

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.02.001

· 院士论坛 ·

肿瘤免疫细胞治疗的现状及展望

郭振红,曹雪涛(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)



郭振红 博士,教授,硕士生导师,全国百篇优秀博士论文及国家自然科学基金委优秀青年科学基金获得者,任职于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。主要研究方向为 DC 的功能调控及其在感染性疾病和肿瘤发生发展中的效应。相关研究成果在 SCI 收录杂志(如 *Nat Immunol*、*Blood*、*PNAS* 和 *J Immunol*)发表学术论文十余篇。代表性科研成果为发现脾脏免疫微环境可以诱导成熟 DC 增殖并分化为具有负向调节功能的 DC,该成果发表于 *Nat Immunol*, 获评“2004 年中国高等学校十大科技进展”;在肿瘤研究方面,发现机体衰老可以导致 DC 活化 NK 细胞的功能减弱,造成 NK 细胞清除肿瘤能力受损,该成果发表于 *PNAS*。主持国家自然科学基金面上项目、优秀青年科学基金项目多项,参与多项国家 973 计划研究项目。E-mail: guozh@immunol.org



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、北京协和医学院校长,第二军医大学免疫学研究所所长暨医学免疫学国家重点实验室主任,全球慢性疾病防控联盟主席,中国免疫学会秘书长,国家 863 计划现代医学主题专家组组长,国家 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基础医学组召集人;同时任《中国肿瘤生物治疗杂志》主编, *Cell Mol Immunol* 杂志共同主编, *J Mol Med*、*Gene Ther*、*Cancer Immunol Res* 副主编, *Cell*、*Ann Rev Immunol*、*Sci Transl Med*、*eLife* 等杂志编委。主要从事天然免疫与炎症基础研究、疾病免疫治疗应用研究。作为通信作者在 *Cell*、*Nature*、*Science* 等杂志发表 SCI 论文 200 余篇,论文被 SCI 他引 6 000 余次;主编和共同主编学术专著 8 部。获国家发明专利 16 项。培养的 12 名博士获评“全国百篇优秀博士学位论文”,获得首届国家研究生教育成果特等奖(2014 年)、*Nature* 导师终身成就奖(2015)。E-mail: caoxt@immunol.org

[摘要] 肿瘤免疫细胞治疗近年来因其疗效显著而备受瞩目。免疫细胞,包括 T 细胞、NK 细胞和 DC 在抗肿瘤免疫应答以及肿瘤免疫治疗中发挥了重要作用。其中,嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)修饰 T 细胞(CAR-T)技术和逆转肿瘤免疫抑制功能的 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 等免疫检查点抑制剂疗法分别在血液肿瘤及黑素瘤等实体肿瘤治疗中取得了令人振奋的效果,如何进一步提高疗效、增加适应性肿瘤病种并控制其免疫相关的不良反应成为日后研究重点;NK 细胞也将利用 CAR 技术和免疫检查点抑制剂进一步增强其在肿瘤治疗中的作用;DC 作为第一个被 FDA 批准的治疗性肿瘤疫苗,在证明其安全无毒副作用的基础上,如何提高疗效成为关注热点。本文结合近年来肿瘤免疫细胞治疗的进展及该领域中亟需解决的问题作一分析与展望。

[关键词] 肿瘤;免疫治疗;T 细胞治疗;嵌合抗原受体修饰的 T 细胞;树突状细胞;自然杀伤细胞

[中图分类号] R730.51;R392.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2016)02-0149-12

The current situation and prospect of immunocyte-therapy for tumor

GUO Zhenhong, CAO Xuetao (National Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Immunocyte therapy for tumor has drawn a great attention in recent years due to its significant effect. Immu-

[基金项目] 国家重点基础研究发展项目(973 计划)资助(No. 2015CB964400),国家自然科学基金资助项目(No. 31270966,81471567),国家自然科学基金优秀青年资助项目(No. 81522019),上海市浦江人才计划资助项目(No. 14PJ1410800)。Project supported by the National Key Basic Research Program of China(No. 2015CB964400), the National Natural Science Foundation of China(No. 31270966, 81471567), the National Natural Science Foundation for Outstanding Youth(No. 81522019), and the Shanghai Pujiang Program (No. 14PJ1410800)

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20160331.1955.002.html>

nocytes, including T cell, NK cell and DCs, play a key role in immune responses of anti-tumors and immunotherapy of tumors. Among them, the technique of chimeric antigen receptor (CAR) modified-T cell (CAR-T) and inhibitor therapy which reverses CTLA-4 and PD-1/PD-L1 and so on immune checkpoints of tumor immune suppressive function have respectively achieved exciting results in therapies of blood tumors, melanoma and other solid tumors. How to further improve the efficacy, to increase adaptive tumor diseases and to control immune related adverse reactions of the therapy could become the focus of future research. NK cell will also take advantages of CAR technique and inhibitors of immune checkpoints to further strengthen its role in the tumor therapy. How to enhance the curative effect of DCs as the first therapeutic tumor vaccine approved by FDA based on its confirmed safe and non-toxic side effects could become a hot point. In this paper, problems that need to be solved in the field were further analyzed and prospected with combination of recent advances in the immunocyte-therapy for tumor.

[**Key words**] cancer; immunotherapy; T cell therapy; chimeric antigen receptor-engineered T cell (CAR-T); DC; NK cell

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(2): 149-160. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.02.001]

近年来,肿瘤的免疫治疗因其对于常规疗法无效的晚期肿瘤具有显著疗效而受到极大关注,并于2013年被 *Science* 评为年度十大科技突破之首,为转移性晚期肿瘤治疗带来新的希望。实际上,免疫疗法已经经历了一个多世纪的发展。肿瘤的免疫疗法始于 Coley^[1]的发现,他于1891年报道给患者注射细菌产物后可以引起肿瘤缩小,被认为是诱导了抗肿瘤免疫反应。1909年, Ehrlich^[2]提出假设“免疫系统可以保护机体免于发生肿瘤”,并由 Thomas等^[3]和 Burnet^[4]进一步发展,提出“肿瘤的免疫监视”理论。肿瘤抗原的设想和发现则推动了免疫系统与肿瘤之间相互作用的研究,并奠定了肿瘤免疫治疗的“中心法则”,即 CD8⁺T 细胞可以特异性地杀伤表达肿瘤抗原的肿瘤细胞^[5-6]。除了 CD8⁺T 细胞,20世纪70年代 DC^[7]和 NK 细胞^[8]的先后发现及近年来的进一步研究更证明了这两种细胞在肿瘤免疫中的重要作用^[9];2010年,DC 疫苗成为第一个 FDA 批准的治疗性肿瘤疫苗^[10]。2015年底,美国前总统卡特现身说法,证实利用 PD-1 抗体的免疫治疗配合手术和放疗控制了他的黑素瘤。肿瘤的免疫治疗在近10年来获得了突飞猛进的发展,然而,肿瘤免疫治疗领域仍然存在着许多悬而未决的科学难题,仍然需要进一步强化基础研究向临床应用转化。在本文中,笔者以 T 细胞、NK 细胞和 DC 这三个在肿瘤免疫治疗中发挥重要效应的关键细胞为出发点,对近年来免疫治疗的研究进展进行总结,并对后续需要解决的问题作一下展望。

1 T 细胞治疗

T 细胞是目前认为唯一能够特异性杀伤肿瘤细胞的细胞。DC 将抗原提呈给 T 细胞,诱导 T 细胞的

活化和增殖,包括 CD4⁺ 辅助性 T 细胞和 CD8⁺ 杀伤性 T 细胞。肿瘤抗原特异性 T 细胞一直是肿瘤治疗的重要目标。目前来看,正在进行的针对 T 细胞的肿瘤免疫治疗,可以分为两大类,一类是 T 细胞过继疗法,主要包括 Steve Rosenberg 教授一直在进行的从患者 TIL 中扩增肿瘤特异性 T 细胞进行回输;另一类是通过基因修饰的方法,在正常 T 细胞表面表达能够识别肿瘤抗原的受体,包括 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)基因修饰 T 细胞(TCR-T)和嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)修饰 T 细胞(CAR-T)。而第二类是免疫检查点抑制剂疗法。

1.1 T 细胞过继疗法

作为能够特异性杀伤肿瘤细胞的细胞,T 细胞的过继回输治疗开创了免疫细胞治疗肿瘤的先河。早在1985年, Rosenberg 等^[11]就发现体内注射 IL-2 和 LAK 细胞可以使某些转移性黑素瘤维持长久地消退,提示有特异性的 T 细胞扩增。但由于全身性的毒性反应及 Treg 的扩增导致疗效不佳,最终无法全身使用 IL-2 进行肿瘤治疗。进一步的体外实验^[12]发现,从黑素瘤中提取出来的淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)含有能识别自身肿瘤的特异性细胞。随后临床试验^[13]结果发现,自身 TILs 可以介导转移性黑素瘤的客观消退。

在从患者 TILs 中扩增肿瘤特异性 T 细胞后进行回输的试验中,早期发现注射几天后在循环中就无法找到相应的细胞;后来发现,在 TILs 回输之前,实行非清髓性预处理可以有效促进肿瘤的消退以及回输淋巴细胞的长期存活及扩增^[14],从而达到良好的治疗效果:客观反应率达 30% ~ 60%^[15]。目前 TILs 疗法主要集中在黑素瘤的治疗,偶有涉及宫颈

癌和胆管癌。主要原因在于,黑素瘤的外显子突变率远远高于其他肿瘤^[16],这些大量的突变所编码的肿瘤抗原表位成为能够重复诱导产生特异性 TILs 的基础,也是后续 TIL 治疗的靶标^[17]。在转移性黑素瘤,结合化疗或者放疗,TILs 疗法的客观反应率可以达到 50% ~ 70%。但是,一系列原因阻止了 TIL 疗法的广泛应用:早期分离步骤需要新鲜的肿瘤组织;TILs 扩增有难度;扩增后的 TIL 细胞功能受损;来自于肿瘤微环境的负向调节(如 PDL 的表达以及 Treg 的活化)等。如何解决这些问题将成为日后研究的重点。最新的研究^[18]提示,黑素瘤患者可以通过检测外周血中 PD-1 的表达来发现肿瘤抗原特异性的 T 细胞,该结果对于 TILs 疗法的影响将拭目以待。

为了产生针对其他肿瘤的特异性 T 细胞,相应的技术应运而生。首先,研究者把正常的、能够识别肿瘤通过 MHC 分子提呈肿瘤抗原的 TCR 插入到患者 T 细胞上,扩增后回输患者。2006 年,研究者^[19]首次发现,特异性表达识别 MART-1 黑素瘤 TCR 的 T 细胞可以诱导肿瘤消退。但特异性问题随之而来:由于 TCR 识别抗原具有 MHC 限制性,因此 TCR 特异性 T 细胞的临床应用受到限制。另外,TCR 与抗原之间的亲和力很弱,容易造成交叉反应和脱靶毒性。

为解决这一问题,Eshhar 等^[20]提出用抗原-抗体的识别区与 TCR 的信号分子融合可能会诱导 T 细胞特异性活化而不需要识别 MHC 分子,这种融合结构被称为 CAR。这种由 CAR 修饰的 T 细胞(CAR-T)克服了 MHC 的限制性,从而更有效地杀伤抗原特异性的肿瘤细胞;同时,由于不依赖于 MHC 分子,减少了由于肿瘤降低 MHC 分子表达而造成的免疫逃逸,而且,抗原抗体结合特异性好、亲和力高,这一切决定了 CAR-T 疗法在临床应用上具有很大的优势。2010 年,表达识别 CD19 的嵌合受体的淋巴细胞用于治疗晚期 B 淋巴瘤疗效明显^[21];随后,CD19 特异性的 CAR-T 被应用于治疗慢性淋巴细胞白血病和淋巴瘤,收到了很好的疗效:病情得到超过 2 年的长期缓解^[22-26]。在这些临床试验中,回输低剂量的 T 细胞在体内大量扩增,同时伴随肿瘤细胞的裂解和正常 CD19⁺ B 细胞的清除。由于正常 B 细胞清除、肿瘤细胞裂解和大量细胞因子分泌导致的副作用也时有报道。通过对 CD19 特异性 CAR 治疗 B 细胞恶性肿瘤(包括慢性淋巴细胞性白血病和非霍奇金淋巴瘤)的临床疗效进行分析,可以发现,总反应率为 48%,6 个月和 1 年的无进展

生存率分别为 43% 和 27%,可以提示 CAR-T 在治疗血液性恶性肿瘤确实具有强大的疗效^[27]。

CAR 的结构经历快速的发展。其基本结构包括两部分,胞外包括肿瘤抗原抗体的重链和轻链可变区,胞内是 T 细胞活化的分子(如 CD3 ζ 、FcR γ 、CD28 或者 41BB、FcR γ),二者连在一起组装在 T 细胞上。CAR 结构第一代只有一个胞内信号组分,主要是 CD3 ζ 或者 FcR γ ^[28],T 细胞可以被活化但无法增殖,主要靶向不同恶性肿瘤细胞表面的 LICAM、CD20 和 carbonicanhydrase-IX (CA IX),但疗效甚微。第二代 CAR 具有两个胞内信号组分,包括一个共刺激分子,如 CD28、41BB、OX40 或者 ICOS 和 CD3 ζ ^[29],这样的结构决定了 T 细胞即便没有外源性共刺激分子也可以不断增殖,而且共刺激分子可以活化相关的信号通路如 ERK p38、JNK 和 NF- κ B 等^[30-31]。第三代 CAR 具有三个胞内信号区,包括 CD28、CD3 ζ 、41BB 或 OX40^[32-33]。研究^[33]表明,胞内三个共刺激信号的三代 CAR 结构使细胞具有更强的肿瘤裂解能力和更多的因子分泌,并在小鼠体内具有更强的肿瘤抑制能力。第四代 CAR 结构与前三代不同,因表达特定的细胞因子(目前主要是 IL-12)而被称为 TRUCK(T-cells redirected for universal cytokine killing),可以在具有免疫抑制性的肿瘤微环境中释放促炎性因子,从而有助于招募并活化更多的免疫细胞而增强免疫反应^[34-35]。

由于 TCR-T 和 CAR-T 都是需要根据特定的肿瘤抗原来设计 TCR 和 CAR,因而选择合适的靶向肿瘤抗原就非常重要。一个用 HER2/Neu 特异性的 CAR(CD28-CD137-z)-T 细胞治疗的患者在回输细胞后死亡,可能与心肺等重要正常组织表达相应的抗原有关^[36]。另外,哪种 T 细胞亚群更适合作制备 TCR-T 和 CAR-T 从而保证其在体内更好地生存、增殖和记忆形成?有研究^[37-38]发现,不成熟的细胞,如中心记忆性 T 细胞(TCM)比效应记忆性 T 细胞(TEM)和效应性 T 细胞(TE)在体内能更好地存活并具有更好的抗肿瘤效果。更有研究者^[39]发现,一种干细胞样记忆性 T 细胞亚群具有比 TCM 更强的抗肿瘤效果。另外,目前 CAR-T 主要应用于血液肿瘤,在实体瘤由于缺乏特异性的 TAA 靶点、实体瘤微环境的抑制性特点以及肿瘤体积巨大 T 细胞难以趋化等因素疗效欠佳^[40]。

1.2 免疫检查点抑制剂疗法

除了采用过继回输肿瘤抗原特异性的 T 细胞来增强对肿瘤的免疫效应,目前采用免疫检查点抑制方法,即“松开刹车”的方法,来增强 T 细胞的功

能,也取得了令人振奋的结果。FDA 已经批准了共刺激抑制分子包括 CTLA-4、PD-1 及 PD-L1 的抗体用于治疗晚期黑素瘤、小细胞肺癌和转移性膀胱癌,多个相关抗体目前用于多种肿瘤的临床试验(表 1)。在 T 细胞活化增殖的过程中,CD28 作为最重要共刺激分子与来自于抗原提呈细胞的 CD80/CD86 作用,促进 T 的活化,随后胞内预先合成的 CTLA-4 会转移到胞膜,以更强的结合力与 CD80/CD86 结合,抑制 T 细胞的活化与增殖^[41]。由于 CTLA-4 在负向调节免疫应答中的重要作用,在临床试验中,其阻断性抗体往往炎性副反应发生率非常

高^[42]。但由于在黑素瘤患者体内存在高频肿瘤特异性的 T 细胞,因而仍大约有 20% 的患者可以从该项治疗中获益^[43]。2011 年 CTLA-4 抗体 ipilimumab 由于 III 期临床治疗晚期恶性黑素瘤整体生存率显著延长而在美国和欧洲获批上市^[44-45]。在非黑素瘤的肿瘤中,ipilimumab 目前显示了有限的抗肿瘤效应。例如在肾癌,ipilimumab 单独应用只能引起 10% 的部分反应率^[46-47]。在副作用方面,15% ~ 30% 接受 CTLA-4 抗体治疗的患者往往伴随严重的免疫相关的副作用,有时甚至致死,主要发生在皮肤、肠道和内分泌腺体^[48]。

表 1 免疫检查点抑制剂及其应用

检查点分子	药物名	别名	公司	抗体类型	临床试验分期
CTLA-4	Ipilimumab	无	百时美施贵宝	完全人 IgG1	FDA 批准用于治疗不可切除的或者转移性黑素瘤
	Tremelimumab	无	阿斯利康旗下 MedImmune	完全人 IgG2	FDA 批准用于治疗恶性间皮瘤
PD-1	Nivolumab	Opdivo BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538	百时美施贵宝 Ono Pharmaceuticals	完全人 IgG4	FDA 批准用于治疗难治性不可切除的黑素瘤和非小细胞肺癌;在日本获批用于治疗难治性不可切除的黑素瘤
	Pembrolizumab	Keytruda, MK-3475, Lambrolizumab	默沙东 阿斯利康旗下	人源化 IgG4	FDA 批准用于治疗难治性不可切除的黑素瘤
	MEDI0680	AMP-514	MedImmune	人源化 IgG1	I 期
	Pidilizumab	CT-011	CureTech		I ~ II 期
PD-L1	MPDL3280A	RG7446	罗氏	Fc 修饰人 IgG1	FDA 批准用于用于治疗 PD-L1-阳性的非小细胞肺癌
	MEDI4736	无	阿斯利康旗下 MedImmune	Fc 修饰人 IgG1	I ~ III 期
	MSB0010718C	无	EMD Serono	完全人 IgG1	I ~ II 期
	BMS-936559	MDX-1105	百时美施贵宝	完全人 IgG4	I 期

PD-1 功能与 CTLA-4 相似,但是,虽然 T 细胞活化后也表达 PD-1,阻断 PD-L1 与 PD-1 相互作用后的效应主要发生于肿瘤的免疫微环境中:PD-L1 主要表达在肿瘤细胞表面^[49],这也与临床观察到的 PD-1 和 PD-L1 抗体在自身免疫方面副作用要低于 CTLA-4 的情况相一致;另外,多项临床试验^[46,50-52]显示,相比 CTLA-4 抗体,PD-L1 与 PD-1 抗体具有更广泛的抗肿瘤活性。目前,多个 PD-1 和 PD-L1 抗体已经获批上市。抗 PD-1 nivolumab 第一个临床试

验^[50]就提示可以治疗多种肿瘤,包括上皮细胞癌、恶性黑素瘤和结直肠癌。在晚期难治性非小细胞肺癌、肾癌和恶性黑素瘤,其客观反应率分别为 17%、27% 和 31%^[53];而且即便停药后疗效仍可维持,长期随访发现,其总存活期分别为 9.9、22.4 和 16.8 个月^[54]。最近一个 III 期临床试验^[55]发现,利用 nivolumab 作为一线药物治疗晚期黑素瘤,比标准的化疗具有优势;PD-1 和 PD-L1 的阻断性抗体已经在恶性黑素瘤、肾细胞癌和非小细胞性肺癌的临床

试验中证实有效^[56-59]。Nivolumab 和 MPDL3280A 已经被美国 FDA 批准上市,但他们在膀胱癌、霍奇金淋巴瘤、头颈部肿瘤、胃肠道肿瘤及乳腺癌中的抗癌效果仍需要进一步地研究。

除了 CTLA-4 和 PD-1,目前也有很多其他的免疫检查点抑制剂已经或者即将走上临床试验,其中很多与 PD-L1 共同表达在肿瘤细胞表面,包括 LAG-3^[60]、KIR^[61]、B7-H3 和 TIM-3^[62-63]、TIGIT^[64]、VISTA^[65-66]等。另外,虽然 IDO 不是经典意义上的检查点分子,但是在某些肿瘤中,那些通过过表达 IDO 来发挥抑制功能的通路在下调抗肿瘤免疫反应过程中发挥重要作用^[67]。现在,IDO 抑制剂 D-1MT 和小分子抑制剂 INCB024360、NLG919 都已经进入临床,初步显示出抗肿瘤效应^[68]。

2 NK 细胞治疗

NK 细胞因其不需预先致敏就可以杀死病毒感染的细胞或者肿瘤细胞而得名。除此之外, NK 细胞还可以产生多种细胞因子调节免疫应答,因此, NK 细胞是固有免疫系统中非常重要的一群细胞。NK 细胞的功能执行主要通过两大类细胞表面受体,包括杀伤细胞活化受体(killer activation receptor, KAR)和杀伤细胞抑制受体(killer inhibitory receptor, KIR)进行调控。正常情况下, KIR 与 MHC I 类分子结合,产生抑制性信号,尽管自身细胞上多糖类抗原与 KAR 结合产生活活化性信号,但由于抑制性占主导地位,从而保证了自身细胞不被 NK 杀伤。但是,当细胞表面 MHC I 类分子的表达降低或者缺失,抑制性信号功能减弱, NK 则被活化,杀伤相应的细胞。活化后的 NK 细胞通过释放穿孔素和颗粒酶等细胞毒性颗粒,或者表达 Fas 和 TRAIL 诱导靶细胞发生凋亡。

在对 NK 细胞的分子特征和功能调控深入研究的基础上,开发以 NK 细胞为基础的免疫治疗可能引发肿瘤免疫治疗的新的突破。虽然早期的 IL-2 活化的淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated killer cell, LAK)治疗肿瘤效应不佳^[11],但 NK 细胞的抗肿瘤效应在 2002 年获得确认^[69]。接受同种异体骨髓回输的急性粒细胞白血病(acute myeloblastic leukemia, AML)患者,由于 KIR 和 HLA-C 不匹配,复发率明显降低,表明供体来源的 NK 细胞介导了针对 AML 的同种异体抗原的反应而没有导致移植体抗宿主反应。根据这一策略,向 AML 患者过继回输体外活化的同种异体 KIR 不匹配 NK 细胞^[70],或者向恶性神经胶质瘤患者回输体外活化的

自体 NK 细胞^[71]获得了一定的治疗效果。但目前看来,过继回输 NK 细胞若想获得更好的疗效,还需要解决 NK 细胞抑制性受体的效应并清除 Treg 等一系列问题。

为了解决 NK 细胞抑制性受体的效应,研究者们进行了深入的研究。体外实验^[61]表明,使用 IPH2102 单抗阻断 KIR2DL1、KIR2DL2 和 KIR2DL3,可以增加 NK 细胞的抗肿瘤活性。在 AML 和多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的临床 I 期和 II 期研究已证实 KIR 单抗的安全性^[72],虽然目前 KIR 单抗单独应用并没有展示出显著的抗肿瘤效应,然而其与 CTLA-4 或 PD-1 抑制剂联用效果仍值得期待。除此之外,更多的研究也集中于抑制性受体,如 NKG2A^[73]或者 LAG3^[16]等,观察其对 NK 细胞抗肿瘤功能的影响,对其功能将拭目以待。除了研究 KIR 和 KAR 对 NK 功能的调控,人们对其他分子对 NK 细胞的功能调控也进行了研究。近期的研究表明,某些情况下,活化的 NK 细胞也表达 PD-1^[74]和 CTLA4^[75]。一项研究表明,在 MM 患者体内, NK 细胞表达 PD-1,而且,应用 PD-1 单抗(CT-011)可以恢复 NK 细胞的抗肿瘤效应^[76];此外,应用 PD-L1 的 IgG1 单抗还可能激发 NK 细胞的 ADCC 效应^[77]。目前,CTLA-4 抗体对 NK 细胞的影响并不清楚,但是,联合应用溶瘤病毒和 CTLA4 阻断抗体表明 NK 细胞参与了抗肿瘤效应^[78]。由于近期靶向 PD-1 和 CTLA-4 的多个抗体获得批准,因此,进一步深入研究 PD-1 和 CTLA-4 对 NK 功能的影响具有重要的意义。

同时,由于 CAR-T 在血液肿瘤治疗中的良好效果,进一步研究发现,在 NK 细胞表达肿瘤 CAR 也获得初步成功^[79]。研究者们用 NK 细胞系 NK-92 或者从外周血分离出来的原代 NK 细胞,转染针对多种特异性肿瘤抗原的 CAR,如 CD19、CD20、HER2 等,在异种移植模型中显示了针对肿瘤细胞的反应增强,肿瘤生长受到抑制^[80]。相比较于 CAR-T,表达 CAR 的 NK 细胞由于不能自分泌 IL-2 从而决定了其体内生存期较短,从而避免了一些脱靶效应。同时,即便靶向抗原在肿瘤上的表达迅速丢失,表达 CAR 的 NK 仍然可以通过自身的 KAR 获得活化,因此携带 CAR 的 NK 细胞具有更大的优势。人们期待表达 CAR 的原代 NK 细胞在治疗白血病的 I 期临床试验的结果,从而更好地了解表达 CAR 的 NK 细胞在患者体内的行为及造成的结果。

3 DC 治疗性疫苗

DC 是专职抗原提呈细胞,负责对抗原进行加工

处理后提呈给 T 细胞, 诱导 T 细胞的活化和增殖, 激发有效的免疫应答。由于 DC 在免疫应答过程中的核心地位, 而且 DC 在体外培养成功, 使其成为肿瘤免疫治疗中最重要的力量之一^[3]。第一个基于 DC 的治疗性肿瘤疫苗的临床试验是应用于 B 细胞淋巴瘤^[81], 此后, 大量的临床研究应用于多种肿瘤, 到目前为止, 在恶性黑色素瘤、前列腺癌、恶性神经胶质瘤和肾癌已经进行到 III 期临床试验^[82]。Dendreon 公司的 sipuleucel-T (或称 Provenge) 于 2010 年获得 FDA 的批准, 它利用患者自身的外周血单个核细胞在体外培养 DC, 并在培养过程中加入前列腺癌抗原 PAP-GM-CSF 后回输给患者, 应用于治疗无症状或症状轻微的转移性去势难治性前列腺癌^[83], 是迄今为止首个被 FDA 批准的治疗性肿瘤疫苗。尽管客观有效率评价显示治疗效果有限 (<5%), 但在 III 期临床试验中, sipuleucel-T 可以比安慰剂平均延长患者 4.1 个月的生存期 (25.8 个月相对于 21.7 个月)^[10]。这一系列的临床试验证明, 基于 DC 疫苗的治疗非常安全, 能够在肿瘤患者体内激发保护性的抗肿瘤免疫而没有发生重大的毒副作用^[82]。但是如何进一步提高疗效, 就成为目前 DC 治疗性疫苗研究的重点。

目前基于 DC 的治疗性肿瘤疫苗, 主要分为两种^[84], 一种是 DC 体外荷载抗原后, 回输到患者体内, 另外一种是在体内摄取肿瘤抗原。二者的共同目的都是最大程度活化肿瘤抗原特异性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞, 发挥抗肿瘤效应。

3.1 利用 DC 体外荷载抗原的治疗性疫苗

除了近年来有研究从外周血分离 DC 用于免疫治疗^[85-88], 通过外周血 CD14⁺ 单核细胞或者 CD34⁺ 的造血干细胞体外培养获得成熟 DC 是最常用的方法。在此过程中, DC 的培养方法、诱导 DC 成熟的方式、肿瘤抗原的选择及荷载方式以及免疫方式是决定 DC 疫苗抗肿瘤效应的关键因素。

3.1.1 DC 的培养方式

尽管利用 GM-CSF 和 IL-4 培养 DC 被认为是金标准, 但由此产生的所谓 IL-4 DC 与体内倾向于诱导体液免疫应答的 CD14⁺ 皮肤 DC 相似, 因而在诱导 Th1 型抗肿瘤免疫反应中不是最优选择^[84, 89]。以往的研究表明, 朗格汉斯细胞 (Langerhans cell, LC) 在激活抗原特异性的 CTL 反应方面, 优于皮肤 DC^[90] 和 moDC^[91-92]。因此, 研究者开发了新的培养 DC 的方法, 利用新的细胞因子组合从外周血 CD14⁺ 单核细胞或者 CD34⁺ 的造血干细胞培养产生 LC 样的 DC^[91, 93-94], 以期激发更强的抗肿瘤反应。

3.1.2 诱导 DC 成熟的方式

DC 的成熟状态是决定 DC 免疫效果的重要因素。目前常用的促进 DC 成熟的策略包括使用某些细胞因子组合, 如 TNF- α /IL-1 β /IL-6/PGE2^[95] 或者 Toll 样受体 (TLR4、TLR7 和 TLR9) 的激动剂^[96]。其中, 利用 TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 、IFN- α 和 TLR3 激动剂 poly(I:C)^[97-98] 来培养促进 Th1 型反应的 DC, 已经用于临床试验治疗复发性恶性神经胶质瘤^[97]、恶性黑色素瘤、前列腺癌和神经胶质瘤^[82]。另外一种值得一提的诱导 DC 成熟的方式是利用电穿孔的方式, 在非成熟 DC 组成性表达三个分子 TLR4、CD40L 和 CD70^[99], 由此产生的 TriMixDC 在黑色素瘤患者取得了很有希望的结果^[100]。需要注意的是, 这些 TLR 激动剂, 不仅影响 DC 的功能状态^[101], 还影响到肿瘤微环境中具有免疫负向调节效应的细胞 MDSCs 和 Tregs 的生成^[102-103]。

3.1.3 肿瘤抗原的选择

从 1991 年第一个肿瘤抗原被发现^[104]到现在, 已经有 100 多种肿瘤抗原陆续被发现^[105]。对于已经明确的肿瘤抗原, 可以通过合成抗原肽或编码特定肿瘤抗原的核酸^[106-107]来制备肿瘤抗原。对于未明确的肿瘤抗原, 制备 DC 疫苗时, 通常采用反复冻融肿瘤细胞, 利用凋亡的肿瘤细胞或凋亡小体的方法来获取肿瘤抗原, 亦可将肿瘤细胞与 DC 相融合^[106-108]。最新的研究表明, 肿瘤的外泌体因为含有大量的肿瘤细胞的信息, 在决定肿瘤的器官转移偏好及早期诊断中发挥重要作用^[109-111], 同时也可以作为肿瘤抗原的来源用于荷载 DC^[112-113]。用不同形式的肿瘤细胞来源的抗原荷载 DC 的好处是可以获得肿瘤细胞的所有的抗原, 但往往也可能造成提呈无关抗原或自身抗原, 诱导耐受或者自身免疫^[114]。但由于坏死的肿瘤细胞可以释放大量的 HSPs 和 HMGB1, 从而促进了 DC 的成熟^[115], 而凋亡的肿瘤细胞除了释放 HSPs 和 HMGB1 之外, 其表面则可以表达大量的有助于 DC 吞噬的 calreticulin^[115-117], 从而可以有效对抗肿瘤细胞来源的具有负向调节作用的 IL-10 或者 TGF- β 的作用。因此, 有研究^[118-121]表明, 用坏死或者凋亡的肿瘤细胞荷载的 DC 确实可以诱导有效的 CTL 反应。最近的研究^[122]发现, 用肿瘤干细胞裂解液荷载的 DC, 比荷载肿瘤细胞裂解液的 DC 在小鼠体内可以诱导更强的抗肿瘤反应, 这为肿瘤抗原的获取提供了新的思路。

3.2 诱导 DC 在体内摄取肿瘤抗原

目前主要是利用针对 DC 受体的抗体与某一特定抗原形成嵌合蛋白来达到在体内诱导 DC 摄取肿

瘤抗原的目的,有研究^[123]发现,利用 DC 表面的内吞受体的抗体交联抗原,可以比液态抗原提高 DC 活化 T 细胞的效率 100 倍以上,从而有效促进 DC 的抗肿瘤效应。但需要注意的是,由于不同的 DC 亚群可以激发不同的免疫反应^[124],因此识别 CD8⁺ DC 的 CD205 抗体^[124]和识别 CD8⁻ DC 的 33D1 抗体^[124]会最终激发不同的抗肿瘤免疫应答:CD8⁺ DC 可以通过 MHC I 类分子和 MHC II 类分子提呈抗原;CD8⁻ DC 则只能通过 MHC II 类分子提呈抗原^[124]。而且,表达 CD205 的 DC 通过 CD70 依赖的机制触发细胞免疫,而 CD8⁺ 33D1⁺ DC 通过经典的 IL-12 依赖的方式产生 Th1 型免疫应答^[124]。同时,靶向 DC 不仅仅局限于运送抗原。研究者们也分别检测了不同的共刺激信号结合抗原后对 DC 的效应,如 dectin 1、DC-SIGN、CD40 等,这些靶向抗体同时也促进了 DC 的活化^[84]。但需要注意的是,不同的活化信号会引起 DC 功能发生极化,比如 DC-AS-GPR 会造成 DC 分泌 IL-10 而负向调节 DC 的抗肿瘤效应^[24]。

目前看来,单纯 DC 疫苗虽有疗效但仍须改进,需要寻找更为合适的肿瘤抗原、更有效地促进 DC 活化的方法或者与其他方法联合使用。需要注意的是,若结合其他疗法,需设计实施得法,以保证在促进 DC 抗肿瘤效应的同时,注意检测负向调节方面的变化。比如,以往的研究^[125]发现,DC 疫苗结合全身性应用 IL-2 会造成外周血中 Treg 比例上升。

4 展 望

免疫细胞治疗经过长足的发展,已经在多种肿瘤的治疗上发挥了很好的疗效,给人们带来了曙光。然而,如何进一步提高疗效与特异性,扩大适应证,是未来研究的方向。其中,对于免疫细胞的工程化修饰如何简便可行并具有肿瘤与患者个体化特点,尚需进一步优化;进一步深入研究免疫细胞回输体内之后迁移过程的分子机制以设法将其引导至肿瘤部位或者免疫激发器官,也是值得探索的一个方向;对于肿瘤细胞如何逃逸免疫监视与杀伤机制的深入研究,可以提供更多的肿瘤免疫治疗靶点。同时,结合精准医学发展,筛选生物标志物,从而可以预筛选过继细胞治疗可以发挥作用的肿瘤患者,将对于肿瘤的免疫细胞治疗具有非常重要的指导意义。另外,如何将传统的肿瘤治疗方法与现有的免疫细胞治疗相结合,或者将不同的免疫细胞疗法相结合,从而达到最好的疗效,仍需要进一步的探究。最后,利用健康大数据,建立新的免疫细胞治疗的评价体系,

也显得非常重要:大量的临床数据分析发现,经过免疫治疗后患者的长期生存率往往高于客观反应率,而且,由于在免疫治疗早期肿瘤可能会因为淋巴细胞的浸润以及炎症反应而增大,因此,单纯检测肿瘤大小、肿瘤标志物等指标不能完全实际反应免疫治疗的效应,整体生存率可能才是最重要的指标,但对于临床试验而言,观察整体生存率可能会耗时过长而且费用增加。总之,肿瘤治疗是一个长期、复杂、需要不同治疗方案协同进行的过程,更深入了解免疫反应的调控因素,从不同的角度增强免疫细胞治疗的效应,将为肿瘤的免疫细胞治疗提供更多途径。

[参 考 文 献]

- [1] COLEY W B. II. Contribution to the knowledge of sarcoma [J]. Ann Surg, 1891, 14 (3): 199-220.
- [2] EHRlich P. Ueber den jetzigen stand der karzinomforschung. Vortrag gehalten vor den studenten der amsterdamer universitaet [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 1909, 273-290.
- [3] ANGuille S, SMITS E L, BRYANT C, et al. Dendritic cells as pharmacological tools for cancer immunotherapy [J]. Pharmacol Rev, 2015, 67 (4): 731-753. DOI:10.1124/pr.114.009456.
- [4] BURNET FM. Immunological aspects of malignant disease [J]. Lancet, 1967, 1 (7501): 1171-1174.
- [5] ZINKERNAGEL R M, DOHERTY P C. Immunological surveillance against altered self components by sensitised T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis [J]. Nature, 1974, 251 (5475): 547-548.
- [6] COULIE P G, VAN DEN EYNDE B J, VAN DER BRUGGEN P, et al. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14 (2): 135-146. DOI: 10.1038/nrc3670.
- [7] STEINMAN R M, COHN Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution [J]. J Exp Med, 1973, 137 (5): 1142-1162.
- [8] KIESSLING R, KLEIN E, WIGZELL H. "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype [J]. Eur J Immunol, 1975, 5 (2): 112-117. DOI:10.1002/eji.1830050208.
- [9] MARCUS A, GOWEN B G, THOMPSON T W, et al. Recognition of tumors by the innate immune system and natural killer cells [J]. Adv Immunol, 2014, 122: 91-128. DOI:10.1016/B978-0-12-800267-4.00003-1.
- [10] KANTOFF P W, HIGANO C S, SHORE N D, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 363 (5): 411-422. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
- [11] ROSENBERG S A, LOTZE M T, MUUL L M, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic

- cancer [J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(23): 1485-1492. DOI: 10.1056/NEJM198512053132327.
- [12] MUUL L M, SPIESS P J, DIRECTOR E P, et al. Identification of specific cytolytic immune responses against autologous tumor in humans bearing malignant melanoma [J]. *J Immunol*, 1987, 138(3): 989-995.
- [13] ROSENBERG S A, PACKARD B S, AEBERSOLD P M, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report [J]. *N Engl J Med*, 1988, 319(25): 1676-1680. DOI: 10.1056/NEJM198812223192527.
- [14] DUDLEY M E, WUNDERLICH J R, ROBBINS P F, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes [J]. *Science*, 2002, 298(5594): 850-854. DOI: 10.1126/science.1076514.
- [15] ROSENBERG S A, RESTIFO N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 62-68. DOI: 10.1126/science.aaa4967.
- [16] LAWRENCE M S, STOJANOV P, POLAK P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes [J]. *Nature*, 2013, 499(7457): 214-218. DOI: 10.1038/nature12213.
- [17] GUBIN M M, ZHANG X, SCHUSTER H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 577-581. DOI: 10.1038/nature13988.
- [18] KATSNELSON A. Mutations as munitions: neoantigen vaccines get a closer look as cancer treatment [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 122-124. DOI: 10.1038/nm0216-122.
- [19] MORGAN R A, DUDLEY M E, WUNDERLICH J R, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes [J]. *Science*, 2006, 314(5796): 126-129. DOI: 10.1126/science.1129003.
- [20] GROSS G, WAKS T, ESHHAR Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(24): 10024-10028.
- [21] KOCHENDERFER J N, WILSON W H, JANIK J E, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19 [J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4099-4102. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281931.
- [22] KALOS M, LEVINE B, PORTER D, et al. T cells expressing chimeric receptors establish memory and potent antitumor effects in patients with advanced leukemia [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(95): 95ra73.
- [23] PORTER D L, LEVINE B L, KALOS M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 725-733. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849.
- [24] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, FELDMAN S A, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells [J]. *Blood*, 2012, 119(12): 2709-2720. DOI: 10.1182/blood-2011-10-384388.
- [25] BRENTJENS R J, RIVIERE I, PARK J H, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias [J]. *Blood*, 2011, 118(18): 4817-4828. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348540.
- [26] SAVOLDO B, RAMOS C A, LIU E, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5): 1822-1826. DOI: 10.1172/JCI46110.
- [27] ZHU Y, TAN Y, OU R, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for B-cell malignancies: a systematic review of efficacy and safety in clinical trials [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96(4): 389-396. DOI: 10.1111/ejh.12602.
- [28] ESHHAR Z, WAKS T, GROSS G, et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(2): 720-724.
- [29] JENSEN M C, RIDDELL S R. Design and implementation of adoptive therapy with chimeric antigen receptor-modified T cells [J]. *Immunol Rev*, 2014, 257(1): 127-144. DOI: 10.1111/imr.12139.
- [30] CROFT M. The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(4): 271-285. DOI: 10.1038/nri2526.
- [31] GRAMAGLIA I, JEMBER A, PIPPIG S D, et al. The OX40 costimulatory receptor determines the development of CD4 memory by regulating primary clonal expansion [J]. *J Immunol*, 2000, 165(6): 3043-3050.
- [32] FINNEY H M, AKBAR A N, LAWSON A D. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain [J]. *J Immunol*, 2004, 172(1): 104-113.
- [33] HELMBY H. Gastrointestinal nematode infection exacerbates malaria-induced liver pathology [J]. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5663-5671. DOI: 10.4049/jimmunol.0803790.
- [34] WAGNER H J, BOLLARD C M, VIGOUROUX S, et al. A strategy for treatment of epstein-barr virus-positive Hodgkin's disease by targeting interleukin 12 to the tumor environment using tumor antigen-specific T cells [J]. *Cancer Gene Ther*, 2004, 11(2): 81-91. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700664.
- [35] ZHANG L, KERKAR S P, YU Z, et al. Improving adoptive T cell therapy by targeting and controlling IL-12 expression to the tumor environment [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(4): 751-759. DOI: 10.1038/mt.2010.313.
- [36] MORGAN R A, YANG J C, KITANO M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2 [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(4): 843-851. DOI: 10.1038/mt.2010.24.
- [37] KLEBANOFF C A, GATTINONI L, RESTIFO N P. Sorting through subsets: which T-cell populations mediate highly effective adoptive immunotherapy? [J]. *J Immunother*, 2012, 35(9):

- 651-660. DOI: 10.1097/CJI.0b013e31827806e6.
- [38] BERGER C, JENSEN M C, LANSORP P M, et al. Adoptive transfer of effector CD8⁺ T cells derived from central memory cells establishes persistent T cell memory in primates [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(1): 294-305. DOI: 10.1172/JCI32103.
- [39] GATTINONI L, LUGLI E, JI Y, et al. A human memory T cell subset with stem cell-like properties [J]. *Nat Med*, 2011, 17(10): 1290-1297. DOI: 10.1038/nm.2446.
- [40] FIGUEROA J A, REIDY A, MIRANDOLA L, et al. Chimeric antigen receptor engineering: a right step in the evolution of adoptive cellular immunotherapy [J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(2): 154-187. DOI:10.3109/08830185.2015.1018419.
- [41] LENSCHOW D J, WALUNAS T L, BLUESTONE J A. CD28/B7 system of T cell costimulation [J]. *Annu Rev Immunol*, 1996, 14:233-258. DOI: 10.1146/annurev.immunol.14.1.233.
- [42] PHAN G Q, YANG J C, SHERRY R M, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(14): 8372-8377. DOI: 10.1073/pnas.1533209100.
- [43] SCHADENDORF D, HODI F S, ROBERT C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1889-1894. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736.
- [44] HODI FS, O' DAY SJ, MCDERMOTT DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
- [45] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621.
- [46] WEBER J S. Current perspectives on immunotherapy [J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(Suppl 5): S14-S29. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.09.003.
- [47] YANG J C, HUGHES M, KAMMULA U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis [J]. *J Immunother*, 2007,30(8): 825-830. DOI: 10.1097/CJI.0b013e318156e47e.
- [48] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy [J]. *Cancer cell*, 2015, 27(4): 450-461. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
- [49] KEIR M E, BUTTE M J, FREEMAN G J, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 677-704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
- [50] BRAHMER J R, DRAKE C G, WOLLNER I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(19): 3167-3175. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
- [51] POWLES T, EDER J P, FINE G D, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 558-562. DOI: 10.1038/nature13904.
- [52] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311-319. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087.
- [53] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
- [54] TOPALIAN S L, SZNOL M, MCDERMOTT D F, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10): 1020-1030. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
- [55] ROBERT C, LONG G V, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320-330. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082.
- [56] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694.
- [57] HAMID O, ROBERT C, DAUD A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 134-144. DOI: 10.1056/NEJMoa1305133.
- [58] HERBST R S, SORIA J C, KOWANETZ M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567. DOI: 10.1038/nature14011.
- [59] MOTZER R J, RINI B I, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(13): 1430-1437. DOI:10.1200/JCO.2014.59.0703.
- [60] MATSUZAKI J, GNJATIC S, MHAWECH-FAUCEGLIA P, et al. Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8⁺ T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(17): 7875-7880. DOI: 10.1073/pnas.1003345107.
- [61] ROMAGNE F, ANDRE P, SPEE P, et al. Preclinical characterization of 1-7F9, a novel human anti-KIR receptor therapeutic antibody that augments natural killer-mediated killing of tumor cells [J]. *Blood*, 2009, 114(13): 2667-2677. DOI: 10.1182/blood-2009-02-206532.
- [62] ZHU C, ANDERSON A C, SCHUBART A, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(12): 1245-1252. DOI: 10.1038/ni1271.
- [63] SAKUISHI K, APETOH L, SULLIVAN J M, et al. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(10): 2187-2194. DOI: 10.1084/jem.20100643.
- [64] JOHNSTON RJ, COMPS-AGRAR L, HACKNEY J, et al. The im-

- munoreceptor tigit regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(6): 923-937. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.018.
- [65] WANG L, RUBINSTEIN R, LINES J L, et al. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 577-592. DOI: 10.1084/jem.20100619.
- [66] LINES J L, PANTAZI E, MAK J, et al. VISTA is an immune checkpoint molecule for human T cells [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(7): 1924-1932. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1504.
- [67] PRENDERGAST G C, SMITH C, THOMAS S, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(7): 721-735. DOI: 10.1007/s00262-014-1549-4.
- [68] SOLIMAN H H, JACKSON E, NEUGER T, et al. A first in man phase I trial of the oral immunomodulator, indoximod, combined with docetaxel in patients with metastatic solid tumors [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(18): 8136-8146. DOI: 10.18632/oncotarget.2357.
- [69] RUGGERI L, CAPANNI M, URBANI E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants [J]. *Science*, 2002, 295(5562): 2097-2100. DOI: 10.1126/science.1068440.
- [70] MILLER J S, SOIGNIER Y, PANOSKALTSIS-MORTARI A, et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer [J]. *Blood*, 2005, 105(8): 3051-3057. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2974.
- [71] ISHIKAWA E, TSUBOI K, SAIJO K, et al. Autologous natural killer cell therapy for human recurrent malignant glioma [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(3b): 1861-1871.
- [72] VEY N, BOURHIS J H, BOISSEL N, et al. A phase 1 trial of the anti-inhibitory KIR mAb IPH2101 for AML in complete remission [J]. *Blood*, 2012, 120(22): 4317-4323. DOI: 10.1182/blood-2012-06-437558.
- [73] SEYMOUR L, TINKER A, HIRTE H, et al. O3.2* phase I and dose ranging, phase II studies with IPH2201, a humanized monoclonal antibody targeting HLA-E receptor CD94/NKG2A [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl 2): ii3. DOI: 10.1093/annonc/mdv081.2.
- [74] NORRIS S, COLEMAN A, KURI-CERVANTES L, et al. PD-1 expression on natural killer cells and CD8(+) T cells during chronic HIV-1 infection [J]. *Viral Immunol*, 2012, 25(4): 329-332. DOI: 10.1089/vim.2011.0096.
- [75] STOJANOVIC A, FIEGLER N, BRUNNER-WEINZIERL M, et al. CTLA-4 is expressed by activated mouse NK cells and inhibits NK cell IFN-gamma production in response to mature dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2014, 192(9): 4184-4191. DOI: 10.4049/jimmunol.1302091.
- [76] BENSON DM, J R., BAKAN C E, MISHRA A, et al. The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect; a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody [J]. *Blood*, 2010, 116(13): 2286-2294. DOI: 10.1182/blood-2010-02-271874.
- [77] BOYERINAS B, JOCHEMS C, FANTINI M, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (msb0010718c) on human tumor cells [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(10): 1148-1157. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0059.
- [78] ZAMARIN D, HOLMGAARD R B, SUBUDHI S K, et al. Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(226): 226ra32. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008095.
- [79] HERMANSON D L, KAUFMAN D S. Utilizing chimeric antigen receptors to direct natural killer cell activity [J/OL]. *Front Immunol*, 2015, 6: 195 [2016-03-20]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2015.00195/abstract>. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00195.
- [80] GLIENKE W, ESSER R, PRIESNER C, et al. Advantages and applications of CAR-expressing natural killer cells [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2015, 6:21 [2016-03-20]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2015.00021/abstract>. DOI: 10.3389/fphar.2015.00021.
- [81] HSU F J, BENIKE C, FAGNONI F, et al. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells [J]. *Nat Med*, 1996, 2(1): 52-58.
- [82] ANGUILLE S, SMITS E L, LION E, et al. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e257-e267. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70585-0.
- [83] SIMS R B. Development of sipuleucel-T: autologous cellular immunotherapy for the treatment of metastatic castrate resistant prostate cancer [J]. *Vaccine*, 2012, 30(29): 4394-4397. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.11.058.
- [84] PALUCKA K, BANCHEREAU J. Cancer immunotherapy via dendritic cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 265-277. DOI: 10.1038/nrc3258.
- [85] BOL K F, TEL J, DE VRIES I J, et al. Naturally circulating dendritic cells to vaccinate cancer patients [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(3): e23431 [2016-03-20]. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/onci.23431>. DOI: 10.4161/onci.23431.
- [86] WIMMERS F, SCHREIBELT G, SKOLD A E, et al. Paradigm shift in dendritic cell-based immunotherapy: from in vitro generated monocyte-derived DCs to naturally circulating DC subsets [J/OL]. *Front Immunol*, 2014, 5: 165 [2016-03-20]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00165/abstract>. DOI:10.3389/fimmu.2014.00165.
- [87] TEL J, AARNTZEN E H, BABA T, et al. Natural human plasmacytoid dendritic cells induce antigen-specific T-cell responses in melanoma patients [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1063-1075. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2583.
- [88] PRUE R L, VARI F, RADFORD K J, et al. A phase I clinical trial of CD1c (BDCA-1)⁺ dendritic cells pulsed with HLA-A* 0201 peptides for immunotherapy of metastatic hormone refractory prostate cancer [J]. *J Immunother*, 2015, 38(2): 71-76. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000063.
- [89] PALUCKA K, BANCHEREAU J, MELLMAN I. Designing vaccines based on biology of human dendritic cell subsets [J]. *Immunity*, 2010, 33(4): 464-478. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.10.007.

- [90] BANCHEREAU J, THOMPSON-SNIPES L, ZURAWSKI S, et al. The differential production of cytokines by human langerhans cells and dermal CD14(+) DCs controls CTL priming [J]. *Blood*, 2012, 119 (24): 5742-5749. DOI: 10.1182/blood-2011-08-371245.
- [91] HUTTEN T, THORDARDOTTIR S, HOBO W, et al. Ex vivo generation of interstitial and langerhans cell-like dendritic cell subset-based vaccines for hematological malignancies [J]. *J Immunother*, 2014, 37 (5): 267-277. DOI: 10.1097/CJI.000000000000035.
- [92] ROMANO E, COTARI J W, BARREIRA da SILVA R, et al. Human langerhans cells use an IL-15R-alpha/IL-15/pSTAT5-dependent mechanism to break T-cell tolerance against the self-differentiation tumor antigen WT1 [J]. *Blood*, 2012, 119 (22): 5182-5190. DOI: 10.1182/blood-2011-09-382200.
- [93] ROMANO E, ROSSI M, RATZINGER G, et al. Peptide-loaded Langerhans cells, despite increased IL15 secretion and T-cell activation in vitro, elicit antitumor T-cell responses comparable to peptide-loaded monocyte-derived dendritic cells in vivo [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (7): 1984-1997. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3421.
- [94] ANGUILE S, LION E, VAN DEN BERGH J, et al. Interleukin-15 dendritic cells as vaccine candidates for cancer immunotherapy [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9 (9): 1956-1961. DOI: 10.4161/hv.25373.
- [95] JONULEIT H, KUHN U, MULLER G, et al. Pro-inflammatory cytokines and prostaglandins induce maturation of potent immunostimulatory dendritic cells under fetal calf serum-free conditions [J]. *Eur J Immunol*, 1997, 27 (12): 3135-3142. DOI: 10.1002/eji.1830271209.
- [96] KIRKWOOD J M, BUTTERFIELD L H, TARHINI A A, et al. Immunotherapy of cancer in 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62 (5): 309-335. DOI: 10.3322/caac.20132.
- [97] OKADA H, KALINSKI P, UEDA R, et al. Induction of CD8⁺ T-cell responses against novel glioma-associated antigen peptides and clinical activity by vaccinations with α -type 1 polarized dendritic cells and polyinosinic-polycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in patients with recurrent malignant glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (3): 330-336. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.7744.
- [98] HANSEN M, HJORT G M, DONIA M, et al. Comparison of clinical grade type 1 polarized and standard matured dendritic cells for cancer immunotherapy [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (4): 639-646.
- [99] BENTEYD D, HEIRMAN C, BONEHILL A, et al. mRNA-based dendritic cell vaccines [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2014, 14 (2): 161-176.
- [100] VAN LINT S, WILGENHOF S, HEIRMAN C, et al. Optimized dendritic cell-based immunotherapy for melanoma: the trimix-formula [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63 (9): 959-967. DOI: 10.1007/s00262-014-1558-3.
- [101] GNJATIC S, SAWHNEY N B, BHARDWAJ N. Toll-like receptor agonists: are they good adjuvants? [J]. *Cancer J*, 2010, 16 (4): 382-391. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181eaca65.
- [102] GOLDINGER S M, DUMMER R, BAUMGAERTNER P, et al. Nano-particle vaccination combined with TLR-7 and -9 ligands triggers memory and effector CD8(+) T-cell responses in melanoma patients [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42 (11): 3049-3061. DOI: 10.1002/eji.201142361.
- [103] DANG Y, WAGNER W M, GAD E, et al. Dendritic cell-activating vaccine adjuvants differ in the ability to elicit antitumor immunity due to an adjuvant-specific induction of immunosuppressive cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (11): 3122-3131. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0113.
- [104] VAN DER BRUGGEN P, TRAVERSARI C, CHOMEZ P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma [J]. *Science*, 1991, 254 (5038): 1643-1647.
- [105] CHEEVER M A, ALLISON J P, FERRIS A S, et al. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (17): 5323-5337. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0737.
- [106] VAN DEN ANCKER W, VAN LUIJN M M, WESTERS T M, et al. Recent advances in antigen-loaded dendritic cell-based strategies for treatment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia [J]. *Immunotherapy*, 2010, 2 (1): 69-83. DOI: 10.2217/imt.09.85.
- [107] ANGUILE S, WILLEMEN Y, LION E, et al. Dendritic cell vaccination in acute myeloid leukemia [J]. *Cytotherapy*, 2012, 14 (6): 647-656. DOI: 10.3109/14653249.2012.693744.
- [108] YAO Y, WANG C, WEI W, et al. Dendritic cells pulsed with leukemia cell-derived exosomes more efficiently induce antileukemic immunities [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9 (3): e91463. DOI: 10.1371/journal.pone.0091463.
- [109] HOSHINO A, COSTA-SILVA B, SHEN T L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. *Nature*, 2015, 527 (7578): 329-335. DOI: 10.1038/nature15756.
- [110] ZHANG L, ZHANG S, YAO J, et al. Microenvironment-induced pten loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth [J]. *Nature*, 2015, 527 (7576): 100-104. DOI: 10.1038/nature15376.
- [111] MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2015, 523 (7559): 177-182. DOI: 10.1038/nature14581.
- [112] ROMAGNOLI G G, ZELANTE B B, TONIOLO P A, et al. Dendritic cell-derived exosomes may be a tool for cancer immunotherapy by converting tumor cells into immunogenic targets [J/OL]. *Front Immunol*, 2014, 5: 692 [2016-03-20]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00692/abstract>. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00692.
- [113] VAN DER POL E, BOING AN, HARRISON P, et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64 (3): 676-705. DOI: 10.1124/pr.112.005983.
- [114] SCH TTKER B, SCHMIDT-WOLF I G. Pulsing with blast cell lysate or blast-derived total RNA reverses the dendritic cell-mediated cytotoxic activity of cytokine-induced killer cells against allogeneic

- acute myelogenous leukemia cells [J/OL]. Ger Med Sci, 2011, 9: Doc18 [2016-03-20]. <http://www.egms.de/static/en/journals/gms/2011-9/000141.shtml>. DOI: 10.3205/000141.
- [115] CHIANG C L, BENENCIA F, COUKOS G. Whole tumor antigen vaccines [J]. Semin Immunol, 2010, 22(3): 132-143. DOI: 10.1016/j.smim.2010.02.004.
- [116] GUO Z S, LIU Z, BARTLETT D L. Oncolytic immunotherapy: dying the right way is a key to eliciting potent antitumor immunity [J/OL]. Front Oncol, 2014, 4: 74 [2016-03-20]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00074/abstract>. DOI:10.3389/fonc.2014.00074.
- [117] DE BRUYN M, WIERSMA V R, HELFRICH W, et al. The ever-expanding immunomodulatory role of calreticulin in cancer immunity [J/OL]. Front Oncol, 2015, 5: 35 [2016-03-21]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2015.00035/abstract>. DOI:10.3389/fonc.2015.00035.
- [118] GALEA-LAURI J, DARLING D, MUFTI G, et al. Eliciting cytotoxic T lymphocytes against acute myeloid leukemia-derived antigens: evaluation of dendritic cell-leukemia cell hybrids and other antigen-loading strategies for dendritic cell-based vaccination [J]. Cancer Immunol Immunotherapy, 2002, 51(6): 299-310. DOI: 10.1007/s00262-002-0284-4.
- [119] SPISEK R, CHEVALLIER P, MORINEAU N, et al. Induction of leukemia-specific cytotoxic response by cross-presentation of late-apoptotic leukemic blasts by autologous dendritic cells of nonleukemic origin [J]. Cancer Res, 2002, 62(10): 2861-2868.
- [120] WEIGEL B J, PANOSKALTSIS-MORTARI A, DIERS M, et al. Dendritic cells pulsed or fused with aml cellular antigen provide comparable in vivo antitumor protective responses [J]. Exp Hematol, 2006, 34(10): 1403-1412. DOI: 10.1016/j.exphem.2006.05.011.
- [121] RUBEN J M, VAN DEN ANCKER W, BONTKES H J, et al. Apoptotic blebs from leukemic cells as a preferred source of tumor-associated antigen for dendritic cell-based vaccines [J]. Cancer Immunol Immunotherapy, 2014, 63(4): 335-345. DOI: 10.1007/s00262-013-1515-6.
- [122] DASHTI A, EBRAHIMI M, HADJATI J, et al. Dendritic cell based immunotherapy using tumor stem cells mediate potent antitumor immune responses [J]. Cancer Lett, 2016, 374(1): 175-185.
- [123] MAHNKE K, GUO M, LEE S, et al. The dendritic cell receptor for endocytosis, DEC-205, can recycle and enhance antigen presentation via major histocompatibility complex class II-positive lysosomal compartments [J]. J Cell Biol, 2000, 151(3): 673-684.
- [124] SOARES H, WAECHTER H, GLAICHENHAUS N, et al. A subset of dendritic cells induces CD4⁺ T cells to produce ifn-gamma by an IL-12-independent but CD70-dependent mechanism in vivo [J]. J Exp Med, 2007, 204(5): 1095-1106. DOI: 10.1084/jem.20070176.
- [125] LESTERHUIS W J, DE VRIES I J, SCHREIBELT G, et al. Route of administration modulates the induction of dendritic cell vaccine-induced antigen-specific T cells in advanced melanoma patients [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(17): 5725-5735. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1261.
- [收稿日期] 2016-03-18 [修回日期] 2016-03-22
[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》“转化医学”栏目征稿启事

转化医学(translational medicine)是近年国际医学领域出现的新热潮,是实验研究与临床研究双向转化(bench to bedside and bedside to bench)的研究体系,转化医学为基础研究和临床医疗之间架起了桥梁,从而把基础医学研究的最新成果快速、有效地转化为临床疾病诊治的药物、技术和手段,有力地推动医学科学的发展。

为了顺应转化医学的发展热潮,为我国广大肿瘤防治工作者提供有关“转化医学”信息传播和学术交流的平台,促进转化医学在肿瘤学领域的发展,本刊特开辟“转化医学”新栏目,并向广大肿瘤防治工作者征集“转化医学”相关稿件。

本刊“转化医学”栏目文稿内容包括以下几个方面:

- (1)宣传“转化医学”的观念、理论、研究体系、研究模式和方法、发展趋势等;
- (2)讨论我国肿瘤学领域深入开展“转化医学”研究的策略和措施;
- (3)介绍国外肿瘤学领域“转化医学”发展的新闻、成功案例和发展动向;
- (4)我国作者肿瘤学领域“转化医学”的研究成果和经验体会;
- (5)与“转化医学”有关的在肿瘤学领域有发表价值的其他文稿。

“转化医学”文稿的写作格式要求,如果是(4)类中的原创性研究成果文稿,格式同本刊论著(基础研究和临床研究);如果是(1)、(2)、(3)和(5)类的文稿,格式类似于本刊的综述,篇幅在 5 000 字以内,附中文摘要(报道式、非结构式),文内图表用中文表达,参考文献应精选最主要的 20 篇左右。文稿的文字力求简洁明了、通顺流畅、层次清楚、重点突出。如文稿有新颖性,可进入本刊快速发表通道,在 3 个月左右发表。

(本刊编辑部)