

肿瘤治疗性树突状细胞疫苗的临床研究现状与未来

赵长新^{1,2#}, 侯田田^{1#}, 黄芝瑛², 王超¹, 秦超¹, 赵晶¹, 周晓冰^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院 安全评价研究所, 细胞及基因治疗药物质量和非临床研究与评价北京市重点实验室, 北京 100176

2. 中山大学 药学院, 广东 广州 510006

摘要: 随着肿瘤免疫治疗的不断发展, 肿瘤治疗性树突状细胞 (DC) 疫苗逐渐成为了新药研发的热点。截止 2025 年 9 月 5 日, 全世界进行的关于 DC 疫苗的临床试验已超过 400 项, 但目前的研究即使达到主要终点, 因为患者数量较少, 在统计学上也无意义, 目前多数产品正在开展 II/III 期临床研究。在适应证方面, 研究治疗前列腺癌、黑色素瘤、神经胶质母细胞瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌等实体瘤的临床研究较多, 纳入的患者通常为癌症晚期、标准治疗无效的患者。对目前肿瘤治疗性 DC 疫苗的临床研究进行总结分析, 并展望其未来发展方向, 以期肿瘤治疗性 DC 疫苗的临床使用提供参考。

关键词: 肿瘤治疗性疫苗; 树突状细胞; 临床研究; 不良反应; 免疫治疗; 抗肿瘤

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)11-3400-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.031

Current status and future of research on tumor therapeutic dendritic cell vaccines

ZHAO Changxin^{1, 2}, HOU Tiantian¹, HUANG Zhiying², WANG Chao¹, QIN Chao¹, ZHAO Jing¹, ZHOU Xiaobing¹

1. Beijing Key Laboratory of Quality Control and Non-clinical Research and Evaluation for Cellular and Gene Therapy Medicinal Products, National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

Abstract: With the continuous advancement of cancer immunotherapy, therapeutic dendritic cell (DC) vaccines have emerged as a hotspot in new drug development. As of September 5, 2025, more than 400 clinical trials on DC vaccines have been conducted worldwide. However, even when studies meet their primary endpoints, the limited number of participants often renders the results statistically insignificant. Currently, most products are undergoing phase II/III clinical trials. In terms of indications, clinical research has focused more on solid tumors such as prostate cancer, melanoma, glioblastoma, pancreatic cancer, and non-small cell lung cancer. Enrolled patients are typically those with advanced-stage cancer who have not responded to standard treatments. This review summarizes and analyzes the current clinical research on therapeutic DC vaccines for cancer and discusses future development directions, aiming to provide insights for their clinical application.

Key words: tumor immunotherapy vaccines; dendritic cells; clinical research; adverse reactions; immunotherapy; anti-tumor

树突状细胞 (DC) 是机体内功能最强的专职抗原提呈细胞, 通过呈递肿瘤抗原给 T 细胞启动抗原特异性免疫, 还能通过募集和激活不同的免疫细胞促进抗肿瘤免疫^[1]。但是恶性肿瘤患者的肿瘤微环境中富含免疫抑制因子, 限制了 DC 的免疫刺激能

力, 反而使 DC 偏向抗炎表型^[2]。所以 DC 疫苗即输注体外改造后负载肿瘤抗原的 DC 以重启机体抗肿瘤免疫逐渐成为抗肿瘤领域研究热点。

成熟 DC 在正常人外周血中的比例仅为 0.2%, 所以从患者体内分离足够数量的内源性 DC 用于自

收稿日期: 2025-05-07

基金项目: 国家重点研发计划课题“干细胞及其衍生物创新药非临床评价关键技术研究”(2024YFA1107302)

作者简介: 赵长新, 硕士, 研究方向为药物安全性评价。E-mail: zhaochx33@mail2.sysu.edu.cn

#共同第一作者: 侯田田, 硕士, 研究方向为药物安全性评价。E-mail: houtiantian@nifdc.org.cn

*通信作者: 周晓冰, 博士, 研究员, 研究方向为药物安全性评价。E-mail: zhxb@nifdc.org.cn

体细胞治疗并不现实。为实现工业化生产,最常用的方法是先通过白细胞分离术采集外周血单核细胞,再利用基于细胞物理特性的淘洗法或针对特定谱系标志物的亲和纯化法富集单核细胞。随后,这些纯化后的单核细胞通过不同培养方法诱导生成 DC。在生产过程的最后阶段,采用 mRNA 电穿孔、与肽段、重组蛋白或肿瘤细胞裂解物共孵育等方式对 DC 进行抗原负载^[3]。DC 疫苗的质量属性包括微生物安全性、细胞的活性和纯度、细胞表型、细胞成熟度、冷冻保存稳定性、细胞回收率等^[4]。目前对于癌症治疗用 DC 的最佳制备方案尚无共识,供者材料及制备方法的差异不可避免地导致最终产品 DC 组成的异质性。Van 等^[5]通过高维流式细胞术分析细胞表型发现 CD34⁺祖细胞在培养过程中逐渐分化为不同的细胞类型,包括浆细胞样树突状细胞(pDC)、传统树突状细胞 1 型(cDC1)、传统树突状细胞 2 型(cDC2),非 DC 部分包括 CD34⁺祖细胞、单核细胞样细胞、粒细胞样细胞以及未成熟的单核细胞/粒细胞样细胞。Oh 等^[6]发现在 DC 疫苗产品中,人类白细胞抗原-DR⁺(HLA-DR⁺)/CD11c⁺DCs 占 52.4%,非 DC 细胞部分大多数是 T 细胞(22.9%)和 B 细胞(9.2%),说明 DC 疫苗的细胞组成具有明显异质性。出于监管考虑,明确细胞组成不仅有助于解决安全性问题,也能确保目标细胞类型的可重复、高质量生产^[7]。

Sipuleucel-T 是全球唯一获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准的 DC 疫苗,在 III 期临床试验(NCT00065442)中对转移性去势抵抗性前列腺癌显示出满意疗效。后续将 Sipuleucel-T 与免疫检查点抑制剂及稳态细胞因子白细胞介素-7(IL-7)联合的 I/II 期研究(NCT01832870、NCT01804465、NCT01881867)也初现积极结果^[8]。截止 2025 年 9 月 5 日,全世界进行的关于 DC 疫苗的临床试验已超过 400 项(数据来源: <https://clinicaltrials.gov>),说明 DC 疫苗正成为临床关注的热点。笔者对肿瘤治疗性 DC 疫苗的临床研究进行汇总和分析,并探讨未来肿瘤治疗性 DC 疫苗临床研究的方向,为开发出更多可用于临床的高效肿瘤治疗性 DC 疫苗提供参考和思路。

1 肿瘤治疗性 DC 疫苗的临床研究现状

截止 2025 年 9 月 5 日, [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) 显示肿瘤治疗性 DC 疫苗的临床研究共计 486 项,其中 I 和 II 期临床研究分别为 226 项和 219 项,肿瘤治

疗性 DC 疫苗的主要临床研究汇总见表 1。目前的研究即使达到主要终点,因为患者数量较少,在统计学上也无意义,目前多数产品正在开展 II/III 期临床研究^[22]。在适应证方面,研究治疗前列腺癌、黑色素瘤、神经胶质母细胞瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌等实体瘤的临床研究较多,纳入的患者通常为癌症晚期、标准治疗无效的患者。

在疫苗制备方面,DC 负载的抗原主要来源于体外合成的肿瘤抗原、自体或异体肿瘤细胞裂解物和肿瘤细胞^[23]。Hu 等^[10]使用异体肿瘤干细胞系裂解物负载的自体 DC 制备疫苗,患者的生存数据与历史数据对比显示出一定的优势,但仍需要在更大规模的临床试验中验证疗效。多数临床研究选择使用患者自体的 DC 制备疫苗,但 FRöBOM 等^[19]的研究使用了健康献血者的单核细胞分化后激活的炎症性 DC(ilixadencel)治疗晚期胃肠道间质瘤,结果表明 ilixadencel 对克服肿瘤耐药性有临床益处。ilixadencel 的临床 II 期试验(NCT02432846)数据显示,对于晚期转移性肾细胞癌患者,舒尼替尼联合 ilixadencel,对比单独使用舒尼替尼组完全缓解率提升了 2 倍多。

未成熟 DC 在血液和外周组织中循环,对病原体感染的细胞和肿瘤细胞进行采样;成熟 DC 呈递抗原并激活细胞毒性 T 细胞,触发抗原特异性免疫应答清除肿瘤细胞,所以产品通常使用成熟 DC^[24]。但 Thomsen 等^[18]的研究使用了未成熟 DC 治疗转移性去势抵抗性前列腺癌,结果表明有 33% 的患者($n=18$)获得了超过 46 周的持久临床益处,中位总生存期为 40.7 个月。在体外对 DC 进行改造,可以使其输注体内后发挥更好的免疫激活作用。1 项纳入 16 例胶质瘤患者的临床研究使用 α DC1 作为 DC 疫苗的主要成分,与普通疫苗相比, α DC1 体外培养时加入了 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、 γ 干扰素(INF- γ)等因子进行成熟和极化,可以诱导更强的免疫反应。结果表明 α DC1 疫苗在新诊断的高级别胶质瘤患者中能够显著增强抗原特异性的细胞和体液免疫反应^[13]。在给药途径方面,DC 疫苗最常见的给药方式是 sc,其次是 iv、淋巴结内注射和瘤内注射。大部分临床试验选择单一的给药途径,也有 Van^[14]等的研究选择 2/3 的剂量 iv、1/3 的剂量皮内注射的方式进行给药。

肿瘤免疫治疗最常见的不良反应是细胞因子综合征^[25],指超过 150 种炎症介质参与的级联放大

表 1 肿瘤治疗性 DC 疫苗主要临床研究概况

Table 1 Overview of major clinical studies on tumor therapeutic DC vaccines

适应证	癌症 阶段	患者 数量	研究阶 段	疫苗制备 方法	给药 方式	结果	不良反应
恶性胶质瘤	新诊断的胶质母细胞瘤 (WHO 4 级)	331 ^[9]	III 期	负载自体肿瘤裂解物的自体 DC	皮内注射	疫苗组的总生存期为 22.4 个月, 安慰剂组为 16.5 个月; 疫苗组 48 个月时的生存率为 15.7%, 安慰剂组为 9.9%; 疫苗组 60 个月时的生存率为 13.0%, 安慰剂组为 5.7%	颅内水肿、恶心、淋巴结感染
	新诊断胶质母细胞瘤 (n=11) 和复发性胶质母细胞瘤 (n=25)	36 ^[10]	I 期	负载异体干细胞裂解物的自体 DC	sc	11 例新诊断胶质母细胞瘤患者的中位无进展生存期为 8.75 个月, 中位总生存期为 20.36 个月; 25 例复发性胶质母细胞瘤患者的中位无进展生存期为 3.23 个月, 6 个月无进展生存率为 24%, 中位总生存期为 11.97 个月。部分患者产生细胞毒性 T 细胞反应	注射部位反应、发热、流感样症状、疲劳、瘀伤、肌肉痛、血小板减少症、出血、鼻充血、恶心、咳嗽、瘙痒
	新诊断或复发的 WHO 3~4 级恶性胶质瘤	23 ^[11-12]	II 期	负载自体肿瘤裂解物的自体 DC	sc	疫苗+安慰剂组中位生存期为 5.5 个月, 疫苗+Toll 样受体激动剂组中位生存期分别为 52.5 个月和 16.7 个月; 疫苗+安慰剂组无进展生存期为 5.5 个月, 疫苗+Toll 样受体激动剂组无进展生存期分别为 31.4 个月和 8.1 个月	疫苗+安慰剂组 (n=5) 中患者出现疲劳; 疫苗+Toll 样受体激动剂组 (n=18) 中患者出现皮疹、发热、疲劳、流感样症状、鼻充血、肌肉痛、神经系统异常、心血管血液系统疾病等不良反应
	新诊断的高级别胶质瘤	16 ^[13]	II 期	α 型-1 极化的自体 DC	sc	疫苗组中位无进展生存期为 11.0 个月, 中位总生存期为 19 个月; 历史对照的中位无进展生存期为 9.0 个月, 中位总生存期为 16 个月	没有发现超过 3 级的不良反应
胰腺癌	已切除胰腺癌并完成标准治疗无复发迹象的胰腺导管癌	38 ^[14]	I/II 期	负载异体间皮瘤肿瘤细胞裂解物的自体 DC	2/3 剂量 iv, 1/3 剂量皮内注射	疫苗组 2 年无进展生存率为 64%	注射部位反应、寒战、疲劳、发热、头痛、潮热、肌肉痛、瘙痒、眩晕、呕吐、呼吸困难
黑色素瘤	已切除的 III 期 B/C 期黑色素瘤	148 ^[15]	III 期	负载肿瘤肽段和重叠肽段库的自体 DC	淋巴结内注射	疫苗组 2 年无复发生存率为 36.8%, 安慰剂组为 46.9%; 疫苗组中位无复发生存期为 12.7 个月, 安慰剂组为 19.9 个月; 疫苗组抗原特异性 T 细胞反应显著增加	流感样症状、注射部位疼痛或瘀斑、疲劳以及 (在血细胞分离术期间) 感觉异常
	标准治疗失败的、不可切除的晚期黑色素瘤	13 ^[16]	I 期	自体 CD1c ⁺ /CD141 ⁺ 髓系 DC	瘤内注射	在 3 例患者中观察到注射病灶的完全缓解, 3 例患者出现部分缓解, 2 例患者表现为疾病稳定。在 5 例患者中, 注射的转移病灶在治疗过程中出现了进展	注射部位反应、疲劳、发烧、流感样症状

表 1 (续)

适应证	癌症 阶段	患者 数量	研究 阶段	疫苗制备 方法	给药 方式	结果	不良反应
前列腺癌	转移性去势 抵抗性前 列腺癌	1 182 ^[17]	III 期	负载人前 列腺腺 癌细胞 系的自 体 DC	sc	疫苗+多西他赛+泼尼松组的总生存期为 23.9 个月，安慰剂组为 24.3 个月	疲劳、脱发、腹泻
	转移性去势 抵抗性前 列腺癌	18 ^[18]	I 期	自体未成 熟 DC	瘤内注 射	疫苗组无进展生存期为 10.5 个月，中位生存期为 40.7 个月。在 46 周后，根据所有影像学评估，33%的参与者从治疗中获得了临床益处	尿潴留、下尿路感染、尿失禁、尿频、贫血、恶心、大便失禁、便秘、耻骨上疼痛、直肠痛、痔疮、膀胱痉挛、流感样症状、普通感冒、咽喉痛、口干、维生素 B12 缺乏、骨髓炎、身体僵硬增加、心绞痛、面部皮疹
胃肠道间质瘤	接受二线及 以上酪氨 酸激酶抑 制剂治疗 但仍进展 的晚期/转 移性胃肠 道间质瘤	6 ^[19]	I 期	健康献血 者的单 核细胞 分化后 激活的 炎症性 DC	瘤内注 射	疫苗组中位无进展生存期为 4.0 个月，中位总生存期为 19.0 个月	注射部位反应、发热、寒战、腹痛
转移性肾细胞癌	转移性（晚 期）肾细 胞癌	462 ^[20]	III 期	转染自体 淋巴瘤 mRNA 的自体 DC	淋巴结 内注 射	疫苗+标准治疗组的中位总生存期为 27.7 个月，标准治疗组为 32.4 个月；疫苗+标准治疗组的无进展生存期为 6.0 个月，标准治疗组为 7.8 个月；疫苗+标准治疗组的客观缓解率为 42.7%，标准治疗组为 39.4%	腹泻、疲劳、恶心、体质量减轻、头痛、注射部位红斑、高血压、甲状腺功能减退、手足综合征、便秘、脱水、味觉障碍、注射部位硬结 ^[21]

的系统性免疫应答，以发热和多器官功能性障碍为特征的急性全身性炎症综合征^[26]。T 细胞被迅速激活会导致 TNF- α 、IL-6 等多种细胞因子过度释放，开始时症状是发热，如果没有及时处理将发展为低氧血症、心动过速、循环衰竭等^[27]。但相比细胞因子和单抗类药物，DC 疫苗不会引起细胞因子释放量显著增加^[26]，因此其不良反应仅表现为流感样症状如发热、不适、疲劳、肌肉痛或关节痛，级别通常是 1~2 级。DC 疫苗注射后常见的不良反应还有注射部位的皮疹、红斑、瘙痒或疼痛。但是在恶性

胶质瘤的临床研究中^[9-12,28]，出现了许多治疗相关的中枢神经系统不良事件，如头痛、癫痫发作和局灶性神经系统症状等。值得注意的是，Pasqualetti 等^[12]的研究发现疫苗+安慰剂组（ $n=5$ ）中患者仅出现疲劳，而疫苗+Toll 样受体激动剂组（ $n=18$ ）中患者出现皮疹、发热、疲劳、鼻充血、肌肉痛、神经系统异常、心血管血液系统疾病等不良反应。这提示在临床研究中应设置安慰剂组，以区分由不同疗法引起的不良反应。

临床研究应确保数据获取和分析的标准化，

Liau 等^[9]报告的在新诊断或复发的胶质母细胞瘤患者中测试 DCVax-L 疫苗的 III 期临床试验取得了有希望且显著的结果, 但该研究的设计和漫长的招募期值得考虑。为了克服在评估 DCVax-L 对生存期的影响时使用交叉设计的局限性, 该临床研究使用了在选定的随机试验中接受标准护理 (放疗联合替莫唑胺) 治疗的患者组成的外部对照组。然而研究报告了外部对照组不完整的人口统计学和临床特征。例如, 在 5 项试验中有 2 项缺失患者年龄信息, 且对于 5 项试验中的 3 项, 残留疾病持续存在的指标未被包括在内。此外, 漫长的招募期表明, 招募胶质母细胞瘤患者采用的标准没有考虑最新的世界卫生组织 (WHO) 分类, 这表明在 48 个月时仍然存活的患者可能患有侵袭性较低的肿瘤^[12]。

2 肿瘤治疗性 DC 疫苗临床研究的未来展望

2.1 DC 亚群的选择

鉴于临床研究中对细胞数量的需求较大, 目前临床上普遍采用单核细胞衍生的树突状细胞 (MoDC) 作为替代来源。但 MoDC 可能不是免疫治疗的最佳 DC 来源, 因为体外培养不能完全复制体内成熟的生理学过程, 体外培养的 MoDC 迁移到淋巴结的能力受限, 导致疫苗效果不及预期^[29]。

DC 根据其起源、表型特征、组织分布和转录谱被分为不同的亚群, DC 亚群可以通过多种机制影响肿瘤的发生和发展。cDC1 擅长处理和呈递细胞内抗原, 并通过将肿瘤相关抗原交叉呈递给 CD8⁺T 淋巴细胞激活抗肿瘤免疫应答。Schenkel 等^[30]对肺腺癌小鼠模型的研究表明, 在引流淋巴结内维持 cDC1 的激活有助于维持持续不断地肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞反应。Duong 等^[31]的研究表明 cDC1 疫苗接种后, 免疫疗法耐药的胰腺导管腺癌对免疫检查点抑制剂变得敏感, 并消除了肿瘤。Zhou 等^[32]的研究表明在临床前小鼠模型中, 与 MoDC 接种相比, CD103⁺cDC1 显示出优越的抗肿瘤疗效, 与细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 抗体介导的检查点阻断联合使用时, 导致 100% 的骨肉瘤消退。然而, 将 cDC1 作为 DC 疫苗成分的主要障碍是它们的极端稀有性, 从健康供体的白细胞中最多只能分离获得几百万个细胞。此外, 在最需要且最有可能从 cDC1 疗法中受益的晚期癌症患者中, 肿瘤和肿瘤微环境表达的免疫抑制因子会损害 cDC1 在肿瘤部位和全身的分化、迁移、成熟和功能, 使得从许多患者中获得循环自体 cDC1 作为疫苗不太可行^[33]。cDC2

能够高效地将与主要组织相容性复合体 II 类分子 (MHC II) 相关的抗原呈递给 CD4⁺T 细胞, CD4⁺T 细胞在协调适应性免疫反应中发挥着关键作用, 包括促进 CD8⁺T 细胞启动、增强 B 细胞活性和支持细胞因子产生^[34]。James 等^[35]分析了 106 份胰腺导管腺癌患者的血液和骨髓样本, 发现胰腺导管腺癌患者血液中循环的 cDC2 及其祖细胞显著减少, 而 cDC2 数量的减少与预后不良相关。pDC 是干扰素 (IFN) 的主要生产者, IFN 通过调节血管生成、诱导干扰素刺激基因转录等过程建立免疫调节和抗肿瘤网络。因此, pDC 通过生产 IFN 限制肿瘤细胞的生长和迁移, 并且激活肿瘤抗原的呈递。然而在 1 项自体 HLA-A0201 pDC 细胞回输的 I 期临床试验中^[36], 在 1 例患者的转移灶中检测到的肿瘤特异性 T 细胞表达了高水平的程序性死亡蛋白 1 (PD-1), 这揭示了基于 pDC 的疫苗在免疫抑制性肿瘤微环境中面临的潜在挑战。

DC 多个亚群还可以通过协同作用共同杀伤肿瘤。如 pDC 在肿瘤微环境中诱导 cDC1 成熟, 并增强 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞的效应功能^[37]。Bloemendal 等^[38]报道了 cDC2、pDC 或两者组合的辅助性 DC 疫苗接种可以诱导完全切除的 III 期黑色素瘤患者的免疫反应。综上所述, 虽然 cDC1 被认为是 DC 疫苗的最佳亚群, 但其获取较为困难, 目前并未广泛应用于临床研究中。而且不同亚群 DC 在肿瘤的预防和治疗中通过不同的机制发挥抗肿瘤效应, 产品中应包括哪种或哪几种亚群仍需在临床试验中进行深入的研究。

2.2 个性化疫苗

负载异体肿瘤细胞系抗原或单一肿瘤抗原的 DC 疫苗效果不及负载患者个体特异性肿瘤抗原的 DC 疫苗, 因其受益人群有限^[39]。个性化肿瘤治疗性疫苗是基于新抗原 (Neoantigen) 的疫苗, 新抗原是由肿瘤细胞基因组中的错义突变产生的非自身蛋白。与传统肿瘤相关抗原不同, 这些高度特异性的抗原不在正常组织中存在, 而是肿瘤细胞所特有的^[40]。新抗原特异性 T 细胞不会在免疫自我耐受发育过程中被清除, 新抗原激活了强大的 T 细胞反应, 并增加了反应的广度和多样性^[41]。在疫苗制备过程中为了识别和确认肿瘤组织中表达的非同义体细胞突变, 需要对肿瘤组织进行活检, 而后进行全外显子组和 RNA 测序, 基于体外结合实验结果进一步精简候选抗原列表。Ingels 等^[42]的研究为 10 例可

切除的 Ia3~IVb 期非小细胞肺癌患者设计了负载新抗原的 DC 疫苗, 结果表明 DC 疫苗在低剂量水平下诱导了新抗原特异性 T 细胞免疫, 诱导具有多样化表型的长寿新抗原特异性 T 细胞, 新抗原特异性 T 细胞在克隆水平上表现出广泛的 T 细胞分化状态。但在该研究中疫苗生产成功率仅为 60%, 说明个体化疫苗虽然疗效好, 但其生产成本低、生产成功率低的问题限制了其临床应用。

2.3 新型负载抗原方式的应用

抗原负载是肿瘤治疗性疫苗制备过程中的关键步骤。常规的负载方式是将肿瘤细胞碎片与 DC 体外共培养, 但此方法存在抗原递送效率低的缺点^[43]。目前已有多种新型抗原负载方式。Zhu 等^[44]的研究结果表明, 以慢病毒为载体转染肿瘤抗原 mRNA 的 DC 疫苗在 2 种小鼠移植瘤模型中均表现出很好的抑制肿瘤效应。Ni 等^[45]研发了可以产生原位肿瘤相关抗原的多能肿瘤细胞膜包裹的碳酸钙纳米颗粒, 用于 DC 疫苗接种, 并在小鼠移植瘤模型中验证其药效。虽然这些研究目前还处于非临床研究阶段, 但仍有很大的临床发展前景。

2.4 新型递送系统的开发

纳米和微粒载体可以与免疫系统相互作用, 引导和递送免疫细胞, 发起针对肿瘤细胞的免疫反应。由于它们的尺寸较小, 能够轻松穿透肿瘤血管, 所以可以作为提高药物疗效的载体, 针对特定的细胞(如 T 细胞、DC 和/或肿瘤细胞)进行靶向递送^[46]。Jugniot 等^[47]从人外周血单核细胞中培养出 DC, 分离 DC 膜制备了用于治疗三阴性乳腺癌的免疫治疗微泡, 并在携带人类重建免疫系统的小鼠模型中评价其药效。结果表明, DC 膜囊泡能够在淋巴器官中积累, 并诱导抗肿瘤免疫反应, 显著抑制肿瘤生长, 同时延长了小鼠的生存时间。DC 膜囊泡的优点是携带比整个 DC 多 10~100 倍的 TAA-MHC II 复合物, 具有更强的启动抗肿瘤免疫的能力。此外, 由于 DC 膜囊泡的尺寸比 DC 小, 可以从相同数量的祖细胞中产生更多的疫苗, 使更多患者获得治疗机会。Zhao 等^[48]将壳聚糖纳米粒子(CH-NPs)包裹于 DC 表面作为其递送系统, 结果表明与未包裹 DC 疫苗相比, 壳聚糖纳米粒子包裹后的 DC 疫苗通过增加 CD4⁺T 细胞数量和促进 DC 成熟, 在小鼠乳腺癌模型中诱导了更强的免疫反应。但该研究未对疫苗接种后 CD8⁺T 细胞数量、细胞因子释放量等进行全面地评价。目前纳米和微粒载体作为 DC 疫苗递

送系统的研究都处于临床前阶段, 且其快速的肝脏摄取、在血液循环中的低化学稳定性以及急性不良反应等缺点也需要在临床前研究中进行全面的评价后才能应用于临床研究中。

2.5 联合治疗策略

随着生物技术的发展, 人们逐渐认识到肿瘤的发生和发展并不是单一机制, 单独使用一种靶向药物会促进靶抗原的突变产生耐药性^[49], 降低治疗效果。肿瘤对免疫检查点抑制剂耐药的机制通常是因为效应 T 细胞的生成不足和功能障碍或者记忆 T 细胞的发育缺失^[50]。因此, 克服耐药主要依赖于增加抗原呈递/识别、调节细胞因子平衡、同时靶向多个免疫检查点, 以及减少免疫抑制性肿瘤相关巨噬细胞的影响。所以 DC 疫苗常与免疫检查点抑制剂联合使用。Shi 等^[51]在小鼠移植瘤模型中的研究表明 DC 疫苗与免疫检查点抑制剂联合使用时, 在具有较大肿瘤负荷的小鼠模型中引发了强大的肿瘤抑制效果, 并且能够促进肿瘤细胞对免疫检查点抑制剂的响应。Mahadevan 等^[52]在小鼠模型中的研究表明 DC 疫苗使免疫治疗耐药的胰腺导管腺癌对免疫检查点抑制剂变得敏感, 并消除了肿瘤。Guo 等^[53]报道了一例胃癌患者接受 PD-1 单抗与个性化 DC 疫苗联合治疗后, 在初次接种后的第 231 天, 肿瘤病灶完全消退, 胃癌进展的生物标志物血清水平迅速下降, 恶性腹水消失, 完全缓解的状态持续了 25 个月。Hannani 等^[54]纳入 8 例非小细胞肺癌患者的临床试验表明, PD-1 单抗与 DC 疫苗联合作用使肺癌患者特异性 T 细胞的数量增加了 3 倍以上。

DC 疫苗还经常与化疗药物联合使用, Cai 等^[55]的临床研究表明此种联合治疗具有协同作用, 有效降低小鼠免疫抑制性 T 细胞的数量。Cibula 等^[56]纳入 71 例一线化疗后复发的铂敏感卵巢癌患者的临床研究表明, 化疗药物诱导肿瘤细胞死亡后, 释放了更多肿瘤抗原, 促进 DC 呈递肿瘤抗原, 激活免疫系统。Kyr 等^[57]纳入了 48 例儿童癌症患者的临床试验也得出类似的结论。

3 结语

本文综述了肿瘤治疗性 DC 疫苗的临床研究进展, 分析了其在不同肿瘤类型中的应用现状与挑战。DC 疫苗凭借激活患者自身免疫系统攻击肿瘤细胞的特性, 展现出高度特异性和较低不良反应的优势。然而, 当前临床研究多处于 I、II 期, 样本量有限, 统计学意义不足。尽管越来越多的证据表明,

由于 cDC1 亚型在肿瘤免疫中的核心作用及其激活 CD8⁺T 细胞的卓越能力,被认为是下一代 DC 疫苗的理想平台,但要增强 DC 疫苗的效力,对 DC 生物学和驱动 DC 功能障碍的免疫抑制机制的深入了解仍然至关重要。未来,优化 DC 亚群选择、发展新型抗原负载方式和递送系统、拓展联合治疗方案将是关键方向,以期突破瓶颈,推动 DC 疫苗在肿瘤治疗中实现更广泛、更有效的临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wculek S K, Cueto F J, Mujal A M, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 7-24.
- [2] Hegde P S, Chen D S. Top 10 challenges in cancer immunotherapy [J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 17-35.
- [3] Calmeiro J, Carrascal M A, Tavares A R, et al. Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy: The role of human conventional type 1 dendritic cells [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 158.
- [4] Granato A M, Pancisi E, Piccinini C, et al. Dendritic cell vaccines as cancer treatment: Focus on 13 years of manufacturing and quality control experience in advanced therapy medicinal products [J]. *Cytotherapy*, 2024, 26(12): 1547-1555.
- [5] van Eck van der Sluijs J, van Ens D, Brummelman J, et al. Human CD34⁺-derived complete plasmacytoid and conventional dendritic cell vaccine effectively induces antigen-specific CD8⁺T cell and NK cell responses *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(10): 298.
- [6] Oh M S, Dumitras C, Salehi-Rad R, et al. Characteristics of a CCL21 gene-modified dendritic cell vaccine utilized for a clinical trial in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2025, 24(2): 286-298.
- [7] Li Q L, Yang C, Tian H, et al. Development of a personalized dendritic cell vaccine and single-cell RNA sequencing-guided assessment of its cell type composition [J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(2): 210-219.
- [8] Sutherland S I M, Ju X S, Horvath L G, et al. Moving on from sipuleucel-T: New dendritic cell vaccine strategies for prostate cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 641307.
- [9] Liao L M, Ashkan K, Brem S, et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: A phase 3 prospective externally controlled cohort trial [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(1): 112-121.
- [10] Hu J L, Omofeye O A, Rudnick J D, et al. A phase I study of autologous dendritic cell vaccine pulsed with allogeneic stem-like cell line lysate in patients with newly diagnosed or recurrent glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 689-696.
- [11] Everson R G, Hugo W, Sun L, et al. TLR agonists polarize interferon responses in conjunction with dendritic cell vaccination in malignant glioma: A randomized phase II Trial [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3882.
- [12] Pasqualetti F, Zanotti S. Nonrandomised controlled trial in recurrent glioblastoma patients: The promise of autologous tumour lysate-loaded dendritic cell vaccination [J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(6): 895-896.
- [13] Mitsuya K, Akiyama Y, Iizuka A, et al. Alpha-type-1 polarized dendritic cell-based vaccination in newly diagnosed high-grade glioma: A phase II clinical trial [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(11): 6473-6484.
- [14] van't Land F R, Willemsen M, Bezemer K, et al. Dendritic cell-based immunotherapy in patients with resected pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(26): 3083-3093.
- [15] Bol K F, Schreiber G, Bloemendal M, et al. Adjuvant dendritic cell therapy in stage IIIB/C melanoma: The MIND-DC randomized phase III trial [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1632.
- [16] Schwarze J K, Tijtgat J, Awada G, et al. Intratumoral administration of CD1c (BDCA-1)(+) and CD141 (BDCA-3)(+) myeloid dendritic cells in combination with talimogene laherparepvec in immune checkpoint blockade refractory advanced melanoma patients: A phase I clinical trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(9): e005141.
- [17] Vogelzang N J, Beer T M, Gerritsen W, et al. Efficacy and safety of autologous dendritic cell-based immunotherapy, docetaxel, and prednisone vs placebo in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: The VIABLE phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(4): 546-552.
- [18] Thomsen L C V, Honoré A, Reisæter L A R, et al. A phase I prospective, non-randomized trial of autologous dendritic cell-based cryoimmunotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(7): 2357-2373.
- [19] Fröbom R, Berglund E, Berglund D, et al. Phase I trial evaluating safety and efficacy of intratumorally administered inflammatory allogeneic dendritic cells (ilixadencel) in advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(11): 2393-

- 2401.
- [20] Master V A, Uzzo R G, Bratlavsky G, et al. Autologous dendritic vaccine therapy in metastatic kidney cancer: The ADAPT trial and beyond [J]. *Eur Urol Focus*, 2022, 8(3): 651-653.
- [21] Amin A, Dudek A Z, Logan T F, et al. Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 2 study results [J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 14.
- [22] Batich K A, Mitchell D A, Healy P, et al. Once, twice, three times a finding: Reproducibility of dendritic cell vaccine trials targeting cytomegalovirus in glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20): 5297-5303.
- [23] Yu J F, Sun H, Cao W J, et al. Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 3.
- [24] Perez C R, De Palma M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5408.
- [25] Chohan K L, Siegler E L, Kenderian S S. CAR-T cell therapy: The efficacy and toxicity balance [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2023, 18(2): 9-18.
- [26] Raje N, Anderson K, Einsele H, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: Consensus recommendations from an expert panel [J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 116.
- [27] Clynes R A, Desjarlais J R. Redirected T cell cytotoxicity in cancer therapy [J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70: 437-450.
- [28] Bota D A, Taylor T H, Piccioni D E, et al. Phase 2 study of AV-GBM-1 (a tumor-initiating cell targeted dendritic cell vaccine) in newly diagnosed Glioblastoma patients: Safety and efficacy assessment [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 344.
- [29] Hato L, Vizcay A, Eguren I, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy [J]. *Cancers*, 2024, 16(5): 981.
- [30] Schenkel J M, Herbst R H, Canner D, et al. Conventional type I dendritic cells maintain a reservoir of proliferative tumor-antigen specific TCF-1(+) CD8⁺ T cells in tumor-draining lymph nodes [J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2338-2353.e6.
- [31] Duong E, Fessenden T B, Lutz E, et al. Type I interferon activates MHC class I-dressed CD11b(+) conventional dendritic cells to promote protective anti-tumor CD8⁺ T cell immunity [J]. *Immunity*, 2022, 55(2): 308-323.e9.
- [32] Zhou Y F, Slone N, Chrisikos T T, et al. Vaccine efficacy against primary and metastatic cancer with in vitro-generated CD103⁺ conventional dendritic cells [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000474.
- [33] Johnson P, Rosendahl N, Radford K J. Conventional type 1 dendritic cells (cDC1) as cancer therapeutics: Challenges and opportunities [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(4): 465-472.
- [34] Luo J, Pang S J, Hui Z Z, et al. Blocking Tim-3 enhances the anti-tumor immunity of STING agonist ADU-S100 by unleashing CD4⁺ T cells through regulating type 2 conventional dendritic cells [J]. *Theranostics*, 2023, 13(14): 4836-4857.
- [35] James C A, Baer J M, Zou C, et al. Systemic alterations in type-2 conventional dendritic cells lead to impaired tumor immunity in pancreatic cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(8): 1055-1067.
- [36] Charles J, Chaperot L, Hannani D, et al. An innovative plasmacytoid dendritic cell line-based cancer vaccine primes and expands antitumor T-cells in melanoma patients in a first-in-human trial [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1738812.
- [37] Del Prete A, Salvi V, Soriani A, et al. Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(5): 432-447.
- [38] Bloemendal M, Bol K F, Boudewijns S, et al. Immunological responses to adjuvant vaccination with combined CD1c(+) myeloid and plasmacytoid dendritic cells in stage III melanoma patients [J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2015113.
- [39] Saxena M, Balan S, Roudko V, et al. Towards superior dendritic-cell vaccines for cancer therapy [J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(6): 341-346.
- [40] Kamigaki T, Takimoto R, Okada S, et al. Personalized dendritic-cell-based vaccines targeting cancer neoantigens [J]. *Anticancer Res*, 2024, 44(9): 3713-3724.
- [41] Shemesh C S, Hsu J C, Hosseini I, et al. Personalized cancer vaccines: Clinical landscape, challenges, and opportunities [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(2): 555-570.
- [42] Ingels J, De Cock L, Stevens D, et al. Neoantigen-targeted dendritic cell vaccination in lung cancer patients induces long-lived T cells exhibiting the full differentiation spectrum [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(5): 101516.
- [43] Ding Y, Yang J L, Wei H Y, et al. Construction of pH-sensitive nanovaccines encapsulating tumor cell lysates and immune adjuvants for breast cancer therapy [J]. *Small*, 2023, 19(37): e2301420.
- [44] Zhu B H, Sun Y Y, Wei X Q, et al. Dendritic cell vaccine loaded with MG-7 antigen induces cytotoxic T lymphocyte

- responses against gastric cancer [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 1964081.
- [45] Ni J, Song J F, Wang B, et al. Dendritic cell vaccine for the effective immunotherapy of breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110046.
- [46] Alimardani V, Rahiminezhad Z, DehghanKhold M, et al. Nanotechnology-based cell-mediated delivery systems for cancer therapy and diagnosis [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(1): 189-221.
- [47] Jugniot N, Dahl J J, Paulmurugan R. Correction: Immunotheranostic microbubbles (iMBs) - a modular platform for dendritic cell vaccine delivery applied to breast cancer immunotherapy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 357.
- [48] Zhao X, Zhao R F, Nie G J. Nanocarriers based on bacterial membrane materials for cancer vaccine delivery [J]. *Nat Protoc*, 2022, 17(10): 2240-2274.
- [49] Lefler D S, Manobianco S A, Bashir B. Immunotherapy resistance in solid tumors: Mechanisms and potential solutions [J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2315655.
- [50] Jenkins R W, Barbie D A, Flaherty K T. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(1): 9-16.
- [51] Shi L, Yang J X, Nie Y, et al. Hybrid mRNA nano vaccine potentiates antigenic peptide presentation and dendritic cell maturation for effective cancer vaccine therapy and enhances response to immune checkpoint blockade [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(32): e2301261.
- [52] Mahadevan K K, Dyevoich A M, Chen Y, et al. Type I conventional dendritic cells facilitate immunotherapy in pancreatic cancer [J]. *Science*, 2024, 384(6703): eadh4567.
- [53] Guo Z Q, Yuan Y, Chen C, et al. Durable complete response to neoantigen-loaded dendritic-cell vaccine following anti-PD-1 therapy in metastatic gastric cancer [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1): 34.
- [54] Hannani D, Leplus E, Laurin D, et al. A new plasmacytoid dendritic cell-based vaccine in combination with anti-PD-1 expands the tumor-specific CD8⁺ T cells of lung cancer patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1897.
- [55] Cai Z Y, Wuri Q, Song Y, et al. CircRNA-loaded DC vaccine in combination with low-dose gemcitabine induced potent anti-tumor immunity in pancreatic cancer model [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2025, 74(2): 68.
- [56] Cibula D, Rob L, Mallmann P, et al. Dendritic cell-based immunotherapy (DCVAC/OvCa) combined with second-line chemotherapy in platinum-sensitive ovarian cancer (SOV02): A randomized, open-label, phase 2 trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(3): 652-660.
- [57] Kyr M, Mudry P, Polaskova K, et al. Personalized dendritic cell vaccine in multimodal individualized combination therapy improves survival in high-risk pediatric cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2024, 155(8): 1443-1454.

[责任编辑 刘东博]