

免疫毒素的临床试验进展

(综述)

生物化学教研室 詹金彪

免疫毒素 (Immunotoxin, 简称 IT) 是单克隆抗体和毒蛋白的结合物, 它具有强烈的杀伤力和专一的靶向性, 作为一种潜在的理想肿瘤化疗药物而受到日益关注^[1]。近10多年来, IT体外特异抗肿瘤作用的报道已很多^[2], 其在动物模型中的抗肿瘤作用也得到了证实^[3]。目前, 研究的重点已转移到临床试验阶段, 本文就IT的临床试验进展作一扼要总结。

1 IT在骨髓移植中的应用

骨髓移植是白血病人造血系统重建的有效手段。在异体骨髓移植手术中, 骨髓取自组织相容的供者。可是, 供者骨髓中的T淋巴细胞可与受者 (Recipient) 病人细胞上的组织相容抗原发生免疫排斥, 从而引起致命的移植物抗宿主反应 (GVHD)。1984年, Filipovich等^[4]用3种抗T细胞和NK细胞的IT来处理供者骨髓, 对2例急性淋巴细胞白血病人作了异体骨髓移植, 病人在移植后1个月出院, 没有发生GVHD症。以后, 他们又作了相同的移植手术, 11例受试病人, 除2例发展成为Ⅱ期GVHD症外, 其余9例在术后均未出现GVHD症^[5]。

自体骨髓移植时, 在大剂量放/化疗前, 先取出病人的骨髓, 经IT处理后, 再输回给病人本身。其关键是输入的骨髓必须预先经处理以杀灭肿瘤细胞。Gorin及其同事^[6]首次用IT进行了自体骨髓移植的Ⅰ期临床试验。1例急性T细胞性白血病 (T-ALL) 和3例非何杰金氏淋巴瘤患者, 先用环磷酰胺

合并全身放疗, 接着输入预先经IT处理过并冷冻保存的自体骨髓。该IT由鼠单克隆抗T_{H1}细胞抗体T_{H1}与蓖麻毒素A链交联而成, 所用剂量为 10^{-8} 和 10^{-9} mol, 在37℃处理该骨髓4和20 h。各例造血功能均得到恢复, 在术后22天内白细胞计数 $>10^9/L$, 血小板 $50 \times 10^9/L$; 1例在移植后7个月, 病情完全缓解, 但另3例病人淋巴细胞恢复缓慢, 其中2例出现严重的感染。另外, Coombes报道^[7], 用抗乳腺癌IT处理有骨髓转移的3例乳腺癌病人的骨髓, 然后进行自体骨髓移植。该3例在移植14个月后, 情况良好。在接受这种手术的另一一些病例中, 也有出现病情复发者, 可能是因为大剂量的放/化疗未能杀灭所有的肿瘤细胞, 或者是IT未能彻底清除骨髓中的癌细胞所致。

2 IT与实体肿瘤的治疗

迄今已有不少IT的临床Ⅰ期试验的报道。文献^[8]报道22例后期转移性黑色素瘤病人用IT治疗的Ⅰ期临床试验结果, 10例有效, 1例肿瘤完全消退。在Ⅱ期试验中, 46例黑色素瘤病人所用IT治疗与Ⅰ期相同, 结果3例病人有效, 1例病人肿瘤完全消退, 因为消退作用在治疗后几个月才显示出来, 而此时IT可能已被机体清除, 故其机理尚待进一步探究。治疗过程中出现轻微的副作用包括血浆白蛋白含量降低、水肿和过敏反应等, 这些反应是短暂的且停药后即消失^[9]。Salem等^[10]报道用抗黑色素瘤IT治疗恶性黑色素瘤的另一Ⅰ期试验结果。15例病人用

IT治疗, 日剂量 $<1.6\text{mg/kg}$ 时, 无毒副作用。当剂量上升至 1.6mg/kg 时, 部分病人有疲劳、肌痛、低血压、血浆白蛋白降低、水肿和流感症状, 另外观察到1例脑转移和1例有癫痫史的病人在治疗4天后发生癫痫; 1例有心包炎的病人发生急性前胸痛症状, 但上述反应与IT治疗的关系尚未搞清。Khazaeli^[10]用IT合并环磷酰胺和免疫抑制剂——氮杂硫吡啶(Azothioprime)和强的松治疗12例黑色素瘤病人, 分成4个治疗组, 第一组用IT合并高剂量的环磷酰胺(400mg/m^2)和强的松(100mg/日)治疗; 第二组用IT合并低剂量的环磷酰胺(250mg/m^2)和强的松(100mg/日); 第三组用IT合并小剂量的氮杂硫吡啶(3mg/kg/日)和强的松(100mg/日); 第四组仅用IT治疗。试验结果表明, 高剂量的环磷酰胺组可促进机体对IT产生抗体(IgG), 氮杂硫吡啶组1/3病人几乎没有产生抗体。药动力学揭示: 静脉输注该IT的血浆半衰期($T_{1/2}$)为15和170min, 无严重的副作用出现。

文献^[10]报道用IT治疗16例结肠癌病人和1例卵巢癌病人, 其中16例有肝脏转移灶, 10例有肺部转移灶, 每个病人至少有一个可检测癌灶, 但都没有明显的器官功能障碍。治疗3个月后, CT检查2例见肝内大的转移灶缩小, 小的转移灶消失。出现短时的血清蛋白降低、蛋白尿。部分病人有疲劳、发音不清、短时记忆减退等副作用。用药10~20天, 所有病人血清都出现抗IT抗体。Weiner等用IT治疗4例转移性乳腺癌妇女, 2例每日剂量 $10\mu\text{g/kg}$, 另2例则用 $50\mu\text{g/kg}$ 的日剂量。测得其血浆半衰期分别为2.2和9.4h。治疗15天后患者血清检测到抗IT的抗体(IgG和IgM), 出现与文献^[8]相似的副作用^[10]。Gould等也报道了一组IT治疗转移性乳腺癌患者。5例患者经广泛的放/化疗后, 用IT静脉输注, 观察到某些毒副反应, 特别是对外周神经系统的毒性作用, 其

机理有待进一步查明^[10]。文献^[11]报道用抗CD₅IT治疗1例T-ALL和1例B细胞慢性淋巴细胞白血病(B-CLL)的结果。输入IT后, 可见肿瘤细胞迅速短暂下降; 其中B-CLL病例, 下降40%并持续2周, 但缺乏长期效应。

Blakey报告用抗CD₅IT治疗15例类固醇耐受的GVHD患者, 经IT治疗7天后, 12例病人显示至少有一个器官的排异反应明显降低。10例治疗28~40天后, 其中有3例病情完全好转。Byers等^[10]也报道了用IT治疗36例急性和9例慢性GVHD患者, 结果急性GVHD患者中25例有效, 5例有显效, 约有半数病人血清出现低滴度的抗IT抗体; 毒副作用最突出的是18%病人出现肾功能障碍。

3 问题和展望

IT临床应用尚有下列问题需要解决。

3.1 免疫反应 作为异源蛋白质的IT可引起人体的免疫反应。在上述临床报道中几乎无一例外。病人血清中抗IT抗体出现, 除引起过敏反应外, 还可以降低血浆IT水平而影响IT的疗效。文献^[10]报道, 重复输注IT后, IT的浓度降低与血清IgG抗体水平密切相关。IgG抗体水平低的病人, IT有正常的药动学; IgG中等水平的病人中, 血清IT水平呈1log减少; 而IgG高水平的病人则出现2log降低。避免免疫反应的方法是: 用单抗来代替动物单抗, 但也会发生突发型免疫反应; 或使用免疫抑制剂, 同时不断更换IT中的抗体和毒素组分。

3.2 IT的快速消除 IT体内应用的另一问题, 就是它很快从血清消除。蓖麻毒素A链富含甘露糖和果糖, 可为肝实质和非实质细胞上的受体所识别, 使IT被肝细胞摄取破坏, 从而引起血液中IT水平的迅速下降。文献^[12]报道IT在体内的 $T_{1/2}$ 仅为20min。解决这一问题的方法是用过碘酸氧化除去A链上的糖基。用这种去糖A链(dgA)制成的免疫毒素IT-dgA, 其 $T_{1/2}$ 可延长。Thorpe

实验室报道^[12], 注射IT和IT-dgA10 min后, 浓集在肝脏的浓度分别为30%和20%, 显示这种去糖的IT-dgA可明显降低肝脏的摄取。最近, 蓖麻毒素A链基因在大肠杆菌中表达已获成功, 因大肠杆菌缺乏翻译后的糖化功能, 故可直接得到无糖的A链, 可作为制备IT的良好材料^[13]。另一延长IT体内寿命的方法是提高交联键的稳定性。Thorpe等在二硫交联剂SPDP分子上引入甲基和苯环, 合成了新的交联剂SPMT。用SPMT交联而成的IT-dgA其降解速度可延缓6~9倍。

3.3 IT进入实体肿瘤 IT能否有效地透入实体肿瘤, 尤其是有致密结缔组织的实体瘤, 这是IT治疗的关键。一个有效的办法是缩小IT的分子, 仅把单抗的Fab片段与A链结合成IT, 或同时应用血管扩张剂(如组织胺)以提高其进入实体肿瘤的程度。

3.4 其他 单克隆抗体与正常组织的交叉性, 也是IT副作用的产生原因之一, 可借筛选出高特异性的单克隆抗体来克服之。另外, 肿瘤细胞的异质性, 决定其对某种IT具有抗性, 可用更换IT的种类的方法来解决。

参 考 文 献

1. Vitetta ES, et al. Science 1983; 219(11): 644
2. 詹金彪. 实用肿瘤杂志 1989; 4(1): 58
3. Vitetta ES and Uhr JW. Ann Rev Immunol 1985; 3: 197
4. Golan NC, et al. Lancet 1984; 1(8375): 459
5. Filipovich AH, et al. Transpt Proc 1985; 17(1): 442
6. Coombes RC, et al. Cancer Treat Rep 1985; 69(9): 953
7. Coombes RC, et al. Cancer Res 1986; 46(8): 4217
8. Spitler LE, et al. Cancer Res 1987; 47(15): 1717
9. Blakey DC and Thorpe PE. Antibody Immunconjugates and Radiopharmaceuticals 1988; 1(1): 1
10. Salem P, et al. Program and Abstracts of International Symposium on Immunotoxins. Durham USA. 1988: 50-56
11. Laurent G, et al. Blood 1986; 67(6): 1680
12. Blakey DC, et al. Cancer Res 1987; 47(4): 947
13. O'Hare M, et al. FEBS Lett 1987; 261(1): 73

(1990年4月收稿, 同年7月修回)

54例冠心病血脂15年动态观察及与中医辨证、治疗的相关研究(文摘)

(鲍军, 等. 中西医结合杂志 1990; 10(4): 206)

冠心病病人血清脂质长期观察及与中医辨证、治疗的关系, 迄今未有文献报告。本文对54例冠心病血脂作了15年的观察及研究血脂与中医辨证、治疗的相关性。结果表明: 54例冠心病胆固醇增高率为33.33%。将本组分为胆固醇正常(I)与增高(II)组, 通过15年观察, I组胆固醇基本保持正常水平, 甘油三酯仅略高于正常, 而II组虽经正规降脂药物治疗, 但胆固醇及甘油三酯

仍明显增高, 与I组比 $P < 0.05$ 。与中医辨证联系, 无论胆固醇、甘油三酯均以阳虚和阴阳两虚型为高, 尤以甘油三酯明显($P < 0.01$), 甘油三酯以血瘀型为高($P < 0.01$), 两组除降脂药物外, 均应用相同的中西医结合治疗, 而15年的远期疗效, 则I组明显优于II组, 提示血脂增高的冠心病治疗难度较大。