

肿瘤靶向诊断及治疗中的导向系统研究进展

• 综述 •

罗莎 综述 吴华 审校

【中图分类号】R730.55; R817.4 【文献标识码】A 【文章编号】1009-0313(2004)01-0064-03

肿瘤的靶向诊断与治疗一直是肿瘤诊治领域中备受关注的研究方向,其中最关键的是导向系统的甄选。近年来在肿瘤靶向诊断与治疗导向系统方面的研究已获得了许多进展。

抗原-抗体导向系统

抗原-抗体导向系统是经典的诊断及治疗肿瘤的靶向物质。目前研究已证实,在肿瘤细胞表面存在肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)和肿瘤特异性抗原(tumor special antigen, TSA),这为肿瘤的抗原-抗体导向治疗提供了必要的理论基础。

早在 20 世纪 50 年代初期,人们就已经开始利用多克隆抗体(polyclonal antibody)携带放射性核素对恶性肿瘤进行治疗,但由于多克隆抗体是由多株 B 细胞及其子代在多种抗原决定簇刺激下所产生的多种抗体的混合物,其纯度及特异性均较低,故识别肿瘤的能力差,对正常组织的损害较大。

20 世纪 70 年代中期 Köhler 和 Milstein 创建了杂交瘤技术并用杂交瘤细胞产生了只针对某一特定抗原决定簇的单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb)。它具有性质纯、效价高、特异性均一、亲和力强、可重复大量生产等优点,因此很快就取代了多克隆抗体的位置,在肿瘤生物导向诊断及治疗研究中发挥了重要作用^[1,2]。由于目前应用于临床的均为鼠源性单克隆抗体,在人体中使用可引起人抗鼠抗体(human antimouse antibody, HAMA)反应;人源性单抗获取途径较难,尚处于研究阶段;以及肿瘤的血管迂曲,肿瘤间质内压力升高,耦联的大分子通透性差等原因均使单抗导向诊断及治疗肿瘤研究运用于人体的疗效达不到人们的期望值。

基因重组技术的发展为抗体导向诊断及治疗肿瘤带来了新的曙光。研究者们利用基因重组技术在基因水平上对抗体分子进行切割、拼接或修饰,重新组装成新型的抗体分子,即重组抗体。重组抗体具有免疫原性弱、亲和力高、稳定性好及穿透力强等优点,是比较理想的靶向物质。迄今为止已成功构建多种重组抗体,包括 4 种最基本的类型,即人-鼠嵌合抗体、人源化抗体、小分子抗体和抗体融合分子,以及由此衍生出的催化抗体、独特型-抗独特型抗体、抗原化抗体、双功能抗体(BsAb)、免疫毒素和噬菌抗体等。其中,小分子抗体根据结构又可分为 4 类,即 Fab 片段、单域抗体和最小识别单位、Fv 片段及其共价联结的衍生物、单链抗体(ScFv)^[1]。

人源化抗体是将人源抗体 V 区中的互补决定区序列(CDR)用鼠源性单克隆抗体中相应序列替换所形成的 CDR 移植抗体。

其特点是既具有鼠源性单抗特异性,又保持人抗体亲和力。近年来在急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)靶向治疗中利用基因工程技术已经制备出人源化单抗 HuM195 和 hp67.6,分别由 M195、P67.6 的 CDR 区和人 IgG1、IgG4 恒定区重组而成,不仅降低了免疫原性,而且能介导抗体依赖性细胞毒作用,使 AML 的治疗取得了很大的进展^[3]。

双功能抗体具有两个不同的抗原结合部位,可同时特异性的识别并连接两种细胞或结构而将效应细胞或其耦联的药物、酶、放射性核素等富集到靶部位^[4]。有作者将抗人 EGFR 单抗 425 与抗腺病毒单抗 1D6.14 的 Fab 片段进行耦联,制成双功能性抗体 Fab-425,结果发现 Fab-425 能特异性地介导腺病毒基因转染并使传染效率提高 1000 倍^[5]。熊冬生等^[6]制备出抗 CD3/抗 CD20 微型双功能抗体,实验证明该双功能抗体在体内、外均能介导激活的 T 细胞杀伤表达 CD20 抗原的肿瘤细胞。

小分子抗体是由 Fab 或 Fv 组成的抗体片段,其大小仅为全抗体的 1/12~1/3,具有免疫原性低、通透性强等优点。朱平等^[7]用高亲和力抗人肝癌单抗 HAb18F(ab')₂ 替代全抗体与 ¹³¹I 交联后进行动物实验和导向治疗患者, HAMA 检测结果证实片段抗体 HAMA 产生较全抗体出现晚、滴度低、持续时间短。单链抗体是指用一段肽链抗体的重链可变区和轻链可变区连接而形成的重组蛋白。吴小平等^[8]在研制抗血管内皮因子人源单链抗体的基础上,利用错配 PCR 和噬菌体展示技术进一步完善抗体的质量,为抗体结构与功能研究以及抗体亲和力体外成熟提供了参考模型。

抗原-抗体导向系统是研究得较早、发展得较快的一个导向系统,在肿瘤靶向诊断和治疗的研究中占有重要的地位。从对完整抗体的探讨到抗体片段的出现,研究者们进行了大量的工作,但目前难以得到特异性专一的肿瘤抗原,这使得抗原-抗体导向系统在临床肿瘤诊断及治疗中的广泛应用受限。另外,如何完全消除抗体的自身免疫原性,以及如何保持导向分子进入体内后的稳定性等均是尚待解决的研究难题。

细胞因子-细胞因子受体导向系统

有些肿瘤细胞表面可异常高表达某种或几种细胞因子受体,例如骨髓瘤细胞表面及髓样白血病细胞表面均高表达 IL-6R,某些胸腺瘤细胞表面高表达 IL-9R。利用细胞因子与其受体的特异性识别、结合来导向传递效应分子以诊断和治疗肿瘤是继抗原-抗体之后的新一代导向系统。目前国内外学者已先后对 IL-2/IL-2R、IL-3/IL-3R、IL-4/IL-4R、IL-6/IL-6R 和 GM-CSF/GM-CSFR 等介导的靶向杀伤效应进行了较为系统深入的探索^[9]。

理论上,细胞因子-细胞因子受体导向系统介导的肿瘤靶向诊断与治疗具有免疫原性较弱、特异性较强等优点,可在一定程

作者单位: 430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院核医学科

作者简介: 罗莎(1977-),女,湖北武汉人,硕士,主要从事肿瘤核医学研究工作。

基金项目: 国家自然科学基金项目(30171062);教育部留学回国人员启动基金项目(2001-345)

度上弥补抗原-抗体导向系统的不足。但细胞因子在体内不稳定且全身应用不良反应大,评价其疗效还有待进一步的研究。

生物活性肽-受体导向系统

近几年来研究发现,许多肿瘤细胞表面表达高密度及高亲和力的生物活性肽受体,因此生物活性肽及其受体介导的肿瘤靶向诊断和治疗近年来成为研究的热点。临床上 ^{131}I 标记的间位碘代苄胍(^{131}I -MIBG)已成功地应用于富含肾上腺素能受体的嗜铬细胞瘤及神经母细胞瘤等的治疗^[19]。目前研究较多的主要是生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)-生长抑素受体(somatostatin receptor, SSFR)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)-血管活性肠肽受体(vasoactive intestinal polypeptide receptor, VIPR)、生长因子类似物-生长因子受体(growth factor receptor, GFR)等介导的肿瘤靶向诊断与治疗。

生长抑素是一种神经肽类激素,其主要功能为抑制脑垂体生长激素的分泌。天然的生长抑素稳定性差,故临床上人工合成了稳定的 SSA。常见的如奥曲肽(Octreotide)、伐普肽(RG-160)、兰瑞肽(BIM-23014)等 8 肽。临床研究表明,SSA 在脑垂体腺瘤、神经内分泌瘤及前列腺癌、肾细胞癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌等肿瘤中具有有良好的应用前景^[11, 12]。Zamora 等^[13]曾给荷 3 种人移植瘤(前列腺癌、乳腺癌和小细胞肺癌)的裸鼠注射 ^{188}Re -RG-160,可使肿瘤明显缩小或消退。

VIP 是由 28 个氨基酸组成的多肽,属胰泌素-胰高血糖素多肽家族。近几年来研究证实,许多肿瘤细胞表面具有高密度与高亲和力 VIPR 表达。Vigolini 等^[14]率先将 ^{125}I 标记的 VIP 进行肿瘤 VIPR 的显像研究,对一组胃肠道腺癌(包括胰腺癌、类癌和胰岛细胞癌)及肝、肺与淋巴结转移灶的检出率高达 90.7%。

GFR 表达于多种肿瘤细胞表面,任长春等^[15]根据胰岛素样生长因子 I 号及 II 号受体(IGF I R、IGF II R)在人原发性肝癌中过量表达,设计并合成了针对 IGF I R 及 IGF II R 的 14 肽 E₅ 做为非病毒基因导入系统的载体,体内、外实验证实此导入系统能高效且相对靶向地将外源基因导入肝细胞。韩峻松等^[16]根据血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与 VEGF 受体结合位点,将已有的配体寡肽 GV1、GV2 氨基酸序列进行修饰,并合成为基因转移载体系统。

生物活性肽以其分子量小、在血液及其它非靶组织中清除快、穿透力强、与靶受体亲和力高、在瘤内保留时间长等优点可望成为肿瘤靶向诊断和治疗的有力工具^[11, 17, 18]。

磁性载药微球-外磁场导向系统

磁性微球制剂是近年来国内外热衷研究的一种新型靶向抗肿瘤制剂,它是将纯铁粉(Fe_3O_4)与抗癌药共同包于人血清白蛋白载体中,制成磁性载药微球,通过外磁场作用对肿瘤实施引导定位治疗。迄今研究者们已成功地秋水仙碱、平阳霉素、丝裂霉素、阿霉素等抗癌药包裹于磁性微球中,对乳腺癌、粘液表皮样癌、肺癌、肝癌、胃癌、肾癌等展开研究^[19-23]。

磁性载药微球-外磁场导向系统可使瘤区药物浓度持续较高,故选择性好、疗效强、毒副作用较少,是肿瘤靶向治疗的又

一崭新途径。

其它导向系统

反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASON):人工合成的 ASON 一般为 15~25 聚体的小分子物质,穿透力强,易达到肿瘤细胞,并可通过特异性互补关系与瘤细胞内原癌基因 mRNA 结合力不强,所以不适合单独应用于抗肿瘤治疗。

生物素-亲和素系统(biotin-avidin system, BAS):生物素-亲和素系统是 20 世纪 70 年代末发展起来的一种新型生物反应放大系统,具有灵敏度高、特异性强、稳定性好等特点。近年来,生物素-亲和素系统介导的肿瘤靶向治疗已成为肿瘤治疗的最新研究热点之一^[24-27]。

肿瘤的靶向诊断与治疗一直以来都是肿瘤研究领域的探讨热点。从抗原-抗体导向系统发展至细胞因子-细胞因子受体导向系统,乃至生物活性肽-受体导向系统以及小分子物质介导的导向系统等,研究者在不断发掘新的肿瘤靶向载体,相信在不久的将来,肿瘤的靶向诊断及治疗将逐渐完善,为肿瘤患者带来新的曙光。

参考文献:

- [1] 魏梁洲,赵宪村.肿瘤抗体治疗研究进展[J].国外医学:肿瘤学分册,1994,21(3):158-160.
- [2] 龚非力.医学免疫学[M].北京:科学出版社,2000.42-47.
- [3] 铁军,林江,李建勇.CD33 单克隆抗体在 AML 治疗中的研究进展[J].国外医学:输血及血液学分册,2002,25(2):154-156.
- [4] 徐晨,杨纯正.双特异性抗体的制备和应用[M].国外医学:免疫学分册,1999,22(4):184-187.
- [5] Goldman CK, Rogers BE, Douglas JT, et al. Targeted gene delivery to Kaposi's sarcoma cells via the fibroblast growth factor receptor[J]. Cancer Res, 1997, 57(1): 1447-1451.
- [6] 熊冬生,邵晓风,杨纯正,等.抗 CD3/抗 CD20 双功能抗体介导的特异性靶向杀伤活性的实验研究[J].中华血液学杂志,2001,22(7):359-362.
- [7] 朱平,张蕙琴,冷南,等. ^{131}I 抗人肝癌单抗片段交联物治疗原发性肝癌[J].第四军医大学学报,1997,18(3):293-294.
- [8] 吴小平,阎锡蕴,杨东玲,等.人单链抗体亲和力成熟研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2001,21(2):156-159.
- [9] 崔建武,奚永志.IL-6/IL-6R 系统介导靶向治疗白血病策略[J].中华实验血液学杂志,2001,9(2):184-187.
- [10] 马寄晓.核医学诊断与治疗规范[M].北京:科学出版社,1997.302-303.
- [11] 汪静,邓敬兰.靶向药物内照射治疗肿瘤的现状与未来[J].细胞与分子免疫学杂志,1998,14(3):236-238.
- [12] 高恒荣.靶向细胞毒生长抑素类似物:一种治疗各种癌症的新方法[J].国外医学:药学分册,2002,29(1):40-43.
- [13] Zamora PO, Bender H, Knapp FF, et al. Targeting peptides for pleural cavity tumor radiotherapy: specificity and dosimetry of ^{188}Re -RG-160[J]. Hybridoma, 1997, 16(1):85-91.
- [14] Vigolini I, Raderer M, Angelberger P, et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP) receptor imaging in the localization of intestinal adenocarcinomas and endocrine tumors[J]. J Nucl Med, 1994, 35(5):97.

- [15] 任长春, 田培刊, 曲淑明, 等. 靶向于胰岛素样生长因子受体的基因导入系统[J]. 肿瘤, 2001, 21(6): 431-434.
- [16] 韩峻松, 田培刊, 李钧敏, 等. 血管内皮生长因子受体介导的靶向性非病毒载体的改进与体内植入实验[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(5): 378-382.
- [17] Boerman OC, Oyen WJG, Corstjens HM. Radio-labeled receptor binding peptides: a new class of radiopharmaceuticals[J]. Semin Nucl Med, 2000, (3): 195-208.
- [18] Kwekkeboom D, Krnning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy[J]. J Nucl Med, 2000, 41(10): 1704-1713.
- [19] 张仲海, 吴少华, 王文学, 等. 秋水仙碱磁微球靶向治疗乳腺癌的实验研究[J]. 中华物理医学杂志, 1997, 19(4): 193-195.
- [20] 胡晓光, 李德伦. 平阳霉素磁性微球靶向治疗的实验研究[J]. 口腔颌面外科杂志, 1997, 7(2): 105-108.
- [21] 干育红, 张宁泉, 叶胜龙, 等. 丝裂霉素 C 白蛋白磁性微球用于裸鼠人肝癌模型疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 1998, 25(9): 675-677.
- [22] 陶凯雄, 陈道达, 田源, 等. 抗癌药物磁性微球靶向给药的药代动力学研究[J]. 实用癌症杂志, 2000, 17(1): 63-64.
- [23] 陶凯雄, 孙宏武, 陈道达, 等. 阿霉素磁性蛋白微球靶向治疗鼠种植胃肿瘤[J]. 中华实验外科杂志, 2000, 17(1): 63-64.
- [24] Widiek M, Bayer EA. The avidin-biotin complex in bilayer analytical applications[J]. Anal Biochem, 1998, 171(1): 1.
- [25] 方华丰, 周宜开. 生物素亲和素系统在生物微传感器中的应用[J]. 化学传感器, 1997, 17(3): 177.
- [26] Angelo C, Anna G, Angelina S, et al. Tumor targeting with biotinylated tumor necrosis factor: a structure-activity relationships and mechanism of action on avidin pretargeted tumor cell[J]. Cancer Res, 1998, 58(17): 3866-3872.
- [27] Paganelli G, Grana C, Chinol M. Antibody-guided three step therapy for high grade glioma with yttrium-90 biotin[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(4): 348-357.

(收稿日期: 2003-02-21 修回日期: 2003-04-10)

肺癌 CT 普查国家级继续教育学习班暨国际专题研讨会纪要

肺癌 CT 普查国家级继续教育学习班暨国际专题研讨会(项目编号: 2003-09-01-026)于 2003 年 9 月 26~30 日在珠海望海楼酒店以及中山大学附属第五医院成功举行。与会人员有美国专家 4 名, 日本专家 2 名, 国内专家及代表 150 人, 包括 16 个省区的代表。会议内容分三部分: 学术讲座并讨论、临床病例讨论、中大五院国际早期肺癌行动计划珠海合作站参观实习。

讲座包括: CT Screening for Lung Cancer: Principles and Results(Claudia Henschke); 低剂量螺旋 CT 普查早期肺癌的影像病理学研究(杨志刚); Intelligent Computer Diagnostic Image Analysis and Its Applications in Lung Cancer Screening(钱建中、范黎); 肺内小结节灶的三维容积对比分析与小结节随访(David Yanklevitz); 肺内小结节的 CT 导引经皮穿刺活检(David Yanklevitz); 小肺癌血液供应的影像学评价(韩铭钧); 肺癌 CT 普查: 诊断与随访(柳学国); CT Screening for Early Detection of Lung Cancer in Japan(松井英介, Matsui); Micro CT Study on Lung Cancer(Matsui); 细胞 DNA 指数与癌症早期检测(孙小蓉); 早期肺癌的手术治疗方式与预后(何建行); 肺癌的分期与化学治疗(管志振、林中副); 早期肺癌的病理诊断(易光平); 肺癌流行病学与危险因素(张晋昕); 肺部小结节 16 层 CT 2D 及 3D 成像技术优选(王颖); 局灶磨玻璃影的诊断与随访(柳学国); 早期肺癌病理分型与预后研究进展(Masayuki Noguchi); 肺癌不同普查方法的评价(王颖); 肺癌 CT 普查方法的不断改进(李占军); 16 层螺旋 CT 不同密度结节体积测量方法的比较(柳学国)。本次会议学术水准很高, 讨论热烈, 交流充分, 与会者受益匪浅。大会组织了珠海市政府的嘉宾酒会, 和佳公司开幕宴会及卡拉 OK 晚会, 友通公司“浪漫之飘澳门环岛夜游”。会后中外专家一致提议通过国际国内合作积极推进中国的肺癌 CT 普查研究, 努力提高早期肺癌的临床诊断和治疗水平, 因为中国是吸烟大国, 也是肺癌大国, 希望明年再相聚。感谢西门子公司、Philips 公司、科达公司、安盛药业、深圳万乐药业、珠海科大公司、友通科技公司、和佳公司的鼎力支持, 使大会圆满成功。更详细的消息发布在国内首家肺癌普查网站(<http://www.zsufivehos.com/LCScreen/>)上, 欢迎访问交流。(柳学国)

下期要目

肺硬化性血管瘤的 CT 诊断与鉴别

静脉系统的 CT 血管成像

疼痛性骨质疏松压缩骨折的椎体成形术治疗

脾脏梗死的 MRI 分析

跨肾动脉放置覆膜内支架治疗腹主动脉瘤对
肾动脉开放的影响

糖尿病性心肌梗死的磁共振表现

MR 全脊柱相控阵线圈的临床应用及扫描技术

神经纤维瘤病的影像诊断 10 例分析

^{99m}Tc-ECD 示踪评价缬草提取物对小鼠脑血
流灌注的影响

脊柱转移瘤的 MRI 诊断(附 42 例分析)

大网膜正常解剖及其病变的 CT 研究

胰腺癌的 MRI 检查技术及临床应用的新进展

儿童肝脏钝性创伤的 CT 诊断

MRI 在多发硬化中的作用及其研究进展

膝关节损伤的 MRI 检查方法及诊断进展

单链抗体在肿瘤核医学中应用的研究进展