

· 综述 ·

胶质瘤免疫治疗与血脑屏障

何永跃 综述 陈礼刚 校审

西南医科大学附属医院神经外科,四川 泸州 646000

摘 要:神经胶质瘤约占神经系统原发性恶性肿瘤的40%,单纯手术治疗后复发率高,患者生存质量差,远期生存率低等问题亟待解决,随着胶质瘤治疗研究发展,除术后放化疗,免疫疗法可能为胶质瘤治疗提供新的思路,由于免疫物质分子量大、血脑屏障(Blood-brain Barrier BBB)无相应载体蛋白等,可能导致免疫介导的治疗物质难以跨越血脑屏障达到颅内进一步杀灭肿瘤细胞。目前,免疫治疗在颅内模型取得了良好的效果,若相关免疫物质透过BBB进入颅内较容易,使颅内浓度也达到较满意水平,胶质瘤细胞可能被免疫应答物质消灭,从而被治愈。为此,本文搜集相关国内外关于胶质瘤免疫治疗和BBB通透性的相关报道,对二者的研究现状及二者相关性研究做一个简单的综述。

关键词:胶质瘤;免疫治疗;血脑屏障

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.01.016

胶质瘤是颅内最常见恶性肿瘤。目前胶质瘤主要治疗方式是手术后辅以放化疗,经过几十年的研究发展,脑胶质瘤治疗取得的效果并不乐观,中位生存期短^[1],五年生存率低^[2,3],经过数代人研究,胶质瘤的免疫治疗研究已取得一定的成果,但大脑免疫信号通路特异表达冗余,免疫应答物质通过血脑屏障困难导致胶质瘤免疫治疗进展缓慢^[4]。由于肿瘤免疫治疗只杀伤肿瘤细胞而不伤及正常组织,是一个较理想的思路,但是颅内结构、特殊免疫环境、血脑屏障的存在等使得治疗较外周复杂。

1 胶质瘤免疫治疗

肿瘤的免疫治疗已进入临床研发阶段,在2013年度Science杂志评选十大科技突破中居于首位^[5]。胶质瘤免疫治疗主要包括主动免疫治疗、被动免疫治疗。主动免疫治疗指宿主在免疫系统受到有效的免疫原刺激后产生针对肿瘤抗原的抗肿瘤免疫应答;被动免疫治疗是给肿瘤患者输注抗体、细胞因子、免疫效应细胞等正常机体产生的免疫应答物质,上述免疫因子通过肿瘤细胞的抗原特异性识别并进一步杀灭肿瘤细胞。

1.1 胶质瘤主动免疫治疗

主要指用免疫原性疫苗刺激机体产生针对胶质瘤特异性抗原的免疫应答,作为胶质瘤患者手术

后一种新的辅助治疗方式,目的是克服胶质瘤患者免疫抑制状态,增强胶质瘤相关抗原的免疫原性,以刺激特异性免疫来攻击胶质瘤细胞。主动免疫治疗方法主要有荷瘤宿主注射具有免疫原性的瘤苗模型、全胶质瘤细胞疫苗等。

1.1.1 树突状细胞(Dendritic cells, DC)疫苗研究

DC是机体免疫系统中专职且功能最强的抗原呈递细胞,能直接激活体内初始型T细胞生成辅助性T细胞(Helper T cells, Th)和细胞毒性T细胞(Cytotoxic T lymphocyte, CTL),也能使B细胞生成抗体。将DC疫苗注射到患者体内,可以刺激患者的免疫系统对肿瘤细胞产生免疫反应。国内外动物实验研究已证实,DC肿瘤疫苗能够在动物体内诱导产生抗肿瘤特异性免疫,明显延长动物肿瘤模型的存活期,显示了良好的应用前景。但现有各种DC疫苗仍存在缺点:①DC抗凋亡能力差:DC凋亡程度可能参与免疫治疗中耐受和免疫强度的调节,并且与免疫抑制相关。疫苗中负载有抗原的DC进入淋巴结很少,绝大多数的DC于淋巴结内凋亡,无法继续发挥抗原提呈作用。②肿瘤特异性抗原的缺失:导致DC疫苗输入体内后无法完全有效识别肿瘤细胞。③制取程序复杂:特别是DC的提取和培养以及抗原刺激DC成熟的过程难以稳定

收稿日期:2016-11-22;修回日期:2017-01-23

作者简介:何永跃(1986-),男,西南医科大学在读研究生,研究方向为立体定向及功能神经外科。

通信作者:陈礼刚(1966-),男,教授,主任医师,主要从事脑肿瘤的基础研究及临床研究。

控制,DC 疫苗产业化仍存在困难。

1.1.2 全胶质瘤细胞疫苗研究 Stathopoulos 等^[6]

在大鼠腹股沟区域注射胶质瘤细胞建立颅外胶质瘤模型,采用同种异体胶质瘤细胞与同系胶质瘤细胞裂解产物混合进行皮下接种,激发全身性免疫反应,取得相当满意效果,考虑到该实验肿瘤并非接种于颅内,血脑屏障等影响未得到进一步证实,但是给后来研究者进一步建立大脑模型进行研究提供理论依据,由于这种治疗方式以激发全身免疫系统产生全身性免疫反应,故理论上杀伤胶质瘤细胞更加彻底,不易产生免疫逃逸,但这方面研究尚缺乏,还有待于进一步证实。

1.2 胶质瘤被动免疫治疗

是一种获得性免疫治疗,包括过继性细胞免疫治疗与体液免疫治疗。过继性细胞治疗指体外大量扩增自身肿瘤特异激活的,能够直接杀伤或激发机体免疫反应杀伤肿瘤的免疫细胞(如自然杀伤 T 细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞等),并回输体内;体液免疫治疗主要针对肿瘤细胞抗原(如胶质瘤表皮生长因子受体的单克隆抗体治疗)或肿瘤微环境(如酪氨酸激酶受体以及热休克蛋白为靶点的抗体治疗)。嵌合抗原受体技术(Chimeric Antigen Receptor, CAR)修饰的 T 淋巴细胞(CAR-T)综合了过继性细胞免疫治疗与体液免疫治疗的优势,能促进胶质瘤特异性 T 淋巴细胞活化,提高了 T 细胞抵抗力及生物活性,产生强大的免疫治疗作用。我国学者成功验证了 CAR-T 对胶质瘤细胞系的杀伤效果^[7]。由于血脑屏障的过滤作用,相应的免疫效应物质应该具有分子量较低、脂溶性等特点,否则无法通过血脑屏障进入脑实质,加上肿瘤占位效应,瘤周脑组织压力较正常脑组织高,药物达到肿瘤组织较困难等仍可能引起肿瘤组织药物浓度极低,影响疗效,这两方面的作用给 T 淋巴细胞修饰带来了更高的要求,既要能顺利透过血脑屏障,也要能够让药物早期达到肿瘤新浸润区域。所以可配合促使血脑屏障开放药物,瘤内注射、切除肿瘤后给药等方式来改善药物疗效。

2 血脑屏障通透性与胶质瘤

动物实验和临床初期胶质瘤免疫治疗取得了一定效果,考虑到肿瘤微环境与免疫系统之间的相互作用相当复杂,在免疫细胞对肿瘤细胞进行杀伤之前,其能否透过血脑屏障决定治疗效果。

2.1 血脑屏障的结构和生理特点

血脑屏障(Blood-brain Barrier BBB)存在于脑组织与毛细血管之间一层特殊的保护屏障,主要由毛细血管内皮细胞、基膜、内皮细胞之间的紧密连接构成,对于维持中枢神经系统的稳定起着重要作用。在正常生理情况下,气体分子和分子量较小(约 400~600)的脂溶性物质可自由通过,一方面 BBB 可阻止对脑细胞有害物质进入脑组织,另一方面,当颅内发生病变时治疗性药物、免疫物质等通过血脑屏障较困难。

2.2 血脑屏障在颅内肿瘤治疗方面研究

由于肿瘤的存在,肿瘤细胞分泌某些物质可使微环境发生较大的变化,如胶质瘤细胞可分泌血管内皮生长因子,其能破坏紧密连接,导致毛细血管通透性增加^[8],最终导致 BBB 的严重破坏,使机体内水、电解质和血浆蛋白等大量渗出,形成组织水肿,并能顺着浓度梯度不断向围间隙扩散,使瘤周组织水肿不断扩大,引起颅内高压^[9]。还有研究表明,胶质瘤脑水肿的发生发展与水通道蛋白 4(AQP4)的高表达,与 BBB 缝隙连接蛋白 43(Cx43)的低表达相关^[10]。从某种意义上说,患者 BBB 的破坏可能促进药物、免疫因子等进入肿瘤组织,但是,往往达到这种程度时,肿瘤细胞已向远处浸润,新进展区域 BBB 相对完好,药物同样难以进入,所以这时 BBB 的通透对于肿瘤的治疗来说意义并不大,所以使用某些手段使得肿瘤新进展区域 BBB 开放显得更为重要。

血脑屏障的存在既对颅内组织有较强的保护作用,也影响颅内疾病的治疗,药物进入颅内决定于血脑屏障的选择性滤过作用,由于免疫制剂多为较大分子物质,虽然颅内肿瘤可能使血脑屏障受到破坏,一方面是肿瘤早期血脑屏障相对比较完整,此时予以治疗药物很难透过血脑屏障,另一方面,随着肿瘤发展可出现血脑屏障一定程度破坏,药物通透性可能会增加,但此时肿瘤已发展至中晚期,肿瘤恶性程度、浸润性也会相应增加,已经失去最佳治疗时机,对于新的肿瘤浸润区和转移灶内的血脑屏障仍然较为完整^[11],如果达到肿瘤最新浸润区域药物浓度低,对肿瘤治疗效果会大大减弱。由此可见,在患者体内检查发现胶质瘤第一时间后,应尽早给予相应治疗,如果能通过对血脑屏障进一步研究,选择性开放血脑屏障使免疫制剂达到肿瘤区域,尽早杀灭瘤细胞。不论在手术前还是手术之后,免疫治疗的使

用都是理想的方式,因为它对肿瘤细胞进行杀伤同时,不会杀伤正常脑细胞,能够让免疫治疗产生的免疫效应物质早期顺利通过血脑。

目前研究表明,物质透过血脑屏障主要有两条途径:跨细胞途径和细胞旁途径。细胞旁途径主要由紧密连接(tight junctions) claudin-5 介导,跨细胞途径主要是由细胞的胞吞作用(endocytosis)所介导,胞吞作用主要包括 caveolins 和 clathrin 介导的细胞内吞作用和巨胞饮(macropinocytosis)。国内外学者积极找寻开放血脑屏障方法,以下几种方式取得了较好成果:①聚焦超声(FUS)能够诱导血脑屏障的开放,并增强免疫制剂对大鼠脑胶质瘤治疗,Chen 等用 FUS 诱导大鼠 BBB 通透性增加,从而提高 IL-12 对大鼠胶质瘤的免疫治疗效果^[12];②使用芳香开窍药冰片促进血脑屏障开放,促进化疗药物顺铂透过血脑屏障^[13];③有研究表明 IL-1 β 可增加血脑屏障的通透性,但其机制尚不明确^[14];④纳米载体递药跨血脑屏障治疗胶质瘤已取得一定成效等^[15]。若上述方法运用于临床,将为胶质瘤患者的免疫治疗创造更有利的条件,自身免疫物质或免疫抑制剂可顺利通过血脑屏障,直接杀伤肿瘤细胞,对于新发现的肿瘤、手术未完全切除的残余肿瘤、复发肿瘤均可以起到较好的治疗作用,能够提高患者生存率或降低复发的风险,从而更好改善患者预后。

前景展望:胶质瘤免疫治疗是理想的辅助治疗方式,但是由于药物本身能诱发自身免疫性疾病、胶质瘤无特异性抗原等原因,胶质瘤的免疫治疗还有待进一步的研究^[16]。如果再通过增加血脑屏障的选择性通透使更多免疫制剂进入颅内,免疫治疗在胶质瘤治疗上将更具潜力,使得胶质瘤的治疗手段更加丰富,相信不久的将来,胶质瘤免疫治疗、颅内免疫系统认识、免疫制剂透过血脑屏障三方面会有更深层次的研究,胶质瘤的免疫治疗在综合治疗中发挥更为重要的作用。

参 考 文 献

- [1] Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. New England Journal of Medicine, 2005, 352(10): 987-996.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2012, 62(1): 10-29.
- [3] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2013, 63(1): 11-30.
- [4] Neagu MR, Reardon DA. An update on the role of immunotherapy and vaccine strategies for primary brain tumors[J]. Current treatment options in oncology, 2015, 16(11): 1-18.
- [5] McNutt M. Cancer immunotherapy[J]. Science, 2013, 342(6165): 1417-1417.
- [6] Stathopoulos A, Samuelson C, Milbou G, et al. Therapeutic vaccination against malignant gliomas based on allorecognition and syngeneic tumor antigens: proof of principle in two strains of rat[J]. Vaccine, 2008, 26(14): 1764-1772.
- [7] Shen CJ, Yang YX, Han EQ, et al. Chimeric antigen receptor containing ICOS signaling domain mediates specific and efficient antitumor effect of T cells against EGFRvIII expressing glioma[J]. Journal of hematology & oncology, 2013, 6(1): 1.
- [8] Iwado E, Ichikawa T, Kosaka H, et al. Role of vegf and matrix metalloproteinase-9 in peritumoral brain edema associated with supratentorial benign meningiomas[J]. Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology, 2012, 32(6): 638-646.
- [9] 张文佳, 胶质瘤周水肿相关因素研究及临床意义[D]. 中国医学计算机成像杂志, 2014, 20: 80-84.
- [10] 曹欣, 成平, 姜忠敏, 等. 水通道蛋白 4 和缝隙连接蛋白 43 的表达及与胶质瘤性脑水肿的关系[J]. 广东医学, 2013, 34(14): 2175-2177.
- [11] Agarwal S, Sane R, Oberoi R, et al. Delivery of molecularly targeted therapy to malignant glioma, a disease of the whole brain[J]. Expert reviews in molecular medicine, 2011, 13: e17.
- [12] Chen PY, Hsieh HY, Huang CY, et al. Focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening to enhance interleukin-12 delivery for brain tumor immunotherapy: a preclinical feasibility study[J]. Journal of translational medicine, 2015, 13(1): 1.
- [13] 吕旭潇, 孙明江, 孙凤志. 冰片促进药物透过血脑屏障的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012(7): 878-881.
- [14] 秦丽娟, 薛一雪, 谷艳婷等. 白介素-1 β 在缓激肽开放血脑屏障过程中的作用及其机制[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(1): 58-61.
- [15] 解彦东, 刘洪梅, 戚艳华, 周秀萍, 于如同. 纳米载体递药跨血脑屏障治疗胶质瘤的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(4): 400-405.
- [16] 赵晨辉, 苗旺, 李晋虎, 王桂琴, 范益民. 胶质瘤免疫治疗的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(4): 389-392.