癌症治疗疫苗

Printed from https://www.cancerquest.org/zh-hans/geihuanzhe/zhiliao/zhiliaoaizhengdeyimiao on 11/06/2026

癌症疫苗的目的是通过增加免疫系统的反应来刺激身体对癌症的防御。我们的免疫系统提供了一个动态的保护系统，以抵御来自外来病原体和异常身体细胞的疾病。癌症细胞本质上是具有持续突变且不再正常工作的普通体细胞。

肿瘤疫苗通常含有癌症细胞上发现或产生的蛋白质。 通过注射这些蛋白质和其他影响免疫系统的药物，疫苗治疗就是让患者自身的防御系统参与消灭癌症细胞的斗争。免疫治疗是癌症治疗和预防的一个新领域，许多策略正在临床试验中检验。2017年8月，博伊西州立大学（Boise State University）的研究人员研发出抗癌药物，可以杀死60种肿瘤中的58种。他们在NCI-60癌症细胞测试版上对其进行了测试，癌症细胞会影响九个人体器官系统。他们是用了被称为空聚体的蛋白质，这是人类基因组中不纯在的最短氨基酸序列。它对一些正常细胞有潜在的毒性，但他们发现它对癌症细胞有很好的作用。科学家在继续研究，并致力于使药物对肿瘤细胞更具特异性。 1

以下章节提供了有关免疫系统和癌症疫苗的信息：

- 肿瘤疫苗策略概述
- 全细胞疫苗
- 基于抗原的疫苗
- 抗原层递细胞疫苗
- 非特异性和细胞因子策略

治疗癌症的疫苗:

- 黑色素瘤疫苗
- 前列腺癌症疫苗
- 胶质瘤疫苗
- 针对多种癌症的疫苗

预防癌症的疫苗:

- 宫颈癌症疫苗 注意：选择此项将转到网站的“预防”部分。
- 肝癌症疫苗（肝炎疫苗） 注意：选择此项将转到网站的“预防”部分。

肿瘤疫苗策略概述

肿瘤疫苗的目的是在识别和消除癌症细胞的斗争中刺激人体免疫系统。免疫疗法有许多策略；一些策略被认为是“被动”的，而另一些策略则是“主动”的。

- 被动免疫治疗包括给患者注射抗体或成熟T细胞，以攻击癌症细胞。2 这种治疗不会诱导患者T细胞发生永久性变化，但可能对多种癌症有效，包括白血病和癌症。最广泛使用的癌症免疫疗法之一是将免疫细胞从健康供体转移到接受过骨髓移植或者其他干细胞移植的受体。
- 主动免疫治疗策略包括肿瘤疫苗，因为它们直接刺激患者自身的免疫细胞，对癌症产生持久的反应。2 所有这些策略都在以某种方式刺激抗原呈递细胞（APC）和T细胞。

有几种广泛分类的肿瘤疫苗策略3：

- 全细胞疫苗- 全细胞疫苗靶向体内的抗原呈递细胞（APCs），使其吸收肿瘤抗原并将其呈递给T细胞。这些疫苗使用修饰过的肿瘤细胞。
- 抗原治疗疫苗- 与全细胞疫苗一样，抗原治疗疫苗靶向体内的抗原呈递细胞（APCs），使其吸收肿瘤抗原并将其呈递给T细胞。这些疫苗使用纯化过的部分肿瘤细胞（肿瘤抗原）。
- 抗原呈递细胞疫苗- 抗原呈递细胞疫苗包括将实验室（体外）制备的经修饰过的抗原呈递细胞（APC）注射到患者体内，在那里它们也会刺激T细胞。4

- 非特异性治疗和细胞因子治疗-细胞因子治疗涉及免疫信号分子（通常是蛋白质）的施用，以增加APC和T细胞的成熟和生长。在治疗章节的 生物反应调节剂 (BRM) 部分 也可以找到一些此类获批药剂的描述。

全细胞疫苗

全细胞疫苗包括注射被削弱或杀死的肿瘤细胞，使其无法分裂。这些完整的肿瘤细胞与其他化合物（通常是蛋白质细胞因子）一起注射，以增强免疫反应。 参见细胞因子治疗。

全细胞疫苗分为三大类：

自体疫苗
可以用从患者分离的肿瘤细胞来制备全细胞疫苗，将其注射到同一患者体内（Auto=自身）。其想法是，这些肿瘤细胞表面的蛋白质（抗原）与患者的肿瘤完全相同。被抗原呈递细胞（APCs）吸收并呈递给T细胞的抗原片段将对患者的肿瘤具有特异性。这产生了高度肿瘤特异性的免疫反应。

异基因疫苗
全细胞疫苗也可以用从患有相同类型癌症的的不同患者分离的肿瘤细胞来制备（Allo=其他）。与自体全细胞疫苗一样，其理念是这些肿瘤细胞将具有与患者肿瘤非常相似或一模一样的抗原蛋白模式。由患者APC摄取并呈现给T细胞的蛋白质片段将对患者的肿瘤具有特异性。这再次产生高度肿瘤特异性的免疫反应。

基因修饰疫苗
制备全细胞疫苗的过程包括分离患者的肿瘤细胞并在实验室中培养。这种策略的一个扩展是在实验室中对患者的肿瘤细胞进行基因改造。基因可能被插入细胞。使细胞表面有新的蛋白质。新的蛋白质包括免疫信号和刺激分子，如细胞因子白介素-2、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）和其他刺激分子。基因修饰的肿瘤细胞疫苗产生了在细胞表面表达肿瘤特异性抗原以及新的免疫刺激分子的细胞。然后可以将这些细胞注射到患者体内。表面分子的结合导致免疫反应增强。修饰后的肿瘤细胞表面添加的分子刺激免疫系统攻击留在体内的肿瘤细胞，即使这些细胞表面没有新的蛋白质。3

全细胞肿瘤疫苗很有吸引力，因为它们具有高度的患者特异性和肿瘤特异性。然而，这些疫苗的缺点是，为每个患者创建个体化疫苗非常耗时和昂贵。此外，在实验室中分离和培养患者的肿瘤细胞也许是不可能的，因为有些肿瘤细胞在体外不会长时间存活。

另一个担忧是，如果一种疫苗能够提高患者对许多正常细胞中发现的蛋白质抗原的免疫反应，那么疫苗会刺激免疫细胞杀死正常细胞，这显然对患者不利。尽管如此，仍有许多正在进行的临床试验使用该策略。

基于抗原的疫苗

基于抗原的肿瘤疫苗不涉及将修饰的肿瘤细胞或免疫细胞插入体内。相反，注射纯化过的肿瘤蛋白（抗原）以刺激患者的抗原呈递细胞（APCs）吸收抗原并将其呈递给T细胞。这种治疗的挑战是为任何特定类型的癌症寻找肿瘤特异性抗原。重要的是，疫苗治疗不会刺激对正常人体细胞上广泛存在的抗原的免疫反应，否则T细胞会破坏正常细胞和癌症细胞。研究人员在确定黑色素瘤的肿瘤特异性抗原方面取得了一些成功，但其他癌症类型的抗原更难确定。这些肿瘤疫苗策略仅对具有明确肿瘤抗原的癌症类型有效。3

抗原治疗疫苗可分为四大类：

- 肽基疫苗- 基于肽的疫苗需要将纯化过的肿瘤蛋白注射到患者体内。这些肿瘤衍生的蛋白质片段具有修饰的片段，使其易于被APC呈现。由于肽是肿瘤特异性的，它们产生高度肿瘤特异性免疫应答。挑战是，再次确定特定癌症类型的肿瘤特异性蛋白。由于我们基因的差异，不同人群的免疫系统“看到”抗原的方式不一定相同。这意味着在一个人体内产生免疫反应非常有效的肽可能对其他人无效。然而，这种策略的优势在于，这些疫苗相对容易制造和储存。
- 热休克蛋白疫苗- 热休克蛋白是一组通常存在于细胞中的蛋白质。它们的作用是帮助蛋白质折叠成正确的形状，并在压力时防止蛋白质错误折叠。这种蛋白质之所以得名，实际上是因为他们在保持高于正常温度的细胞中含量增加（因此，热休克）。高温会导致蛋白质错误折叠，就像煎锅的高温会导致鸡蛋的透明部分变白变硬一样。除此之外，热休克蛋白还可以作为肿瘤蛋白抗原的载体。被称为树突状细胞的高度特化APC在其表面具有热休克蛋白的特殊受体（以便它们能够识别患病细胞）。如果将肿瘤蛋白和热休克蛋白的组合注射到患者体内，树突状细胞将粘合到结合蛋白的热休克部分，然后吸收肿瘤蛋白并将其呈递给T细胞。
- DNA疫苗- DNA疫苗包括注射含有肿瘤特异性蛋白基因的DNA。DNA被注射到患者的肌肉中。人们希望正常的身体细胞能够吸收DNA，并通过转录和翻译从中产生肿瘤蛋白。肿瘤蛋白将被APC吸收，然后APC将刺激肿瘤特异性T细胞。 更多信息在转录和翻译的部分
- 病毒和细菌载体疫苗- 在这种策略中，DNA将通过病毒或细菌“载体”运输到体内，而不是直接将裸DNA注射到患者体内。载体

是生物体，如细菌或病毒，或DNA构建体，能够从一个生物体中获取遗传信息并将其输入另一个生物体。（vector一词更常见的用法是疾病传播；鸟类是禽流感的传播媒介，蜱虫是莱姆病的传播媒介）。病毒或细菌载体也可用作DNA疫苗初次注射后的第二次注射。第二剂增加了免疫反应，可能比单独使用两种中任何一种策略更有效。[3]

无论使用上述列表中的哪一种策略，总体策略都是相同的：将患者的免疫系统暴露于肿瘤蛋白，以便它们能够更好地响应肿瘤细胞表面的相同蛋白。区别仅在于靶蛋白是如何被传递到免疫系统进行识别的。

抗原呈递细胞疫苗

最近，人们对体外修饰的树突状细胞在肿瘤疫苗治疗中的应用给予了极大的关注；即在实验室中修饰的树突状细胞。树突状细胞是最有效的抗原呈递细胞（APC），在刺激抗原特异性T细胞方面的效率是其他类型APC的1000倍。树突状细胞前体可以从患者的血液中分离出来，这些前体可以在实验室中被刺激成熟，吸收并呈现肿瘤特异性抗原。为了使树突状细胞呈现肿瘤特异性抗原，可以将细胞与死亡的肿瘤细胞、肿瘤细胞片段、肿瘤蛋白、肿瘤DNA或RNA、或已被工程化以包含肿瘤抗原的细菌和病毒共培养。这些肿瘤细胞或蛋白质可能来自接受疫苗的患者，也可能来自其他患有相同类型癌症的患者。然后，这些成熟的树突状细胞可以被注射回原始患者体内，在那里它们将迁移到患者的淋巴结。在那里，它们会遇到T细胞，并刺激肿瘤特异性T细胞识别和对抗身体其他部位的肿瘤细胞。目前正在对各种癌症类型进行临床试验，包括黑色素瘤、骨髓瘤、乳腺瘤、乳腺和前列腺。这类治疗的主要限制是需要为每个患者分离和生长树突状细胞；然而，如果这种疗法被证明是有效的并得到广泛应用，那么就可以建立大规模处理树突状细胞的中心，就像处理骨髓进行移植一样。

非特异性和细胞因子策略

这组肿瘤疫苗策略刺激体内持久的免疫反应，但不直接靶向肿瘤特异性T细胞。这些疫苗和疫苗补充剂提高了常规免疫反应，其中包括抗肿瘤反应。

该策略的两大类是卡介苗（BCG）和细胞因子：

- 卡介苗（BCG）-20世纪70年代早期，最早也是迄今为止最成功的肿瘤疫苗策略之一是使用卡介苗（BCG）。卡介苗最初是作为一种疫苗开发的，用于对抗导致结核病的细菌感染，但已被发现可以治疗膀胱癌症。它通常通过导管直接给药至膀胱。虽然卡介苗的确切作用机制尚不清楚，但据信它会增加炎症。虽然这听起来可能会适得其反，但炎症会增加流向含肿瘤区域的血液流量，并导致抗原呈递细胞（APCs）和T细胞数量增加。迄今为止，卡介苗在治疗膀胱癌症方面表现出最佳疗效。
- 细胞因子- 细胞因子是由免疫细胞自然产生的分子，通常是小蛋白。免疫系统细胞利用细胞因子相互传递信息。施用细胞因子的目的是吸引更多的免疫细胞到肿瘤部位并刺激免疫细胞的繁殖。

已研究的蛋白质包括：

- 白细胞间介素-有许多蛋白质是由白细胞（leukocytes；leuko=白的，cyte=细胞）产生的。其中包括白细胞介素（IL）。（inter=介于，leuko=指白细胞）。白细胞介素用于细胞间通讯，可以刺激目标细胞的细胞分裂。用于癌症治疗的药物包括IL-2和IL-12。两者都是T细胞的重要生长因子。
- 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）：这种蛋白质由多种细胞类型产生，对免疫系统的细胞有众多影响。GM-CSF的功能中包括：吸引树突状细胞（体内关键的APCs），刺激树突状细胞的产生和激活。
- 干扰素（IFN-γ和IFN-α）： 刺激细胞毒性T细胞的活化并促进炎症。在其他作用中，干扰素参与防御病毒感染。

上述方法通常刺激免疫系统（肿瘤特异性T细胞不是直接靶向的）。事实上，这种免疫反应的一般性刺激已被证明能在患者体内产生抗肿瘤反应。尽管单独使用这些细胞因子在患者身上显示出了良好的效果，但高剂量使用也会产生毒性副作用。研究人员和医生正在将低剂量的细胞因子与已经讨论过的其他一些肿瘤疫苗策略相结合，例如基因修饰的肿瘤细胞疫苗和树突状细胞疫苗。当细胞因子被注射作为另一种疫苗策略的补充时，它们被称为辅助疗法，因为它们可以提高所用初级疫苗的有效性。[3]

黑色素瘤疫苗

在一些黑色素瘤患者中观察到了自发的肿瘤消退，并被认为是由于免疫系统。这一观察结果导致目前试图刺激免疫系统作为黑色素瘤患者的治疗选择。许多关于潜在黑色素瘤疫苗的研究利用了抗原呈递细胞（APC）疫苗策略以及辅助疗法和生物反应调节剂，包括细胞因子。

目前有许多正在进行的前瞻性黑色素瘤疫苗的临床试验。目前的几项III期试验试图显示接受疫苗治疗的黑色素瘤患者生存率调高的确凿证据。目前的策略包括将多种佐剂和免疫调节剂与抗原呈递疫苗相结合，试图加强和靶向疫苗反应，以提高其效力。[5]

查看黑色素瘤疫苗的临床试验 (NCI).

有关这一主题的更多信息，请查阅罗伯特·温伯格（Robert A.Weinberg）的癌症生物学 （The Biology of Cancer）第16章。

前列腺癌症疫苗

Sipuleucel-T（商标为Provenge®）是第一种批准用于治疗癌症的疫苗。Provenge®通过激活患者的免疫系统来对抗前列腺癌症。它通过T细胞激活来实现这一点。T细胞被激活的一种方式是通过抗原呈递细胞（APC）“呈递”或向T细胞展示要发现和摧毁的东西。在这种疗法中，APC被给予PAP，一种在95%的前列腺癌中发现的蛋白质，然后激活患者的T细胞以识别PAP蛋白。

为了做到这一点，患者自己的APC是通过一种叫做白血病的过程收集的。然后将APCs与PAP-GM-CSF（PAP和GM-CSF的融合物，一种导致APCs成熟的免疫系统激活剂）孵育。然后，APCs可以接受并处理PAP-GM-CSF，并开始呈现PAP。然后将这些APCs注射回患者体内，并将PAP呈现给T细胞，T细胞反过来攻击前列腺癌症细胞。研究表明，这可以将前列腺癌症患者的平均生存期延长四个月。6, 7 该疫苗由 Dendreon 研发。

有许多前列腺癌症疫苗正在临床试验中研究。

查看前列腺癌症疫苗的临床试验列表 (NCI).

胶质瘤疫苗

恶性胶质瘤是最常见的脑癌症。胶质瘤患者的预后通常很差，很少有患者治愈。8

一种疫苗目前正在临床试验，在新诊断的胶质母细胞瘤患者中显示出良好的效果。9

疫苗的工作原理：

1. 称为树突状细胞的免疫细胞是从患者的血液中纯化出来的。树突状细胞是免疫反应的重要调节器，包括对癌症细胞的免疫反应。
2. 然后将树突状细胞暴露于由癌症细胞制造的蛋白质中，但在正常细胞中未发现高水平的蛋白质。还存在刺激树突细胞达到最大活性的蛋白质。
3. 然后将活化的树突状细胞放回患者体内，并能够带领对癌症细胞的攻击。

该疫苗包含以下蛋白质的部分：1）人表皮生长因子2（HER2）、酪氨酸酶相关蛋白2（TRP-2）、糖蛋白100（gp100）、黑色素瘤抗原（MAGE-1）、白介素13受体α2（IL13Rα2）和一种奇怪名称为“黑色素瘤2中不存在”的蛋白质（AIM-2）。在一期试验中，肿瘤表达更多蛋白质的患者对疫苗的反应更好，一些患者表现出完全的反应。在同一试验中，该疫苗被证明可以减少癌症干细胞的数量，这是消除肿瘤的关键事件。9

治疗多种癌症的疫苗

设计一种针对多种癌症的疫苗是可能的。关键是，所有癌症都具有免疫系统可以识别和靶向的特性。

事实证明，许多癌症类型都含有过多的Wilm肿瘤（WT1）蛋白。这种蛋白质的作用是控制几个基因的活性---它是一种转录因子。WT1含量过高的癌症包括一些白血病和淋巴癌以及一些实体癌，包括乳腺癌、肺癌、肾癌、卵巢癌和胰腺癌以及胶质母细胞癌。10, 11, 12

为了制备针对WT1的疫苗，研究人员将WT1蛋白与针对特定免疫细胞（树突状细胞）表面的蛋白CLEC9A的抗体融合。当融合蛋白与树突状细胞结合时，新培养的细胞能够刺激免疫细胞识别WT1。这项工作是在含有人类免疫细胞的小鼠中进行的。12 疫苗的研究正在进行中。

了解更多有关癌症疫苗的信息.

了解更多有关癌症干细胞.

了解更多有关临床试验的信息.

寻找关于脑癌疫苗的临床试验

1 Alileche, Abdelkrim & Hampikian, Greg. "The effect of Nullomer-derived peptides 9R, 9S1R and 124R on the NCI-60 panel and normal cell lines." BioMed Central. 2017 August 9. [BMC CANCER]

2 [ab] Biagi E, Rousseau RF, Yvon E, Vigouroux S, Dotti G and Brenner MK. "Cancer vaccines: dream, reality or nightmare?" Clinical Experimental Medicine. (2002) 2:109-118 [PUBMED]

3 [abcde] Antoni Ribas, Lisa H. Butterfield, John A. Glapsy and James S. Economou. "Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy." Journal of Clinical Oncology. (2003) 21(12): 2415-2432. [PUBMED]

4 "Treating Cancer with Vaccine Therapy." National Cancer Institute. [http://www.nci.nih.gov/clinicaltrials/understanding/treating-cancer-with-vaccine-therapy]

5 Faries MB and Morton DL. "Therapeutic vaccines for melanoma: current status." Biodrugs (2005). 19(4): 247-260. [PUBMED]

6 Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010 Jul 29;363(5):411-22. [PUBMED]

7 Flanigan RC1, Polcari AJ, Shore ND, Price TH, Sims RB, Maher JC, Whitmore JB, Corman JM. An analysis of leukapheresis and central venous catheter use in the randomized, placebo controlled, phase 3 IMPACT trial of Sipuleucel-T for metastatic castrate resistant prostate cancer. J Urol. 2013 Feb;189(2):521-6. Epub 2012 Dec 14. [PUBMED]

8 Chen J, McKay RM, Parada LF. Malignant glioma: lessons from genomics, mouse models, and stem cells. Cell. 2012 Mar 30;149(1):36-47. [PUBMED]

9 [ab] Phuphanich S, Wheeler CJ, Rudnick JD, Mazer M, Wang H, Nuño MA, Richardson JE, Fan X, Ji J, Chu RM, Bender JG, Hawkins ES, Patil CG, Black KL, Yu JS. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. Cancer Immunol Immunother. 2012 Jul 31. [Epub ahead of print] [PUBMED]

10 Menssen, H., Bertelmann, E., Bartelt, S., Schmidt, R., Pecher, G., Schramm, K., & Thiel, E. (2000). Wilms' tumor gene (WT1) expression in lung cancer, colon cancer and glioblastoma cell lines compared to freshly isolated tumor specimens. Journal of cancer research and clinical oncology, 126(4), 226–32. (Original work published 2000年4月) [PUBMED]

11 Qi, X.- wei, Zhang, F., Wu, H., Liu, J.- lan, Zong, B.- ge, Xu, C., & Jiang, J. (2015). Wilms' tumor 1 (WT1) expression and prognosis in solid cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Scientific reports, 5, 8924. http://doi.org/10.1038/srep08924 (Original work published 2015年3月) [PUBMED]

12 [ab] Pearson, F., Tullett, K., Leal-Rojas, I., Haigh, O., Masterman, K.-A., Walpole, C., … Radford, K. (2020). Human CLEC9A antibodies deliver Wilms' tumor 1 (WT1) antigen to CD141 dendritic cells to activate naïve and memory WT1-specific CD8 T cells. Clinical & translational immunology, 9(6), e1141. http://doi.org/10.1002/cti2.1141 (Original work published 2020年12月) [PUBMED]