

综述 · Review

化疗药物的免疫调节作用

朱 燕¹, 朱 平², 卜定方³

北京大学第一医院 1. 肿瘤化疗科, 2. 血液科, 3. 中心实验室, 北京 100034

[摘要] 迄今, 各种肿瘤的治疗仍然主要依赖细胞毒药物杀伤肿瘤细胞。细胞毒药物并不能特异性识别肿瘤细胞, 对其他体细胞均有杀伤作用。免疫细胞 (包括淋巴细胞和粒细胞) 可能会在应用细胞毒类药物化疗后减少。因此, 多年以来都认为, 化疗药物对免疫系统起抑制作用。但是, 最近的一些研究显示, 应用某些化疗药物后, 不仅不会抑制抗肿瘤免疫反应, 反而可作用于肿瘤免疫应答的各个环节, 通过改变肿瘤细胞的免疫原性、增强免疫相关细胞 (如树突状细胞) 的免疫活性以及降低免疫抑制细胞的数目等机制来增强抗肿瘤免疫反应, 抑制肿瘤生长。这一现象的发现有可能改变人们对传统化疗抗肿瘤地位的认识, 继而更加合理地优化化疗策略。

[关键词] 肿瘤, 各部位; 免疫抑制; 化疗药物; 抗肿瘤免疫反应

[中图分类号] R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1000-7431 (2011) 11-1050-05

Immunoregulatory effect of chemotherapeutic drugs

ZHU Yan¹, ZHU Ping², BU Ding-fang³

1. Department of Oncology, 2. Department of Hematology, 3. Department of Central Laboratory, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China

[ABSTRACT] To date, killing cancer cells by cytotoxic drugs is still the mainstay of treatment for different types of cancer. Tumor cells can not be specifically identified by cytotoxic drugs, which may also kill other normal cells. The number of cells in immune system, including lymphocytes and granulocytes, may decrease after chemotherapy with cytotoxic drugs. Therefore, it has been generally recognized for many years that the chemotherapeutic drugs will suppress immune system. However, recent studies have demonstrated that some chemotherapeutic drugs can suppress tumor growth by promoting anti-tumor immune responses instead of suppressing these responses through modulating the anti-tumor immune responses by changing the immunogenicity of tumor cells, enhancing the immunocompetence of immune-related cells such as dendritic cells, and decreasing the number of immunosuppressive cells. These findings may change the recognition of the role for conventional chemotherapy in anti-tumor treatment, and it will be helpful to optimize the chemotherapy strategies more reasonably.

[KEY WORDS] Neoplasms by site; Immunosuppression; Chemotherapeutic drugs; Anti-tumor immune responses

[TUMOR, 2011, 31 (11): 1050-1054]

一直以来, 人们普遍认为化疗药物可抑制机体免疫系统, 不利于抗肿瘤免疫反应的建立。但最近的研究却显示, 某些化疗药物具有增强机体抗肿瘤免疫反应的能力。本文从化疗药物提高肿瘤细胞免疫原性和对机体免疫细胞的作用这 2 个方面进行简要综述。

1 化疗药物可以提高肿瘤细胞的免疫原性

有些化疗药物可诱导凋亡肿瘤细胞表面暴露免疫原或

具有免疫调节作用的蛋白, 也可使肿瘤细胞释放免疫活性物质来提高机体的抗肿瘤免疫反应, 包括诱导凋亡肿瘤细胞表面暴露钙网蛋白、诱导凋亡肿瘤细胞表面暴露热休克蛋白、诱导自然杀伤细胞 2 族成员 D 配体在肿瘤细胞表面表达、诱导肿瘤细胞表达肿瘤抗原和抗原呈递相关分子以及诱导凋亡肿瘤细胞释放内源性危险信号等机制。

1.1 化疗药物诱导凋亡肿瘤细胞表面暴露钙网蛋白 以前认为, 细胞凋亡不具有免疫性, 甚至引起免疫耐受。Tesniere 等^[1]研究发现, 蒽环类药物和草酸铂使肿瘤细胞内质网中的钙网蛋白 (calreticulin, CRT) 转运至细胞外膜。对于树突状细胞 (dendritic cell, DC) 而言, CRT 是一个吞噬信号, 它在细胞表面的暴露可增强 DC 对肿瘤细

Correspondence to: ZHU Ping (朱 平)

E-mail: zhuping@bjmu.edu.cn

Received 2011-05-16 Accepted 2011-07-28

胞的识别和吞噬。其他少数化疗药(包括替莫唑胺和组蛋白去乙酰化酶抑制剂)也具有诱导 CRT 在脑肿瘤细胞表面暴露的能力,它们与免疫治疗联合应用时,能够增强肿瘤特异性免疫反应^[2,3]。

1.2 化疗药物诱导凋亡肿瘤细胞表面暴露热休克蛋白 热休克蛋白(hot shock protein, HSP)能与肿瘤抗原肽形成肽-HSP 复合物,提高 DC 对肿瘤细胞的摄取和 DC 的抗原提呈功能^[4,5]。萘环类药物能诱导凋亡胃癌细胞表面暴露 HSP 70,同时伴随 DC 对凋亡细胞的吞噬及抗原呈递作用增强,白细胞介素(interleukin, IL)12 分泌增多^[4]。蛋白酶体抑制剂硼替佐米处理后的凋亡骨髓瘤细胞向 DC 传递激活信号,其作用依赖于 DC 和死亡肿瘤细胞的直接接触以及 HSP 90 在死亡细胞表面的暴露^[5]。需要注意的是,硼替佐米对机体的免疫系统还具有另一方面的作用:其对 DC 和活性 T 细胞具有毒性。因此在临床应用中,将药物进行肿瘤内注射可能更能发挥其免疫激活作用,避免其免疫抑制作用^[6]。

1.3 化疗药物诱导自然杀伤(natural killer, NK)细胞 2 族成员 D (NK group 2, member D, NKG2D) 在肿瘤细胞表面表达 NKG2D 是表达于 NK 和 CD8⁺T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞的活性受体,它识别对应的配体[如人类主要组织相容性复合体 I 类链相关分子 A 或 B (major histocompatibility complex class I chain-related molecule A or B, MICA/B) 和 UL16 结合蛋白(UL16-binding protein, ULBP) 1~4]^[7,8]。肿瘤细胞可通过下调细胞表面的 NKG2D 配体表达来逃避 NKG2D 介导的免疫监控。某些化疗药可上调肿瘤细胞 NKG2D 配体的表达,从而增强 NK 细胞等效应淋巴细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤作用。研究显示,硼替佐米等蛋白酶体抑制剂能够上调肿瘤细胞 NKG2D 配体的表达。但硼替佐米的作用具有很强的异质性,根据药物、肿瘤细胞类型和 NKG2D 配体类型不同会有很大差异:硼替佐米能上调人肝癌细胞的 MICA/B 表达,但对 ULBP1~3 表达无影响^[9];对于头颈部鳞癌细胞,硼替佐米不改变 MICA/B 和 ULBP2~4 的表达,但显著上调 ULBP1 表达;对于 T 细胞白血病,硼替佐米不会上调 MICA/B 和 ULBP1 的表达^[8]。另一个能上调多种类型恶性细胞 NKG2D 配体表达的药物是组蛋白去乙酰化酶抑制剂^[10]。化疗药物引起肿瘤细胞发生 DNA 损毁反应,此过程中共济失调-毛细血管扩张突变(ataxia-telangiectasia-mutated, ATM)/共济失调-毛细血管扩张突变 Rad-3 相关蛋白(ataxia telangiectasia-Rad3-related, ATR)信号途径的激活可能是其机制之一^[11]。

1.4 化疗药物诱导肿瘤细胞表达肿瘤抗原和抗原提呈相关分子 去甲基化剂地西他滨能通过 DNA 去甲基化作用诱导多种类型实体瘤细胞和恶性血液细胞的癌胚抗原(cancer testis antigen, CTA)表达上调,同时能够上调主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex I, MHC I)

表达,使肿瘤细胞更易于被抗原特异性 CD8⁺T 细胞识别和杀伤^[12,13]。氟尿嘧啶能增强结肠癌和乳腺癌细胞表达癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)。马法兰和丝裂霉素能上调肿瘤细胞共刺激分子 B7 的表达,使肿瘤细胞本身就能向淋巴细胞提呈抗原。阿糖胞苷能上调白血病细胞 B7-1 和 B7-2 的表达,增强针对白血病细胞的 CD8⁺T 细胞介导的杀伤作用^[14]。

1.5 化疗药物诱导凋亡肿瘤细胞释放内源性危险信号 某些化疗药物能使凋亡肿瘤细胞释放包括炎性因子等在内的内源性危险信号,促进 DC 成熟,增强 DC 对肿瘤抗原的处理和提呈能力。高速泳动球蛋白盒 B1 (high-mobility globulin box B1, HMGB1) 是其中一个重要的炎性因子,其与 DC 的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR) 4 结合激活 DC。萘环和草酸铂诱导的凋亡肿瘤细胞会释放 HMGB1, HMGB1-TLR4 轴发生缺陷可影响萘环和草酸铂的临床疗效^[1]。许多化疗药可使凋亡肿瘤细胞释放另一种具有免疫刺激活性的细胞因子——三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)。ATP 能作用于 DC 的嘌呤 P2X7 受体,激活属于 NOD 样受体家族的 NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) 炎性复合体,使 DC 释放 IL-1 β , 增强肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞的活性^[15]。P2X7 嘌呤受体基因功能丧失的乳腺癌患者应用萘环类药物化疗后更早复发^[15]。尿酸是嘌呤代谢产物,能促进 DC 成熟,增强抗原特异性 T 细胞反应,死亡肿瘤细胞中的 RNA 和 DNA 降解会使尿酸生成增多并释放。需要注意的是,只有形成尿酸结晶才具有免疫激活作用^[16]。

2 化疗药物对机体免疫细胞的作用

某些化疗药物不仅可增强肿瘤细胞的免疫原性,而且还能通过影响免疫细胞的功能来提高机体的抗肿瘤免疫反应。一方面,某些化疗药物可提高 DC 的功能和数目;另一方面,少数化疗药物还能够降低免疫抑制细胞的数量并抑制其功能。

2.1 化疗药物可增强 DC 的功能和数目 Shurin 等^[17]研究显示,某些低剂量化疗药物可通过上调 DC 的重要功能分子表达而增强其功能[包括参与抗原提呈的抗原提呈分子(antigen processing machinery, APM)、MHC II、共刺激分子(CD40、B7-1、B7-2)和 IL12]。另一个研究小组根据化疗药物对小鼠 DC 成熟和生存的影响将药物进行分类,有一类化疗药物能诱导 DC 成熟而不引起细胞显著死亡,大部分拓扑异构酶抑制剂和抗微管药物有此作用,其中长春花碱作用最强^[18]。

Salem 等^[19]探讨了常规剂量或大剂量环磷酰胺对 DC 的作用,结果显示在用药后的淋巴细胞恢复期,外周血不成熟 DC 数目显著上升,此时给予 TLR3 激动剂可诱导 DC 成熟并向淋巴结迁移,这些 DC 能使抗原特异性 CD8⁺

T 细胞扩增。环磷酰胺对 DC 的诱导增殖作用依赖于其对淋巴细胞的抑制程度,药物剂量越大,对淋巴细胞的抑制作用越强,其诱导 DC 增殖的作用越显著^[20]。环磷酰胺的这种作用机制尚不十分明确,实验显示其使小鼠骨髓中多种生长因子和化学因子生成增多,这些因子对于 DC 扩增非常重要^[20]。继发于淋巴细胞受抑后的 DC 扩增是否为环磷酰胺独具的特点,研究显示多柔比星和吉西他滨在抑制小鼠淋巴细胞后虽然也能使不成熟 DC 扩增,但程度较轻^[20],其他引起淋巴细胞抑制的化疗药物是否也具有相同作用有待继续研究。

2.2 化疗药物可抑制髓系来源抑制性细胞 髓系来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是一群不成熟的髓系细胞,具有抑制 T 细胞活性的能力。MDSC 在肿瘤宿主体内聚集,抑制机体抗肿瘤免疫反应。多项研究显示,小剂量吉西他滨能够显著降低荷瘤小鼠体内的 MDSC 数目,增强肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞反应,与免疫治疗联合具有协同抗肿瘤作用^[21,22]。吉西他滨对 MDSC 的抑制具有选择性,并不引起其他免疫细胞明显下降^[22]。小剂量氟尿嘧啶和吉西他滨一样,也能选择性降低荷瘤小鼠体内的 MDSC 数量,增强肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞反应,而环磷酰胺、紫杉醇、表柔比星和草酸铂没有这种作用^[23]。

需要注意的是,大剂量化疗药物或某些特定的化疗药物具有升高 MDSC 的作用。在大剂量注射伊立替康联合氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸后的淋巴细胞恢复期,荷瘤小鼠体内的 MDSC 数目显著上升^[24]。另一项研究显示,乳腺癌患者使用环磷酰胺联合表柔比星化疗后,外周血 MDSC 数目在淋巴细胞恢复期明显上升,但紫杉醇只引起 MDSC 数目轻度上升^[25]。这些研究提示,化疗药物的内在特性和剂量可能决定其对 MDSC 的影响。

2.3 化疗药物可抑制调节性 T 细胞 调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是具有免疫抑制功能的 CD4⁺T 细胞亚群,表型特征为 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺,能抑制 CD4⁺、CD8⁺、DC 和 NK 细胞等的活性。Treg 在各种实体瘤和血液恶性疾病患者体内聚集,抑制机体的抗肿瘤免疫反应^[26]。多项研究显示,环磷酰胺能去除荷瘤动物体内的 Treg,由于高剂量环磷酰胺同时还可去除其他免疫细胞,因此净效应为抑制机体抗肿瘤免疫反应;低剂量环磷酰胺对其他免疫细胞的影响小,因此能增强机体的抗肿瘤免疫反应^[26,27]。低剂量环磷酰胺能抑制某些维持 Treg 生存的重要分子表达,这可能是其选择性去除 Treg 的机制之一^[26,28]。环磷酰胺还能抑制 Treg 的功能^[28]。值得注意的是,环磷酰胺腹腔注射具有增强机体免疫反应的作用,静脉注射无此效果,而腹腔注射的药代动力学特点更接近于口服。环磷酰胺能否降低肿瘤患者体内的 Treg 尚不十分确定。Ghiringhelli 等^[29]研究显示,晚期肿瘤患者连续口服小剂量环磷酰胺后外周血 Treg 数目显著下降,NK 细胞的杀伤力和 T 细胞增殖活性增强,其他类型白细胞数目无明显

改变。Audia 等^[30]研究显示了不同的结果,单次静脉注射环磷酰胺并不能显著降低晚期肿瘤患者外周血 Treg 细胞数目。给药方式可能影响其对机体免疫系统的作用,需要更多的临床试验进一步证实。

研究显示,紫杉醇和小剂量替莫唑胺也能降低荷瘤小鼠体内的 Treg 数目,抑制 Treg 功能,促进抗原特异性 CD8⁺T 细胞的增殖,提高过继免疫治疗的疗效^[2,31-33]。紫杉醇可能通过影响凋亡调节蛋白 Bcl-2/Bax 的表达而诱导 Treg 凋亡^[32]。

FOLFOX(草酸铂联合氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸)方案是目前治疗结直肠癌的标准化疗方案之一。Correale 等^[34]将吉西他滨与 FOLFOX 联合,同时使用 IL2 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF),这一方案对于晚期结直肠癌患者具有较好的疗效,治疗后患者外周血和肿瘤组织中的 Treg 数目下降,同时肿瘤中浸润 T 淋巴细胞显著增多;而只接受 FOLFOX 化疗方案的患者外周血和肿瘤组织中 Treg 数目无改变。Treg 是抑制机体自身免疫反应的重要免疫抑制细胞,此研究中的一些患者出现自身免疫病表现,这些患者预后显著长于无自身免疫病表现的患者,他们的外周血 Treg 数目降低更显著。

需要注意的是,某些特定的化疗药物或大剂量化疗药物使用也可能造成 Treg 数增殖反弹。荷瘤小鼠使用大剂量伊立替康联合氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸时,Treg 数目在淋巴细胞恢复期显著上升^[24]。

3 结 语

尽管肿瘤治疗的疗效近年来有了很大提高,但早期肿瘤患者手术后仍有一部分复发或转移,而大部分晚期肿瘤患者采用传统的治疗方法仍不能治愈。因此,人们聚焦于肿瘤的免疫治疗,期望通过这种方法提高肿瘤治疗疗效。但由于肿瘤患者体内存在免疫抑制因素,因此单纯应用免疫治疗的疗效并不理想。如何减轻肿瘤的免疫抑制状态而提高机体的抗肿瘤免疫反应成为研究重点。

长期以来,化疗被认为抑制机体的免疫系统,但越来越多的研究显示这一概念并不完全准确。正如本文所阐述,某些化疗药物具有增强机体抗肿瘤免疫反应的潜能,通过提高肿瘤细胞的免疫原性和增强免疫细胞功能来实现。基于这些研究,设想可将化疗药物与各种免疫治疗联合以提高后者疗效,一些临床研究对此进行了初步探讨。

需要注意的是,一种化疗药物可能作用于免疫系统的多个环节,而不同化疗药物可能具有相同的免疫作用机制,多种化疗药物联合应用可能会激发更强的机体抗肿瘤免疫反应。另外,某种化疗药物可能对不同免疫靶点的作用相反,因此,同时具有增强和抑制免疫反应的特质,实际应用时,还需要考虑药物剂量、用药时机和用药途径等细节问题。今后,尚需开展更多的相关研究尤其是临床研究,以最大

限度地发挥化疗的免疫调节作用。

[参考文献]

- [1] TESNIERE A, SCHLEMMER F, BOIGE V, *et al.* Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin[J]. *Oncogene*, 2010, 29 (4): 482-491.
- [2] KIM T G, KIM C H, PARK J S, *et al.* Immunological factors relating to the antitumor effect of temozolomide chemoimmunotherapy in a murine glioma model[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2010, 17 (1): 143-153.
- [3] SONNEMANN J, GRESSMANN S, BECKER S, *et al.* The histone deacetylase inhibitor vorinostat induces calreticulin exposure in childhood brain tumour cells *in vitro*[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66 (3): 611-616.
- [4] BUTTIGLIERI S, GALETTO A, FORNO S, *et al.* Influence of drug-induced apoptotic death on processing and presentation of tumor antigens by dendritic cells[J]. *Int J Cancer*, 2003, 106 (4): 516-520.
- [5] SPISEK R, CHARALAMBOUS A, MAZUMDER A, *et al.* Bortezomib enhances dendritic cell (DC) -mediated induction of immunity to human myeloma *via* exposure of cell surface heat shock protein 90 on dying tumor cells: therapeutic implications[J]. *Blood*, 2007, 109 (11): 4839-4845.
- [6] STRAUBE C, WEHNER R, WENDISCH M, *et al.* Bortezomib significantly impairs the immunostimulatory capacity of human myeloid blood dendritic cells[J]. *Leukemia*, 2007, 21 (7): 1464-1471.
- [7] 李 奎, 温宏武, 廖秦平. 人恶性肿瘤中 NKG2D 受体配体的表达在免疫调节中的作用 [J]. 肿瘤, 2008, 28 (11): 1015-1018.
- [8] BUTLER J E, MOORE M B, PRESNELL S R, *et al.* Proteasome regulation of ULBP1 transcription[J]. *J Immunol*, 2009, 182 (10): 6600-6609.
- [9] ARMEANU S, KRUSCH M, BALTZ K M, *et al.* Direct and natural killer cell-mediated antitumor effects of low-dose bortezomib in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (11): 3520-3528.
- [10] YAMANEGI K, YAMANE J, KOBAYASHI K, *et al.* Sodium valproate, a histone deacetylase inhibitor, augments the expression of cell-surface NKG2D ligands, MICA/B, without increasing their soluble forms to enhance susceptibility of human osteosarcoma cells to NK cell-mediated cytotoxicity[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24 (6): 1621-1627.
- [11] SORIANI A, ZINGONI A, CERBONI C, *et al.* ATM-ATR-dependent up-regulation of DNAM-1 and NKG2D ligands on multiple myeloma cells by therapeutic agents results in enhanced NK-cell susceptibility and is associated with a senescent phenotype[J]. *Blood*, 2009, 113 (15): 3503-3511.
- [12] ADAIR S J, HOGAN K T. Treatment of ovarian cancer cell lines with 5-aza-2'-deoxycytidine upregulates the expression of cancer-testis antigens and class I major histocompatibility complex-encoded molecules[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58 (4): 589-601.
- [13] NATSUME A, WAKABAYASHI T, TSUJIMURA K, *et al.* The DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine activates NY-ESO-1 antigenicity in orthotopic human glioma[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122 (11): 2542-2553.
- [14] VEREECQUE R, SAUDEMONT A, QUESNEL B. Cytosine arabinoside induces costimulatory molecule expression in acute myeloid leukemia cells[J]. *Leukemia*, 2004, 18 (7): 1223-1230.
- [15] AYMERIC L, APETOH L, GHIRINGHELLI F, *et al.* Tumor cell death and ATP release prime dendritic cells and efficient anticancer immunity[J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (3): 855-858.
- [16] HU D E, MOORE A M, THOMSEN L L, *et al.* Uric acid promotes tumor immune rejection[J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (15): 5059-5062.
- [17] SHURIN G V, TOURKOVA I L, KANENO R, *et al.* Chemotherapeutic agents in noncytotoxic concentrations increase antigen presentation by dendritic cells *via* an IL-12-dependent mechanism[J]. *J Immunol*, 2009, 183 (1): 137-144.
- [18] TANAKA H, MATSUSHIMA H, MIZUMOTO N, *et al.* Classification of chemotherapeutic agents based on their differential *in vitro* effects on dendritic cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (17): 6978-6986.
- [19] SALEM M L, DÍAZ-MONTERO C M, AL-KHAMI A A, *et al.* Recovery from cyclophosphamide-induced lymphopenia results in expansion of immature dendritic cells which can mediate enhanced prime-boost vaccination antitumor responses *in vivo* when stimulated with the TLR3 agonist poly (I: C) [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (4): 2030-2040.
- [20] SALEM M L, AL-KHAMI A A, EL-NAGGAR S A, *et al.* Cyclophosphamide induces dynamic alterations in the host microenvironments resulting in a Flt3 ligand-dependent expansion of dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2010, 184 (4): 1737-1747.
- [21] ISHIZAKI H, MANUEL E R, SONG G Y, *et al.* Modified vaccinia Ankara expressing survivin combined with gemcitabine generates specific antitumor effects in a murine pancreatic carcinoma model[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60 (1): 99-109.
- [22] KO H J, KIM Y J, KIM Y S, *et al.* A combination of

- chemoimmunotherapies can efficiently break self-tolerance and induce antitumor immunity in a tolerogenic murine tumor model[J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (15): 7477-7486.
- [23] VINCENT J, MIGNOT G, CHALMIN F, *et al*. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (8): 3052-3061.
- [24] KIM H S, PARK H M, PARK J S, *et al*. Dendritic cell vaccine in addition to FOLFIRI regimen improve antitumor effects through the inhibition of immunosuppressive cells in murine colorectal cancer model[J]. *Vaccine*, 2010, 28 (49): 7787-7796.
- [25] DIAZ-MONTERO C M, SALEM M L, NISHIMURA M L, *et al*. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58 (1): 49-59.
- [26] SHARABI A, GHERA N H. Breaking tolerance in a mouse model of multiple myeloma by chemoimmunotherapy[J]. *Adv Cancer Res*, 2010, 107: 1-37.
- [27] WADA S, YOSHIMURA K, HIPKISS E L, *et al*. Cyclophosphamide augments antitumor immunity: studies in an autochthonous prostate cancer model[J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (10): 4309-4318.
- [28] LUTSIK M E, SEMNANI R T, DE PASCALIS R, *et al*. Inhibition of CD4 + 25 + T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide[J]. *Blood*, 2005, 105 (7): 2862-2868.
- [29] GHIRINGHELLI F, MENARD C, PUIG P E, *et al*. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4 + CD25 + regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56 (5): 641-648.
- [30] AUDIA S, NICOLAS A, CATHELIN D, *et al*. Increase of CD4 + CD25 + regulatory T cells in the peripheral blood of patients with metastatic carcinoma: a Phase I clinical trial using cyclophosphamide and immunotherapy to eliminate CD4 + CD25 + T lymphocytes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 150 (3): 523-530.
- [31] VICARI A P, LUU R, ZHANG N, *et al*. Paclitaxel reduces regulatory T cell numbers and inhibitory function and enhances the anti-tumor effects of the TLR9 agonist PF-3512676 in the mouse[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58 (4): 615-628.
- [32] LIU N, ZHENG Y, ZHU Y, *et al*. Selective impairment of CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells by paclitaxel is explained by Bcl-2/Bax mediated apoptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11 (2): 212-219.
- [33] BANISSI C, GHIRINGHELLI F, CHEN L, *et al*. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58 (10): 1627-1634.
- [34] CORREALE P, TAGLIAFERRI P, FIORAVANTI A, *et al*. Immunity feedback and clinical outcome in colon cancer patients undergoing chemoimmunotherapy with gemcitabine + FOLFOX followed by subcutaneous granulocyte macrophage colony-stimulating factor and aldesleukin (GOLFIG-1 Trial) [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (13): 4192-4199.

[本文编辑] 张 毅

热烈庆祝

《肿瘤》杂志创刊 30 周年