

# 树突状细胞疫苗的临床研究进展

谢方林综述,伍 烽审校

关键词:树突状细胞;免疫治疗;疫苗

中图分类号:R730.51 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2005)06-0376-02

## 1 树突状细胞的生物学特征

树突状细胞(Dendritic Cells,DC)最先由 Steinman 在 1973 年描述,是体内最活跃、功能最强大的专职抗原提呈细胞。DC 广泛存在于淋巴组织和非淋巴组织中,在血细胞中占单个核细胞总数的 0.5%~1%。在大多数组织中,DC 以不成熟形式存在,其 MHC、共刺激分子和黏附分子的表达低,不能够有效地捕捉抗原和激活 T 细胞。而多种细胞因子能够在体外培养中刺激外周血、骨髓和脐血中 DC 前体,如在 GM-CSF、IL-4 和 TNF- $\alpha$  的作用下,产生成熟的树突状细胞。

成熟的 DC 能够表达高水平的共刺激分子、黏附分子及 MHC 分子,有效的内化、加工和提呈可溶性抗原,并能激发静息的 T 细胞,启动 T 细胞介导的特异性抗肿瘤免疫反应。

## 2 DC 疫苗抗肿瘤的主要机制

机体的抗肿瘤免疫学机制十分复杂,但主要是依靠细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)的免疫应答来杀伤肿瘤细胞,但 CTL 并不能识别完整的肿瘤抗原分子,只能特异性地识别来源于肿瘤抗原亲本、由 MHC 分子递呈的抗原多肽。肿瘤细胞表面的 MHC 抗原肽复合物、共刺激分子和黏附分子表达低下<sup>[1,2]</sup>,不能有效的诱导 T 细胞活化,故难以激发抗肿瘤特异性 CTL 的产生。而树突状细胞则能通过下面三条信号转导途径来激活静息 T 淋巴细胞:DC 的 MHC 分子与胞内加工处理后的抗原肽形成复合体,并表达于 DC 表面,为激活静息的 T 淋巴细胞提供第一信号;共刺激分子及黏附分子(如:CD80/CD86)与 T 淋巴细胞膜表面的配体(如 CD28 等)结合,提供第二信号;DC 合成和分泌一些重要的细胞因子(如 IL-12 和 IFN- $\alpha$ ),提供第三信号。这三条已知的途径共同作用促进了 T 淋巴细胞的活化。

因此,DC 在启动特异性抗肿瘤免疫反应的抗原递呈中发挥着关键性作用。

## 3 DC 疫苗的研究进展

### 3.1 临床研究

Hsu<sup>[3]</sup>首次报道在临床上使用负载有自体肿瘤抗原的 DC 疫苗治疗 4 名滤泡状非霍杰金 B 细胞淋巴瘤病人,发现有 3 名病人出现肿瘤部分或完全消除。Ikeguchi 等<sup>[4]</sup>在分析胃癌患者肿瘤组织中发现 DC 的浸润程度与病人远处淋巴结、腹腔转移和病情恶性程度成负相关。Maier 等<sup>[5]</sup>采用自体肿瘤裂解液处理的 DC 疫苗瘤内注射治疗 10 例淋巴瘤病人,有 1 例完全缓解、4 例部分缓解。Kuglar 等<sup>[6]</sup>对 17 例晚期肾癌病人用 DC 融合疫苗进行治疗,结果表明 41% 的患者获得疗效,其中有 4 例完全缓解。Marten 等<sup>[7]</sup>在对 15 例晚期肾癌的 DC 疫苗治疗的 I 期临床试验表明有 7 例病情稳定、7 例维持原状、1 例部分缓解,同时发现治疗期间患者外周血中淋巴细胞明显增多。在对晚期皮肤癌的临床治疗试验中也同样表明 DC 疫苗能产生抗肿瘤特异性反应和临床疗效<sup>[8]</sup>。近两年,DC 疫苗作为肿瘤生物治疗的方案已获的美国 FDA 批准正式进入临床试验,DC 疫苗的研究展现了极好的发展和临床应用前景<sup>[9]</sup>。

### 3.2 剂量和途径

Knight 等<sup>[10]</sup>报道在体内给予荷载小剂量肿瘤抗原肽的 DC 时可增强抗肿瘤免疫作用;反之,则抑制抗肿瘤免疫。齐红等<sup>[11]</sup>从人脐血中分离出 DC,以不同浓度与 IL-2 激活的脐带干细胞共育,检测其 CTL 活性。证实脐血 DC 在  $1 \times 10^5$ /ml 浓度以下时能显著增强效应细胞 CTL 活性,高于此浓度时,则呈不显著或抑制作用。因此,他们认为脐血 DC 对 CTL 活性呈双向调节作用。Butterfield 等<sup>[12]</sup>使用 DC 疫苗治疗 18 例黑色素瘤,病人分为 6 组,每组分别用  $10^5$ 、 $10^6$  和  $10^7$  的 DC 数,采用静脉或皮下注射给药方式,通过多种检测方法发现其免疫原性的增强皮下注射优于静脉注射。Schuler、Thurnet B

收稿日期:2004-11-01;修回日期:2005-03-08

作者单位:400016 重庆医科大学生物医学工程系,医学超声工程研究所(本单位为省部共建国家重点实验室)



等<sup>[13]</sup>对 16 例黑色素瘤研究,用  $1.2 \sim 2.8 \times 10^6$  剂量的 DC 皮下注射,每个病人共注射 5 次。结果发现,8 例病情稳定,1 例完全缓解。Micheal 等<sup>[14]</sup>对 19 例黑色素瘤病人的研究中采用负载自体肿瘤细胞裂解物的 DC 进行了 I 期临床试验,DC 剂量为  $(1 \sim 5) \times 10^6$ ,采用皮下注射、共注射 6 次,每次间隔两周。其中,12 例完成整个疗程,结果发现 3 例病人出现完全缓解,3 例有部分缓解。因此认为 DC 疫苗的剂量以  $10^5 \sim 10^6$  细胞数,皮内注射为佳。

### 3.3 临床展望

虽然目前肿瘤疫苗尚处于临床试验阶段,仅用于恶性肿瘤的辅助治疗,需进一步研究证实其临床价值,但由于 DC 在抗肿瘤作用中的特殊地位和近年来一系列研究成果表明:DC 疫苗将会是一种很有希望和实用前景的抗肿瘤方案。

大多数临床研究均发现一般都能检测到由 DC 疫苗所致的抗肿瘤免疫反应,提示负载有肿瘤抗原的 DC 在体内是能够表达和增强肿瘤免疫原性。尤其是肿瘤细胞和树突状细胞的融合细胞肿瘤疫苗,它不仅具有完整的肿瘤抗原,而且具有抗原呈递细胞的特性,能够有效的呈递肿瘤抗原给 T 淋巴细胞。从而激发机体产生特异性的抗肿瘤免疫应答。当然,要使树突状细胞肿瘤疫苗真正成为临床上能广泛应用的肿瘤疫苗还面临着各种挑战,如:制备的最优方法以及接种的最佳程序还不完全清楚,这都将影响树突状细胞肿瘤疫苗的疗效;另外,一个潜在的危险是其长期作用中有可能诱发机体的自身免疫反应。这些问题有待于进一步研究解决。

### 参考文献:

[1] Nestle FO, Burg G, Dummer R, et al. New perspectives on immunobiology and immunotherapy of melanoma [J]. Immunology Today, 1999, 20(1):5-7.  
 [2] Chong H, Hutchinson G, Hart IR, et al. Expression of B7 co-stimulatory molecules by B16 melanoma results in a natural killer cell-dependent systemic immunity only against B7 ex-

pressing tumors[J]. Br J Cancer, 1998, 78(8):1043-1050.  
 [3] Hsu FJ, Benike C, Fagnoni P, et al. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen\_pulse dendritic cell[J]. Nat Med, 1996, 2(1):52-58.  
 [4] Ikeguchi M, Cai J, Yamane N, et al. Clinical significance of spontaneous apoptosis in advanced gastric adenocarcinoma [J]. Cancer, 1999, 85(11):2329-2335.  
 [5] Maier T, Turkyi A, Tassis A, et al. Vaccination of patients with cutaneous T-cell lymphoma using intranodal injection of autologous tumor\_lystate\_pulsed dendritic cells[J]. Blood, 2003, 102(7):2338-2344.  
 [6] Kugler A, Stuhler G, Walden P, et al. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with cell-dendritic cell hybrids[J]. Nature Medicine, 2000, 6(3):332-336.  
 [7] Marten A, Flieger D, Renoth S, et al. Therapeutic vaccination against metastatic renal cell carcinoma by autologous dendritic cells:preclinical results and outcome of a first clinical phase I trial[J]. Cancer Immunol Immunother, 2002, 51(11-12):637-644.  
 [8] Nestle F, Conrad C. Dendritic cell therapy for skin cancer[J]. Vax Sanguinis, 2004, 87(Suppl. 2):S112-S114.  
 [9] Study ID Numbers:NCRR-M01RR00030-0177;M01RR00030. National Center for Research Resources (NCRR), February, 2002, NCT00006430. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006430>. (临床试验数据库的网上公告).  
 [10] Knight SC, Hunt R, Dore C, et al. Influence of dendritic cells in tumor growth [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1985, 82(13):4495-4497.  
 [11] 齐红,付勤,张耿月,等. 人脐带血树突状细胞激活抗肿瘤免疫实验研究[J]. 中华临床杂志, 2003, 3(1):24-25.  
 [12] Butterfield LH, Ribas A, Dissette VB, et al. Determinant spreading associated with clinical response in dendritic cell-based immunotherapy for malignant melanoma[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(3):998-1008.  
 [13] Schuler-Thurnet B, Schultz ES, Berger TG, et al. Rapid induction of tumor-specific type 1 T helper cells in metastatic melanoma patients by vaccination with mature, cryopreserved, peptide-loaded monocyte-derived dendritic cells[J]. J Exp Med, 2002, 195(10):1279-1288.  
 [14] Micheal GE, O'Rourke MG, Johnson M, et al. Durable complete clinical responses in a phase I trial using an autologous melanoma cell/dendritic cell vaccine[J]. Cancer Immunol Immunother, 2003, 52(6):387-395.

[编辑:刘红武;校对:周永红]