

● 韩明勇 窦明金 孙迎红 李道堂 主编

# 肿瘤分子靶向 治疗学

ZHONGLIUFENZIBA  
/ XIANGZHILIAOXUE



济南出版社

# 肿瘤分子靶向治疗学

主 编 韩明勇 窦明金 孙迎红 李道堂

济南出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤分子靶向治疗学/韩明勇主编. — 济南: 济南出版社, 2008. 8

ISBN 978-7-80710-635-7

I. 肿… II. 韩… III. 肿瘤 — 治疗学 IV. R730.5  
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 119782 号

责任编辑 葛 生

封面设计 李兆虬 焦萍萍

出版发行 济南出版社

地 址 山东省济南市经七路 251 号

邮 编 250001

网 址 [www.jnpub.com](http://www.jnpub.com)

印 刷 山东省恒兴实业总公司印刷厂

版 次 2008 年 8 月第 1 版

印 次 2008 年 8 月第 1 次印刷

开 本 880 × 1230 毫米 1/16

印 张 23.5

字 数 760 千字

定 价 76.00 元

|     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 主 编 | 韩明勇 | 窦明金 | 孙迎红 | 李道堂 |     |
| 副主编 | 侯 青 | 刘文波 | 姜 琳 | 宋 伟 |     |
| 编 委 | 韩明勇 | 窦明金 | 孙迎红 | 杜昭林 | 田 娜 |
|     | 孟 丽 | 宋 伟 | 侯 青 | 王巍巍 | 王媛媛 |
|     | 李学芹 | 王家林 | 王圣芳 | 郑爱民 | 李兆沛 |
|     | 刘文波 | 胡旭东 | 李道堂 | 张念华 | 黄桂华 |
|     | 姜 琳 | 姜 蕊 | 杨 帆 | 王胜昔 | 陈筱南 |
|     | 张 清 | 郭京艳 | 李迎秋 | 居 兵 | 王小玥 |
|     | 李秀玲 | 鞠桂芳 |     |     |     |

|     |          |     |                  |
|-----|----------|-----|------------------|
| 韩明勇 | 山东省立医院   | 张念华 | 中山医科大学附属医院       |
| 窦明金 | 山东省肿瘤医院  | 黄桂华 | 山东大学药学院          |
| 孙迎红 | 山东省立医院   | 姜琳  | 山东省千佛山医院         |
| 杜昭林 | 山东省立医院   | 姜蕊  | 山东省立医院           |
| 田娜  | 山东省立医院   | 杨帆  | 山东省立医院           |
| 孟丽  | 山东省立医院   | 王胜昔 | 山东省立医院           |
| 宋伟  | 山东省立医院   | 陈筱南 | 山东省医学科学院附属<br>医院 |
| 侯青  | 山东省肿瘤医院  | 张清  | 山东省医学科学院附属<br>医院 |
| 王巍巍 | 山东省立医院   | 郭京艳 | 山东省医学科学院附属<br>医院 |
| 王媛媛 | 山东省立医院   | 李迎秋 | 山东省立医院           |
| 李学芹 | 山东省立医院   | 居兵  | 山东省血液中心          |
| 王家林 | 山东省肿瘤医院  | 王小玥 | 山东省肿瘤医院          |
| 王圣芳 | 山东省肿瘤医院  | 李秀玲 | 山东省肿瘤医院          |
| 郑爱民 | 山东省立医院   | 鞠桂芳 | 山东省肿瘤医院          |
| 李兆沛 | 山东省立医院   |     |                  |
| 刘文波 | 山东省千佛山医院 |     |                  |
| 胡旭东 | 山东省肿瘤医院  |     |                  |
| 李道堂 | 山东省肿瘤医院  |     |                  |

# 前 言

肿瘤是当今世界上严重危害人类健康和生命的疾病之一。肿瘤治疗的传统方法主要有手术治疗、放射治疗和化学治疗。随着分子生物学技术的快速发展,肿瘤生物治疗的各项研究得到蓬勃发展,并已在基础研究和临床应用方面获得了突出的成就。本书汇集了部分从事肿瘤生物治疗的专家学者,对目前生物治疗的相关基础知识和临床进展进行了总结编写,内容广泛,涉及的学科较多。可作为从事肿瘤生物治疗基础研究和临床工作人员参考应用。

本书出版之际,谨向参加编写并付出辛勤劳动的各位专家学者致以最诚挚的感谢,并感谢山东省立医院和山东省肿瘤医院的领导和同事们给予的热情支持。由于我们的经验和水平有限,本书不足和错误之处,希望读者批评、指正。

编 者

2008 年 8 月

# 目 录

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| 第一章 肿瘤免疫学基础 .....            | (1)   |
| 第一节 免疫系统的基本组成和功能 .....       | (1)   |
| 第二节 免疫调节机制 .....             | (9)   |
| 第三节 肿瘤免疫逃逸机制 .....           | (13)  |
| 第四节 肿瘤免疫学理论的演变 .....         | (19)  |
| 第五节 化学治疗对肿瘤免疫的影响 .....       | (23)  |
| 第二章 肿瘤分子生物学基础 .....          | (29)  |
| 第一节 肿瘤细胞的分子调控 .....          | (29)  |
| 第二节 癌基因与抑癌基因 .....           | (32)  |
| 第三节 肿瘤浸润/转移和血管生成 .....       | (41)  |
| 第三章 肿瘤干细胞研究进展 .....          | (53)  |
| 第一节 间充质干细胞 .....             | (53)  |
| 第二节 肿瘤干细胞 .....              | (59)  |
| 第四章 肿瘤免疫效应细胞治疗进展 .....       | (67)  |
| 第一节 细胞因子治疗 .....             | (67)  |
| 第二节 过继性免疫效应细胞治疗 .....        | (76)  |
| 第三节 基因修饰的 T 淋巴细胞治疗 .....     | (83)  |
| 第五章 肿瘤疫苗研究进展 .....           | (86)  |
| 第一节 肿瘤疫苗的理论基础 .....          | (86)  |
| 第二节 肽疫苗 .....                | (91)  |
| 第三节 蛋白质疫苗 .....              | (92)  |
| 第四节 抗独特型抗体疫苗 .....           | (93)  |
| 第五节 肽/热休克蛋白疫苗 .....          | (94)  |
| 第六节 DNA 疫苗 .....             | (97)  |
| 第七节 以树突细胞为基础的肿瘤疫苗 .....      | (100) |
| 第八节 全细胞肿瘤疫苗 .....            | (104) |
| 第六章 肿瘤单克隆抗体治疗研究进展 .....      | (108) |
| 第一节 单克隆抗体 .....              | (108) |
| 第二节 抗体的制备 .....              | (113) |
| 第三节 非结合型单克隆抗体在肿瘤治疗中的应用 ..... | (120) |
| 第四节 结合型单克隆抗体在肿瘤治疗中的应用 .....  | (125) |
| 第七章 肿瘤基因治疗研究进展 .....         | (130) |
| 第一节 基因治疗的概况 .....            | (130) |
| 第二节 基因治疗的策略 .....            | (131) |
| 第三节 基因治疗的目的基因 .....          | (133) |
| 第四节 基因导入的方法 .....            | (136) |
| 第五节 肿瘤定向基因治疗 .....           | (139) |
| 第六节 溶瘤病毒与病毒-基因治疗 .....       | (142) |
| 第八章 肿瘤蛋白酪氨酸激酶抑制剂研究进展 .....   | (145) |
| 第一节 蛋白酪氨酸激酶的结构与分类 .....      | (145) |

|      |                          |       |
|------|--------------------------|-------|
| 第二节  | 蛋白酪氨酸激酶的功能 .....         | (153) |
| 第三节  | 蛋白酪氨酸激酶与肿瘤关系 .....       | (160) |
| 第四节  | 靶向受体酪氨酸激酶信号转导途径抑制剂 ..... | (164) |
| 第九章  | 肿瘤血管生成抑制剂研究进展 .....      | (170) |
| 第一节  | 肿瘤发展与血管生成过程 .....        | (170) |
| 第二节  | 肿瘤血管生成的调节因子 .....        | (170) |
| 第三节  | 肿瘤血管生成活性的检测 .....        | (172) |
| 第四节  | 血管生成抑制剂 .....            | (173) |
| 第五节  | 血管生成抑制剂存在的问题 .....       | (176) |
| 第十章  | 恶性黑色素瘤生物治疗研究进展 .....     | (178) |
| 第一节  | 恶性黑色素瘤概述 .....           | (178) |
| 第二节  | 恶性黑色素瘤的生物学基础 .....       | (183) |
| 第三节  | 恶性黑色素瘤生物治疗临床研究进展 .....   | (186) |
| 第十一章 | 头颈部恶性肿瘤生物治疗研究进展 .....    | (201) |
| 第一节  | 脑胶质瘤的生物治疗 .....          | (201) |
| 第二节  | 头颈部鳞癌的生物治疗 .....         | (210) |
| 第三节  | 鼻咽癌的生物治疗 .....           | (219) |
| 第十二章 | 乳腺癌生物治疗研究进展 .....        | (226) |
| 第一节  | 乳腺癌的临床概况 .....           | (226) |
| 第二节  | 乳腺癌的生物学基础 .....          | (237) |
| 第三节  | 乳腺癌生物治疗临床研究进展 .....      | (245) |
| 第十三章 | 肺癌生物治疗研究进展 .....         | (264) |
| 第一节  | 肺癌的临床概况 .....            | (264) |
| 第二节  | 肺癌的生物学基础 .....           | (271) |
| 第三节  | 肺癌生物治疗临床研究进展 .....       | (278) |
| 第十四章 | 前列腺癌生物治疗研究进展 .....       | (293) |
| 第十五章 | 消化道肿瘤生物治疗研究进展 .....      | (297) |
| 第一节  | 原发性肝癌 .....              | (297) |
| 第二节  | 大肠癌 .....                | (304) |
| 第三节  | 胃癌的生物治疗 .....            | (313) |
| 第四节  | 胰腺癌的生物治疗 .....           | (318) |
| 第五节  | 胃肠道间质瘤的生物治疗 .....        | (322) |
| 第十六章 | 妇科肿瘤生物治疗研究进展 .....       | (327) |
| 第一节  | 宫颈癌 .....                | (327) |
| 第二节  | 上皮性卵巢癌 .....             | (339) |
| 第十七章 | 肿瘤生物靶向治疗护理 .....         | (360) |
| 第一节  | 经导管动脉灌注化疗的护理 .....       | (360) |
| 第二节  | 非血管性介入技术的护理 .....        | (361) |
| 第三节  | 管腔内成形治疗与护理 .....         | (363) |
| 第四节  | 肿瘤科常用护理操作技术 .....        | (366) |



# 第一章 肿瘤免疫学基础

肿瘤免疫学(tumor immunology)是研究肿瘤发生、发展与机体免疫系统之间的关系,以及应用免疫学原理和手段对肿瘤进行预防、诊断和治疗的一门学科。

20 世纪 60 年代末期,Thomas 和 Burnet 提出的免疫监视学说为肿瘤免疫学奠定了理论基础,有力地推动了肿瘤免疫学的发展。机体内存在诸多抗肿瘤免疫监视机制,包括特异性和非特异性的免疫机制,免疫系统对肿瘤的监视作用抑制了肿瘤的发生、生长和转移,并有可能使某些恶性肿瘤发生自然消退,但肿瘤的免疫逃逸机制可使肿瘤逃避机体的免疫监视而继续生长、转移。

随着基础免疫学的发展及分子生物学技术在肿瘤免疫学研究中的广泛应用,有关肿瘤免疫学的研究也达到了一个前所未有的高度,从“免疫监视”假说演变成“免疫编辑”假说。“免疫编辑”假说认为,肿瘤的发生、发展与机体的免疫系统之间是一个双向选择的过程,即免疫系统既能够抑制肿瘤的生长和转移,又能够选择带有附加突变的肿瘤细胞克隆,肿瘤细胞不仅能诱导机体产生抗肿瘤免疫反应,而且还能通过一系列机制对抗免疫系统。因此,深入研究肿瘤与免疫系统的相互作用机制,有助于全面了解肿瘤的生物学特性,同时可为现代肿瘤生物治疗学提供新的理论依据。

## 第一节 免疫系统的基本组成和功能

免疫系统(immune system)是人和高等动物识别自我和非我,引发免疫应答、执行免疫效应和最终维持自身免疫稳定的组织系统。免疫系统包括免疫器官、免疫细胞和免疫分子。与免疫系统有关的细胞和体液因子又可分为先天性免疫(innate immunity or natural immunity)和获得性免疫(acquired immunity)两个相关的功能系统。先天性免疫又称非特异性免疫(non-specific immunity),它是与生俱来的、可遗传的,在同一种系的不同个体间无明显差异,初次接触即可发挥效应。获得性免疫又称特异性免疫(specific immunity),是指机体与所识别的抗原物质相互作用,发生免疫应答而建立和得到加强的免疫力,其特点是后天获得、具有针对性、具有免疫记忆性,但不能遗传,个体差异性显著。特异性免疫由淋巴细胞、抗体和细胞因子等组成,其作用机制复杂,根据其主导成分不同又可分为细胞免疫(cellular immunity)和体液免疫(humoral immunity)。细胞免疫是指由致敏 T 细胞介导的、淋巴因子及其他辅佐细胞参与共同完成的免疫,其特点是出现以细胞浸润为主的炎症反应或 T 淋巴细胞直接杀伤靶细胞的特异性细胞毒作用。体液免疫为 B 细胞介导的免疫,B 细胞受抗原刺激后活化、分化和增殖,形成浆细胞并分泌抗体。由于体液免疫主要是在血清或血浆中的抗体发挥免疫效应,细胞免疫和体液免疫都是机体的特异性免疫形式,因此,在机体免疫应答的过程中又常常存在交叉。

### 一、免疫器官和免疫细胞

免疫器官主要分为中枢免疫器官(central immune organ)和外周免疫器官(peripheral organ)。

中枢免疫器官是免疫细胞产生、发育、接受抗原刺激(主要是自身抗原,与自身免疫耐受的形成有关)和分化、成熟的场所,并对外周免疫器官的发育起主导作用。中枢免疫器官包括胸腺和骨髓,鸟类还有腔上囊。

外周免疫器官又称二级免疫器官(secondary immune organ),是成熟淋巴细胞定居的场所,也是这些淋巴细胞对外来抗原产生免疫应答的部位之一。外周免疫器官包括淋巴结、脾脏、扁桃体及黏膜淋巴组织等。

#### 1. T 淋巴细胞

T 淋巴细胞简称 T 细胞,来源于骨髓淋巴样干细胞,绝大多数 T 细胞在胸腺中发育成熟后进入外周血液循环,故称为胸腺依赖性淋巴细胞(thymus dependent lymphocyte, T 淋巴细胞),T 细胞约占外周血淋巴细胞的 70% 左右,是最重要的免疫细胞,执行细胞免疫功能。

T 细胞在发育的不同阶段及成熟 T 细胞在静止和活化期,其细胞膜均表达一些分子标记,这些标记与 T 细胞的功能密切相关,它们在 T 细胞膜上因相对稳定而成为鉴别和分离 T 细胞及其亚群的重要依据,T 细胞膜上主要的分子标记有:

(1) T 细胞抗原识别受体 T 细胞抗原识别受体(T cell receptor, TCR)是 T 细胞特异性识别抗原的受体,是一种异二聚体,共有  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  4 种肽链。其中由  $\alpha$  和  $\beta$  肽链组成的 TCR $\alpha\beta$  异二聚体约占成熟 T 细胞 TCR 的 95%,由  $\gamma$  和  $\delta$  肽链组成的 TCR $\gamma\delta$  异二聚体所占的比例较小。T 细胞表面的 TCR 通常和 CD<sub>3</sub> 构成复合体,该复合体中,TCR 可特异性识别主要组织相容性复合体(MHC)分子-抗原肽复合物,CD<sub>3</sub> 则可将 TCR 的双识别信号传入 T 细胞内,引起 T 细胞活化、增殖。

(2) 白细胞分化抗原 白细胞分化抗原(cluster of differentiation, CD)是白细胞(包括血小板、血管内皮细胞等)在分化成熟为不同谱系和在分化的不同阶段以及活化的过程中,出现或消失的细胞表面标记,大多是糖蛋白。T 细胞主要的 CD 分子有:CD<sub>1</sub> ~ CD<sub>8</sub>、CD<sub>27</sub>、CD<sub>28</sub>、CD<sub>38</sub>、CD<sub>39</sub>、CD<sub>45</sub>、CD<sub>60</sub>、CD<sub>95</sub>、CD<sub>98</sub> ~ CD<sub>101</sub>。

(3) 主要组织相容性复合体(MHC) 同大多数有核细胞一样,T 细胞在发育的不同阶段都表达 MHC - I 类分子,而 MHC - II 类分子仅可表达在部分活化的 T 细胞。

(4) 细胞因子受体 T 细胞表面可表达多种细胞因子的受体(cytokine receptor, CKR),包括白细胞介素受体(IL - 1R ~ IL - 4R、IL - 6R ~ IL - 10R、IL - 12R)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  受体(TNF -  $\alpha$ R)、转化生长因子  $\beta$  受体(TGF -  $\beta$ R)和粒细胞集落刺激因子受体(G - CSFR)等。不同的细胞因子与它相应的受体结合,可诱导 T 细胞增殖、成熟及凋亡或向不同的功能状态发生分化。

## 2. B 淋巴细胞

B 淋巴细胞简称 B 细胞,因来源于鸟类法氏囊(bursa of fabricius)或哺乳动物的骨髓(bone marrow)而得名。哺乳动物的 B 细胞来源于骨髓干细胞,并在骨髓中分化成熟,B 细胞一旦成熟就会离开骨髓进入外周免疫器官的非胸腺依赖区定居,亦参与淋巴细胞的再循环。人血液中的 B 细胞约占外周血淋巴细胞的 5% ~ 25%。在抗原的刺激下,B 细胞可被激活,发生分化、增殖而获得抗体产生能力,介导体液免疫应答,同时 B 细胞还能摄取、加工和递呈抗原,是体内重要的抗原递呈细胞。

与 T 细胞一样,B 细胞表面也表达各种不同的分子标记,参与抗原的识别及与其他免疫细胞或免疫分子相互作用等过程。B 细胞膜上主要的分子标记有:

(1) B 细胞抗原识别受体 B 细胞抗原识别受体(B cell receptor, BCR)由 B 细胞表面的免疫球蛋白分子(surface immunoglobulin, sIg)组成,是 B 细胞特征性的标志之一。成熟 B 细胞可同时表达 sIgD 和 sIgM,另外少数成熟 B 细胞还可表达 sIgG、sIgA 或 sIgE。与 TCR 不同,BCR 识别抗原时无 MHC 限制性,能够直接识别完整的、天然的蛋白质抗原、多糖或脂类抗原。

在成熟 B 细胞表面,BCR 总是和 CD<sub>79</sub> $\alpha$ (Ig $\alpha$ )、CD<sub>79</sub> $\beta$ (Ig $\beta$ )共同表达,形成 BCR - CD<sub>97</sub>%/CD<sub>79</sub> $\beta$  复合体,前者能够识别抗原,后者参与转导 BCR 接受的抗原刺激信号。

(2) Fc 受体 Fc 受体(Fc receptor, FcR)是结合免疫球蛋白 Fc 段的分子结构,根据其结合免疫球蛋白的不同,可分为 Fc $\gamma$ R(与 IgG 结合)、Fc $\epsilon$ R(与 IgE 结合)、Fc $\alpha$ R(与 IgA 结合)和 Fc $\mu$ R(与 IgM 结合)。

(3) 主要组织相容性复合体 B 细胞表面不仅表达 MHC - I 类分子,同时也表达较高比例和密度的 MHC - II 类分子,故 B 细胞可以作为抗原递呈细胞特异性地识别抗原,并递呈给 T 细胞以协助细胞免疫。

(4) 白细胞分化抗原 B 细胞表面主要表达的 CD 分子有:CD<sub>10</sub>、CD<sub>19</sub> ~ CD<sub>24</sub>、CD<sub>37</sub>、CD<sub>45</sub>、CD<sub>53</sub>、CD<sub>72</sub> ~ CD<sub>75</sub>、CD<sub>76</sub>、CD<sub>77</sub> ~ CD<sub>86</sub>。B 细胞在不同的分化阶段,其表达的 CD 分子也不完全相同。

(5) 细胞因子受体 B 细胞表面表达多种细胞因子受体(cytokine receptor, CKR),如:IL - 1R、IL - 2R、IL - 4R、IL - 5R、IL - 6R、IL - 7R、IFN -  $\alpha$ R、IFN -  $\gamma$ R、TGF -  $\beta$ R 等。多种细胞因子均可参与 B 细胞的活化、增殖和分化。

(6) 补体受体 B 细胞表面的补体受体(complement receptor, CR)主要是 C<sub>3</sub> 受体,与补体和 C<sub>3</sub>d 结合的受体分别称为 CR I (CD<sub>35</sub>)和 CR II (CD<sub>21</sub>)。

(7) 丝裂原受体 丝裂原(mitogen)是一种非特异性淋巴细胞激活剂。B 细胞表面表达美洲商(PWM)、脂多糖(LPS)、金黄色葡萄球菌 A 蛋白(SPA)等丝裂原受体。

### 3. NK 细胞

自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)简称 NK,参与非特异性免疫应答,是机体防御体系的第一道屏障。NK 来源于骨髓造血干细胞,主要分布于外周血和脾,约占外周血淋巴细胞的 10% ~ 15%。NK 不表达特异性的抗原识别受体,其功能不同于 T、B 淋巴细胞,对靶细胞的杀伤不需要预先致敏,杀伤过程为 MHC 非限制性,表现为一种速发效应。

目前在 NK 的发育过程中,尚未发现它有类似于 B 细胞的 sIg 或 T 细胞的 TCR 基因重排现象。存在于 NK 细胞表面的受体有杀伤细胞活化性受体(killer-cell activatory receptor, KAR)和杀伤细胞抑制性受体(killer-cell inhibitory receptor, KIR)。KAR 包括 FcRⅢ(属 Ig 超家族)和 NKR-P<sub>1</sub>(存在于大鼠和小鼠中,属于 C 性凝集素超家族),分别结合靶细胞上的 IgFc 区域和糖基配体,触发 NK 的杀伤作用。KIR 仅识别靶细胞上 MHC-I 类分子的特异性抗原决定簇, KIR 与自身细胞的 MHC-I 类分子或自身多肽形成的复合物结合时,对 NK 的杀伤活性产生抑制信号,从而避免 NK 对自身的攻击;缺乏 MHC-I 类分子或突变的 MHC-I 类分子的靶细胞都不能被 KIR 所识别,不能抑制 NK 对其的杀伤。NK 这种独特的作用方式弥补了细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)在杀伤靶细胞时必须识别 MHC-I 类分子,而无法杀伤 MHC-I 类分子阴性的靶细胞的缺陷,说明 NK 和 T 细胞在免疫监视中分别承担着不同的任务。

### 4. 树突细胞

树突细胞(dendritic cell, DC)外形不规则,细胞核大、不规则,胞质较少,由于这类细胞的胞浆突起,呈树突状,故称为树突细胞。目前发现 DC 存在于除脑组织外的所有组织和器官,其高表达 MHC-I 类和 MHC-II 类分子,是目前公认的功能最强的抗原递呈细胞。

DC 来源于骨髓中 CD<sub>34</sub> + 造血干细胞, DC 前体细胞进入外周血后可进一步分化成熟,并迁移定居到不同的组织器官,随着在组织间的移行,其功能也相应发生了变化。幼稚 DC 有很强的胞饮及受体介导的内吞作用,具有非常强的抗原捕捉能力。随着抗原被吞入胞内,幼稚 DC 逐渐趋向成熟,在 DC 成熟的过程中,其吞噬作用逐渐减弱,抗原递呈能力逐渐增强,同时还分泌一些细胞因子。DC 携带抗原逐渐迁移到次级淋巴器官中的 T 细胞富含区,通过 MHC 限制性途径把抗原递呈给 T 细胞,使 T 细胞激活。在抗原递呈的过程中, DC 表面的共刺激分子、各种黏附分子及分泌的细胞因子都发挥着一定的作用。

最近研究发现,成熟的 DC 由外周迁移到次级淋巴器官后,一方面能够通过激活 T 细胞而激发免疫应答,另一方面,在局部免疫微环境的影响下,成熟 DC 还可以进一步分化成为调节型 DC,这种调节型 DC 可通过抑制 T 细胞的增殖而抑制免疫应答。调节型 DC 是一种新型的树突细胞亚群,虽然能够激活初始型 T 细胞,但并不能使其发生增殖,另外,这种 DC 还对成熟 DC 引起的 T 细胞增殖具有很强的抑制作用。

### 5. 巨噬细胞

巨噬细胞(macrophage, Mφ)也是一类重要的抗原递呈细胞。静止状态的 Mφ 仅表达低水平的 MHC-II 类分子,在 IFN-γ 等细胞因子的刺激下, Mφ 表面的 MHC-II 类分子的表达可明显提高, Mφ 表面还表达有 IgFc 受体、补体受体及细胞因子受体等。在抗肿瘤免疫中,巨噬细胞具有抗原递呈功能,参与调节 T 细胞的特异性免疫应答。未活化的巨噬细胞对肿瘤细胞无杀伤作用,活化后可作为效应细胞发挥非特异性杀伤作用。但过度活化的巨噬细胞可抑制淋巴细胞的增殖,抑制 NK 和 CFL 的抗肿瘤活性。肿瘤产生的许多细胞因子,如:IL-4、IL-6、IL-10、MDF、TGF-β、PGE<sub>2</sub> 和 M-CSF 等,能够肿瘤逆转和抑制活化巨噬细胞的细胞毒活性,诱导巨噬细胞的抑制活性。

## 二、细胞因子

细胞因子(cytokine, CK)是指由免疫细胞(单核巨噬细胞、T 细胞、B 细胞和 NK 细胞等)和某些非免疫细胞(血管内皮细胞、表皮细胞和成纤维细胞等)经刺激后,合成和分泌的一类生物活性物质。CK 多属于小分子的多肽或糖蛋白,通过与 CK 受体结合而发挥其生物学效应。CK 可作为细胞间的信号传递分子,介导和调节免疫应答、炎症反应,也可作为生长因子促进靶细胞的增生、分化,另外还可刺激造血及参与组织修复等。CK 的生物学效应极其复杂,如一种 CK 可作用于多种不同类型的靶细胞,而多种 CK 也可作用于同一靶细胞;同一 CK 对不同靶细胞可显示出不同效应,不同 CK 又可具有某些相同的生物学效应。

1. 白细胞介素 白细胞介素(interleukin, IL)是指由白细胞分泌并作用于另一些白细胞因子,但有些白细胞介素(IL-1、IL-6)亦可由其他细胞产生, IL-7 则主要由基质细胞分泌。自 1979 年第一个

白细胞介素被命名后,到1996年已正式命名的IL有IL-1~IL-18。从1999年11月开始由于计算机克隆技术(即利用商业化的EST数据库,通过计算机同源性分析,克隆、表达及功能分析)的应用,又陆续发现了一些新的白细胞介素。

2. 干扰素 病毒感染的细胞能够产生一种细胞因子,作用于其他细胞同样能干扰病毒的复制,因而命名为干扰素(interferon, IFN)。根据其来源、生物学性质及活性的差异,可分为IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 等,IFN- $\alpha$ 和IFN- $\beta$ 归为I型IFN,IFN- $\gamma$ 归为II型IFN。

3. 肿瘤坏死因子 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)根据其来源和结构的不同,可分为TNF- $\alpha$ 和TNF- $\beta$ 。

TNF- $\alpha$ 的来源极为广泛,主要来自单核-巨噬细胞,另外几乎所有的免疫细胞、内皮细胞、成纤维细胞等都可产生TNF- $\alpha$ 。TNF- $\beta$ 又称淋巴毒素(lymphotoxin, LT)。TNF- $\beta$ 主要由T细胞和NK细胞产生。在辅助性T淋巴细胞(helper T lymphocyte, Th)中,只有I型辅助性T淋巴细胞(Th<sub>1</sub>)产生TNF- $\beta$ ,而II型辅助性T淋巴细胞(Th<sub>2</sub>)不产生肿瘤坏死因子 $\beta$ (TNF- $\beta$ )。TNF- $\beta$ 与TNF- $\alpha$ 共享同一受体,但亲和力不同,信号转导机制也不尽相同。

4. 集落刺激因子 集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)为选择性刺激造血干细胞增生分化成某一谱系的细胞因子。根据细胞因子刺激不同造血细胞系或不同分化阶段的细胞在半固体培养基中形成的不同细胞集落,将其分别命名为:G-CSF、GM-CSF、M-CSF、multi-CSF(IL-3)、SCF、EPO、Eo-CSF(IL-5)。

### 三、主要组织相容性复合体、黏附分子

#### 1. 主要组织相容性复合体

同种异体移植后会发生免疫排斥反应,这是由细胞表面的同种异型抗原诱导的,这种抗原称为组织相容性抗原。体内具有多种组织相容性抗原,其中能引起强而迅速的排斥反应者称为主要组织相容性抗原,其编码基因是一组紧密连锁的基因群,称为主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)。不同种属的哺乳类动物,其MHC及其编码的抗原系统有不同的命名,小鼠的主要组织相容性抗原称为H-2系统(histo-compatibility antigen-2, H-2),人的则称为人白细胞抗原系统(human Leucocyte Antigen, HLA)。它们的组成结构、分布和功能等极为相似。

HLA复合体位于6号染色体短臂(6p21.31),其DNA片断约有3 600 kb。HLA复合体的结构十分复杂,具有多基因性和多态性。这些基因按其产物的功能被分为3群,即经典HLA基因、免疫功能相关基因和免疫无关基因。经典的HLA基因是指其编码产物直接参与抗原递呈并决定个体组织相容性的基因。包括经典的HLA-I类基因和HLA-II类基因,分别编码HLA-I类抗原分子和HLA-II类抗原分子。另外,习惯上还将HLA复合体分为3个区,每一区内的HLA基因分别称为HLA-I、HLA-II和HLA-III类基因,分别编码相应的抗原分子。

(1)HLA-I类抗原分子 HLA-I类抗原分子由HLA-I区A、B、C位点的基因编码,是一种跨膜糖蛋白,在人体内分布广泛,存在于所有的有核细胞表面,其中以外周血白细胞和淋巴细胞表面的表达量最高。

(2)HLA-II类抗原分子 HLA-II类抗原分子由HLA-II区Dp、Dq、Dr位点的基因编码,也是一种跨膜糖蛋白,分布不如I类抗原那样广泛,主要表达在激活的T细胞、B细胞、单核巨噬细胞和树突细胞的表面。

(3)免疫功能相关基因 免疫功能相关基因包括3类,也具有一定的多态性,与机体的免疫应答及调节有关。其中位于HLA复合体中段的基因又称HLA-III类基因。主要的基因有:编码血清补体成分的基因、抗原加工递呈相关基因、非经典I类基因、炎症相关基因。非经典I类基因,如:HLA-E基因和HLA-G基因,编码产物可与NK的KIR结合,发挥抑制效应。炎症相关基因,如肿瘤坏死因子(TNF)基因家族和热休克蛋白(HSP)基因家族。另外,HLA复合体中还存在着一些与免疫无关的基因,如位于III类基因区的21羟化酶(CYP21)基因。

#### 2. 黏附分子

黏附分子(adhesion molecule, AM)是一类介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间黏附作用的膜表面

糖蛋白。黏附分子在免疫学中的作用主要有:参与免疫细胞的发育和分化、参与免疫应答和免疫调节、参与炎症反应、参与淋巴细胞再循环、参与调节免疫细胞的凋亡。与肿瘤的关系主要包括对肿瘤浸润和转移的影响,对 T 细胞的激活和对 CTL 杀伤肿瘤细胞的影响。

(1)  $B_7$  分子  $B_7$  分子是最重要的黏附分子之一,包括  $B_7-1$  ( $CD_{80}$ )、 $B_7-2$  ( $CD_{86}$ ) 和  $B_7-3$ , 是分子量为 50~70kDa 的跨膜糖蛋白。 $CD_{80}$  和  $CD_{86}$  在氨基酸水平上有 25% 的同源性,但二者的胞浆区无同源性。 $B_7-1$  主要分布在 B 细胞、激活的单核细胞、树突细胞、激活的 T 细胞以及 NK 细胞的表面; $B_7-2$  在静止的 B 细胞上表达水平较低, B 细胞被激活后表达可迅速升高。 $B_7$  分子的配体为  $CD_{28}$  和 CTLA-4 ( $CD_{152}$ )。 $CD_{28}$  分子主要表达于 T 细胞,在浆细胞中也有表达。CTLA-4 与  $CD_{28}$  有 31% 的同源性,主要表达于激活 T 细胞的表面,在静止 T 细胞中不表达。 $B_7-1$  与  $CD_{28}$  结合后可为 T 细胞的激活提供协同刺激信号并能够增强激活 T 细胞分泌细胞因子,其与 CTLA-4 结合则产生相反的效应。CTLA-4 与  $B_7-1$  分子的亲和力约是  $CD_{28}$  与  $B_7-1$  的 10 倍,但 CTLA-4 表达的时机迟于  $CD_{28}$ ,其表达的量也低于  $CD_{28}$ 。 $B_7-1$  与  $CD_{28}$ /CTLA-4 结合的这种特性有助于维持机体的免疫稳态。在 APC 与 T 细胞的相互作用中, $B_7$  与  $CD_{28}$ /CTLA-4 结合后为 T 细胞的活化提供协同刺激信号。肿瘤细胞一般不表达(或仅低表达)  $B_7$  分子,从而难以诱导肿瘤特异性的 T 细胞应答。

(2) 细胞黏附分子 细胞黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)包括 ICAM-1 ( $CD_{54}$ )、ICAM-2 ( $CD_{102}$ ) 和 ICAM-3 ( $CD_{50}$ ), 都是淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1) 的配体, LFA-1 广泛分布于 T 细胞、B 细胞、粒细胞、单核细胞和活化的巨噬细胞的表面。ICAM-1 为 76~114kDa 的单链糖蛋白,广泛表达于造血和非造血系统来源的多种细胞的表面。ICAM-1 与 LFA-1 结合后可参与 T-T 细胞、T-B 细胞、T 细胞-基质细胞、效应细胞-靶细胞间的相互作用和炎症反应。ICAM-1 与 LFA-1 结合后,同  $B_7-CD_{28}$  结合后一样,也能为  $CD_4$  + T 细胞的活化提供协同刺激信号。多种肿瘤细胞表面可表达 ICAM-1, TNF 和 IFN- $\gamma$  等细胞因子可促进某些肿瘤细胞 ICAM-1 分子的表达。肿瘤细胞 ICAM-1 分子的表达可能与肿瘤组织内淋巴细胞的浸润有关,同时肿瘤细胞高表达的 ICAM-1 可与白细胞表面的 LFA-1 结合而发生黏附,有利于肿瘤细胞在血管内停留。ICAM-1/LFA-1 在介导免疫细胞的活化及免疫细胞接触并杀伤肿瘤细胞的过程中具有重要的作用。

### 3. 抗原递呈

抗原(antigen, Ag)是一类能刺激机体免疫系统使之产生特异性免疫应答,并能与相应免疫应答产物(抗体和致敏淋巴细胞)在体内外发生特异性结合的物质。T 细胞并不能直接识别完整的抗原分子,需要通过抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)摄取抗原并将其处理成免疫原性多肽,以 MHC 分子抗原肽复合物的形式表达于 APC 表面,供 T 细胞的 T 细胞抗原识别受体(TCR)识别。根据抗原的来源不同,可将抗原分为内源性抗原和外源性抗原,两者被 APC 加工和递呈的机制不同,分别称为 MHC-I 类分子递呈途径和 MHC-II 类分子递呈途径。

(1) MHC-I 类分子递呈途径 MHC-I 类分子参与内源性抗原的递呈过程,内源性抗原为在细胞浆中内源性合成的蛋白质分子,包括病毒包膜蛋白、肿瘤抗原、同种异型抗原、MHC 分子、TCR 等。MHC-I 类分子递呈途径的基本过程是:①内源性的抗原在细胞质中被蛋白酶降解为多肽;②在热休克蛋白中的 HSP70 和 HSP90 的参与下,水解后的肽段借助抗原肽转运蛋白(transporter of antigenic peptides, TAP)转运到粗面内质网(RER)腔中;③最后由 gp96 提交给新合成的 MHC-I 类分子,形成抗原肽 MHC-I 类分子复合物,表达于细胞表面,供  $CD_8$  + T 细胞的 TCR 识别,诱发特异性 CTL。

(2) MHC-II 类分子递呈途径 MHC-II 类分子参与外源性抗原的递呈过程,其递呈过程如下:①外源性抗原经吞噬、吞饮或受体介导的内吞作用进入 APC 后,在胞内被质膜所包裹,内化形成吞噬小体后与溶酶体融合成吞噬溶酶体或称内体(endosome),抗原蛋白质在内体的酸性环境中被酶解,形成免疫原性肽段;②MHC-II 类分子的合成与转运:MHC-II 类分子  $\alpha\beta$  异二聚体在内质网中合成,合成后即与一种恒定链(invariant chain, Ii)非共价结合,形成  $\alpha_3-\beta_3-Ii_3$  九聚体。Ii 可以封闭 MHC-II 类分子的肽结合槽,阻止 MHC-II 类分子在内质网或胞浆中与内源性抗原结合,有助于 MHC-I、MHC-II 类分子的明确分工;③抗原肽 MHC-II 类分子复合物的形成:当  $\alpha_3-\beta_3-Ii_3$  九聚体被转运到内体后,在内体中某些蛋白水解的作用下, MHC-II 类分子的  $\alpha\beta$  异二聚体与 Ii 解离,继而暴露出肽结合槽,已暴露肽结合槽的 MHC-II 类分子可与同一内体中被处理过的外源性抗原多肽结合,形成抗原肽-MHC-II 类分

子复合物,并被转运至 APC 表面;④抗原肽 - MHC - II 类分子复合物被抗原特异性 T 细胞的 TCR 识别后,激发抗原特异性免疫应答。

(3) 抗原的交叉递呈 内源性和外源性抗原在细胞内分别循不同途径、在不同的细胞内区中被加工和递呈,但是现在发现抗原还存在有交叉递呈途径。一般情况下,外源性抗原保持在膜泡系统内并不进入胞液,但是在某些情况下,外源性抗原可逃脱膜泡系统进入胞液,被加工后由 MHC - I 类分子递呈。抗原的交叉递呈过程如下:①外源性抗原进入 APC 后形成吞噬体,大部分在其中经水解酶水解后循 MHC - II 类分子途径被递呈,另有少部分抗原可由吞噬体中逆转位到其胞质侧进入 MHC - I 类分子递呈途径;②蛋白类抗原可被吞噬体胞质侧的泛素/蛋白酶体复合体降解,产生能与 MHC - I 类分子相结合的多肽;③在 TAP 复合体的协助下,多肽被转运至内质网,并在此形成抗原肽 - MHC - I 类分子复合物;④抗原肽 - MHC - I 类分子复合物可通过分泌途径移位至细胞膜,供  $CD_8^+$  T 细胞所识别。

另外,某些非 MHC 分子(如  $CD_1$  分子)也可递呈抗原, $CD_1$  分子主要递呈糖脂或脂类抗原,尤其是分枝杆菌的某些菌体成分,构成了机体抗感染免疫的重要环节。

#### 四、免疫耐受

免疫耐受(imlune tolerance)是指机体免疫系统在接触某种抗原后,产生的特异性免疫无应答状态,表现为当再次接触同一抗原时,不发生可查见的免疫反应,但对其他抗原仍保持着正常的免疫应答。免疫耐受与免疫抑制截然不同,前者是特异性的,而后者为非特异性,即机体对各种抗原均呈无反应或反应低下的状态。按免疫耐受形成的特点可分为天然免疫耐受和获得性免疫耐受,前者指免疫耐受出生时即存在,后者指出生后人为给予非己抗原诱导而成。免疫耐受按其形成的机制又可分为 T 细胞免疫耐受、B 细胞免疫耐受以及 DC、NK 细胞免疫耐受等。

##### 1. T 细胞免疫耐受

T 细胞免疫耐受按其发生的部位又分为中枢性免疫耐受和外周性免疫耐受。

(1) 中枢性免疫耐受 中枢性免疫耐受又称胸腺内免疫耐受。胸腺属于中枢性免疫器官,是 T 细胞发育和成熟的主要场所,在 T 细胞对自身抗原免疫耐受的形成中,胸腺起着重要的作用。早在 1959 年, Burnet 即提出克隆清除学说(clonal deletion theory),该学说认为:胚胎时期免疫细胞由于高度突变和分化,形成了无数个具有不同反应特异性的细胞克隆,每个克隆均表达与其他克隆不同的抗原识别受体,可与相应的抗原发生反应;某一克隆若在胚胎时期与相应的抗原接触后,该克隆即被破坏清除,或被抑制而成为禁忌克隆;该个体出生后再接触同一抗原,就会表现为对该抗原的免疫无反应性,即天然免疫耐受。现已证实“克隆清除”是通过 T 细胞的阴性选择、T 细胞的“否决”现象等机制实现的。①T 细胞的阴性选择:前 T 细胞在胸腺皮质发生 TCR 基因重排后,经过“阳性选择”存活的 T 细胞迁移到胸腺髓质,与胸腺基质细胞接触,凡是能识别这些基质细胞所携带自身抗原的 T 细胞克隆均停止发育并通过凋亡途径被清除,此即“阴性选择”,由此成熟 T 细胞形成自身耐受;②T 细胞的“否决”现象(veto phenomenon):在某些生理条件下,T 细胞自身也能参与对其他 T 细胞的选择。T 细胞借助 TCR 与携带自身抗原的“否决细胞”(也属于 T 细胞)结合时,可启动否决信号,使自身反应性 T 细胞发生凋亡而被清除。

(2) 外周性免疫耐受 外周性免疫耐受又称胸腺后免疫耐受。在健康成年个体内,可出现具有潜在自身反应性的 T 细胞,机体可能通过多种机制清除这类进入外周的自身反应性 T 细胞,从而维持正常的免疫稳态。①对自身抗原的不识别:机体存在一些天然的生理性的屏障,可将自身反应性 T 细胞与某些含自身抗原的组织隔离,从而形成免疫特赦部位;②外周自身反应性 T 细胞克隆的清除:自身反应性 T 细胞由于反复接触持续存在的自身抗原, $CD_4^+$  T 细胞被激活并高表达 FAS 及 FASL,从而引起自身及邻近激活的 T 细胞凋亡,从而建立并维持外周自身耐受;③缺乏激活信号:正常情况下自身组织细胞一般不表达 MHC - II 类分子及仅低表达协同刺激分子,故自身反应性 T 细胞缺乏足够的激活信号;④具有潜在自身反应性的 T 细胞被抑制:体内可能存在一种反馈调节,当自身反应性 T 细胞一旦被激活,立即就会被抑制,这种机制可能是由某些抑制性细胞因子(如 IL - 10、TNF - B)或抑制性细胞所介导。

##### 2. B 细胞免疫耐受

B 细胞产生高亲和力的抗体需依赖于 T 细胞,由于刺激 T 细胞建立免疫耐受的阈值低于 B 细胞,故 T 细胞辅助功能缺陷是导致 B 细胞耐受的重要机制。但某些情况下,B 细胞也可直接对抗原产生耐受。

B 细胞免疫耐受也可分为中枢性免疫耐受和外周性免疫耐受。

(1) 中枢性免疫耐受 中枢性免疫耐受即 B 细胞在骨髓内形成的免疫耐受。B 细胞在骨髓内发育成熟,若未成熟的 B 细胞在骨髓内接触高浓度的多肽抗原,即可被破坏清除或丧失活化能力。未成熟 B 细胞可通过“克隆清除”或“克隆无能”等机制形成免疫耐受。“克隆清除”是指骨髓中未成熟 B 细胞表面的 IgM 受体与自身细胞膜表面的抗原交联,通过 IgM 受体向 B 细胞内传递抑制性信号,阻止未成熟 B 细胞进一步发育,并诱导凋亡,最终被清除。“克隆无能”是指骨髓中未成熟 B 细胞表面的受体与可溶性自身抗原结合,由于可溶性自身抗原与膜表面抗原相比,其与 BCR 的亲合力较低,不会引起“克隆排除”,而是转变成“无能”的 B 细胞。“无能”B 细胞表面的 BCR 存在缺陷,不能被激活。另外,少数自身反应性 B 细胞可发生内源性轻链重排,这种重排有可能改变 B 细胞表面 BCR 的特异性,从而避免对自身抗原的识别,产生免疫耐受。该过程又称“受体校正”(receptor editing)。

(2) 外周性免疫耐受 某些具有潜在自身反应性的 B 细胞能够正常发育并迁移至外周组织,这部分 B 细胞可通过外周成熟自身反应性 B 细胞耐受机制而被抑制,包括部分成熟 B 细胞在外周通过 FAS/FASL 途径被排除;缺乏辅助性 T 淋巴细胞(n)的辅助,B 细胞不能被激活而产生耐受。另外,独特型、抗独特型网络在免疫耐受的形成和自身耐受的维持上也起着重要的作用,其可能的机制有:①免疫细胞表面的抗原受体具有独特型抗原决定簇,可刺激机体产生抗独特型抗体而导致细胞凋亡;②抗独特型抗体可作用于 TCR 或 B 细胞抗原识别受体(BCR)上的独特型抗原决定簇,使 T 细胞、B 细胞产生免疫耐受;③大量的抗独特型抗体还可通过诱导体内抑制性细胞的激活而抑制自身免疫应答。

## 五、抗肿瘤免疫应答过程

当肿瘤发生后,机体可通过多种免疫效应机制发挥抗肿瘤作用,机体的抗肿瘤机制包括细胞免疫和体液免疫两个方面,它们密切联系、相互影响,涉及多种免疫效应分子和效应细胞。一般认为,细胞免疫在抗肿瘤免疫中起主导作用,体液免疫仅在某些情况下起协同作用。不同诱因和组织来源的肿瘤,其免疫原性有很大的差别,因此在诱导机体产生抗肿瘤免疫应答时也会有所差异。由于肿瘤并不只是单一病因的疾病,机体抗肿瘤免疫应答的产生及其强度不仅仅取决于肿瘤的免疫原性,还会受到宿主免疫状态和其他因素的影响。

### 1. 细胞免疫机制

细胞免疫是指由 T 细胞介导的,致敏 T 细胞、淋巴因子及其他辅佐细胞参与共同完成的免疫,其特点是出现以细胞浸润为主的炎症反应或 T 淋巴细胞直接杀伤靶细胞的特异性细胞毒作用。抗肿瘤细胞免疫中各种效应细胞及其可能的作用机制如下:

(1) T 细胞 T 细胞介导的免疫应答既可直接杀伤肿瘤细胞,又可活化免疫系统的其他成分,在控制具有免疫原性肿瘤细胞的生长中起重要的作用。由于 T 细胞并不具有直接识别完整抗原分子的能力,需要通过(antigen presenting cell, APC)摄取抗原并将其处理成免疫原性多肽,以 MHC 分子-抗原肽复合物的形式表达于 APC 表面,供 T 细胞识别而激发抗原特异性免疫应答。在 T 细胞激活的过程中,需要两个来自胞外信号的刺激才能活化,此即 T 细胞活化的双信号作用。T 细胞活化的第一信号来自 TCR 与 MHC 分子/抗原肽复合物的特异性结合,TCR 在特异性识别 APC 所提供的抗原肽的过程中,还必须同时识别与抗原肽形成复合物的 MHC 分子,这种特性称为 MHC 限制性。由于 T 细胞在抗原识别的过程中必须同时识别抗原肽与 MHC 分子,因此称为 T 细胞的双识别。双识别仅为 T 细胞的活化提供第一信号,T 细胞活化的第二信号为协同刺激信号(costimulatory signal),是由 APC 和 T 细胞表面黏附分子对之间的相互作用所提供,其中最重要的协同刺激分子为  $B_7/CD_{28}$ 。第二信号对 T 细胞的激活同样非常重要,若 TCR 在抗原识别的过程中缺乏协同刺激信号,则 T 细胞并不能激活而处于克隆无能状态。此外,活化的抗原递呈细胞所分泌的细胞因子,如 IL-2、IL-12 等,在 T 细胞激活的过程中也起了重要的作用,有学者将其称为是 T 细胞活化的第三信号。

抗原致敏的 T 细胞只能特异地杀伤、溶解带有相应抗原的肿瘤细胞,并受 MHC 类分子限制。T 细胞可分为  $CD_4 + T$  细胞和  $CD_8 + T$  细胞,在抗原识别和免疫效应中分别受到 MHC-II 类分子和 MHC-I 类分子的限制。

$CD_4 + T$  细胞主要是通过分泌细胞因子激活其他效应细胞和诱导炎症性反应而发挥作用。 $CD_4 + T$



细胞又可分为  $Th_1$  和  $Th_2$  2 个细胞亚群,  $Th_1$  可分泌 IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF 等细胞因子, 参与细胞免疫的调节, 能够激活  $CD_8^+$  T 细胞、NK 细胞和  $M\phi$ , 增强其杀伤能力, 或促进靶细胞 MHC-I 类分子的表达, 提高其对 CTL 的敏感性, 在机体抗肿瘤免疫中起重要的作用;  $Th_2$  可分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等细胞因子, 能够促进 B 细胞的增殖分化和产生抗体, 主要参与体液免疫调节。另外, 某些  $CD_4^+$  T 细胞还具有细胞毒性, 能够直接识别肿瘤细胞表面 MHC-II 类分子递呈的抗原而杀伤肿瘤细胞。

目前认为,  $CD_8^+$  T 细胞是抗肿瘤免疫的主要效应细胞。激活的  $CD_8^+$  T 细胞又称细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL), 能够直接发挥细胞毒性作用杀伤肿瘤细胞, 杀伤过程受 MHC-I 类分子的限制, 具有高度特异性, 其杀伤肿瘤细胞的机制有: 分泌型杀伤, 通过分泌、释放效应分子如穿孔素、颗粒酶、淋巴毒素、TNF 等引起靶细胞的裂解或凋亡; 非分泌型杀伤, 激活的  $CD_8^+$  T 细胞表面可表达 FAS 配体 (FASL) 与肿瘤细胞表面的 FAS 分子结合, 启动靶细胞的死亡信号传导途径而诱导凋亡。

(2) NK NK 是细胞免疫中的非特异性成分, 它不需要预先致敏就能直接杀伤或通过分泌细胞因子而杀伤肿瘤细胞。未致敏的 NK 只对少数血液来源的肿瘤有效, 当 NK 被 IL-2、IFN- $\gamma$  等细胞因子激活后, 其杀瘤谱及杀伤效率都可大大提高。NK 的杀伤作用无肿瘤抗原特异性和 MHC 限制性, 即 NK 不需要识别靶细胞表达的 MHC-I 类分子, 甚至自身靶细胞 MHC-I 类分子可抑制 NK 对其杀伤。这种独特的作用机制可使 NK 处于宿主抗肿瘤免疫的第一道防线, 从而作为 CTL 抗肿瘤机制强有力的补充。NK 的杀伤机制包括: 释放穿孔素、颗粒酶、NK 毒因子 (NKCF)、TNF 等使靶细胞溶解破裂; 通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应 (ADCC) 及 FAS/FASL 机制发挥抗肿瘤作用; NK 还可分泌大量的胞因子而发挥免疫调理作用。

(3) 巨噬细胞 巨噬细胞在机体抗肿瘤免疫中的作用不仅仅是作为递呈抗原的 APC, 且还是吞噬、溶解和杀伤肿瘤细胞的效应细胞, 特别是激活的巨噬细胞功能更强。巨噬细胞杀伤肿瘤细胞的机制有: 活化的巨噬细胞与肿瘤细胞结合后通过溶酶体酶等直接杀伤肿瘤细胞, 活化的巨噬细胞还可分泌 TNF-1 等细胞毒性因子而间接杀伤肿瘤细胞, 另外巨噬细胞还可通过 ADCC 杀伤肿瘤细胞。值得注意的是巨噬细胞是一群异质性很强的细胞, 在某些情况下, 肿瘤局部浸润的巨噬细胞非但不能杀伤肿瘤细胞, 反而能产生一些促进肿瘤细胞生长和转移的因子, 如表皮生长因子 (EGF)、转化生长因子 (TGF- $\beta$ ) 等, 来促进肿瘤的生长和转移。另外, 机体内肿瘤的长期存在可引起巨噬细胞的免疫应答受抑制, 这主要是通过前列腺素的自分泌来调节的。

除上述杀伤性细胞外, 体内的天然细胞毒细胞 (NC)、K 细胞等, 也可以相应的机制参与机体抗肿瘤免疫。

## 2. 体液免疫机制

体液免疫为 B 细胞介导的免疫, B 细胞受抗原刺激后活化、增殖、分化, 形成浆细胞并分泌抗体, 由于主要是血清或血浆中的抗体发挥免疫效应, 故称体液免疫。抗肿瘤体液免疫主要是指抗体所发挥的抗肿瘤效应, 抗肿瘤抗体虽然能够通过以下几种方式发挥作用, 但一般认为, 体液免疫在抗肿瘤免疫中只处于从属地位。

(1) 激活补体系统溶解肿瘤细胞 细胞毒性抗体 IgM 和某些 IgG 亚类 (IgG1 和 IgG3) 与肿瘤自结合后, 在补体的参与下, 能够溶解肿瘤细胞, 称为补体依赖性细胞毒性反应 (complement dependent cytotoxicity, CDC)。细胞毒性抗体识别和结合肿瘤细胞表面抗原后, 发生变构并暴露出补体结合位以经典途径的方式激活补体, 引起补体级联反应, 形成攻膜复合物, 使肿瘤细胞被迅速溶解。CDC 要杀伤呈分散状态的悬浮肿瘤细胞 (如白血病细胞) 或少量经体液转移的实体瘤细胞, 对防止肿瘤转移起一定的作用。

(2) 抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 IgG 在特异性结合肿瘤细胞的表面抗原后, 其 Fc 发生变构与巨噬细胞、NK、中性粒细胞等表面的 Fc 受体结合而使它们激活, 激活的效应细胞通过 TNF、IFN 等细胞因子和颗粒胞吐 (或称脱颗粒) 而杀伤肿瘤细胞, 称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。ADCC 对肿瘤细胞的杀伤仅需要较少体分子就可启动, 较 CDC 效应产生的快而强, 在肿瘤形成早期即可从血清中检出。

(3) 抗体的调理作用 吞噬细胞在有抗体 (IgG 类) 存在的情况下, 可通过其表面的 Fc 受体显著地吞噬结合了抗体的肿瘤细胞, 称为抗体的调理作用。此外, 血清中被激活的补体成分  $C_3b$  和通过与吞噬细胞表面 CR1 结合也可提高吞噬细胞对肿瘤细胞的吞噬活性。



(4) 抗体的封闭作用 细胞恶变后,其表面可以表达某些受体,这些受体与其相应的配体结合。可刺激肿瘤细胞生长。其抗体可通过封闭肿瘤细胞表面的受体,阻碍其功能,从而抑制肿瘤细胞增殖。如:转铁蛋白可促进某些肿瘤细胞生长,其抗体可通过封闭作用而抑制此类肿瘤细胞的生长。

(5) 抗体改变肿瘤细胞的黏附特性 抗体与肿瘤细胞膜表面的抗原结合后,可干扰肿瘤细胞的黏附特性,阻止其克隆形成及与血管内皮的黏附,从而有助于控制肿瘤细胞的生长和转移。

理论上抗体可通过上述机制发挥抗肿瘤作用,而且实践中人们也应用单克隆抗体治疗某些肿瘤取得了成功。但是有证据表明,在自然状态下,抗肿瘤体液免疫应答似乎与肿瘤宿主对肿瘤的免疫无关。相反,在某些情况下,肿瘤特异性抗体非但不能杀伤肿瘤细胞,反而通过覆盖肿瘤细胞表抗原位点而干扰了特异性细胞免疫应答,造成肿瘤细胞的免疫逃逸。

## 第二节 免疫调节机制

肿瘤细胞与机体免疫系统之间的相互作用十分复杂,它包括多种细胞及细胞因子间的相互作用与调节。20世纪90年代以来,关于肿瘤免疫学研究的进展十分迅速,目前认为,许多肿瘤细胞均携带一些具有免疫原性的抗原表位,这些抗原表位可被机体的抗肿瘤免疫效应机制所识别,为抗肿瘤免疫治疗提供了靶位。但是,这些靶位本身所引起的肿瘤免疫反应却差别很大,有时能引起机体特异性抗肿瘤免疫应答,有时却引起特异性的免疫耐受。机体的免疫系统具备有效的内部调节功能,目前认为体内具有免疫调节功能的淋巴细胞主要是:调节型T细胞(regulatory T cells, Treg)、NK T细胞(natural killer T cells)、 $\gamma\delta$ T细胞等。这些具有调节功能的淋巴细胞在机体的抗肿瘤免疫中也发挥着重要的作用,下面分别介绍一下它们在抗肿瘤免疫中的作用。

### 一、调节型T细胞

具有免疫调节功能的T细胞统称为调节型T细胞(regulatory T cells,简称Treg)。目前已经发现有多种Treg亚群,其中研究较多的是CIM + CD<sub>25</sub> + 调节型T细胞(CD<sub>4</sub> + CD<sub>25</sub> + Treg),这种调节型T细胞又较多的同时表达细胞溶解性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)。CIM + CD<sub>25</sub> + Treg是健康个体T细胞库的组成成分之一,具有独特的生物学功能,能够促进一些抑制性细胞因子的分泌、下调免疫共刺激分子和黏附分子的表达、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、抑制自身反应性T细胞的免疫反应以及抑制传统T细胞的活化等,在维持机体内环境的稳定、肿瘤免疫监视、诱导移植耐受以及自身免疫性疾病的发生中发挥着重要的作用。关于CIM + CD<sub>25</sub> + Treg的免疫抑制机制目前尚不十分清楚,目前认为:CIM + CD<sub>25</sub> + Treg主要通过与其靶细胞相互接触而发挥抑制性作用,受刺激后其表面能够表达膜型TGF $\beta$ 1与CIM + CD<sub>25</sub> - T细胞表面的TGF- $\beta$ 受体相结合而发挥抑制性作用。另外,CIM + CD<sub>25</sub> + Treg还可通过下调抗原递呈细胞表面的免疫共刺激分子(如:CD<sub>80</sub>、CD<sub>86</sub>等)从而间接抑制CIM + CD<sub>25</sub> - T细胞的激活。CIM + CD<sub>25</sub> + Treg不仅能够抑制CIM + CD<sub>25</sub> - T细胞,CIM + CD<sub>25</sub> + Treg还能够抑制抗原诱导的CD<sub>8</sub> + T细胞的增殖及分泌IFN- $\gamma$ 、抑制B细胞分泌抗体等。

CIM + CD<sub>25</sub> + Treg一旦被激活,即可通过抗原非特异性方式抑制CIM + T细胞和CD<sub>8</sub> + T细胞,是目前所发现的重要的免疫抑制性细胞之一。在外周激活CIM + CD<sub>25</sub> + Treg的生理机制目前尚不清楚。分析调节型T细胞和传统型T细胞表面的T细胞受体(TCR)并未发现其VQ或基因有明显的差异,这说明调节型T细胞同传统型T细胞一样,能够通过TCR以相同的机制识别多样性的抗原。不同的是,CIM + CD<sub>25</sub> + Treg对自身抗原的识别同样具有很高的亲和力,这种亲和力同其对外来抗原识别的水平相当。因此,区分自身抗原与外来抗原并不是启动CIM + CD<sub>25</sub> + Treg激活的关键。现在认为,肿瘤局部微环境的抑制性特征在诱发CIM + CD<sub>25</sub> + Treg的激活中起了重要的作用。在肿瘤局部,由肿瘤细胞分泌的免疫抑制性细胞因子(如IL-10、TGF- $\beta$ 等)可降低APC对肿瘤抗原的摄取、加工和递呈能力,阻止其充分的激活,在这种条件下使得CIM + CD<sub>25</sub> + Treg较经典T细胞更易被激活。CIM + CD<sub>25</sub> + Treg在功能上高度分化,对抗原的刺激较经典T细胞敏感,低浓度的抗原即可激活CIM + CD<sub>25</sub> + Treg。CIM + CD<sub>25</sub> + Treg具有潜在的识别肿瘤细胞表达的自身抗原及非己抗原的能力,一旦被激活后,其免疫抑制效应无组织相容性及抗原特异性,包括针对肿瘤相关抗原免疫应答在内的所有免疫应答都将受到抑制。