

· 专家述评 ·

## 生物治疗——血液肿瘤治疗的新模式

张 曦, 陈幸华<sup>△</sup>

(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

中图分类号: R730.54

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)14-1785-02



陈幸华



张曦

血液肿瘤是指包括急、慢性白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、恶性组织细胞病、骨髓增生异常综合征等在内的一系列血液恶性疾病的总称。血液肿瘤的发病率在世界癌症总发病率中排第 6 位,居青少年恶性肿瘤死亡率之首。

化疗、放疗是目前血液肿瘤的常规治疗方案,不能彻底杀灭血液肿瘤细胞,复发率高;况且这些治疗手段缺乏特异性,在杀灭肿瘤细胞的同时,也损伤正常组织细胞,产生严重不良反应。肿瘤的生物治疗是针对肿瘤细胞的生物学特性进行的治疗,与传统的化疗、放疗杀灭肿瘤细胞的概念有根本的不同。生物治疗是一种既古老而又年轻的疗法。20 世纪 80 年代中期,第 1 例肿瘤患者自体细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)过继免疫治疗问世,生物反应调节剂(bio-

logical response modifiers, BRMs)概念的提出,建立了现代肿瘤生物治疗理论与技术,使之成为继手术、放疗和化疗三大常规治疗后的第 4 种治疗模式,树立了血液肿瘤治疗新的里程碑。

血液肿瘤生物治疗是近年来发展很快的生物学研究领域之一,它不仅明显改善血液肿瘤的治疗效果和预后,对促进其他实体肿瘤的生物治疗的发展也起到积极的推动作用。如全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的显著疗效,开创了肿瘤治疗学中诱导分化治疗的新纪元;CD20 单克隆抗体治疗 B 细胞恶性淋巴瘤的成功,也为其他恶性肿瘤的单克隆抗体治疗提供了有益的借鉴。造血干细胞移植已成为治愈血液肿瘤的可靠方法,同时也为对放疗、化疗敏感的其他实体瘤患者提供了更有效的治疗手段。

### 1 生物治疗的分类

肿瘤的生物治疗可分为两大类,第一类是利用细胞因子、细菌、疫苗、药物或基因导入等策略激活免疫系统的效应细胞及其所分泌的细胞因子来达到对肿瘤细胞进行杀伤或抑制肿瘤细胞生长的目的;第二类是通过干扰细胞的生长、转化或转移而直接发挥抗肿瘤作用。目前常用的生物治疗具体方法有:

**1.1 细胞因子** 自从基因工程技术在生物医学领域中大规模发展使用后,细胞因子是应用最广泛、疗效最明确的一类生物制剂。在血液肿瘤治疗中干扰素(IFN)、白介素(IL)、集落刺激因子等的应用最为广泛。

**1.1.1 干扰素(IFN)** 有直接抗病毒作用;增强主要组织相

**陈幸华:**第三军医大学新桥医院血液科主任,主任医师、教授、博士生导师,重庆市学术技术带头人。现任重庆市医学会血液病学专业委员会主任委员、中国抗癌协会血液肿瘤专委会常务委员、中国人民解放军医学科学技术委员会血液学专业委员会副主任委员、中国医师协会血液科医师分会委员会委员、中华医学会血液学分会委员会委员、中华(两岸三地)造血干细胞移植合作组组长、中国病理生理学会实验血液学专业委员会委员、中华血液学会中西南血液病协作组副主任委员、重庆市中西医结合学会血液专委会主任委员、重庆市中西医结合学会肿瘤专业委员会常务副主任委员。全国优秀博士学位论文评估专家,重庆市科学技术奖专业评审委员会委员等。《中华实用医药》杂志常务编委,《中华医学》、《中华血液学》、《中国实验血液学》、《临床血液学》、《中华临床医药》、《解放军医学》、《第三军医大学学报》、《重庆医学》、《国际输血及血液学》等杂志编委。主持国家自然科学基金课题 4 项、重庆市自然科学基金重点课题 1 项、国家“863”重大专项课题子课题 1 项、第三军医大学科研基金课题等 3 项。在国外 SCI 收录期刊、国内统计源期刊发表论著 200 余篇;主编专著 2 部,副主编专著 3 倍,参编卫生部“十一五”规划教材 1 部。获军队科技进步二等奖 3 项,重庆市科技成果进步三等奖 1 项。招收培养博士后 2 名,博士研究生 16 名,硕士研究生 11 名。

**张曦:**男,重庆市人,医学博士,第三军医大学新桥医院血液科(重庆市医学重点学科)副主任、副主任医师、副教授,硕士研究生导师。擅长造血干细胞移植治疗恶性血液病、难治性免疫性血液病及白血病、恶性淋巴瘤的个体化治疗。主要从事“造血干细胞移植与造血微环境功能损伤机制及重建新策略”的临床与基础研究。以第一作者发表 SCI 论著 5 篇,统计源期刊论著 45 篇;主编专著 1 部,副主编专著 2 部、参编全国高等学校统编教材 1 部;主持国家自然科学基金 1 项,重庆市自然科学基金重点课题 1 项、面上项目 1 项,第三军医大学科研基金 2 项;获军队科技进步二等奖 1 项,重庆市高等院校优秀教育科研成果三等奖 1 项。现任重庆市血液学专业委员会委员兼秘书、重庆市中西医结合学会理事、重庆市中西医结合学会血液专委会常务副主任委员、重庆市中西医结合学会肿瘤专业委员会副主任委员、中华血液学会中西南血液病协作组常务委员、重庆市生物医学工程学会分子生物工程专业委员会委员、中华(两岸三地)造血干细胞移植合作组委员。《检验医学与临床》、《中华中西医》杂志常务编委,《中国医院药物管理》、《中国输血》杂志编委。

<sup>△</sup> 通讯作者,电话:(023)68755609;E-mail:xhchen888@yahoo.com.cn。

容性抗原复合物(MHC)和肿瘤相关抗原(TAA)表达;增强自然杀伤(NK)细胞的细胞毒作用;增强抗体依赖性细胞的细胞毒(ADCC)作用;直接发挥抗细胞增生作用和抗血管生成作用。IFN分三大类,即IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 。

**1.1.2 白介素(IL)** 白介素是特指由B细胞产生的(如IL-12等)、T细胞产生的(如IL-2、IL-3、IL-4、IL-5等)、单核细胞产生的(IL-1、IL-6、IL-8等)、骨髓基质细胞产生的(IL-7、IL-11等)可以调节其他细胞反应的可溶性蛋白或糖蛋白。

**1.1.3 造血生长因子(hematopoietic growth factors, HGF)** 造血生长因子是一类细胞因子的总称,它们可以调节造血细胞的生长、分化、成熟、增殖等,在成熟造血细胞的功能激活上也起重要作用。临床上常用的粒细胞集落生长刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和促红细胞生成素(EPO)等。

**1.1.4 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)** TNF有TNF- $\alpha$ 和TNF- $\beta$ 两种,TNF- $\alpha$ 由巨噬细胞分泌,TNF- $\beta$ 由淋巴细胞分泌。目前临床上应用的主要是TNF- $\alpha$ 。TNF- $\alpha$ 除了对肿瘤细胞本身具有细胞毒性之外,它也能摧毁实体瘤周围的血管上皮组织,并且通过血栓的形成,阻断肿瘤的血液营养供应,最终导致肿瘤的出血性坏死、消退或消失。

**1.2 过继性免疫细胞治疗** 过继性免疫细胞治疗是指通过给患者输注抗肿瘤免疫效应细胞而直接杀伤肿瘤细胞或激发机体的免疫反应来杀伤肿瘤细胞以达到治疗肿瘤的目的。过继性免疫细胞治疗的方法通常是先采集患者的外周血,分离出肿瘤杀伤细胞后进行培养使其扩增,然后回输到肿瘤患者体内从而达到直接杀伤肿瘤细胞或激发机体的免疫反应来杀伤肿瘤细胞的目的。此方法国内少数单位已经在临床应用,本科于2008年成功开展了树突状(DC)细胞、DC-CIK细胞与造血干细胞移植联合治疗急性白血病,使急性白血病患者自体造血干细胞移植后复发概率明显降低,取得了满意的疗效。

**1.3 单克隆抗体** 利妥昔单抗(美罗华)在B细胞淋巴瘤治疗中的作用具有里程碑意义,继之而来的是更多的单克隆抗体制剂可望近期在临床使用,譬如CD133、CD52等。此外,也有很多单克隆抗体没有杀伤肿瘤细胞的能力,而通过交联方式,携带一种细胞杀伤介质,以耦联物结构定向作用于肿瘤位点,能提高单克隆抗体的抗肿瘤效果,并减少对正常细胞的损伤。目前应用较多的有放射性核素耦联物、免疫毒素耦联物、细胞

毒药物耦联物和细胞因子耦联物等。这一方面在临床药物治疗中取得了较为鼓舞人心的疗效进展。

**1.4 诱导分化治疗** 上海瑞金医院在20世纪80年代首先采用全反式维甲酸(ATRA)治疗急性早幼粒白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)获得良好疗效,开启了诱导分化治疗血液肿瘤的大门。在治疗APL获得成功的基础上,国内外也对浆细胞肿瘤、恶性淋巴瘤、成人T细胞白血病、CML及其他髓细胞白血病等血液肿瘤开展了诱导分化治疗研究。

**1.5 基因治疗** 肿瘤的基因治疗即将人相应的正常基因与温和病毒DNA重组,构成杂合重组DNA,利用病毒感染作用,将基因导入人体细胞,并整合至人染色体中,取代突变基因,补充缺失基因或关闭异常基因,从根本上治疗恶性肿瘤。但目前由于基因治疗的诸多局限性和不可预知性,其大规模临床应用还需要进一步的深入研究。

**1.6 肿瘤疫苗治疗** 肿瘤疫苗是利用患者自身的肿瘤细胞、肿瘤特异性抗原及其他免疫调节细胞治疗和预防肿瘤。肿瘤疫苗的作用主要是通过激发机体对肿瘤抗原特异的免疫反应而达到治疗的目的。在肿瘤发生过程中常常产生免疫耐受和免疫逃避,极大地限制了肿瘤细胞免疫杀伤的应用。肿瘤疫苗的应用可有效地激活自身T淋巴细胞,打破原有的免疫耐受局面。肿瘤疫苗主要分为细胞疫苗和分子疫苗两大类。细胞疫苗又包括肿瘤细胞疫苗和树突状细胞疫苗两类。分子疫苗则包括蛋白质疫苗、多肽疫苗、DNA疫苗以及抗独特型抗体疫苗等几类。

## 2 存在的问题和展望

如前所述,近年来生物治疗在血液肿瘤的治疗中,尤其是在微小残留病的根除、防止复发和提高患者的无病生存率方面,发挥着越来越大的作用。但迄今为止,生物治疗在某些方面还存在明显不足,如基因治疗的安全性方面、免疫细胞纯化鉴定方面、单抗治疗的靶向性方面、单独使用的有效性方面等等尚需要进一步完善。相信随着免疫学、分子生物学和生物工程技术的进一步发展,与临床及时、深入的结合,肿瘤的生物治疗会展示出更为广阔的应用前景,成为人类根治血液肿瘤的重要手段。

(收稿日期:2010-03-25 修回日期:2010-05-08)

## 启 事

接中国学术期刊评价委员会通知,《重庆医学》杂志在《中国学术期刊评价研究报告》(2009—2010)中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊”。

特此公告

《重庆医学》编辑部