

· 生物治疗 ·

免疫治疗在肝细胞癌治疗中的进展

郭玲玲, 仇金荣 (第二军医大学附属东方肝胆外科医院肿瘤生物治疗科, 上海 200438)

[摘要] 肝细胞癌(HCC)是全球发病率和致死率都很高的恶性肿瘤。目前以手术治疗为主的治疗方法远难以达到理想的效果。肿瘤免疫治疗,包括树突状细胞诱导的杀伤细胞(DC-CIK)、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)、免疫检查点阻滞剂(如PD-1阻滞剂、CTLA4阻滞剂)等,是近年发展迅速且具有良好前景的肿瘤治疗新方法。本综述着重介绍PD-1阻滞剂、DC-CIK细胞、TIL细胞在治疗肝细胞癌中取得的进展,并对本课题组发明的多能免疫杀伤转基因细胞(PIK)做简要介绍。

[关键词] 肝细胞癌;肿瘤免疫治疗;树突状细胞;PD-1阻滞剂;多能免疫杀伤转基因细胞

[中图分类号] R735.7;R456 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)04-0362-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.019

Progress in immunotherapy for hepatocellular carcinoma

GUO Lingling, QIU Jinrong (Division of Biological Therapies for Cancer, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

[Abstract] Hepatocellular carcinoma is a malignant tumor with high morbidity and mortality globally. The therapeutic results on hepatocellular carcinoma with surgery and other classical treatments are not satisfactory. Tumor immunotherapies, such as dendritic cells and cytokine-induced killer cells (DC-CIK), tumor-infiltrating lymphocytes (TIL), chimeric antigen receptor T cells (CAR-T), immune checkpoint blockade (such as PD-1 blockade, CTLA4 blockade) etc., are very promising new therapeutic approaches. In this paper, the progresses in the immunotherapy, mainly on PD-1, DC-CIK, TIL, are reviewed. Also pluripotent immune killer cells (PIK) which was developed in our lab was briefly introduced.

[Key words] hepatocellular carcinoma; tumor immunotherapy; DC; PD-1 blockade; PIK

原发性肝癌是高发病率、高致死率的恶性肿瘤^[1]。目前的治疗手段依然是以手术切除为主的综合治疗,但只有10%~30%的患者在确诊后有手术切除肿瘤的机会,大多数患者在诊断之初便已经失去了手术、移植等治愈性治疗的机会。而且,约70%的肝细胞癌(HCC)患者术后出现复发。复发患者又常因为肝内多发性转移灶,或者肝外转移而失去再次手术根治的机会^[2]。介入治疗往往是姑息治疗,不能达到根治效果。对于靶向治疗,目前国内批准上市的只有索拉菲尼一种药物,然而其疗效也非常有限^[3],即便是将要上市的瑞戈非尼,试验组的总生存期较安慰剂组仅延长了2.8个月^[4]。

免疫治疗成为肿瘤治疗研究领域的新热点,因近年来的显著进展而备受关注,被 Science 评为

2013年十大科学突破之首^[5],已有明确的证据表明其在一些肿瘤(如黑色素瘤、非小细胞肺癌等)的治疗中具有显著的抗肿瘤作用^[6-8],被认为是继手术、化疗、放疗之后的第四大肿瘤治疗方法。

对于肝细胞癌,免疫治疗的初步研究已经展现出喜人的数据^[9]。目前研究报道最多的免疫治疗方法包括:①免疫细胞过继治疗,如树突状细胞或细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL),表达嵌合抗原受体的T细胞(CAR-T)等;②免疫检查点阻断药物,如抗PD-1、PD-L1或CTLA-4单抗等^[10]。

1 DC-CIK 过继治疗

细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)是将患者外周血单核细胞分离出来,进行体外培养,定向扩增为成熟的混合性T淋巴细胞,包括CD3⁺/CD56⁺细胞,CD3⁻/CD56⁺天然杀伤细胞,以及CD3⁺/CD56⁻细胞毒性T细胞。其中CD3⁺/CD56⁺T细胞是主要的效应细胞。虽然CD3⁺/CD56⁺细胞在最初分离

[作者简介] 郭玲玲, 硕士. Tel: 13621710727; Email: 13621710727@163.com

[通讯作者] 仇金荣, 副教授, 硕士生导师. 研究方向: 肿瘤学. Email: jrqi@njmu.edu.cn

的细胞中含量很少,但在体外给予多种细胞因子[白介素 2 (IL-2)、抗 CD3 单克隆抗体、λ 干扰素、IL-1 等]培养 2 周后,CD3⁺/CD56⁺ 细胞可增殖上千倍,数量由约 6% 增加到 30% 以上^[11]。这些细胞的抗肿瘤作用强大,对正常细胞的毒性较小,其杀伤作用不受机体组织相容性复合体(MHC)的限制,杀瘤谱广泛^[12]。

树突状细胞(DC)被认为是“免疫系统的守门人”,是最强的专职抗原呈递细胞,其可以吞噬、处理、呈递肿瘤相关抗原,表达淋巴细胞共刺激分子,分泌细胞因子启动免疫反应,促进 T 细胞的复制,广泛参与不引起局部或全身炎症反应的免疫原性细胞死亡(ICD)过程。DC 细胞还可以激活针对肿瘤的适应性免疫反应和抗原特异性细胞毒性 T 细胞反应,从而发挥抗肿瘤作用^[13]。

DC 与 CIK 联合,可以将 DC 细胞的识别和呈递肿瘤抗原的功能与 CIK 杀死消除肿瘤细胞的功能结合,从而增强治疗的效果。有研究表明,DC-CIK 的溶瘤率是单独 CIK 溶瘤率的 5 倍^[13]。

目前已有大量研究表明,DC 或 CIK 过继治疗可以改善各种实体瘤的治疗效果,包括肝胆和胰腺癌^[14]、结直肠癌^[15]、非小细胞肺癌^[16]、胃癌^[17]等。目前的研究也支持,DC-CIK 对肝细胞癌具有治疗作用。肝细胞癌根治术后给予 CIK 治疗还具有减少肝细胞癌的复发与转移的作用。Dong 等^[18]的一项回顾性临床研究表明,肝癌术后接受 CIK 辅助治疗,显著延长了患者的无进展生存期。Pan 等^[19]的研究也表明,肝癌术后的 CIK 治疗可以使 5 年生存率提高 15% 以上。东方肝胆外科医院的研究也表明,术后应用 CIK 辅助治疗,显著降低了术后复发的风险^[20]。过继免疫细胞联合其他肝细胞癌治疗方法也有增强治疗效果的作用,如 CIK 联合冷冻消融术对转移性肝细胞癌比单独冷冻治疗的总存活期增加了 1 倍^[21];CIK 联合射频消融(RFA),提高了患者的无进展生存期^[22]。在一项临床研究中,与单用肝动脉栓塞化疗(TACE)相比,CIK 联合 TACE 治疗使得中位无进展生存期增加了 6 个月,总生存期增加了 21 个月^[23]。另一项回顾性的临床研究中,TACE 联合 DC-CIK 治疗组,比单用 TACE,无进展生存期增加了 9 个月,总生存期增加了 11 个月^[24]。此外,对 8 项研究的 Meta 分析也表明,DC-CIK 联合 TACE 比单用 TACE 的总生存期、中位总生存期以及中位无进展生存期分别延长了半年、1 年和 2 年^[25]。

2 TIL 过继治疗

肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)也可用于免疫细胞过继治疗,该细胞通过分离肿瘤组织中的淋巴细胞获得,其在治疗黑色素瘤中的作用已得到临床证实^[26]。研究发现,肝癌组织中有 TIL 的比没有 TIL 的患者生存期要长,提示 TIL 对肝细胞癌具有治疗作用^[27]。但是,由于在细胞分离、扩增等方面较 CIK 细胞操作难度大,且 TIL 成分复杂,其中也包括发挥免疫抑制作用的调节性 T 细胞等成分^[27],目前这方面的临床试验,特别是针对肝细胞癌的仍较少。仅有的一些研究表明其毒性较小,I 期临床未发现严重不良反应,但治疗效果以及较 CIK 的优势还有待进一步证明^[28]。另外,CAR-T 在肝细胞癌治疗中的作用,虽前景良好,但目前临床研究报道很少。

3 免疫检查点阻滞剂治疗

免疫检查点阻滞剂是肝细胞癌免疫治疗的重要方向。程序性死亡受体-1(PD-1)与细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)是目前最主要的具有负性调节作用的免疫检查点。阻断这些免疫检查点可以增强 T 细胞的免疫应答、提高其抗肿瘤活性。PD-1 在肿瘤组织浸润的 T 细胞表面高表达,其配体主要包括 PD-L1(B7-H1、CD274)和 PD-L2(B7-DC、CD273)^[29]。PD-L2 主要表达于巨噬细胞和树突状细胞,在肿瘤细胞的表达较低,发挥的作用可能较小^[30]。而 PD-L1 不仅在肿瘤细胞表达,也在肿瘤相关的抗原呈递细胞表达,如肿瘤微环境和引流淋巴管中的 DC 细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、T 细胞等^[30]。PD-L1 与淋巴细胞表面的 PD-1 结合后,抑制淋巴细胞激活,并促进其凋亡、耗竭、失能,这是肿瘤免疫逃逸的重要机制。有许多研究报道称,PD-L1 与一些肿瘤的进展或预后呈负相关,如肾细胞癌、卵巢癌、黑色素瘤、肺癌、喉癌、胃癌、卵巢癌等^[29, 30]。PD-L1(包括组织中和血液中的)与肝细胞癌的进展及预后呈负相关^[31, 32],与肝细胞癌术后复发呈一定相关性^[33]。初步的机制研究发现,肝癌细胞可以诱导单核细胞/巨噬细胞上调 PD-L1 的表达,上调的 PD-L1 会抑制 T 细胞的免疫功能,导致肝细胞癌患者的预后不佳^[34]。另一项研究的结论似乎与此结果吻合:PD-L1 在肝癌组织 kupffer 细胞/肝巨噬细胞的表达增加,这些高表达 PD-L1 的单核细胞/巨噬细胞在肝细胞癌周围的基质中聚集(肝硬化为这些细胞的大量浸润提供了组织结构的

便利),可能导致不成熟的 DC 细胞在肿瘤组织中产生,并进一步诱导大量 B 细胞形成 FcγRII 低表达的活化 B 细胞,进而通过 IL-10 抑制肿瘤特异性的细胞毒 T 淋巴细胞的作用^[35]。

抗 PD-1 抗体纳武单抗和派姆单抗,在黑色素瘤和非小细胞肺癌中的作用已被临床研究证实^[6-8]。此外,大量研究表明,PD-1 阻滞剂对其他实体瘤和血液肿瘤也有治疗作用,如对膀胱癌^[36]、乳腺癌、直肠癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤^[37]、弥漫性大 B 细胞癌^[38]、滤泡性淋巴瘤^[39]、霍奇金淋巴瘤^[40]、卵巢癌^[37]、头颈部鳞状细胞癌^[41]等,其中对膀胱癌、错配修复基因缺失的结直肠癌和某些造血系统恶性肿瘤的疗效尤其显著^[30]。

目前,PD-1 抗体在肝细胞癌方面的临床研究相关机构公布了部分数据。2015 年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)公布了 PD-1 抗体(纳武单抗)治疗晚期肝细胞癌患者的 I/II 期临床试验(CA209-040 试验)的中期分析结果(分析时间为 2015 年 3 月 12 日)^[42]。3 ml/kg 的纳武单抗用于丙型肝炎病毒(HCV)感染的、乙型肝炎病毒(HBV)感染的及无病毒感染的 HCC 患者均是安全的,并证实按 10 ml/kg 的纳武单抗在未感染组是安全的。纳武单抗的应答率为 19% (8 例),完全缓解(CR)率为 5% (2 例)。疾病控制率(包括 SD)为 67% (28 例),33% (14 例)的患者疾病进展(PD)。在所有部分缓解(PR)和 SD 的患者,应答是持续的,无病例因获得性抵抗而进展。研究结果证实 PD-1 抗体单药治疗 HCC,无论是否伴有 HCV 或 HBV 感染,均安全、有效且疗效持续。根据 2016 年 ASCO 会议报告示:214 例患者中,有 35 例(16%)应答,其中有 2 例(1%)CR,33 例(15%)PR;111 例(52%)SD 和 63 例(29%)PD。

目前正在进行的临床试验有:CA209-040 I/II 期临床试验、直接比较纳武单抗与索拉非尼治疗 HCC 疗效的 III 期临床试验、研究派姆单抗二线治疗索拉非尼无应答 HCC 疗效的临床试验、研究抗 CTLA-4 抗体治疗 HCC 疗效的临床试验等。

4 PIK 过继治疗

值得注意的是,由于治疗肿瘤的抗体需要量极大,且产品纯度的要求极高,在目前的生物工程生产条件下,产品生产成本及价格均非常昂贵,严重限制了 PD-1 抗体治疗的临床应用。为此,本院肿瘤生物治疗科首次通过安全有效的转基因技术,使 CIK 或 TIL 细胞具有分泌 PD-1 抗体的功能,即产生可

分泌 PD-1 抗体的多能免疫杀伤转基因细胞(pluripotent immune killer cell,PIK),然后与肿瘤组织激活的 DC 联合应用(DC-PIK-PD1),这样,既整合了目前最有效的肿瘤免疫治疗方法,同时具有细胞免疫和体液免疫双重功能,使其疗效叠加,同时降低了治疗费用。更为重要的是,DC-PIK-PD1 利用免疫细胞对肿瘤组织的趋化浸润作用,克服了肿瘤组织的高张力状态对 PD-1 抗体的排斥效应,提高了肿瘤局部组织的 PD-1 抗体浓度,而高浓度的 PD-1 抗体进一步改变了肿瘤局部的免疫抑制微环境,从而提高了过继细胞的杀瘤作用,进而产生良好的治疗效果。目前,应用该方案对肝细胞癌的治疗已在临床试验阶段(临床试验编号:EHBHKY2015-02-009、NCT02632006),获得的初步数据非常喜人。

5 肿瘤免疫治疗敏感标志物 PD-L1

寻找肿瘤免疫治疗敏感标志物的研究一直在进行。PD-1/PD-L1 信号通路作为主要的免疫抑制信号通路之一,其表达的强度往往与肿瘤免疫治疗的疗效相关。研究表明,PD-L1 阳性的肝细胞癌对免疫治疗的敏感性会增强^[43]。不过,PD-L1 的表达并非 PD-1 阻滞剂治疗所必需的,对黑色素瘤细胞,无论有无 PD-L1 的高表达,都可以达到理想的治疗效果。这可能与引起强烈免疫反应的新抗原(neoantigen)或体细胞突变有关。在结直肠癌,错配修复状态是临床 PD-1 阻滞剂受益的一个预测指标^[44],但对于肝细胞癌,尚缺乏这方面的数据。B7-H3 作为新发现的 B7 家族成员之一,参与肝细胞癌的病理生理过程,在大部分肝癌组织中表达升高,可能也与免疫治疗的效果有关^[45]。也有研究者在综合考虑影响肝癌患者 CIK 治疗的各种因素并总结数据的基础上,制备了 CIK 治疗后 3 年及 5 年预测总生存期的列线图,用来指导临床对肝癌 CIK 治疗的选择^[46]。

6 影响肿瘤免疫治疗的因素

某些因素会影响或改善肿瘤免疫治疗的作用。例如,肿瘤局部趋化因子(CCL4 等)的表达与肿瘤的反应相关;T 细胞的浸润,Th-1 型基因的表达,TCR 免疫组库等也影响 PD-1 治疗的效果^[47]。肠道微生物似乎也可以影响 PD-1 阻滞剂的抗癌作用。动物实验发现补充益生菌双歧杆菌,可提高皮下负荷肿瘤的反应^[48],类似的作用在 CTLA-4 阻滞剂上同时存在^[49]。此外,局部热疗可以提高免疫治疗的效果^[50]。用神经氨酸酶与半乳糖基转移酶处

理肝癌细胞,使肿瘤细胞膜糖蛋白形成半乳糖苷表位,再加入抗半乳糖苷表位抗体,从而激活 DC 细胞对肿瘤抗原的摄取,也可提高 DC-CIK 的治疗作用^[51]。

综上所述,大量研究证据表明免疫治疗对肝细胞癌总体上有较好的治疗作用。后续研究不仅应改进方法以不断提高免疫治疗的疗效,还应深入寻找免疫治疗敏感标志物,以期提供精准治疗。此外,大样本多中心随机双盲对照的循证医学证据也有待完善。这些研究的推进将为癌症患者带来福音。

【参考文献】

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Car BI. Hepatocellular carcinoma: current management and future trends[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S218-224.
- [3] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390.
- [4] Killock D. Liver cancer: Regorafenib — a new RESORCE in HCC[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(2): 70-71.
- [5] Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1432-1433.
- [6] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9948): 1109-1117.
- [7] Robert C, Schachter J, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532.
- [8] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, *et al.* Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018-2028.
- [9] Harding JJ, El Dika I, Abou-Alfa GK. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: Primed to make a difference [J]. *Cancer*, 2016, 122(3): 367-377.
- [10] Gravitz L. Cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2013, 504(7480): S1.
- [11] Kim HM, Lim J, Yoon YD, *et al.* Anti-tumor activity of ex vivo expanded cytokine-induced killer cells against human hepatocellular carcinoma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(13): 1793-1801.
- [12] Schmidt-Wolf IG, Negrin RS, Kiem HP, *et al.* Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity [J]. *J Exp Med*, 1991, 174(1): 139-149.
- [13] Banchereau J, Steinman RM. Steinman. Dendritic cells and the control of immunity [J]. *Nature*, 1998, 392(6673): 245-252.
- [14] Zhang L, Zhu W, Li J, *et al.* Clinical outcome of immunotherapy with dendritic cell vaccine and cytokine-induced killer cell therapy in hepatobiliary and pancreatic cancer [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(1): 129-133.
- [15] Lin T, Song C, Chuo DY, *et al.* Clinical effects of autologous dendritic cells combined with cytokine-induced killer cells followed by chemotherapy in treating patients with advanced colorectal cancer: a prospective study [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 4367-4372.
- [16] Wang S, Wang Z. Efficacy and safety of dendritic cells cocultured with cytokine-induced killer cells immunotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 22-28.
- [17] Jiang JT, Shen YP, Wu CP, *et al.* Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(48): 6155-6162.
- [18] Hui D, Qiang L, Jian W, *et al.* A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy after radical resection of hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(1): 36-41.
- [19] Pan K, Li YQ, Wang W, *et al.* The efficacy of cytokine-induced killer cell infusion as an adjuvant therapy for postoperative hepatocellular carcinoma patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13): 4305-4311.
- [20] Xie F, Zhang X, Li H, *et al.* Adoptive immunotherapy in postoperative hepatocellular carcinoma: a systemic review [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42879.
- [21] Niu LZ, Li JL, Zeng JY, *et al.* Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic hepatocellular cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(22): 3473-3480.
- [22] Cui J, Wang N, Zhao H, *et al.* Combination of radiofrequency ablation and sequential cellular immunotherapy improves progression-free survival for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(2): 342-351.
- [23] Hao MZ, Lin HL, Chen Q, *et al.* Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with cytokine-induced killer cell therapy on hepatocellular carcinoma: a comparative study [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(2): 172-177.
- [24] 郭伟伟, 刘莉, 吴德华. DC-CIK 细胞免疫治疗联合 TACE 术治疗原发性肝癌 [J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(5): 674-678.
- [25] He G, Zheng C, Huo H, *et al.* TACE combined with dendritic cells and cytokine-induced killer cells in the treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 436-442.
- [26] Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, *et al.* Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(4): 299-308.
- [27] Shirabe K, Motomura T, Muto J, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma: pathology and clinical management [J]. *Int J Clin Oncol*, 2010, 15(6): 552-

- 558 .
- [28] Jiang SS, Tang Y, Zhang YJ, *et al*. A phase I clinical trial utilizing autologous tumor-infiltrating lymphocytes in patients with primary hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(38): 41339-41349 .
- [29] Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy [J]. *Cancer Control*, 2014, 21(3): 231-237 .
- [30] Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(328): 328rv324 .
- [31] Wu K, Kryczek I, Chen L, *et al*. Kupffer cell suppression of CD8⁺ T cells in human hepatocellular carcinoma is mediated by B7-H1/programmed death-1 interactions[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(20): 8067-8075 .
- [32] Finkelmeier F, Canli Ö, Tal A, *et al*. High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 59: 152-159 .
- [33] Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, *et al*. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(3): 971-979 .
- [34] Kuang DM, Zhao Q, Peng C, *et al*. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1 [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(6): 1327-1337 .
- [35] Ouyang FZ, Wu RQ, Wei Y, *et al*. Dendritic cell-elicited B-cell activation fosters immune privilege *via* IL-10 signals in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13453 .
- [36] Powles T, Eder JP, Fine GD, *et al*. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 558-562 .
- [37] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, *et al*. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465 .
- [38] Armand P, Nagler A, Weller EA, *et al*. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(33): 4199-4206 .
- [39] Westin JR, Chu F, Zhang M, *et al*. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): 69-77 .
- [40] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, *et al*. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311-319 .
- [41] Herbst RS, Soria JC, Kowanzet M, *et al*. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567 .
- [42] El-Khoueiry A B, Melero I, Crocenzi T S, *et al*. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040 [J]. *Clin Oncol* 2015, 33(18): LBA101 .
- [43] Chen CL, Pan QZ, Zhao JJ, *et al*. PD-L1 expression as a predictive biomarker for cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(7): e1176653 .
- [44] Le DT, Uram JN, Wang H, *et al*. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520 .
- [45] Sun TW, Gao Q, Qiu SJ, *et al*. B7-H3 is expressed in human hepatocellular carcinoma and is associated with tumor aggressiveness and postoperative recurrence [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(11): 2171-2182 .
- [46] Pan QZ, Wang QJ, Dan JQ, *et al*. A nomogram for predicting the benefit of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9202 .
- [47] Tang H, Qiao J, Fu YX. Immunotherapy and tumor microenvironment [J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 85-90 .
- [48] Sivan A, Corrales L, Hubert N, *et al*. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089 .
- [49] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, *et al*. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota [J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084 .
- [50] Wang XP, Xu M, Gao HF, *et al*. Intraperitoneal perfusion of cytokine-induced killer cells with local hyperthermia for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(19): 2956-2962 .
- [51] Qiu Y, Xu MB, Yun MM, *et al*. Hepatocellular carcinoma-specific immunotherapy with synthesized alpha1,3-galactosyl epitope-pulsed dendritic cells and cytokine-induced killer cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(48): 5260-5266 .
- [收稿日期] 2017-01-18 [修回日期] 2017-05-31
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 324 页)

- [8] Li X, Du L, Chen X, *et al*. Nasal delivery of analgesic ketorolac tromethamine thermo- and ion-sensitive *in situ* hydrogels [J]. *Int J Pharm*, 2015, 489(1-2): 252-260 .
- [9] Osmalek T, Froelich A, Tasarek S, *et al*. Application of gel-

lan gum in pharmacy and medicine [J]. *Int J Pharm*, 2014, 466(1-2): 328-340 .

[收稿日期] 2016-12-01 [修回日期] 2017-03-17
[本文编辑] 顾文华