

· 思路与方法学 ·

调节 DC 抗原递呈功能——中西医结合抗肿瘤
免疫治疗思路研究熊 露¹ 田少霞² 林洪生¹ 朴炳奎¹ 王 毅³ 花宝金¹

细胞免疫应答是机体抗肿瘤主动免疫应答反应的主要途径。抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)尤其是分化成熟的树突状细胞(dendritic cell, DC)向 T 细胞(包括 CD_4^+ 、 CD_8^+ 细胞)有效地递呈肿瘤抗原,是机体抗肿瘤免疫应答的关键。现已证实 DC 数量的多少与肿瘤浸润程度、淋巴结转移和预后密切相关^[1,2]。近年来有关 DC 参与肿瘤特异性主动免疫效应与机制的研究十分活跃,而提高机体免疫功能是中医药扶正培本抗肿瘤免疫治疗的作用机制之一。因此,应用中医药干预和调节 DC 的抗原递呈功能,可能是中西医结合防治恶性肿瘤研究的重要切入点之一。

1 人类 DC 的来源及其基本生物学特征

DC 自 1973 年发现以来,其起源存在争议。现大多认为其起源于骨髓的 CD_{34}^+ 造血干细胞或非淋巴样单核细胞。根据其移行的部位不同,分为滤泡状树突细胞(FDC),并指状细胞(IDC),朗罕细胞(LC)等。DC 分为两大类,即髓系 DC(M-DC)和淋巴系 DC(L-DC)。M-DC 主要来源于骨髓 CD_{34}^+ 造血干细胞,部分由血液中单核细胞经 IL-4, GM-CSF 转化而来。

DC 是已知功能最为强大的专职抗原递呈细胞,在抗原的摄取、加工、递呈及抗原的识别与 T 细胞激活中发挥重要的作用。其最大的生物学特征是能有效地刺激初始型 T 细胞(naive T cells, T_n)诱发并启动早期机体免疫应答。研究证实,DC 可通过巨吞饮、吞噬及受体介导 3 种方式摄取抗原,并在其胞内酸性液泡区将抗原降解,加工成短肽,转运至 MHC-I、II 类分子富集区,至细胞表面形成肽-MHC 分子复合物,供 T 细胞识别,从而启动早期的免疫应答,也是机体抗肿瘤早期免疫应答的关键^[3]。

2 DC 抗原递呈功能的调控机制

未成熟 DC 具有表达摄取和转运抗原的特殊膜受体,如小鼠 DC 表面的 DEC-205(CD205)等。同时低水平表达 MHC-II、共刺激分子和黏附分子,具有很强的抗原摄取、处理与加工能力,但抗原递呈功能及体外激发混合性淋巴细胞反应能力较弱,只有发育成熟的 DC 才具有强大的抗原递呈功能。

DC 可在炎症因子如 TNF- α 、IL-1、IL-4、LPS,或趋化因子如 IL-8、RANTES 以及抗原的刺激下,在向淋巴结迁移的过程中逐渐成熟,并能以非抗原依赖形式与 T 细胞聚集,诱导免疫应答反应。成熟后的 M-DC 可通过表面分子的高表达发挥抗原递呈功能。其激活 T 细胞的能力是巨噬细胞的 100~10 000 倍^[4]。DC 表面组成性高表达 MHC-II 类及 I 类分子,是 DC 递呈抗原的物质基础。成熟的 DC 还能高表达黏附分子和共刺激分子 CD80(B7-1),CD86(B7-2),CD40,CD54(ICAM-1),CD44 等。其中 CD83 分子量约为 43 000Mr,属免疫球蛋白超家族成员,是成熟 DC 特有的膜标志分子(膜糖蛋白)。CD40 高表达于 DC 膜表面,DC 的活化有赖于 CD40/CD40L 结合,从而启动 DC 的成熟,促使其形态向成熟转化。同时可使 DC 保持 MHC II 高水平表达,而上调 CD80、CD86、CD83 等共刺激分子表达。因而 DC 表面膜分子的高表达是 DC 高效递呈抗原并提供 T 细胞活化信号的分子基础,其表面分子的表达水平也是衡量其抗原递呈功能的重要标志。

3 抗原的交叉递呈是抗肿瘤免疫的重要途径

交叉递呈是指有些抗原细胞能将其携带的次要 MHC 提供给 APC,以诱导 MHC 限制性免疫应答的方式,称之为交叉递呈(cross presentation)。交叉抗原递呈作用是成熟 DC 的一个重要特征。与肿瘤抗原细胞对 T 细胞的直接活化作用不同,DC 可通过交叉抗原递呈作用,使外源性的抗原如肿瘤细胞进入 MHC-I 或 MHC-II 类途径,从而将外源性蛋白质抗原递呈给 CD_8^+ T 细胞,产生交叉激活(cross-priming),诱导机体产生抗原特异性杀伤性 T 细胞(CTL),因而对于机体

基金项目 本课题获国家自然科学基金(No. 30371821)及 2004 年度中国博士后科学基金资助

作者单位 1. 中国中医研究院广安门医院全国中医肿瘤医疗中心(北京 100053) 2. 陕西省咸阳市中医肿瘤医院 3. 清华大学原子分子纳米教育部重点学科实验室

通讯作者 熊 露, Tel 010-88001192 Fax 010-88001340,

E-mail jackkeng@163.com

万方数据

发挥抗肿瘤免疫效应具有重要的意义^[5]。

DC 对肿瘤细胞的杀伤存在两个重要途径即 (1) 由非特异性 NK 细胞依赖性的机制激发, 结果产生坏死细胞或凋亡细胞 (2) DCs 吸收和加工肿瘤抗原后通过抗原的交叉递呈, 诱导 T 细胞抗肿瘤免疫反应。其活化 T 细胞的过程首先是负荷肿瘤抗原肽的 DC 作用于 T 细胞, T 细胞接受特定的抗原信号刺激, 上调表面 CD40L, 并与 DC 表面 CD40 结合, 在激活 DC 的同时, 上调 CD80/CD86 和 CD54 的表达, 产生 IL-12 等活化因子, 从而诱导 Th1 细胞产生 IFN- γ , IFN- γ 不但诱导 DCs 成熟, 还能抑制肿瘤新生血管的生成而致肿瘤逆转^[6]。其次 B7 分子经 CD28/CTLA-4 途径和 TCR 共同作用活化 T 细胞, 使其大量增殖。一般情况下, 抗原信号的单独刺激并不能导致 T 细胞的活化, 仍需要共刺激信号的刺激, 因此这两种信号是 T 细胞活化所必需的。如 DC 抗原递呈功能低下或缺乏共刺激信号, T 细胞不但不能活化, 反而会产生针对抗原再次刺激的无反应性和免疫耐受。

4 肿瘤患者 DC 抗原递呈功能低下是肿瘤免疫逃逸的重要环节

肿瘤患者机体存在着免疫抑制及免疫功能低下是肿瘤发生、侵袭与转移的重要原因。主要表现为细胞免疫如淋巴细胞^[7]、红细胞、NK、巨噬细胞^[8]及体液免疫功能如免疫球蛋白、IL-2R 及补体水平^[9]等的抑制。近年来研究亦证实, 肿瘤细胞无法被免疫活性细胞识别是由于荷瘤宿主体内存在 DC 功能缺陷, 使其无法有效递呈肿瘤抗原, 无法激活 T 细胞去识别、杀伤肿瘤细胞^[10]。肿瘤组织中 DC 表型的改变是导致其抗肿瘤免疫功能减弱的直接原因。有研究发现癌旁组织浸润的炎性细胞中 CD80、CD86 等共刺激分子无表达或低表达, MHC-II 类分子及其共刺激分子的低表达, 可能是 DC 无法激发混合性淋巴细胞反应和抗原特异性 CTL 反应的原因^[11]。因此, 提示 DC 表面分子、共刺激分子和黏附分子的低表达或不表达, 肿瘤组织浸润性或荷瘤宿主 DC 抗原递呈功能低下^[12], 是导致肿瘤免疫逃逸的重要环节。

5 中医药干预 DC 分化与成熟是中医药治疗肿瘤研究重要的切入点

5.1 肿瘤患者 DC 功能低下是机体正气亏虚的重要表现形式 《内经》云: “正气存内, 邪不可干”; “邪之所凑, 其气必虚”; “壮人无积, 虚人有之”。《医宗必读》亦指出: “积之成也, 正气不足, 而后邪气踞之”。我科于 80 年代起, 即先后承担了国家“六五”、“七五”、“八五”^{万方数据}攻关研究, 总结出“正气内虚”是肿瘤重要的发

病学基础。正胜则邪退, 强调“扶正培本”法则在恶性肿瘤防治中占有主导地位。

现代研究亦认为人体免疫功能状态即机体正气的强弱与肿瘤的发生发展和预后有着十分密切的关系。当机体的免疫功能低下, 尤其是细胞免疫功能低下时, 免疫监视机能下降, 机体则易患肿瘤, 并与患病的严重程度以及肿瘤的转移关系密切^[13]。近年来对肺癌患者研究发现, 其普遍存在着细胞免疫功能的抑制, 其中以外周血 CD3、CD8、CD4/CD8 明显低于正常人, SIL-2R 显著升高, IgG、IgA 多处于临界状态。SIL-2R 升高越明显, 则预后越差^[9]。大量的研究证实肿瘤患者存在着 DC 功能的缺陷^[11], 从而导致肿瘤的免疫逃逸, 致使肿瘤形成或转移, 表明机体抗肿瘤免疫功能低下, DC 抗原递呈功能的缺陷, 其本质仍是机体正气亏虚的重要表现形式。

5.2 络虚流毒、邪毒结聚可能是导致 DC 抗原递呈功能低下的病理关键 “络”具有延续、贯通、承接、交互之意, 五脏生克, 脏腑表里, 皆靠经络维系, 以实现整个机体的自稳状态^[14]。络脉通过“通荣卫”、“溢奇邪”功能, 实现组织微环境与全身机能的协调统一。叶天士谓“久病入络”、“久痛入络”表明“络”既是组织细胞实现功能协调的物质载体, 又是疾病在体内传变的中心环节^[15]。我们在既往研究的基础上, 结合现代络脉理论, 认为正气亏虚, 脏腑功能失调, 痰瘀毒结滞五脏、流窜经络是肿瘤发生、发展与传变的重要病理基础。机体正气的强弱是决定肿瘤发生、发展与预后的主导因素。肿瘤患者正气亏虚, 内外毒邪(包括痰毒、瘀毒、湿毒、火毒、秽浊之毒)胶结为患, 致癌毒结聚, 正虚络损, 流毒周身, 则是肿瘤发生侵袭与转移的病理关键, 也是导致肿瘤临床治疗颇为棘手的重要原因。

中医学的经络系统当涵盖血管内皮系统、淋巴系统及神经—内分泌—免疫调节网络等结构与功能网络系统。络虚即指脏腑经络功能失衡, 络脉空虚的病理状态。所谓留邪之处, 便是正气极虚之所。因而“络虚流毒”是对肿瘤发生、发展过程中, 宿主抗邪机能(正气)与肿瘤细胞之间相互作用的动态消长关系的高度概括。回归“络虚流毒”在肿瘤的形成、发展、侵袭与转移中的生物学本质, 涉及到与肿瘤生长、侵袭与转移相关的肿瘤微环境免疫与血管新生相关细胞因子网络失衡等多个生物学层面。

肿瘤细胞在形成与发展过程中, 形成了相对独立的微环境^[16]。肿瘤微环境中免疫活性细胞(如浸润性 T、B 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞等)和包括抗体在内的多种可溶性细胞因子, 细胞外基质(ECM)、肿

瘤微血管、淋巴系统系其重要的组成部分。细胞乃处于由细胞外基质(ECM)、ECM、细胞因子等组成的信息网络中^[17]。微环境中的微血管密度(MVD)以及与肿瘤微血管生成相关细胞因子网络的失衡在肿瘤的发展、侵袭和转移,以及微环境细胞免疫功能的抑制机制中占有显著的地位。

肿瘤作为新生血管依赖性疾病,其生长、侵袭与转移高度依赖新生血管的形成。当瘤体增长至 $2 \sim 3\text{mm}^3$ 时,如果没有新生血管形成,肿瘤组织将保持休眠或退化^[18,19]。肿瘤生长需要通过毛细血管内皮细胞的旁分泌作用,直接获得生长所需的启动因子^[20]。而肿瘤细胞产生的促血管生成因子亦刺激内皮细胞的生长及生存。二者相互依赖而生存^[21]。

肿瘤血管的新生是血管新生刺激因素和血管新生抑制因素失衡的结果^[22]。肿瘤细胞本身和血管内皮细胞分泌大量的促血管生成因子如血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、表皮生长因子(EGF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、IL-6、黏附分子家族等,通过旁分泌或自分泌作用促进血管生成。位于毛细血管顶部的侵袭性内皮细胞也产生蛋白酶,溶解毛细血管基底膜,以利于肿瘤的浸润与生长。在肿瘤的侵袭与转移中,肿瘤微环境中 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、基质金属蛋白酶类 MMP、TGF- β 等与血管内皮生长抑制因子如血管抑素(angiostatin)、内皮抑素(endostatin)、血小板反应蛋白-1(TSP-1)的动态失衡、促血管生成因子优势表达,共同维持着肿瘤新生血管的形成。另外原癌基因产物如 *Sis* 编码 PDGF 血小板源性生长因子的 β 链, *ras* 基因编码蛋白 P21^{ras} 系生长因子和生长因子受体。其突变或过度表达,又可通过上调 VEGF 等促血管生成因子,促进肿瘤血管生成^[23]。突变型 P53 与 PKC 共同诱导 VEGF 表达,从而促进肿瘤转移^[24]。

伴随肿瘤新生血管形成,细胞间质进一步形成。肿瘤间质的形成过程,其本质就体现了肿瘤局部免疫的主要内涵^[25]。浸润于肿瘤微环境中的免疫细胞主要为浸润性 TIL、其次是巨噬细胞、DC 及 B 细胞。由于促血管新生因子如 VEGF 对 APC(包括 DC)的分化及活化有显著的抑制作用。TGF- β 则可通过抑制细胞因子(IFN- γ 、TNF- α 、GM-CSF)分泌,抑制免疫细胞的生长诱导 T 细胞凋亡,下调 MHC- II 类分子,抑制 DC 的功能,启动宿主的免疫抑制^[12]。致使微环境中的 TIL、DC 存在着明显的功能缺陷, TIL 呈 IL-10、TGF- β 的优势表达^[26]。IL-2、IFN- γ 表达则缺如^[27]。另外

肿瘤细胞高表达 FasL,至少导致肿瘤组织中及肿瘤患者血循环中 T 淋巴细胞功能受抑,且使对凋亡敏感性增高。

由于肿瘤微血管仅排列单层内皮细胞,缺乏平滑肌,基底膜变薄或缺如,使之比正常成熟血管更容易被肿瘤细胞侵袭或穿透。进入循环后的肿瘤细胞如不能尽快与血管内皮细胞黏附,则可被循环中的淋巴细胞、单核巨噬细胞、NK 及 DC 识别并清除。但由于肿瘤微循环中免疫细胞存在着免疫抑制,加之肿瘤自身存在的免疫逃逸机制,肿瘤细胞得以存活并发生远处转移。可见机体及微环境的细胞免疫机能的抑制在肿瘤的免疫逃逸及侵袭与转移机制中发挥关键性作用。

以肿瘤血管生成为核心,肿瘤微环境血管生成因子网络的失衡,癌基因突变或过度表达,细胞免疫的抑制等,客观上形成适合肿瘤细胞存活、增殖、侵袭与转移的微环境,具备了中医“毒邪”致病的基本特征,当属中医“络毒”之范畴。“络虚流毒”有着明确的生物学基础。肿瘤的演进因虚留毒,毒聚而络生,因毒而络虚,络虚而流毒,是恶性肿瘤中医学病机演变的明显特征。

生理状态下绝大多数体内髓系 DC 处于非成熟状态,需由外周组织获取抗原信息,并经过 4 个阶段(前体阶段、未成熟期、迁移期、成熟期),通过淋巴管和(或)血循环进入次级淋巴器官,在趋化因子作用下发生迁移(migration)并分化成熟。表明 DC 的分化与成熟以及激发 T 细胞应答反应过程,与中医学范畴的“络道”的调畅,微环境结构与功能的相对恒定(阴阳、气血平衡)息息相关。病理状态下,肿瘤患者机体内环境(气血、阴阳)的失衡,癌毒结聚、络虚流毒,也无疑对 DC 的分化成熟及能否有效激发早期抗肿瘤免疫应答反应产生重要的影响。

而新近的研究也已初步证实扶正培本功能的中药具有一定的调节 DC 表面分子表达的趋势,已证实某些中药体外对 DC 的成熟有一定的调节作用^[28]。对黄芪多糖(注射液)及灵芝多糖的流式细胞仪检测,初步表明对肿瘤患者 DC 有一定促进增殖作用^[29]。亦有研究发现中药多糖可促进骨髓粒/巨噬细胞数量,诱导机体多种细胞因子如 IFN、TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6 的产生,而以上细胞因子对 DC 均有不同程度的诱导分化的作用。

因而可以认为络虚流毒、邪毒结聚可能是导致 DC 抗原递呈功能低下的重要病理因素,应用中药扶正培本,通络解毒,通过干预和调节肿瘤患者 DC 的抗原递呈功能,可能是今后中西医结合防治肿瘤的重要切入点之一。

6 中医药诱导 DC 分化与成熟的治疗策略

扶正培本法则在中医药防治肿瘤中占有重要的地位。有研究对具有代表性的《医方类聚》、《丹溪心法》、《医学必读》等 10 余部医学著作进行了统计分析,其中 981 首治疗肿瘤的方剂中配合补益药物的 538 首,占总数的 54%。大量的研究证实扶正培本类中药或复方大多具有增强或调节机体特异性或非特异性免疫功能的作用。如黄芪、人参、党参、白术、茯苓、桑寄生、灵芝、薏苡仁、仙灵脾、鹿茸等均有增强 T 细胞功能的作用。肉桂、仙茅、菟丝子、黄精等有增强 B 细胞功能,提高免疫球蛋白功能。鳖甲、玄参、天冬、麦冬、北沙参等有延长免疫球蛋白半寿期,而银耳、地黄、阿胶、蒲公英、柴胡、地丁、五味子、枸杞子、女贞子、桑枝、白芍等具有提高淋巴细胞转化率之功^[30]。

我科在扶正培本治则指导下研制成功的中药复方“健脾益肾冲剂”(白术、党参、枸杞子、女贞子、补骨脂等),以及治疗肺癌的国家Ⅲ类新药“肺癌平膏”,经反复临床与实验验证,可明显提高巨噬细胞吞噬功能,提高 NK 杀伤活性,改善肺癌患者体液免疫及细胞免疫功能,减轻化疗对消化系统、造血系统的毒副反应、提高化疗效果、具有确切的抗肿瘤、抗复发与抗转移作用。中药单体或注射液如参一胶囊、参芪扶正注射液等均证实具有提高机体细胞与体液免疫功能的作用。表明改善机体免疫机能是扶正培本法则防治肿瘤的重要作用机制之一。

因此,我们可以采用扶正培本中药复方或单体,针对肿瘤患者机体存在着免疫功能低下、DC 功能的抑制以及肿瘤的免疫逃逸机制,在中医理论框架内,把中医扶正培本治则即提高机体抗邪机能的机制与 DC 抗原递呈功能有机地结合,应用扶正培本为主的中药或复方制剂,作为外源性免疫调节剂,通过(1)调节肿瘤患者细胞免疫与体液免疫功能(2)诱导体内多种细胞因子及趋化因子的产生,促进 DC 分化与成熟(3)发挥中药复方多途径、多靶点、多环节的作用优势,清除诸邪流毒,以期干预和调节患者 DC 表面分子的表达,调节其抗原递呈功能,提高患者抗肿瘤免疫机能,抑制肿瘤形成、增殖、侵袭与转移。

近年来,DC 作为免疫佐剂用于肿瘤的生物治疗,在 B 淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、前列腺癌、肾癌治疗中取得一定的治疗前景^[31],受到了广泛的关注。应用中医药诱导 DC 分化与成熟,干预调节其抗原递呈功能,阐明中医药扶正培本治则抗肿瘤的分子机制,可望为中医药防治恶性肿瘤开辟全新的研究思路与治疗靶点,并为中医药参与高效 DC 疫苗制备及

肿瘤防治研究领域奠定理论基础。

参 考 文 献

- Schroder S, Schwarts W, Rehenpenning W, et al. Dendritic of Lanhans cells and prognosis in patients with papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1988;89:295—298.
- Lotze MT, Jaffe R. Dendritic cells: Biology and clinical applications. New York: Academic Press, 2001:425—437.
- 朱迅主编. 免疫新进展. 北京:人民卫生出版社, 2002:209—232.
Zhu X, editor. New progress in immunology. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002:209—232.
- Zivogel L, Mayordomo J, Tjandrawan T, et al. Therapy of murine tumors with tumor peptide-pulsed dendritic cells: dependence on T cells, B7 costimulation, and T help cell 1-associated cytokines. *J Exp Med* 1996;183:87.
- Sauter B, Albert ML, Francisoco L, et al. Consequence of cell death: exposure to necrotic tumor cell, but not primary tissue cell or apoptotic cells, induces the maturation of immunostimulatory dendritic cells. *J Exp Med* 2000;191(3):423—434.
- Sallusto F, Palermo B, Lenig D, et al. Distinct patterns and kinetics of chemokine production regulate dendritic cell function. *Eur J Immunol* 1999;29(5):1625—1671.
- 刘扬. 肺癌患者外周血红细胞免疫功能和 T 细胞亚群测定临床观察. *中国肿瘤临床* 1997;24(4):288.
Liu Y. Clinical observation and assay of erythrocyte immune function and T lymphocyte subpopulations in peripheral blood in patients with lung cancer. *Chin Oncol* 1997;24(4):288.
- 胡威平. 肺癌患者肺泡巨噬细胞抗肿瘤免疫功能研究. *湖南医科大学学报* 1998;23(3):285.
Hu WP. Study on anti-tumor immune function of macrophage in patients with lung cancer. *J Hunan Univ Med* 1998;23(3):285.
- 王秋月. 肺癌患者血清可溶性白细胞介素-2 受体和免疫球蛋白检测的临床意义. *中国医科大学学报* 1996;25(4):419.
Wang QY. Assay of soluble IL-2R and immunoglobulin in serum and its clinic significance in patients with lung cancer. *J Chin Univ Med Sci* 1996;25(4):419.
- Dmitry I, Frank C, David P, et al. Dendritic cells in antitumor immune responses defective antigen presentation in tumor-bearing hosts. *Cell Immunol* 1996;170(1):101—103.
- Dmitry I, Sorena N, Jadranko C, et al. Dendritic cells grown from bone marrow precursors, but not mature DC from tumor bearing mice, are effective antigen carriers in the therapy of established tumor. *Cell Immunol* 1996;170(1):111—114.
- Yamaguchi YH, Tsumura M. Contrasting effects of TGF- β_1

- and TNF- α on the development of dendritic cells from progenitors in mouse bone marrow. *Stem Cells* 1997 ;15:144.
- 13 倪家连. 原发性肝癌过继免疫治疗现状. *国外医学肿瘤学分册* 1993 20(3):140.
Ni JL. Review of adoptive immunotherapy for primary hepatoma. *For Med Sci :Cancer* 1993 20(3):140.
 - 14 邱幸凡主编. 络病理论与临床. 西安:陕西科技出版社, 1991:15.
Qiu XF, editor. Clinic and theory on collaterals and subcollaterals. Xi'an: Shaanxi Science and Technology Press, 1991:15.
 - 15 李燕, 赵燕, 黄启福, 等. 中医络病理论的现代认识. *北京中医药大学学报* 2002 25(3):2.
Li Y, Zhao Y, Huang QF, et al. Understanding of the TCM collateral disease theory on the basis of modern medical sciences. *J Beijing Univ CM* 2002 25(3):2.
 - 16 Stuhler G, Walden P. Cancer immune therapy. Beijing: The Chemistry and Industry Press, 2004:85—95.
 - 17 Gullberg D, Ekblom P. Extracellular matrix and its receptors during development. *Int Dev Biol* 1995 39(5):845—854.
 - 18 Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nature Med* 1995 1(1):27—31.
 - 19 Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995 333(26):1757—1763.
 - 20 Cao Y. Therapeutic potentials of angiostatin in the treatment of cancer. *Haematologica* 1999 84(7):643—650.
 - 21 Folkman J. Tumour angiogenesis and tissue factor. *Nat Med* 1996 2(2):167.
 - 22 Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. *Ann Rev Med* 1998 49:407—424.
 - 23 周清华主编. 肺癌基础研究与临床进展. 北京:科学出版社, 1999:116—157.
Zhou QH, editor. Clinic and fundamental research progress for lung cancer. Beijing: Science Publishing House, 1999:116—157.
 - 24 Fontanini G, Boldrini L, Vignati S, et al. Bcl-2 and p53 regulate vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated angiogenesis in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer* 1998 34(5):718—723.
 - 25 汤钊猷主编. 现代肿瘤学. 上海:上海医科大学出版社, 2002:248—249.
Tang ZY, editor. Modern Oncology. Shanghai: Shanghai Medical University Press 2002:248—249.
 - 26 Lecke CD, Philpot JC, Metcalfe AM, et al. Inhibiting mutations in the transforming growth factor β type 2 receptor in the recurrent human breast cancer. *Cancer Res* 2001 61:482.
 - 27 Sudarshan CJ, Galon Y, Zhou J, et al. TGF- β does not inhibit IL-12 and IL-2-induced activation of janus kinases and STATs. *Immunol* 1999 162:2974.
 - 28 林志彬. 灵芝抗肿瘤活性与免疫调节功能的研究进展. *北京医科大学学报* 2002 34(5):493—498.
Lin ZB. Review of studies on the anti-tumor activity and immunomodulating effect of Ganoderma. *Peking Univ Med Sci* 2002 34(5):493—498.
 - 29 Cao LZ, Lin ZB. Regulation on maturation and function of dendritic cells by Ganoderma lucidum polysaccharides. *Immunol Lett* 2002 83:163—169.
 - 30 阴健, 郭力弓, 主编. 中药药理现代研究与临床应用. 北京:学苑出版社, 1996:328—430.
Ying J, Guo LG, editors. Modern clinical application and pharmacomechanism study on traditional Chinese drug. Beijing: Xueyuan Publishing House, 1996:328—430.
 - 31 Reichardt VL, Okada CY, Liso A, et al. Idiotype vaccination using dendritic cells after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma-A feasibility study. *Blood* 1999 93:2411—2419.

(收稿 2004-03-19 修回 2004-07-02)

《湖北中医杂志》是综合性中医药科技期刊,由湖北中医学院主办,国内外公开发行。本刊设有论著、名医经验、专病证治、中西医结合、诊断与治法、临床报道、方药纵横、针灸骨伤、中药园地、养生护理、综述等栏目,用以介绍和交流有关中医或中西医结合方面的最新成果。本刊适宜各级中医、中西医结合工作者和中医爱好者阅读。本刊为月刊,大16开本,每期56页,每月10日出版。每册定价4.00元,全年定价48元。统一刊号CN 42-1189/R, ISSN 1000-0704。国内代号38-52,国外代号D753M。欢迎新老订户订阅。如读者在当地邮局订阅不便,编辑部可代办邮购。地址:武汉市武昌区昙华林特1号湖北中医学院内。

《中国中医药现代远程教育》杂志是面向国内外公开发行的国家级科技期刊。本刊设有远教航标、远教校园、温故知新、

环球视点、临床指南、科学前沿、人物在线、医药万象、薪火传承、教育纵横、学员天地等栏目。本刊为月刊,国际标准16开本,每期48页,每册定价10.00元,半年60.00元,全年120.00元。本刊国内外公开发行,国内邮发代号82-107,读者可到当地邮局订阅,也可直接向编辑部订购。中国国际图书贸易总公司负责国外发行。凡是直接向编辑部订购2005年全年12期杂志的用户,将免费获得中华中医药教育在线(www.iTCMedu.com)学习卡1张,学习内容为国家级中医药继续教育项目,学分数为6个I类学分。地址:北京市朝阳区关东店北街核桃园30号瑞昌国际大厦B座301《中国中医药现代远程教育》杂志编辑部。邮编:100020;电话:(010)65866868-825;E-mail:zhongyuan@ichinam.com