

· 综 述 ·

恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗
研究进展*

王 俞 综述 崔书中 审校

摘要 观察恶性肿瘤患者的免疫状态,分析恶性肿瘤的发生、发展,在判断患者预后和抗肿瘤治疗疗效上有一定的意义。肿瘤宿主多存在细胞免疫功能紊乱,临床上采用检测外周血淋巴细胞亚群和其他免疫细胞来评估患者的免疫状态。此外,随着肿瘤学、免疫学以及分子生物学等相关学科的迅速发展和交叉渗透,肿瘤免疫治疗的研究突飞猛进,已成为继手术、放射治疗和化学治疗之后又一种重要的抗肿瘤治疗手段,为恶性肿瘤患者的治疗带来新的希望。本文就恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展进行综述。

关键词 恶性肿瘤 淋巴细胞亚群 树突状细胞 髓源抑制性细胞 免疫治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20131206

Research progress in immune function of patients with
malignant tumors and immunotherapy for cancers

Correspondence to: Shuzhong CUI; E-mail: cuishuzhong@126.com

No.2 Department of Abdominal Surgery, The Affiliated Oncologic Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China.

This work was supported by the scientific research project (project Number:2012c66) of doctor and returned overseas students from Guangzhou Medical University.

Abstract Observing the immune function of patients with malignant tumor has a specific significance in the evaluation of the occurrence and development of cancer and in judging patient prognosis and efficacy of anti-cancer therapy. Tumor-bearing hosts often show dysfunction in cellular immunity. In clinics, we often detect lymphocyte subsets and other immunocytes to evaluate the condition of the patient's immunity. Given the rapid development and cross-penetration of oncology, immunology, molecular biology, and other related disciplines, tumor immunotherapy has now become another important anti-tumor treatment following surgery, radiation therapy, and chemotherapy, and it is also now a new approach in treating cancer. This review focuses on the progress of the immune function of patients with malignant tumors and on the immunotherapy for cancers.

Keywords: malignant tumor, lymphocyte subsets, dendritic cells, myeloid-derived suppressor cells, immunotherapy

肿瘤的发生、发展与机体的免疫状态密切相关,随着对机体抗肿瘤的特异性免疫应答的深入研究,以及对肿瘤免疫逃逸机制和肿瘤微环境的深入认识,肿瘤免疫治疗成为新的研究热点。本文重点介绍恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展。

1 恶性肿瘤患者的淋巴细胞亚群情况

1.1 T淋巴细胞和NK细胞

T淋巴细胞表面共有标志物是CD3⁺分子,根据细胞表面是否表达CD4和CD8将T淋巴细胞分为CD3⁺CD4⁺T淋巴细胞和CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞2个T淋巴细

胞亚群。CD4⁺T细胞为辅助性T淋巴细胞(helper T cell, Th),具有协助体液免疫和细胞免疫的功能,分泌细胞因子辅助机体完成抗肿瘤免疫。CD8⁺T细胞为细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T cell, Tc),是主要的细胞毒效应细胞,具有特异性杀伤活性。正常生理状态下这两个T淋巴细胞亚群比值保持动态平衡,以维持机体细胞的免疫功能的稳定。恶性肿瘤患者则出现免疫失衡,多表现为细胞免疫功能紊乱,主要表现为T淋巴细胞亚群发生改变,具体表现为CD3⁺T淋巴细胞、CD3⁺CD4⁺T淋巴细胞以及NK细胞含量明显低于正常人,而CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞比例上升,

作者单位:广州医科大学附属肿瘤医院腹外二科(广州市510095)

*本文课题受广州医学院博士、留学回国人员科研项目(编号:2012C66)资助

通信作者:崔书中 cuishuzhong@126.com

CD4⁺/CD8⁺比值下降^[1-3]。Wang等^[3]利用流式细胞仪分析了57例胃癌患者和27例健康者外周血T淋巴细胞亚群情况。结果发现,与健康组比较胃癌组患者外周血T淋巴细胞亚群中CD4⁺T淋巴细胞比例降低,而CD8⁺T淋巴细胞比例上升,并发现胃癌组中进展期胃癌患者较早期胃癌患者CD4⁺T淋巴细胞比例更低,CD8⁺T淋巴细胞比例更高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。临床上常通过检测肿瘤患者外周血中T淋巴细胞亚群和NK细胞的异常变化来了解机体的免疫动态,可指导免疫调节剂及其他药物的使用,以评估疗效。

1.2 Th1/Th2及Tc1/Tc2漂移

1986年Mosmann等^[4]通过T细胞克隆技术首先在小鼠实验中证实CD4⁺辅助性T淋巴细胞可分为Th1和Th2两类,各自分泌不同的细胞因子,此后在人和其他动物中均得到证实。两类细胞的前体细胞为Th0细胞,Th1和Th2亚群之间能相互影响,分泌的细胞因子均能刺激自身分化和发展而抑制对方的分化和发展。随后发现CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞也可根据分泌的细胞因子的不同分为Tc1和Tc2细胞^[5]。正常生理状态下,机体通过调节Th1/Th2、Tc1/Tc2细胞的比例,维持细胞免疫和体液免疫的动态平衡,如果Th1/Th2及Tc1/Tc2平衡失调,出现Th1向Th2、Tc1向Tc2转化的趋势称为Th1/Th2及Tc1/Tc2漂移。现已发现乳腺癌、膀胱癌、胃癌、结直肠癌、白血病等多种类型肿瘤患者体内出现了Th1/Th2及Tc1/Tc2漂移现象^[5-8],即荷瘤机体强势表达Th2及Tc2类细胞因子,而Th1及Tc1类细胞因子表达减弱。王长印等^[8]对消化道肿瘤的研究表明,胃癌、结直肠癌患者血清中IL-2、IFN- γ 等Th1型细胞因子与正常组比较均显著降低,而IL-4、IL-6、IL-10等Th2型细胞因子均显著升高。因此,使荷瘤机体由Th2、Tc2向Th1、Tc1漂移,为肿瘤的免疫治疗提供了新思路。

1.3 调节性T细胞

肿瘤患者体内存在多种类型的免疫抑制细胞,其中调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)在肿瘤的发生、发展过程中发挥着极为重要的作用。Treg可以通过多种机制来抑制免疫效应细胞的功能,是肿瘤免疫逃逸的关键因素。这些机制包括分泌抑制性细胞因子抑制效应细胞功能、分泌颗粒酶和穿孔素杀伤效应细胞、干扰效应细胞的代谢功能。Treg还可通过调控树突状细胞来影响其自身的分化和增殖等^[9]。

在肿瘤微环境中,CD4⁺CD25⁺Treg是目前研究的热点,其为对正向免疫应答(包括B细胞、T细胞、抗原递呈细胞等参与的免疫应答)起负向调控作用的CD4⁺T细胞亚群,具有免疫抑制性和免疫无能两大功

能特征。CD4⁺CD25⁺Treg具有免疫抑制效应,通过其T细胞受体(T cell receptor, TCR)活化成为抑制性效应T细胞,可抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞的活性,抑制NK细胞、B细胞以及其他免疫细胞的功能,导致对肿瘤的免疫耐受,参与肿瘤的免疫逃逸,使肿瘤特异性T效应细胞不能扩增到一定水平以根除肿瘤。多项研究发现:在胃癌、结直肠癌、肝癌、白血病等不同实体肿瘤患者的外周血、淋巴结及肿瘤浸润区域组织中,均存在CD4⁺CD25⁺Treg比例增高的现象,并且其增高水平与病程进展和临床病理存在显著相关性^[10-13]。以Treg及相关免疫抑制性分子作为治疗靶点,通过特异性或非特异性的方法清除Treg的数量、抑制Treg的功能来开展肿瘤免疫治疗势必具有良好的临床应用前景。

2 树突状细胞和髓源抑制性细胞

2.1 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)由美国学者Steinman于1973年发现,是机体功能最强的专职性抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APC),因其成熟时伸出许多树突样或伪足样突起而得名^[14]。DC是一组异型性细胞群,根据其不同的发育阶段可将其分为前体DC、未成熟DC(imDC)、成熟DC(mDC)。DC与肿瘤的发生、发展有着密切关系,能高效地摄取、加工处理和递呈抗原。

肿瘤患者外周血中有功能的成熟DC数量显著减少,未成熟DC大量积累。Nefedova等^[15]研究表明肿瘤细胞可产生多种可溶性因子,包括VEGF、M-CSF、GM-CSF、IL-10等,活化JAK2/STAT3途径,从而诱导DC的分化障碍,导致未成熟DC细胞聚集,使肿瘤患者体内成熟DC数量下降。最新研究表明,肿瘤细胞还可通过分泌Sema3A抑制DC的成熟和免疫学功能^[16]。

2.2 髓源抑制性细胞

髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一群异质性细胞,来源于骨髓祖细胞和未成熟髓细胞(imature myeloid cells, IMCs),是DCs、巨噬细胞和(或)粒细胞的前体,正常情况下该群细胞可以分化为DCs、巨噬细胞和(或)粒细胞^[17]。但在如肿瘤、炎症、外伤及自身免疫疾病的病理情况下,这些前体细胞由骨髓募集到外周,并进一步诱导扩增和活化,均可以检测到MDSCs在机体内大幅度的增加。

肿瘤来源的一系列慢性炎症相关的生物活性因子在介导MDSCs的募集和活化中起关键作用,肿瘤细胞可以通过分泌GM-CSF、VEGF等因子诱导MDSCs的产生、募集和活化,MDSCs则作为一类新型的

抑制性免疫细胞亚群参与肿瘤的免疫逃逸,促进肿瘤细胞生长^[18]。其机制可以概括为两个方面^[19]:一方面 MDSCs 可以表达多种促血管形成因子,如 VEGF、bFGF (basic fibroblast growth factor) 和 MMPs, 这些因子能够直接促进肿瘤血管的形成。另一方面 MDSCs 可以通过表达高水平的转录生长因子 β 、一氧化氮、精氨酸酶、反应氧族等抑制 T 细胞介导的特异性抗肿瘤免疫以及 NK 和巨噬细胞介导的天然抗肿瘤免疫。因此促进 IMCs 的分化成熟、抑制 MDSCs 的扩增和活化,甚至合理剔除已扩增及活化的 MDSCs 是靶向 MDSCs 肿瘤免疫治疗的一项策略^[20]。

3 恶性肿瘤患者的免疫治疗

3.1 非特异性免疫治疗

3.1.1 非特异性免疫刺激剂 非特异性免疫刺激剂,如 OK-432、云芝多糖 (polysaccharide krestin, PSK)、胸腺肽及香菇多糖等可以促进单核巨噬细胞的增殖,增强 T 淋巴细胞、NK 细胞的活性和多种细胞因子的释放。应用免疫调节剂 OK-432 和 PSK 瘤内注射或化疗和手术联合腹腔内注射治疗进展期胃癌,可以提高胃癌患者的生活质量,延长生存期^[21-22]。Hamuro^[23]研究发现,香菇多糖与化疗药物联合应用后 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比例及 NK 细胞活性与单纯化疗者比较均显著提高。

3.1.2 细胞因子 细胞因子类药物^[24]是一类由活化的免疫细胞或间质细胞合成、分泌的具有调节细胞生长分化成熟、调节免疫应答、参与炎症反应、抑制肿瘤生长等功能的小分子多肽类活性分子。目前已批准上市的细胞因子药物包括 IFN、IL-2、TNF 及集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF) 等。临床多作为辅助用药与其他抗肿瘤药物联合使用,虽有一定疗效,但往往病例数较少,需要更合理的大规模多中心临床试验加以评价。

3.1.3 过继免疫疗法 肿瘤过继免疫疗法 (adoptive immunotherapy) 是将自身或异体的抗肿瘤效应细胞的前体细胞,在体外采用 IL-2、抗 CD3 单抗、特异性多肽等激活剂进行诱导、激活和扩增,然后回输给肿瘤患者,提高患者抗肿瘤免疫力,以达到治疗和预防复发的目的^[25]。临床用于过继免疫疗法常见的细胞有:淋巴因子激活的杀伤细胞 (lymphokine activated killer, LAK)、肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)、细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine-induced killer, CIK)、CD3AK 细胞、细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T-lymphocyte, CTL) 等。

3.2 特异性免疫治疗

3.2.1 单克隆抗体治疗 抗肿瘤单克隆抗体药物一般包括两类:一是抗肿瘤单抗;二是抗肿瘤单抗偶联

物,或称免疫偶联物。自 1997 年单克隆抗体西妥单抗 (Rituxin) 第 1 个被美国食品药品监督管理局批准上市以来,经过 10 余年的努力,目前至少有 7 种抗体被相继证实具有临床疗效。曲妥珠单抗 (Trastuzumab)^[26]是一种能与人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 结合的人源化单克隆抗体,用于治疗乳腺癌;Rituxan (rituximab) 是抗 CD20 抗原的嵌合抗体,用于治疗非霍奇金淋巴瘤;Bevacizumab (avastin) 是一种重组的人类单克隆 IgG1 抗体,通过抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 的生物学活性而起作用,用于治疗转移性结直肠癌;抗表皮生长因子受体 (EGFR) 的 Ebitux (cetuximab),用于治疗结肠癌和头颈部癌症;抗 CD20B 细胞表面抗原 Zevalin (ibritumomab tiuxetan) 和 Bexxar (tositumomab),用于治疗非霍奇金 B 型淋巴瘤;抗 CD52 淋巴细胞表面抗原的 Campath (alemtuzumab),用于治疗慢性 B 淋巴细胞白血病和 T 细胞淋巴瘤^[27];抗 CD33 白血病细胞表面抗原的 Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin),用于治疗急性骨髓性白血病。这些抗体被称为癌症的“分子靶向药物”,更多的分子靶向药物有望在不久的将来应用于临床。

3.2.2 肿瘤疫苗 肿瘤疫苗治疗是通过给患者体内导入肿瘤抗原来激发患者主动的抗肿瘤特异性免疫反应,从而破坏肿瘤细胞,同时也产生抗肿瘤相关的免疫记忆。近年来多肽疫苗、核酸疫苗、全蛋白疫苗、抗独特性抗体疫苗、重组病毒疫苗、细菌疫苗、基因修饰的肿瘤细胞疫苗、DC 疫苗等得到广泛研究和应用,其中以 DC 为基础的肿瘤疫苗显示出了良好的应用前景^[28]。肿瘤疫苗在动物实验中已显示了一定的疗效,但仍需要进行更多的临床研究,探索其疗效和安全性。

4 结语

深入研究恶性肿瘤患者的免疫功能状态变化以及肿瘤对局部和全身免疫反应的双重作用,设计合理的免疫治疗方案,对有效激发抗肿瘤免疫、杀灭微小癌病灶、防治肿瘤根治术后转移复发具有重要的意义。临床医师及科研工作者应进一步加深对肿瘤生物学的理解和认识,发展更为切实可行的新技术和新方法,使更多的恶性肿瘤患者受益。

参考文献

- 1 Das S, Karim S, Datta Ray C, et al. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients with cervical cancer[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2007, 98(2):143-146.
- 2 Liu G, Ren H, Sun XJ, et al. Distribution of natural killer cells and T-lymphocyte subsets in peripheral blood, gallbladder cancer and surrounding tissue[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007, 6(1):81-86.
- 3 Wang L, Shen Y. Imbalance of circulating T-lymphocyte subpopulation in gastric cancer patients correlated with performance status

-]]. Clin Lab, 2013, 59(3-4):429-433.
- 4 Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone I. definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. 1986]]. J Immunol, 2005, 175(1):5-14.
 - 5 Ehi K, Ishigami S, Masamoto I, et al. Analysis of T-helper type 1 and 2 cells and T-cytotoxic type 1 and 2 cells of sentinel lymph nodes in breast cancer]]. Oncol Rep, 2008, 19(3):601-607.
 - 6 Lang F, Linlin M, Ye T, et al. Alterations of dendritic cell subsets and TH1/TH2 cytokines in the peripheral circulation of patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder]]. J Clin Lab Anal, 2012, 26(5): 365-371.
 - 7 Podhorecka M, Dmoszynska A, Rolinski J, et al. T type 1/type 2 subsets balance in B-cell chronic lymphocytic leukemia—the three-color flow cytometry analysis]]. Leuk Res, 2002, 26(7): 657-660.
 - 8 Wang CY, Zou X, Che ZX, et al. The monitoring and analysis of Th1/Th2 cells in patients with gastrointestinal cancer]]. Current Immunology, 2004, 24(1):72-76.[王长印,邹 雄,车至香,等.消化道肿瘤患者 Th1/Th2 细胞的监测和分析]].现代免疫学,2004,24(1): 72-76.]
 - 9 Lu XT, Liu JT. Advancements in the research on CD4⁺CD25⁺regulatory T cells in tumor immunity and chemotherapy]]. Chin J Clin Oncol, 2008, 35(11):656-658.[卢晓婷,刘俊田.CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞在肿瘤免疫及化疗方面的研究进展]].中国肿瘤临床,2008, 35(11):656-658.]
 - 10 Sasada T, Kimura M, Yoshida Y, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression]]. Cancer, 2003, 98(5):1089-1099.
 - 11 Lee WC, Wu TJ, Chou HS, et al. The impact of CD4⁺CD25⁺T cells in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma]]. Surgery, 2012, 151(2):213-222.
 - 12 Jadidi-Niaragh F, Yousefi M, Memarian A, et al. Increased frequency of CD8⁺ and CD4⁺ regulatory T cells in chronic lymphocytic leukemia: association with disease progression]]. Cancer Invest, 2013, 31(2):121-131.
 - 13 Bacic D, Uravic M, Bacic R, et al. Augmentation of regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) correlates with tumor stage in patients with colorectal cancer]]. Coll Antropol, 2011, 35(Suppl 2):65-68.
 - 14 Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future]]. Annu Rev Immunol, 2012, 30:1-22.
 - 15 Nefedova Y, Cheng P, Gilkes D, et al. Activation of dendritic cells via inhibition of Jak2/STAT3 signaling]]. J Immunol, 2005, 175(7): 4338-4346.
 - 16 Zhou XL, Huang Y, Wang F, et al. Effects of Sema3A derived from tumor cells on functions of dendritic cells]]. J Zhejiang Univ(Medical Sci), 2010, 39(4):364-369.[周卸来,黄 茵,王 芳,等.肿瘤细胞表达 Sema3A 对树突状细胞功能的影响]].浙江大学学报(医学版), 2010,39(4):364-369.]
 - 17 Duffy A, Zhao F, Haile L, et al. Comparative analysis of monocytic and granulocytic myeloid-derived suppressor cell subsets in patients with gastrointestinal malignancies]]. Cancer Immunol Immunother, 2013, 62(2):299-307.
 - 18 Nagaraj S, Gabrilovich DI. Tumor escape mechanism governed by myeloid-derived suppressor cells]]. Cancer Res, 2008, 68(8): 2561-2563.
 - 19 Du WJ, Yu JP, Li H, et al. Expression of IDO in tumor induced myeloid-derived suppressor cells and its mechanism]]. Chin J Clin Oncol, 2011, 38(7): 372-376.[杜伟娇,于津浦,李 慧,等.肿瘤诱导的髓系来源抑制细胞中 IDO 表达相关机制研究]].中国肿瘤临床, 2011,38(7):372-376.]
 - 20 Martin F, Apetoh L, Ghiringhelli F. Role of myeloid-derived suppressor cells in tumor immunotherapy]]. Immunotherapy, 2012, 4(1): 43-57.
 - 21 Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, et al. A combination immunochemotherapy of 5-fluorouracil, cisplatin, leucovorin, and OK-432 for advanced and recurrent gastric carcinoma]]. Hepato-gastroenterology, 2003, 50(54):2259-2263.
 - 22 Tanaka H, Muguruma K, Ohira M, et al. Impact of adjuvant immunochemotherapy using protein-bound polysaccharide-K on overall survival of patients with gastric cancer]]. Anticancer Res, 2012, 32(8):3427-3433.
 - 23 Hamuro J. Anticancer immunotherapy with perorally effective lentinan]]. Gan To Kagaku Ryoho, 2005, 32(8):1209-1215.
 - 24 Hernandez-Alcoceba R, Sangro B, Berraondo P, et al. Cytokines for the treatment of gastrointestinal cancers: clinical experience and new perspectives]]. Expert Opin Investig Drugs, 2013, 22(7):827-841.
 - 25 Vacchelli E, Eggermont A, Fridman WH, et al. Trial watch: adoptive cell transfer for anticancer immunotherapy]]. Oncoimmunology, 2013, 2(5):e24238.
 - 26 Bighin C, Pronzato P, Del Mastro L. Trastuzumab emtansine in the treatment of HER-2-positive metastatic breast cancer patients]]. Future Oncol, 2013, 9(7):955-957.
 - 27 Stephens DM, Byrd JC. Improving the treatment outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia through targeted antibody therapy]]. Hematol Oncol Clin North Am, 2013, 27(2):303-327.
 - 28 Steinman RM. Dendritic cells in vivo: a key target for a new vaccine science]]. Immunity, 2008, 29(3):319-324.

(2013-07-29 收稿)

(2014-03-02 修回)

(本文编辑:张侃)

作者简介

王俞 硕士研究生。研究方向为腹部肿瘤的临床和基础研究。

E-mail: wangyu2011125@126.com

