

铜绿假单胞菌制剂对脑胶质瘤的免疫治疗

尹 航 宋晓斌

恶性胶质瘤具有侵袭性,血管丰富,并可无限制地增生,缺乏凋亡,所有这些异常生物学特性导致恶性胶质瘤富有侵袭性难以治疗。目前国内外对脑胶质瘤采取手术、放疗和化疗联合治疗的方法,但胶质瘤预后仍然很差,术后中位生存期少于 12 个月^[1]。因此寻找有效的治疗方法一直是世界医学领域的重大课题之一。近年来随着肿瘤免疫学、分子生物学等领域的迅速发展,各国学者对胶质瘤的特性有了更深入的了解,随着研究的逐步深入,肿瘤免疫治疗受到越来越多的关注,逐渐成为当今肿瘤治疗研究的热点,本综述欲从一个全新的角度揭示脑胶质瘤免疫的机制,为胶质瘤治疗提供新的途径,将会提高患者的生存期和生活质量。

一、胶质瘤的免疫特性及免疫治疗的可能性

Mosmann 等最先根据 T 淋巴辅助细胞 (Th) 分泌细胞因子类型的不同将其分为 Th1 及 Th2 两个亚型,使机体内众多的细胞因子形成一种网络的概念。Th1 细胞分泌 IL-2、IFN- γ 及淋巴毒素,主要介导细胞免疫反应,Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 及 IL-13 等细胞因子,主要介导体液免疫反应。Th1 和 Th2 细胞之间互相抑制,但在一定条件下又可互相转化。正常情况下,机体处于 Th1 及 Th2 的平衡状态,当 Th1 细胞向 Th2 发生漂移时,机体的细胞免疫功能受到抑制,使机体处于一种免疫逃逸状态,无法组织起以细胞免疫为主的抗肿瘤免疫反应,常导致恶性肿瘤的发生。大量文献表明,免疫细胞和免疫分子在中枢神经系统可发挥十分重要的作用。在神经系统疾病过程中,外周免疫细胞可通过血脑屏障进入脑实质,启动脑内的免疫应答,排除可能会引起脑病变的感染因子^[2]。神经胶质细胞也可以通过合成和分泌多种与免疫相关细胞因子,参与神经系统的多条信号通路,影响神经系统的免疫功能。胶质瘤患者免疫功能缺陷及免疫抑制的事实为免疫刺激治疗提供了依据。目前研究证实:胶质瘤可通过以下主要途径逃避

宿主免疫:①胶质瘤细胞通过分泌免疫抑制因子抑制 CD4⁺ 辅助 T 细胞的功能;②胶质瘤细胞低表达主要组织相容性复合体 MHC I 类分子,因而不能被 CD8⁺ 细胞毒性淋巴细胞识别^[3];③胶质瘤组织中髓系抑制细胞的浸润是肿瘤免疫逃逸的另一重要因素。髓系抑制细胞通过分泌一氧化氮及精氨酸酶,诱导 T 细胞处于不应答的状态。国外最新研究也提出,胶质瘤免疫抑制的控制,对恶性脑胶质瘤预后的改善可能是一个极为关键的因素^[4]。因此,利用增强抗肿瘤免疫、提高肿瘤的免疫原性的方法,提高机体免疫系统对肿瘤的杀伤作用逐渐成为当今肿瘤治疗研究的热点。

二、胶质瘤局部治疗的可行性分析

研究发现,大部分肿瘤会在原肿瘤周边的 0.5 ~ 3.0cm 范围内复发^[5],很少发生远处转移。为防止肿瘤复发,瘤内、肿瘤囊腔或术后残腔直接给予药物治疗,包括注射淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK 细胞)、白介素-2 (IL-2)、化疗药和种植缓释化疗药片,以及直接瘤内或囊腔内注射放射性核素标载的单克隆抗体 (mAb)^[7] 等各种治疗手段被用于临床。胶质瘤的此种浸润生长特性为药物的局部治疗有效性提供了理论依据。近期,李安民等提出将脑胶质瘤的治疗由目前的对全身、全脑的治疗改为对局部进行强有力打击的治疗概念,并将这一策略应用于脑胶质瘤的临床治疗之中,证实了“局部治疗”的临床疗效,这为胶质瘤的治疗方法的探索打开了新的局面。胶质瘤的局部免疫治疗较全身治疗有明显优势,如多数未被切除的肿瘤细胞位于瘤腔边缘;肿瘤部位可获得高浓度的效应细胞和(或)细胞因子;全身毒性不良反应轻等特点,并根据临床观察提示胶质瘤的局部免疫治疗是安全的,临床效果值得肯定。

三、铜绿假单胞菌制剂应用可行性分析

铜绿假单胞菌制剂是 MSHA 菌毛株的减毒制剂,以铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)为载体,通过基因重组、连续传代等先进的基因工程技术,使铜绿假单胞菌表达出密布周身的甘露糖敏感性 (MSHA) 菌毛,其毒力仅为自然界铜绿假单胞菌的 1/80,是大肠杆菌

的 1/800, 并通过质粒 DNA 的提取与传递使细菌体表面 MSHA 菌毛稳定表达。因此, 其可同时发挥铜绿假单胞菌及甘露糖结合蛋白的功效, 在体内应用可发挥两方面作用: (1) 免疫调节功效: 铜绿假单胞菌制剂以其免疫双向调节作用机制, 重新激活人体免疫识别以及相应的免疫应答反应, 从根本上增强人体的防御功能。研究表明铜绿假单胞菌制剂 (piliated *Pseudomonas aeruginosa* strain, PPA) 是一种广谱免疫调节剂, 能调整人体体液免疫及细胞免疫的不平衡状态, 提高 T 细胞亚群数量及 CD4/CD8 的比值、刺激分泌内源性细胞因子, 增加巨噬细胞和 NK 细胞的活性, 可用于感染、肿瘤等^[7,8]疾病的治疗, 且临床已应用于淋巴瘤、肺癌、白血病等恶性肿瘤患者的辅助治疗^[9,10]。中山大学基础医学院免疫学教研室^[11]近期研究表明生物制剂 PPA 对 PBMC, 特别是 NK 细胞的作用, 表明 PPA 进入机体后可激活 NK 细胞, 立即发挥免疫应答反应。为临床应用 PPA 治疗肿瘤提供了科学依据。(2) 诱导肿瘤细胞凋亡功效: 铜绿假单胞菌表面的甘露糖结合蛋白通过与肿瘤表面的甘露糖结合, 改变肿瘤细胞生物学行为, 从而导致其靶向凋亡, 使侵袭能力下降。甘露糖结合蛋白 (MBP) 是一种急性时相蛋白, 是机体先天性免疫力的重要组成部分参与激活补体经典与替代途径, 能选择性地与多种细菌、病毒、真菌以及某些肿瘤细胞表面的糖结构结合, 从而与吞噬细胞表面的胶原凝集素受体相结合而发挥调理作用, 清除入侵的病原体^[12,13]。已有研究表明 MBP 能与肿瘤细胞结合。Fujita 等人用流式细胞计数法分析发现, MBP 能与神经胶质瘤细胞结合, 与 MBP 结合的 6 个神经胶质瘤细胞系是 T98G, A-172, U-87MG, U251, A-7, 1321N1。其中, U-87MG, U251, A-7, 1321N1 细胞系与 MBP 的结合能被甘露糖抑制, 至少 1321N1 与 MBP 的结合是糖特异性结合。U-87MG 以及 1321N1 与 MBP 结合, 可引起 C4 被消耗, 1321N1 与 MBP 结合还引起 C3 被激活。

四、免疫治疗存在问题及展望

目前, 免疫治疗的研究及临床应用尚面临着许多问题, 如没有合适的肿瘤分子靶标, 及大部分以细菌

或病毒为载体, 应用于人体存在安全性问题, 而如何选择更安全、选择性高的载体, 这都需要摸索, 但肿瘤免疫治疗已表现出巨大潜力, 我们相信随着研究的进一步深入, 必将在神经胶质瘤细胞的治疗中发挥出更加积极的作用。

参考文献

- 1 Wheeler CJ, Black KL, Liu G, *et al.* Thymic CD8 + T cell production strongly influences tumor antigen recognition and age—Dependent glioma mortality [J]. *Immunol*, 2003, 171(9): 4927–4933
- 2 Shaked I, Porat Z, Gersner R, *et al.* Early activation of microglia as an antigen-presenting cells correlates with T cell-mediated protection and repair of the injured central nervous system. [J] *Neuroimmunol*, 2004, 146(1–2): 84–93
- 3 Carpentier A F, Meng Y. Recent advances in immunotherapy for human glioma [J]. *Curr Opin Oncol*, 2006, 18(6): 631–636
- 4 Vega EA, Graner MW, Sampson JH. Combating immunosuppression in glioma [J]. *Future Oncol*. 2008 Jun; 4(3): 433–442
- 5 Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma; a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials [J]. *Lancet*, 2002, 359(9311): 1011–1018
- 6 Boiardi A, Bartolomei M, Silvani A, *et al.* Intratumoral delivery of mitoxantrone in association with 90-Y radioimmunotherapy (RIT) in recurrent glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2005, 72(2): 125–131
- 7 孙文平, 付红文, 刘妮, 等. PA-MSHA 菌毛株疫苗对三种癌症患者免疫疗效的观察 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2000, 10(4): 373–376
- 8 刘为国, 伦永志, 黄敏, 等. 阻断念珠粘附口粘膜上皮细胞的实验研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2001, 13(3): 164
- 9 孙文平, 付红文, 刘妮, 等. PA-MSHA 菌毛株疫苗对三种癌症患者免疫疗效的观察 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2000, 20(4): 373–376
- 10 朱亚芳, 顾洪兵, 魏金芝, 等. 绿脓杆菌制剂治疗恶性体腔积液 34 例 [J]. *南通大学学报*, 2007, 27(2): 141–142
- 11 刘昀, 范艳莹, 李丽, 等. 绿脓杆菌制剂与 IL-12 在诱导人 NK 细胞 IFN- γ 产生中的协同作用 [J]. *现代免疫学*, 2007, 27(6): 488–492
- 12 Ezekowitz RA. Role of the mannose-binding lectin in innate immunity [J]. *Infect – Dis*, 2003, 187(Suppl2): S335–S339
- 13 Dommett RM, Klein N, Turner MW. Lectin in innate immunity: past, present and future [J]. *Tissue Antigens*, 2006, 68(3): 193–209

(收稿: 2009-08-18)

(修回: 2009-12-18)

《医学研究杂志》启用新投稿系统的启事

从 2010 年起, 《医学研究杂志》启用新投稿系统, 请各位作者登陆《医学研究杂志》网站: <http://www.yx-yjzz.cn>, 注册登陆投稿系统, 填写作者相关信息后进行投稿。咨询电话: 010-65230946 (单政编辑)。

《医学研究杂志》编辑部