

别是 HPV 阳性患者)的治疗具有积极的意义。

原文链接

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.29100/abstract>



类风湿因子增高的个体易患深静脉血栓

晋川

类风湿因子(RF)是类风湿性关节炎(RA)诊断中最为常用的标记物,约70%的RA患者显示RF增高。已有研究表明,RA患者的RF与炎症指标等呈正相关,因此RF还可以作为RA疾病活动度评价标志物。

大规模流行病学调查结果表明,RA患者发生静脉血栓的风险要高于健康个体,其原因在于RA患者体内持续的炎症反应。尽管炎症反应在静脉血栓发生与发展中的具体机制尚不明确,但已有确凿的证据表明炎症指标增高的个体患血栓性疾病的风险增高。

已知在普通人群中,约有5%-15%的个体RF增高。那么,这些RF增高但并未患RA的个体发生血栓的风险是否也较高呢?2015年2月发表在Clinical Chemistry上的一项来自丹麦的研究为我们揭示了答案。

该研究是一项大规模、基于普通人群的前瞻性队列研究,总共纳入了来自两个队列研究(哥本哈根城心脏研究和哥本哈根普通人群研究)的54628名普通人群,并对这些人进行了最长达32年的随访,用以分析基线RF水平与静脉血栓风险是否相关。

在随访期间内,共有670名个体发生了深静脉血栓(DVT),539名个体发生了肺栓塞(PE)。通过统计学分析后研究者发现,RF大于100 IU/ml的个体,1年和5年内发生

DVT的风险分别是RF小于100 IU/ml的个体的9倍和4.3倍。进一步按照基线RF水平将患者分为5组后,研究者发现随着RF水平的提高,患者发生DVT的风险具有逐渐增高的趋势。

该研究同时也指出,RF水平增高与PE的发生风险无关。此外,在亚组分析中,研究者还发现对于体重指数(BMI)大于30 kg/m²且年龄在60岁以上的人群中,若RF高于120 IU/ml,则男性和女性发生DVT的风险分别为10%和8%;与之对应的是,若RF低于15 IU/ml,男性和女性发生DVT的风险则仅为2.2%和1.6%。

该研究结果提示我们,对于RF增高的个体,即使其未患RA,也应该警惕DVT的发生,尤其是对于年龄在60周岁以上、BMI在30 kg/m²以上且RF在120 IU/ml以上的个体。

原文链接

<http://www.clinchem.org/content/61/2/349.long>



新型重组减毒单核李斯特菌技术治疗恶性肿瘤

Dr. Jiu Jiang

随着肿瘤学、免疫学以及分子生物学等相关学科的快速发展和交叉渗透,肿瘤免疫治疗的研究迅速发展。肿瘤疫苗的基本原理是利用肿瘤抗原激发机体自身的免疫保护机制,达到治疗肿瘤或预防复发的作用。

既往研究表明,基因修饰改造后的减毒细菌能够在肿瘤的治疗中直接破坏肿瘤细胞或者传递杀伤肿瘤细胞分子。而由于单核李斯特菌(Listeria monocytogenes, LM)能在专职吞噬细胞和非专职吞噬细胞内生存繁殖,引起强烈的细胞免疫应答,所以单核李斯特菌在肿瘤

免疫治疗的应用逐渐受到人们的重视。

将李斯特杆菌的两个致病毒力基因（分别为 delta ActA 和 delta inlB）去除后，该菌可以作为基因载体制备临床应用的减毒重组 LM。而 LM 是目前用于肿瘤治疗中最为新颖且具有广泛应用前景的肿瘤疫苗载体。将外源性肿瘤特异性抗原基因导入减毒 LM 中，就可以显著诱导机体抗肿瘤细胞的免疫应答。

近年来，位于美国加州伯克莱的 Aduro 公司研制出表达间皮素（mesothelin）的减毒 LM 菌株，这种间皮素可在多种恶性肿瘤中高效表达。感染表达间皮素的重组 LM 可刺激机体产生有效的针对间皮素的杀伤 T 细胞（CTL）免疫反应，从而清除肿瘤细胞及组织，达到治疗肿瘤的目的。

目前，该重组 LM 已于 2014 年 7 月获美国 FDA 突破性疗法（Breakthrough Therapy）批准，正在对胰腺癌开展二期临床试验。最近发布的初步临床试验结果显示，胰腺癌转移患者在使用表达间皮素的重组 LM 后，总体生存时间（OS）显著延长。此外，OS 的延长与间皮素特异性 CD8 T 细胞应答增强呈正相关。

重组 LM 技术治疗肿瘤有以下几个特点：

（1）经过不同的临床试验，已充分证明应用不含 delta ActA 和 delta inlB 的减毒 LM，

具有较高的安全可靠。

（2）重组 LM 培养条件要求不高，易于获取大量可用于临床治疗的工程菌。

（3）与病毒载体不同，重组 LM 不被中和和抗体抑制，因此可以重复使用。

（4）在治疗肿瘤时，重组 LM 具有特异性高、功效强的特点。诱发产生的 CTL 可同时杀伤肿瘤原发灶及多发性转移病灶，而对正常组织无作用。

（5）重组 LM 刺激机体 CTL 杀伤并清除肿瘤组织后，可产生针对肿瘤抗原的免疫记忆 CD8 T 细胞，可防止肿瘤的复发。

（6）既可单独使用，也可与其他传统方法，如化疗和放疗等联合使用。

原文链接

1. Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, et al. Safety and Survival With GVAX Pancreas Prime and Listeria Monocytogenes-Expressing Mesothelin (CRS-207) Boost Vaccines for Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 12. pii: JCO.2014.57.4244. [Epub ahead of print]

2. Lizotte PH, Baird JR, Stevens CA, et al. Attenuated *Listeria monocytogenes* reprograms M2-polarized tumor-associated macrophages in ovarian cancer leading to iNOS-mediated tumor cell lysis. *Oncoimmunology*. 2014 May 23;3:e28926. eCollection.

3. Le DT, Brockstedt DG, Nir-Paz R, et al. A live-attenuated *Listeria* vaccine (ANZ-100) and a live-attenuated *Listeria* vaccine expressing mesothelin (CRS-207) for advanced cancers: phase I studies of safety and immune induction. *Clin Cancer Res*. 2012;18(3):858-68.

4. Sinha G. *Listeria* vaccines join the checkpoint frenzy. *Nat Biotechnol*. 2014;32(12):1176-7.

一名非洲裔医生正在对一名亚洲男子进行 H1N1 流感减毒活疫苗滴鼻

