DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.10.023

ceptor structure at 2.5Å and its orientation in the TCR-MHC complex[J]. Science, 1996, 274(5 285): 209—219.
[2] Garboczi D N, Ghosh P, Utz U, *et al*. Structure of the complex between human T-cell receptor, viral peptide and HLA-A2 [J]. Nature, 1996, 384(6 605): 134—141.
[3] Fields B A, Marinzza R A. Structure and function of the T-cell receptor: insights from X-ray crystallography[J]. Immunol Today, 1996, 17(7): 330—336.
[4] Stauss H J. Immunotherapy with CTLs restricted by nonself MHC [J]. Immunol Today, 1999, 20(4): 180—183.
[5] Micheletti F, Bazzaro M, Canella A, *et al*. The lifespan of major histocompatibility complex class I/peptide complexes determines the efficiency of cytotoxic T-lymphocyte responses[J]. Immunology, 1999, 96(3): 411—415.
[6] Sim B C, Lo D, Gascoigne N R J. Preferential expression of TCR Vα regions in CD4/CD8 subsets: class discrimination or co-receptor recognition[J]? Immunol Today, 1999, 19(6): 296—282.
[7] Borst J, Cope A. Turning the immune system on[J]. Immunol Today, 1999, 20(4): 156—158.
[8] Lanzavecchia A. Licence to kill[J]. Nature, 1998, 393(6 684): 413—414.
[9] Guerder S, Matzinger P. A fail-safe mechanism for maintaining self-tolerance[J]. J Exp Med, 1992, 176(2): 553—564.
[10] Ridge J P, Rosa F D, Matzinger P. A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a $CD4^+$ T-helper and a T-killer cell[J]. Nature, 1998, 393(6 684): 474—478.
[11] Bennett S R, Carbone F R, Karamalis F, *et al*. Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signalling[J]. Nature, 1998, 393(6 684): 478—480.
[12] Schoenberger S P, Toes R E, van der Voort E I, *et al*. T-cell help for cytotoxic T lymphocytes is mediated by CD40-CD40L interactions[J]. Nature, 1998, 393(6 684): 480—483.
[13] Alexandroff A B, Robins R A, Murray A, *et al*. Tumour immunology: false hopes-new horizons[J]? Immunol Today, 1998, 19(6): 247—250.
[14] Valitutti S, Lanzavecchia A. Serial triggering of TCRs: a basis for the sensitivity and specificity of antigen recognition[J]. Immunol Today, 1997, 18(6): 299—304.
[15] Valitutti S, Müller S, Dessing M, *et al*. Different responses are elicited in cytotoxic T lymphocytes by different level of T cell receptor occupancy[J]. J Exp Med, 1996, 183(4): 1 917—1 921.
[16] Davis M M. T-cell receptors: serial engagement proposed[J]. Nature, 1995, 375(6 527): 104.
[17] Kersh E N, Shaw A S, Allen P M. Fidelity of T cell activation through multistep T cell receptor zeta phosphorylation[J]. Science, 1998, 281(5 376): 572—575.
[18] Chau L A, Bluestone J A, Madrenas J. Dissociation of intracellular signaling pathways in response to partial agonist ligands of the T cell receptor[J]. J Exp Med, 1998, 187(10): 1 699—1 709.
[19] Mason D A. Very high level of crossreactivity is an essential feature of the T-cell receptor[J]. Immunol Today, 1998, 19(9): 395—404.

(编辑 郭建秀)

文章编号:1000-5404(2000)10-0977-05

综述

CTL与肿瘤治疗性疫苗

CTL and therapeutic vaccine of tumor

贾正才,吴玉章 (第三军医大学基础医学部全军免疫学研究所,重庆 400038)

恶性肿瘤是当前威胁人类生命健康的几大主要疾病之一,其发病率和死亡人数呈逐年上升趋势,特别是在发展中国家,其新增肿瘤病人人数占全球新增肿瘤病人的60%。据WHO统计,1990年全球肿瘤死亡人数约为510万,到1997年已上升至620万,死亡人数占全球死亡总人数的比例位居几大主要疾病之三,且呈上升趋势。肿瘤已成为世界性疾病,对其采取有效的治疗和控制已迫在眉睫。目前对恶性肿瘤的治疗多采用手术、化疗、放疗、生物治疗和中医疗法联合应用。这些疗法的共同缺陷是缺乏肿瘤特异性,对正常组织细胞损伤大,毒副作用大,不但疗效不能满意,而且医疗费用巨大。肿瘤细胞能表达肿瘤相关抗原(TAA)或肿瘤特异性抗原(TSA),针对这些抗原发展起来的肿瘤治疗性疫苗,能有效激活免疫系统杀伤肿瘤细胞,而对正常组织细胞却几乎没有损伤。因此,发展肿瘤治疗性疫苗,可望克服上述缺陷,达到特异、安全、有效地治疗肿瘤的目的。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39900134)
作者简介:贾正才(1972—),男,四川省彭州市人,博士,助理实验师,主要从事肿瘤抗原的免疫识别研究。电话:(023)68752236
收稿日期:2000-09-04;修回日期:2000-09-19

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1 肿瘤抗原的鉴定

早在两个世纪以前,就提出了用疫苗来治疗人类肿瘤的想法。但因长期以来一直无法在肿瘤细胞上找到肿瘤特异性的抗原,因而进展缓慢。本世纪 50 年代,动物研究提示免疫系统有可能被诱导而抑制肿瘤的生长。用移植肿瘤免疫动物后,被免疫的动物不仅能排斥再次移植的肿瘤,而且在其体内能产生细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),这种淋巴细胞能与肿瘤细胞结合并杀死肿瘤细胞。在随后的 20 年中,研究者们对激活 CTL 的信号进行了大量的研究。本世纪 70 年代,Harold Hewitt 发现人体自发产生的肿瘤不能诱导前述在动物身上所见到的那种免疫应答,因而认为前述在动物身上所观察到的对肿瘤的抑制只不过是宿主对移植物排斥的结果。由于当时并未在人类肿瘤上找到激活 CTL 的信号,因此肿瘤特异性免疫治疗失去了对研究者们的吸引力。从 80 年代末开始,各种不同的肿瘤抗原鉴定方法相继得以建立。1989 年,比利时的 Boon 等从特异性 CTL 入手,首次成功地分离出 3 种人黑色素瘤 MAGE 抗原(MAGE-1、MAGE-2 和 MAGE-3),并建立了通过 CTL 克隆来鉴定肿瘤抗原的技术路线。利用此方法,一系列的肿瘤抗原如 MAGE、BAGE、GAGE、RAGE、LAGE、DAM、MART-1、CDK-4、酪氨酸酶、β-catemin 等相继被发现并得到确认。肿瘤抗原鉴定的另一方法是血清学方法(SEREX),即利用肿瘤病人的抗体来鉴定肿瘤抗原。通过此方法,先后发现了 NY-ESO-1、HOM-RCC-3. 1. 1 和 HOM-HD-21 等新的肿瘤抗原,尽管这些抗原是通过抗体发现的,但它们同样能为 CTL 所识别。这一系列肿瘤抗原的发现、鉴定为肿瘤特异性、治疗性疫苗的发展奠定了基础。

2 CTL 在肿瘤免疫中的作用

现已确认,在抗肿瘤的免疫应答中细胞免疫起着主要作用,特别是 CTL,它是抗肿瘤免疫的主要效应细胞[1]。将来自肿瘤病人肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的特异性 CTL 克隆回输病人体内,可使病人肿瘤消退。Mitchell 等[2]用黑色素瘤细胞溶破产物加以佐剂 DETOX 治疗 22 例黑色素瘤病人,使其中 12 例病人的外周血 CTL 前体数目增加,并使 8 例的肿瘤消退(其中,两例的完全消退,3 例的部分消退,另外 3 例的肿瘤有较小的消退),这 8 例病人的外周血 CTL 前体数目均有所增加,而外周血 CTL 前体数目不增加的病人没有临床应答,没有一例的肿瘤有所消退。除 CTL 外,具有抗肿瘤作用的免疫系统成分还有抗体、NK 细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞等。

3 肿瘤免疫逃避机制

既然机体的免疫系统具有免疫监视功能,其诸多成分都能杀伤肿瘤细胞,那为什么人体自发产生的肿瘤能躲过免疫系统的免疫监视而形成肿瘤的免疫逃避呢?这主要是由于:(1)免疫系统对肿瘤抗原的免疫耐受或免疫忽视:大部分 TAA 在正常组织细胞都有所表达,在 T 细胞的发育成熟过程中,对 TAA 反应的 T 细胞由于被去除或产生无反应性,因而造成宿主对 TAA 的免疫耐受。但是,这种免疫耐受并不是绝对的,有些未经免疫的肿瘤病人或正常健康人对 TAA 就有免疫应答,如肿瘤相关抗原 CO17-1A、p53、MUC-1 、gp100、MART-1/ melan-A 和 HER-2 等,提示:针对 TAA 的特异性免疫治疗是可能的。事实上,用 MUC-1、gp100 或 MART-1 的多肽免疫病人,能诱导体液免疫和/或细胞免疫应答的产生[3]。另外,与 TAA 不同,TSA(如 MAGE、BAGE 和 RAGE 等基因家族编码蛋白及 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶 V 基因产物、MUM-1、CDK-4、β-catenin、人乳头瘤病毒 E6、E7 蛋白,等)在正常细胞(除睾丸、卵巢外)不表达,而仅广泛表达于多种组织类型的肿瘤细胞。由于这些抗原在正常组织的不表达,可预期免疫系统对之并无免疫耐受。对 TSA 反应的 T 细胞既未被去除,也未造成无反应性,而是由于免疫忽视(Ignore),形成对肿瘤细胞的无应答。在人体内进行的临床实验已证实了这种潜能。Boon 等[4]用多肽 MAGE-3 A1 皮下注射免疫黑色素瘤病人,结果 25 人中有 7 人的肿瘤显著消退,其中有 3 人的完全消退,有 2 人的无瘤期达两年以上。可见这些 TSA 是潜在而有效的免疫刺激剂。(2)肿瘤细胞分泌免疫抑制因子:肿瘤细胞能分泌 TGFβ、IL-10 和 RTF 等免疫抑制因子,抑制 T 细胞的反应性、抑制 APC 的分化、成熟。但这种抑制作用只能抑制 T 细胞的诱导,而不能抑制其效应功能,可通过导入免疫刺激性细胞因子 IL-2、IFN-γ 和 GM-CSF 等的 cDNA 加以克服[5]。(3)肿瘤细胞协同刺激分子表达缺失:协同刺激分子 B7 对 CTL 杀瘤作用的发挥虽然不重要,但它对 CTL 的诱导、活化具有十分重要的作用,B7 的缺失可导致 T 细胞活化障碍。与正常细胞相比,肿瘤细胞 B7 分子的表达量会降低甚至缺失,不易诱导特异性 CTL 的产生。将 B7 分子的 cDNA 导入肿瘤细胞则能克服其表达降低或缺失的不足,诱导抗瘤免疫应答[6]。(4)肿瘤细胞 MHC 分子表达下调:许多来自各种不同组织类型的肿瘤细胞系,其 MHC 分子的表达下调或缺失,其中大部分是 MHC Ⅱ类分子的表达下调或缺失。而这也正是基于 CTL 的免疫治疗的主要障碍。但对肿瘤细胞 MHC 分子表达下调的观察多是利用体外培养的肿瘤细胞系,这一结果不一定能反映肿瘤的在体表达情况,而用 IFN-γ 等可促进肿瘤细胞 MHC 分子的表达,有利于 CTL 的活化、功能发挥。(5)Fas 反击:有的肿瘤细胞(如食管癌细胞、黑色素瘤细胞等)一方面可表达大量的 FasL,通过 Fas/ FasL 系统引起活化后 T 淋巴细胞的凋亡,特别是 FasL 阳性肿瘤巢的 TIL 的凋亡,导致癌区 TIL 量的减少;另一方面,它又可通过表达 Fas 凋亡途径的抑制分子逃避这种自杀性死亡而产生免疫逃避。如果施以 IFN-γ 等,则可增加肿瘤细胞对 Fas 凋亡的敏感性,导致肿瘤细胞的死亡[7]。

4 肿瘤治疗性疫苗

鉴于以上机制与发现,目前已有多种肿瘤治疗性疫苗被开发并应用于肿瘤的免疫治疗研究,它们包括肿瘤细胞疫苗、肿瘤抗原疫苗、多肽疫苗、基因疫苗、抗独特型抗体疫苗等,见图 1。其中,大部分疫苗都是基于或主要基于 CTL 的疫苗,如肿瘤细胞疫苗、肿瘤抗原疫苗、多肽疫苗和基因疫苗等。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

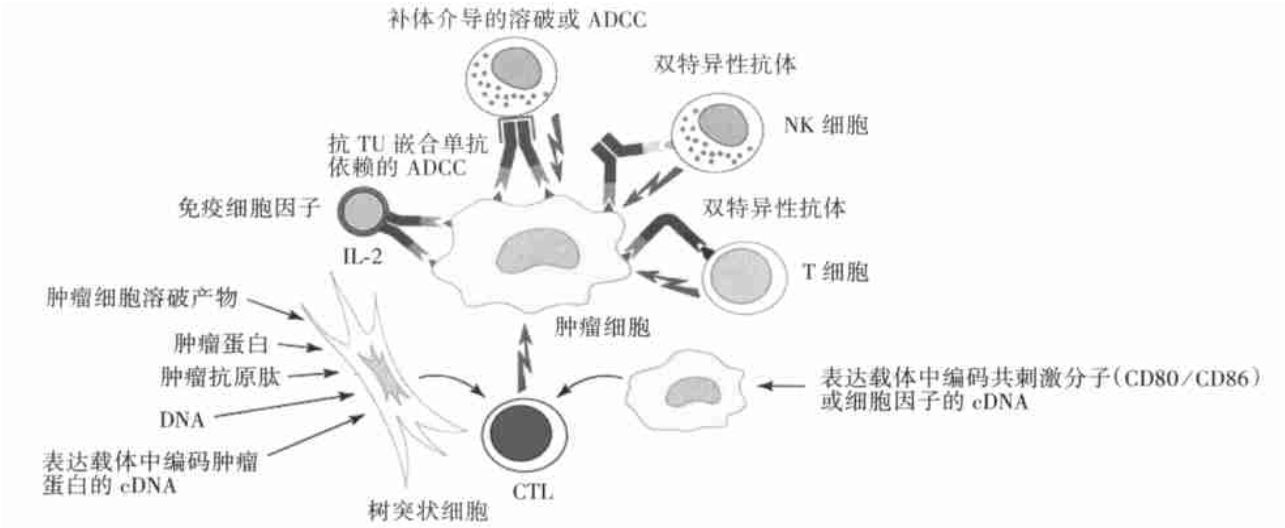


图 **1**　肿瘤免疫治疗策略

4.1　肿瘤细胞疫苗

在肿瘤治疗性疫苗中, 研究最早的是肿瘤细胞疫苗。早在本世纪初, 人们就开始用经照射或病毒感染的肿瘤细胞或其溶破产物作为免疫原探讨其对荷瘤机体的治疗效果, 但由于肿瘤细胞免疫原性弱, 缓解率极低。随着肿瘤免疫学和分子生物学的发展, 基因工程技术被引入肿瘤细胞疫苗的研究。人们用逆转录病毒、腺病毒等载体将外源基因导入肿瘤细胞内, 以提高其免疫原性。转染的外源基因主要有 MHC 基因、B7 分子基因、细胞因子基因、粘附分子基因等。DC 是目前所知的呈递效率最高的抗原呈递细胞。将 APC 与肿瘤细胞融合, 可诱导有效的抗瘤免疫应答, 诱导 $CD4^+$、$CD8^+$ CTL 和 NK 细胞的抗肿瘤应答[8]。肿瘤细胞疫苗应用于临床已有 20 年的历史。目前最常用的肿瘤细胞疫苗是协同刺激分子 B7 及 MHC 等基因转染的肿瘤细胞、细胞因子基因转染的肿瘤细胞、半抗原修饰的肿瘤细胞、与细菌佐剂混合的肿瘤细胞和细胞溶破产物等。这些肿瘤细胞疫苗在体外能有效地诱导产生特异性的 CTL, 杀伤靶细胞; 在体内, 也能诱导特异性 CTL 的产生, 使肿瘤有所消退, 延长病人的生存期。从肿瘤细胞的来源来看, 研究最多、应用最多的是异体肿瘤细胞系。尽管自体肿瘤细胞疫苗具有与病人的 HLA 最匹配、所表达的抗原相同等优势, 但却常常无法得到足够的肿瘤细胞数目以免疫病人。而异体肿瘤细胞系虽在病人体内可诱导强的抗 HLA 免疫应答, 但来源丰富、易获得足够量的细胞数目, 因而应用较多。与其它肿瘤治疗性疫苗相比, 肿瘤细胞疫苗的免疫原性最强, 这主要是由于肿瘤细胞不仅表达多个具免疫原性的表位, 而且表达的多个表位可被不同的 HLA 分子呈递, 有许多肿瘤细胞甚至表达多种不同的 TAA 或 TSA。不足的是肿瘤细胞疫苗的特异性差, 自体肿瘤细胞疫苗不易突破免疫耐受, 而异体肿瘤细胞疫苗又易被机体清除, 这些缺点至今仍无法克服。目前, 肿瘤细胞疫苗已进入III期临床, 见表 1。用半抗原 DNP 修饰后的自体黑色素瘤细胞疫苗免疫 62 例手术后病人, 病人的存活期明显延长, 有 36 例的存活期平均达 55 个月[9]。

表 **1**　进入III期临床的肿瘤治疗性疫苗

疫苗	佐剂	肿瘤类型	实验者
肿瘤细胞疫苗	BCG	结肠直肠癌	ECOG (Hanna/Hoover)
肿瘤细胞疫苗	牛痘病毒	黑色素瘤	NCI (Wallack)
GM2-KLH	QS21	黑色素瘤	BMS (Livingston)
肿瘤细胞疫苗	Detox	黑色素瘤	Riley Immuno. Chem. (Mitchell)
肿瘤细胞疫苗	BCG	黑色素瘤	NCI (Morton)
肿瘤细胞疫苗	DNP	黑色素瘤	Avax (Berd)
STn	Detox	乳腺癌	Biomira (Longenecker)
抗独特型抗体(GD3)	BCG	小细胞肺癌	Imclone (Chapman)

4.2　肿瘤抗原疫苗

与肿瘤细胞疫苗相比, 肿瘤抗原疫苗也含有多个表位, 包括 Th 表位、CTL 表位和 B 细胞表位等, 因而免疫原性也较强, 仅次于肿瘤细胞疫苗, 可诱导特异性 CTL 的产生和抗体的产生, 杀伤靶细胞, 抑制肿瘤的生长, 使部分病人的肿瘤有所消退; 其特异性却高于肿瘤细胞疫苗, 仅低于多肽疫苗。应用于肿瘤抗原疫苗研究的主要有黑色素瘤、腺癌、结肠癌、淋巴瘤和前列腺癌等表达的肿瘤抗原 GM2、TF、MUC-1、HER-2/neu、CEA、CO17-1A/GA733 和 PSA 等。肿瘤抗原疫苗一般以重组病毒感染昆虫或以病毒作为表达载体。此疫苗于几年前就已进入临床试验, 其中第一个进入临床试验的是 CEA 疫苗。将编码完整 CEA 的基因导入牛痘病毒或复制缺陷的鸟病毒 ALVAC, 用之免疫病人可诱导特异性 CTL 的产生[10]。肿瘤抗原疫苗也已进入III期临床, 见表 1。

4.3　多肽疫苗

随着越来越多的 TAA 和 TSA、各种肿瘤抗原的 Th 表位和 CTL 表位等的相继被发现、鉴定, 更具特异性的多肽疫苗应运

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

而生。这种疫苗从表位水平对免疫应答、免疫识别和肿瘤的免疫治疗等进行深入的研究，对T、B细胞的增殖、活化，特别是对CTL的诱导研究更为深入、细致。该疫苗采用TAA或TSA的特异性表位诱导特异性的CTL免疫应答，在所有肿瘤治疗性疫苗中特异性最强。传统免疫学理论认为，CTL识别的是与MHCⅠ类分子结合的内源性肽。现已有证据表明，合成表位肽能直接与MHCⅠ类分子结合，而不需APC的加工、处理；它和天然的内源性肽在激活免疫系统方面具有着同等的效力。用表位肽疫苗在体内外都能诱导出特异性的CTL，杀伤靶细胞。肿瘤抗原MAGE-3因其在肿瘤细胞的特异性表达及在多种组织类型肿瘤细胞的广泛性表达而倍受人们的重视。MAGE-3在黑色素瘤、肺癌、食道癌、肝细胞癌和骨肉瘤等都有较高比例的表达。Oiso等[11]用MAGE-3的HLA-A24限制性表位多肽体外刺激外周血单个核细胞(PBMC)，成功地诱导产生了特异性的CTL。而用表位多肽MAGE-3 A1处理后的DC，在体内也能诱导特异性的CTL产生，并使部分黑色素瘤病人的肿瘤有所消退[12]。免疫原性弱是多肽疫苗的一大弱点。单用多肽疫苗免疫病人，多肽在体内易被肽酶降解，所诱导的CTL不易突破使肿瘤消退所需的阈值。对表位多肽进行修饰(包括单个氨基酸的替换、多肽的PMRI修饰和脂肽等)或采用多价疫苗则可有效提高其免疫原性，诱导更强的CTL活性[13~15]。正是由于多肽疫苗具有特异性强的优势，大量的研究已集中于TAA或TSA表位的鉴定及多肽疫苗研究(如MAGE家族、MART-1、gp100、MUC-1、HPV、CEA、gp37等)。1995年，Boon等首先将多肽疫苗应用于临床研究。最近的资料显示，多肽疫苗不仅能使部分病人的肿瘤有所消退，而且可使部分病人的肿瘤完全消退，无瘤期达两年以上[4,16]。多肽疫苗已进入临床Ⅱ期。

4.4 基因疫苗

基因疫苗是近几年才发展起来的一种新的疫苗，它由基因治疗发展而来。由于它具有能在体内有效表达，尤其是能表达目前未鉴定的抗原表位等优势，因而发展异常迅速。早期的方法是将肿瘤抗原质粒DNA或已导入了肿瘤抗原质粒DNA的腺病毒直接进行肌注，以期获得抗肿瘤的CTL免疫应答，但都收效甚微。用重组逆转录病毒作为载体，将MAGE-1基因转导入胚胎纤维细胞制成遗传修饰的细胞，能在小鼠体内诱导特异性的CTL应答；将GM-CSF或B7-1的基因一起导入，则能显著提高小鼠的成活率[17]。近年来，基因疫苗已与肿瘤细胞疫苗结合，一般是通过一定的载体将靶基因导入肿瘤细胞中，然后用以免疫病人。用作载体的有腺病毒、逆转录病毒和单纯苞疹病毒等，靶基因包括细胞因子基因(IL-2、IL-7、IFN-γ和GM-CSF等)、肿瘤抗原CEA等的基因、肿瘤抑制基因p53、酶HSVtk的基因和MHC的基因等。随着人们对DC认识的进一步深入，DC被引入了基因疫苗的研究。将编码肿瘤抗原的DNA转染入DC，不仅能在体内诱导特异性CTL的产生，而且能使病人的肿瘤有所消退[18]。如果将细胞因子、协同刺激分子B7等的基因与肿瘤抗原基因一起导入DC，则能显著提高其诱导CTL应答的能力[19,20]。基因疫苗也已进入Ⅱ期临床，但效果不理想。主要是由于载体不稳定导致病人无应答或靶基因表达率低等。基因疫苗的这些不足之处有待进一步的研究、克服。

5 结语

尽管单克隆抗体、NK细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞等在抗肿瘤免疫中起着一定的作用，但清除肿瘤最有效的免疫应答是CTL的产生。因此，如何有效地激发抗肿瘤CTL应答就成为了肿瘤免疫治疗的主要问题。大量的研究显示[8,12,18]，在T细胞的刺激中，特异性抗原呈递细胞DC起着非常重要的作用；无论是用肿瘤抗原溶破产物、抗原多肽、肿瘤细胞的RNA等处理后的DC或肿瘤细胞与DC的融合细胞刺激免疫系统，都能更有效地诱导更强的CTL免疫应答，并且可逆转宿主对TAA或TSA的免疫耐受[21]，诱导免疫系统对肿瘤抗原的免疫应答，而不会诱导自身免疫的产生。DC作为佐剂已应用于结肠癌、白血病和黑色素瘤等肿瘤治疗性疫苗的临床Ⅰ期研究。但问题是树突状细胞在体内APC细胞库中含量少，难以分离和扩增，临床应用非常不便；从病人获得的DC经处理后一般只能回输给病人自己，应用范围非常窄；DC捕获、呈递抗原肽的能力仍不足。因此，如何提高肿瘤抗原尤其是表位多肽的免疫原性以及增加其被APC捕获、呈递的效率成为亟待解决的问题。随着对抗肿瘤免疫应答的认识的不断深入，人们发现：$CD4^+$ T淋巴细胞在抗肿瘤免疫应答中同样起着关键性的作用。$CD4^+$ T淋巴细胞不仅有助于$CD8^+$ CTL的活化，而且其本身也发挥着多种效应细胞的功能。$CD4^+$ CTL能直接杀伤肿瘤细胞，$CD4^+$ Th细胞能活化对肿瘤细胞有非特异性杀伤作用的巨噬细胞和嗜酸性粒细胞。因此，理想的肿瘤治疗性疫苗应是包括多种肿瘤抗原的多种表位(包括CTL表位、B细胞表位、Th细胞表位)的合理搭配与组合的多价疫苗，在提高疫苗免疫原性以最大限度地发挥CTL的抗肿瘤作用的同时，扩大CTL杀伤肿瘤细胞的范围，并充分利用其它抗肿瘤成分的功能。

关键词：细胞毒性T淋巴细胞；肿瘤；疫苗
中图法分类号：R392.2 文献标识码：A

参考文献：

[1] Kawakami Y, Eliyahu S, Jennings C, *et al*. Recognition of multiple epitopes in the human melanoma antigen gp100 by tumor-infiltrating T lymphocytes associated with *in vivo* tumor regression [J]. J Immunol, 1995, 154(8): 3 961—3 968.

[2] Mitchell M S, Kan-Mitchell J, Kempf R A, *et al*. Active specific immunotherapy for melanoma: Phase I trial of allogeneic lysates and a novel adjuvant[J]. Cancer Res, 1988, 48(20): 5 883—5 893.

[3] Reddish M A, MacLean G D, Koganty R R, *et al*. Anti-MUC1 class I restricted CTLs in metastatic breast cancer patients immunized with a synthetic MUC1 peptide[J]. Int J Cancer, 1998, 76(6): 817—823.

[4] Marchand M, van Baren N, Boon T, *et al*. Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1[J]. Int J Cancer, 1999, 80(2): 219—230.

[5] Chang E Y, Chen C H, Ji H, *et al*. Antigen-specific cancer immunotherapy using a GM-CSF secreting allogeneic tumor cell-based vaccine[J]. Int J Cancer, 2000, 86(5): 725—730.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[6] Yang S, Darrow T L, Seigler H F. Generation of primary tumor-specific cytotoxic T lymphocytes from autologous and human lymphocyte antigen class Ⅰ-matched allogeneic peripheral blood lymphocytes by B7 gene-modified melanoma cells[J]. Cancer Res, 1997, 57(8): 1 561—1 568.

[7] Ugurel S, Seiter S, Rappl G, *et al*. Heterogenous susceptibility to CD95-induced apoptosis in melanoma cells correlates with bcl-2 and bcl-χ expression and is sensitive to modulation by interferon-γ [J]. Int J Cancer, 1999, 82(5): 727—736.

[8] Dunnion D J, Cywinski A L, Tucker V C, *et al*. Human antigen-presenting cell/tumour cell hybrids stimulate strong allogeneic responses and present tumour-associated antigens to cytotoxic T cells *in vitro*[J]. Immunology, 1999, 98(4): 541—550.

[9] Berd D, Maguire H C, Schuchier L M, *et al*. Autologous hapten-modified melanoma vaccine as postsurgical adjuvant treatment after resection of nodal metastatases[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(6): 2 359—2 370.

[10] Tsang K Y, Zaremba S, Nieroda C A, *et al*. Generation of human cytotoxic T cells specific for human carcinoembryonic antigen eiptopes from patients immunized with recombinant vaccinia-CEA vaccine[J]. J Natl Cancer Inst, 1995, 87(13): 982—990.

[11] Oiso M, Eura M, Katsura F, *et al*. A newly identified MAGE-3-derived epitope recognized by HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocytes[J]. Int J Cancer, 1999, 81(3): 387—394.

[12] Thumer B, Haendle I, Roder C, *et al*. Vaccination with mage-3A1 peptide-pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage Ⅳ melanoma[J]. J Exp Med, 1999, 190(11): 1 669—1 678.

[13] Ayyoub M, Mazarguil H, Monsarrat B, *et al*. A structure-based approach to designing non-natural peptides that can activate anti-melanoma cytotoxic T cells[J]. J Biol Chem, 1999, 274(15): 10 227—10 234.

[14] Reynolds S R, Oratz R, Shapiro R L, *et al*. Stimulation of $CD8^+$ T cell responses to MAGE-3 and Melan A/MART-1 by immunization to a polyvalent melanoma vaccine[J]. Int J Cancer, 1997, 72(6): 972—976.

[15] Parkhurst M R, Salgaller M L, Southwood S, *et al*. Improved induction of melanoma-reactive CTL with peptides from the melanoma antigen gp100 modified at HLA-A * 0201-binding residues[J]. J Immunol, 1996, 157(6): 2 539—2 548.

[16] Rosenberg S A, Yang J C, Schwartzentruber D J, *et al*. Impact of cytokine administration on the generation of antitumor reactivity in patients with metastatic melanoma receiving a peptide vaccine[J]. J Immunol, 1999, 163(3): 1 690—1 695.

[17] Bueler H, Mulligan R C. Induction of antigen-specific tumor immunity by genetic and cellular vaccines against MAGE: enhanced tumor protection by coexpression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and B7.1[J]. Mol Med, 1996, 2(5): 545—555.

[18] Tuting T, DeLeo A B, Lotze M T, *et al*. Genetically modified bone marrow-derived dendritic cells expressing tumor-associated viral or "self" antigens induce antitumor immunity *in vivo*[J]. Eur J Immunol, 1997, 27(10): 2 702—2 707.

[19] Martin B K, Frelinger J G, Ting J P, *et al*. Combination gene therapy with CD86 and the MHC class Ⅱ transactivator in the control of lung tumor growth[J]. J Immunol, 1999, 162(11): 6 663—6 670.

[20] Tuting T, Wilson C C, Martin D M, *et al*. Autologous human monocyte-derived dendritic cells genetically modified to express melanoma antigens elicit primary cytotoxic T cell responses in vitro: enhancement by cotransfection of genes encoding the Th1-biasing cytokines IL-12 and IFN-α[J]. J Immunol, 1998, 160(3): 1 139—1 147.

[21] Toes R E, van der Voort E I H, Schoenberger S P, *et al*. Enhancement of tumor outgrowth through CTL tolerization after peptide vaccination is avoided by peptide presentation on dendritic cells[J]. J Immunol, 1998, 160(9): 4 449—4 456.

(编辑 汪勤俭)

文章编号: 1000-5404(2000)10-0981-04

综述

CTL 细胞毒作用的颗粒依赖性途径

Granule-dependent pathway of CTL cytotoxicity

管孝鞠, 吴玉章 (第三军医大学基础医学部全军免疫学研究所, 重庆 400038)

作者简介: 管孝鞠(1970—), 女, 安徽省马鞍山市人, 博士, 讲师, 主要从事药学方面的研究, 发表论文 20 篇。电话: (023)68752236

收稿日期: 2000-08-04; 修回日期: 2000-09-21

细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)是机体防御细胞内感染的主要成员之一, 分为 $CD8^+$ CTLs、$CD4^+$ CTLs 和双阴性 $CD4^-CD8^-$ CTLs (DN CTLs)几个亚群。CTL 细胞毒性通过两条接触依赖性途径

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net