

• 综 述 •

乳腺癌免疫生物治疗研究进展

冉 健^{1,2}综述,孙万邦^{2△}审校

(1. 广东省深圳市龙岗区妇幼保健院 518172; 2. 遵义医学院珠海校区/贵州省免疫学创新基地, 广东珠海 519041)

关键词: 乳腺肿瘤; 抗体, 单克隆; 细胞因子类; 免疫过继细胞**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.02.029**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2012)02-0197-03

乳腺癌是发生在乳房腺上皮组织的恶性肿瘤,是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率居女性恶性肿瘤首位,死亡率位于第二位,全世界每年约有 120 万妇女患乳腺癌,大约 50 万人死于乳腺癌,乳腺癌严重威胁着女性的身心健康^[1-2]。乳腺癌的发生是环境与遗传因素共同作用的结果。北美、北欧是乳腺癌的高发地区,其发病率约为亚、非、拉美地区的 4 倍。中国虽是乳腺癌的低发地区,但其发病率正逐年上升,占全身各种恶性肿瘤的 7%~10%。乳腺癌在中国各地区发病率也不同,沪、京、津及沿海地区是中国乳腺癌的高发地区^[3]。目前,对乳腺癌的治疗是根据乳腺癌的生物学行为及临床分期、患者的身体情况,采用以手术为主,联合放疗、化疗、内分泌治疗和免疫生物治疗的综合治疗模式。近年来,随着免疫学理论的丰富及对肿瘤抗原的认识,肿瘤免疫生物治疗研究与应用取得了显著的进步,本文就乳腺癌的免疫生物治疗研究进展作一介绍。

1 单克隆抗体治疗乳腺癌

单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)一问世,人们就聚焦在肿瘤的生物靶向治疗,1997 年单克隆抗体 Rituxin 第一个获得 FDA 批准上市,继而 Erbiux 等获得批准,目前已有 10 余个单抗产品用于肿瘤的治疗及研究。首先用于乳腺癌治疗的靶向抗原为人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)的基因工程抗体(曲妥珠单抗商品名: Herceptin),据统计^[4], 1/3 的乳腺癌是由于 HER-2 过度表达或(和)突变所引起的^[5],以 HER-2 为作用靶点,是治疗性单抗研发的一条思路。Her-2 是乳腺癌的主要致病相关基因,20%~30%的乳腺癌患者的 Her-2 状态呈阳性^[6], Her-2 过表达与乳腺癌患者预后不良密切相关。单药和联合化疗治疗 HER-2 过度表达的晚期乳腺癌均有明显的临床疗效^[7]。国内关于 Herceptin 应用较多,罗荣城等^[8]将过度表达 Her-2 的 60 例转移性乳腺癌患者用 Herceptin 联合泰素治疗 22 例,泰素联合阿霉素治疗 38 例,两组比较,结果 Herceptin 联合泰素治疗 22 例中完全缓解 3 例,部分缓解 12 例,有效率为 68.2%,泰素联合阿霉素治疗 38 例,有效率为 44.7%。王涛等^[9]单用 Herceptin 治疗复发转移性乳腺癌患者 22 例,可评估 20 例结果部分缓解 5 例,有效率为 25.0%。目前国内已有临床应用 Herceptin 与阿霉素、环磷酰胺或紫杉醇联合乳腺癌可明显提高疗效的报道。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,可在体内诱导血管新生。VEGF 在肿瘤新生血管形成及转移中起重要作用,因此,以 VEGF 为靶点是治疗性单抗的又一思路。2003 年由 Genetech 公司研制的 VEGF 抗体 Avastin 用于晚期结肠癌患者的治疗,主要通过抑制新血管形成,使肿瘤组织无

法获得所需要的血液、氧和其他营养而最终“饿死”,以达到抗肿瘤治疗目的,该药用在未接受 Herceptin 的乳腺癌的应用^[10],同样能抑制血管生长。以 VEGF 为靶点的单抗药还有 Lucentis 等,实体瘤的生长与血管密切相关,以内皮细胞为靶点的单抗药抑制血管生成,可达到抑制肿瘤生长的目的,VEGF 抗体在多种肿瘤的治疗中也被采用。单抗药物多采用联合化疗药物或不同单抗药物的联合用药治疗晚期乳腺癌^[11],为延长患者生存期,减轻患者痛苦开辟了新的治疗前景。单克隆抗体药物针对乳腺癌效应靶点的单抗品种不多,因此,目前单抗治疗费用较贵,开展针对有效靶点的治疗性单抗研究成为迫切需要解决的问题。

2 免疫过继细胞治疗乳腺癌

免疫过继细胞治疗是将体外活化和扩增的自体或异体免疫效应细胞输注患者体内的治疗方法。常见的免疫过继细胞治疗方案有:多种细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)方案,CIK 是将人外周血单个核细胞在体外用多种细胞因子(CD3McAb、IL-2、IFN- γ 、IL-1 α 等)共同培养 12~14 d 后获得的一群异质细胞。1991 年美国斯坦福大学医学院骨髓移植中心报道了具有高增殖能力和高细胞毒性的细胞因子激活的杀伤细胞。CIK 细胞通过 MHC 非限制性杀伤肿瘤细胞的理论已经得到证实^[12]。CIK 细胞活化后产生的 IL-2、IFN- γ 等细胞因子,对肿瘤细胞有直接抑制作用,同时调节机体免疫系统反应性间接杀伤肿瘤细胞。李香丹等^[13]用 CIK 细胞作用 ZK-75-1 乳腺癌细胞株,从细胞和亚细胞水平观察到,CIK 细胞具有较强的攻击,杀伤乳腺癌细胞的功能,CIK 细胞包围乳腺癌细胞导致癌细胞的凋亡、坏死。研究表明,CIK 细胞对乳腺癌细胞的抑制作用与作用时间及效靶比呈正相关。解燕华等^[14]通过对 35 例经正规治疗后的乳腺癌患者进行 CIK 细胞治疗,结果完全缓解 24 例,部分缓解 6 例,病情稳定 1 例,近期有效率为 85.71%,病情控制率为 88.57%。CIK 细胞治疗方案,目前研究认为是新一代抗肿瘤过继细胞免疫治疗的首选。

淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer cells, LAK)方案,LAK 是将外周血淋巴细胞在体外经淋巴因子 IL-2 激活 3~5 d 而扩增为具有广谱抗肿瘤作用的杀伤细胞。

20 世纪 80 年代初美国 NCI 的 Rosenberg 实验室提出了 LAK 细胞的概念,研究证实 LAK 细胞具有广泛的杀伤自体、异体和传代肿瘤细胞的细胞毒活性并证明 LAK 细胞具有广谱抗瘤作用。LAK 联合细胞因子注射乳腺癌组织,能起到明显抑制乳腺癌生长的作用,同时降低细胞因子的用量,减少副作用。任欢等^[15]及宫安静等^[16]通过用 CIK 与 LAK 作用不同的肿瘤细胞进行对比实验,结果发现 CIK 的杀瘤活性较 LAK

△ 通讯作者, E-mail: sunwb7224@sina.com.

有明显的优势。通过低剂量辐射 LAK 细胞及 DC 诱导 LAK 细胞的方式,可明显增强 LAK 细胞杀伤肿瘤靶细胞的细胞毒性,LAK 细胞抑制肿瘤生长作用增强^[17]。

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)是继 LAK 之后的第二代抗肿瘤免疫活性细胞。TIL 细胞主要由肿瘤抗原特异性 T 淋巴细胞和它的前体细胞构成,体外经 IL-2 刺激后活化,其杀伤活性较 LAK 细胞强 50~100 倍^[18]。通过从乳腺癌及淋巴结中提纯 TIL 细胞,将其扩增达到一定数量后回输入乳腺癌患者体内,患者机体细胞免疫增强,这对预防乳腺癌复发有积极的作用^[19]。用树突状细胞(dendritic, DC)激活 TIL,被 DC 激活的 TIL 对乳腺癌细胞的杀伤作用明显高于未经 DC 激活 TIL。张小英等^[20]通过对不同部位获得的 TIL 细胞体外对不同部位乳腺癌细胞的杀伤活性观察,发现同一个体乳腺癌其原发癌和转移淋巴结 TIL 抗肿瘤活性有差别。

3 细胞因子治疗乳腺癌

细胞因子疗法的原理是某些细胞因子注射体内后可调节、增强一种或多种免疫细胞的功能,发挥更强的抗肿瘤活性。细胞因子疗法随着高纯化或重组细胞因子的产业发展得以实现。目前临床常用的细胞因子有肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2), γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)及集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF),白细胞介素-24(interleukin-24, IL-24)等。TNF- α 是一种主要由活化的单核巨噬细胞产生的细胞因子,它具有多种生物学活性,在细胞增殖、分化、炎症反应等过程中都起重要作用。TNF 用于肿瘤的治疗,但其不良反应非常严重,重组的 TNF- α 用于治疗时产生了严重的炎症反应和肝毒性,目前 TNF- α 未用于乳腺癌的治疗,主要用于乳腺癌预后的监测^[21]。IFN- γ 能抑制肿瘤细胞增殖速度,促进分化,杀伤肿瘤细胞,改变细胞表面性质等,同时,活化单核巨噬细胞、T 淋巴细胞和 NK 细胞,调控抗体生成等。体外实验证实,IFN- γ 对乳腺癌细胞的增殖具有明显的抑制作用^[22]。IL-2 在免疫调节中起中心作用,最近的研究表明,IL-2 不仅对机体免疫细胞起重要的刺激激活作用,还可能对瘤细胞本身也有抑制作用^[23]。CSF 主要用于抗肿瘤治疗中减轻化疗、放疗的不良反应^[24]。IL-24 是一种新发现的抑癌基因^[25]。该基因所表达的 hIL-24 蛋白能抑制肿瘤细胞生长,并显著诱导肿瘤细胞凋亡及刺激免疫调节等抗肿瘤效应^[26],此外还能抑制肿瘤组织中的新生血管的形成。携带 IL-24 的溶瘤腺病毒作用于乳腺癌细胞,在低浓度下可明显抑制乳腺癌细胞生长,特异性杀伤和诱导乳腺癌细胞凋亡,对人的正常细胞没有影响^[27]。化疗药物其毒性随着剂量的增加而增加,IL-24 可增加放疗、化疗的敏感性^[28-29],通过联合用药,可降低化疗药物的剂量,同时达到杀死肿瘤细胞的效果。IL-24 与 COX2 及单克隆抗体也具有协同抗乳腺癌细胞的作用^[30-31]。

肿瘤免疫生物治疗在提高患者的免疫应答能力、减轻放疗的毒性作用、抑制残留癌细胞的生长等方面表现出非常重要的作用,免疫生物治疗研究的进步在乳腺癌综合治疗中将发挥越来越重要的作用,同时,免疫治疗亦具有广阔的临床应用前景。

参考文献

[1] Jema A, Seige R, Xu J, et al. Cancer statistic[J]. Cancer J Clin, 2010, 60: 277-300.

- [2] Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2011: A review of current American cancer society guidelines and issues in cancer screening[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(1): 8-30.
- [3] 倪启超, 杨琳, 张春辉, 等. 腺病毒介导黑色素瘤分化相关基因对乳腺癌细胞生长和凋亡的研究[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(42): 3008-3011.
- [4] Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine[J]. Oncologist, 2009, 14(4): 320-368.
- [5] 代志军. 抗 EGFR 单克隆抗体 Cetuximab 的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2006, 10(1): 63-65.
- [6] 刘尧, 刘文超, 陶玉荣. Her2 过表达与乳腺癌治疗的相关性研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(1): 182-184.
- [7] 孙燕, 李丽庆, 宋三泰, 等. 注射用曲妥珠单抗治疗晚期乳腺癌临床验证结果[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(6): 65-67.
- [8] 罗荣城, 李爱民, 张一军, 等. Herceptin 治疗 Her-2 过度表达的转移性乳腺癌[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(1): 52-54.
- [9] 王涛, 江泽飞, 宋三泰, 等. 单药赫赛汀治疗复发转移性乳腺癌[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(7): 430-432.
- [10] Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular ocular diseases other than age-related macular degeneration[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2009, 20(3): 166-174.
- [11] 张帆, 杨俊兰. 乳腺癌靶向治疗进展[J]. 军医进修学院学报, 2009, 30(5): 757-758.
- [12] Sangiolo D. Cytokine induced killer cells as promising immunotherapy for solid tumors[J]. Cancer, 2011, 2: 363-368.
- [13] 李香丹, 杨抒, 杨万山, 等. CIK 细胞对乳腺癌细胞株抗增殖及诱导凋亡的作用[J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33(12): 872-874.
- [14] 解燕华, 左铁, 孟明辉, 等. CIK 细胞治疗乳腺癌的临床疗效评估[J]. 云南医药, 2011, 32(4): 390-393.
- [15] 任欢, 邢淑贤, 周贵生, 等. CIK 细胞与 LAK 细胞对 H-22 腹水瘤的抑瘤作用[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2000, 34(6): 85-87.
- [16] 宫安静, 孟庆海, 朱湘华. 树突状细胞诱导的 CTLs 与 CIK 及 LAK 细胞对神经胶质瘤杀伤作用比较[J]. 青岛大学医学院学报, 2007, 43(2): 159-161.
- [17] 高秋, 李锦添, 王思愚, 等. 树突状细胞诱导的 LAK 细胞对肺癌的生长抑制作用[J]. 中国肺癌杂志, 2004, 5: 387-391.
- [18] 赖章超, 宋鑫. TIL 细胞临床制备规范化研究[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(2): 89-91.
- [19] 刘剑勇, 张春燕, 赵荫农, 等. 树突状细胞对肿瘤浸润淋巴细胞抗乳腺癌免疫活性影响的研究[J]. 癌症, 2003, 10: 1030-1033.
- [20] 张小英, 张志明, 刘剑勇, 等. 乳腺癌原发癌和转移淋巴结肿瘤浸润淋巴细胞体外抗乳腺癌研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2005, 3: 185-186.
- [21] Garcia TI, Ricote M, Ruiz A, et al. Role of tumor necrosis factor- α and its receptors in human benign breast lesions and tumors (in situ and infiltrative)[J]. Cancer Sci, 2006, 97(10): 1044-1049.
- [22] 石利涛, 杨宗伟, 孙立新, 等. 干扰素对 MCF-7 乳腺癌细胞的增殖抑制作用[J]. 承德医学院学报, 2010, 2: 131-133.
- [23] 鹿刚, 王国文, 单保恩, 等. 重组人 IL-2 抑制乳腺癌细胞增殖及其机制的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 3: 420-423.
- [24] 仲雷, 张建国, 郭宝良. 乳腺癌生物治疗进展[J]. 现代肿瘤, 2008, 16(4): 652-654.
- [25] Gazdar AF, Minns JD. Targeted therapies for killing tumor cells[J]. PNAS, 2001, 98: 10028-10030.
- [26] 叶震敏, 朱晔涵, 盛伟华, 等. 人白细胞介素 24 重组蛋白的表达及

其抗肿瘤机理的研究[J]. 生物工程学报, 2005, 21(5): 719-724.

[27] 朱玮, 秦新裕, 张宏伟, 等. 携带 IL-24 的溶瘤腺病毒作用于乳腺癌的体外实验研究[J]. 复旦学报: 医学版, 2011, 38(1): 26-31.

[28] Eager R, Harle L, Nemunaitis J. Ad-MDA-7; INGN241: a review of preclinical and clinical experience[J]. Expert Opin Biol Ther, 2008, 8: 1633-1643.

[29] Dent P, Yacoub A, Hamed HA, et al. MDA/IL-24 as a cancer therapeutic: from bench to bedside[J]. Anticancer Drugs, 2010, 21: 725-731.

[30] Sun YJ, Chada S, McKenzie T, et al. Synergistic tumoricidal effect between celecoxib and adenoviral mediated delivery of mda-7 in human breast cancer cells[J]. Surgery, 2005, 138(31): 422-430.

[31] Bocangel D, Zheng M, Mhashilkar A, et al. Combinatorial synergy induced by adenoviral-mediated mda-7 and Herceptin in Her-2+ breast cancer cell[J]. Cancer Gene Ther, 2006, 13(10): 958-968.

(收稿日期: 2011-08-08)

• 综 述 •

同型半胱氨酸的临床应用

李 冬 综述, 蔡钢强 审校

(天津中医药大学第一附属医院检验科 300193)

关键词: 糖尿病肾病; 肿瘤; 同型半胱氨酸; 心脑血管疾病; 临床应用

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.02.030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)02-0199-03

同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸代谢过程中的一个重要中间产物。血浆同型半胱氨酸代谢异常会引起高同型半胱氨酸血症,是多种疾病的独立危险因素。现就指标在心脑血管疾病、糖尿病肾病、肿瘤等疾病的最新临床应用作一综述,以便更多了解其对疾病的诊断、疗效以及预后的重要应用价值。

1 Hcy 与心血管疾病

1.1 Hcy 为一种含硫氨基酸,是蛋氨酸代谢过程的中间产物,许多因素均可导致血浆 Hcy 水平增高,归纳起来主要有以下因素:遗传因素,主要是 N₅, N₁₀-亚甲基四氢叶酸还原(MTHFR)、胱硫醚-B 合成酶(CBS)等关键酶在 Hcy 代谢过程中发生基因突变,导致酶活性下降,使蛋氨酸代谢降低;营养因素,主要是与蛋氨酸代谢密切相关的辅助因子的缺乏(如维生素 B12、维生素 B6、叶酸等缺乏)导致;一些药物,如利尿剂、抗震颤麻痹药等也可引起血 Hcy 升高;激素水平改变、慢性肾衰、血透、环境中毒性物质(如二硫化碳)、风湿性关节炎、吸烟、饮用浓茶及咖啡等也可使 Hcy 水平升高^[1]。

1.2 动脉粥样硬化性血管疾病 Hcy 引起动脉粥样硬化性血管疾病的机制主要包括: Hcy 造成内皮损伤及功能异常, Hcy 抑制内皮细胞产生前列环素,导致血管舒张功能受损; Hcy 使过氧化脂质水平升高而致内皮细胞损伤; Hcy 还抑制一氧化氮合成酶,使一氧化氮生成减少。刺激血管平滑肌增生,动物实验结果显示, Hcy 可致主动脉平滑肌细胞由静止期进入增殖期,激活丝裂原,活化蛋白激酶,使小动脉平滑肌细胞增殖。破坏机体凝血和纤溶的平衡,在伴有 Hcy 的人体和动物模型中,呈现血小板聚集功能亢进, TXA 水平升高,纤溶酶原激活物活性降低,前列环素水平降低,导致了血栓形成。对脂质代谢的影响, Hcy 促使 LDL-C 氧化修饰及泡沫形成^[2]。

有研究者采用循环酶法对 70 例 ACS 患者的血清 Hcy 水平进行了测定。结果表明, ACS 组血清 Hcy 水平和异常检出率均显著高于健康对照组(P<0.01)。因此,测定血清 Hcy 水平对于 ACS 的诊断、疗效观察和预后判定具有重要应用价值^[2]。

自 1969 年 McCully 提出 Hcy 水平升高与动脉粥样硬化性疾病相关以来,越来越多的研究证实,高 Hcy 血症与动脉粥样硬化疾病密切相关,与脑梗死也呈正相关。因此,血浆 Hcy

水平的升高与脑内小血管病变的存在和发展相关^[1]。

1.3 冠心病 CHD 目前,国际上对高 Hcy 血症是 CHD 一个独立、重要的危险因素的观点取得了共识。有结果显示, CHD 患者血清 Hcy 水平显著高于健康对照组,证实了高 Hcy 血症与 CHD 存在密切的联系,是冠心病的危险因素之一,检测血 Hcy 水平对早期预防和治疗 CHD 有重要作用。控制血浆中 Hcy 的水平,低动物蛋白饮食,补充叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 对于降低 CHD 发病率具有重要意义^[3]。

有学者指出,普通人群冠心病的危险性 10% 的原因是因 Hcy,冠心病的危险性随着血中 Hcy 水平的增高相应增加。还有报道对 587 例冠脉造影确诊为冠心病的患者血清 Hcy 水平进行了测定和随访(平均随访 4.6 年),其中 10.9% 的患者死亡,指出 Hcy 水平与死亡率密切相关。有学者指出,不同类型的冠心病患者血清 Hcy 水平有差异,其水平升高是促使急性心肌梗死发生的可能因素。有学者对 14 916 例无动脉粥样硬化的健康人的血清 Hcy 水平进行测定,并随访 5 年, Hcy 水平高于正常上限的,即使在其他危险因素得到控制以后,其发生心肌梗死的危险性仍是正常水平的 3 倍^[4]。血 Hcy 是独立的 AMI 合并心功能不全的危险因素,年龄增大可造成高血 Hcy 水平对心脏的损害作用,故此,及早进行干预性治疗对 AMI 患者的预后非常重要^[5-6]。

1.4 颈动脉内膜中层厚度 研究表明,高 Hcy 血症与 ACS 密切相关,其机制在于血浆 Hcy 水平的增高可损伤阻力血管和容量血管的内皮细胞,使内皮依赖性血管舒张因子减少,血管阻力增高及血管重构,动脉斑块形成。国内外较多研究者通过体表超声均发现,颈动脉粥样硬化和冠状动脉硬化关系密切,颈动脉 IMT 值是反映早期动脉硬化的指标,为预测心血管疾病的独立危险因素。颈动脉粥样硬化患者与无颈动脉粥样硬化患者比较,发生急性心肌梗死的危险增加 3 倍^[7-9]。

2 Hcy 与糖尿病肾病

2.1 研究发现, Hcy 水平在 2 型糖尿病有大血管病变组明显高于无大血管病变组。研究高同型半胱氨酸 Hcy 血症与糖尿病大血管病变关系时显示, 2 型糖尿病高 Hcy 水平与大血管病变有显著相关性,与胰岛素抵抗程度无关。有报道,血浆 Hcy 水平的升高会形成 Hcy 疏基内脂,可与低密度脂蛋白形成复