

· 基础研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.01.011

封闭 B7-H1 分子对肿瘤浸润树突状细胞介导 T 细胞免疫功能的影响

陈雅敏, 梁晓华*, 黄若凡, 周鑫莉(复旦大学附属华山医院肿瘤科; 复旦大学上海医学院肿瘤学系和内科学系, 上海 200040)

[摘要] 目的: 研究肿瘤浸润树突状细胞(tumor-infiltrating dendritic cell, TIDC)及脾脏树突状细胞(splenic dendritic cell, SDC)表面 B7-H1、B7-1、B7-2 分子的表达情况; 探讨封闭 TIDC 及 SDC 表面 B7-H1 分子对其介导 T 细胞免疫功能的影响。方法: CD11c 磁珠阳性分选法提取荷瘤小鼠的 TIDC 及 SDC, 流式细胞术检测其表面 B7-H1、B7-1、B7-2 分子的表达情况。TIDC 及 SDC 作为刺激细胞, 脾脏 T 细胞作为反应细胞行混合淋巴细胞反应, 同时加入 B7-H1 抗体或其对照抗体, XTT 比色法检测 T 细胞增殖指数, ELISA 法检测 T 细胞分泌 IL-10 的量。结果: B7-1 及 B7-2 分子在 TIDC 表面的表达水平显著低于 SDC ($P < 0.01$); B7-H1 分子在 TIDC 及 SDC 表面皆中度表达, 表达水平无明显差异 ($P > 0.05$)。TIDC 刺激 T 细胞增殖能力显著低于 SDC, 且诱导 T 细胞分泌更多的 IL-10。封闭 DC 表面 B7-H1 分子后, TIDC 刺激 T 细胞增殖能力显著提高 ($P < 0.01$), 且诱导 T 细胞分泌 IL-10 的量明显减少 ($P < 0.01$); SDC 刺激 T 细胞增殖能力及诱导 T 细胞分泌 IL-10 的量无明显变化 ($P > 0.05$)。结论: 封闭 DC 表面的 B7-H1 分子能显著提高 TIDC 活化 T 细胞的能力, 可能解除 TIDC 介导的肿瘤免疫抑制。

[关键词] 肿瘤浸润树突状细胞; T 细胞; B7-H1; 免疫功能

[中图分类号] R392.1; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)01-050-05

Effects of B7-H1 molecule blockade on tumor-infiltrating dendritic cell-mediated T-cell function

CHEN Ya-min, LIANG Xiao-hua*, HUANG Ruo-fan, ZHOU Xin-li (Department of Oncology, Huashan Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expression of B7-1, B7-2 and B7-H1 on tumor-infiltrating dendritic cells (TIDC) and on splenic dendritic cells (SDC), and to investigate TIDC-mediated and SDC-mediated T-cell function after blocking B7-H1 expression in these dendritic cells. **Methods:** The TIDCs and SDCs were isolated from tumor-bearing mice using anti-mouse CD11c magnetic beads. The expression of B7-1, B7-2 and B7-H1 on TIDC and SDC was analyzed using flow cytometer. T cells were co-cultured with TIDCs or SDCs for the mixed lymphocyte reaction (MLR), and monoclonal antibodies to B7-H1 or the isotype control antibodies were added to the MLR cultures. T-cell proliferation was assessed using XTT method and the secretion of IL-10 was detected using ELISA. **Results:** B7-1 and B7-2 positive TIDCs were significantly less than SDCs ($P < 0.01$). B7-H1 was moderately expressed on both TIDCs and SDCs ($P > 0.05$). T-cell proliferation stimulated by TIDCs was weaker than that stimulated by SDCs; T cells produced more IL-10 after TIDCs stimulation than after SDCs stimulation ($P < 0.01$). After blocking B7-H1 on DCs, TIDCs showed a stronger stimulating ability on T cell proliferation compared with control antibodies, while SDCs did not have significant effect on T cell proliferation and production of IL-10. **Conclusion:** Blocking B7-H1 on TIDCs can significantly enhance their ability to activate T cells, and may eliminate TIDC-mediated tumor immunosuppression.

[Key words] tumor infiltrating dendritic cell; T cell; B7-H1; immune function

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(1): 50-54]

当机体体内细胞发生恶变时, 树突状细胞(dendritic cell, DC)很快获知信息并传递给免疫系统, 将恶变细胞从机体内清除出去。但是在荷瘤动物模型和晚期肿瘤患者却很难观察到明显的 DC 介导的抗肿瘤免疫反应。虽然早在 1995 年 Mukherji

[基金项目] 复旦大学附属华山医院科研基金[No. 145]。Supported by the Scientific Research Foundation of Huashan Hospital Affiliated to Fudan University (No. 145)

[作者简介] 陈雅敏(1981-), 女, 上海市人, 硕士, 住院医师, 主要从事肿瘤免疫治疗方面的研究, E-mail: charmingchen@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: liangxiaohua@cscs.org.cn

等^[1]就首次进行了 DC 肿瘤疫苗的临床试验,但免疫治疗的疗效仍非常有限。研究者^[2]发现肿瘤微环境中的细胞因子能下调 DC 表面共刺激分子的表达从而抑制 DC 的成熟,同时触发了 DC 表面共抑制分子的表达。

新近发现的 B7-H1 共抑制分子的结构与 B7-1、B7-2 共刺激分子有很大的相似性,但表达有 B7-H1 分子的 DC 能有效地抑制机体自身免疫反应^[3],这就为解除 DC 介导的抗肿瘤免疫抑制提供了新的思路。本实验用特异性 B7-H1 单克隆抗体封闭肿瘤浸润树突状细胞(tumor-infiltrating dendritic cell, TIDC)表面的 B7-H1 分子,观察 TIDC 介导 T 细胞免疫功能的变化,以期寻找重新激发荷瘤宿主抗肿瘤免疫反应的有效途径。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

Lewis 肺癌细胞株购自中国科学院细胞库。5 周龄雌性 C57BL/6 小鼠和 6~8 周龄 BALB/c 小鼠购自中国科学院上海生化与细胞生物研究所动物实验中心[实验动物合格证号: SCXK(沪)2007-0005]。荧光标记的大鼠抗小鼠细胞表面抗体: CD80(B7-1)-FITC、CD86(B7-2)-PE、B7-H1-PE 及同型对照抗体购自 eBioscience 公司。功能型大鼠抗小鼠 B7-H1 抗体及同型对照抗体购自 eBioscience 公司。小鼠 CD11c 免疫磁珠分离试剂盒、小鼠 CD90 免疫磁珠分离试剂盒、MACS 磁性分选系统、CD11c-PE 购自 Miltenyi Biotec 公司。细胞因子 IL-10 ELISA 试剂盒购自 Biosource 公司。XTT、PMS 购自 Sigma 公司。

1.2 单细胞悬液的制备

对数生长期的 Lewis 肺癌细胞 1.0×10^7 /ml,接种于 C57BL/6 小鼠侧腹壁皮下,每只注射 0.1 ml。肿瘤长至 2 cm 左右时处死小鼠,取出肿瘤组织及脾脏。肿瘤组织剪碎后加入 1 mg/ml 的 IV 型胶原酶,室温下消化 90 min 后加入 2 mmol/L 的 EDTA,30 min 后取细胞悬液过 200 目滤网,过滤后的细胞悬液用 Hanks 液洗涤 2 遍加入 Tris-NH₄Cl 破碎红细胞。脾脏置于 200 目滤网上,用注射器针芯轻轻研磨并用 Hanks 液冲洗,淋巴细胞分离液密度梯度离心,收集白膜层单个核细胞后用 Tris-NH₄Cl 破碎红细胞。

1.3 TIDC 及 SDC 的分离

在肿瘤单细胞悬液及脾脏单细胞悬液(1×10^8 个/400 μ l)中加入 100 μ l CD11c 免疫磁珠混匀,4

℃ 孵育 15 min,通过 MACS 磁性分离柱获取表达 CD11c 分子的 TIDC 及 SDC。

1.4 流式细胞术检测 DC 表面分子的表达

调整 TIDC 及 SDC 的浓度为 2×10^6 /ml,每个小离心管中加入 100 μ l 细胞悬液,再分别加入 CD11c-PE、CD80-FITC、CD86-PE、B7-H1-PE 及同型对照抗体,于 4℃ 避光孵育 15 min,用 PBS 洗涤 2 次,流式细胞术(BD 公司)检测。每 2 只小鼠分离所得的 TIDC 及 SDC 作为 1 个样本,共检测 4 个样本。

1.5 混合淋巴细胞反应

分离所得的 TIDC 或 SDC 中加入丝裂霉素 C (25 μ g/ml),置 37℃ 水浴 30 min 后洗涤 3 次,用 RPMI 1640 培养液悬浮细胞至 2.0×10^5 /ml,作为刺激细胞。取 BALB/c 小鼠脾脏 T 细胞作为反应细胞[加入 CD90 免疫磁珠,通过 MACS 磁性分离柱获取表达 CD90 分子(Thy1.23⁺)的 T 细胞],调整 T 细胞密度至 2.0×10^6 /ml。TIDC 及 SDC 以 100 μ l/孔加入 96 孔板,每 2 只小鼠分离得的 TIDC 或 SDC 作为一组刺激细胞进行实验。每组刺激细胞分成 3 份,一份 TIDC 或 SDC 中加入 B7-H1 抗体(10 μ g/ml^[4])及 100 μ l T 细胞;一份 TIDC 或 SDC 中加入同型对照抗体及 100 μ l T 细胞;一份 TIDC 或 SDC 中加入 100 μ l T 细胞。同时设阴性对照组(单一的反应细胞)。每一份刺激细胞复 3 孔,共行 6 组实验。共培养 5 d 后每孔加入 50 μ l XTT-PMS 混合液,37℃ 孵育箱中孵育 4 h。4 h 后用酶标仪在 490 nm 光谱下测光密度值 D 。结果以 3 孔的平均数表示。刺激指数(stimulation index, SI)(%) = 实验组 D /对照组 $D \times 100\%$ 。

1.6 ELISA 法检测 T 细胞分泌 IL-10 的水平

收集 TIDC 及 SDC 与 T 细胞共培养 5 d 后的上清液,按 ELISA 检测试剂盒说明书检测上清液中 IL-10 的分泌量。操作步骤:(1)加入 100 μ l 标准品或待测样本,在 37℃ 下孵育 1 h;(2)吸出孔中液体,用洗涤液洗涤反应板 4 次;(3)每孔加入 100 μ l 生物素酰化的抗 IL-10 连接体,在室温下孵育 1 h;(4)洗涤 4 次后每孔加入 100 μ l 抗生物素蛋白链菌素-HRP,在室温下孵育 30 min;(5)再次洗涤 4 次后每孔加入 100 μ l 稳定色原体,在室温下孵育 30 min;(6)每孔加入 100 μ l 终止液,酶标仪在 450 nm 处读数。(7)绘制标准曲线,计算样本浓度(以 3 孔的平均数表示)。

1.7 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,SPSS 13.0 统计软件分析, $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DC 的分离结果

用 CD11c 磁珠分选纯化后, 平均每克 Lewis 肺癌肿瘤组织可分离得 T1DC (2.37 ± 0.33) $\times 10^6$ 个, 占肿瘤组织总细胞数的 (3.06 ± 0.38)%。平均每克脾脏组织可分离得 SDC (6.29 ± 0.89) $\times 10^6$ 个, 占脾脏组织总细胞数的 (2.26 ± 0.32)%。T1DC 的纯度(以表面表达 CD11c 分子的细胞占有分选后细胞的百分比表示)为 96.49%, SDC 的纯度为 98.60%(图 1)。

2.2 DC 表面 B7-H1、B7-1、B7-2 分子的表达情况

流式细胞术检测 T1DC 及 SDC 表面 B7-H1、CD80 (B7-1)、CD86 (B7-2) 分子的表达情况, 结果显示: B7-H1 分子在 T1DC 及 SDC 表面皆中度表达 [T1DC (42.32 ± 2.55)%, SDC (34.08 ± 8.01)%, $P > 0.05$]; CD80 在 T1DC 表面低度表达 [(17.59 ± 3.61)%], 在 SDC 表面中度表达 [(32.54 ± 3.41)%, $P < 0.01$]; CD86 在 T1DC 表面中度表达 [(50.21 ± 5.51)%], 在 SDC 表面高度表达 [(71.01 ± 5.59)%, $P < 0.01$, 图 2]。

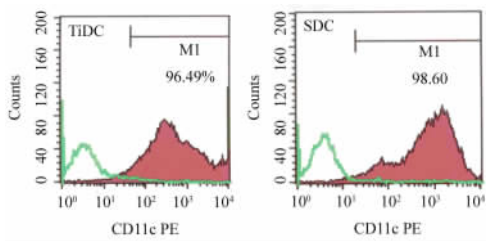


图 1 CD11c 磁珠分选后 T1DC 及 SDC 的纯度
Fig. 1 Purity of T1DC and SDC after isolated by CD11c microbeads

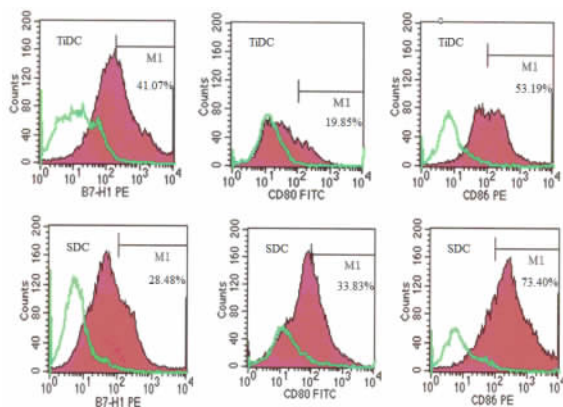


图 2 B7 分子在 T1DC 及 SDC 表面的表达情况

Fig. 2 Expression of B7 molecule on T1DCs and SDCs

2.3 封闭 DC 表面的 B7-H1 分子对诱导 T 细胞增

殖效应的影响

分别用 T1DC 及 SDC 来刺激同种异体 T 淋巴细胞, 结果显示: 尽管 B7-H1 分子在 T1DC 及 SDC 表面表达无明显差异, 但 SDC 刺激 T 细胞增殖能力明显强于 T1DC (SI: 3.47 ± 0.41 和 2.06 ± 0.41 , $P < 0.01$)。

当用特异性 B7-H1 单克隆抗体封闭 T1DC 及 SDC 表面 B7-H1 分子时, 与使用对照抗体相比, T1DC 刺激 T 细胞增殖能力明显增强, 而 SDC 刺激 T 细胞增殖能力无明显变化(表 1)。

表 1 封闭 DC 表面 B7-H1 分子后 T 细胞的增殖指数 (SI)
Tab. 1 T cells stimulation index after blocking B7-H1 on DCs

Group	T1DC	SDC
Control	1.95 ± 0.35	3.48 ± 0.44
B7-H1 mAb	$3.08 \pm 0.69^{**}$	3.97 ± 0.41

** $P < 0.01$ vs control group

2.4 封闭 DC 表面的 B7-H1 分子对诱导 T 细胞分泌细胞因子 IL-10 的影响

用 ELISA 法检测混合淋巴细胞反应上清液中 IL-10 的含量, 结果显示: T1DC 诱导 T 细胞分泌产生 IL-10 的量显著高于 SDC [(25.34 ± 11.39) vs (7.64 ± 1.61) $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.01$]。在封闭 DC 表面 B7-H1 分子后, 与使用对照抗体相比, T1DC 所诱导分泌的 IL-10 明显减少, 而 SDC 所诱导分泌的 IL-10 的量无明显变化(表 2)。

表 2 封闭 DC 表面 B7-H1 分子后 T 细胞分泌 IL-10 的量 ($\bar{x} \pm s$, $\rho_B/\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)

Tab. 2 IL-10 production by T cells after blocking B7-H1 on DCs

Group	T1DC	SDC
Control	24.14 ± 5.96	6.58 ± 3.11
B7-H1 mAb	$11.74 \pm 1.00^{**}$	4.41 ± 2.57

** $P < 0.01$ vs control

3 讨论

肿瘤微环境中的各种因子对 DC 功能的调节是肿瘤逃避免疫监视的重要机制之一^[5-8]。有研究者^[9]用从外周血单核细胞产生的 DC 与肿瘤细胞或者肿瘤细胞上清液共培养来模拟 DC 在肿瘤微环境

中所受的调节作用,以揭示 DC 介导的免疫耐受机制。但是肿瘤微环境不仅仅由肿瘤细胞组成,体外的共培养也很难反映体内的各种精细的调节反馈网络。本实验直接从体内肿瘤组织分离出 TIDC 用于研究,这样能更好地解释复杂的肿瘤微环境系统对 DC 的影响。

B7-1、B7-2 是 DC 表面重要的共刺激分子,与 T 细胞表面 CD28 分子结合后提供活化 T 细胞所需的第二信号。在本实验中发现 B7-1、B7-2 在 TIDC 表面低中度表达,而在 SDC 表面中高度表达;且 TIDC 活化 T 细胞的能力明显弱于 SDC,并主要诱导 T 细胞分泌更多的 IL-10(许多其他实验已证明 IL-10 主要发挥免疫抑制作用^[10])。因此提示本实验中的 TIDC 为相对不成熟的 DC,肿瘤微环境中的各种细胞因子可能正是通过抑制 TIDC 表面的共刺激分子的表达来阻止 TIDC 发挥正常的功能。

B7-H1(又称 PD-L1, CD274)是细胞表面糖蛋白,属于 B7 共刺激分子家族成员。B7-H1 胞外区的氨基酸序列与 B7-1 有 20% 的相似性,与 B7-2 有 15% 的相似性,而胞内区与 B7-1、B7-2 有很大差别。值得注意的是,在一部分肿瘤细胞系和新鲜分离的肿瘤组织中检测到 B7-H1 蛋白的表达^[11-12],且越来越多的证据显示表达有 B7-H1 分子的肿瘤细胞在肿瘤免疫逃避中起着重要的作用^[13-15]。除了肿瘤细胞表面以外,B7-H1 分子被证明主要表达于巨噬细胞系表面^[16]。因而对 TIDC 表面 B7-H1 表达情况的分析将揭示肿瘤免疫逃避的新机制。

本实验中用 CD11c 磁珠阳性分选法所提取得的 TIDC 及相对成熟的 SDC 表面皆中度表达 B7-H1 分子,两者的表达率并无明显差异。国外文献^[17-20]报道不管是从外周血单核细胞还是骨髓中提取培养所得的不成熟 DC 皆低度表达 B7-H1 分子。而通过各种方法使 DC 成熟后,其表面 B7-H1 分子的表达水平显著提高^[20-21];即使用免疫抑制因子、肿瘤浸润巨噬细胞与促成熟诱导剂共同刺激 DC,其表面 B7-H1 分子表达水平亦显著提高,与成熟 DC 的表达水平相接近^[17-19]。因此提示了不管是肿瘤微环境中的免疫抑制因子还是 DC 在成熟分化中所必须的正性调节因子皆可上调 DC 表面 B7-H1 分子的表达。

本实验用特异性单抗封闭 DC 表面 B7-H1 分子后,TIDC 显著增强了活化 T 细胞的能力,介导 T 细胞分泌免疫抑制因子 IL-10 的量也明显减少;而 SDC 却并未显示出更强的活化 T 细胞的能力。Tamura 和 Dong^[16,22]用抗-CD3 单抗模拟抗原信号,

用 B7-H1 作为刺激分子来诱导 T 细胞活化,结果发现虽然确实能使 T 细胞增殖,但是活化的 T 细胞主要分泌 IL-10,IL-2 的分泌量却很少,且随着 B7-H1 分子表达的增高,T 细胞的增殖能力反而下降^[23]。Wahl^[24]也发现 B7-H1 分子抑制效应 T 细胞的增殖及 IFN- γ 的分泌。此后 Kim^[21]分析转导后高表达 B7-H1 分子的 DC,发现其能显著抑制已活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的 T 细胞的功能。以上皆提示 B7-H1 分子下调 DC 的功能,可能在 TIDC 介导的肿瘤免疫耐受中起着一定的作用。但在本实验中相对较成熟的 SDC 在封闭 B7-H1 分子后并未表现出更强大的活化 T 细胞的功能,有学者^[20]研究了阻断 B7-H1 通路对体外培养的成熟和不成熟 DC 的影响,亦得出相似的结论。Freeman^[23]在用不同浓度的第一信号分子、B7-H1 分子和抗 CD28 分子共同刺激 T 细胞时发现 B7-H1 分子所传递的抑制信号的强弱和另两者密切相关,当第一信号分子或抗 CD28 分子足够强大时能减弱甚至抑制 B7-H1 分子的负性调节作用。宿主体内有着非常精细的免疫调节系统,T 细胞是在整合了 DC 表面所有正性及负性的信号后再行应答反应。TIDC 由于低表达 B7-1、B7-2 等刺激分子,可能使 B7-H1 分子发挥更强大的抑制作用,抑制 T 细胞的活化,从而抑制机体的抗肿瘤免疫反应;而 SDC 表面 B7-1、B7-2 等刺激分子表达水平较高,抑制了 B7-H1 分子的负性调节作用,无法使 B7-H1 分子显著地影响 SDC 活化 T 细胞的功能。所以封闭 DC 表面的 B7-H1 分子在解除 TIDC 介导的免疫耐受中可能起到一定的作用。

总之,B7-H1 分子是 DC 表面的免疫抑制分子之一,降低 B7-H1 分子的表达能显著增强 TIDC 活化 T 细胞的免疫功能,阻断 B7-H1 通路将可能成为抗肿瘤免疫治疗的一种新方法。

[参考文献]

- [1] Mukherji B, Chakraborty NG, Yamasaki S, *et al.* Induction of antigen-specific cytolytic T cells in situ in human melanoma by immunization with synthetic peptide-pulsed autologous antigen presenting cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(17): 8078-8082.
- [2] Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(4): 263-274.
- [3] Mazanet MM, Hughes CC. B7-H1 is expressed by human endothelial cells and suppresses T cell cytokine synthesis[J]. J Immunol, 2002, 169(7): 3581-3588.
- [4] Selenko-Gebauer N, Majdic O, Szekeres A, *et al.* B7-H1 (Programmed Death-1 Ligand) on dendritic cells is involved in the in-

- duction and maintenance of T cell anergy[J]. J Immunol, 2003, 170(7): 3637-3644.
- [5] Iizasa H, Yoneyama H, Mukaida N, *et al.* Exacerbation of granuloma formation in IL-1 receptor antagonist-deficient mice with impaired dendritic cell maturation associated with Th2 cytokine production[J]. J Immunol, 2005, 174(6): 3273-3280.
- [6] Park SJ, Nakagawa T, Kitamura H, *et al.* IL-6 regulates *in vivo* dendritic cell differentiation through STAT3 activation[J]. J Immunol, 2004, 173(6): 3844-3854.
- [7] Saito H, Tsujitani S, Ikeguchi M, *et al.* Relationship between the expression of vascular endothelial growth factor and the density of dendritic cells in gastric adenocarcinoma tissue[J]. Br J Cancer, 1998, 78(12):1573-1577.
- [8] Feijó E, Alfaro C, Mazzolini G, *et al.* Dendritic cells delivered inside human carcinomas are sequestered by interleukin-8[J]. Int J Cancer, 2005, 116(2):275-281.
- [9] Rimmel E, Terracciano L, Noppen C, *et al.* Modulation of dendritic cell phenotype and mobility by tumor cells *in vitro*[J]. Hum Immunol, 2001, 62(1):39-49.
- [10] Shurin MR, Yurkovetsky ZR, Tourkova IL, *et al.* Inhibition of CD40 expression and CD40-mediated dendritic cell function by tumor-derived IL-10[J]. Int J Cancer, 2002, 101(1):61-68.
- [11] Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, *et al.* PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granuloma: associations with localized stage progression[J]. Cancer, 2007, 109(8):1499-1505.
- [12] Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, *et al.* B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(15):5094-5100.
- [13] Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, *et al.* Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up[J]. Cancer Res, 2006, 66(7):3381-3385.
- [14] Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, *et al.* The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors[J]. Neoplasia, 2006, 8(3): 190-198.
- [15] Routh JC, Ashley RA, Sebo TJ, *et al.* B7-H1 expression in Wilms tumor: correlation with tumor biology and disease recurrence[J]. J Urol, 2008, 179(5): 1954-1959.
- [16] Dong H, Zhu G, Tamada K, *et al.* B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion[J]. Nat Med, 1999, 5(12): 1365-1369.
- [17] Selenko-Gebauer N, Majdic O, Szekeres A, *et al.* B7-H1 (programmed death-1 ligand) on dendritic cells is involved in the induction and maintenance of T cell anergy[J]. J Immunol, 2003, 170(7): 3637-3644.
- [18] Curiel TJ, Wei S, Dong H, *et al.* Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity[J]. Nat Med, 2003, 9(5): 562-567.
- [19] Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, *et al.* Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production[J]. J Immunol, 2003, 170(3):1257-1266.
- [20] Chen C, Qu QX, Huang JA, *et al.* Expression of programmed-death receptor ligands 1 and 2 may contribute to the poor stimulatory potential of murine immature dendritic cells[J]. Immunobiology, 2007, 212(3): 159-165.
- [21] Kim HK, Guan H, Zu G, *et al.* High-level expression of B7-H1 molecules by dendritic cells suppresses the function of activated T cells and desensitizes allergen-primed animals[J]. J Leukoc Biol, 2006, 79(4): 686-695.
- [22] Tamura H, Dong H, Zhu G, *et al.* B7-H1 costimulation preferentially enhances CD28-independent T-helper cell function[J]. Blood, 2001, 97(6): 1809-1816.
- [23] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, *et al.* Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. J Exp Med, 2000, 192(7): 1027-1034.
- [24] Wahl C, Bochtler P, Chen L, *et al.* B7-H1 on hepatocytes facilitates priming of specific CD8 T cells but limits the specific recall of primed responses[J]. Gastroenterology, 2008, 135(3): 980-988.
- [收稿日期] 2008 - 11 - 05 [修回日期] 2009 - 01 - 08
[本文编辑] 王莹

· 简讯 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》正式入编《中国核心期刊要目总览》

2008年末,本刊收到《中文核心期刊要目总览》编委会的通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、计算和分析,以及学科专家评审,贵刊《中国肿瘤生物治疗杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2008版(即第五版)之临床医学/肿瘤学类的核心期刊。该通知表明:《中国肿瘤生物治疗杂志》正式成为中国中文核心期刊(临床医学/肿瘤学类)。

《中国核心期刊要目总览》(第五版)收录《中国肿瘤生物治疗杂志》,是对本刊综合质量和学术地位的肯定,是对本刊编委会和编辑部数年努力办刊的鼓励。《中国肿瘤生物治疗杂志》对关心、支持和帮助过本刊的广大专家学者、作者以及读者表示诚挚的感谢!本刊将戒骄戒躁、再接再厉、发奋努力,以一流的工作态度、一流的工作效率、一流的工作业绩,一如既往地热心为广大专家学者、作者、读者服务,进一步把《中国肿瘤生物治疗杂志》打造成国际化精品期刊。

(本刊编辑部)