

人体免疫系统与肿瘤

什么是免疫系统？

免疫系统是人体抵抗疾病的自身防卫系统，其本质是识别“自我”和“非我”，主要功能是免疫防御，免疫监视和免疫自稳。免疫防御，即对病毒、细菌、真菌、寄生虫等进行防御，保护机体免受侵害。免疫监视，即监控并识别体内发生突变的细胞，主要是肿瘤细胞，并清除突变的细胞，防止肿瘤的发生。免疫自稳，即免疫系统的吞噬细胞吞噬衰老、凋亡、坏死的细胞，保持机体内环境的稳定。免疫系统就像国家的军队和公安，防御外来入侵者（病毒、细菌等），清除社会犯罪分子（肿瘤细胞等），时刻保卫着人体的健康。

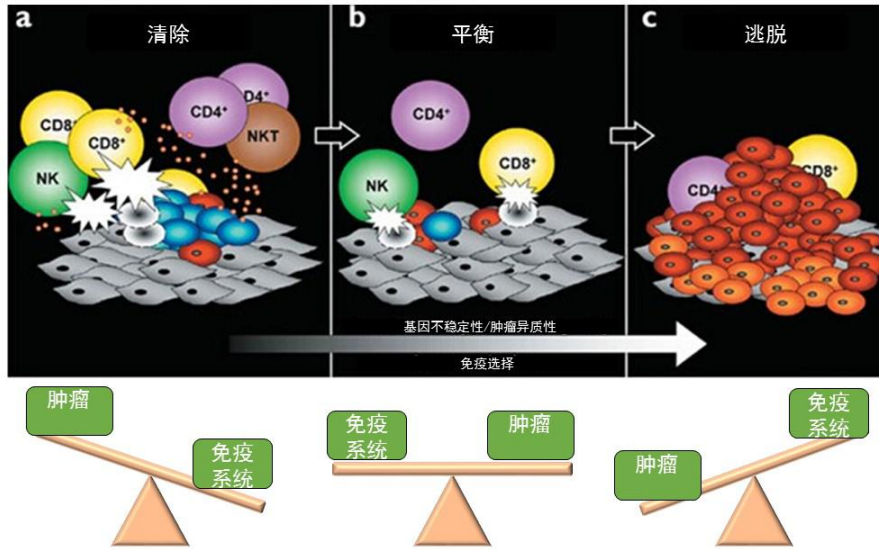
各类免疫细胞及其功能



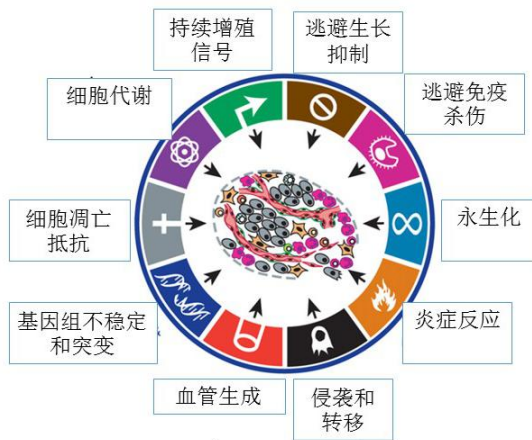
什么是肿瘤？

肿瘤的产生，目前认为主要是有内因（基因）和外因（环境）双重因素造成的。人体每天都在进行新陈代谢，每天都有老细胞死去，新细胞产生。新细胞产生伴随着基因的复制，而在这复制过程中，可能出错（基因突变），而且吸烟、紫外线、空气污染等外界环境因素又会增加复制错误率。尽管人体自身有修正机制，但是有时候也还是不能保证修正全部的复制错误。这些复制错误的细胞就可能是肿瘤细胞。在正常人体内，免疫系统时刻监视着人体中错误细胞的产生，并将其清除。如果肿瘤细胞没有被完全清除，那么保存下来的肿瘤细胞会逐渐扩增，直至形成肿瘤。这就像达尔文的进化理论，免疫系统压力的不断筛选，最后将不能被免疫系统识别、清除的肿瘤细胞保存了下来，并不断进化，逃脱了免疫系统的监视，肿瘤细胞逐渐发展壮大，形成了肿瘤。

肿瘤免疫编辑理论—肿瘤进化史



肿瘤十大特征



Cell 144, March 4, 2011. DOI 10.1016/j.cell.2011.02.013

肿瘤免疫治疗

什么是肿瘤免疫治疗？

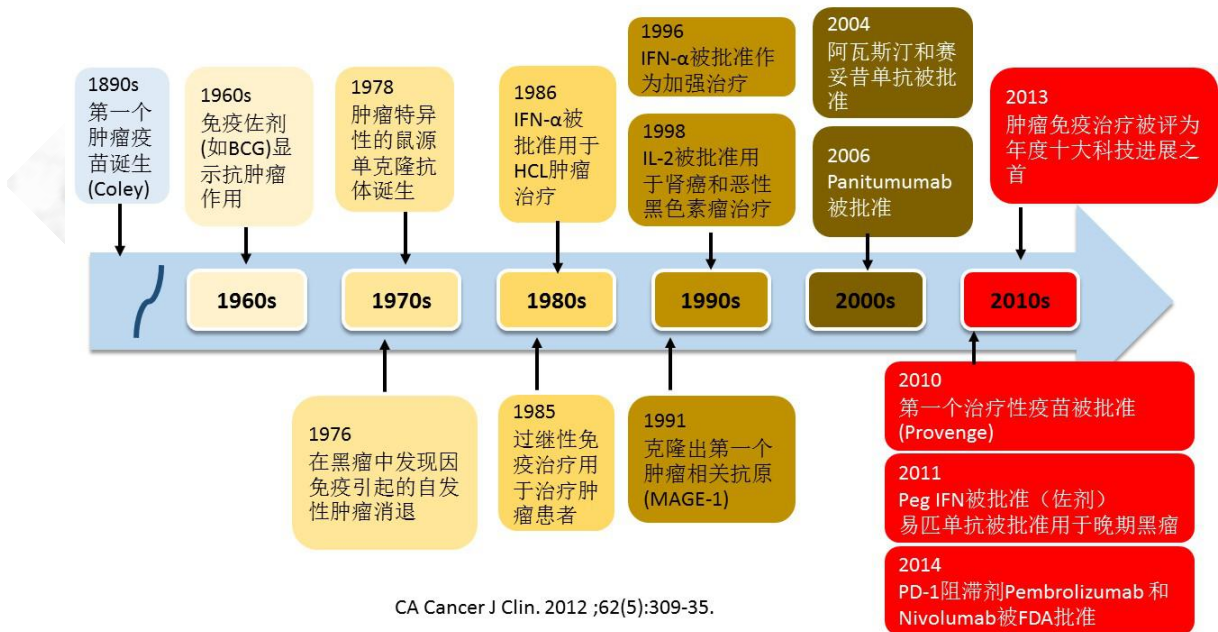
肿瘤免疫治疗是应用免疫学原理和方法，提高肿瘤细胞的免疫原性和效应细胞杀伤的敏感性，激发和增强机体抗肿瘤免疫应答，并应用免疫细胞和效应分子输注宿主体内，协同机体免疫系统杀伤肿瘤、抑制肿瘤生长。简单地说，肿瘤免疫治疗就是通过生物学手段提高患者的免疫力，增强自身识别、杀伤肿瘤的能力。

肿瘤免疫治疗近年来备受关注，是肿瘤治疗领域的焦点。近几年，肿瘤免疫治疗的好消息不断，目前已在白血病、恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌等一些类型的肿瘤治疗中展示出了良好的疗效，并已有肿瘤免疫治疗药物获得美国 FDA（Food and Drug Administration, FDA）批准应用于临床。肿瘤免疫治疗以其卓越的疗效和创新性，在 2013 年被世界顶级杂志之一的《科学》评为年度最重要的科学突破。肿瘤免疫治疗有望成为继手术、化疗、放疗后，又一种主要的肿瘤治疗方法。

方法	优势	劣势
手术切除	局部快速切除肿瘤组织，减瘤见效快，治疗过程简单，经济负担较轻。	对微小病灶或转移病灶无效；在提高肿瘤病人生存率方面很难有突破。
放射疗法	局部减轻肿瘤负荷，减瘤见效快，治疗过程简单，经济负担较轻。	损伤正常组织，对免疫、造血系统严重损伤患者耐受性差。
化学疗法	局部减轻肿瘤负荷，减瘤见效快，治疗过程简单，经济负担较轻。	损伤正常组织，不能彻底清除残存的肿瘤细胞，毒副作用大，患者耐受性差。
靶向药物	治疗具有选择性，对正常组织损伤较小，质量稳定，对适应证疗效显著，毒副作用小。	需多次给药，成本昂贵；只针对特定基因型肿瘤，治疗范围狭窄，容易产生耐药性。
免疫疗法	对适应证疗效非常显著，一般只需一个治疗，毒副作用小，阻止肿瘤复发转移，对晚期癌症病人效果明显。	治疗过程复杂，目前多为个体化治疗，价格昂贵。

肿瘤免疫治疗的历史

虽然肿瘤免疫治疗是目前肿瘤领域的研发热点，但肿瘤免疫治疗并不是新鲜话题。几乎早在 100 多年前免疫学创建之初，科学家就提出了利用机体自身免疫功能去攻击肿瘤细胞消灭肿瘤的设计，并进行了各种尝试。



肿瘤免疫治疗有哪些？

肿瘤免疫治疗目前主要有肿瘤疫苗、过继性细胞治疗、抗体治疗和细胞因子治疗等。

肿瘤疫苗

自从人类通过疫苗战胜了天花后，科学家们一直希望通过疫苗来攻克肿瘤。其主要原理是将病原微生物（如细菌、病毒等）及其代谢产物，经过人工减毒、灭活或利用基因工程等方法制成的免疫制剂。疫苗保留了病原菌刺激动物体免疫系统的特性。当人体接触到这种不具伤害力的病原菌后，免疫系统便会产生一定的保护物质，如免疫记忆性细胞、特殊抗体等；当人体再次接触到这种病原菌时，动物体的免疫系统便会根据其原有的记忆，制造更多的保护物质来阻止病原菌的伤害。通俗的说，先给人体的免疫系统提供一些病原微生物的特征性信息——疫苗，让它们记住病原微生物的模样和特性，并做好应对准备；当病原微生物真正入侵时，人体的免疫系统就能迅速做出反应，快速消灭病原微生物，保护机体免受侵害。疫苗可以分为预防性疫苗和治疗性疫苗。预防性疫苗，顾名思义是预防疾病发生的疫苗，主要是给健康人接种的。我们儿童时期接种的百白破疫苗、小儿麻痹症疫苗，还有目前火热的宫颈癌疫苗[加卫苗（Gardasil）疫苗、拜研康（Cervarix）疫苗]均属于此类。治疗性疫苗，即用于治疗疾病的疫苗，主要是给患者使用的。

肿瘤疫苗，是利用疫苗引发特异性抗肿瘤 T 细胞反应，从而消灭肿瘤的一种治疗性疫苗。肿瘤疫苗主要包括：（1）肿瘤抗原肽段疫苗：即人工合成肿瘤抗原肽段，单独或者与佐剂一起输注入患者体内，通过这些肿瘤抗原肽段来激发机体特异性抗肿瘤免疫反应；（2）树突状细胞疫苗：就是将患者体内树突状细胞的前体细胞分离出来，在体外培养，并使之负载肿瘤抗原肽段，然后回输到患者体内，继而通过树突状细胞激发特异性抗肿瘤 T 细胞反应。2010 年美国 FDA 批准的人类历史上第一支用于前列腺癌的治疗性肿瘤疫苗 sipuleucel-T（商品名：PROVENGE），就是树突状细胞疫苗；（3）溶瘤病毒疫苗：将基因工程改造的溶瘤病毒注射入肿瘤内，溶瘤病毒感染肿瘤细胞，病毒不断复制导致肿瘤细胞溶解，同时释放增强免疫反应的细胞因子，从而“一箭双雕”，杀伤肿瘤。（4）核酸疫苗：是将编码某种肿瘤抗原蛋白的 DNA 或 RNA 等外源基因直接导入体细胞内，并通过宿主细胞的表达系统合成抗原蛋白，诱导宿主产生特异性的免疫应答，以达到预防和治疗疾病的目的。

过继性细胞治疗

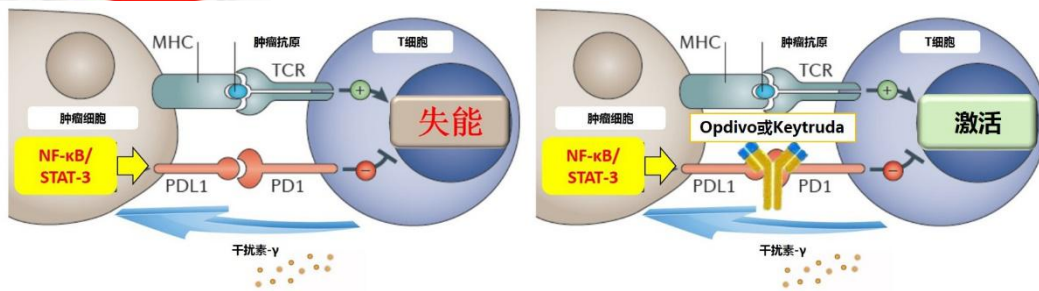
这种治疗方法的思路就是从肿瘤病人的血中分离出免疫细胞，在体外活化或基因改造，再扩增后回输给病人，利用这些免疫细胞识别并杀伤肿瘤细胞，主要是 T 淋巴细胞，除此之外还有树突状细胞（DC）、自然杀伤细胞（NK）等。



抗体治疗

抗体主要是由导弹兵（B 淋巴细胞）产生的其主要作用是中和毒素，或阻断某些信号通路，从而阻止一些生物学效应的发生。还有一些小分子抑制剂，如 IDO 抑制剂也有类似的作用。

以目前热议的 PD-1 抗体（代表性药品：Opdivo 和 Keytruda）为例。在人体内，通讯兵（DC 细胞）可以识别出坏人（肿瘤细胞），并且将这些“坏人”的信息传递给“特种兵”——T 细胞，并“呼唤”T 细胞到肿瘤部位对肿瘤细胞进行“屠杀”。这对肿瘤患者来说是救命的，但是肿瘤患者到后期，大部分患者由于手术、化疗、放疗、恶病质等原因，处于免疫力低下的状态。肿瘤细胞也不是好惹的，他们会表达出 PD-L1 分子，这个分子可以和特种兵表面（T 细胞）PD-1 结合，使特种兵逐渐“受降”，失去杀伤能力，这部分细胞也就成了“傀儡”。而 PD-1 抗体这个药物（Opdivo 和 Keytruda）的作用机理就是阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合，从而使特种兵再次被激活，继续发挥杀伤肿瘤的作用。如下图所示。



Current Opinion in Immunology 2012, 24:207–212
Pardoll DM, Nat Rev Cancer. 2012.12:252-64.

细胞因子治疗

细胞因子疗法的原理是某些细胞因子注射体内后可调节、增强一种或多种免疫细胞的功能，发挥更强的抗肿瘤免疫功能。目前临床常用的细胞因子有 IL-2、TNF、IFN 及 CSF 等。这种方法通常作为一种辅助方法。

