

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210203.1727.011.html\(2021-02-04\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210203.1727.011.html(2021-02-04))

化疗药物的免疫增效作用及其递送系统研究进展^{*}

郑 君 综述,张 亮,王志刚[△] 审校

(重庆医科大学超声影像研究所/超声分子影像学重庆市重点实验室 400010)

[摘要] 化疗作为恶性肿瘤治疗的主要手段之一,在临床应用广泛,但由于其非特异性杀伤肿瘤细胞,会引起免疫抑制及全身毒副作用。近年来多项研究报告低剂量传统化疗药物不仅不会造成免疫抑制,反而会通过抑制骨髓源性抑制细胞(MDSCs)或促进免疫原性细胞死亡(ICD),增强人体抗肿瘤免疫反应。其次,随着纳米技术的发展,刺激响应药物递送系统能够进一步降低化疗药物的毒副作用,提高药物在靶组织中的聚集,提高治疗效果。该文就传统化疗药物的免疫增效作用及刺激响应药物递送系统近年来的研究进展进行综述。

[关键词] 化疗药物;骨髓源性抑制细胞;免疫原性细胞死亡;药物递送系统;恶性肿瘤

[中图分类号] R730.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)11-1937-05

Study progresses of immunomodulation property of chemotherapeutic drugs and delivery systems^{*}

ZHENG Jun,ZHANG Liang,WANG Zhigang[△]

(Institute of Ultrasound Imaging,Chongqing Medical University,Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Molecular Imaging,Chongqing 400010,China)

[Abstract] Chemotherapy,as one of the main means of cancer treatment,is widely used in clinic.It can cause immunosuppression and systemic side effects due to its nonspecific killing tumor cells.In recent years,it has been widely reported that low-dose traditional chemotherapeutic drugs not only can't cause immunosuppression,but also enhance the anti-tumor immune responses by inhibiting myeloid-derived suppressor cells (MDSC) or promoting immunogenic cell death (ICD).Secondly,with the development of nanotechnology,the stimuli-responsive drug delivery systems can further reduce the toxic and side effects of chemotherapeutic drugs,increase the aggregation of drugs in target tissues and improve the therapeutic effects.This article reviews the study progresses in the immunomodulation property of traditional chemotherapeutic drugs and stimuli-responsive drug delivery systems in recent years.

[Key words] chemotherapeutic drugs;myeloid-derived suppressor cells;immunogenic cell death;drug delivery system;cancer

全世界的恶性肿瘤发病率和病死率都在迅速增长,俨然已成为世界性公共健康问题^[1]。目前临床常用的恶性肿瘤治疗手段主要有外科手术切除治疗、放射治疗、化学药物治疗。其中化疗是恶性肿瘤综合治疗措施中非常重要的手段之一。根据化疗的目的可以将化疗分为根治性化疗、姑息性化疗、新辅助化疗、术后辅助化疗、腔内化疗等。化疗药物主要通过干扰肿瘤细胞核酸合成、破坏DNA结构、影响蛋白质合成和功能等方式发挥抗肿瘤作用。化疗药物对增殖较快的细胞杀伤作用强,因此,在杀伤肿瘤细胞的同时化疗药物可以造成骨髓抑制,导致外周血以白细胞为

主的全血细胞降低,从而引起免疫力低下,易感染、贫血,甚至出血等严重不良反应。随着纳米医学的发展,越来越多的诊疗一体化智能反应器被开发出来。结合刺激响应药物递送系统治疗恶性肿瘤是目前非常有前景的方法^[2]。本文通过阐述部分化疗药物的免疫增效作用及刺激相应药物递送系统的研究进展,为构建肿瘤化学免疫治疗纳米反应器提供参考。

1 化疗药物的免疫增效作用

传统观点认为,化疗药物通过多种机制杀伤肿瘤细胞的同时会抑制机体免疫功能。近来多项研究表明,低剂量化疗药物可以诱导肿瘤细胞的免疫原性细

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(31630026)。 作者简介:郑君(1995—),在读硕士,主要从事诊疗一体化纳米粒研究。 [△] 通信作者,E-mail:wzg62942443@163.com。

胞死亡(ICD),或通过免疫效应机制刺激肿瘤特异性免疫反应^[3-5]。本部分将从以下两方面内容进行阐述:(1)化疗药物促进骨髓源性抑制细胞(MDSCs)的凋亡或诱导其向有效效应细胞的极化;(2)化疗药物诱导肿瘤细胞的 ICD 或肿瘤细胞的免疫原性调节。

1.1 抑制 MDSCs 或诱导其极化

MDSCs 是一种表型异质的细胞群,包括成熟的髓细胞,如粒细胞、单核细胞/巨噬细胞、树突状细胞,以及未成熟的髓单核细胞前体。肿瘤相关 MDSCs 极化后可以分为两类:“经典”途径激活的 M1 型巨噬细胞和“替代”途径激活的 M2 型巨噬细胞^[6]。MDSCs 作为一种免疫抑制细胞群,通过抑制肿瘤特异性 T 细胞,促进肿瘤的免疫逃避和转移;此外,MDSCs 直接参与了新生血管的形成和肿瘤细胞的侵袭,促进了肿瘤的进展^[7]。M1 巨噬细胞通常被认为是有效的效应细胞,能杀死微生物和肿瘤细胞,产生大量的促炎细胞因子,如白细胞介素-12(IL-12)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和诱导型一氧化氮合酶^[8]。相反,M2 巨噬细胞发挥免疫抑制和促肿瘤作用,在肿瘤发生早期直接抑制 M2 会降低肿瘤形成的能力,随着癌细胞的增殖,M2 在肿瘤微环境重塑中的作用增强,分泌不同的细胞因子,包括:(1)IL-1、IL-6 等支持肿瘤生长;(2)血管内皮生长因子(VEGF)刺激缺氧区域的血管生成;(3)IL-10、抑制 CD8⁺ T 细胞对肿瘤细胞的反应性并刺激调节性 T 细胞的募集^[9]。因此,特异性靶向 MDSCs 是增强抗肿瘤免疫和免疫治疗的一种有效途径。

有研究表明,像多烯紫杉醇这样的抗微管化疗药物,除了对肿瘤的直接细胞毒性作用外,还可以通过:(1)诱导 M2 巨噬细胞和 MDSCs 的凋亡,(2)间接或直接诱导 M2 巨噬细胞和 MDSCs 的 M1 样极化,刺激 T 淋巴细胞,增加细胞毒性 T 细胞(CTLs)对肿瘤的杀伤作用^[3]。奥沙利铂是广泛应用于临床的抗肿瘤药物,研究表明,其可以选择性地消耗 MDSCs,同时能下调精氨酸酶 1 和烟酰胺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶 2 的表达,进一步改善 MDSCs 的免疫抑制和促肿瘤作用,而同样作为 MDSCs 消除剂的吉西他滨并没有发现这种作用^[10]。相似地,在萘环类药物(如阿霉素、表阿霉素等)中也观察到类似现象,阿霉素通过诱导活性氧的产生触发对 MDSCs 的特异性凋亡,从而快速清除 MDSCs;同时发现未被阿霉素清除的残余 MDSCs 表现出整体的抑制活性受损,这与 T 淋巴细胞活性恢复相关,可以为有效的免疫治疗创造有利环境^[11]。文献^[5]发现,5-氟尿嘧啶也可以通过激活 caspase-3 和 caspase-7 在体内外选择性地诱导肿瘤相关 MDSCs 的凋亡,增强肿瘤内抗原特异性 CD8⁺ T 细胞活性,抑制肿瘤相关 MDSCs 的免疫抑制效应。

1.2 ICD/免疫原性调节

由特定的化疗药物或物理疗法导致肿瘤细胞死亡后可以刺激人体免疫系统产生强大的抗肿瘤免疫反应,这种细胞死亡方式被称为“ICD”^[12]。化疗诱导的肿瘤细胞死亡会释放或暴露其表面的分子,这些分子可以作为先天免疫系统的辅助或危险信号,这些信号被称为损伤相关分子模式(DAMPs),其中有 3 个分子是化疗药物诱导 ICD 的重要标志,它们分别是细胞表面暴露的钙网蛋白(CRT)、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)和腺苷三磷酸(ATP)^[13]。吞噬作用对于处理凋亡体、避免不适当的免疫反应、有效吸收病原体 and 死亡的肿瘤细胞及激发抗原特异性免疫反应都是必不可少的。CRT 可以作为吞噬细胞吞噬的调理素参与吞噬作用,表达在免疫原性死亡细胞表面的 CRT 作为“吃我”信号,诱导抗原呈递和肿瘤特异性 CTLs 的浸润,有效激活免疫应答^[14]。HMGB1 可以与 Toll 样受体 4(TLR4,主要在树突状细胞表达的 Toll 样受体 4)结合促进树突状细胞的抗原提呈能力,同时,与 TLR4 结合后可以触发骨髓分化反应基因(MyD88),TLR4/MyD88 途径进一步增强肿瘤抗原的处理及向 T 细胞的提呈能力^[15]。自噬促进死亡细胞释放 ATP,构成树突状细胞及其前驱物招募的“找到我”信号和促炎刺激,触发 NOD 样受体(NLR)家族 NLRP3 炎症小体分泌 IL-1 β ,刺激 CTLs 产生干扰素- γ (IFN- γ)^[13]。根据作用机制 ICD 的诱导剂可以分为两型:其中 I 型诱导剂主要通过侧支内质网应激效应诱导免疫原性,而不是通过内质网应激直接诱导细胞凋亡;而 II 型诱导剂则主要利用内质网作为靶点改变内质网的平衡,从而引起内质网压力的变化诱导细胞凋亡^[16]。

除了一些常见的能诱导 ICD 的化疗药物如阿霉素、奥沙利铂、米托蒽醌,还有一些化疗药物虽然可以上调肿瘤细胞表面的多个分子,使它们对免疫系统介导的杀伤更敏感,但不诱发经典的 ICD^[17]。这种作用作为 ICD 的补充,称为免疫原性调节,即抗癌疗法通过改变存活癌细胞的表面表型,增强抗原特异性 CTLs 介导的肿瘤杀伤作用,但相比于 ICD,免疫原性调节不能同时诱导 CRT、HMGB1 及 ATP 表达的增加^[18]。

2 药物递送系统

癌症患者由于长期输液、采血,反复大剂量化疗,使患者血管壁变薄、脆性增加、弹性下降,容易造成化疗药物外渗。化疗药物外渗可出现血栓性静脉炎伴疼痛、水疱形成、溃疡和坏死等严重的局部并发症^[19]。同时因化疗药物选择性差,在取得治疗效果的同时,损伤人体正常细胞。由于刺激响应药物递送系统可以延长药物的循环时间,减轻药物对机体的损伤,提高药物的生物利用度,提高靶区药物浓度^[20],可以很

好地解决化疗药物的这些毒副作用。刺激响应药物递送系统,利用纳米载体技术将药物载于其结构当中,并通过多种修饰方式增加载体在体内的循环时间和稳定性,同时利用不同刺激响应载体将药物释放到病变组织或器官^[21]。目前常用的药物递送载体主要有:(1)有机药物递送载体,如脂质体、胶束、树状大分子、蛋白质、纳米乳液和其他固体脂质颗粒等;(2)无机药物递送载体,如金单体、量子点、磁性氧化铁、二氧化硅、碳纳米管和铂等^[22]。而刺激又可以分为外源性刺激与内源性刺激:外源性刺激包括热、光、磁场、电场和超声波;内源性刺激包括氧化还原反应、酶浓度、离子微环境、pH 值和谷胱甘肽浓度等^[23]。同时,此类递送系统载体可用于多种成像方式,如 CT、磁共振成像(MRI)、超声成像、光声成像、荧光成像等,结合载体的此类特性设计诊疗一体化的纳米反应器用于肿瘤的可视化诊疗,有助于大大提高肿瘤诊疗的精准性。本部分将从外源性刺激药物递送系统和内源性刺激药物递送系统两方面进行阐述。

2.1 外源性刺激药物递送系统

热响应药物递送系统是由具有低临界溶解温度的热敏感聚合物制成纳米载体,温度升高时纳米载体将快速释放药物,聚 N-异丙基丙烯酰胺(pNIPAM)是目前较为常用的热敏感聚合物,LUCKANAGUL 等^[24]使用 pNIPAM 制备了纳米凝胶用于递送姜黄素。光、磁响应药物递送系统利用光热、磁热效应与热敏感聚合物结合或单独制成纳米载体,通过裂解载体或使载体发生构象变化释放药物,起化疗-热疗双重治疗作用^[25-26]。超声响应药物递送系统可以通过超声的热效应、机械效应等,使药物载体在目标空间破裂释放药物,同时使血管内皮细胞发生可逆或不可逆性穿孔,增加对药物的摄取,同时也可以产生局部热疗^[27]。电响应药物递送系统涉及电化学氧化还原反应,在电场中载体电荷量的改变,使载体发生构象变化和静电反应而释放药物,这种递送系统载体由导电聚合物如聚吡咯或聚苯胺等组成^[28]。

2.2 内源性药物递送系统

酶响应药物递送系统释放药物的机制是利用病变组织高度表达而正常组织少表达甚至不表达的酶作为刺激,制备能作为其底物的纳米载体,通过酶与底物的反应使载体解聚释放药物^[29]。pH/离子响应药物递送系统药物释放机制涉及两个方面,其一是在聚合物支链加入酸性或碱性官能团影响纳米载体的电离度,在 pH 变化时使纳米载体的流体力学体积、构象及溶解性发生改变,使药物从载体中释放;其次是将药物通过不耐酸的化学键连接于纳米载体表面,在低 pH 的环境中降解释放药物^[30]。由于谷胱甘肽的浓度是构成肿瘤还原性环境的主要因素,因此氧化还原及谷胱甘肽响应药物递送系统释放药物的机

制相似,主要通过向聚合物中直接或间接引入二硫键,通过二硫键在还原性环境下裂解破坏载体结构释放药物^[31-32]。此外,随着对氧化还原响应性研究的深入,发现二硫键与丁二酰亚胺硫醚键也对还原性环境具有一定的敏感性,而其应用于药物递送的可能性有待进一步研究^[33]。

3 总结与展望

化疗作为恶性肿瘤治疗的主要手段之一临床上应用广泛,但化疗是一把“双刃剑”,一方面对于手术难以切除及微小转移灶化疗能够有效抑制肿瘤细胞,但另一方面传统大剂量化疗由于其全身毒副作用,严重影响患者的生活质量。而低剂量的化疗可以增强肿瘤细胞的免疫原性,促进肿瘤抗原的处理和交叉提呈;诱导细胞因子的产生以增强 T 细胞的增殖及 CTLs 对肿瘤细胞杀伤的敏感性,消除免疫抑制。此外,免疫靶向治疗也逐渐成为恶性肿瘤治疗的重要手段,然而由于肿瘤微环境的免疫抑制作用,免疫治疗的效果尚不能令人满意。免疫治疗的有效性可以通过结合低剂量化疗来调节。其次免疫治疗也可以提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,逆转耐药,降低全身毒性。提示化学-免疫疗法将成为今后恶性肿瘤治疗方面重点关注的领域。

在此基础上结合刺激响应药物递送系统,不仅可以靶向恶性肿瘤细胞,控制药物释放的时间与空间,进一步降低药物的毒副作用,同时刺激响应药物递送系统也能通过光热、磁热、超声热效应等作用协同抗肿瘤。因此,通过刺激响应药物递送系统将低剂量化疗药物与免疫治疗药物结合,有望实现对恶性肿瘤安全、特异、高效的化学-免疫治疗。然而这种刺激响应药物递送系统依赖的化学-免疫治疗也存在着诸多问题有待解决,如低剂量化疗标准方案的确定,低剂量化疗与免疫治疗药物的用药顺序是否影响治疗效果,药物递送载体的毒性、稳定性、生物降解性、制备产业化等。这些问题都将成为刺激响应药物递送系统依赖的化学-免疫疗法中主要的研究方向,随着生物医学技术的不断发展,这些问题都将迎刃而解。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] NIKEZIC A, BONDZIC A M, VASIC V M. Drug delivery systems based on nanoparticles and related nanostructures [J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 151:105412.

- [3] CHEN L, ZHOU L, WANG C, et al. Tumor-targeted drug and CpG delivery system for phototherapy and docetaxel-enhanced immunotherapy with polarization toward m1-type macrophages on triple negative breast cancers[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(52):1904997.
- [4] WU J J, DAVID J W. Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2018, 419(2):210-221.
- [5] GHIRINGHELLI F, APETOH L. Enhancing the anticancer effects of 5-fluorouracil: current challenges and future perspectives[J]. *Biomed J*, 2015, 38(2):111-116.
- [6] SICA A, MASSAROTTI M. Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2017, 85(1):117-125.
- [7] SAFARI E, GHORGHANLU S, AHMADI KH IAVI H, et al. Myeloid - derived suppressor cells and tumor: Current knowledge and future perspectives[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(7):9966-9981.
- [8] HE W, LIANG P, GUO G, et al. Re-polarizing myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) with cationic polymers for cancer immunotherapy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):24506.
- [9] MUSETTI S, HUANG L. Nanoparticle-mediated remodeling of the tumor microenvironment to enhance immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(12):11740-11755.
- [10] NA R K, YEON J K. Oxaliplatin regulates myeloid-derived suppressor cell-mediated immunosuppression via downregulation of nuclear factor- κ B signaling [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(1):276-288.
- [11] ZHANG Z, YU X, WANG Z, et al. Anthracyclines potentiate anti-tumor immunity: A new opportunity for chemoimmunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(2):331-335.
- [12] RAPOPORT B, ANDERSON R. Realizing the clinical potential of immunogenic cell death in cancer chemotherapy and radiotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4):959.
- [13] ZHOU J, WANG G, CHEN Y, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy: Present and emerging inducers[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8):4854-4865.
- [14] ALEJANDRO S C, BERNARDO O, MANDY J, et al. Calreticulin in phagocytosis and cancer: opposite roles in immune response outcomes [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(3/4):245-255.
- [15] DANIEL Y Q W, WENDY W F, WEE H A. Induction of immunogenic cell death by chemotherapeutic platinum complexes [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54(22):6483-6487.
- [16] WANG Q, JU X, WANG J, et al. Immunogenic cell death in anticancer chemotherapy and its impact on clinical studies [J]. *Cancer Lett*, 2018, 438(1):17-23.
- [17] HODGE J W, GARNETT C T, FARSACI B, et al. Chemotherapy-induced immunogenic modulation of tumor cells enhances killing by cytotoxic T lymphocytes and is distinct from immunogenic cell death[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(3):624-636.
- [18] WANG W, QIN S, ZHAO L. Docetaxel enhances CD3⁺ CD56⁺ cytokine-induced killer cells-mediated killing through inducing tumor cells phenotype modulation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 69(1):18-23.
- [19] PLUSCHNIG U, HASLIK W, BAYER G, et al. Outcome of chemotherapy extravasation in a large patient series using a standardised management protocol [J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(6):1741-1748.
- [20] DING C, TONG L, FENG J, et al. Recent advances in stimuli-responsive release function drug delivery systems for tumor treatment[J]. *Molecules*, 2016, 21(12):1715.
- [21] HOSEN S, HOSSAIN M K, BASHER M K, et al. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: a review[J]. *J Adv Res*, 2019, 15(1):1-18.
- [22] ASHFAQ U A, RIAZ M, YASMEEN E, et al. Recent advances in nanoparticle-based targeted drug-delivery systems against cancer and role of tumor microenvironment [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2017, 34(4):317-353.
- [23] RAZA A, RASHEED T, NABEEL F, et al. Endogenous and exogenous stimuli-responsive drug delivery systems for programmed site-specific release [J]. *Molecules*, 2019, 24(6):1117.
- [24] LUCKANAGUL J A, PITAKCHATWONG C, RATNATILAKAN B P, et al. Chitosan-based polymer hybrids for thermo-responsive nano-

- gel delivery of curcumin [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 181:1119-1127.
- [25] THIRUNAVUKKARASU G K, CHERUKULA K, LEE H, et al. Magnetic field-inducible drug-eluting nanoparticles for image-guided thermo-chemotherapy[J]. *Biomaterials*, 2018, 180(2):240-252.
- [26] ZHANG N, LI M, SUN X, et al. NIR-responsive cancer cytomembrane-cloaked carrier-free nanosystems for highly efficient and self-targeted tumor drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2018, 159(1):25-36.
- [27] BOISSENOT T, BORDAT A, FATTAL E, et al. Ultrasound-triggered drug delivery for cancer treatment using drug delivery systems: From theoretical considerations to practical applications[J]. *J Controlled Release*, 2016, 241: (1)144-163.
- [28] SAMPATH UDENI GUNATHILAKE T M, CHING Y C, CHUAH C H, et al. Recent advances in celluloses and their hybrids for stimuli-responsive drug delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 158(6):670-688.
- [29] SHAHRIARI M, ZAHIRI M, ABNOUS K, et al. Enzyme responsive drug delivery systems in cancer treatment [J]. *J Controlled Release*, 2019, 308(2):172-189.
- [30] BAZBAN-SHOTORBANI S, HASANI-SADR ABADI M M, KARKHANEH A, et al. Revisiting structure-property relationship of pH-responsive polymers for drug delivery applications[J]. *J Controlled Release*, 2017, 253(1): 46-63.
- [31] RAZA A, HAYAT U, RASHEED T, et al. Redox-responsive nano-carriers as tumor-targeted drug delivery systems[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 157(7):705-715.
- [32] KARIMI M, GHASEMI A, SAHANDI ZANG-ABAD P, et al. Smart micro/nanoparticles in stimulus-responsive drug/gene delivery systems[J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(5): 1457-1501.
- [33] GUO X, CHENG Y, ZHAO X, et al. Advances in redox-responsive drug delivery systems of tumor microenvironment[J]. *J Nanobiotechnol*, 2018, 16(1):74.

(收稿日期:2020-08-18 修回日期:2021-02-16)

(上接第 1936 页)

- [27] NAKAMAE H, FUKUDA T, NAKASEKO C, et al. Nilotinib vs. imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of the Japanese subgroup of the randomized ENESTnd trial[J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(3):327-336.
- [28] HUGHES T P, ROSS D M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML[J]. *Blood*, 2016, 128(1):17-23.
- [29] HOCHHAUS A, BACCARANI M, SILVER R T, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4):966-984.
- [30] PULTE E D, WROBLEWSKI T, BLOOMQUIST E, et al. U. S. Food and drug administration benefit-risk assessment of nilotinib treatment discontinuation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in a sustained molecular remission [J]. *Oncologist*, 2019, 24(5):e188-195.
- [31] ILANDER M, OLSSON-STROMBERG U, SC HLUMS H, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(5):1108-1116.
- [32] OHYASHIKI K, UMEZU T, KATAGIRI S, et al. Downregulation of plasma mir-215 in chronic myeloid leukemia patients with successful discontinuation of imatinib[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4):570.
- [33] SODERLUND S, PERSSON I, ILANDER M, et al. Plasma proteomics of biomarkers for inflammation or cancer cannot predict relapse in chronic myeloid leukaemia patients stopping tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. *Leuk Res*, 2020, 90:106310.
- [34] ANNUNZIATA M, BONIFACIO M, BRECCIA M, et al. Current strategies and future directions to achieve deep molecular response and treatment-free remission in chronic myeloid leukemia[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(8):883.

(收稿日期:2020-08-23 修回日期:2021-01-02)