

编 译

单克隆抗体在恶性肿瘤治疗中的现状
及未来发展方向

乔 虹

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 近来,对生物致癌学的广泛研究主要集中在 4 点:血管生成、信号转导、B 细胞生物特性及细胞凋亡。单克隆抗体(mAb)是能够干扰以上各途径的新技术。在过去的 12 年中,出现了许多以抗体为基础的药物并用来治疗不同的癌症。目前,FDA 已批准 9 个 mAb 用于肿瘤治疗。本文论述了这些抗体的作用机制、不良反应、特点、不足之处及今后工作的方向。

关键词: 抗体,单克隆;肿瘤治疗

中图分类号: R730.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2008)06-0451-04

传统化疗药物的治疗作用通常是干扰 DNA 或 RNA 复制,进而抑制快速分化细胞的生长或激发细胞死亡通路。快速增殖是肿瘤细胞的特点,同时也是其他细胞如上皮细胞及骨髓细胞的生长特点。因此,传统化疗药物的典型不良反应为血细胞减少、脱发、口腔溃疡、皮肤病变、恶心及呕吐等。

应用单克隆抗体(mAb)治疗肿瘤代表着医学的巨大进步。mAb 是免疫球蛋白 G(IgG)抗体,其抗原结合片段(Fab)由不同区域组成,这些区域的结构用来辨别与肿瘤相关的抗原。mAb 通过促进对肿瘤细胞表面抗原的识别,推进并介导抗肿瘤细胞的免疫反应。

mAb 可根据生产方式不同分类。小鼠 mAb 是利用设计好的抗原激活小鼠,然后在提取的 B 细胞上形成杂交瘤,产生大量的针对抗原的 mAb。小鼠 mAb 具有高免疫源性,而血清半衰期短。嵌合 mAb 大约 65% 的序列与人类的 mAb 相同,是通过将小鼠的不同区域融合到人的固定区域而成,血清半衰期较长。人源化 mAb 95% 的序列与人类的相同,是通过将小鼠高变氨基酸区直接植入人类抗体中形成的。

mAb 通过免疫与非免疫机制起抗肿瘤作用。免疫机制包括激活抗体依赖性细胞毒作用(ADCC),通过补体介导细胞毒作用(CDC)激活补体,调理后发挥巨噬细胞的吞噬作用。非免疫作用

机制包括阻断对肿瘤细胞生长十分重要的信号通路。mAb 可与有放射活性的同位素结合向由 mAb 标定的细胞释放高剂量放射线。由于小鼠 mAb 的高免疫源性可以促进快速清除,降低不必要的躯体放射性而被优先使用。mAb 还可以与药物活化酶结合。抗体导向酶前药疗法(antibody-directed enzyme pro-drug therapy)采用系统给予无活性的化疗药物,根据所结合抗体的特异性,激活被选择细胞及部位。mAb 与载有药物或有治疗作用的核苷酸的脂质体结合也很有希望能成为新的癌症治疗方法。

1 不良反应

mAb 常见的不良反应包括过敏反应、类流感症状、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、低血压或高血压及骨髓抑制,骨髓抑制会导致产生并发症如出血及感染,这些反应会导致细胞因子的释放。本文所讨论的所有 mAb 都有发生输液反应风险。由 mAb 触发的类变态反应的确切机制目前还不清楚。严重的输液反应少见,常见的是轻中度反应,尤其是第 1 次使用时。常见典型的中重度输液反应为发热、寒战、荨麻疹或呼吸困难,严重的会出现呼吸道堵塞、低血压或过敏性休克。其他不良反应还有心脏毒性、肿瘤溶解综合征、严重的细胞减少症、胃肠道出血、二次转移、心跳呼吸骤停等。

2 FDA 批准的单克隆抗体

2.1 抗人表皮生长因子受体 2 抗体

曲妥珠单抗(trastuzumab, Herceptin)是具有抗

收稿日期:2008-10-22

作者简介:乔 虹,女,副研究员,研究方向:药理学,Tel:010-66931617

人表皮生长因子受体 2 (HER2) 活性的人源化 mAb。FDA 批准其作为 mAb 用于治疗至少经过 1 个化疗疗程并且 HER2 过度表达的转移性乳腺癌, 或与紫杉醇合用治疗转移性乳腺癌。最近, 该药被批准治疗经过初期治疗后的早期乳腺癌。曲妥珠单抗还可与许多化疗药物同时使用, 如长春瑞滨 (vinorelbine), 吉西他滨 (gemcitabine), 卡培他滨 (capecitabine), 多西他赛 (docetaxel) 及激素性药物。除了具有一般 mAb 的不良反应外, 曲妥珠单抗还具有肺毒性 (14%) 及心脏毒性 (10%), 生产商为警示使用而在标签中采用黑框警告, 发生这两种毒性的风险会因患者接受蒽环类化疗药或高剂量的环磷酰胺而增高。

2.2 抗 CD33 抗体

吉妥珠单抗奥唑米星 (gemtuzumab ozogamicin, Mylotag), 是人源化的 Ig4 mAb, 作用靶标是 CD33。90% 急性粒细胞白血病 (AML) 的白血病细胞表面有 CD33 表达。FDA 批准吉妥珠单抗奥唑米星用于治疗 CD33 表达阳性、第 1 次复发、年龄在 60 岁以上, 不适合进行细胞毒性疗法的患者。为提高疗效, 吉妥珠单抗奥唑米星还可与化疗药物合用, 如多柔比星 (daunorubicin), 阿糖胞苷 (cytarabine), 氟达拉滨 (fludarabine) 或环孢素 (cyclosporin)。

吉妥珠单抗亚单位与 CD33 结合, 形成红细胞浆质与溶酶体融合后, 奥唑米星被释放出来, 并定位于细胞核内, 导致 DNA 双链断裂, 活化共济失调毛细血管扩张病突变蛋白, 导致细胞凋亡。98% 的患者使用后会发生骨髓抑制, 出现感染及出血, 3% ~ 15% 的患者会出现肝静脉阻塞性疾病。

2.3 抗 CD52 抗体

阿妥珠单抗 (alemtuzumab) 是人源化 mAb, 治疗指征是 B 细胞性慢性淋巴细胞白血病 (B-CLL), 对 T 细胞性幼淋巴细胞白血病也有治疗作用。阿妥珠单抗靶向作用于位于所有 B 细胞并在 B-CLL 高表达的 CD52。FDA 已批准烷化剂治疗并且氟达拉滨治疗失败的 B-CLL 患者使用阿妥珠单抗。阿妥珠单抗对血液及骨髓的作用大于对脾及淋巴结的特点, 使其更适用于治疗 B-CLL。不良反应为 6% 的患者出现血细胞减少, 骨髓再生不良, 43% 的患者出现感染并发症。另外, 还有报道使用阿妥珠单抗后出现巨细胞病毒感染状况。由于这些不良反应, 生产厂家以黑框警告使用者。建议预防性使用抗生素, 以对抗各种感染并发症。

2.4 抗 CD20 抗体

最近批准的 3 个 CD20 抗体有: 利妥昔单抗 (rituximab, Rituxan), 替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan, Zevalin) 及托西莫单抗 (tositumomab, Baexxar) 或¹³¹I 标记托西莫单抗。

2.4.1 利妥昔单抗

FDA 批准利妥昔单抗治疗复发的、不应期低分级或滤泡型 B 细胞非霍金淋巴瘤 (NHL) 或作为治疗 NHL 的一线用药, 与蒽环类抗生素或环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松龙 (CHOP) 疗法联合使用。最近, 还批准利妥昔单抗与环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松龙 (CVP) 新法联合作为治疗原始滤泡型 NHL 及低分级 NHL 的一线药物。

大量的临床结果表明, 利妥昔单抗与 CHOP 联合使用疗效很好, 尤其是对无法承受大剂量治疗的老年患者。联合用药的 2 年生存率为 70%, 远大于单独使用 CHOP (59%)。一方面, 利妥昔单抗的抗肿瘤活性可能通过 ADCC 和 CDC, 与 CD22 分子的交联触发细胞内信号系统, 导致细胞凋亡; 另一方面利妥昔单抗抗肿瘤作用是通过激活其他靶标的受体而实现的。另外, 也有证据表明, 利妥昔单抗可介导非经典的不依赖 caspase 的细胞凋亡通路。利妥昔单抗的严重不良反应有肿瘤溶解综合征及严重的黏膜皮肤反应。输液或给予别嘌呤可以降低与肿瘤溶解综合征相关的并发症。利妥昔单抗还有导致出血的不良反应。

2.4.2 替伊莫单抗

替伊莫单抗是放射免疫共轭物, 由一个鼠-人嵌合的 mAb 与 tiuxetan 整合物结合组成。采用同位素钇⁹⁰ (⁹⁰Y) 标记进行治疗, 铟¹¹¹ (¹¹¹In) 标记作成像剂使用。此药是 FDA 批准的第 1 个放射免疫共轭物, 用于治疗复发后, 不应期滤泡型、低分级或变形的 B 细胞 NHL 以及利妥昔单抗不应期滤泡型 NHL。替伊莫单抗对大量淋巴结肿大的患者也有作用, 但随着肿瘤体积的增大作用渐弱。替伊莫单抗治疗方法包括两步输注: 第 1 次输注是为了解药物的生物分布成像, 第 2 次输注为确定治疗剂量。

除了 mAb 常见的不良反应外, 替伊莫单抗也可导致皮肤与黏膜反应。使用替伊莫单抗还有发生继发转移的风险, 如 AML 和骨髓增生异常综合征。

2.4.3 托西莫单抗

托西莫单抗是小鼠 γ mAb 与¹³¹I 的结合物, FDA 最初批准用于治疗 CD20 阳性滤泡型 NHL, 随后很快其治疗范围就扩大到未使用利妥昔单抗、复发或

不应期低分级滤泡型的转化的 CD20 阳性 NHL。其主要作用机制为 ADCC 和 CDC。与替伊莫单抗类似,此制剂的治疗方法也是两步输注。骨髓抑制是治疗的不良反应,71% 的患者出现血细胞减少症。

2.5 抗表皮生长因子受体抗体

最近,有 2 个抗表皮生长因子受体(anti-EGFR) mAb 被批准用于治疗癌症,西妥昔单抗(cetuximab)和帕尼单抗(panitumumab)。有 25% ~ 80% 的结直肠癌出现 EGFR 过表达。EGFR 是穿膜受体,具有酪氨酸激酶活性,可被生长因子如转化生长因子 α 和 EGF。

2.5.1 西妥昔单抗

西妥昔单抗为一嵌合 mAb,对 EGFR 具有高度选择性。FDA 批准用于治疗转移的结直肠癌。它对头颈部鳞状细胞癌及非小细胞肺癌(NSCLC)也有作用,2006 年 3 月被批准用于治疗头颈部癌症,对无法手术的患者有很好的生存疗效。西妥昔单抗是 FDA 批准的第 1 个用于治疗头颈部癌症,对无法手术的患者有很好的生存疗效。西妥昔单抗通常与伊立替康、氟尿嘧啶、亚叶酸或拓扑替康联合使用,增加对放疗及化疗制剂的敏感性。西妥昔单抗还与酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼(gefitinib)合用治疗 NSCLC。

90% 的患者在第 1 次使用时会发生输液反应,其中 3% 为严重的反应。偶尔还会发生心跳呼吸骤停。

2.5.2 帕尼单抗

帕尼单抗与西妥昔单抗不同,它是第 1 个完全人源化的 mAb,作用于 EGFR 治疗实体肿瘤,如肺、肾及结直肠癌,包括转移的结直肠癌。帕尼抗体的最常见不良反应为中至重度的皮疹。皮疹的发生似乎与剂量有关,第 1 次或第 2 次使用剂量达到 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 就会出现皮疹,停药 4 周后通常会好转。帕尼单抗与其他化疗药物如伊立替康、大剂量 5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸合用耐受性也很好。

2.6 抗血管内皮生长因子抗体

血管内皮生长因子(VEGF)受体是治疗肿瘤的最好靶标,因其与血管密度、VEGF 表达及肿瘤复发相关。贝伐单抗(bevacizumab)是人源化鼠衍生的 mAb,与 VEGF 结合阻断与内皮细胞上 VEGF 受体,预防血管生成,影响 VEGF 促进内皮细胞分裂及血管通透性的作用。贝伐单抗是批准的、可与 5-氟尿嘧啶联合使用治疗转移性结直肠癌,与铂类化疗药物合用局部晚期、转移的或复发的 NSCLC 与紫杉醇合用治疗转移的 HER2 阴性乳腺癌的一线药物。

除了 mAb 常见的不良反应外,贝伐单抗还可导

致血栓发生、肾病、蛋白尿及增加出血风险。生产厂家采用黑框警告以警示此药具有致胃肠道穿孔、伤口裂开和致命性咯血等不良反应。由于可逆性后脑白质病综合征及鼻中隔穿孔等严重不良反应,FDA 批准改变盒内说明书,增加警示性建议使用剂量。血栓反应可以通过预防性给予抗凝血剂如华法林解决。心脏毒性也是贝伐单抗的不良反应。

3 新研究方向

3.1 研究性单克隆抗体

除了上面介绍的 9 个 mAb 外,还有大量的 mAb 正在研究中,见表 1。

表 1 在研的治疗肿瘤的单克隆抗体

单抗	作用靶标	可能治疗措施
pertuzumab(Omnitarg)	HER 二聚抑制剂	乳腺癌,前列腺癌,卵巢癌及 NSCLC
ipilimumab	CTLA-4	滤泡性淋巴瘤,转移性黑色素瘤,肾细胞癌,前列腺癌及乳腺癌
oregovomab(OvaRex)	CA125,HER1 受体	卵巢癌
lexatumumab	TRAIL 受体 2	肾细胞肿瘤及卵巢癌
matuzumab	EGFR	铂耐受卵巢癌(原发性腹膜恶性),胰腺癌,NSCLC
edrecolomab	EpCAM	结直肠癌
catumaxomab	EpCAM	头颈癌
tocilizumab	IL-6	肾细胞肿瘤
epratuzumab	CD22	NHL
inotuzumab ozogamicin	CD22	NHL
galiximab	CD80	NHL
siplizumab	CD2	NHL
XmAb2513	CD30	NHL
SGN-40	CD40	NHL

3.2 mAb 治疗的优化

目前有许多研究正致力于提高 mAb 的治疗效率及优化已批准使用的 mAb 的使用方法。研究者正在研究 mAb 与免疫调节剂联合使用的优点,以及设计能针对重要免疫细胞受体的 mAb。

3.2.1 免疫调节

大量研究表明,免疫调节性 mAb 都是针对 T 细胞特异的抑制性受体分子——CTLA-4。研究发现,在一些患者阻断 CTLA-4 可以激发肿瘤坏死。最近新发现的还有针对 CD25 和 4-1BB 的 mAb。抗 CD-25 mAb 可能具有耗竭抑制性 T 细胞,作用于 4-

(下转第 457 页)

示阻断 VEGF 信号通路可以通过改善 DC 功能和抗肿瘤细胞的免疫识别而改善患者对抗肿瘤药物的应答。I 期临床对 15 例肿瘤患者的观察表明, VEGF 陷阱增加成熟 DC 细胞的分数, 但对细胞总数及其各亚型细胞数量均无明显影响, 对非特异性或抗原特异性 T 细胞应答也无明显影响。由于患者数量有限, 对此难以得出结论。因此, 有必要进一步开展大规模的临床研究, 分析 VEGF 靶向治疗对癌症患者免疫功能的影响, 探讨 VEGF 靶向治疗和肿瘤免疫治疗药物联合策略的抗肿瘤效果。

3.7 拮抗 VEGF 和(或)EPC 上调

VEGF 靶向治疗的作用机制之一可能是拮抗化疗或放疗的遗传毒性应激引起的 VEGF 表达上调。在多种应激状态下(如低氧、低 pH 或缺营养) VEGF 表达上调。多项研究发现, 化疗和放疗引起的遗传毒性应激可诱导 VEGF 表达水平增加, 这种表达增加可被 VEGF 靶向治疗拮抗。VEGF 靶向治疗的另一作用机制可能是通过细胞毒物质抑制 HPC 的趋化活性。血管损伤时骨髓源循环 EPC 迅速向肿瘤血管系统动员与募集, 这一过程可能主要由 VEGF 介导, 而 VEGF 靶向治疗则可阻断该过程。

(上接第 453 页)

1BB 的 mAb 具有刺激 T 细胞及自然杀伤细胞的作用。已经发现有 2 个细胞因子可以与 mAb 联合使用: 白细胞介素 12 (interleukin-12, IL-12) 及 IL-2。IL-12 与曲妥珠单抗联合, IL-2 与利妥昔单抗联合, 其作用机制均是增加 NK 介导和 ADCC 活性。

3.2.2 遗传药理学

Fc 受体 Fc γ IIIa 的遗传多样性是采用利妥昔单抗治疗滤泡型 NHL 的理论基础。NHL 患者的 Fc γ R IIIa 基因型是决定采用化疗、利妥昔单抗或联合疗法的依据。

3.3 多克隆重组抗体

人类的自然抗体反应是多克隆的, 对许多不同的抗原表位有特异性。新的发展使得生产对许多表位有特异性的重组抗体混合物成为可能。多克隆抗体文库的发展使快速筛选和表达对多种肿瘤细胞抗原表位有高度特异性的大批量的 mAb 成为可能。目前, 许多治疗癌症的多克隆产品还在生产中, 还未得到 FDA 的批准。

3.4 纳米抗体

纳米抗体是具体与抗原结合能力的抗体中最小

4 结语

大量的临床前研究对 VEGF 靶向治疗药物的作用机制提出了多种假设, 然而, 通过临床研究确证这些机制却面临挑战。最重要的原因之一就是缺乏有效的治疗效果预测标志物。若要确定一个非常有效的特异性预测标志物则首先必须阐明 VEGF 靶向治疗的作用机制。此外, VEGF 靶向药物的活性持续时间较短, 且临床前研究观察到药物耐受, 所以亟需研发更好的药物并寻找合适的联合用药方案。目前, 约有 20 多项 VEGF 靶向药物的临床试验正在开展。单克隆抗体只是选择性针对 VEGF 信号通路中的某些分子而无“脱靶”(off-target)效应, 有脱靶效应的 TKI 由于能够作用于多种参与肿瘤生长和血管发生的激酶可能更具优势。总之, VEGF 靶向治疗作用机制的各项假说必须在临床研究中得到验证, 而临床试验结果也必须获得公正的解释, 以详细阐明 VEGF 靶向治疗对肿瘤及正常组织微环境的影响, 从而更好地发挥其治疗作用。

[编译自: Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8):579-591.]

的部分。简单地说, 纳米抗体由一个重链可变区组成, 缺失轻链。自然界中, 只有重链的抗体仅在几种鲨鱼和骆驼中存在。与传统的抗体相比, 纳米抗体具有体积小、可溶性较高、抗原性较低以及易纯化、易生产的特点。有研究发现, 可以生产能选择性激活常见癌症抗原、癌胚抗原位点上细胞毒性前体药物的纳米抗体。Roovers 等已经研制出 EGFR 特异性纳米抗体, 并发现其具体阻断 EGF 与 EGFR 的结合而没有激动剂的作用。

4 结论

除了 mAb 一些可能的不足外, 这一新的技术已在临床上证实了它的价值。mAb 的特异性治疗使得癌症患者有了一个有效的新的选择, 其在毒性方面比传统的化疗药物更具吸引力。希望新的 mAb 能够针对更多的靶标提供更有效的治疗及更高的特异性。

[编译自: Harding TA, Gallati C, Horlacher M, et al. Monoclonal antibodies in oncological malignancies: current status and future directions[J]. *Drug Fut*, 2008, 33(4):361-369.]