

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.25.047

树突状细胞在胃癌临床治疗意义的研究进展

刘继威¹,魏晓东²综述,唐艳萍^{2△}审校

(1. 天津中医药大学研究生院 300193; 2. 天津市南开医院第四内科 300199)

关键词:树突状细胞;胃肿瘤;临床治疗;研究进展

中图分类号:R573.9

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)25-3382-03

胃癌是消化道系统常见的恶性肿瘤,病死率较高,严重威胁人类健康。传统的胃癌治疗手段如手术、放疗、化疗,均存在其本身难以克服的局限性^[1],为此,国内外学者致力于探索新型辅助疗法,如免疫治疗已成为当前的研究热点^[2]。树突状细胞(dendritic cells, DC)是一种抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)^[3],是目前发现的功能最强、惟一能激活静息 T 细胞的 APC,其强大的抗原提呈及免疫激发能力在对肿瘤治疗方面的优势引起了人们的高度关注,在介导机体的免疫反应、抵御恶性肿瘤中发挥重要作用^[4-5]。本文就近年来 DC 对胃癌临床治疗意义方面做一综述。

1 胃癌的类型与治疗现状

1.1 胃癌的病理分型与分期 1979 年,根据胃癌组织类型和分化程度 WHO 发表了胃癌国际分型法,即将胃癌分为乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、腺鳞癌、未分化癌、鳞状细胞癌、类癌。另外依据胃癌大体形态和癌肿在胃壁浸润不同深度,一般将其分为两期,即早期胃癌和进展期胃癌。一般不论病灶大小,有无淋巴结转移但癌瘤局限于黏膜或黏膜下层者均为早期胃癌,而病变超过黏膜下层、浆膜下层、浸润肌层、浆膜层或穿过浆膜外为进展期胃癌也称为中、晚期胃癌。

1.2 胃癌治疗现状 手术、放疗、化疗作为传统的胃癌治疗手段,仍然是目前运用最多的治疗方法,但是这些治疗带来的不良反应仍是一个世界性难题。一方面国内不少学者运用中药治疗癌症方面取得了令人鼓舞的成就;另一方面国内外学者继手术、放疗、化疗之后,正在尝试免疫治疗(即主要通过诱导肿瘤细胞自身生长的停滞或凋亡并诱导机体内产生特异性的抗肿瘤免疫反应等手段),目前 DC 回输疗法已经试验于临床,为人类克服胃癌的威胁带来了希望^[6]。

2 DC 与胃癌

2.1 DC 及其免疫机制 DC 是 1973 年 Steinman 等^[7]在小鼠脾脏组织中分离发现的,一类具有树突样或伪足样突起的细胞。DC 是在功能上与粒细胞巨噬细胞、淋巴细胞不同的一类吞噬细胞。

成熟的 DC 能高水平表达表面标志 CD83 分子(其具有相对特异性),以及细胞表面辅助分子如人类白细胞抗原-DR (human leucocyte antigen, HLA-DR)、CD80、CD86 等协同刺激分子和黏附分子等。成熟的 DC 能将处理过的抗原肽提呈于细胞表面以便 T 细胞识别,并诱导抗原特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)大量产生,使免疫应答启动,同时能自身合成并分泌重要的细胞因子(或诱导其他细胞分泌)激活自然杀伤细

胞(natural killer cell, NK)和巨噬细胞,促进机体的非特异性的免疫应答建立以杀伤肿瘤细胞。

2.2 DC 与免疫逃逸 肿瘤细胞之所以能无限增生是因为它逃逸免疫细胞的杀伤作用。虽然目前其逃逸机制尚虽然未完全明了,但学者主要认为是由于以下两方面:(1)肿瘤细胞的免疫原性低,并具有抗原调变能力;(2)肿瘤宿主内 DC 功能缺陷。某些细胞因子(如本文后面提到的血管内皮生长因子)导致 DC 功能缺陷,使其提呈肿瘤抗原及激活 T 细胞的功能减弱或者不能有效的实现,因此不能有效的启动免疫应答而对肿瘤细胞的杀伤力减弱。

2.3 DC 在胃癌临床治疗意义

2.3.1 胃癌浸润性 DC CD83、HLA-DR、CD80、CD86、S-100+DC 等的表达及其临床意义 CD83 是成熟 CD 细胞表达的,具有相对特异性的表面标志分子,是一个相对分子质量为 45×10^3 的转运蛋白(免疫球蛋白的一种)。国内外对 CD83 在胃癌治疗中的意义研究较多,在临床意义方面,目前学者们观点基本一致,即认为癌症组织中低密度的 CD83 与不良预后有关^[8-9]。不少学者甚至认为 CD83 的表达多少可以作为临床指标,低数量的肿瘤浸润的 DC 的 CD83 的患者生存年限更短^[10];也在预后差的肿瘤患者的原发病灶中,观察到 CD83 的密度低,即 CD83 对胃癌预后有重要意义。

肿瘤区域 CD83 的密度与肿瘤的进展紧密相关^[11]。CD83 主要表达于患者胃癌组织癌旁及正常胃黏膜上。胃癌患者 TDCs 的 CD83、CD83 mRNA 的表达与健康人比较可发现 CD83 mRNA 仅少数表达、CD83 也低水平的表达。其表达与胃癌 TNM 分期显著负相关,但 CD83 mRNA 表达数量与患者年龄、性别、肿瘤部位、浸润深度、病理分期及淋巴结转移情况无显著相关性^[12]。HLA-DR 抗原是人体主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类分子中的一个主要类型,它与 CD80 (B7-1)、CD86 (B7-2)均为细胞表面辅助分子,也称共刺激分子。大量研究表明 HLA-DR、CD80、CD86、S-100+DC 等的表达与肿瘤的发展密切相关。

对转移或无转移的胃癌患者中的胃癌组织或胃癌旁组织中的 DC 检测发现共刺激分子 CD80、CD86 的表达少于正常胃组织,胃癌组织中成熟的 DC 数量减少,这说明共刺激分子 CD80(B7-1)、CD86(B7-2)与胃癌发生、发展有关;胃癌组织中成熟的 DC 数量减少,使抗原提呈功能下降,因此生物机体识别胃癌细胞能力下降,使肿瘤细胞逃逸免疫系统,致使胃癌发生、发展^[13]。

张素芳等^[14]研究了胃癌及癌前病变中 DC 浸润、HLA-DR 抗原表达的临床意义,郑州大学第一附属医院病理科提供了 77 例手术切除后病理诊断明确的存档蜡块标本,其中有胃癌标本 43 例,慢性萎缩性胃炎伴不典型增生 11 例,慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生 13 例,正常胃黏膜标本 10 例。对 43 例胃癌、24 例癌前病变组织中的 S-100+DC、HLA-DR 应用免疫组化进行检测,结果发现 S-100+DC 与 HLA-DR 的表达呈正相关;在胃癌组、癌前病变组中 S-100+DC、HLA-DR 的表达均显著高于正常胃黏膜组($P < 0.05$),但是在胃癌患者中(低分化、淋巴结转移和远处转移)S-100+DC 数目明显减少($P < 0.01$)以及 HLA-DR 在低分化胃癌中的阳性表达率显著降低($P < 0.05$),因此得出结论即胃黏膜中 S-100+DC 与 HLA-DR 的变化能反映胃癌局部的免疫状态,二者在胃癌的发生、发展中起着重要作用。

此外有研究认为,胃癌组织内肿瘤浸润 DC(TIDC)数目的增多可能具有抗肿瘤转移的作用。肿瘤组织中 TIDC 与多种恶性肿瘤的生物学行为密切相关^[15],如伴有 TIDC 高度浸润的结肠癌、胃癌的远处淋巴结的转移的机会会明显减少,此类 TIDC 高度浸润的肺癌、食管癌、膀胱癌的患者相对于伴 TIDC 低度浸润的相同癌症患者预后良好。

总之,通过对临床的胃癌患者的胃癌肿瘤组织或胃癌旁组织内的 DC 测定发现,DC 数量减少;相对特异性的表面标志分子 CD83、表面辅助分子 HLA-DR、CD80、CD86、S-100+DC 等表达减少使成熟的 DC 减少,因此使 DC 的功能缺陷,使胃癌发生、发展。癌症组织中表达减少的 CD83、HLA-DR、CD80、CD86、S-100+DC 等表面分子与不良预后有关;可作为临床指标使用。

2.3.2 DC 疫苗对胃癌治疗的临床意义 近年肿瘤免疫治疗是研究的一个热点,而肿瘤免疫疗法的目的是发展肿瘤疫苗^[16],由于 DC 在抗原提呈过程中所处的特殊地位,这使得 DC 疫苗成为肿瘤治疗的新希望。这种肿瘤疫苗诱导机体的免疫系统来识别和清除其微小转移灶,是治疗性疫苗。目前有学者研究认为 DC 疫苗能提高胃癌患者的免疫能力,使 II、III 患者的生存期延长。汪灏^[17]对第三军医大学西南医院 2001 年 4 月至 2002 年 6 月住院治疗经胃镜及病理证实的胃癌患者 47 例进行了 DC 在胃癌及治疗方面的临床研究,对胃癌患者和健康人外周血 DC 分析发现胃癌患者外周血 DC 免疫表型 CD80、CD83 和 HLA-DR 的表达率明显下降,且随着 TNM 分期的发展而逐渐严重,外周血 DC 免疫功能对预测胃癌预后有一定意义。并使用经外周血诱导培养及胃癌全抗原刺激的方法制备出了 DC 疫苗,皮下注射,每剂 5×10^6 ,1 次/周,治疗 4 次后,胃癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群,NK 细胞活性及 Th1 型细胞因子明显提高,免疫能力明显增强,并诱导出了针对肿瘤抗原的 T 淋巴细胞反应,生存期延长,DC 疫苗治疗胃癌患者无明显的毒副作用。

此外,由于目前化疗仍是胃癌主要的治疗方法,近年来,虽然胃癌化疗药物和方案在不断更新,但如何提高化疗疗效仍是急需解决的问题。DC 联合化疗(DC 回输+化疗)治疗晚期胃癌和单纯化疗比较,虽然治疗后两组患者的临床疗效相近,但能够减轻化疗的不良反应,增强机体的免疫功能,减弱机体的免疫抑制功能,改善患者的生活质量^[18];进行 DC 回输时的不良反应主要是发热,而未发现严重不良反应(Ⅲ级以上)。

国外学者也在积极探索 DC 联合化疗治疗胃癌的方法。Weihauch 等^[19]以病理分期为中晚期的胃癌患者为样本,应用以单纯 ELF 方案化疗和术后未行化疗为对照组,以 ELF 方案联合 IL-2 活化的自体肿瘤细胞抗原致敏的 DC 肿瘤疫苗治疗为观察组,治疗结果显示,ELF 方案联合 DC 肿瘤治疗较单纯化疗能够使术后 1 年复发率明显降低,术后 2 年生存率明显提高,该实验充分证明,DC 能够使胃癌术后患者的生存率得到提升,能遏制术后肿瘤的复发。

2.3.3 胃癌浸润 DC 与肿瘤血管生成的相关性及其临床意义 血管的异常活跃发育是恶性肿瘤生长的重要条件。在肿瘤血管生成中处于核心地位的血管生成因子,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是活性最强、专属性最高的血管生成因子。肿瘤的生长与 VEGF 密切相关。

DC 能直接或间接地介导 VEGF 生成,而肿瘤源性 VEGF 又影响 DC 的成熟。Gabrilovich 等^[20]证实肿瘤的发生、发展是由于宿主的 DC 存在某些缺陷,而致使其无法有效地提呈肿瘤抗原。目前多数学者认为是肿瘤细胞能分泌 VEGF 等细胞抑制因子作用于 DCs,致使其表面分子的表达发生变化,而使肿瘤细胞发生免疫逃逸^[21-22]。在 DC 体外分化成熟过程中,若加入含有 VEGF 的培养液能显著抑制 DC 的数量,这也进一步说明 VEGF 对 DC 有直接或间接的影响^[23]。

国内已有报道有关 VEGF 表达与 DC 浸润肺癌、乳腺癌等的相关性及预后,学者认为其可作为估计预后、指导制定合理治疗方案的指标^[24]。

3 展 望

综上所述,肿瘤组织内 DC 的表面分子 CD83、HLA-DR、CD80、CD86、S-100+DC 及肿瘤组织内 VEGF 的多少与肿瘤发生发展密切相关,可作为估计预后、指导合理治疗方案的指标之一;DC 疫苗直接或联合化疗治疗胃癌具有重要意义。国内外学者在 DC 用于肿瘤临床治疗方面进行了有益的尝试,2010 年 4 月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准的第一个治疗癌症的 DC 疫苗。这种疫苗,已被批准用于在某些转移性前列腺癌^[25]。这说明 DC 对肿瘤的治疗作用已被国际认可。DC 在治疗胃癌方面的虽然只限于试验阶段,其临床意义已日益凸显。但是运用于临床还有一段很长的路,还需要更多的受试人,以及更多学者的努力,反复的临床摸索和试验,使 DC 直接治疗或辅助治疗癌症早日实现。

参考文献:

- [1] Tewari M, Sahai S, Mishra RR, et al. Dendritic cell therapy in advanced gastric cancer; a promising new hope? [J]. Surg Oncol, 2012, 21(3):164-171.
- [2] Hicks DG, Whitney-Miller C. HER2 testing in gastric and gastroesophageal junction cancers; a new therapeutic target and diagnostic challenge[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2011, 19(6):506-508.
- [3] Ma Y, Shurin GV, Gutkin DW, et al. Tumor associated regulatory dendritic cells[J]. Semin Cancer Biol, 2012, 22(4):298-306.
- [4] Palucka K, Ueno H, Fay J, et al. Dendritic cells and immunity against cancer[J]. J Intern Med, 2011, 269(1):64-73.
- [5] Shurin MR, Naiditch H, Zhong H, et al. Regulatory den-

- dritic cells; new targets for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(11): 988-992.
- [6] Gulubova MV, Ananiev JR, Vlaykova TI, et al. Role of dendritic cells in progression and clinical outcome of colon cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(2): 159-169.
- [7] Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution[J]. *J Exp Med*, 1973, 137(5): 1142-1162.
- [8] Saito H, Osaki T, Murakami D, et al. Prediction of sites of recurrence in gastric carcinoma using immunohistochemical parameters[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 95(2): 123-128.
- [9] Prazma CM, Tedder TF. Dendritic cell CD83: A therapeutic target or innocent bystander? [J]. *Immunol Lett*, 2008, 115(1): 1-8.
- [10] Ananiev J, Gulubova MV, Manolova IM. Prognostic significance of CD83 positive tumor-infiltrating dendritic cells and expression of TGF-beta 1 in human gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2011, 58(110/111): 1834-1840.
- [11] 雷晓, 余佩武, 饶芸, 等. CD83⁺ 肿瘤浸润性树突状细胞在胃癌组织的表达及临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2006, 5(5): 401-403.
- [12] Kashimura S, Saze Z, Terashima M, et al. CD83(+) dendritic cells and Foxp3(+) regulatory T cells in primary lesions and regional lymph nodes are inversely correlated with prognosis of gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(2): 144-153.
- [13] 赵增仁, 李勇, 杨进强, 等. 胃癌及区域淋巴结中树突状细胞 CD83、CD80、CD86 的表达与临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(4): 376-377.
- [14] 张素芳, 史成章. 胃癌及癌前病变中树突状细胞浸润、HLA-DR 抗原表达的临床意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2004, 31(5): 261-263.
- [15] Xu WC, Chen SR, Huang JX, et al. Expression and distribution of S-100 protein, CD83 and apoptosis-related proteins(Fas, FasL and Bcl-2) in thyroid tissues of autoimmune thyroid diseases[J]. *Eur J Histochem*, 2007, 51(4): 291-300.
- [16] 王勇. 树突状细胞及其应用研究进展[J]. 大理学院学报: 自然科学, 2005, 4(3): 81-84.
- [17] 汪灏. 树突状细胞疫苗抗胃癌作用的临床应用研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2003.
- [18] 张玲. 树突状细胞联合化疗治疗晚期胃癌的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2011.
- [19] Weihrauch MR, Ansén S, Jurkiewicz E, et al. Phase I / II combined chemoimmunotherapy with carcinoembryonic antigen-derived HLA-A2-restricted CAP-1 peptide and irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with primary metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16): 5993-6001.
- [20] Gabrilovich DI, Chen HL, Gargis KR, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells[J]. *Nat Med*, 1996, 2(10): 1096-1103.
- [21] Michielsen AJ, Hogan AE, Marry J, et al. Tumour tissue microenvironment can inhibit dendritic cell maturation in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27944.
- [22] Ni YH, Wang ZY, Huang XF, et al. Effect of siRNA-mediated downregulation of VEGF in Tca8113 cells on the activity of monocyte-derived dendritic cells [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(4): 885-892.
- [23] 蒋月芳, 朱海杭, 卜平. VEGF 与 DC 在肿瘤发生发展中的作用及关系[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2008, 24(1): 100-102.
- [24] 郑海燕, 王兴芬, 辛琪, 等. 胃癌组织中树突状细胞和 VEGF 的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2009, 49(26): 65-66.
- [25] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *N Eng J Med*, 2010, 363(5): 411-422.

(收稿日期: 2014-04-16 修回日期: 2014-07-02)

(上接第 3330 页)

- countries(ART-LINC) collaboration of the international epidemiological databases to evaluate AIDS[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(18): 1815-1826.
- [9] Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, et al. Changes over time in risk of initial virology of combi-Nation antiretroviral therapy; a multicohort analysis, 1996 to 2002[J]. *Arch Inter Med*, 2006, 166(5): 521-528.
- [10] 郑锦雷, 杨介者, 徐雷, 等. 高效抗逆转录病毒治疗艾滋病方案的效果评价[J]. *浙江预防医学*, 2010, 22(1): 5-7.
- [11] 袁丹, 黄俊, 赖文红, 等. 四川省 HIV-1 抗病毒治疗 1 年以上病例耐药性分析 [J]. *预防医学情报杂志*, 2011, 27(10): 777-781.
- [12] 张建波, 徐克沂, 田玉枝, 等. 经静脉注射吸毒 HIV 感染者/AIDS 患者抗病毒治疗依从性的定性研究 [J]. *中国艾滋病性病*, 2011, 17(2): 125-127.
- [13] 付笑冰, 林鹏, 刘勇鹰, 等. 广东省艾滋病患者抗病毒治疗后生存时间分析 [J]. *华南预防医学*, 2009, 35(3): 1-4.
- [14] Villasis-Keever A, Rangel-Frausto MS, Ruiz-Palacios G, et al. Clinical manifestations and survival trends during the first 12 years the AIDS epidemic in Mexico [J]. *Arch Med Res*, 2001(32): 162-165.
- [15] 姚璇, 詹发先, 彭国平, 等. 湖北省艾滋病抗病毒治疗终止原因分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2006, 12(6): 495-497.

(收稿日期: 2014-04-10 修回日期: 2014-06-24)