

## · 基础研究 ·

# PD-L1分子在肺癌细胞株上的表达及其生物学意义

陈成 穆传勇 瞿秋霞 朱一蓓 孙静 张学光 黄建安

**【摘要】**背景与目的 目前研究表明,多种人类肿瘤大量表达的PD-L1分子参与了肿瘤免疫逃逸,其机制主要在于肿瘤细胞通过高表达PD-L1分子,与T细胞上的受体PD-1的结合,传递负性调控信号,导致肿瘤抗原特异性T细胞的凋亡和免疫无能。本文着重探讨PD-L1分子在肺癌细胞株上的表达及其对T细胞杀伤效应的调节作用。方法 采用常规方法从健康人外周血单个核细胞诱导DCs,并经凋亡肿瘤细胞和激发型CD40单克隆抗体刺激获得成熟DCs,与自体T细胞共育后获得肿瘤特异性CTL细胞;流式细胞术检测肺癌细胞上PD-L1分子的表达;JAM法和单抗阻断实验分析CTL细胞对肺癌细胞株的杀伤效应,ELISA法检测细胞培养上清中IFN- $\gamma$ 的含量。结果 经凋亡肿瘤细胞负载的成熟DCs可诱导自体T细胞分化为肿瘤特异性CTL;H1299高表达PD-L1分子(90.3 $\pm$ 4.2)%,而A549低表达PD-L1分子(19.4 $\pm$ 5.2)%;CTL对A549具有高效特异的杀伤力,而对H1299不能高效杀伤;联合应用PD-L1单抗可促进CTL对H1299的杀伤作用和IFN- $\gamma$ 的分泌( $P < 0.05$ )。结论 在肺癌细胞株上表达的PD-L1分子,可降低CTL对肺癌细胞的杀伤效应。

**【关键词】** 细胞毒T细胞;肺肿瘤;PD-L1

**【中图分类号】** R734.2 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2009.08.05

## The Expression and Biological Significance of PD-L1 on Lung Cancer Cell Lines

Cheng CHEN<sup>1,2</sup>, Chuanyong MU<sup>1</sup>, Qiuxia QU<sup>2</sup>, Yibei ZHU<sup>3</sup>, Jing SUN<sup>3</sup>, Xueguang ZHANG<sup>2,3</sup>, Jian'an HUANG<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Key Laboratory of Medicine and Clinical Immunology of Province of Jiangsu, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; <sup>3</sup>Institute of Medical Biotechnology, Soochow University, Suzhou 215007, China

Corresponding author: Jian'an HUANG, E-mail: [huang\\_jian\\_an@163.com](mailto:huang_jian_an@163.com)

**【Abstract】** Background and objective Tumor-associated PD-L1 expression was recently shown to promote T-cell apoptosis and proposed as a potential mechanism of immune evasion by tumors. On the basis of the ability of tumor-associated PD-L1 to mediate activated T-cell death, it is likely that manipulation of the PD-L1 pathway at defined time points during the development of the T-cell antitumor immune response can enhance the efficacy of T-cell-based immunotherapy. Here, the levels of expression of PD-L1 on lung cancer cell lines and its role in interaction of CTL and target cells was investigated. **Methods** Human PBMC derived DCs were loaded with apoptotic tumor cells and stimulated by CD40 mAb (5C11). Tumor specific CTL was generated in vitro by autologous T cells co-cultured with mature DCs. Expression of PD-L1 on lung cancer cell lines H1299 and A549 were analyzed by FCM. JAM assay was used to detect the cytolytic activity of CTL with or without blocking PD-L1 by PD-L1 mAb respectively. The concentrations of IFN- $\gamma$  in supernatants from distinct groups were analyzed by ELISA. **Results** Tumor cells-loaded mature DCs could induce the generation of the tumor specific CTL. Expression of PD-L1 was low on A549 cell, but high on H1299 cell. Blockade of PD-L1 on A549 could not improve cytolytic effect of CTL on target cells and IFN- $\gamma$  production, but fragmentation of H1299 cells and IFN- $\gamma$  production were significantly enhanced by the combination of PD-L1 mAb and CTL. **Conclusion** Expression of PD-L1 on lung cancer cell line can decrease the cytolytic effect of CTL on target cells.

**【Key words】** Cytotoxic T-Lymphocytes; Lung neoplasms; Human PD-L1 protein

This study was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (to Jian'an HUANG) (No.30770947), Program of Jiangsu Province's Health Department (to Jian'an HUANG)(No.H200712) and Jiangsu Province's Key Medical Academic Leader Program (to Jian'an HUANG)(No.RC2007075).

本研究受国家自然科学基金(No.30770947)、江苏省卫生厅项目(No.H200712)和江苏省医学重点人才基金(No.RC2007075)资助  
作者单位: 215006 苏州, 苏州大学附属第一医院呼吸内科(陈成, 穆传勇, 黄建安), 临床免疫学实验室(陈成, 瞿秋霞, 张学光, 黄建安);  
215007 苏州, 苏州大学医学生物技术研究所(朱一蓓, 孙静, 张学光)(通讯作者: 黄建安, E-mail: [huang\\_jian\\_an@163.com](mailto:huang_jian_an@163.com))

肺癌是严重威胁人类健康的重大疾病,也是预后最差的恶性肿瘤之一,且有相当部分患者在确诊时已属晚期,病情进展快,原因之一是肺癌细胞可以通过多种机制逃避机体免疫监视,从而不能产生有效的抗肿瘤免疫应答。已证实机体的抗肿瘤免疫主要为T淋巴细胞所介导,但因受到肿瘤细胞本身及外在多种因素的影响,机体的肿瘤抗原特异性T细胞处于免疫耐受状态。新近发现的共刺激分子PD-L1(program death-1 ligand1,又名B7-H1)因其在癌组织上广泛表达且参与肿瘤的发展,已成为免疫学和肿瘤学的研究热点<sup>[1-3]</sup>。体外实验证实,通过阻断肿瘤细胞上相关的PD-L1信号可上调浸润CD8<sup>+</sup>T细胞IFN- $\gamma$ 的分泌,提示PD-1/PD-L1信号通路的阻断在以诱导TH1型免疫应答为目的的肿瘤免疫应答中发挥了重要作用,但肺癌细胞上PD-L1的表达状况及其生物学意义研究不够。鉴此,本研究拟采用单克隆抗体检测肺癌细胞株上PD-L1分子的表达,并利用阻断实验进一步分析PD-L1在细胞毒T细胞(Cytotoxic T Lymphocytes, CTL)杀伤肺癌细胞过程中可能的生物学作用。

## 1 材料与方法

**1.1 主要试剂与材料** 淋巴细胞分离液Ficoll(上海生化试剂二厂),肝素抗凝的健康人外周血来自健康献血者,细胞培养板(美国Costar公司),<sup>3</sup>H-TdR(中科院上海核技术公司),RPMI-1640(Gibco美国);rhIL-4、rhIL-2、rhGM-CSF均购自peprotech(美国)。激发型抗人CD40单克隆抗体(5C11)和抗人PD-L1单克隆抗体(10E10)为苏州大学生物技术研究所自行研制<sup>[4]</sup>,羊抗鼠IgG单克隆抗体(immunotech公司,法国)。肺癌细胞株H1299、A549购自美国ATCC,经检测无支原体污染,于本实验室中常规传代培养。

**1.2 流式细胞术检测PD-L1在肺癌细胞上的表达** 取对数生长期的H1299、A549细胞与10E10及相应的同型对照IgG在4℃孵育30 min,洗涤后再加入相应的二抗4℃孵育30 min,用PBS缓冲液洗涤2次后,重悬细胞并经FCM检测细胞表面PD-L1分子的表达。

### 1.3 肿瘤特异性CTL的体外诱导及细胞毒实验

**1.3.1 人外周血单核细胞来源DC的体外扩增及诱导** 常规方法Ficoll分离健康人抗凝外周血单个核细胞(PBMC),含10%FCS的RPMI-1640培养基调整细胞密度至 $3 \times 10^6$ /mL,于6孔培养板中37℃培养3 h,轻轻吸去未贴壁细胞,经预热PBS洗涤2次,收集未贴壁细胞于-80℃冻存备用。贴壁

细胞中加入DC培养基(rhIL-4 50 ng/mL、rhGM-CSF 100 ng/mL)于5%CO<sub>2</sub>,37℃培养,每2天半量换液。培养至第6天,用于抗原负载。

**1.3.2 肿瘤抗原负载DC** H1299和A549细胞与肿瘤化疗药物顺铂DDP按0.5 mg/10<sup>7</sup>细胞共育3 h,诱导凋亡。培养至第6天的DC后按3:1的比例加入诱导凋亡的肺癌细胞进行抗原负载。负载12 h后吸出DC经PBS洗涤后调整细胞密度,于含5  $\mu$ g/mL 5C11的DC培养基于6孔板中继续培养48 h,收集细胞即为成熟DC。

**1.3.3 体外诱导肿瘤特异性CTL** 收集经凋亡肺癌细胞株(A549、H1299)负载、5C11诱导成熟的DC,与自体T细胞按1:20的比例加入含rhIL-2(20 ng/mL)的1640培养基于50 mL塑料培养瓶中5%CO<sub>2</sub>,37℃混合培养,每天于倒置显微镜下观察细胞生长状况,收集混合培养5 d-6 d的细胞即为肿瘤特异性CTL<sup>[5]</sup>。

**1.4 JAM法测定肿瘤特异性CTL体外杀伤效应** JAM法测定CTL体外杀伤效应参照文献<sup>[6]</sup>,具体操作如下:按每 $2 \times 10^5$ 个H1299或A549细胞掺入 $3.7 \times 10^4$  Bq <sup>3</sup>H-TdR,37℃孵育16 h,经PBS洗涤3次后按靶细胞/效应细胞=1/50的比例,将H1299或A549细胞与CTL或CTL联合10E10(10  $\mu$ g/mL)混合培养8 h,液闪仪测定各组培养cpm值。按下列公式计算DNA片段形成率:(对照组cpm-实验组cpm)/(对照组cpm-本底cpm)×100%。对照组为<sup>3</sup>H-TdR标记的H1299或A549细胞经PBS洗涤后1640培养基中8 h培养后的测定值<sup>[6]</sup>。

**1.5 PD-L1分子对细胞因子INF- $\gamma$ 分泌的影响** 按靶细胞/效应细胞=1/50的比例,收集H1299或A549细胞与CTL或CTL联合10E10(10  $\mu$ g/mL)混合培养24 h的细胞培养上清,按照INF- $\gamma$  ELISA试剂盒说明书操作,检测上清INF- $\gamma$ 的含量,本实验重复3次,取其平均值。

**1.6 统计学处理** 实验数据用SPSS 11.0统计软件分析,各组数据以Mean±SD表示,采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肿瘤特异性CTL的诱导** 外周血单核细胞经rhGM-CSF、rhIL-4诱导培养3 d-4 d后细胞体积增大,并开始出现树突状突触,5 d后细胞呈典型的DC形态。经凋亡的肺癌细胞株负载、5C11诱导48 h后突触进一步丰富、增长并发生同型聚集。成熟DCs与自体T细胞共育24 h,倒置显微镜下观察可见T细胞开始于DC周围聚集,形态出现

分裂相, 呈活化状改变, 与DC共育48 h后T细胞进一步活化, 并且数量明显增加(图1)。

**2.2 PD-L1分子在肺癌细胞株上的表达** 采用间接免疫荧光标记对肺癌细胞株H1299、A549上PD-L1蛋白质表达状况进行分析, 结果显示, PD-L1分子在不同的肺癌细胞株的表达程度不同, H1299高表达PD-L1分子, 表达率为(90.3±4.2)%, 而A549低表达PD-L1分子, 表达率仅为(19.4±5.2)%, 两组相比有统计学差异( $P<0.01$ ) (图2)。

**2.3 肺癌细胞株表达的PD-L1分子拮抗CTL的杀伤作用** 在A549细胞株组, A549细胞单独或联合PD-L1单克隆抗体, 与特异性CTL混合培养4 h后, 倒置显微镜下即观察到A549细胞开始出现同型聚集、胞体折光性减弱、胞膜发生皱缩、破坏、胞内颗粒增多, 并且随时间培养的延长A549细胞裂解碎片增多, 8 h后单独CTL组和CTL联合PD-L1单抗组的DNA片段形成率分别为(80.3±7.7)%、(82.6±5.8)% (图3), 两组间无统计学差异( $t=0.042, P=0.708$ )。CTL能有效杀伤A549细胞, 联合PD-L1单克隆抗体并不能进一步促进CTL对A549细胞的杀伤效应。

在H1299细胞株组, 与特异性CTL混合培养4 h后, 倒置显微镜下并未观察到H1299细胞出现明显的同型聚集和细胞裂解碎片, 但在联合PD-L1单抗组则可见H1299细胞出现同型聚集和细胞裂解碎片, 8 h后单独CTL组和CTL联合PD-L1单抗组的DNA片段形成率分别为(45.4±6.8)%、(79.6±9.7)% (图3, 图4), 两组间有统计学差异( $t=7.713, P=0.002$ )。虽然单独CTL不能有效杀伤H1299细胞, 但联合PD-L1单克隆抗体可有效促进CTL对H1299细胞的杀伤效应。

**2.4 肺癌细胞株表达的PD-L1分子抑制CTL分泌IFN- $\gamma$**  IFN- $\gamma$ 的检测结果显示, T细胞和A549细胞共培养上清中分泌的较高含量的IFN- $\gamma$ [(670±56) pg/mL], 且加入PD-L1单抗并未进一步上调IFN- $\gamma$ 的分泌[(700.5±78.4) pg/mL], 而H1299细胞和CTL共培养上清中IFN- $\gamma$ 含量较低[(540.4±46.3) pg/mL], 但加入PD-L1单抗可上调IFN- $\gamma$ 的分泌[(1150.7±88.3) pg/mL], 两组差异有统计学意义( $t=4.105, P=0.015$ ) (图5)。

### 3 讨论

目前的肿瘤免疫治疗效果尚不尽人意, 例如仅对肿瘤生长的初期或个别免疫原性较强的肿瘤呈现较好的

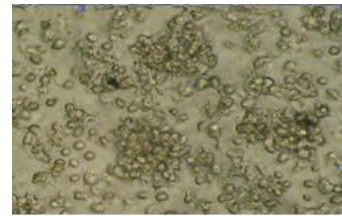


图1 DC活化T细胞48 h的光镜照片(×200)

Fig 1 Photos of T lymphocytes activated by apoptotic tumor cells loaded mDC(×200)

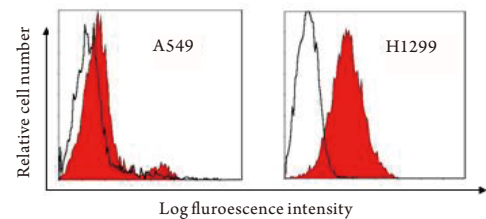


图2 流式细胞术检测PD-L1分子在肺癌细胞株A549和H1299上的表达

Fig 2 Expression of PD-L1 on A549 and H1299 were detected by FCM

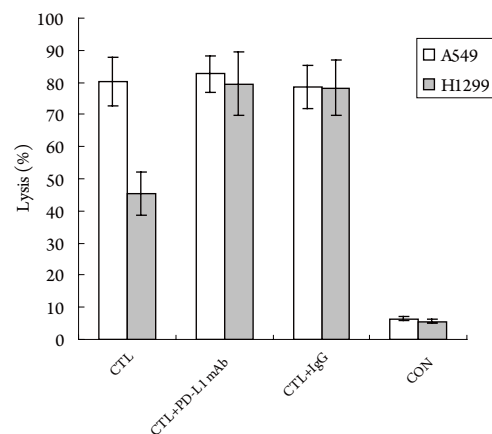


图3 JAM法检测CTL对肺癌细胞A549和H1299的杀伤效应

Fig 3 Tumor specific cytolytic rate of CTL on lung cancer cell A549 and H1299 was determined by JAM assay

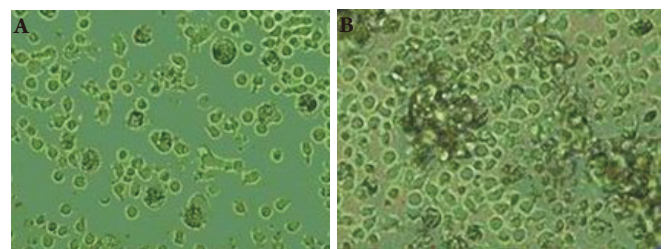


图4 CTL对H1299细胞的杀伤作用(×400)

A: H1299细胞与CTL混合培养8 h;

B: H1299细胞与CTL联合PD-L1单抗混合培养8 h。

Fig 4 Cytotoxicity effects of specific CTL to H1299 cell(×400)

A: Co-culture of H1299 cells with CTL for 8 h;

B: Co-cultured of H1299 cells with CTL combined with PD-L1 mAb for 8 h.



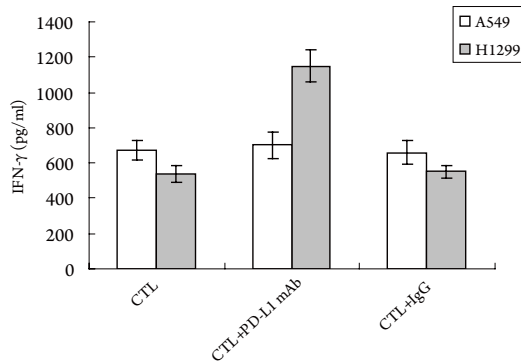


图5 ELISA检测A549、H1299和CTL培养上清中IFN- $\gamma$ 的分泌水平

Fig 5 The concentration of IFN- $\gamma$  in supernatants was determined by ELISA

效果, 最终难以使肿瘤完全消退。如何改善肿瘤细胞的免疫原性、拮抗可介导免疫逃逸的生物信号是目前肿瘤免疫治疗的新策略。新近发现的B7家族共刺激分子PD-L1已被证实是介导肿瘤免疫逃逸的重要分子之一。例如, Ghebeh等发现, PD-L1在乳腺癌肿瘤细胞中的表达水平和肿瘤的组织学分型、雌激素受体及孕酮受体表达水平显著相关; 并且乳腺癌肿瘤细胞中PD-L1蛋白和Ki-67的表达水平呈正相关, 提示PD-L1参与的肿瘤免疫应答过程对肿瘤细胞的分化亦具有重要影响。此后, Ghebeh等<sup>[7-9]</sup>进一步发现, 乳腺癌组织中PD-L1<sup>+</sup>T细胞和Foxp3 Treg在数量上呈正相关, 并且Foxp3 Treg、PD-L1<sup>+</sup>T细胞及PD-1<sup>+</sup>T细胞在乳腺癌中的浸润程度同时与患者肿瘤的组织学分型、孕酮受体表达水平显著相关。Hamanishi等<sup>[10]</sup>在卵巢癌中发现肿瘤细胞PD-L1的表达水平和CD8阳性T的浸润程度负相关, 且PD-L1表达水平和患者预后负相关。Konishi<sup>[11]</sup>发现在PD-L1表达阳性的肺癌肿瘤组织中, TILs数量显著少于PD-L1表达阴性的肿瘤组织。肾癌组织中肿瘤细胞不表达PD-L1, 但TILs高表达PD-1, 且肿瘤细胞PD-L1蛋白的表达水平及PD-1<sup>+</sup>TILs的浸润程度均和患者预后负相关<sup>[12,13]</sup>。PD-L1在胰腺癌中的表达和肿瘤细胞分化程度、肿瘤分期相关, 并且肿瘤组织中PD-L1、IL-10在蛋白和mRNA两个表达水平上正相关<sup>[14]</sup>。国内亦有学者<sup>[4]</sup>报道, PD-L1在胃癌中的表达和肿瘤大小、浸润深度及淋巴结转移相关, 同时PD-L1的表达水平是评价患者预后的重要指标。以上结果均提示, 肿瘤细胞可通过表达PD-L1, 阻碍淋巴细胞在肿瘤部位的浸润, 或是诱导浸润的淋巴细胞凋亡, 最终导致免疫逃逸, 而选择抗PD-L1单抗配合肿瘤疫苗进行肿瘤免疫治疗可有效加强肿瘤疫苗的免疫激活作用, 减弱肿瘤微环境对疗效

的影响。目前, 干预PD-L1信号已运用在肿瘤的动物模型中, 并获得很好的实验结果<sup>[15-18]</sup>。例如, Yoshiko应用PD-L1单抗可明显抑制PD-L1-P815荷瘤小鼠局部肿瘤的生长, 并出现良好的完全缓解率。Scott等在建立PD-L1-SCCVII的荷瘤小鼠模型的基础上, 采用活化的特异性CTL联合抗PD-L1单抗进行免疫治疗, 结果发现联合治疗较单纯CTL治疗更能提高荷瘤小鼠远期存活率。以上的实验结果均高度揭示了PD-L1信号调控着肿瘤微环境, 通过一系列抑制性细胞、抑制性细胞因子下调了免疫应答, 介导免疫不应答。

本研究采用凋亡肿瘤细胞负载树突状细胞获得CTL<sup>[19]</sup>, 并作为效应细胞, 靶细胞则以肺癌细胞A549和H1299为研究对象, 利用单抗在体外探讨PD-L1分子在CTL杀伤肺癌细胞过程中的可能作用。结果显示, 肺癌细胞株上存在PD-L1分子的不同程度表达, H1299细胞高表达PD-L1分子, 而A549细胞则低表达PD-L1分子; 进一步的CTL杀伤实验结果表明, 在CTL杀伤A549细胞过程中, 阻断PD-L1信号并未产生显著的生物学效应, 而在CTL和H1299细胞共培育体系中加入PD-L1单抗可促进CTL对高表达PD-L1分子H1299细胞的杀伤作用。以上结果提示, 肺癌细胞株表面PD-L1分子表达的强弱决定了PD-L1分子在CTL杀伤肺癌细胞过程中所发挥的作用, 低表达PD-L1分子的肺癌细胞株可有效地被肿瘤特异性CTL杀伤, 而高表达PD-L1分子的肺癌细胞株则能拮抗CTL对其的杀伤作用, IFN- $\gamma$ 的分泌也受到下调, 推测在此条件下PD-L1信号发挥了极其重要的生物学作用, 并且阻断了该信号可促进CTL分泌IFN- $\gamma$ , 获得对肺癌细胞株满意的杀伤效应。这些结果一方面证实了肺癌细胞表达的PD-L1分子可下调CTL的杀伤效应, 另一方面提示了PD-L1表达强度的高低严重影响了肺癌细胞的免疫原性, 而采用单抗封闭PD-L1分子则可大大提高T细胞对肺癌细胞的杀伤效应。

目前生物治疗在肿瘤治疗中的作用逐年提高, 生物治疗在防止肿瘤复发、治疗晚期癌症及其并发症等诸多方面具有诸多优势, 但也应注重治疗方案的个体化。本研究结果提示, 在应用肿瘤特异性CTL进行过继免疫治疗时, 应充分考虑到在不同肺癌患者中的PD-L1分子表达状态不同, 选择低表达PD-L1分子的肺癌患者为适合过继免疫治疗的对象, 对于高表达PD-L1分子的肺癌患者, 联合PD-L1单抗和CTL的免疫治疗方案, 有更好的临床应用前景。

## 参 考 文 献

- 1 Dong H, Chen L. B7-H1 pathway and its role in the evasion of tumor immunity. *J Mol Med*, 2003, 81(5): 281-287.
- 2 Dong H, Strome SE, Salomao DR, *et al.* Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*, 2002, 8(8): 793-800.
- 3 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. *Nat Med*, 1999, 5(12): 1365-1369.
- 4 Sun J, Xu K, Wu C, *et al.* PD-L1 expression analysis in gastric carcinoma tissue and blocking of tumor-associated PD-L1 signaling by two functional monoclonal antibodies. *Tissue Antigens*, 2006, 69(1): 19-27.
- 5 Huang JA, Yang XJ, Hu YM, *et al.* Dendritic cells loaded with apoptotic tumor cells in the treatment of lung cancer. *Tumor*, 2007, 27(2): 88-91. [黄建安, 杨新静, 胡玉敏, 等. 凋亡肿瘤细胞致敏的树突状细胞疫苗治疗肺癌的实验研究. *肿瘤*, 2007, 27(2): 88-91.]
- 6 Matzinger P. The JAM test. A simple assay for DNA fragmentation and cell death. *J Immunol Methods*, 1991, 145(1-2): 185-192.
- 7 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. *Neoplasia*, 2006, 8(3): 190-198.
- 8 Ghebeh H, Tulbah A, Mohammed S, *et al.* Expression of B7-H1 in breast cancer patients is strongly associated with high proliferative Ki-67 expressing tumor cells. *Int J Cancer*, 2007, 121(4): 751-758.
- 9 Ghebeh H, Barhoush E, Tulbah A, *et al.* FOXP3<sup>+</sup> Tregs and B7-H1<sup>+</sup>/PD-1<sup>+</sup> T lymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients: implication for immunotherapy. *BMC Cancer*, 2008, 23(8): 57.
- 10 Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, *et al.* Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Aca Sci USA*, 2007, 104(9): 3360-3365.
- 11 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. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(15): 5094-5100.
- 12 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. *Cancer Res*, 2006, 66(7): 3381-3385.
- 13 Thompson RH, Dong H, Lohse CM, *et al.* PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 1757-1761.
- 14 Geng L, Huang D, Liu J, *et al.* B7-H1 up-regulated expression in human pancreatic carcinoma tissue associates with tumor progression. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(9): 1021-1027.
- 15 Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, *et al.* Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(19): 12293-12297.
- 16 Curiel TJ, Wei S, Dong H, *et al.* Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med*, 2003, 9(5): 562-567.
- 17 Strome SE, Dong H, Tamura H, *et al.* B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 2003, 63(19): 6501-6505.
- 18 Hirano F, Kaneko K, Tamura H, *et al.* Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res*, 2005, 65(3): 1089-1096.
- 19 Hanping F, Yi Z, Michael WG, *et al.* Stressed apoptotic tumor cells stimulate dendritic cells and induce specific cytotoxic T cells. *Blood*, 2002, 100(12): 4108-4115.

(收稿: 2008-12-08 修回: 2009-02-10)

(本文编辑 孙丹)

## · 消 息 ·

## 书 讯

由申屠阳、王欣主编的《纵隔镜技术》专著于2009年6月由上海科学技术出版社出版发行。

《纵隔镜技术》系统介绍纵隔镜技术的器械设备、手术指征、手术禁忌、术前准备、麻醉方式、径路选择、操作技术、临床扩大应用、手术风险和术后护理等相关内容,图文并茂,理论与实践并举,可操作性极强。旨在为推广纵隔镜技术在中国的普及应用、提高国内纵隔疾病的诊断水平、推动肺癌外科分期的临床实践作出贡献。吴松昌、廖美琳、周允中等老一辈专家热情寄语本书,吴一龙、周清华教授拨冗作序。国内多家知名院校和医院的专家通力合作参与撰写,具有广泛的代表性和较高的学术价值。

本书为全彩版精装本,定价为人民币(RMB) 160.00元,全国各大新华书店、医药书店、当当网(www.dangdang.com)、卓越亚马逊网(www.amazon.cn)及易文网(www.ewen.cc)均有销售。如需邮购,请联系上海科学技术出版社邮购部(上海市钦州南路71号,邮编200235,电话:021-64089888转80102)。