

主 编 封国生
副主编 李文斌 丁 磊

临床肿瘤学 理论与实践



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

临床肿瘤学理论与实践

主 编 封国生

副主编 李文斌 丁 磊

主 审 程书钧

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床肿瘤学理论与实践/封国生主编. —北京:
人民卫生出版社, 2011. 10

ISBN 978-7-117-14729-3

I. ①临… II. ①封… III. ①肿瘤学 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 167061 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

临床肿瘤学理论与实践

主 编: 封国生

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 12

字 数: 292 千字

版 次: 2011 年 10 月第 1 版 2011 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-14729-3/R·14730

定 价: 39.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

《临床肿瘤学理论与实践》编委会

- 主 编 封国生 首都医科大学肿瘤学系
首都医科大学附属北京朝阳医院
- 副主编 李文斌 首都医科大学肿瘤学系办公室
首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 丁 磊 首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤中心
- 主 审 程书钧 中国工程院院士
中国医学科学院肿瘤医院
- 编 委 (按首字的汉语拼音字母排序)
- 安广宇 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 丁 卫 首都医科大学肿瘤研究所
- 丁 磊 首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤中心
- 封国生 首都医科大学肿瘤学系
首都医科大学附属北京朝阳医院
- 高 宏 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 江 涛 首都医科大学附属北京天坛医院
- 李红霞 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 李文斌 首都医科大学肿瘤学系办公室
首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 李艳萍 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 林方才 北京电力医院
- 林香春 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 刘福全 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 刘永雄 中国人民解放军总医院肝胆外科
- 罗成华 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 卢 敏 美国纽约州立大学石溪分校癌症中心
- 吕大鹏 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 宋 韦 北京大学肿瘤医院
- 王仁贵 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 王悦华 首都医科大学宣武医院
- 吴健雄 中国医学科学院肿瘤医院肝胆外科
- 吴 静 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 吴兆红 广州医学院第三附属医院
- 夏 溟 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 于顺江 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 袁宝珠 首都医科大学附属北京世纪坛医院
- 支修益 首都医科大学宣武医院
- 张 伟 首都医科大学附属北京天坛医院
- 郑胡镛 首都医科大学附属北京儿童医院

序 言

——肿瘤防治研究任重道远

30 多年来,许多国家对肿瘤研究都予以极大的关注。科学家们不仅对肿瘤发生、发展的机理有了深入的认识,而且通过肿瘤研究还带动了多学科的发展。近 20 年来,多项诺贝尔生理学 and 医学奖均与肿瘤基础研究直接或间接相关。尽管肿瘤基础研究取得了重要进展,然而在全球范围内,恶性肿瘤仍然极大地危害人类生命健康。自 20 世纪 70 年代以来,我国的恶性肿瘤发病及病死率一直呈上升趋势,2002 年恶性肿瘤发病人数约 220 万,死亡约 160 万,在未来 20 年,我国恶性肿瘤病死率会继续上升。预计在 2020 年,我国癌症新发病例将达到 300 万,死亡 220 万;全球新发病例将达 1500 万,死亡 1000 万。人类将面临防治恶性肿瘤的新的挑战。

虽然对细胞癌变机制的认识在不断深入,并取得了重大的进展,然而人们在控制癌症的征途中仍步履维艰,进展十分缓慢。目前多数医院收治的肿瘤病人,以中、晚期居多,治愈率(5 年生存率)很低。近 30 多年来,除了早期肿瘤(未转移的)的治愈率有所提高外,晚期肿瘤的治愈率无明显提高。在肿瘤防治研究中,可能有许多问题值得我们进一步思考。

一、恶性肿瘤的异质性——肿瘤治疗的挑战

恶性肿瘤的发生是一个多因素作用、多基因参与,经过多阶段变化累积起来的极其复杂的生物现象。恶性肿瘤细胞一个重要特点就是由于基因组的不稳定性,造成肿瘤细胞分裂延续过程中不断产生新的变异细胞,形成在肿瘤组织中,出现具有不同生物特性的变异细胞群体(异质性, heterogeneity),患相同类型肿瘤的不同个体之间,其基因突变谱差异很大,这是造成相同病理类型的肿瘤具有不同临床表型的生物学基础。这些不同的个体可能对相同的治疗(药物、放射、生物手段等)具有不同的反应,基于肿瘤细胞这一复杂的特性,我们要问,人们能用单一的基因治疗去对付晚期肿瘤吗?同样的道理,单一的药物能治疗所有的肿瘤吗?对付恶性肿瘤这样一个多基因改变、处在不断变异过程中的特殊生物现象,人们也许需要改变现有的治疗策略,甚至挑战某些固有的治疗理念。

二、肿瘤的分子分型和个体化治疗将在未来肿瘤诊治中发挥重要作用

近几年,随着功能基因组学和蛋白质组学的发展,高通量检测技术的进步,分子生物学已经越来越多地渗透到肿瘤学的基础和临床研究中,为肿瘤的分子分型、预后评估,以及个体化治疗等作出了贡献。正如前述,肿瘤是环境与宿主因素相互作用、多基因参与的复杂疾病,又具有多阶段性、缓慢发展的特点,往往不是单一层次上某一个简单的细胞功能改变决定了细胞癌变的命运。因此,我们不能设想任何一个单一的肿瘤异常改变标志可以准确无

误地用于指导肿瘤的分子分型、预后评估及临床治疗。从单基因向多基因、从单一层次向集成层次、从细胞向整体的研究模式,已经逐渐成为未来肿瘤研究的主导方向。肿瘤标志的研究和应用,也会由单一标志向多个标志,以及标志谱的方向发展。与癌变相关的 DNA、RNA、蛋白质、染色体以及细胞变化谱图等将会逐渐被人们认识,这些与癌变相关的变化谱将会成为肿瘤分子分型的理论基础,用于指导肿瘤预防、预后评估和个体化治疗。在不久的将来,随着高通量快速测序技术和蛋白质分析新技术的出现,将会加速研究出与肿瘤发生、发展相关的基因突变谱、基因甲基化谱、基因多态谱、基因表达谱、体液蛋白质(或其他化学成分)谱、染色体谱及细胞和组织器官的分子影像谱图等。其中尤以血液为代表的体液蛋白质(及其他化学成分)谱,以及细胞、组织器官分子影像谱图将逐渐成为肿瘤标志研究领域中的热点,在未来肿瘤早期发现、早期治疗中发挥重要作用。这些集成式的肿瘤标志的出现和广泛应用,将会使肿瘤的早期诊断进一步提高,逐渐改变当前以诊治中、晚期肿瘤为主的被动局面,使肿瘤的早期发现、预防和控制成为可能。

三、癌前病变——肿瘤防治的关键阶段

从正常细胞发展到恶性肿瘤常常需要经过数年到数十年的时间,在这漫长的癌变过程中,是否存在不同的发展阶段?也就是说,在癌变之前是否有癌前病变阶段?如果存在癌前病变,它与癌变有什么联系与区别,控制癌前病变的发生与发展,能否最终达到控制肿瘤的目的,这是当前肿瘤研究的热点课题之一。癌前病变是病理学家用于描述病变的形态学的名称,是指一类具有细胞不典型性(*cellular atypia*)和分化异常(*disturbed differentiation*)的增生性病变,这种病变以后在不同程度上可能会发展成癌。根据我国河南林县食管癌高发区的临床研究,食管上皮的不典型增生和食管癌的发生有密切关系。食管轻度、中度和重度不典型增生,在 3.5 年中分别有 5%、25% 及 65% 发展成食管癌。据国外报道,15% ~ 70% 的宫颈原位癌在 10 年后会发展成侵袭癌,另据报道约有 32% 的支气管上皮重度不典型增生会发展成侵袭性肺癌,而单纯鳞状化生上皮只有 4% 会发展成侵袭性肺癌。尽管我们目前还不完全清楚癌前病变发展成侵袭癌的分子机理,但是研究者已经清楚意识到,当前这种治疗占位性病变的晚期肿瘤的办法,可能不会成为最终控制肿瘤的有效途径。科学发展将会使人们认识到,治疗肿瘤必须向早期阶段不断推移。防治癌前病变将会是人类控制恶性肿瘤一个重要战略措施。从 1950 年以来,由于采用巴氏涂片可以准确地检测出宫颈癌前病变,再加上合理的外科治疗,已使宫颈癌发生率和病死率分别下降 78% 和 79%。而未实施这项措施的国家,宫颈癌仍然是妇女肿瘤的主要死亡原因。他莫昔芬预防乳腺癌的发生也取得了良好的效果。这些研究结果已清楚表明,控制癌前病变是降低恶性肿瘤发生率的有效途径。

四、肿瘤是可以预防的

北欧一项关于 44 788 对双胞胎的研究表明(*N Engl J Med*, 2000, 343: 78-85),对大多数肿瘤来说,遗传因素起的作用是相对较小的,只是对前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌,遗传因素对其发生的影响度分别为 42%、35% 和 27%,具有统计学意义;而对其他肿瘤,遗传因素影响无统计学意义,环境因素对人类肿瘤的发生有更大的影响。本项研究以及其他大量的肿瘤流行病学研究告诉我们,人类肿瘤的发生是环境致癌因素与人体基因相互作用的结果。通过改变外环境因素及不良的生活方式,以及使用有关的病毒疫苗,可以有效达到预防大多

数肿瘤的目的。寻找防治癌前病变的科学的饮食和生活方式,将成为 21 世纪人们关注的热点,对于有效地降低肿瘤发生率具有重要的战略意义。

五、肿瘤基础和临床相结合的研究将起主导作用

恶性肿瘤是当前威胁人类健康最严重的疾病之一,人们期盼着早日控制肿瘤。尽管在肿瘤研究中有许多重要进展,但是目前对肿瘤的防治还没有取得重大突破。随着人类基因组计划的完成以及高通量、大规模基因分析技术的出现,人们已对大肠癌、乳腺癌、胰腺癌、肺腺癌、脑胶质瘤等进行了大规模的基因突变分析(Science, 2007, 318:1108-1113),发现不同个体之间的肿瘤,其基因突变谱有很大差异。从单个基因突变到几个基因异常的简单叠加,都难以解释人类肿瘤发生、发展的个体差异性及其他复杂的临床表现。分析近年来人类肿瘤大规模的基因研究资料,以及我们自己对肺癌发生不同阶段的比较生物学研究,提示肿瘤的发生发展可能不是相关基因异常改变简单叠加作用的结果,而是细胞生长、分化等通路基因群网络系统功能异常驱动正常细胞向癌细胞发展。这种分子网络系统的异常程度及复杂性决定肿瘤的恶性表型及个体差异,因此可以认为肿瘤是一种细胞生长发育异常的分子网络病。

人们已清楚地意识到,未来肿瘤防治与研究的重心,将会逐渐由具有明显占位性病变的中、晚期肿瘤向早期癌及癌前病变推移。要大力加强肿瘤临床发生、发展规律的宏观研究,高度重视肿瘤资源库的建设和合理利用,大量的有关肿瘤诊治的难题,可能需要通过系统地分析研究肿瘤组织内在的复杂的规律,才可能找到有助于指导肿瘤诊治的新思路。同时要发展高通量、快速分析的新技术平台,用集成式的方式分析 DNA—RNA—蛋白质—染色体—细胞—宿主的综合变化,从单基因分析走向基因群网络系统功能异常的研究。肿瘤基础和临床相结合的研究必将在人类战胜肿瘤的斗争中起到主导作用。在人类防治肿瘤的研究中,生物信息学将会得到广泛的应用,并发挥重要影响。

从单一层次向集成层次、从细胞向整体的研究模式,将成为 21 世纪肿瘤基础和临床相结合研究的主导方向。细胞癌变和肿瘤防治研究仍将是 21 世纪生命科学和医学研究中的热点和难题,当前人们对癌细胞本质的认识仍然处于初级阶段,人们彻底解码癌细胞本质之时,可能就是完全了解自身生命现象之日。科学家们将会不断地揭示肿瘤发生、发展过程中的许多奥秘,艰难而稳步地向最终控制肿瘤迈进。

程书钧

2011 年 7 月

前 言

恶性肿瘤已跃居我国农村与城市居民第一位死因,肿瘤研究已成为我国乃至全世界许多国家医疗卫生行业重点研究课题之一。

由首都医科大学、中国抗癌协会主办,首都医科大学肿瘤医学院、首都医科大学肿瘤学系、首都医科大学附属北京世纪坛医院承办的首都国际癌症论坛(CICC)已在北京成功地举办了两届。第一届论坛有来自美国、英国、法国等不同国家和香港地区的国内外知名专家、学者 500 多名参会,陈竺部长到会作了重要讲话。第二届首都国际癌症论坛上来自中国、美国、英国等国家的 46 位著名肿瘤专家作了学术报告,参会代表超过 800 人。论坛在业内和社会产生了重大影响。从 2011 年起该论坛已被列为中国抗癌协会常规会议,每两年举办一次。

2011 年的首都国际癌症论坛将于 2011 年 9 月 22 日至 24 日在北京国际会议中心举办。论坛的主题是“早诊早治,规范治疗”。为配合本届论坛,我们组织部分参加论坛的专家和学者编写了这本《临床肿瘤学理论与实践》。我们希望更多的与会专家和代表参与这项工作,并努力每两年与首都国际癌症论坛同步出版一部临床肿瘤学专著。

本书采用单篇综述形式,介绍国内外肿瘤基础研究和临床实践的新进展和有争论的问题。内容新颖,时效性强,引用文献截至 2011 年。本书可作为参加 CICC 的代表的参考资料,对广大肿瘤学研究人员、临床医生和研究生也有较高的阅读价值。

本书编写过程中,得到了首都医科大学、中国抗癌协会和首都医科大学肿瘤医学院的领导的支持。首都医科大学附属北京世纪坛医院普外科尹刚博士在本书资料整理中做了大量工作,在此深表谢意。

限于编著水平,书中难免存在疏漏和欠妥之处,欢迎广大读者提出宝贵意见和建议。

封国生 李文斌

首都医科大学肿瘤学系

2011 年 7 月

目 录

肿瘤微环境与抗肿瘤间质策略研究进展	宋韦 陈慧媛 王建升	1
从肿瘤基因的分子遗传学到肿瘤基因组的生物信息学	李志刚 丁卫	14
DLC-1 抑癌基因在肿瘤转化医学中的前景	袁宝珠 封国生	25
器官因素在恶性肿瘤特异性转移中的意义	罗成华	31
肿瘤的放射治疗学及其进展	于顺江	35
丛生蛋白与肿瘤发生关系研究进展	刘淑靓 李红霞	47
儿童急性淋巴细胞白血病研究进展	郑胡镛	53
消化道肿瘤的内镜诊断进展	林香春	59
消化道肿瘤内镜治疗进展	吴静	66
消化道肿瘤的分子靶向治疗	安广宇	72
结直肠癌肝转移的外科治疗进展	许开宇 高宏	82
原发性肝癌复发转移的相关标志物研究进展	荣维淇 吴健雄	88
肝癌多学科综合治疗的新理念与新模式	王悦华 刘永雄	98
肝癌治疗中的几个常见问题	丁磊 高宏 封国生	104
肝脏恶性肿瘤的射频消融治疗	王磊 刘福全	115
高级别脑胶质瘤影像学特征与基因表达的相关性研究	李文斌 江涛	122
基因表达谱芯片在脑胶质瘤中的研究进展	张伟 江涛	125
目前膀胱癌诊断和治疗中存在的争议问题评述	夏溟	130
非小细胞肺癌外科治疗现状和进展	支修益 陈东红	135
肺癌数据库系统的研究进展	陈嘉宝 吴兆红	143
胸部恶性淋巴瘤的 CT 诊断和鉴别	王仁贵	147
2011 年 ASCO 乳腺癌抗血管治疗新进展	卢敏 黄静	155
乳腺癌的筛查与早期诊断	吕大鹏	159
乳腺癌的分子靶向治疗	李艳萍	165
乳腺癌前哨淋巴结活检的探索与困惑	李艳萍 吕淑贞 黄静	173
乳腺癌淋巴结微转移的研究进展	林方才 孙欣 朱明文	179

肿瘤微环境与抗肿瘤间质策略研究进展

宋 韦 陈慧媛 王建升

一、肿瘤微环境对肿瘤发生、进展和治疗的重要性

在后基因组时代的今天,肿瘤被认为是一种遗传性疾病。然而,研究者已注意到肿瘤的基因型不总是等同于肿瘤的表观型。携带有同样遗传变异的肿瘤临床表现行为可能不一样。因此,要想彻底地了解和清除肿瘤就必须对肿瘤赖以生存的生态环境进行判断和评价,肿瘤微环境的理念也就由此在近几年应运而生。

过去二十几年,肿瘤的研究主要集中在对控制细胞周期的关键基因突变的功能和后果的研究上,使研究者对癌基因和抑癌基因及其介导的调控细胞增殖和凋亡的信号通路有了深入的了解。然而,这些研究忽略了一个重要的事实,那就是:肿瘤是一个高度细胞异质性的实体。它的生长依赖于遗传变异的上皮细胞与它赖以生存的动态微环境的相互作用。肿瘤的发生和发展就如同胚胎发育时的器官生成和成人创伤修复,受控于变异的上皮细胞、激活的间质细胞及细胞外基质的可溶和不可溶成分的相互作用。可见,肿瘤微环境是一个极其复杂的由细胞(如,遗传变异的上皮细胞和间质细胞包括成纤维细胞、免疫细胞、血管生成内皮细胞及邻近的周皮细胞等)和非细胞成分[如 MMPs(基质金属蛋白酶)、免疫细胞因子、血管生成因子等]组成的实体。增殖的上皮细胞的遗传突变是肿瘤发生的第一步,而肿瘤生存的微环境是肿瘤进一步发展和癌变的基石。越来越多的证据表明间质在肿瘤发生、发展和转移中扮演着重要角色。

在健康的自我调节平衡的组织,间质的三维结构和功能处于平衡状态。占间质中最多的成纤维细胞负责大多数细胞外基质的产生、积储和重建,包括胶原、结构糖蛋白、蛋白降解酶及其抑制剂和调节细胞增殖、存活和形态的生长因子。间质形成了一个结构平台(框架),对细胞间的交流和调节营养物质和废物的分布至关重要,也是极少数居住在内的监视周围入侵病原菌的炎症细胞,如嗜碱性粒细胞、巨噬细胞和未成熟的树突细胞的栖息处。分布在正常组织间质中的血管结构也由静止的成熟血管和周边的基层膜组成。

然而,当一个正在发展的瘤存在时,它周围的间质的结构和功能开始发生巨大的变化。不同种类的肿瘤和同类肿瘤不同的个体间,间质的量和成分的变化具有相当大的差异。与正常组织中的成纤维细胞比较,肿瘤微环境中的成纤维细胞展现典型的高增殖指标,多表达平滑肌肌动蛋白,并通常被密集的纤维胶原包围。成纤维细胞曾被认为在瘤发展中是一个被动的参与者。然而,近来研究发现成纤维细胞在肿瘤发展中扮演主动的角色。恶变前和

恶变中的间质常含有侵入和激活的免疫细胞,如巨噬细胞、嗜碱性粒细胞、粒细胞和淋巴细胞,并存在结构混乱、不稳定、有漏隙的不正常血管,升高的渗流压和淋巴组织结构的变异。瘤细胞产生的生长因子和蛋白酶,激活的成纤维细胞和炎症细胞诱导细胞外基质和基层膜结构蛋白的重建,扰乱了组织自我调节的平衡状态,导致细胞迁移和侵袭。更糟糕的是由肿瘤和间质产生的蛋白降解酶,如基质金属蛋白酶(MMPs)诱导的组织重建导致不同生物活性因子的释放和激活,而这些因子在正常的细胞外基质(ECM)是相互隔离的。

研究发现放射处理乳腺间质组织明显增加携带 P53 突变的乳腺上皮细胞株的肿瘤发生可能,而仅将这些乳腺上皮细胞注射到小鼠时,并不形成肿瘤,说明肿瘤间质对肿瘤发展的重要性。又一研究发现在建立鳞状细胞癌的移植瘤模型中,采用具有生物降解性的间质导致肿瘤血管和肿瘤侵袭明显降低。有趣的是肿瘤侵袭性减弱与肿瘤细胞增殖无关,而与肿瘤间质的改变相关。最新一项研究显示,随着年龄的增大,开始衰老的成纤维细胞逐渐聚集,促进瘤前细胞生长和肿瘤形成;发现衰老的成纤维细胞产生的骨桥蛋白在转基因鼠开始衰老的间质中表达,并促进瘤前细胞生长。可见,间质细胞、介导子、ECM 的结构成分和遗传变异的瘤细胞的相互作用调控肿瘤的发生和发展。

肿瘤治疗正处于观念改变的关键时期。常规的手术、放射和化学治疗专注于攻克肿瘤细胞,在一些患者取得了一定疗效,但减轻毒副作用和进一步提高治疗效果仍是目前肿瘤治疗遇到的难题。如前所述,过去几十年的肿瘤研究和临床实践告诉我们肿瘤是一个拥有多种成分的高度复杂的细胞实体,它们相互作用促进肿瘤发生、进展和转移。因此,肿瘤微环境的不同成分可能成为让人振奋而独特的药靶,可能帮助克服目前治疗手段的局限性。因为与肿瘤细胞相比,肿瘤间质细胞遗传性稳定,不大可能产生获得性突变而导致抗药性,如血管内皮细胞。所以,针对肿瘤微环境的治疗策略可能是除基于肿瘤细胞治疗外的一类有前途的治疗手段,也就是说,在我们考虑肿瘤治疗方案时,要将肿瘤视做一个有功能的复杂器官,而不是一群肿瘤细胞体。这种认识将帮助我们制定更特异和有效的肿瘤治疗手段,降低毒副作用、改善患者生存率。

因为肿瘤环境的复杂性,采用几种靶向药联合治疗可能是最有效的治疗手段。此外,联合治疗可能克服肿瘤细胞存活通常依赖的补偿性逃逸机制。同时,联合治疗时,通常采用相对低剂量药物,也可降低伴随的毒副作用。

2006 年, Galon 等在美国《科学》杂志首次报道在结直肠癌肿瘤组织中免疫细胞类型、密度和位置能预测患者预后,第一次为阐明肿瘤微环境对肿瘤患者生存期(无病生存期和总生存期)的影响提供了直接的证据,开启了全方位研究肿瘤微环境和考虑抗肿瘤间质的肿瘤治疗策略的先河。

二、免疫与肿瘤的发生和进展

过去 20 年,肿瘤免疫学研究告诉我们肿瘤抗原能被抗体和 T 细胞识别,说明人体免疫系统拥有识别肿瘤细胞的能力,然而却不能控制肿瘤生长。这可能归咎于肿瘤携带者系统性的肿瘤细胞免疫抑制和(或)局部(肿瘤微环境)的“旁观者”免疫细胞阻止免疫功能。1970 年, F. M. Burnet 博士提出了肿瘤免疫监视假说,提出免疫系统的监视与肿瘤是一种动态关系。肿瘤微环境的免疫相互作用可抑制或促进肿瘤生长,因此,免疫细胞在肿瘤发生和发展中扮演着双重角色。在肿瘤早期,免疫监视能控制或清除一些癌前病灶或早癌。然而,

随着时间延长,肿瘤细胞在免疫监视的选择压力下能经历一种叫做免疫编辑的过程,通过免疫效应细胞(如B细胞、T细胞、自然杀伤细胞和自然杀伤T细胞)和白介素-1和白介素-2及穿孔素等免疫因子操纵免疫细胞的防御机制,导致肿瘤细胞抗免疫清除,即肿瘤免疫逃逸产生。

Dunn等用免疫编辑来解释在肿瘤发生、发展过程中,肿瘤细胞和免疫系统之间复杂的关系,就如同“猫和老鼠”之间的演化关系。它有三个明确的阶段:清除期、平衡期和逃逸期。清除期如同免疫监视,是人体免疫系统对肿瘤细胞的杀伤过程。但由于肿瘤的可塑和变异的特性,在这种杀伤过程中一些肿瘤细胞通过各种变异途径幸存下来,即产生免疫抗性肿瘤细胞。当肿瘤仍在免疫系统的控制之下,而免疫系统不再能消灭那些有免疫抗性的肿瘤细胞时,就到达了第二个阶段——平衡期。

在平衡期,一方面免疫系统继续清除一些肿瘤细胞,另一方面抗免疫效应细胞以及具有更弱免疫性的肿瘤细胞不断产生,使其更能在具有免疫能力的宿主微环境生存。平衡期可能是肿瘤免疫编辑中最长的过程,可能持续许多年。在这过程中,淋巴细胞和IFN- γ 在对肿瘤细胞施加的免疫选择压力中发挥主要作用。当逃逸免疫效应细胞识别的肿瘤细胞迅速生长时,就进入了免疫逃逸期。这个时期的肿瘤细胞可以逃避或耐受人体的免疫清除作用,从而开始了无限制性的生长,直至临床可检测到癌变病灶。逃逸期幸存下来的肿瘤细胞由此获得免疫逃逸机制,如:①缺乏肿瘤抗原识别;②缺乏对细胞死亡的易感性;③肿瘤细胞衍生的免疫抑制因子诱导免疫功能失效。因此,肿瘤的一个最基本而重要的特性就是逃避免疫监视。

研究发现免疫系统固有免疫反应和适应性免疫反应均参与对肿瘤的免疫反应。固有免疫反应是抗肿瘤的第一防御线,涉及固有免疫反应的细胞包括自然杀伤细胞、巨噬细胞、粒细胞、肥大细胞和树突细胞。适应性免疫反应包括B细胞介导的体液免疫和CD 4^+ 及CD 8^+ T细胞介导的细胞免疫,属肿瘤抗原特异性反应。然而,研究发现在肿瘤发生和发展过程中,两种免疫反应机制均可诱导抗癌和促癌双重功能。因此,免疫在肿瘤发展中起双重作用,一方面能识别和攻击肿瘤细胞,另一方面能造成炎症而促进肿瘤的产生和发展。

(一) 免疫抑制肿瘤

自然杀伤细胞是抗肿瘤固有免疫反应的关键参与者,其采用几种效应机制,包括穿孔素、death-receptor ligands和IFN- γ 。巨噬细胞是肿瘤免疫最主要的成分,诱导多样性功能。经典的完全激活的巨噬细胞(M1)能对肿瘤细胞产生细胞毒活性,引发对肿瘤血管壁的破坏性反应。然而,在20世纪70年代晚期,有研究者发现肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)促进肿瘤生长,是存在肿瘤中的一群主要白细胞。研究发现在许多肿瘤中,TAMs高频浸润肿瘤与不良预后相关。TAMs产生各种细胞因子,促进血管生成、组织重建及肿瘤细胞侵袭和转移。还发现TAMs具有M2巨噬细胞的特点,促进肿瘤发展。M2细胞不同于M1细胞,前者是一群受不同因子激活(如IL-4、IL-13、IL-10、糖皮质激素、开环甾体激素)的巨噬细胞的统称。

树突细胞引发典型的适应性免疫反应,捕获死亡中的肿瘤细胞,处理加工肿瘤抗原,迁移至滤性淋巴结及激活抗原特异性的T和B淋巴细胞。在肿瘤微环境中,树突细胞可能被肿瘤细胞释放的“危险信号”激活,而诱导产生各种共激活分子和细胞因子的成熟过程,导致效应T细胞反应。研究发现固有的免疫反应不仅能直接产生抗肿瘤效应,还能通过树突细胞递呈肿瘤抗原激活适应性免疫反应。肿瘤微环境的不同信号指示不同的树突细胞激活,

从而产生抗或促肿瘤的适应性免疫反应。

(二) 免疫促进肿瘤

研究者发现肿瘤微环境的免疫抑制因子如转化生长因子 β (TGF- β)、IL-10 和血管内皮生长因子 (VEGF), 可能抑制树突细胞功能, 而产生失效的效应 T 细胞和放大调节性 T 细胞, 导致肿瘤免疫耐受性。

已研究发现肿瘤衍生的免疫抑制因子抑制固有和适应性免疫反应。研究报道最多的几类免疫抑制细胞因子包括上述的 TGF- β 、IL-10、VEGF 和 IL-23。TGF- β 是至今发现的最具影响力和功能多样性的免疫细胞因子, 具有致癌和抑癌双重功能。它通过抑制 Th1 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 和 NK 细胞的激活和 (或) 分化和保持周边的调节性 T 细胞来抑制破坏性的细胞免疫反应。是维持肿瘤耐受性的中枢环节, 也是产生有效的抗肿瘤免疫反应最主要的障碍。研究发现对正常和癌变前细胞而言, TGF- β 发挥抑癌基因的功能; 但在肿瘤细胞恶变时, TGF- β 发挥癌基因的功能, 诱导肿瘤血管生成、恶性转移及局部和系统性肿瘤免疫抑制。IL-23 促进 Th17 细胞的产生, IL-23/Th17 通路诱导血管形成和抑制 CD $_{4}^{+}$ T 细胞, 是抗肿瘤免疫反应通过免疫逃逸机制失效的最好的实例。IL-10 诱导肿瘤免疫耐受性, 但也通过激活 CD $_{4}^{+}$ T 细胞和 NK 细胞激发抗肿瘤免疫反应。VEGF 诱导血管形成和通过诱导产生不成熟的骨髓细胞抑制抗肿瘤免疫反应。

过去的几年, 炎症与肿瘤关系的研究发生了深刻的变化。流行病学研究显示长期炎症易患癌, 结肠癌是最典型的例子。引发产生癌的长期炎症的因素包括微生物感染 (如幽门螺杆菌引发的胃癌和黏膜淋巴瘤), 自我免疫疾病 (如甲状腺炎引发的乳头状甲状腺癌, 炎症肠道病引发的结肠癌) 和隐形炎症不适症 (如前列腺炎引发的前列腺癌) 等, 但详细的分子机制才刚刚开始被逐渐揭示, 可能与炎症诱导的活性氧和氮引起的 DNA 损失突变和免疫及非免疫细胞高表达、高分泌及激活一些前炎症因子, 如细胞因子、生长因子、趋化因子等有关。

长期炎症是一个涉及众多细胞和可溶性因子的复杂而动态的过程。与肿瘤相关的炎症反应过程包括: 白细胞浸润、聚增的 TAMs、细胞因子高表达 [如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、核因子 κ B (NF- κ B) 和 IL-1], 趋化因子 (如 CCL2) 高表达和组织重建及血管生成。Balkwill 等发现 TAMs 引发的慢性炎症促进肿瘤增殖和进展、间质积存和组织重建、促进血管和淋巴管生成及误导或抑制适应性免疫反应。

此外, 发现固有的免疫细胞的亚类, 如 Gr $^{+}$ CD11b $^{+}$ 骨髓抑制细胞, 能分化成内皮细胞, 直接整合到肿瘤内皮层, 这些骨髓抑制细胞通过与 T 细胞直接接触和产生免疫抑制因子使 T 细胞丧失正常功能。炎症产生的环加氧酶 2 (COX-2) 对肿瘤的形成有重要作用。COX-2 在癌前或癌微环境中的长期存在导致肽聚糖 (PGN) 的产生, PGN 促进增殖, 降低凋亡, 激活血管生成, 诱导炎症性趋化因子和抑制免疫监视机制。还发现癌变灶能吸引调节性 T 细胞而抑制效应 T 细胞的细胞毒性功能。Curiel 等的一项经典研究揭示卵巢癌微环境的巨噬细胞产生 CCL22, 其介导调节性 T 细胞向肿瘤移动。这些调节性 T 细胞抑制肿瘤特异性的 T 细胞免疫, 它们的存在与患者降低的生存期相关。

三、成纤维细胞与肿瘤微环境

成纤维细胞是肿瘤微环境最主要的细胞成分, 负责 ECM 的生成、聚集和重建, 及产生多种调节细胞增殖、形态、存活和死亡的可溶性旁分泌生长因子。传统观点认为成纤维细胞在

组织瘤变中是一个被动参与者,然而,近来研究揭示成纤维细胞在组织瘤变中扮演主动角色,与炎症细胞联合,促进组织瘤变。这些发现为开发新的肿瘤治疗手段提供了新的途径。

(一) 成纤维细胞在肿瘤中的表型

成纤维细胞具有器官特异性,针对不同的正常或病理的生理信号,间质的成纤维细胞发生表型和功能的变化。病理学家最早观察到肿瘤中成纤维细胞在肿瘤进展中的独特而动态的变化。肿瘤的成纤维细胞又被称为肌成纤维细胞、瘤周成纤维细胞、反应性间质细胞和瘤相关成纤维细胞(CAFs)。它们展现典型的高增殖,常表达 α 平滑肌肌动蛋白并被紧密聚集的纤维胶原包围。这种表型被定义为结缔组织。肿瘤中的结缔组织与吸引炎症细胞向肿瘤聚集和激活血管形成密切相关。

Schor 等在他们早期的研究中提出变异的成纤维细胞在肿瘤形成中可能发挥重要功能。随后 Olumi 和 Tlsty 等的研究提示 CAFs 引发非正常的上皮细胞生长和促进非瘤细胞向瘤细胞发展。当 CAFs 与上皮细胞短暂接触后,来自 CAFs 的癌信号能促进非瘤细胞向癌转变,由此确立成纤维细胞在肿瘤形成中的主导作用。

(二) 成纤维细胞获得致癌活性

那么,间质细胞是否能在没有肿瘤存在的情况下产生癌信号?如果间质能通过独立于肿瘤的途径获得促进肿瘤发生和发展的功能,那将为阐明肿瘤形成的危险因素提供新线索。最近研究提示这可能是一种机制,相应的研究已开始寻找相关的机理。

1. 暴露于致癌物 几十年前,研究者采用皮肤和膀胱组织,把用致癌物处理过的间质移植到未经处理的上皮细胞,发现提高瘤形成。最近,Barcellos-Hoff 等研究发现放射处理乳腺间质组织明显增加携带 P53 突变的乳腺上皮细胞株的肿瘤发生,而仅将这些乳腺上皮细胞注射到小鼠时,并不形成肿瘤,说明致癌物不仅能通过诱导上皮细胞遗传变异影响成瘤,且能通过改变间质细胞促进肿瘤发展。

更有趣的是,研究发现衰老中的人成纤维细胞能促进癌前和癌上皮细胞的增殖和小鼠的肿瘤形成。这可能因为衰老的成纤维细胞和癌相关的成纤维细胞表达一组类似的促进癌增殖的旁分泌生长因子。Krtolica 等的研究支持了这一观点。他们发现即使衰老的成纤维细胞仅占成纤维细胞群的 10%,也能促进上皮细胞增殖。然而与癌成纤维细胞不同的是,衰老的成纤维细胞不能转化非转化性的上皮细胞成癌,而癌成纤维细胞能诱发上皮细胞癌变。

在最近的一项对正常乳腺组织和乳腺癌中所有细胞类型的基因谱表达研究中发现,所有类型的细胞基因表达均有变化。特别有趣的是肌上皮细胞和肌成纤维细胞分别高表达趋化因子 14(CXCL14)和趋化因子 12(CXCL12),且这些趋化因子粘连到上皮细胞的受体,增强上皮细胞增殖和侵袭。这一研究为间质细胞衍生的因子对癌细胞的旁分泌效应提供了一个有力的证据。

2. 肿瘤细胞直接诱导成纤维细胞 虽然肿瘤间质的成纤维细胞的来源仍在争议中,Ronnov-Jessen 等的体外实验证明肿瘤中的结缔组织形成可能主要由正常成纤维细胞转变而来。研究发现当正常成纤维细胞与肿瘤细胞共培养时,能迅速促进成纤维细胞转化成表达 α -滑肌肌动蛋白的细胞,提示肿瘤细胞产生的因子能调控转化过程。如肿瘤细胞产生的 TGF- β 能诱导成纤维细胞产生 α -滑肌肌动蛋白和纤维胶原,是肿瘤中产生结缔组织反应的潜在诱导子。当然,不能排除间质层含有来自肿瘤细胞的成纤维细胞这种可能性,这些成纤维细胞有可能是上皮向间质转变来的。

3. 先天或获得性突变改变成纤维细胞与上皮细胞间的信号 携带先天性突变、易诱发不同癌的成纤维细胞具有不正常的表型。若这些突变基因编码涉及间质-上皮相互作用的功能蛋白,突变可能导致形成后的肿瘤组织特异性的改变。这种情况推测可能发生在年幼患者的结肠息肉。在这些息肉中,发现间质细胞染色体 10 和 18 的丢失,但未在上皮细胞发现,提示间质细胞携带的突变可能使携带者处于易患癌状态。

此外,成纤维细胞获得性突变可能促进癌变。研究发现成纤维细胞可独立于上皮细胞获得突变,且在一些情况下,突变可能发生在上皮细胞突变前,使其携带者有肿瘤发展的危险性。

(三) 成纤维细胞衍生的生长因子

几类涉及间质-上皮相互作用的自我分泌和旁分泌调节子参与肿瘤发生和发展,包括成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、表皮生长因子(EGF)、肝细胞生长因子(HGF)和 TGF- β 。如前所述,除 TGF- β 具有促进肿瘤和抑制肿瘤双重作用外,其他因子主要促进细胞增殖和肿瘤发展。

HGF 和 TGF- β 是目前上皮-间质相互作用研究中最受关注的两个因子。许多类型细胞既能表达 TGF- β 又能对 TGF- β 产生反应。相反,HGF 主要由成纤维细胞表达,其受体 C-Met 主要由上皮细胞表达。一些报道支持 HGF 具有转化的功能。

除 TGF- β 和 HGF 外,其他旁分泌因子,如 MMPs(基质金属蛋白酶)能促进上皮细胞的转化。肿瘤中 MMPs 含量和活性通常增高,MMPs 的活性包括在血管形成前和转移中的作用。它们也可以通过激活生长因子产生生长调节信号,如 IGF(通过裂解 IGF 结合蛋白而调节)、FGFs(通过裂解基底膜蛋白而调节)、TGF- β 和 TGF- α 。研究发现成纤维细胞产生的 MMP-1 和 MMP-7 在转基因小鼠中高表达时,会提高小鼠的乳腺癌发生率。

皮肤角质细胞产生的血小板衍生生长因子(PDGF)能诱导成纤维细胞表达 FGF-7,产生的 FGF-7 反过来促进上皮细胞的增殖和癌的发生。前列腺成纤维细胞产生的 FGF-7 和 FGF-10 刺激邻近上皮细胞增殖,但这一过程可被前列腺上皮细胞产生的而被成纤维细胞接受的 FGF-9 抵消。这是一个旁分泌因子信号途径变化伴随癌变过程的明确的例子。然而,这些因子在癌变过程中的确切功能仍在研究中。

另一个旁分泌因子是 WNT1(乳腺上皮癌基因),研究发现成纤维细胞表达的 WNT1 引发邻近的 C57MG 乳腺上皮细胞的形态转化,但却没有观察到表达 WNT1 的成纤维细胞自身的转化。最近,Derksen 的研究支持了 WNT 家族的旁分泌功能,促进多种骨髓瘤细胞的存活和生长。

四、肿瘤微环境在血管生成中的作用

肿瘤的发展和转移依赖于血管长入肿瘤组织,肿瘤微环境可促进血管生成。肿瘤微环境中的肿瘤细胞、内皮细胞、周边细胞、成纤维细胞和免疫细胞等宿主细胞释放的多种因子可诱导血管生成,包括成纤维细胞生长因子(FGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、血管通透因子(VPF)、白细胞介素-8(IL-8)、促血管生成素、表皮生长因子(EGF)、纤维蛋白、血小板源性内皮细胞生长因子(PD-ECGF)、TGF- β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等。除此之外,一些细胞外基质和基底膜可促进或抑制血管生成。

(一) 肿瘤血管形成

肿瘤血管生成是指新血管从瘤体邻近组织向肿瘤定向出芽生长的过程,是一个极其复

杂的过程。一般包括局部血管基底膜和细胞外基质的降解、内皮细胞移动和增殖、内皮细胞管道化、分支形成血管环和形成新的基底膜等步骤。肿瘤新生血管生成的机制除上述内皮细胞出芽外,还有脉管共同选择、套叠式微血管生长、肾小球样血管新生以及血管拟态等机制。

尽管大多数实体瘤血管丰富,但与正常组织的血管相比,它们在细胞构成、通透性、血管稳定性和生长调节上均有差异。围绕肿瘤血管的基底膜明显减少,肿瘤血管扭曲、扩张,动-静脉短路、分叉,常有漏液及出血,肿瘤血管内皮细胞缺乏成熟的血管内皮细胞的标志,肿瘤血管管壁薄而脆,缺乏神经和肌肉成分,不能对血管活性物质产生相应的收缩和扩张效应。另外,肿瘤血管内皮细胞的基因表达及表面抗原特性也可能不同于正常血管内皮细胞。这些血管结构和功能异常导致了血流紊乱,影响了代谢物的交换,且缺乏淋巴引流,导致肿瘤间质压力增高。这种间质高压不利于药物进入瘤体,影响了药物治疗的效果。

正常生理状态下的血管生成是一个严密受控的过程,因需要而发生,诱因消除后,血管生成停止。在肿瘤组织中,此过程的发生目前认为主要是由于肿瘤细胞、巨噬细胞和内皮细胞等产生的血管生成因子和抑制因子的失衡。在肿瘤发展中,许多促血管生成因子和抗血管生成因子的平衡被打破,某些促血管生成因子活性增高或其抑制因子活性降低,从而触发血管生成“开关”。

肿瘤微环境中的肿瘤细胞和其他细胞或细胞外基质除能释放影响血管生长平衡的内源性因子外,还能产生蛋白酶如 MMPs 来调节细胞外基质分子、生长因子和趋化因子的活性,从而在调节血管生成开关中起关键性作用。如刺激血管生成的因子,低氧诱导因子 1α (HIF- 1α)、VEGF、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、PDGF 等;抑制血管形成的因子,抗血管形成肽、激素代谢物、凋亡因子 (如 P53 和 PTEN)。另外,影响肿瘤血管生成的因子还有红细胞生成素、内皮素、肾上腺髓质素和神经肽 Y 等,而生长抑素则抑制血管生成。

(二) 肿瘤细胞外基质在血管生成中的作用

细胞外基质是由不同成分的大分子组成的三维结构,起支持、黏附、信号转导及储存生长因子和其他生物活性分子等作用。许多细胞外基质蛋白如胶原、层黏连蛋白和纤连蛋白有促进血管生成的作用,它们可促进血管内皮细胞的存活、增殖、迁移和管腔形成。许多促血管生成因子如 VEGF、bFGF 和 TGF- β 隐居于细胞外基质中的肝素样蛋白聚糖分子中,肿瘤细胞或间质细胞通过分泌蛋白酶降解 ECM 而促进这些因子的释放。如 MMPs 不但能降解基底膜,还能促进血管内皮细胞迁移以及肿瘤细胞的转移。不过, MMPs 在肿瘤血管生成中似乎起双重作用,它一方面能促进细胞外基质的降解,使内皮细胞侵入间质而促进新生血管的生成;另一方面释放潜在的血管生成抑制因子来阻断血管生成,这些抑制因子有来自胶原 XIII 片段的内皮细胞抑制素、来自纤维蛋白溶解酶原片段的血管抑制素以及来自 IV 型胶原的肿瘤抑制素等。有些细胞外基质成分已被证实具有抗血管生成活性,最令人注目的是某些母分子经蛋白水解后的片段具有抗血管特性,而母分子本身通常没有抗血管活性,有的母分子甚至起血管生长的作用,如前述的血管抑制素、内皮细胞抑制素等。

(三) 肿瘤相关成纤维细胞在血管生成中的作用

成纤维细胞能合成 ECM 和基底膜成分,在 ECM 降解、上皮细胞分化、炎性反应、伤口愈合和组织纤维化等方面起一定作用。肿瘤中的大部分间质细胞能产生大量的细胞外基质蛋白来促进血管生成。TAFs 可高表达一种称为间质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived

factor-1, SDF-1/CXCL12) 的细胞因子,它在肿瘤发展和血管生成中起主要作用。SDF-1 能与肿瘤细胞的趋化因子受体 4(CXCR4) 结合直接刺激肿瘤细胞的生长,它也能募集内皮祖细胞进入肿瘤组织而促进血管生成。尽管肿瘤细胞也产生 VEGF,但成纤维细胞和炎性细胞是 VEGF 的主要来源。肿瘤细胞通过分泌白介素、干扰素和细胞因子以旁分泌的方式来刺激成纤维细胞表达和释放 MMPs 和其他蛋白酶来促进血管生成。不过成纤维细胞也是内源性血管生成抑制因子的来源,如成纤维细胞分泌和集聚血小板刺激素 1(TSP-1),TSP-1 是存在于细胞外基质中能抑制新生血管生成的蛋白。

(四) 肿瘤相关免疫细胞在血管生成中的作用

大多数肿瘤的发生与长期炎症相关。积聚到肿瘤组织中的炎性细胞能产生一系列细胞因子和趋化因子,这些因子可作为肿瘤细胞、内皮细胞和成纤维细胞的丝裂原。另外,免疫细胞能产生多种降解 ECM 的蛋白酶来为新生血管芽生的发展提供空间,同时也释放一些生物活性分子来影响血管的生成。TAMs 是肿瘤相关性炎症的主要细胞,它们常聚集在肿瘤的低氧区或集中在促血管生成因子浓度高的部位。一旦被激活,这些巨噬细胞就表达细胞因子、趋化因子、生长因子和蛋白酶来影响肿瘤微环境中的内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞。有研究表明,TAMs 可产生内皮细胞趋化因子和胸苷磷酸激酶。胸苷磷酸激酶的增高与肿瘤新生血管的生成以及肿瘤的侵入和转移密切相关。肥大细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和活化的 T 淋巴细胞都能促进肿瘤血管的生成。中性粒细胞和巨噬细胞是 MMP-9 的主要来源,MMP-9 在调节肿瘤血管生成开关中起主要作用。有研究表明,中性粒细胞的缺失可抑制 VEGF 与 VEGF 受体的结合,从而抑制血管的生成。

总之,肿瘤微环境对肿瘤生长的重要性越来越明显,其中各种不同细胞和 ECM 成分能影响肿瘤血管系统。参与血管形成的细胞因子很多,彼此也有复杂的相互作用,构成了一个血管形成调节网络。另外,参与血管形成的细胞种类也很多,除内皮细胞、周细胞外,巨噬细胞、活化的淋巴细胞、中性粒细胞及成纤维细胞等都参与或介导了血管生成,它们也能产生各种细胞因子,通过内皮细胞上的各种受体促进或抑制内皮细胞的增殖,从而调节血管的生成。

五、抗肿瘤间质的肿瘤治疗策略

肿瘤治疗正处于一个观念更新的时期。传统的手术和放化疗治疗集中于肿瘤细胞。然而,几十年的肿瘤研究和实践告诉我们,肿瘤是一个由肿瘤细胞和其微环境组成的高度复杂的实体。要想彻底根除肿瘤、改善预后,除传统的基于肿瘤细胞的治疗手段外,研究和开发针对肿瘤微环境的肿瘤治疗可能是另一条有效途径。这方面的研究已开始一段时间,但临床试用才刚刚开始。

(一) 免疫治疗

宿主免疫系统丧失对肿瘤免疫抑制和清除的主要原因有:T 细胞和抗原呈递细胞(APC)的失活,调节性 T 细胞(Treg)的诱导和免疫抑制因子的生成,这些原因对免疫治疗的效果产生了负面影响。近年来人们尝试单克隆抗体治疗和 T 细胞治疗的被动免疫治疗,已取得一点进展,而直接激活患者自身的免疫系统的主动免疫治疗手段,如治疗性的肿瘤疫苗,尚在探索中。免疫治疗的最大障碍是肿瘤患者的免疫抑制状态,因此,研究免疫抑制的机制并寻找改善患者免疫状态的方法是免疫治疗的关键。