

## 综述

## 肝癌介入性化学生物疗法

肖恩华 胡国栋

肝癌介入性化学生物疗法是将介入技术与生物治疗相结合的治疗方式,是目前治疗肝癌新的发展方向之一。本文就近年来经肝癌供血动脉行导向治疗及生物应答调节剂治疗的相关文献做一综述。

## 介入导向治疗

## 1. 靶、载体和弹头

肝癌抗原有分泌型抗原和结构型抗原。前者包括甲胎蛋白、铁蛋白、表面抗原等,由于他们存在于患者外周血中,能增加血液本底和阻断抗体载体对肿瘤细胞的靶向性,从而影响放射免疫显像诊断和导向治疗的效果;结构抗原如转铁蛋白受体(TFR),它由二条相同肽链组成的二聚体,见于代谢旺盛的细胞胞浆和胞膜。肝细胞癌变时,TFR的表达显著增加,但外周血中几乎无TFR。它不仅表现出较AFP更高的相对特异性,而且不易发生抗原调变及基因丢失。因此,在肝癌导向治疗的靶抗原(即能与作为载体的抗体特异性结合的抗原,使之所在癌细胞成为弹头攻击目标)中,结构型抗原较分泌型抗原更理想<sup>[1]</sup>。

目前,实验和临床应用作为载体抗体(即能携带弹头并与靶抗原特异结合的抗体)有:转铁蛋白受体单克隆抗体<sup>[1]</sup>、抗人肝癌铁蛋白抗体<sup>[2]</sup>、抗人甲胎白单克隆抗体<sup>[3,4]</sup>、Hepama-1单克隆抗体<sup>[5,11]</sup>、抗乙型肝炎病毒X蛋白单克隆抗体<sup>[6]</sup>等。目前使用的单克隆抗体均为鼠源性。因此,存在抗体异源性,可产生抗鼠抗体(HAMA),一般在给单克隆抗体后2周左右产生,给再次用药产生不利影响,降低了单克隆抗体的效价,而且可导致血清样过敏反应。人源性单克隆抗体是克服免疫源性的最有效途径,但其制备技术尚不成熟,获得的单克隆抗体不稳定,且选择性结合的性状往往不及鼠单克隆抗体<sup>[7]</sup>。由于癌细胞表面的抗原存在异质性,不均一性及调变,可制备针对其多种抗原的多种单克隆抗体混合使用<sup>[8]</sup>。随着基因工程技术的发展,可制备单链抗体、单区抗体、重构型抗体、嵌合抗体等,不仅引起人体的免疫应答减弱,而且穿透机体生理屏障及细胞膜的能力明显增强。Schlom比较同一抗体其完整

型及其单链抗体,发现后者的穿透能力及肿瘤摄取率明显高于前者<sup>[9]</sup>。当然,标记抗体在肿瘤部位的浓聚除取决于抗原抗体特异性结合外,尚有赖于标记抗体在循环血液中结构完整性及其代谢过程,此外,与抗体的质量、种类、剂量、给药途径等密切相关<sup>[2,5]</sup>。

弹头指能与抗体联结,对癌细胞有攻击破坏作用的物质。常选用放射性同位素、化疗药物、生物毒素等。可选用的核素有<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>111</sup>In、<sup>90</sup>Y、<sup>198</sup>Au、<sup>186</sup>Re、<sup>212</sup>Bi、<sup>67</sup>Cu等,目前以<sup>131</sup>I最常用,其半衰期为8天,能同时发出 $\beta$ 、 $\gamma$ 射线, $\beta$ 射线的有效射程可达数十个癌细胞,对周围未结合上免疫核素的异质性癌细胞也有杀伤作用,其杀伤方式为直接作用,不需要抗原抗体结合的内化过程; $\gamma$ 射线可作为体外扫描定位监视之用。与单克隆抗体连用的化疗药物有阿霉素、表阿霉素、吡喃阿霉素、顺铂、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶、氨甲喋呤、喜树碱等,要使载体尽可能多带上药物分子,同时又不影响单克隆抗体对肿瘤细胞的亲和性。生物毒素包括植物毒素(如蓖麻毒素、苦瓜毒素)及细菌毒素(如白喉外毒素、绿脓杆菌外毒素)。弹头与载体偶联物可通过直接偶联和改良氯胺T法制备。

## 2. 实验与临床

潘氏<sup>[10]</sup>用Hepama-1MTX偶联物实验,它对靶细胞BEL-7405及Hela的杀伤效率,IC<sub>50</sub>分别为 $2.5 \times 10^{-8}$  mol/l和 $6.4 \times 10^{-7}$  mol/l,而单纯MTX均为 $7.1 \times 10^{-8}$  mol/l,提示Hepama-1单克隆抗体具有良好的携带药物进入细胞的特性。项氏<sup>[5]</sup>用<sup>131</sup>I-Hepama-1经肝动脉治疗22例失去手术机会的晚期肝癌,有效率为72.7%,1年生存率36.4%,患者癌性症状减轻,生活质量提高,肿块缩小行③期手术切除率为31.8%,经③期切除的患者,1年生存率提高到71%。胡氏<sup>[4]</sup>分别用吡喃阿霉素和阿霉素与<sup>125</sup>I-AFP Ab偶联经肝动脉灌注联合栓塞治疗24例中晚期肝癌,有效率分别为66.7%和58.2%,前者的脱发率和心脏毒性反应明显低ADM组( $P < 0.05$ )。隋氏<sup>[8]</sup>以肝癌单克隆抗体HAb18、HAb25为载体,以<sup>131</sup>I、阿霉素为弹头,制备出肝癌“双弹头组合单克隆抗体”免疫导向偶合物<sup>131</sup>I-HAb18-ADM/<sup>131</sup>I-HAb25-ADM,用于荷肝癌裸鼠导向治疗实

验,结果显示其杀伤力显著强于单弹头单克隆抗体偶合物,系双弹头集中了化疗与放疗优点,二者协同明显提高了杀伤效应,且组合单克隆抗体较好地消除了肿瘤异质性对导向治疗的影响。李氏<sup>[6]</sup>用抗 HBX 单克隆抗体为载体,以核素为弹头,动物实验显示抑瘤率达 72.7%,并经 2 例患者从肝动脉给药实验,症状明显改善,肿块缩小,行二期切除,大部分瘤细胞坏死。另一作者用<sup>131</sup>I,MMC 为弹头,以抗 AFP McAb 为载体,治疗 12 例中晚期肝癌,肿瘤缩小率、血清 AFP 下降率及 1 年生存率分别为 45.5%,83.3%,45.5%<sup>[3]</sup>。肖氏<sup>[1]</sup>用表阿霉素、顺铂为弹头,以转铁蛋白受体单克隆抗体和碘油为载体,经肝动脉治疗中晚期肝癌 23 例,总缓解率为 69.56%。曾氏<sup>[11]</sup>用<sup>131</sup>I-Hepama-I 经肝动脉治疗 23 例中晚期肝癌,肿瘤缩小率达 78%,③期手术切除率 48%。

由上可见,双弹头优于单弹头,因核素内照射能提高肿瘤血管通透性,药物进入肿瘤量增加,药物对肿瘤细胞的杀伤力也随之增加。同时,药物作用可抑制癌细胞在受到射线杀伤的自修复。而且,一般化疗药杀伤的癌细胞主要为增殖期的细胞,对处于静止期的细胞杀伤力弱,双弹头导向药物对两类细胞都有杀伤作用。以肝癌各种抗原为靶子的单克隆抗体具有良好的携带药物进入肿瘤的作用。由于肿瘤细胞耐药机理中主要是细胞内药物浓度下降,因此,导向治疗也可成为克服肿瘤耐药的新途径。血液中的游离抗原可中和抗体,将生物导弹拦截在血液循环系统,从而削弱导向治疗的效果。肿瘤供血动脉给药可减少或避免生物导向免疫治疗中存在的三大问题即稀释,生理屏障和非特异性吸收,又可增加肝癌局部的药物浓度。Order 研究显示经动脉途径,瘤内药物分子沉积占总给药量的 85%~95%,提高了疗效,又降低了药物毒性<sup>[12]</sup>。而且,动脉给药产生 HAMA 的机会明显比静脉给药少。

总之,介入导向治疗能尽量减少因抗体异源性产生的 HAMA,通过多种单克隆抗体混合使用以及核素弹头减少抗原表达异质性的影响,并增加局部化疗药物浓度,对清除肝癌亚临床灶,减少肿瘤复发和转移,具有广阔的前景。

## 介入性化学免疫治疗

### 1. 细胞因子生物活性

细胞因子种类多,包括 IL-1-13,肿瘤坏死因子,干扰素,集落刺激因子,转化生长因子- $\beta$ 。其中以 IL-2 干

扰素,TNF 应用较多。IL-2 具有促进 T 细胞增殖,导致杀伤细胞的增殖和分化,活化自然杀伤(NK)细胞,诱导并激活 T 淋巴细胞转化为淋巴因子激活杀伤细胞即 LAK 细胞,诱导细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)的产生,刺激 B 细胞增殖,分化,进而产生免疫球蛋白,促进外周淋巴细胞产生多种淋巴因子。干扰素具有直接的细胞杀伤作用,并能活化 NK 细胞,抑制多种癌基因表达,抑制某些肿瘤生长因子的合成,破坏肿瘤细胞正性分泌机制,抑制肿瘤细胞增长。肿瘤坏死因子由活化的巨噬细胞,淋巴细胞产生,具有多种生物活性,体内外实验显示其有抑制肿瘤细胞增殖作用。IL-2 与 TNF 有协同作用,在肿瘤局部刺激特异性抗肿瘤免疫应答,引发一种特异的抗肿瘤反应<sup>[13,17]</sup>。

### 2. 细胞因子与化疗药物配伍

干扰素明显增强 TIL 和 LAK 细胞对肿瘤细胞的杀伤活性,显著增强 DDP、VCR、5-Fu、ADM、CTX 的抗癌效应<sup>[14]</sup>。卡铂、顺铂与 IL-2/LAK 联用有协同效应,CTX、5-Fu 与 IL-2/LAK 联用有相加作用,而 ADM、MMC 可削弱 LAK 细胞的杀瘤效应<sup>[15]</sup>。VP-16 与 IL-2 亦有协同作用<sup>[13]</sup>。肿瘤坏死因子- $\beta$  与 DDP、ADM 配伍,有增强作用<sup>[16]</sup>。

肝癌病人外周 T 细胞亚群及 NK 活性呈明显抑制状态,IL-2 活性和 LAK 细胞活性均低下,当介入治疗后,免疫功能进一步受抑制。经肝动脉内灌注 IL-2/LAK 细胞合并化疗栓塞,既可大量杀死肿瘤细胞,减轻瘤负荷,解除病人的免疫抑制,又可使病人在接受化疗后 NK、IL-2 和 LAK 细胞活性下降时及时填补缺陷,避免病人接受治疗后免疫功能进一步下降,用此联合治疗 16 例肝癌,CR 6.2%、PR 6.2%、MR 43.7%<sup>[17]</sup>。局部每次小剂量注射为 IFN- $\alpha$  200 万 u,IL-2 30 万 u,每次大剂量为 IFN- $\alpha$  300 万 U,IL-2 150 万 U<sup>[13]</sup>。但大剂量 IL-2 输注后,可引起毛细血管渗漏综合征、水钠潴留、心律失常、心肌梗塞等。因此,有作者认为对有明显心很失常、心肌梗塞者,年龄>70 岁者,有腹水者,门脉主干完全被癌栓塞者慎用<sup>[12]</sup>。另外,免疫制剂常引起发热反应,预防性给予抗组胺药及激素能有效地控制<sup>[13]</sup>。实践证明,肿瘤局部用药,总有效率高于静脉滴注及肌肉注射<sup>[13,17]</sup>。

细胞因子与化疗药物合用能显著提高肝癌患者的免疫功能,增强抗癌功效,但其确切协同机制尚不清楚。还有哪些化疗药物与生物应答调节剂有协同作用,以及达到最佳疗效而毒性最小的最佳剂量等还有

待进一步研究。

参考文献

1 肖锐德, 许岸高, 凌红. 转铁蛋白受体单克隆抗体与导向碘油混悬剂治疗中晚期肝癌的疗效观察. 中国肿瘤临床, 1996, 23( 9): 651-653.

2 汤文英, 汤钊猷, 周东, 等. <sup>125</sup>I-抗入肝癌铁蛋白抗体在肝癌病人体内的药代动力学观察. 上海医科大学学报, 1992, 19( 2): 86-89.

3 李志革. <sup>131</sup>I-抗 AFP McAb-MMC“ 双弹头” 免疫导向治疗原发性肝癌的临床观察. 中华肿瘤杂志, 1996, 18: 368.

4 胡晓桦, 吴英德, 谢伟敏, 等. THP 和 ADM 在肝癌导向综合治疗中的作用对比研究. 肿瘤防治研究, 1998, 25( 4): 247-248.

5 项明, 朱止林, 林言箴, 等. <sup>131</sup>I-Hepama-1 单克隆抗体导向治疗肝癌的初步研究. 中国肿瘤临床, 1998, 25( 4): 289-291.

6 李君, 汤钊猷, 刘康达, 等. 抗乙型肝炎病毒 X 蛋白单克隆抗体导向治疗肝癌. 中华医学杂志, 1996, 76( 4): 271-274.

7 James K and Bell GJ. Human Monoclonal antibody production current status and future prospects. Immunol Methods 1987, 100: 5.

8 隋延仿, 刘利, 陈志南, 等. 双弹头组合单克隆抗体导向治疗肝癌的实验研究. 癌症, 1996, 15(3): 168-171.

9 Schlom J. New Approaches Improved antibodies and biologic response modifiers. Antibody Immunoconjug Radiopharm, 1992, 5: 347.

10 潘惠忠, 张尚权, 谢弘. 肝癌单克隆抗体与氨甲喋呤交联物的制备及细胞毒研究. 肿瘤, 1996, 16( 5): 535-537.

11 Zeng ZC. Radioimmunotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Using <sup>131</sup>I-Hepama-1 McAb: Preliminary Results. J Cancer Res Clin Oncol, 1991, 119: 257.

12 Order SE. Variable continuous low irradiation for hepatic malignancies. Antibody Immunoconjug Radiopharm, 1992, 5: 342.

13 冯国生, 王豫平, 韦波, 等. 免疫因子与经动脉化疗联合介入治疗晚期肺癌. 中国肿瘤临床, 1997, 24(6): 448-451.

14 顾琴龙. 干扰素对免疫细胞和化疗药抗癌作用的影响. 中华外科杂志, 1997, 35: 89.

15 康世均, 李金翰, 王小宁, 等. 化疗药物与 LAK 细胞联合抗癌的可行性. 肿瘤防治研究, 1996, 23(1): 8-10.

16 张蕾, 何安光, 张宝庚, 等. 肿瘤坏死因子β 抗肿瘤作用的初步研究. 中国肿瘤临床, 1997, 24( 2): 140-141.

17 干育红, 叶胜龙, 汤钊猷, 等. 肝动脉内灌注 LAK 细胞合并化疗栓塞治疗肝癌的疗效. 上海医科大学学报, 1997, 24( 3): 235-237.

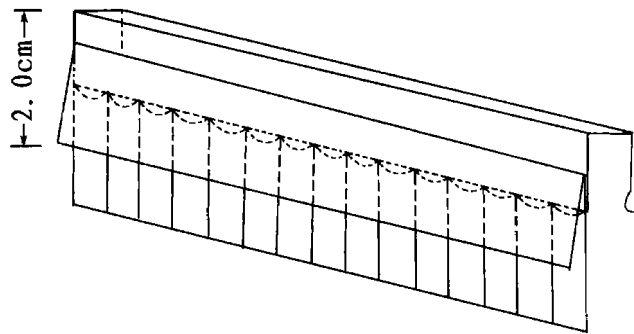
( 1998-11-25 收稿)

# 平片号码夹的简易制作及应用

欧阳林

材料 一块有一定厚度及透明度的塑料膜, 一块有一定厚度及弹性的塑料板。

制作 见下图。



1 将塑料膜一边反折, 反折部的宽度略小于一个平片号码的长度, 用热焊的方法将反折部及其对合部封焊成一个个小格, 每个小格的宽度相对应于一个平片号码的宽度。④将塑料膜的另一边反折, 用热焊使其固形, 做成一个盖子, 盖住小格, 防止号码掉出。④将塑料板制成 U 形, 用热焊使其固形, 其宽度对应于暗盒的厚度, 其两脚稍内收以增加卡夹在暗盒上的力量; 一脚与上述塑料夹的背面贴合, 另一脚稍做成舌形以便于卡夹。

使用方法 将号码放在小格里, U 形夹卡在暗盒边缘。

效果 材料便宜易得, 制作方法简单, 装卸号码方便, 号码不易掉落, 耐用。

( 1999-03-16 收稿)