

高效小型化抗肿瘤抗体药物的研究展望

邵荣光

〔作者简介〕 邵荣光,中国医学科学院/北京协和医学院医药生物技术研究所研究员,北京协和医学院“长江学者奖励计划”特聘教授,博士生导师,卫生部有突出贡献中青年专家。主要从事微生物与生物技术药物研究,包括肿瘤细胞生物与分子药理学、细胞信号转导网络、细胞凋亡和细胞周期调控机制研究,微生物药物、单抗导向药物和基因治疗药物研究等。

一、抗体药物研究发展迅猛

近年来,世界各地掀起了一股兴建生物医药研究和产业园的热潮,加速生命科学和生物技术从学术到商业应用的转化,促进了生物技术产业的快速发展。当前生物医药正在成为发展潜力无限的产业,而生物医药领域中发展最快的是抗体工程药物。迄今美国 FDA 已经批准上市了 27 种治疗性抗体药物,全球抗体药物市场 2000 年为 21 亿美元,2002 年近 40 亿美元,2004 年达 103 亿美元,2006 年为 206 亿美元,2008 年是 330 亿美元,抗体产业增长迅猛,产生了巨大的社会效益和经济效益。抗体药物主要用于治疗恶性肿瘤、免疫性疾病、移植排斥反应、感染性疾病和心血管疾病等,包括利妥昔单抗、曲妥珠单抗、吉妥单抗、阿仑单抗、异贝莫单抗、托西莫单抗、贝代单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗等,其中抗肿瘤抗体药物占一半。国外单抗药物在我国批准上市的已有 7 个,而我国抗体药物产业化起步较晚,但已有 6 个国产治疗性单抗产品获准生产,包括抗人 T 淋巴细胞 CD3 单抗、抗人 IL-8 单抗、人 II 型 TNFR-抗体融合蛋白、碘(^{131}I)肿瘤细胞核单抗、碘(^{131}I)美妥昔单抗和尼妥珠单抗。目前国内外处于临床前、临床研究的各类生物技术药物中以抗体类制品为最多,而抗体药物中以抗肿瘤抗体药物为最多。

二、抗肿瘤抗体药物高效小型化

在我国尽管已有多种治疗性抗体批准上市,他们主要用于恶性肿瘤的治疗,但这些抗体药物的销售量并不大,主要原因是现有的抗体药物价格非常昂贵,

一般的患者家庭难以承受高额费用。抗体药物之所以价格昂贵,首要原因是目前上市的抗体药物都为完整抗体药物,需要糖基化修饰,而糖基化抗体需要由哺乳动物细胞表达产生,技术含量和生产成本较高;其次,完整抗体药物在临床上的用量较大,治疗费用随之增加。因此,人们努力寻找能够降低价格的新型抗体药物。其途径主要有两种:一种是抗体药物的小型化,因为小型化抗体药物不需要糖基化修饰,可以在原核细胞中表达,操作方便,生产成本较低;另一种是抗体药物的高效化,即抗体连接上对肿瘤细胞有强烈杀伤作用的“弹头”,降低药物的用量,减少治疗费用;而联合这两种手段所产生的抗体药物往往会获得更好的效果。

抗体药物小型化研究表明,鼠源性完整抗体可诱发人抗鼠抗体反应,临床应用效果不佳,小型化抗体删除了 Fc 段,使免疫原性大大降低;此外,抗体的相对分子质量庞大,抗体及其偶联物均为大分子物质,难以通过毛细管内皮质和细胞外间隙到达实体瘤深部的肿瘤细胞。因此,研制小型化抗体药物对提高疗效有重要意义。小型化抗体可以用酶解或基因工程手段获得,包括 Fab 片段、单链抗体、双特异抗体、三价抗体、微型抗体等。抗体药物高效化研究,主要是利用与恶性肿瘤生长、侵袭、转移高度相关的并具有关键作用的分子靶点,研制小型化抗体药物,提高对实体瘤的穿透性;还利用高效“弹头”药物,与抗体制成化学偶联物或制成基因工程融合蛋白,从而提高抗体药物对肿瘤细胞的作用强度。高效化抗体药物主要是抗体偶联物,或称免疫偶联物,由抗体或抗体片段与“弹头”药物连接而成。可用作“弹头”的物质有放射性核素、化疗药物与毒素。这些“弹头”物质与抗体连接,分别构成放射免疫偶联物、化学免疫偶联物与免疫毒素,此外还有抗体融合蛋白,由抗体片段

基金项目:国家“973”计划项目(2009CB521807);国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-003);国家自然科学基金资助项目(30772583)

作者单位:100050 中国医学科学院/北京协和医学院医药生物技术研究所

和活性多肽构成。

三、高效小型化抗体药物崭露头角

高效小型化抗体药物已经取得重大进展。高度有效的“弹头”药物已被连接到许多能识别不同肿瘤抗原的抗体上,吉妥单抗(卡利奇霉素与抗体偶联物)已成功上市,使得抗体药物的用量下降了 10 余倍。目前已经有 10 多种抗体药物偶联物在临床研究阶段,其中 SGN-35 正在进行 I 期临床试验,探讨对于霍奇金淋巴瘤的治疗作用,II 期临床研究针对系统性间变性大细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和 CD30 阳性恶性血液病。已有少数放射性抗体偶联物获得 FDA 批准用于临床肿瘤治疗,包括异贝莫单抗和托西莫单抗。放射性抗体偶联物对一些抗体耐药的肿瘤有效,目前有 15 种以上放射性免疫偶联物在临床研究阶段。到目前为止,大多数免疫毒素在血液肿瘤治疗中取得成功,有 20 多种高效小型化免疫毒素在临床研究阶段,用于血液恶性肿瘤和实体肿瘤治疗。

国内高效小型化抗体药物研究也取得显著进展,中国医学科学院医药生物技术研究所以自主研发了高效“弹头”药物力达霉素和卡利奇霉素,与单抗片段偶联成高效小型化抗体药物。最近将力达霉素蛋白与单链抗体、轻链或重链可变区基因重组,构建多种融合蛋白表达载体,在大肠杆菌或其他工程菌中表达,制备高效小型化抗体药物。这些抗体药物以 CD20、HER-2、EGFR 等为靶抗原,很小剂量对抗原过表达恶性肿瘤就有强烈的抑制作用。总之,纵观抗体药物研发可以归纳为两大趋势,就是向越来越多的重组分子结构抗体发展(小型化),并远离经典抗体免疫激活效应功能发掘更多的作用机制,即通过抑制靶分子的功能,或通过把额外的功能基团附加在抗体上(高效化)。可以预见高效小型化抗体药物制备方便、用药量低、价廉物美、惠及群众,将展现出巨大潜力与广阔前景。

(收稿:2010-03-10)

(修回:2010-04-08)

治疗骨质疏松症中药近 10 年研究进展

李春生 王 昇 王 驿

〔作者简介〕 李春生,主任医师,教授,中国中医科学院内科急症学术带头人,博士生导师,博士后流动站指导教师;香港理工大学兼任教授;中华医学会北京分会老年医学学会副主任委员,北京中西医结合学会老年医学专业委员会主任委员;中国保健协会肥胖症研究会理事、副秘书长;中华中医药学会急诊医学分会委员,中国中西医结合学会急救医学专业委员会委员,北京中医药学会急诊专业委员会副主任委员;中国老年学学会理事,衰老与抗衰老科学委员会副主任委员等。擅长治疗老年疾病和急、危、重症,中西医结合减肥、美容、养生保健等。

骨质疏松症中医学称为“骨痿”、“骨痹”、“腰背痛”、“虚损”等,是以骨量减少,骨组织显微结构受损,脆性增加,容易发生骨折而缩短寿命的代谢性骨病,属老年难治性疾病。自从中医药防治本病被列入国家攻关项目以来,近 10 年国内做了大量工作。现将 1999~2009 年间治疗骨质疏松症单味中药的研究进展综述如下。

一、补肝肾药物

1. 鹿茸生长素:为鹿科动物药鹿茸中提取的有效成分,对肾阳虚型骨质疏松症有效。赵氏等^[1]选择

老年肾阳虚原发性骨质疏松症患者 60 例,随机分为注射鹿茸生长素治疗组 30 例和口服密钙息加注射蛙降钙素对照组 30 例,疗程 2 个月。结果:治疗组和对照组疗后腰椎 2~4 椎,wards 三角区骨密度值较疗前均有明显提高,统计学差异显著($P < 0.05 \sim 0.01$),但两组之间比较无显著性差异($P > 0.05$)。治疗组对于耳鸣或耳聋、全身或局部畏寒肢冷、大便溏泻、小便清长等症状有显著改善作用,与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。提示鹿茸生长素有明显改善骨质疏松患者的骨密度和肾阳虚症状作用。本品含有促进骨及骨细胞分裂的各种多肽因子。离体实验证明,对离体培养的家兔肋软骨和人胎关节软骨细胞以