DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.16.039
第25卷第16期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 16
2003年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2003

文章编号:1000-5404(2003)16-1491-03

综述

肿瘤靶向治疗

Advances in targeting therapy of cancer

刘海峰 综述,房殿春 审校 (第三军医大学附属西南医院全军消化专科中心,重庆 400038)

肿瘤靶向治疗是利用具有一定特异性的载体,将药物或其他杀伤肿瘤细胞的活性物质选择性地运送到肿瘤部位,把治疗作用或药物效应尽量限定在特定的靶细胞、组织或器官内,而不影响正常细胞、组织或器官的功能,从而提高疗效、减少毒副作用的一种方法。20余年来,肿瘤靶向治疗研究经历了比较曲折的发展过程,经历了高潮和低潮的多次反复。在肿瘤靶向治疗研究的初期,人们给予了极大的热情和寄予了极高而不切合实际的希望,由于研究结果远远低于早期的期望值,使该项研究在20世纪80年代迅猛发展后,90年代初期便跌入低谷。随着现代生物技术的发展,靶向治疗所面临的问题得到逐步解决,肿瘤靶向治疗研究在近几年走出低谷并取得了突破性进展,显示出光明的发展前景[1]。国内外学者在继续研制抗肿瘤单抗药物的同时,对磁性靶向药物和肿瘤的靶向基因治疗亦进行了深入研究,现对此进行简要综述。

1 单抗药物靶向治疗肿瘤

自1975年Kohler和Milstein创立单克隆抗体制备技术以来,单抗的研制与应用大大促进了靶向药物的发展,目前研制的抗肿瘤靶向药物大多数属于单抗制品或以单抗为靶向载体的免疫偶联物。用于治疗疾病的单抗制品统称为单抗药物,抗肿瘤单抗药物一般包括两类:一是抗肿瘤单抗,二是抗肿瘤单抗偶联物,或称免疫偶联物。免疫偶联物分子由单抗与"弹头"药物两部分构成。可用作"弹头"的物质主要有三类:即放射性核素、药物和毒素,与单抗连接分别构成放射免疫偶联物、化学免疫偶联物和免疫毒素。

大量的临床前实验研究为单抗药物靶向治疗肿瘤展示了良好的前景,而且动物体内试验亦显示了良好的疗效[2]。研究显示,单抗药物在体内具有较好的靶向性,能特异性地结合到靶细胞表面,经过受体介导的内化过程进入细胞,对肿瘤靶细胞显示选择性杀伤作用;单抗药物不仅比相应的游离药物具有更高的疗效或显示较低的毒性,而且对于抗药性肿瘤细胞仍显示较强的杀伤活性。但是,初步的临床研究结果却不理想,单抗靶向药物并未取得突出的疗效。综合分析,其主要原因可能有以下几个方面:①大多数单抗靶向药物使用鼠源性单抗制备,鼠源性抗体人用会产生人抗鼠抗体(Human anti-murine antibody, HAMA),不但会中和靶向抗体,使其被快速清除,而且能够引起人体过敏反应。②抗体自身在亲和力和特异性方面存在的问题。多数抗体,特别是一些基因工程小分子抗体或人源化抗体自身亲和力较低,特异性不高,不能满足临床需要;③到达肿瘤的药量不足。单抗偶联物在体内运送过程中受多种因素的影响,单抗偶联物是异体蛋白,会被网状内皮系统摄取,有相当数量积聚于肝、脾和骨髓。肿瘤内部的压力高,单抗偶联物的分子质量大,穿透能力低,通过毛细血管内皮层以及穿透肿瘤细胞外间隙均受到限制。静脉给予的全抗体一般只有千分之一到万分之一的抗体能够聚集到实体瘤。④肿瘤自身抗原表达的不均一性及抗原的调变也是影响靶向治疗成功的因素。

为解决单抗靶向药物应用中的问题和障碍,当前研究比较集中在以下几个方面。①抗体的人源化。单抗的人源化是单抗药物的发展趋向,单抗人源化主要是通过基因工程技术制备嵌合抗体或改形抗体。研究表明,嵌合抗体的HAMA反应率较鼠源性抗体低。已获准在临床应用的抗肿瘤单抗药物Rituxan和Herceptin均属嵌合抗体。②双特异性抗体。双特异性抗体是通过体外交联或采用基因重组技术将两个特异性不同的抗体分子连接在一起的具有两种特异性的新型免疫分子。对于抗肿瘤的双特异性抗体,其一个臂是针对免疫活性细胞膜表面的特异性分子,主要有T细胞受体、Fcr受体等,另一个臂是针对肿瘤细胞表面抗原,通过该抗体将免疫活性细胞和肿瘤细胞交联在一起,从而介导抗肿瘤的细胞毒性反应。目前已有数种抗肿瘤双特异性抗体进入临床Ⅰ/Ⅱ期实验[3,4]。③寻找新的分子靶点。确定并利用与肿瘤细胞相关的分子靶点是研制单抗药物的关键,特定的癌基因表达蛋白、生长因子受体等均可作为单抗药物的分子靶点。研究显示,HER-2/neu、Endoglin和基质金属蛋白酶均是引人注目的分子靶点。④偶联物分子的小型化。通过酶切方法可得到单抗F(ab′)2或Fab片段,其分子质量分别相当于全抗体的2/3或1/3左右,Fab片段较易穿透细胞外间隙到达深部的肿瘤细胞。在裸鼠体内试验,由单抗Fab′片段构成的免疫毒素比完整单抗构成的免疫毒素有更高疗效。单抗Fab片段的药物偶联物比完整单抗药物偶联物显示更高的抑瘤效果[5]。⑤单抗药物的高效化。研制高效化单抗药物需要高效"弹头"药物,使其仅有微量到达靶部位即可杀伤肿瘤细胞。近年发现了一些对肿瘤细胞有极强杀伤作用的药物,如抗肿瘤抗生素Calicheamicin[6]、C1027[7]等,可为研制高效化单抗药物提供新的"弹头"物质。

近年来,Rituxan、Herceptin和Mylotarg在美国相继获批准用于临床肿瘤治疗,而且预计将有更多的抗肿瘤单抗药物获批准

基金项目:第三军医大学科研基金资助项目(2002-11)
作者简介:刘海峰(1965-),男,河北省景县人,博士,副主任医师,副教授,主要从事胃癌的发病机制及其防治方面的研究,发表论文55篇。电话:(023)68754000-73055
收稿日期:2002-12-26;修回日期:2003-02-25

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

在临床应用，单抗药物的研究与开发显示了新的发展势头，成为生物技术药物领域的新热点。

2 磁性药物靶向治疗肿瘤

使用磁性载体靶向给药治疗肿瘤的研究始于20世纪70年代初，近年来成为国内外学者热衷研究的一种抗癌药物新剂型。磁性药物载体具有一定的磁场反应性，在外磁场诱导下，能定位于靶区，持续缓慢释放抗癌药物或其他杀伤肿瘤细胞的活性物质，而引起医药界的重视。现代生物磁学的研究进展显示，磁场亦具有抑制恶性肿瘤生长的作用，二者联合应用可发挥协同抗肿瘤作用。

磁性药物载体的发展经过了几个阶段，最早在70年代80年代初，多采用磁性白蛋白微球作为载体[8]，微球直径1 μm，是一种包裹有磁性颗粒（Fe_3O_4，10～20 nm）和药物的变性白蛋白复合体。80年代末、90年代以后免疫磁性脂质体成为新兴的药物载体[9]，应用脂质体包裹胶体磁性颗粒和药物后，为进一步加强其靶向性，还可在脂质体表面连上特异性抗体。近年来随着纳米技术和医用高分子材料的研究，磁性纳米粒子作为靶向药物载体亦成为该领域研究的热门方向。早期应用的载体多为葡聚糖磁性毫微粒，现在多采用羧甲基葡聚糖磁性毫微粒。实验研究表明，这种药物载体磁导向性好，应用前景更为广阔。

大量的临床前实验及临床试验研究证实了磁性药物靶向治疗肿瘤的安全性和有效性[10,11]。研究结果表明，在外加磁场作用下可成功地将磁性药物定位于肿瘤部位，导致肿瘤完全反应，且实验动物和患者对磁性靶向药物的耐受性均很好。尽管磁性药物靶向治疗肿瘤的安全性和有效性较好，但若使其广泛应用于临床，尚需解决以下问题：①改善载体的表面性质，以增强磁性药物的主动靶向性，避免由于磁性药物经血管给药后被网状内皮系统吞噬；②提高载体的携药率，减少在血液循环中的降解以及在靶细胞的药物释放率；③载体的安全性；④研究针对不同部位、不同组织器官，最佳的粒子大小、磁场强度；⑤降低载体的生产成本，简化生产步骤，为大规模应用于临床做准备。

3 靶向基因治疗肿瘤

基因治疗在肿瘤领域的研究取得了较快发展，然而并不如当初人们想象的那样完美，它离安全、高效、准确的要求还有一定的差距。其中基因治疗的靶向性是值得密切关注的问题之一。由于目前所使用的基因转移载体的靶向性较差，因而转移载体的靶向性问题成为肿瘤基因治疗的主要障碍[12]。也正因为如此，选择具有较好靶向性的转移载体则成为肿瘤基因治疗基础研究中的一个焦点。

目前的基因转移载体系统主要分为病毒载体系统和非病毒载体系统。病毒载体系统包括腺病毒、逆转录病毒、腺相关病毒等。非病毒载体系统主要包括裸DNA、RNA-DNA嵌合体、脂质体及蛋白质多肽等[13]。这些载体的靶向性均不理想，即便这些载体中的一部分能够到达肿瘤区，但在到达肿瘤细胞的过程中也要面临生理、生化和免疫上的多重障碍：①肿瘤组织血管增生、血流紊乱导致载体不能全部进入病灶；②目前常规使用的病毒和非病毒载体本身理化性质的特点使其较难通过血管壁和组织间质；③肿瘤组织血管通透性和渗透压较高，导致血管外排已进入的载体；④免疫系统可通过免疫监视和免疫防御破坏载体。此外，病毒转移载体潜在的致癌性，也会直接影响肿瘤基因治疗的可行性。这些问题在很大程度上制约了肿瘤的基因治疗。

基因靶向性是一个重要的研究方向。靶向性有三层含义：第一，转移靶向性，通过靶向技术将治疗基因尽可能导入靶细胞；第二，基因转录的靶向性，通过使用肿瘤组织特异性过度表达基因调控元件控制基因在靶细胞内转录；第三，基因表达时间和水平上的靶向性，应用人工合成可调控系统来操纵基因表达。近年来，对基因治疗的靶向性研究主要从以上3个方面（水平）进行了尝试，取得了较大的进展。

基因转移的靶向性研究主要有3个方面：①受体-配体或抗原-抗体介导的靶向基因转移。许多细胞表面都有特异性地表达或过表达某种受体或抗原，如果使目的基因或携带有目的基因的载体与相应的配体或抗体相连接，利用受体-配体或抗原-抗体相互作用的特异性，便可以把目的基因特异性地转移到靶细胞中。目前，已经成功地将多种外源性目的基因选择性地导入到靶细胞中，并且只在靶组织中检测到目的基因的表达[14]。②病毒介导的靶向基因转移。利用某些病毒对人体的某些组织细胞具有特异性亲和作用的特点，将这些病毒改造为载体，把目的基因特异性地导入到靶细胞中。例如利用单纯疱疹病毒天然的嗜神经性，可以把它改造为治疗神经系统疾患的基因载体。③厌氧菌介导的靶向基因转移。实体瘤具有低氧代谢区，厌氧菌有趋低氧代谢特点，因而对肿瘤细胞有良好的靶向性，可作为肿瘤基因治疗的转移载体。研究显示，厌氧菌不仅具有良好的靶向性，而且具有能够高效表达外源基因及相对安全的特点[15]。目前的研究主要集中在对非致病性厌氧菌如双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌等的研究，同时，也有学者对致病性厌氧菌如野生型鼠伤寒沙门菌作为靶向基因载体的可行性进行了研究[16]。

基因表达的靶向性研究主要是通过利用组织特异性的基因启动子限制目的基因只在靶细胞内表达。目前使用的组织特异性基因启动子大致可分两类：正常组织细胞中特异性蛋白的基因启动子和疾病状态下组织细胞过表达或特异表达蛋白的基因启动子。应用最多的有甲胎蛋白基因启动子、癌胚抗原基因启动子、黑色素瘤的酪氨酸酶基因启动子及前列腺特异性抗原基因启动子等。

对基因表达的时相性研究大都是采用可口服的、非毒性的小分子药物如四环素、RU486、蜕皮激素等来控制一个经基因工程修饰的转录因子，通过该转录因子来调控目的基因的表达。转录因子一般由专门设计的针对目的基因DNA的结合区域和一些其他转录因子的效应区域融合而成，这些效应区域和其他DNA结合蛋白融合后仍能保持其活性。服用这些小分子药物后，目的基因的表达可以在短时间内达到很高的水平，而且可以通过小分子药物给予的时间和剂量来调控目的基因的表达时间和表达水平；而不服用小分子药物时，基因不表达或只有低水平的表达[17]。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

4　展望

单抗药物是当前生物技术药物领域甚为活跃的部分。由于单抗的特异性和多样性, 单抗药物的研制具有巨大的潜力。基因组和蛋白质组学研究的发展将为研制单抗药物提供与治疗肿瘤相关的新分子靶点。针对新的分子靶点(抗原), 可以制备为数众多的、各不相同的单抗。抗癌药物研究的发展, 将为单抗药物研制提供更多的新型"弹头"物质。针对新靶点, 利用新型抗体与新型"弹头"药物, 将可构建针对各种癌症的新型单抗药物。

磁性药物载体在肿瘤的治疗中应用前景广阔。随着生物技术、纳米技术和物理化学等多学科的飞速发展, 磁性药物靶向治疗有了长足的进步, 并将发展到一个新的高度。诸如磁性纳米颗粒、磁性纳米脂质体等已逐渐成为国内外导向药物领域的热门课题。这些磁性颗粒不仅可应用于携带药物, 还可以用来作为单抗、多肽、激素、基因等物质的载体。在今后肿瘤治疗中, 将成为靶向治疗的主流。

增强基因治疗的靶向性是决定基因治疗能否最终造福于人类的关键因素之一, 也是这一大课题最具难度的环节之一。靶向基因治疗作为基因治疗研究的热点已经取得了较大进展, 但无论那种方法或多或少都存在缺陷。借助抗体或配体将治疗基因定向导入靶细胞、利用特异的基因启动子使治疗基因的表达严格限定于肿瘤局部、通过外源性口服药物控制治疗基因的表达时间和表达水平, 仍将是今后的重点研究方向。靶向基因治疗仍有待于随着基础科学的进一步深入研究而发展。

关键词: 肿瘤; 靶向治疗; 抗体; 磁性药物; 基因
中图法分类号: R730.5　　文献标识码: A

参考文献:

[1] Bross P F, Beitz J, Chen G, *et al*. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(6): 1490－1496.
[2] 甄永苏. 单克隆抗体药物治疗肿瘤的研究现状与展望[J]. 中国医学科学院学报, 2000, 22(1): 9－13.
[3] Posey J A, Raspet R, Verma U, *et al*. A pilot trial of GM-CSF and MDX-H210 in patients with erbB-2-positive advanced malignancies[J]. J Immunother, 1999, 22(4): 371－379.
[4] David M S, George J W, Louis M W. Bispecific antibodies in cancer therapy[J]. Curr Opin Immunol, 1999, 11(6): 558－562.
[5] 刘小云, 尚伯杨, 刘秀均, 等. 应用平阳霉素与单克隆抗体 Fab′片段偶联物抑制肝癌生长与肿瘤肝转移[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(4): 201－204.
[6] Lode H N, Reisfeld R A, Handgretinger R, *et al*. Targeted therapy with a novel enediyene antibiotic calicheamicin theta(Ⅰ)1 effectively suppresses growth and dissemination of live metastases in a syngeneic model of murine neuroblastoma[J]. Cancer Res, 1998, 58(14): 2925－2928.
[7] 甄红英, 薛玉川, 甄永苏. 抗肿瘤抗生素 C1027 抑制血管生成及其抗肿瘤转移作用[J]. 中华医学杂志, 1997, 77(9): 657－660.
[8] Elmi M M, Sarblouki M N. A simple method for preparation of immuno－magnetic liposomes[J]. Int J Pharm, 2001, 215(1-2): 45－50.
[9] Alexiou C, Arnold W, Klein R J, *et al*. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting[J]. Cancer Res, 2000, 60(23): 6641－6648.
[10] Lubbe A S, Alexiou C, Bergemann C. Clinical application of magnetic drug targeting[J]. J Surg Res, 2001, 95(2): 200－206.
[11] Kubo T, Sugita T, Scimose S, *et al*. Targeted systemic chemotherapy using magnetic liposomes with incorporated adriamycin osteosarcoma in hamsters[J]. Int J Oncol, 2001, 18(1): 121－125.
[12] Liu S C, Minton N P, Giaccia A J, *et al*. Anticancer efficacy of systemically delivered anaerobic bacteria as gene therapy vectors targeting tumor hypoxia/necrosis[J]. Gene Ther, 2002, 9(4): 291－296.
[13] Schatzlein A G. Non-viral vectors in cancer gene therapy: priciples and progress[J]. Anticancer Drugs, 2001, 12(4): 275－304.
[14] Talayanagi A, Chen J, Gamou S, *et al*. Targeting delivey of theraputic gene using monoclonal antibody, immunogene approach[J]. Nippon Rinsho, 1998, 56(3): 731－736.
[15] Nuyts S, Van Mellaert L, Theys J, *et al*. Clotridium spores for tumor-specific drug delivery[J]. Anticancer Drugs, 2002, 13(2): 115－125.
[16] Jain K K. Use of bacteria as anticancer agents[J]. Expert Opin Biol Ther, 2001, 1(2): 291－300.
[17] Rivera V M, Ye X, Courage N L, *et al*. Long-term regulated expression of growth homone in mice after intramuscular gene transfer[J]. Proc Natl Aatl Acad Sci USA, 1999, 96(15): 8657－8662.

(编辑　栾　嘉)

欢迎订阅《重庆医学》杂志

《重庆医学》杂志是经上级机关批准的正式出版物, 具有力量雄厚而庞大的编委会阵容。自 1972 年创刊以来, 已发行全国城乡并与英、美、日、俄等国的 30 多种刊物建立了交换关系, 为了更快介绍医学前沿的最新进展信息, 本刊于 2002 年由双月刊改为月刊, 全年 12 期, 大 16 开本, 128 页, 国内外公开发行, 全年各邮局(所)均可订阅。

本刊被评为国家科委中国科技论文统计源期刊, 万方数据库来源期刊, 中国科学引文数据库来源期刊, 中国学术期刊综合评价数据库来源期刊, 为我国医学科技期刊的核心期刊之一。

本刊辟有: 论著、最新研究动态、经验交流、专题讲座、综述、基层园地、调查报告、药物与临床、医院管理、护理之窗、短篇及病例报道等栏目。每期订价 5 元, 全年价 60 元, 邮发代号 78－27, 国内统一刊号: CN51－1097/R。

联系地址: 重庆市渝中区长江一路 30 号(广璐大厦 4 楼)　　邮　　编: 400014
电　　话: (023)63622374 转 810、809　　传　　真: (023)62621994　　E-mail: cqmj80@hotmail.com

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net