癌症免疫治疗和靶向治疗的相互作用

钟　易，胡　胜
（湖北省肿瘤医院，湖北　武汉 430079）

摘　要：最近，对癌症发病机制的深入了解已经促进了新的治疗方法，如靶向药物治疗和癌症免疫治疗。靶向治疗旨在抑制维持肿瘤生长的至关重要的分子通路；而免疫治疗是刺激宿主的免疫反应，以达到长期的肿瘤抑制。靶向治疗也可以调节免疫系统，因此提出一种可能性，联合靶向治疗和免疫治疗可能有效地改善临床结果。

关键词：肿瘤；靶向治疗；免疫治疗
中图分类号：R730.5　　文献标识码：A　　文章编号：1004-0242(2014)11-0934-05
doi：10.11735/j.issn.1004-0242.2014.11.A013

Interactions Between Targeted Therapy and Immunotherapy in Cancer

ZHONG Yi，HU Sheng
（Hubei Cancer Hospital，Wuhan 430079，China）

Abstract：Recently，the understanding of the pathogenesis of cancer has prompted new treatments，such as targeted therapy and immunotherapy. Targeted therapy is designed to inhibit essential molecular pathways to maintain tumor growth；immunotherapy is to stimulate the host immune response，in order to achieve long-term tumor suppression. Targeted therapy can modulate the immune system，and therefore raises the possibility of combined therapy to improve the clinical outcome.

Key words：cancer；targeted therapy；immunotherapy

靶向治疗阻断肿瘤细胞的生长和存活所必需的关键通路或蛋白，对特殊亚群的患者，能诱导肿瘤消退。如第一个小分子靶向药物，BCR-ABL 激酶抑制剂伊马替尼，迅速诱导 76%慢性粒细胞性白血病患者出现完全的细胞遗传学反应[1]。其他癌基因，如表皮生长因子受体（EGFR）、BRAF、KIT、Her-2 和间变性淋巴瘤激酶（ALK），其小分子激酶抑制剂的疗效令人印象深刻。但肿瘤消退后会出现耐药变异，导致疾病逐渐进展。因此，靶向治疗引起的肿瘤消退持续时间一般较短，限制了其整体临床受益。

最近，Sipuleucel-T，一种自体树突状细胞疫苗，和 ipilimumab 的三期临床试验已取得成功，发现免疫治疗也可以延长癌症患者的生存时间。Sipuleucel-T 特异针对前列腺癌细胞中过度表达的前列腺酸磷酸酶，中位生存期增加 4 个月[2]。因此，美国食品和药物管理局（FDA）批准其用于治疗转移性、去势抵抗的前列腺癌。Ipilimumab 是针对细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（CTLA4）的抗体，促进 T 细胞反应，诱导肿瘤杀伤作用。最近 FDA 批准 ipilinumab 作为一线或二线治疗晚期黑色素瘤患者。与标准治疗相比，其提高总体生存时间；最显著的是，由于形成了抗肿瘤免疫记忆，ipilimumab 治疗能诱导持久的免疫反应，15%~20%患者达到持久获益（超过 2.5 年）[3]；此外，ipilimumab 治疗的免疫反应随着时间的推移程度增加。

靶向治疗可能通过破坏癌基因依赖和加强抗肿瘤免疫作用，导致肿瘤细胞衰老和促进肿瘤被 T 细胞清除[4]。除了杀伤肿瘤细胞，靶向治疗也可以直接调节免疫反应，如增加树突状细胞（DC）的肿瘤抗原提呈和提高肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）

收稿日期：2014-05-21；修回日期：2014-06-25
通讯作者：胡胜，E-mail：ehusmn@163.com

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

的启动[5],增加肿瘤细胞对免疫调节杀伤的敏感性[6]。这些提示两种治疗方法可能有互补或协同作用,导致更强的细胞毒作用,稳定而持久缓解肿瘤,还可以减少耐药性细胞克隆的形成。然而,靶向药物和免疫治疗之间的相互作用是复杂的,给药时间、剂量及顺序都可能影响联合治疗的整体抗肿瘤效果和毒性特征。

1 抗肿瘤免疫反应的过程

迄今为止,免疫治疗的临床试验主要评估单一药物,以抗肿瘤免疫的单个过程为靶点。事实上,产生有效的抗肿瘤反应可能需要几个免疫过程参与。临床前研究提示,联合不同抗肿瘤免疫过程的治疗方法可能有协同作用,产生更强大和更持久的反应,实现长期的肿瘤破坏。

为了产生有效的抗肿瘤免疫,抗原提呈细胞 DC 必须进行多个步骤。首先,DC 必须捕获肿瘤抗原,加工进入主要组织相容性复合体(MHC)Ⅰ和 MHC Ⅱ类通路,并在免疫原性复合物中显示肽抗原决定簇,分别刺激 $CD8^+$T 细胞和 $CD4^+$T 细胞[7]。在肿瘤发展过程中,此过程效率相对不高,但使用癌症疫苗接种可以有效提高。其次,肿瘤特异性 T 细胞必须分化为效应 T 细胞,这需要 T 细胞受体(TCR)和多个共刺激分子联合刺激[8]。TCR 处理位于 DC 上的肽-MHC 复合物;而共刺激信号通过多个跨膜蛋白传递,后者包括 B7 和肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族以及一些受体细胞因子,如白细胞介素 12(IL-12)。除了共刺激分子 CD28 与 DC 上的 CD80 和 CD86 结合,其他活化受体包括 4-1BB、OX40 和糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关蛋白。上述分子的激活性抗体,可以增强共刺激作用,提高抗肿瘤免疫。第三,T 细胞必须避免负性调控信号(被称为免疫检查点,抑制其激活或诱导免疫耐受过程),导致其无能或耗尽。CTLA4 和细胞程序性死亡蛋白 1(PD1)是主要的负性共刺激分子[9]。最后,诱导抗肿瘤免疫反应必须能够克服肿瘤微环境内的各种免疫抑制网络。

2 靶向治疗的免疫调节作用

过去二十年来,随着癌症分子生物学进展,发现有几个靶向通路参与免疫细胞的发展、激活、分化和功能化。因此,一些靶向药物表现出重要的免疫调节特征,可能会影响免疫系统的不同方面。

2.1 靶向治疗提高抗原提呈

单克隆抗体促进 DC 吸收肿瘤抗原,有助于肿瘤特异性 $CD4^+$和 $CD8^+$T 细胞的激活和扩增。曲妥珠单抗和西妥昔单抗分别作用于酪氨酸激酶受体 Her-2 和 EGFR,通过形成免疫复合物增强肿瘤抗原的提呈,增加肿瘤特异性 T 细胞的活性。

近来联合 Her-2 肽疫苗和曲妥珠单抗治疗Ⅰ/Ⅱ期临床试验显示,69%患者出现抗肿瘤 T 细胞免疫功能,并有 70%患者出现针对 Her-2 肽的抗原决定簇和其他肿瘤相关抗原[10]。

在实验模型中,Her-2 抗体与抑制性 PD1 抗体,或激动性 4-1BB 抗体联合,与单药治疗相比,能更大程度地抑制肿瘤生长[11]。Her-2 抗体与 IL-12 联合,与两种单独治疗相比,明显减少肿瘤进展和增加肿瘤坏死。Ⅰ期临床试验中,IL-12 与曲妥珠单抗和紫杉醇联合提高干扰素-γ(IFNγ)分泌,激活多种类型免疫细胞以及增加自然杀伤细胞(NK)的活化,提高临床疗效。

在体外研究中,西妥昔单抗促进 DC 对结肠癌细胞的调理作用,导致 MHCⅡ类分子、CD40、CD80 和 CD86 表达增加,更有效地启动肿瘤特异性 T 细胞。此外,西妥昔单抗促进 NK 细胞调节抗体依赖性细胞毒(ADCC)和补体依赖性细胞毒(CDC)[12],可以进一步增强对肿瘤细胞的杀死。

最近的研究显示,在头颈部肿瘤患者中,西妥昔单抗激活 NK 细胞和 DC 协作,触发肿瘤抗原特异性 T 细胞免疫[13]。西妥昔单抗激活的 NK 细胞能促进 DC 细胞成熟和 $CD8^+$T 细胞启动,增加患者体内 EGFR-特异性 CTL,增加肿瘤抗原交叉递呈到同源 CTL。

小分子激酶抑制剂对 DC 和抗原递呈也有重要影响。Janus 激酶 2(JAK2)抑制剂不仅干扰肿瘤细胞的生存信号,还通过阻断信号转导和转录激活因子 3(STAT3)增加 DC 的功能。体外 JAK2 抑制剂增加 DC 对 MHC-Ⅱ类分子、CD40 和 CD86 表达。JAK2 抑制剂和 DC 疫苗联合治疗,与单药治疗相比,增加抗肿瘤效果[5]。

2.2 靶向治疗和 T 细胞分化

许多靶向治疗调节 T 细胞增殖和对肿瘤抗原的

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

反应，与免疫治疗有潜在的协同作用。

mTOR 信号通路具有调节多种免疫细胞的特点。在小鼠模型中，雷帕霉素（mTOR 抑制剂）促进 $CD8^+$病毒特异性 T 细胞扩增，增加效应—记忆性 T 细胞分化，增强记忆性 T 细胞的重新激活、功能化和存活[14]。最近的证据显示，在小鼠模型中，使用 SiRNA 技术作用于 mTORC1 以绑定 4-1BB，能促进 $CD8^+$T 细胞向记忆性 T 细胞分化，即下调大多数 $CD8^+$T 细胞 mTORC1 的活性，产生记忆应答并有细胞毒性功能，增强疫苗介导的保护性免疫，其作用强于雷帕霉素[15]。

坦西莫司（雷帕霉素衍生物）联合癌症疫苗（具有热休克蛋白 90 的佐剂和两种肿瘤特异性蛋白，gp100 和碳酸酐酶 9），强烈抑制 B16 黑色素瘤和 RENCA 肾肿瘤的细胞癌生长[16]。在另一种转移性肾癌小鼠模型中，mTOR 抑制剂 AZD8055 与 CD40 激动性抗体联合触发肿瘤内更多的 $CD8^+$T 细胞，吸引 DC 和巨噬细胞渗透，与单一治疗相比，能获得更好的疾病控制。然而，雷帕霉素与 CD40 抗体激动剂联合无协同作用，提示药物设计或者剂量的改变可能会导致不同的免疫原性特征。

除了效应和记忆性 T 细胞刺激作用，mTOR 抑制剂也会影响 $FOXP3^+$调节性 T 细胞（Treg 细胞）[17]。免疫（如疫苗）刺激前，mTOR 抑制剂可能会增加 Treg 细胞的数目；而免疫刺激后，继续 mTOR 抑制可能同时抑制 Treg 细胞和效应 T 细胞，mTOR 的抑制解除后，可能会导致 Treg 细胞的数目快速反弹，诱导免疫抑制，提示 mTOR 与免疫抑制剂联合的给药时间、剂量、治疗顺序会影响抗肿瘤作用。

GSK3β 是 WNT 信号通路分子，促进肿瘤生长。最近一项研究发现 GSK3β 抑制剂 TWS119 可诱导转基因 T 细胞分化成干细胞样记忆表型[18]，称为 Tscm 细胞。Tscm 细胞移植到荷瘤小鼠后，可以发挥强有力的肿瘤抑制作用。

靶向治疗也可充当共刺激药物，如细胞凋亡蛋白（IAP）的拮抗剂能增加疫苗和其他 T 细胞免疫治疗的作用[19]。IAP 抑制剂最初开发是用来阻碍 IAP 的作用，以阻断 caspase 活化，从而增加癌细胞对死亡刺激的敏感。没想到的是，IAP 抑制剂可模拟 T 细胞的共刺激信号，明显提高 TCR 参与的 T 细胞活化，导致细胞增殖和细胞因子增加。在黑色素瘤小鼠临床前模型，IAP 拮抗剂和肿瘤细胞疫苗联合，与任何单一治疗相比，引起明显的肿瘤生长减少和更强的抗肿瘤 T 细胞反应。

2.3 增加对免疫杀伤的敏感性

虽然 T 细胞能够有效地杀死肿瘤细胞，但肿瘤细胞可降低 MHC Ⅰ类分子的表达以避免被发现，或增加抗凋亡蛋白抵抗细胞毒作用。靶向药物可阻碍上述过程，提高免疫调节的肿瘤破坏。

硼替佐米是一种强效的蛋白酶抑制剂，可能会降低肽负荷和 MHC Ⅰ类分子的表达，因 NK 细胞激活通常被 MHC Ⅰ类分子所阻止，导致肿瘤细胞更容易受到 NK 细胞杀伤[20]。硼替佐米也可以增加肿瘤细胞表面 FAS 和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的受体 DR5 的表达，后者增强 NK 细胞的杀伤作用。此外，硼替佐米通过加强 NOXA（也称为PMAIP1，能够隔离抗凋亡蛋白）表达，提高肿瘤细胞的裂解[6]。最后，硼替佐米可能增加肿瘤细胞中 granzyme B 和 caspase8 的活性，提高细胞对凋亡的敏感性。

在临床前模型中，硼替佐米联合 HPV E7 为基础的疫苗可以使疾病长期稳定[21]，因为硼替佐米增加肿瘤细胞对 E7-特异性 CTL 的杀伤敏感性，而且硼替佐米也能增加 T 细胞启动和激活。

PI3K-AKT 信号通路抑制剂是第二类提高肿瘤细胞对免疫介导破坏敏感性的靶向药物，部分是通过抑制抗凋亡信号[22]。AKT 激活的肿瘤细胞中，由于 MCL1 高表达，对 T 细胞杀伤不敏感。AKT 抑制剂在体内增加肿瘤细胞对 T 细胞杀伤的敏感性，提示 PI3K-AKT 抑制剂可能与免疫治疗存在协同作用。

另一种提高 T 细胞对肿瘤细胞杀伤作用的方法是增加肿瘤抗原的水平。在约 50%转移性恶性黑色素瘤患者中存在 BRAF V600E 突变，该突变促进 MAPK 信号转导通路激活，促进肿瘤生长。Vemurafenib 是特异的 BRAF 抑制剂，明显增加 T 细胞的靶抗原表达，包括 gp100、酪氨酸酶相关蛋白 1（TYRP1）和 TYRP2[23]。

HSP90 的抑制剂增强肿瘤细胞的抗原表达，增加体外肿瘤细胞对 CTL 和获得性 T 细胞的敏感性[24]。在实验模型中，HSP90 抑制剂联合 DNA 疫苗有效地减少肿瘤的生长和提高生存。在霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤，HSP90 抑制剂也增加应激分子的表达，

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

直接激活 NK 细胞和共刺激的 $CD8^+T$ 细胞。

2.4 阻止肿瘤引起的免疫抑制

T 细胞抗肿瘤的一个主要障碍是肿瘤微环境的免疫抑制，包括抑制性细胞因子，如 IL-10 和转化生长因子-β(TGFβ)；负性共刺激配体，如编程细胞死亡配体 1(PDL1)；以及调节性淋巴细胞和髓系细胞群。

血管内皮生长因子 A(VEGFA)是主要的血管生成分子，具有强有力的免疫抑制作用，包括阻止 DC 成熟，促进髓系抑制性细胞(MDSCs)扩增。DC 分化过程中，加用贝伐单抗可提高效应 T 细胞反应。在 B16 黑色素瘤模型，VEGFA 抗体联合过继 T 细胞输注，促进 T 细胞向肿瘤浸润，减少肿瘤生长，延长生存期[25]。

VEGFR 小分子抑制剂有类似的免疫影响。在结肠癌小鼠模型中，舒尼替尼减少全身和肿瘤微环境中 MDSCs 和 Treg 的数量和功能[26]，增强肿瘤浸润性 T 细胞产生 IFNγ 和细胞毒性，同时减少 CTLA4、PD1 和 PDL1 表达。在 B16 黑色素瘤模型中，联合舒尼替尼和 DC 疫苗同样提高生存时间。然而值得注意的是，相似小分子抑制剂可能不会有相同的作用。索拉非尼是一种多激酶抑制剂，该药物似乎是免疫抑制的，可能与其 MEK 信号抑制作用有关[27]。

除了抑制 VEGFR 功能，舒尼替尼可能会阻止另一个重要的免疫通路 STAT3 激活[28]。在肾癌模型，舒尼替尼和过继 T 细胞治疗小鼠生存时间比单一治疗更长。在肝癌小鼠标模型中，舒尼替尼通过抑制 STAT3 提高过继 T 细胞输注和疫苗接种的治疗效果。

JAK2 抑制剂也可能抑制 STAT3 激活[5]，增加 DC 成熟和 T 细胞向 TH1 细胞发展，提高 IL-2 和 IFNγ 产出。JAK2 抑制剂增加 DC 疫苗的治疗效果，减少肿瘤细胞 PDL1 表达。

吲哚胺-吡咯 2,3-双加氧酶(IDO)催化降解色氨酸，代谢物对 T 细胞有直接毒性，是重要的免疫耐受分子。伊马替尼能减少骨髓细胞 IDO 的表达[29]。在胃肠道间质瘤小鼠模型中，伊马替尼导致肿瘤内 CTL/Treg 细胞的比例增加，从而促进了肿瘤的凋亡。同时使用伊马替尼和 CTLA4 抗体导致更大的 IFNγ 产生和 $CD8^+T$ 细胞的细胞毒作用。伊马替尼也可能对 Treg 细胞有直接的抑制作用，减少 Treg 的数量和免疫抑制的影响。值得注意的是，在 BCR-ABL 淋巴瘤模型中，联合伊马替尼和 DC 疫苗减少 Treg 数量，增加 T 细胞来源的 IFNγ 产生。

3 联合治疗策略

靶向治疗对提高免疫反应提供了很大的希望，但给药时间、剂量和顺序可能与靶向治疗抑制还是促进免疫作用相关。

靶向治疗在免疫治疗(接种疫苗或过继 T 细胞输注)之前应用，可能使 DC 的作用向促进效应 T 细胞的反应倾斜，而不是促进 Treg 细胞。例如，肿瘤疫苗接种前进行舒尼替尼治疗取得了明显的抗肿瘤反应；相反，周期性舒尼替尼(4 周治疗和 2 周休息)治疗有利于 MDSCs 和 Treg 细胞积累。拮抗 DC 功能的药物，如 HSP90 抑制剂或索拉非尼，应避免在免疫治疗后使用，以免限制肿瘤特异性 T 细胞的功能。

GSK3β 或 mTOR 抑制剂在接种疫苗后使用，可能促进诱导记忆性 T 细胞，但给药时间应该相对较短，因为 GSK3β 抑制剂可阻止 Tscm 细胞分化为效应性 T 细胞，mTOR 抑制剂可以明显阻止 T 细胞增殖。应该在 T 细胞启动后，使用免疫刺激药物(如阻断免疫检查点激活的抗体，激动性共刺激抗体和 I-AP 抑制剂)，而且需要治疗一段时间以保持效应 T 细胞的活化。

最后，靶向治疗还可以解除微环境对免疫功能的抑制作用，如伊马替尼(抑制 IDO)，舒尼替尼(拮抗 MDSC 和 Treg)，以及 p110γ 抑制剂(消除肿瘤促进的炎症)，可以在疫苗接种前，也可在免疫治疗后巩固疗效。

联合治疗的第二个关键问题是加强的抗肿瘤效果同时不增加严重毒性反应。免疫调节药物的主要不良反应，如 ipilumimab 和 PD1 抗体导致垂体炎症。一些临床前试验发现联合治疗减少毒性，如 CTLA4 阻断和 4-1BB 受体激动剂抗体联合减少炎症和毒性。

随着对促进肿瘤生长和维持的关键分子通路深入了解，导致特异靶向药物的开发，开创一个新的癌症治疗时代。同样，基于抗肿瘤免疫机制的免疫治疗明显延长患者的生存时间，提示免疫治疗时代的到来。探讨靶向药物和免疫治疗最大协同作用，可能是免疫学和肿瘤学将来的重要研究方向。

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参考文献：

[1] O'Brien SG,Guilhot F,Larson RA,et al.Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J].N Engl J Med,2003,348(11):994-1004.

[2] Kantoff PW,Higano CS,Shore ND,et al.Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J].N Engl J Med,2010,363(5):411-422.

[3] Robert C,Thomas L,Bondarenko I,et al,Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma [J]. N Engl J Med,2011,364(26):2517-2526.

[4] Rakhra K,Bachireddy P,Zabuawala T,et al. CD4+ T cells contribute to the remodeling of the microenvironment required for sustained tumor regression upon oncogene inactivation[J].Cancer Cell,2010,18(6):485-498.

[5] Nefedova Y,Nagaraj S,Rosenbauer A,et al. Regulation of dendritic cell differentiation and antitumor immune response in cancer by pharmacologic-selective inhibition of the janus-activated kinase 2/signal transducers and activators of transcription 3 pathway[J]. Cancer Res,2005,65(20):9525-9535.

[6] Seeger JM,Schmidt P,Brinkmann K,et al.The proteasome inhibitor bortezomib sensitizes melanoma cells toward adoptive CTL attack[J].Cancer Res,2010,70(5):1825-1834.

[7] Steinman RM,Mellman I. Immunotherapy:bewitched,bothered,and bewildered no more[J]. Science,2004,305(5681):197-200.

[8] Greenwald RJ,Freeman GJ,Sharpe AH.The B7 family revisited[J].Annu Rev Immunol,2005,23:515-548.

[9] Keir ME,Butte MJ,Freeman GJ,et al.PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. Annu Rev Immunol,2008,26:677-704.

[10] Disis ML,Wallace DR,Gooley TA,et al. Concurrent trastuzumab and HER2/ neu-specific vaccination in patients with metastatic breast cancer[J].Clin Oncol,2009,27(28):4685-4692.

[11] Stagg J,Loi S,Divisekera U,et al. Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type Ⅰ and Ⅱ interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2011,108(17):7142-7147.

[12] Hsu YF,Ajona D,Corrales L,et al. Complement activation mediates cetuximab inhibition of non-small cell lung cancer tumor growth in vivo[J].Mol Cancer,2010,9:139.

[13] Srivastava RM,Lee SC,Andrade Filho PA,et al.Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specifi c T-cell immunity in head and neck cancer patients[J]. Clin Cancer Res,2013,19(7):1858-1872.

[14] Araki K,Turner AP,Shaffer VO,et al. mTOR regulates memory CD8 Tcell differentiation [J]. Nature,2009,460(7251):108-112.

[15] Berezhnoy A,Castro I,Levay A,et al. Aptamer-targetedinhibition of mTOR in T cells enhances antitumor immunity [J].Clin Invest,2014,124(1):188-197.

[16] Wang Y,Wang XY,Subjeck JR,et al. Temsirolimus,an mTOR inhibitor,enhances anti-tumour effects of heat shock protein cancer vaccines[J].Br J Cancer,2011,104(4):643-652.

[17] Wang Y,Camirand G,Lin Y,et al. Regulatory T cells require mammalian target of rapamycin signaling to maintain both homeostasis and alloantigen-driven proliferation in lymphocyte-replete mice[J]. Immunol,2011,186(5):2809-2818.

[18] Gattinoni L,Lugli E,Ji Y,et al. A human memory T cell subset with stem cell-like properties[J]. Nature Med,2011,17(10):1290-1297.

[19] Dougan M,Dougan S,Slisz J,et al. IAP inhibitors enhance co-stimulation to promote tumor immunity[J]. Exp Med,2010,207(10):2195-2206.

[20] Shi J,Tricot GJ,Garg TK,et al. Bortezomib down-regulates the cell-surface expression of HLA class Ⅰ and enhances natural killer cell-mediated lysis of myeloma [J]. Blood,2008,111(3):1309-1317.

[21] Tseng CW,Monie A,Wu CY,et al.Treatment with proteasome inhibitor bortezomib enhances antigen-specific CD8+ T-cell-mediated antitumor immunity induced by DNA vaccination[J]. Mol Med,2008,86(8):899-908.

[22] Noh KH,Kang TH,Kim JH,et al. Activation of AKT as a mechanism for tumor immune evasion[J]. Mol Ther,2009,17(3):439-447.

[23] Boni A,Cogdill AP,Dang P,et al.Selective BRAFV600E inhibition enhances Tcell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function[J]. Cancer Res,2010,70(13):5213-5219.

[24] Kawabe M,Mandic M,Taylor JL,et al. Heat shock protein 90 inhibitor 17 dimethylaminoethylamino-17 demethoxygeldanamycin enhances EphA2 + tumor cell recognition by specific CD8+ T cells[J]. Cancer Res,2009,69(17):6995-7003.

[25] Shrimali RK,Yu Z,Theoret MR,et al.Antiangiogenic agents can increase lymphocyte infiltration into tumor and enhance the effectiveness of adoptive immunotherapy of cancer[J].Cancer Res,2010,70(15):6171-6180.

[26] Ozao-Choy J,Ma G,Kao J,et al.The novel role of tyrosine kinase inhibitor in the reversal of immune suppression and modulation of tumor microenvironment for immune-based cancer therapies[J].Cancer Res,2009,69(6):2514-2522.

[27] Hipp MM,Hilf N,Walter S,et al. Sorafenib,but not sunitinib,affects function of dendritic cells and induction of primary immune responses[J].Blood,2008,111(12):5610-5620.

[28] Lee H,Pal SK,Reckamp K,et al.STAT3,a target to enhance antitumor immune response[J]. Curr Top Microbiol Immunol,2011,344:41-59.

[29] Balachandran VP,Cavnar MJ,Zeng S,et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido[J]. Nature Med,2011,17(9):1094-1100.

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net