

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.02.001

· 专家论坛 ·

肿瘤分子靶向治疗与生物化疗进展

罗荣城,姚广裕(南方医科大学 南方医院 肿瘤中心,广东 广州 510515)



[作者简介] 罗荣城,1983年毕业于上海第二军医大学医疗系(本科),1989年在第一军医大学(现已更名为南方医科大学)获医学硕士学位。现任南方医科大学附属南方医院副院长兼肿瘤中心主任、教授、主任医师、博士生导师;并担任国家自然科学基金和广东省自然科学基金评审专家,中国抗癌协会理事兼肿瘤标志专业委员会副主任委员,中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)副秘书长,首届中国中青年肿瘤专家论坛主席,广东省医学会肿瘤学会副主任委员,广东省抗癌协会副理事长兼化疗专业委员会副主任委员,广州市抗癌协会理事长兼生物治疗专业委员会名誉主任委员,广州市肿瘤学会副主任委员,国家中西医结合学会肿瘤学会常委等学术兼职。在国内外刊物上发表学术论文120余篇,主编(主审)专著7部,副主编专著1部,参编专著5部。承担国家“973”基金课题(分题)、国家“863”基金课题(分题)、国家“十五”攻关课题、国家卫生部“十一五”攻关课题、国家自然科学基金课题、广东省自然科学基金课题和中美国际合作课题等科研课题20余项。先后获得国家级音像教材(医药类)一等奖1项(一作),国家级和军队级教学成果二等奖各1项(均为一作),广东省科技成果二等奖1项(一作),军队科技进步二等奖3项(一作1项),中华医学科技三等奖1项(一作),军队级和广东省三等奖6项、医疗成果奖4项。E-mail: luorc01@163.com

[摘要] 肿瘤的生物化疗是指肿瘤生物治疗和化学治疗的联合。肿瘤生物化疗模式一经出现,即得到迅速发展,不仅为肿瘤治疗带来了全新的治疗方法,还为恶性肿瘤的治疗领域带来了全新的治疗理念。本文就生物化疗方案适应证的扩大、生物化疗独有的“无效不更方”、靶向治疗逆转化疗耐药、生物化疗的疗效预测、免疫治疗为基础的生物化疗的最新临床研究以及生物化疗的疗效评价等方面的新进展做一综述,以期管中窥豹。

[关键词] 肿瘤生物化疗;靶向治疗;免疫治疗;化疗;逆转耐药;疗效评价

[中图分类号] R730.54;R730.58

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)02-0101-05

Advances in molecular targeted therapy and biochemotherapy in oncology

LUO Rong-cheng, YAO Guang-yu (Tumor Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

[Abstract] Biochemotherapy refers to the combination of biotherapy and chemotherapy, and it has been rapidly developed since its emergence. Biochemotherapy has brought both new therapies and new therapeutic ideas for the treatment of malignant tumors. In this article, we reviewed the recent advances in tumor biochemotherapies, including expansion of the indications, retaining of therapy even when tumor progressed (unique to biochemotherapy), and reversal of chemotherapy resistance by targeted therapy, the predicting response to tumor biochemotherapy, recent clinical trials of immunotherapy-based chemotherapy, and evaluation criteria for assessment of biochemotherapy response, and so on.

[Key words] biochemotherapy; targeted therapy; immunotherapy; chemotherapy; reversal of drug resistance; evaluation of response

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(2): 101-105]

生物化疗是生物治疗和化学治疗联合应用于恶性肿瘤治疗的全新综合治疗模式,是根据肿瘤的病理类型、临床分期、发生部位和发展趋势,结合患者的全身情况和分子生物学行为,有计划地联合应用化疗药物和生物制剂进行治疗,以取得最好的治疗

效果,达到最大限度地改善患者生存质量的目的

[基金项目] 国家“十五”重点科技攻关课题分题(No. 2001BA701A15B)。Supported by Sub-Title of “the 10th Five Years” Key Programs for Science and Technology Development of China (No. 2001BA701A15B)

的^[1]。生物化疗包括分子靶向治疗、免疫治疗、基因治疗、放免靶向治疗等各种疗法和化疗的有机结合。作为一种全新的治疗模式,生物化疗在恶性肿瘤的治疗中占有愈来愈重要的地位,本文就近年生物化疗的最新研究报道拾掇一二,以飨读者。

1 靶向治疗与化疗

1.1 生物化疗的新适应证

靶向治疗所针对的是肿瘤发生发展过程中起关键作用的某个信号转导通路,而这些通路在很多肿瘤中都发挥作用,因此在理论上一种靶向治疗药物可以用于多种肿瘤。

众所周知,曲妥珠单抗可以用于 Her-2 过表达的乳腺癌的患者。新近的研究显示,20%~30%的胃癌患者中 Her-2 也存在过表达的现象,因此,针对 Her-2 过度表达的胃癌患者,曲妥珠单抗也起到不可忽视的作用。在 2008 年 ESMO 会议上 Van Cutsem 教授^[2]介绍了 ToGA III 期临床试验(比较卡培他滨或 5-FU 联合顺铂方案以及加或不加曲妥珠单抗的治疗晚期胃癌的临床研究)情况,这项研究揭开了曲妥珠单抗治疗胃癌的序幕,初步的结果将在今年报道。

厄洛替尼目前已经被批准用于胰腺癌和非小细胞肺癌,其中批准治疗胰腺癌的方案就是一个生物化疗模式的方案(厄洛替尼+吉西他滨)^[3],而这个生物化疗方案已经开始了新的适应证的研究。在 2007 年 ASCO 年会上 Thome 等^[4]就报道了将这个生物化疗方案应用于经过多种方案治疗的晚期乳腺癌患者的 II 期临床试验结果,临床获益率达 25%,中位无进展生存时间为 72 d。在 2008 年 ASCO 年会上 Muñoz 等^[5]报道了厄洛替尼用于转移性结肠癌的一个生物化疗方案,XELOX+贝伐单抗序贯厄洛替尼+贝伐单抗,虽然这次会议上他只报道了该方案的毒性反应数据,但是其治疗结果令人期待。这两个临床试验的结果将有望将厄洛替尼引入更广阔的肿瘤治疗领域。

虽然目前获批准的靶向治疗药物适用肿瘤类型比较有限,但是由其联合化疗组成的生物化疗方案应用于批准适应证以外的肿瘤临床试验报道俯拾皆是。相信随着相应临床证据的积累和级别提高,某种生物化疗方案可以应用的肿瘤类型会越来越广泛。

1.2 生物化疗使靶向治疗药物“无效不更方”

恶性肿瘤的化疗或内分泌治疗过程中,如果肿瘤出现进展,那么必须停止正在使用的化疗药物或

内分泌治疗药物,改换另外一种新作用机制及未使用过的药物。但在靶向治疗出现后,采用生物化疗模式使这种理念发生了根本的转变。

von Minckwitz 教授^[6]在 2008 年的 ESMO 会议上发布了 GBG-26 的最新结果,证实靶向药物单药治疗过程出现肿瘤进展,改为生物化疗模式后仍可使用原来的靶向治疗药物。该项 III 期临床研究共入组 150 个一线曲妥珠单抗治疗失败的患者,一组患者改为卡培他滨单药化疗,而另外一组在继续使用曲妥珠单抗治疗的基础上加用卡培他滨,结果 TTP 从单用卡培他滨的 5.6 个月延长到了曲妥珠单抗加卡培他滨的 8.2 个月($P=0.034$),继续曲妥珠单抗治疗可使对治疗反应率翻了近 1 倍,从 27.0% 增加到 48.0%。同样的结果也在 Canello 发表的 Hermine 临床试验中证实^[7],这个试验入组 101 个患者,也是在曲妥珠单抗治疗失败后分为化疗组和曲妥珠单抗加化疗组,最后的结果是单纯化疗肿瘤反应率是 16%,而继续使用曲妥珠单抗的患者肿瘤客观反应率是 35%,也增加了 1 倍多。这两个临床试验改变了传统化疗“无效必更方”的治疗理念,把“无效不更方”理念带进了肿瘤治疗领域。

1.3 生物化疗中靶向治疗逆转化疗耐药

靶向治疗和化疗联合使用的原因有多种,其中一种近年来备受关注的机制就是靶向药物可以逆转化疗的耐药。早在 2004 年 Cunningham 等^[8]就发现,对于伊立替康耐药的转移性结肠癌,如果加用西妥昔单抗继续伊立替康治疗比单用伊立替康有效率提高 1 倍,他认为西妥昔单抗有逆转伊立替康耐药的作用。

肿瘤对化疗药物的耐药机制非常复杂,目前已经从分子水平阐明了很多机制。针对这些产生耐药的分子机制去设计靶向药物抑制其信号通路而逆转化疗耐药就是常规思路之一。例如,肿瘤的迅速生长导致肿瘤细胞处于一个低氧的微环境,这本来会影响肿瘤的生长,但是此时肿瘤细胞激活一个转录程序产生低氧诱导因子-1(HIF-1 α),使肿瘤细胞改变代谢方式而适应这种缺氧的微环境,但是这种低氧状态的肿瘤对化疗和放疗就不敏感^[9]。而 HIF-1 α 的表达是受到 EGFR 信号系统调控的,因此抑制 EGFR 信号系统就有可能逆转肿瘤耐药。最近 Rho 等^[10]报道一项研究,发现吉非替尼可以逆转非小细胞肺癌对化疗的耐药。该研究是采用体外细胞实验的方法,利用缺氧诱导的对顺铂、紫杉醇和吉西他滨耐药的的非小细胞肺癌细胞株,用吉非替尼处理后能够重新恢复对化疗药物的敏感性。

抗凋亡蛋白在肿瘤细胞的过度表达会使肿瘤细胞对化疗药物产生耐药。Hallaert 等^[11]研究发现,慢性淋巴细胞白血病(CLL)CD40 过表达会诱导 Mcl-1、Bcl-XL 和 A1/Bfl-1 等抗凋亡蛋白的过表达,使 CLL 对化疗药物耐药;如果用伊马替尼作用于氟达拉滨耐药的细胞株,发现细胞株恢复对氟达拉滨的敏感性。

细胞核转录因子 kappaB(NF- κ B)是调节细胞基因转录的关键因子之一,它与抗凋亡基因的表达密切相关^[12],NF- κ B 的过表达也会导致化疗药物耐药。针对这个靶点设计的各种靶向抑制方法来逆转化疗耐药的报道逐渐增多,其中比较受关注的是 NF- κ B 的诱骗性寡核苷酸(the transcription factor decoy, TFD)。最近有报道^[13]证实 TFD 通过抑制 NF- κ B 的表达可明显提高结肠癌细胞株对紫杉醇的敏感性。

尽管目前关于靶向治疗逆转恶性肿瘤化疗药物耐药的研究报道多集中于基础方面的研究,但这些研究使我们对生物治疗与化疗的本质有更深刻的认识,也为生物化疗的进一步应用提供理论依据。

1.4 靶向治疗的疗效预测

任何生物化疗的方案,总是对一部分患者敏感,另外一部分患者不敏感。如何把这部分敏感的人群筛选出来使他们可以从生物化疗中获益,也使不敏感的人群避免接受无效的生物化疗方案,避免药物的不良反应和经济的损失,长期以来这是临床治疗中亟待解决的问题。

K-ras 基因突变预测西妥昔单抗治疗结肠癌的疗效无疑是 2008 年肿瘤生物化疗领域引人瞩目的焦点。Karapetis 等^[14]报道了西妥昔单抗治疗 572 名结肠癌患者的研究结果,证实有 *K-ras* 基因突变的患者使用西妥昔单抗与不使用的观察组生存获益无差别。虽然 *K-ras* 基因突变在西妥昔单抗治疗中的作用研究已久,无疑是这项大宗病例的临床试验结果给出了最终的结论。美国权威肿瘤学杂志 *Journal of the National Cancer Institute* 也认为这项研究会改变结肠癌治疗的临床实践^[15]。

刚刚结束的 2009 年欧洲早期乳腺癌治疗的 Gallen 会议上, Bertolini 教授^[16]作了一个关于晚期乳腺癌使用贝伐单抗为基础的生物化疗的疗效预测的报告。他们检测了 104 个患者血液中的血管内皮细胞数,发现治疗前血液中内皮细胞数目较多的患者对于含贝伐单抗的生物化疗有更高的有效率和更长的生存期,这项研究会不会开启含贝伐单抗的生物化疗方案疗效预测的研究序幕,我们将拭目以待。

不仅靶向药物治疗敏感性预测的研究如火如荼,生物化疗中化疗药物敏感性的预测也是研究热点。TOP2 α (topoisomerase II alpha)基因扩增预测乳腺癌对含蒽环类化疗方案的敏感性近来备受关注^[17]。来自 BCIRG 006、UK NEAT、Canadian NCIC CTG 等几个大型乳腺癌临床试验的数据显示, TOP2 α 基因扩增的乳腺癌患者对含蒽环类化疗方案敏感。鉴于 TOP2 α 基因扩增的重要性,美国食品药品监督管理局(FDA)专门批准一个试剂盒(Dako's TOP2 α FISH pharmDx assay)作为标准检测试剂盒用于检测乳腺癌患者 TOP2 α 基因扩增。

个体化治疗的基础之一就是筛选出对某种治疗敏感的人群,因此,生物化疗敏感性预测的研究将是肿瘤治疗领域一个永恒的主题。

2 免疫治疗与化疗

免疫治疗与化疗结合的主要原因是化疗能够减少肿瘤的负荷而免疫治疗能够解除机体对肿瘤的免疫耐受,提高机体对肿瘤的免疫反应。现在也有研究发现^[18],免疫治疗可以逆转肿瘤对化疗药物的耐药,提高肿瘤对化疗的敏感性。虽然免疫治疗为基础的生物化疗起步比较早,但发展的步伐比较缓慢,特别是大型的临床研究比较少。

一项来自欧洲和美洲 14 个国家癌症研究中心的 III 期临床试验显示了化疗 + 免疫治疗这种生物化疗模式在急性髓性白血病(AML)治疗中的应用价值^[19]。这项研究共招募 320 个经过诱导化疗和巩固化疗达到 CR 的 AML 患者,分为两组,一组序贯给予免疫治疗,即二盐酸组胺 + IL-2;另外一组观察。经过 3 年的随访,二盐酸组胺 + IL-2 组无病生存率是 40%,观察组无病生存率是 26%。充分说明化疗后序贯免疫治疗能够大大地提高急性髓性白血病患者的疗效。

免疫治疗为基础的生物化疗在实体瘤治疗中的报道也很多,但是多集中在 II 期临床研究。一项 II 期临床研究^[20]报道了 32 例非小细胞肺癌患者,术后淋巴结分期为 N2,在术后 4 个周期标准化疗的同时给予 2 年树突状细胞免疫治疗,结果 2 年和 5 年的生存率分别是 88.9% 和 52.9%。这种术后辅助全身治疗中采用生物化疗的模式无疑得到了惊人的治疗效果。

虽然以免疫治疗为基础的生物化疗的研究进展比较缓慢,但是可以看到肿瘤学家并没有停止探索的步伐,相信不久的将来这种治疗模式必将在肿瘤综合治疗中占据不可或缺的位置。

3 生物化疗的疗效评价

传统的肿瘤治疗疗效评价标准(如 RECIST 或 WHO 的评价标准)是以肿瘤大小作为评价指标的。但是,随着以含有靶向治疗、免疫治疗等生物治疗方法为基础的生物化疗的出现,这种评价标准面临着越来越多的问题。早在几年前,King^[21]就提出,在靶向治疗和免疫治疗过程中,即使肿瘤的体积在传统的 CT 或 MRI 评价上有增大的表现,并不能说明靶向治疗和免疫治疗的无效,因为这时肿瘤的中心可能已经发生坏死,而肿瘤体积的缩小可能要经过一定的时间后才会表现出来。在生物化疗的治疗领域,似乎单纯肿瘤体积或直径的缩小与患者的生存期也并不相关^[22]。所以,功能影像学如 PET/CT 用于肿瘤疗效的评价逐渐进入临床研究。

Di Fabio 等^[23]报道一个 II 临床研究,评价 PET/CT 在西妥昔单抗 + FOLFIRI 这个生物化疗方案在胃癌治疗中疗效评价的价值。研究者发现,肿瘤在治疗开始 4 周即开始显示 SUV 值的变化,而传统影像学上肿瘤大小的变化 8 ~ 10 周才出现。根据 PET/CT 上 SUV 值的变化做出的疗效评价相对于根据 RECIST 标准肿瘤直径的变化做出的疗效评价有更好的预测价值。同时,肿瘤 SUV 值的变化可以很好地预测肿瘤的预后。Du 等^[24]也报道一项 PET/CT 评价晚期乳腺癌骨转移的临床研究,同样显示 PET/CT 检查得到的肿瘤 SUV 值的变化可以更早地显示出治疗的疗效,并且与乳腺癌患者的预后相关。Chen 等^[25]则用¹⁸F 胸腺苷对脑胶质瘤患者进行 PET/CT 扫描,评价贝伐单抗 + 伊立替康的治疗效果,治疗有效的患者在 1 ~ 2 周后就可以显示 SUV 值的改变,而且此时不同 SUV 值患者的预后已经显示不同,而如果用 MRI 评价治疗效果平均要 6 周以后才会看到治疗效果。

尽管功能影像学在肿瘤疗效评价中的应用刚刚起步,还没有得到广泛的认可,但是功能影像学巨大的优势和无可替代的特点必将为生物化疗疗效的评价带来新的标准。

总之,现代分子生物学和免疫学等学科的发展使我们对肿瘤的本质有更加深刻的认识,也为肿瘤的治疗带来了诸如免疫治疗、靶向治疗等新的治疗方法,催生了生物化疗模式的出现。100 多年前,Halsted 医生提出“根治性乳房切除术”为肿瘤外科提出一个划时代的理念;100 多年后,生物化疗模式的发展必将为肿瘤的综合治疗带来一套全新的理念,为肿瘤治疗揭开新的篇章。

[参 考 文 献]

- [1] 罗荣城,尤长宣. 肿瘤生物治疗新进展[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(2): 143-146.
- [2] Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19 (9): 1523-1529.
- [3] Rocha-Lima CM, Soares HP, Raez LE, *et al.* EGFR targeting of solid tumors[J]. *Cancer Control*, 2007, 14(3): 295-304.
- [4] Thome S, Hobday T, Hillman D, *et al.* Translational correlates, including outcome for patients with ER-/PR-/HER2-(triple negative (TNeg)) disease from N0234, a phase II trial of gemcitabine and erlotinib for pts with previously treated metastatic breast cancer (MBC) [EB/OL]. (2007) [2009-04-21]. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/1071.
- [5] Muñoz A, Salut A, Pericay C, *et al.* Phase II trial of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab followed by bevacizumab plus erlotinib: XELOBER trial[EB/OL]. (2008) [2009-04-21]. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/15078?maxto=HITS=20&hits=20&RESULTFORMAT=&fulltext=c.pericay&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT.
- [6] Von Minckwitz G, Zielinski C, Maartense E, *et al.* Capecitabine vs capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment [EB/OL]. (2008) [2009-04-21]. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1025.
- [7] Cancellato G, Montagna E, D'Agostino D, *et al.* Continuing trastuzumab beyond disease progression: outcomes analysis in patients with metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10 (4): R60.
- [8] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(4): 337-345.
- [9] Milani M, Harris AL. Targeting tumour hypoxia in breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(18): 2766-2773.
- [10] Rho JK, Choi YJ, Lee JK, *et al.* Gefitinib circumvents hypoxia-induced drug resistance by the modulation of HIF-1alpha[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(3): 801-807.
- [11] Hallaert DY, Jaspers A, van Noesel CJ, *et al.* c-Abl kinase inhibitors overcome CD40-mediated drug resistance in CLL: implications for therapeutic targeting of chemoresistant niches[J]. *Blood*, 2008, 112(13): 5141-5149.
- [12] Baud V, Karin M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(1): 33-40.
- [13] Azuma H, Tomita N, Sakamoto T, *et al.* Marked regression of liver metastasis by combined therapy of ultrasound-mediated NF kappaB-decoy transfer and transportal injection of paclitaxel, in mouse[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(7): 1645-1656.
- [14] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, *et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer[J].

- N Engl J Med, 2008, 359(17): 1757-1765.
- [15] McNeil C. K-Ras mutations are changing practice in advanced colorectal cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(23): 1667-1669.
- [16] Bertolini F, Mancuso P, Curigliano G, *et al.* The (last?) word about biomarkers for angiogenesis[EB/OL]. (2009) [2009-04-21]. http://ex2.excerptamedica.com/ciw-09ptebc/index.cfm?fuseaction=CIS2002&hoofdnav=Abstracts&content=abs.details&what=AUTHOR&searchtext=goldhirsch&topicsselected=* &selection=ABSTRACT&qryStartRowDetail=1.
- [17] Gennari A, Pronzato P. New understanding of the role of anthracyclines in early-stage breast cancer: patient selection considerations [J]. Clin Breast Cancer, 2008, 8(Suppl 4): S179-S183.
- [18] Sinkovics JG, Horvath JC. Evidence accumulating in support of cancer vaccines combined with chemotherapy: a pragmatic review of past and present efforts[J]. Int J Oncol, 2006, 29(4): 765-777.
- [19] Brune M, Castaigne S, Catalano J, *et al.* Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial[J]. Blood, 2006, 108(1): 88-96.
- [20] Kimura H, Iizasa T, Ishikawa A, *et al.* Prospective phase II study of post-surgical adjuvant chemo-immunotherapy using autologous dendritic cells and activated killer cells from tissue culture of tumor-draining lymph nodes in primary lung cancer patients[J]. Anticancer Res, 2008, 28(2B): 1229-1238.
- [21] King DM. The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST) [J]. Cancer Imaging, 2005, 5: 150-156.
- [22] Goffin J, Baral S, Tu D, *et al.* Objective responses in patients with malignant melanoma or renal cell cancer in early clinical studies do not predict regulatory approval[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(16): 5928-5934.
- [23] Di Fabio F, Pinto C, Rojas Llimpe FL, *et al.* The predictive value of ¹⁸F-FDG-PET early evaluation in patients with metastatic gastric adenocarcinoma treated with chemotherapy plus cetuximab[J]. Gastric Cancer, 2007, 10(4): 221-227.
- [24] Du Y, Cullum I, Illidge TM, *et al.* Fusion of metabolic function and morphology: sequential [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography studies yield new insights into the natural history of bone metastases in breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(23): 3440-3447.
- [25] Chen W, Delaloye S, Silverman DH, *et al.* Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [¹⁸F] fluorothymidine positron emission tomography: a pilot study[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(30): 4714-4721.
- [收稿日期] 2009 - 03 - 20 [修回日期] 2009 - 04 - 02
[本文编辑] 王莹

· 科技动态 ·

TNF- β 和 IL-4 诱生的新型效应性 T 细胞亚群 Th9

T 细胞亚群的研究一直是免疫学研究的重点和热点,目前已知的主要有 4 个功能亚群,包括传统的 Th1 和 Th2,及近几年发现的调节性 T 细胞(Treg)和 Th17。Th1 细胞由白细胞介素-12(IL-12)诱导,分泌 IL-2 和 γ 干扰素(IFN- γ),介导细胞免疫,清除胞内寄生菌和病毒;Th2 细胞由 IL-4 诱导,分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13,介导体液免疫,清除胞外寄生菌和寄生虫;Treg 细胞由转录生长因子- β (TGF- β)诱导,分泌 TGF- β 和 IL-10,介导免疫耐受,抑制抗肿瘤免疫;Th17 细胞由 TGF- β 和 IL-6 诱导,分泌 IL-17、IL-17E 和 IL-22,介导自身免疫性疾病和组织炎症。那么,机体是否还存在其他的功能性 T 细胞亚群呢? 2008 年 12 月 Nat Immunol 发表了两篇文章,同时报道了一个由 TGF- β 和 IL-4 诱导的分泌 IL-9 和 IL-10 的新型效应性 T 细胞亚群。

作者发现诱导 Treg 细胞的 TGF- β 和诱导 Th2 细胞的 IL-4 同时作用于初始 T 细胞,能够诱生新的分泌 IL-9 和 IL-10 的 T 细胞亚群。胞内染色检测发现,分泌 IL-9 和 IL-10 的新型细胞亚群并非已知的 Th1、Th2、Treg 和 Th17 4 个细胞亚群。进一步研究发现该细胞亚群不表达 Th1、Th2、Treg、Th17 各自主要的转录因子 T-bet、GATA-3、Foxp3 和 ROR γ t,由于该细胞亚群主要分泌 IL-9,所以将其命名为 Th9。另外,通过体外实验证明 TGF- β 能够诱导已经分化为 Th2 的细胞重新分化为 Th9。进一步功能研究发现,Th9 细胞在共刺激因子的作用下具有比初始 T 细胞更强的增殖能力,尽管 Th9 细胞能够分泌大量的 IL-10,但是并不具备免疫抑制功能。利用 RAG1^{-/-}小鼠回输效应性 T 细胞诱导自身免疫性结肠炎模型,作者发现单纯回输 Th9 细胞能够诱导结肠炎和外周神经炎,同时伴有小鼠的体重明显减轻;同时回输效应性 T 细胞和 Th9 细胞,Th9 细胞不但不能抑制效应性 T 细胞诱导的结肠炎,反而加重炎症反应。上述通过体内实验证实 Th9 细胞是与 Th17 细胞类似的效应性 T 细胞亚群。

综上所述,两个不同的实验小组分别从诱生条件、分子调控机制和细胞亚群功能特征等不同角度同时鉴定出一个新型效应性 T 细胞亚群 Th9,体内功能实验提示该细胞亚群与自身免疫疾病关系密切;Th9 细胞体内相关的免疫调控机制以及与其他免疫细胞之间的相互作用还有待于进一步研究。

- [陈朱波 摘译,韩岩梅 审阅。(1) Veldhoen M,Uyttenhove C,Snick J, *et al.* Nat Immunol, 2008, 9(12):1341-1346;
(2) Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, *et al.* Nat Immunol, 2008, 9(12): 1347-1355]