

【 综述 】

树突状细胞外泌体在肿瘤免疫治疗中的研究进展

王白燕^{1,2}, 邓妍妍³, 李姝璇^{1,2}, 吴梦晴¹, 杨 树¹, 冯书营^{1,2*}

1. 河南中医药大学 医学院, 河南 郑州 450046

2. 河南省中医药特医食品工程研究中心, 河南 郑州 450046

3. 河南中医药大学 针灸推拿学院, 河南 郑州 450046

摘 要: 传统抗癌治疗因特异性低、不良反应大等局限, 推动不良反应更小的肿瘤免疫疗法成为研究热点, 其核心机制是通过调节机体免疫系统增强自然防御功能, 实现对恶性肿瘤细胞的控制与杀伤。外泌体作为介导细胞间通讯的纳米级囊泡, 凭借其独特的生物学特性及免疫调节功能备受关注, 其中树突状细胞(DC)来源外泌体(Dex)展现出显著优势。Dex可携带DC表面标记分子, 高效捕获肿瘤相关抗原并激活免疫细胞依赖性肿瘤排斥反应。临床前研究证实, 其抗肿瘤功效优于传统DC疫苗, 且具备抵抗肿瘤免疫抑制微环境的特性, 被认为是更优的无细胞治疗疫苗替代方案。聚焦Dex在肿瘤免疫治疗领域的前沿进展, 系统阐述其生物学特性、关键免疫作用机制及疫苗研发动态, 旨在为Dex疫苗的临床转化应用提供理论参考。

关键词: 树突状细胞; 外泌体; 免疫治疗; 疫苗载体; 抗肿瘤

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)12-3720-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.12.027

Research progress of dendritic cell exosomes in tumor immunotherapy

WANG Baiyan^{1,2}, DENG Yanyan³, LI Shuxuan^{1,2}, WU Mengqing¹, YANG Shu¹, FENG Shuying^{1,2}

1. Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Henan Province Traditional Chinese Medicine Special Medical Food Engineering Research Center Unit, Zhengzhou 450046, China

3. College of Acupuncture and Massage, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Due to the limitations of traditional anti-cancer treatments such as low specificity and significant adverse reactions, tumor immunotherapy with fewer side effects has become a research hotspot. Its core mechanism is to enhance the natural defense function by regulating the body's immune system, thereby achieving control and killing of malignant tumor cells. Exosomes, as nanoscale vesicles mediating intercellular communication, have attracted much attention due to their unique biological characteristics and immunomodulatory functions. Among them, DC-derived exosomes (Dex) have demonstrated significant advantages. Dex can carry DC surface marker molecules, efficiently capture tumor-associated antigens and activate immune cell-dependent tumor rejection responses. Preclinical studies have confirmed that its anti-tumor efficacy is superior to that of traditional DC vaccines, and it has the characteristic of resisting the tumor immunosuppressive microenvironment. It is considered a better alternative to cell-free therapeutic vaccines. This article focuses on the cutting-edge progress of Dex in the field of tumor immunotherapy, systematically expounding its biological characteristics, key immune action mechanisms, and vaccine research and development trends, aiming to provide theoretical references for the clinical transformation and application of Dex vaccines.

Key words: dendritic cells; exosomes; immunotherapy; vaccine vectors; anti-tumor

近年来, 全球癌症发病率和死亡率呈急剧上升态势^[1]。传统治疗手段因其局限性使得病人预后不佳。靶向疗法因其价格昂贵或部分癌症缺乏明确的

靶点或耐药性等问题, 限制了其广泛应用^[2]。免疫疗法能够激活人体自身的免疫系统, 使其精准识别并清除肿瘤细胞, 具有特异性强、不良反应少等优

收稿日期: 2025-08-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82402600); 河南省科技研发计划联合基金项目(232301420070); 河南省高等学校重点科研项目基础研究专项(23ZX005); 河南省自然科学基金项目(232300421164)

作者简介: 王白燕, 副教授, 硕士生导师, 从事中药抗肿瘤研究。E-mail: baiyanw@hactcm.edu.cn

*通信作者: 冯书营, 教授, 博士生导师, 从事免疫学应用及中药增效研究。E-mail: fsy@hactcm.edu.cn

势,为癌症治疗带来新希望^[3-4]。树突状细胞(DC)作为体内功能最为强大的专职抗原呈递细胞,被称为免疫系统的“哨兵”,在启动和调节抗肿瘤免疫反应中起着关键作用,因此成为开发癌症疫苗的重要靶标^[5]。目前DC疫苗已完成200多个临床试验^[6],在抑制神经胶质瘤、黑色素瘤、肾癌等多种肿瘤的增殖和扩散方面具有一定的效果^[7]。虽然其安全性高,但临床试验效果未达预期^[8],影响疗效的主要障碍是肿瘤介导的免疫抑制^[9]。另外,体内靶向DC的疫苗对于优选的靶向分子和细胞类型还没有形成共识,需要进一步比较研究;而体外诱导DC负载抗原疫苗造价昂贵,操作复杂,难以大规模应用。因此,开发来源于DC的外泌体(Dex)疫苗成为肿瘤免疫治疗新策略^[10]。

Dex作为DC分泌的纳米级膜囊泡,富含多种与免疫调节相关的分子,因具有低免疫原性、良好的生物相容性以及能够穿透生理屏障等独特优势近年来备受关注^[11]。研究发现,Dex疫苗相较于DC疫苗^[12],其表面主要组织相容性复合体(MHC)II类丰富度是DC疫苗的10~100倍,能更高效地呈递抗原;其次DC疫苗储存要求高,低温储存会损害其活性,而Dex疫苗可在-80℃下稳定储存6个月以上,储存便利性与稳定性远超DC疫苗;此外DC疫苗对于免疫抑制的抵抗高,Dex疫苗对抵抗不反应,在免疫抑制环境下优势显著。由此证实了Dex疫苗在多个维度对DC疫苗的替代优势,从而成为国内外研究的热点。但由于Dex疫苗的作用机制尚未明晰,且试验成本较高、周期较长,目前关于Dex疫苗的临床试验较少,曾有国外使用Dex疫苗治疗黑色素瘤、肺癌患者的4个试验^[13],现在国内外研究还主要集中在动物实验阶段,通过联合佐剂或其他疗法以改善Dex疫苗作用的不足,进而提高其疗效。基于此,本文系统介绍Dex疫苗以及其他相关疫苗在肿瘤免疫治疗领域的最新研究进展,旨在为Dex疫苗在肿瘤免疫治疗中的应用提供参考。

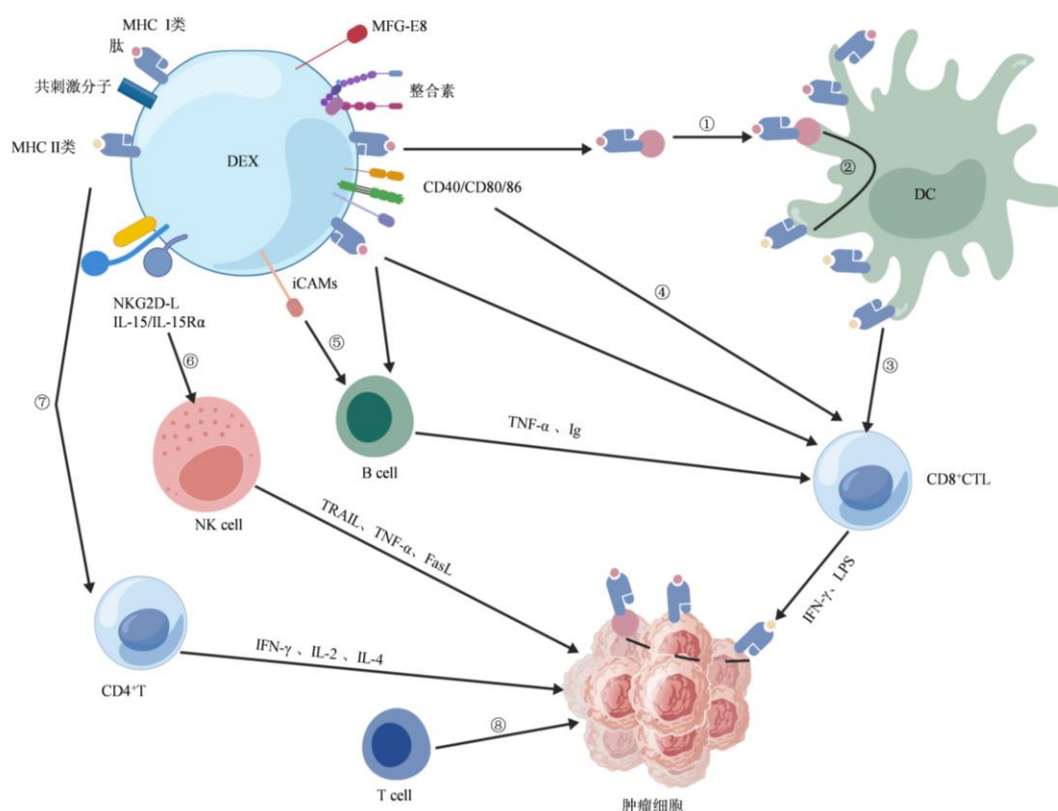
1 Dex疫苗的免疫治疗机制

研究已证实外泌体具有介导细胞间通讯、运输生物分子、维持细胞稳态^[14-16],并在肿瘤进展中调控肿瘤细胞的增殖、迁移及免疫应答等功能^[17]。基于Dex的治疗手段已在激活抗肿瘤免疫反应中展现出巨大潜力^[18]。其独特的膜蛋白组成与脂质双分子层结构,能够高效负载治疗性抗原或核酸等生物活性分子,并通过靶向递送系统精准运输至特定细胞。当Dex

被释放至淋巴循环后,可定向迁移至淋巴结区域,在此通过MHC-I/II类复合物激活抗原呈递过程^[19],从而启动T细胞介导的特异性免疫应答。此外,Dex的免疫调节功能具有多维度特征:一方面,其携带的共刺激分子可调控T细胞分化方向,诱导辅助性T细胞1型免疫反应以增强抗肿瘤活性,或通过调节性T细胞(Treg)维持免疫稳态^[20];另一方面,Dex表面表达的自然杀伤细胞(NK)活化受体配体(如MICA/B),能够直接激活NK细胞的细胞毒性功能,形成天然免疫与适应性免疫的协同抗肿瘤效应^[21]。这种双重作用机制使Dex在克服肿瘤免疫逃逸、增强检查点抑制剂疗效等方面具有重要临床转化价值。

1.1 激活T细胞免疫应答

Dex激活T细胞免疫应答有直接和间接2种机制^[22]。直接机制依赖于Dex表面的MHC-I/II分子及共刺激分子直接结合T细胞受体^[23],如图1中Dex表面的MHC I类、MHC II类、共刺激分子等直接与T细胞(CD4⁺T、CD8⁺CTL等)作用(图1机制⑦),仅能有效激活记忆或活化T细胞,对幼稚T细胞效果有限且体内效率较低。可通过固定化Dex、增加Dex体外浓度以及增加抗原肽-MHC分子复合物的数量,以提高T细胞刺激效力^[24]。如图1中Dex表面免疫相关分子直接刺激CD8⁺T细胞,分泌 γ 干扰素(IFN- γ)抑制肿瘤生长(机制④)。而间接机制有2种:一是Dex被旁观的DC内化后,将其携带的抗原肽/MHC复合物通过内体途径重新加工并转移至DC表面^[25](图1机制①、②),或被受体DC的MHC分子重新呈递(无需自体MHC匹配);二是Dex直接将MHC/肽复合物转移至DC表面,无需内化即可触发T细胞识别(图1机制③)^[26]。此外,Dex还能将MHC/肽复合物转移至肿瘤细胞表面,增强其免疫原性(图1机制⑧)^[27]。间接机制的效率主要取决于DC的活化状态。研究发现,成熟DC分泌的外泌体含有更高水平的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、MHC及共刺激分子,向Dex中加入卵清蛋白、脂多糖(LPS)和IFN- γ 可促进免疫抑制性M2型巨噬细胞转化为免疫刺激性M1型巨噬细胞,促进DC中的抗原呈递,并直接激活T细胞^[28],从而显著提升CD8⁺T细胞应答^[29],为基于同种异体外泌体的肿瘤免疫治疗提供了理论依据。还有研究发现,接种Dex疫苗可有效延缓免疫功能正常的荷瘤小鼠的肿瘤生长,但对免疫功能受损的荷瘤小鼠无效^[30]。这表明Dex的



CTL-细胞毒性 T 淋巴细胞; MFG-E8-乳脂球表皮生长因子 8; TRAIL-肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; ①通过旁观者 DC 进行 Dex 结合和内吞作用; ②肽加工或转移至 DC MHC II 类; ③Dex 衍生肽对 T 细胞的间接递呈作用; ④Dex 表面的免疫相关分子可直接刺激 CD8⁺T 细胞, 分泌 IFN- γ , 抑制肿瘤生长; ⑤Dex 将抗原-MHC 复合物和 ICAM-1 分子递呈至 B 细胞, 间接激活 T 细胞; ⑥Dex 中的 NKG2D-L、IL-15/IL-15R α 可促使 NK 细胞激活抗肿瘤免疫反应; ⑦Dex 将 pMHC 复合物呈递给 CD4⁺T 细胞, 协助 T 细胞杀伤肿瘤细胞; ⑧Dex 将 MHC/肽复合物转移至肿瘤细胞表面, 增强其免疫原性。

CTL-Cytotoxic T Lymphocyte; MFG-E8-milk fat globule-EGF factor 8 protein; TRAIL-TNF-related apoptosis-inducing ligand; ①Uptake of Dex by bystander dendritic cells (DCs) via binding and endocytosis; ②Peptide processing or transfer to MHC class II molecules of DCs; ③Indirect presentation of Dex-derived peptides to T cells; ④Direct stimulation of CD8⁺T cells by immunomodulatory molecules on the Dex surface, leading to IFN- γ secretion and inhibition of tumor growth; ⑤Presentation of antigen-MHC complexes and ICAM-1 molecules by Dex to B cells, indirectly activating T cells; ⑥Activation of NK cell-mediated antitumor immune responses via NKG2D ligands and IL-15/IL-15R α carried by Dex; ⑦Presentation of pMHC complexes by Dex to CD4⁺T cells, facilitating T cell-mediated tumor cell killing; ⑧Transfer of MHC/peptide complexes by Dex to the surface of tumor cells, enhancing their immunogenicity.

图 1 Dex 与免疫细胞的相互作用 (用 BioGDP.com 生成)

Fig. 1 Interaction between Dex and immune cells (Created with BioGDP.com)

抗肿瘤作用主要依赖于抗癌 T 细胞的诱导和激活, 而其抗肿瘤作用的强弱主要取决于 CD8⁺T 细胞^[31]。

1.2 调节 NK 细胞活性

研究表明, Dex 可通过多维度机制协同激活先天与适应性免疫应答^[3]。在先天免疫层面, Dex 主要通过三重途径激活 NK 细胞: 首先, 其表面高表达的自然杀伤细胞受体 2D (NKG2D) 配体 (如 MICA/B) 直接与 NK 细胞表面的 NKG2D 受体结合, 触发磷酸化级联反应, 诱导穿孔素/颗粒酶释放并促进 IFN- γ 分泌^[32] (图 1 机制⑥); 其次, Dex 携带的白细胞介素-15 (IL-15)/IL-15R α 复合物通过转呈机制^[21], 激活 NK 细胞的信号转导与转录激活因

子 5 (STAT5) 信号通路, 驱动其增殖与效应功能; 最后, Dex 表面的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及 Fas 配体 (FasL) 分别与肿瘤细胞表面的死亡受体 DR4/5、肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR) 及 Fas 结合^[33], 启动 Caspase-8/Caspase-3 凋亡级联反应, 如图 1 中 NK 细胞通过肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL)、TNF- α 、FasL 作用于肿瘤细胞。此外, Dex 表面的 Toll 样受体 1/2/4 配体通过与 NK 细胞表面的相应受体结合, 激活核因子激活的 B 细胞的 κ -轻链增强信号通路, 上调 TNF- α 和 IFN- γ 的分泌, 形成正反馈激活环路^[34]。

在适应性免疫调控方面, Dex 通过双重机制协

同增强抗肿瘤免疫网络：一方面，其表面的 CD1d 分子提呈脂类抗原激活自然杀伤 T 细胞 (iNKT)，诱导其分泌 IL-2、IL-12 和 IFN- γ ，这些细胞因子进一步促进 NK 细胞增殖及 T 细胞的活化^[35]；另一方面，活化的 iNKT 细胞通过 CD40L-CD40 相互作用，增强传统 DC 的抗原呈递能力，促进抗原特异性 CD8⁺T 细胞的交叉呈递作用^[36]，这些都与图 1 中各细胞间的相互作用网络相契合。这些多层次的免疫调控机制共同构建了 Dex 介导的肿瘤免疫治疗新方案，为开发基于外泌体的癌症免疫疗法提供了坚实的理论基础。

1.3 与 B 细胞相互作用

Dex 在体内外均能有效诱导 B 细胞免疫应答。Segura 等^[37]研究表明，Dex 可通过将抗原-MHC 复合物和 ICAM-1 分子递呈至 B 细胞等抗原呈递细胞，间接激活 T 细胞（图 1 机制⑤）。B 细胞在此过程中不仅承担抗原呈递功能，还通过分泌外泌体促进 CD8⁺T 细胞的二次扩增，并辅助 CD4⁺T 细胞分化为滤泡辅助性 T 细胞。Quah 等^[38]在体外实验中证实，支原体污染的 Dex 可作为 B 细胞的有丝分裂原，诱导其多克隆活化并促进免疫球蛋白 (Ig) 分泌，且该过程不依赖 T 细胞辅助。Qazi 等^[39]通过小鼠模型进一步揭示，卵清蛋白 (OVA) 脉冲处理过的 DC 分泌的外泌体 (OVA-Dexs) 可通过补体因子 C3/C4 的沉积，利用 B 细胞表面共刺激分子 CD21 和 ICAM-1 增强抗原表位的识别效率，从而显著提升 IgG 抗体应答。此外，研究还发现 Dex 在抗移植免疫中可诱导 IgG2a 等抗体产生，并延长移植物存活时间^[40]。这些研究共同表明，Dex 通过多途径协同作用，在启动 B 细胞免疫应答及调节适应性免疫中发挥关键作用。

1.4 影响肿瘤微环境

TME 是由肿瘤细胞、免疫细胞、间质细胞、血管内皮细胞等细胞成分以及细胞外基质、细胞因子、生长因子和代谢产物等非细胞成分共同构成的复杂且动态的生态系统，对肿瘤的发生、发展、侵袭、转移及治疗反应起着关键作用^[41]。Dex 富含 MHC I 分子，是 T 细胞反应的有效诱导剂，肿瘤抗原肽脉冲 DC 产生的 Dex 可诱导肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞反应，进而激活 TME，增强抗肿瘤效果^[32]。Dex 还可通过激活抗肿瘤免疫应答，促使 T 细胞、NK 细胞等免疫细胞浸润肿瘤组织，同时抑制 Treg 和髓源性抑制细胞的功能，打破 TME 的免疫抑制状态^[43]。Lu 等^[44]发现，增加 Dex 中甲胎蛋

白 (AFP) 的表达能增强肿瘤免疫，AFP 可促进 Dex 上 MHC I、MHC II 和共刺激分子的富集，通过增加 T 细胞肿瘤浸润和减少 T 细胞的存在，从而诱导 TME 从免疫抑制到免疫刺激的变化。此外，Dex 还能调节 TME 中的细胞因子网络，促进抗肿瘤细胞因子的分泌，抑制促肿瘤细胞因子的产生，营造不利于肿瘤细胞生长的微环境^[45]。

2 动物实验中的机制突破

在抗原递送和免疫激活方面，研究者发现 Dex 可用于装载新抗原，其不易受环境影响，并可保留作为新型纳米疫苗的功能和表型，可更容易地将抗原转运至淋巴结并引发强烈的免疫反应。如 Zhu 等^[46]将肿瘤相关抗原黏蛋白-1 (MUC1) 与 Dex 结合，开发了一种抗肿瘤疫苗候选物。发现 MUC1-Dex 构建体诱导了对 MUC1 阳性肿瘤细胞高 MUC1 特异性 IgG 抗体滴度，并促进了细胞因子分泌，有效抑制了荷瘤小鼠的肿瘤生长并延长了生存期。

在免疫微环境重塑方面，Lu 等^[44]证明了富含 AFP 的 Dex 可以在肝细胞性肝癌 (HCC) 小鼠中触发有效的抗原特异性抗肿瘤免疫反应，如肿瘤部位表达 IFN- γ 的 CD8⁺T 淋巴细胞显著增加，IFN- γ 和 IL-2 水平升高，CD25⁺、Foxp3⁺Treg 减少和 IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β) 水平降低，并重塑肿瘤 TME，从而为 HCC 免疫疗法提供了无细胞疫苗选项。Zhong 等^[47]用微波消融结合 Dex 治疗肝癌，发现肿瘤部位 CD8⁺T 细胞和血浆 IFN- γ 浓度增加，而 Treg 的数量和 IL-10 浓度减少。以此证明微波消融与 Dex 结合可显著抑制肿瘤生长，改善 TME，从而为基于 DC 和 Dex 的疫苗开发提供了新的方向。

在创新联合治疗方面，Barnwal 等^[48]通过将骨髓来源的 DC 中分离的 mDex^{TA} (肿瘤抗原激活的成熟树突状细胞外泌体)，在新的成熟混合物和肿瘤抗原的存在下培养，并联合使用集落刺激因子 1 (CSF-1) /CSF-1 受体 (CSF-1R) 的小分子抑制剂 PLX-3397 来增强抗肿瘤功效。实验发现联合治疗延迟了肿瘤生长速度、提高了存活率，还在脾和淋巴结中诱导有利的全身抗肿瘤免疫。此法克服了单一疗法的缺点，为包括黑色素瘤在内的实体瘤的治疗提供了治疗策略。Zuo 等^[49]将 Dex 通过外泌体锚肽涂有 HCC 靶向肽 (P47-P)、甲胎蛋白表位 (AFP212-A2) 和高迁移率核小体结合蛋白 1 (N1ND-N，一种用于 DC 募集和激活的免疫佐剂) 的功能域，以形成“触发”Dex 疫苗 (DexP&A2&N)。结果发

现 DexP&A2&N 特异性促进原位 HCC 肿瘤小鼠 DC 的募集、积聚和活化, 导致肿瘤新抗原的交叉呈递和新生 T 细胞反应增强, 在 HCC 小鼠中引起显著的肿瘤阻滞和肿瘤特异性免疫反应。

3 临床研究现状

基于 DC 的疫苗虽被广泛应用, 但尚未成功产生显著的临床反应。相比之下, Dex 疫苗因具有更高的稳定性和生物利用度, 以及成本更低^[50], 在临床前动物模型中表现出更好的抗肿瘤功效, 被誉为优于 DC 疫苗的替代性无细胞治疗疫苗, 现已在多项动物实验和临床试验中取得较好效果^[51]。

3.1 临床安全性验证及初步疗效

在 1 项 I 期临床试验研究中, 共纳入 13 例使用人类白细胞抗原-A2 (HLA-A2) 抗原肽治疗晚期 (IIIb 和 IV) 非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者, 9 例患者每周

注射 4 次 Dex 疫苗, 治疗后仅观察到 1~2 级毒性, 未观察到自身免疫反应, 表明 Dex 疫苗是安全且耐受性良好的^[52]。另 1 项 Dex I 期临床试验招募了 15 例使用黑素瘤相关抗原-3 (MAGE-A3) 抗原肽治疗晚期 (IIIb 期或 IV 期) 转移性黑色素瘤患者^[53], 与 NSCLC 试验类似, MHC II 限制性破伤风类毒素衍生肽也被加载到 Dex 中, 所有患者共注射 4 次 Dex, 分别为 2 种不同剂量的 MHC II 类分子 (1.3×10^{13} 分子/剂量和 4.0×10^{13} 分子/剂量) 以及 2 种不同剂量的多肽 (10 、 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 并在接种疫苗后 2 周评估疫苗效力。结果虽未检测到针对 T 细胞 1 识别的黑色素瘤抗原 (MART1) 的 T 细胞应答或迟发性变态反应, 但 8/13 患者外周血中 NK 细胞功能显著增强, 提示 T 细胞非依赖性抗肿瘤机制可能参与临床反应。部分进入临床试验的 Dex 疫苗现状见表 1。

表 1 部分进入临床试验的 Dex 疫苗
Table 1 Some Dex vaccines entering clinical trials

患病人群	阶段	例数	Dex 疫苗 接种方式	相关抗原	免疫细胞参数影响	治疗结果	不足
晚期 NSCLC ^[52]	I	13 (9 例完成治疗)	每周间隔给予 4 剂 Dex	MAGE 衍生的 HLA-A2 限制性 I 类肽 KVAELVHFL [MAGE-A3 (112-120)]、GVYDGREHTV [MAGE-A4 (230-239)]、GLYDGMHL [MAGE-A10 (254-262)]、MAGE 衍生的 HLA-DP04 限制性 II 类肽 TQHFVQENYLEY [MAGE-A3 (247-258)]	1/3 的患者 MAGE 特异性 T 细胞反应, 2/4 的 NK 细胞裂解活性增加	A 组第 1 剂 Dex 3/9 的存活期为 52~309 d, B 组为 280~665 d, C 组为 244~502 d	3 的患者在免疫和激活 NK 细胞之前对 MAGE 肽没有反应, 但在循环外周血单核细胞进行的检测中发现抗原特异性 T 细胞活性少量增加
III/IV 黑色素瘤 ^[53]	I	15 (11 例完成治疗)	每周间隔给予 4 剂 Dex	MAGE-A3 (168-176) /I 级、MAGE-A3 (247-258) /II 级	CD122 分子、IL-2R β 链在 CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 细胞亚群中均上调	症状缓解和疾病进展减缓	未观察到明显的 CD4 ⁺ 或 CD8 ⁺ T 细胞反应; 疫苗抗原分布机制不明
IV 黑色素瘤 ^[21]	I	15 (14 例完成治疗)	每周间隔给予 4 剂 Dex	MAGE3.A1、MAGE3.DP04 肽	6/14 的患者 CD8 ⁺ T 细胞 NKG2D 表达上调; 循环 CD3 ⁺ /CD56 ⁺ NK 细胞数 (每立方毫米) 显著增加	患者 NK 细胞数和 NKG2D 依赖性功能的恢复	无法检测到血浆 TGF- β 或血清 MICA/B 的显著浓度; IFN- γ 处理的 DC 产生的 Dex 富含 NKG2D 配体和 IL-15R α 有待证实
晚期 NSCLC ^[13]	II	26 (22 例完成治疗)	每周间隔给予 4 剂 Dex	MAGE-A1、MAGE-A3、NY-ESO-1、Melan-A/MART1 (均为 MHC I 限制性肽), MAGE-A3, EBV (MHC II 限制性肽)	T 细胞活性有限, NK 细胞功能增强	7 例患者 (32%) 病情稳定 >4 个月; 1 例患者具有 3 级肝毒性	50% 的无进展生存率 (PFS) 无法实现, 未见明显免疫反应

3.2 临床疗效困境

目前推动 Dex 疫苗在临床的广泛应用还面临许多问题。首先是大规模、高质量的制备瓶颈，目前主流的差速超速离心等 Dex 提取方法操作复杂、耗时较长，且不同提取方式获得的 Dex 在纯度与产量上差异显著，难以稳定提供均一性高的疫苗原料，直接影响临床疗效的一致性；其次，体内代谢动力学与免疫激活效率不足，Dex 在体内的运输、归巢及细胞摄取机制尚未完全明确，缺乏系统的代谢数据，进而无法精准调控其作用时间与部位；同时，部分研究显示其免疫激活效果有限，如在 NSCLC 相关研究中，Dex 虽能增强 NK 细胞活性，却未能显著诱导针对肿瘤抗原的 T 细胞免疫反应，难以达到预期抗肿瘤效果；第三，产品异质性与长期安全性数据缺失，不同研究机构、不同批次的 Dex 疫苗

在 MHC 分子、共刺激分子等组成成分及生物学活性方面存在明显差异，导致各研究疗效数据难以对比，无法建立统一临床评价标准，且目前缺乏长期安全性研究，其潜在免疫相关不良反应尚不明确；最后，实体瘤微环境中存在的 Treg、TGF- β 等免疫抑制因素，会抑制 Dex 疫苗激活的免疫细胞功能，且 Dex 对深部实体瘤组织的穿透效率较低，无法有效递送抗原至肿瘤内部，制约了其在实体瘤治疗中的疗效。

4 其他疫苗

根据制备方法的不同，癌症疫苗还包括肽疫苗、核酸疫苗和病毒疫苗，与其他抗癌疫苗相比，Dex 在递送效率、免疫原性和免疫抑制环境的调节方面等皆具有显著优势^[12]。部分肿瘤疫苗的特点对比见表 2。

表 2 部分肿瘤疫苗的特点对比
Table 2 Comparison of partial tumor vaccines

疫苗类型	表面 MHC II 复合物的丰富度	储存	相关质量参数的规范	作用稳定性	作用效率	免疫原性	对免疫抑制的抵抗
多肽疫苗	无	低温储存保持肽的活性	清晰	易降解	低	低	高
核酸疫苗	无	可低温储存数月	清晰	易降解	低	低	高
DC 疫苗	产量逐渐减少	低温储存损害 DC 的活性	模糊	稳定	高	高于肽疫苗	高
Dex 疫苗	比 DC 多，包含 10~100 倍的表面 MHC II 复合物	可在 -80 °C 下储存 6 个月以上	精确	稳定	高	高	不反应
病毒疫苗	无	可低温储存数月	精确	稳定	高	高	高

5 结语与展望

随着实验室动物模型和临床试验研究的不断增加，Dex 在癌症免疫治疗中的应用优势越来越受到关注。Dex 凭借其独特的膜结构，在避免高降解的同时可以确保良好的生物相容性和体内生物安全性；Dex 具有更高的免疫原性和更强的免疫抑制作用抵抗力^[53]；最关键的是，Dex 能够激活各种免疫细胞，如抗原特异性 T、B 和 NK 细胞，这些细胞可有效杀死肿瘤细胞。因此，Dex 疫苗是一种可行的无细胞抗癌疫苗。但是 Dex 疫苗的发展也面临如产量差、缺乏制备标准、临床疗效有限等一些挑战^[54]。另外，对于招募患者的预选标准、最佳的治疗方案，如剂量、给药途径、给药频率等仍需要进一步的研究和细化^[55]。

有研究发现，浆细胞样树突状细胞外泌体

(pDexs) 作为一种新型疫苗，有可能结合 Dex 和浆细胞样树突状细胞 (pDC) 疫苗的优势^[11]，且可以从多个特征明确的人 pDC 细胞系中获得，而无需对接种疫苗患者进行复杂繁杂的操作程序。因此建立永生化的 DC 细胞系而不是自体单核细胞来源性 DC 仍然是未来 Dex 制备和应用的有效途径^[9]。其次，关于 Dex 的活性问题，目前研究者发现通过基因工程修饰外泌体衍生的细胞和通过基于光疗的光感应可促进 Dex 的产生。在更优越的光波长、强度和暴露时间条件下，基于光疗的 LED 灯可以将 Dex 的产量显著增加 13 倍以上^[56]。第三，针对 Dex 在产生抗肿瘤 T 细胞免疫方面的不足，研究者发现可以通过基因或维生素 E 治疗抑制 SHP1 (一种调节树突细胞活性的免疫检查点蛋白)，可增强 DC 和 Dex 的肿瘤抗原交叉呈递，从而触发系统性抗原

特异性 T 细胞抗肿瘤免疫并增强癌症免疫疗法的效果^[57]。

Dex 对免疫系统作用机制极其复杂, 目前仍处于初步探索阶段。因此仍需要进一步深入研究 Dex 的作用机制, 并推动 Dex 在抗癌疫苗中的广泛应用, 以提高癌症免疫的治疗水平。虽然现在 Dex 作为癌症疫苗的发展缓慢, 但凭借 Dex 在免疫疗法所展现出的广阔前景以及研究者们不懈努力, Dex 疫苗有望早日应用于癌症的临床治疗, 更好地减轻患者的痛苦。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Mahadiuzzaman A S M, Dain Md Opo F A, Alkarim S. Stem cell-based targeted therapy in pancreatic cancer: Current approaches and future prospects [J]. *Tissue Cell*, 2024, 89: 102449.
- [3] Yang P X, Peng Y, Feng Y, et al. Immune cell-derived extracellular vesicles-new strategies in cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 771551.
- [4] Fenis A, Demaria O, Gauthier L, et al. New immune cell engagers for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(7): 471-486.
- [5] Bol K F, Schreibelt G, Rabold K, et al. The clinical application of cancer immunotherapy based on naturally circulating dendritic cells [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 109.
- [6] Calmeiro J, Carrascal M, Gomes C, et al. Biomaterial-based platforms for in situ dendritic cell programming and their use in antitumor immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 238.
- [7] Yasinjan F, Xing Y, Geng H Y, et al. Immunotherapy: A promising approach for glioma treatment [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1255611.
- [8] Hernández S S, Jakobsen M R, Bak R O. Plasmacytoid dendritic cells as a novel cell-based cancer immunotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11397.
- [9] Fu C M, Zhou L, Mi Q S, et al. DC-based vaccines for cancer immunotherapy [J]. *Vaccines*, 2020, 8(4): 706.
- [10] Wooster A L, Girgis L H, Brazeale H, et al. Dendritic cell vaccine therapy for colorectal cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105374.
- [11] Lee Y J, Kim Y, Park S H, et al. Plasmacytoid dendritic cell neoplasms [J]. *Blood Res*, 2023, 58(S1): 90-95.
- [12] Xia J Y, Miao Y B, Wang X, et al. Recent progress of dendritic cell-derived exosomes (Dex) as an anti-cancer nanovaccine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113250.
- [13] Besse B, Charrier M, Lapierre V, et al. Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4): e1071008.
- [14] Gonzalez M J, Kweh M F, Biava P M, et al. Evaluation of exosome derivatives as bio-informational reprogramming therapy for cancer [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 103.
- [15] Kumar V, Kiran S, Kumar S, et al. Extracellular vesicles in obesity and its associated inflammation [J]. *Int Rev Immunol*, 2022, 41(1): 30-44.
- [16] Liu J Y, Ren L W, Li S, et al. The biology, function, and applications of exosomes in cancer [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2783-2797.
- [17] Nam G H, Choi Y, Kim G B, et al. Emerging prospects of exosomes for cancer treatment: From conventional therapy to immunotherapy [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(51): e2002440.
- [18] Kowal J, Tkach M. Dendritic cell extracellular vesicles [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 349: 213-249.
- [19] Hodge A L, Baxter A A, Poon I K H. Gift bags from the sentinel cells of the immune system: The diverse role of dendritic cell-derived extracellular vesicles [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(4): 903-920.
- [20] Jhunjhunwala S, Hammer C, Delamarre L. Antigen presentation in cancer: Insights into tumour immunogenicity and immune evasion [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5): 298-312.
- [21] Viaud S, Terme M, Flament C, et al. Dendritic cell-derived exosomes promote natural killer cell activation and proliferation: A role for NKG2D ligands and IL-15 α [J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4942.
- [22] Song H Y, Chen X H, Hao Y J, et al. Nanoengineering facilitating the target mission: Targeted extracellular vesicles delivery systems design [J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 431.
- [23] Wu Y, Han W Y, Dong H R, et al. The rising roles of exosomes in the tumor microenvironment reprogramming and cancer immunotherapy [J]. *Med Comm*, 2024, 5(4): e541.
- [24] Calvo V, Izquierdo M. Inducible polarized secretion of exosomes in T and B lymphocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2631.
- [25] Tuluwengjiang G, Rasulova I, Ahmed S, et al. Dendritic

- cell-derived exosomes (Dex): Underlying the role of exosomes derived from diverse DC subtypes in cancer pathogenesis [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 254: 155097.
- [26] Hanayama R. Emerging roles of extracellular vesicles in physiology and disease [J]. *J Biochem*, 2021, 169(2): 135-138.
- [27] Kumari P, Wright S S, Rathinam V A. Role of extracellular vesicles in immunity and host defense [J]. *Immunol Invest*, 2024, 53(1): 10-25.
- [28] Matsumoto A, Asuka M, Takahashi Y, et al. Antitumor immunity by small extracellular vesicles collected from activated dendritic cells through effective induction of cellular and humoral immune responses [J]. *Biomaterials*, 2020, 252: 120112.
- [29] Hiltbrunner S, Larssen P, Eldh M, et al. Exosomal cancer immunotherapy is independent of MHC molecules on exosomes [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(25): 38707-38717.
- [30] van Montfoort N, Borst L, Korrer M J, et al. NKG2A blockade potentiates CD8 T cell immunity induced by cancer vaccines [J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1744-1755.e15.
- [31] Xiong X, Ke X R, Wang L, et al. Neoantigen-based cancer vaccination using chimeric RNA-loaded dendritic cell-derived extracellular vesicles [J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(8): e12243.
- [32] Xue D X, Lu S, Zhang H L, et al. Induced pluripotent stem cell-derived engineered T cells, natural killer cells, macrophages, and dendritic cells in immunotherapy [J]. *Trends Biotechnol*, 2023, 41(7): 907-922.
- [33] Jung I, Shin S, Baek M C, et al. Modification of immune cell-derived exosomes for enhanced cancer immunotherapy: Current advances and therapeutic applications [J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(1): 19-31.
- [34] Batista I A, Quintas S T, Melo S A. The interplay of exosomes and NK cells in cancer biology [J]. *Cancers*, 2021, 13(3): 473.
- [35] Wang S Y, Shi Y. Exosomes derived from immune cells: The new role of tumor immune microenvironment and tumor therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 6527-6550.
- [36] Qin Y Y, Bao X Y, Zheng M Z. CD8⁺ T-cell immunity orchestrated by iNKT cells [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1109347.
- [37] Segura E, Amigorena S, Théry C. Mature dendritic cells secrete exosomes with strong ability to induce antigen-specific effector immune responses [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2005, 35(2): 89-93.
- [38] Quah B J C, O'Neill H C. Mycoplasma contaminants present in exosome preparations induce polyclonal B cell responses [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(5): 1070-1082.
- [39] Qazi K R, Gehrmann U, Domange Jordö E, et al. Antigen-loaded exosomes alone induce Th1-type memory through a B-cell-dependent mechanism [J]. *Blood*, 2009, 113(12): 2673-2683.
- [40] Avalos-de Leon C G, Thomson A W. Regulatory immune cell-derived exosomes: Modes of action and therapeutic potential in transplantation [J]. *Transplantation*, 2025, 109(7): 1124-1137.
- [41] de Carvalho-Silva L T, Normando A G C, de Oliveira Sá J, et al. Extracellular vesicles in carcinoma microenvironment [J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(2): 771-781.
- [42] Bilotta M T, Antignani A, Fitzgerald D J. Managing the TME to improve the efficacy of cancer therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 954992.
- [43] Ghorbaninezhad F, Alemohammad H, Najafzadeh B, et al. Dendritic cell-derived exosomes: A new horizon in personalized cancer immunotherapy? [J]. *Cancer Lett*, 2023, 562: 216168.
- [44] Lu Z, Zuo B F, Jing R W, et al. Dendritic cell-derived exosomes elicit tumor regression in autochthonous hepatocellular carcinoma mouse models [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 739-748.
- [45] Zheng Y, Ma X Y, Feng S C, et al. Dendritic cell vaccine of gliomas: Challenges from bench to bed [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1259562.
- [46] Zhu H M, Wang K, Wang Z Y, et al. An efficient and safe MUC1-dendritic cell-derived exosome conjugate vaccine elicits potent cellular and humoral immunity and tumor inhibition *in vivo* [J]. *Acta Biomater*, 2022, 138: 491-504.
- [47] Zhong X Y, Zhou Y, Cao Y T, et al. Enhanced antitumor efficacy through microwave ablation combined with a dendritic cell-derived exosome vaccine in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Hyperther*, 2020, 37(1): 1210-1218.
- [48] Barnwal A, Gaur V, Sengupta A, et al. Tumor antigen-primed dendritic cell-derived exosome synergizes with colony stimulating factor-1 receptor inhibitor by modulating the tumor microenvironment and systemic immunity [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(11): 6409-6424.
- [49] Zuo B F, Zhang Y, Zhao K J, et al. Universal immunotherapeutic strategy for hepatocellular carcinoma with exosome vaccines that engage adaptive and innate immune responses [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 46.
- [50] Chen L H, Zhang J, Huang Y Y, et al. Drug delivery systems based on dendritic-cell-derived exosomes [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(3): 326.

- [51] Rezaie J, Fegghi M, Etemadi T. A review on exosomes application in clinical trials: Perspective, questions, and challenges [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 145.
- [52] Morse M A, Garst J, Osada T, et al. A phase I study of dexosome immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Transl Med*, 2005, 3(1): 9.
- [53] Escudier B, Dorval T, Chaput N, et al. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous dendritic cell (DC) derived-exosomes: Results of the first phase I clinical trial [J]. *J Transl Med*, 2005, 3(1): 10.
- [54] Zhu L, Sun H T, Wang S, et al. Isolation and characterization of exosomes for cancer research [J]. *Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 152.
- [55] Elashiry M, Elsayed R, Cutler C W. Exogenous and endogenous dendritic cell-derived exosomes: Lessons learned for immunotherapy and disease pathogenesis [J]. *Cells*, 2021, 11(1): 115.
- [56] Ruan S B, Erwin N, He M. Light-induced high-efficient cellular production of immune functional extracellular vesicles [J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(3): e12194.
- [57] Yuan X L, Duan Y M, Xiao Y, et al. Vitamin E enhances cancer immunotherapy by reinvigorating dendritic cells via targeting checkpoint SHP1 [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(7): 1742-1759.

[责任编辑 刘东博]