

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.042

EB 病毒对树突状细胞影响的研究进展*

王红综述,温文胜[△]审校

(广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科 530021)

[关键词] 疱疹病毒 4 型,人;树突状细胞;综述

[中图分类号] R739

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)31-4437-04

EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是 Epstein 和 Barr 于 1964 年首次成功地在建株细胞涂片中用电镜观察到疱疹病毒颗粒,它主要感染人类口咽部的上皮细胞和 B 淋巴细胞,是多种恶性肿瘤(如鼻咽癌、胃癌、Burkitt 淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤等)的病因之一。树突状细胞(DC)是目前所知的功能最强的专职抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APC),能高效地摄取、加工处理和递呈抗原。未成熟树突状细胞(imature dendritic cell, imDC)具有强大的抗原摄取能力,是机体免疫应答的主要启动者,在机体的免疫应答过程中发挥着极其重要的作用。机体局部 imDC 的数量与肿瘤的发生发展有密切的关系。在鼻咽部非角化癌中,imDC 主要分布于癌巢内;得出结论癌巢内 imDC 的数量与鼻咽部非角化癌 TNM 分期及淋巴结转移有关。而成熟 DC 能有效激活初始型 T 细胞,处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节。

当机体被 EBV 感染后,病毒长期以环状 DNA 形式游离在淋巴细胞质中,并整合在染色体内,当机体免疫功能低下时,EBV 活化形成,造成复发感染。DC 既然处于免疫应答的中心环节,EBV 若通过多种途径影响 DC 的存活、状态及功能,便可导致免疫应答环节减弱或断裂,从而形成 EBV 在体内的免疫耐受和免疫逃逸。EBV 对 DC 的影响如何,本文就此主题作简要综述。

1 EBV 感染对 DC 数量的影响

DC 广泛分布于脑以外的全身组织和脏器,数量较少,仅占人外周血单个核细胞的 1%。当利用人外周血单个核细胞诱导 DC 时,研究者用 EBV 感染新生儿脐带血单核细胞诱导产生的 DC 证实:在单核细胞向 DC 分化过程中,经 EBV 感染的病毒组与正常未感染对照组比较,病毒组细胞出现凋亡形态学特征(如染色质凝集)改变,凋亡细胞数明显增多,Western blot 检测结果显示连锁凋亡抑制蛋白(X linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)表达下调,caspase-3 酶活性显著增高。这些结果提示,在脐带血单核细胞向 DC 分化过程中,EBV 通过上调 caspase-3 活性,下调 XIAP 表达而诱导 DC 凋亡^[1]。同样的,有学者使用 Western blot 的方法检测 XIAP 和 caspase-3、8、9 的活性来研究 EB 病毒对从脐带血单核细胞分化产生的 DC 发育的影响,结果显示,EBV 感染组的 caspase-3、9 的活性增强,XIAP 的表达下调^[2]。众所周知,caspases 是一个天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶家族,能通过介导凋亡和炎症来调节细胞^[3]。caspase-3 和 caspase-7 具有相近的底物和抑制剂特异性,它们降解 PARP, DNA 断裂因子 45(DNA fragmentation factor-45, DFF-45),导致 DNA 修复的抑制并启动 DNA 的降

解。caspase-8 表达缺失是胚胎致死性因素,并且它能抑制细胞坏死,促进分化和免疫信号、调节自我吞噬及促进细胞迁移^[4]。由此可推断,在受到 EBV 感染后,EBV 可通过改变 DC 中凋亡相关的酶和基因来诱导 DC 凋亡增加,从而使成熟 DC 数量减少。

2 EBV 感染对 DC 特性的影响

2.1 DC 形态和大小的改变 DC 的形态、大小与其功能和成熟度相关,DC 的“面纱”状结构是由多级树突状突起相互缠绕形成,扩大了 DC 细胞的膜结构,是有效捕获抗原的结构基础。成熟的 DC 拥有许多面纱样表面凸起,形成伪足,肌成束蛋白 1(fascin1)能促使成熟的 DC 从外周组织迁移至淋巴结呈递抗原信息给 T 细胞^[5]。虽然 DC 在免疫中有重要作用,并且被用于肿瘤的免疫治疗,但是这些细胞却可能被肿瘤的免疫抑制作用调节^[6]。90% 的鼻咽癌(NPC)患者曾经感染过 EBV,用 NPC 患者的外周血分离出的单核细胞诱导 DC,在光镜下观察到 NPC 组外周血单核细胞经细胞因子干预后出现有突起细胞时间较晚。DC 在培养后的第 2、3 天,有突起的细胞虽然形态不规则,也聚集成簇状,但细胞数及突起数较少,体积较小;在第 8~10 天的培养末期,仍有部分有突起的 DC 成不规则的形态,不悬浮,圆形、悬浮的成熟 DC 数量较少。人们观察到病毒组细胞出现皱缩,形态变圆,与邻近细胞分离,细胞漂浮增多,细胞的形态也逐渐变得模糊。在培养的第 7 天 Hoechst33258 染色可见,对照组细胞核大而均质,淡蓝染色;病毒组细胞核固缩、碎裂,形态不规则,致密浓染,呈凋亡改变^[7]。经 EBV 感染后的 DC 为何会出现这些改变?是什么导致了 DC 形态和大小的改变?有研究者提出:随着培养时间的延长,EBV 感染组的 caspase-3 活性逐渐升高,caspase-3 是细胞凋亡蛋白酶级联反应的最终效应分子,在凋亡早期被激活,可特异性地切割不同底物,降解细胞核、细胞质及细胞骨架的重要蛋白质^[8]。通过对神经元轴突树突棘的精细结构的观察和研究,得出结论轴突外形改变的结果来自于对肌动蛋白细胞骨架的改变。丝切蛋白的磷酸化作用不能使纤维状肌动蛋白解聚,而这能稳定肌动蛋白细胞骨架^[9]。微管网状物和肌动蛋白细胞骨架的结构和功能与 T 细胞的活性、迁移性和细胞表面功能相关^[10]。通过对 DC 微观流变学特性研究显示:DC 的变形能力还与细胞骨架微丝蛋白的表达量有关。研究者用激光共聚焦显微镜观察发现,在分化过程中,DC 的纤维状肌动蛋白的表达量逐渐下降,可能导致细胞膜缺乏细胞骨架的支撑而导致细胞的变形能力增加^[11]。DCs 在其复杂的生命过程中显示出不同的免疫学功能和微观流变学特性,而且肿瘤来源的抑制性细胞因子能够

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81060222)。 作者简介:王红(1989—),在读硕士,主要从事鼻咽癌免疫治疗研究。 △ 通讯作者,E-mail:wenwensheng2000@126.com。

通过损伤 DCs 的微观流变学特性来抑制其免疫功能。DC 形态和活动的变化与其基础功能密切相关,但是,具体 EBV 是通过影响 DC 的哪些超微结构造成 DC 形态上的改变还未见有报道。

2.2 DC 表面标志的变化 一般在机体免疫应答过程中,DC 感受到病原微生物刺激后,分泌大量细胞因子包括 IL-12、IL-10 等,从而对其他免疫细胞产生调控作用,同时自身高表达抗原递呈相关分子及共刺激分子,如 MHC(HLA)、CD80、CD86、CD40 等,从而更加有效地加工递呈抗原,活化 T 细胞,触发获得性免疫应答。DC 在天然免疫和获得性免疫之间发挥着重要的中枢桥梁作用,因此其成熟和功能状态也是免疫学研究的热点^[12]。有大量的文献报道,机体在受到 EBV 感染后与正常对照组相比,成熟 DC 的摄取抗原相关的表面标志和抗原提呈随后启动适应性免疫应答相关的免疫标志发生改变,如:由 EBV 感染的外周血单核细胞分化来 DC 或是 EBV 感染外周成熟 DC 能够高表达共刺激因子(如 CD40、CD80 和 CD86),但是未成熟的 DC 的表型区别与免疫耐受和内稳态相关^[13]。在实验中病毒组与对照组相比,DC 表面 CD14 下调延迟,HLA-DR 和表面协同刺激分子 CD86 表达上调被抑制^[14]。耐受性树突状细胞因低表达 MHC-II、CD80、CD86 等免疫活性因子诱导 T 细胞克隆无能或低反应性,还能诱导调节性 T 细胞大量扩增从而形成免疫耐受^[15]。生理状态下的未成熟树突状细胞表现出耐受性 DC 的免疫特征,可以作为 Treg 的上游细胞,通过分泌 IL-10 诱导 Treg 的产生,从而诱导免疫耐受^[16]。但目前存在的问题是树突状细胞肉瘤自身稳定性差,易受周围细胞因子环境刺激失去其原有的免疫耐受效能。EBV 通过改变树突状细胞肉瘤的周围环境而引起 DC 在成熟过程中发生细胞表面标志的变化从而影响 DC 的成熟及功能,当然产生这些变化的机制还有待进一步研究。

3 EBV 感染对 DC 功能的影响

3.1 抗原的处理与呈递 DC 是体内最重要的抗原递呈细胞,具有摄取、处理和提呈抗原至 T 细胞的功能。EBV 的 Bcrf1 编码框和人类 IL-10 同源,具有和 IL-10 相似的免疫抑制作用^[17]。DC 的表型和功能在很大程度上受到 IL-10 的影响,高度保守的 IL-10 基因已经在包括 EBV 在内的许多大分子 DNA 病毒中找到,且分离表达了 EBV 开放阅读框基因 BCRF1,实验证实其与人类 IL-10 基因同源。EBV 编码的 IL-10 蛋白与人 IL-10 有 84% 的一致性,在 IL-10 的长期作用下可使 DC 高表达 HLA-DR,这类新的细胞叫 IL-10APC,能够减弱活化 CD4⁺T 细胞的功能。有研究者用 EBV 感染 DC,发现产生 I 型干扰素需要 TLR 信号的激活,同时说明了 EBV 是通过机体的自体吞噬机制来使类浆细胞 DC 产生 Toll 样受体(TLR),然后被 EBV 感染的 DC 能通过病毒与 HLA-DR 捆绑让 DC 表达 EBV 潜伏基因^[18]。受到 EBV 感染的成熟 DC 能降低 IL-12 的分泌水平,以及上调 IL-10 的分泌,有助于免疫主体的保护和病原体的免疫逃避^[13]。有研究者总结出 EBV 发生免疫逃避的机制,是通过诱导抑制 MHC-I 和 MHC-II 类抗原的表达、损伤 DC 功能、下调共刺激分子、激活病毒特异性调节 T 细胞和诱导抑制性细胞因子的产生^[19]。由此可推测,EBV 能逃避 DC 把其作为异质的识别,继而机体不对 EBV 发生免疫攻击,EBV 便可潜伏在体内,实现 EBV 的免疫耐受和免疫逃逸。

3.2 参与胸腺内 T 细胞的发育、分化和激活 众所周知,DC

对 T 细胞的分化起着重要作用,如:DC 分泌的 IL-12 可诱导 Th1 细胞分化;在缺乏 CD8⁺T 细胞时,DC 可诱导 CD4⁺T 细胞发育为 CD8⁺T 细胞。DC 高表达多种协同刺激分子(尤其是 B7 分子),可通过其与 T 细胞表面相应受体结合,提供 T 细胞激活的协同刺激信号。此外 DC 还可分泌多种细胞因子参与 T 细胞的增殖。EBV 能通过降低单核吞噬细胞表面 HLA- \bar{N} 、ICAM-1 和 B7 的表达,抑制其抗原提呈功能而逃逸 T 细胞的监视^[20]。DC 与 T 细胞之间是相互作用的,EBV 感染的外周血单核细胞分化成的 DC,有赖于调节 T 细胞的发育情况,如 Foxp3、CTLA-4 的表达上升,GITR 的表达下调,以及能在细胞内分泌 IL-2 和 IL-10 的调节性 T 细胞的产生^[15]。T 细胞的各个亚群有着自己独特的专一的转录因子控制其分化和功能,DC 细胞中,到目前为止,还未发现一个在 DC 中特异性表达且对 T 细胞的分化和功能起到关键调控作用的生物分子。

3.3 参与 B 细胞的发育、分化和激活 外周淋巴器官 B 细胞依赖区的滤泡树突状细胞(FDC)不表达 MHC-II 类分子,而表达大量的 FcR 和补体、受体,这些受体可结合免疫复合物,但不发生内吞。免疫复合物可在 FDC 表面长期保存,并向 B 细胞提供抗原信号及共刺激信号,诱导 Ig 类别转换、亲和力成熟和免疫记忆。但就外周血单核细胞来源的 DC 而言,DC 是通过诱导初始 T 细胞活化,从而辅助 B 细胞发挥体液免疫功能的。有报道称 EBV 刺激成熟的 DC 能引出扁桃体 NK 细胞分泌比其他外周血 NK 细胞强 5 倍的 IFN- γ ,而 NK 细胞产生的高浓度 IFN- γ 能延迟潜伏 EBV 抗原的表达,结果就是在 EBV 感染后的第一周 B 细胞增殖减少^[21]。实验表明,在扁桃体的特异性 NK 细胞是 EBV 进入黏膜的门户,可以有效地刺激 EBV 激活的 DC,然后限制 EBV 诱导的 B 细胞的转换,直到免疫系统其他成分的建立而控制 EBV 特异性的免疫。但 EBV 感染的 DC 对 B 细胞发育、分化和激活的具体机制仍不清楚。

3.4 免疫调节 DC 是免疫应答的关键细胞,不仅可以激活淋巴细胞引发免疫效应,还能诱导免疫耐受以防止免疫反应失控,具有双向的免疫调节作用。DC 可分泌多种细胞因子发挥调节免疫功能的作用,如:IL-1 α 、IL-1 β 、IL-8、TNF- α 、INF- α 和 GM-CSF 等。DC 还可分泌多种趋化因子,以介导其他免疫细胞的趋化作用。DC 可激活不同亚群的 T 细胞或使 Th 细胞向不同方向分化,从而诱导不同类型的免疫应答。此外,成熟 DC 表达的 FasL 能诱导 Fas⁺ 淋巴细胞凋亡,参与免疫应答的调控。DC 通过其模式识别受体(PRR)能够识别区分不同类别的病原体,PRR 与病原相关分子模式(PAMP)相结合,诱导适应性免疫反应。DC 表达的 PRR 主要包括 TLR、C 型凝集素受体(CLRs)、NOD 样受体(NLR)等,这些受体可以通过启动信号转导通路参与免疫调节^[22]。而 EBV 能编码外源性脱氧尿苷焦磷酸酶(EBV-dUTPase)改变人类 DC 中原癌基因的表达,且能改变炎症和病毒防御机制。这是由于 EBV-dUTPase 能引发 DC 和外周单核细胞中的 NF- κ B 反应和细胞因子的分泌,并且能通过诱导 TLR2 依赖性的前炎性因子 TH1/TH17 的分泌来调节 DC 的免疫反应^[23]。最近一个报道称已经证实 EBV 编码的 dUTPases 能通过激活 TLR2 和 NF- κ B 信号来调节先天免疫反应^[24]。虽然,DC 能介导先天免疫通过 pDCs 产生的 IFN α/β 控制 EBV 感染,并且通过 IFN- γ 激活 NK 细胞,以及通过杀灭病毒容受细胞来消除 EBV 裂解出的复制物^[25]。最近的研究报道也称 pDCs 能调节 MHC-I 类氨基酸复合物表达 EBV 表位,这种交叉携带 MHC-I 类复合物也能充分地刺

激 EBV 特异性 CD8⁺ T 细胞^[26]。但是, EBV 抑制了 DC 的吞噬功能, 阻碍了 DC 的分化和成熟, 使 DC 摄取处理抗原和提呈抗原的能力受损。MHC-I 类分子的降低导致在控制 EBV 感染中发挥关键性作用的 MHC-I 类分子限制性的 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞功能受损。EBV 使 DC 分泌抑制性细胞因子增加, 抑制了宿主免疫, 并且使免疫应答反应向 Th2 方向偏移, 削弱了细胞免疫功能。

4 DC 用于鼻咽癌的免疫治疗新进展

当前研究在免疫治疗上取得了一些成效, 如: 研究者已经在实验性研究中建立了腺病毒基础载体, 被称为 E1-LMP 多聚体, 编码从 LMP-1 到 LMP-2 多种 CTL 表位, 缩短了 EBNA1 的无甘氨酸重复序列。他们的前期研究说明 E1-LMP 多聚体能用于扩增来自肿瘤患者的 LMP1-、LMP2-和 EBNA1-特殊 T 细胞。他们还完成了一项 E1-LMP 多聚体疫苗作为复发性和转移性 NPC 的治疗工具的正式临床评估, 结果说明以 E1-LMP 多聚体为基础的细胞性免疫疗法可能对临床上转移性 NPC 患者有益^[27]。NPC 患者在放疗后接种自体 DC 疫苗与 EBV 编码潜伏膜蛋白 (LMP2A) 多肽相关。EBV-特异性 HLA-A2-限制性 DC 疫苗是潜在的 EBV-相关的 NPC 治疗方法^[28]。用经过腺病毒去顶端的潜伏膜蛋白 1 (Δ LMP1) 和全长 LMP2 (Δ - Δ LMP1-LMP2) 编码的自体 DC 接种患者, 以此来评估腺病毒- Δ LMP1-LMP2 转染的 DC 疫苗在转移性 NPC 患者治疗中的安全性和有效性, 结果显示: 该方法能成功安全应用于恶性 NPC 患者, 但成效有限^[29]。但是, 目前的免疫治疗还存在一些缺陷, 如: (1) 疗效不稳定, 当为接受化疗后的 NPC 患者联合进行 T 细胞灌注治疗, 但是在开始诱导肿瘤衰退 1 个循环之后又迅速回归到了化疗之后的疾病状态。(2) 基因转染后的 DC 表达不稳定, 在临床研究中, 经基因改变后的 DC 对 T 细胞活性是足够的, 但是它们不能提供持续性的共刺激能力来增加和维持免疫环境中的炎性因子, 以及提供其他额外的补充^[30]。以 DC 为基础的疫苗在临床前期的研究中展现出了优异的潜能, 但是以后的研究需要注重提高它们的实用性。除此之外使用 DC 的免疫治疗还存在其他方面的问题, 如: 抗原负载 DC 的最佳形式、DC 肿瘤疫苗在肿瘤免疫治疗的最佳靶点, 以及 DC 临床应用的规范化问题和安全保证等。

5 结 语

结合本文综述, EBV 能够全方位地影响 DC 数量、形态和功能, 由于 EBV 是多种恶性肿瘤的病因之一, 这不得不让研究者们思考该如何通过 DC 来改进恶性肿瘤性疾病的免疫治疗方法。通过本文论述, 由 DC 参与的免疫疗法可以作为一个新的平台, 探索结合化疗在复发或转移性恶性疾病上潜在的治疗效果, 以及作为一个减少高危患者发病风险潜在的预防策略, EBV-目标性免疫治疗是一个可发展的新颖治疗策略。当机体被 EBV 感染后, 病毒通过多种途径影响 DC 的存活、状态及功能, 导致免疫应答环节减弱或断裂, 从而形成 EBV 在体内的免疫耐受和免疫逃逸。因此可以考虑从切断 EBV 感染 DC; 异体非 EBV 感染者 DC 疫苗输入; 干扰 EBV 在 DC 中的复制及功能表达等方面来解决 EBV 造成的免疫耐受和免疫力下降等问题。若能成功对抗 EBV 对 DC 的各项负面作用, 在 EBV 引起的恶性肿瘤的免疫治疗上将是一项较大的突破。

参考文献

[1] 金莹莹, 王玺, 陈同辛. EB 病毒对脐带血单核细胞来源树

突状细胞凋亡的影响[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2010(2): 121-124.

- [2] Wang JJ, Li YF, Jin YY, et al. Effects of Epstein-Barr virus on the development of dendritic cells derived from cord blood monocytes: an essential role for apoptosis[J]. Braz J Infect Dis, 2012, 16(1): 19-26.
- [3] Murray J, Renslo AR. Modulating caspase activity: beyond the active site[J]. Curr Opin Struct Biol, 2013, 23(6): 812-819.
- [4] Graf RP, Keller N, Barbero S, et al. Caspase-8 as a regulator of tumor cell motility[J]. Curr Mol Med, 2014, 14(2): 246-254.
- [5] Yamakita Y, Matsumura F, Lipscomb MW, et al. Fascin1 promotes cell migration of mature dendritic cells[J]. J Immunol, 2011, 186(5): 2850-2859.
- [6] Chao PZ, Hsieh MS, Cheng CW, et al. Dendritic cells respond to nasopharyngeal carcinoma cells through annexin A2-recognizing DC-SIGN[J]. Oncotarget, 2015, 6(1): 159-170.
- [7] 王娟娟, 金莹莹, 王玺, 等. EB 病毒对脐带血单核细胞向树突状细胞分化过程中凋亡的影响[J]. 现代免疫学, 2010, 30(5): 384-389.
- [8] Fan TJ, Han LH, Cong RS, et al. Caspase family proteases and apoptosis[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2005, 37(11): 719-727.
- [9] Frotscher M, Studer D, Graber W, et al. Fine structure of synapses on dendritic spines[J]. Front Neuroanat, 2014, 8: 94.
- [10] Ritter AT, Angus KL, Griffiths GM, Griffiths, The role of the cytoskeleton at the immunological synapse[J]. Immunol Rev, 2013, 256(1): 107-117.
- [11] Zeng Z, Liu X, Jiang YH, et al. Biophysical studies on the differentiation of human CD14(+) monocytes into dendritic cells[J]. Cell Biochem Biophys, 2006, 45(1): 19-30.
- [12] 王品. 非编码 RNA 对人 NK 细胞与树突状细胞免疫功能的调控作用及相关机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [13] Jin YY, Wang X, Du J, et al. Epstein-Barr virus induces the differentiation of semi-mature dendritic cells from cord blood monocytes[J]. Hum Immunol, 2014, 75(4): 306-316.
- [14] Guerreiro-Cacais AO, Li L, Donati D, et al. Capacity of Epstein-Barr virus to infect monocytes and inhibit their development into dendritic cells is affected by the cell type supporting virus replication. [J]. J Gen Virol, 2004, 85(5): 2767-2778.
- [15] Yamazaki S, Inaba K, Tarbell KV, et al. Dendritic cells expand antigen-specific Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells including suppressors of all reactivity[J]. Immunol Rev, 2006, 212(1): 314-329.
- [16] 李颖, 徐林. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞研究的新进展[J]. 现代免疫学, 2010(06): 520-523.
- [17] 王慈, 潘凌, 朱平. 淋巴系统肿瘤发病与 EB 病毒和 IL-10

- 基因多态性的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2011(2): 528-531.
- [18] Severa M, Giacomini E, Gafa V, et al. EBV stimulates TLR- and autophagy-dependent pathways and impairs maturation in plasmacytoid dendritic cells: implications for viral immune escape[J]. Eur J Immunol, 2013, 43(1): 147-158.
- [19] Hu Z, Usherwood EJ. Immune escape of herpesviruses from adaptive immunity[J]. Rev Med Virol, 2014, 24(6): 365-378.
- [20] Salek-Ardakani S, Arrand JR, Mackett M. Epstein-Barr virus encoded interleukin-10 inhibits HLA-class I, ICAM-1, and B7 expression on human monocytes: implications for immune evasion by EBV[J]. Virology, 2002, 304(2): 342-351.
- [21] Strowig T, Brilot F, Arrey F, et al. Tonsillar NK cells restrict B cell transformation by the Epstein-Barr virus via IFN-gamma[J]. PLoS Pathog, 2008, 4(2): e27.
- [22] 盛康亮, 张玲玲, 魏伟. 树突状细胞参与免疫调节的相关受体及其介导的信号转导通路研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(9): 997-1000.
- [23] Ariza ME, Rivailler P, Glaser R, et al. Epstein-Barr virus encoded dUTPase containing exosomes modulate innate and adaptive immune responses in human dendritic cells and peripheral blood mononuclear cells[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69827.
- [24] Ariza ME, Glaser R, Williams MV. Human herpesviruses-encoded dUTPases: a family of proteins that modulate
- dendritic cell function and innate immunity[J]. Front Microbiol, 2014, 5: 504.
- [25] Munz C. Dendritic cells during Epstein Barr virus infection[J]. Front Microbiol, 2014, 20(5): 308.
- [26] Bonaccorsi I, Morandi B, Antsiferova O, et al. Membrane transfer from tumor cells overcomes deficient phagocytic ability of plasmacytoid dendritic cells for the acquisition and presentation of tumor antigens[J]. J Immuno, 2014, 192(2): 824-832.
- [27] Smith C, Khanna R. A new approach for cellular immunotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncoimmunology, 2012, 1(8): 1440-1442.
- [28] Li F, Song D, Lu YE, et al. Delayed-type hypersensitivity (DTH) immune response related with EBV-DNA in nasopharyngeal carcinoma treated with autologous dendritic cell vaccination after radiotherapy [J]. J Immunother, 2013, 36(3): 208-214.
- [29] Chia WK, Wang WW, Teo M, et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus-DLMP1-LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. Ann Oncol, 2012, 23(4): 988-997.
- [30] Boudreau JE, Bonehill A, Thielemans K, et al. Engineering dendritic cells to enhance cancer immunotherapy[J]. Mol Ther, 2011, 19(5): 841-853.

(收稿日期: 2015-07-12 修回日期: 2015-07-25)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.043

分子靶向药物治疗原发性肝癌的进展

朱端权¹, 袁方超², 龚建平^{2△}

(1. 重庆市万州区第一人民医院急诊科 404100; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

[关键词] 肝肿瘤; 分子靶向治疗; 手术治疗; 综合疗法

[中图分类号] R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)31-4440-04

肝癌传统治疗手段包括手术切除、肝移植、或局部消融, 而经导管动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolisation, TACE)治疗也被用作姑息治疗手段^[1-2]。但由于这些治疗手段适用范围并不广泛, 只在肝癌早期才能取得较好的疗效, 很多肝癌晚期患者得不到有效的治疗。化疗被用作晚期肝癌也已有 50 余年历史, 包括阿霉素在内的传统化疗药物并未给患者带来生存优势^[3]。直至索拉菲尼等靶向治疗药物的问世, 给肝癌晚期患者的治疗提供了新的选择。索拉菲尼具有潜在抗血管生成和促进凋亡的活性, 因此具有显著的抗肿瘤效应^[4]。作者汇总了相关临床数据, 并对靶向药物疗效和安全性及单独或联合运用的疗效作了总结, 报道如下。

1 目前传统治疗手段的局限性

1.1 手术切除治疗的局限性 肝细胞癌(HCC)目前的首选治疗手段仍然是手术治疗。手术切除治疗主要适用于 0 期的 HCC 患者或者肝功能 Child-Pugh A 级并不伴有门脉高压的

HCC 患者。胆红素正常, 没有明显的门脉高压症状的 HCC 患者术后发生肝功能衰竭的风险很低, 5 年生存率高达 70%^[5]。手术切除治疗是不伴有肝硬化单发小结节 HCC 患者最理想的治疗手段, 但这只适用于临床上少于 5% 的患者^[6]。实际上大部分的 HCC 患者都伴有潜在的肝硬化, 为预防手术切除后肝功能失代偿的发生, 术前需要对患者进行仔细的评估。胆红素高于 1 mg/dL 或伴有门脉高压症状患者术后 5 年生存率仅达 30%。HCC 患者手术切除后 5 年内复发率超过了 70%^[7]。对患者一般情况的要求, 严重地限制了手术切除的应用范围。

1.2 肝移植术的局限性 肝移植是另一种能达到 HCC 治愈目的的治疗手段。对伴有失代偿肝硬化(Child-Pugh B、C 级), 残存肝功能低下的患者来说, 肝移植是最可行的治疗手段^[8]。满足米兰标准的患者, 大多通过肝移植能取得很好的疗效。总的来说, 肝移植因为其较低的 HCC 复发率, 以及同时对 HCC 与肝硬化都有良好的治疗效果, 被认为是优于手术切除的治疗