

文章编号 1006-8147(2017)04-0377-03

综述

多肽类药物抗肿瘤药理研究进展

王美飒 综述, 阎昭 审校

(天津医科大学肿瘤医院药理研究室, 天津市肿瘤研究所, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津 300060)

关键词 多肽; 抗肿瘤; 药理学

中图分类号 R96

文献标志码 A

恶性肿瘤已经成为一个全球性公共健康问题, 其高转移和高复发特性以及逐年上升的死亡率使其成为人类生命健康的重要威胁^[1]。恶性肿瘤早期症状隐匿, 尽管早期检测、诊断和治疗已经获得一定的进展, 但是其预后仍然很差。在我国, 恶性肿瘤的发病率高于全球平均水平, 且总体呈现上升趋势, 已成为目前第一大死亡原因, 因此新的安全有效的治疗手段有待于开发和研究。常规的癌症治疗为化疗、放疗和手术切除。传统的抗肿瘤化疗药物大多为细胞毒类药物, 因其不能特异性作用于肿瘤细胞, 从而导致临床不良反应较多。此外, 多药耐药是传统化疗药物不能有效治疗癌症的主要原因之一^[2]。与小分子化学药物相比, 肽类对肿瘤具有更强的特异性, 对机体有更高安全性, 还可以增加肿瘤对其他临床治疗方法的敏感性。作为抗肿瘤药物的研究热点之一, 国内外都在积极深入地进行抗肿瘤多肽的研究与开发, 部分多肽类药物已经应用于抗肿瘤临床治疗。基于此, 本文综述了抗肿瘤多肽的来源、作用机制及在临床上的应用情况, 以期多肽抗肿瘤药物的研发与临床应用提供参考。

1 抗肿瘤多肽的来源与特点

多肽指由少于 100 个氨基酸脱水缩合形成的化合物。多肽来源广泛, 在动植物、细菌及真菌等生物体内均存在。抗肿瘤多肽主要分为 3 类: 天然多肽、人工修饰多肽及人工合成多肽。天然抗肿瘤的多肽来源十分广泛, 可用生物提取法获得, 主要为动物生物活性多肽和植物多肽, 具有原料广、提取工艺简单、产量大等优点。如从毒蝎子中提取的天然抗菌肽, 对肿瘤细胞具有很强的抑制作用^[3]。人工合成的抗肿瘤多肽, 是指通过化学合成的方法获得

的具有抗肿瘤活性的多肽物质, 具有合成成本低、安全性高等优点。与天然抗肿瘤多肽相比, 人工合成抗肿瘤多肽可获得高纯度的多肽单体, 且这些高纯度的多肽单体对肿瘤有较强的针对性, 如人工合成的抗肿瘤多肽奥曲肽, 与天然的生长抑素相比具有半衰期长, 作用强, 临床应用方便的特点。

多肽是组成机体内各种细胞功能的生物活性物质, 也是机体完成各种复杂生理活动必不可少的参与者, 因此开发抗肿瘤多肽类药物应用于临床成为非常具有意义的研究^[4]。抗肿瘤多肽类药物是我国药物研究中的一个活跃的领域, 因其具有相对分子质量小、特异性高、易吸收、易合成及改造、可以提高机体免疫力、安全性高等特点^[4], 在肿瘤的临床治疗上具有较高的应用价值。目前, 抗肿瘤多肽药物研发一般优先选择低于 50 个氨基酸的多肽分子^[5]。

2 抗肿瘤多肽的作用机制

2.1 参与调控肿瘤细胞周期 细胞周期是细胞生命活动的基本过程, 是指细胞从一次分裂完成开始到下一次分裂结束所经历的全过程, 可分为 4 个连续的阶段: G1 期、S 期、G2 期和 M 期。细胞周期受三类蛋白的调控: 周期蛋白(cyclin)、细胞周期依赖性激酶(CDK)、细胞周期依赖性激酶抑制剂(CDKI)。这些蛋白在 DNA 合成和细胞分裂中起到至关重要的作用; 当它们的功能发生改变, 就会导致细胞正常增殖和凋亡过程被打乱, 从而引起肿瘤的发生^[6]。Lilian 等^[7]发现一种 cyclinD2 的衍生多肽 Pep5, 可以通过激活 ERK1/2 通路, 下调周期蛋白 cyclinD2, 从而使乳腺癌细胞发生 G1 期阻滞, 抑制肿瘤细胞生长。刘光照等^[8]发现一种抗肿瘤镇痛肽(rAGAP)可以通过上调 p27 在结肠癌细胞中的表达, 使肿瘤细胞发生 G1 期阻滞, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。

2.2 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡又称为细胞的程序性死亡, 是肿瘤细胞在化学药物的作用下发生的主要死亡方式^[8]。细胞凋亡在清除细胞的过程中

基金项目 科技部十二五“重大新药创制”科技重大专项课题基金资助(2013ZX09303001)

作者简介 王美飒(1992-), 女, 硕士在读, 研究方向: 肿瘤临床药理;
通信作者: 阎昭, E-mail: yanzhaopaper@163.com。

起着重要的作用,凋亡信号通路的异常会引发多种疾病的发生,其中包括发生癌变。在机体内凋亡被分为两种主要途径:外源性通路,它主要被细胞表面的凋亡受体信号激活;内源性通路,除被凋亡信号激活外也包括破坏线粒体膜完整性。抗肿瘤多肽诱导肿瘤细胞凋亡主要通过影响 Bcl-2 家族蛋白。Bcl-2 家族主要包含两大类蛋白,一类为抗凋亡蛋白(Bcl-2),一类为促凋亡蛋白(Bax),它们在调控细胞周期中均发挥重要作用^[9]。在正常细胞中,两种蛋白的含量保持相对平衡,而在肿瘤细胞中,抗凋亡蛋白基因过度表达,导致肿瘤细胞抗凋亡能力提高。因此,靶向调节 Bcl-2 家族成为治疗肿瘤的有效途径。研究表明抗肿瘤多肽可以在分子水平减少抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平并提高促凋亡蛋白 Bax 的表达水平,从而诱导肿瘤细胞的凋亡^[10]。庄海峰等^[11]研究表明,蝎毒抗肿瘤多肽(APBMV)可以通过上调 p53 蛋白、Bax 蛋白,下调 Bcl-2 蛋白,诱导急性粒细胞白血病细胞发生凋亡,从而抑制肿瘤细胞的增殖。

2.3 抗肿瘤细胞血管新生 血管新生是指从已有的毛细血管或毛细血管后静脉发展而形成新的血管。血管新生是促进因子和抑制因子协调作用的复杂过程,正常情况下二者处于平衡状态。在多种的促进因子中,血管内皮生长因子(VEGF)为血管新生的重要调节物,其受体(VEGF-R)主要有 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 三种。抗肿瘤多肽药物可以通过下调 VEGFR-2 介导的信号通路及与 VEGFR 或其他 VEGFR 受体进行结合,抑制信号传导等途径,从而达到抑制血管新生的效果。抑制肿瘤血管新生可以减少肿瘤的血液供应,从而抑制肿瘤的生长和转移,因此抗血管新生已经成为治疗肿瘤的新靶点^[12]。一些小分子肽在体内体外具有抗肿瘤血管新生的作用,它们可以抑制血管内皮细胞的增殖,从而切断肿瘤的营养物质来源,进而抑制肿瘤的生长。Masuzawa 等^[13]发现,VEGFR-1 和 VEGFR-2 联合多肽疫苗与复方替加氟奥替拉西胶囊联用可以提高临床疗效,并减轻胃癌病人的不良反应。LHT7-ApoPep-1 是一种可以诱导凋亡的多肽,Bae 等^[14]的研究结果表明,其具有可抑制肿瘤细胞血管生成,并且对正常细胞毒性小,在动物实验中也显示出抑制动物模型中肿瘤血管生成的作用。

2.4 激活机体免疫应答 肿瘤病人体内的免疫应答能力一般都受到抑制。细胞在癌变的过程中会出现一些具有免疫原性的大分子物质,即肿瘤特异性抗原。这些抗原长期刺激机体免疫系统,导致免疫耐受,使肿瘤细胞逃脱了免疫监视^[15]。在癌症治疗

过程中可以使用免疫佐剂,激活机体固有免疫应答和特异性免疫反应。Schiffman 等^[16]发现,将 P5-HER-2/neu 衍生多肽与脂质体制成抗肿瘤多肽疫苗,可以引起细胞毒性 T 细胞的应答,诱导抗肿瘤免疫反应。

3 抗肿瘤多肽的应用

在肿瘤治疗的研究中,研究者们已经发现肽类物质开发成为抗肿瘤药物具有很大的前景^[17]。目前多肽主要以 3 种形式应用在肿瘤治疗中:单独使用多肽、多肽类疫苗、制成多肽与纳米载体共轭物。这 3 种形式各有其独特的应用特点,单独使用多肽主要通过提高肿瘤患者免疫应答,从而激活免疫作用杀伤肿瘤细胞;多肽疫苗则被应用于治疗晚期肿瘤患者,提高其整体存活率;将肽与纳米载体制成共轭物,可以提高肽类药物的药效,增加药物的敏感性^[18]。全世界已有近 70 余种多肽类药物上市,270 多种多肽进入临床研究,更有 700 多种多肽处于临床前研究阶段,其中 10 余种抗肿瘤肽已经上市。

3.1 多肽在治疗结直肠癌方面的应用 结直肠癌是胃肠道中常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率在消化道系统恶性肿瘤中仅次于胃癌、食管癌和原发性肝癌。全世界每年大约 50 000 人死于结直肠癌,转移性的结直肠癌存活时间一般低于 5 年^[19]。目前治疗结直肠癌一线的化疗药物主要为氟类和铂类药物,其主要缺点均为存在严重的不良反应。近几年,许多安全有效的多肽有望应用于治疗结直肠癌。如多肽 iVR1,是一种 VEGFR1 的抑制剂,Valeria 等^[20]发现其具有抑制结直肠癌细胞增殖的作用,并且与伊立替康联用具有明显的增效作用,是一种潜在的治疗结直肠癌的多肽药物。Wang 等^[21]发现多肽 TCP-1 的靶点为肿瘤组织中的血管,可携带抗肿瘤药物到肿瘤组织中,并且不影响正常组织,因此有望成为一种治疗结直肠癌非常有前景的药物。Luna 等^[22]发现,黄豆中存在一种多肽具有抑制结直肠癌细胞增殖的作用;该多肽可上调结直肠癌中 p53 蛋白的表达,并可调节多种与细胞死亡、周期、增殖、凋亡相关的基因。

3.2 多肽在治疗胃癌方面的应用 尽管近几年胃癌的发病率及死亡率逐年减少,但仍具有较高的发病率,特别是在东亚、东欧和南美洲等地区^[23]。胃癌发病率的减少主要是因为公共卫生学的发展降低了幽门螺旋杆菌的感染。目前治疗晚期、高复发、不可切除及临床预后较差的胃癌,使用的化疗药物主要包括多西他赛、顺铂、5-氟尿嘧啶及复方替加氟奥替拉西胶囊^[24]。最近几年,胃癌病人在临床试验中

已经开始使用肽类疫苗,其中包括血管内皮生长因子受体 2-(VEGFR2-)-169、血管内皮生长因子受体 1-(VEGFR1-)-1084 及淋巴细胞抗原 6 复合物 LY6K-177^[13,25]。LY6K-117 在多数肺癌和食道癌组织中过表达^[26];Ishikawa 等^[27]的报道表明,通过干扰 RNA 抑制 LY6K 的表达,能够抑制 LY6K 过表达的肺癌和食道癌细胞的增殖。Iwahashi 等^[28]在临床试验中已经证明,LY6K-177 疫苗可以刺激 CD8+CTL 免疫应答,并延长食管鳞状细胞癌病人的存活时间。目前 LY6K-177 多肽疫苗已被应用于晚期胃癌患者,临床效果明显,不良反应较小。Yoshie 等^[29]发现一种结合 URLC10 和 VEGFR1 的多肽疫苗在临床试验中已经证明可以有效治疗晚期胃癌,并且具有较小的临床不良反应。

3.3 多肽在胰腺癌方面的应用 胰腺癌是一种致死率高的恶性肿瘤,其 5 年存活率仅为 6%,并且死亡率逐年提高^[23]。胰腺癌预后差主要由以下几个因素导致:早期诊断率低、转移性高、传统一线化疗药物疗效差等。吉西他滨作为胰腺癌的一线化疗药物,可以提高胰腺癌病人的存活率及生活质量,但其一年存活率也只为 18%^[18]。近几年,多肽疫苗因其可以引起特殊的抗肿瘤反应,而被认为是具有前景的治疗方案。肿瘤相关抗原(TAAs)可被机体免疫系统识别,从而导致肿瘤细胞无法正常生长,甚至引起肿瘤退化。肿瘤逃逸免疫系统的特性导致多肽疫苗单独使用在临床上具有一定的局限性,因此在临床上采用多肽疫苗联合化疗药物的治疗方案。最近,研究发现 Wilms 肿瘤基因(WT1)多肽疫苗联合吉西他滨后,比单独使用吉西他滨具有高的疗效,使胰腺癌的一年存活率提高为 29%^[30]。

4 展望

恶性肿瘤因其特殊的生长模式,如无限复制、自我调节生长信号、对外界生长信号不反应、抗细胞凋亡、自我控制血管生成与免疫监视逃逸等,成为威胁人类健康的重大疾病。近几年来,随着多肽类药物在抗肿瘤领域内的深入研究与不断开发,与传统药物相比,多肽药物具有高效且低毒等优势。因此,一方面,我们建议积极探索更多的具有抗肿瘤活性的多肽物质,另一方面,积极加强多肽类物质的药物代谢动力学、抗肿瘤机制与稳定性研究,积极将多肽类抗肿瘤活性物质推向临床试验和临床治疗上,为肿瘤患者提供更安全有效的治疗方案。

参考文献:

[1] Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer[J]. Cell, 2000, 100(1):57

- [2] Huang W, Seo J, Willingham S B, et al. Learning from host-defense peptides: cationic, amphipathic peptoids with potent anticancer activity[J]. PLoS One, 2014,9(2):e90397
- [3] Ding J, Chua P J, Bay B H, et al. Scorpion venoms as a potential source of novel cancer therapeutic compounds [J]. Exp Biol Med, 2014, 239(4):387
- [4] 胡楠, 卞筱泓, 许激扬. 抗肿瘤活性多肽的研究现状[J]. 中国现代应用药学, 2015,31(9): 1155
- [5] 刘光照, 张婕, 殷润婷. 抗肿瘤多肽的研究新进展[J]. 药学进展, 2015,56(9): 671
- [6] Tian R, Li Y, Gao M. Shikonin causes cell-cycle arrest and induces apoptosis by regulating the EGFR-NF-kappa B signalling pathway in human epidermoid carcinoma A431 cells[J]. Biosci Rep, 2015,35(2):e00189
- [7] Russo L C, Araujo C B, Iwai L K, et al. A Cyclin D2-derived peptide acts on specific cell cycle phases by activating ERK1/2 to cause the death of breast cancer cells[J]. J Proteomics, 2017,151(1):24
- [8] 林秀坤, 苏硕楠. 靶向细胞凋亡的海洋抗肿瘤多肽药物研究进展[J]. 山东科学, 2015,28(3):16
- [9] Thakur R, Kini S, Kurkalang S A, et al. Mechanism of apoptosis induction in human breast cancer MCF-7 cell by Ruviprase, a small peptide from Daboia russelii russelii venom[J]. Chem Biol Interact, 2016, 258(1):297
- [10] Adams J M. Therapeutic potential of a peptide targeting BCL-2 cell guardians in cancer[J]. J Clin Invest, 2012, 122(6):1965
- [11] 庄海峰, 郑智茵, 陈均法, 等. 蝎毒抗癌多肽对 HL-60 细胞凋亡及 Bcl-2/P53 基因表达的影响[C]//中华中医药学会第二届岐黄论坛—血液病中医药防治分论坛论文集, 北京, 2014:1
- [12] Bellou S, Pentheroudakis G, Murphy C, et al. Anti-angiogenesis in cancer therapy: Hercules and hydra[J]. Cancer Lett, 2013,338(2):219
- [13] Masuzawa T, Fujiwara Y, Okada K, et al. Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer[J]. Int J Oncol, 2012, 41(4):1297
- [14] Bae S M, Kim J H, Chung S W, et al. An apoptosis-homing peptide-conjugated low molecular weight heparin-taurocholate conjugate with antitumor properties[J]. Biomaterials, 2013,34(8):2077
- [15] Presicce P, Giannelli S, Taddeo A, et al. Human defensins activate monocyte-derived dendritic cells, promote the production of proinflammatory cytokines, and up-regulate the surface expression of CD91[J]. J Leukoc Biol, 2009,86(4):941
- [16] Mansourian M, Badiee A, Jalali S A, et al. Effective induction of anti-tumor immunity using p5 HER-2/neu derived peptide encapsulated in fusogenic DOTAP cationic liposomes co-administrated with CpG-ODN[J]. Immunol Lett, 2014,162(1, A):87
- [17] Schiffman M, Wentzensen N. Towards therapeutic vaccination against cervical precancer[J]. Lancet, 2015,386(18):2036
- [18] Xiao Y F, Jie M M, Li B S, et al. Peptide-Based treatment: a promising cancer therapy[J]. J Immunol Res, 2015, 2015(6):761820
- [19] Albrethsen J, Moller C H, Olsen J A. Human neutrophil peptides 1,2 and 3 are biochemical markers for metastatic colorectal cancer[J]. Euro J Cancer, 2006,42(17):3057

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:2010 年版[M]. 中药医药科技出版社, 2010
- [2] 李金玲,赵致,龙安林,等. 贵州野生钩藤生长环境调查研究[J]. 中国野生植物资源,2013,32(4):58
- [3] 龙运光,龙滢任,龙彦合. 黔东南苗侗民族医应用钩藤治病经验及其开发利用价值研究[J]. 中国民族医药杂志, 2013,19(9):30
- [4] 雷冰坚,马健雄. 钩藤生物碱类化学成分研究进展[J]. 华西医学, 2014,7(3):592
- [5] 叶齐,齐荔红. 钩藤的主要成分及生物活性研究进展[J]. 西北药理学杂志, 2012, 27(5):508
- [6] 刘佳,富志军. 钩藤的研究概况[J]. 海峡药学,2006,18(5):90
- [7] Laus G. Advances in chemistry and bioactivity of the genus *Uncaria*[J]. *Phytother Res*, 2004,18(4):259
- [8] 吴伟明,李志峰,欧阳辉,等. 钩藤化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015(18):56
- [9] 辛文波,俞桂新,王峥涛. 钩藤生物碱类成分研究[J]. 中草药,2009, 40(2):204
- [10] 郑嘉宁,王定勇. 大叶钩藤生物碱类化学成分研究[J]. 中医药导报,2009,15(1):80
- [11] 刘明川,胡德禹,宋宝安,等. 华钩藤化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发,2011,23(6):1058
- [12] 张茂娟,刘冰,安彦峰,等. 白钩藤的化学成分研究[J]. 中草药, 2014,45(2):175
- [13] Wu T S, Chan Y Y. Constituents of leaves of *uncaria hirsuta* haviland[J]. *J Chin Chem Soc Tanpei*, 1994, 41(2):209
- [14] 张竣,杨成金,吴大刚. 钩藤的化学成分研究 (III)[J]. 中草药, 1994, 20(1):12
- [15] 辛文波,俞桂新,王峥涛. 毛钩藤叶的化学成分[J]. 中国天然药物, 2008,6(4):262
- [16] 崔莹. 钩藤化学成分和药理活性研究进展[J]. 西安文理学院学报:自然科学版, 2015,18(4):16
- [17] 王冬梅, 黄林芳. 大叶钩藤叶挥发油成分气相色谱-质谱联用分析[J]. 药物分析杂志, 2013(2):234
- [18] 段少卿. 钩藤化学成分及抗氧化活性研究[D]. 桂林:广西师范大学,2010
- [19] 宋雪云. 钩藤方提取物对自发性高血压大鼠降压作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11):216
- [20] Chapleau M W, Hajduczuk G, Sharma R V, et al. Mechanisms of baroreceptor activation[J]. *Clin Exp Hypertens*, 1995, 17(1/2):1
- [21] Hsieh C L, Chen M F, Li T C, et al. Anticonvulsant effect of *Uncariahynchophylla* (Miq) Jack. in rats with kainic acid-induced epileptic seizure[J]. *Am J Chin Med*, 1999,27(2):257
- [22] 吴二兵,黄燮南,石京山,等. 钩藤碱对脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制的实验研究[J]. 四川生理科学杂志, 2001,23(3):121
- [23] Sekiya N, Shimada Y, Shibahara N, et al. Inhibitory effects of Choto-san (Diao-teng-san), and hooks and stems of *Uncariasinensis* on free radical-induced lysis of rat red blood cells[J]. *Phytomedicine*, 2002,9(7):636
- [24] Lee J S, Kim J, Kim B Y, et al. Inhibition of phospholipase C γ 1 and cancer cell proliferation by triterpene esters from *uncariahynchophylla*[J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(6):753
- [25] 赵明宏,郭涛,王敏伟,等. 钩藤酸 E 对人肝癌 HepG2 细胞的抑制作用及其机制研究[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(11):2091
- [26] Sheng Y, Bryngelsson C, Pero R W. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100, a novel aqueous extract from *Uncariatomentosa*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 69(2):115
- [27] Aquino R, De Feo V, De Simone F, et al. Plant metabolites. New compounds and anti-inflammatory activity of *Uncariatomentosa*[J]. *J Nat Prod*, 1991, 54(2):453
- [28] Chen X, Xu J, Mu X, et al. Effects of rhynchophylline and isorhynchophylline on nitric oxide and endothelin-1 secretion from RIMECs induced by *Listeriolysin O* *in vitro*[J]. *Vet Microbiol*, 2010, 143(2/4):262

(2016-10-17 收稿)

(上接第 379 页)

- [20] Cicatiello V, Apicella I, Tudisco L, et al. Powerful anti-tumor and anti-angiogenic activity of a new anti-vascular endothelial growth factor receptor 1 peptide in colorectal cancer models[J]. *Oncotarget*, 2015,6(12):10563
- [21] Wang C, Zhao M, Liu Y R, et al. Suppression of colorectal cancer subcutaneous xenograft and experimental lung metastasis using nanoparticle-mediated drug delivery to tumor neovasculature[J]. *Biomaterials*, 2014,35(4):1215
- [22] Luna Vital D A, De Mejia E G, Dia V P, et al. Peptides in common bean fractions inhibit human colorectal cancer cells[J]. *Food Chem*, 2014,157(11):347
- [23] Siegel R, Ma J M, Zou Z H, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014,64(1):9
- [24] Ohtsu A. Current status and future prospects of chemotherapy for metastatic gastric cancer: a review[J]. *Gastric Cancer*, 2005,8(2):95
- [25] Ishikawa H, Imano M, Shiraishi O, et al. Phase I clinical trial of vaccination with LY6K-derived peptide in patients with advanced gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2014,17(1):173
- [26] Zhang B, Zhang Z L, Zhang X F, et al. Serological antibodies against LY6K as a diagnostic biomarker in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biomarkers*, 2012,17(4):372
- [27] Ishikawa N, Takano A, Yasui W, et al. Cancer-testis antigen lymphocyte antigen 6 complex locus K is a serologic biomarker and a therapeutic target for lung and esophageal carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2007,67(24):11601
- [28] Iwahashi M, Katsuda M, Nakamori M A, et al. Vaccination with peptides derived from cancer-testis antigens in combination with CpG-7909 elicits strong specific CD8+T cell response in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2010,101(12):2510
- [29] Higashihara Y, Kato J, Serizawa N, et al. Phase I clinical trial of peptide vaccination with Urelc10 and VEGFR1 epitope peptides in patients with advanced gastric cancer[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5, 1):S628
- [30] Nishida S, Koido S, Takeda Y, et al. Wilms tumor gene (WT1) peptide-based cancer vaccine combined with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer[J]. *J Immunother*, 2014,37(2):105

(2016-10-10 收稿)