

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

本期导读：

肿瘤的免疫基因治疗——突破与挑战

胡 杨，魏 刚，陆伟跃

抗逆转录病毒药物制剂的研究进展

钟 艳，柴旭煜，王 健



微信号: cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

6

2019年6月

第50卷

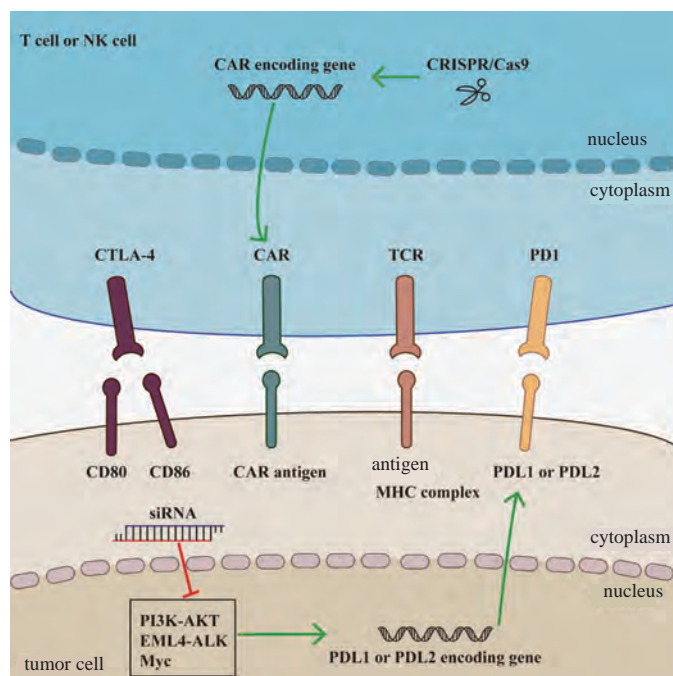
Vol.50 No.6

ISSN 1001-8255

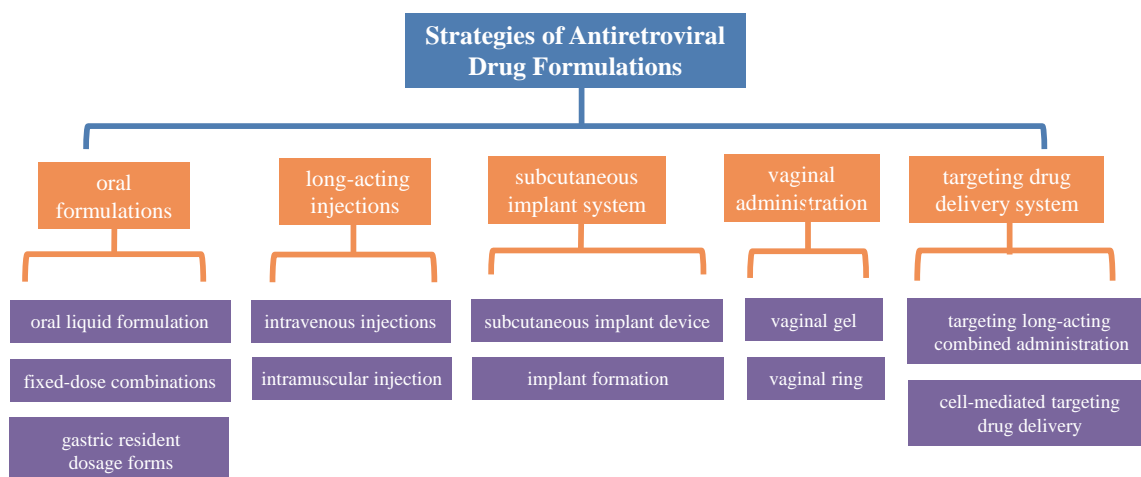


· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

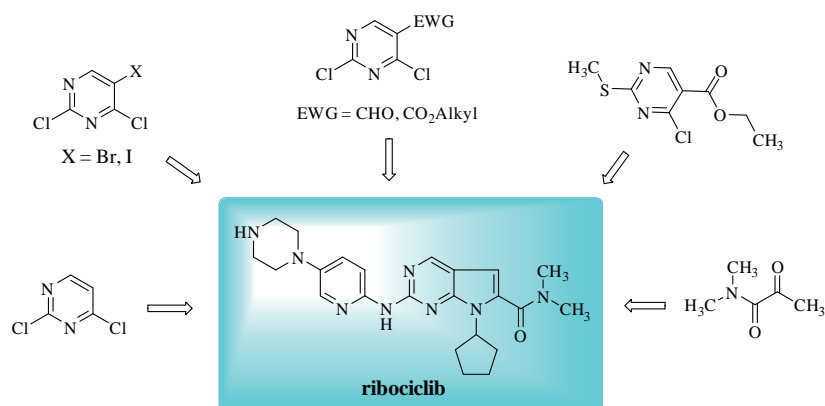
- 579** 肿瘤的免疫基因治疗——突破与挑战·····胡 杨, 魏 刚*, 陆伟跃
Immunogene Therapy of Tumors——Breakthrough and Challenge·····HU Y, WEI G*, LU W Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.001



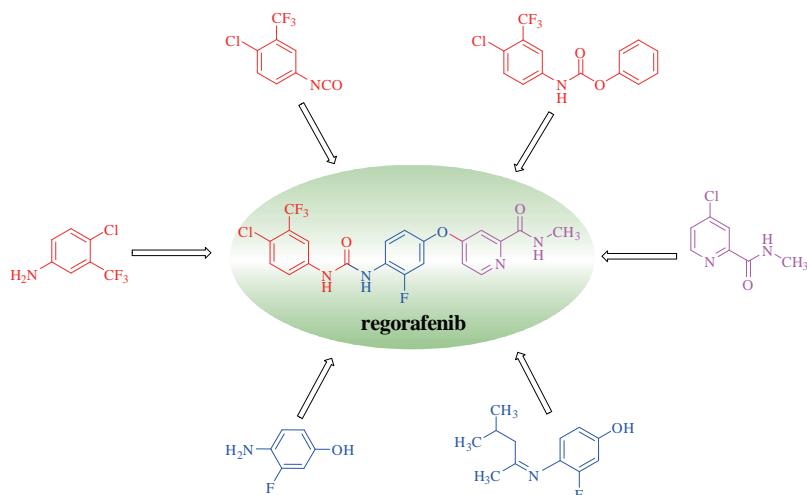
- 589** 抗逆转录病毒药物制剂的研究进展·····钟 艳, 柴旭煜*, 王 健
Research Progress of Antiretroviral Drug Formulations·····ZHONG Y, CHAI X Y*, WANG J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.002



- 596** 新型抗乳腺癌药瑞博西尼的合成研究进展.....翁智兵, 田 苗
Recent Advances in the Synthesis of Ribociclib as Anti-breast Cancer Drug.....
.....WENG Z B, TIAN M
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.003

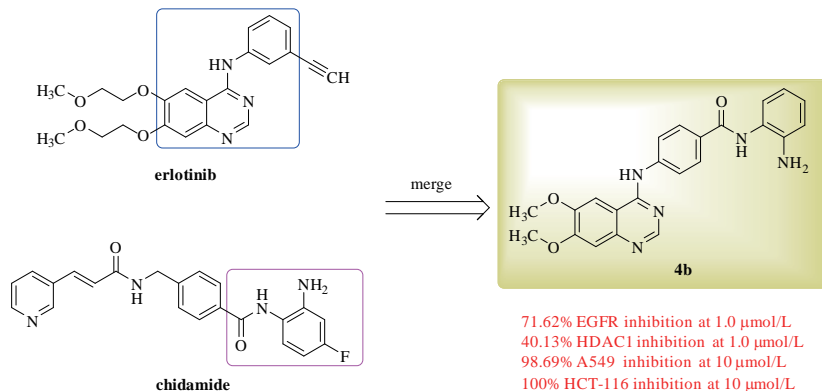


- 604** 瑞戈非尼合成研究进展.....汪蓓蕾, 王 倩, 杨德志*
Progress in Synthesis of Regorafenib.....WANG B L, WANG Q, YANG D Z*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.004

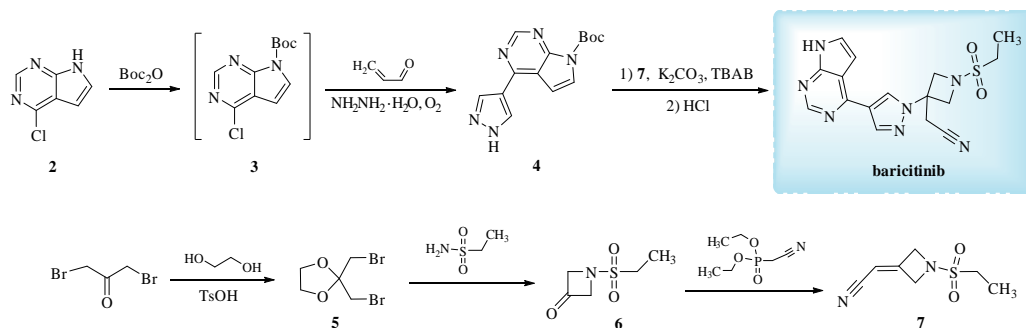


· 研究论文(Paper) ·

- 609** 苯甲酰胺类 EGFR/HDAC 双靶点抑制剂的合成及抗肿瘤活性.....郭 政, 张庆伟*, 张子学, 王文韬, 李建其
Synthesis and Biological Evaluation of Quinazolinyl-containing Benzamide Derivatives as Novel EGFR/HDAC Inhibitors.....GUO Z, ZHANG Q W*, ZHANG Z X, WANG W T, LI J Q
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.005

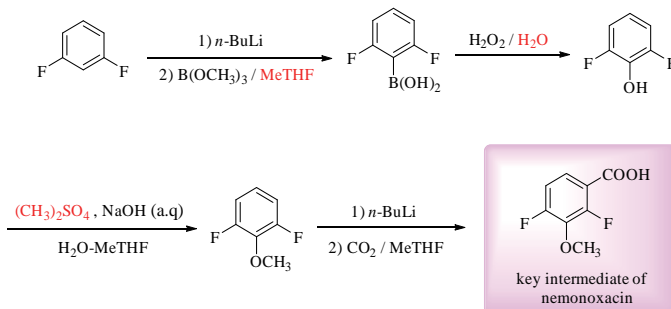


- 618** 巴瑞替尼的新合成方法.....黄 双, 杨 健*, 徐 强, 吴四清
 Synthesis of Baricitinib.....HUANG S, YANG J*, XU Q, WU S Q
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.006



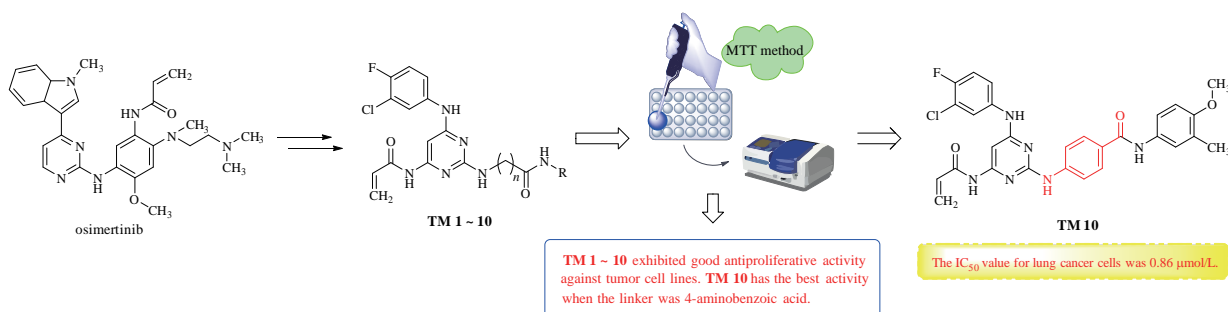
Baricitinib was prepared by a novel method in a total yield of 77.8%. The preparation of compound **6** from 1,3-dibromopropan-2-one, and compound **4** from **3** have not yet been reported in literature.

- 623** 奈诺沙星关键中间体 2,4-二氟-3-甲氧基苯甲酸的合成.....袁其亮, 钱 捷, 陈海峰, 张敬德, 宋鹏飞
 Synthesis of the Key Intermediate of Nemonoxacin 2,4-Difluoro-3-methoxylbenzoic Acid
YUAN Q L, QIAN J, CHEN H F, ZHANG J D, SONG P F
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.007

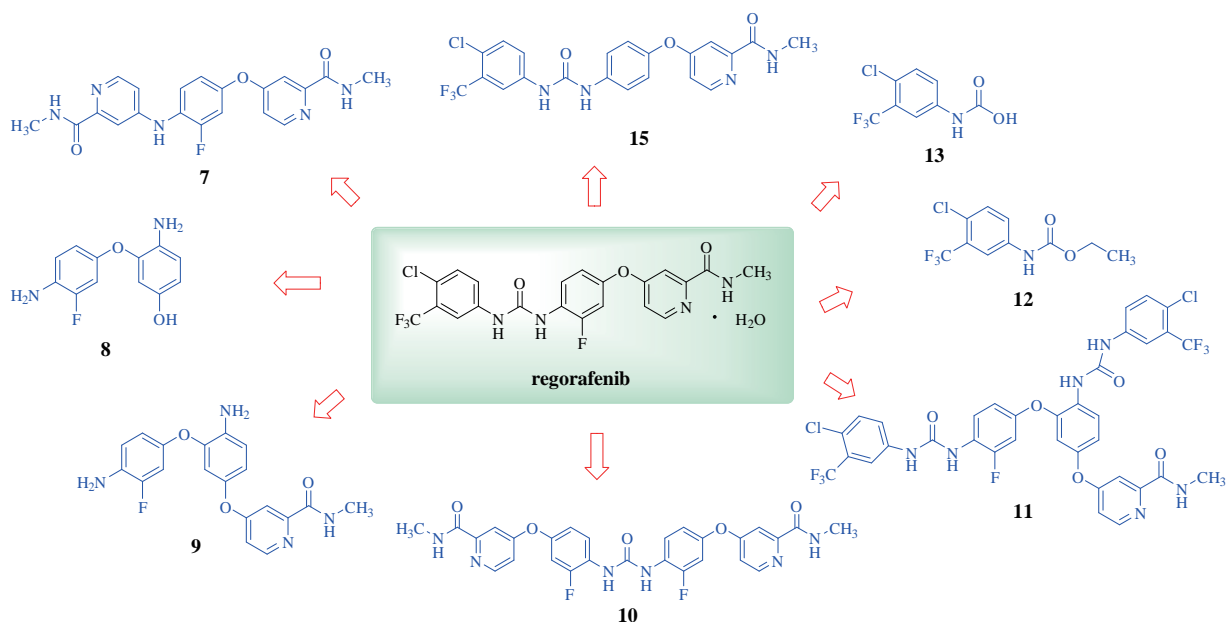


The overall yield was increased from 43.5% to 72.6%, and the process has been applied in industrial production.

- 626** 新型 2,4,6-三取代嘧啶类抗肿瘤化合物的合成及其抗肿瘤细胞增殖活性.....唐贞波, 白文钦, 王友国, 潘玉权, 张贵民*
 Synthesis of 2,4,6-Triaminopyrimidines Compounds and Their Antiproliferative Activity against Tumor Cells.....TANG Z B, BAI W Q, WANG Y G, PAN Y Q, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.008

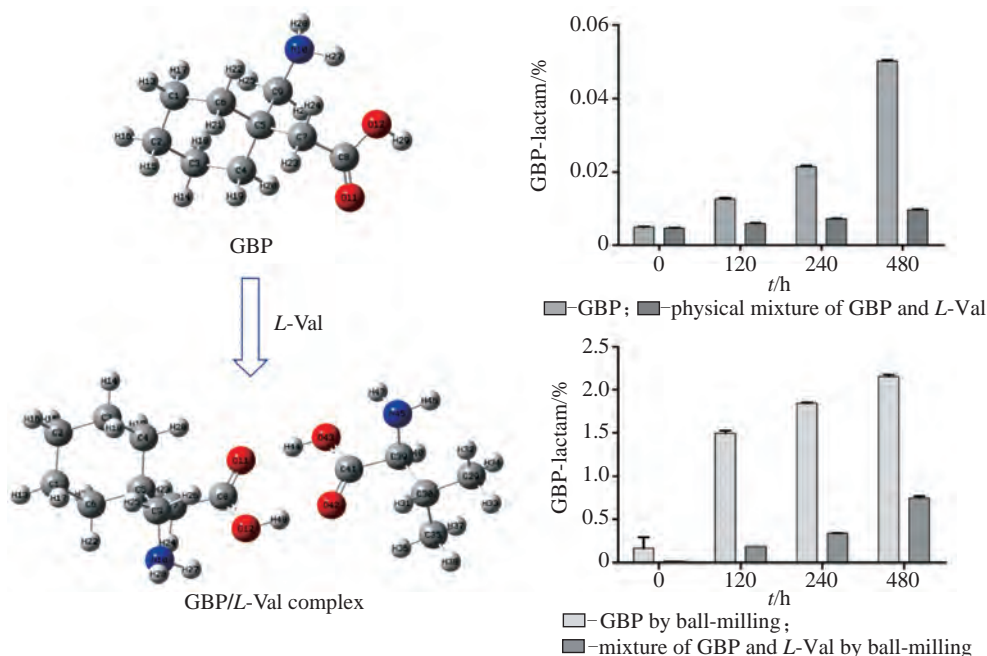


- 632** 瑞戈非尼有关物质的制备.....徐茂红, 汤 君, 张 强, 王 奎, 刘为中
Preparation of the Related Substances of Regorafenib.....
.....XU M H, TANG J, ZHANG Q, WANG K, LIU W Z
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.009

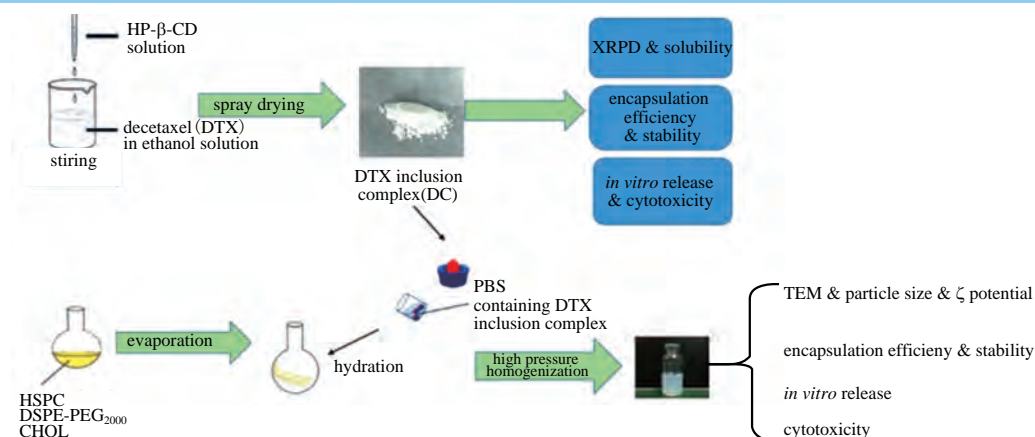


To perform the quality control of regorafenib, eight related substances were prepared.
And the related substances **8**, **10**, **12** and **13** have not been reported in literature.

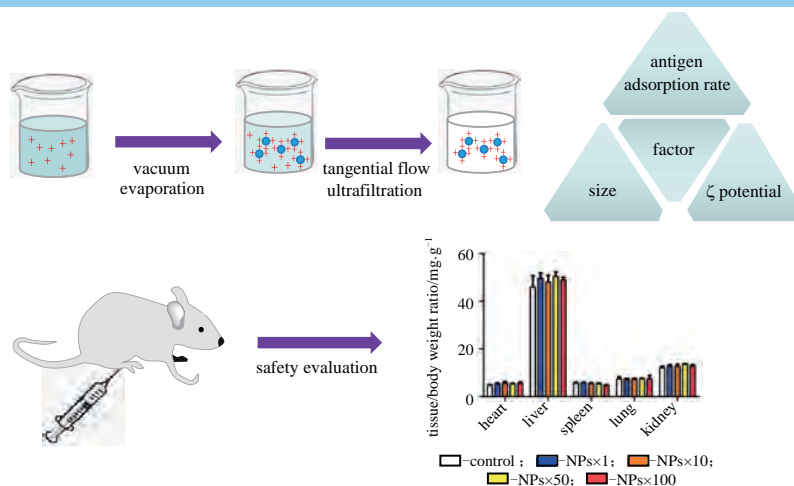
- 638** 基于计算药剂学探究 *L*-缬氨酸对加巴喷丁稳定性影响的机制.....
.....王嘉新, 杨理想, 许 莹, 王 浩, 栾瀚森*
Investigation on Mechanism of the Effect of *L*-Valine on Gabapentin Stability Based on
Computational Pharmacy.....WANG J X, YANG L X, XU Y, WANG H, LUAN H S*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.010



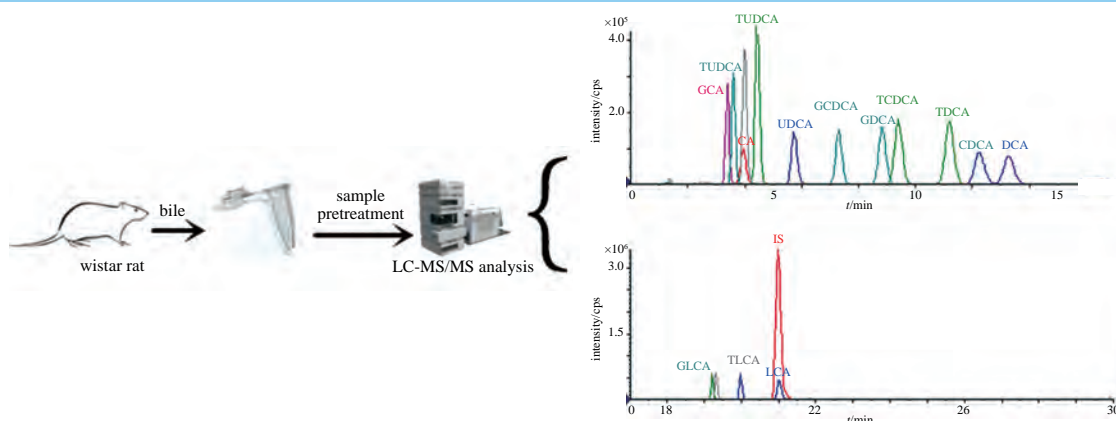
- 646 多西他赛包合物脂质体的制备与体外评价.....王 瑶, 张 磊, 王冠茹, 孙考祥*
Preparation and *in vitro* Evaluation of Docetaxel Inclusion Complex-loaded Liposomes.....
.....WANG Y, ZHANG L, WANG G R, SUN K X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.011



- 653 DDAB/PLA 纳米疫苗佐剂放大工艺研究及初步安全性评估.....刘美娟, 王连艳, 杨婷媛, 朱艳华*
Investigation of Scale-up Preparation for DDAB/PLA Nanoparticles Used as Vaccine Adjuvant and Preliminary Safety Assessment.....LIU M J, WANG L Y, YANG T Y, ZHU Y H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.012



- 660 LC-MS/MS 法测定大鼠胆汁中15种胆汁酸成分.....屈昱晨, 王猛猛, 俞蕴莉*, 张全英, 周文佳
Determination of 15 Bile Acids in Rat Bile Samples by LC-MS/MS.....
.....QU Y C, WANG M M, YU Y L*, ZHANG Q Y, ZHOU W J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.013



- 668 医保谈判准入创新生物制品支付标准调整机制研究.....丁锦希, 潘 越, 李 伟, 郝 丽, 吴逸飞
Adjustment Mechanism on Medical Insurance Payment Standard of Negotiated Innovative
Biological Drugs.....DING J X, PAN Y, LI W, HAO L, WU Y F
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.014
- 676 我国创新药的发展现状及趋势.....杨 庆, 刘玲玲, 周 斌*
Development Status and Trends of New Medicines in China.....YANG Q, LIU L L, ZHOU B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.015
- 681 我国医药产业转型升级的方向和重点.....王学恭, 杨杰荣
Development Directions for the Transformation and Upgrading of Chinese Pharmaceutical Industry
.....WANG X G, YANG J R
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.016
- 687 “一带一路”倡议下中印医药贸易竞争性与互补性分析.....孙子秋, 徐晓媛*
Analysis on the Competitiveness and Complementarity of Chinese and Indian Medicine Trade
under the Belt and Road.....SUN Z Q, XU X Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.05.017

· 其他 ·

广告索引 (667)

《中国医药工业杂志》征订 (694)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第6期 6月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.6 JUNE 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truiking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	郭琳琳	Executive Editor	GUO Linlin
出 版 单 位	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号 (200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*116*zh*P*20.00* *17*2019-06

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十五届编辑委员会
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》
(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

王广基* (WANG Guangji)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

丁 健* (DING Jian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

侯惠民* (HOU Huimin)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

陈 兵 (CHEN Bing)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志 (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

魏宝康 (WEI Baokang)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

董 琳 (DONG Lin)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 郭琳琳 (GUO Linlin)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

专论 Perspectives

肿瘤的免疫基因治疗——突破与挑战

胡 杨, 魏 刚*, 陆伟跃

(复旦大学药学院药剂学教研室, 智能化递药教育部与全军重点实验室(复旦大学), 上海 201203)

摘要: 免疫检查点疗法和嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (CAR-T) 的发展极大推动了肿瘤免疫治疗在基础和临床研究中的应用。免疫系统清除肿瘤主要包括 7 个关键步骤: 释放抗原、抗原呈递、激活 T 细胞、T 细胞转运、T 细胞浸润和存活、识别和消除肿瘤细胞。随着对肿瘤微环境的深入理解和基因编辑工具的快速发展, 基因免疫疗法在肿瘤治疗中发挥着重要作用。基因突变的肿瘤细胞通过表面分子变化逃避机体免疫应答, 这些突变的基因可以作为治疗的靶标。本文主要介绍免疫系统的抗肿瘤机制和肿瘤的免疫逃逸机制, 以及一些最新的基于基因的免疫疗法策略, 包括淋巴细胞疗法、免疫检查点疗法、细胞因子疗法和长链非编码 RNA 疗法等, 旨在为肿瘤的免疫基因治疗提供参考。

关键词: 免疫基因治疗; 肿瘤; 免疫调节; 免疫逃逸; 基因编辑

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)06-0579-10

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.001



【专家介绍】 陆伟跃, 男, 复旦大学特聘教授, 药剂学博士生导师, 享受国务院政府特殊津贴。智能化递药教育部及全军重点实验室首任主任, 973项目首席科学家。兼任中国药学会药剂专委会主任委员和纳米药物专委会副主任委员, 国家药品注册审评专家咨询委员会委员等。围绕药物靶向策略及递药系统研究方向, 主持国家和省部级项目 25 项, 发表 SCI 论文 140 余篇, 授权发明专利近 30 项, 获新药证书 2 项, 指导博士生获全国百篇优秀博士学位论文 2 篇。获教育部和上海市自然科学奖、中国药学会科学技术奖和中华医学科技奖、上海市育才奖和宝钢优秀教师奖等。

Immunogene Therapy of Tumors——Breakthrough and Challenge

HU Yang, WEI Gang*, LU Weiyue

(Key Lab. of Smart Drug Delivery (Fudan University), Ministry of Education and PLA, Dept. of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203)

ABSTRACT: Therapy approaches of immune checkpoint blockade and chimeric antibody receptor engineered T cell (CAR-T) have elicited remarkable clinical responses in cancer patients. The antitumor immunity process can broadly be divided into seven key steps: antigen release, antigen presentation, T-cell priming, trafficking of T cells, infiltration and survival of T cells, recognizing and killing of cancer cells. With the deepening understanding of tumor microenvironment and the rapid development of gene-editing tools, gene-based immunotherapy is playing a crucial role in cancer treatment. Tumor mainly evades immune response by molecule change. For example, gene loss of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten (PTEN) and phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway activation occur in multiple tumor types, which may be the potential target of the gene therapy. In order to provide a reference for cancer immunotherapy, this review mainly focuses on antitumor mechanism of the immune system, tumor evasion from the host immune response, and some of the most recent and promising gene-based strategies for immunotherapy, which are based on lymphocytes, immune checkpoint blockade, cytokines, and long non-coding RNAs. Besides, approved drug products for immunotherapy have been sorted out for better guidance in cancer treatment.

Key Words: immunogene therapy; tumor; immunoregulation; immune escape; gene editing

肿瘤的免疫治疗有着漫长而曲折的发展历史, Anton Chekhov 最早在 1884 年提出感染、炎症和一些肿瘤的发病有密切关联, 炎症不仅促发肿瘤的发生, 还与肿瘤的发展进程相关, 包括肿瘤细胞的形成、进展、逃逸、增生、浸润和转移等^[1]。在 20 世纪 90 年代末, 美国 FDA 批准白细胞介素 2 (interleukin 2, IL-2) 用于治疗恶性肿瘤患者, 真正的免疫疗法由此出现^[2]。近年来, 免疫检查点阻断疗法成功案例颠覆了人们对于肿瘤治疗的观念, 推动了抗肿瘤新药物的研发思路从依靠外界方式杀死肿瘤细胞向依靠自身免疫系统杀死肿瘤细胞的拓展。过去的研究主要阐明了恶性肿瘤发生的分子机制, 鉴别了许多诱发恶性肿瘤的遗传突变。然而, 由于肿瘤细胞会发生多种基因组缺失, 这就使

得针对致癌的遗传缺陷的靶向药物在初期治疗中有效, 但在肿瘤细胞出现耐药性后疗效大大减弱甚至无效。基因治疗的出现促生了“个体化”医学概念的发展, 基因编辑等新技术的发展进一步加速了基因治疗的进程。二代测序 (next generation sequencing, NGS) 技术的发展使对人类 DNA 或 RNA 样本中的碱基快速测序成为可能, 为肿瘤分子生物学和肿瘤分子诊断的研究提供了新的手段。CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats-Cas9) 技术能够系统地分析哺乳动物细胞中的基因功能, 对细胞基因组进行位点特异性修饰, 从而研究基因组重排和恶性肿瘤进展的关联, 使基因的免疫治疗成为可能^[3]。

1 免疫系统的抗肿瘤机能

免疫系统分为 2 个分支: 先天免疫系统和适应性免疫系统。2 个系统相互合作, 共同保护机体抵御外界环境的伤害。

先天免疫系统主要由血清蛋白、免疫细胞和物理屏障组成, 是机体对抗入侵病原体的第一道防护。先天免疫系统主要通过模式识别受体 (pattern

收稿日期: 2018-12-07

作者简介: 胡 杨(1995—), 女, 博士研究生, 专业方向: 新型黏膜给药系统以及新型基因递送系统。

通信联系人: 魏 刚(1974—), 男, 博士, 教授, 从事新型黏膜给药系统的基础及应用研究, 以及多肽蛋白质类药物的修饰与递送研究。

Tel: 021-51980091; Fax: 021-51980090

E-mail: weigang@shmu.edu.cn

recognition receptor, PRR) 发挥非特异性免疫作用, 如生殖系统编码的受体能识别不同入侵病原体中高度保守的分子结构, 活化后诱发细胞因子表达的信号级联放大。Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 是一类重要的模式识别受体, 主要出现在巨噬细胞、树突细胞和上皮细胞中, 当微生物突破机体的皮肤、黏膜等物理屏障, TLR 就可以识别它们并激活机体产生免疫细胞应答^[4]。先天免疫系统的免疫细胞主要包括吞噬杀灭外来病原体的吞噬细胞及负责识别和杀死受损内源细胞的自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell)。在肿瘤微环境中, 组织或细胞受到损伤、缺氧、应激等因素刺激后会将损伤相关分子模式的因子释放到细胞间隙或血循环中, 固有免疫细胞、树突细胞和巨噬细胞会对其进行识别和响应, 并且进一步促发适应性免疫反应。

适应性免疫系统由体液免疫和细胞免疫组成, 通过产生特异性抗体来保护机体。体液免疫中, 抗原与带有 B 细胞抗原受体的 B 淋巴细胞结合, 刺激后的 B 淋巴细胞克隆扩增。细胞免疫通过抗原特异性的细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTL) 直接杀死已被疾病损害的内源细胞。在淋巴细胞分化过程中, 编码抗原受体的基因随机重排, 产生大量的免疫细胞库, 对各种病原体 and 外来物质均产生免疫反应^[5]。抗肿瘤的免疫过程主要分为 3 个阶段。第一阶段是免疫激活, 包括抗原的释放和呈递, 以及 T 细胞激活。肿瘤特异性抗原是指仅表达于肿瘤细胞表面而不存在于正常细胞上的新抗原, 在抗肿瘤的免疫反应中发挥重要的作用。在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和黑色素瘤的全基因组研究中, 突变负荷和新抗原负荷与临床疗效呈正相关性^[6]。抗原的提呈通过抗原提呈细胞 (antigen-presenting cells, APCs) 来完成。树突细胞 (dendritic cells, DCs) 是一类重要的 APC, 可将抗原加工成蛋白水解肽并连接到主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) I 类和 II 类分子上形成抗原肽-MHC 分子复合物, 然后 DC 迁移到次级淋巴器官, 将抗原呈递给 T 淋巴细胞上的 T 细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR), 启

动抗原特异性免疫反应^[7-8]。T 细胞的活化依赖于 TCR 提供的抗原刺激信号和共刺激受体提供的共刺激信号。共刺激信号由 T 细胞上的共刺激受体与相应配体介导, 这些共刺激受体和配体属于免疫球蛋白超家族, 分别组成 B7 和 CD28 分子家族, 其中经典的 B7-1/B7-2-CD28/CTLA-4 共刺激通路能够调控 T 细胞的发育、分化、代谢、迁移等生理过程, 对细胞活化和耐受起重要的调节作用^[9]。第二阶段是肿瘤特异性 CTL 的浸润。CTL 要进入肿瘤部位, 逐步浸润, 并在肿瘤微环境中存活, 才能发挥对肿瘤细胞的杀伤作用。T 细胞在肿瘤引流淋巴结中被激活后, 主要通过血管系统到达肿瘤部位, 形成肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)。T 细胞浸润或活化与血管正常化紧密相关, 研究表明 CD4⁺ T 淋巴细胞的活化能够促进血管正常化^[10]。此外, 一项基因组研究表明, 肿瘤的新抗原负荷越强, 肿瘤部位淋巴细胞的浸润程度就越高, TILs 和记忆 T 细胞的数量就越多^[11]。免疫过程的最后阶段是杀伤肿瘤细胞, 由 CD8⁺ CTL 直接杀死肿瘤细胞或被病原体感染的细胞, 发挥免疫功能。综上所述, 免疫系统清除肿瘤主要包括 7 个关键步骤: 释放抗原、抗原呈递、激活 T 细胞、T 细胞转运、T 细胞浸润和存活、识别和消除肿瘤细胞^[6]。

2 肿瘤从宿主免疫系统的逃逸

FDA 批准的治疗前列腺癌的抗肿瘤疫苗 Provenge® (sipuleucel-T) 和治疗黑色素瘤的单克隆抗体 ipilimumab 的临床治疗效果并不乐观, 一个重要的原因就是肿瘤能够建立免疫抑制环境, 通过免疫检查点、肿瘤内皮血管、骨髓来源的抑制性细胞、MHC I 类分子缺失等作用实现肿瘤细胞从宿主免疫系统的逃逸。

免疫检查点通过促进 T 细胞衰竭发挥负调节功能, 衰竭型 T 细胞 (exhausted T cells, T_{ex}) 的增殖活性、细胞因子的分泌功能和细胞的溶解活性均减弱^[12]。抑制性检查点主要包括细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)/ 程序性死亡配体 1 (programmed

death ligand 1, PD-L1) 和 B/T 淋巴细胞衰减因子 (B and T lymphocyte attenuator, BTLA) 等。CTLA-4 通过下调 CD4⁺ 辅助性 T 细胞活性, 增加 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, T_{reg}) 介导的免疫抑制来传递抑制信号^[13], CTLA-4 与 TCR 和 CD28 的相互作用可抑制 T 细胞的增殖和 IL-2 分泌^[13-14]。PD-1 是一种免疫抑制受体, 主要表达于 MHC-TCR 参与以及 CD80/86-CD28 共刺激活化后的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞表面, PD-1 与 PD-L1 的结合可抑制 TCR 介导的淋巴细胞增殖和细胞因子分泌, 从而抑制免疫系统的抗肿瘤作用。在结直肠癌中, PD-L1 的表达与结直肠癌组织中的 Foxp3⁺ T_{reg} 细胞密度呈负相关, 证实了肿瘤细胞 PD-L1 的表达与肿瘤微环境中的 T_{reg} 细胞的功能发挥存在紧密关联^[15]。

肿瘤内皮血管能够抑制 T 细胞归巢, 阻碍肿瘤免疫治疗。肿瘤来源的血管内皮生长因子 A、白细胞介素 10 和前列腺素 E₂ 的协同作用可提高内皮细胞凋亡率, 诱导 Fas 配体 (Fas ligand, FasL) 的表达, 负面调控肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞的功能。若内皮细胞的 FasL 表达水平较高, 肿瘤部位的 CD8⁺ T 细胞就会减少, T_{reg} 的数量会相应增加。研究表明 FasL 在正常血管系统中没有表达, 在人和小鼠实体瘤的血管系统中选择性表达^[16]。除了 FasL, 内皮素 B 受体 (ET_BR) 也与 TIL 的缺失和患者存活时间短有关, 抑制 ET_BR 的表达能够增加 T 细胞与血管内皮细胞的黏附, 从而增强 T 细胞功能的发挥^[17]。

此外, 研究者发现在肿瘤患者体内骨髓来源的抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 的数量明显增加, MDSCs 是一群未成熟的骨髓细胞, 包括未成熟的 DC、巨噬细胞和中性粒细胞, MDSCs 能够通过多种途径来抑制免疫系统, 促进肿瘤的生长, 导致免疫治疗的失败^[18]。MDSCs 能够产生氧化应激, 消耗淋巴细胞所需的营养物质, 以及增强 T_{reg} 的免疫抑制功能, 从而抑制 T 细胞在肿瘤微环境中的增殖和活化。

MHC I 类分子的缺失也促进了肿瘤细胞的逃逸。MHC- I 分子几乎在每一个细胞上表达, 是体

内的“自我”标志, 许多肿瘤细胞或被病毒感染的细胞会减少细胞表面 MHC- I 分子的表达, 以逃避免疫应答。当原发性肿瘤细胞破坏基底膜、侵入周围组织并开始转移时, 人白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 的缺失以及肿瘤细胞表面 MHC- I 分子的表达减少都可以促进肿瘤细胞逃避 CTL 杀伤的作用^[19]。此外, 肿瘤的免疫抑制环境还与细胞代谢异常密切相关, 如吡嗪胺 2,3- 双加氧酶在肿瘤细胞中的高表达会造成局部 L- 色氨酸耗竭, 从而引起 CTL 发生细胞周期停滞或凋亡。肿瘤细胞膜表面存在大量的葡萄糖转运体, 糖酵解速率较高, 导致肿瘤微环境中的 T 细胞处于葡萄糖缺乏状态, 能量供应减少, 从而限制其功能的发挥^[6]。

3 肿瘤的免疫基因治疗

3.1 淋巴细胞疗法

淋巴细胞主要包括 NK 细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞, 能够识别外来抗原并对其进行中和或消除^[20]。由于肿瘤细胞来源于正常细胞, 免疫系统对生长失调的肿瘤细胞的有效识别具有一定挑战性, 基因组编辑的最新进展使对人类细胞进行有效的序列特异性干预成为可能^[21]。

3.1.1 T 细胞疗法

目前效应 T 细胞的过继细胞疗法 (adoptive cellular therapy, ACT) 主要分为嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antibody receptor engineered T cell, CAR-T) 和 TCR 嵌合型 T 细胞 (TCR-T) 两大类。CAR-T 疗法利用病毒载体将质粒或 mRNA 等 CAR 构建体转染到 T 细胞中, 使 T 细胞靶向识别暴露在肿瘤细胞表面的肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigens, TAAs), 对急性白血病和非霍奇金淋巴瘤体现出显著疗效, 被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一。CAR 是人工设计合成的跨膜蛋白, 包括细胞外、跨细胞膜以及细胞内 3 个部分。细胞外部分能识别特定抗原的单克隆抗体可变区 (scFV), 跨膜区能确保 CAR 在细胞膜上定位, 而细胞内区域则负责激活 T 细胞, 产生 T 细胞介导的免疫反应^[22]。在肿瘤特异性免疫应答失败的情况下, 患者自身的 T 细胞可以通过基因修饰来增强肿瘤特异性治疗,

从而清除肿瘤细胞。迄今为止最成功的 CAR 是靶向 B 细胞 CD19 抗原的 CAR, CD19 在正常 B 细胞以及大多数 B 细胞恶性肿瘤中表达, 包括慢性淋巴细胞白血病和 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤。输注 CD19 靶向的自体 T 细胞实现了高达 70%~90% 的应答率^[23-24], 在治疗复发性或难治性急性 B 淋巴细胞白血病患者中取得了持久性疗效, 且没有 B 细胞发育不良现象^[25]。

CAR-T 疗法虽然对血液肿瘤的疗效显著, 但仍存在着一些不良反应, 如脱靶效应、细胞因子风暴、插入突变等。因此, 利用 CRISPR-Cas9 等基因编辑技术对 T 细胞进行基因改造, 研发新的、具有强大抗肿瘤作用的效应细胞具有重要的理论意义和临床价值。研究表明, 将靶向 CD19 的 CAR 插入 TRAC (T-cell receptor α constant) 基因座能实现 TRAC-CAR 在多个供体中的同源和一致表达, 实现了 CRISPR/Cas9 基因组编辑在免疫治疗中的应用^[21]。Rapoport 等使用 CRISPR/Cas9 编辑 T 细胞, 表达了亲和力增强的 TCR, 在对晚期多发性骨髓瘤和滑膜细胞肉瘤的治疗中, TCR-T 能有效识别癌-睾丸抗原 (cancer-testis antigen), 进入患者骨髓中发挥免疫作用, 极大地改善了临床疗效^[26]。

CAR19 疗法的潜力已经在自体 and HLA 匹配的同种异体环境中得到证实^[27]。然而大多数临床试验中, 自体 ACT 的成本昂贵、耗时较长, 且很难从患者身上获得足量且状态良好的淋巴细胞。目前 CAR-T 细胞治疗的一个重要研究方向是怎样使用一个健康献血者的 T 细胞制备大量的 CAR-T 细胞, 以满足数百名患者的临床使用需求。通过引入 CAR 并破坏 T 细胞中的 TCR 和 CD52, Qasim 等报道预先制造的 CAR-T 细胞可以逃避其他宿主的免疫攻击, 在对患有复发性或难治性急性淋巴细胞白血病的婴儿的治疗中实现 28 d 内进入缓解期^[28]。利用慢病毒递送 CAR, 结合 CRISPR RNA 电穿孔技术破坏内源性 TCR 和 β -2-微球蛋白 (β 2-microglobulin, B2M) 基因, Ren 等研究出的通用型 CAR-T 细胞具备有效的抗肿瘤活性, 这种技术能被应用到临床, 作为肿瘤过继免疫治疗的替代方案^[29]。

Han 等使用 adnectin 来解决由非人单链可变片段 (scFv) 的免疫原性引起的宿主对 CAR-T 细胞的排斥反应。Adnectin 是一类衍生自人纤连蛋白的第十型 III 型结构域的亲和分子, 可以替代 scFv 作为 CAR 分子设计中的抗原结合部分, 用基于 adnectin 的 CAR 改造后的 T 细胞在异种移植肿瘤荷瘤小鼠中显示出抗肿瘤效力, 对靶细胞具有更高的选择性^[30]。

3.1.2 NK 细胞疗法

NK 细胞在识别肿瘤细胞之后, 能够通过多种途径诱导细胞凋亡, 发挥杀伤作用, 如表达膜 TNF 家族分子、释放杀伤介质穿孔素和颗粒酶、发挥抗体依赖的细胞毒作用等。但由于 NK 细胞在肿瘤患者体内数量、质量的下降和存在肿瘤逃逸机制, 其抗肿瘤功能未能得到充分发挥。通过 CAR 修饰 NK 细胞得到的 CAR-NK 细胞是一类对肿瘤细胞具有强力杀伤作用且 MHC 非依赖的淋巴细胞, 主要依赖于其表面活化受体和抑制受体的相互交叉调控^[4]。

现已有大量临床试验开始使用 CAR-T, 然而仅有两项 CAR-NK 的临床研究获批, 一项研究是在美国圣犹大儿童研究医院进行的治疗急性淋巴细胞白血病试验 (ClinicalTrials.gov; NCT00995137), 供体 NK 细胞与能够表达 IL-15 和 41BB 配体的 K562 细胞共培养, 配体的刺激能够实现 NK 细胞的特异性扩增, 扩增的 NK 细胞表面再修饰 CD19 受体, 获得 CAR-NK 细胞后回输到患者体内。另一项研究 (ClinicalTrials.gov; NCT01974479) 在新加坡国立大学医院开展, 使用的 CAR 结构与前者相同, 在 NK 细胞扩增过程中以 IL-2 代替 IL-15^[31], 同样取得了较好的效果。

CAR-NK 可用于同种异基因移植, 增强移植抗白血病效应 (graft-versus-leukemia, GvL) 和移植抗肿瘤效应 (graft-versus-tumor, GvT), 而不引起移植抗宿主反应 (graft-versus-host disease, GVHD)。实体瘤对非修饰的 NK 细胞会表现出不同程度的耐受, 但却对抗原依赖的 NK 细胞敏感。与 CAR-T 相比, NK 细胞因缺乏克隆扩增成为相对安全的效应细胞, 但转导技术和持久的增殖能力不

如 CAR-T 细胞。总体而言, NK 细胞生理周期短, 对靶细胞的识别能力和杀伤能力强, 在肿瘤的免疫治疗中具备较大的潜力^[4]。

3.2 免疫检查点疗法

免疫检查点疗法 (immune checkpoint therapy) 是一类通过调节 T 细胞活性来提高抗肿瘤免疫反应的治疗方法, 其中效果显著的是 CTLA-4 和 PD-1 两类免疫检查点的阻断剂。CTLA-4 表达于活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞, 与配体 CD86 (B7-2) 和 CD80 (B7-1) 结合。PD-1 表达于 T 细胞表面, 与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合, 抑制 T 细胞的活化及细胞因子的产生, 介导肿瘤细胞逃避 T 细胞毒性作用。由 FDA 批准的 3 种免疫疗法药物中, 1 种是特异性结合 T 细胞表面 CTLA-4 受体的抗体类药物 ipilimumab^[6], 另外 2 种是特异性结合 T 细胞表面 PD-1 受体的抗体类药物 pembrolizumab 和 nivolumab, nivolumab 对复发性或难治性霍奇金淋巴瘤患者的反应率高达 87 %, 疗效显著^[32]。

临床研究中, 免疫检查点疗法在超突变肿瘤中最有效。超突变肿瘤能够产生大量新抗原用于免疫细胞活化, 因错配修复缺陷而具有大量体细胞突变的肿瘤更容易受免疫检查点阻断。根据人类癌症基因组的研究结果^[33], 部分癌症突变是致癌基因和肿瘤抑制基因 (tumor suppressor gene, TSG) 的驱动突变, 实体瘤中磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 功能发生障碍, 磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K)- 蛋白激酶 B (AKT) 途径活化导致 PTEN 的功能缺失, 从而增强 PD-L1 的表达^[34]。在黑色素瘤中, PTEN 的缺失会通过抑制 T 细胞介导的肿瘤杀伤作用和 T 细胞在肿瘤部位的浸润来增强免疫耐受作用, 治疗方案中采用选择性 PI3K- β 抑制剂能够改善小鼠模型中抗 PD-1 和抗 CTLA-4 抗体的功效。在 NSCLC 中, PD-L1 的表达水平与棘皮动物微管相关类蛋白 4- 间变性淋巴瘤激酶 (EML4-ALK) 的存在呈正相关, 用特异性 ALK 抑制剂 alectinib 或 ALK siRNA 治疗可降低 PD-L1 表达^[35]。除了 TSG, Casey 等发现 Myc 致癌基因能上调肿瘤细胞表面 PD-L1 和 CD47 的表达, 从而抑制抗肿瘤反应^[36]。通过短发

夹 RNA (shRNA) 或用 BET (bromodomain and extra-terminal) 抑制剂 JQ1 抑制人 T 细胞 - 急性淋巴细胞白血病 (T-ALL) 细胞系的 CCRF-CEM 细胞中 Myc 的表达^[37], 能够降低 CD47 和 PD-L1 的表达, 从而增强抗肿瘤作用。

3.3 其他基因疗法

干扰素 (IFN) 是因免疫细胞和肿瘤细胞响应病原体的存在而产生的一类细胞因子, 能够引发免疫调节作用, 也可以作为基因的靶点发挥免疫治疗作用。I 型 IFN 能促进树突细胞和 CD8⁺ T 细胞的交叉激活, 而 II 型 IFN 能同时影响宿主和肿瘤细胞, 有利于排斥高免疫原性的肿瘤。一项研究表明, 对抗 CTLA-4 治疗无应答的黑色素瘤患者的肿瘤中, II 型 IFN 通路基因具有基因组缺陷^[38], 编码干扰素受体相关的 Janus 激酶 1 (JAK1) 或 Janus 激酶 2 (JAK2) 的基因突变可能也与肿瘤抗性有关^[39]。研究表明, 膀胱灌注 IFN- α 2B 治疗非肌层浸润性膀胱癌的疗效并不理想, 原因是药物在膀胱内的滞留时间太短, 而膀胱内基因给药能够解决这一问题, 实现 IFN- α 内源性的持续高表达, 显著提高治疗效果^[40]。

另一种基因疗法是使用长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNA)。lncRNA 是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA, 是先天免疫应答的成员之一, 发挥着抑制或促进炎症信号传导的作用。Toll 样受体能诱导 lncRNA 的表达^[41-42]。将脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 lncRNA Mirt2 作为检查点发挥作用, 可抑制炎症的异常激活, 并且调节巨噬细胞的极化^[4]。在乳腺上皮细胞中, lncRNA 与核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 的相互作用可减弱核因子 κ B 抑制蛋白激酶 (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK) 诱导的 I κ B 磷酸化, 防止炎症刺激中 NF- κ B 通路的过度活化^[43]。

4 临床应用与挑战

CAR-T 细胞免疫疗法的基本原理是招募免疫细胞精准攻击肿瘤细胞, 其关键就是利用基因工程的方法使 T 细胞表达 CAR。相比传统的肿瘤治疗手段, CAR-T 细胞免疫疗法具有特异性高、无化疗不良

反应、对治疗后复发肿瘤同样有效等优势。CAR-T疗法进入临床试验已超过15年,涉及多种实体瘤和血液系统肿瘤,全球范围内已经有2个产品获批上市(表1),临床试验数量正在大幅增加^[44]。美国癌症研究所的统计结果显示,截至2018年,全球共404个CAR-T项目处于临床试验阶段,涉及的靶点大约有47个,主要为CD19、CD20、CD22、GPC3和BCMA等^[45]。CAR-T治疗血液系统肿瘤效果显著,针对急性淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤等疾病均获得较好疗效。但CAR-T应用于治疗实体瘤的研究进展缓慢,其原因可能是实体瘤相关的肿瘤抗原不仅在肿瘤组织中表达,在正常组织中也有表达,而且实体肿瘤的组织液压力高,不利于CAR-T细胞进入肿瘤组织。因此,提高CAR-T细胞对肿瘤组织的选择性,使外周血输送的CAR-T细胞实现精准地实体瘤归巢,并维持其在肿瘤部位的活化,是推进CAR-T技术应用于实体瘤治疗的重要环节^[46]。CAR-T细胞免疫疗法面临的主要挑战还包括如何实现大规模临床应用。目前CAR-T治疗需要为不同的患者单独定制产品,属于个体化治疗。如何提高应用的便利性以及产业化的水平,突破治疗规模的局限,形成普适性的产品,是CAR-T技术广泛应用于临床所面临的有待解决的问题^[47]。

肿瘤形成的原因是由于细胞在基因水平上失去对生长的正常调控,因此肿瘤基因突变负荷决定了免疫原性。免疫检查点疗法通过恢复T细胞的功

能,利用机体的免疫系统杀死肿瘤细胞,肿瘤免疫原性的强弱很大程度上决定了临床治疗效果。目前临床上主要是利用针对PD-1或PD-L1设计的特定抗体进行免疫检查点治疗(表1),利用基因手段调控异常基因和免疫检查点的表达水平同样具有重要意义。在疾病发展过程中,有许多因素影响肿瘤的免疫应答,免疫检查点抑制剂仅仅针对效应T细胞识别肿瘤细胞这一环节发挥作用,如果免疫反应的其他环节出了问题,对免疫检查点治疗的响应率就会降低。免疫检查点抑制剂也可能发生耐药,其原因主要包括肿瘤表面缺乏可供免疫细胞识别的新抗原,肿瘤组织的T细胞浸润减少或者严重耗竭,或通过释放细胞因子等方式促进免疫抑制等。为了减少免疫耐药的发生,可将免疫冷肿瘤转化为热肿瘤,将TILs体外扩增后回输至体内,或将抗CTLA-4和抗PD-1联用等^[48]。临床应用时,首先要对患者进行初步筛选,具备高肿瘤突变负荷的患者是免疫检查点疗法的最佳适用人群,对于肿瘤突变负荷较低的患者,可以先通过放化疗杀死大量的肿瘤细胞,使这些死亡的细胞释放出具有免疫原性的蛋白供免疫细胞识别,此时进一步使用免疫检查点抑制剂激活免疫系统,提高免疫药物的响应率。联合用药遵循多效应叠加的原则,T细胞检查点抑制剂具有重叠性和特异性,免疫疗法与多模式疗法联合应用可产生协同作用,将成为抗肿瘤治疗极其重要的研究方向^[49]。

表1 批准上市的免疫治疗药物

Tab.1 Approved Drug Products for Immunotherapy

治疗策略	治疗机制	商品名称	适应证
淋巴细胞疗法	将患者的T细胞进行基因修饰,使其识别并攻击表达特定抗原的肿瘤细胞	Kymriah ^[50] Yescarta ^[51]	复发性或难治性急性B淋巴细胞白血病 非霍奇金淋巴瘤
	CTLA-4抑制剂,阻断免疫抑制性T _{reg} 细胞的作用	Yervoy	黑色素瘤
免疫检查点疗法 ^[52-53]	PD-1抑制剂,阻断PD-1/PD-L1信号通路,抑制肿瘤细胞生长	Opdivo Keytruda Libtayo	黑色素瘤、非小细胞肺癌、尿路上皮癌 黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞状细胞癌 转移性或局部晚期皮肤鳞状细胞癌
	PD-L1抑制剂,阻断PD-1/PD-L1信号通路,抑制肿瘤细胞生长	Tecentriq Imfinzi	膀胱癌、非小细胞肺癌 尿路上皮癌、非小细胞肺癌
		Bavencio	Merkel细胞癌、尿路上皮癌
		Strimvelis ^[54]	腺苷脱氨酶缺乏性重度联合免疫缺陷症
其他疗法	体外改造干细胞,回输至患者体内		

5 总结

随着肿瘤发病率的逐年提高,寻找一种高效、无毒的方式治疗恶性肿瘤无疑是医生和患者共同的梦想。人体免疫系统是保护机体不受外界疾病侵袭的关键保障,通过增强机体的免疫反应或利用各种方法刺激机体免疫系统反应来抵抗肿瘤细胞,已成为一种重要治疗方法广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗。基因编辑技术的出现为T细胞的免疫干预创造了新的机会,基因组编辑的技术进步以及临床试验数据的相继输出,进一步证实了基因疗法治疗肿瘤的有效性和安全性。基因疗法的优势在于进行一次治疗可能提供持久的临床疗效,基于基因疗法的肿瘤免疫调节具备靶向性强、疗效持久、不良反应小等优点。然而,仍有一些其他疾病,如去势难治性前列腺癌,表现出很强的免疫抗性^[55]。此外,免疫疗法的长期给药给患者带来了相当大的经济负担。肿瘤免疫治疗未来的实践方向应是肿瘤精确免疫治疗和联合免疫治疗,通过基因诊断、干预等技术筛选出能从特定的免疫治疗中获益的肿瘤患者群体,增强治疗的精确性和适用性。此外,深入了解肿瘤免疫逃避机制和肿瘤相关免疫微环境,通过将免疫治疗、放化疗及靶向治疗等方法有机结合起来,可使免疫治疗的范围扩大到更多恶性肿瘤类型,让更多患者受益。

参考文献:

- [1] GRESSER I. A. Chekhov, M. D., and Coley's toxins [J]. *N Engl J Med*, 1987, **317**(7): 457.
- [2] ATKINS M B, LOTZE M T, DUTCHER J P, *et al.* High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993 [J]. *J Clin Oncol*, 1999, **17**(7): 2105-2116.
- [3] FESNAK A D, JUNE C H, LEVINE B L. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, **16**(9): 566-581.
- [4] DU M, YUAN L, TAN X, *et al.* The LPS-inducible lncRNA Mirt2 is a negative regulator of inflammation [J]. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 2049.
- [5] NAGATA S, TANAKA M. Programmed cell death and the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, **17**(5): 333-340.
- [6] ZHAO X, SUBRAMANIAN S. Intrinsic resistance of solid tumors to immune checkpoint blockade therapy [J]. *Cancer Res*, 2017, **77**(4): 817-822.
- [7] ROCHE P A, FURUTA K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, **15**(4): 203-216.
- [8] BANCHEREAU J, BRIERE F, CAUX C, *et al.* Immunobiology of dendritic cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2000, **18**: 767-811.
- [9] CURRY W T, LIM M. Immunomodulation: checkpoint blockade etc [J]. *Neuro Oncol*, 2015, **17**(Suppl 7): vii26-vii31.
- [10] TIAN L, GOLDSTEIN A, WANG H, *et al.* Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming [J]. *Nature*, 2017, **544**(7649): 250-254.
- [11] GIANNAKIS M, MU X J, SHUKLA S A, *et al.* Genomic correlates of immune-cell infiltrates in colorectal carcinoma [J]. *Cell Rep*, 2016, **17**(4): 1206.
- [12] PAUKEN K E, WHERRY E J. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer [J]. *Trends Immunol*, 2015, **36**(4): 265-276.
- [13] MILLER J F, SADELAIN M. The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2015, **27**(4): 439-449.
- [14] KRUMMEL M F, ALLISON J P. Pillars Article: CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation [J]. *J Immunol*, 2011, **187**(7): 3459-3465.
- [15] MASUGI Y, NISHIHARA R, YANG J, *et al.* Tumour CD274 (PD-L1) expression and T cells in colorectal cancer [J]. *Gut*, 2017, **66**(8): 1463-1473.
- [16] MOTZ G T, SANTORO S P, WANG L P, *et al.* Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors [J]. *Nat Med*, 2014, **20**(6): 607-615.
- [17] BUCKANOVICH R J, FACCIABENE A, KIM S, *et al.* Endothelin B receptor mediates the endothelial barrier to T cell homing to tumors and disables immune therapy [J]. *Nat Med*, 2008, **14**(1): 28-36.
- [18] GABRILOVICH D I, OSTRAND-ROSENBERG S, BRONTE V. Coordinated regulation of myeloid cells by

- tumours [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, **12**(4): 253-268.
- [19] ALGARRA I, CABRERA T, GARRIDO F. The HLA crossroad in tumor immunology [J]. *Hum Immunol*, 2000, **61**(1): 65-73.
- [20] MIZRAHY S, HAZAN-HALEVY I, DAMMES N, *et al.* Current progress in non-viral RNAi-based delivery strategies to lymphocytes [J]. *Mol Ther*, 2017, **25**(7): 1491-1500.
- [21] EYQUEM J, MANSILLA-SOTO J, GIAVRIDIS T, *et al.* Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection [J]. *Nature*, 2017, **543**(7643): 113-117.
- [22] BRENTJENS R J, DAVILA M L, RIVIERE I, *et al.* CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Sci Transl Med*, 2013, **5**(177): 177ra38.
- [23] LIM W A, JUNE C H. The principles of engineering immune cells to treat cancer [J]. *Cell*, 2017, **168**(4): 724-740.
- [24] TURTLE C J, HANAFI L A, BERGER C, *et al.* CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺:CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients [J]. *J Clin Invest*, 2016, **126**(6): 2123-2138.
- [25] LEE D W, KOCHENDERFER J N, STETLER-STEVENSON M, *et al.* T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet*, 2015, **385**(9967): 517-528.
- [26] RAPOPORT A P, STADTMAUER E A, BINDER-SCHOLL G K, *et al.* NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma [J]. *Nat Med*, 2015, **21**(8): 914-921.
- [27] BRUDNO J N, SOMERVILLE R P, SHI V, *et al.* Allogeneic T cells that express an anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation without causing graft-versus-host disease [J]. *J Clin Oncol*, 2016, **34**(10): 1112-1121.
- [28] QASIM W, ZHAN H, SAMARASINGHE S, *et al.* Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2017, **9**(374): eaaj2013.
- [29] REN J, LIU X, FANG C, *et al.* Multiplex genome editing to generate universal CAR T cells resistant to PD1 inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, **23**(9): 2255-2266.
- [30] HAN X, CINAY G E, ZHAO Y, *et al.* Adnectin-based design of chimeric antigen receptor for T cell engineering [J]. *Mol Ther*, 2017, **25**(11): 2466-2476.
- [31] GLIENKE W, ESSER R, PRIESNER C, *et al.* Advantages and applications of CAR-expressing natural killer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2015, **6**(21): 21.
- [32] GOODMAN A, PATEL S P, KURZROCK R. PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in B-cell lymphomas [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, **14**(4): 203-220.
- [33] CHALMERS Z R, CONNELLY C F, FABRIZIO D, *et al.* Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden [J]. *Genome Med*, 2017, **9**(1): 34.
- [34] PENG W, CHEN J Q, LIU C, *et al.* Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy [J]. *Cancer Discov*, 2016, **6**(2): 202-216.
- [35] OTA K, AZUMA K, KAWAHARA A, *et al.* Induction of PD-L1 expression by the EML4-ALK oncoprotein and downstream signaling pathways in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, **21**(17): 4014-4021.
- [36] CASEY S C, TONG L, LI Y, *et al.* MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1 [J]. *Science*, 2016, **352**(6282): 227-231.
- [37] FILIPPAKOPOULOS P, QI J, PICAUD S, *et al.* Selective inhibition of BET bromodomains [J]. *Nature*, 2010, **468**(7327): 1067-1073.
- [38] GAO J, SHI L Z, ZHAO H, *et al.* Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy [J]. *Cell*, 2016, **167**(2): 397-404.
- [39] ZARETSKY J M, GARCIA-DIAZ A, SHIN D S, *et al.* Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2016, **375**(9): 819-829.
- [40] DONIN N M, LENIS A T, HOLDEN S, *et al.* Immunotherapy for the treatment of urothelial carcinoma [J]. *J Urol*, 2017, **197**(1): 14-22.
- [41] CARPENTER S, AIELLO D, ATIANAND M K, *et al.* A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes [J]. *Science*, 2013, **341**(6147): 789-792.
- [42] HIOTT N E, HEWARD J A, ROUX B, *et al.* Long non-coding RNAs and enhancer RNAs regulate the

- lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human monocytes [J]. *Nat Commun*, 2014, **5**: 3979.
- [43] LIU B, SUN L, LIU Q, *et al.* A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2015, **27**(3): 370-381.
- [44] JOHNSON L A, JUNE C H. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer [J]. *Cell Res*, 2017, **27**(1): 38-58.
- [45] TANG J, HUBBARD-LUCEY V M, PEARCE L, *et al.* The global landscape of cancer cell therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, **17**(7): 465-466.
- [46] GROS A, PARKHURST M R, TRAN E, *et al.* Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients [J]. *Nat Med*, 2016, **22**(4): 433-438.
- [47] TRAN E, TURCOTTE S, GROS A, *et al.* Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4⁺ T cells in a patient with epithelial cancer [J]. *Science*, 2014, **344**(6184): 641-645.
- [48] CORRALES L, GLICKMAN L H, MCWHIRTER S M, *et al.* Direct activation of STING in the tumor microenvironment leads to potent and systemic tumor regression and immunity [J]. *Cell Rep*, 2015, **11**(7): 1018-1030.
- [49] WEBER J S, D'ANGELO S P, MINOR D, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, **16**(4): 375-384.
- [50] ZHANG J, MA P X. Host-guest interactions mediated nano-assemblies using cyclodextrin-containing hydrophilic polymers and their biomedical applications [J]. *Nano Today*, 2010, **5**(4): 337-350.
- [51] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, *et al.* Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, **377**(26): 2531-2544.
- [52] RAEDLER L A. Opdivo (nivolumab): Second PD-1 inhibitor receives FDA approval for unresectable or metastatic melanoma [J]. *Am Health Drug Benefits*, 2015, **8**(Spec Feature): 180-183.
- [53] WEINSTOCK C, KHOZIN S, SUZMAN D, *et al.* U. S. Food and Drug Administration approval summary: Atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, **23**(16): 4534-4539.
- [54] GINN S L, AMAYA A K, ALEXANDER I E, *et al.* Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update [J]. *J Gene Med*, 2018, **20**(5): e3015.
- [55] LU X, HORNER J W, PAUL E, *et al.* Effective combinatorial immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *Nature*, 2017, **543**(7647): 728-732.