

文章编号 1006-8147(2018)04-0363-03

综述

# 多肽类药物对肿瘤免疫调节的影响及其机制研究进展

杜双双<sup>1</sup>, 赵红平<sup>2</sup>, 综述, 阎昭<sup>1</sup> 审校

(1.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;2.清华大学生物力学与医学工程研究所,北京 100084)

**摘要** 肿瘤免疫治疗是一种通过激活人体自身免疫系统来对抗肿瘤的治疗手段,随着肿瘤免疫机制研究的不断深入,肿瘤免疫治疗成为研究的热点,研发诸如靶向药物、抗肿瘤多肽以及个体化靶向抗肿瘤多肽等肿瘤免疫药物。本文拟从多肽类药物抗肿瘤免疫调节作用以及应用等方面,对近几年国内外的研究进展作一简要概述,为多肽免疫调节作用及其机制的深入研究提供参考,也为其临床开发与应用提供新的思路。

**关键词** 多肽;抗肿瘤;免疫调节;机制

**中图分类号** R73

**文献标志码** A

肿瘤的发生与机体免疫功能息息相关,当宿主免疫功能低下或者受抑制时会增加肿瘤的发生率<sup>[1]</sup>;免疫系统可以诱导炎症反应促进肿瘤生长和血管形成,也可以通过免疫应答抑制肿瘤生长及进展<sup>[2]</sup>;肿瘤细胞大量增殖可以进一步抑制患者的免疫功能,形成免疫抑制微环境,抑制宿主免疫应答,从而逃逸免疫细胞的识别与杀伤。肿瘤免疫学是研究肿瘤的抗原性、机体的免疫功能与肿瘤的相互关系,机体对肿瘤的免疫应答及其抗肿瘤免疫的机制,以及在此基础上建立的肿瘤免疫诊断和免疫防治策略<sup>[3]</sup>。根据免疫学的原理和方法,肿瘤免疫治疗的重点主要有基于肿瘤抗原的一些肿瘤疫苗如转入细胞因子白介素 IL-2<sup>[4]</sup>,激活肿瘤细胞表面相关抗原;基于抗肿瘤免疫应答的一些免疫调节剂如酵母多糖<sup>[5]</sup>,通过激活机体的固有免疫应答和特异性免疫应答来治疗肿瘤;基于具有最强抗原呈递功能的树突状细胞(dendritic cell, DC)的 DC 疫苗<sup>[6]</sup>,通过增强 DC 的抗原呈递功能而激活机体免疫应答。以程序性死亡受体-1 (PD-1) 途径为靶向的 Keytruda 或 Opdivo 药物、一种嵌合抗原受体 T 细胞的 CAR-T 基因疗法 Kymriah<sup>[7]</sup>以及诸多的抗肿瘤多肽成为研究热点。本文将多肽类对肿瘤免疫的调节及其机制综述如下。

## 1 多肽及其免疫调节作用

多肽是  $\alpha$ -氨基酸以肽键连接在一起而形成的化合物,是蛋白质水解的中间产物,是与生物体内各种细胞功能都相关的生物活性物质,可从动物、植物、微生物中分离纯化得到的,因其具有分子量小、低毒、活性高与靶向特异性明确等优点得到了广泛的应用<sup>[8]</sup>。例如,一些来源于鱼、牛奶、肉以及某些植物的活性肽具有显著降压和降脂的活性以及具有抗炎与抗氧化的作用<sup>[9]</sup>。研究进一步发现,从大豆蛋白中释放出的低分子量的带正电荷的一种肽可以有效刺激免疫调节活性,促进淋巴细胞增殖和腹腔巨噬细胞的吞噬能力<sup>[10]</sup>。另一项研

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 杜双双(1990-),女,硕士在读,研究方向:主要从事肿瘤临床药理研究;通信作者:阎昭, E-mail: yanzhaopaper@163.com。

究表明,鱼蛋白在发酵过程中产生的一种生物活性肽(fish protein concentrate, FPC)处理 BALB/C 小鼠后,可以使小肠固有层中的 IgA<sup>+</sup>细胞数量、IL-4、IL-6 和 IL-10、促炎因子 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  显著增加,表明 FPC 作为一种免疫调节物质,具有强化非特异性宿主防御机制的能力<sup>[11]</sup>。

## 2 多肽抗肿瘤免疫调节作用及其机制

肿瘤免疫治疗的目的是激发和增强机体的免疫功能,控制和杀灭肿瘤细胞。随着分子生物学和免疫学的发展,研究表明抗肿瘤免疫调节作用主要有三类潜在机制:(1) 消除肿瘤对免疫系统的抑制作用,恢复机体正常的免疫应答;(2) 提高肿瘤的免疫原性,激活并扩增肿瘤抗原特异性 T 细胞反应,增强免疫系统的识别能力,以克服免疫耐受;(3) 提高抗肿瘤细胞,如 T 细胞、NK 细胞、Th17 细胞与巨噬细胞等的免疫功能,提升免疫应答的强度<sup>[12-13]</sup>。

**2.1 对免疫器官的影响** 脾脏和胸腺是机体重要的免疫器官,含有丰富的 T、B 淋巴细胞以及巨噬细胞,可以发生特异性免疫应答、释放活性物质,参与机体的细胞免疫和体液免疫。从免疫器官发育的角度来看,脾脏指数和胸腺指数可以作为评价机体免疫状态的指标<sup>[14]</sup>。Wang 等<sup>[15]</sup>用从牡蛎蛋白水解物中提取的一种生物活性肽处理接种 S180 的荷瘤 BALB/C 小鼠,发现具有免疫刺激作用和抗肿瘤活性,胸腺和脾脏等脏器指数显著增加,同时增加自然杀伤细胞、脾淋巴细胞的活性,在肿瘤治疗和膳食补充中发挥重要作用。张笠等<sup>[16]</sup>的研究发现贞芪酪蛋白多肽复合物能够显著提高大鼠的免疫脏器指数,在体外对人白血病细胞株 K562 增殖有抑制作用。

**2.2 对非特异性免疫的调节作用** 非特异性免疫又称先天免疫或固有免疫,是在机体发育过程中形成的,是机体抵抗外来病原菌和肿瘤转化细胞而形成的最早屏障,通过不同的免疫细胞及免疫分子而发挥防御作用<sup>[17]</sup>。吞噬细胞,如巨噬细胞,通过分泌效应因子发挥细胞毒作用;自然杀伤细胞可以识别并杀伤肿瘤细胞;固有免疫细胞因子可作为肿瘤与免疫细胞之间的信息载体影响着肿瘤免疫细胞的自身特性的变化。

2.2.1 对巨噬细胞的影响 肿瘤相关巨噬细胞是外周血单核细胞浸润到实体肿瘤组织中而演变成的巨噬细胞,在机体的免疫防御、监视及自身稳定中起着重要的作用,其活化形式为 M1 型和 M2 型,其中 M1 型细胞主要通过高表达 IL-12、IL-23,产生活性氧、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等细胞因子,从而促进 T 细胞的免疫应答,通过细胞毒来杀伤病原微生物和肿瘤细胞,M2 型细胞通过分泌 TGF- $\beta$ 、VGEF、EGF 等细胞因子,促进肿瘤的发生与发展。巨噬细胞在特异性免疫中还能作为抗原提呈细胞与细胞相互作用调节免疫应答<sup>[18]</sup>。张丹等<sup>[19]</sup>用美洲大蠊多肽提取物连续作用于小鼠肉瘤 S180 及小鼠肝癌 H22 移植性肿瘤模型 10 d,给药结束后经检测,荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞吞噬指数及吞噬百分率比生理盐水组明显升高,显示出了一定的抗肿瘤活性。席玮等<sup>[20]</sup>建立的 S180 和 Hepa1-6 荷瘤小鼠,用蛤蚧肽和环磷酰胺分别灌胃和腹腔注射 12 d 后,分析结果发现单纯蛤蚧肽灌胃可显著提升 S180 荷瘤小鼠的腹腔巨噬细胞抗肿瘤活性及 Hepa1-6 荷瘤小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬功能,与环磷酰胺联用时,抑瘤率显著提高。

2.2.2 对自然杀伤细胞的影响 自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)是固有免疫的主要免疫细胞,来源于骨髓,主要分布在血液和淋巴器官中,具有抗肿瘤、抗感染和免疫调节的功能。对靶细胞的识别与杀伤不受组织相容性复合物(major histocompatibility complex,MHC)的限制,而直接杀伤肿瘤细胞,也可通过刺激效应细胞分泌干扰素、白细胞介素等活性物质,参与机体早期抗肿瘤和免疫监视<sup>[21]</sup>。以 NK 细胞为基础的抗肿瘤免疫治疗引起研究人员的极大关注及重视。有研究表明,被长期用作免疫佐剂的胞壁酰二肽具有抗肿瘤活性,主要是通过激活 NK 细胞、淋巴细胞、促进炎症因子的释放而发挥作用<sup>[22]</sup>。另一项研究表明,具有刺激先天性免疫和抗肿瘤免疫的热休克蛋白 Hsp70 和 Hsp90 装载有肿瘤衍生肽后,可以在放疗诱导的免疫调节中激活 NK 细胞<sup>[23]</sup>。Wen 等<sup>[24]</sup>研究发现,胃癌来源的热休克蛋白-gp96 肽复合物能够促进 T 细胞反应,增强 DC 抗原呈递并诱导细胞因子分泌,经 MTT 法检测发现经 HSP-gp96 处理后的 NK 细胞活性升高显著。临床数据表明,乳腺癌术后化疗的患者采用脾多肽治疗后 NK 细胞百分比明显高于对照组患者,且 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 的含量也明显升高<sup>[25]</sup>。

2.2.3 对细胞因子的影响 细胞因子是经免疫效应细胞和相关细胞经刺激而合成、分泌的一类蛋白或多肽,可以在细胞之间相互传递信息,调节免疫。通过直接刺激和杀伤肿瘤细胞、刺激造血形成以及促进机体抗肿瘤免疫等机制发挥作用。包括干扰素、肿瘤坏死因子、生长因子、转化生长因子家族和趋化因子家族。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)是某些非特异性免疫细胞在受到刺激时产生的一类炎性介质<sup>[26]</sup>。Chang 等<sup>[27]</sup>检测了大豆肽 lunasin 联合细胞因子作用于淋巴瘤患者外周血单核细胞,发现患者 NK 细胞产生 IFN- $\gamma$  的能力增强,同时也增加了抗肿瘤活性。杏鲍菇菌丝体多肽在一定程度上能提高细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌量,并且促进巨噬细胞分泌 NO 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>[28]</sup>。

2.3 对特异性免疫的调节作用 特异性免疫又称获得性免

疫或适应性免疫,是机体与某种特定病原体接触后产生的高度专一性免疫应答,能够识别并针对特定病原体启动免疫反应将细胞清除。其免疫的种类包括细胞免疫和体液免疫,特异性免疫细胞包括 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。研究表明多肽类药物可以通过调节 T 细胞亚群的变化、促进淋巴细胞增殖以及影响免疫球蛋白的水平而执行对肿瘤细胞的免疫调节作用<sup>[29]</sup>。

2.3.1 细胞免疫 细胞免疫是 T 细胞(CD4<sup>+</sup>或 CD8<sup>+</sup>)借由释放淋巴因子而发挥免疫力的免疫,而 T 淋巴细胞亚群的细胞免疫是机体抗肿瘤免疫应答中主要的应答形式。T 淋巴细胞包含两个主要亚群,即辅助性 T 细胞 CD4<sup>+</sup>和抑制性 T 细胞 CD8<sup>+</sup>。在正常情况下,机体内的各细胞亚群与其它细胞之间都维持平衡状态。当机体发生肿瘤时,导致免疫功能紊乱,该平衡被打破。大量临床数据表明,T 淋巴细胞的数量及亚群之间的比例可以作为衡量肿瘤患者免疫功能状态的指标<sup>[30]</sup>。Minami 等<sup>[31]</sup>发现缺氧诱导因子(HIF)-1 $\alpha$  衍生肽可以刺激 HLA-A24<sup>+</sup>肾癌患者细胞毒 T 淋巴细胞,活化 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞,表达抗原共刺激 CD86 分子。还有研究发现,给予子宫肌瘤切除患者注射胎盘多肽 7 d,检测患者和试验对照者的血清发现试验组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞显著高于对照组<sup>[32]</sup>。

2.3.2 体液免疫 体液免疫是指 B 细胞在接受抗原刺激后通过产生特异性抗体免疫球蛋白(immunoglobulin,Ig)来达到保护目的的免疫机制。免疫球蛋白是一类重要的免疫分子,按结构和理化性质分为 IgA、IgM、IgG、IgD、IgE 5 类,其中,IgG 是再次免疫应答抗体,在血清中含量最多,在免疫监视、抗肿瘤、抗感染、吞噬和溶解靶细胞中发挥重要作用。以上指标的变化可以反映人体的免疫状态,为确定治疗方案及评估药效提供参考性意见<sup>[33]</sup>。研究表明,给头颈部恶性肿瘤术后患者静脉注射甘露聚糖肽一个月,可以增加患者外周血中 IgG、IgA、IgM 的浓度<sup>[34]</sup>。

2.4 对免疫分子的调节作用 免疫分子是免疫系统的一个重要组成部分,其种类繁多,主要指抗原及抗体,还有组织相容性复合体、模式识别受体、黏附分子、补体、细胞因子等<sup>[35]</sup>。Reardon 等<sup>[36]</sup>发现 RGD 三肽可以抑制整合素介导的肿瘤细胞与胞外基质配体的粘附,阻断肿瘤的浸润与侵袭。

### 3 多肽类免疫调节作用在肿瘤防治中的应用

多肽类药物在免疫调节方面展现出的优势引发了一系列的研究,以深化及推动其在肿瘤领域的应用。

3.1 肿瘤多肽疫苗 随着肿瘤疫苗的研究深入,利用肿瘤相关抗原以及抑癌基因突变蛋白多肽组成的疫苗也引起了研究者的广泛关注,可以激发肿瘤患者自身的特异性免疫应答系统,来达到清除肿瘤细胞而不杀伤正常细胞的目的<sup>[37]</sup>。此外,多肽疫苗还能够激发免疫记忆细胞,产生长期免疫作用以防癌细胞的复发及转移。目前已有多种多肽疫苗如 E39 和 J65 进入临床试验研究阶段,如人乳头瘤、黑色素瘤、胰腺癌多肽疫苗<sup>[38]</sup>。

3.2 细胞穿透肽 细胞穿透肽(cell-penetrating peptides, CPP)作为一种药物运输载体,可以携带生物活性物质进入胞膜,大大提高了靶向药物及不能穿透胞膜药物的疗效。如神

经丝氨酸可以接枝内含富含精氨酸/赖氨酸的C末端细胞穿透肽,这种结合可以用于肿瘤的治疗<sup>[39]</sup>。

3.3 辅助治疗 癌症患者术后采取的放疗和化疗会导致骨髓和细胞免疫功能抑制,这就促使临床医生寻找一定的方法来降低毒副作用。多肽类药物可以作为一种免疫调节剂对癌症患者起到免疫保护作用。脾多肽注射液在宫颈癌患者术后同步放化疗,可以减轻放化疗所致的血液和免疫细胞毒性,激活机体免疫系统,提高患者生存质量<sup>[40]</sup>。胸腺五肽因其显著的免疫刺激作用,在临床中与化疗药物联合应用,在延长患者生存期方面发挥了巨大作用。

#### 4 展望

目前,虽然进入临床的多肽类药物数量不多,但是大量的基础研究表明,多肽类药物具有较好的调节肿瘤免疫应答的功能,且具有一定的抗肿瘤作用与较好的安全性,这对于抑制肿瘤细胞的生长、提高患者的生存质量具有重要意义,在抗肿瘤免疫调节中有较大的开发潜力和研究价值。对多肽药抗肿瘤免疫机制的深入研究将具有广泛而深远的临床意义,可为肿瘤治疗提供新的思路和方法,让更多的患者获益。

#### 参考文献:

- [1] Shah U A, Nandikolla A G, Rajdev L. Immunotherapeutic approaches to biliary cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(7):44
- [2] 文亚平,高丽华,黎明. 肿瘤与免疫系统的相互作用及肿瘤免疫治疗新策略[J]. *中国肿瘤*, 2011, 20(2):103
- [3] Makkouk A, Joshi V B, Lemke C D, et al. Three steps to breaking immune tolerance to lymphoma: a microparticle approach[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(4):389
- [4] Lissoni P, Messina G, Lissoni A, et al. The psychoneuroendocrine-immunotherapy of cancer: Historical evolution and clinical results[J]. *J Res Med Sci*, 2017, 22(1):45
- [5] Jesenak M, Urbancikova I, Banovcin P. Respiratory tract infections and the role of biologically active polysaccharides in their management and prevention[J]. *Nutrients*, 2017, 9(7):779
- [6] Zhou J, Xi Y, Mu X, et al. Antitumor immunity induced by VE-cadherin modified DC vaccine[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40):67369
- [7] Fan M, Li M, Gao L, et al. Chimeric antigen receptors for adoptive T cell therapy in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):151
- [8] Venkatesan J, Anil S, Kim S K, et al. Marine fish proteins and peptides for cosmeceuticals: A review[J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(5):143
- [9] Cicero A F, Colletti A. Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(11):1113
- [10] Kong X, Guo M, Hua Y, et al. Enzymatic preparation of immunomodulating hydrolysates from soy proteins[J]. *Bioresour Technol*, 2008, 99(18):8873
- [11] Duarte J, Vinderola G, Ritz B, et al. Immunomodulating capacity of commercial fish protein hydrolysate for diet supplementation[J]. *Immunobiology*, 2006, 211(5):341
- [12] Chen D S, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637):321
- [13] Gautam P K, Deepak P, Kumar S, et al. Role of macrophage in tumor microenvironment: prospect in cancer immunotherapy[J]. *Eur J Inflamm*, 2013, 10(1):1
- [14] Yang S, Zhang H. Optimization of the fermentation process of cordyceps sobolifera Se-CEPS and its anti-tumor activity in vivo[J]. *J Biol Eng*, 2016, 10(1):8
- [15] Wang Y K, He H L, Wang G F, et al. Oyster (*Crassostrea gigas*) hydrolysates produced on a plant scale have antitumor activity and immunostimulating effects in BALB/c mice[J]. *Mar Drugs*, 2010, 8(2):255
- [16] 张笠,张延英,吴建军,等. 贞芪酪蛋白多肽复合物抗肿瘤机制的研究[J]. *卫生职业教育*, 2011, 29(2):100
- [17] Savilahti E M, Kukkonen A K, Kuitunen M, et al. Soluble CD14,  $\alpha$ - and  $\beta$ -defensins in breast milk: Association with the emergence of allergy in a high-risk population [J]. *Innate Immun*, 2015, 21(3):332
- [18] Bobryshev Y V, Ivanova E A, Chistiakov D A, et al. Macrophages and their role in atherosclerosis: pathophysiology and transcriptome analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016(5):1
- [19] 张丹,孙玉红,李茂,等. 美洲大蠊多肽提取物对荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(6):681
- [20] 席玮,谢裕安,杨帆,等. 蛤蚧肽对荷瘤小鼠的免疫调节及抗肿瘤作用[J]. *内科*, 2011, 6(1):5
- [21] McEwen-Smith R M, Salio M, Cerundolo V. The regulatory role of invariant NKT cells in tumor immunity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(5):425
- [22] Dzierzbicka K, Kolodziejczyk A M, Wysocka-Skrzela B, et al. Synthesis and antitumor activity of conjugates of muramyl dipeptide, normuramyl dipeptide, and desmuramyl peptides with acridine/acridone derivatives[J]. *J Med Chem*, 2010, 33(7):3606
- [23] Multhoff G, Pockley A G, Schmid T E, et al. The role of heat shock protein 70 (Hsp70) in radiation-induced immunomodulation[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(2):179
- [24] Lu W W, Zhang H, Li Y M, et al. Gastric cancer-derived heat shock protein-gp96 peptide complex enhances dendritic cell activation[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(24):4390
- [25] 李嘉,许慧娟,路晓庆,等. 乳腺癌术后化疗患者应用脾多肽对细胞免疫功能与术后感染的影响研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(12):2782
- [26] Fallon J, Tighe R, Kradjian G, et al. The immunocytokine NHS-IL12 as a potential cancer therapeutic[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(7):1869
- [27] Chang H C, Lewis D, Tung C Y, et al. Soy peptide lunasin in cytokine immunotherapy for lymphoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(3):283
- [28] 孙亚男,李文香,胡欣蕾. 杏鲍菇菌丝体多肽的免疫活性及抗肿瘤作用[J]. *现代食品科技*, 2017, 33(5):20
- [29] Starobinets H, Ye J, Broz M, et al. Antitumor adaptive immunity remains intact following inhibition of autophagy and antimalarial treatment[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12):4417
- [30] Nelles M E, Moreau J M, Furlonger C L, et al. Murine splenic CD4(+) T cells, induced by innate immune cell interactions and secreted factors, develop antileukemia cytotoxicity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(11):1113

(下转封三)

- abetic hearts abolishes erythropoietin-induced myocardial protection by impairment of phospho-glycogen synthase kinase-3beta-mediated suppression of mitochondrial permeability transition [J]. *Diabetes*, 2009, 58(12): 2863
- [36] Wang C, Huang H, Zheng H, et al. Zn<sup>2+</sup> and mPTP mediate endoplasmic reticulum stress inhibition-induced cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 174(1): 189
- [37] Zhang Y, Xia Z, La Cour K H, et al. Activation of Akt rescues endoplasmic reticulum stress-impaired murine cardiac contractile function via glycogen synthase kinase-3beta-mediated suppression of mitochondrial permeation pore opening[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(9): 2407
- [38] Yamasaki S, Hasegawa A, Hojyo S, et al. A novel role of the L-type calcium channel alpha1D subunit as a gatekeeper for intracellular zinc signaling: zinc wave[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): 39654
- [39] Homma K, Ichijo H. Zinc depletion and ER stress[J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(7): 1228
- [40] Homma K, Fujisawa T, Tsuburaya N, et al. SOD1 as a molecular switch for initiating the homeostatic ER stress response under zinc deficiency[J]. *Mol Cell*, 2013, 52(1): 75
- [41] Xu Z, Zhou J. Zinc and myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Biometals*, 2013, 26(6): 863
- [42] 李王芳. 锌离子在内质网应激抑制剂诱导心肌保护中的作用[D]. 河北联合大学, 2014
- [43] Naughton M C, McMahon J M, FitzGerald U. Differential activation of ER stress pathways in myelinating cerebellar tracts[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2015, 47(Pt B): 347
- [44] Wong M Y, DiChiara A S, Suen P H, et al. Adapting Secretory Proteostasis and Function Through the Unfolded Protein Response[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, [Epub ahead of print]
- [45] 郑志刚. IRE1 分子通路在内质网应激条件下对肝细胞缺氧损伤的保护机制[D]. 第四军医大学, 2012
- [46] Gardner B M, Walter P. Unfolded proteins are Ire1-activating ligands that directly induce the unfolded protein response[J]. *Science*, 2011, 333(6051): 1891
- [47] Rozpedek W, Nowak A, Pytel D, et al. Molecular basis of human diseases and targeted therapy based on small-molecule inhibitors of ER stress-induced signaling pathways [J]. *Curr Mol Med*, 2017, 17(2): 118
- [48] Nguyen T S L, Kohno K, Kimata Y. Zinc depletion activates the endoplasmic reticulum-Stress Sensor ire1 via pleiotropic mechanisms [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2014, 77(6): 1337
- (2017-09-20 收稿)

.....

(上接第 365 页)

- [31] Minami T, Matsumura N, Sugimoto K, et al. Hypoxia-inducing factor (HIF)-1alpha-derived peptide capable of inducing cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes from HLA-A24+ patients with renal cell carcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44:197
- [32] 杜彦芳, 闫璐, 王冬阁, 等. 胎盘多肽对子宫肌瘤患者 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及炎症因子水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(9):1734
- [33] 魏刚, 胡志东. 免疫球蛋白 G 及其临床应用研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(5):637
- [34] 刘忠山, 王铁君, 吴国民, 等. 甘露聚糖肽对头颈部肿瘤患者免疫功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(22):74
- [35] Davis D A, Mishra S, Anagho H A, et al. Restoration of immune surface molecules in Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infected cells by lenalidomide and pomalidomide[J]. 2017, 8(31):50342
- [36] Reardon D A, Neyns B, Weller M, et al. Cilengitide: an RGD peptide alpha5beta3 and alpha5beta1 integrin inhibitor in development for glioblastoma and other malignancies[J]. *Future Oncol*, 2011, 7(3):339
- [37] Kaumaya P T. A paradigm shift: Cancer therapy with peptide-based B-cell epitopes and peptide immunotherapeutics targeting multiple solid tumor types: Emerging concepts and validation of combination immunotherapy[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(6):1368
- [38] 万岩岩, 钟静静, 高宁宁, 等. 肿瘤多肽疫苗研究进展[J]. *动物医学进展*, 2015, 36(2): 101
- [39] Prud'homme G J, Glinka Y. Neuropilins are multifunctional coreceptors involved in tumor initiation, growth, metastasis and immunity[J]. *Oncotarget*, 2012, 3(9):921
- [40] 张继东, 刘凯东, 李莉莉, 等. 脾多肽注射液配合宫颈癌术后同步放化疗的效应观察[J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(11):1612
- (2017-10-10 收稿)