

张叔人 主编

# 肿瘤免疫治疗进展

## Progress in Cancer Immunotherapy



中国协和医科大学出版社

# 肿瘤免疫治疗进展

Progress in Cancer  
Immunotherapy

张叔人 主 编



中国协和医科大学出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤免疫治疗进展 / 张叔人主编. —北京: 中国协和医科大学出版社,  
2017. 4

ISBN 978 - 7 - 5679 - 0796 - 6

I. ①肿… II. ①张… III. ①肿瘤免疫疗法 IV. ①R730.51

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 066365 号

---

## 肿瘤免疫治疗进展

主 编: 张叔人

责任编辑: 杨小杰

---

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260431)

网 址: [www.pumcp.com](http://www.pumcp.com)

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京玺诚印务有限公司

---

开 本: 700 × 1000 1/16 开

印 张: 19.25

字 数: 280 千字

版 次: 2017 年 4 月第 1 版

印 次: 2017 年 4 月第 1 次印刷

定 价: 48.00 元

---

ISBN 978 - 7 - 5679 - 0796 - 6

---

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

# 肿瘤免疫治疗进展

**主 编** 张叔人 中国医学科学院肿瘤医院

**编 者** (按姓氏拼音字母排列)

A. Tsun 信达生物制药(苏州)有限公司

储以微 复旦大学基础医学院免疫学系 复旦大学生物治疗研究中心

邓宇婷 复旦大学基础医学院免疫学系 复旦大学生物治疗研究中心

黄恩宇 复旦大学基础医学院免疫学系 复旦大学生物治疗研究中心

贾明明 中国科学院生物物理研究所感染与免疫重点实验室

蒋学超 复旦大学基础医学院免疫学系 复旦大学生物治疗研究中心

金 昊 天津医科大学肿瘤医院免疫室 肿瘤免疫和生物治疗重点实验室

金华君 第二军医大学东方肝胆外科医院基因-病毒治疗实验室

李 忠 第二军医大学东方肝胆外科医院基因-病毒治疗实验室

刘荣花 复旦大学基础医学院免疫学系 复旦大学生物治疗研究中心

刘小明 复旦大学基础医学院免疫学系 复旦大学生物治疗研究中心

陆 舟 复旦大学基础医学院免疫学系 复旦大学生物治疗研究中心

骆菲菲 复旦大学基础医学院免疫学系 复旦大学生物治疗研究中心

缪小牛 信达生物制药(苏州)有限公司

钱嘉文 复旦大学基础医学院免疫学系 复旦大学生物治疗研究中心

钱其军 第二军医大学东方肝胆外科医院基因-病毒治疗实验室

任秀宝 天津医科大学肿瘤医院免疫室 肿瘤免疫和生物治疗重点实验室

孙 倩 天津医科大学肿瘤医院免疫室 肿瘤免疫和生物治疗重点实验室  
汪路曼 复旦大学基础医学院免疫学系 复旦大学生物治疗研究中心  
王 建 天津医科大学肿瘤医院免疫室 肿瘤免疫和生物治疗重点实验室  
王春明 信达生物制药（苏州）有限公司  
王盛典 中国科学院生物物理研究所感染与免疫重点实验室  
魏 枫 天津医科大学肿瘤医院免疫室 肿瘤免疫和生物治疗重点实验室  
颜次慧 天津医科大学肿瘤医院免疫室 肿瘤免疫和生物治疗重点实验室  
杨 帆 天津医科大学肿瘤医院免疫室 肿瘤免疫和生物治疗重点实验室  
杨 姣 复旦大学基础医学院免疫学系 复旦大学生物治疗研究中心

伴随着免疫检查点抑制剂及 CAR-T 在临床肿瘤治疗中取得显著疗效，颠覆了人们百年来对应用免疫疗法治疗肿瘤的质疑。靶向免疫负调控的治疗也印证了本世纪初免疫编辑理论。20 世纪免疫监视学说仅注意到免疫系统可以识别和杀伤肿瘤细胞，但未充分考虑到免疫系统与肿瘤作用的相互性。免疫编辑理论使我们意识到免疫负调控在促进肿瘤发展中的作用。靶向免疫负调控监测点（如抗 CTLA-4、抗 PD-1 抗体）并非靶向肿瘤的治疗，即可获得显著的抗肿瘤效果，显然是解放了被抑制的抗肿瘤免疫系统；也说明免疫系统有足够强大的抑制和杀灭肿瘤细胞的能力。

任何治疗手段都要辩证来看。手术、放疗和化疗三大常规疗法各有利弊。同样免疫治疗对某些肿瘤患者也是无效的，仍需更为精准的医学研究。免疫治疗也可以引起严重的不良反应，如细胞因子风暴、自身免疫，严重者可造成患者死亡。免疫治疗与常规疗法可以相互取长补短，即手术、放疗和化疗可以减少肿瘤负荷，启动肿瘤细胞免疫原性死亡，增加对免疫治疗的敏感性，以利于提高免疫治疗的效果。这也符合“扶正祛邪”传统中医理论。高效的免疫治疗进入临床后，肿瘤的治疗原则会逐渐发生变化，判定疗效则主要看总生存期（OS）和生活质量；肿瘤大小次之，不排除带瘤生存。如果我们的治疗严重破坏了患者的生理功能，使他们感觉生不如死，则失去了治疗意义。

高效的免疫制剂进入市场仅仅是开始，与常规疗法相比，其发展潜力最大，也是今后精准医疗的关键武器。这本书分别就抗体、生物反应调节剂、疫苗、细胞过继免疫和溶瘤免疫治疗进行了综述，讨论了肿瘤免疫治疗的进展、优势和存在的问题，希望能为肿瘤的治疗带来更好的启迪。

本书英文版《Progress in Cancer Immunotherapy》已由施普林格出版社（Springer Science + Business Media Dordrecht）于 2016 年出版。本书即译自该英文版，译者为原著作者。谨此也向施普林格出版社致以衷心感谢。

<b>第一章 癌症抗体治疗</b> .....	1
1 肿瘤抗体治疗发展历程 .....	2
2 肿瘤靶向抗体药物治疗 .....	6
3 免疫调节性抗体 .....	28
4 抗体联合治疗 .....	46
5 展望 .....	51
<b>第二章 生物反应调节剂与肿瘤免疫治疗</b> .....	68
1 引言 .....	68
2 Toll 样受体信号与激动剂 .....	69
3 非编码 RNA 与肿瘤免疫治疗 .....	88
4 细胞因子与肿瘤免疫治疗 .....	112
5 结语与展望 .....	120
<b>第三章 治疗性肿瘤疫苗的研究进展</b> .....	140
1 前言 .....	140
2 治疗性肿瘤疫苗的靶点 .....	141
3 治疗性肿瘤疫苗类型 .....	146
4 治疗性肿瘤疫苗的辅助性技术 .....	151
5 治疗性肿瘤疫苗：临床试验 .....	153
6 肿瘤疫苗联合治疗 .....	157
7 展望：个性化治疗 .....	159
8 结论 .....	161
<b>第四章 肿瘤的过继性细胞免疫治疗</b> .....	171
1 过继性细胞免疫治疗历史回顾及背景介绍 .....	171

2 肿瘤细胞免疫治疗的现状 .....	183
3 联合治疗相关临床进展 .....	215
4 未来之路 .....	222
<b>第五章 溶瘤免疫治疗在恶性肿瘤治疗中的应用 .....</b>	<b>247</b>
1 引言 .....	247
2 溶瘤免疫治疗的“跌宕起伏” .....	248
3 溶瘤免疫治疗的兴起 .....	250
4 修饰病毒用于溶瘤免疫治疗 .....	253
5 溶瘤免疫治疗和联合其他免疫治疗 .....	254
6 溶瘤免疫治疗临床研究进展 .....	264
7 未来的挑战和前景 .....	271
<b>缩略语表 .....</b>	<b>293</b>



# 第一章 癌症抗体治疗

**摘要：**抗体药物治疗已逐渐成为癌症治疗的标准方案之一。在目前成熟应用的抗体治疗方案中，抗体药物的作用机制主要是通过结合癌细胞表面生长因子受体等抗原，进而破坏靶分子的胞内信号传递，从而抑制肿瘤的生长或促进其死亡。近年来，临床上涌现出一系列具有新型作用机制的抗体。此类抗体以免疫细胞而非肿瘤细胞为作用靶点，通过阻断免疫抑制通路或者直接发挥免疫刺激作用，以增强机体的抗肿瘤免疫反应。这种以免疫系统为作用靶点的抗体疗法已在多种肿瘤的治疗中显现出令人振奋的治疗效果。未来癌症治疗的发展方向应是联合应用常规治疗和靶向免疫系统的抗体治疗，以期发挥更好的疗效。

在过去的 20 年间，抗体一直作为一种被动的免疫治疗策略而被广泛应用于多种肿瘤的治疗。此类抗体大多针对肿瘤细胞表面的抗原。其中最主要的一类抗体靶向诸如表皮生长因子受体（EGFR、HER2）等生长因子受体，被广泛应用于非血源性肿瘤的治疗。还有一类抗体，靶向造血细胞的分化标志物 CD20 等，则在血液系统肿瘤治疗中发挥重要作用。这些抗体通过与肿瘤细胞表面生长因子受体等抗原的结合，影响受体的胞内信号传递，进而影响细胞周期和功能，导致细胞死亡。抗体结合于肿瘤细胞表面抗原，还可以通过抗体 Fc 段介导的固有免疫效应机制（如抗体依赖细胞介导的细胞毒作用）而造成免疫系统对肿瘤细胞的清除。近年来人们还发现，肿瘤靶向抗体可以通过一系列机制激发机体内在的肿瘤特异性免疫反应，并开始认识到机体内在的抗肿瘤免疫反应在肿瘤常规治疗中发挥至关重要的作用。

还有一类抗体可以通过靶向免疫细胞而激发肿瘤病人免疫系统针对肿瘤的免疫应答。有些免疫调节类抗体可以通过激活免疫细胞表面免疫刺激分子发挥作用，另外一些则可以通过阻断免疫细胞表面的免疫抑制分子来发挥作用，而它们最终都会使机体的抗肿瘤免疫反应大大增强。免疫调节类抗体所取得的重大进展，已经彻底改变了肿瘤治疗的版图，人们以往主要开发直接针对肿瘤的药物，现在开始转向更多地开发针对免疫系统的药物，以打破肿瘤免疫耐受，增强机体的抗肿瘤免疫应答。此类抗体可以分别靶向不同的效应细胞或功能分子，这体现了免疫调节类抗体灵活多变的作用机制，也使得人们在开发此类药物时有了更多的选择。

## 1 肿瘤抗体治疗发展历程

### 1.1 抗体的特性

抗体由两条相同的轻链和两条相同的重链组成，并具有两个不同的功能片段：抗体结合片段（Fab 段）和可结晶片段（Fc 段）。重链和轻链均由可变区和恒定区组成。一条重链和一条轻链的可变区共同组成了抗体的抗原结合区，因此一个抗体分子包含两个完全相同的抗原结合位点（图 1-1）。抗体的 Fc 段可通过与免疫细胞表面的 Fc 受体结合而激活免疫细胞的效应功能，也可介导补体依赖的细胞毒性作用。

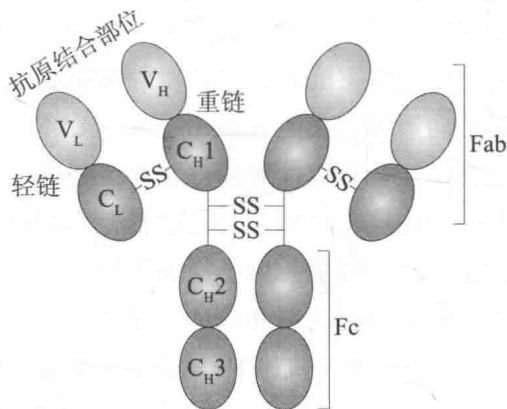


图 1-1 抗体 (IgG) 的结构

抗体由两条相同的重链 (H) 和两条相同的轻链 (L) 组成，重链和轻链均由恒定区 (C) 和可变区 (V) 组成，重链恒定区含有可结晶片段 (Fc 段)，重链和轻链可变区组成抗体结合片段 (Fab 段)，负责抗原的特异性结合。

依据抗体重链恒定区序列的不同,抗体可以分为五种亚型: IgM, IgD, IgG, IgE 和 IgA。IgG 还可以继续分为四种亚型: IgG1, IgG2, IgG3 和 IgG4。目前用于肿瘤治疗的抗体多为人源化的 IgG1 型抗体。在所有抗体之中, IgG1 型抗体能够最有效地与 NK 细胞、巨噬细胞及中性粒细胞表面的 Fc 受体 (FcγRs) 结合,进而通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 对携带相应抗原的靶细胞进行杀伤,或者对靶细胞进行吞噬。IgG1 和 IgG3 型抗体还可以通过激活经典的补体途径对靶细胞造成损伤。两个以上的 IgG 分子结合到靶细胞表面,其 Fc 段则可以与高亲和性的补体成分 C1q 结合,激活 C1r 的酶活性,进而连续激活下游补体蛋白,最终造成细胞裂解死亡。

人们可以通过对抗体 Fc 段的改造,使其与单核细胞、NK 细胞等表面的 Fc 受体亲和力更强,从而增强 ADCC 作用。这种改造常通过对氨基酸位点的突变及 Fc 段糖基化修饰的改变而实现。临床应用的抗 HER2 抗体——赫赛汀 (Herceptin, Trastuzumab) 就是进行了三个丙氨酸的替代突变 (S298A/E333A/K334A),改造后的抗体大大增强了与 FcγRⅢA 的结合能力,而 FcγRⅢA 正是单核细胞和 NK 细胞表面最主要的激活性 Fc 受体。得益于这种改造,实验证实改造后的抗 HER2 抗体在体外可以更为有效地激发 ADCC 作用。目前,大多数用于治疗癌症的抗体都是高度岩藻糖基化的,这是由于生产抗体所用的细胞系特性所致。去除或降低岩藻糖基化修饰的抗体与 FcγRⅢA 的结合能力更强,可诱发更强的 ADCC 作用,并在体内发挥更强的抗肿瘤活性。人们还可以通过降低抗体与抑制性受体 FcγRⅢB 的结合促进其介导的靶细胞杀伤。如果对 Fc 段中与 FcγR 结合的位点进行改造,或者生产在 Fc 段缺少 N-糖基化的重组性抗体分子,则会降低 ADCC 作用。应用 IgG4 亚型的抗体,也可以降低 ADCC 作用。

新生 Fc 受体 (FcRn) 与 FcγR 结构迥异。通过与抗体 Fc 段的结合,表达在血管内皮细胞上的 FcRn 可以防止内皮细胞将抗体分子内吞并进入溶酶体代谢途径,释放后的抗体分子可以重新进入循环发挥作用 (Roopenian and Akilesh, 2007)。由此可见, FcRn 是决定抗体半衰期的重要因素。因此,通过对抗体分子的改造,使其与 FcRn 的结合力增强或减弱,就可以增加或减少抗体分子的半衰期。这一发现对于控制抗体分子的药代动力学变化,通过快速清除而减少其潜在副作用具有重要意义 (Yeung et al, 2009)。

## 1.2 肿瘤治疗抗体的发展

Kohler 和 Milstein 在 1975 年发明的单克隆抗体技术在生产和使用抗体方面开创了新纪元 (Kohler and Milstein, 1975)。此后, 单克隆抗体作为一种独特的生物学工具在病理诊断方面表现出了极大的应用价值。同时, 单克隆抗体在疾病治疗方面的应用前景也同样令人振奋。由于抗体对抗原识别的特异性, 使得其可以通过对不同类型的癌细胞进行特异性识别而发挥作用。

虽然单克隆抗体在肿瘤治疗方面有极好的应用前景, 但是最早在临床上进行的抗体治疗效果并不好 (Vaickus and Foon, 1991)。第一个用于临床治疗效果评价的单克隆抗体是一株鼠源单抗。尽管在当时种种迹象都表明抗体治疗应该会成功, 但是在用鼠源单抗进行的治疗实践中却常常会诱发机体针对抗体本身的免疫反应, 从而造成人体对异种来源抗体的快速清除, 大大限制了抗体的临床治疗效果。为了解决这个问题, 人们利用基因工程的方法把鼠源单抗的抗原结合部位和人源抗体的恒定区嫁接到一起, 形成人-鼠嵌合型抗体 (Morrison et al, 1984)。在 1997 年, 针对 B 细胞分化标志分子 CD20 的人-鼠嵌合型抗体——利妥昔单抗 (美罗华) (Rituxan, Rituximab) 被美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准用于 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的治疗。这是历史上第一种被批准用于癌症治疗的抗体。目前为止, 已有不少于 15 种的抗体被批准用于血液系统恶性肿瘤和实体瘤的治疗。2004 年, 针对 HER1 的嵌合型抗体——西妥昔单抗 (Cetuximab, Erbitux) 成为第一个被批准用于治疗结直肠癌的抗体药物 (Galizia et al, 2007)。

随着体外噬菌体呈现技术的发展及表达人类免疫球蛋白基因的转基因动物的出现, 人们实现了人源化抗体和全人源抗体的生产 (图 1-2)。1998 年, 针对 HER2 分子胞外段的人源化抗体——赫赛汀, 被批准用于转移性 HER2 阳性乳腺癌的治疗 (Hudis, 2007)。2001 年, 针对 CD52 的人源化抗体——阿仑单抗 (Alemtuzumab) 被批准用于抗药性慢性淋巴细胞白血病的治疗 (Alinari et al, 2007)。2004 年, 第一种抗血管生成药物——阿瓦斯汀 (Avastin, Bevacizumab) 被 FDA 批准上市。阿瓦斯汀是针对 VEGF 的人源化抗体, 可以结合于所有的人 VEGF 型别及具有生物活性的裂解片段并中和其功能。阿瓦斯汀已经被批准与常规化疗手段或靶

向药物联合用于结直肠癌、急性髓细胞白血病、多发性骨髓瘤及头颈鳞状细胞癌的治疗 (Hurwitz et al, 2004)。

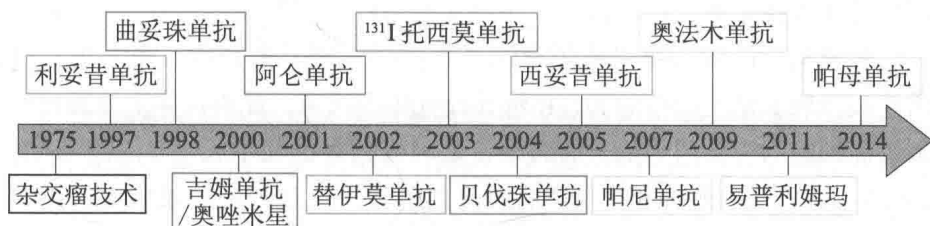


图 1-2 肿瘤治疗抗体发展的时间表

蓝框是人-鼠嵌合型抗体, 红框是人源化抗体, 黄框是全人源抗体

2013年, 利用抗体来增强免疫系统的抗肿瘤作用的成功应用被 SCIENCE 杂志评为年度十大科技突破之首。这方面的主要代表成就是针对表达于活化 T 细胞表面的两个共抑制分子 CTLA-4 和 PD-1 的抗体在肿瘤治疗中所取得的巨大成功 (Cousin-Frankel, 2013)。针对 CTLA-4 的抗体——易普利姆玛 (Ipilimumab) 是全人源的 IgG1 型单克隆抗体, 也是第一个被 FDA 批准用于癌症治疗的免疫检查点抑制剂。易普利姆玛可以阻断活化 T 细胞表面 CTLA-4 分子的作用, 从而使 T 细胞保持持续的抗肿瘤活性 (Hodi et al, 2010)。新一代免疫检查点抑制剂的作用机制是阻断 T 细胞表面的共抑制受体 PD-1 与肿瘤细胞及抗原提呈细胞表面的配体 PD-L1 的结合。近年来, 有多个 PD-1 及 PD-L1 阻断剂用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、膀胱癌和肾细胞癌的治疗, 并获得了 FDA 突破性药物资格认证。这些突破性认证大大加速了 FDA 对 PD-1 及 PD-L1 阻断剂的评审和批准。2014年, 全人源抗 PD-1 抗体——帕母单抗 (Pembrolizumab) 被批准用于黑色素瘤的治疗 (Hamid et al, 2013)。2014 和 2015 年, 另一种抗 PD-1 抗体——纳武单抗 (Nivolumab) 先后被批准用于黑色素瘤和鳞状非小细胞肺癌的治疗。PD-1 阻断剂已成为近年来最令人瞩目的新型抗癌药物。

### 1.3 肿瘤抗体治疗的分类

根据激活机体抗肿瘤免疫反应方式的不同, 抗肿瘤免疫疗法大致可以分为“被动免疫”和“主动免疫”两大类。根据这种分类, 肿瘤靶向抗体药物可被认为是“被动免疫治疗”, 因其作用方式主要依赖抗体自身

的抗肿瘤活性。而免疫刺激抗体和免疫检查点抑制剂等免疫调节类药物的作用机制则较为不同，它们主要通过调节机体免疫系统增强抗肿瘤免疫应答来发挥作用，可被视为“主动免疫治疗”。

肿瘤靶向抗体药物主要包含四类不同功能特点的药物。第一类，以治疗头颈癌和结直肠癌的 EGFR 特异性抗体为代表，此类抗体主要通过抑制肿瘤细胞的生长因子信号通路来控制肿瘤的存活和生长 (Weiner et al, 2008)。第二类，肿瘤相关抗原特异性的抗体，通过与肿瘤细胞表面抗原的结合进而激活 ADCC、CDC 及抗体依赖的吞噬作用，用于慢性淋巴性白血病和非霍奇金淋巴瘤治疗的抗 CD20 抗体就主要通过上述机制发挥作用 (Jones, 2013; Scott, 1998)。第三类，免疫偶联剂，例如，将肿瘤相关抗原特异性抗体与毒素或放射素偶联在一起的复合制剂。吉姆单抗奥唑米星 (Gemtuzumab Ozogamicin) 是抗 CD33 抗体与卡奇霉素的偶联剂，可用于急性髓细胞白血病 (Hughes, 2010)。第四类，双特异性抗体，由两种抗体的可变区单链组成，其中一个识别肿瘤相关抗原，另外一个识别 T 细胞表面抗原。Blinatumomab 就是可以同时识别 CD19 和 CD3 的双特异性抗体，于 2014 年被批准用于费城染色体阴性前 B 细胞急性淋巴细胞白血病的治疗 (Walter, 2014)。

免疫调节类抗体的作用机制主要是通过对免疫系统发挥作用而诱发新的抗肿瘤免疫反应，或者解除对已有抗肿瘤免疫反应的抑制使其重新发挥作用。目前，免疫调节类抗体可以被分为四类。第一类，针对抑制性受体的抗体阻断剂。这类抑制性受体靶点主要包括活化 T 细胞表面的 CTLA-4 分子和 PD-1 分子，以及 NK 细胞表面的 KIR 家族 (Long, 2008)。第二类，针对抑制性受体的配体的抗体阻断剂 (Zou and Chen, 2008)。第三类，针对免疫效应细胞表面刺激分子的激活性抗体。这类抗体的靶点主要包括 TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF9 (CD137、4-1BB) 以及 TNFRSF8 (GITR) 等 (Croft, 2009)。第四类，针对肿瘤微环境中免疫抑制性分子如 TGF- $\beta$ 1 的中和抗体 (Pickup et al, 2013)。

## 2 肿瘤靶向抗体药物治疗

在过去 30 年间，肿瘤靶向抗体药物在对癌症病人的治疗中发挥了巨大的作用，目前已成为肿瘤靶向药物中最为成功的一类制剂。迄今为止，

已有多种肿瘤靶向抗体被 FDA 批准单独或与常规化疗、放疗等手段联合应用于临床肿瘤病人的治疗。

## 2.1 肿瘤靶向抗体药物的作用靶点

肿瘤靶向抗体药物的作用靶点多为与细胞生长和分化相关的生长因子受体和分化抗原,如 EGFR、HER2、CD20 和 CD30 等。抗体通过阻断配体与生长因子受体的结合,抑制受体下游信号通路,可使细胞的生长回复到正常水平,还可诱导肿瘤细胞的凋亡,以及通过对肿瘤细胞的作用使之对化疗药物更为敏感。除了靶向肿瘤细胞表面分子以外,还有些抗体可以靶向肿瘤微环境的一些分子,通过抑制血管生成等机制发挥治疗作用。

### 2.1.1 表皮生长因子受体

表皮生长因子受体是在包括结肠癌、头颈癌、卵巢癌、肺癌及脑部肿瘤在内的许多恶性肿瘤中都高水平表达的一类酪氨酸激酶受体。通过与配体的结合,EGFR 可以发生二聚化,造成酪氨酸激酶结构域的激活及下游 MAPK 和 AKT 通路的连续激活,进而促进细胞的增殖、迁移和侵袭 (Li et al, 2005)。在许多肿瘤中,EGFR 基因发生突变和重排,导致细胞可以组成性表达持续激活的 EGFR 突变型受体。最常见的 EGFR 突变是发生于胞外段 EGFRvIII 突变,该突变发生了 II-IV 外显子的整体缺失。EGFRvIII 突变在神经胶质瘤、头颈癌及非小细胞肺癌中广泛存在 (Li et al, 2007)。发生了这种突变的 EGFR 具有持续激活的酪氨酸激酶活性,从而发挥多种促癌作用,包括促进细胞增殖及抵抗化疗药物的作用 (Fan et al, 2013)。

西妥昔单抗 (Cetuximab, Erbitux, ImClone System/Bristol-Myers Squibb) 和帕尼单抗 (Panitumumab, Vectibix, Amgen Inc) 都是 EGFR 特异性抗体。其中,西妥昔单抗是 IgG1 型嵌合抗体,帕尼单抗是全人源的 IgG2 型抗体。两种药物都可以通过阻断配体与 EGFR 结合及抑制受体的二聚化进而抑制 EGFR 的下游信号,造成细胞周期停滞和肿瘤细胞的凋亡 (Kim, 2009; Li et al, 2005)。西妥昔单抗和帕尼单抗在临床上作为治疗转移性结直肠癌的二线和三线药物被使用。西妥昔单抗常与化疗药物联合应用,

其与亚叶酸、氟尿嘧啶和依立替康的联合用药极为明显地延长了 KRAS 野生型转移性结直肠癌病人的存活时间 (Van Cutsem et al, 2009)。Necitumumab 和 Nimotuzumab 是另外两种针对 EGFR 受体的单克隆抗体药物, 可以竞争性抑制受体与配体的结合。近期的临床试验中发现, Necitumumab 与培美曲塞和顺铂联用相比于单独应用培美曲塞和顺铂, 对于延长非小细胞肺癌患者的生存时间没有明显作用 (Paz-Ares et al, 2015)。在欧洲, Nimotuzumab 被批准用于一系列表皮来源的恶性肿瘤的临床治疗, 例如, 在德国, Nimotuzumab 被批准用于胰腺癌的治疗。在一些亚洲、南美及非洲国家, Nimotuzumab 还被批准用于头颈癌、胶质瘤和鼻咽癌的治疗。研究者还开发了靶向截短型 EGFR 和 EGFRv III 的新型抗体。在发生转移的癌症病人中进行的靶向 EGFRv III 的抗体 806 (Zymed) I 期临床试验显示, 该药物具有向肿瘤部位良好的渗透性, 而且没有发现明显的毒副作用 (Scott et al, 2007)。

### 2.1.2 人表皮生长因子受体

人表皮生长因子受体 2 型 (HER2) 是 ErB/HER 生长因子受体家族的重要成员, 目前还没有发现 HER2 的配体。HER2 主要通过与其他成员包括 EGFR (HER1/ErbB1)、HER3/ErbB3、HER4/ErbB4 形成异源二聚体, 并与各自的配体结合, 激活有丝分裂信号。在大约 30% 的乳腺癌患者中, HER2 基因拷贝数增加并且过量表达; 而在一些胃肠道、肺、前列腺和卵巢来源的腺癌中, HER2 虽也过量表达, 但很少发生基因拷贝数的扩增 (Chen et al, 2003)。在乳腺癌患者中, HER2 的高表达会导致疾病的快速进展、高复发率及存活时间的缩短。HER2 的过量表达会导致其下游信号通路包括 MAPK 通路和 PI3K/Akt 通路的过度激活 (Yarden and Sliwkowski, 2001)。曲妥珠单抗 (赫赛汀, Herceptin, Trastuzumab, Genentech/Roche) 是 FDA 批准的第一个用于 HER2 阳性乳腺癌患者治疗的抗 HER2 抗体, 另外一种抗 HER2 抗体帕妥珠单抗 (Pertuzumab, Omnitarg, Genentech/Roche) 2012 年也被批准上市。两种抗体都是人源化 IgG1 型抗体。赫赛汀结合于 HER2 分子近膜区结构域, 能够抑制 HER2 分子的同源二聚化、异源二聚化及内吞。帕妥珠单抗则结合于 HER2 分子胞外段二聚化结合区域, 能够抑制 HER2 分子与 HER 家族其他分子特别



是 HER3 的二聚化 (Franklin et al, 2004; Hudis, 2007)。近期在小鼠移植模型中发现, 一种新型抗 HER3 抗体 MM-121 可以抑制肿瘤移植物的生长 (Schoeberl et al, 2009)。

### 2.1.3 血管内皮生长因子受体

血管内皮生长因子 (VEGF) 是一种正常细胞和肿瘤细胞都可产生的糖蛋白。VEGF 可以结合于 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3 等三种酪氨酸激酶受体并激活下游通路, 是调节血管生成的重要因子, 在正常组织和肿瘤组织中均发挥作用。VEGFR2 主要表达于血管内皮细胞表面, 在包括胃肠道肿瘤在内的多种肿瘤中高表达 (Sia et al, 2014)。VEGFA 结合于 VEGFR2 后可导致受体 C 末端酪氨酸残基的自我磷酸化, 进而激活下游信号诱导血管生成, 并最终促进肿瘤的生长。

阿瓦斯汀 (Avastin, Bevacizumab, Genentech) 是 FDA 批准的第一个 VEGFA 特异性的抗体, 它可以有效地阻断 VEGF 和受体的结合, 从而抑制肿瘤血管生成 (Sullivan and Brekken, 2010)。通过改变或减慢肿瘤脉管系统的产生, 阿瓦斯汀可以有效地发挥抗肿瘤作用。目前, 阿瓦斯汀已被批准和化疗药物联合应用于乳腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌的治疗 (Ellis and Hicklin, 2008)。在治疗过程中, 肿瘤可能通过上调其他促血管生成因子如 PDGF 的表达而对阿瓦斯汀产生抗药性。PDGFR 信号通路在稳定和促进新生血管生成方面也具有很重要的作用 (Hirschi et al, 1998)。临床前研究发现, 通过 PDGFR $\beta$  特异性抗体来阻断 PDGFR 的信号传递可以与抗 VEGFR2 抗体协同作用, 这有可能成为解决阿瓦斯汀抗药性的一条途径 (Shen et al, 2009)。雷莫芦单抗 (Ramucirumab, IMC-1121B, ImClone Systems) 是一种人源化的抗 VEGFR2 抗体, 也可以有效地阻断 VEGFR2 下游信号的激活和传递, 目前已被批准用于一线治疗方案失败的胃癌和食管癌患者 (Spratlin, 2011)。另外一种靶向 VEGFR1 的单克隆抗体 (IMC-18F1) 也在临床前研究中显露出一定的治疗效果 (Wu et al, 2006)。

### 2.1.4 造血系统分化抗原

造血系统分化抗原多为糖蛋白, 常以分化簇 (CD) 来进行系统命