

[文章编号] 1007-7669(2017)10-0565-09

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2017.10.001

白细胞介素 21 作为治疗性药物的研究进展

高大蕊^a, 范恒江^a, 劳万斌^a, 刘狄彤^a, 林雅华^{a, b}, 赵勤俭^{a, b}

(厦门大学 a. 公共卫生学院, b. 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心/分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室, 福建 厦门 361102)

[关键词] 白细胞介素 21; 细胞因子类; 临床试验; 免疫调节; 重组

[摘要] 白细胞介素 21 (IL-21) 是一种具有多效免疫调节活性的细胞因子, 参与先天性免疫反应和适应性免疫反应的多个环节, 与自身免疫性疾病、肿瘤、病毒感染等疾病的发病过程相关。研究表明, 在动物模型中通过增强或抑制 IL-21 的生物学功能对多种疾病具有治疗意义, 多项以重组人 IL-21 为受试药物的临床试验已经开展。本文就 IL-21 的生物学功能, 以及 IL-21 作为生化药物在临床治疗中的研究进展和应用前景进行阐述。

[中图分类号] R459.1

[文献标志码] A

Development of interleukin-21 as a therapeutic drug

GAO Da-rui^a, FAN Heng-jiang^a, LAO Wan-bin^a, LIU Di-tong^a, LIN Ya-hua^{a, b}, ZHAO Qin-jian^{a, b}

(a. School of Public Health, b. National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases/State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, Xiamen University, Xiamen FUJIAN 361102, China)

[KEY WORDS] interleukin-21; cytokines; clinical trials; immune modulation; recombinant

[ABSTRACT] Interleukin-21 (IL-21) is a cytokine with broad pleiotropic actions that plays an important role in both innate and adaptive immune responses. IL-21 participates in pathogenesis processes of many diseases, such as autoimmune disease, tumor, virus infections and so on. Enhancing or inhibiting the activity of IL-21 has shown to have certain therapeutic effects in animal models of a wide range of diseases. Various clinical trials using recombinant human IL-21 as drug candidates are on-going towards the development of IL-21 as a therapeutic drug. This article reviewed the biological function and research progress and application prospect of IL-21 as a biochemical drug in clinical treatment.

细胞因子是一类由细胞分泌的可溶性蛋白, 可以高效地调节和平衡免疫系统, 包括白细胞介素 (interleukin, IL)、集落刺激因子、肿瘤坏死因子超家族、干扰素、趋化因子、生长因子等^[1]。其

中主要影响淋巴细胞生成、增殖、分化的细胞因子属于 型细胞因子, 包括 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 以及 2000 年新发现的 IL-21^[2]。IL-21 主要由活化 CD4⁺ T 细胞、自然杀伤 (natural killer,

[收稿日期] 2017-01-23 [接受日期] 2017-08-10

[作者简介] 高大蕊, 女, 本科, 主要从事生物药物、疫苗研发及流行病学工作, E-mail: gaodarui@stu.xmu.edu.cn

[责任作者] 赵勤俭, E-mail: zhaqinjian@xmu.edu.cn

NK) 细胞、滤泡辅助性 T (follicular helper T, T_{fh}) 细胞、辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 等细胞产生, 通过与 IL-21 受体 (interleukin-21 receptor, IL-21R) 结合介导多种生物学效应, 从而发挥重要的免疫调节作用^[3]。因此, IL-21 在多种疾病 (如肿瘤、病毒感染性疾病、自身免疫性疾病等) 的发生和发展过程中扮演重要角色。近年来, IL-21 的临床药用价值吸引了众多科研工作者的广泛研究。目前, IL-21 作为抗肿瘤药物, 已有多项制剂进入临床 I 期或 II 期临床试验阶段, 同时以 IL-21/IL-21R 为作用靶点的系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎、克罗恩病的治疗药物也已经进入 II 期临床试验阶段^[4]。

本文将针对 IL-21 近几年在生化药物领域中的研究进展进行综述, 并探讨其广泛的临床应用前景, 加深人们对 IL-21 作为一种临床生化药物的认识, 为相关研究者对其进一步研究提供基础。

IL-21 的生化特性及生物学功能 IL-21 是一种呈四螺旋束结构的细胞因子, 基因定位于 4q26-27, 包含 5 个外显子, 由 133 个氨基酸残基组成, 相对分子量为 15 000, 与 IL-2、IL-4 和 IL-15 高度同源且具有共同的 γ 链细胞因子受体。IL-21 结构中有两个二硫键, 分别位于 Cys⁴² 和 Cys⁹³ 以及 Cys⁴⁹ 和 Cys⁹⁶ 之间。IL-21R 基因定位于 16p11, 包含 9 个外显子, 编码 538 个氨基酸。IL-21 与 IL-21R 结合后通过蛋白酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子 (JAK/STAT) 途径启动信号转导, 激活 JAK1 和 JAK3 后, 使 STAT1、STAT3、STAT4 以及少量的 STAT5 磷酸化, 最后磷酸化后的产物进入细胞核内调节相应基因的表达^[2-6]。IL-21R 广泛分布于多种免疫细胞, 例如 B 细胞、T 细胞、NK 细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 等。IL-21 与其他共刺激分子联合作用时可调控 B 细胞的增殖和分化。有研究表明, IL-21 与抗 CD40 抗体联合作用于 B 细胞后能够显著增强初始 B 细胞的有丝分裂能力。IL-21 作用于经抗 CD40 抗体刺激过的 B 细胞时, 能促进 B 细胞分化为浆细胞, 并由浆细胞分泌出 IgG 抗体^[7]。并且, IL-21 在 T 细胞介导的特异性细胞免疫应答中也发挥着重要的促进作用。此外, IL-21 还可以促进 NK 细胞和 DC 的增殖、分化。可以看出, IL-21 通过作用于多种免疫细胞, 对人体非特异性免疫应答和特异性免疫应答起着重要的调节作用^[8]。

1 IL-21 对 DC 的作用 DC 能高效地摄取、加工处理和递呈抗原, 成熟 DC 能有效激活初始型 T 细胞, 处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节。而 IL-21 具有抑制 DC 发育成熟从而抑制其抗原递呈的作用。并且, IL-21 能够通过 STAT3 和促凋亡蛋白 Bim 来传递信号, 介导正常 DC 的凋亡^[9]。经 IL-21 处理后的 DC 不能诱导由抗原特异性 T 细胞介导的超敏反应, 这对抗原特异性接触性过敏反应的治疗具有重要意义^[10]。

2 IL-21 对 B 细胞的作用 IL-21R 高表达于 B 细胞的表面, IL-21 在 B 细胞的增殖、存活和分化为浆细胞的过程中发挥着重要的作用。在不同情况下, IL-21 对 B 淋巴细胞呈现出不同的作用。一方面, IL-21 能够通过提高 Bim 的 mRNA 及其蛋白水平来下调抗凋亡因子, 从而诱导 B 细胞凋亡^[11]。另一方面, 在适宜的刺激下, IL-21 促进 B 细胞增殖分化、产生抗体并促进抗体类别转换^[12]。例如, 研究显示, IL-21 能够诱导小鼠体内静息和活化的原始 B 细胞的凋亡, 伴有 Bcl-x1 和 Bcl-2 表达下调, 导致相应抗凋亡蛋白明显减少。而在 IL-21 的作用下, 受抗 CD40 抗体刺激的 CD19⁺ B 淋巴细胞能生成各种类型的 IgG, 并诱导胞嘧啶核苷脱氢酶表达^[13]。

3 IL-21 对 T 细胞的作用 IL-21 可促进抗 CD3 单抗活化的胸腺细胞、成熟外周血 T 细胞的增殖^[2, 14]。同时, IL-21 能影响 T 细胞初次免疫应答及效应 T 细胞的功能。当新鲜分离的 T 细胞受特异性抗原刺激活化后, IL-21 能促进抗原特异性 T 细胞的增殖。在随后的再次免疫应答中, IL-21 单独作用或者与 IL-2、IL-5 协同作用可增强细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTL) 的细胞毒活性并促进其分泌 γ 干扰素 (IFN- γ), 而 IFN- γ 可上调肿瘤细胞表面主要组织相容性复合体 II 类分子的表达, 增强肿瘤细胞对杀伤细胞的敏感性^[14, 15]。

IL-21 在肿瘤治疗中的作用 细胞因子对肿瘤的发生、发展有着重要的作用, 因此针对细胞因子的治疗是肿瘤免疫治疗中非常重要的一种方式, 目前临床上已应用 IL-2、集落刺激因子、干扰素等治疗肿瘤^[16, 17]。其中, 与 IL-21 高度同源的 IL-2 具有较强抗肿瘤作用, 并已应用于临床抗肿瘤治疗。然而 IL-2 抗肿瘤效果有限且不良反应较为严重, 限制了它在临床中的广泛应用^[18]。IL-21 不仅在结构上与 IL-2 高度同源, 在功能上也表现出了增强 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞细胞毒活性的能力。

动物实验中 IL-21 已经展现出了对部分肿瘤的抑制作用^[19], 多项临床试验^[20-25]也已陆续开展, 如表 1 所示。

1 IL-21 在黑色素瘤治疗中的作用 黑色素瘤是一种来源于表皮黑色素细胞的一类恶性肿瘤, 进展迅速, 容易出现远处转移且预后较差。目前黑色素瘤的药物治疗主要包括细胞因子 (IL-2、重组人干扰素等) 制剂和单克隆抗体制剂, 除此之外, IL-21 的抗黑色素瘤的作用机制和临床应用研究也得到了广泛的开展^[26]。在体外实验中, DENMAN 等^[27]发现, 与 IL-15 相比, IL-21 不仅能更有效地促进 NK 细胞的增殖, 而且能有效延缓 NK 细胞的衰老。MA 等^[28]将 IL-21 导入 B16 黑色素瘤细胞和 MethA 纤维肉瘤细胞并接种到正常小鼠上, 实验结果显示这两种肿瘤的生长都得到了抑制。并且当小鼠体内缺失 CD8⁺ T 细胞、NK 细胞时, IL-21 的抗肿瘤效应则会消失, 说明了 IL-21 的抗肿瘤效应需要借助于 CD8⁺ T 细胞、NK 细胞的功能^[16]。更重要的是, SIVAKUMAR 等^[29]研究中, 接受 IL-21 治

疗的小鼠没有出现明显的不良反应, 即便是使用较大的剂量时, 也不会出现严重的血管渗漏综合征。从近几年的一项研究^[20]中发现, 重组 IL-21 能够增加黑色素瘤患者体内 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞的表达, 并有效调控自然杀伤 T (NKT) 细胞的功能。

目前, IL-21 作为一种有效的抗黑色素瘤药物已进入临床试验阶段。DAVIS 等^[24]进行了 I 期临床试验, 通过对 29 例无外科手术指征的转移性黑色素瘤患者静脉推注不同剂量的 IL-21, 发现在 1、3、10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药剂量组, 受试者耐受性良好且没有观察到明显的剂量限制性毒性 (DLT), 因此建议在 I 期临床试验中开展对 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量的研究。PETRELLA 等^[25]对 40 例转移性黑色素瘤患者开展了 I 期临床试验, 40 例患者分为 3 组。第 1 组 ($n = 3$) 于第 1、3、5 周给予患者注射 IL-21 制剂 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每周 5 次, 8 周为一个疗程; 第 2 组 ($n = 30$) 给予患者 IL-21 制剂 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 进行治疗, 给药时间和方式与第 1 组相同; 第 3 组

表 1 针对白细胞介素 21 (IL-21) 途径的临床治疗性试验

序号	疾病	治疗	NCT 编号	临床试验期	时间	完成与否	备注
1	期肾细胞癌	重组 IL-21 联合舒尼替尼	NCT00617253		2008.2-2013.10	完成	MTD 为舒尼替尼 50 mg 口服联合重组 IL-21 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 皮下注射, 但此剂量下不具有治疗意义故未进行进一步研究 ^[20] 。
2	肾细胞癌	重组 IL-21 联合索拉非尼	NCT00389285	/	2006.10-2009.5	完成	I 期临床试验中 MTD 为索拉非尼 400 mg 联合重组 IL-21 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。II 期临床试验采用 MTD 剂量, 客观缓解率为 21%, 疾病控制率为 82%, PFS 的中位数为 5.6 个月。研究认为重组 IL-21 联合索拉非尼用于治疗肾细胞癌是安全有效的 ^[21] 。
3	实体瘤	IL-21 联合 Anti-PD-1	NCT01629758		2012.6-2014.12	完成	确定两种药物联合的安全性, 尚未报道结果。
4	黑色素瘤	重组 IL-21	NCT01152788		2010.6-2015.2	完成	重组 IL-21 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的治疗剂量下, PFS、OS 的中位数分别为 1.87 年和 6.6 个月。
5	黑色素瘤	重组 IL-21 联合伊曲利单抗	NCT01489059		2011.12-2014.8	完成	目的是与单独使用伊曲利单抗治疗的安全性进行比较, 确定两种药物组合的安全性, 尚未报道结果。
6	复发或转移性黑色素瘤	重组人 IL-21	NCT00514085		2007.8-2016.11	完成	40 名患者中 16 例病情稳定, 9 例肿瘤组织减小; PFS、OS 的中位数分别为 4.3、12.4 个月, 表现出良好的有效性和安全性 ^[22] 。
7	恶性黑色素瘤	重组 IL-21	NCT00336986		2004.9-2007.10	完成	重组 IL-21 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的治疗剂量下 14 例患者中 1 例可评估为 CR, 1 例可评估为 PR, 研究认为该剂量下, IL-21 用于治疗恶性黑色素瘤是安全有效的 ^[23] 。
8	转移性淋巴结黑色素瘤	重组 IL-21	NCT00601861		2008.1-2013.10	已终止	因赞助公司战略决定而终止。
9	转移性恶性黑色素瘤和转移性肾癌	重组人 IL-21	NCT00095108		2004.10-2009.3	完成	共 43 例患者 (黑色素瘤 24 例, 转移性肾癌 19 例) 接受治疗, MTD 估计值为 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[24] 。
10	非霍奇金淋巴瘤	重组人 IL-21 联合利妥昔单抗	NCT00347971		2006.6-2008.8	完成	共 11 例慢性淋巴细胞白血病患者接受治疗, MTD 为 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[25] 。
11	卵巢癌	重组 IL-21、聚乙二醇化脂质体多柔比星	NCT00523380		2007.8-2013.10	完成	研究该两种药物对持续性或复发性卵巢癌的治疗效果, 尚未报道结果。
12	慢性牙周炎、慢性牙龈炎	牙周非手术治疗	NCT02861937		2016.7-2016.8	完成	在临床牙龈炎和牙周炎中, 牙周非手术治疗可降低人牙龈沟液 IL-21 的水平, 具体结果尚未报道。

MTD: 最大耐受量, PFS: 无进展生存期, OS: 总生存期, CR: 完全缓解, PR: 部分缓解

($n = 7$) 于第 1 周和第 3 周给予患者注射 IL-21 制剂 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每周 5 次, 6 周为一个疗程。结果显示, 第 1 组有 2 例, 第 3 组有 4 例患者出现了 DLT, 常见的不良反应有疲劳、皮疹、腹泻、恶心和肌痛等。在疗效方面, 经过治疗后 40 例患者中有 9 例治疗效果可评价为部分缓解 (PR), 总缓解率 (ORR) 达 22.5%。患者的无进展生存期 (PFS) 的中位数为 4.3 个月, 总生存期 (OS) 的中位数为 12.4 个月。对比既往相关研究结果, IL-21 在转移性黑色素瘤的 I 期临床试验中展现出了较好的安全性和有效性。

2 IL-21 在慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 中的作用 研究^[31]显示, 在 CLL 患者血液样本中的大部分细胞表面有 IL-21R 表达, 在体外实验中, IL-21 可以通过调控促凋亡蛋白 Bim 直接诱导 CLL 细胞的凋亡而发挥抗肿瘤作用, 还可通过调节 T 细胞和 NK 细胞间接发挥抗肿瘤作用。但在近期的一项体外实验^[32]中, 未观察到 IL-21 有促进 CLL 患者肿瘤细胞凋亡的作用。并且, 当 IL-21 与 IL-4 联合作用时, 会促进 CLL 细胞的增殖^[33]。在 CLL 患者的淋巴结样本中不仅检出了 IL-21, 也检出了 IL-21 诱导的基因表达特征和 IL-21 的 mRNA^[34]。TIMMERMAN 等^[25]开展的重组人 IL-21 联合利妥昔单抗用于治疗 B 细胞性 CLL 的 I 期临床试验, 所选取的 21 例患有淋巴细胞增生性疾病的患者中有 11 例患有 CLL。研究结果显示, 重组人 IL-21 的最大耐受剂量 (MTD) 为 $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 常见的不良反应有恶心、呕吐、腹泻、低血压和水肿。对比单独使用利妥昔单抗治疗淋巴细胞增生性疾病的临床试验, 该试验的研究人员认为在治疗 CLL 时, 采用利妥昔单抗与重组 IL-21 联合治疗方案, 能够有效提高疗效。上述研究结果提示 IL-21 对 CLL 的作用可能与所处环境和共同作用的细胞因子有关, 针对 IL-21/IL-21R 为靶点的治疗药物具有一定的开发潜力。

IL-21 在自身免疫性疾病治疗中的作用 IL-21 是一种多效细胞因子, 目前研究认为, IL-21 在 SLE、自身免疫性糖尿病等自身免疫性疾病的发病机制中发挥着重要作用^[35]。在动物模型上的研究已经开始阐释其作用机制, 并且这些研究成果正被逐步应用于临床。

1 IL-21 在 SLE 治疗中的作用 SLE 是一种慢性自身免疫病。研究发现, 在正常人中, IL-21 与抗

CD40 抗体能诱导 CD19⁺ B 细胞的增殖, 但这种作用在一些 SLE 患者中会丧失。因此, IL-21R 的异常表达也许是 SLE 致病的原因之一^[36]。同时, LEE 等^[37]的研究中, SLE 患者中 IL-21 和 IL-21R 的 mRNA 在 CD4⁺ T 细胞中的表达显著增高, 也印证了此观点。另外, 在 SLE 小鼠模型中, 存在着 Tfh 细胞高度表达 IL-21 的现象, 并且血清中 IL-21 的含量与疾病的严重程度相关。而当敲除 SLE 小鼠的 IL-21R 基因后, 未发生该疾病, 这表明, 采用抑制药物抑制 IL-21 的表达对 SLE 具有治疗意义^[38, 39]。并且, 用于阻断 IL-21 与其受体结合的单克隆抗体 ATR-107 已完成了 I 期临床试验, 有可能将作为治疗 SLE 和其他自身免疫病的新方法^[40], 但在最新一项研究中 XUE 等^[41]发现, 单剂量 ATR-107 增强 DC 免疫原性, 试验中 76% 的健康志愿者产生抗药物抗体反应。另外, IL-21 的两个寡核苷酸多态性表现出与 SLE 的显著相关联^[42]。若能进一步发现这种关联的功能效应, 将有助于更深入地了解 SLE, 从而寻找到更多可能的治疗方法。

2 IL-21 在自身免疫性糖尿病治疗中的作用 型糖尿病是因胰岛 β 细胞受到由细胞介导的自身免疫反应性损伤而引起的疾病, 具有多基因遗传易感性, 并与环境因素有关。一些研究表明, 抗原递呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 或 CD4⁺ T 细胞数量的改变是引起这类损伤的原因。非肥胖型糖尿病小鼠中的 APC 在诱导 Th17 分化上比野生型 APC 更为有效, 其通过 IL-21 作用于 APC, 诱导产生中介体, 从而促进 T 细胞向 Th17 分化^[43]。同样在 RAMANATHAN 等^[44]的研究中发现, IL-21 能够刺激并激活自身反应性 CD8⁺ T 细胞, 这种细胞能在胰腺中增殖并表现出针对胰腺 β 细胞的杀伤活性, 从而使糖尿病小鼠模型中的 CD8⁺ T 细胞对弱抗原产生更强烈的反应^[45]。这也表明, 通过阻断 IL-21 的作用途径或许能够抑制自身免疫性糖尿病的形成。MCGUIRE 等^[46]的研究显示, 通过阻断 IL-21 并进行同源性胰岛移植, 可以成功地治愈糖尿病小鼠模型, 说明阻断 IL-21 将可能成为修复胰腺功能的途径。

IL-21 在过敏性疾病治疗中的作用 过敏反应是由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 所介导的, 血液和组织细胞中组胺的突然释放引发的一种强烈病态反应。在动物实验中发现, IL-21R 基因敲除的小鼠体内 IgG1 和 IgG2b 的含量明显降低, 而其 IgE 的含量却明显升高; 但若将 IL-21R 和 IL-

4 基因同时敲除, 则这种上调作用就完全消失^[1]。JEN 等^[47]通过对过敏患者的研究发现, CD40 配体 (CD40L) 和 IL-4 的联合刺激作用能够使 B 细胞分泌 IgE, 而 IL-21 则是通过结合 IL-21R 使上述刺激作用下调, 从而降低 IgE 的表达水平。另一方面, IL-21 通过诱导 IgG1 生成, 抑制 IgE 产生, 从而在一定程度上抑制 IgG1 向 IgE 的转换^[15]。因此, IL-21 具有作为过敏性疾病治疗制剂的潜力。

1 IL-21 与气道过敏性疾病 气道过敏性疾病常见的是过敏性鼻炎和支气管哮喘。研究发现, IL-21R 基因敲除小鼠能产生较高水平的 IgE^[7]; 而非 IL-21R 基因敲除小鼠鼻内注射重组 IL-21 后, 体内 IgE 水平明显降低, 且鼻炎症状缓解^[48]。根据 SUTO 等^[49]的实验发现, 致敏反应中 IL-21 的生成能够有效抑制特异性 IgE 的生成, 从而证实 IL-21 与 IgE 之间存在一定的拮抗关系。同样, 在临床研究中发现, IL-21R 缺乏的过敏性鼻炎患者体内 IgE 的表达水平显著提高, 而在一般过敏性鼻炎患者体内, 未成熟 B 细胞和记忆 B 细胞的 IL-21R 高度表达, 应用重组 IL-21 可以特异性地结合 IL-21R, 从而下调 IgE 的分泌水平^[50]; 然而, 令人担忧的是, 鼻内注射 IL-21 或抗 IL-21R 抗体对卵清蛋白诱导的慢性气道炎症模型小鼠无明显改善作用^[51-54], 这暗示着 IL-21 不能用于治疗哮喘等疾病。

2 IL-21 与银屑病 银屑病是一种表现为表皮角质形成细胞和炎性细胞浸润增生引起斑块的慢性炎症性皮肤病, 目前病因和发病机制尚未明确。但有学者发现^[55]其与 IL-21 的高表达有关, 小鼠实验证明皮下注射 IL-21 能引发银屑病, 而注射抗 IL-21 抗体则可改善病情。临床病例对照研究^[56]提示, 寻常型银屑病患者血清 IL-21 水平上升, 且病情进展组明显高于病情稳定组, 说明 IL-21 可能参与寻常型银屑病的发病, 且在炎症反应显著时表达增高。微观上, 因角质形成细胞表达 IL-21R 受体, IL-21 可通过丝裂原活化蛋白激酶途径诱导体外角质形成细胞增殖, 在皮内注射 IL-21 后, 其能引起角质形成细胞增殖与炎性细胞浸润, 从而导致皮肤增厚^[57]。最近, WANG 等^[58]研究了 32 例寻常型银屑病患者与 13 例健康志愿者进行对比, 发现血清 IL-21 水平与 Th17 含量呈正相关。此外, 他们还发现在患者体内 IL-21 与 Th17 的含量显著增加, 且这些指标与银屑病皮损面积和严重程度指数评分呈正相关。上述研究结果提示, IL-21 与寻常型银屑病的严重程度密切相关, IL-21 水平的

升高可能与寻常型银屑病皮损中 Th17 水平的升高有关。然而薛国辉等^[59]研究发现 IL-21 与 Th17 并无显著相关性, 却与 Th17 密切相关, 但共同的是 IL-21 水平上调与银屑病患者疾病活动度密切相关。这些发现强调了 IL-21 在银屑病发病中的作用, 确定了它的一个潜在治疗靶点, 为相关临床药物研发提供了新思路: IL-21 抑制剂或拮抗剂。

IL-21 在抗病毒治疗中的作用 据现有研究表明, IL-21 是 CD4⁺ T 细胞激活 CD8⁺ T 细胞的重要桥梁, 对控制慢性病毒感染起到重要作用。慢性病毒感染时, CTL 的免疫应答能力在清除病毒的过程中不断被削弱, 出现进行性免疫耗竭。当 CD4⁺ T 细胞缺失时, 病毒特异性 CD8⁺ T 细胞数量减少, 耗竭将更加严重, 导致病毒持续感染。然而, IL-21 可在一定程度上缓解该情况。活化的 CD4⁺ T 细胞分泌 IL-21, 辅助 CD8⁺ T 细胞的应答能力, 使其增殖分化为 CTL, 同时逆向调节 Treg 细胞对 CD8⁺ T 细胞的抑制作用, 增加 CTL 水平。在建立的淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) 感染小鼠模型中, 经 LCMV 感染的正常小鼠 CD4⁺ T 细胞分泌 IL-21 显著增多, IL-21R 基因敲除小鼠的特异性 CD8⁺ T 细胞免疫应答受损, 出现了严重的免疫功能耗竭^[4, 60]。对 CD4⁺ T 细胞敲除的小鼠外源性注射 IL-21 后, 发现 CD8⁺ T 细胞的数量和功能都有所提升, 病毒载量下降^[61]。由此可证实 IL-21 有控制慢性病毒感染的作用。此外, IL-21 已被初步尝试应用于临床抗肿瘤治疗, 可能为临床应用于控制病毒感染提供一定的理论依据。

1 IL-21 与人类免疫缺陷病毒 (HIV) CD4⁺ T 细胞是 IL-21 的主要来源, 同时也是 HIV 病毒感染的主要目标。HIV 病毒感染时, CD4⁺ T 细胞数量的进行性减少和功能的丧失, 导致机体免疫功能缺陷。在体外实验中有结果表明, IL-21 在控制 HIV 病毒复制中起到重要作用。一方面, IL-21 可维持 CD8⁺ T 细胞数量、促进 CTL 作用, 增强贮存于 CD8⁺ T 细胞胞浆颗粒中的穿孔素及颗粒酶 B 的表达, 提高抗病毒能力, 同时不会引起免疫细胞的活化; 另一方面, IL-21 可刺激 NK 细胞 IL-21R 表达, 增强 NK 细胞的应答从而刺激穿孔素的分泌, 增强抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用^[62]。对不同 HIV 感染状态的人群进行比较, 结果显示 HIV 感染者血清 IL-21 水平显著低于健康人群, 且与 CD4⁺ T 细胞数呈正相关关系^[63]。鉴于 IL-21 能

够增强多种效应细胞功能, 较低的 IL-21 水平可能是 HIV 感染者免疫缺乏的一个重要因素。有临床研究显示, IL-21 水平与感染早期病毒载量密切相关。当病毒载量高于 $20\ 000\ \text{copies} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, CD4^+ T 细胞及 IL-21 水平低于可检测范围, 机体免疫功能障碍, 机体抗病毒能力降低, 最终 HIV 病毒复制增加^[62, 64]。

2 IL-21 与乙型肝炎病毒 (HBV) HBV 感染的不同临床转归差异较大, 大部分宫内及围产期感染趋于形成慢性感染, 而成人期感染则往往表现为急性肝炎或病毒清除, 这主要取决于感染后机体免疫系统与病毒的相互作用^[65]。在慢性 HBV 感染中, IL-21 通过调节机体固有免疫与特异性免疫应答在产生 HBV 特异性抗体和清除病毒方面发挥重要作用。目前研究发现, 慢性 HBV 感染人群血清 IL-21 蛋白表达明显高于正常人群^[66], 结合 IL-21 在其他慢性病毒, 如 LCMV 和 HIV 感染中的研究, IL-21 可能通过类似的免疫应答控制 HBV 的复制。对于急性 HBV 感染者, 其 IL-21 表达高于慢性 HBV 患者^[67], 发挥免疫增强作用, 可促进 CTL 增殖分泌 IFN- γ , 从而增强机体对 HBV-DNA 的清除, 以达到控制病毒的目的。MA 等^[68]研究发现, 乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 阴性的慢性 HBV 携带者较 HBeAg 阳性的携带者血清 IL-21 水平更高; 经过一年替比夫定治疗后, 比较获得 HBeAg 血清学转换的患者与未获得血清学转换的患者, 前者血清 IL-21 水平更高, 说明 IL-21 水平与 HBeAg 血清学转换有一定相关性。虽然 IL-21 对 HBV 有适应性免疫应答作用, 但乙肝肝硬化患者 IL-21 水平的升高, 在体外实验中证实会引起肝星状细胞激活分泌蛋白参与肝纤维化, 加剧乙肝肝硬化的发展^[69]。

展望 自 2000 年被发现以来, IL-21 的生物学活性得到了大量报道, 展示出了在临床治疗上的广泛应用前景, 并且已有多项 IL-21 单用或联合其他细胞因子的制剂已进入了临床前试验研究阶段。针对 IL-21 的多效调节免疫作用, 我们认为在药物研发方面, IL-21 具有以下几个方面的潜力: (1) IL-21 具有显著增强效应 T 细胞和活化 NK 细胞的功能, 以较低的剂量依赖性的毒副作用而优于 IL-2, 并在多项动物实验中都表现出了抑制肿瘤生长的效果。IL-21 用于治疗黑色素瘤已完成了临床期和 I 期试验, 表现出良好耐受性和安全性, 具有成为新型肿瘤抑制剂的潜能; (2) 通过抑制 IL-

21 和 IL-21R 结合途径来改善 SLE 小鼠疾病的严重程度已被证明是有效的, 同样在自身免疫性糖尿病中, 已有患病小鼠通过阻断 IL-21 的方法成功治愈糖尿病。因此在临床治疗中, 可考虑研发使用 IL-21/IL-21R 阻断剂或抑制剂来延缓疾病进展; (3) 在过敏性疾病中存在两种思路: 一种是研发单纯的 IL-21 制剂, 通过影响 IgE 的分泌, 从而可能对 IgE 介导的过敏性疾病产生改善或治疗作用, 如过敏性鼻炎; 另一种是研发 IL-21 的拮抗剂或抑制剂, 通过阻碍 IL-21 与炎症相关细胞的作用来达到治疗或延缓病情进展的目的; (4) 在不同病毒感染中, IL-21 表达的上调有助于控制病毒复制。IL-21 显示出了作为抗感染药物和成为疫苗佐剂的良好前景。并且, 能够调控 IL-21 表达水平的诱导剂或拮抗剂也具有成药的可能性。

但真正实现 IL-21 作为一种生化药物应用于临床治疗仍存在一些局限性。例如, 升高 IL-21 水平在部分抗肿瘤和抗病毒治疗中是有利的, 而在自身免疫性疾病中又必须要通过阻断 IL-21/IL-21R 才能减缓疾病的进展, 这本身就是一种矛盾。同时, IL-21 在与不同细胞因子联合作用时展现出的不同生物学功能的机制仍需进一步研究。

因此, 要实现 IL-21 转化为一种临床常用生化药物, 还需更多研究工作为基础, 包括进一步阐述 IL-21 在特定疾病、特定时期中的作用; 探究 IL-21 如何通过联合其他细胞因子制剂使得自身作用达到最优; 了解其在人体内的毒理学和药理学机制; 提高其疗效的同时, 优化其生产工艺并使其生产成本降低等方面。可以相信, 随着研究的不断深入和临床试验的不断开展, IL-21 可以凭借其广泛的生物学活性、良好的安全性和耐受性而逐步应用于临床多种疾病的治疗中。

[参考文献]

- [1] BRANDT K, SINGH PB, BULFONE PS, *et al.* Interleukin-21: a new modulator of immunity, infection, and cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2007, 18(3-4): 223-232.
- [2] PARRISH - NOVAK J, DILLON SR, NELSON A, *et al.* Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function[J]. *Nature*, 2000, 408(6808): 57-63.
- [3] TANGYE SG. Advances in IL - 21 biology - enhancing our understanding of human disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 34: 107-115.
- [4] SPOLSKI R, LEONARD WJ. Interleukin-21: a double-edged

- sword with therapeutic potential[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(5): 379–395.
- [5] DAVIS MR, ZHU Z, HANSEN DM, *et al.* The role of IL-21 in immunity and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(2): 107–114.
- [6] BONDENSGAARD K, BREINHOLT J, MADSEN D, *et al.* The existence of multiple conformers of interleukin - 21 directs engineering of a superpotent analogue[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(32): 23326–23336.
- [7] OZAKI K, SPOLSKI R, FENG CG, *et al.* A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production[J]. *Science*, 2002, 298(5598): 1630–1634.
- [8] RANKIN AL, MACLEOD H, KEEGAN S, *et al.* IL-21 receptor is critical for the development of memory B cell responses[J]. *J Immunol*, 2011, 186(2): 667–674.
- [9] WAN CK, OH J, LI P, *et al.* The cytokines IL-21 and GM-CSF have opposing regulatory roles in the apoptosis of conventional dendritic cells[J]. *Immunity*, 2013, 38(3): 514–527.
- [10] BRANDT K, BULFONE - PAUS S, FOSTER DC, *et al.* Interleukin-21 inhibits dendritic cell activation and maturation [J]. *Blood*, 2003, 102(12): 4090–4098.
- [11] MOENS L, TANGYE SG. Cytokine - mediated regulation of plasma cell generation: IL-21 takes center stage[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 65.
- [12] JAHRSDÖRFER B, KALTENMEIER C, GAWANBACHT A, *et al.* IL - 21 - mediated generation of human regulatory B cells occurs independently of CD40 signaling[J]. *Blood*, 2014, 124(21): 1413.
- [13] PÈNE J, GAUCHAT JF, LÉCART S, *et al.* Cutting edge: IL-21 is a switch factor for the production of IgG1 and IgG3 by human B cells[J]. *J Immunol*, 2004, 172(9): 5154–5157.
- [14] KASAIAN MT, WHITTERS MJ, CARTER LL, *et al.* IL - 21 limits NK cell responses and promotes antigen - specific T cell activation: a mediator of the transition from innate to adaptive immunity[J]. *Immunity*, 2002, 16(4): 559–569.
- [15] 胡 萍, 何 丽, 申焕君, 等. IL-21 与疾病关系的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(9): 996–999.
- [16] 方丽娟. IL-21 在肿瘤免疫治疗中的应用及研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2006, 29(3): 189–193.
- [17] STOLFI C, PALLONE F, MACDONALD TT, *et al.* Interleukin-21 in cancer immunotherapy: friend or foe[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(3): 351–354.
- [18] CARMENATE T, MONTALVO M, ROJAS G, *et al.* Abstract B011: human IL-2 mutant exhibits a higher antitumor efficacy and lower toxicity than wildtype IL - 2 in different preclinical contexts[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(11 Suppl): B011.
- [19] COQUET JM, SKAK K, DAVIS ID, *et al.* IL - 21 modulates activation of NKT cells in patients with stage malignant melanoma[J]. *Clin Transl Immunology*, 2013, 2(10): e6.
- [20] GRÜNWARD V, DESAR IME, HAANEN J, *et al.* A phase I study of recombinant human interleukin - 21 (rIL - 21) in combination with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC)[J]. *Acta Oncol*, 2011, 50(1): 121–126.
- [21] BHATIA S, CURTI B, ERNSTOFF MS, *et al.* Recombinant interleukin-21 plus sorafenib for metastatic renal cell carcinoma: a phase 1/2 study[J]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2(1): 1–11.
- [22] PETRELLA TM, TOZER R, BELANGER K, *et al.* Interleukin-21 has activity in patients with metastatic melanoma: a phase study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(27): 3396–3401.
- [23] DAVIS ID, BRADY B, KEFFORD RF, *et al.* Clinical and biological efficacy of recombinant human interleukin - 21 in patients with stage malignant melanoma without prior treatment: a phase IIa trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(6): 2123–2129.
- [24] THOMPSON JA, CURTI BD, REDMAN BG, *et al.* Phase I study of recombinant interleukin - 21 in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12): 2034–2039.
- [25] TIMMERMAN JM, BYRD JC, ANDORSKY DJ, *et al.* A phase I dose-finding trial of recombinant interleukin-21 and rituximab in relapsed and refractory low grade B - cell lymphoproliferative disorders[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20): 5752–5760.
- [26] ROTTE A, BHANDARU M, ZHOU Y, *et al.* Immunotherapy of melanoma: present options and future promises[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(1): 115–128.
- [27] DENMAN CJ, SENYUKOV VV, SOMANCHI SS, *et al.* Membrane-bound IL-21 promotes sustained ex vivo proliferation of human natural killer cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30264.
- [28] MA HL, WHITTERS MJ, KONZ RF, *et al.* IL-21 activates both innate and adaptive immunity to generate potent antitumor responses that require perforin but are independent of IFN- γ [J]. *J Immunol*, 2003, 171(2): 608–615.
- [29] SIVAKUMAR PV, GARCIA R, WAGGIE KS, *et al.* Comparison of vascular leak syndrome in mice treated with IL21 or IL2[J]. *Comp Med*, 2013, 63(1): 13–21.
- [30] DAVIS ID, SKRUMSAGER BK, CEBON J, *et al.* An open - label, two-arm, phase I trial of recombinant human interleukin-21 in patients with metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12): 3630–3636.
- [31] GOWDA A, RODA J, HUSSAIN SR, *et al.* IL - 21 mediates apoptosis through up - regulation of the BH3 family member BIM and enhances both direct and antibody - dependent cellular cytotoxicity in primary chronic lymphocytic leukemia cells *in vitro* [J]. *Blood*, 2008, 111(9): 4723–4730.
- [32] GHALAMFARSA G, JADIDI NF, HOJJAT FM, *et al.* Differential regulation of B - cell proliferation by IL21 in different subsets of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cytokine*, 2013, 62(3): 439–445.
- [33] AHEARNE MJ, WILLIMOTT S, PIÑON L, *et al.* Enhancement of CD154/IL4 proliferation by the T follicular helper (Tfh) cytokine, IL21 and increased numbers of circulating cells resembling Tfh cells in chronic lymphocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3): 360–370.
- [34] PASCUTTI MF, JAK M, TROMP JM, *et al.* IL-21 and CD40L signals from autologous T cells can induce antigen - independent

- proliferation of CLL cells[J]. *Blood*, 2013, 122(17): 3010–3019.
- [35] 钮晓音, 董晨, 臧敬五. IL-21 及其在自身免疫病中的研究进展[J]. *免疫学杂志*, 2010, 26(1): 87–90.
- [36] MITOMA H, HORIUCHI, KIMOTO Y, *et al.* Decreased expression of interleukin-21 receptor on peripheral B lymphocytes in systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(4): 609–615.
- [37] LEE J, SHIN EK, LEE SY, *et al.* Oestrogen up-regulates interleukin-21 production by CD4⁺ T lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Immunology*, 2014, 142(4): 573–580.
- [38] MCPHEE CG, BUBIER JA, SPROULE TJ, *et al.* IL-21 is a Double-edged sword in the systemic lupus erythematosus-like disease of BXSB-Yaa mice[J]. *J Immunol*, 2013, 191(9): 4581–4588.
- [39] BUBIER JA, SPROULE TJ, FOREMAN O, *et al.* A critical role for IL-21 receptor signaling in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in BXSB-Yaa mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(5): 1518–1523.
- [40] HUA F, COMER GM, STOCKERT L, *et al.* Anti-IL21 receptor monoclonal antibody(ATR-107): Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic evaluation in healthy volunteers: A phase I, first-in-human study[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(1): 14–22.
- [41] XUE L, HICKLING T, SONG R, *et al.* Contribution of enhanced engagement of antigen presentation machinery to the clinical immunogenicity of a human interleukin (IL) - 21 receptor - blocking therapeutic antibody[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 183(1): 102–113.
- [42] HUGHES T, KIM HX, KELLY JA, *et al.* Fine-mapping and transethnic genotyping establish IL2/IL21 genetic association with lupus and localize this genetic effect to IL21[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(6): 1689–1697.
- [43] LIU SM, LEE DH, SULLIVAN JM, *et al.* Differential IL-21 signaling in APCs leads to disparate Th17 differentiation in diabetes-susceptible NOD and diabetes-resistant NOD - Idd3 mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4303–4310.
- [44] RAMANATHAN S, DUBOIS S, CHEN XL, *et al.* Exposure to IL-15 and IL-21 enables autoreactive CD8 T cells to respond to weak antigens and cause disease in a mouse model of autoimmune diabetes[J]. *J Immunol*, 2011, 186(9): 5131–5141.
- [45] MCGUIRE HM, VOGELZANG A, MA CS, *et al.* A subset of interleukin-21+ chemokine receptor CCR9⁺ T helper cells target accessory organs of the digestive system in autoimmunity[J]. *Immunity*, 2011, 34(4): 602–615.
- [46] MCGUIRE HM, WALTERS S, VOGELZANG A, *et al.* Interleukin-21 is critically required in autoimmune and allogeneic responses to islet tissue in murine models[J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 867–875.
- [47] JEN HY, YANG YH, CHIANG BL, *et al.* Upregulated interleukin - 21 receptor on B cells associated with the downregulation of IgE in patients with allergic rhinitis[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2015, 35(1): 42–48.
- [48] HIROMURA Y, KISHIDA T, NAKANO H, *et al.* IL - 21 administration into the nostril alleviates murine allergic rhinitis [J]. *J Immunol*, 2007, 179(10): 7157–7165.
- [49] SUTO A, NAKAJIMA H, HIROSE K, *et al.* Interleukin 21 prevents antigen-induced IgE production by inhibiting germ line C (epsilon) transcription of IL-4-stimulated B cells[J]. *Blood*, 2002, 100(13): 4565–4573.
- [50] KOTLARZ D, ZIETARA N, UZEL G, *et al.* Loss-of-function mutations in the IL - 21 receptor gene cause a primary immunodeficiency syndrome[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(3): 433–443.
- [51] 钟冰, 崔蕊, 王学亮, 等. 白细胞介素-21 对过敏性鼻炎小鼠鼻黏膜中嗜酸性粒细胞炎症的影响[J]. *广东医学*, 2015, 36(19): 2960–2963.
- [52] CHEN H, CHENG S, WANG A, *et al.* IL-21 does not involve in OVA - induced airway remodeling and chronic airway inflammation[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 10640–10645.
- [53] CHENG S, CHEN H, WANG A, *et al.* Exclusion of IL-21 in the pathogenesis of OVA-induced asthma in mice[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(10): 3202–3208.
- [54] 程胜. 白介素-23 和白介素-21 在支气管哮喘气道炎症中的作用研究[D]. 湖北: 华中科技大学同济医学院, 2015: 44–51.
- [55] BOTTI E, SPALLONE G, CARUSO R, *et al.* Psoriasis, from pathogenesis to therapeutic strategies: IL-21 as a novel potential therapeutic target[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(10): 1861–1867.
- [56] 房武宁. 寻常型银屑病血清 IL-21 及 IL-31 的表达及临床意义[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(12): 1297–1299.
- [57] COSTANZO A, CHIMENTI MS, BOTTI E, *et al.* IL-21 in the pathogenesis and treatment of skin diseases[J]. *J Dermatol Sci*, 2010, 60(2): 61–66.
- [58] WANG Y, WANG LL, YANG HY, *et al.* Interleukin - 21 is associated with the severity of psoriasis vulgaris through promoting CD4⁺ T cells to differentiate into Th17 cells[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7): 3188–3196.
- [59] 薛国辉, 华琳, 刘晓峰, 等. 外周血循环滤泡辅助性 T 细胞及 IL-21 在银屑病中的表达及意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(11): 1645–1652.
- [60] SUTHERLAND APR, JOLLER N, MICHAUD M, *et al.* IL-21 promotes CD8⁺ CTL activity via the transcription factor T-bet[J]. *J Immunol*, 2013, 190(8): 3977–3984.
- [61] YI JS, DU M, ZAJAC AJ. A vital role for interleukin-21 in the control of a chronic viral infection[J]. *Science*, 2009, 324(5934): 1572–1576.
- [62] PALLIKKUTH S, PAHWA S. Interleukin - 21 and T follicular helper cells in HIV infection: research focus and future perspectives[J]. *Immunol Res*, 2013, 57(1–3): 279–291.
- [63] IANNELLO A, BOULASSEL MR, SAMARANI S, *et al.* Dynamics and consequences of IL - 21 production in HIV -

- infected individuals: a longitudinal and cross-sectional study[J]. *J Immunol*, 2010, 184(1): 114-126.
- [64] 柏立欣, 张子宁, 付雅静, 等. HIV 感染者不同亚群 T 细胞 IL-21 及 IL-21 受体表达研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(3): 255-259.
- [65] 丁艳荣, 张野, 连建奇, 等. IL-21 在不同乙型肝炎病毒感染患者外周血 CD4⁺ T 细胞中表达的初步研究[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(3): 304-306.
- [66] DING R, MA SW. Research advances in the role of interleukin-21 in chronic hepatitis B virus infection[J]. *Chin J Hepatol*, 2016, 24(6): 469-473.
- [67] 彭官清, 凌乔, 毛锦超, 等. 乙型肝炎病毒感染患者外周血细胞因子表达分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(10): 2264-2266.
- [68] MA SW, HUANG X, LI YY, *et al*. High serum IL-21 levels after 12 weeks of antiviral therapy predict HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B[J]. *J Hepatology*, 2012, 56(4): 775-781.
- [69] FENG G, ZHANG JY, ZENG QL, *et al*. Interleukin-21 mediates hepatitis B virus-associated liver cirrhosis by activating hepatic stellate cells[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(10): E198-E205.

[文章编号] 1007-7669(2017)10-0573-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2017.10.002

转移性肾细胞癌靶向药物的临床应用进展

王楷峰¹, 程跃^{2a, b}, 吴科荣^{2b}, 蒋军辉^{2b}, 马琪^{2a, b}

(1. 宁波大学医学院, 浙江宁波 315211; 2. 宁波大学附属宁波市第一医院 a. 泌尿系疾病转化医学研究实验室, b. 泌尿肾病中心, 浙江宁波 315010)

[关键词] 肾肿瘤; 肿瘤转移; 治疗; 靶向药物

[摘要] 肾细胞癌 (RCC) 是泌尿系第二大常见的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率呈逐年升高趋势。2005 年 12 月美国食品和药物管理局 (FDA) 批准索拉非尼作为治疗转移性肾细胞癌 (mRCC) 的首个靶向治疗药物, 其后陆续有临床随机试验表明舒尼替尼、替西罗莫司、帕唑帕尼、贝伐珠单抗、依维莫司、阿昔替尼、卡博替尼、纳武单抗和乐伐替尼等靶向药物也可提高 mRCC 患者的总生存期和耐受性。本文主要对 FDA 批准用于治疗 mRCC 的靶向治疗药物的最新进展进行综述。

[中图分类号] R737.11

[文献标志码] A

Clinical progress of targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma

WANG Kai-feng¹, CHENG Yue^{2a, b}, WU Ke-rong^{2b}, JIANG Jun-hui^{2b}, MA Qi^{2a, b}

(1. Medical School of Ningbo University, Ningbo ZHEJIANG 315211, China; 2. a. Translational Research Laboratory for Urology Disease, b. Department of Urology, Ningbo First Hospital Affiliated to Ningbo University, Ningbo ZHEJIANG 315010, China)

[KEY WORDS] kidney neoplasms; neoplasm metastasis; therapy; targeted drugs

[收稿日期] 2017-05-09 [接受日期] 2017-09-01

[基金项目] 国家自然科学基金 (81272828), 浙江省医药卫生科技计划项目 (2014KYB355, 2014KYB231, 2007A171)

[作者简介] 王楷峰, 男, 硕士研究生, 主要从事泌尿系肿瘤临床外科与基础的研究, E-mail: acdhwkf@126.com; 蒋军辉, 男, 主任医师, 硕士, 主要从事泌尿系肿瘤临床外科与基础的研究, E-mail: jiangjh200509@126.com; 马琪, 男, 副主任医师, 博士, 主要从事泌尿系肿瘤临床与基础研究

[责任作者] 蒋军辉, 马琪