFN 能够诱导髓系抑制性细胞在肿瘤微环境中的浸润, 从而抑制 T 细胞的活

性。本文主要针对 I 型和 II 型 IFN 如何在肿瘤免疫中发挥双重作用进行阐述。

1 IFN 分类及其信号转导途径

1.1 IFN 家族概况

IFN 家族是细胞产生的一类分泌型糖蛋白, 具有非特异性抗病毒活性, 可调节细胞增殖, 在免疫应答调控中处于重要的地位。根据 IFN 的基因序列、染色体定位以及受体特异性, 可将 IFN 家族分为三类: I 型、II 型和 III 型 IFN^[4-6]。I 型 IFN 主要包括 IFN- α 、IFN- β 、IFN- δ 、IFN- φ 、IFN- ϵ 、IFN- ω 、IFN- τ , 其中 IFN- α 、IFN- β 、IFN- σ 、IFN- ϵ 及 IFN- ω 在人类细胞中表达, 基因定位于人第 9 号染色体; 而 IFN- δ 、IFN- τ 仅在猪和牛中表达, 在人中没有同源物^[7]。所有 I 型 IFN 有一个共同的细胞表面受体 IFNAR(interferon alpha receptor), 其包含 IFNAR1 和 IFNAR2 两个亚基^[8]。目前只发现一种 II 型 IFN- ω , 即是 IFN- γ , 该基因定位于人第 12 号染色体, 结构上与 I 型 IFN 没有明显的同源性。IFN- γ 的细胞表面受体为 IFNGR(interferon gamma receptor), 由 IFNGR1 和 IFNGR2 两个亚基组成。III 型 IFN 主要为 IFN- λ 亚家族, 包括 IFN- λ 1、 λ 2 和 λ 3(也分别称为 IL-29、IL-28A 和 IL-28B), 是近期被发现的一类 IFN^[5, 9]。

1.2 经典的 IFN 信号转导途径

IFN 通过与细胞表面受体结合向胞内转导信号。JAK-STAT 途径是 IFN 介导的经典信号途径^[3]。I 型 IFN 的受体是由 IFNAR1 和 IFNAR2 组成的二聚体, 这两个亚基分别与 JAK 家族成员相互作用: IFNAR1 亚基与酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase 2, TYK2)结合, IFNAR2 与 JAK1 结合。随后 TYK2 与 JAK1 二聚化并发生自身磷酸化而活化, 从而进一步激活 JAK-STAT 信号转导途径。I 型 IFN 可以激活 STAT 家族的 STAT1、STAT2、STAT3 和 STAT5 等^[10]。活化的 STAT 随即形成同源二聚体或异源二聚体并转入细胞核中, 与干扰素调节因子 9(interferon regulatory factor 9, IRF9)组成 I 型 IFN 诱导激活的重要转录起始复合物——ISG 因子 3(ISG factor 3, ISGF3), ISGF3 继而与 IFN 激活基因(IFN-stimulated gene, ISG)启动子的 IFN 刺激应答元件(IFN-stimulated response element, ISRE)结合, 启动相应靶基因的转录^[11-12]。

IFNGR1 和 IFNGR2 是 II 型 IFN 的受体, 与之相结合的胞内酪氨酸激酶为 JAK1 和 JAK2^[10]。IFN- γ 与 II 型 IFN 受体结合后, 诱导 JAK1 和 JAK2 的活化, JAK1 和 JAK2 使 STAT1 的酪氨酸残基 Try701 位

点磷酸化,从而使 STAT1 形成同源二聚体,该二聚体转入细胞核中与靶基因的 IFN- γ 活化位点(IFN- γ activated site, GAS)元件结合,起始靶基因的转录^[3]。最初被激活表达的主要为 IFN 应答因子 1 (IFN response factor 1, IRF1),活化的 IRF1 继而激活大量 ISG 的表达^[11]。

Ⅲ型 IFN 受体为 IFNLR1(interferon lambda receptor 1)和 IL-10R2(interleukin- 10 receptor 2)组成的异二聚体复合物,与 Ⅲ型 IFN 识别后同样可激活 JAK1 和 TYK2,进而磷酸化 STAT1 和 STAT2。STAT1 和 STAT2 激活后进入核内激活相关基因的转录^[5]。

1.3 IFN 介导的其他信号转导途径

IFN 与相应受体结合活化 JAK 后,直接活化 STAT,形成 STAT 同源或异源二聚体,调控目的基因的表达,但仅有 JAK-STAT 信号转导途径的激活不足以实现 IFN 介导的全部生物学活性,越来越多的实验表明,IFN 还通过许多其他的途径传导信号: JAK-STAT 非依赖性信号转导途径(如 IFN 介导的 MAPK 信号转导途径),有的则通过 JAK 激活其他蛋白调控 STAT 对靶基因的激活,部分依赖性 JAK-STAT 信号转导途径(如 CRKL 参与的 IFN 信号转导途径)。

(1)MAPK 信号转导途径 IFN 可以通过胞内的 MAPK 信号级联反应调节细胞周期的进程,从而调控细胞的增殖。在 IFN 激活的 MAPK 信号转导途径中,IFN 刺激使 JAK 活化,活化的 JAK 可使一种含有 SH2 和 SH3 结构域的激酶 VAV 发生磷酸化,活化的 VAV 激活底物 RAC1^[13]。RAC1 是一种小的 G 蛋白,可以激活下游的 MAPK 信号级联反应,最终激活 p38,从而导致下游多种效应分子的活化,如 MSK1、MNK1 等^[14-15]。

(2)CT10 激酶调节子样蛋白(v-crk sarcoma virus CT10 oncogene homolog avian-like, CRKL)参与的 IFN 信号转导途径 CRKL 通常在细胞质中组成性地与鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)C3G 结合。当细胞受到 IFN 刺激后,活化的 TYK2 招募 STAT5 并使之发生磷酸化,同时 CRKL 也被磷酸化,进而形成 STAT5-CRKL 复合物,形成的复合物转入到细胞核后与 GAS 元件结合,调控相应基因的转录^[16]。STAT5-CRKL 复合物结合的 GAS 元件序列为 TTCTAGGAA^[17]。另外,IFN 刺激活化的 CRKL 还可导致 C3G 活化,从而激活小 G 蛋白 RAP1,抑制细胞的生长^[18]。

(3)mTOR(mammalia target of rapamycin)信号

途径 IFN 介导的信号除了激活转录调节因子以活化 ISG 的转录起始之外,IFN 信号还可以通过 JAK-STAT 非依赖的信号转导途径调节 mRNA 翻译的起始。IFN 通过 JAK1 和 TYK2 的活化来磷酸化 IRS1,从而与 PI3K 的调节亚基 p85 相结合,激活 PI3K。活化的 PI3K 激活下游效应蛋白 mTOR, mTOR 通过调节 p70-S6 激酶的活性,激活核糖体蛋白 S6(ribosomal protein S6, RPS6),从而引起相应基因 mRNA 翻译的起始^[19-21]。

2 IFN 在肿瘤免疫中的作用

2.1 肿瘤免疫编辑理论

早在 20 世纪中期, Burnet 和 Thomas 首次提出肿瘤免疫监视理论(cancer immunosurveillance hypothesis),认为机体的免疫系统可以监视并清除体内发生恶性转化的细胞^[22]。随着肿瘤免疫研究的不断深入,该理论逐渐发展成熟,形成肿瘤免疫编辑(cancer immunoediting)假说^[23]。肿瘤免疫编辑假说认为:机体免疫系统不仅可以抑制肿瘤的形成而且可以重塑肿瘤的免疫原性。根据肿瘤发生发展的特点,肿瘤免疫编辑可以分为 3 个阶段:免疫监视和清除(immunosurveillance or elimination)、免疫平衡(equilibrium)和免疫逃逸(escape)^[23]。免疫清除是免疫编辑的第一阶段,指免疫系统(包括固有免疫和适应性免疫)对新生的恶性转化细胞进行识别并清除。一旦恶性转化的细胞完全被清除,免疫编辑过程则随即结束。如果有部分恶性转化的细胞发生变异而没有被免疫系统清除,免疫编辑过程则进入第二阶段——免疫平衡阶段。在此阶段,恶性转化的细胞在宿主内存活、分裂,但受到免疫系统的监控。免疫细胞如 T 细胞以及细胞因子 IFN、IL-12 等发挥抑瘤作用,使这些恶性转化的细胞处于静息状态,即免疫细胞与恶性转化的细胞处于“和谐共处”的状态。然而,此时恶性转化的细胞通过旁分泌和内分泌的方式反作用于机体的免疫细胞,通过对免疫细胞及其周围基质的“驯化”,形成利于恶性转化细胞生存的微环境。并且,小鼠实验和人器官移植试验均证明,恶性转化的细胞在宿主体内处于长时间静息状态后会转化成肿瘤。恶性转化的细胞会在平衡状态的后期发生编辑,并在免疫系统的选择压力下发生变异而不能被免疫系统识别,从而导致肿瘤细胞不能被免疫系统清除而进入第三阶段——免疫逃逸,此时,免疫效应机制发生改变并在肿瘤微环境中形成免疫抑制状态,导致免疫系统对肿瘤产生免疫耐受,肿瘤细胞脱离免疫系统的控制后无限繁

殖并最终导致机体死亡^[24-25]。

2.2 IFN 与肿瘤免疫

在固有免疫和适应性免疫应答中, IFN 在介导宿主抵抗病毒感染过程中起关键防御作用, 同时 IFN 还能抑制肿瘤细胞的增殖以及调节机体的免疫应答反应。除此之外, 越来越多的证据表明, IFN 在肿瘤免疫中也发挥着重要的调节作用。

2.2.1 IFN 在肿瘤免疫清除中的作用

(1) IFN- γ 在肿瘤免疫清除中的作用 免疫编辑过程中, 机体免疫系统成功清除突变或恶性转化细胞的过程称为免疫清除, 免疫细胞分泌的细胞因子 IFN- γ 在免疫清除过程中发挥着重要的作用^[26]。首先, 免疫细胞如 NK 细胞、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞等被招募到肿瘤部位, 这些细胞识别肿瘤, 活化后产生 IFN- γ , 激活肿瘤特异性 T 细胞, 活化的 T 细胞通过释放穿孔素、颗粒酶等物质杀伤肿瘤细胞, 或通过 Fas/FasL 途径诱导肿瘤细胞发生凋亡^[27]。

Dighe 等^[28]的研究首次报道了 IFN- γ 在肿瘤清除中的作用。IFN- γ 特异性抗体结合 IFN- γ 后, 机体不能清除由化学致癌剂甲基胆蒎(methylcholanthrene, MCA) 诱导形成的小鼠肉瘤 Meth A 细胞。随后的研究发现, 相对于野生型小鼠, *IFNGR* 基因敲除小鼠(*IFNGR*^{-/-}小鼠, 该小鼠对 IFN- γ 信号不敏感)在 MCA 诱导下肿瘤形成的速度和频率更高^[29]。此外, 在自发形成肿瘤过程中, *p53* 和 *IFNGR* 双缺失的小鼠自发形成肿瘤的速度比 *p53*^{-/-}小鼠更快, 提示 IFN- γ 在抑制自发肿瘤或化学试剂诱导的肿瘤形成中发挥重要作用。Street 等^[30]发现, 敲除 *IFN- γ* 或穿孔素(*pfp*)基因的 C57BL/6 小鼠自发形成淋巴瘤和肺腺癌, 且 *pfp* 和 *IFN- γ* 双缺陷的小鼠比 *pfp*^{-/-}小鼠更早形成 B 细胞淋巴瘤, 证明 *IFN- γ* 对于淋巴瘤的形成具有一定的抑制作用。以上研究显示, IFN- γ 参与了化学诱导的肿瘤和自发肿瘤的清除过程。免疫缺陷小鼠模型也证明 IFN- γ 在机体免疫清除中的作用。敲除 *RAG2* 基因可导致小鼠缺少 T、B 细胞和 NKT 细胞。与 *RAG2* 单基因缺陷的小鼠相比, *RAG2* 基因和 IFN- γ 受体基因 *IFNGR* 双缺失的小鼠自发成瘤率以及用 MCA 诱导该种小鼠的成瘤率均显著提高^[31]。

进一步研究揭示, 在肿瘤免疫清除中发挥效应的 IFN- γ 主要来源于 $\gamma\delta$ T 细胞。Gao 等^[32]的研究发现, 将 B16 黑素瘤细胞接种到小鼠体内 3 d 后便检测到 $\gamma\delta$ T 细胞的浸润, 并在感染的 7 d 达到最高值; 同时, $\gamma\delta$ T 细胞在肿瘤原位分泌大量 IFN- γ 。他们还构建了重组小鼠模型, 该小鼠的 $\gamma\delta$ T 细胞不能

产生 IFN- γ 。与野生型小鼠相比, 该模型小鼠在化学致癌剂 MCA 诱导或接种 B16 黑素瘤细胞的条件下, 成瘤能力显著提高, 提示在肿瘤免疫清除中, $\gamma\delta$ T 细胞为 IFN- γ 的主要来源。此外, 研究^[33]发现, 除了 $\gamma\delta$ T 细胞, $CD4^+$ T 细胞也可以通过 IFN- γ 依赖性信号途径发挥抑瘤作用。将 $CD4^+$ T 细胞注射入 *RAG2*^{-/-}小鼠中, 可抑制 MCA 诱导肿瘤细胞的形成, 但用 IFN- γ 特异性抗体处理 $CD4^+$ T 细胞接种的小鼠后发现, IFN- γ 抗体可消除 $CD4^+$ T 细胞输注对肿瘤的抑制作用, 该结果表明 $CD4^+$ T 细胞可通过分泌 IFN- γ 抑制肿瘤细胞的形成。

IFN- γ 介导免疫清除的机制可能是通过活化 T 细胞对肿瘤细胞发挥杀伤作用。Fallarino 等^[34]的研究表明, 将一种肥大细胞瘤细胞系(P1. HTR)接种到小鼠体内后, 相比野生型小鼠, *STAT1*^{-/-}小鼠产生的 IFN- γ 显著减少, 并且成熟的细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)数目显著减少, 从而不能有效清除肿瘤细胞, 提示 IFN- γ 对 CTL 细胞的分化成熟及其抗肿瘤效应具有重要的作用。另外, Wakita 等^[36]的研究指出, MCA 诱导 IFN- γ 缺陷的小鼠(*IFNGR*^{-/-}小鼠)形成皮肤鳞状细胞瘤(squamous cell carcinoma, SCC)的成瘤率更高。胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸-寡聚脱氧核苷酸(CpG-oligonucleotide, CpG-ODN)为 TLR9 的配体, 使用 CpG-ODN 可以增强机体的免疫应答。在 MCA 诱导成瘤的小鼠体内注射 CpG-ODN, 可增加 IFN- γ 的表达, 提高 $CD8^+$ T 细胞的数量, 提示 CpG-ODN 通过促进 IFN- γ 的表达发挥抗肿瘤效应。在 *IFNGR*^{-/-}小鼠中, CpG-ODN 诱导的抗肿瘤效应显著降低。该研究提示, IFN- γ 通过活化 CTL 细胞在抑制 MCA 诱导小鼠皮肤 SCC 形成过程中发挥重要的作用。

除了活化 CTL 细胞发挥抗肿瘤活性外, IFN- γ 还可以通过多种方式间接发挥抗肿瘤效应, 如增强抗原提呈作用^[36]、调节细胞代谢^[37]等。外源 IFN- γ 处理 CMT. 64 细胞(一种小细胞肺癌细胞, 缺乏 MHC I 类分子的重链、TAP1、LMP2 分子), 可促进 MHC I 类分子的表达, 提高其抗原提呈能力, 从而间接增强 CTL 细胞对肿瘤细胞的识别能力^[36]。而在肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)的研究^[37]中发现, IFN- γ 可通过调节细胞内代谢, 间接抑制肿瘤细胞的增殖, IFN- γ 可抑制肾癌细胞系 CL-2 和 CL-19 的增殖, 且细胞内诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、NO 水平持续升高, 而精氨酸酶(arginase, ARG)活性降低。由于在氨基酸代谢中, 精氨酸酶将 L-精氨酸分解为 L-鸟氨酸, 后者

可以作为鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)的底物合成细胞生长必需的氨基酸,而 iNOS 可以将 L-精氨酸分解成 NO,NO 能杀伤肿瘤细胞。该研究表明,IFN- γ 可以通过调节细胞内代谢的改变,上调 NO 的水平间接地杀伤肿瘤细胞^[37]。

(2)IFN- α/β 在肿瘤免疫清除中的作用 I 型 IFN 可作用于多种免疫细胞,如 NK 细胞、B 细胞、T 细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)等发挥抗病毒效应^[38]。在免疫监视和清除的过程中, I 型 IFN 同样可直接或者间接地作用于多种免疫细胞发挥抗肿瘤作用。例如,IFN- α/β 可以激活 DC^[39],通过 DC 分泌的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)直接杀伤肿瘤细胞,或通过 TRAIL 增强 NK 细胞的细胞毒活性,发挥抗肿瘤作用^[40];另外,肿瘤细胞可分泌 IFN- α ,促进肿瘤特异性 CTL 的产生。

IFN- α/β 抗肿瘤的作用首先被发现于小鼠成瘤实验,用多克隆抗体中和小鼠血清中的 IFN- α/β 可以促进 MCA 诱导的肿瘤生成。荷瘤 RAG2^{-/-}小鼠中分离出的肉瘤细胞接种至野生型小鼠或 IFNAR1 单克隆抗体处理后的小鼠体内,发现 IFNAR1 单克隆抗体封闭 IFN- α/β 信号后,小鼠不能清除接种的肿瘤细胞,并且 IFNAR1^{-/-}小鼠在 MCA 诱导下呈现更高的成瘤率,说明 IFN- α/β 对于肿瘤细胞的清除具有重要的作用^[41]。但 IFN- α/β 抑制 MCA 诱导的肿瘤形成并不是通过直接作用于肿瘤细胞实现的。MCA 诱导 IFNAR1^{-/-}小鼠成瘤,并将分离出的肿瘤细胞分别转染 IFNAR1 基因或功能缺陷的 IFNAR1 基因,筛选稳定表达 IFNAR1 以及功能缺陷 IFNAR1 的肿瘤细胞,将这两种肿瘤细胞分别接种到野生型小鼠和 RAG2^{-/-}小鼠体内,发现无论是转染全长 IFNAR1 基因或功能缺陷 IFNAR1 基因的肿瘤细胞都能在野生型和 RAG2^{-/-}小鼠中诱导成瘤,说明 IFN- α/β 并非通过作用于肿瘤细胞表面 IFNAR1 发挥其抗肿瘤效应。从野生型小鼠分离出的骨髓细胞注射到 RAG2^{-/-}小鼠和 IFNAR1^{-/-}小鼠中,构建野生型骨髓细胞嵌合的小鼠模型(骨髓细胞嵌合 RAG2^{-/-}小鼠中,IFN- α/β 可以作用于造血细胞和非造血细胞;而骨髓细胞嵌合 IFNAR1^{-/-}小鼠中,IFN- α/β 只作用于造血细胞)。结果发现,接种到这两种嵌合型小鼠中的肿瘤细胞和接种到野生型小鼠中的结果一致,都不能形成肿瘤,结果提示宿主造血细胞是 IFN- α/β 发挥抗肿瘤活性的靶细胞^[41]。

I 型 IFN 可以通过调节多种免疫细胞如 NK 细胞、浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic

cell, pDC)的活性,从而发挥其对肿瘤细胞的清除作用。Swann 等^[42]的研究表明,内源性 I 型 IFN 可以调节早期 NK 细胞的数量,发挥抗肿瘤活性。另一项研究^[43]发现,黑素瘤患者高表达 MxA(一种 I 型 IFN 诱导产生的胞内蛋白,可以作为检测 I 型 IFN 产生的标志),并伴随着大量 I 型 IFN 的产生以及肿瘤部位 pDC 的浸润。而在乳腺癌的研究^[44]中发现,抑制 IFN- α 的表达后, pDC 对肿瘤的杀伤减弱,提示内源性 I 型 IFN 可能介导 pDC 的抗肿瘤效应。除了通过调节 NK 细胞、pDC 细胞的活性发挥其抗肿瘤作用外, I 型 IFN 还可以通过诱导细胞凋亡或自噬等方式抑制肿瘤。Takaoka 等^[45]的研究发现,小鼠胚胎成纤维细胞在 IFN- β 或 IFN- α 刺激后 p53 的表达水平明显升高, IFN- β 还可以通过 p53 依赖的方式介导肝癌细胞的凋亡。Schmeisser 等^[46]的研究表明, I 型 IFN 通过抑制 PI3K-AKT-mTORC1 信号通路诱导 Daudi B 细胞淋巴瘤发生自噬。

2.2.2 IFN 在免疫平衡中的作用 免疫平衡是指肿瘤的休眠状态,恶性转化肿瘤细胞的生长受到免疫系统的调节,即肿瘤细胞、免疫细胞和免疫系统之间存在动态平衡。Koebel 等^[47]首次证明了免疫平衡的存在,并揭示了 IFN- γ 在免疫平衡中的作用:低剂量 MCA 刺激 c57BL/6 和 129/svEv 小鼠 200 d 后,将未成瘤的小鼠分别注射 CD4、CD8 以及 IFN- γ 的抗体或对照免疫球蛋白,发现注射 CD4、CD8 以及 IFN- γ 抗体后,有 60% 的小鼠在 MCA 注射位点形成肿瘤。该实验说明免疫调节分子 IFN- γ 、适应性免疫细胞 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞在免疫平衡阶段对肿瘤细胞生长的抑制作用。

2.2.3 IFN 在免疫逃逸中的作用 肿瘤细胞在与免疫系统相互作用的过程中逐渐形成了抵抗免疫的能力,从而逃逸免疫系统的清除和杀伤,这一过程称为免疫逃逸^[25]。肿瘤细胞通过旁分泌或内分泌的方式与免疫细胞相互作用,使机体的免疫系统对肿瘤细胞的免疫机制发生改变,这不仅导致肿瘤细胞的增殖不受免疫系统的监控,而且形成了一系列促肿瘤发展的机制,如促进血管生成、抑制抗肿瘤免疫反应、促肿瘤细胞的迁移和侵袭等。

T 抗原(在小鼠体内表达 T 抗原,可以使肿瘤抑制因子 p53 和 Rb 失活,从而促进肿瘤的发生^[48])诱导的胰腺癌小鼠模型中,肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)特异性 CD4⁺细胞在胰岛肿瘤细胞微环境中大量聚集,并通过 TNFR1 和 IFN- γ 信号诱导产生抗血管生成的趋化因子,抑制整合素 $\alpha v \beta 3$ 的表达,从而抑制血管的生成和肿瘤细胞的增

殖;用 IFN- γ 抗体阻断 IFN 信号通路后, CD4⁺ 细胞能促进血管生成和肿瘤发生^[49]。该研究提示,在肿瘤免疫编辑过程中, IFN- γ 信号缺失可能导致肿瘤特异性 T 细胞促进肿瘤细胞的逃逸。

尽管 IFN- γ 具有抗肿瘤作用,但最近研究显示, IFN- γ 在一定条件下通过上调免疫抑制细胞,如 Treg 细胞、髓系来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)以及炎性细胞 Th17 细胞的数量发挥肿瘤促进作用。另外, IFN- γ 还能够减弱中性粒细胞在肿瘤微环境的浸润^[50]。对黑素瘤细胞的研究^[51-52]表明, IFN- γ 可以通过诱导吡哆胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的表达从而增加 Treg 的数量,同时抑制 CTL 的活性。IFN- γ 还可以诱导 MDSC 进入肿瘤微环境,从而抑制 T 细胞的活性^[53]。进一步研究^[54]表明, IFN- γ 通过 JAK-STAT 信号通路上调 MDSC 中主要效应分子 ARG1 (arsenite related gene 1) 的表达,促进肿瘤细胞增殖。Xiao 等^[55]发现, *IFNGR*^{-/-} 小鼠在十四烷酰佛波醇醋酸酯(tetradecanoylphorbol-acetate, TPA)诱导下乳头状瘤的形成率明显下降,并且 Th17 细胞数量减少,提示在 TPA 存在的条件下 IFN- γ 可通过上调 Th17 细胞数量促进乳头状瘤的形成。此外, Morel 等^[56]发现,外源性的 IFN- γ 影响黑素瘤细胞抗原的加工。IFN- γ 处理黑素瘤细胞后,黑素瘤细胞分化抗原 Melan-A 和 gp100 不能有效地被加工处理,使肿瘤细胞逃脱了 CTL 的识别,从而避免了 CTL 对其的杀伤。并且,在黑素瘤小鼠模型中,特异性肽段疫苗可以刺激机体产生大量的肿瘤特异性 CTL,而 IFN- γ 处理后,CTL 不能识别肿瘤细胞,因此不能实现对肿瘤细胞的杀伤。

2.3 IFN 在慢性炎症相关肿瘤中的调节作用

临床及病理学研究表明,慢性炎症与肿瘤的发生密切相关。例如,HBV 感染所引起的慢性肝炎可能发展为肝癌。那么,与肿瘤相关的慢性炎症在转变成癌症之前是否可以认为与免疫编辑过程中的平衡阶段相似? Glenn 等^[57]研究发现:粒/巨噬细胞-集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)缺陷小鼠(*GM-CSF*^{-/-}小鼠)表现为系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)样病变特征,并伴随吞噬细胞功能的削弱,而同时缺失 IFN- γ 后,在持续感染和炎症的条件下,GM-CSF 和 IFN- γ 双缺失的小鼠则易形成血液肿瘤和实体瘤,说明 IFN- γ 在控制慢性炎症向肿瘤的发生中具有一定的作用。David 研究组及 Michael 研究组发现,在感染慢性淋巴细胞性脉络丛脑膜炎

病毒(lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV)的小鼠模型中,用抗体阻断 I 型 IFN 信号后,持续感染 LCMV 的小鼠所产生的促炎细胞因子的数量减少,而 CD4⁺ T 细胞数量明显上升,同时免疫抑制性分子 IL-10 和 PD-1L 的表达升高^[58-59]。当然,需要进一步的实验来揭示 LCMV 诱导的慢性炎症中 I 型 IFN 对于免疫系统抑制作用的具体分子机制,以及该机制在其他慢性感染(如慢性 IBD、慢性肝炎等)中是否具有普遍性。深入研究这些问题能提高人们对于 IFN 调节慢性炎症促肿瘤分子机制的认识,为 IFN 治疗慢性炎症和肿瘤提供重要的实验基础。

3 结 语

综上所述,IFN 通过 JAK-STAT 依赖或非依赖的信号转导途径发挥抗病毒感染、调节细胞增殖、机体免疫应答等重要的生理学作用,并且在肿瘤免疫编辑过程中扮演着双重角色。一方面,IFN 通过激活 CTL、CD4⁺ T、DC、NK 细胞等免疫细胞发挥抗肿瘤效应,在肿瘤微环境中通过 IFN 介导的信号通路产生抗血管生成的趋化因子,抑制肿瘤增殖,发挥免疫清除作用;另一方面,IFN- γ 增加 Treg 和 Th17 细胞的数量、诱导 MDSC 细胞在肿瘤微环境中的浸润,同时抑制 CTL 的活性,使肿瘤细胞得以逃脱免疫系统的杀伤。目前仍没有相关报道阐明 IFN 角色转变的分子机制,其在不同的肿瘤微环境中发挥着不同的功能,还是在肿瘤发展的不同阶段,肿瘤微环境中其他信号分子的改变促使 IFN 的功能发生逆转,这些问题都有待进一步的研究。

免疫治疗是肿瘤治疗领域的热点问题之一,免疫治疗的关键是通过多种方式提高机体的免疫应答,从而对肿瘤进行有效的杀伤。其中,IFN 可以有效提高机体的免疫应答,故被广泛应用于临床。例如, I 型 IFN 已经被 FDA 批准用于多种癌症的治疗,如艾滋病相关的卡波西肉瘤(AIDS-related Kaposi's sarcoma)和慢性粒细胞白血病等实体及非实体瘤^[60]。聚乙二醇修饰的 IFN- α 也被 FDA 批准可作为治疗黑素瘤的佐剂^[61]。另有研究^[62]发现,IFN 诱导活化的 DC(IFN-DC)具有高效的肿瘤杀伤作用,其能够合成 TRAIL,特异性杀伤 TRAIL 敏感的肿瘤细胞,提示 IFN-DC 也可以作为肿瘤免疫治疗的重要工具。此外,肿瘤免疫治疗与化学治疗相结合的化学免疫疗法也可能具有广阔的应用前景。在小鼠肺癌模型中的研究^[63]中发现,环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)联合胸腺肽 α 和 IFN- α/β 处理肺癌细胞可促进 NK 细胞和 T 细胞的浸润,发挥明显的

抗肿瘤作用。随着对 IFN 在肿瘤免疫编辑中作用的进一步研究,以 IFN 为主的肿瘤免疫治疗将会展现出良好的临床应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon [J]. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1957, 147(927): 258-267.
- [2] Schoggins JW, Rice CM. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions [J]. Curr Opin Virol, 2011, 1(6): 519-525.
- [3] Stark GR, Darnell JE Jr. The JAK-STAT pathway at twenty [J]. Immunity, 2012, 36(4): 503-514.
- [4] Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors [J]. Immunol Rev, 2004, 202(1): 8-32.
- [5] Kelly C, Klenerman P, Barnes E. Interferon lambdas: The next cytokine storm [J]. Gut, 2011, 60(9): 1284-1293.
- [6] Hertzog P, Forster S, Samarajiwa S. Systems biology of interferon responses [J]. J Interferon Cytokine Res, 2011, 31(1): 5-11.
- [7] Gonzalez-Navajas JM, Lee J, David M, et al. Immunomodulatory functions of type I interferons [J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(2): 125-135.
- [8] Au-Yeung N, Mandhana R, Horvath CM. Transcriptional regulation by STAT1 and STAT2 in the interferon JAK-STAT pathway [J]. Landes Biosci, 2013, 2(3): e23931-e23938.
- [9] Donnelly RP, Kolenko SV. Interferon-lambda: A new addition to an old family [J]. J Interferon Cytokine Res, 2010, 30(8): 555-564.
- [10] Darnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins [J]. Science, 1994, 264(5164): 1415-1421.
- [11] Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling [J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(5): 375-386.
- [12] Ren J, Kolli D, Liu T, et al. Human metapneumovirus inhibits IFN-beta signaling by downregulating Jak1 and Tyk2 cellular levels [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24496-e24596.
- [13] Oberley MJ, Wang DS, Yang DT. Vav1 in hematologic neoplasms, a mini review [J]. Am J Blood Res, 2012, 2(1): 1-8.
- [14] Inoue M, Williams KL, Oliver T, et al. Interferon-beta therapy against EAE is effective only when development of the disease depends on the NLRP3 inflammasome [J]. Sci Signal, 2012, 5(225): 38-43.
- [15] Soloaga A, Thomson S, Wiggin GR, et al. MSK2 and MSK1 mediate the mitogen- and stress-induced phosphorylation of histone H3 and HMG-14 [J]. EMBO J, 2003, 22(11): 2788-2797.
- [16] Piehler J, Thomas C, Garcia KC, et al. Structural and dynamic determinants of type I interferon receptor assembly and their functional interpretation [J]. Immunol Rev, 2012, 250(1): 317-334.
- [17] Fish EN, Uddin S, Korkmaz M, et al. Activation of a CrkL-stat5 signaling complex by type I interferons [J]. J Biol Chem, 1999, 274(2): 571-573.
- [18] Lekmine F, Sassano A, Uddin S, et al. The CrkL adapter protein is required for type I interferon-dependent gene transcription and activation of the small G-protein Rap1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291(4): 744-750.
- [19] Lekmine F, Uddin S, Sassano A, et al. Activation of the p70 S6 kinase and phosphorylation of the 4E-BP1 repressor of mRNA translation by type I interferons [J]. J Biol Chem, 2003, 278(30): 27772-27780.
- [20] Lekmine F, Sassano A, Uddin S, et al. Interferon-gamma engages the p70 S6 kinase to regulate phosphorylation of the 40S S6 ribosomal protein [J]. Exp Cell Res, 2004, 295(1): 173-182.
- [21] Burke JD, Sonenberg N, Platanias LC, et al. Antiviral effects of interferon-beta are enhanced in the absence of the translational suppressor 4E-BP1 in myocarditis induced by Coxsackievirus B3 [J]. Antivir Ther, 2011, 16(4): 577-584.
- [22] Burnet FM. The concept of immunological surveillance [J]. Prog Exp Tumor Res, 1970, 13(1): 1-27.
- [23] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape [J]. Nat Immunol, 2002, 3(11): 991-998.
- [24] Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer [J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29: 235-271.
- [25] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. Science, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [26] Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting [J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(11): 836-848.
- [27] Weigelin B, Krause M, Friedl P. Cytotoxic T lymphocyte migration and effector function in the tumor microenvironment [J]. Immunol Lett, 2011, 138(1): 19-21.
- [28] Dighe AS, Richards E, Old LJ, et al. Enhanced *in vivo* growth and resistance to rejection of tumor cells expressing dominant negative IFN gamma receptors [J]. Immunity, 1994, 1(6): 447-456.
- [29] Kaplan DH, Shankaran V, Dighe AS, et al. Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(13): 7556-7561.
- [30] Street SE, Cretney E, Smyth MJ. Perforin and interferon-gamma activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis [J]. Blood, 2001, 97(1): 192-197.
- [31] Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. IFN-gamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity [J]. Nature, 2001, 410(6832): 1107-1111.
- [32] Gao Y, Yang W, Pan M, et al. Gamma delta T cells provide an early source of interferon gamma in tumor immunity [J]. J Exp Med, 2003, 198(3): 433-442.
- [33] Beatty G, Paterson Y. IFN-gamma-dependent inhibition of tumor angiogenesis by tumor-infiltrating CD4⁺ T cells requires tumor responsiveness to IFN-gamma [J]. J Immunol, 2001, 166(4): 2276-2282.
- [34] Fallarino F, Gajewski TF. Cutting edge: differentiation of antitu-

- mor CTL *in vivo* requires host expression of Stat1 [J]. *J Immunol*, 1999, 163(8): 4109-4113.
- [35] Wakita D, Chamoto K, Ohkuri T, et al. IFN-gamma-dependent type I immunity is crucial for immunosurveillance against squamous cell carcinoma in a novel mouse carcinogenesis model [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(8): 1408-1415.
- [36] Lou Y, Vitalis TZ, Basha G, et al. Restoration of the expression of transporters associated with antigen processing in lung carcinoma increases tumor-specific immune responses and survival [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(17): 7926-7933.
- [37] Tate DJ Jr, Patterson JR, Velasco-Gonzalez C, et al. Interferon-gamma-induced nitric oxide inhibits the proliferation of murine renal cell carcinoma cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(8): 1109-1120.
- [38] Prchal M, Pilz A, Simma O, et al. Type I interferons as mediators of immune adjuvants for T- and B cell-dependent acquired immunity [J]. *Vaccine*, 2009, 27 (Suppl 6): G17-G20.
- [39] Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, et al. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 1989-2003.
- [40] Demoulin S, Herfs M, Delvenne P, et al. Tumor microenvironment converts plasmacytoid dendritic cells into immunosuppressive/ tolerogenic cells: Insight into the molecular mechanisms [J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 93(3): 343-352.
- [41] Dunn GP, Bruce AT, Sheehan KC, et al. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(7): 722-729.
- [42] Swann JB, Hayakawa Y, Zerafa N, et al. Type I IFN contributes to NK cell homeostasis, activation, and antitumor function [J]. *J Immunol*, 2007, 178(12): 7540-7549.
- [43] Gerlini G, Urso C, Mariotti G, et al. Plasmacytoid dendritic cells represent a major dendritic cell subset in sentinel lymph nodes of melanoma patients and accumulate in metastatic nodes [J]. *Clin Immunol*, 2007, 125(2): 184-193.
- [44] Sisirak V, Faget J, Gobert M, et al. Impaired IFN-alpha production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T-cell expansion that may contribute to breast cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(20): 5188-5197.
- [45] Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H, et al. Integration of interferon-alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence [J]. *Nature*, 2003, 424(6948): 516-523.
- [46] Schmeisser H, Fey SB, Horowitz J, et al. Type I interferons induce autophagy in certain human cancer cell lines [J]. *Autophagy*, 2013, 9(5): 683-696.
- [47] Koebel CM, Vermi W, Swann JB, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state [J]. *Nature*, 2007, 450 (7171): 903-907.
- [48] Casanovas O, Hager JH, Chun MG, et al. Incomplete inhibition of the Rb tumor suppressor pathway in the context of inactivated p53 is sufficient for pancreatic islet tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2005, 24(44): 6597-6604.
- [49] Muller-Hermelink N, Braumuller H, Pichler B, et al. TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(6): 507-518.
- [50] Irmiler IM, Gajda M, Brauer R. Exacerbation of antigen-induced arthritis in IFN-gamma-deficient mice as a result of unrestricted IL-17 response [J]. *J Immunol*, 2007, 179(9): 6228-6236.
- [51] Prendergast GC. Immune escape as a fundamental trait of cancer: Focus on IDO [J]. *Oncogene*, 2008, 27(28): 3889-3900.
- [52] Katz JB, Muller AJ, Prendergast GC. Indoleamine 2,3-dioxygenase in T-cell tolerance and tumoral immune escape [J]. *Immunol Rev*, 2008, 222: 206-221.
- [53] Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: Linking inflammation and cancer [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (8): 4499-4506.
- [54] Cohen PA, Ko JS, Storkus WJ, et al. Myeloid-derived suppressor cells adhere to physiologic STAT3- vs STAT5-dependent hematopoietic programming, establishing diverse tumor-mediated mechanisms of immunologic escape [J]. *Immunol Invest*, 2012, 41(6/7): 680-710.
- [55] Xiao M, Wang C, Zhang J, et al. IFN-gamma promotes papilloma development by up-regulating Th17-associated inflammation [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(5): 2010-2017.
- [56] Morel S, Levy F, Burlet-Schiltz O, et al. Processing of some antigens by the standard proteasome but not by the immunoproteasome results in poor presentation by dendritic cells [J]. *Immunity*, 2000, 12(1): 107-117.
- [57] Enzler T, Gillessen S, Manis JP, et al. Deficiencies of GM-CSF and interferon gamma link inflammation and cancer [J]. *J Exp Med*, 2003, 197(9): 1213-1219.
- [58] Teijaro JR, Ng C, Lee AM, et al. Persistent LCMV infection is controlled by blockade of type I interferon signaling [J]. *Science*, 2013, 340(6129): 207-211.
- [59] Wilson EB, Yamada DH, Elsaesser H, et al. Blockade of chronic type I interferon signaling to control persistent LCMV infection [J]. *Science*, 2013, 340(6129): 202-207.
- [60] Belardelli F, Ferrantini M, Proietti E, et al. Interferon-alpha in tumor immunity and immunotherapy [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13(2): 119-134.
- [61] Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(7): 493-501.
- [62] Moschella F, Bisikirska B, Maffei A, et al. Gene expression profiling and functional activity of human dendritic cells induced with IFN-alpha-2b: Implications for cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(6): 2022-2031.
- [63] Garaci E, Mastino A, Pica F, et al. Combination treatment using thymosin alpha I and interferon after cyclophosphamide is able to cure Lewis lung carcinoma in mice [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 1990, 32(3): 154-160.

[收稿日期] 2013 - 08 - 28

[修回日期] 2013 - 09 - 20

[本文编辑] 韩丹, 周玲琳