

· 综述 ·

## IL-15联合HPV基因疫苗治疗宫颈癌的前景

夏丹丹<sup>1</sup>, 席晓薇<sup>2</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学附属常州妇幼保健院妇产科, 江苏 常州 213003; <sup>2</sup>上海交通大学附属上海市第一人民医院妇产科, 上海 201600

**[摘要]** 宫颈癌是妇科三大恶性肿瘤之一,其高发生率、高复发率、高转移率使其成为很多研究的重点。研究已明确持续性人类乳头瘤状病毒(human papilloma virus, HPV)感染,尤其是高危型HPV感染是宫颈癌发生的主要病因。目前常用的治疗方法包括:手术、放疗、化疗、免疫治疗等。而HPV基因疫苗,尤其是以E7基因为靶基因的疫苗,能够诱导特异性细胞免疫反应,控制肿瘤生长,成为目前宫颈癌治疗方法的研究热点。但是基因疫苗应用于人体时往往存在免疫应答减弱的问题,而利用白细胞介素-15(interleukin-15, IL-15)作为基因疫苗的佐剂,促进抗原特异性免疫应答,能够显著提高免疫原性。文章就IL-15联合HPV基因疫苗治疗宫颈癌的应用进展进行综述,探讨其应用的可行性及对宫颈癌免疫治疗的价值。

**[关键词]** HPV;基因疫苗;IL-15;免疫治疗;宫颈癌

**[中图分类号]** R737.33

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)03-436-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190326

### Prospect of IL-15 combined with HPV gene vaccine for cervical cancer

Xia Dandan<sup>1</sup>, Xi Xiaowei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Changzhou Maternity and Child Health Care Hospital of NMU, Changzhou 213003; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Shanghai First People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201600, China

**[Abstract]** Cervical cancer is one of the three gynecological malignancies. Its high incidence, recurrence rate and transfer rate make it as a focus of lots of research. Previous research has clearly confirmed that infection of persistent human papilloma virus (HPV), especially the high-risk HPV infection, is the major cause of cervical cancer. The most commonly used treatments include surgery, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, etc. The HPV gene vaccine, particularly in the target of E7 gene, can induce an specific immune response to control tumor growth, and it has been a research hot spot on the treatment of cervical cancer. But there is a common problem of reduced immunogenicity of gene vaccine when it is applied to the human body. Interleukin-15 (IL-15) gene as a vaccine adjuvant used to promote antigen-specific immune responses can significantly improve immunogenicity. The prospect of IL-15 combined with HPV gene vaccine in the treatment of cervical cancer is reviewed, and the feasibility of its application and the value of immunotherapy in treatment of cervical cancer are discussed after consulting literature.

**[Key word]** HPV; gene vaccine; IL-15; immunotherapy; cervical cancer

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(03):436-441]

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,目前最常用的治疗手段为手术、术后放化疗,介入化疗也是一种有效的辅助方法,这些方法对早期宫颈癌有效,中晚期宫颈癌易出现远处转移、放疗抵抗。免疫监视学说认为机体免疫系统是通过细胞免疫机制来识别并特异地杀伤突变细胞,但当机体免疫监

视功能不能清除突变细胞时,则可形成肿瘤<sup>[1-3]</sup>。故关注宫颈癌的免疫治疗,增强机体细胞免疫能力,成为目前新的研究方向。

人类乳头瘤状病毒(human papilloma virus, HPV)感染是宫颈癌发生的主要病因,超过90%的宫颈癌是由高危型HPV(如HPV16和18)持续感染所致。

大部分宫颈HPV感染可通过机体免疫应答而清除,然而,高危型HPV感染不能有效激活和启动宿主的固有/获得性免疫,即不能产生有效免疫应答,进而容易使宫颈遭受病毒的持续感染,最终发展为癌<sup>[4]</sup>。随着分子生物学、病理学和免疫学技术的飞速发展,HPV治疗性疫苗用于清除由HPV感染所引起的肿瘤残存病灶、宫颈不典型增生,阻断低危型病变向高危型及癌症的转变过程,成为目前研究焦点。治疗性疫苗包括基因疫苗、载体疫苗和多肽疫苗<sup>[5]</sup>。基因疫苗以HPV早期蛋白如改造过的E6、E7蛋白为靶抗原,主要引起机体的细胞免疫反应,产生的活化免疫细胞能识别和攻击HPV感染的组织和恶性肿瘤细胞。

白细胞介素(interleukin, IL)-15为一种最近发现的细胞因子,与IL-2共享受体和活性,发挥调节T细胞激活和增生等作用<sup>[6]</sup>。除此之外,它还在自然杀伤细胞(nature killing cell, NK)的活化和功能调控中起关键作用。IL-15基因已经在一些实验中被用作基因疫苗佐剂,取得了良好的促进抗原特异性免疫应答的效果。本文总结IL-15促进HPV基因疫苗发挥抗肿瘤作用的机制,探讨其作为基因疫苗的佐剂治疗宫颈癌的应用前景。

## 1 HPV基因疫苗

基因疫苗又称为DNA疫苗,即将编码外源性抗原的基因插入到含真核表达系统的质粒上,然后将质粒直接导入人或动物体内,让其在宿主细胞中表达抗原蛋白,诱导机体产生免疫应答。基因疫苗无需用多肽、自我复制的载体、病毒的病原体,制备流程简单便宜,储存和运输容易,可诱导全面、强效、持久的免疫保护。对于HPV这种构象型疫苗,以天然构象递呈给宿主免疫系统,激发的免疫应答更为强烈持久。

### 1.1 HPV基因疫苗靶抗原的选择

目前E6和E7作为基因疫苗主要的靶抗原,而E7作为首选。首先,E6和E7蛋白在大多数HPV相关宫颈癌中持续表达,正常宫颈组织中没有表达,实验证实在宫颈上皮细胞发生癌变的整个过程中必须有E6、E7基因的持续表达。其次,E6和E7可在感染细胞表面组成性表达,为肿瘤细胞的维持和诱导所必须<sup>[7]</sup>,所以肿瘤细胞不可能通过抗原丢失逃避免疫反应。最后,E6和E7蛋白对于宿主来说为外来抗原,具有良好的免疫原性。因此,E6和E7蛋白是理想的宫颈癌细胞特异性靶抗原,E6和E7

基因也就成为治疗性基因疫苗的理想靶基因。而E7与E6相比表达量更高,免疫学特性更优良,而且它的序列更加保守,变异极为罕见,故目前更多地选择E7基因作为基因疫苗的靶基因<sup>[8]</sup>。

### 1.2 HPV基因疫苗的免疫机制

间接形式:非淋巴系统的组织细胞中表达基因疫苗,再被分泌或被损伤的细胞释放到组织间隙,最后被抗原递呈细胞(antigen presentation cell, APC)捕获、加工、提呈给T细胞诱发免疫应答。这些组织细胞可作为抗原储存库,放大免疫应答和形成免疫记忆。

直接形式:APC直接摄取基因疫苗,表达抗原并提呈至T细胞,触发免疫应答。目前已知树突状细胞(dendritic cell, DC)是最重要的APC, B细胞不参与抗原递呈。

### 1.3 HPV基因疫苗的免疫缺陷

免疫原性差:基因疫苗虽然可以诱导动物产生特异性细胞和体液免疫应答,能够抑制肿瘤细胞生长甚至使肿瘤消退,但是当该疫苗应用于灵长目动物时,免疫原性降低,在人体应用时诱发的免疫应答更弱。

缺乏APC的特异识别:基因疫苗递呈抗原至APC,如DC诱导抗原特异性免疫应答。DC通过MHC I和II递呈抗原,激活CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>免疫反应,靶向识别、杀伤表达E6和E7的细胞<sup>[9]</sup>。但当相关细胞因子失调、共刺激分子无法激活时,递呈E7的DC不能成熟,而未成熟的DC在引流淋巴结中向T细胞传达耐受信号而不是免疫原性信号,结果必然不能引起特异的免疫应答。同时裸DNA在体内不能复制也不能播散,所以只能产生有限数目的表达特异性抗原的DC,极大限制了基因疫苗的效力。

### 1.4 增强HPV基因疫苗免疫原性的方法<sup>[10]</sup>

①通过密码子优化来增强基因疫苗的免疫效能,如合成人类偏爱密码子的HPV E7 DNA;通过促进蛋白质降解,来提高基因疫苗的免疫效能,如泛素的应用<sup>[11]</sup>;②通过提高细胞对靶抗原的抗原递呈能力,来增强基因疫苗的免疫效能,如热休克蛋白70(heat shock protein, HSP 70)增强细胞对靶抗原的MHC-II类分子限制性抗原递呈能力<sup>[12]</sup>;③应用细胞因子佐剂增强基因疫苗的免疫效能,如IL-15协同粒细胞-巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)联合应用能增强单核细胞分化为DC的能力,促进肿瘤特异性的免疫反

应,从而提高HPV E7基因疫苗的治疗效果<sup>[13]</sup>。这也是目前很多研究的重点。

### 1.5 HPV基因疫苗的研究现状

目前HPV基因疫苗虽是国内外研究的热点和重点之一,但制备技术仍未成熟,多停留在动物实验或临床实验阶段,距临床应用尚有距离。HPV基因疫苗目前只能借助基因工程技术,多项临床实验均是利用基因工程技术将HPV E6/E7蛋白的编码基因定向克隆于真核表达载体,构建基因疫苗后肌肉注射免疫BALB/c小鼠,通过免疫组化等技术检测抗体产生及抗原表达,并检测特异性淋巴细胞增殖反应。实验结果均证实基因疫苗能够正确构建且能够在哺乳动物体内和体外有效表达,同时野生型基因疫苗组脾淋巴细胞在体外受到E6/E7蛋白的再次刺激后出现特异性淋巴细胞增殖反应,与对照组相比差异有统计学意义,表明野生型HPV基因疫苗能诱导特异性的细胞免疫应答。

目前基因疫苗多使用病毒作为载体,如牛痘病毒、腺病毒和腺相关病毒,增强对免疫系统的刺激。腺病毒作为载体并混合抗CD40双特异性抗体,可增强DC对抗原基因的获得,用这种疫苗在小鼠实验中获得抗原特异性和CD8<sup>+</sup>T细胞依赖的免疫反应<sup>[14]</sup>。一种重组牛痘病毒疫苗TA-HPV<sup>[15]</sup>,表达HPV16/18的E6和E7基因,在欧洲已开展了临床II期实验,临床实验结果表明TA-HPV安全有效。另外一些减毒细菌,如沙门菌、李斯特菌、大肠杆菌、志贺菌、卡介菌等均可作为细菌载体,携带已经编码的目的蛋白质粒或目的蛋白到APC。Mahdavi等<sup>[16]</sup>发现分泌HPV-16 E7的重组单核细胞增多性李斯特菌可使已经表达E7蛋白的小鼠肿瘤细胞退化。而将16型的L2、E7、E6蛋白进行融合而成TA-CIN融合蛋白疫苗,不需与HLA相匹配,在使用时不需考虑患者的HPV型别,其可诱导针对E7蛋白的CD8<sup>+</sup>T细胞免疫反应<sup>[17-18]</sup>。有研究表明利用经过重组的全长E7基因刺激HPV16或HPV18阳性的宫颈癌患者的自体DC,不仅可以诱导特异性CD4<sup>+</sup>T细胞产生增殖反应,而且能有效增强CTL特异性杀伤肿瘤细胞的能力<sup>[19]</sup>。

但是,基因疫苗在诱导免疫效应上还差强人意,而且HPV病毒的严格种属特异性,无法建立动物模型评价疫苗的免疫效果,同时存在安全相关问题,如DNA整合过程中可能会引起宿主DNA变异,激活原癌基因诱生恶性肿瘤,诱发机体产生抗DNA抗体导致自身免疫性疾病等。另外,如何选择最佳

的疫苗策略,如载体的优化、临床应用疫苗条件的合理选择等,这些都应该是研发HPV疫苗和治疗时应考虑的内容<sup>[20]</sup>。

## 2 IL-15

IL-15是从肾脏表皮细胞系CV-1/EBNA中克隆出来的一种细胞因子。人体大部分组织和细胞表达IL-15,如胎盘、骨骼肌、肾脏及活化的单核/巨噬细胞。IL-15在女性生殖道黏膜上皮细胞中表达,并在黏膜免疫反应中起重要作用<sup>[21]</sup>,联合其他细胞因子诱导固有免疫和适应性免疫,产生多种生物学效应。IL-15靶向性好、血液清除快、分布广泛,作为联系天然免疫和获得免疫的桥梁,使以IL-15为基础的基因治疗和基因预防前景十分广阔<sup>[22]</sup>。

### 2.1 IL-15及其受体

IL-15作为一种新型的T细胞生长因子,IL-15受体为异三聚体,和IL-2共用部分受体,与IL-2/IL-15受体的β链(CD122)以及普通的γ链(γC, CD132)结合而发生作用<sup>[6]</sup>。IL-15/IL-15R介导的信号转导涉及Jak3和Stat5信号转导分子,激活多条信号通路,包括Sac家族蛋白酪氨酸激酶Lak和Syk磷酸化、诱导抗凋亡蛋白Bcl-2表达、激活PI3K/Akt通路、激活Ras-Raf-MAPK通路、最终激活包含Fos和Jun的转录因子复合物<sup>[23]</sup>。IL-15受体主要分布于活化的单核细胞和DC,且IL-15仅少量分泌,主要为膜结合形式,依赖细胞间接触诱导信号转导,在免疫突触内来自IL-15受体的信号及共刺激信号共同调控细胞应答<sup>[24]</sup>。

### 2.2 IL-15的免疫功能

调节和激活T细胞,尤其是CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞(CD8<sup>+</sup>CTL):研究发现,流感病毒感染引起的IL-15表达的局部增加能促进效应CD8<sup>+</sup>T细胞迁移至感染部位;鼻腔滴注IL-15/IL-15Rα可溶性复合物能特异性地恢复肺IL-15基因缺陷动物感染流感病毒后的效应CD8<sup>+</sup>T细胞的表达<sup>[25]</sup>。IL-15能够促进CD8<sup>+</sup>T细胞增殖,并维持记忆T淋巴细胞的存活,维持针对入侵病原体的长期高活性的T细胞免疫应答。

调控NK细胞的活性和功能:IL-15是体内外造血前体细胞向NK细胞定向发育的决定性因子,能通过ERK1/2信号途径诱导NK细胞增殖、调节NK细胞的杀伤活性和与其他细胞的相互作用,促进NK细胞分泌各种细胞因子参与免疫调节和趋化作用等功能<sup>[26]</sup>。

增强DC增殖和迁移能力:体内给予IL-15增强

了小鼠脾脏DC诱导抗原特异性T细胞免疫反应的能力。在人类,IL-15诱导的DC有较强的迁移能力并诱导较强的CTL反应<sup>[27]</sup>。

### 3 IL-15联合HPV基因疫苗的前景

HPV基因疫苗目前的主要问题是免疫原性差,易使免疫系统对其产生免疫耐受。有研究表明细胞因子作为佐剂可以增强基因疫苗的效果,可以在免疫反应的某个环节,增强免疫应答的强度。目前有研究表明IL-15是一种优良的基因疫苗佐剂,可以增强HPV基因疫苗的免疫活性,诱导特异性细胞免疫应答。

#### 3.1 IL-15增强HPV基因疫苗活性的机制

促进记忆性抗原特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖,从而诱导长时间的细胞免疫应答。两者共同刺激机体产生的记忆性CD8<sup>+</sup>T可以高表达IL-15R,使其对IL-15敏感性提高,从而促进记忆性CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖,使特异性细胞免疫应答维持更长时间<sup>[28]</sup>。

促进HPV基因疫苗抗原的递呈:肌肉注射IL-15可以诱导T细胞以及巨噬细胞分泌相关细胞因子和趋化因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),从而促进细胞释放抗原,使专业APC更有效地将抗原递呈给T细胞<sup>[8]</sup>。

促进T细胞迁移:T细胞迁移受到APC和局部环境所产生的一系列归巢分子如趋化因子受体CCR9和 $\alpha$ 4 $\beta$ 7整合素的影响,有研究显示HPV组织特异性CD8<sup>+</sup>T细胞迁移至宫颈阴道黏膜也受到CCR9和 $\alpha$ 4 $\beta$ 7的调控,经小鼠阴道接种HPV疫苗后,宫颈阴道组织血管内皮细胞中黏膜地址素细胞黏附分子-1(MAdCAM-1)的表达增加。研究发现IL-15能上调白血病T细胞中淋巴细胞归巢受体的表达,故存在IL-15可能通过直接或间接调控归巢受体CCR9和 $\alpha$ 4 $\beta$ 7的表达促进组织特异性CD8<sup>+</sup>T细胞迁移至宫颈阴道黏膜的可能<sup>[29]</sup>。

增强CTL反应:IL-15是一种强效的T细胞活化刺激因子,能提高CD8<sup>+</sup>前体T细胞对疫苗的反应,增加抗原特异性T细胞的数量及细胞毒性,促进CTL反应;而且能通过诱导T细胞Bcl-2的表达,抑制其凋亡,使其在机体内的存活时间延长<sup>[30]</sup>。

#### 3.2 IL-15联合HPV基因疫苗治疗宫颈癌的现状

HPV基因疫苗作为一种有前途的新型疫苗,目前虽正在临床研究中,但应用细胞因子治疗HPV病毒感染已经在临床中应用,将细胞因子与基因疫苗联合应用成为新的研究方向。目前尚没有IL-15联

合HPV基因疫苗治疗宫颈癌的临床病例,但很多动物实验通过联合IL-15和HPV16E7基因疫苗注射于小鼠,观察其对小鼠的特异性细胞免疫应答的影响。孙欣等<sup>[2]</sup>构建真核表达质粒pcDNA3.1-IL-15与人类乳头瘤病毒16型基因疫苗pcDNA3.1-E7,共同接种BALB/c小鼠,可以提高血清中IFN- $\gamma$ 的水平,增强特异性T细胞增殖反应,诱导更加强烈的细胞免疫应答。李艳佳等<sup>[10]</sup>用HPV16E7 DNA疫苗联合IL-15重组质粒修饰小鼠骨髓DC后,观察了DC表面上共刺激分子的表达及诱导细胞免疫功能。实验结果表明pE7和pIL-15单独修饰DC后可使DC表面高表达CD40、CD80、CD86等协同刺激分子,并能使DC刺激淋巴细胞增殖的能力增高、产生高水平的IFN- $\gamma$ 。这与其体外能强有力刺激同基因型小鼠T细胞增殖、诱导出高效而特异的抗HPV的CTL直接相关。协同刺激分子表达率越高,对T细胞的刺激能力越强。而两者联合应用可使机体免疫效应提高数倍,尤其是IFN- $\gamma$ 水平和T淋巴细胞增殖能力更为明显。以上实验结果都预示IL-15真核表达质粒可以提高HPV16E7基因疫苗免疫原性,IL-15与HPV基因疫苗联合免疫成为一种有前途的免疫治疗方案,但目前该种免疫方式仍局限于小鼠实验,需要进一步研究在灵长目动物及人类中的免疫能力及安全性。

#### 3.3 IL-15联合HPV基因疫苗治疗宫颈癌需要考虑的问题

免疫接种途径:肌肉注射基因疫苗具有安全、免疫接种容量大的优点,故多被用来进行基因疫苗注射。但有研究表明相对于系统免疫,经阴道用HPV假病毒免疫小鼠,能在阴道局部产生更多的抗原特异性CD8<sup>+</sup>T细胞,并有效减少宫颈阴道局部的病毒滴度<sup>[31]</sup>。所以以何种方式接种IL-15和HPV基因疫苗能够更有效地增强细胞免疫应答尚有待进一步研究。

安全性:由于目前研究尚停留在小鼠阶段,真正将联合免疫应用于宫颈癌患者是否存在危险性、如何预知及治疗相关并发症仍需大量临床研究。

效果评价:联合免疫后的远期效果尚需进一步观察,对于可能发生的不良事件等还需要长期监测。

## 4 展望

HPV基因疫苗虽然存在制备简单、免疫应答持久、安全稳定等优点,但应用于人体时存在诱发的

免疫应答减弱问题,IL-15作为优良的基因佐剂,联合免疫时能够有效促进特异性细胞免疫应答活性,增强抗肿瘤效果。作为一种新型的免疫方案,其机制、安全性等研究尚停留在实验阶段,如何有效应用于临床仍待进一步探讨。期待该种联合免疫方案能以更安全有效的方式应用于临床,更好地治疗HPV感染相关性疾病。

#### [参考文献]

- [1] Lin K, Roosinovich E, Ma B, et al. Therapeutic HPV DNA vaccines[J]. *Immunol Res*, 2010, 47(1/3):86-112
- [2] 孙欣,孙丽君,高顺强. IL-15表达质粒联合HPV基因疫苗诱导特异性淋巴细胞增殖的实验研究[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2007, 1(3):131-133
- [3] 张慧杰. 宫颈癌免疫逃逸的相关机制[J]. *国际妇产科学杂志*, 2015, 42(1):87-90
- [4] 唐隽,郝飞. HPV逃避宫颈癌宿主免疫应答的机制[J]. *免疫学杂志*, 2011, 28(7):625-629
- [5] 段涛. 人乳头瘤病毒与宫颈癌的研究进展[M]//*妇产科主治医师手册*. 南京:江苏科学技术出版社, 2008:6
- [6] Verbist KC, Klonowski KD. Functions of IL-15 in anti-viral immunity: multiplicity and variety[J]. *Cytokine*, 2012, 59(3):467-478
- [7] Crook T, Morgenstern JP, Crawford L, et al. Continued expression of HPV-16 E7 protein is required for maintenance of the transformed phenotype of cells co-transformed by HPV-16 plus EJ-ras[J]. *EMBO J*, 1989, 8(2):513-519
- [8] Zehbe I, Wilander E, Delius H, et al. Human papillomavirus 16 E6 variants are more prevalent in invasive cervical carcinoma than the prototype[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(4):829-833
- [9] 吴浩飞,王庆江. 治疗性HPV疫苗的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2013, 26(11):1686-1691
- [10] 李艳佳,齐凤英,左连富,等. 重组质粒pcDNA3.1-IL-15转染对小鼠骨髓DC上表面分子的表达及功能的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2005, 21(2):222-225
- [11] Peng S, Qiu J, Yang A, et al. Optimization of heterologous DNA-prime, protein boost regimens and site of vaccination to enhance therapeutic immunity against human papillomavirus-associated disease[J]. *Cell Biosci*, 2016, 6(1):16
- [12] Soleimanjahi H, Razavinikoo H, Fotouhi F, et al. Antitumor response to a codon-optimized HPV-16 E7/HSP70 fusion antigen DNA vaccine[J]. *Iran J Immunol*, 2017, 14(3):180-191
- [13] Yu TW, Chueh HY, Tsai CC, et al. Novel GM-CSF-based vaccines: One small step in GM-CSF gene optimization, one giant leap for human vaccines[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(12):3020-3028
- [14] Tillman BW, Hayes TL, De Gruijl TD, et al. Adenoviral vectors targeted to CD40 enhance the efficacy of dendritic cell-based vaccination against human papillomavirus 16-induced tumor cells in a murine model[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(19):5456-5463
- [15] Kaufmann AM, Stern PL, Rankin EM, et al. Safety and immunogenicity of TA-HPV, a recombinant vaccinia virus expressing modified human papillomavirus(HPV)-16 and HPV-18 E6 and E7 genes, in women with progressive cervical cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(12):3676-3685
- [16] Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges[J]. *Oncologist*, 2005, 10(7):528-538
- [17] Ockenhouse CF, Sun PF, Lanar D, et al. Phase I/II a safety, immunogenicity, and efficacy trial of NYVAC-PI7, a pox-vectored, multiantigen, multistage vaccine candidate for plasmodium falciparum malaria[J]. *J Infect Dis*, 1998, 177(6):1664-1673
- [18] De Jong A, O'neill T, Khan AY, et al. Enhancement of human papillomavirus(HPV)type 16 E6 and E7-specific T-cell immunity in healthy volunteers through vaccination with TA-CIN, an HPV16 L2E7E6 fusion protein vaccine[J]. *Vaccine*, 2002, 20(29/30):3456-3464
- [19] Ferrara A, Nonn M, Sehr P, et al. Dendritic cell-based tumor vaccine for cervical cancer II: results of a clinical pilot study in 15 individual patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003, 129(9):521-530
- [20] 王小兵,张伟. 人乳头状瘤病毒(HPV)疫苗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2005, 12(1):80-83
- [21] Thatte A, Dewitte-Orr SJ, Lichty B, et al. A critical role for IL-15 in TLR-mediated innate antiviral immunity against genital HSV-2 infection[J]. *Immunol Cell Biol*, 2011, 89(6):663-669
- [22] Kobayashi H, Carrasquillo JA, Paik CH, et al. Differences of biodistribution, pharmacokinetics, and tumor targeting between interleukins 2 and 15[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(13):3577-3583
- [23] Kovanen Pe LW, Immunodeficiency diseases: critical roles of the  $\gamma$ c-dependency to cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15 and 21, and their signaling pathways[J]. *Immunol Rev*, 2004, 202(1):67-83
- [24] 陈广华,吴德沛. IL-2和IL-15的生物学免疫治疗应用研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(4):1088-1092
- [25] Gebhardt T, Mackay LK. Local immunity by tissue-resident CD8(+)memory T cells[J]. *Front Immunol*, 2012, 3(9):340

- [26] 梁淑娟,魏海明,孙安源,等. IL-15通过ERK1/2信号途径对NK细胞活性的调节[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2003,2(23):132-135
- [27] Hardy MY, Kassianos AJ, Vulink A, et al. NK cells enhance the induction of CTL responses by IL-15 monocyte-derived dendritic cells [J]. Immunol Cell Biol, 2009, 87(8):606-614
- [28] Oh S, Berzofsky JA, Burke DS, et al. Co-administration of HIV vaccine vectors with vaccinia viruses expressing IL-15 but not IL-2 induces long-lasting cellular immunity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(6):3392-3397
- [29] Sun YY, Peng SW, Han LP, et al. Local HPV recombinant vaccinia boost following priming with an HPV DNA vaccine enhances local HPV-specific CD8(+)T-cell-mediated tumor control in the genital tract [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(3):657-669
- [30] Rubinstein MP, Kadima AN, Salem ML, et al. Systemic administration of IL-15 augments the antigen-specific primary CD8<sup>+</sup> T cell response following vaccination with peptide-pulsed dendritic cells [J]. J Immunol, 2002, 169(9):4928-4935
- [31] Cuburu N, Graham BS, Buck CB, et al. Intravaginal immunization with HPV vectors induces tissue-resident CD8(+) T cell responses [J]. J Clin Invest, 2012, 122(12):4606-4620
- [收稿日期] 2017-04-22

(上接第421页)

脉管壁毛糙或者静脉内疑似有充盈缺损的患者进行断层融合检查,发现管腔内清晰的低密度充盈缺损影,造影剂分流呈“轨道征”,有力增加了临床医生诊断信心。由于断层检查病例较少,未纳入本文中进行数据统计描述。

大平板机1次曝光辐射剂量为1.60~3.84 mGY,完成1次下肢静脉造影,系统自动提供本次造影辐射总剂量,其有效剂量远小于完成1次DSA造影受到的辐射量<sup>[24]</sup>。另外大平板机的敞开式设计,患者体位舒适,肌肉放松,利于静脉显影。大平板的局限性在于其软组织密度分辨力较低,对血栓的显示能力稍逊于超声检查,通过对感兴趣区进行断层融合处理,可以获得较为满意的效果。另外本研究部分病例因回流到髂静脉的造影剂少,髂静脉显影稍淡,导致4例髂静脉压迫综合征和部分深静脉血栓的漏诊,下一步将利用下肢局部包扎法增加回流的造影剂量,尝试用高压注射器自动注入方式提高瞬时动态观察的能力。

总之,G4型多功能X射线R/F系统用于下肢静脉造影可行,与彩色多普勒超声联合检查可以大大增加病变检出率,减少患者及医生的受辐射量。

#### [参考文献]

- [1] 李敏,郑理华,姚祥雄,等. 数字断层融合技术影像诊断效果的分析评价[J]. 医疗卫生装备,2016,37(4):120-122
- [2] Langer SG, Graner BD, Schueler BA, et al. Sensitivity of thoracic digital tomosynthesis (DTS) for the identification of lung nodules [J]. J Digit Imaging, 2016, 29(1):141-147
- [3] Laser A, Elfline M, Luke C, et al. Deletion of cysteine cysteine receptor-7 promotes fibrotic injury in experimental post thrombotic vein wall remodeling [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(2):377-385
- [4] Xu J, Shi GP. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(11):2106-2119
- [5] 邹君杰,章希炜,杨宏宇,等. 腔镜下交通支离断术治疗下肢静脉溃疡的中期疗效[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(1):102-104
- [6] 吴清华,姜建威,顾琛,等. 激光腔内闭塞联合泡沫硬化杂交手术治疗下肢静脉曲张240例并发症分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(11):1611-1614
- [7] Needleman L, Cronan JJ, Lilly M, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: multidisciplinary recommendations from the society of radiologists in ultrasound consensus conference [J]. Circulation, 2018, 137(14),1505-1515
- [8] Arnoldussen C, Strijkers R, Lambregts D, et al. Feasibility of identifying deep vein thrombosis characteristics with contrast enhanced MR-venography [J]. Phlebology, 2014, 29(1 suppl):119
- [9] Baldt MM, Zontsich T, Stümpflen A, et al. Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis [J]. Radiology, 1996, 200(2):423-428
- [10] Gaitini D. Multimodality imaging of the peripheral venous system [J]. Int J Biomed Imaging, 2007, 2007:54616
- [收稿日期] 2018-04-09