

文章编号: 1004-0374(2011)05-0449-05

## 共刺激分子与宫颈癌相关性的研究进展

赵琳<sup>1</sup>, 李志英<sup>1\*</sup>, 刘朝奇<sup>2</sup>

(1 三峡大学第二临床医学院, 宜昌 443002; 2 三峡大学分子生物学研究所, 宜昌 443002)

**摘要:** 共刺激分子是 T 细胞激活的第二信号, 有促进 T 细胞生长、分化和细胞因子产生的正调控分子, 也包括诱导和维持 T 细胞免疫耐受以至凋亡的负调控分子。将从这两方面对共刺激分子在肿瘤免疫, 尤其在宫颈癌中的相关研究方面进行综述。

**关键词:** 共刺激分子; 肿瘤; 免疫; 宫颈癌

**中图分类号:** R730.51; R737.33; R392.11

**文献标志码:** A

## The advances of costimulatory molecules and cervical cancer

ZHAO Lin<sup>1</sup>, LI Zhi-Ying<sup>1\*</sup>, LIU Chao-Qi<sup>2</sup>

(1 Ren-he Hospital, China Three Gorges University, Yichang 443002, China;

2 Institute of Molecular Biology, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

**Abstract:** Costimulatory molecules are the second signal for the activation of T cell. These costimulatory molecules not only provide critical positive signals that stimulate T cell growth, promote T cell differentiation and up-regulate cytokine production, but also contribute key negative signals that induce and maintain T cell immune tolerance, even to apoptosis. This article reviews the advances of costimulatory molecules in the tumor immunity, especially in the cervical cancer.

**Key words:** costimulatory molecules; tumor; immunity; cervical cancer

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 每年新增病例约 45 万例, 其中 83% 发生在发展中国家。我国每年新发病例约 10 万例, 局部地区的发病率和死亡率有增长和呈现出患病“年轻化”的趋势。目前其治疗方法主要有手术、放疗和化疗等。最近几年, 随着分子免疫学的发展, 宫颈癌免疫治疗已成为研究热点。随着越来越多临床研究和动物实验研究证实, 树突状细胞 (dendritic cells, DC) 的免疫治疗、细胞因子治疗和过继细胞免疫治疗等对宫颈癌的治疗有着明显的疗效。同时, 共刺激分子在肿瘤免疫调节中的作用越来越受到广大研究者的重视。共刺激信号不仅可以协助 APC(抗原呈递细胞) 激活 T 细胞, 而且可以通过负性共刺激信号下调免疫反应, 从而精确地调节应答的程度和持续时间 (图 1)。共刺激分子家族既包括促进 T 细胞生长、分化和细胞因子产生的正调控分子, 也包括诱导和维持 T 细胞免疫耐受以至凋亡的负调控分子。

### 1 正调控的共刺激分子

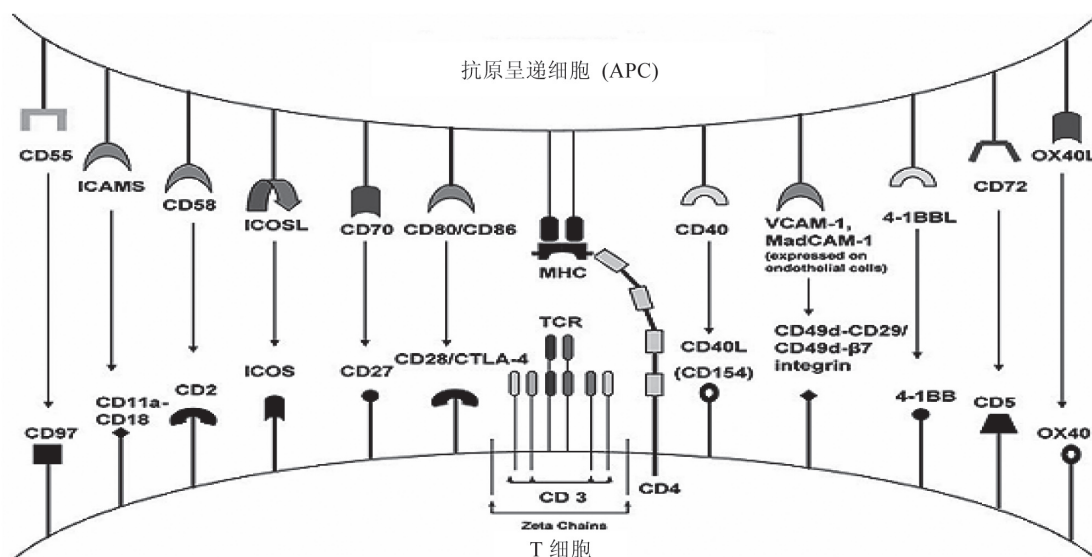
#### 1.1 CD40-CD40L 分子

CD40 是肿瘤坏死因子受体超家族成员, 可在各种抗原呈递细胞、B 细胞、成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞及某些癌细胞表面的跨膜糖蛋白上表达。CD40 配体 (CD40 ligand, CD40L) 是相对分子质量为 39 000 的 II 型跨膜糖蛋白, 主要表达在活化的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞表面。另外, 在肥大细胞、嗜酸性细胞、IL-12 活化的自然杀伤细胞 (NK)、血管内皮细胞、平滑肌细胞和 DC 细胞表面也可检测到低水平的表达<sup>[1]</sup>。

CD40L 与 CD40 相互作用可从多方面促进

收稿日期: 2011-01-09; 修回日期: 2011-04-06

\*通信作者: E-mail: Zhiying969@126.com; Tel: 0717-6554478



CD2、CD4、CD5、CD28、CD11a-CD18、CD49d-CD29/CD49d-β7和 CD27在T细胞上表达；CD28、OX40、ICOS、4-1BB、CD40L(CD154) 和CD97在T细胞表面正调节，并通过T细胞受体活化

图1 共刺激受体-配基呈现于T细胞和抗原呈递细胞上

APC 细胞，特别是 DC 细胞对抗原的加工和呈递，上调 DC 细胞表面共刺激分子 (如 B7-1、B7-2、ICAM-1、LFA3) 的表达，启动 T 细胞免疫，诱导 DC 细胞分泌 IL-12、TNF- $\alpha$ 、IL-8 等细胞因子，其中 IL-12 对于促进 Th1 类细胞的成熟和细胞免疫的发展具有重要意义，还可以抑制 DC 细胞的凋亡，延长 DC 细胞的寿命。

Tong 和 Stone<sup>[2]</sup> 研究表明，CD40 配体选择性表达在人上皮和间质肿瘤中，但在大多数正常、非增生的上皮组织中没有表达。CD40L 在人乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌、小细胞肺癌、鳞状上皮细胞癌等肿瘤中直接通过阻断细胞周期，诱导细胞凋亡产生生长抑制作用，而在其正常对照中没有明显的副作用。HPV 早期基因 E7 是公认的宫颈癌的关键致癌基因，而且其持续表达为恶性表型维持所必需，因此，它是宫颈癌治疗性疫苗较为理想的靶抗原<sup>[3]</sup>。HPV16 mE7 与 CD40L 嵌合基因的重组腺病毒疫苗免疫小鼠后，能够诱导机体产生大量分泌 IFN- $\gamma$  的 E7 特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞，具有较好的体内抗肿瘤活性<sup>[4]</sup>，因而为宫颈癌治疗的新型疫苗奠定了基础。

## 1.2 4-1BBL分子

4-1BBL 是肿瘤坏死因子 (TNF) 配体超家族中的一员，其基因定位于人类 19p13.3 染色体上，为 II 型跨膜糖蛋白，其蛋白具有两种形式，即膜结合型和可溶型。目前相关研究已表明，4-1BBL 蛋白

的两种形式均具有生物学活性，在体内以同源三聚体的形式发挥其生物学功能。4-1BBL 主要表达于 B 细胞、巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞、小结树突细胞等活化的抗原提呈细胞上，在 T 细胞和活化的 CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK 细胞上也有表达。

4-1BB/4-1BBL 是一对很重要的 T 细胞共刺激分子，可以通过增强肿瘤特异性 T 细胞的增殖和活化阻止活化诱导的 T 细胞死亡，促进肿瘤特异性 T 细胞在肿瘤区的分布，产生和维持抗原特异性 CD8<sup>+</sup> 记忆性 T 细胞而发挥抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。

很多资料显示，4-1BB 及其配体在正常组织及炎症中不表达，而在肿瘤组织中却呈现高表达，提示在肿瘤的发生过程中可能有某种机制使 4-1BB/4-1BBL 表达异常且功能丧失及异常，导致了共刺激信号破坏或无活性，无法有效地充分激活特异性 T 细胞和抗肿瘤免疫，从而导致肿瘤的产生。Shi 等<sup>[6]</sup> 将拮抗 4-1BB 的单克隆 (BMS-469492, Bristol-Meyer Squibb) 单独或与放疗联合用于鼠肺癌和乳腺癌模型中来评价其抗肿瘤效应，结果表明，抗 4-1BB 单克隆抗体不仅在肿瘤免疫治疗中有效，而且还可以与一般的抗癌疗法相结合。Sharma 等<sup>[7]</sup> 最近构建了一个新的共刺激分子 4-1BB 的嵌合体形式，即抗生蛋白链菌素 (SA-4-1BBL)，并证实它在免疫系统的各种细胞中是安全的，也具有多效性，因而尝试将它作为 HPV16 E7 重组蛋白免疫治疗性疫苗的调制成分，最后将此复合疫苗皮下接种到有 E7 表

达的 TC-1 小鼠宫颈癌模型中,发现 70% 的小鼠的肿瘤可以消失。实验结果也证明了 SA-4-1BBL 与 E7 蛋白的联合免疫效应产生了一定的 NK 细胞杀伤效应,且与疫苗的治疗效应有关,并表明 4-1BB/4-1BBL 共刺激信号在 NK 细胞的活化过程中有重要的作用——激发、增强 NK 细胞的抗肿瘤作用。另外, NK 细胞还是一种肿瘤免疫应答的调节细胞,证实抗 4-1BB 单抗可以刺激 NK 细胞促进 T 细胞扩增,表明 4-1BB 可能在 NK 细胞辅助 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答中起重要的作用。这为共刺激分子成为肿瘤疫苗的佐剂奠定了基础。

### 1.3 B7/CD28分子

B7-1 和 B7-2 是最早发现的 B7 家族分子,又被命名为 CD80 和 CD86,属免疫球蛋白超家族(IgSF)成员,均为跨膜糖蛋白,以寡聚体形式表达于大多数抗原呈递细胞(APC)表面。B7-1 和 B7-2 两者分别结合于两个受体:激发性的 CD28 和抑制性的 CTLA-4<sup>[8]</sup>。

CD28 分子是 B7 分子的天然受体,为 T 细胞表面的 I 型跨膜糖蛋白,是由 2 条相对分子质量为 44 000 的多肽链借二硫键连接而成的同源二聚体,表达于几乎所有的 CD4<sup>+</sup>T 细胞。50% 的 CD8<sup>+</sup>T 细胞以及部分 NK 细胞上,活化 T 细胞的 CD28 表达水平升高。

在整个免疫应答中显示出 CD80 主要刺激 CD8<sup>+</sup>T 细胞向 CTL 分化,及 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th1 细胞分化;CD86 则协同刺激 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th2 细胞分化,对 IL-4 和 TNF- $\gamma$  的共刺激作用要强于 CD80<sup>[9]</sup>。T 细胞活化早期,CD86 与 CD28 结合提供 T 细胞活化所需要的协同刺激信号,继而表达较迟的 CD80 分子与 CD28 结合,维持后续 T 细胞克隆的增殖。

CD28-B7 信号主要涉及到 APC 与 T 细胞相互作用的起始阶段:即活化后 T 细胞的 CD28 信号可诱导其他多种共刺激分子表达。这些共刺激分子相互调节、相互制约,共同调控免疫的平衡和稳定。CD28 信号主要诱导 CTLA-4、OX40、4-1BB、ICOS 以及 FasL 的上调性表达,而且 PD-1-PD-L1 途径对 T 细胞的调节作用也取决于 TCR、CD3 和 CD28 所提供信号的强度<sup>[9]</sup>。

Ortiz-Sánchez 等<sup>[10]</sup>研究表明,CD86(B7-2)在正常宫颈上皮角蛋白细胞中的表达可以诱导激活细胞毒性的 T 淋巴细胞,从而阻断 CD86 的表达,可能是宫颈上皮损害 HPV 阳性逃脱宿主免疫监督的

机制之一,最终导致持续的 HPV 感染,进展到宫颈上皮内瘤变。阚士锋<sup>[11]</sup>研究表明,正常宫颈组织和癌周组织相比,宫颈癌组织中共刺激分子 CD80 和 CD86 的表达均降低,且随病变程度呈进行性下降,CD80 的下调比 CD86 更明显。CD80 和 CD86 的缺乏使 T 细胞呈无应答状态,此时肿瘤细胞是没有免疫原性的。因此,即使肿瘤细胞表达抗原肽-MHC 分子复合物,共刺激信号 CD80 和 CD86 的表达降低也使之不足以介导细胞免疫应答,从而使肿瘤细胞逃脱机体免疫监视。Tao 等<sup>[12]</sup>用电穿孔的方法将小鼠 B7 基因转染到小鼠宫颈癌细胞株 U14 中,得到高表达小鼠 B7 基因的 U14 稳定克隆细胞株,并用 RT-PCR 方法鉴定。随后进行了一系列的动物模型实验,发现转染了共刺激分子 B7 基因的宫颈癌细胞致瘤性大大降低,并能诱导机体产生有效的抗肿瘤主动免疫应答。这提示应用 B7 基因转染法可能成为临床治疗宫颈癌的有效方法。

### 1.4 CD2/CD58分子

CD58 和 CD2 是与 CTL 活性相关的一对细胞黏附分子,CD58 是 CD2 的天然配体,两者在机体发挥正常的免疫功能方面具有重要作用。CD2 和 CD58 的结合有利于 TCR-多肽-MHC 三联复合物的形成,可增强 T 细胞与抗原递呈细胞或靶细胞之间的黏附,促进 T 细胞对抗原的识别以及 CD2 分子所介导的信号转导,缺乏 CD58 表达的肿瘤细胞可抵抗 CTL 的杀伤,可能与逃逸机体的免疫监视有关。

陈道桢等<sup>[13]</sup>分别应用免疫组织化学技术及流式细胞术检测 40 例宫颈癌患者及 30 例 CIN(宫颈上皮内瘤变)患者组织 CD58 水平和外周血 CD2<sup>+</sup>细胞百分率,以 30 例子宫肌瘤患者作为正常对照。结果发现宫颈癌患者外周血 CD2<sup>+</sup>细胞百分率及癌组织 CD58 表达水平均明显低于 CIN 组及正常对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),且不同病理分级、肿瘤直径及间质浸润深度宫颈癌患者 CD2<sup>+</sup>细胞百分率和 CD58 表达水平分别比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),这说明宫颈癌患者的细胞免疫功能处于抑制状态。可见 CD58/CD2 的表达与宫颈癌的发生、发展有关,两者可作为治疗及评价预后的参考指标,并可为肿瘤靶向的治疗提供新靶点。

## 2 负调控的共刺激分子

### 2.1 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)分子

CTLA-4 是 B7 分子的另一天然受体,与 CD28

具有 30% 的同源性, 是 T 细胞表面的跨膜受体, 只表达于活化的 CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 细胞表面, 并且表达量只有 CD28 的 2%~3%。

CTLA-4 对 T 细胞的活化发挥负调节作用, 与 CD28 所介导的效应相反, 从而实现对免疫应答的精细调节, 其机制为: T 细胞应答开始时, 其表达的 CD28 通过与 B7 结合而介导 T 细胞活化和克隆扩增, 已活化的 CD8<sup>+</sup>T 细胞逐渐高表达 CTLA-4, 通过与 B7 结合而抑制 T 细胞过度扩增, 使免疫应答维持相对平衡状态, 故在免疫应答的后期, CTLA-4 和 CD28 竞争性地与 B7 分子结合, 抑制 T 细胞从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期, 并抑制 IL-2 转录因子的活化, 从而下调机体的免疫应答。CTLA-4 与 B7 分子的亲和力高于 CD28<sup>[14]</sup>, 因此, 当 APC 细胞表达有限的 B7 分子时, CTLA-4 与 B7 分子的结合作用占优势, 从而阻止 T 细胞的进一步活化; 反之则 B7 与 CD28 的相互作用占优势, T 细胞被活化, 分泌 IL-2 等细胞因子, 并进一步扩增和分化。

在宫颈癌发生过程中, 人乳头瘤病毒 (HPV) 感染是必要的环境因素, 与机体遗传背景相关的基因多态性被认为是决定人乳头瘤病毒感染后宫颈癌发病与否及预后的重要因素。Pawlak 等<sup>[15]</sup>研究 CTLA-4/CD28/ICOS 基因的多态性对宫颈鳞状细胞癌的影响后表明: 分化良好的宫颈鳞状细胞癌对 CTLA-4 基因是易感的, 而 CD28 分子的多态性和疾病之间的联系仅仅限于分化良好的宫颈鳞状细胞癌, 因而为筛选放疗敏感性 SNPs(单核苷酸多态性) 位点及特定基因型组合, 并从基因水平针对患者具体情况选择个体化放疗方案奠定了基础。Chakraborty 等<sup>[16]</sup>的研究也证实在基于病原体传播媒介的基础上使用抗 CTLA-4 疫苗可以提高正性共刺激分子信号和抑制负性共刺激分子信号, 通过单抗可封闭 CTLA-4, 阻止肿瘤的复原以及增加肿瘤抗原特定疫苗的功效。因此, 阻断 CTLA-4 或许是宫颈癌免疫治疗中的一个靶点。

## 2.2 Fas/FasL分子

Fas 属于肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 和神经生长因子受体 (NGFR) 家族, 相对分子质量为 45 000~52 000, 是 I 型跨膜蛋白。Fas 不仅表达于 T、B 细胞表面, 在宫颈鳞状上皮细胞基层等非淋巴细胞表面亦有广泛表达<sup>[17]</sup>。机体中许多组织细胞可表达或经激活诱导表达 Fas, 以免疫系统的表达最丰富。干扰素  $\gamma$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等细胞因子和活化的淋巴细胞可以上调 Fas 的表达, 从而增强 Fas 介导的

细胞凋亡。

FasL 为 Fas 的配体, II 型跨膜蛋白, 相对分子质量为 36 000~43 000, 主要表达于活化的 T 淋巴细胞、NK 细胞及 LAK 细胞等免疫细胞的细胞膜上。此外, 在免疫豁免组织 (脑、睾丸、眼) 的细胞膜上也有 FasL 的天然表达。当其与细胞表面的 Fas 结合后可激活细胞内凋亡信号, 引起 Fas 阳性细胞的凋亡。

目前研究发现, Fas/FasL 系统在肿瘤的免疫逃逸机制中发挥重要作用, 一方面肿瘤细胞通过减少 Fas 表达, 逃避 T 淋巴细胞的攻击作用<sup>[18]</sup>; 另一方面肿瘤细胞通过高表达 FasL 对 T 淋巴细胞进行免疫反击, 杀伤宿主免疫细胞, 从而逃避机体对肿瘤细胞的免疫清除<sup>[19]</sup>。

实验证明, 宫颈癌组织和细胞株中, Fas 水平明显下降, 而 FasL 表达增加<sup>[17]</sup>。宫颈癌细胞诱导活化肿瘤细胞特异性细胞毒性 T 细胞凋亡的作用可被 Fas 抗体所阻断<sup>[20]</sup>。在正常宫颈和 CINI(CIN I 级) 组织中, 免疫组化显示, 基底/旁基底细胞层可见到 FasL 染色, 而 Fas 染色主要位于分化好的表层细胞。随着 CIN 病变程度的增加, Fas 阳性率下降, 而在 CINIII 和宫颈癌中, 整个病变区域均可见到 FasL 染色, 因而 Fas/FasL 异常在宫颈癌变中可能有重要作用<sup>[21]</sup>。已知高危型 HPV 感染是宫颈癌发生的必要条件, 上皮细胞的凋亡和高危型 HPV 感染呈负相关, 而且随着宫颈病变程度增加, 细胞凋亡下降<sup>[20]</sup>。因而, 通过下调 Fas 表达抑制感染的角化细胞凋亡, 以及 FasL 过表达逃避免疫监视作用, 可能是 HPV 致癌的重要机制之一。

## 2.3 PD-1/PD-L1分子

PD-L1 属于 B7 超家族成员, PD-L1 mRNA 主要表达于胎盘、心脏、肝脏、肺、肾、骨骼肌等非淋巴组织和少数造血组织; PD-L1 蛋白广泛表达于抗原提呈细胞 (APCs) 及活化的 T、B 细胞, 巨噬细胞, 胎盘滋养层, 心肌内皮和胸腺皮质上皮细胞。其受体 PD-1 为 I 型跨膜蛋白, 在正常状态下 T、B 细胞不表达, 但在活化状态下诱导高表达。PD-1 和 TCR 结合可导致 SHP-2 的迅速磷酸化而抑制 TCR 信号, 进而传递负性信号, 在外周免疫耐受的建立中有重要作用。

到目前为止, 应用免疫组织化学方法, 已先后在乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌、黑色素瘤等人类肿瘤组织中检测到 PD-L1 蛋白的表达, 且许多癌组织较正常组织中的 PD-L1 表达水平明显上调<sup>[22]</sup>,

PD-L1 的表达水平和患者的临床病理特征及预后紧密相关。这提示肿瘤细胞可能广泛表达该分子。

拮抗 PD-1/PD-L1 途径已显示出在肿瘤治疗中的作用。张淑敏等<sup>[23]</sup>使用 C57BL/26 小鼠的前列腺癌细胞系 RM-1 制备细胞膜,并用糖基化磷脂酰肌醇(GPI)将 PD-1 锚定在肿瘤细胞膜上,制成抗肿瘤疫苗,诱导抗肿瘤免疫反应,保护小鼠对野生型肿瘤细胞的侵袭。Blank 和 Mackensen<sup>[24]</sup>研究显示,PD-1 在慢性病毒感染时在耗竭 T 细胞上有高表达,并且抑制 PD-1 或 PD-L1 可能恢复被耗竭的 T 细胞,使它们增殖和产生效应性的细胞因子。综上所述:PD-L1 可通过诱导细胞凋亡使肿瘤逃脱免疫,提示阻断 PD-1/PD-L1 作用为肿瘤的特异性免疫治疗提供了一个有希望的策略。

### 3 展望

共刺激分子的调节性表达、相互作用及其信号传递在复杂的肿瘤免疫应答过程中起着极其重要的作用,而正负共刺激分子在宫颈癌的发生、发展过程中亦是相互联系、错综复杂的,有些机制还需要进一步研究。目前的一些研究成果给我们提供了新的免疫学治疗靶点。随着分子生物学、细胞生物学和免疫学的迅速发展,将会有更多的策略用于临床。免疫治疗也必将在宫颈癌的综合治疗中发挥越来越大的作用。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Loskog AS, Eliopoulos AG. The Janus faces of CD40 in cancer. *Semin Immunol*, 2009, 21(5): 301-7
- [2] Tong AW, Stone MJ. Prospects for CD40-directed experimental therapy of human cancer. *Cancer Gene Ther*, 2003, 10(1): 1-13
- [3] Wu TC. Therapeutic human papilloma virus DNA vaccination strategies to control cervical cancer. *Eur J Immunol*, 2007, 37(2): 310-4
- [4] 王庆勇, 许雪梅. HPV16型E7/CD40L DNA疫苗的实验研究[D]. 北京: 中国协和医科大学基础医学院, 2007
- [5] Melero I, Murillo O, Dubrot J, et al. Multi-layered action mechanisms of CD137(4-1BB)-targeted immunotherapies. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29(8): 383-90
- [6] Shi W, Siemann DW. Augmented antitumor effects of radiation therapy by 4-1BB antibody (BMS-469492) treatment. *Anticancer Res*, 2006, 26(5A): 3445-53
- [7] Sharma RK, Srivastava AK, Yolcu ES, et al. SA-4-1BBL as the immunomodulatory component of a HPV-16 E7 protein based vaccine shows robust therapeutic efficacy in a mouse cervical cancer model. *Vaccine*, 2010, 28(36): 5794-802
- [8] Vendetti S, Riccomi A, Sacchi A, et al. Inhibition of T cell proliferation by cholera toxin involves the modulation of costimulatory molecules CTLA-4 and CD28. *Immunol Lett*, 2008, 115(1): 59-69
- [9] Gizinski AM, Fox DA, Sharkar S. Pharmacotherapy: concepts of pathogenesis and emerging treatments. Costimulation and T cells as therapeutic targets. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010, 24 (4): 463-77
- [10] Ortiz-Sánchez E, Chávez-Olmos P, Piña-Sánchez P, et al. Expression of the costimulatory molecule CD86, but not CD80, in keratinocytes of normal cervical epithelium and human papillomavirus-16 positive low squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(3): 571-80
- [11] 阚士锋. 共刺激分子CD80和CD86在宫颈癌及癌前病变组织中的表达研究[D]. 济南: 山东大学医学院, 2009
- [12] Tao G, Zou H, Hu J. Anti-tumor immune response to cervical carcinoma induced by costimulatory molecule B7 gene in mice. *Chn J Obst Gynecol*, 2001, 36(2): 111-4
- [13] 陈道桢, 张婷, 许飞. CD58 / CD2表达与宫颈癌肿瘤生物学的关系及意义. *南京医科大学学报*, 2010, 30(8): 1097-9
- [14] Sarnaik AA, Weber JS. Recent advances using anti-CTLA-4 for the treatment of melanoma. *Cancer*, 2009, 15(3): 169-73
- [15] Pawlak E, Karabon L, Wlodarska-Polinska I, et al. Influence of CTLA-4/CD28/ICOS gene polymorphisms on the susceptibility to cervical squamous cell carcinoma and stage of differentiation in the Polish population. *Hum Immunol*, 2010, 71(2): 195-200
- [16] Chakraborty M, Schlom J, Hodge JW. The combined activation of positive costimulatory signals with modulation of a negative costimulatory signal for the enhancement of vaccine-mediated T-cell responses. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(9): 1471-84
- [17] Das H, Koizumi T, Sugimoto T, et al. Quantitation of Fas and Fas ligand gene expression in human ovarian, cervical and endometrial carcinomas using real-time quantitative RT-PCR. *Cancer*, 2000, 82(10): 1682-8
- [18] Lu B, Finn OJ. T-cell death and cancer immune tolerance. *Cell Death Differ*, 2008, 15(1): 70-9
- [19] Perez-Cruz I, Cárcamo JM, Golde DW. Caspase-8 dependent trail induced apoptosis in cancer cell lines is inhibited by vitamin C and catalase. *Apoptosis*, 2007, 12(1): 225-34
- [20] Contreras DN, Krarnrner PH, Potkul RK, et al. Cervical cancer cells induce apoptosis of cytotoxic T lymphocytes. *J Immunother*, 2000, 23(1): 67-74
- [21] Reesink-Peters N, Hougardy BM, van den Heuvel FA, et al. Death receptors and ligands in cervical carcinogenesis: an immunohistochemical study. *Gynecol Oncol*, 2005, 96(3): 705-13
- [22] Brown JA, Dorfman DM. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol*, 2003, 170(3): 1257-66
- [23] 张淑敏, 畅继武, 马富玲, 等. 用糖基化磷脂酰肌醇B7-1锚定肿瘤细胞膜进行免疫治疗. *免疫学杂志*, 2007, 23(3): 323-6
- [24] Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(5): 739-45