

T淋巴细胞相关肿瘤免疫疗法的研究进展

万红^{1*}, 张晓旭²(1. 秦皇岛市卫生学校基础医学部, 河北 秦皇岛 066000; 2. 唐山市工人医院药学部, 河北唐山 063000)

中图分类号 R730.51 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2872-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.39

摘要 目的:了解T淋巴细胞相关肿瘤免疫疗法的研究进展,以期为肿瘤的免疫治疗提供参考。方法:笔者查阅近年来国内外相关文献,就T淋巴细胞相关肿瘤免疫疗法的研究进行归纳和总结。结果:T淋巴细胞相关肿瘤免疫疗法免疫检查点疗法和嵌合抗原受体T细胞免疫疗法在临床前与临床研究中取得了良好的成效。多个肿瘤免疫治疗药物,尤其是针对细胞毒T淋巴细胞相关抗原4、程序性死亡受体1(PD-1)和PD-1配体这3个靶标的肿瘤免疫治疗药物被各研究机构和医药企业作为研发热点,其中Ipilimumab、Tremelimumab和Nivolumab已被FDA批准用于临床,且疗效显著。肿瘤免疫疗法通过诱导自身免疫系统对抗肿瘤,但多种因素影响T淋巴细胞对肿瘤的认识,造成肿瘤免疫逃逸。结论:肿瘤免疫疗法还存在一定的局限性,但其在肿瘤治疗中是一个非常有前景的研究方向,有望成为攻破肿瘤治疗的有效方法。

关键词 T淋巴细胞;肿瘤免疫;免疫检查点疗法;嵌合抗原受体T细胞免疫疗法

肿瘤免疫疗法是一种通过激发或调动机体免疫系统来增强肿瘤微环境抗肿瘤免疫力,控制和杀伤肿瘤细胞的一种治疗方法。近年来,肿瘤免疫疗法在临床使用中明显延长了黑色素瘤、前列腺癌和肺癌等肿瘤患者的生存时间,逐渐成为继手术、放疗和化疗后的第4类肿瘤治疗方法,被《Science》评选为“2013年年度十大科技突破”之首位,其利用患者自身的免疫系统杀伤或抑制肿瘤细胞,并延长肿瘤患者生存时间、改善患者生活质量的治疗方法逐渐被全球学者们认可^[1]。T淋巴细胞作为免疫系统最重要的细胞之一,在机体对抗肿瘤细胞的免疫反应中以间接和/或直接的方式发挥着重要作用,以T淋巴细胞为基础的肿瘤免疫疗法具有重要的研究意义。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就T淋巴细胞相关肿瘤免疫疗法的研究进行归纳和总结,以期为肿瘤的免疫治疗提供参考。

1 T淋巴细胞在肿瘤免疫疗法中的作用

T淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、树突状细胞(DC)和DC-CIK等细胞均具有一定的抗肿瘤活性,但机体肿瘤免疫疗法的核心执行者为T淋巴细胞。T淋巴细胞的作用是区分“自我”和“非自我”的抗原,有助于去除“非自我”抗原,但可能会过度激活免疫系统并对“自我”抗原造成损害^[1]。因此,应增强T淋巴细胞识别肿瘤相关抗原为“非自我”的潜力并消灭肿瘤细胞^[2]。

Grimm EA等^[3]的研究发现,T淋巴细胞分泌的白细胞介素2(IL-2)在治疗黑色素瘤中显示出较好的疗效,从而促进了机体免疫对抗肿瘤的免疫疗法的研究。随后的研究发现,一些肿瘤特异性抗原存在于不同类型的肿瘤患者体内,能被T淋巴细胞识别,并特异性杀伤肿

瘤细胞^[4]。T淋巴细胞能穿透复杂的血脑屏障(BBB),在整个机体中迁移,故T淋巴细胞对大部分转移性疾病有着理想的治疗作用^[5]。这种有效的组织穿透特性使得T淋巴细胞可以用于一般药物难以到达的病灶部位的治疗,如原发性脑瘤、脑转移瘤和前列腺恶性肿瘤等^[6]。

免疫抑制细胞可产生有利于肿瘤细胞生长的肿瘤微环境,限制T淋巴细胞的功能。决定肿瘤免疫疗法效果的关键在于能否充分调动T淋巴细胞的功能。以免疫检查点疗法和嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T)为代表的肿瘤免疫疗法均能显著提高患者的生存质量,延长生存期^[7]。

2 免疫检查点疗法

免疫抑制细胞因子和生物活性分子均可抑制T淋巴细胞功能。T淋巴细胞、肿瘤细胞与肿瘤微环境中的其他细胞之间的相互作用可激活免疫检查点,肿瘤利用免疫检查点通路进行免疫逃避。因此免疫检查点疗法重点是抑制免疫检查点的功能^[8]。

Jenkins MK等^[9]的研究发现,仅有T淋巴细胞受体(TCR)信号并不足以产生对外来抗原的T淋巴细胞激活,还需要其他分子的参与,即第二信号共刺激分子的作用。免疫抑制性受体/配体对[如细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)/B7、程序性死亡受体1(PD-1)/PD-1配体(PD-L1)/2、T淋巴细胞免疫球蛋白及黏蛋白域3(TIM-3)/Galectin-9和淋巴细胞活化基因3(LAG-3)/组织相容性复合物II(MHC II)等]或一系列共刺激受体/配体对调控免疫系统,维持自身免疫攻击和清除肿瘤间的平衡^[9]。免疫检查点为抑制性配受体通路,通常在保持自我耐受性、调节T淋巴细胞反应的幅度和持续时间以及防止组织损伤方面起着重要作用。其中,肿瘤免疫逃逸的主要机制为通过免疫检查点通路逃避识别肿瘤特异性抗原的T淋巴细胞免疫应答^[10]。检查点抑制剂的主

*高级讲师,硕士。研究方向:药理学。电话:0335-3657669。E-mail:wanhong136@126.com

要目的是解除免疫系统的抑制,使免疫系统恢复正常功能并攻击肿瘤细胞。

近年来,研究较为透彻的免疫检查点有CTLA-4、PD-1及其配体、LAG-3和TIM-3。

2.1 CTLA-4

CTLA-4又名CD152,是肿瘤免疫疗法中第一个具有临床潜力的免疫检查点^[11]。1995年,Waterhouse P等^[12]的研究在CTLA-4基因敲除小鼠模型中发现,通过增加活化标志物和器官T淋巴细胞浸润可上调免疫系统功能。CTLA-4主要通过CD28竞争性结合以及调节B7-1(又名CD80)和B7-2(又名CD86)为T淋巴细胞积极传递抑制信号来调节T淋巴细胞活化早期阶段的强度^[13]。CTLA-4被认为处于免疫检查点抑制剂的“领袖”位置,其在幼稚T淋巴细胞活化的初始阶段可阻滞潜在的自身反应性T淋巴细胞增殖^[14]。

临床前研究发现,抑制CTLA-4可导致T淋巴细胞增殖速度加快1.5~2倍,IL-2生产速度加快6倍^[15]。Leach DR等^[11]的研究显示,在小鼠模型中阻断CTLA-4抗体并不会引发全身性自身免疫性疾病;还发现抗CTLA-4治疗不仅排斥已经存在的肿瘤细胞,而且在没有额外阻断CTLA-4的情况下能够对二次暴露的肿瘤细胞进行免疫,由此建立了免疫记忆。CTLA-4抑制剂对小鼠卵巢、膀胱、脑肿瘤和纤维肉瘤等均有具有抗肿瘤作用,而阻断CTLA-4对B16黑色素瘤、SM1乳腺癌、EL4淋巴瘤、M109肺癌和MOPC-315浆细胞瘤模型均无效^[16]。

基于临床前的各项研究结果,学者们开始对CTLA-4抑制剂Ipilimumab和Tremelimumab进行临床试验。Ipilimumab商品名为Yervoy,于2011年获得FDA批准用于不能手术或转移性黑色素瘤的治疗,对未经治疗的非小细胞肺癌(NSCLC)或小细胞肺癌(SCLC)患者进行了Ⅱ期临床试验,并正在开展通过联合用药一线治疗转移性尿路上皮癌和转移性激素难治性前列腺癌的临床试验^[17-19]。

Tremelimumab原名Ticilimumab,可在T淋巴细胞活化中“放开刹车”,促进免疫应答抗击癌细胞,于2015年被FDA认证为有望治疗恶性间皮瘤的孤儿药^[20]。虽然Tremelimumab用于间皮瘤的临床试验最终以失败告终,但其与PD-L1抑制剂合并用药在临床试验中的免疫肿瘤活性方面仍有很大研究前景。阿斯利康公司正在探索Tremelimumab和PD-L1免疫疗法对NSCLC和头颈部癌症等的临床潜力^[21]。此外,亦开展了Tremelimumab联合给药方案对表皮生长因子受体(EGFR)突变型NSCLC和多种实体瘤的临床研究。

2.2 PD-1及其配体

PD-1又名CD279,与CTLA-4有着相似的T淋巴细胞负反馈调节作用,CTLA-4在免疫应答的早期阶段发挥着不可或缺的作用,而PD-1和PD-L1于免疫应答的后期阶段在组织部位发挥作用以限制T淋巴细胞功能^[14]。PD-1主要调节正在进行免疫反应的组织 and 肿

瘤内的效应T淋巴细胞活性^[13]。

PD-1与其配体结合时,在效应阶段的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)中呈高表达,并用于慢性抗原暴露时抑制T淋巴细胞活性。PD-1的2个配体分别为PD-L1(又称为B7-H1或CD274)和PD-L2(又称为B7-DC或CD273),当配体与PD-1受体结合后,配体与受体相互作用,进而通过几种方式来抑制T淋巴细胞的应答^[22]。

临床前研究表明,阻断PD-L1/PD-1相互作用能够增强效应T淋巴细胞的数量,增强肿瘤特异性T淋巴细胞的细胞毒性,提高促炎症细胞因子的产生,使得效应T淋巴细胞到达肿瘤部位,减少肿瘤部位调节性T淋巴细胞(Tregs)的抑制,下调抑制性细胞因子IL-10的产生^[23]。PD-1和PD-L1临床研究集中在转移性黑色素瘤、实体瘤和血液恶性肿瘤^[22]。PD-L1通过与表面受体PD-1或CD80分子相互作用,抑制活化T淋巴细胞的信号。通过PDCD1LG2编码的PD-L2,是T淋巴细胞增殖和干扰素产生的关键。PD-L2可刺激PD-1受体信号,导致T淋巴细胞耗竭,可通过去除逆转PD-1信号暂时抑制T淋巴细胞活化和增殖^[24]。

Nivolumab商品名为Opdivo,是世界上第一个抗PD-1药物,仅百时美施贵宝公司对其开发研究的项目就超过25个,单药或与其他药物联用于黑色素瘤、NSCLC、SCLC、肾细胞癌、肝癌、血液癌、三阴性乳腺癌、胃癌和胰腺癌等疾病治疗。晚期黑色素瘤的Ⅱ~Ⅲ期临床试验表明,Nivolumab联合Ipilimumab(抗CTLA-4抗体)与Ipilimumab单药相比,可显著改善黑色素瘤患者的客观缓解率,并能延长患者的无进展生存期^[25]。

Pembrolizumab商品名为Keytruda,于2014年9月被FDA批准上市,Pembrolizumab通过作用于PD-1提升机体免疫力,治疗晚期黑色素瘤;于2015年10月被FDA批准用于转移性NSCLC;2016年7月,FDA开始审核Pembrolizumab治疗头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)的申请。

未被FDA批准但进行临床前与临床研究的PD-1/PD-L1/PD-L2药物仍有很多,如可阻断PD-1的药物包括用于治疗弥漫大B细胞性淋巴瘤和转移性黑色素瘤的Pidilizumab(CT-011),用于晚期恶性肿瘤的AMP-514(MEDI0680)以及正处于临床前研究阶段的AUNP-12;可阻断PD-L1的药物包括用于晚期或复发性实体瘤的BMS936559(MDX-1105),用于转移性膀胱癌和转移性ASCLC的Atezolizumab(MPDL3280A, RG7446),用于神经胶质细胞瘤和晚期大肠癌等的Durvalumab(MEDI4736),用于晚期实体瘤的Avelumab(MSB0010718C);可阻断PD-L2的药物有用于晚期癌的AMP-224^[23]。

2.3 LAG-3

LAG-3又名CD223,是免疫球蛋白(Ig)超基因家族的一员,在T淋巴细胞功能中发挥多种生物影响,主要表达于活化的CD4和CD8 T淋巴细胞中^[26]。LAG-3结构与CD4表面分子高度同源,与CD4一样与LAG和MHCⅡ结合,但LAG-3的结合更密切。T细胞的MHC

II类分子与LAG-3结合下调T淋巴细胞增殖,故建议控制LAG-3在CD4 T淋巴细胞应答中的作用^[26]。在各种类型的肿瘤中均可观察到LAG-3的表达,LAG-3抗体在肿瘤免疫治疗中有很大的研究潜力^[27]。

BMS-986016是阻断LAG-3的药物,处于临床I期试验阶段,在晚期(转移性和/或无法切除)实体瘤患者中评估BMS-986016单独和与Nivolumab(LAG-3可能与PD-1/PD-L1有协同作用)联用的安全性和耐受性,并确定最大耐受剂量,可为临床效益提供初步信息^[28]。

2.4 TIM-3

TIM-3是一种在活化的T淋巴细胞、NK细胞和单核细胞中表达的免疫检查点分子。S-型半乳糖凝集素9(Gal-9)已被确定是TIM-3的一个配体,其结合TIM-3的IgV域^[29]。TIM-3作为一类T淋巴细胞表面抑制性分子,能够引起肿瘤与慢性病毒感染过程中T淋巴细胞的衰竭,通过封闭抗体或干扰RNA抑制TIM-3下游信号来激活人T淋巴细胞分泌 γ 干扰素(IFN- γ)增加。研究表明,恶性黑色素瘤可通过阻断TIM-3来逆转CD4、CD8 T淋巴细胞功能的耗竭^[30]。

虽然TIM-3阻断抗体尚未进入临床研究,但有几项临床前研究正在开展,如TIM-3免疫检查点在CT26结肠癌、4T1乳腺癌和B16黑色素瘤等小鼠肿瘤模型中的作用研究^[31]。在小鼠实体肿瘤或血液系统恶性肿瘤中,TIM-3和PD-1在大多数浸润性CD4和CD8 T淋巴细胞中共表达,故抗TIM-3联合抗PD-1可能会较抗TIM-3产生更佳的疗效^[32]。

3 CAR-T疗法

3.1 CAR-T的作用与结构

1989年,学者们首次提出将肿瘤单克隆抗体的单链可变区与TCR结合,再将编码嵌合抗原受体(CAR)的基因插入T淋巴细胞,修饰后的T淋巴细胞经体外扩增和纯化后回输至体内,被CAR修饰的T淋巴细胞不仅靶向肿瘤细胞表面特异性抗原,也使其在主要组织相容性复合体中起着独立作用^[33]。

有针对性的肿瘤治疗药物目标需要锁定特定的肿瘤细胞,以避免对健康组织产生影响。CAR分子由一个抗原识别胞外结构域和一个胞内的信号域组成,胞外部分通常是一个针对细胞表面抗原的单链抗体(scFv),而胞内结构域由TCR复合物和共刺激信号分子合并信号域组成^[34]。为了能够充分激活T淋巴细胞活化,需要通过一系列共刺激受体蛋白[如CD28、CD27、CD137(4-1BB)、ICOS和CD(OX40)]等联合刺激TCR获得抗原识别信号^[35]。

第一个CAR的概念起源于TCR CD3 ζ 链的克隆,其被发现能独立地激活T淋巴细胞^[36]。第一代CAR-T仅通过肿瘤靶向scFv与TCR CD3 ζ 链联合刺激TCR,使T淋巴细胞能够在体内识别和杀死肿瘤细胞,但缺乏持久性,故造成疗效不理想^[37]。

为了增强T淋巴细胞在体内持续增殖的能力,第二

代和第三代CAR-T分别在胞内域中增加了共刺激信号分子。第二代CAR-T多纳入CD28或4-1BB共刺激信号分子,临床前和临床研究均表明含构建CD28的CARs具有更快速扩张的作用,结合4-1BB共刺激的CARs持续时间较长^[38-39]。第三代CAR-T多纳入2种共刺激信号分子,研究表明联合CD28-4-1BB或者CD28-OX40的CARs能够持续激活T淋巴细胞,但其有效性有待临床试验进一步评估^[40]。

3.2 CAR-T的临床应用

通常通过结合抗CD3抗体、共刺激抗CD28抗体或共培养患者自体或供者的外周血单核细胞来激活和扩增T淋巴细胞或病毒特异性T淋巴细胞。CAR-T在血液系统恶性肿瘤的治疗中发挥着重要作用,通过靶向CD19抗原治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和多发性骨髓瘤,以CD19或CD20为靶抗原治疗淋巴瘤,通过以Lewis Y抗原或CD33为靶抗原治疗急性髓系白血病(AML)^[41]。研究最多的靶抗原CD19是免疫治疗理想的靶标,CD19在B细胞恶性肿瘤中均匀表达,而在正常组织中均不高于其他起源的B细胞系。2014年7月,FDA授予抗CD19 CAR-T治疗为“突破性疗法”的称号^[41]。

虽然CAR-T疗法在根除血液系统恶性肿瘤中具有临床疗效,但对实体瘤的治疗仍有待突破。CAR-T靶向实体肿瘤抗原受到较多限制。实体肿瘤微环境给CAR-T带来了许多问题,包括纯粹的物理/解剖学屏障(如各种类型肿瘤特有的基质以及防止外渗相关的高组织压力等)、肿瘤衍生的可溶性因子和细胞因子(如前列腺素E₂、腺苷和TGF β 等对CAR-T抗肿瘤活性有一定的抑制作用)和抑制免疫反应的免疫细胞等^[42]。

4 结语

综上所述,T淋巴细胞相关肿瘤免疫疗法免疫检查点疗法和CAR-T在临床前与临床研究中取得了良好的成效。多个肿瘤免疫治疗药物,尤其是针对CTLA-4、PD-1和PD-L1这3个靶标的肿瘤免疫治疗药物被各研究机构和医药企业作为研发热点,其中Ipilimumab、Tremelimumab和Nivolumab已被FDA批准用于临床,且疗效显著。肿瘤免疫疗法通过诱导自身免疫系统对抗肿瘤,但多种因素影响T淋巴细胞对肿瘤细胞的识别,造成肿瘤免疫逃逸。Stonen E等^[43]提出了“外包免疫反应”这一新概念,为肿瘤免疫疗法带来了重大突破,提出即使患者的T淋巴细胞不能识别肿瘤细胞,异体T淋巴细胞也可能对肿瘤进行识别和抵抗。虽然肿瘤免疫疗法总体还在起步阶段,存在一定的局限性,但其在肿瘤治疗中是一个非常具有前景的研究方向,有望成为攻破肿瘤治疗的有效方法。

参考文献

- [1] Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2517-2519.
- [2] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the

- cancerimmunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10.
- [3] Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, *et al.* Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes[J]. *J Exp Med*, 1982, 155(6): 1823-1841.
- [4] McIntyre BW, Allison JP. The mouse T cell receptor: structural heterogeneity of molecules of normal T cells defined by xenoantiserum[J]. *Cell*, 1983, 34(3): 739-746.
- [5] Engelhardt B, Ransohoff RM. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood-brain barriers[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(12): 579-589.
- [6] Tsai AK, Davia E. Producer T cells: using genetically engineered T cells as vehicles to generate and deliver therapeutics to tumors[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5): e1122158.
- [7] 黄波. 肿瘤免疫: 肿瘤治疗的新希望[J]. *科技导报*, 2016, 34(20): 18-24.
- [8] Jenkins MK, Schwartz RH. Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo[J]. *J Exp Med*, 1987, 165(2): 302-319.
- [9] Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer?[J]. *Front Immunol*, 2014, doi: 10.3389/fimmu.2014.00197.
- [10] Bryan LJ, Gordon LI. Blocking tumor escape in hematologic malignancies: the anti-PD-1 strategy[J]. *Blood Rev*, 2015, 29(1): 25-32.
- [11] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of anti-tumor immunity by CTLA-4 blockade[J]. *Science*, 1996, 271(5256): 1734-1736.
- [12] Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, *et al.* Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctlα-4[J]. *Science*, 1995, 270(5238): 985-988.
- [13] Le Mercier I, Lines JL, Noelle RJ. Beyond CTLA-4 and PD-1, the generation Z of negative checkpoint regulators [J]. *Front Immunol*, 2015, doi: 10.3389/fimmu.2015.00418.
- [14] Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways[J]. *Immunol Rev*, 2008, 224: 166-182.
- [15] Krummel MF, Allison JP. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells[J]. *J Exp Med*, 1996, 183(6): 2533-2540.
- [16] Grosso JF, Jure-Kunkel MN. CTLA-4 blockade in tumor models: an overview of preclinical and translational research[J]. *Cancer Immun*, 2013, 13(1): 5.
- [17] Phase II study for previously untreated subjects with non small cell lung cancer (NSCLC) or small cell lung cancer (SCLC) [EB/OL].[2016-09-20].<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00527735?term=NCT00527735&rank=1>.
- [18] First-line gemcitabine, cisplatin + ipilimumab for metastatic urothelial carcinoma[EB/OL].[2016-09-20].<https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01524991>.
- [19] Study of MDX-010 in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer[EB/OL].[2016-09-20]. <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00323882>.
- [20] Lee CS, Cragg M, Glennie M, *et al.* Novel antibodies targeting immune regulatory checkpoints for cancer therapy [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(2): 233-247.
- [21] Tremelimumab granted orphan drug designation by US FDA for treatment of malignant mesothelioma[EB/OL]. (2015-04-15) [2016-09-20]. https://www.drugs.com/clinical_trials/tremelimumab-granted-orphan-designationfd-amalignant-mesothelioma-16801.html.
- [22] Momtaz P, Postow MA. Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2014, 7: 357-365.
- [23] Ma W, Gilligan BM, Yuan J, *et al.* Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 47.
- [24] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, *et al.* PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 677-704.
- [25] Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1558-1568.
- [26] Huard B, Gaulard P, Fanre F, *et al.* Cellular expression and tissue distribution of the human LAG-3-encoded protein, an MHC class II ligand[J]. *Immunogenetics*, 1994, 39(3): 213-217.
- [27] He Y, Rivard CJ, Rozeboom L, *et al.* Lymphocyte-activation gene-3, an important immune checkpoint in cancer [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(9): 1193-1197.
- [28] Safety study of anti-lag-3 with and without anti-PD-1 in the treatment of solid tumors[EB/OL].[2016-09-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01968109#contacts>.
- [29] Zhu C, Anderson AC, Schubart A, *et al.* The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(12): 1245-1252.
- [30] 张欢, 吴斌. TIM-3在免疫调节中的临床应用价值[J]. *现代医学*, 2016, 44(3): 425-430.
- [31] Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, *et al.* Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(10): 2187-2194.
- [32] Zhou Q, Munger ME, Veenstra RG, *et al.* Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8⁺ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia[J]. *Blood*, 2011, 117(17): 4501-4510.

6-巯基嘌呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病个体化用药的研究进展

李 晓*,荆凡波,徐 文,孙加琳,隋忠国*(青岛大学附属医院药学部,山东 青岛 266003)

中图分类号 R725.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2876-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.40

摘要 目的:了解6-巯基嘌呤(6-MP)治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)个体化用药的研究进展,以期为6-MP治疗ALL个体化用药提供依据。方法:查阅近年来国内外相关文献,就6-MP治疗ALL时与代谢有关的代谢酶基因的多态性和转运体酶基因的多态性的研究进行归纳和总结。结果:6-MP代谢酶和转运体酶的基因多态性是影响6-MP个体化治疗ALL患儿疗效和不良反应的重要因素。其中,代谢酶基因硫嘌呤甲基转移酶、亚甲基四氢叶酸还原酶、重组人肌苷三磷酸酶和转运体酶基因多药耐药相关蛋白5的多态性影响6-MP个体化治疗的疗效和不良反应;转运体基因多药耐药1、溶质运载蛋白(SLC)28A3和SLC29A2的多态性仅在体外研究中显示出对6-MP转运和耐药性等的影响。结论:关于6-MP治疗ALL的代谢和转运的相关基因多态性的研究尚存在样本量偏小、研究群体局限于某一民族、转运体相关基因多态性的研究不够充分和药物受体基因多态性的研究匮乏等不足,有待将与6-MP相关的代谢酶、转运体和受体的单核苷酸多态性进行扩大样本量的综合研究,归纳出给药剂量的综合预测方程,以为6-MP在临床的个体化给药提供参考。

关键词 6-巯基嘌呤;急性淋巴细胞白血病;个体化用药;基因组学;代谢酶;转运体

急性淋巴细胞白血病(ALL)占儿童急性白血病的80%,发病高峰在3~7岁,临床治疗主要依据患儿的年龄、体质量、体表面积、核型、白细胞计数等因素以及治疗4周内初始应答效果的危险度分型选择治疗方案,可在一定程度上避免ALL的复发和药品不良反应。化疗是ALL最主要的治疗方法,不同个体对标准剂量化疗药物的应答存在较大差异,会出现不同的药效学结果、药动学结果和不良反应,可能影响患儿对治疗方案的短期应答和长期疗效^[1]。因此,药物个体化的精准治疗成为

该领域的一个研究热点。6-巯基嘌呤(6-MP)是ALL维持治疗期的重要药物,其给药期间易发生肝功能损害和骨髓抑制等不良反应。据统计示,给予ALL患儿标准剂量的6-MP后,约6%~42%出现黄疸等肝功能损害,约3.9%~13.8%出现血液毒性^[2]。ALL患儿因不能耐受严重的药品不良反应而暂停或者终止治疗,将引起后续化疗效果下降或疾病复发。尽管机体因素和环境因素都可能影响药物疗效和安全性,但药物代谢酶和转运体的基因多态性仍是造成个体差异的重要原因^[3]。药物基因

- [33] 赵媛媛,孔宁,王毅.嵌合抗原受体T细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J].中国老年学杂志,2016,36(12):3071-3073.
- [34] Enblad G, Karisson H, Loskog AS. CAR T-cell therapy: the role of physical barriers and immunosuppression in lymphoma[J]. *Hum Gene Ther*, 2015, 26(8): 498-505.
- [35] Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(95): 73-95.
- [36] Irving BA, Weiss A. The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways[J]. *Cell*, 1991, 64(5): 891-901.
- [37] Dotti G, Gottschalk S, Savoldo B, et al. Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells[J]. *Immunol Rev*, 2014, 257(1): 107-126.
- [38] van der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(7): 499-509.
- [39] Long AH, Haso WM, Shern JF, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors[J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 581-590.
- [40] Almasbak H, Aavak T, Vemuri MC. CAR T cell therapy: a game changer in cancer treatment[J]. *J Immunol Res*, 2016, doi:10.1155/2016/5474602.
- [41] Dai H, Wang Y, Lu X, et al. Chimeric antigen receptors modified T-cells for cancer therapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(7): 439.
- [42] Newick K, Moon E, Albelda SM. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for solid tumors[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2016, 3: 16006.
- [43] Stonen E, Toebes M, Kelderman S, et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires[J]. *Science*, 2016, 352(6291): 1337-1341.

* 药师,博士。研究方向:精准医疗。电话:0532-82912263。E-mail:lixiaoxiao0413@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0532-82911277。E-mail:sz_guo@tom.com

(收稿日期:2016-10-11 修回日期:2016-12-30)
(编辑:陶婷婷)