

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2017.09.001

· 专家论坛 ·

靶向抗肿瘤单克隆抗体药物应用的现状和展望

张敏, 李佳, 俞德超(信达生物制药(苏州)有限公司, 江苏 苏州 215123)

[摘要] 随着对抑制肿瘤信号通路、抑制肿瘤生长相关血管生成通路以及活化免疫系统发挥抗肿瘤作用等靶向抗肿瘤方法研究的不断进展, 抗肿瘤抗体药物已经成为肿瘤领域不可或缺的治疗手段。临床批准的靶向抗肿瘤抗体药物主要包括分子靶向单克隆抗体(单抗)药物、抗体偶联药物、双特异性抗体药物以及靶向免疫检验点药物。近年来, 肿瘤免疫治疗越发火热, 上述具有免疫调节作用的抗体药物, 或能增加肿瘤抗原性, 或能促进肿瘤T细胞浸润, 已经取得了巨大的临床收益; 单抗药物的联用是未来的一大发展重点, 无论是与肿瘤免疫疗法联用、与分子靶向抗体药物联用、与放化疗和小分子抑制剂药物甚至手术的联用, 都将进一步提高抗体类药物在抗肿瘤治疗中的实用价值。

[关键词] 单克隆抗体; 肿瘤免疫治疗; 免疫检验点; 药物联用; 双特异性抗体

[中图分类号] R730.51; R797.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)09-0929-09

The development trend of therapeutic monoclonal antibodies for cancer therapy

ZHANG Min, LI Jia, YU Dechao(Innovent Biologics, Suzhou 215123, Jiangsu, China)

[Abstract] Many advances in the treatment of cancer have been driven by the development of targeted therapies that inhibit oncogenic signaling pathways and tumor-associated angiogenesis, as well as by the therapies that activate immune system to unleash antitumor immunity. Many clinically approved therapies, including monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates, bispecific antibodies and immune checkpoints, have become important strategies for cancer treatment. Recently, tumor immunotherapy is becoming more and more popular, and antibody medicines acquiring above mentioned immune-modulating effects, such as increasing tumor antigenicity or promoting intratumoral T cell infiltration, had achieved great clinical benefits; monoclonal antibody medicine in combination with tumor immunotherapy, molecular targeted antibody medicine, chemotherapy or small molecular inhibitors and even surgery, will further enlarge the application value of antibody medicines in tumor therapies.

[Key words] monoclonal antibody; tumor immunotherapy; immune checkpoint; combination; bispecific antibody

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(9): 929-937. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.09.001]



俞德超 中国科学院分子遗传学博士、美国加州大学药物化学专业博士后, 中组部“千人计划”国家特聘专家, 是国内唯一发明两个国家一类新药并成功开发上市的中国科学家。他发明的“安柯瑞”开创了人类用病毒治疗肿瘤的先河; 发明和领导开发的“康柏西普”是我国第一个具有全球知识产权的单克隆抗体类药物, 改变了中国眼底病致盲患者无药可治的历史; 创立的信达生物制药(苏州)有限公司立足自主创新产品, 与美国礼来制药集团达成了两次总金额33亿美元的“中国生物制药国际合作第一单”, 创造了“中国人发明的生物药海外市场第一次转让给世界500强药企”、“中国造创新药第一次卖出了国际价”等多个“中国第一”, 已成为中国生物制药产业发展的重要风向标。

恶性肿瘤一直是人类对抗疾病的重大拦路石, 据估计, 其发病人数年均增长速度为3%~5%, 到2020年, 预计全球恶性肿瘤新发2 000万例, 病死1 200万例。在我国, 每年报告新发肿瘤病例350万例, 占居民病死总数的21%~25%。手术、化疗和放疗是肿瘤的常规有效治疗手段, 在过去的一个多世纪里使大量

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(No. 2014ZX09201041-001)。Project supported by the National Major Scientific and Technological Special Project for “Significant New Drugs Development”(No. 2014ZX09201041-001)

[作者简介] 张敏(1983-), 女, 博士, 工程师, 主要从事单克隆抗体药物研究, E-mail: min.zhang@innoventbio.com

[通信作者] 俞德超(YU Dechao, corresponding author), E-mail: michael.yu@innoventbio.com

[优先发表]

肿瘤患者改善了生活质量并延长了生存期;然而,由于治疗效果不佳且伴随发生的不容忽视的毒副作用和用药的局限性,人们一直在致力于开发新的更有效的更能增加患者生活质量的抗肿瘤药物^[1]。随着靶向治疗的逐步发展和完善,从CD20到HER2等血液瘤或实体瘤靶点药物的相继开发上市,抗体偶联药物也从理念走向了应用,特定肿瘤的治疗效果得到了明显的改善。2010年后,肿瘤免疫治疗更是掀起了肿瘤研究的热潮,国内外众多公司纷纷加入这股浪潮,肿瘤治疗获得了革命性的进步,肿瘤患者看到了长期有效生存甚至治愈的曙光。CTLA-4和PD-1/PD-L1这两条最早应用于抗肿瘤的通路,到现在仍然是该领域的热点之一,对其他靶点如OX40等的研发也在积极推进中。肿瘤治疗手段的革新也带来了治疗策略的更新,双特异性抗体或不同作用途径的抗肿瘤药物联用,尤其是和肿瘤免疫治疗药物的联用,不仅给传统治疗手段以新的突破,更可能成为未来真正治愈肿瘤的希望之一。

1 单克隆抗体(单抗)药物与肿瘤治疗

从20世纪60年代以来,随着肿瘤生物学的快速发展以及肿瘤分子标志物的不断涌现,人们开始利用抗体对抗原的特异性结合研究抗体药物对肿瘤细胞的靶向治疗,靶向抗体治疗通常不攻击正常细胞,因而副作用也远低于放化疗,是肿瘤治疗策略的革命性变革和新的里程碑。目前,全球肿瘤药物市场规模超过900亿美元。从结构分布来看,在过去10年间,抗肿瘤领域的用药从常规治疗转向了靶向治疗,到2013年靶向治疗药物已占市场份额的46%。随着新药物的不断涌现、新适应证的增加以及对患者人群进行细分,靶向药物的占比将不断攀升,预计到2018年,此比例将上升至66%,而靶向药物中靶向抗体药物则占据至少60%的份额。据统计,至2017年4月,经FDA批准的靶向抗肿瘤抗体类药物共26个(表1),主要包括分子靶向单抗药物、靶向抗体偶联药物、双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)药物以及靶向免疫检验点药物等^[2-4]。

表1 FDA批准的靶向抗肿瘤抗体药物^[3,5]

药名	厂商	靶点/结构	适应证	批准时间(年)
利妥昔单抗	Genentech	人鼠嵌合IgG1κ抗CD20	非霍奇金淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病	1997
曲妥珠单抗	Genentech	人源化IgG1κ抗HER2	乳腺癌辅助治疗, <i>HER2</i> 过表达的转移性乳腺癌、胃癌或胃食管连接部腺癌	1998
吉妥单抗	Wyeth	人源化IgG4κ抗CD33-Calicheamicin(卡奇霉素)	急性髓系白血病	2000
阿仑单抗	Millennium/ILEX	人源化IgG1κ抗CD52	B细胞慢性淋巴细胞白血病	2001*
替伊莫单抗	IDEC	⁹⁰ Y/ ¹¹¹ In-鼠源IgG1κ抗CD20	复发或难治的低度或滤泡性非霍奇金淋巴瘤,既往未经治疗的滤泡性非霍奇金淋巴瘤	2002
托西莫单抗	GSK	¹³¹ I-鼠源IgG2aλ抗CD20	治疗中或治疗后疾病进展的复发或难治的CD20 ⁺ 、低度、滤泡性或转化型非霍奇金淋巴瘤(仅批准单个疗程)	2003
贝伐珠单抗	Genentech	人源化IgG1κ抗VEGF-A	转移性结直肠癌,无法切除、局部进展、复发或转移性非鳞状非小细胞肺癌,治疗后疾病进展的恶性胶质瘤,转移性肾细胞癌,持久复发或转移性宫颈癌,铂耐药的复发性上皮性卵巢、输卵管或原发性腹膜癌	2004
西妥昔单抗	Imclone	人鼠嵌合IgG1κ抗EGFR	局部进展的头颈部鳞状细胞癌(首次治疗)、局部复发或转移性头颈部鳞状细胞癌、治疗失败的复发或转移性头颈部鳞状细胞癌, <i>K-Ras</i> 野生型、 <i>EGFR</i> 表达、转移性结直肠癌	2004
帕尼单抗	Amgen	全人源IgG2κ抗EGFR	野生型 <i>K-Ras</i> 转移性结直肠癌	2006

续表1

药 名	厂 商	靶点/结构	适 应 证	批准时间(年)
奥法木单抗	GSK	全人源 IgG1κ 抗 CD20	既往未经治疗的慢性淋巴细胞白血病, Fludarabine 和 alemtuzumab 难治性慢性淋巴细胞白血病	2009
地诺单抗	Amgen	人源化 IgG2κ 抗 RANKL	成人和骨成熟青少年无法切除的骨巨细胞瘤, 实体瘤骨转移的骨骼相关症状, 二磷酸盐难治的恶性肿瘤高血钙症	2010
伊匹木单抗	BMS	全人源 IgG1κ 抗 CTLA-4	无法切除或转移性黑色素瘤	2011
本妥昔单抗	Seattle Genetics	嵌合 IgG1κ 抗 CD30-MMAE	既往自体干细胞移植经治的复发或难治性 CD30 阳性霍奇金淋巴瘤, 复发或难治性系统间变性大细胞淋巴瘤	2011
帕妥珠单抗	Genentech/Roche	人源化 IgG1κ 抗 HER2	HER2 阳性的转移性乳腺癌; HER2 阳性、局部进展、炎症性或早期乳腺癌的新辅助疗法	2012
Ado-曲妥珠单抗	Genentech/Roche	Trastuzumab-DM1	经治 HER2 阳性、转移性乳腺癌	2013
阿托珠单抗	Genentech	人源化 IgG1κ 抗 CD20	既往未经治疗的慢性淋巴细胞白血病, 联用 Bendamosi 或单药维持治疗含利妥昔单抗治疗后复发或难治的滤泡淋巴瘤	2013
雷莫芦单抗	Eli Lilly	全人源 IgG1κ 抗 VEGFR-2	经治后疾病进展性或转移性胃癌、胃食管连接部腺癌, 经治后疾病进展的转移性非小细胞肺癌, 经治后疾病进展的转移性结直肠癌	2014
派姆单抗	Merck	人源化 IgG4κ 抗 PD-1	伊匹木单抗治疗后疾病进展的无法切除或转移性黑色素瘤, 经治后疾病进展、表达 PD-1 的转移性非小细胞肺癌; 化疗后进展的复发、转移性头颈鳞癌; 难治性霍奇金淋巴瘤, 微卫星不稳定性高或错配修复缺陷的实体瘤	2014
博纳吐单抗	Amgen	BiTE 抗 CD19 抗 CD3	费城染色体阴性的复发或难治性 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病	2014
纳武单抗	BMS	全人源 IgG4κ 抗 PD-1	伊匹木单抗治疗后疾病进展的无法切除或转移性黑色素瘤、BRAF V600 野生型无法切除或转移性黑色素瘤, 经治疾病进展的转移性非小细胞肺癌, 经治后复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤, 抗血管生成治疗的治晚期肾癌, 化疗后进展的复发性或转移性头颈鳞癌, 化疗后进展的局部晚期或转移性膀胱癌, 微卫星不稳定高或错配修复缺陷的转移性结直肠癌	2014
达雷木单抗	Johnson&Johnson	人源化 IgG1κ 抗 CD38	双重难治性多发性骨髓瘤	2015
地努图希单抗	United Therap	人鼠嵌合 IgG1κ 抗 GD2	经治后部分缓解的儿科高风险成神经细胞瘤	2015
耐昔妥珠单抗	Eli Lilly	人源化 IgG1κ 抗 EGFR	转移性晚期鳞状非小细胞肺癌	2015
埃罗妥珠单抗	BMS	全人源 IgG1κ 抗 SLAMF7	多发性骨髓瘤	2015
阿特朱单抗	Roche	全人源 IgG1κ 抗 PD-L1	局部晚期或转移性尿路上皮癌和转移性非小细胞肺癌	2016
阿维单抗	Merck/Pfizer	全人源 IgG1λ 抗 PD-L1	转移性 Merkel 细胞癌	2017

*2014 年以新的适应证(多发性硬化症)获得 FDA 批准

1997年第一个治疗肿瘤的CD20靶向药物批准用于非霍奇金淋巴瘤的治疗,获得了良好的临床疗效,单抗药物的发展从此进入了快车道。此后多个药效作用明显的靶点相继开发,同时对单抗分子也进行了人源化、偶联等方式的改进,进一步增加特异性、强化药效,并减少免疫原性,使靶向抗体药物得以大量应用成为其发展的趋势。自从上世纪50年代后期出现免疫监视学说,肿瘤免疫逐渐成为抗肿瘤领域新的治疗热点。目前,靶向免疫检验点药物逐渐成为发展前景最为看好的一类抗肿瘤抗体药物,如靶向T细胞表面的负调控因子细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)的伊匹木单抗(ipilimumab),通过结合APC表面的CD80/CD86复合物来启动免疫抑制信号;以及靶向更多出现在感染组织和肿瘤的T细胞上程序性死亡因子-1(PD-1)的纳武单抗(nivolumab)等。总之,单抗药物将持续成为抗肿瘤领域的热点和重点。

2 分子靶向抗体药物

肿瘤分子靶向治疗是指在肿瘤细胞分子生物学的基础上利用肿瘤组织或细胞所具有的特异性或相对特异性的结构分子作为靶点,利用某些能与这些靶分子特异性结合的抗体或配体等达到直接治疗或导向治疗目的的一类治疗方法。靶向治疗具有特异性高的特点,作用于特定肿瘤细胞或肿瘤生长环境,阻断肿瘤细胞增殖、转移或直接杀死肿瘤细胞,因而对正常组织的损伤较小,并可能达到根治肿瘤的目标。在分子靶向单抗药物的基础上,通过偶联剂连接具有细胞毒性如杀伤微管蛋白或打破DNA链的药物,从而产生了抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC),这类药物利用抗体的特异性靶向作用将高效细胞毒药物传递进入肿瘤,以达到抗肿瘤作用^[6]。

2.1 分子靶向抗体药物

在临床上,靶向单克隆抗体药物应用较为成功的靶点有CD20、HER2、VEGF、EGFR等,其中抗CD20抗体是治疗B细胞淋巴瘤的重要药物,如利妥昔单抗(rituximab)是非霍奇金淋巴瘤的“金标准”治疗药物,无论有效性和安全性都得到了长期验证,是慢性淋巴细胞白血病的一线用药;靶向HER2的曲妥珠单抗(trastuzumab)是目前HER2阳性可手术乳腺癌的标准治疗方案,可联用多种放化疗方案,大大延长患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS);抑制VEGF靶点抑制血管生成从而减少肿瘤生长及转移的贝伐珠单抗(bevacizumab)已被批准用于多种实体瘤,是转移性结直肠癌和转移性非小细胞肺癌(non-

small cell lung cancer, NSCLC)等的一线治疗药物,相对化疗能显著延长患者OS;靶向EGFR的西妥昔单抗(cetuximab)能阻断实体瘤细胞增殖、浸润和迁移,用于治疗结直肠癌和头颈癌^[1]。据统计,利妥昔单抗、曲妥珠单抗和贝伐珠单抗的市场份额已达到200亿美元,是分子靶向单抗领域的“三驾马车”。其他靶点的单抗药物也在开发之中,IGF-1R可以调控肿瘤细胞的增殖,辉瑞公司的IGF-1R单抗芬妥木单抗(figitumumab)在III期临床试验中治疗晚期NSCLC,可惜没有达到预期目标;整合素参与多个细胞过程和肿瘤转移,以整合素为靶点的单抗如埃达珠单抗(etaracizumab),目前正在进行实体瘤的II期临床试验。

2.2 抗体偶联药物

吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin)是首个获批的抗体偶联药物,但由于出现致死性毒性,已于2010年退市;之后本妥昔单抗(brentuximab vedotin)和ado-曲妥珠单抗(ado-trastuzumab emtansine)则分别被批准用于治疗非实体瘤和实体瘤,充分说明ADC类药物的应用宽度^[7]。目前研究的ADC药物的靶抗原包括HER家族抗原、CD分子抗原、癌胚抗原相关细胞黏附分子5、前列腺特异性膜抗原等,偶联的药物包括DM1/DM4、奥佐米星、阿里他汀等,共有超过80个ADC药物处于临床研究阶段,大部分靶向实体瘤。如Immunomedics公司的sacituzumab govitecan(IMMU-132),由靶向Trop-2单抗RS7和SN-38偶联组成,目前已获得FDA授予胰腺癌孤儿药地位和三阴乳腺癌突破性疗法认证;StemCentrx公司的SC16LD6.5,由SC16单抗和DNA损伤制剂D6.5偶联组成,在NSCLC患者中开展II期临床试验;Celldex公司的glembatumumab vedotin(CDX-011),由全人源抗gpNMB IgG2和vcMMAE组成,在晚期黑色素瘤、乳腺癌和小细胞肺癌患者中开展II期临床试验等^[6]。对于靶向血液肿瘤ADCs药物也有相当优势,如阿斯利康公司的moxetumomab pasudotox,由CD22单抗和奥佐米星偶联组成,已在复发性白血病患者中开展III期临床试验;CD30表达在10%~20%的B细胞淋巴瘤和30%T细胞淋巴瘤上,除了用于霍奇金淋巴瘤,本妥昔单抗也用于其他表达CD30的B细胞淋巴瘤如DLBCL,单药治疗客观缓解率(ORR)为44%^[8]。与ADC类似,靶向单抗还能结合毒性物质或放射性微粒,如用于治疗非霍奇金淋巴瘤的放射性抗体替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)。研究^[7]表明,ADC类药物的靶点表达水平是预测患者未来受益的关键参数,因此,临床上建立与肿瘤细胞上靶点表达水平相关的患者筛选机制对于确定合适的患者人群极为关键。

3 靶向免疫检验点抗体药物

肿瘤细胞通过多种机制逃避免疫系统的监控,因此,肿瘤免疫疗法旨在增强机体自身免疫系统消灭肿瘤的能力。T细胞是抗肿瘤免疫治疗的核心,T细胞的活化需要由APC提供的第一信号的刺激,同时还需要协同抑制或刺激分子提供的第二信号,两者共同作用调节机体免疫状态,抗体类药物可通过调节这些信号直接增强T细胞功能,杀伤肿瘤细胞或取消肿瘤的免疫逃逸等以达到抗肿瘤作用^[9-11]。阻断抑制作用的协同分子,如CTLA-4和PD-1/PD-L1等,对肿瘤预后起正性结果,目前已有药物上市;而协同刺激分子的研究略微落后,目前仍处于研发状态,但在动物实验和临床试验中都已积累了大量结果^[12]。未来,伴随新适应证获批和研发的继续推进,肿瘤检验点治疗将占据肿瘤治疗的半壁江山,以已上市检验点药物为例,预计到2025年市场规模有望达到598亿美元。

3.1 伊匹木单抗(ipilimumab)

伊匹木单抗是第1个获批上市的免疫检验点抑制抗体药物,通过阻断CTLA-4与其配体CD80/CD86的结合,提高T细胞识别、靶向和杀灭肿瘤细胞的功能,用于治疗转移性黑色素瘤。在晚期或转移性黑色素III期临床试验中,采用伊匹木单抗单药治疗后患者OS为10.1个月,1年和2年OS率分别达到45.6%和23.5%;联用gp100疫苗治疗后,相比单用疫苗,患者中位OS为10.0个月对比6.4个月;联用达卡巴嗪(dacarbazine)治疗后,相对于达卡巴嗪,患者1~3年OS率提高9%~11%^[9, 13-14]。伊匹木单抗也用于肺癌、前列腺癌等,都能明显改善患者PFS^[15-16]。

3.2 纳武单抗和派姆单抗(pembrolizumab)

2014年FDA批准纳武单抗用于伊匹木单抗经治后疾病进展以及晚期或不可切除性/转移性黑色素瘤。在治疗伊匹木单抗经治后进展的III期黑色素瘤临床试验中,纳武单抗治疗的ORR达到40%,1年生存率达到72.9%,显著高于达卡巴嗪^[17-18]。2015年,纳武单抗又获批用于治疗进展期或接受过以铂类药物为基础化疗后出现进展的NSCLC,对晚期难治NSCLC,ORR达到18%~19%^[19]。此外,纳武单抗还用于治疗晚期肾细胞癌,其ORR达到27%^[19]。纳武单抗也支持复发难治性霍奇金淋巴瘤的治疗,其ORR为87%^[20]。到目前为止,纳武单抗已获批超过7个适应证,涉及肺癌、结直肠癌以及霍奇金淋巴瘤等多种肿瘤。

派姆单抗也被批准用于伊匹木单抗经治后疾病进展以及晚期或不可切除性/转移性黑色素瘤,单药治疗黑色素瘤的ORR达到41%^[22]。对比伊匹木单抗治

疗晚期黑色素瘤,派姆单抗治疗后PFS和1年OS分别为4.8个月和71%,高于伊匹木单抗的2.8个月和58%^[17, 21]。派姆单抗还可用于包括NSCLC、头颈部鳞状细胞癌和尿路上皮膀胱癌在内的其他实体瘤以及霍奇金淋巴瘤等的治疗,其中治疗晚期NSCLC的ORR达21%,膀胱癌的ORR达24%,复发难治性霍奇金淋巴瘤的ORR达53%^[17-18]。2017年5月24日,FDA首次不依照肿瘤来源而是根据分子标志物区分药物适应证,批准派姆单抗用于治疗微卫星不稳定或错配修复缺陷的实体瘤,是肿瘤治疗领域的一个里程碑式的举动。

3.3 阿特朱单抗(atezolizumab)和阿维单抗(avelumab)

阿特朱单抗是FDA批准的第一个靶向PD-L1的抗体药物,用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌以及含铂化疗期间或之后病情恶化的转移性NSCLC。在膀胱癌II期临床试验中,阿特朱单抗对PD-L1阳性患者缓解率为43%,PD-L1阴性患者缓解率为11%;在NSCLC试验中,与多西他赛(docetaxel)相比,阿特朱单抗可延长患者OS 2.9~4.2个月^[22]。

阿维单抗是最近刚批准的另一个PD-L1单抗,是首个治疗转移性Merkel细胞癌的药物,在一项全球性II期临床试验中,阿维单抗治疗后ORR达到33%,包括11.4%的完全缓解和21.6%的部分缓解,86%的患者至少存活6个月,45%的患者至少存活12个月乃至更长。此外,阿维单抗共在超过15个类型的肿瘤中进行研究,如在JAVELIN实体瘤研究中,所有肿瘤患者的总ORR为16.5%、中位PFS为6.1个月,其中转移性尿路上皮癌患者给药后12周时PFS为35.6%,对PD-L1阳性肿瘤患者ORR达50%、12周PFS为58%^[23]。

3.4 新的免疫检验点/肿瘤免疫药物

除了已经上市的药物,仍有一些针对上述靶点开发的药物处于临床试验阶段,如阿斯利康公司的CTLA-4单抗——曲美母单抗(tremelimumab)用于治疗恶性间质瘤,于2015年获得FDA孤儿药地位^[24],但是在随后的IIb期临床试验中未能取得预期结果,目前对其研究主要集中在联用PD-1/PD-L1治疗NSCLC^[25];罗氏公司的PD-L1单抗——MPDL3280A获得了FDA的突破治疗头衔,在Ia期皮肤黑色素瘤研究中缓解率达到29%,II期POPLAR研究显示较多西他赛,其治疗PD-L1阳性的NSCLC患者OS可延长一倍^[17-18]。国内目前暂无类似靶点抗体药物获批,但临床研发活跃,如信达生物、君实、恒瑞、百济神州等公司均有此靶点药物在研。其中信达生物与礼来公司形成的战略合作计划更超过了23亿美元,创造了金额上的史无前例;而后恒瑞以总值约7.9亿美元转让于美国Incyte公司,表明我国在肿瘤免疫领域方面的研究已经接近国际先进水平。

对协同抑制分子的研究还远远不止步于此,如T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(T-cell immunoglobulin and mucin-3,Tim-3)是Th1和Th17等T淋巴细胞的负性调控分子,与其配体半乳凝素-9(gallectin-9,Gal-9)结合后能通过诱导凋亡等机制抑制T细胞功能,维持体内的免疫耐受。此外,Tim-3也表达在天然免疫细胞上,对巨噬细胞存在负性调控作用,影响单核巨噬细胞分泌TNF- α 等,促进肿瘤进展。含T细胞免疫球蛋白域和免疫受体酪氨酸抑制基序的蛋白(T cell immunoglobulin and ITIM domain,TIGIT)是主要表达在调节性T细胞(Treg)和NK细胞的抑制性受体,与CTLA-4途径相似,结合配体后,TIGIT通过ITIM区域直接抑制NK和T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用^[12]。在不同小鼠肿瘤模型中发现TIGIT活化的Treg高度抑制、T细胞功能缺失,很多肿瘤,如NSCLC、结直肠癌、乳腺癌等中均表现出TIGIT水平升高,因此阻断TIGIT对肿瘤治疗具有重要价值^[12]。

此外,目前已经发现了数十种具有共刺激作用的新分子,并对其中某些分子在诱导机体产生特异性抗肿瘤免疫中的作用以及如何应用于肿瘤临床治疗进行了深入研究。OX40又称CD134,是一种协同刺激分子,主要表达于激活的CD4⁺和CD8⁺T细胞,使用鼠抗人OX40激动剂的I期临床试验显示,12/30的患者出现至少1个肿瘤结节的瘤体萎缩,且未出现严重的毒副作用^[26]。4-1BBL(CD137L)主要表达在活化的B细胞、T细胞及B淋巴瘤和B细胞性恶性肿瘤细胞株,APC尤其是DC、巨噬细胞以及单核细胞上,4-1BBL将其与4-1BB相互作用为T细胞的活化提供独立于CD28信号之外的第二信号,诱导T细胞的增殖、分化及细胞因子的产生。动物实验提示4-1BB抗体作为某些肿瘤治疗的辅助手段,已经取得了良好的治疗效果。糖皮质激素诱导的TNF家族受体相关蛋白(glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein,GITR)在B细胞、单核细胞、巨噬细胞、DC、Treg及肥大细胞均有表达,其配体(GITRL)也在多种细胞中表达,在小鼠模型中发现GITR抗体可能下调Treg的抑制功能,进而增强机体对肿瘤的免疫反应^[27],目前已有针对恶性肿瘤的GITR抗体药物进入临床试验阶段,CD47又称整联蛋白(integrin-associated protein,IAP),广泛表达于多种细胞及肿瘤干细胞表面,CD47的配体为抑制性信号调节蛋白 α 链(SIRP α),主要表达于巨噬细胞中,它与肿瘤细胞表面表达的CD47结合,组成抗吞噬信号使得肿瘤细胞逃避巨噬细胞的吞噬作用,从而产生肿瘤的免疫逃逸;因此CD47的表达水平与肿瘤的恶性程度

以及预后具有相关性,在动物实验中已经证实抗CD47抗体能够清除急性髓细胞样白血病小鼠的癌细胞^[28]。

4 抗肿瘤抗体药物的联用是肿瘤治疗的未来之策

目前认为免疫检验点药物如PD-1等单药作为标准疗法的适应证有限,联合用药策略才是未来之策。从临床治疗发展的进程来看,不同治疗方式之间强强联合也肯定是一种趋势。联合用药,包括同类靶向药物联用、不同靶点药物联用,以及针对同一个靶点不同开发方式药物联用。由于免疫检验点药物对多种恶性肿瘤具有显著疗效,可以称之为肿瘤治疗领域的一次革命,但是作为单药治疗时应答率在10%~35%,能够获得持久疗效的患者仍然为数不多,原因可能在于人类肿瘤具有高度异质性,多种免疫细胞和免疫信号通路参与了肿瘤的发生和发展。因此,在单药应用开发基础上已经开始通过与不同治疗方法进行联合用药或开发双通路的BsAb进行了相当数量的临床前和临床研究的探索,并获取了大量令人振奋的结果。国内外众多公司都纷纷加入这场战役,如信达生物与礼来合作开发3个新型双特异性肿瘤免疫抗体,总金额超过10亿美元,而中山康方则是与默克达成了2亿美元的双抗转让。因此,笔者坚信联合疗法将成为肿瘤治疗的未来之策。

4.1 免疫检验点药物联用

不同免疫检验点常常针对调控不同免疫反应阶段,因此从机制上就存在联用的合理性^[29]。药物连用中包括不同的共抑制分子之间的联用,抗CTLA-4与抗PD-1/PD-L1抗体联合用药不仅是第一个免疫检验点联合用药研究,也是到目前为止研究最深入的免疫检验点联合用药研究。其他的免疫检验点联合用药研究均处于早期临床试验中,如纳武单抗和伊匹木单抗联用治疗黑色素瘤,1年OS达94%、2年OS达88%,优于两药单用^[30-31];PD-L1单抗度伐鲁单抗(durvalumab)可联用曲美母单抗治疗晚期尿路上皮癌,联用PD-1单抗MEDI0680治疗晚期恶性实体瘤达到15%的ORR和35%的疾病控制率(DCR)^[23];PD-1单抗可联用TIM-3、LAG-3等靶向抗体治疗肿瘤等^[32-33];PD-L1和TIGIT联合应用能逆转CTL。不同共刺激分子之间的联用,如靶向OX40联用靶向4-1BB药物治疗黑色素瘤等实体瘤^[33-34];共抑制分子和共刺激分子之间的联用,如靶向4-1BB联用靶向PD-1在临床前模型中显示出持续时间更长的抗肿瘤活性^[35],靶向4-1BB联用靶向CTLA-4治疗黑色素瘤和前列腺癌^[34],靶向OX40联用靶向CTLA-4或PD-1可以降低单药给药剂量^[33]。由于免疫检验点靶向治疗抗体本身属于新兴策略,对联用疗法的研究也多处于早期临床甚至

临床前阶段,但目前的研究均指向联用疗法的临床受益可能强于单药,因此与免疫检验点单药的研发处于齐头并进的状态。如已经启动的MEDI4736和曲美母单抗组合治疗头颈部鳞状细胞的III期临床试验,足以可见靶向免疫检验点药物的联用潜力。

4.2 免疫检验点药物联用靶向抗体药物

目前,靶向抗肿瘤药物与免疫检验点药物联合应用的研究正在进行。有研究结果^[36]显示,使用肿瘤免疫药物治疗时,患者OS降低与血清VEGF-A水平升高有关,VEGF-A能够降低内皮细胞上黏附分子的表达,导致肿瘤血管异常并抑制T细胞和其他免疫细胞浸润肿瘤组织,因此联用VEGF靶向药物会提高T细胞浸润肿瘤并与如PD-1等免疫检验点产生协同效应。已有报道^[36],临床上贝伐珠单抗联用伊匹木单抗治疗晚期转移性黑色素瘤,贝伐珠单抗联用阿特珠单抗治疗肾细胞癌。

免疫检验点药物还联用于血液肿瘤,如PD-1抗体可联合利妥昔单抗治疗复发性滤泡状淋巴瘤,52%的患者完全缓解、中位PFS为18.8个月^[37]。

4.3 联用靶向小分子药物

很多靶向MAPK通路的药物被用于BRAF^{V600}突变黑色素瘤,与放化疗相比,经过治疗后大约50%的患者PFS和OS得到显著延长,但是这类药物通常伴随出现药物抵抗;除了作为黑色素瘤的致病因素,越来越多的研究^[36]表明,抑制MAPK通路能够显著增加肿瘤内T细胞浸润,刺激抗肿瘤T细胞应答,抵抗免疫逃逸机制。因此,认为MAPK药物和肿瘤免疫药物联用能改善抗肿瘤应答,如伊匹木单抗联用达拉非尼(dabrafenib)治疗BRAF^{V600}突变转移性黑色素瘤,结果显示癌变直径显著缩小且患者耐受很好^[36]。

EGFR突变会激活NSCLC细胞PD-L1的高表达,肿瘤细胞通过PD-1/PD-L1通路实现免疫逃逸,在一项前瞻性研究中将EGFR抑制剂——厄洛替尼(erlotinib)与纳武单抗联合给予晚期NSCLC患者,结果显示这种联用方案可能提供更为持续的临床获益^[38]。

4.4 联用传统化疗或放疗

越来越多的研究^[15,20,22-24]表明,化疗可能通过降低瘤负荷暴露新抗原、改变肿瘤微环境的免疫抑制状态、恢复免疫监视并增加对肿瘤的免疫反应,从而提高肿瘤免疫治疗的临床疗效,如纳武单抗联用以铂类为基础的化疗一线治疗NSCLC可显著延长患者PFS、ORR和1年OS分别达到33%~50%和59%~87%,中位OS为50.5~83.4周。

此外,临床也应用靶向抗肿瘤药物联用放化疗,如贝伐珠单抗联用基于5-氟尿嘧啶/伊立替康或5-氟尿嘧啶/奥沙利铂的化疗方案用于一线治疗转移

性结直肠癌,曲妥珠单抗联用去甲长春华碱等化疗药物对于治疗转移性乳腺癌具有明显协同作用,可显著延长单药的中位OS^[39]。

4.5 联用肿瘤外科手术

肿瘤外科手术通常不易彻底清除病灶,且复发转移率高,联用靶向治疗特异性清除术后微小残余肿瘤病灶,能有效防止肿瘤转移与复发,并明显提高患者PFS^[39]。

4.6 BsAb 药物

BsAb类药物(双抗)能够在1个分子上表现出2种或以上不同抗体的功能,在双重阻断和诱导T细胞肿瘤杀伤的作用方面有着无可替代的天然优势,被认为是下一代靶向治疗肿瘤的生物药物之一^[4,40]。2014年FDA批准世界上第一个双特异性T细胞衔接器(bispecific T-cell engager, BiTE)抗体药物博纳吐单抗(blinatumomab)用于治疗成人急性淋巴细胞白血病,BiTE药物以T细胞作为效应细胞,可以同时和T细胞及癌细胞表面的抗原分子结合,拉近CTL和癌细胞表面抗原,有效激活静止的T细胞杀伤靶细胞^[41]。临床研究结果^[42]表明,在难治性复发性患者中,博纳吐单抗的ORR达40%~50%,中位OS为6.5个月。BiTE药物分子量小,能够充分激活T细胞,减少免疫逃逸,具有独特的临床优势,目前与CD3抗体偶联构成BiTE类双抗的靶抗原有10多个,均已进入临床试验^[4,41,43]。除BiTE类双抗,另一大类双特异性抗体则通过直接结合双靶点,阻断双信号通路发挥作用。如duligotuzumab同时靶向HER家族的EGFR和HER3抗原,目前处于II期试验治疗头颈癌和结直肠癌;RG7221则靶向2个与血管生成相关的抗原血管紧张素2(angiotensin 2, ANG2)和VEGF-A,目前也处于II期试验治疗结直肠癌^[4,43]。

5 结 语

2010年前,肿瘤治疗方法主要为手术、放疗、化疗和靶向治疗,涌现了一批针对特定肿瘤的靶向药物。而在2013年,Science杂志评选的十大科学突破中,肿瘤免疫治疗位居榜首。此外,由于免疫检验点靶向药物的作用机制,使其无论和其他靶向药物或常规肿瘤治疗手段之间都存在非常宽广的联用空间,联用治疗具有适应证更广、药物活性更强、临床疗效更持久、不良反应可能更低的优势,有望成为肿瘤治疗的中流砥柱。目前,国内外众多公司均在肿瘤免疫领域投入了大量资金,国外CTLA-4、PD-1/PD-L1靶点药物的顺利开发以及PD-1/CTLA-4联用方案的批准,极大地推动了肿瘤免疫治疗的进展。国内如信达生物、恒瑞、百济神州等公司也在积极推动肿

瘤免疫领域的研发,不仅着眼于单抗药物,还包括联用以及双抗药物。总体来说,我国在肿瘤免疫领域方面的研究已经接近国际先进水平。此外,随着对肿瘤标志物和肿瘤免疫的更深入理解和掌握,未来抗肿瘤药的应用也可能越来越朝着个体化方向发展。迄今而言,肿瘤仍然是全世界范围内导致死亡的最主要原因之一,肿瘤治疗的道路任重而道远。

【参考文献】

- [1] SUTANDYO N. New paradigm in treating cancer: right on target [J/OL]. *Acta Med Indones*, 2016, 48(2): 139-144[2017-05-10]. <http://www.inaactamedica.org/archives/2016/27550884.pdf>. PMID:27550884.
- [2] GALLUZZI L, VACCHELLI E, FRIDMAN W H, et al. Trial watch: monoclonal antibodies in cancer therapy[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(1): 28-37. DOI:10.4161/onci.1.1.17938.
- [3] SANCHEZ-MARTIN D, SORENSEN M D, LYKKEMARK S, et al. Selection strategies for anticancer antibody discovery: searching off the beaten path[J]. *Trends Biotechnol*, 2015, 33(5): 292-301. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.02.008.
- [4] SPIESS C, ZHAI Q, CARTER P J. Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies[J]. *Mol Immunol*, 2015, 67(2 Pt A): 95-106. DOI:10.1016/j.molimm.2015.01.003.
- [5] SCOTT A M, WOLCHOK J D, OLD L J. Antibody therapy of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 278-287. DOI:10.1038/nrc3236.
- [6] SIEVERS E L, SENTER P D. Antibody-drug conjugates in cancer therapy[J/OL]. *Annu Rev Med*, 2012, 64: 15-29[2017-05-10]. <http://www.annualreviews.org/loi/med>. DOI:10.1146/annurev-med-050311-201823.
- [7] LAMBERT J M, MORRIS C Q. Antibody-drug conjugates (ADCs) for personalized treatment of solid tumors: a review[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(5): 1015-1035. DOI:10.1007/s12325-017-0519-6.
- [8] BHATT G, MADDOCKS K, CHRISTIAN B. CD30 and CD30-targeted therapies in Hodgkin lymphoma and other B cell lymphomas [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11(6): 480-491. DOI:10.1007/s11899-016-0345-y.
- [9] KYI C, POSTOW M A. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588 (2): 368-376. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.10.015.
- [10] CHESTER C, MARABELLE A, HOUOT R, et al. Dual antibody therapy to harness the innate anti-tumor immune response to enhance antibody targeting of tumors[J/OL]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 33: 1-8[2017-05-10]. <http://sciencedirect.com/science/journal/09527915>. DOI:10.1016/j.col.2014.12.010.
- [11] ADACHI K, TAMADA K. Immune checkpoint blockade opens an avenue of cancer immunotherapy with a potent clinical efficacy[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(8): 945-950. DOI:10.1111/cas.12695.
- [12] LIU X G, HOU M, LIU Y. TIGIT, a novel therapeutic target for tumor immunotherapy[J]. *Immunol Invest*, 2017, 46(2): 172-182. DOI:10.1080/08820139.2016.1237524.
- [13] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526. DOI:10.1056/NEJMoa1104621.
- [14] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI:10.1056/NEJMoa1003466.
- [15] LYNCH T J, BONDARENKO I, LUFT A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III B/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2046-2054. DOI:10.1200/JCO.2011.38.4032.
- [16] KWON E D, DRAKE C G, SCHER H I, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 700-712. DOI: 10.1016/S1470-2015(14)70189-5.
- [17] MAHONEY K M, FREEMAN G J, MCDERMOTT D F. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(4): 764-782. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.02.018.
- [18] SUNSHINE J, TAUBE J M. PD-1/PD-L1 inhibitors[J/OL]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 23: 32-38[2017-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516625/>. DOI:10.1016/j.coph.2015.05.011.
- [19] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454. DOI:10.1056/NEJMoa1200690.
- [20] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 372(4): 311-319. DOI:10.1056/NEJMoa1411087.
- [21] SULLIVAN R J, FLAHERTY K T. Pembrolizumab for treatment of patients with advanced or unresectable melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(13): 2892-2897. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-3061.
- [22] HERBST R S, SORIA J C, KOWANETZ M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567. DOI: 10.1038/nature14011.
- [23] BELLMUNT J, POWLES T, VOGELZANG N J. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: the future is now[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 54: 58-67[2017-05-10]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03057372>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.01.007.
- [24] BUQUE A, BLOY N, ARANDA F, et al. Trial watch: immunomodulatory monoclonal antibodies for oncological indications[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(4): e1008814[2017-05-10]. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2015.1008814>. DOI:10.1080/2162402X.2015.1008814.
- [25] RIBAS A, KEFFORD R, MARSHALL M A, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (5): 616-622. DOI:10.1200/JCO.2012.44.6112.
- [26] CURTI B D, KOVACSOVICS-BANKOWSKI M, MORRIS N, et al. OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(24): 7189-7198. DOI: 10.

- 1158/0008-5472.CAN-12-4174.
- [27] SCHAER D A, BUDHU S, LIU C, et al. GITR pathway activation abrogates tumor immune suppression through loss of regulatory T cell lineage stability[J]. *Cancer Immunol Res*, 2013, 1(5): 320-331. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-13-0086.
- [28] MAJETI R, CHAO M P, ALIZADEH A A, et al. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells[J]. *Cell*, 2009, 138(2): 286-299. DOI:10.1016/j.cell.2009.05.045.
- [29] SHARMA P, ALLISON J P. The future of immune checkpoint therapy[J]. *Science*, 2015, 348 (6230): 56-61. DOI: 10.1126/science.aaa8172.
- [30] WOLCHOK J D, KLUGER H, CALLAHAN M K, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 122-133. DOI:10.1056/NEJMoa1302369.
- [31] LEE L, GUPTA M, SAHASRANAMAN S. Immune checkpoint inhibitors: an introduction to the next generation cancer immunotherapy[J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56 (2): 157-169. DOI: 10.1002/jcph.591.
- [32] OTT P A, HODI F S, ROBERT C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19): 5300-5309. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-0143.
- [33] LINCH S N, MCNAMARA M J, REDMOND W L. OX40 agonists and combination immunotherapy: putting the pedal to the metal[J/OL]. *Front Oncol*, 2015, 5: 34[2017-05-10]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2015.00034/full>. DOI: 10.3389/fonc.2015.00034.
- [34] BARTKOWIAK T, CURRAN M A. 4-1BB agonists: multi-potent potentiators of tumor immunity[J/OL]. *Front Oncol*, 2015, 5(117): 117[2017-05-10]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2015.00117/full>. DOI:10.3389/fonc.2015.00117.
- [35] CHEN S, LEE L F, FISHER T S, et al. Combination of 4-1BB agonist and PD-1 antagonist promotes antitumor effector/memory CD8 T cells in a poorly immunogenic tumor model[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 3(2): 149-160. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-14-0118.
- [36] HUGHES P E, CAENEPEEL S, WU L C. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(7): 462-476. DOI:10.1016/j.it.2016.04.010.
- [37] WESTIN J R, CHU F, ZHANG M, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 15(1): 69-77. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70551-5.
- [38] AKBAY E A, KOYAMA S, CARRETERO J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12): 1355-1363. DOI:10.1158/2159-8290.CD-13.0310.
- [39] VACCHELLI E, ARANDA F, EGGERMONT A, et al. Trial watch: tumor-targeting monoclonal antibodies in cancer therapy[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(1): e27048[2017-05-10]. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/onci.27048>. DOI:10.4161/onci.27048.
- [40] WEIDLE U H, KONTERMANN R E, BRINKMANN U. Tumor-antigen-binding bispecific antibodies for cancer treatment[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(5): 653-666. DOI:10.1053/j.seminoncol.2014.08.004.
- [41] BUIE L W, PECORARO J J, HORVAT T Z, et al. Blinatumomab: a first-in-class bispecific T-cell engager for precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(9): 1057-1066. DOI:10.1177/1060028015588555.
- [42] JABBOUR E, O'BRIEN S, RAVANDI F, et al. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 125(26): 4010-4016. DOI:10.1182/blood-2014-08-596403.
- [43] KONTERMANN R E, BRINKMANN U. Bispecific antibodies[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(7): 838-847. DOI:10.1016/j.drudis.2015.02.008.

[收稿日期] 2017-06-20

[修回日期] 2017-07-19

[本文编辑] 党瑞山

· 读者·作者·编者·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1) 生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2) 各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性X智力低下基因1的符号为 *FMR1*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3) 限制性内切核酸酶缩写符号中前3个字母应斜体,例如 *Hind*Ⅲ、*Bam*HⅠ、*Sal*Ⅰ等。(4) 各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5) 各种物理量的量符号应斜体(pH用正体除外),例如长度 *L*(*l*)、面积 *A*(或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6) 化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*-等。(7) 数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8) 英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)