

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.01.020

· 综 述 ·

## 难治性/复发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的生物治疗

### Biotherapy of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma

史丽君 综述;陈林 审阅(重庆医科大学附属第二医院 血液科,四川 重庆 400010)

[摘要] 尽管弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者的总体预后有所改善,但仍有大约三分之一患者属于难治性/复发性 DLBCL,这是导致其发病率和病死率增加的主要原因。临床上治疗难治性/复发性 DLBCL 的方法仍以大剂量化疗以及对无并发症的患者进行大剂量化疗-自体干细胞移植(high-dose chemotherapy-autologous stem cell transplant, HD-ASCT)为主。但对于给予利妥昔单抗联合 CHOP 化疗(rituximab-CHOP, R-CHOP)治疗后无反应的难治性 DLBCL 患者进行 HD-ASCT,预后极差。因此,如何提高难治性/复发性 DLBCL 患者总生存期成了新的研究热点。本文主要从治疗方面对难治性/复发性 DLBCL 进行综述。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;难治性/复发性;大剂量化疗-自体干细胞移植

[中图分类号] R733.4; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)01-0115-05

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL),占 NHL 的 30% 左右,属于侵袭性肿瘤。DLBCL 是一类异质性疾病,虽然大多数 DLBCL 经 CHOP 为主的标准化疗方案治疗后可以缓解,但仍有大约 1/3 患者属于难治性/复发性 DLBCL。利妥昔单抗联合化疗(rituximab-CHOP, R-CHOP)作为新的标准治疗方案明显提高了 DLBCL 的疗效,但针对 R-CHOP 治疗失败的研究仍是一个难题。因此,需要不断探索新的化疗方案以及自体干细胞移植(autologous stem cell transplant, ASCT)后维持治疗的方法,提高 DLBCL 患者的总生存期(overall survival, OS)。由于 DLBCL 疾病本身的难治性、患者年龄因素以及可能的合并症等原因,大多数 DLBCL 患者没有条件进行 ASCT。因而,对于不能进行 ASCT 的 DLBCL 患者如何进行治疗成为了新的研究热点。

### 1 难治性/复发性 DLBCL 的诊断标准

目前,国内外专家对于难治性 DLBCL 尚无公认定义,多数倾向于指经过标准方案化疗或移植后病变组织范围缩小 < 50% 或出现新的病变<sup>[1]</sup>。复发性 DLBCL 主要指 DLBCL 经治疗完全缓解后出现新的病灶。因此,对于 DLBCL 患者,采用一线治疗方案后可分为 3 组:(1)完全缓解后复发性 DLBCL 者;(2)长期仅达部分缓解者;(3)难治性 DLBCL 患者。不同分组,其预后显著不同。难治性 DLBCL 患者有时能从挽救性治疗中获益,但预后一

般较差;部分缓解 DLBCL 患者复发性有时能获益于非交叉耐药的挽救方案、大剂量化疗联合自体干细胞移植(high-dose chemotherapy-autologous stem cell transplant, HD-ASCT),而缓解后复发性 DLBCL 患者通过新的治疗后预后相对较好<sup>[1]</sup>。

### 2 DLBCL 治疗进展

#### 2.1 具备 HD-ASCT 条件的 DLBCL 患者

2.1.1 挽救性治疗 在利妥昔单抗应用前,针对具备 HD-ASCT 条件的 DLBCL 患者的治疗目标是进行无交叉耐药的挽救性治疗以减少肿瘤负荷,并了解 DLBCL 患者对化疗的敏感性。移植前不一定达到完全缓解(complete remission, CR),但是对化疗敏感是影响预后的主要因素,ASCT 前进行正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)检查,结果为阴性的 DLBCL 患者其预后最好<sup>[2]</sup>。

随着利妥昔单抗广泛应用于临床,尤其是利妥昔单抗联合二线化疗方案(如 ESHAP、DHAP、ICE、GDP、GemOX、MINE)作为解救方案,挽救性治疗后的 DLBCL 患者 OS 和总反应率(overall response rate, ORR)明显提高。但大多数难治性/复发性

[基金项目] 重庆市卫生局科研项目(No. 2009-2-21)。Project supported by Foundation of Science and Technology of Chongqing Health Bureau (No. 2009-2-21)

[作者简介] 史丽君(1986-),女,四川省广元市人,硕士,主要从事白血病基础与临床研究。E-mail: shilijun0729@163.com

[通信作者] 陈林(Chen Lin, corresponding author), E-mail: chenlincq@sina.com

DLBCL 患者挽救性治疗前已接受了利妥昔单抗治疗, 挽救性治疗前使用利妥昔单抗是不利预后因子<sup>[3-4]</sup>; 并且患者粒系减少及发热的发生率较高<sup>[5]</sup>。

近期完成的多中心 II 期复发性侵袭性淋巴瘤的合作试验 (collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma, CORAL) 研究, 其目的在于进一步选择 DLBCL 挽救性治疗方案, 并评估 HD-ASCT 后利妥昔单抗治疗的效果。结果<sup>[6]</sup>显示, 分别采用 ICE (异环磷酰胺、卡铂、足叶乙苷) + 利妥昔单抗和 DHAP (地塞米松、顺铂、阿糖胞苷) + 利妥昔单抗作为挽救性治疗, 两组间 ORR、OS、无病进展生存期 (progression-free survival, PFS) 比较无明显差异; 同时, 大于 1/3 的 DLBCL 患者治疗无效, 其中仅一半患者能进行 ASCT。鉴于 R-DHAP 花费较少, 该研究认为 R-DHAP 更适合作为挽救性治疗方案。该研究还发现, 治疗前给予利妥昔单抗治疗的患者较未用利妥昔单抗患者的 ORR 差 (51% vs 83%,  $P < 0.001$ ); 3 年无病生存期 (event-free survival, EFS) 亦明显不同 (21% vs 47%,  $P < 0.001$ )。在诱导治疗后 1 年内复发性 DLBCL 患者的预后更差些; 而这类患者大多数之前用过利妥昔单抗, 类似结果在其他一些研究<sup>[7-8]</sup>中也有报道。因此, 对于给予利妥昔单抗治疗耐药的 DLBCL 患者是否需要重新给予含利妥昔单抗方案的挽救性治疗, 尽管尚无明确的数据显示患者是否获益, 但由于利妥昔单抗可以减少疾病发病率以及具有与其他化疗药物之间的协同作用, 利妥昔单抗还是应该考虑使用<sup>[9]</sup>。挽救性方案只是治疗策略的第一部分, 最终治愈 DLBCL 患者的可能非常有限, 因此, 还需开展一些新的临床试验进一步研究。

**2.1.2 HD-ASCT** 目前, 在进行 HD-ASCT 前, 对于 DLBCL 患者没有标准的预处理方案, 通常情况下一般选择 BEAM 方案 (卡莫司汀 + 足叶乙苷 + 阿糖胞苷 + 美法仑)、CBV 方案 (环磷酰胺 + 卡莫司汀 + 足叶乙苷) 或全身照射 (total body irradiation, TBI) 非骨髓性的方案。有报道<sup>[10]</sup>显示, HD-ASCT 移植前若采用化疗作为预处理方案, 可继发急性白血病和 (或) 骨髓增生异常综合征。因此, 建议采用 BEAM 或 CBV 联合局部放疗的预处理方案<sup>[11]</sup>。

放射免疫治疗法 (radioimmunotherapy, RIT) 提高了对 DLBCL 患者预处理的疗效, T 是 TBI 的一个转变, 能在移植之前提供一个靶向放射治疗。目前临床上研究较多的是美国 FDA 批准的以 CD20 抗原为靶标的钇<sup>[90Y]</sup>标记的替伊莫单抗 (如 90Y-ibritumomab tiuxetan, zevalin) 以及碘标记的托西莫单抗 (<sup>131</sup>I-tositumomab, bexxar) 靶向放射治疗。多项研

究<sup>[12-13]</sup>显示, 与传统的预处理方案相比, RIT 联合标准化疗预处理后, 接受 HD-ASCT 治疗的 DLBCL 患者的 OS 和 PFS 均有显著性提高, 而总的毒副作用与传统化疗预处理方案相当。骨髓移植 (bone marrow transplantation, BMT) 临床试验网络中心已经完成一项关于比较 BEAM 分别联合利妥昔单抗或托西莫单抗在复发性 DLBCL 患者中应用的随机试验, 但这项试验的结果被正式报道之前, RIT 仍作为经验性的预处理方案。

关于 HD-ASCT 治疗后 DLBCL 患者是否需要给予维持治疗, 以改善难治性/复发性 DLBCL 患者预后的研究已经开展。CORAL 研究正在评估利妥昔单抗作为 HD-ASCT 治疗后维持治疗的疗效, 但初步分析结果尚未能显示利妥昔单抗在维持治疗方面的优势。已有报道<sup>[14]</sup>显示, 利妥昔单抗能引发患者血细胞减少以及增加患者感染的风险。因此, 目前尚不推荐利妥昔单抗作为临床应用。其它新药如硼替佐米、伏立诺他作为维持治疗方法目前也尚在研究中。目前, HD-ASCT 对难治性/复发性 DLBCL 患者的预后的促进作用还非常有限, 为了提高大多数 DLBCL 患者的预后, 还需不断研究新的挽救性治疗方案。

**2.1.3 HD-ASCT 后 DLBCL 的复发** 大多数 DLBCL 患者预后非常差, HD-ASCT 后复发性 DLBCL 患者的中位 OS 仅 3 个月<sup>[15]</sup>。由于这些 DLBCL 患者大多较年轻且无其它疾病, 复发性 DLBCL 可再予异基因干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, alloSCT); 但 alloSCT 治疗后的 DLBCL 患者的预后亦不乐观<sup>[16]</sup>。HD-ASCT 之后 DLBCL 患者能否长期缓解、alloSCT 之前化疗敏感程度<sup>[17]</sup>以及 alloSCT 时的肿瘤分期<sup>[18]</sup>都会影响 DLBCL 患者接受 alloSCT 治疗后的预后。因此, 对于复发性 DLBCL 患者, 如果考虑进行 alloSCT, 移植前还需谨慎评估预后因素。Hardy 等<sup>[19]</sup>报告, HD-ASCT 移植后肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 输注可改变 alloSCT 后复发性 DLBCL 患者的预后。

## 2.2 不具备 HD-ASCT 治疗条件的 DLBCL 患者

这类 DLBCL 患者多为老年人, 并且多为非生发中心来源<sup>[20]</sup>, 预后非常差, 给予传统的挽救性治疗并不能有效控制疾病, 且患者死亡率非常高<sup>[21]</sup>。因此, 延缓疾病进展以及考虑所用药物的毒性作用成为这类患者治疗的目标。临床上, 一般选择利妥昔单抗联合单一化疗方案进行治疗, 且有研究<sup>[22]</sup>显示, 在老年 DLBCL 患者中选择 14 d 为一疗程的

R-CHOP14 方案比标准的 21 d 为一疗程的 R-CHOP21 方案效果更好,而毒性作用并未增加。其他的如吉西他滨、大剂量阿糖胞苷的挽救性方案也被采用,还有研究者正在探索低剂量化疗方案<sup>[23]</sup>联合一些新型口服药物<sup>[24]</sup>用于老年 DLBCL 患者的治疗。一项关于雷利度胺在复发性、侵袭性 DLBCL 患者中应用的 II 期临床试验结果<sup>[25]</sup>显示,其有效率 (effective rate, RR) 为 35%。Plitidepsin 是一种来源于海洋植物的抗肿瘤药,是一种潜在的 DLBCL 抑制剂,且可与利妥昔单抗发挥协同作用治疗淋巴瘤,目前尚在 II/III 期临床试验中<sup>[26]</sup>。

### 2.3 基因表达的靶向治疗

对 DLBCL 以及其相关肿瘤基因的表达进行分析,有助于理解 DLBCL 耐药机制以及判断哪些 DLBCL 患者可能对标准治疗产生耐药。分析结果显示,靶向治疗能提高 DLBCL 患者的预后,据此,一些新的靶向治疗成为研究热点。

**2.3.1 蛋白酶抑制剂** 蛋白激酶 C 在难治性 DLBCL 中表达增多,Enzastaurin 是一种蛋白激酶 C 抑制剂。美国一项 II 期临床试验<sup>[27]</sup>表明,Enzastaurin 能延长难治性/复发性 DLBCL 患者的 PFS。一项关于 Enzastaurin 与安慰剂分别作为第 1 次缓解后 DLBCL 患者的维持治疗的 III 期临床试验已经完成,数据正在分析中。*PIMI* 基因与 *BCL6* 基因在淋巴瘤生成中起一定作用,*PIMI* 编码丝氨酸/苏氨酸激酶,因此 *PIMI* 激酶抑制剂也可能治疗 *BCL6*/*PIMI* 阳性的淋巴瘤患者<sup>[28]</sup>。

**2.3.2 BCR 信号通路抑制剂** BCR 在 DLBCL 中能参与提供重要的细胞生存信号<sup>[29]</sup>,DLBCL,尤其是活化的 B 细胞 (activated B-cell like, ABC) 型 DLBCL,肿瘤细胞的存活依赖于 BCR 信号。BCR 的下游是脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, SYK),它能调节和增强 BCR 的信号。有报道<sup>[30]</sup>显示,SYK 抑制剂在体外能抑制 ABC 型 DLBCL 肿瘤细胞的存活;目前 SYK 抑制剂已用于临床试验<sup>[31]</sup>。SYK 下游的其它靶点还有 Brutons 酪氨酸激酶和 PI3-K,针对这些激酶的靶向治疗也正在研究中。

**2.3.3 核因子 NF- $\kappa$ B** NF- $\kappa$ B 在 ABC 型 DLBCL 中异常激活,NF- $\kappa$ B 可成为 DLBCL 治疗的潜在靶点。硼替佐米能阻碍 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白 I $\kappa$ B- $\alpha$  的磷酸化降解,从而抑制 NF- $\kappa$ B 激活。Dunleavy 等<sup>[32]</sup>对复发性 DLBCL 患者给予单独硼替佐米或硼替佐米联合表柔比星进行化疗,结果显示,ABC 型 DLBCL 患者与生发中心 (germinal center, GCB) 型 DLBCL 患者接受单独硼替佐米治疗均无明显效果,但硼替

佐米联合化疗时,ABC 型 DLBCL 患者的反应效果明显优于 GCB 型 DLBCL 患者 (83% vs 13%,  $P < 0.001$ ),其中位 OS 亦明显不同 (10.8 月 vs 3.4 月,  $P = 0.003$ )。硼替佐米联合蛋白酶抑制剂以及组蛋白脱乙酰酶抑制剂在试验研究中也取得一定成效,目前正在 I 期试验中<sup>[33]</sup>。

**2.3.4 肿瘤微环境的免疫调节剂** 雷利度胺具有抗血管生成以及调节肿瘤微环境的作用,在复发性 DLBCL 患者中有一定治疗效果<sup>[25]</sup>,但雷利度胺在 ABC 型 DLBCL 患者中的治疗效果有限<sup>[34]</sup>。

**2.3.5 c-Myc<sup>+</sup> 和 c-Myc<sup>+</sup> Bcl-2 异常** c-Myc 高表达的 DLBCL 患者预后较差,2 年 OS 小于 30%<sup>[35]</sup>。c-Myc<sup>+</sup> DLBCL 患者常伴随 Bcl-2 易位或者过度表达,此类 DLBCL 患者给予标准治疗后预后非常差<sup>[36]</sup>。Navitoclax 是抑制 Bcl-2 和 Bcl-xl 的小分子药物,其在 DLBCL 治疗中的效果尚在研究中<sup>[37]</sup>。c-Myc 可调节激酶 A 和 B 的表达,这些激酶的表达水平在 c-Myc<sup>+</sup> B 细胞淋巴瘤中明显增加<sup>[38]</sup>;此类激酶抑制剂能在体内靶向抑制 DLBCL 肿瘤细胞,且无明显毒副作用,目前此类激酶抑制剂以及其联合其它药物的临床试验正在进行中。

**2.3.6 Bcl-6 抑制剂** ABC 型 DLBCL 和 GCB 型 DLBCL 肿瘤细胞的增殖都依赖于 Bcl-6 的表达。Bcl-6 抑制剂尚在临床试验期。已有研究<sup>[38]</sup>显示,Bcl-6 抑制剂能在体内外能杀灭 DLBCL 肿瘤细胞。其他如 JAK2 抑制剂能使 JAK2、STAT3 去磷酸化,从而抑制 JAK2 阳性的 DLBCL 肿瘤细胞,且对 JAK2 表达阴性的 DLBCL 细胞亦有轻微抑制作用;同时,可通过监测 DLBCL 患者血清中 IL-10 水平来判断 JAK2 靶向治疗的效果<sup>[39]</sup>。Lohr 等<sup>[40]</sup>检测出 K-Ras、BRAF、Notch1 可能在一些 DLBCL 患者的发病机制中起重要作用,这为新的靶向治疗提供了研究方向。

## 3 结 语

总之,尽管 DLBCL 患者的总体预后改善了,但 DLBCL 的复发仍然是导致 DLBCL 患者病死率增多的主要原因。对于少部分有条件进行移植的 DLBCL 患者,应及时进行 ASCT;但是 ASCT 对于多数难治性/复发性 DLBCL 患者总的疗效仍非常有限。不能进行 ASCT 移植的 DLBCL 患者可通过基因表达分析,筛出的一些适合的靶向治疗药物,给予基因靶向治疗。目前这些临床研究尚在进行中,由于这些基因靶向治疗药物毒性作用比较小,可能阻止疾病复发,提高 DLBCL 患者的 OS,改善难治性/复发性

DLBCL 患者的最终预后。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Friedberg JW. The American society of hematology education program book [ M ]. California, American Society of Hematology, 2011, 2011( 1 ): 498-505.
- [ 2 ] Johnston PB, Wiseman GA, Micallef INM. Positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose pre- and post-autologous stem cell transplant in non-Hodgkin's lymphoma [ J ]. Bone Marrow Transplant, 2008, 41( 11 ): 919-925.
- [ 3 ] Martín A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study [ J ]. Haematologica, 2008, 93( 12 ): 1829-1836.
- [ 4 ] Coiffier B, Thieblemont C, van den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte [ J ]. Blood, 2010, 116( 12 ): 2040-2045.
- [ 5 ] 田昱平, 澎亚洲, 彭飞. 利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤随机对照试验的 Meta 分析 [ J ]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18( 1 ): 63-69.
- [ 6 ] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [ J ]. J Clin Oncol, 2010, 28( 27 ): 4184-4190.
- [ 7 ] Chen YB, Hochberg EP, Feng Y, et al. Characteristics and outcomes after autologous stem cell transplant for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who failed initial rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone therapy compared to patients who failed cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone [ J ]. Leuk Lymphoma, 2010, 51( 5 ): 789-796.
- [ 8 ] Elstrom RL, Martin P, Ostrow K, et al. Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large B-cell lymphoma: Implications for the development of novel therapeutic strategies [ J ]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010, 10( 3 ): 192-196.
- [ 9 ] Friedberg JW. The American Society of Hematology education program book [ M ]. California, American Society of Hematology, 2005, 2005( 1 ): 329-334.
- [ 10 ] Armitage JO, Carbone PP, Connors JM, et al. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients [ J ]. J Clin Oncol, 2003, 21( 5 ): 897-906.
- [ 11 ] Biswas T, Dhakal S, Chen R, et al. Involved field radiation after autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [ J ]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77( 1 ): 79-85.
- [ 12 ] Vose JM, Bierman PJ, Enke C, et al. Phase I trial of iodine-131 tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma [ J ]. J Clin Oncol, 2005, 23( 3 ): 461-467.
- [ 13 ] Nademane A, Forman S, Molina A, et al. A phase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma [ J ]. Blood, 2005, 106( 8 ): 2896-2902.
- [ 14 ] Lim SH, Zhang Y, Wang Z, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplant for high-risk B-cell lymphoma induces prolonged and severe hypogammaglobulinemia [ J ]. Bone Marrow Transplant, 2005, 35( 2 ): 207-208.
- [ 15 ] Vose JM, Bierman PJ, Anderson JR, et al. Progressive disease after high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancy: Clinical course and patient follow-up [ J ]. Blood, 1992, 80( 8 ): 2142-2148.
- [ 16 ] Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: An analysis from the lymphoma working party of the European group for blood and bone marrow transplantation [ J ]. Blood, 2002, 100( 13 ): 4310-4316.
- [ 17 ] van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the european group for blood and marrow transplantation registry [ J ]. J Clin Oncol, 2011, 29( 10 ): 1342-1348.
- [ 18 ] Rigacci L, Puccini B, Doderio A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: A GITMO study [ J ]. Ann Hematol, 2012, 91( 6 ): 931-939.
- [ 19 ] Hardy NM, Fellowes V, Rose JJ, et al. Costimulated tumor-infiltrating lymphocytes are a feasible and safe alternative donor cell therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation [ J ]. Blood, 2012, 119( 12 ): 2956-2959.
- [ 20 ] Mareschal S, Lanic H, Ruminy P, et al. The proportion of activated B-cell like subtype among de novo diffuse large B-cell lymphoma increases with age [ J ]. Haematologica, 2011, 96( 12 ): 1888-1890.
- [ 21 ] Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients [ J ]. J Clin Oncol, 2007, 25( 14 ): 1916-1923.
- [ 22 ] Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al. RCHOP14 vs RCHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnoses diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma [ J ]. J Clin Oncol, 2011, 29( 15 ): 8000.
- [ 23 ] Shin HJ, Chung JS, Song MK, et al. Addition of rituximab to reduced-dose CHOP chemotherapy is feasible for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma [ J ]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69( 5 ): 1165-1172.
- [ 24 ] Coleman M, Martin P, Ruan J, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide ( PEP-C ) oral combination chemotherapy regimen for recurring refractory lymphoma: Low-dose metronomic, multidrug therapy [ J ]. Cancer, 2008, 112( 10 ): 2228-2232.
- [ 25 ] Wiernik PH, Lossos IS, Tusciano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lympho-

- ma [ J ]. *J Clin Oncol*, 2008, 26( 30 ): 4952-4957.
- [ 26 ] Barboza NM, Medina DJ, Budak-Alpdogan T, et al. Plitidepsin ( aplidin ) is a potent inhibitor of diffuse large cell and Burkitt lymphoma and is synergistic with rituximab [ J ]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13( 2 ): 114-122.
- [ 27 ] Robertson MJ, Kahl BS, Vose JM, et al. Phase II study of enzastaurin, a protein kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ J ]. *J Clin Oncol*, 2007, 25( 13 ): 1741-1746.
- [ 28 ] Baron BW, Anastasi J, Hvjek EM, et al. PIM1 gene cooperates with human BCL6 gene to promote the development of lymphomas [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109( 15 ): 5735-5739.
- [ 29 ] Chen L, Monti S, Juszczynski P, et al. SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma [ J ]. *Blood*, 2008, 111( 4 ): 2230-2237.
- [ 30 ] Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia [ J ]. *Blood*, 2010, 115( 13 ): 2578-2585.
- [ 31 ] Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma [ J ]. *Nature*, 2010, 463( 7277 ): 88-92.
- [ 32 ] Dasmahapatra G, Lembersky D, Kramer L, et al. The pan-HDAC inhibitor vorinostat potentiates the activity of the proteasome inhibitor carfilzomib in human DLBCL cells *in vitro* and *in vivo* [ J ]. *Blood*, 2010, 115( 22 ): 4478-4487.
- [ 33 ] Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype [ J ]. *Cancer*, 2011, 117( 22 ): 5058-5066.
- [ 34 ] Wilson WH, O'Connor OA, Czuczman MS, et al. Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: A phase I dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity [ J ]. *Lancet Oncol*, 2010, 11( 12 ): 1149-1159.
- [ 35 ] Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab [ J ]. *J Clin Oncol*, 2010, 28( 20 ): 3360-3365.
- [ 36 ] Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: The critical factors associated with survival [ J ]. *Blood*, 2009, 114( 11 ): 2273-2279.
- [ 37 ] den Hollander J, Rimpi S, Doherty JR, et al. Aurora kinases A and B are up-regulated by Myc and are essential for maintenance of the malignant state [ J ]. *Blood*, 2010, 116( 9 ): 1498-1505.
- [ 38 ] Cerchietti LC, Ghetu AF, Zhu X, et al. A small-molecule inhibitor of BCL6 kills DLBCL cells *in vitro* and *in vivo* [ J ]. *Cancer Cell*, 2010, 17( 4 ): 400-411.
- [ 39 ] Gupta M, Han JJ, Stenson M, et al. Elevated serum IL-10 levels in diffuse large B-cell lymphoma: A mechanism of aberrant JAK2 activation [ J ]. *Blood*, 2012, 119( 12 ): 2844-2853.
- [ 40 ] Lohr JG, Stojanov P, Lawrence MS, et al. Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma ( DLBCL ) by whole-exome sequencing [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109( 10 ): 3879-3884.
- [ 收稿日期 ] 2012 - 08 - 18 [ 修回日期 ] 2012 - 11 - 24  
[ 本文编辑 ] 周玲琳

· 科技动态 ·

## 补体 - 血小板系统特异性提呈李斯特菌至脾脏 CD8<sup>+</sup> 树突状细胞

革兰阳性菌李斯特菌感染后,机体的天然免疫系统会及时清除入侵的细菌,从而免除其对机体的伤害;但如果细菌清除得过快或过干净,将不足以激活机体的适应性免疫系统,机体对继发感染则不能做出迅速有效的反应。如何解决这一矛盾呢? Busch 教授研究组的论文指出,血液中的李斯特菌可依赖补体 C3 的活化,特异性结合血小板;如采用眼镜蛇毒素清除补体 C3,则几乎检测不到李斯特菌与血小板的结合。为明确具体发挥作用的补体激活途径,该研究组利用 C4 敲除小鼠进行了同样的实验,发现该种结合不受影响,提示补体活化的旁路途径在李斯特菌与血小板的结合中起着重要的作用。进一步研究发现,血小板可以将与其结合的李斯特菌特异性提呈给脾脏中 CD8<sup>+</sup> 树突状细胞( dendritic cell, DC )。清除血小板或补体 C3 后,脾脏中李斯特菌明显减少。采用流式细胞术筛选脾脏中捕获李斯特菌的细胞亚群,发现脾脏中 CD8<sup>+</sup> DC 能大量捕获李斯特菌和血小板,而其他细胞亚群对李斯特菌以及血小板的捕获能力明显不足。此外,CD8<sup>+</sup> DC 在交叉提呈以及耐受的诱导过程起着重要的作用。血小板将血液中李斯特菌特异性提呈给脾脏中 CD8<sup>+</sup> DC,激发 CD8<sup>+</sup> DC 对李斯特菌的交叉提呈,从而更好地激发适应性免疫系统对李斯特菌的识别。

该论文证明,机体的固有免疫系统,主要是巨噬细胞,清除血液中大量的细菌,同时补体 - 血小板系统将少量细菌传递给脾脏中 CD8<sup>+</sup> DC,激活适应性免疫系统,完成对细菌的识别,从而在继发感染中做出迅速有效的反应。对其他革兰阳性菌的检测发现,与李斯特菌一样,它们在血液可与血小板特异性结合,然而该结合是否和李斯特菌感染过程中的结合起到类似的作用,还有待于进一步验证。

[ 田军,朱天怡 摘译,许熊飞 审阅. Verschoor A, Neuenhahn M, Navarini AA, et al. *Nat Immunol*, 2011, 12( 12 ): 1194-1201.]