

- agnosis and prognosis of mild traumatic brain injury/concussion[J]. J Neurotrauma,2013,30(8):657-670
- 3 Diaz - Arrastia R, Wang KK, Papa L, *et al.* Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C - terminal hydrolase - L1 and glial fibrillary acidic protein[J]. J Neurotrauma,2014,31(1):19-25
- 4 Papa L, Ramia MM, Kelly JM,*et al.* Systematic review of clinical research on biomarkers for pediatric traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma,2013,30(5):324-338
- 5 Bellander BM, Olafsson IH, Ghatan PH, *et al.* Secondary insults following traumatic brain injury enhance complement activation in the human brain and release of the tissue damage marker S100B[J]. Acta Neurochir;Wien,2011,153(1):90-100
- 6 Rainey T, Lesko M, Sacho R, *et al.* Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time - point[J]. Resuscitation,2009,80(3):341-345
- 7 Thelin EP, Johannesson L, Nelson D, *et al.* S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma,2013,30(7):519-528
- 8 Honda M, Tsuruta R, Kaneko T,*et al.* Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S - 100B and neuron - specific enolase[J]. J Trauma,2010,69(1):104-109
- 9 Lumpkins KM, Boicchio GV, Keledjian K, *et al.* Glial fibrillary acidic protein is highly correlated with brain injury[J]. J Trauma,2008,65(4):778-782
- 10 Papa L, Lewis LM, Falk JL,*et al.* Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention[J]. Ann Emerg Med,2012,59(6):471-483
- 11 Helmy A, Carpenter KL, Menon DK, *et al.* The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2011;31(2):658-670
- 12 Guzel A, Er U, Tatli M, *et al.* Serum neuron - specific enolase as a predictor of short - term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury[J]. Neurosurg Rev,2008,31(4):439-444
- 13 Böhmer hmer AE, Oses JP, Schmidt AP, *et al.* Neuron - specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury[J]. Neurosurgery,2011,68(6):1624-1630
- 14 Brophy GM, Mondello S, Papa L, *et al.* Biokinetic analysis of ubiquitin C - terminal hydrolase - L1 (UCH - L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids[J]. J Neurotrauma,2011,28(6):861-870
- 15 Berger RP, Hayes RL, Richichi R, *et al.* Serum concentrations of ubiquitin C - terminal hydrolase - L1 and α II - spectrin breakdown product 145 kDa correlate with outcome after pediatric TBI [J]. J Neurotrauma,2012,29(1):162-167
- 16 Papa L, Lewis LM, Silvestri S, *et al.* Serum levels of ubiquitin C - terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention[J]. J Trauma Acute Care Surg,2012,72(5):1335-1344
- 17 Mondello S, Papa L, Buki A,*et al.* Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study [J]. Crit Care,2011,15(3):R156
- 18 Berger RP, Bazaco MC, Wagner AK, *et al.* Trajectory analysis of serum biomarker concentrations facilitates outcome prediction after pediatric traumatic and hypoxicemic brain injury[J]. Dev Neurosci,2010,32(5-6):396-405
- 19 Feala JD, Abdulhameed MD, Yu C,*et al.* Systems biology approaches for discovering biomarkers for traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma,2013,30(13):1101-1106 (收稿日期:2014-03-06)
(修回日期:2014-03-28)

肿瘤过继性细胞免疫治疗

陈勇伟 王 坚

摘 要 目前,肿瘤的细胞免疫治疗成为国内外研究的热点问题。其中,在过继性细胞免疫治疗(adoptive cellular immunotherapy,ACI)研究方面取得了很大成效。随着对人类免疫系统的认识和肿瘤发生机制的深入研究,肿瘤的免疫治疗的疗效不断得到提高,特别是在过继性细胞免疫治疗中,利用近代的转基因技术和细胞培养技术等,使得利用细胞免疫疗法彻底治愈肿瘤成为可能,本文将就肿瘤和免疫的关系、过继性细胞免疫治疗存在的优缺点及研究进展做一综述。

作者单位:524000 湛江,广东医学院附属医院泌尿外科

通讯作者:王坚,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:zj_wangjian@126.com

关键词 肿瘤 过继性免疫 细胞免疫治疗

[中图分类号] R4 [文献标识码] A

近年来,在治疗肿瘤方面取得了很大进步,各种手术、化学、放射治疗,在很大程度上提高了肿瘤患者的存活率。但这些治疗方法仅对部分肿瘤患者有效,很多患者仍会出现转移、复发等情况。因此,肿瘤细胞免疫治疗应运而生。这是一种以调动机体的免疫功能,以此抑制肿瘤细胞的继续增殖或将肿瘤的残留病灶清除干净的治疗方法。

一、免疫与肿瘤的关系

1. 肿瘤抗原:肿瘤抗原是细胞癌变过程中出现的新抗原及过度表达的抗原物质的总称,包括肿瘤相关抗原与肿瘤特异性抗原。根据肿瘤诱发和发生情况,肿瘤抗原又可分为肿瘤病毒中所引发的表位、谱系特异性肿瘤抗原、非突变的癌胚抗原、在各类肿瘤细胞上的非突变抗原等^[1]。其中肿瘤特异性抗原(tumor-specific antigen, TSA)能够识别肿瘤细胞,并能通过激活免疫系统将肿瘤物质清除。目前,发现了多种与 TSA 结合的 HLA 分子, TSA 通常会连接 MHC 分子(I 类或 II 类)中的多肽结合域,以形成复合物的形式而存在于细胞的表面^[2]。肿瘤细胞中含有的 HLA-抗原肽复合物,在被 CTL 识别后诱导机体发生免疫反应,通过释放各种细胞因子或诱导凋亡等多种方式特异性杀伤肿瘤细胞。

2. 机体对肿瘤的免疫反应:研究表明,肿瘤并非单纯的局部疾病,而是一种全身性疾病在局部的表现。很多肿瘤治疗方法虽然能在一定层度上抑制肿瘤细胞的增殖,但却难以完全清除机体内所有的肿瘤细胞,而且化疗和放疗的治疗方式易使患者体内的肿瘤细胞产生耐受,从而影响治疗效果。肿瘤免疫治疗的出现,可以有效避免了药物治疗所造成的不良反应,为治疗恶性肿瘤带来了新的希望。

人体对肿瘤的免疫多以 T 细胞介导的细胞免疫为主,这个过程一般需要经过 3 个阶段:第一阶段是感应阶段,主要表现为机体内的靶细胞对肿瘤抗原的识别加工和递呈,并且这个过程还受到 MHC 的限制。第二阶段是免疫细胞的活化反应阶段, T 细胞的充分活化一般需要两个信号,第一信号为抗原特异性信号,即由 T 细胞表面的 TCR/CD3 复合物与抗原递呈细胞(APC)上的 MHC-II-抗原复合物相互作用产生;第二信号是协同刺激信号,由位于 APC 表面的协同刺激分子与 T 细胞上的相应受体结合产生。由

第二信号刺激产生的活化 T 细胞进一步增殖分化为效应细胞毒 T 细胞(CTL),并且在这个过程中需要 Th1 细胞辅助,同时还会有一部分 T 细胞分化成为记忆性 T 细胞。第三阶段是效应阶段,此时的 CTL 可以通过释放穿孔素和通过 Fas/FasL 介导的细胞凋亡来对肿瘤细胞形成致死性打击。其中 T 细胞的活化是非常重要的阶段,而协同刺激分子对免疫细胞活化起到了至关重要的作用。

目前知道的协同刺激分子一般包含两个家族,分为肿瘤坏死因子超家族和免疫球蛋白超家族,其中 B7 家族是免疫球蛋白超家族中比较早被证实的具有活化 T 细胞的一种协同刺激分子,当它与 T 细胞表面的 CD28 识别形成复合物时产生正性第二信号,使 T 细胞增殖产生免疫效应。而如果与 CTLA-4 结合时则产生负性第二信号,抑制 T 细胞的增殖与活化,如果体内 CD28-B7 表达量减少, T 细胞活化增殖也会减少,就不能清除肿瘤细胞,最终肿瘤细胞产生逃逸而大量生长,形成临床肿瘤。其次相对 B7 与 CD28 的结合, B7 与 CTLA-4 的结合更具有亲和力,这也导致了免疫不能杀伤肿瘤。

二、肿瘤过继性细胞免疫治疗的优势和存在问题

过继性细胞免疫治疗是指将体外激活的自体或异体免疫效应细胞,先进行扩增和功能的鉴定,最后再输送到患者体内,以杀伤患者体内肿瘤细胞。过继细胞免疫治疗优点主要表现在:①免疫细胞多在体外培养,可有效避免体内的免疫阻碍;②介导免疫细胞活化的各类细胞因子及肿瘤抗原或多肽都可经克隆技术得到大量的扩增,使得活化免疫细胞可以方便的扩增;③体外活化增殖免疫细胞可避免大量输入各类细胞因子带来的不良反应;④由肿瘤疫苗刺激的活性免疫细胞受到体内免疫调节网络的限制会进入一个平台期而不再增加,但在体外培养就能有效避免这个调节网络的限制。

肿瘤过继性细胞免疫治疗也存在如下问题:(1)不良反应:可能诱发了患者的免疫性疾病,以致出现过敏反应、发热、恶心等不良反应^[3]。(2)治疗效果欠佳:导致治疗效果欠佳的原因主要有两种:一是细胞方面的原因,回输的细胞数量低于肿瘤细胞的数量,而难以起到杀伤肿瘤细胞的作用。亦或所培养的细胞过于衰老或存在功能缺陷、回输的细胞无法进入

肿瘤内等。体外扩增时间长,经抗原多次刺激后的效应细胞在体内存活时间短并缺乏持续的抗肿瘤能力;输注细胞成分太单一等。二是宿主方面的原因,患者体内存在众多抑制性因素,肿瘤细胞过多,超出回输细胞的所能达到的最大的杀伤能力;或者在进行放疗、化疗时损伤了患者体内的淋巴结和基质,而破坏了回输细胞的生存环境;或者回输细胞不能识别肿瘤细胞、肿瘤抗原表达的缺乏等因素均会导致治疗效果不佳的现象^[4]。

三、肿瘤过继性细胞免疫治疗的方案

1. 非特异性的肿瘤过继免疫治疗:(1)由淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer, LAK)治疗方法:LAK 疗法是利用 IL-2 的刺激作用,激活外周血免疫细胞,包括 T 淋巴细胞、NK 细胞等,从而对肿瘤起到杀伤作用。LAK 细胞在与细胞接触时能够准确识别靶细胞的结构,通过分泌细胞因子或是细胞间直接接触将肿瘤细胞杀死。临床试验证明,LAK 与放疗的联合应用能有效延长晚期肺癌患者的生存率^[5]。但美国研究院的临床研究表明 LAK 细胞应用于肿瘤治疗,其疗效不理想。因为,LAK 细胞需要大量的 IL-2 进行诱导,且不能在肿瘤细胞的表面聚集,加上可重复性较低、不良反应大、治疗费用较高等,在临床上应用较少。(2)细胞因子介导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)治疗方法:CIK 细胞是一种类似 NK 细胞的 T 淋巴细胞,具有抗瘤活性以及非 MHC 限制杀瘤的特征,CIK 细胞是通过混合加入多种细胞因子如 IL-2、CD3 单抗、干扰素-1、重组人纤维连接蛋白等,共同刺激外周血单个核细胞后得到的具有强大抗肿瘤活性的细胞群,其细胞表面同时表达有 NK 细胞和 T 细胞的表面标记 CK56 和 CD3,因此也就同时具有了 NK 细胞非 MHC 限制的杀瘤特性和 T 细胞的抗瘤活性。Niu 等^[7]在治疗晚期的实体肿瘤过程中,利用细胞因子刺激分离的脐带血单核细胞制备的 CIK 细胞联合化疗的方法显示,可以明显提高患者的生存期。CIK 细胞由于其易培养和扩增,杀瘤范围广、活性高等特点已在临床得到广泛应用。由 Jin 等^[8]在研究 CIK 疗法对免疫功能紊乱的肺癌患者的免疫系统调控效果及作用时间时发现,CIK 细胞能够提高肺癌患者的免疫功能。Shi 等^[9]在利用过继性输入树突状细胞(DC)和 CIK 细胞治疗非小细胞肺癌中显示比单纯化疗组具有明显的优势且不良反应较小,并提出过继性免疫治疗是一种安全有效的治疗非小细胞肺癌的方法。由于 CIK

细胞来自健康人群的外周血或患者的外周血,在扩增方面比较容易,因此已大量应用于临床治疗多种肿瘤。Wang 等^[10]利用重组人纤维连接蛋白所诱导出的 CIK 细胞具有很强的扩增能力(是传统方法的 3 倍左右)。CIK 的杀瘤活性高且细胞增殖速度快,对于具有多重耐药肿瘤的细胞同样非常敏感。研究表明,与 LAK 细胞相比,CIK 细胞具有更强的杀瘤活性。

2. 特异性的肿瘤过继免疫治疗:(1)抗原特异的 T 细胞克隆治疗:肿瘤患者体内存在的肿瘤抗原,能够作为 T 细胞克隆的良好靶抗原。利用肿瘤抗原的反复刺激可产生特异性 T 细胞克隆,由此诱导出来的 T 细胞克隆,经过体外扩增到一定的级别数量后,回输到患者体内,就具有良好的特异性杀伤肿瘤细胞的作用。早期的 T 细胞克隆治疗复发性白血病的试验研究表明,T 细胞克隆的临床疗效显著,好转率达到 71.4%,具有很好地的亲和力是抗原特异的 T 细胞克隆的重要特征^[11]。不过单个 T 细胞克隆只能识别一个肿瘤抗原,加上对扩增技术和体外诱导技术的要求相对较高,一旦发生抗原丢失现象,克隆治疗则不会发挥疗效。但随着科学技术水平的不断发展,多克隆大量扩增以及 T 细胞克隆鉴定水平提高,使抗原特异的 T 细胞克隆过继治疗技术得以快速发展。(2)T 细胞受体(TCR)基因治疗:T 细胞能够识别肿瘤抗原,主要取决于 T 细胞表面的 TCR。T 细胞受体基因治疗的机制主要是利用分子生物学手段,克隆一定数量的 TCR,然后构建含有 TCR 的病毒载体,将其植入正常的 T 细胞中,利用这些含有 TCR 的 T 细胞杀死肿瘤细胞^[12]。近年来的动物试验也证实了经过转染的 T 细胞多集中在肿瘤部位,能够有效抑制肿瘤的生长,证明了 TCR 转染的 T 细胞所具备的肿瘤特异性。经过多次的临床试验,证明回输的 T 细胞能够在患者的体内存活很长一段时间,至少 6 个月以上。经过转染的 T 细胞过继回输具有介导肿瘤消退的功效。不过利用 TCR 基因治疗的效果较低,需努力找到克隆高亲和性的 TCR 受体、有效的肿瘤靶抗原,并对 TCR 的转化率进行优化。(3)肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)治疗:肿瘤浸润性淋巴细胞是产生于肿瘤组织或癌性浆膜腔内淋巴细胞,经过离体培养后,由 IL-2 诱导而成。经癌性胸或腹腔积液也能够产生 TIL,与 CIK 和 LAK 相比,TIL 具有更强的肿瘤特异性,采取 TIL 治疗已成为目前主要的免疫疗法。Rosenberg 等利用 TIL 治疗黑色素瘤的研究取得了良好效果。有研究者使用标记有¹¹¹In 的 TIL

治疗原发于肺的转移性腺癌,经过 48h 后,对患者行瘤组织活检,发现在肿瘤组织中聚集着大部分的放射活性,说明 TIL 具有很强的靶向作用。Dudley 等的研究表明,在 TIL 回输前给予晚期肿瘤患者非清髓性化学药物治疗,有 52% 的患者获得预期的治疗效果。但若在给药前给予患者一次全身放疗照射,治疗效果更为显著,有 75% 的晚期肿瘤患者获得了良好的临床疗效。这是因为放疗或化疗能够有效杀死肿瘤细胞,同时释放出肿瘤抗原,能够将患者体内的免疫抑制细胞清除干净,从而有助于释放出 Toll 样受体,加快了树突细胞的成熟,使 TIL 得以发挥功效。由此可以得出,细胞过继免疫治疗与放疗或化疗相结合,能有效提高肿瘤的治疗疗效。

3. 肿瘤的异体免疫细胞移植治疗:目前 ACI 治疗方案多采用自体免疫细胞体外扩增后回输,虽然该方法应用于临床多年,但疗效一直不高。其可能原因之一是免疫衰老和复制性衰老,免疫衰老是一个复杂的过程,其影响宿主 T 细胞有效打击肿瘤的能力,衰老过程中 T 细胞的功能下降。复制衰老是一个细胞程序,其限制了正常人体细胞的增殖,从而导致不可逆转的增长停滞并引起关键功能的变化。因为克隆的扩增是过继性免疫的基础。在培养基中的 $CD8^+$ T 细胞在多轮抗原驱动的增殖后不可避免地达到复制性衰老的最终阶段,特点是不可逆的细胞周期停滞。衰老 $CD8^+$ T 细胞表现为对细胞凋亡的抵抗, $CD28$ 表达的永久丧失,细胞因子类型的改变,对压力和各种功能变化作出反应的能力减少^[13]。出现在老年癌症患者中的免疫衰老减少了有效抗肿瘤免疫所需 T 细胞的储备和功能。

鉴于肿瘤患者自体免疫细胞存在的潜在缺陷,很多研究尝试使用异体淋巴细胞进行输注,而脐带血因其来源丰富、取材简单;对供、受者的要求相对较低;移植物抗宿主病(GVHD)的发生率低等特点,在临床上逐渐得到重视,利用脐带血来源的“年轻”T 细胞以替代现今常用的从高龄癌症患者分离自体衰老 T 细胞,就可能会显著提高过继性 T 细胞肿瘤免疫治疗疗效,Spanholtz 等^[14]已经研究出从人类脐带造血干细胞中高效扩增 NK 细胞的方法,并验证了他的体外杀伤能力。因此,如果考虑这些参数,使用“年轻的 T 细胞”来替代从年老癌症患者而来的“衰老的 T 细胞”,以恢复患者的免疫力,就可能显著改善过继性 T 细胞肿瘤免疫治疗的疗效。

4. 新型多能调节性免疫细胞移植治疗:无论在生

理和病理条件下调节性 T 细胞在负性免疫反应中都扮演着关键的作用,已有许多的调节性 T 细胞的报道,他们都具有自身特殊的表型和功能,分为天然性和后天获得性 Treg,天然的 Treg 细胞,具有特殊的分子标记 FOXP3、GITR、CTLA-4 和 CD25,它们多以细胞接触或是分泌细胞因子的方式发挥抑制性免疫调节作用,但其精确的作用机制尚有待于进一步的研究。而近年来越来越多的注意力集中在一种新的 Treg 细胞上被称为 HOZOT 细胞,这种细胞是 Nakamura 等^[15]在研究脐带血细胞过程中偶然发现的,HOZOT 细胞主要是在不添加 IL-2 和其他任何细胞因子的情况下,从脐带血单个核细胞中建立一种新的独特的 T 细胞株。这种新建立的 T 细胞显示了相似但又不同于体内天然产生的 $CD4^+ CD25^+$ Treg 细胞的表型和功能特点。如抑制混合淋巴细胞反应,在抗 CD3 抗体刺激的条件下的辅助活性,细胞毒活性和抗人类肿瘤的 cell-in-cell 活性,因此也特指这些细胞为 Tchreg 细胞^[16]。HOZOT 细胞有 3 个亚群分别是分别是 $CD4^+ CD8^+$ 、 $CD4^+ CD8^{dim}$ 和 $CD4^- CD8^+$ 的 HOZOT,每个亚群都具有细胞毒和抑制的双重作用,并且对人类的肿瘤细胞具有明显的细胞毒活性,且在研究其抗肿瘤机制时发现一种新的 cell-in-cell 结构,在这种结构中一种细胞存在于另一种细胞的细胞质中,这种现象区别于吞噬而被描述为“emperipolesis”,但其确切的渗透机制还不是很清楚,正是他的这种独特杀伤机制,使其有望成为新型的用于移植治疗癌症和免疫疾病的新细胞。

四、过继性免疫治疗的展望

随着肿瘤免疫学、基因工程、肿瘤分子生物学研究的不断进步,以及对脐带血的不断重视和深入研究,针对过继性免疫治疗存在的问题,通过改善细胞的培养方法、增强细胞功能、优化组成成分以及联合治疗方面等方法,必将使过继性免疫治疗效果不断提高。目前 Arata 等^[17]通过在体外利用慢病毒载体成功将“再编程”基因(c-MYC、KLF4、SOX2 和 OCT3/4)引进兔的肝脏和胃的成体细胞,使其具有了类似胚胎干细胞的无限增殖更新和多向分化潜能,再回输体内发育成功能齐备的 T 淋巴细胞发挥抗肿瘤效应,就能在体内产生持续的抗肿瘤效果。为了提高 T 细胞识别肿瘤细胞的能力,通过基因修饰的方式改进 CD19 嵌合抗原受体,也可改善 T 细胞的抗肿瘤能力^[18]。而 Jäkel 等尝试了应用额外的细胞因子和遗传工程技术,利用靶向 CIK 细胞联合抗血管生成药

物或溶瘤病毒在治疗实体瘤中也取得了杰出的成就。这种方法可以明显提高回输细胞的功能活性,增强机体持续抗肿瘤效应,与其他治疗方法的结合应用时还应注意结合患者的具体情况,以选择最佳的治疗方法。总之随着科学家的不断努力和关键问题的解决,一定会有更多的新方法新技术出现,来提高肿瘤过继性免疫治疗的疗效,肿瘤过继性细胞免疫治疗必定能为肿瘤患者提高生活质量和治愈肿瘤带来希望。

参考文献

- 1 陈雪.小胶质细胞对肿瘤的免疫监视作用[J].中华实验眼科杂志,2011,29(12):1145-1148
- 2 周健,陶磊.IL-10 在肿瘤中的作用[J].国际肿瘤学杂志,2013,40(03):181-184
- 3 Budhu S, Wolchok J, Merghoub T, *et al.* The importance of animal models in tumor immunity and immunotherapy. [J]. Curr Opin Genet Dev, 2013, 29(24):46-51
- 4 Benjamin D, Landon S, Franco R, *et al.* Regulatory T cells as immunotherapy [J]. Front Immunol, 2014, 11, (5):46-56
- 5 Siena L, Pace E, Ferraro M, *et al.* Gemcitabine sensitizes lung cancer cells to Fas/FasL system-mediated killing[J]. Immunology, 2014, 141(2):242-255
- 6 Mesiano G, Todorovic M, Gammaitoni L, *et al.* Cytokine-induced killer (CIK) cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors [J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(6):673-684
- 7 Niu Q, Wang W, Li Y, *et al.* Cord blood-derived cytokine-induced killer cells biotherapy combined with second-line chemotherapy in the treatment of advanced solid malignancies [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(4):449-456
- 8 Jin CG, Chen XQ, Li J, *et al.* Moderating effects and maintenance of lung cancer cellular immune functions by CIK cell therapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6):3587-3592
- 9 Shi SB, Ma TH, Li CH, *et al.* Effect of maintenance therapy with den-

dritic cells: cytokine-induced killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Tumori, 2012, 98(3):314-319

- 10 Wang S, Du W, Zhang H, *et al.* Biological characteristics and antitumor activity of CIK cells activated by recombinant human fibronectin for human lung cancer cell lines in vitro [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2010, 13(4):277-281
- 11 张毅.肿瘤的细胞免疫治疗[J].郑州大学学报:医学版,2011,46(2):165-169
- 12 Daniel-Meshulam I, Ya'akobi S, Ankri C, *et al.* How (specific) would like your T-cells today. Generating T-cell therapeutic function through TCR-gene transfer [J]. Front Immunol, 2012, 6(3):186-199
- 13 Dock JN, Effros RB. Role of CD8 T cell replicative senescence in human aging and in HIV-mediated immunosenescence [J]. Aging Dis, 2011, 2(5):382-397
- 14 Spanholtz J, Tordoir M, Eissens D, *et al.* High log-scale expansion of functional human natural killer cells from umbilical cord blood CD34-positive cells for adoptive cancer immunotherapy [J]. Plos One, 2010, 5(2):e9221
- 15 Nakamura S, Suzuki M, Sugimoto A, *et al.* IL-2-independent generation of FOXP3+ CD4+ CD8+ CD25+ cytotoxic regulatory T cell lines from human umbilical cord blood [J]. Exp Hematol, 2007, 35(2):287-296
- 16 Motoyuki S, Makoto T, Kazue TT, *et al.* Relevance of nuclear receptor expression in a Treg cell line, HOZOT: RXR α and PPAR γ negatively regulate IFN- γ production. [J] Results Immunol, 2012, 19(2):158-165
- 17 Arata H, Michiko H, Masanori H, *et al.* Generation of induced pluripotent stem cells in rabbits. [J] J Biol Chem, 2010, 285(41):31362-31369
- 18 Riddell SR, Sommermeyer D, Berger C, *et al.* Adoptive therapy with chimeric antigen receptor-modified T cells of defined subset composition [J]. Cancer J, 2014, 20(2):141-144

(收稿日期:2014-03-26)

(修回日期:2014-03-31)

乳腺大汗腺癌与雄激素受体表达的相关性

陈琢 肖敏 蔡秀明 滕晓丹 黄元夕

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

乳腺癌大汗腺癌是乳腺癌的少见类型,是一种

激素依赖性肿瘤。乳腺大汗腺癌主要是由大汗腺分化的细胞构成的恶性肿瘤,在乳腺大汗腺癌中雄激素受体呈现高表达。目前很多实验研究发现,雄激素受体的表达与乳腺大汗腺癌的发生发展有着密切联系。

作者单位:150081 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院临床医学系(陈琢、蔡秀明、滕晓丹),乳腺外科(肖敏、黄元夕)

通讯作者:黄元夕,教授,硕士生导师,电子信箱:rxwk@163.com