

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.042

IL-27 与异基因造血干细胞移植后移植物抗宿主病关系的研究进展*

李玲,杨红综述,张铀[△]审校

(昆明医科大学第二附属医院血液科 650101)

[关键词] 白细胞介素 27;免疫耐受;T 淋巴细胞,调节性;移植物抗宿主病;异基因造血干细胞移植

[中图分类号] R457.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)12-1708-04

近些年来,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)被普遍用治疗恶性血液系统疾病,最常见的有发生在淋巴结或淋巴组织的肿瘤、血癌、浆细胞骨髓瘤及骨髓增生异常综合征等^[1]。大多数的 allo-HSCT 治疗,较大程度地延长了患者的生命周期,但是在 allo-HSCT 治疗后,患者发生移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的概率仍然很高。接受 allo-HSCT 后,患者发生 GVHD 的主要原因是由于患者与提供异基因造血干细胞的志愿者之间存在免疫遗传学上不容忽视的差别,患者的抗原可以致敏异基因造血干细胞供者的免疫活性细胞(主要是 T 细胞),T 细胞开始大量增殖分化,攻击患者的受体细胞,使患者,也就是宿主产生一种全身性疾病^[2]。该病是骨髓移植后最严重的并发症之一,即便从匹配相容性较高的亲属进行移植,慢性 GVHD 的发病率也可将近 50%,严重影响了移植后的疗效及患者的生存质量,同时也是导致患者在移植后死亡的主要原因。另外,输血也可造成相关的 GVHD。

临床 GVHD 可分为急性和慢性,在患者干细胞移植后 100 d 以内发生为急性 GVHD,没有慢性 GVHD 的特点,主要病变器官为皮肤、肝脏和胃肠道;慢性 GVHD 则发生在手术后 100 d 后,患者病变器官较多,较广泛。临床上,GVHD 的表现较多且复杂,并且发病的病理生理进程尚未完全明确。但近年的实验数据表明,调节性 T 淋巴细胞(regulatory T cells, Tregs)所具有的对免疫反应程度的调控作用与 allo-HSCT 后发生的急性和慢性 GVHD 密切相关。Tregs 主要包括自然发生的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs(natural occurring regulatory T cells, nTregs)、具有外周促诱导作用的调控性 Tregs(induced CD4⁺Foxp3⁺T cells, iTregs)、分泌白细胞介素-10(IL-10)的 Tregs(CD4⁺IL-10⁺Foxp3⁻T cells, Tr1)和分泌 TGF- β 的 TH3 细胞。大量实验证明细胞因子可以在相当程度上影响 GVHD,这些细胞因子可以调控 Tregs,IL-27 就是其中一个重要的细胞因子。近年来的研究证实 IL-27 和具有免疫调节作用的 Tregs 有很重要的联系,是可以影响 GVHD 发生及病程的细胞因子,现就 IL-27 及其与在移植后发生的急、慢性 GVHD 之间关系的相关研究进行总结。

1 IL-27 概述

IL-27 是 Pflanz 等^[3]在 2002 年发现的,由活跃的单核细胞和与单核细胞关系密切的树突状细胞等抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)分泌,是 IL-12 细胞因子家族的又一令人关注的成员。IL-27 是异二聚体细胞因子,它由 p28 和可溶细胞因子受体 EBI3 的表达产物组成^[4],IL-27 能与 T 细胞受

体或特定蛋白 WSX-1 相互结合,从而发挥其生理功能。IL-27 受体(IL-27R)由 WSX-1/TCCR 和 gP130 组成,gP130 分子由 918 个氨基酸组成,是 IL-6、IL-11、IL-27 等共用的信号传导链,广泛表达于机体的各种组织细胞上。WSX-1 蛋白含有 600 多个氨基酸,是 I 型细胞受体或结合蛋白家族中的一员,普遍存在于外周淋巴和淋巴结、胸腺、脾等器官中。研究表明 WSX-1 在初始 T 细胞中的表达并不高,但在一些其他类型的细胞中却有较高表达,如 NK 细胞、NKT 细胞、效应 T 细胞、Tregs 和记忆性 T 细胞。一些研究表明,WSX-1 与 IL-27 可以相互识别;而 gP130 参与 T 细胞的作用过程。IL-27 与 IL-27R 结合后主要通过激活 JAK/STATs 信号级联反应途径来进行信号转导,包括在 T 细胞内的磷酸化 Jak1、STAT1、STAT3、STAT4 和 STAT5,NK 细胞内的 Jak1、STAT3 和 STAT5,单核细胞所有的 STAT1 和 STAT3 及肥大细胞所有的 STAT3^[5]。GVHD 是一种过度的炎性反应,它由造血干细胞供者的免疫活性细胞介导,这些免疫活性细胞,主要是 T 细胞,攻击宿主细胞和宿主器官。IL-27 有多效性免疫调节作用,可减少炎症细胞因子,减轻自身免疫疾病。

2 IL-27 与急性 GVHD

第一阶段,首先是患者组织及器官受到损害和 APC 的活化。该阶段主要与炎症细胞因子有关。疾病和感染的发生、疾病的治疗及基因移植之前的预处理都可以导致患者细胞中释放炎症细胞因子,引起抗原表达,促进供者 T 细胞对宿主抗原的识别^[6-7]。经历活化过的 APC 很快就可以产生 IL-27,IL-27 的生成速率在 APC 被刺激后也随之增大。科学研究表明 IL-27 对炎症反应的抑制过程及其机制还不是很清晰,但 IL-27 可抑制炎症反应已被实验证明。Yoshimura 等^[8]研究证明 IL-27 可以抑制活化的 CD4⁺T 细胞分泌各种炎症细胞因子,同时还可以抑制由 T 细胞和巨噬细胞产生的过度的炎性反应,甚至可以终止这些反应,但 IL-27 的这种功能在反应最开始阶段并不会很明显。IL-27 可以发挥对 STAT3 通路的激活作用,在对 STAT3 通路发挥作用的同时,IL-27 还可以减少由脂多糖(LPS)刺激引起的巨噬细胞 TNF- α 和 IL-12 的释放、抑制氧自由基的活性,这些氧自由基与粒细胞、巨噬细胞有关^[9-10]。燕伟平等^[11]使用 C57BL/6 小鼠建模,研究 IL-27 对中枢神经系统(central nervous system, CNS)中炎症趋化剂(chemokines, CCL5)的调控作用,以及 IL-27 对具有自身免疫性脑脊髓膜炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)的小鼠模型发挥的疗效。研究结果显示,随时间增加,中枢神经系统中 IL-27 的水平增高,而炎症趋化因子的水平开始增大至一个峰

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160074)。 作者简介:李玲(1988-),住院医师,硕士,主要从事 galectin-1 诱导骨髓树突状细胞防治移植物抗宿主病研究。 [△] 通讯作者,E-mail:youzhangmd@aliyun.com。

值,然后再呈下降的趋势。给予实验小鼠 IL-27,实验组小鼠神经功能缺损相较 EAE 模型组小鼠减轻,而使用 IL-27R 抑制剂组小鼠神经功能缺损较其他组加重。实验进行至第 3 周结束,实验组小鼠的 CCL5 表达相对于 EAE 模型组显著性减少,IL-27R 抑制剂组较 EAE 模型组显著增高。对这项研究数据进行分析,结果证明在 EAE 模型中,IL-27 可以降低 CCL5 的水平,从而减轻小鼠神经功能损坏症状,降低该疾病的严重程度和复发率。

第二阶段,供者 T 淋巴细胞激活。患者体内抗原的蛋白质分子可以被 APC 分解为肽,这些肽可以与重要的组织相容复合物(major histocompatibility complex, MHC)彼此识别并进行结合,这些结合物存在于 APC 细胞外表面, T 淋巴细胞则可以通过 MHC 自身的抗原特异性识别这种复合物。患者体内的同种异体抗原的构成决定了增殖和分化的 T 淋巴细胞亚群, MHC I 类、II 类抗原分别刺激 CD8⁺ T 淋巴和 CD4⁺ T 淋巴细胞,诱发针对 MHC I 类和 II 类差异的 GVHD。抗原信号传递导致 T 淋巴细胞活化成为辅助型 T 淋巴(Th1)细胞,从而导致 IL-2 和干扰素 IFN- γ 的分泌,这两种细胞因子又可以促进 T 淋巴细胞的增殖活化并生成具有细胞杀伤能力 NK 细胞,使 NK 细胞变得活跃。这样的细胞因子释放级联反应是急性 GVHD 发生过程中最关键的部分。IL-27 与 Th1 有关的如 GVHD 等过度免疫所致疾病的发生发展和转归有密切的联系,对保持机体的自身免疫稳定具有重要的意义,IL-27 可以减少成熟并且已经极化的 CD4⁺ T 淋巴细胞的增殖,对 Th1 细胞的免疫发挥反调节作用,使得患者机体可以发挥防御性的免疫,而又不会引发过度的免疫反应而导致组织损伤。Hölscher 等^[12]利用 WSX-1 基因敲除小鼠进行研究,结果表明 IL-27 可以降低 Th1 细胞免疫反应的程度,并且减少这种免疫的发作周期。WSX-1 基因敲除小鼠的 Th1 细胞比正常 Th1 细胞具有更强的增殖作用,这一结果也进一步证明 IL-27 可以降低 Th1 细胞的增殖从而降低 Th1 细胞免疫的强度。同时,患有弓形虫病的 WSX-1 基因缺失小鼠体内可以建立 Th1 细胞免疫,并且可以有效减少感染程度,但是却不能调节这种过度的保护性反应,使得 Th1 型免疫程度超过预期,最后造成具有致死趋向的炎症,以 IFN- γ 和 T 淋巴细胞超正常水平及活性为特征。与野生小鼠对比,感染锥形虫且已注射 ConA 的 WSX-1 基因缺失小鼠肝组织损伤更加严重,而这种肝组织损伤就是由于 Th1 细胞的过度免疫。

第三阶段,效应细胞也可以在 GVHD 过程引起机体组织损害。颗粒酶 B/穿孔素途径、死亡受体及其配体途径和 TC 途径已被普遍证实。炎症介质与 TC 和 NK 细胞均可以产生细胞损害,这三者具有协同作用,可以使局部组织损伤面积增大、加重损伤及炎症反应,最终引起患者组织损害甚至全身 GVHD^[13]。Zhou 等^[14]在 IL-27 存在下自体培养血小板减少症患者的血小板,研究其在 TC 引起的血小板破损和由于免疫而发生的血小板减少中的影响。结果表明,IL-27 可抑制 TC 细胞介导的血小板破坏,在加入 IL-27 的 TC 细胞中,颗粒酶 B 和 T-bet 的表达显著下降,而颗粒酶 A、穿孔素及脱中胚蛋白未受影响。

3 IL-27 与慢性 GVHD

慢性 GVHD 在临床上的表现与大部分的自身免疫性疾病相似,具有自身免疫性胶原血管病的临床特征,在临床病理上类似于自身免疫性的硬皮病和系统性红斑狼疮,被认定为是一类自身免疫性疾病。慢性 GVHD 发病原因与移植后胸腺功能

的损害有一定关系^[15]。胸腺抑制可减少自身反应性 T 细胞,诱导患者的免疫耐受。胸腺功能损害会引起患者体内的供者 T 细胞逃脱胸腺的抑制作用^[15]。Tregs 在机体内扮演着不可或缺的角色,尤其是对由于免疫系统功能出现异常导致的疾病中发挥着重要作用。在机体内, Tregs 亚型种类有许多,研究表明 IL-27 可参与调控某些 Tregs 亚型。

4 IL-27 与 Th17 细胞

4.1 CD4⁺ T 细胞家族中另一个主要成员是 Th17 细胞,它可产生多种具有炎症性作用的细胞因子,如 Th17 细胞。Th17 细胞对炎症反应、自身免疫性疾病、肿瘤和移植后排斥发生及其过程有重要影响^[16]。近些年的大部分研究证实 Th17 细胞可以影响自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮。Amad-Obi 等^[17]建立动物模型,在模型中发现 IL-27 可刺激 STAT1 和 STAT3 信号通路,减少 Th17 细胞产生 IL-17,起到抗炎的作用。Vilarino 等^[18]报道 IL-27 能通过 STAT1 信号通路发挥作用,可以在 T-bet 依赖性和非依赖性两种作用下减少 Th17 细胞的免疫应答,在没有 STAT1 信号通路的情况下, IL-27 可以直接通过增加 T-bet 的表达从而减少 IL-17 的产生。Liu 等^[19]报道, IL-27 通过诱导 STAT1 信号通路和细胞因子信号传导抑制蛋白 1 下调重要的转录因子 ROR γ t 来抑制 IL-17 的表达。Sweeney 等^[20]的研究对象是多发性硬化患者,该研究的实验结果显示 IL-27 存在下, IFN- γ 的水平降低,而 IL-27 的这种作用是通过发挥对 Th17 细胞的负调节来实现的,这证实了在人体与小鼠模型中, IL-27 均可以抑制 Th17 细胞。但是由于患者与动物模型的特性在生物学上有相当大的差异,所以使用动物模型研究得到的结果并不完全适用于患者,这需要将来更多的研究。

4.2 IL-27 与 Tr1 细胞 Tr1 细胞是诱导型的 Tregs,在体内某些情况下初始 CD4⁺ T 淋巴细胞可以被诱导向 Tr1 细胞分化, Tr1 细胞能够分泌 IL-10 和 TGF- β , IL-10 能够降低免疫反应的发生率并且降低免疫程度,具有这种功能的细胞因子可以发挥免疫负性作用和抗炎功能,减少多种疾病的发生及其发展。Tr1 细胞可增强外周对免疫耐受的能力,对减少自身免疫反应和异常免疫细胞造成的病理损伤可发挥重要作用,同时还能降低移植排斥反应和 GVHD 的发生率。有报道称, IL-27 能够促进 Tr1 细胞的分化,是影响该细胞分化过程的一个重要因素^[21]。Kushwah 等^[22]将未分化的 CD4⁺ T 淋巴细胞与树突状细胞放在一起共同培育,这些树突状细胞对免疫可耐受,研究结果表明未分化的 CD4⁺ T 淋巴细胞有向 Tr1 细胞分化的趋势。Ilarregui 等^[23]将 galectin-1 加入树突状细胞中,树突状细胞获得 IL-27 依赖性调节作用,可促进 IL-10 介导的 T 淋巴细胞耐受和抑制自身免疫神经炎症。Wang 等^[24]研究显示 IL-27 能够引起 Tr1 细胞的分化,并使 IL-10、IFN- γ 得以表达,并且这种引发作用必须有 STAT1 和 STAT3 的信号转导和转录过程的参与。Fitzgerald 等^[25]认为体外实验中, IL-27 能够通过 STAT1 信号通路使得 Tr1 样 CD4⁺ T 淋巴和 CD8⁺ T 淋巴增加 IL-10 的表达, IL-10 可以产生 IFN- γ ,但是却不会使 Tregs 的表达增多。Apetoh 等^[26]报道, IL-27 可通过表达 c-Maf 从而促使 Tr1 细胞分泌 IL-10, c-Maf 直接引发 IL-10 和 IL-21 的表达,而且 IL-21 还可增加 IL-10 的转录。Sun 等^[27]建立呼吸道病毒感染模型,进一步证实 IL-27 在由免疫引发的病毒清除及减少过度炎症损伤等方面刺激 IL-10 的生成,发挥重要的调控作用。

4.3 IL-27 与 Th1 细胞 Th1 和 Th2 两种细胞分化过程不能

保持在平衡的状态是炎症性疾病发生或其程度加重的原因。Yoshida 等^[28]研究发现 IL-27 可促进 Th1 细胞分化,分化后的 Th1 细胞可以分泌 IFN- γ 等细胞因子从而引发炎症反应。Lucas 等^[29]报道,IL-27 能减少初始 CD4⁺ T 细胞产生 GATA-3, GATA-3 是一种重要转录因子,由 IL-4 引发生成并且能够促使 Th2 细胞的发育。因此推测 IL-27 可通过减少 GATA-3 的产生而抑制 IL-4 对 Th2 细胞的分化作用,同时增加 Th1 细胞的分化。Pan 等^[30]对其进行了更深一步研究,研究证明 IL-27/WSX-1 只在 Th1 细胞分化的早期过程中发挥作用。

5 IL-27 在治疗 GVHD 中的应用前景

GVHD 的产生机制主要是供者 T 淋巴细胞攻击处于免疫抑制状态受者的器官和组织。目前尚缺乏理想的防治方法,其难点在于要在预防骨髓移植术后 GVHD 发生的同时又可以保证移植后的抗白血病的的作用。IL-27 是维持免疫平衡的重要因子,与许多具有免疫或非免疫细胞的发育、分化和功能密切相关。IL-27 发挥免疫调节作用,一是促使野生型 T 细胞向 Th1 细胞转化,加速 IFN- γ 的生成,通过增加具有细胞杀伤作用的 T 淋巴细胞的活性发挥抗病毒、抗肿瘤的功能。另一方面,IL-27 同时可以降低 Th2 及 Th17 的免疫反应。IL-27 对免疫程度实施调控时,既能够加速 Tr1 细胞分化和增加 IL-10 水平,又能抑制 TGF- β 和 IL-6 的影响,减少向 Foxp3⁺ Treg 分化的 CD4⁺ T 淋巴细胞。由此可见,IL-27 的研究为临床上防治 GVHD 提供了一个新的方向。

作者所在实验研究中发现,在经 Galectin-1 处理得到的骨髓树突状细胞中,IL-27 的水平明显增加,并且与 Galectin-1 水平呈正相关。此外,通过 Real time-PCR 扩增,进一步确证了 BM-DCgal 诱导的 T 淋巴细胞可有效上调 IL-27R 的表达。利用 IL-27 诱导初始 T 淋巴细胞分化发育,分化得到的 CD4⁺ T 淋巴细胞可分泌大量的 IL-10,在此诱导分化过程中阻断 IL-27R 受体信号转导后,Tr1 细胞的分化效应受到影响。由此说明了 IL-27R 受体在 BM-DCgal 诱导同种异体 Tr1 细胞分化过程的重要性。基于这些体外实验的基础,作者将进一步设计小鼠体内实验,构建 GVHD 小鼠模型,应用 Galectin-1 处理的小鼠 DC 细胞来预防小鼠 GVHD 疾病的发生。如果实验成功,将为临床上在不影响机体免疫功能及抗白血病作用的前提下有效预防 GVHD 这一治疗难题奠定实验基础。

6 结 论

截止到目前,临床上普遍使用 allo-HSCT 对血液系统肿瘤进行治疗,原因在于其有其他治疗手段无法替代的疗效。但是,它也有自身的缺点,即移植后患者需要遭受 GVHD,这种疾病是骨髓移植后较为普遍且可严重降低疾病治疗效果的并发症之一,对移植的治疗效果与患者的生存水平有着不容忽视的影响。IL-27 是近些年来发现的 IL-12 家族的新成员,对 Tregs 有重要影响,可发挥免疫负调控作用,可以在 allo-HSCT 后的 GVHD 治疗中发挥重要作用。IL-27 可以协调 Th1 和 Th2 细胞因子,使两者达到的平衡,其在炎症发生的每个环节中都有参与,在炎症性和自身免疫性疾病的治疗中的作用举足轻重。所以,IL-27 可抑制免疫细胞激活和减少炎症细胞的产生,在 allo-HSCT 后产生的 GVHD 中起着重要作用。

参考文献

[1] 邵亮,刘昆,张轴,等. CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞在移植植物抗宿主病中作用的研究[J]. 医学综述,2008,14(11): 1633-1635.

[2] 张跃男,张静,丁小萍. 异基因造血干细胞移植并发急性移植植物抗宿主病的护理[J]. 解放军护理杂志,2011,28(7):47-49.

[3] Pflanz S, Timans JC, Cheung J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EB13 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4⁺ T cells[J]. *Immunity*, 2002, 16(6): 779-790.

[4] 邹炜,黄仕和. 白介素 27[J]. 生命的化学,2003,23(3): 193-195.

[5] 陶丹萍. IL-27 对 ox-LDL 介导体树突状细胞免疫成熟作用的研究[D]. 广州:南方医科大学,2011.

[6] Paris F, Fuks Z, Kang A, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice[J]. *Science*, 2001, 293(5528): 293-297.

[7] Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, et al. Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells[J]. *Science*, 1999, 285(5426): 412-415.

[8] Yoshimura T, Takeda A, Hamano S, et al. Two-sided roles of IL-27: induction of Th1 differentiation on naive CD4⁺ T cells versus suppression of proinflammatory cytokine production including IL-23-induced IL-17 on activated CD4⁺ T cells partially through STAT3-dependent mechanism[J]. *J Immunol*, 2006, 177(8): 5377-5385.

[9] Yoshimoto T, Morishima N, Mizoguchi I, et al. Antiproliferative activity of IL-27 on melanoma[J]. *J Immunol*, 2008, 180(10): 6527-6535.

[10] 张庆镐. 基因多态性与自身免疫性疾病的相关性研究[D]. 延吉:延边大学,2007.

[11] 燕伟平,秦新月,黄琦,等. 实验性自身免疫性脑脊髓膜炎小鼠中 IL-27 对 CCL5 表达的影响[J]. 第三军医大学学报,2014,36(13): 1408-1412.

[12] Hölscher C, Hölscher A, Rückerl D, et al. The IL-27 receptor chain WSX-1 differentially regulates antibacterial immunity and survival during experimental tuberculosis[J]. *J Immunol*, 2005, 174(6): 3534-3544.

[13] 刘霆. 移植植物抗宿主病的诊断,治疗及预后[J]. 内科理论与实践,2010,5(1): 9-17.

[14] Zhou H, Qiu J, Wang T, et al. Interleukin 27 inhibits cytotoxic T-lymphocyte-mediated platelet destruction in primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2014, 124(22): 3316.

[15] 刘云,袁进,麻亮亮,等. 抗胸腺细胞球蛋白在移植植物抗宿主病预防方案中的有效性和安全性 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(6): 661-669.

[16] 吴长有. Th17 细胞:一种新的效应 CD4 T 细胞亚群[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2006,22(6): 695-697.

[17] Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1[J]. *Nat Med*, 2007, 13(6): 711-718.

[18] Villarino AV, Gallo E, Abbas AK. STAT1-activating cytokines limit Th17 responses through both T-bet-dependent and-independent mechanisms[J]. *J Immunol*, 2010,

185(11):6461-6471.

- [19] Liu H, Rohowsky-Kochan C. Interleukin-27-mediated suppression of human Th17 cells is associated with activation of STAT 1 and suppressor of cytokine signaling protein 1[J]. J Interferon Cytokine Res, 2011, 31(5):459-469.
- [20] Sweeney CM, Lonergan R, Basdeo SA, et al. IL-27 mediates the response to IFN- β therapy in multiple sclerosis patients by inhibiting Th17 cells[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(6):1170-1181.
- [21] 尹灵梅, 陈黎, 张铀. Tr1 细胞免疫调控与移植物抗宿主病的研究进展[J]. 重庆医学, 2014, 43(5):622-625.
- [22] Kushwah R, Hu J. Role of dendritic cells in the induction of regulatory T cells[J]. Cell Biosci, 2011, 1(1):20.
- [23] Ilarregui JM, Croci DO, Bianco GA, et al. Tolerogenic signals delivered by dendritic cells to T cells through a galectin-1-driven immunoregulatory circuit involving interleukin 27 and interleukin 10[J]. Nat Immunol, 2009, 10(9):981-991.
- [24] Wang H, Meng R, Li Z, et al. IL-27 induces the differentiation of Tr1-like cells from human naive CD4⁺ T cells via the phosphorylation of STAT1 and STAT3[J]. Immunol Lett, 2011, 136(1):21-28.
- [25] Fitzgerald DC, Zhang GX, El-Behi M, et al. Suppression of

autoimmune inflammation of the central nervous system by interleukin 10 secreted by interleukin 27-stimulated T cells[J]. Nat Immunol, 2007, 8(12):1372-1379.

- [26] Apetoh L, Quintana FJ, Pot C, et al. The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27[J]. Nat Immunol, 2010, 11(9):854-861.
- [27] Sun J, Dodd H, Moser E K, et al. CD4⁺ T cell help and innate-derived IL-27 induce Blimp-1-dependent IL-10 production by antiviral CTLs[J]. Nat Immunol, 2011, 12(4):327-334.
- [28] Yoshida H, Hamano S, Senaldi G, et al. WSX-1 is required for the initiation of Th1 responses and resistance to L. major infection[J]. Immunity, 2001, 15(4):569-578.
- [29] Lucas S, Ghilardi N, Li J, et al. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4⁺ T cells through Stat1-dependent and-independent mechanisms[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(25):15047-15052.
- [30] Pan HF, Tao JH, Ye DQ. Therapeutic potential of IL-27 in systemic lupus erythematosus[J]. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14(5):479-484.

(收稿日期:2015-12-17 修回日期:2016-01-18)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.043

IV 期非小细胞肺癌放化疗及维持治疗对预后的研究进展*

姜力豪 综述, 欧阳举[△] 审校

(重庆市大足区人民医院肿瘤科 402360)

[关键词] 肺肿瘤; IV 期; 化学疗法; 辐射剂量; 维持治疗

[中图分类号] R73-3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)12-1711-03

肺癌是目前世界上最常见的恶性肿瘤之一, 随着我国工业化速度的加快和吸烟率的增加, 肺癌的发病率迅猛增长, 已成为我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第 1 位。其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占 75%~80%, 大多数患者就诊时已为进展期^[1], 确诊时分期为 IV 期者约为 30%~40%, 且非 IV 期患者在治疗过程中也有相当一部分会出现远处转移演变成 IV 期, 自然生存期仅 3 个月左右^[2]。

然而, IV 期 NSCLC 缺乏有效的治疗方式, 其治疗原则以全身化学治疗为主, 化学治疗可使患者中位生存时间达到 8~10 个月^[3]。以铂类为基础的联合化学治疗方案 (NP、GP、TP) 被认为是 IV 期 NSCLC 标准一线治疗方案, 但有效率不足 30%, 预后差^[2]。故延长生存期、控制肿瘤进展、提高患者的生活质量是其目前治疗研究的焦点。尽管靶向治疗的问世给其带来了突破性进展, 但其 2 年生存率依然不足 5%, 主要原因在于局部区域复发或伴随远处转移。因此对于这部分患者需要研究出更多的治疗方式。

1 化学治疗

在不到十年的短暂时间里, 针对晚期 NSCLC 的靶向治疗

已获得令人满意的长足进步, 尽管针对上皮生长因子受体 (EGFR) 基因活性突变和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因重排的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 药物, 如厄洛替尼、克唑替尼已被美国国家综合癌症网络 (NCCN) 推荐为一线方案, 但最终总生存并未超越化学治疗。因此, 自 2014 年开始进入瓶颈期, 人们的研究重点回归到化学治疗上, 特别是对于没有 EGFR 基因活性驱动的患者, 以铂类为基础的双药化学治疗依然起到关键作用, 延长了患者的生存期及提高了生活质量。数据显示, 含铂两药方案缓解率 (RR) 为 15%~36%, 无进展生存时间 (PFS) 为 4~6 个月, 中位生存时间 (OS) 为 8~10 个月, 1 年生存率 35%~40%, 2 年生存率 10%~15%, 5 年生存率小于 5%。1 项荟萃 16 项随机试验结果显示含铂类方案明显优于不含铂类的方案 ($HR=1.06, P=0.03$)^[4]。1 项 III 期临床试验中, 针对功能状态 (PS) 评分为 2 分的晚期 NSCLC 患者, 随机接受培美曲塞加或不加卡铂, 结果显示卡铂联合培美曲塞优于单用培美曲塞, 有效率为 23.8% vs. 10.3%, PFS 为 5.8 vs. 2.8 个月, OS 为 9.3 vs. 5.3 个月^[5]。目前以第三代化学治疗药物包括长春瑞滨、吉西他滨、紫杉醇和多西他赛为主的两药含

* 基金项目: 重庆市大足区科技计划项目 (DZKJ, 2014ACC1007)。
[△] 通讯作者, E-mail: 13018388936@163.com。

作者简介: 姜力豪 (1987-), 住院医师, 硕士, 主要从事肿瘤放疗同步增