

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.03.016

· 转化医学 ·

胰腺癌的细胞治疗新进展

New progress in cell therapy for pancreatic cancer

王三妹¹, 陈宝安²(东南大学医学院附属中大医院 血液肿瘤科, 江苏 南京 210009)

[摘要] 胰腺癌的细胞治疗为生物治疗的一个分支,它是通过在体外培养效应细胞后回输至患者体内,激发和增强机体的免疫功能,以达到杀伤肿瘤细胞并控制肿瘤的目的。胰腺癌的细胞免疫治疗已有较长的历史,从淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphocyte activated killer cells, LAKs)、肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)到近年来研究较多的细胞因子诱导的杀伤性细胞(cytokine induced killer cells, CIKs)、树突状细胞(dendritic cells, DCs)以及传统的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocytes, CTLs)。同时,生物科学技术的发展使研究得以大规模分析,并且借由这些统计分析,基础医学和药物研发及临床治疗已不再相互孤立存在。近几年,以上几种类型的细胞在胰腺癌的传统治疗基础上又有了一些新的改进与突破。本文就近几年来胰腺癌细胞治疗中常用的五种细胞在临床转化中的研究新进展做一介绍。

[关键词] 胰腺癌;细胞治疗;转化医学

[中图分类号] R735.9; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)03-0369-06

胰腺癌因其临床症状及体征出现较晚,且不具有特异性,使多数患者就诊时已处于晚期,因此胰腺癌的手术切除率仅为10%,且手术后的五年生存率仍然只有10%到20%^[1]。即使是单用吉西他滨1000 mg/m²或联合使用贝伐单抗5 mg/kg进行的新辅助化疗,其中位生存期也只有13个月^[2]。近年来,高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)应用于胰腺癌的临床治疗, Sung等^[3]的研究显示,46例入选患者经HIFU治疗,总生存期在6、12和18个月的分别为52.2%、30.4%和21.79%,中位生存期为7.0个月,生存期并没有很大改善。综上,传统的肿瘤治疗方法均无法根本改变胰腺癌的预后^[4]。肿瘤免疫学领域的最新进展,丰富了我们对肿瘤细胞如何逃避最初免疫监视,以及如何有效抑制免疫识别等知识;基于这些进展,增强了人们对抗肿瘤免疫和靶向治疗肿瘤逃避和免疫耐受机制的认识。这些免疫治疗的策略已被用于胰腺癌的常规治疗、临床前研究和临床试验。未来的研究需要把重点放在寻找新的胰腺癌相关抗原、识别有效的免疫细胞激活的靶点。细胞治疗作为一种新兴的、具有显著疗效的肿瘤治疗模式,属于肿瘤生物治疗的范畴,因其建立了基础研究 with 临床治疗间的紧密联系,成为了临床转化医学的代表。目前胰腺癌的细胞治疗仍处于发展阶段,本文就胰腺癌的细胞治疗在临床转化中的研

究进展做一介绍。

1 LAKs

淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated kill cells, LAKs),即外周血淋巴细胞在体外经淋巴因子白介素-2(IL-2)激活3~5 d而扩增为具有广谱抗瘤作用的杀伤细胞。

细胞试验进展:CAPAN-2人胰腺癌LAK细胞与胰腺癌特异性单克隆抗体(单抗 YPC3)结合后其细胞溶解作用得到加强,50 μg/ml YPC3McAb提高LAK细胞杀伤率约60%。此抗体依赖性LAK细胞的细胞毒性(ADCC)在提高 YPC3 单抗的浓度时更明显。同时注射 YPC3 单抗和LAK细胞完全抑制该细胞系的生长,这些结果表明,LAK细胞与 YPC3 单抗组合在人胰腺癌的治疗中可能是有用的^[5]。转化生长因子-β2(TGF-β2)在胰腺肿瘤中过度表达,通过诱导免疫抑制、转移、血管生成和细胞增殖成为恶性进展的关键因素。Trabedersen(API2009)是人TGF-β2 mRNA中的硫代反义寡核苷酸,在一

[基金项目] 江苏医学重点学科资助项目(No. 2012-12)。Project supported by Key Department of Jiangsu Medicine(No. 2012-12)

[作者简介] 王三妹(1990-),女,湖北省松滋市人,硕士生,主要从事血液系统恶性肿瘤的基础和临床研究, E-mail: wangsanmei0617@163.com

[通信作者] 陈宝安(Chen Baoan, Corresponding author), E-mail: cba8888@hotmail.com

项高级别胶质瘤患者参与的 II b 期临床研究中已经取得了阶段性的成功。Schlingensiepen 等^[6]报告了 Trabedersen 在人类胰腺癌细胞和人类转移性胰腺癌原位移植瘤小鼠模型上的抗肿瘤活性。Trabedersen 通过降低人胰腺癌细胞系中 TGF- β 2 的分泌, 抑制细胞增殖, 完全阻断胰腺癌细胞转移。在培养基中加入 80 $\mu\text{mol/L}$ Trabedersen 和人胰腺癌 Hup-T3, 当 Trabedersen 浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ 时, TGF- β 2 的分泌下降超过 30%; 浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$ 时, 分泌下降超过 95%; 浓度超过 60 $\mu\text{mol/L}$ 时, 培养基中已检测不到 TGF- β 2 的分泌。Trabedersen 对 TGF- β 2 分泌的半数抑制浓度为 1.7 $\mu\text{mol/L}$ (95% 可信区间 CI: 1.5 ~ 2.0 $\mu\text{mol/L}$)。40 $\mu\text{mol/L}$ 的 Trabedersen 可以使培养基中胰腺癌 Hup-T3 细胞数减少 90% 以上。Trabedersen 对人胰腺癌 Hup-T3 增值的半数抑制浓度为 4.6 $\mu\text{mol/L}$ (95% 可信区间 CI: 4.3 ~ 5.0 $\mu\text{mol/L}$)。这一作用是通过显著增加 LAK 细胞介导的细胞毒性作用来实现的, 200 nmol/L Trabedersen 和 3 $\mu\text{g/ml}$ 的脂质共培养显著增加了 LAK 细胞的杀伤人胰腺癌 Hup-T3 活性。

动物试验的新发现: 上述研究的体内试验中, 原位胰腺癌腹腔转移小鼠模型上, Trabedersen 显著降低肿瘤的生长、淋巴结转移和血管生成。BALB/c^{mm} 小鼠接种人胰腺癌细胞 L3.6, 给与 Trabedersen 初始剂量 50 ml/kg, 随后每周 3 次 16 ml/kg 的注射, 29 d 后处死小鼠, 瘤重由 1.4 g (0.6 ~ 2.3 g) 减少到 0.7 g (0.1 ~ 1.6 g; *t* 检验, $P=0.0084$), 肿瘤细胞数量由 50 hpf 减少到 30 hpf (*t* 检验, $P=0.0284$)。在一项以胰腺癌 PK-1 和 PK-9 细胞系为靶细胞, 经 IL-2 刺激生成的 BALB/c^{mm} 小鼠的脾细胞作为效应 LAK 细胞的研究中, PK-1 联合 LAK 细胞注射显然比单独注射 PK-1 的小鼠得到了更好的肿瘤抑制率 (98%)^[7]。

LAK 细胞联合其他细胞治疗在临床试验中取得了新的进展, 进一步为转化医学提供了依据: 树突状细胞 (DC) 疫苗单独或联合淋巴因子激活的杀伤 LAK 细胞与吉西他滨和/或替吉奥胶囊 (Tegafur, Gimeracil, and Oteracil Potassium Capsules, S-1) 的组合对 49 例不能手术的顽固性胰腺癌患者进行治疗。结果显示: 49 例患者中, 2 例完全缓解, 5 例部分缓解, 10 例病情稳定, 生存期明显延长 (中位生存期 360 d)。接受 DC 疫苗和化疗联合 LAK 细胞治疗的患者生存期明显长于那些接受 DC 疫苗与化疗但没有联合 LAK 细胞的患者^[8]。

2 TILs

肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 是继 LAK 细胞之后的第二代抗肿瘤效应细胞, 能特异性杀伤肿瘤细胞, 抗肿瘤活性较 LAK 强 50 ~ 100 倍。尽管 TIL 用于临床治疗恶性肿瘤已有 20 多年的历史, 但至今仍不断有新的研究成果报道。

动物试验^[9]: 将抗 GITR 单克隆抗体 [anti-glucocorticoid induced TNF receptor (GITR) monoclonal antibody (mAb)] 联合瘤内注射干扰素- α -腺病毒的载体, 注射进入小鼠胰腺癌模型体内, 具体方案为: 第 6 天注射抗 GITR 单克隆抗体, 第 11 天注射较低 (1×10^7 PFU) 或较高浓度 (5×10^7 PFU) Ad-mIFN, 结果显示, 肿瘤浸润性淋巴细胞中 Foxp3⁺ 的细胞数量显著减少、CD4⁺ 和 CD8⁺ 的 T 细胞数量提高。该联合疗法使体内免疫环境向抗肿瘤免疫方向倾斜, 进而产生了全身抗肿瘤效果。在抗体处理的小鼠, 调节性 T 细胞的 CCR5 的表达下调解释了肿瘤浸润性调节性 T 细胞的减少。肿瘤浸润的巨噬细胞通常会促进血管生成, 同时抑制抗肿瘤 T 细胞反应。Coukos 等^[10]研究报告, 低剂量照射使巨噬细胞从促进肿瘤发生的状态向使细胞毒性 T 细胞浸润肿瘤和杀死癌细胞的方向分化, 在小鼠身上获得了成功的免疫治疗。

临床试验: 新辅助放化疗 (neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy, NACRT) 对胰腺导管腺癌的肿瘤微环境产生怎样的免疫效果至今知之甚少。Homma 等^[11]对此进行了一项研究: 接受手术切除的 52 例胰腺癌患者参加了这项研究, 其中 22 名患者接受 NACRT [吉西他滨 (GEM)、S1 及 30 Gy 的放疗], 而其他 30 例患者行手术切除, 但是不接受 NACRT。结果显示, 肿瘤浸润性淋巴细胞中, 接受 NACRT (第 8、10 天吉西他滨 1 000 mg/m², 第 1 到 14 天 S1 60 mg/m² 联合 30 Gy 的放疗) 的试验组患者 CD4⁺ 和 CD8⁺ 淋巴细胞的数量显著高于没有接受 NACRT 的对照组。在 NACRT 试验组, 患者的肿瘤浸润性淋巴细胞中 CD8⁺ 细胞的高积累获得了更长总生存期。在 212 名胰腺导管癌 (pancreatic ductal carcinoma, PDC) 的患者中检测肿瘤浸润性细胞的实验^[12]发现: CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞高表达、调节性 T 细胞 (FOXP3⁺ CD4⁺ regulatory T cells, Treg) 低表达、M1 型巨噬细胞 (HLA-DR⁺ CD68⁺ M1 macrophages, M1) 高表达、M2 型巨噬细胞 (CD163⁺ or CD204⁺ M2 macrophages, M2) 低表达是评价胰腺

癌免疫微环境的重要指标。免疫浸润细胞通过分泌肿瘤趋化因子和细胞因子发挥重要的调节作用,通过比较手术切除的肿瘤样本中免疫浸润细胞之间的相关性,评价胰腺癌患者的无病和/或总生存期。Protti 等^[13]研究发现,肿瘤浸润淋巴细胞(TIL 细胞)、肥大细胞(MCS)和巨噬细胞等有助于产生 Th2 型炎症和免疫微环境;这些患者中,与 Th2 型炎症反应和免疫抑制的功能相关的肿瘤免疫浸润,不仅无助于根除疾病,而且加速疾病进展、降低生存率。

3 CIKs

细胞因子诱导的杀伤性细胞(cytokine-induced killer cells, CIKs)是体外扩增出的以 CD3⁺CD56⁺、CD3⁺CD8⁺ 为主的异质性细胞群,该细胞群是在多种细胞因子如 IL-2、IFN- γ 及某些单克隆抗体(anti-CD3 McAb)的刺激下,由从外周血、骨髓或脐血中分离出来的单个核细胞在体外培养扩增而成,具有广泛的 MHC 限制的极强的溶瘤活性。

细胞试验和动物试验:Kim 等^[14]进行了一项 CIKs 对人胰腺癌的抗肿瘤活性作用的研究,体外试验显示 CIK 细胞通过释放⁵¹Cr,破坏 51% ASPC-1 人胰腺癌细胞;体内试验显示每只小鼠体内的 3 万和 10 万个 CIK 细胞,抑制了裸鼠 42% 和 70% 的 ASPC-1 胰腺癌细胞的生长。

临床试验^[15]也取得进展:2009 年 10 月至 2010 年 9 月,20 名经吉西他滨化疗后仍然进展的胰腺癌患者注射 CIK 治疗,每周 1 h,连续 5 周,随后 10 周每隔一周注射 CIK,疾病控制率为 25%(4/16 例),中位无进展生存期(PFS)为 11.0 周(95% CI:8.8 ~ 13.2),中位总生存期(OS)为 26.6 周(95% CI:8.6 ~ 44.6)。患者胰腺疼痛、肠胃不适、黄疸等症状有改善,排便习惯改变,健康满意度及生活质量(QOL)有提高。替吉奥胶囊(S-1)每日 2 次,每日 80 mg/m²,连续口服 21 d,联合 CIK 注射 28 d 与单用替吉奥化疗治疗进展期胰腺癌患者,其疾病控制率(53.6%、40.0%)和中位生存期[6.6(95% CI:6.1 ~ 7.1)个月、6.1(95% CI:5.7 ~ 6.5)个月, $P = 0.09$]明显提高,其 CA199 水平(60.7%、33.3%)下降更显著^[16]。一位 77 岁的老年女性胰腺癌手术后患者,经 CIK 治疗后,其存活时间 > 19 个月^[17]。

4 CTLs

目前大量研究表明,参与特异性细胞免疫应答,从而杀伤肿瘤细胞的效应细胞主要是 CD4⁺Th1 细胞和 CD8⁺CTL 细胞。CD8⁺CTL 细胞表面同时表达

CD3、CD8 和 CD28,又称为 CTL(细胞毒性 T 细胞)细胞。能在 IL-2、IL-4、IL-6、IFN- γ 等细胞因子诱导下迅速增殖,然后通过细胞间黏附分子、CD8/MHC-I 识别靶细胞,进而通过穿孔素、颗粒酶、肿瘤坏死因子等途径杀伤肿瘤细胞。CD4⁺Th1 细胞能合成 IL-2、IFN- γ 、IL-3、TNF- α 以及辅助诱导和激活 CD8⁺CTL 细胞,在抗肿瘤应答中也起重要作用。然而肿瘤的一大生物学特征——免疫逃逸功能,与肿瘤原位微环境中的抑制性免疫细胞,如肿瘤相关巨噬细胞(tumor Associated Macrophage, TAM)、耐受性树突状细胞(tolerogenic DC)以及调节性 T 细胞(regulatory T lymphocyte, Treg)等密切相关,胰腺癌也不例外。Stromnes 等^[18]发现,胰导管腺癌(PDAC)生成已知影响骨髓细胞生成的因子,来诱导癌症相关骨髓细胞的不同子集的产生。这些不成熟髓样抑制细胞增殖,诱导活化的 T 细胞凋亡。如何通过体内或体外修饰或加工,增强 CTL 细胞对肿瘤细胞的特异性杀伤作用,是值得探讨的课题。

动物试验新发现:RIG-1 样解旋酶(retinoic acid-inducible gene I)是病毒 RNA 的免疫受体,通过产生 I 型干扰素(IFN-1)和介导易感细胞的凋亡来产生抗病毒效应。Duewell 等^[19]把 RLH 作为胰腺癌的对免疫机制和诱导凋亡治疗靶点,研究发现激活的 RHL 肿瘤细胞通过分泌的 IFN-1 导致了 DCs 的激活;更重要的是 CD8 α ⁺DCs 有效地吞噬凋亡的肿瘤细胞的碎片,并且交叉提呈肿瘤相关抗原给幼稚 CD8⁺T 细胞。RLH 配体凭借其高度免疫原性连接先天和适应性免疫,进而诱导肿瘤细胞死亡,增强了 CTLs 对胰腺癌细胞的杀灭效应。为治疗黑色素瘤和胰腺癌的同系小鼠,Meng 等^[20]用电离辐射(IR)联合聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂(PARP_i)veliparib 抑制 DNA 修复、促进衰老的加速,具体为:在 6 或 12 Gy 电离辐射前两日及后 7 d,分别给与 veliparib 25 mg/kg,每日 2 次。辐射诱导和 veliparib 产生的衰老肿瘤细胞,表达免疫刺激细胞因子,从而激活可以发挥有效的抗肿瘤反应的 CTL 细胞。当这些衰老的肿瘤细胞注射到荷瘤小鼠体内后,抗肿瘤 CTL 应答产生,诱导的增效辐射可以消除已建立的肿瘤。

临床试验进展:MUC1 黏蛋白(简称 MUC1)是一种在胰腺的浸润性导管癌(PC)细胞上过度表达肿瘤相关抗原。MUC1 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)识别 MUC1 分子不受 HLA 分子限制。Kawaoka 等^[21]一项研究:由表达 MUC1 的人类的 PC 细胞株 YPK-1 珠刺激产生 CTLs,显示了对 MUC1 很

强的细胞毒作用以及不受 MHC 限制性的杀瘤作用,患者 1、2、3 年的生存率分别为 83.3%、32.4% 和 19.4%。

5 DCs

DCs 的功能主要是在生物性因子、细胞因子和凋亡坏死细胞等信号刺激下,摄取、加工抗原,诱导产生大量效应细胞:①DCs 高水平表达共刺激分子和黏附分子,促进其与靶细胞的结合,从而促进免疫细胞向肿瘤细胞迁移,同时抑制肿瘤血管生成;②DCs 分泌白细胞介素(IL)12,启动 CD4⁺ Th1 相关免疫反应,Th1 细胞活化后产生细胞因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、外周血 γ -干扰素(IFN- γ)],增强 DCs 分泌共刺激分子和 IL-12;③高表达主要组织相容性复合 MHC I、MHC II 类分子,启动 CD8⁺ 细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)、CD4⁺ Th1 免疫反应;④在抗原提呈过程中激活 T 淋巴细胞,直接杀伤肿瘤细胞^[22]。胰腺癌细胞抗原缺失,缺乏共刺激信号等都使树突状细胞制备的胰腺癌疫苗免疫效应低下,如何提高其抗原提呈及刺激 CTL 细胞产生,增强其免疫效应,是值得探讨的问题。

细胞试验新发现:热处理过的肿瘤裂解物(heat-treated tumor lysate, HTL)产生热激蛋白(HSP)可以使 DCs 更趋向于肿瘤部位,并增强其抗原提呈能力^[23]。MUC4 在人胰腺癌的恶性进展中起重要作用,Yi 等的研究^[24]显示,膜型 MUC4 的表达水平,与 MUC4 抗原特异性细胞毒性 T 细胞(antigen-specific cytotoxic T lymphocyte, MS-CTL)的凋亡呈明显的正相关,且其影响凋亡的机制既不受肿瘤细胞与 CTLs 细胞反应产生的可溶性物质的影响,又与 Fas-FasL 途径诱导细胞凋亡无关,可能系 MUC4 介导的、细胞接触依赖性的,不依赖 Fas 途径的、引起的 CTL 细胞凋亡及减弱其抗肿瘤效应。X 连锁凋亡抑制剂(X-linked inhibitor of apoptosis, XIAP)和 survivin 是细胞凋亡抑制蛋白家族中最重要的两个成员,先前已有研究显示 XIAP 及 survivin 在胰腺癌中得过度表达与其细胞增殖及对吉西他滨的耐药密切相关。Xiao 等^[25]用慢病毒携带的短链 RNAs 稳定抑制胰腺癌-1 细胞系的 XIAP 及 survivin 表达,结果显示其显著降低细胞增殖、增加凋亡,部分逆转上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),该项研究表明,同时抑制 XIAP 及 survivin 的表达可能系胰腺癌治疗的一个新的策略。同时抑制两种肿瘤相关抗原(MUC4 和 survivin)的

mRNA 转染的 DCs 与一个 MUC4 或 survivin 的 mRNA 转染的 DCs 相比,可以刺激产生更强大的 CTL 细胞的抗胰腺癌细胞肿瘤免疫应答^[26]。胰腺癌细胞培养基加入吉西他滨可以刺激 DCs 成熟,可能与吉西他滨可以产生高水平的热激蛋白 70(Hsp 70)有关。当成熟的 DCs 和自体 T 淋巴细胞共同培养时,能促进 T 细胞的增殖,并表现出特定的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)抗肿瘤活性。Andoh 等^[27]发现,DCs 融合不同的胰腺癌细胞株产生不同的细胞毒作用;融合 QGP-1 细胞系的 DCs 刺激产生的较弱的细胞毒作用可能与 IL-10 分泌量增加,广泛的诱导调节性 T 细胞生成有关。Du 等^[28]用由高转移性人胰腺癌细胞株 BxPC-3 介导的培养基[BXPC-3-条件培养基(BxCM)],在体外培养单核细胞来源的人 CD14⁺ DC,DC 的分化和抗原提呈功能同时被 BxCM 抑制。BxCM 处理的 DCs 上,微小 RNA-146a(miRNA-146a)的表达异常上调。此外,抑制异常的 miRNA-146a 的表达可以部分拯救 BxCM 引起的 DCs 的功能缺陷,这可能是通过 Smad4 的表达调控实现的。有研究^[29]表明,异常的 miRNA-146a 的表达是负责抑制 DC 成熟和抗原提呈功能的主要因素之一,这种抑制作用可能是抑制 BxCM Smad4 蛋白介导的信号通路的造成。

临床试验进展:14 例不能手术的 III/IV 期胰腺癌患者参加一项关于注射树突状细胞和 CIK 细胞的安全性、有效性的研究。12 名受试者对自体肿瘤细胞裂解物的 IV 迟发型超敏反应呈强阳性,强烈的全身毒性反应诱发外周血单核细胞表达干扰素(IFN)- γ ,3 次注射外周血淋巴细胞后 CD3⁺ CD8⁺、CD3⁺ CD45RO⁺ 和 CD3⁺ CD56⁺ 细胞显著增加。第 3 次注入后的 6~9 个月后,CD3⁺ CD8⁺、CD3⁺ CD45RO⁺ 和 CD3⁺ CD56⁺ 的百分比才返回到正常范围,细胞中 IFN- γ 的表达在第 3 次注射治疗后 24 个月仍维持在较高的水平^[30]。选取 2002 年 1 月和 2007 年 5 月间在福岛县立医科大学就诊的个体化治疗失败的 81 例晚期胰腺癌患者参与的研究,通过脉冲式皮内注射的 DCs,产生了 28.0% 的整体客观反应率,此外,直接注射未成熟 DCs 到肿瘤中的整体客观反应率为 35.7%,内镜超声引导下细针穿刺注射 DCs 反应率为 40.0%。这些结果表明,基于 DCs 的疫苗接种可能是一种很有前途的治疗胰腺癌的方法。为确定胰腺癌肿瘤组织中循环髓样树突状细(CM-DCS)、淋巴循环的 DC(CL-DCS)数量和分布对胰腺癌患者的生存率的影响,2001 年 12 月和 2006 年 6 月间,共 110 例胰腺导管腺癌的患者参与

的研究^[31],其中42名为胰腺肿瘤切除术后患者,68例是已经失去手术切除机会的患者。用流式细胞术检测循环髓样树突状细胞(CM-DCS)、淋巴循环的DC(CL-DCS),并通过免疫组化染色抗体来检测肿瘤组织中DC细胞的数量。结果显示,外周血单个核细胞中循环髓样树突状细胞(CM-DCS)的数量,胰腺癌组织中DC细胞计数均为胰腺癌手术切除后的一个独立预后因素。调节DCs的分布可能是一种治疗预后极差胰腺癌患者的有效手段。Kobayashi等^[32]研究发现,OK-432可能是一个很好的辅助提升DCs疫苗抗肿瘤免疫的独立因素。

6 结 语

胰腺癌的细胞治疗是免疫治疗的一个分支,是通过在体外培养效应细胞后回输患者体内,激发和增强机体的免疫功能,以达到控制和杀伤胰腺癌肿瘤细胞的目的,也是转化医学领域又一成功应用。无论是手术切除、化疗抑或是放射疗法等都无法完全控制胰腺癌进展,达到明显提高生存期的效果。胰腺癌的细胞治疗可以作为一种辅助疗法,与手术、化疗和放疗等常规疗法联合应用。就已有的研究而言,主动免疫需要依赖于宿主的免疫功能,而胰腺癌患者疾病被诊断时多处于晚期,免疫功能低下,要综合考虑肿瘤的免疫原性和宿主的免疫状态,以保证疫苗免疫后能激发宿主产生抗胰腺癌免疫应答,因此被动免疫中的细胞治疗起着重要作用。

目前,仍然存在以下两个主要问题:一是细胞治疗的时机,目前大部分研究均是在手术切除肿瘤后,再辅以细胞免疫治疗得出的结果。新辅助化疗为术前给与化疗药物,缩小胰腺癌肿瘤体积,以便于手术切除,是否可以在手术前辅以细胞免疫疗法,使全身及胰腺癌局部的肿瘤免疫微环境改变,增强机体对抗肿瘤的能力;二是目前缺乏有效地治疗评价手段,传统的治疗方法均以肿瘤直径或体积的缩小来评价治疗效果。然而细胞免疫治疗后CTL等细胞的聚集可能会导致肿瘤体积或直径的增大,因此如何评价细胞治疗效果也是亟待解决的问题。

针对所存在这些问题,提出几点设想:一是如今肿瘤的治疗已不再是单一的治疗方法,而是手术切除和放化疗等肿瘤本身的传统治疗、针对特定抗原的单克隆抗体疗法以及细胞免疫治疗等针对全身免疫功能相结合的综合治疗模式,因此可在患者首次诊断时,给予综合评估,细胞免疫治疗的时机并不局限于手术切除、放化疗之后,可灵活掌握其使用时机;二是文中提到的两种胰腺肿瘤相关抗原(MUC4

和survivin),抑制其过度表达可显著抑制胰腺肿瘤的增殖,可以联合T细胞活化的协同刺激分子增敏剂,或者活化抑制信号抑制剂,例如KIR受体抑制剂(killer-cell immunoglobulin-like receptors, KIRs),其转导的信号可以抑制NK细胞的ADCC作用,可能可以增加其疗效。

[参 考 文 献]

- [1] Kuvshinov BW, Bryer MP. Treatment of resectable and locally advanced pancreatic cancer [J]. *Cancer Control*, 2000, 7(5): 428-436.
- [2] Sahara K, Schindl M, Kuehrer I, et al. A phase II trial of two durations of Bevacizumab added to neoadjuvant gemcitabine for borderline and locally advanced pancreatic cancer [J]. *Anticancer Res*. 2014, 34(5):2377-2384.
- [3] Sung HY, Jung SE, Cho SH, et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer [J]. *Pancreas*, 2011, 40(7): 1080-1086.
- [4] Salman B, Zhou D, Jaffee EM, et al. Vaccine therapy for pancreatic cancer [J]. *Oncolmmunology*, 2013, 2(12): e26662.
- [5] 陈其奎, 袁世珍. 抗人胰腺癌单克隆抗体介导LAK细胞体外体内抗胰腺癌作用的研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 1994, 16(5): 353-355.
- [6] Schlingensiepen KH, Jaschinski F, Lang SA, et al. Transforming growth factor-beta 2 gene silencing with trabedersen (AP 12009) in pancreatic cancer [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(6): 1193-1200.
- [7] Asano H, Kobari M, Yusa T, et al. Effect of LAK cells and BRM on the growth of pancreatic cancer cells injected into nude mice [J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 1994, 95(9): 678-688.
- [8] Kimura Y, Tsukada J, Tomoda T, et al. Clinical and immunologic evaluation of dendritic cell-based immunotherapy in combination with gemcitabine and/or S-1 in patients with advanced pancreatic carcinoma [J]. *Pancreas*, 2012, 41(2): 195-205.
- [9] Aida K, Miyakawa R, Suzuki K, et al. Suppression of Tregs by anti-glucocorticoid induced TNF receptor antibody enhances the antitumor immunity of interferon- α gene therapy for pancreatic cancer [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(2): 159-167.
- [10] De Palma M, Coukos G, Hanahan D. A new twist on radiation oncology: Low-dose irradiation elicits immunostimulatory macrophages that unlock barriers to tumor immunotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(5): 559-561.
- [11] Homma Y, Taniguchi K, Murakami T, et al. Immunological impact of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2): 670-676.
- [12] Yamazaki-Itoh R, Shimada K, Iwasaki M, et al. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(4): 914-923.
- [13] Protti MP, De Monte L. Immune infiltrates as predictive markers of survival in pancreatic cancer patients [J]. *Front Physiol*, 2013, 9(4): 210.

- [14] Kim JS, Park YS, Kim JY, et al. Inhibition of human pancreatic tumor growth by cytokine-induced killer cells in nude mouse xenograft model [J]. Immune Netw, 2012, 12(6): 247-252.
- [15] Chung MJ, Park JY, Bang S, et al. Phase II clinical trial of ex vivo-expanded cytokine-induced killer cells therapy in advanced pancreatic cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(9): 939-966.
- [16] Wang M, Shi SB, Qi JL, et al. S-1 plus CIK as second-line treatment for advanced pancreatic cancer [J]. Med Oncol, 2013, 30(4): 747.
- [17] Li W, Xu LP, Zhao LD, et al. Cytokine-induced killer cell therapy for advanced pancreatic adenocarcinoma: A case report and review of the literature [J]. Oncol Lett, 2013, 5(4): 1427-1429.
- [18] Stromnes IM, Brockenbrough JS, Izeradjene K, et al. Targeted depletion of an MDSC subset unmasks pancreatic ductal adenocarcinoma to adaptive immunity [J]. Gut, 2014, 63(11): 1769-1781.
- [19] Duwell P, Steger A, Lohr H, et al. RIG-I-like helicases induce immunogenic cell death of pancreatic cancer cells and sensitize tumors toward killing by CD8⁺ T cells [J]. Cell Death Differ, 2014, 21(12): 1825-1837.
- [20] Meng Y, Efimova EV, Hamzeh KW, et al. Radiation-inducible immunotherapy for cancer: senescent tumor cells as a cancer vaccine [J]. Mol Ther, 2012, 20(5): 1046-1055.
- [21] Kawaoka T, Oka M, Takashima M, et al. Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer: Cytotoxic T lymphocytes stimulated by the MUC1-expressing human pancreatic cancer cell line YPK-1 [J]. Oncol Rep, 2008, 20(1): 155-163.
- [22] 周永康, 张雪妍. 树突状细胞疫苗在胰腺癌免疫治疗中的应用 [J]. 临床和试验医学杂志, 2012, 11(15): 1241-1244.
- [23] Kim HS, Kang D, Moon MH, et al. Identification of pancreatic cancer-associated tumor antigen from HSP-enriched tumor lysate-pulsed human dendritic cells [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(4): 1014-1027.
- [24] Zhu Yi, Zhang Jingjing, Liang Wenbiao, et al. Pancreatic cancer counterattack: MUC4-riched Tumor L? independent apoptosis of antigen? specific cytotoxic T lymphocyte [J]. Oncol Rep, 2014, 31(4): 1768-1776.
- [25] Xiao Pingyi, Han Tong, Li YiXiong, et al. Simultaneous silencing of XIAP and survivin causes partial mesenchymal-epithelial transition of human pancreatic cancer cells via the PTEN/PI3K/Akt pathway [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 601-608.
- [26] Chen J, Guo XZ, Li HY, et al. Generation of CTL responses against pancreatic cancer in vitro using dendritic cells co-transfected with MUC4 and survivin RNA [J]. Vaccine, 2013, 31(41): 4585-4590.
- [27] Andoh Y, Makino N, Yamakawa M. Dendritic cells fused with different pancreatic carcinoma cells induce different T-cell responses [J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 29-40.
- [28] Nakamura I, Kanazawa M, Sato Y, et al. Clinical evaluation of dendritic cells vaccination for advanced cancer patients at Fukushima medical university [J]. Fukushima J Med Sci, 2012, 58(1): 40-48.
- [29] Du J, Wang J, Tan G, et al. Aberrant elevated microRNA-146a in dendritic cells (DC) induced by human pancreatic cancer cell line BxPC-3-conditioned medium inhibits DC maturation and activation [J]. Med Oncol, 2012, 29(4): 2814-2823.
- [30] Qiu Y, Yun MM, Xu MB, et al. Pancreatic carcinoma-specific immunotherapy using synthesised alpha-galactosyl epitope-activated immune responders: findings from a pilot study [J]. Int J Clin Oncol, 2013, 18(4): 657-665.
- [31] Yamamoto T, Yanagimoto H, Sato S, et al. Circulating myeloid dendritic cells as prognostic factors in patients with pancreatic cancer who have undergone surgical resection [J]. J Surg Res, 2012, 173(2): 299-308.
- [32] Kobayashi M, Shimodaira S, Nagai K, et al. The DC vaccine study group at the Japan society of innovative cell therapy (J-SICT). Prognostic factors related to add-on dendritic cell vaccines on patients with inoperable pancreatic cancer receiving chemotherapy: A multicenter analysis [J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(8): 797-806.
- [收稿日期] 2015 - 01 - 23 [修回日期] 2015 - 03 - 07
- [本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》，本刊对论文中有关实验动物的描述，要求写清楚以下事项：(1) 品种、品系及亚系的确切名称；(2) 遗传背景或其来源；(3) 微生物检测状况；(4) 性别、年龄、体重；(5) 质量等级及合格证书编号；(6) 饲养环境和实验环境；(7) 健康状况；(8) 对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级：一级为普通级；二级为清洁级；三级为无特定病原体 (SPF) 级；四级为无菌级 (包括悉生动物)。省部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

(本刊编辑部)