

肿瘤化疗与损伤相关分子模式相关性研究进展

Research progress on relationship between tumor chemotherapy and damage-associated molecular patterns

王晓栋^a综述;张菊^a,刘文超^b审阅(空军军医大学 a. 药学系药物基因组学教研室; b. 西京医院肿瘤科, 陕西西安 710032)

[摘要] 传统化疗药物及治疗方案在非特异性杀伤肿瘤细胞的同时不可避免地损伤免疫细胞,不利于机体免疫系统的抗肿瘤作用。近期研究表明,特定化疗,如蒽环类药物或调整化疗药物剂量或调整部分化疗药物配伍,在非特异性杀伤肿瘤细胞时可以通过多种机制增强肿瘤细胞的免疫原性,肿瘤细胞在发生死亡的同时,由非免疫原性转化为免疫原性而介导抗肿瘤免疫应答,此现象被称之为免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)。肿瘤细胞发生ICD时,一系列信号分子和细胞因子参与其中,包括细胞膜表面信号分子表达水平的改变,促免疫效应因子的合成与释放,此类物质被称为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)。DAMP主要包括细胞死亡早期钙网蛋白、热激蛋白的分子释放,以及细胞死亡晚期三磷酸腺苷和高迁移率蛋白B1的分子释放等。本文就DAMP对免疫细胞的调控作用、引发DAMP的常见化疗药物、化疗与免疫治疗的协调作用等近年来的研究进展进行综述。

[关键词] 肿瘤;化疗;免疫原性死亡;损伤相关分子模式

[中图分类号] R730.23; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)05-0522-06

中国癌症发病率接近世界水平,但病死率高于世界水平。美国癌症患者5年生存率较中国高,原因之一是中国中晚期癌症患者多,化疗药物治疗效果持续性差。免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)及损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)的发现^[1-2],推动了肿瘤免疫学基础理论的发展,在此理论基础上,促进了化疗和免疫治疗的联合运用,在多种肿瘤治疗中取得了较单一疗法更优、更持续的治疗效果。化疗致DAMP释放并启动ICD,能在一定程度纠正机体免疫抑制状态,纠正常规化疗所致机体免疫细胞受损,降低肿瘤细胞耐药性的发生。本文就近年来肿瘤化疗与DAMP的相关性研究进展进行综述,旨在为今后肿瘤化疗和免疫治疗的综合治疗有效的开展提供参考依据。

1 DAMP概念及其分子组成

肿瘤细胞表面抗原表达缺失,肿瘤细胞微环境存在免疫抑制,导致肿瘤细胞不能被免疫细胞识别攻击,机体对肿瘤免疫耐受,此时的肿瘤细胞呈非免疫原性。以往认为,常规化疗杀伤肿瘤细胞的同时不可避免地损伤免疫细胞,不利于机体免疫系统的抗肿瘤作用的产生,导致肿瘤细胞免疫逃逸。近期有研究^[1]表明,在某些杀死肿瘤细胞的抗癌治疗中,特定化疗药物如蒽环类药物或通过调整某些化疗药

物剂量或某些化疗药物配伍,治疗肿瘤时可以通过多种机制增强肿瘤细胞的免疫原性,肿瘤细胞在发生死亡的同时,会进入一种特殊有益的细胞死亡形式——ICD,肿瘤细胞及其微环境由非免疫原性转化为免疫原性,形成能够刺激机体产生非特异性致敏淋巴细胞或特异性抗原抗体反应的能力,从而介导抗肿瘤免疫应答。肿瘤细胞发生ICD时,一系列信号分子和细胞因子参与其中,包括细胞膜表面及其微环境信号分子表达水平的改变,即将死亡的细胞膜表面上调表达、释放一系列介质,被Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和Nod样受体(Nod-like receptor, NLR)识别,促免疫效应因子的合成与释放,诱导机体固有和特异免疫应答的发生,这一系列介质被称为DAMP,主要包括细胞死亡早期钙网蛋白(calreticulin, CRT)、热激蛋白(heat shock protein, HSP)分子释放,以及细胞死亡晚期三磷酸腺苷(adenosine tri-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81371891)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81371891)

[作者简介] 王晓栋(1978-),男,硕士生,主治医师,主要从事胸外科肿瘤的基础及临床研究, E-mail: 2671074974@qq.com

[通信作者] 张菊(ZHANG Ju, corresponding author), 博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤的基础与临床研究, E-mail: jianzhong@fmmu.edu.cn; 刘文超(LIU Wenchao, co-corresponding author), 博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤的临床与基础研究, E-mail: liuch@fmmu.edu.cn

phosphate, ATP)和高迁移率蛋白 B1 (high mobility group box-1, HMGB1)分子释放^[2-5]。

1.1 CRT

CRT是一种相对分子质量为46 600、结构和功能高度保守的Ca²⁺结合蛋白,普遍存在于细胞内质网内,在细胞核和细胞膜也有少量分布。CRT有多种生物学功能,如Ca²⁺稳态调节、分子伴侣、细胞黏附、基因表达调控等。肿瘤细胞在ICD时会出现未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),表现为展开蛋白在内质网腔聚集以重建细胞内环境。在奥沙利铂、蒽环类等药物治疗作用下肿瘤细胞发生ICD,死亡早期内质网压力(endoplasmic reticulum stress, ERS)触发内质网中CRT(endo-CRT)约1 h内大量快速转移至细胞膜表面(ecto-CRT)^[6]。KEPP等^[7]通过Western blotting法及免疫组化法检测临床样本证实,ICD的核心事件之一是激活内质网压力反应致CRT暴露于细胞膜表面,与CRT暴露相关的真核细胞起始因子2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)磷酸化可以作为预测细胞ICD发生的分子标志。

1.2 HSP

HSP是高度保守的分子伴侣蛋白家族,该家族分为HSP28、HSP60、HSP70、HSP90、HSP100、葡萄糖调节蛋白(glucose-regulated protein, GRP)等几大类,主要功能为促进蛋白的正确折叠。HSP70一级结构分3个功能域:N端为ATPase活性区;中间是与细胞中的肽结合的肽结合区,能作为分子伴侣将肽提呈给APC;C端则参与诱导促炎性细胞因子释放,调节激活固有免疫细胞(如NK细胞)的功能。HSP70释放机制包括:非经典蛋白免疫外泌体释放的主动释放机制和坏死、损伤时释放的被动释放机制。HSP系统既参与机体固有的防御系统,也能通过帮助抗原蛋白质正确折叠、错误折叠蛋白质重折叠、提呈抗原肽到细胞膜以调节激活特异免疫功能,并有助于及时消除受损细胞,HSP70的表达与肿瘤的发生、恶化密切相关^[8]。

1.3 HMGB1

HMGB1是一类核内非组蛋白,是进化高度保守的DNA结合蛋白,是HMGB超家族成员之一,广泛分布于全身组织、细胞的细胞核和细胞质中。HMGB1能结合核小体促进DNA弯曲,参与DNA的转录复制,既调控细胞内转录又调解细胞外炎症的发生,是与炎症反应相关的细胞因子。肿瘤细胞中HMGB1高表达与其细胞周期加速、细胞更替加速密切相关。HMGB1在炎性坏死、ICD中都有表达释放。用化疗药物处理肿瘤细胞的死亡过程中, HMGB1通过两种机制释放协助诱导抗肿瘤免疫应答:一是通

过转录后修饰如乙酰化作用,从细胞核主动转位到细胞质;二是由坏死肿瘤细胞被动释放作为炎性介质。HMGB1的释放和作用与细胞死亡的方式、程度、时机相关^[9]。

1.4 ATP

ATP是细胞新陈代谢的能量来源,在调节细胞各种生化反应的能量供应及维持生物体正常机能中起重要作用。细胞死亡释放ATP的机制目前还不是很清楚。化疗诱导肿瘤细胞死亡早期分泌释放ATP^[10]。初步研究^[11]发现,在化疗药物治疗的过程中,肿瘤细胞死亡中释放的凋亡蛋白酶激活可引起ATP主动释放,且由HMGB1调节,并依赖于泛联接蛋白1(pannexin 1, PANX1)等电压门控半通道激活,通过促ATP重新分布、溶酶体与胞外分泌、质膜起泡、PI3K胞吐、PERK调节等多种方式,释放到细胞间隙微环境中。由于组织中多种细胞表达ATPases,血浆中也存在ATPases,细胞外ATP浓度在死亡细胞周围呈梯度变化^[12-15]。

2 DAMP对免疫细胞的调控作用

虽然许多化疗药物可以有效地杀死癌细胞,但长期抵御癌症的目标并没有实现,多数患者仍存在癌症复发,而动员和刺激机体免疫系统才是防止癌症复发和转移的最有效策略。有研究^[16-17]发现,某些特定情况下,化疗能够致死亡肿瘤细胞释放DAMP分子,驱动肿瘤靶向免疫应答,进而靶向杀伤抑制残余肿瘤细胞,实现预防癌症复发的目标。当细胞损伤或受到压力后释放DAMP分子,宿主通过DAMP特异受体识别反应,激活APC对肿瘤相关抗原重新识别,重新激活肿瘤特异性CTL,激活宿主特异抗肿瘤免疫;同时刺激释放IL-2、IL-4、IL-8、IL-10等细胞因子,重新激活肿瘤的一线防御固有免疫:巨噬细胞(macrophages, M ϕ)和NK细胞,并增强肿瘤的免疫监视。

2.1 CRT对免疫细胞的调控作用

Ecto-CRT分子的外翻暴露早于经典的细胞死亡生化标志分子如磷脂酰丝氨酸的外翻。CRT选择性作为“eat me”信号刺激DC吞噬死亡细胞,DC吞噬有ecto-CRT外翻暴露的死亡肿瘤细胞是肿瘤细胞ICD的重要步骤。传统凋亡的早期,经典的细胞死亡生化分子磷脂酰丝氨酸外翻促进肿瘤细胞被M ϕ 而不是DC识别和吞噬,M ϕ 同时释放抑制性细胞因子如TGF- β 和IL-10等致免疫原性抑制。而CRT刺激则能使死亡细胞及相关蛋白分子被DC吞噬和处理,从而使死亡细胞具有免疫原性,活化特异性免疫应答。敲除肿瘤细胞中CRT基因或抗体中和CRT后,死亡

肿瘤细胞的免疫原性随之消失,DC对死亡细胞的吞噬被抑制,而将重组CRT导入非免疫原性的凋亡肿瘤细胞则可恢复肿瘤细胞的免疫原性。化疗药物诱导肿瘤细胞CRT暴露是肿瘤细胞ICD的一个重要标志,但并非所有的肿瘤细胞在所有的化疗药物作用后都出现CRT暴露,利用CRT暴露进行预后评估或通过适当的化疗药物促进CRT暴露以增加疗效、防止肿瘤复发的研究是目前本领域研究热点。临床证据显示,CRT信号与肿瘤患者的预后间存在重要关系。WU等^[18]研究发现,通过放化疗作为诱导方式引起肿瘤细胞发生ICD的CRT暴露,能很好地改善肺癌患者和卵巢癌患者的预后。PENG等^[19]在一项结肠肿瘤研究中发现,CRT表达与肿瘤后期微环境中的CD45RO⁺记忆性T细胞呈正相关,能显著延长患者5年生存率。HSU等^[20]在68例成神经细胞瘤队列研究中发现,恶性肿瘤细胞中高水平CRT与患者的良好预后相关。

2.2 HSP对免疫细胞的调控作用

在死亡细胞表面暴露的HSP70和HSP90是细胞免疫原性的另一分子基础。HSP通过以下多个途径实现免疫刺激功能。在特异性抗肿瘤细胞免疫中:(1)肿瘤源HSP70能结合APC上HSP受体(CD91、CD40、TLR2/4⁺CD14、CD35、Lox-1和SR-A),协助刺激APC对相关抗原的提呈;(2)肿瘤细胞在药物处理后发生死亡的过程中,释放HSP70、HSP90、葡萄糖调节蛋白94(GRP94)等多种携带肿瘤特异性抗原肽-HSP复合物,该复合物能将抗原肽转递给肿瘤细胞膜上MHC-I类分子,然后MHC-I抗原肽复合物直接提呈给肿瘤特异性CD8⁺CTL并使其活化,HSP70和HSP90有利于CTL与TLR4和CD14间相互作用;(3)细胞外的HSP与肿瘤抗原也形成HSP-肽复合物而将肿瘤抗原转交给DC表面的MHC-I分子,DC上TLR2、TLR4和CD14识别HSP-肽复合物后上调CD86、CD40表达,促进DC成熟,提呈给CD8⁺CTL,诱导肿瘤特异性免疫应答^[21];(4)HSP70细胞外释放能够诱导骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)分化为成熟DC,有助于缓解MDSC的免疫抑制而最终激活抗肿瘤免疫反应^[22];(5)HSP70也强化MHC-II限制性抗原肽提呈和CD4⁺T细胞活化。在固有抗肿瘤细胞免疫中:(1)化疗药物应激致肿瘤细胞表面HSP表达增加可通过CD94/NKG2A形成,抑制HLA-E-肽复合物的识别而介导固有免疫NK细胞杀伤;(2)HSP70可通过C型选择素受体结合域激活NK细胞;(3)利用肿瘤细胞自身HSP90处理后的NK细胞表面NKG2D或NKp46表达增加。CHEN等^[23]的临床证据发现,HSP信号与肿瘤

患者的预后间存在重要关系,可溶性HSP90能够激活肿瘤细胞内源性信号途径从而与疾病演进相关。

2.3 HMGB1对免疫细胞的调控作用

部分化疗药物作用于肿瘤细胞后致细胞核与细胞膜破坏, HMGB1从细胞核向细胞质转移,并通过细胞膜被动释放,发出细胞危险信号,细胞外的HMGB1与模式识别受体结合刺激炎症和免疫通路^[24]。HMGB1可结合细胞膜上多种受体TLR2、TLR4、TLR9和高级糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)等。HMGB1至少通过以下3个途径实现免疫刺激功能:(1)HMGB1募集并激活未成熟DC,结合DC细胞TLR2活化该受体介导的信号通路,增加C1MO、CD54、CD58、CD80、CD83和MHC-I的表达,促进DC成熟,增加抗原提呈激活抗原特异性CD8⁺杀伤T细胞数量,最终增强化疗引起的抗肿瘤效应;(2)HMGB1分子与坏死细胞同时释放的多种DNA片段结合成免疫复合体,通过TLR9途径诱导DC成熟^[24],HMGB1是DC成熟、迁徙和Th极化过程中一个内源性信号因子, HMGB1刺激促使细胞极化的一系列细胞因子分泌,如IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-8、IL-12和TNF- α 等;(3)HMGB1结合DC表面TLR4,通过抑制抗原提呈物-溶酶体颗粒聚集融合而防止被DC吞噬的肿瘤抗原进一步降解,间接提高抗原提呈功能,调控DC内抗原加工和提呈的下游事件,使免疫原信号级联放大,促进DC向T淋巴细胞提呈肿瘤抗原,致肿瘤细胞特异的T细胞免疫反应激活。有研究^[25]发现,当HMGB1被抗体中和时淋巴细胞特异抗肿瘤效应受到抑制,提示HMGB1在DC介导的激活杀伤T细胞过程中起到必不可少的作用。临床研究^[26]证实,88例食管癌患者接受外科手术治疗与化疗后引起血液中HMGB1升高者预后良好,在胃腺癌的研究中也发现类似的结果,而HMGB1在未经治疗的患者血液中增高却预示预后不良。细胞质、间质HMGB1表达水平的改变与肿瘤分期也密切相关^[27]。

2.4 ATP对免疫的调控作用

ATP对免疫细胞的调控作用呈双向特点。肿瘤细胞释放ATP能促进吞噬细胞产生免疫原性反应,细胞外的ATP至少通过以下3个途径实现免疫刺激功能:(1)死亡细胞释放的ATP是一种“find-me”信号,在APC表面存在的嘌呤型(P2)受体是感知ATP的关键的感受器,死亡细胞能通过ATP的介导募集促进APC或其前体进入细胞死亡区域,结合APC膜上P2Y、G蛋白(P2RY2)进而促进死亡细胞的吞噬和清除^[28];ATP通过P2受体调控抑制性髓系细胞的增殖、分化迁移、趋化作用和细胞因子释放、溶酶体和

活性氧氮生成,而P2受体功能异常可对髓系细胞产生不同的影响和导致造血疾病^[29]; (2)组织中,细胞外的ATP浓度在邻近受压力和死亡细胞周围呈梯度增加^[14,30-31]。如此分布模式的ATP作为从死亡细胞发散的特异趋化性信号,可强化如CD11c⁺CD11b⁺Ly6Chi TIL等髓系细胞向死亡细胞的移动。KROEMER等^[32]发现,髓系细胞聚集在caspase-3高表达的死亡细胞巢中,相继激活DC中NLR家族成员NL RP3和caspase-1可促进IL-1 β 酶降解和IL-1 β 前炎症因子释放,进而促进肿瘤细胞激发的免疫效应; (3)促进固有免疫,诱导天然细胞毒性NK细胞增殖。越来越多的证据显示,去除ATP或封闭P2RY2受体都能抑制ATP介导的免疫增强功能,清除死亡肿瘤细胞内或细胞外ATP后可使小鼠对瘤细胞的免疫反应消失,提示ATP在介导肿瘤细胞ICD中发挥重要作用,细胞外ATP释放引起的抗肿瘤免疫作用对肿瘤患者的预后起重要影响。

肿瘤微环境中瘤细胞或基质细胞外核苷酸酶CD39、CD73表达增加可致胞外腺苷酸ATP被降解为ADP、AMP和腺苷,多种肿瘤中存在的嘌呤代谢改变也能加速腺苷产生或减少其降解,ADP、AMP和腺苷通过与腺苷酸ATP不同的受体作用启动与ATP相反的免疫抑制作用,可通过激活A2A受体降低天然细胞毒性NK细胞成熟及杀伤功能,抑制T细胞和NK细胞补充征募活化致免疫逃逸、肿瘤进展转移。相反地,封闭CD73则抑制瘤细胞增殖和转移,并增加蒽环类化疗药介导的抗肿瘤免疫反应。JOOS等^[33]研究发现,清除死亡细胞的第一步是ATP引导的M ϕ 对死亡细胞的趋化迁移,M ϕ 感知死亡细胞释放的化学趋化信号ATP,ATP随后降解为ADP、AMP和腺苷,引发嘌呤受体集中在死亡细胞前沿导致M ϕ 趋化迁移。通过体外视频图像分析发现,M ϕ 对死亡细胞趋化迁移方向性和速率与嘌呤自分泌信号放大转换为定向运动的趋化信号、ATP和ADP降解、嘌呤自分泌信号保持都密切相关,而通过各种腺苷受体拮抗剂处理A3R信号缺失可导致M ϕ 定向趋化迁移的损失。

3 引发DAMP的常见化疗药物

目前,传统化疗药和化疗方案设计缺少考虑肿瘤细胞ICD模式的诱导,其作用只单纯杀伤肿瘤细胞,不能诱导死亡肿瘤细胞的免疫原性,并造成机体免疫抑制,从而影响化疗药物疗效持久性。但近年研究^[34]发现,几类化疗药,如多柔比星(doxorubicin, DOX)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奥沙利铂(oxaliplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、硼替佐米(bortezomib)能诱导经典的免疫原性肿瘤细胞死亡模式,

而多数化疗药虽只能诱导非经典免疫原性肿瘤细胞死亡即肿瘤细胞免疫原性调节,适当剂量或配伍也同样能重新激活胞内危险信号通路ROS(reactive oxygen species)和ER(endoplasmic reticulum stress)产生,释放DAMP,激活宿主抗肿瘤免疫。蒽环类抗生素DOX抑制DNA合成及转录的同时可促进HMGB1释放、增强CRT暴露, HMGB1与DC的Toll受体结合可促进DC激活, CRT则可增强DC识别和吞噬,激活肿瘤细胞免疫监测。ERALP等^[35]在BALB/c鼠种植乳腺癌模型中,给予DOX联合肿瘤疫苗发现,DOX可促进肿瘤疫苗引起的抗肿瘤免疫应答反应,显著缩小瘤体体积;而BAP31、eIF2 α 突变, Bax、Bak、caspase-8、SNAREs、ERp57等的缺失都会消除蒽环类药物诱导的CRT膜转位。蒽环类抗生素作用肿瘤细胞后激活Toll样受体3(Toll-like receptor 3, TLR3)分泌I型IFN。I型IFN结合免疫效应性细胞上同型或异型二聚体受体调节多种免疫刺激效应:一方面,刺激CTL和NK细胞功能,增加记忆性CTL的存活;另一方面,降低天然NK细胞清除,激活M ϕ 释放前炎症因子,遏制Treg免疫耐受功能;此外,还参与多种细胞内信号通路的调节如整合趋化因子配体(C-X-C motif, CXCL10)募集免疫细胞聚集。APETOH等^[36]用蒽环类化疗药多柔比星处理CT26或MCA205细胞后,在上清液中检测出肿瘤细胞免疫原性分子HMGB1,而用小干扰RNA技术沉默HMGB1表达或HMGB1抗体中和或非特异性的泛caspases抑制剂Z-VAD-FMK抑制HMGB1释放后,再用蒽环类药物处理时肿瘤细胞的免疫原性丧失。临床上,肿瘤患者在进行蒽环类药物化疗时,影响HMGB1与TLR4结合的基因突变同样可影响蒽环类化疗的免疫学效应, TLR4等位基因功能缺失的乳腺癌患者,在蒽环类化疗后肿瘤复发较TLR4等位基因功能正常的患者更为迅速; DOX、伊立替康、多西他赛、奥沙利铂化疗药与放疗结合作用于肿瘤后均可引起HMGB1释放,募集并激活DC向淋巴结移动,通过抗原交叉提呈作用激活抗原特异性CD8⁺杀伤T细胞,最终增强化疗抗肿瘤免疫效应^[36]。BELL等^[37]用依托泊苷及喜树碱类药物诱导Jurkat、Panc-1、U937及HeLa细胞死亡后亦可检测出HMGB1释放。紫杉醇(paclitaxel, PTX)顺铂诱导的凋亡卵巢癌细胞也具有较强的促进DC分化成熟及提呈作用的免疫原性,从而显著强化CTL杀伤活性^[38]。

4 化疗致DAMP与免疫治疗的协调作用

越来越多的临床证据显示, DAMP相关的CRT、HSP、HMGB1、ATP信号与肿瘤患者的化疗预后间存

在重要关系。MARTIN等^[39]在发生维罗非尼(venurafenib)抵抗的黑色素瘤细胞中,通过联合使用MEK抑制剂与自噬阻断药实现了提高细胞死亡和DAMP释放水平的目的,为未来中晚期化疗抵抗患者提供了新的参考。用肿瘤坏死提取物致敏DC再输回体内进行抗肿瘤生物治疗,已应用于B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、前列腺癌、多发性骨髓瘤等患者临床试验。笔者课题组前期研究中也发现,适当剂量和配伍的化疗模式诱导DAMP后对免疫细胞的显著调控效应(另文报道)。REN等^[40]将DC和自体CIK的过继细胞疗法与化疗结合用于转移性乳腺癌治疗,患者的免疫功能与生活质量显著提高,无进展生存期从单独使用化疗药物的3.7个月延长到10.2个月。

5 结 语

常规化疗杀伤肿瘤细胞的同时致免疫细胞损伤,不利于机体抗肿瘤免疫应答的产生。特定化疗药物和剂量、配伍治疗肿瘤,在致肿瘤细胞发生死亡同时,肿瘤细胞从非免疫原性细胞转化为免疫原性细胞,从而激发机体的抗肿瘤免疫效应,打破机体的免疫抑制状态。就目前的临床治疗策略而言,传统的肿瘤化疗治疗需要充分考虑DAMP释放可能对机体抗肿瘤免疫应答及未来治疗的影响。监测化疗前、后患者肿瘤免疫细胞及微环境中DAMP的动态变化,保持提高肿瘤微环境中最有益的免疫状态是今后化疗方案设计和实施必需解决的问题,化疗相关DAMP的把握、化疗作为免疫治疗增敏剂的应用对保证肿瘤患者治疗效果、延长患者生存期尤为重要。

【参 考 文 献】

- [1] GARG A D, LORENZO G, LIONEL A, et al. Molecular and translational classifications of DAMPs in immunogenic cell death[J/OL]. *Front Immunol*, 2015, 6: 588[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4653610/>. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00588.
- [2] FUCIKOVA J, ROZKOVA D, ULCOVA H, et al. Poly I: C-activated dendritic cells that were generated in CellGro for use in cancer immunotherapy trials[J/OL]. *J Transl Med*, 2011, 9: 223[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3259090/>. DOI: 10.1186/1479-5876-9-223.
- [3] VANDENABEELE P, VANDECASTEELE K, BACHERT C, et al. Immunogenic apoptotic cell death and anticancer immunity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 930: 133-149. DOI: 10.1007/978-3-319-39406-06.
- [4] SCHMITT F C. Cells carry the clue for targeted treatment: a new horizon for cytopathology[J]. *Cytopathology*, 2007, 18(5): 275-277. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2007.00508.x.
- [5] SPISEK R, DHODAPKAR M V. Towards a better way to die with chemotherapy: role of heat shock protein exposure on dying tumor cells[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(16): 1962-1965. DOI: 10.4161/cc.6.16.4601.
- [6] 秦焯, 韩钰, 曹春雨, 等. 融合基因CRT/vGPCR的构建及其在真核细胞膜上的表达[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(6): 605-607,610.
- [7] KEPP O, SEMERARO M, BRAVO-SAN PEDRO J M, et al. eIF2 α phosphorylation as a biomarker of immunogenic cell death[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 33: 86-92[2017-12-26]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/1044579X>. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.02.004.
- [8] KUMAR S, STOKES J R D, SINGH U P, et al. Targeting Hsp70: a possible therapy for cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(1): 156-166. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.056.
- [9] MARTINS I, KEPP O, MENDER L, et al. Fluorescent biosensors for the detection of HMGB1 release[J/OL]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1004: 43-56[2017-12-26]. https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-62703-383-1_4. DOI: 10.1007/978-1-62703-383-1_4.
- [10] LU J, LIU X, LIAO Y P, et al. Nano-enabled pancreas cancer immunotherapy using immunogenic cell death and reversing immunosuppression[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1811. DOI: 10.1038/s41467-017-01651-9.
- [11] MARTINS I, WANG Y, MICHAUD M, et al. Molecular mechanisms of ATP secretion during immunogenic cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1): 79-91. DOI: 10.1038/cdd.2013.75.
- [12] BORSELLINO G, KLEINWITTFELD M, DI MITRI D, et al. Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3⁺ Treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression[J]. *Blood*, 2007, 110(4): 1225-1232. DOI: 10.1182/blood-2006-12-064527.
- [13] CHALMIN F, MIGNOT G, BRUCHARD M, et al. Stat3 and Gfi-1 transcription factors control Th17 cell immunosuppressive activity via the regulation of ectonucleotidase expression[J]. *Immunity*, 2012, 36(3): 362-373. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.12.019.
- [14] SCHREIBER A L, NORBURY J W, DE SOUSA E A. Functional recovery of untreated human immunodeficiency virus-associated Guillain-Barre syndrome: a case report[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2011, 54(8): 519-524. DOI: 10.1016/j.rehab.2011.09.009.
- [15] YEGUTKIN G G, SAMBURSKI S S, JALKANEN S. Soluble purine-converting enzymes circulate in human blood and regulate extracellular ATP level via counteracting pyrophosphatase and phosphotransfer reactions[J]. *FASEB J*, 2003, 17(10): 1328-1330. DOI: 10.1096/fj.02-1136fje.
- [16] ADKINS I, SADILKOVA L, HRADILOVA N, et al. Severe, but not mild heat-shock treatment induces immunogenic cell death in cancer cells[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(5): e1311433[2017-12-26]. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2017.1311433>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1311433.
- [17] SHOWALTER A, LIMAYE A, OYER J L, et al. Cytokines in immunogenic cell death: applications for cancer immunotherapy[J/OL]. *Cytokine*, 2017, 97: 123-132[2017-12-26]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/10434666>. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.05.024.
- [18] WU X, FENG Q M, WANG Y, et al. The immunologic aspects in advanced ovarian cancer patients treated with paclitaxel and carboplatin chemotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(2): 279-291. DOI: 10.1007/s00262-009-0749-9.
- [19] PENG R Q, CHEN Y B, DING, Y, et al. Expression of calreticulin is associated with infiltration of T-cells in stage IIIB colon cancer[J/

- OL]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(19): 2428-2434[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874150/>. DOI: 10.3748/wjg.v16.i19.2428.
- [20] HSU W M, HSIEH F J, JENG Y M, et al. Calreticulin expression in neuroblastoma-a novel independent prognostic factor[J]. *Ann Oncol*, 2005,16(2): 314-321. DOI: 10.1093/annonc/mdi062.
- [21] SANTOS T G, MARTINSV R, HAJJ G. Unconventional secretion of heat shock proteins in cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017,18(5): 946 [2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454859/>. DOI: 10.3390/ijms18050946.
- [22] ZHU J, ZHANG Y, ZHANG A, et al. Cryo-thermal therapy elicits potent anti-tumor immunity by inducing extracellular Hsp70-dependent MDSC differentiation[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27136[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891716/>. DOI: 10.1038/srep27136.
- [23] CHEN W S, CHEN C C, CHEN L L, et al. Secreted heat shock protein 90alpha (HSP90alpha) induces nuclear factor-kappaB-mediated TCF12 protein expression to down-regulate E-cadherin and to enhance colorectal cancer cell migration and invasion[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(13): 9001-9010. DOI: 10.1074/jbc.M112.437897.
- [24] LIU P, ZHAO L, LOOS F, et al. Identification of pharmacological agents that induce HMGB1 release[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14915 [2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5668281/>. DOI: 10.1038/s41598-017-14848-1.
- [25] APETOH L, GHIRINGHELLI F, TESNIERE A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy[J]. *Nat Med*, 2007, 13(9): 1050-1059. DOI: 10.1038/nm1622.
- [26] CHEN M, LIU Y, VARLEY P, et al. High-mobility group Box 1 promotes hepatocellular carcinoma progression through miR-21-mediated matrix metalloproteinase activity[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(8): 1645-1656. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2147.
- [27] 张世栋, 徐美林. HMGB1和NF-κB p65在非小细胞肺癌组织中的表达及意义[J]. *山东医药*, 2011, (8): 17-19.
- [28] GARG A D, MORE S, RUFO N, et al. Trial watch: immunogenic cell death induction by anticancer chemotherapeutics[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(12): e1386829[2017-12-26]. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2017.1386829>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1386829.
- [29] FENG W, WANG L, ZHENG G. Expression and function of P2 receptors in hematopoietic stem and progenitor cells[J/OL]. *Stem Cell Investig*, 2015, 2: 14[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4923635/>. DOI: 10.3978/j.issn.2306-9759.2015.07.01.
- [30] CHALMIN F, MIGNOT G, BRUCHARD M, et al. Stat3 and Gfi-1 transcription factors control Th17 cell immunosuppressive activity via the regulation of ectonucleotidase expression[J]. *Immunity*, 2012, 36(3): 362-373. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.12.019.
- [31] SCHREIBER R D, OLD L J, SMYTH M J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570. DOI: 10.1126/science.1203486.
- [32] KROEMER G, ZITVOGEL L. Death, danger, and immunity: an infernal trio[J/OL]. *Immunol Rev*, 2007, 220: 5-7[2017-12-26]. [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1600-065X](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1600-065X). DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00576.x.
- [33] JOOS G, JAKIM J, KISS B, et al. Involvement of adenosine A3 receptors in the chemotactic navigation of macrophages towards apoptotic cells[J / OL]. *Immunol Lett*, 2017, 183: 62-72[2017-12-26]. <http://sciencedirect.com/science/journal/01652478>. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.02.002.
- [34] GARG A D, MORE S, RUFO N, et al. Trial watch: immunogenic cell death induction by anticancer chemotherapeutics[J / OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(12): e1386829[2017-12-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1816/>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1386829.
- [35] ERALP Y, WANG X, WANG J, et al. Doxorubicin and paclitaxel enhance the antitumor efficacy of vaccines directed against HER 2/ neu in a murine mammary carcinoma model[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(4): R275-283[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC468620/>. DOI: 10.1186/bcr787.
- [36] APETOH L, GHIRINGHELLI F, TESNIERE A, et al. The interaction between HMGB1 and TLR4 dictates the outcome of anticancer chemotherapy and radiotherapy[J/OL]. *Immunol Rev*, 2007, 220: 47-59 [2017-12-26]. [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1600-065X](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1600-065X). DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00573.x
- [37] BELL C W, BOTOS I, HALL P R, et al. The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291(6): C1318-1325. DOI: 10.1179/096805106X118780.
- [38] 冯勤梅, 王颖, 葛海良, 等. 紫杉醇联合顺铂诱导的凋亡卵巢癌细胞的免疫原性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2009, 16(2): 130-135. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X-2009.2.006.
- [39] MARTIN S, DUDEK-PERIC A M, MAES H, et al. Concurrent MEK and autophagy inhibition is required to restore cell death associated danger-signalling in Vemurafenib-resistant melanoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 93(3): 290-304. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.12.003.
- [40] REN J, DI L, SONG G, et al. Selections of appropriate regimen of high-dose chemotherapy combined with adoptive cellular therapy with dendritic and cytokine-induced killer cells improved progression-free and overall survival in patients with metastatic breast cancer: reargument of such contentious therapeutic preferences[J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(10): 780-788. DOI: 10.1007/s12094-013-1001-9.

[收稿日期] 2017-12-28

[修回日期] 2018-02-28

[本文编辑] 党瑞山