

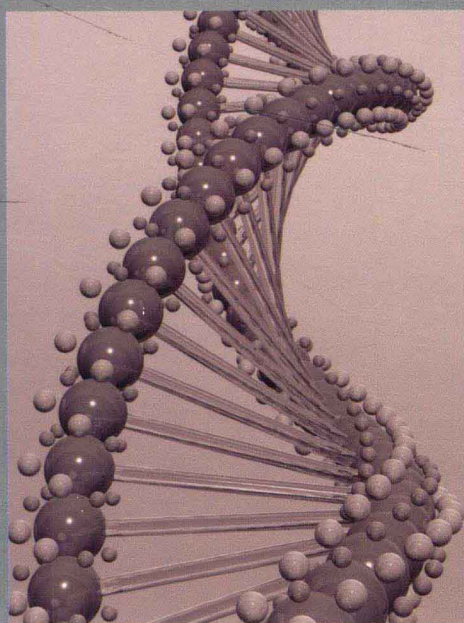
ANTIBODY-BASED DRUG

生物药物研究与应用丛书

总主编 甄永苏 赵 铠

抗体药物研究与应用

主 编 邵荣光 甄永苏



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

生物药物研究与应用丛书

抗体药物研究与应用

主 编 邵荣光 甄永苏

主编助理 张胜华(中国医学科学院医药生物技术研究所)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

抗体药物研究与应用/邵荣光,甄永苏主编. —北京:人民卫生出版社,2013

(生物药物研究与应用丛书)

ISBN 978-7-117-17051-2

I. ①抗… II. ①邵… ②甄… III. ①抗体-药物-研究
IV. ①TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 089646 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

抗体药物研究与应用

主 编: 邵荣光 甄永苏

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 48 插页: 4

字 数: 1168 千字

版 次: 2013 年 9 月第 1 版 2013 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17051-2/R·17052

定 价: 126.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者名单 (以姓氏笔画为序)

- 于孟学(中国医学科学院北京协和医院)
马宁宁(中国医学科学院北京协和医学院细胞工程研发中心)
马胜林(杭州市第一人民医院)
王世真(中国医学科学院北京协和医院)
王军志(中国食品药品检定研究院)
王莉莎(解放军第305医院)
王维刚(ImClone Systems Incorporated, NY, USA)
左从林(北京昭衍新药研究中心)
申昆玲(首都医科大学附属北京儿童医院)
冉宇靓(中国医学科学院肿瘤医院)
冯奉仪(中国医学科学院肿瘤医院)
冯健男(军事医学科学院基础医学研究所)
邢镛元(中国医学科学院肿瘤医院)
朱 军(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所)
乔春霞(军事医学科学院基础医学研究所)
刘 坚(北京军区总医院)
刘小云(The University of Texas Southwestern Medical Center, TX, USA)
刘卫平(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所)
刘昌孝(天津药物研究院)
刘铁刚(Tufts Medical Center, Department of Pulmonary and Critical Care, Medicine MA, USA)
李 良(中国医学科学院医药生物技术研究所)
杨治华(中国医学科学院肿瘤医院)
- 吴从愿(中国医学科学院北京协和医院)
何红伟(中国医学科学院医药生物技术研究所)
沈倍奋(军事医学科学院基础医学研究所)
宋玉琴(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所)
张 萍(中国医学科学院肿瘤医院)
陈淑珍(中国医学科学院医药生物技术研究所)
邵荣光(中国医学科学院医药生物技术研究所)
苗庆芳(中国医学科学院医药生物技术研究所)
钟根深(新乡医学院)
徐兵河(中国医学科学院肿瘤医院)
高 凯(中国食品药品检定研究院)
郭亚军(第二军医大学肿瘤研究所)
郭晓芳(新乡医学院)
唐 勇(Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, USA)
陶 磊(中国食品药品检定研究院)
寇 庚(第二军医大学肿瘤研究所)
谢正德(首都医科大学附属北京儿童医院)
谢良志(中国医学科学院北京协和医学院细胞工程研发中心)
甄永苏(中国医学科学院医药生物技术研究所)
蔡 炯(中国医学科学院北京协和医院)
蔡永明(天津药物研究院)
潘月龙(杭州市第一人民医院)
戴 垚(Department of Radiation Oncology, University of Florida, FL, USA)

前言

抗体对相应的抗原具有高度的特异性,针对特定的、与疾病发生发展相关的靶分子(抗原),可以制备特异性的抗体。抗体用于治疗各种疾病特别在治疗癌症、自身免疫疾患和病毒感染中显示巨大的潜力和应用前景。据报道,目前全球年销售额居前 10 位的药物中,抗体药物占 6 种。显然,抗体药物(antibody-based drug)已成为生物医药发展的一个重要领域。

抗体药物的研究与应用经历了漫长曲折的过程。抗体作为治疗剂的潜能,在 20 世纪初即已引起医药研究者的关注。早期研究者曾报道,将癌细胞注入动物体内,取其抗血清进行治疗,但未能取得确定的疗效,甚至可能产生严重的毒副反应。在相当长时期内,抗血清一般用于中和外源性毒素如蛇毒等有效,但未能用于癌症和其他疾病的治疗。近 30 年来,以细胞工程和基因工程为基础的抗体工程技术的快速发展推动了抗体药物的研发和应用。主要体现在三个方面:①单克隆抗体。1975 年 Koehler 和 Milstein 报道用 B 淋巴细胞杂交瘤技术制备单克隆抗体,具有重大意义并取得突破性进展。单克隆抗体的特异性高,性质均一。可大大降低其在体内与正常组织细胞的交叉反应,为利用抗体治疗疾病,特别是治疗癌症带来了新的希望。目前研制中或已在临床应用的抗体药物,基本上都属于单克隆性的抗体制品;所以又称单克隆抗体治疗剂。为便于区别,此前以抗原免疫动物获得抗血清而制备的抗体则称为多克隆抗体。②基因工程抗体。利用 DNA 重组技术可以修饰抗体或制备各种模式的新型抗体。考虑到鼠源性抗体在人体可引起人抗鼠抗体(HAMA)反应,以基因工程技术改造鼠源性抗体,从而制备嵌合抗体或人源化抗体,并可进而制备全人源抗体。抗体人源化为抗体药物的临床应用奠定重要基础;而各种模式基因工程抗体的制备则可推动具有不同特点的新型抗体药物的发展。③抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC),包括抗体及其片段与药物的化学偶联物以及基因工程融合蛋白;用放射性核素标联的抗体亦可归属此类。在肿瘤治疗方面,抗体药物偶联物的研制受到特别关注,因为它兼有抗体的特异性和“弹头”药物的效应功能;既显示靶向性又具有对肿瘤靶细胞的强烈杀伤作用。在癌症治疗中,抗体药物偶联物有可能取得更显著的疗效。

抗体药物具有多方面特点:①特异性。抗体对特定的抗原具有高度特异性,这是抗体药物突出的基本特征,是抗体药物用于靶向治疗的基础。②多样性。包括靶抗原多样性,抗体结构多样性,作用机制多样性等方面。对于抗体药物偶联物,还具有“弹头”分子多样性,可以利用各式各样的“弹头”分子制备偶联物。③可以定向制备。针对特定的靶分子,进行

“量体裁衣”,定向制备抗体药物。在研制抗体药物偶联物时,还可根据需要,选择不同的“弹头”药物分子。④可以利用不同的分子(模块)进行组装。借助 DNA 重组技术可以将抗体片段与各种活性蛋白制备融合蛋白;也可以借助化学偶联技术将抗体片段与各种小分子“弹头”物质制成抗体药物偶联物。由于上述特点,抗体药物是研究开发新型分子靶向药物的有效途径与丰富资源。

基因组学研究的成果促进了疾病相关基因及疾病相关分子机制研究,推动了分子靶向药物的研发和应用,推动个体化治疗的发展。从基因(及其衍生物)到分子靶向药物,继而实施个体化治疗,体现转化医学的基本理念和基本模式。针对特定的、疾病相关的靶分子(通路),研制高度特异性的靶向药物,并用于个体化治疗;在此过程中,抗体药物可发挥重要的作用。同时,由于抗体药物的制备可以利用不同的分子(模块)进行组装,合成生物学的发展将进一步为抗体药物研究提供广阔的技术平台。

甄永苏

2013年4月

目 录

第一篇 抗体药物基本技术

第一章 抗体药物研究概况与前沿	3
第一节 治疗性抗体的发展史	3
第二节 治疗性抗体的研究进展	5
一、鼠源性单克隆抗体	7
二、重组单克隆抗体	7
三、免疫偶联物	11
四、高效小型化抗体	12
五、免疫融合蛋白	13
六、胞内抗体	14
七、抗体的评价策略	16
第三节 治疗性抗体的应用	17
一、恶性肿瘤的治疗性抗体	17
二、免疫系统疾病的治疗性抗体	19
三、病毒感染性疾病的治疗性抗体	20
四、心血管疾病的治疗性抗体	21
第四节 抗体药物产品研发	21
一、FDA 批准的抗体药物	22
二、CFDA 批准的抗体药物	27
三、抗体药物的全球市场	29
第五节 抗体药物发展趋势	31
第二章 杂交瘤与单克隆抗体	37
第一节 杂交瘤	37
一、B 细胞杂交瘤	38
二、四细胞杂交瘤	47
三、嵌合 McAb	50
四、T 细胞杂交瘤	51

五、自然杀伤T细胞杂交瘤	54
六、巨噬细胞杂交瘤	54
第二节 单克隆抗体	54
一、抗体的基本概念	55
二、单抗的体外应用	60
第三节 药用单抗	65
一、药用单抗来源的亚词干	65
二、药用单抗的靶标亚词干	67
三、药用单抗的种类	68
第三章 基因工程抗体	76
第一节 抗体可变区基因的获得	77
一、从抗体生产细胞中克隆抗体可变区基因	77
二、构建抗体库以获得抗体可变区基因	78
第二节 基因工程抗体的种类与制备	80
一、选择合适的恒定区片段构建基因工程抗体	80
二、嵌合抗体	81
三、人源化抗体	82
四、全人源抗体	88
五、小分子抗体	93
六、双特异性抗体	96
七、新效能抗体	97
第三节 基因工程抗体的进一步改造	99
一、抗体可变区的进一步改造	99
二、抗体恒定区的进一步改造	102
第四章 抗体库技术	107
第一节 抗体库的基本类型	108
一、天然抗体库	108
二、抗原倾向性抗体库	109
三、半合成抗体库	109
四、全合成抗体库	112
第二节 用于抗体库构建的展示技术	113
第三节 核糖体展示单链抗体库技术	115
一、核糖体展示技术中的构建元件	116
二、体外翻译	118
三、亲和筛选	119
四、洗脱	119
五、扩增	119

六、核糖体展示的特点	119
第四节 噬菌体展示抗体库筛选系统	120
一、噬菌体抗体库的多种形式	122
二、提高噬菌体抗体库容量的方法	124
三、噬菌体抗体库的筛选策略	126
第五节 细菌表面展示抗体库技术	127
一、革兰阴性菌表面展示系统	127
二、革兰阳性菌表面展示系统	131
三、抗体的细菌表面展示系统	133
四、抗体片段的细菌表面展示系统的基本操作	133
第六节 酵母展示抗体库技术	135
一、酵母展示系统的种类	137
二、酵母展示抗体库的特点	138
三、利用酵母展示抗体库筛选抗体的操作步骤	138
四、ScFv 抗体的亲和力成熟突变库的建立和高亲和力克隆的筛选	140
五、抗体的分泌和纯化	140
第七节 细胞展示抗体库技术	141
第五章 动物细胞表达抗体	150
第一节 常用宿主细胞与表达载体构建	150
一、宿主细胞	150
二、表达载体的选择	152
第二节 高表达细胞株建立	153
一、基因瞬时转染与稳定转染	153
二、基因转染方法	154
三、细胞株筛选	155
四、蛋白表达水平检测方法的研究进展	159
第三节 细胞工程在优化细胞株过程的应用	160
一、防止细胞凋亡	160
二、代谢工程	164
三、分子伴侣工程	164
四、翻译后加工工程(糖基化工程)	165
第四节 无血清悬浮培养及工艺放大	165
一、无血清培养基	166
二、培养工艺放大	167
第五节 单克隆抗体的临床应用	168
一、针对肿瘤的抗体药物	169
二、针对自身免疫病的抗体	170
三、其他治疗性抗体	170

第六章 转基因动植物生产的抗体	176
第一节 转基因动物生产的抗体	176
一、转基因动物生产重组蛋白的方法	177
二、转基因小鼠生产的抗体	178
三、来源于转基因家畜的抗体	183
第二节 转基因植物生产的抗体	183
一、转基因植物生产重组抗体的技术与方法	184
二、用于生产抗体的转基因植物	185
三、来源于转基因植物的抗体种类	186
四、转基因植物生产抗体的应用	187
第三节 转基因动、植物与其他体外重组技术的比较	189
一、转基因动植物与原核细胞技术的比较	190
二、转基因动植物与体外细胞培养技术的比较	190
三、转基因动物与转基因植物间的比较	191
第七章 抗体药的大规模制备与分离纯化	194
第一节 大规模哺乳动物细胞培养	194
一、培养基	195
二、种子扩增	198
三、大规模细胞培养生产工艺	199
四、细胞培养工艺	201
五、流加工艺	201
六、灌流工艺	205
七、细胞截留装置	205
八、灌流工艺优化	208
九、细胞反应器	210
十、细胞培养工艺放大	213
第二节 抗体分离纯化	215
一、液固分离	216
二、抗体捕获	217
三、精纯	218
四、病毒去除和灭活	220
第八章 抗体分布检测新技术	225
第一节 分子影像学	225
一、分子成像的背景与概况	225
二、分子成像的优点	226
三、分子成像的分类	226
第二节 光学成像法	226

一、光学成像荧光标记	227
二、光学成像技术	231
三、光学成像技术的优缺点	233
第三节 抗体的分子成像研究	233
一、抗体在分子成像技术中的应用	233
二、抗体的分子影像学的研究应用举例	234
第九章 抗体药物计算机模拟设计	241
第一节 抗体可变区的结构模拟	242
一、抗体可变区 CDR、FR 的划分	242
二、保守区及环区的确定	245
三、抗体可变区轻、重链结构模拟	246
四、抗体可变区构象模拟实例	246
第二节 抗原-抗体复合物的结构优化	250
一、抗原 TNF 理论模型的优化	251
二、抗体 Z12 可变区 Fv 表观静电分布分析	251
三、抗原-抗体(TNF-Z12)复合物结构的模拟及优化	252
四、识别表位的确定	253
第三节 基于计算机模拟技术对鼠源抗体进行人源化改造	253
一、人抗体框架区(FR)中保守氨基酸的确定	254
二、鼠源抗体 Z12 人源化过程中需要改变的残基确定	255
三、人源化 Z12 可变区构象的模拟及叠合比较	255
四、鼠源 Z12 人源化后识别抗原 TNF 理论评价	256
第四节 基于计算机模拟技术提高抗体亲和力	257
一、中和抗体 4C13 可变区 Fv 的结构模拟	258
二、Ricin 与抗体 4C13 可变区作用复合物结构模拟	258
三、抗体 4C13 关键氨基酸性质分析及突变体设计	258
四、抗体相对亲和力的测定	260
第五节 基于抗原-抗体相互作用结构信息设计新型抗体分子	260
一、拮抗 TNF 生物学活性的人源单域抗体 PTVH5 的设计	261
二、拮抗 TNF 生物学活性的人源单链抗体 TSA1 的设计	264
第十章 单克隆抗体的作用机制	269
第一节 Fab 相关作用机制	269
一、识别游离分子靶点的单抗	269
二、识别细胞表面受体的单抗	270
第二节 Fc 相关作用机制	273
一、抗体依赖细胞毒作用(ADCC)	273
二、补体依赖细胞毒作用(CDC)	276

第三节 获得性免疫反应	277
第二篇 抗体药物应用技术	
第十一章 药物抗体偶联物	283
一、ADCs 的设计原理	284
二、linker 技术	290
三、ADCs 的分离、纯化	296
四、临床试验阶段的主要 ADCs 及其制备方法	297
五、位点特异性抗体药物偶联物	299
六、影响 ADCs 作用的因素	299
七、ADCs 面临的问题	300
第十二章 放射免疫交联物	304
第一节 放射性核素	304
一、核衰变方式	304
二、核衰变参数	305
三、剂量学参数	305
四、抗体标记用放射性核素	305
五、进入临床阶段的放射免疫交联物	306
第二节 抗体的放射性核素交联	312
一、放射性标记单克隆抗体的制备过程	312
二、单克隆抗体的核素选择	312
三、单克隆抗体的放射性核素标记	313
四、抗体放射性标记中的纯化和缓冲剂交换	317
五、质量控制	318
第三节 放射免疫治疗	319
一、肿瘤的放射免疫治疗	319
二、感染疾病的放射免疫治疗	327
第四节 放射免疫显像	329
一、SPECT 显像	329
二、PET 显像	329
第十三章 基于抗体的融合蛋白	332
第一节 概述	332
第二节 抗体-(IL-2)融合蛋白	337
第三节 抗体-(IL-12)融合蛋白	344
第四节 抗体与 GM-CSF 或干扰素的融合蛋白	348
一、抗体-GM-CSF 融合蛋白	348

二、抗体-IFN- γ 融合蛋白	350
三、抗体-IFN- α 融合蛋白	351
第五节 抗体-细胞因子融合蛋白在肿瘤治疗中的其他应用	353
一、抗体-细胞因子融合蛋白作为抗肿瘤反应的佐剂	353
二、双功能抗体-细胞因子融合蛋白和单功能抗体-细胞因子融合蛋白的 组合应用	354
第六节 抗体-力达霉素融合蛋白	359
一、以IV型胶原酶为靶点的抗体-力达霉素强化融合蛋白	360
二、以CD20为靶点的抗体-力达霉素强化融合蛋白	362
第十四章 基于抗体的免疫毒素	364
第一节 毒素的生物化学性质与免疫毒素的构建策略	365
一、来源于细菌的毒素蛋白	365
二、来源于植物的毒素蛋白	367
第二节 免疫毒素的药理作用与临床试验	369
一、免疫毒素的药理作用	369
二、免疫毒素的临床研究	372
第三节 免疫毒素的研究新策略	374
一、降低免疫毒素的免疫原性	374
二、降低免疫毒素的毒性作用	375
三、双特异性抗体的应用	375
第四节 免疫毒素的制备技术	376
一、化学偶联法	376
二、基因工程法	377
第十五章 基于抗体与配体的药物	387
第一节 肿瘤治疗的双靶点/多靶点策略	387
一、肿瘤治疗采用双靶点/多靶点策略的必要性	387
二、双靶点/多靶点药物的研究现状	388
第二节 免疫效应细胞募集性双特异性抗体	391
一、免疫效应细胞和活化分子	391
二、T细胞募集性双特异性抗体	391
三、含Fc γ 受体的免疫效应细胞募集性抗体	395
四、免疫刺激性融合蛋白	396
第三节 基于抗体/配体的双特异性免疫毒素与融合蛋白	397
一、基于抗体的双特异性重组免疫毒素	397
二、基于配体的双特异性融合蛋白	399
三、基于抗体与配体的双特异性融合蛋白	402
第四节 双特异性诱饵受体	403

一、HER 配基诱捕受体·····	403
二、血管内皮生长因子诱饵受体·····	404
第十六章 抗体酶及其在医学上的应用·····	409
第一节 概述·····	409
一、抗体酶的催化特点·····	409
二、酶与抗体的区别·····	409
第二节 抗体酶的催化作用机制及其制备·····	410
一、抗体酶的催化作用机制·····	410
二、抗体酶的制备·····	415
第三节 抗体介导的酶解前药疗法·····	422
第四节 抗体酶在医学上的应用·····	428
一、天然抗体酶的病理生理学意义·····	428
二、人工抗体酶在临床方面的应用前景·····	432
第五节 抗体酶研究前景及展望·····	434
第十七章 基于抗体的基因治疗·····	438
第一节 抗体作为基因治疗的效应分子·····	438
一、利用基因转移技术在体内产生并分泌治疗性抗体·····	438
二、胞内抗体·····	441
第二节 抗体作为靶向基因治疗的载体·····	444
一、非病毒法:抗体作为基因治疗纳米载体的靶向成分·····	445
二、病毒法:用抗体对基因治疗病毒载体进行重新导向·····	449
第三篇 抗体药物临床前研究	
第十八章 抗体药物的新剂型·····	463
第一节 脂质体·····	463
一、脂质体的结构和作用特点·····	464
二、脂质体的分类·····	464
三、脂质体的组成与结构·····	464
四、脂质体的制备·····	465
五、脂质体的质量控制和评价·····	467
六、脂质体药物的特点·····	467
七、脂质体作为药物的临床应用·····	467
第二节 免疫脂质体·····	469
一、免疫脂质体的制备·····	469
二、抗体修饰脂质体常用的分析方法·····	471
三、免疫脂质体的优缺点·····	471

四、免疫脂质体的临床应用	473
五、提高免疫脂质体疗效的方法	475
第三节 抗体偶联的靶向纳米药物载体	476
一、纳米粒的特点	476
二、靶向纳米药物的分类	476
三、靶向纳米药物的制备	477
四、靶向纳米粒的类型	478
五、靶向纳米粒的应用	478
六、靶向纳米粒需要注意的问题	480
七、靶向脂质体和纳米粒作为药物载体存在的问题与发展的方向	480
第十九章 抗体药物的质量控制	485
第一节 生产细胞的质量控制	486
一、重组工程细胞的构建	486
二、细胞库的建立	486
三、细胞的检定	487
第二节 质控标准物质研究	490
一、标准物质的制备	490
二、理化对照品的结构验证	491
三、活性标准品的分级及协作标定	498
第三节 抗体产品的质量控制在	499
一、理化性质分析	499
二、活性测定	502
三、杂质分析	505
四、其他常规检测项目	505
第四节 单抗药物质量控制展望	506
一、宿主蛋白及 DNA 残留量测定	507
二、抗体结构分析	507
三、抗体糖基分析	507
四、抗体活性检测	507
五、其他方面	508
第二十章 抗体药物的药动学研究	510
第一节 概述	510
第二节 临床前生物技术药物药动学研究	512
一、概论	512
二、研究目的	512
三、受试药物	512
四、实验动物	513

五、给药途径和试验剂量	513
六、生物样品中生物制品的测定方法	513
七、研究内容	515
第三节 抗体药物药动学的研究方法和特点	516
一、研究方法	516
二、抗体药物的特点	516
第四节 聚乙二醇化蛋白类药物的药动学	517
一、聚乙二醇化改善蛋白质药物的药动学和药效学性质	517
二、PEG-蛋白质体内组织分布与排泄研究方法	517
三、PEG 的代谢与安全性	518
第五节 药动学与药效学	519
一、药动学-药效学模型	519
二、药动学与药效学相关性试验设计	520
三、药效学终点指标	521
四、评价策略的探索	522
第六节 生物技术药物临床前毒动学研究	522
一、毒动学的发展历程	522
二、毒动学的研究目的	523
三、研究设计的考虑	523
四、毒动学研究的内容	524
五、毒动学研究的临床意义	524
第七节 药动学研究实例	525
一、生物技术药物的药动学研究实例	525
二、抗体药物的临床药动学研究实例	533
第二十一章 抗体药物的毒理学	544
第一节 单克隆抗体药物的毒性发生机制和安全性评价目的	544
一、单克隆抗体药物的毒性发生机制	544
二、单抗药物安全性评价的目的	546
第二节 单克隆抗体药物安全性基本要求和评价内容	546
一、抗体药物评价的一般原则	546
二、临床前安全性评价内容	550
第三节 单克隆抗体药物的毒性和评价实例	554
一、单抗药物的毒性	554
二、西妥昔单抗的临床前安全性评价	555
三、吉妥珠单抗奥唑米星的临床前安全性评价	559

第四篇 抗体药物临床应用

第二十二章 利妥昔单抗的临床应用	569
第一节 概况	569
一、利妥昔单抗的分子结构	569
二、利妥昔单抗的作用机制	569
三、利妥昔单抗的适应证	570
第二节 利妥昔单抗治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤	571
一、前利妥昔单抗时代的困境	571
二、利妥昔单抗一线治疗 DLBCL	572
三、利妥昔单抗维持治疗 DLBCL	574
四、利妥昔单抗治疗复发难治性 DLBCL	575
五、利妥昔单抗治疗特殊类型弥漫大 B 细胞淋巴瘤	576
第三节 利妥昔单抗治疗滤泡性淋巴瘤	577
一、利妥昔单抗一线治疗 FL	577
二、利妥昔单抗治疗复发难治性 FL	579
三、利妥昔单抗维持治疗 FL	579
第四节 利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病	580
一、利妥昔单抗治疗 CLL 的探索	581
二、利妥昔单抗联合化疗治疗 CLL 一线地位的确立	581
三、新的治疗方案的探索	581
第五节 利妥昔单抗治疗其他淋巴造血系统肿瘤	582
一、套细胞淋巴瘤	582
二、边缘带 B 细胞淋巴瘤	583
三、淋巴浆细胞淋巴瘤/Waldenstrom 巨球蛋白血症	584
四、霍奇金淋巴瘤	584
五、血管免疫母 T 细胞淋巴瘤	584
六、Castleman 病	585
七、移植后淋巴增殖性疾病	585
第六节 利妥昔单抗与自体造血干细胞移植	585
一、利妥昔单抗的净化作用	586
二、AHSCT 前利妥昔单抗诱导治疗	586
三、AHSCT 后利妥昔单抗维持治疗	587
第七节 利妥昔单抗治疗自身免疫性疾病	587
一、特发性血小板减少性紫癜	587
二、类风湿关节炎	588
三、系统性红斑狼疮	588
四、天疱疮	589