

嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法治疗多发性骨髓瘤的研究进展

刘奕晨¹,孙志强^{2,3},郑方^{2,4}

(1. 贵州医科大学研究生院,贵州 贵阳 550000;2. 贵州医科大学附属医院血液内科,贵州 贵阳 550000;3. 南方医科大学深圳医院血液内科,广东 深圳 518000;4. 贵州医科大学附属白云医院血液内科,贵州 贵阳 550000)

摘要:免疫疗法在恶性肿瘤治疗中的应用正日益受到关注。嵌合抗原受体(CAR)技术是一种新兴的免疫疗法,在血液肿瘤的治疗上具有巨大的潜力。嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(CAR-T)可通过特异性识别靶抗原来杀伤骨髓瘤细胞,使治疗复发难治性多发性骨髓瘤成为可能。该文重点对 CAR-T 在多发性骨髓瘤治疗方面的研究进展作一综述,并对可能作为 CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的靶抗原进行了分析。

关键词:嵌合抗原受体;多发性骨髓瘤;免疫治疗

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.002

The review of application and challenge of CAR-T in the treatment of multiple myeloma

LIU Yichen¹,SUN Zhiqiang^{2,3},ZHEN Fang^{2,4}

(1. Graduate School, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China;2. Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China;3. Department of Hematology, Shenzhen Hospital Affiliated to Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518000, China;4. Department of Hematology, Baiyun Hospital Affiliated to Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China)

通信作者:孙志强,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:血液肿瘤,E-mail:zhqsun69@163.com

- [15] GROENENDIJK FH, MELLEMA WW, VAN DER BURG E, et al. Sorafenib synergizes with metformin in NSCLC through AMPK pathway activation[J]. Int J Cancer, 2015, 136(6):1434-1444.
 - [16] SOROKIN DV, SCHERBAKOV AM, YAKUSHINA IA, et al. The Mechanism of Adaptation of Breast Cancer Cells to Hypoxia: Role of AMPK/mTOR Signaling Pathway [J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 160(4):555-559.
 - [17] VALLIANOU NG, EVANGELOPOULOS A, KAZAZIS C. Metformin and cancer[J]. Rev Diabet Stud, 2013, 10(4):228-235.
 - [18] IRIE H, BANNO K, YANOKURA M, et al. Metformin: A candidate for the treatment of gynecological tumors based on drug repositioning[J]. Oncol Lett, 2016, 11(2):1287-1293.
 - [19] HAN G, GONG H, WANG Y, et al. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell[J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(1):77-87.
 - [20] LEE CW, WONG LL, TSE EY, et al. AMPK promotes p53 acetylation via phosphorylation and inactivation of SIRT1 in liver cancer cells[J]. Cancer Res, 2012, 72(17):4394-4404.
 - [21] JIN H, GAO S, GUO H, et al. Re-sensitization of radiation resistant colorectal cancer cells to radiation through inhibition of AMPK pathway[J]. Oncol Lett, 2016, 11(5):3197-3201.
 - [22] CHO SY, LEE HJ, LEE HJ, et al. Activation of AMP-Activated Protein Kinase α and Extracellular Signal-Regulated Kinase Mediates CB-PIC-Induced Apoptosis in Hypoxic SW620 Colorectal Cancer Cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:974313.
 - [23] KEARNEY AY, FAN YH, GIRI U, et al. 8-Chloroadenosine Sensitivity in Renal Cell Carcinoma Is Associated with AMPK Activation and mTOR Pathway Inhibition [J]. PLoS One, 2015, 10(8):e0135962.
 - [24] LIU J, LI M, SONG B, et al. Metformin inhibits renal cell carcinoma in vitro and in vivo xenograft[J]. Urol Oncol, 2013, 31(2):264-270.
 - [25] CHEN MB, WEI MX, HAN JY, et al. MicroRNA-451 regulates AMPK/mTORC1 signaling and fascin1 expression in HT-29 colorectal cancer[J]. Cell Signal, 2014, 26(1):102-109.
 - [26] WOODARD J, JOSHI S, VIOLLET B, et al. AMPK as a therapeutic target in renal cell carcinoma [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 10(11):1168-1177.
 - [27] ZAKIKHANI M, BLOUIN MJ, PIURA E, et al. Metformin and rapamycin have distinct effects on the AKT pathway and proliferation in breast cancer cells [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 123(1):271-279.
 - [28] 唐诗鹏, 俞松, 闫陶然, 等. MEK/ERK 信号通路在体外培养血管瘤内皮细胞中的表达及意义[J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(12):890-894.
 - [29] 徐艳朋, 俞松, 彭岗, 等. Raf-1 和 p-ERK 在血管瘤裸鼠移植模型中的表达及意义[J]. 中华小儿外科杂志, 2015, 36(12):936-939.
 - [30] 彭岗, 俞松, 陆建国, 等. 调控 PI3K/Akt 信号通路对裸鼠移植血管瘤的影响[J]. 中华小儿外科杂志, 2015, 36(9):671-674.
- (收稿日期:2016-09-28, 修回日期:2016-11-12)

Abstract: Application of immunotherapy in malignant tumor has widely been focused. Chimeric antigen receptor is one of the emerging immunotherapy and has enormous potentiality to treat hematologic neoplasms. Chimeric antigen receptor-modified T cells (CAR-T) may contribute to treat multiple myeloma as CAR-T can kill target myeloma cells by means of identifying the target antigen. In this article, the research advances of CAR-T in treating multiple myeloma were reviewed, and the antigens which may be an effective target for CAR-T in eliminating myeloma cells were analyzed.

Key words: Chimeric antigen receptor; Multiple myeloma; Immunotherapy

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性浆细胞疾病,是最常见的血液系统恶性肿瘤之一。近20年来MM的传统治疗及新药疗法正在不断进展。在新药联合诱导的基础上,进行自体干细胞移植,使得MM病人的治疗疗效及存活时间得到明显改善,但仍不能完全治愈MM。当下MM治疗最主要的挑战就是复发难治性MM的治疗。为了进一步改善MM病人预后,寻找有效、低毒、个体化的治疗方案已经成为了近几年研究的热点。

1 MM的免疫疗法

继沙利度胺、来那度胺用于治疗复发难治性MM后,第三代免疫调节剂泊马度胺已经应用于临床。蛋白酶体抑制剂如硼替佐米、卡非佐米、埃沙佐米也用于治疗复发难治性MM^[1]。其他新型药物还有作用于靶向骨髓微环境的5-型磷酸二酯酶抑制剂、PD-1/PDL-1信号通路抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂,以及单克隆抗体CD38单抗、B细胞激活因子单抗、埃罗妥珠单抗等^[2]。上述药物的出现使MM病人的疗效及预后有所改善,但它们大多数是通过改变肿瘤细胞的生长环境来发挥抗肿瘤作用,不是特异性的作用于肿瘤细胞的各个阶段。而嵌合抗原受体(CAR)技术则是一种更为高效的免疫疗法,可针对多发性骨髓瘤病人产生定向的T细胞或NK细胞来直接杀伤肿瘤细胞,使MM病人的治疗更加个体化、低毒、持久。

2 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T)的发展及其临床应用

CAR是一种人工合成的新型受体,它可以通过基因工程,将能够与肿瘤抗原结合的受体与跨细胞膜的部分和细胞内信号转导的部分结合起来。CAR修饰的T细胞或NK细胞,特别是CAR-T细胞是近年来迅速发展的肿瘤过继免疫治疗新手段。CAR-T不需要树突状细胞等抗原递呈细胞,而是通过抗原-抗体结合原理特异性识别肿瘤细胞表面抗原,直接赋予T细胞特异性杀伤活性。CAR-T不受人类白细胞抗原(HLA)限制,克服了肿瘤细胞HLA表达下调所致的免疫逃逸,解决了宿主免疫耐受所致的免疫治疗效果差的问题^[3]。目前CAR在恶性肿瘤

疾病的治疗已受到广泛关注,特别是在治疗血液系统肿瘤方面已经取得了一定的疗效,如急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤等^[4-5]。

CD19抗原修饰的CAR-T细胞是目前血液系统肿瘤应用较多的细胞之一。CD19是B细胞在各个生长阶段均有表达的一种表面蛋白。在B细胞系肿瘤细胞,如慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病,甚至包括一些非霍奇金淋巴瘤的肿瘤细胞上也有表达CD19。美国宾夕法尼亚大学研究小组的一项CAR-T临床试验结果显示,90%的难治性、复发性急性淋巴细胞白血病(ALL)病人可通过抗CD19-CAR-T获得完全缓解^[6]。Kochenderfer等^[7]应用第二代抗CD19的CAR-T细胞治疗15例复发难治B细胞性淋巴瘤病人,其中8例完全缓解,4例获得部分缓解,1例稳定型淋巴瘤,2例无明显疗效。Grupp等^[8]报道2例复发难治性B系急性淋巴细胞白血病病人在接受抗CD19-CAR-T治疗后均达到了完全缓解,1例病人在接受治疗11月后仍继续维持完全缓解,而另外1例病人在接受治疗大概2个月后复发,但复发的骨髓白血病细胞不再表达CD19。2016年我国也有多家医院^[9-10]陆续逐渐开展用CD19-CAR-T治疗难治性B系急性淋巴细胞白血病。也有学者^[11]在寻找其他特异性的分子,如CD22作为B细胞系肿瘤细胞的特异性靶标记,CD123作为急性粒细胞白血病(AML)干细胞的特异性抗原,抗CD123的CAR-T细胞在治疗AML中也具有巨大潜力^[12]。正因为CAR-T技术在血液系统恶性疾病的治疗上取得了突出性成就,越来越多的学者们^[13-16]开始尝试把CAR-T技术运用于治疗其他难治性肿瘤。有学者将L1-细胞黏附分子(L1-CAM)及双唾液神经节苷脂(GD2)与CAR技术结合起来治疗神经母细胞瘤,并取得了一定的疗效^[13]。Huang等^[14]的研究证明生长因子受体1(IGF-1R)及酪氨酸激酶样孤儿受体(ROR1)的CAR-T细胞可能在治疗转移或难治复发性肉瘤方面具有潜力。有学者也在尝试用CAR技术治疗鼻咽癌^[15]。另有学者研究标记聚糖蛋白3(GPC3)的

CAR-T 细胞,并证明在 GPC3 阳性的肝细胞性肝癌的治疗中有很大的前景^[16]。

寻找肿瘤细胞特异性表达的标记及降低 CAR 临床应用的不良作用,是现在 CAR 研究的热点之一。寻找特异性的表面标记,使 CAR 标记的 T 细胞仅作用于肿瘤细胞,不杀伤正常组织的细胞,从而降低临床应用的不良作用。在很多 CAR-T 的临床试验中,病人都出现了细胞因子风暴的不良反应,这也是需要关注及进一步研究的问题^[17]。

3 CAR-T 在 MM 中的研究方向

随着 MM 的传统治疗及新药疗法不断发展,MM 病人的治疗疗效及存活时间不断得到改善。MM 治疗的最主要的挑战就是复发难治性 MM 的治疗。CAR 技术治疗 B 细胞系肿瘤中的良好疗效,为 CAR 技术治疗复发难治性 MM 带来了曙光。目前国内外对 CAR 技术在 MM 的研究才起步,对于这方面的文献相对较少。对于治疗 MM 来说,目标就是寻找 MM 肿瘤细胞特异性表达的标记,从而更高效、低毒的杀伤 MM 肿瘤细胞。现就目前 MM 研究的几个主要方向及可能作为 MM CAR-T 治疗的表面抗原进行阐述。

3.1 CD19 CD19 在治疗 B 细胞系恶性肿瘤的临床试验中应用较多,但 CD19 在 MM 的表达并不多^[18-19]。有研究发现,MM 病人中分离的恶性浆细胞缺乏 CD19 的表达,而分离骨髓瘤前期病人的浆细胞表现出 CD19⁻ 和 CD19⁺ 混合^[20]。也有研究报道^[21]提示 MM 的耐药性及疾病繁殖有关属性的克隆的微小组分有表达 B 细胞 CD19⁺ 的表型。此外,Garfall 等^[22]的研究提示肿瘤浆细胞表达低水平的 CD19 比先前报道的更多,而且在体外,CD19-CAR-T 细胞对低表达 CD19 的浆细胞也具有细胞毒性,因此他们开始对难治性 MM 病人进行一个试点的临床试验,对 1 例复发难治性 MM 病人采用“CTL019 (即 CD19-CAR-T)”联合标准疗法的治疗,即在接受大剂量美法仑治疗及自体干细胞移植后,注入 CTL019 治疗,最后病人得到了完全缓解。这提示我们需要对 MM 细胞的 CD19 的表达进行进一步研究,同时对其他特异性表面标记也应引起重视,寻找新的更特异的表面标记。

3.2 CD138 CD138 是一种细胞膜硫酸肝素蛋白多糖,亦称作为 syndecan-1。CD138 分子在 MM 病人的瘤细胞表面几乎均有表达^[23-24]。Frigyesi 等^[25]对 MM 的浆细胞免疫表型进行了研究,结果证明随着时间的延长 CD138 的检出率下降,从而得出了 CD138 在体外不稳定的结论。而在临床工作中,我

们采集样本后通常不会立即分析样本,推迟分析或者冰冻样本普遍存在,CD138 的不稳定性加大了我们制备特异性抗 CD138 的 CAR-T 细胞难度。也有文献^[26]指出 CD138 也表达于上皮细胞,所以抗 CD138 的 CAR-T 也会攻击上皮细胞。CD138 能否作为 CAR-T 特异性治疗靶点的可行性有待证实。目前国内外尚未找到关于抗 CD138 CAR-T 正式应用于临床治疗 MM 的相关报道。

3.3 B 细胞成熟抗原 (BCMA) BCMA 是一种常表达在恶性浆细胞 (PCs) 表面的蛋白质。BCMA 在不同阶段通过增殖诱导配体 (APRIL) 及细胞活化因子 (BAFF) 促进 B 细胞的存活^[27],通过刺激正常浆细胞存活加强体液免疫。然而近年来的研究表明^[28],BCMA 是特异表达在 MM 细胞上的受体蛋白,从 MM 的癌变前期、潜伏期到活跃期,BCMA 表达是逐渐增加。且 BCMA 除在正常浆细胞以外,在人体的其他组织均未发现表达,所以 BCMA 的表达相对具有高限制性。但大多健康组织中均有浆细胞存在,所以在临床应用中还需要注意毒性反应。

3.4 CD38 CD38 分子是一种单链 II 型跨膜糖蛋白,目前多项研究^[29-30]表明 CD38 在骨髓瘤细胞表面几乎都有表达,这提示 CD38 可作为 MM 的 CAR-T 免疫疗法的潜在靶抗原。早在 2012 年就有学者^[31]对 CD38-CAR-T 的体外实验进行了研究,结果显示培养的 CD38-CAR-T 以剂量及时间依赖性的方式对骨髓瘤细胞系表现出有效的细胞毒性作用。去年首个单克隆抗体药物达雷木单抗 (daratumumab) 已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗 MM。daratumumab 就是针对 CD38 特异性的单克隆抗体,这一结果支持了 CD38 作为合适的靶点的观点。但是,CD38 分子表达与分布相当广泛,在骨骼肌、心肌、气道平滑肌和子宫平滑肌中 CD38 分子也有表达,所以对于 CD38 的免疫治疗来说,减少不良反应的发生尤其重要。近期 Drent 等^[32]通过建立 CD38-CAR-T 的小鼠模型来模拟人体体内环境,并尝试引入 caspase-9 (iCasp9) 自杀基因来控制 CD38-CAR-T 细胞的死亡以减少副作用。他们的研究成果提示 CD38-CAR-T 对于 CD38⁺ 的恶性肿瘤治疗有巨大潜力,通过 iCasp9 自杀基因控制 CD38-CAR-T 是可行的,对未来 CD38-CAR-T 的临床试验研究有重大意义。目前尚无关于 CD38-CAR-T 应用于临床试验的报道。对于 CD38-CAR-T 应用于临床,需要注意个体化,某些 MM 的病人 CD38 表达阴性,Mihara^[31]及 Drent^[32]团队的试验中设立的 U266 对照组均对 CD38-CAR-T 无效。

3.5 CS1 CS1 也称为 SLAMF7,是一种细胞表面糖蛋白,广泛高表达于骨髓瘤细胞表面^[33],包括复发的 MM 病人 CS1 也有表达。CS1 在其他免疫细胞包括 NK 细胞、部分 T 细胞及 B 细胞上低表达,在人类的造血干细胞上表达也很低。与 CD38 相比,CS1 在正常组织的表达相对较少。CS1 抗体埃罗妥珠单抗在 2015 年已经在美国上市用来治疗 MM。Chu 等^[34]通过逆转录构建了 CS1 特异标记的 CAR-T 细胞,并用原位 MM 异种移植小鼠模型测试上述 CS1-CAR-T 根除人 MM 细胞的效果,结果证明 CS1-CAR-T 能有效消除人骨髓瘤细胞并且延长小鼠的存活。他们的结果也表明对于低表达 CS1 的 RPMI-8226 细胞系,CS1-CAR-T 分泌的干扰素- γ 及白细胞介素-2 的作用较弱,从而证明 CS1 作为靶位点治疗 MM 的特异性。

3.6 CD229 CD229 是一种表面抗原,在正常组织的表达很少,只在胸腺、脾脏和扁桃体的淋巴组织、骨髓、外周血单核细胞有表达^[35]。近年来的研究表明,CD229 是 SLAM 家族受体中的一种,也称为 SLAMF3,它在浆细胞恶性疾病的细胞上表达很高,特别是在 MM 细胞上的高表达提示它可能作为免疫治疗的靶位点之一^[36]。Atanackovic 等^[35]用人磷酸化免疫受体芯片测试及分析了与 MM 的 MOLP-8 细胞系溶解产物免疫相关的 59 个表面分子,结果表明 CD229 的表达最强。随后他们在 10 种不同骨髓瘤细胞系通过逆转录聚合酶链反应测试 CD229 RNA 的表达,结果在 10 种骨髓瘤细胞系里均测试到了 CD229 蛋白质的表达。Yousef 等^[36]研究了 77 例浆细胞病病人,包括 49 例 MM 病人,7 例冒烟型 MM 病人,17 例意义未明的单克隆免疫球蛋白血症病人及 4 例浆细胞性白血病人。他们的实验结果表明,CD229 在上述所有病人的浆细胞上均有表达,包括在 CD138⁺的前体浆细胞骨髓瘤增殖细胞上 CD229 也有高表达。CD229 在免疫耐受细胞及骨髓瘤增殖细胞均有表达,提示它有很大的潜力作为 MM 免疫治疗的靶点。目前国内关于 CD229 的研究较少,相信随着更多 CD229 与 MM 的研究出现,未来将 CD229 作为 CAR-T 靶位点治疗 MM 的这一设想可能会实现。此外,也有学者研究了 κ -轻链^[37]、NY-ESO-1^[38]、NKG2D^[39]、SLP1^[40] 等作为靶标记联合 T 细胞来研究 MM 的免疫治疗。

目前 MM 的免疫治疗仍是国内外研究的热点之一。针对不同的 MM 细胞系,选择表面抗原的正确与否关系到后续的治疗疗效,这就使得 MM 病人的治疗方案个体、特异,并且治疗费用较高。所以

寻找 MM 的特异性抗原至关重要,目前我们仍需要对此做大量的研究。而在 CAR-T 应用于临床治疗 MM 病人的过程中,也需要严格控制 CAR-T 细胞的质量,减少治疗的不良作用,提高生存率。

综上所述,CAR-T 在复发难治性 MM 的治疗上具有巨大前景,但在应用于临床之前我们仍需要完成大量的研究来确保 CAR-T 治疗的有效性 & 安全性。

参考文献

- [1] 朱晓峰,汪安友,蔡晓燕. 复发难治性多发性骨髓瘤的治疗进展[J]. 临床医学,2014,34(7):115-117.
- [2] 王晓桃. 多发性骨髓瘤诊治新进展[J]. 实用肿瘤杂志,2015,30(4):299-302.
- [3] 李莉娟,张连生. 细胞免疫治疗现状与前景[J]. 临床血液学杂志,2015,28(3):370-373,379.
- [4] BARRETT DM, SINGH N, PORTER DL, et al. Chimeric antigen receptor therapy for cancer[J]. Annu Rev Med, 2014, 65: 333-347.
- [5] MAUDE SL, TEACHEY DT, PORTER DL, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2015, 125(26):4017-4023.
- [6] MAUDE SL, FREY N, SHAW PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16):1507-1517.
- [7] KOCHENDERFER JN, DUDLEY ME, KASSIM SH, et al. Chemo-therapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6):540-549.
- [8] GRUPP SA, KALOS M, BARRETT D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia[J]. N Engl J Med, 2013, 368(16):1509-1518.
- [9] 左英熹,王静波,陆爱东,等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗儿童急性 B 淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植后复发一例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志,2016,37(2):115-118.
- [10] 曾毓球,高力,张曦,等. 重庆市首例 CAR-T 细胞治疗难治性急性 B 淋巴细胞白血病并文献复习[J]. 重庆医学,2017,46(6):834-836.
- [11] HASO W, LEE DW, SHAH NN, et al. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2013, 121(7):1165-1174.
- [12] MARDIROS A, DOSSANTOS C, MCDONALD T, et al. T cells expressing CD123-specific chimeric antigen receptors exhibit specific cytolytic effector functions and antitumor effects against human acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2013, 122(18):3138-3148.
- [13] HECZEY A, LOUIS CU. Advances in chimeric antigen receptor immunotherapy for neuroblastoma [J]. Discov Med, 2013, 16(90):287-294.
- [14] HUANG X, PARK H, GREENE J, et al. IGF1R- and ROR1-Specific CAR T Cells as a Potential Therapy for High Risk Sarcomas

- [J]. PLoS One,2015,10(7):e0133152.
- [15] TANG X,ZHOU Y,LI W,et al. T cells expressing a LMP1-specific chimeric antigen receptor mediate antitumor effects against LMP1-positive nasopharyngeal carcinoma cells in vitro and in vivo[J]. J Biomed Res,2014,28(6):468-475.
- [16] GAO H,LI K,TU H,et al. Development of T cells redirected to glypican-3 for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res,2014,20(24):6418-6428.
- [17] BRENTJENS R,YEH R,BERNAL Y,et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with genetically targeted autologous T cells: case report of an unforeseen adverse event in a phase I clinical trial[J]. Mol Ther,2010,18(4):666-668.
- [18] 侯金霞,李永红,贾彦娟,等. 多发性骨髓瘤患者不同骨髓细胞形态和免疫分型分析[J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志,2014,2(2):42-46.
- [19] 秦燕,丁润生,陆伟,等. 多参数流式细胞术在多发性骨髓瘤诊断中的价值[J]. 交通医学,2009,23(2):137-138,140.
- [20] ISHIKAWA H,TSUYAMA N,MAHMOUD MS,et al. CD19 expression and growth inhibition of tumours in human multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma,2002,43(3):613-616.
- [21] HAJEK R,OKUBOTE SA,SVACHOVA H. Myeloma stem cell concepts, heterogeneity and plasticity of multiple myeloma[J]. Br J Haematol,2013,163(5):551-564.
- [22] GARFALL AL,MAUS MV,HWANG WT,et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma[J]. N Engl J Med,2015,373(11):1040-1047.
- [23] 朱萍,吴蓓倩,丁天凌,等. 多发性骨髓瘤免疫表型的特点[J]. 医学研究杂志,2014,43(2):40-42.
- [24] 刘莉. 116例多发性骨髓瘤免疫特征表型分析[J]. 检验医学与临床,2013,10(10):1249-1250,1252.
- [25] FRIGYESI I,ADOLFSSON J,ALI M,et al. Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma[J]. Blood,2014,123(9):1336-1340.
- [26] 王蕾,欧剑锋,白海. 嵌合抗原受体修饰的 CAR-T/NK 细胞在多发性骨髓瘤治疗中的应用[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(2):568-572.
- [27] ELGUETA R,DE VRIES VC,NOELLE RJ. The immortality of humoral immunity[J]. Immunol Rev,2010,236:139-150.
- [28] CARPENTER RO,EVBUMOWAN MO,PITTALUGA S,et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma[J]. Clin Cancer Res,2013,19(8):2048-2060.
- [29] 冯睿婷,李秀明,赵继智. 流式细胞术在多发性骨髓瘤诊断中的应用研究[J/CD]. 临床医药文献杂志,2015,2(2):238-239.
- [30] 苏显都,林榕,徐晓兰,等. 47例多发性骨髓瘤细胞形态学及免疫表型特征分析[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(1):137-141.
- [31] MIHARA K,BHATTACHARYYA J,KITANAKA A,et al. T-cell immunotherapy with a chimeric receptor against CD38 is effective in eliminating myeloma cells[J]. Leukemia,2012,26(2):365-367.
- [32] DRENT E,GROEN RW,NOORT WA,et al. Pre-clinical evaluation of CD38 chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of multiple myeloma[J]. Haematologica,2016,101(5):616-625.
- [33] HSI ED,STEINLE R,BALASA B,et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma[J]. Clin Cancer Res,2008,14(9):2775-2784.
- [34] CHU J,HE S,DENG Y,et al. Genetic modification of T cells redirected toward CS1 enhances eradication of myeloma cells[J]. Clin Cancer Res,2014,20(15):3989-4000.
- [35] ATANACKOVIC D,PANSE J,HILDEBRANDT Y,et al. Surface molecule CD229 as a novel target for the diagnosis and treatment of multiple myeloma[J]. Haematologica,2011,96(10):1512-1520.
- [36] YOUSEF S,KOVACSOVICS-BANKOWSKI M,SALAMA ME,et al. CD229 is expressed on the surface of plasma cells carrying an aberrant phenotype and chemotherapy-resistant precursor cells in multiple myeloma[J]. Hum Vaccin Immunother,2015,11(7):1606-1611.
- [37] VERA J,SAVOLDO B,VIGOUROUX S,et al. T lymphocytes redirected against the kappa light chain of human immunoglobulin efficiently kill mature B lymphocyte-derived malignant cells[J]. Blood,2006,108(12):3890-3897.
- [38] RAPOPORT AP,STADTMAUER EA,BINDER-SCHOLL GK,et al. NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma[J]. Nat Med,2015,21(8):914-921.
- [39] BARBER A,MEEHAN KR,SENTMAN CL. Treatment of multiple myeloma with adoptively transferred chimeric NKG2D receptor-expressing T cells[J]. Gene Ther,2011,18(5):509-516.
- [40] YOUSEF S,HEISE J,LAJMI N,et al. Cancer-testis antigen SLLP1 represents a promising target for the immunotherapy of multiple myeloma[J]. J Transl Med,2015,13:197.

(收稿日期:2016-08-10,修回日期:2016-09-03)

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

《安徽医药》为月刊,每期定价 15.00 元,全年 180.00 元
欢迎投稿,欢迎订阅,邮发代号:26-175