

基因工程腺病毒(H101)瘤内注射联合化疗 治疗头颈部及食管鳞癌的Ⅲ期临床研究

夏忠军¹, 常建华¹, 张力¹, 姜文奇¹, 管忠震¹, 刘基巍²,
张阳³, 胡晓桦⁴, 吴国华⁵, 王华庆⁶, 陈正常⁷, 陈建超⁸,
周清华⁹, 陆建伟¹⁰, 樊青霞¹¹, 黄建瑾¹², 郑晓¹³

Phase III Randomized Clinical Trial of Intratumoral Injection of E1B Gene-deleted Adenovirus (H101) Combined with Cisplatin-based Chemotherapy in Treating Squamous Cell Cancer of Head and Neck or Esophagus

XIA Zhong-Jun¹, CHANG Jian-Hua¹, ZHANG Li¹, JIANG Wen-Qi¹, GUAN Zhong-Zhen¹,
LIU Ji-Wei², ZHANG Yang³, HU Xiao-Hua⁴, WU Guo-Hua⁵, WANG Hua-Qing⁶,
CHEN Zheng-Chang⁷, CHEN Jian-Chao⁸, ZHOU Qing-Hua⁹, LU Jian-Wei¹⁰,
FAN Qing-Xia¹¹, HUANG Jian-Jin¹², ZHENG Xiao¹³

1. 中山大学肿瘤防治中心内科, 广东广州 510060
2. 大连医科大学附属第一医院肿瘤科, 辽宁大连 116011
3. 大连医科大学附属第二医院肿瘤科, 辽宁大连 116011
4. 广西医科大学附属肿瘤医院内科, 广西南宁 510021
5. 上海第二医科大学附属新华医院肿瘤科, 上海 200092
6. 天津医科大学附属肿瘤医院内科, 天津 300060
7. 中国人民解放军第三军医大学附属新桥医院肿瘤科, 重庆 400037
8. 四川省肿瘤医院内科, 四川成都 610041
9. 四川大学附属华西医院肿瘤科, 四川成都 610041
10. 江苏省肿瘤医院内科, 江苏南京 210009
11. 郑州大学附属第一医院肿瘤科, 河南郑州 450052
12. 浙江医科大学附属第二医院肿瘤科, 浙江杭州 310017
13. 浙江省肿瘤医院内科, 浙江杭州 310022

通讯作者: 管忠震

Correspondence to: GUAN Zhong-Zhen

Tel: 86-20-87343365

Fax: 86-20-87343535

E-mail: zgzuan@21.cn.com

收稿日期: 2004-06-22
修回日期: 2004-06-22

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: H101 is an E1B-55 kDa gene-deleted replication-selective adenovirus, which showed a significant antitumor activity. This study was to compare effects and toxicities of intratumoral H101 injection combined with cisplatin plus 5-fluorouracil (PF) regimen or adriamycin plus 5-fluorouracil (AF) regimen versus PF or AF regimen alone in treating patients with head and neck or esophagus squamous cell cancer. **METHODS:** A total of 160 patients were recruited. PF regimen (cisplatin 20 mg/m² ivgtt, qd × 5d; 5-fluorouracil 500 mg/m² ivgtt, qd × 5d) was administered to patients have no history of PF chemotherapy, or sensitive to PF chemotherapy, while AF regimen (adriamycin 50 mg/m² iv, d1; 5-fluorouracil 500 mg/m² ivgtt, qd × 5d) was administered to patients didn't response to PF regimen. All patients were randomized to either receive intratumoral H101 injection (5.0 × 10¹¹ - 1.5 × 10¹² VP/day for 5 consecutive days every 3 weeks) or not. Treatment repeated every 3 weeks, all patients have to receive at least 2 cycles of chemotherapy. **RESULTS:** Among 123 accordant patients, overall response rate of PF plus H101 group (group A1) was 78.8% (41/52), of PF alone group (group B1) was 39.6% (21/53), of AF plus H101 group (group A2) was 50.0% (7/14), of AF alone group (group B2) was 50.0% (2/4). Differences of response rates between group A1 and group B1, between group A1 + A2 and group B1 + B2 were significant (P = 0.000). Main side effects were fever (45.7%), injection site reaction (28.3%), and influenza-like symptoms (9.8%). **CONCLUSION:** Intratumoral H101 injection showed a distinct efficacy in patients with squamous cell cancer of head and neck or esophagus, and was relatively safe. **KEYWORDS:** E1B gene-deleted adenovirus (H101); Head and neck neoplasms; Esophagus neoplasms; Intratumoral injection; Response rate; Toxicity

【摘要】 背景与目的: H101 是利用基因重组技术得到的一种删除了 E1B 部分基因片段的溶瘤腺病毒, 其在一定剂量范围内对肿瘤有明显的抑制作用。本研究目的是比较 H101 瘤内注射联合顺铂 (cisplatin, DDP) + 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 或阿霉素 (adriamycin, ADM) + 5-FU 方案化疗与单纯化疗对头颈、食管鳞癌的治疗效果及毒副作用。方法: 160 例入选患者根据过去化疗史分别选定不同化疗方案。未用过 PF 方案化疗或用过 PF 方案有效者采用 PF 方案化疗, 已用过 PF 方案无效者则采用 AF 方案化疗。采用多中心随机对照分组, 分别加用 (A 组) 或不加用 (B 组)

肿瘤浅表病灶内注射 H101。两组均为 21 天一个周期,所有患者至少接受 2 个周期的治疗。结果:完全符合方案标准的病例 123 例, A1 组(PF + H101)有效率为 78.8%, B1 组(PF only)为 39.6%, A2 组(AF + H101)为 50% (7/14), B2 组(AF only) 50% (2/4)。A1、B1 组间以及 A1 + A2、B1 + B2 组间疗效差异有显著性($P = 0.000$)。45.7% 病例出现轻~中度发热, 28.3% 出现注射局部反应, 9.8% 出现流感样症状。结论: H101 注射液瘤内局部注射联合化疗的客观有效率比单纯化疗组高,显示 H101 瘤内注射对于头颈、食管鳞癌具有明确的治疗作用,且具有较高的安全性。

关键词: E1B 敲除腺病毒(H101); 头颈肿瘤; 食管肿瘤; 瘤内注射; 有效率; 不良反应

中图分类号: R739.91 R735.1 R730.5 文献标识码: A
文章编号: 1000-467X(2004)12-1666-05

基因工程腺病毒注射液(H101)是一种经过基因重组技术得到的 E1B 敲除腺病毒。临床前实验结果证明, H101 在 p53 基因缺乏或异常的肿瘤中能特异性复制并产生复制依赖性细胞毒作用,而对正常人体细胞无明显的细胞毒作用。H101 在一定剂量范围内对肿瘤有明显的抑制作用,疗效呈剂量依赖关系。I、II 期临床试验结果表明^[1,2] H101 单药治疗头颈、食管恶性肿瘤具有一定的疗效,如同时与化疗联合则有助于提高化疗的疗效,且无严重不良反应。本研究通过比较 H101 瘤内注射联合化疗与单纯化疗对头颈、食管鳞癌的治疗效果,评定 H101 在头颈、食管鳞癌治疗中的作用。

1 资料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 入组条件 (1)病理组织学确诊的头颈、食管鳞癌患者 (2)年龄 18~75 岁 (3)有无法切除或术后复发转移的浅表可测量肿瘤病灶,且不超过 5 个 (4)体力状况 0~2 级(WHO 分级),预计生存期大于 6 个月 (5)无明显骨髓抑制及肝肾功能损坏; (6)签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)有 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)、顺铂(cisplatin, DDP)、阿霉素(adriamycin, ADM)或 H101 同类生物制剂过敏史者; (2)有恶性血液系统疾病、中枢神经系统恶性肿瘤或合并其它恶性肿瘤者; (3)哺乳、妊娠期妇女或重要脏器功能受损者; (4)4 周内接受过抗肿瘤治疗或使用过免疫抑制剂及正在使用抗病毒药物者。

1.2 病例资料

自 2002 年 10 月至 2004 年 3 月,在 13 个试验

基地中累计入组患者 170 例,160 例完成临床试验,其中男性 126 例,女性 34 例,中位年龄为 51 岁(24~77 岁)。160 例患者包括鼻咽癌 91 例,食管癌 16 例,原发灶不明转移性鳞癌 6 例,颈部鳞癌 2 例,口腔肿瘤 28 例,会厌癌 12 例,鼻腔鼻窦癌 2 例,甲状腺鳞癌 1 例,肺鳞癌 2 例。试验中因受试者不符合入组标准共剔除 18 例(11.3%);因患者失访和意愿退出 19 例(11.9%)。符合试验方案并完成试验的患者 123 例,占受试者总数的 76.9%(123/160)。

1.3 治疗方案

H101 剂型为针剂,规格:每支 0.5 ml,每支含 5.0×10^{11} VP,比活性 $> 1:60$ TCID₅₀。批号 20010501, 20020101, 20021001, 20030401。所有制剂由上海三维生物技术有限公司提供。

所有入选患者均接受化疗。过去未用过 PF 方案(DDP 20 mg/m² 静滴, d₁₋₅; 5-FU 500 mg/m² 静滴, d₁₋₅)化疗或曾用过 PF 方案治疗有效者,继续用 PF 方案化疗。已用过 PF 方案无效者则采用 AF 方案(ADR 50 mg/m² 静注 d₁; 5-FU 500 mg/m² 静滴, d₁₋₅)化疗。

按照分层随机分组的方法将入选患者分配到 A 组(H101 联合化疗)和 B 组(单纯化疗)。A 组受试者的 H101 注射剂量为每人每天 5.0×10^{11} VP,连续 5 天瘤内注射,观察 16 天,共 21 天为一个周期,同时按前述原则分别予以 PF 或 AF 方案化疗。B 组受试者不用 H101 单用化疗。一线患者采用 PF 方案,PF 治疗失败后的二线患者采用 AF 方案,分为 1、2 亚组,共分为 A1、B1 及 A2、B2 四组。所有患者应至少接受 2 个周期治疗,但不宜超过 5 个周期。治疗期间禁用其他抗肿瘤药、抗病毒药、免疫抑制剂及大剂量糖皮质激素,但可用止吐药、解热镇痛药及集落刺激因子。

1.4 评定指标

将局部肿瘤的客观疗效即肿瘤客观有效率(tumor response rate)作为第一评定指标,按照 WHO 的抗肿瘤药物疗效评价标准,将客观疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、轻微缓解(minuteness response, MR)、病情稳定(stable disease, SD)、病情进展(progression disease, PD) 5 级。将肿瘤进展时间(time to progression, TTP)作为第二评定指标。不良反应采用 NCI 的标准分为 I~IV 级。

1.5 统计学方法

数据以百分率、均数 ± 标准差、中位数和 95%

可信限表示,两组间率的比较用 χ^2 检验,肿瘤进展时间用Kaplan-Meier检验。

2 结果

2.1 疗效

对123例完全符合试验方案的受试者疗效进行统计分析(表1)。从目标病灶看,A组66例受试者中6例CR、42例PR、3例MR、12例SD、3例PD,有效

率为72.7%(48/66);B组57例受试者中2例CR、21例PR、6例MR、24例SD、4例PD,有效率为40.4%(23/57)。两组间差异有显著性($P=0.000$)。从受试者全身疗效看,A组3例CR、44例PR、3例MR、11例SD、5例PD,有效率为71.2%(47/66);B组1例CR、19例PR、6例MR、22例SD、9例PD,有效率为35.1%(20/57)。两组间差异有显著性($P=0.000$)。

表1 治疗组与对照组客观有效率的比较

Table 1 Comparison of response rate between two groups

Group	n	Injected lesion (n, %)					Total lesion (n, %)					P value
		CR	PR	MR	SD	PD	CR	PR	MR	SD	PD	
H101 plus PF or AF	66	6(9.1)	42(63.6)	3(4.5)	12(18.2)	3(4.5)	3(4.5)	44(66.7)	3(4.5)	11(16.7)	5(7.6)	0.001
PF or AF alone	57	2(3.5)	21(36.8)	6(10.5)	24(42.1)	4(7.0)	1(1.8)	19(33.3)	6(10.5)	22(38.6)	9(15.8)	0.000

CR: complete response; PR: partial response; MR: minuteness response; SD: stable disease; PD: progression disease.

一线患者105例,其中A1组52例,B1组53例;二线患者18例,其中A2组14例,B2组4例。

对A1、B1组疗效的统计分析发现,两组浅表目标病灶的有效率分别为78.8%和39.6%,相差达39.2%,差异有显著性($P=0.000$),见表2。此差异相比于包括一线及二线治疗情况的A、B两组疗效差异(72.7% vs. 40.4%)更加明显,H101对一线病例疗效较好。由于A2、B2组病例数较少,目前尚不能进行统计分析。

表2 一线病例治疗组与对照组的客观有效率比较

Table 2 Comparison of response rate between two groups of first line cases

Group	n	Injected lesion (%)	Total lesion (%)	P value
H101 plus PF	52	41(78.8)	40(76.9)	0.000
PF alone	53	21(39.6)	19(35.8)	0.000

A组鼻咽癌的有效率为75.6%,B组为57.1%,两组疗效相差18.5%,显示合并H101治疗组疗效较好,但因例数较少,未达到统计学意义($P=0.081$)。

2.2 肿瘤进展时间(TTP)

两组患者肿瘤进展时间的生存曲线用Kaplan-Meier进行拟合(见图1)。目前所得的结果看,试验组患者的无进展时间均较对照组长。采用log-rank检验,A、B组间的TTP无显著性差异($P>0.05$)。大部分鼻咽癌患者在治疗后90天病灶虽无进展,仍进行了放射治疗,其TTP以90天计算,对统计学分析造成一定影响。

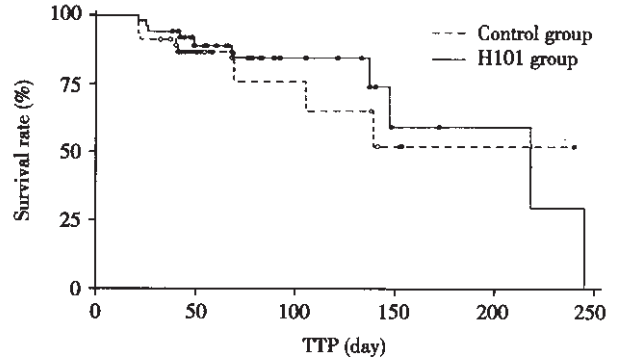


图1 两组患者疾病进展时间的生存曲线

Figure 1 Survival curves of two groups according to time to progression (TTP)

2.3 不良反应

在本临床试验期间主要的不良反应有发热、注射局部反应、流感样症状、白细胞下降、血小板下降、肝肾功能异常、脱发、恶心呕吐等。

对123例受试者的发热情况进行分析时发现,A1组52例受试者中,27例在注射H101后出现发热,A2组14例中7例注射H101后发热。B组受试者均无发热。对受试者较多的一线病例发热与疗效的关系进行分析后发现,浅表目标病灶有效(CR+PR)率分别为81.5%(22/27)、76.0%(19/25),似以伴有发热者客观有效率较高。

A组受试者的局部反应、流感样症状、发热的发生率分别为28.3%、9.8%、45.7%,B组受试者的上述反应发生率分别为3.0%、1.5%、1.5%,两组间差异有显著性($P<0.05$),故认为上述反应与

H101 有关。以上反应多数能自行缓解,个别发热病例接受了柴胡、消炎痛等对症处理后缓解。

A 组白细胞、粒细胞下降的发生率分别为 59.8%、42.4%,B 组的发生率分别为 29.9%、22.4%。白细胞下降在两组间差异有显著性($P < 0.05$),认为很可能与 H101 有关。受试者在注射 G-CSF,口服升白胺、参芪片后,多数恢复正常。

A、B 组的其它不良反应,如恶心呕吐、血小板降低、肝肾功能异常、脱发等,无显著性差异($P > 0.05$)。在试验间歇期或经对症处理后,多数病例恢复正常。上述反应为化疗药物的常见副作用,评价与 H101 无关。

3 讨论

H101 是利用基因工程技术对人 5 型腺病毒(Ad5)进行基因重组得到的一种溶瘤腺病毒,主要是删除了人 5 型腺病毒的 E1B-55 kDa 和 E3 区 19 kDa 基因片段,具有在肿瘤细胞中特异性复制而最终导致溶瘤的特性。其机理之一是野生型腺病毒基因中 E1B 区编码的 55 kDa 蛋白可以与 P53 蛋白相结合,从而抑制 p53 基因对腺病毒的清除作用。由于 H101 病毒不能编码产生 E1B-55 kDa 蛋白,使得 H101 病毒在 p53 正常的细胞中不能复制。而在 p53 基因突变的肿瘤细胞中,因无 p53 基因的抑制作用,所以 H101 可以大量复制。此外,E3 区 19 kDa 基因片段的删除使得病毒在体内易于被免疫系统清除,增加了临床应用的安全性。其特异性杀死肿瘤细胞的原理有:(1)直接在肿瘤细胞中复制、包装,最终导致肿瘤细胞裂解。(2)增加受感染肿瘤细胞对由细胞因子等引起的免疫反应的敏感性,加速受感染细胞的死亡。(3)H101 表达的抗原诱发 MHC-Ⅱ 在被感染肿瘤细胞表面的表达,引导机体产生针对性的 T 细胞免疫反应。(4)E1A 区可以增强肿瘤细胞对化疗的敏感性。临床前实验结果证明,H101 在 p53 基因缺乏或异常的肿瘤中能特异性复制并产生复制依赖性细胞毒作用,在一定剂量范围内对肿瘤有明显的抑制作用,疗效呈剂量依赖性关系,而对正常人体细胞无明显的细胞毒作用。

对本试验受试者治疗状况进行分层分析,结果显示一线病例中,A1、B1 组有效率分别为 78.8%、39.6%,差异有显著性,有效率为文献报道^[3]相似。本组疗效优于 ONYX-015 在头颈肿瘤中的结果(60% vs 35%),两组有效率差异的扩大表明,H101 的抗癌活性可能高于 ONYX-015。

本研究结果显示,H101 联合化疗的 A 组有效率明显优于 B 组,方案中使用的化疗药物顺铂、阿霉素、5-FU 等,都通过各种机制作用于肿瘤细胞的 DNA,导致对肿瘤的杀灭作用,且均为细胞非周期特异性药物。而 H101 的溶瘤机理是通过 H101 在肿瘤细胞内的大量复制、干扰宿主细胞的机能而实现,也无明显的细胞周期特异性。ONYX-015 的实验结果^[4]还表明,顺铂、5-FU 等化疗药对病毒的复制能力无抑制作用。因此在临床上联合使用 H101 和化疗药物,是完全可行的。

此外,近年来发现人类 5 型腺病毒早期表达的 E1A 区域(Ad5. E1A)具有抑癌作用,可以正向或负向调节多种肿瘤基因的转录,比如在转录水平抑制 erbB2 高表达的肿瘤细胞^[5],通过调节肿瘤细胞的免疫反应抑制 erbB2 低表达的肿瘤细胞^[6,7];通过增强转移抑制基因 nm23 的表达抑制肿瘤的转移^[8];通过阻断 NF- κ B 的活性和调节细胞内基因表达,增加肿瘤细胞对放射治疗和化学治疗的敏感性^[9],且此作用不依赖于 p53 基因的功能状态^[10-12]。结合本试验的结果以及文献资料,认为 H101 与化疗药物联合应用会产生良好的协同作用,可以使患者得到最大受益。

本临床试验入选的病例中,鼻咽癌患者居多,从试验结果看,A 组鼻咽癌患者有效率为 75.6%,B 组为 57.1%,两组间差异没有显著性,相信通过增加病例数,A、B 组间鼻咽癌患者的疗效有可能会达到统计学差异。此外,A 组中的食管癌、会厌癌、口腔癌等的疗效都优于 B 组,表明 H101 对上述肿瘤有明确的治疗作用,整个 A 组的疗效明显优于 B 组。

通过本研究我们发现,A 组患者中有发热者疗效优于不发热者,在病例数较多的 A1 组中,二者浅表目标病灶的有效率分别为 81.5%、76.0%。更值得注意的是,发热者远处病灶的疗效也优于不发热者(29.6% vs. 8.0%)。在 H101 Ⅱ期临床试验中也观察到类似现象^[2],提示注射 H101 后发热的病例整体疗效较好,可能并非化疗的全身治疗作用。发热患者应用 H101 增强疗效的机理尚不清楚,可能机理有:(1)发热可以增强病毒的复制,从而增加其溶瘤活性;(2)通过诱导产生热休克蛋白,将病毒破坏肿瘤细胞时所释放的肿瘤抗原信息通过与体内功能最强的抗原递呈细胞——树突细胞(DC)上的特异性受体 CD91 结合递呈给 DC,再由 DC 递呈给人体免疫系统^[13],从而在一定程度上激发起机体的特异性抗肿瘤免疫功能,最后通过免疫系统来杀灭其他部

位的同源病灶^[14, 15]。当 HSP 与肿瘤抗原形成 HSP-肽复合物后,活化 CTL 反应的能力是单纯肽和 HSP 的数百倍^[16],所以不仅 H101 注射局部的疗效可以被大大加强,而且还作用于远处未接受注射的病灶。

H101 主要的不良反应为发热、局部反应和流感样症状。局部反应并不严重,未做任何处理多数可以自愈。发热多为轻~中度,停药 24 h 后未做任何处理即缓解,但也有个别患者因无法耐受或体温较高接受了对症处理,体温很快恢复正常。从试验情况可见,发热是可以耐受的,没有患者因发热而退出试验或导致严重不良事件。

本试验中较多见的不良反应有恶心呕吐、白细胞降低、粒细胞降低等,为临床常见的化疗反应,在试验间歇期或给予升白细胞药物后,均可恢复正常。但统计发现,治疗组白细胞、粒细胞降低的发生率均高于对照组(59.8%、42.4% vs. 29.9%、22.4%)。文献资料表明^[17],病毒感染早期可能会导致白细胞降低。尽管在 H101 的 I 期及 II 期单药临床试验中未观察到此现象,但合用化疗药物后,可能会增加化疗药物对白细胞的抑制作用,因此认为此副作用与 H101 有一定关系。考虑到治疗组的有效率远高于对照组,认为化疗联用 H101 带来的收益远大于白细胞降低所引起的不利,患者可以接受。

参 考 文 献

- [1] 袁中玉,张力,李苏,等. E1B 缺失腺病毒瘤内注射治疗恶性肿瘤的安全性研究[J]. 癌症, 2003, 22(3): 310 - 313.
- [2] 徐瑞华,袁中玉,管忠震,等. 瘤内注射 E1B 缺失腺病毒治疗恶性肿瘤的 II 期临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2004, 14(1): 12 - 18
- [3] Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, et al. a controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer [J]. Nat Med, 2000, 6(8): 879 - 885.
- [4] Heise C, Lemmon M, Kim D. Efficacy with a replication-selective adenovirus plus cisplatin-based chemotherapy: dependence on sequencing but not p53 functional status or route of administration [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(12): 4908 - 4914.
- [5] Chang JY, Xia W, Shao R, et al. Inhibition of intratracheal lung cancer development by systemic delivery of E1A [J]. Oncogene, 1996, 13(7): 1405 - 1412.
- [6] Frisch SM, Dolter KE. Adenovirus E1a-mediated tumor suppression by a c-erbB-2/neu-independent mechanism [J]. Cancer Res, 1995, 55(23): 5551 - 5555.
- [7] Sanchez-Prieto R, Quintanilla M, Cano A, et al. Carcinoma cell lines become sensitive to DNA-damaging agents by the expression of the adenovirus E1A gene [J]. Oncogene, 1996, 13(5): 1083 - 1092.
- [8] Steeg PS, Bevilacqua G, Pozzatti R, et al. Altered expression of NM23, a gene associated with low tumor metastatic potential, during adenovirus 2 E1a inhibition of experimental metastasis [J]. Cancer Res, 1988, 48(22): 6550 - 6554.
- [9] Karunagaran, Inhibition of nuclear factor-KB activity is involved in E1A-mediated sensitization of radiation-induced apoptosis [J]. J Biol Chem, 1997, 272(272): 32739 - 32742.
- [10] Chinnadurai G. Adenovirus E1a as a tumor-suppressor gene [J]. Oncogene, 1992, 7(7): 1255 - 1258.
- [11] 李正江,唐平章,赵清正. E1A 基因抗癌作用及其在头颈肿瘤治疗中的应用[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1999, 34(6): 376 - 378.
- [12] 赵清正,储大同,唐平章. E1A 基因抗癌作用机理及在肿瘤防治中的意义[J]. 癌症, 2000, 19(2): 187 - 189.
- [13] Todryk S, Melcher AA, Hardwick N, et al. Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake [J]. J Immunol, 1999, 163(3): 1398 - 1408.
- [14] Manjili MH, Wang XY, Park J, et al. Cancer immunotherapy: stress proteins and hyperthermia [J]. Int J Hyperthermia, 2002, 18(6): 506 - 520.
- [15] Strome SE, Voss S, Wilcox R, et al. Strategies for antigen loading of dendritic cells to enhance the antitumor immune response [J]. Cancer Res, 2002, 62(6): 1884 - 1889.
- [16] Suto R, Srivastava PK. A mechanism for the specific immunogenicity of heat shock protein-chaperoned peptides [J]. Science, 1995, 269(5230): 1585 - 1588.
- [17] 叶任高. 内科学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 76.

[编辑及校对 张 菊]