·大家专版·

徐明恺，男，中国科学院沈阳应用生态研究所研究员、博士生导师。中国医科大学硕士生导师，沈阳药科大学硕士生导师，“香江学者”，中国生物化学与分子生物学会理事，辽宁省生物化学与分子生物学会理事，辽宁省微生物学会理事，辽宁省生物技术协会理事，中国生态学会微生物生态专业委员会委员。辽宁省兴辽人才计划“青年拔尖人才”，辽宁省百千万人才工程“百层次”人才，沈阳市第一批高层次人才“领军人才”，沈阳市中青年科技人才。2000年于沈阳药科大学获学士学位；2005年于中国科学院沈阳应用生态研究所获博士学位，期间曾于中国科学院武汉病毒研究所进修细胞生物学技术；2005至2007年于中国科学院上海药物研究所进行博士后研究，期间曾赴丹麦歌本哈根大学和LundBeck制药公司交流访问。2012至2014年获选“香江学者”计划，于香港中文大学学术访问；2013年/2014年两次赴德国明斯特大学学术访问。主要研究方向为超级抗原结构与功能研究、创新生物新药开发、微生物资源开发与利用等。承担国家自然科学基金面上项目、中科院战略先导A专项、国家重大科技专项重大新药创制、国家重点研发计划等10余项，发表第一或通讯作者论文40篇，申请发明专利33项，其中授权专利10项，PCT国际专利1项。

超级抗原在肿瘤免疫治疗中的应用

徐明恺[1,3]，张致淳[1,2]，张惠文[1,3]，张成刚[1,3]

（1. 中国科学院沈阳应用生态研究所，辽宁 沈阳 110016；2. 中国科学院大学，北京 100049；
3. 沈阳市超级抗原研究重点实验室，辽宁 沈阳 110016）

摘 要 超级抗原（Superantigen，SAg）作为一种优秀的免疫激活剂，通过诱导T细胞的活化来增强机体抗肿瘤免疫反应，可能是未来肿瘤免疫治疗的新希望。“超级抗原”一词在1989年被首次提出，用来描述细菌毒素对免疫系统的高效刺激特性。金黄色葡萄球菌能产生约20种不同类型的金黄色葡萄球菌肠毒素（Staphylococcal enterotoxins，SEs），这类蛋白质抗原是典型的细菌超级抗原，是一种能够在极低浓度下即可有效刺激细胞毒性T淋巴细胞活性和促进细胞因子产生的诱导剂。超级抗原通过与抗原呈递细胞（APCs）上的主要组织相容性复合体II（MHC-II）的外沟和T细胞受体（Tcr）的特异性Vβ区交叉结合，直接激活T淋巴细胞，使含有TCR Vβ结构域的T细胞进行超表达，使免疫细胞释放大量的抗肿瘤细胞因子和其他效应分子。基于免疫细胞具有识别自我和非我的特点，超级抗原利用人体自身免疫系统杀死肿瘤细胞，因此在肿瘤免疫治疗领域具有巨大应用潜力。对超级抗原的生物活性特征、临床抗肿瘤效果、药物开发策略等多方面进行简要综述，并对其未来应用前景加以展望。对超级抗原的作用机理及临床应用的深入研究，将有助于肿瘤免疫治疗的发展，从而使通过T淋巴细胞干预治疗恶性肿瘤成为可能。

关键词 金黄色葡萄球菌；肠毒素；超级抗原；肿瘤；免疫治疗

中图分类号 Q939.93 **文献标识码** A **文章编号** 1005-7021(2020)05-0001-06

doi:10.3969/j.issn.1005-7021.2020.05.001

基金项目：中国科学院战略性先导科技专项A类（XDA12020225）；辽宁省兴辽英才计划项目（XLYC1807226）；沈阳市创新人才项目（RC190060）；沈阳市科技计划项目（Z17-7-013）

作者简介：徐明恺 男，研究员，博士，博士生导师。主要从事超级抗原结构与功能研究、创新生物新药开发、微生物资源开发与利用等研究。Tel：024-83970380，E-mail：mkxu@iae.ac.cn

收稿日期：2020-09-07

The Application of Superantigen in Tumor Immunotherapy

XU Ming-kai[1,3], ZHANG Zhi-chun[1,2], ZHANG Hui-wen[1,3], ZHANG Cheng-gang[1,3]

(1. *Institute of Applied Ecology, Chinese Academy of Science, Shenyang* 110016;
2. *University of Chinese Academy of Sciences, Beijing* 100049;
3. *Key Laboratory of Superantigen Research, Shenyang* 110016)

Abstract Superantigen (SAg), as an excellent immune activator, enhances the anti-tumor immune response by inducing the activation of T cells, which may be a new approach for tumor immunotherapy in the future. The term "superantigen" was first proposed in 1989 to describe those bacterial toxins with highly effectiveness of stimulating immune system. Staphylococcus aureus can produce about 20 different types of Staphylococcal enterotoxins (SEs). This type of protein antigen is a typical bacterial superantigen, which can effectively activate cytotoxic T lymphocytes even at low concentrations leading to massive releasing of cytokines. Superantigens directly activate T lymphocytes by cross-binding with the outer groove of the major histocompatibility complex II (MHC-II) on antigen presenting cells (APCs) and the specific Vβ region of the T cell receptor (Tcr). Overexpression of T cells containing TCR Vβ domain allows producing a large amount of anti-tumor effector molecules. Based on the self-recognition characteristics of immune cells, superantigens propel the immune system to kill tumor cells, so it has great application potential in the field of tumor immunotherapy. This article briefly reviews the biological activity characteristics, anti-tumor effects in clinic, and drug development strategies of superantigens, and prospects its future applications. In-depth research on the mechanism and clinical applications of superantigens will help the development of tumor immunotherapy, thereby making it possible to treat malignant tumors through T lymphocyte intervention.

Keywords staphylococcus aureus; enterotoxin; superantigen; tumor; immunotherapy

近些年,世界范围内恶性肿瘤的发病率持续走高,恶性肿瘤的治疗过程存在治愈难、高变异、易转移、多复发的问题。肿瘤细胞是一种不受控制的、非正常生长的细胞,具有对生长因子不敏感、逃避细胞凋亡、持续对血管生成侵袭和可以扩散(转移)到其他器官等主要特征。这些特征促使恶性肿瘤一旦发生,在医学上便难以治疗,成为了人类健康的头号杀手。传统的肿瘤治疗手段主要包括物理放射疗法、化学药物疗法和临床手术切除法,这三种传统治疗手段在对于恶性肿瘤的治疗和控制方面,均具有较大的局限性和明显的副作用。近十年来,随着生命科学研究和基因治疗技术的不断进步,肿瘤的免疫治疗手段也在不断发展,对于肿瘤的发病机制,肿瘤的微环境、肿瘤的逃逸机制、肿瘤细胞表面的标记物等肿瘤基本特性的认识在不断加深,单克隆抗体、免疫佐剂、癌症疫苗等肿瘤免疫治疗手段不断出现。免疫疗法不同于化学疗法和放射疗法,前者直接攻击肿瘤细胞的生长,后者通过增强对肿瘤细胞的免疫反应间接攻击肿瘤。随着肿瘤免疫治疗研究的逐渐深入和拓展,超级抗原因为强大的免疫激活特性越来越被重视,相关研究报道也逐渐增多。

1 超级抗原的活性特征

历史上,早在1960年,葡萄球菌肠毒素(Staphylococcal enterotoxins,SEs)就被作为致残生物元素,通过吸入途径,与合成的化学物质比较发现,SEs能以更低的吸入量产生和化学物质相同的失能效果,且SEs的致残功能更强[1]。金黄色葡萄球菌可产生约20种不同类型的SEs,根据氨基酸序列的差异可分为多种主要的类型,包括SEA-SEE、SEG-SET和SEU,其中SEC可进一步分为3种亚型SEC1、SEC2、SEC3[2],绝大部分种类的SEs都具有强大的免疫刺激活性,可导致多种人体疾病,如食物中毒、急性肺损伤、自身免疫性疾病、中毒性休克等[3-4]。SEs是一种稳定的单链蛋白,对蛋白酶有很强的抗性,不容易发生降解和变性[5]。直到1989年,Kappler及其同事把这种对T细胞具有超强激活功能的葡萄球菌肠毒素命名为"超级抗原"(Superantigen,SAg)[6],这些超级抗原能够直接与抗原提呈细胞上的主要组织相容性复合物II类分子结合,超级抗原以相对较高的亲和力与MHC II上肽结合槽外的常见保守元素相结合,它们之间至少有两个不同的结合位点,结

合之后它们会共同作用在 T 细胞的 TCR Vβ 结构域,形成 MHC II-超级抗原-TCR Vβ 三聚复合体结构,导致宿主免疫系统快速超活化[7]。

超级抗原活化 T 细胞的过程需要三种信号协同维持。第一个信号是在超级抗原与 TCR-CD3 复合物结合时产生的,TCR-CD3 复合物激活蛋白酪氨酸激酶家族;第二个信号是超级抗原与 MHC II 结合后,共刺激分子与 APC 和 T 细胞结合,激发并维持 T 细胞活化;第三个信号是促炎介质为 T 细胞活化所提供的炎症环境[7]。

当超级抗原与具有 TCR Vβ 结构域的 T 细胞相互作用时,会导致促炎细胞因子和趋化因子大量释放,其中促炎细胞因子,包括肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素 1(IL-1)和 γ-干扰素(IFN-γ),具有组织损伤作用[8],超级抗原激活的 T 细胞表达的 IL-2 会引起血管舒张、血管渗漏和水肿[9],活化的中性粒细胞产生的活性氧会增加血管的通透性,导致急性肺损伤等[10],这些分子变化在超级抗原暴露后迅速发生,并会发展为低血压、多器官衰竭、最终导致死亡,这也是葡萄球菌超级抗原发生毒性作用的根本原因和主要表现。但近年来越来越多的研究表明,在低剂量刺激的条件下,超级抗原可刺激细胞毒性 T 淋巴细胞,从而抑制或杀死生长中的恶性肿瘤[7]。

2　临床应用

SAg 可以诱发人体产生强烈的内发炎症反应,正常情况下 SAg 对于人体的危害较大,临床表现为发热、乏力、肌痛、咳嗽、呼吸困难、胃肠道不适等症状。但同时 SAg 超强的免疫激活特性也使其在肿瘤免疫治疗中具有吸引力。开发超级抗原相关药物的首要策略就是发现和确定超级抗原蛋白分子结构中与抗肿瘤活性和毒性分别相关的功能区域,并通过改变相应功能区域的结构,来调控超级抗原的生物学活性,实现降低超级抗原毒性作用,且保留或进一步增强超级抗原的抗肿瘤疗效功能,从而获得更具有临床药用开发前景的候选药物改构体蛋白分子[11]。此外,在临床治疗上长期使用或大剂量使用超级抗原药物,会诱发活性 T 细胞亚群失活或消除[12]。因此,优化临床用药过程中,药物使用的剂量、使用频率,实现定向免疫激活且避免免疫耐受的发生,在超级抗原肿瘤免疫药物研发中至关重要。

2.1　超级抗原制剂临床应用效果

原型超级抗原用于抗肿瘤免疫治疗,在我国临床应用已有 20 余年,回顾过去多年临床结果相关报道,超级抗原在临床治疗癌症、应对恶性肿瘤的过程中,用药患者治愈效果良好,药物副作用不明显,治疗时与放疗、化疗等传统治疗手段联合应用,可以显著提高对癌症患者的治疗效果,有效延长患者的生命周期,改善愈后生活质量。临床上已有超过 3 000 名患者的治疗反馈数据,除极少数表现出过敏反应或轻微副作用外,其余病例治疗效果均表现良好[2],其中超级抗原治疗涉及的癌症种类有鼻咽癌、非小细胞肺癌、颈部恶性肿瘤、结肠癌等,还包括各类中晚期癌症患者,因恶性肿瘤引起的恶性胸腔积液患者。

Ma 等通过观察临床上 48 例发生恶性胸腔积液的肿瘤患者,确定顺铂 + 超级抗原联合治疗方法比单用顺铂治疗,患者总缓解率提高 29.2%,两种治疗结果差异显著,超级抗原对于肿瘤的治疗起到促进作用。患者所患癌症包括肺癌、乳腺癌、食管癌,年龄覆盖 32 ~ 83 岁,男女都有。超级抗原在治疗过程中激活 T 细胞、NK 细胞,直接杀伤转移至胸膜上的肿瘤细胞。顺铂为铂的金属络合物,能与肿瘤细胞 DNA 结合,形成交叉链,从而破坏肿瘤细胞 DNA 功能,使 DNA 失去复制能力,从而抑制肿瘤细胞的分裂。顺铂 + 超级抗原联用还可以使胸膜增厚粘连,阻塞液体的渗出[13]。

Gou 等通过观察 61 例非小细胞肺癌临床治疗效果,发现放疗 + 超级抗原的联合治疗手段,相较单用放疗,能显著提高治疗效果,总缓解率较单用放疗提高了 24.6%,放疗 + 超级抗原联用的治疗过程中非小细胞肺癌的病灶消退速度明显加快,有效抑制肿瘤细胞生长,治疗过程中血白细胞数升高,有效保护了骨髓的造血功能,保障了放疗治疗的可持续性[14]。

Ma 等通过观察 68 例结肠癌患者,化疗 + 超级抗原治疗效果明显好于单用化疗,两者差异显著,单用化疗患者经化疗后 $CD3^+$ 值较化疗前明显升高,而 $CD4^+$ 值及 $CD4^+/CD8^+$ 比值较化疗前明显降低,化疗 + 超级抗原组治疗患者化疗前后的 $CD3^+$、$CD4^+$ 值及 $CD4^+/CD8^+$ 比值无显著差异,化疗 + 超级抗原联用总缓解率较单用化疗提高了 9.3%[15]。

在临床上,超级抗原不论是与广谱抗癌药物,还是与放疗、化疗等传统治疗手段联用,均表现出良好的促进作用,与单用治疗效果表现出明显差异,发挥了对于免疫细胞的刺激作用,同时为白细胞提供了很好的保护(表1)。

表1 国内临床应用超级抗原治疗恶性肿瘤病例(部分)

Table 1 The application of superantigens in the treatment of malignant tumors (section)

癌症种类	治疗方法	病例数/例	总缓解率/(OR,%)
鼻咽癌	单用放疗	40	35.6
	化疗+超级抗原	108	80.6
恶性胸腔积液[13](恶性肿瘤所致)	顺铂(特异性药物)	24	58.3
	顺铂+超级抗原	24	87.5
颈部恶性肿瘤[16]	放疗	-	36.0
	放疗+超级抗原	31	71.0
非小细胞肺癌[14]	放疗	25	52.6
	放疗+超级抗原	3	677.2
结肠癌[15]	化疗	34	26.0
	化疗+超级抗原	34	35.3
中晚期肝癌[17]	经导管肝动脉栓塞术(TACE)	32	50.0
	TACE+超级抗原	32	71.8

注:总缓解率(OR)=完全缓解(CR)+部分缓解(PR);完全缓解(complete response,CR):所有靶病灶消失,无新病灶出现,肿瘤标志物正常,至少维持4周;部分缓解(partial response,PR):靶病灶最大径之和减少≥30%,至少维持4周

2.2 改变给药途径提高超级抗原对肿瘤的治疗效果

肝癌和肺癌是在我国高发的、危害极大的两种恶性肿瘤。目前,在临床上利用常规手段对于两种癌症的治疗效果不显著,Li 等提出利用 SEA 脂质体给药方式,根据 SEA 脂质体在组织中的分布情况,为肝癌的免疫治疗提供新方案[18]。脂质体是指由软磷脂和神经酰胺等物质制得的空心体,具有双分子层结构,与细胞膜结构类似,对包被物具有良好的保护效果。将 125I 标记的 SEA 溶液和 125I-SEA 脂质体分别静脉注射给小鼠,SEA 溶液在血浆和肾脏中具有较高的放射性,SEA 脂质体主要分布于肝脏和脾脏,SEA 脂质体的血液清除效率高于 SEA 溶液,SEA 脂质体具有良好的肝脏靶向性,SEA 脂质体的给药方式有望成为肝癌免疫治疗的新希望[18]。恶性胸腔积液(MPE)在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的发生率高达50%以上,且该类患者群体通常不能接受全身化疗,只可采取保守性治疗方案,生存期仅为2~3个月。Ren 等通过将金黄色葡萄球菌超级抗原进行胸腔内注射,对非小细胞肺癌 MPE 患者进行治疗。研究发现,临床上可通过胸腔内注射,使超级抗原直接进入支气管和纵隔淋巴管,可有效解决患者的胸腔积液问题,临床表现为胸腔积液消退并显著延长患者的生存周期[19]。超级抗原在临床上表现出良好的肿瘤免疫治疗效果,利用不同的给药方式,对人体多部位的肿瘤病灶均有抑制生长或杀灭效果。

3 超级抗原优化治疗策略

目前科学家们正在通过多种方法,尝试将 SEs 进行优化改造,通过抗体偶联增强靶向治疗肿瘤能力,抗肿瘤分子联用增强超级抗原的穿透性功能,构建新的弱毒型超级抗原以消除副作用。

3.1 抗体偶联

人类结肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,易发生于结肠部位。T 淋巴细胞通常不能识别人类结肠恶性肿瘤,结肠部位发生的恶性肿瘤病变不能被机体免疫系统有效清除或抑制,传统的肿瘤免疫治疗方案在结肠癌患者临床治疗中也收效甚微。为了开发出一种针对结肠癌的免疫治疗药物,Lando 等构建了一种新型的、基于超级抗原的融合蛋白 C242Fab-SEA。研究结构表明,C242Fab-SEA 融合蛋白对人类结肠恶性肿瘤具有抗肿瘤活性,在对长有散播性人类结肠癌人源化的 SCID 小鼠进行给药治疗时,发现 C242Fab-SEA 融合蛋白可以显著抑制肿瘤的生长,且对小鼠体内的肿瘤组织治愈效果明显。免疫组化结果显示,C242Fab-SEA 融合蛋白治疗的肿瘤中存在有大量的 T 细胞浸润,这一研究结果提示,C242Fab-SEA 融合蛋白治疗结肠癌的方案值得进一步研究[20]。Dohlsten 等研究了 FabC215-SEA 融合蛋白对人类结肠癌细胞的抗肿瘤活性,FabC215-SEA 融合蛋白能有效地靶向激活 T 细胞,裂解 C215+MHC-Ⅱ类人类结肠癌细胞,具有良好的肿瘤特异性[21]。结果表明,Fab-SEA 融合蛋白可以向肿瘤细胞靶向传递超级抗原,从而激活 T 细胞,进而抑制肿瘤的生长或杀灭肿瘤细胞。

Xu 等利用基因工程技术将抗人表皮生长因子受体 HER-2 单链抗体基因通过 DNA Linker 与超级抗原 SEC2 的编码基因融合,构建成融合基

因,并在大肠埃希菌中进行异源表达。表达产物主要以包涵体形式存在,经变性、纯化和逐级复性后得到具有生物学活性的融合免疫毒素。体外生物学实验结果表明,该融合免疫毒素保持了 SEC2 蛋白的免疫原性,可有效刺激人外周血单个核细胞的增殖,并且都显示出在体外与 HER-2 过表达的乳腺癌细胞 SK-Br-3 特异性结合能力;进一步的细胞毒性试验结果表明,该融合免疫毒素具有显著的 HER-2 阳性肿瘤细胞靶向性抑瘤作用[22]。

3.2　与其他肿瘤相关分子联用

天然超级抗原的单一作用有时会表现出一定的局限性,对天然超级抗原做出适当的调整,结合已知肿瘤靶向分子进行联合应用,可以大大提高超级抗原靶向作用,抑制肿瘤细胞效果更明显。Song 等利用对免疫细胞有更强激活性的超级抗原改构体 ST-4,通过将 ST-4 融合到肿瘤归巢肽 iRGD 中,构建了一种重组蛋白 ST-4-iRGD,ST-4-iRGD 对小鼠 B16F10 黑色素瘤细胞具有更好的肿瘤靶向性,能够高效地激活 T 淋巴细胞,经过免疫荧光和影像学观察,发现 ST-4-iRGD 蛋白具有良好的组织穿透性,ST-4-iRGD 在 iRGD 介导的靶向结合肿瘤细胞作用和肿瘤组织穿透作用下,能够准确到达肿瘤组织内部,ST-4-iRGD 表现出良好的肿瘤免疫治疗特性,同时很好地诱导了细胞因子的产生,改善了肿瘤组织的细胞浸润情况[23]。Yang 等构建携带 ES 基因和 SEC3 基因的共表达载体,将内皮抑素和超级抗原联合作用,通过影响 Hela 细胞的功能,执行相关肿瘤免疫治疗功效,构建了长时间抑制和杀死肿瘤细胞的慢病毒共载体。ES 基因和 SEC3 基因的慢病毒共表达载体研究显示,在抑制肿瘤生长过程中,ES 通过激活 PI3-激酶/PKB 途径增加 PKB 途径的磷酸化,破坏细胞的生长和凋亡平衡,抑制 KPB 的磷酸化,从而抑制抗凋亡的信号途径,使肿瘤细胞不再长期存在[24]。

3.3　超级抗原结构改造

研究发现,通过氨基酸替代方案,可以设计出符合肿瘤免疫治疗要求的新的低毒超级抗原突变蛋白。Xu 等发现 118 和 122 处组氨酸残基是葡萄球菌肠毒素 C 亚型 SEC2 产生毒性作用的关键氨基酸位点,通过寻找氨基酸替代方案,成功构建了一个低毒的新型 SEC2 突变体 SAM-3[25]。与天然 SEC2 相比突变体 SAM-3 毒性作用明显降低,同时保留了对肿瘤细胞的抑制功能,体外肝癌细胞杀伤实验和小鼠体内结肠癌荷瘤抑制实验结果皆表现出一致的肿瘤抑制效果。葡萄球菌肠毒素因为自身免疫原性的存在,进入人体后会受到中和抗体干扰,影响肿瘤免疫治疗效果。Zhou 等成功改造 SEC2,切除其 N-末端 13 个氨基酸,C-末端 111 个氨基酸,得到小型化后的全新 SEC2(14 ~ 128),同时发现 N-端失去氨基酸对 SEC2 功能影响远远大于 C-端。小型化的 SEC2 毒性低于天然 SEC2,对于中和抗体亲和力明显下降,抗肿瘤活性得到保留[26]。Zhang 等通过对 SEC2 的定点突变,在不改变原有生物学稳定性的前提下,构建了活性显著增强的改构体蛋白 ST-4。经验证,ST-4 对于 T 细胞和 NK 细胞的活化作用显著增强,免疫细胞颗粒酶 B 和穿孔素表达量均出现上调,抑制肿瘤作用增强[27]。

靶向超级抗原治疗方法在不断地向前发展,超级抗原的优化方案不断被提出,在临床上展现出了很好的应用前景。

4　展　望

肿瘤免疫治疗的目的是增强或改造免疫细胞以对抗肿瘤细胞,同时保持正常细胞不受影响。宿主免疫系统由先天免疫和适应性免疫两部分组成,在肿瘤细胞的免疫监视、识别和杀伤中发挥着重要作用[28]。免疫系统具有特异性攻击肿瘤细胞,不断适应发展的肿瘤细胞和内在的免疫记忆等功能,所以免疫系统可以作为长期控制恶性肿瘤的有力武器。临床上超级抗原和传统治疗的联合应用表现出良好的治疗效果,均优于单用治疗方案,将来可成为免疫治疗的新思路。超级抗原具有强激活 T 细胞的作用,可对体内 5% ~20% 的 T 细胞产生刺激激活作用[29-30]。超级抗原激活 T 细胞过程无需抗原呈递细胞(APC)处理,可直接与主要组织相容性复合物 II 类分子和 TCR Vβ 结构域结合,作用过程无 MHC 限制性,同 MHC-II 类分子结合,可以增加 TCR 与超级抗原的亲和力。长期大剂量的超级抗原刺激可使 T 细胞产生免疫耐受或抑制,因此超级抗原在肿瘤免疫治疗中的应用目的是设计并构建抗肿瘤活性强且毒性降低的新型超级抗原。在对超级抗原不断改造的过程中,通过点突变,小型化等手段,超级抗原的细胞毒性在不断被削减,在保留抑制肿瘤细胞活

性的同时,消除其自身副作用成为可能。将超级抗原与Fab结合,形成偶联抗体,超级抗原对肿瘤的靶向性增强,脂质体包被同样可以使超级抗原保持稳定,增强靶向性,用药过程中可减少超级抗原的使用,减少副作用的发生。治疗方法的探索与尝试,丰富了癌症治疗的手段。随着生命科学的不断发展,人们对于超级抗原作用机理的了解程度不断加深,对于超级抗原在癌症治疗领域以及其他免疫疾病治疗领域的应用会更加广阔,超级抗原介导的免疫治疗在攻克恶性肿瘤方面的具有牢固的临床基础和充分理论依据,具有极好的发展潜力。

参考文献:

[1] Arora DR, Gautam V, Arora B. Biological Warfare: Bio Terrorism [J]. Indian Journal of Medical Microbiology, 2002, 20(1): 6-11.

[2] Xu MK, Zhang CG, Liu CX, et al. Asian Journal of Pharmcodynamics and Pharmacokinetics[J]. Asian Journal of Drug Metabolism & Pharmacokinetics, 2008, 8(2): 83-108.

[3] Amanda J. Brosnahan, Patrick M. Schlievert. Gram-positive bacterial superantigen outside-in signaling causes toxic shock syndrome[J]. FEBS Journal, 2011, 278: 4649-4667.

[4] Argudin MA, Mendoza MC, Rodicio MR. Food poisoning and Staphylococcus aureus enterotoxins[J]. Toxins, 2010, 2: 1751-1773.

[5] Fraser JD, Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins[J]. Immunol Rev, 2008, 225: 226-243.

[6] Choi Y, Kotzin B, Herron L, et al. Interaction of Staphylococcus aureus toxin "superantigens" with human T cells[J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1989, 86: 8941-8945.

[7] Krakauer T. Update on staphylococcal superantigen-induced signaling pathways and therapeutic interventions[J]. Toxins (Basel), 2013, 5(9): 1629-1654.

[8] Krakauer T, Vilcek J, Oppenheim JJ, et al. Proinflammatory Cytokines: TNF and IL-1 Families, Chemokines, TGF-β and Others[M]. Lippincott-Raven: Philadelphia, PA, USA., 1998: 775-811.

[9] Neumann B, Engelhardt B, Wagner H, et al. Induction of acute inflammatory lung injury by staphylococcal enterotoxin B[J]. J. Immunol, 1997, 158: 1862-1871.

[10] Vial T, Descotes J. Immune-mediated side-effects of cytokines in human[J]. Toxicology, 1995, 105: 31-57.

[11] Kumaran D, Eswaramoorthy S, Furey W, et al. Structure of staphylococcal enterotoxin C2 at various pH levels[J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2001, 57: 1270-1275.

[12] Weber AK, Wahn U, Renz H. Superantigen-induced T cell death by apoptosis: analysis on a single cell level and effect of IFN-γ and IL-4 treatment[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2000, 121: 215-223.

[13] Ma D, Yang W, Lu WK, et al. Treatment of malignant pleural effusion by highly agglutinative Staphylococcin combined with cisplatin[J]. Pract Diagn Ther J, 2005, 19(12): 919-920.

[14] Gou HT, Dang J. Clinical observation of 61 cases of non-small cell lung cancer with continuous radiotherapy and HAS[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2000, 27(2): 150-151.

[15] Ma HY, Zhao H, Jiao SC, et al. Clinical Observation of combination of HAS with chemotherapy in colon cancer[J]. Chin Cancer Clin, 2006, 33(18): 1058-1060.

[16] Xiong RH, Ni BQ, Wu JW, et al. Treatment for malignant neck tumor in 33 cases by Radiotherapy with HAS injection[J]. Huaxia Med J, 2003, 16(1): 87.

[17] Meng ZB, Ma YL, Kang P, et al. Clinical Study of HAS combination of the treatment of moderately advanced liver cancer with hepatic arterial chemoembolization with SEC[J]. Cancer, 2005, 25(1): 93-94.

[18] Li Z, He S, Xue H, et al. Study on preparation and tissue distribution of SEA liposomes[J]. Journal of West China University of Medical Sciences, 2002, 33(2): 299-301, 304.

[19] Ren S, Terman DS, Bohach G, et al. Intrapleural staphylococcal superantigen induces resolution of malignant pleural effusions and a survival benefit in non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2004, 126(5): 1529-1539.

[20] Lando PA, Bjork P, Abrahmsen L, et al. Immunotherapy of human colon cancer by antibody-targeted superantigens[J]. Cancer Immunol Immunother, 1995, 41(3): 162-168.

[21] Dohlsten M, Abrahmsen L, Bjork P, et al. Monoclonal antibody-superantigen fusion proteins: tumor-specific agents for T-cell-based tumor therapy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(19): 8945-8949.

[22] Xu MK, Zhang CG. Gene expression and function study of fusion immunotoxin anti-Her-2-scFv-SEC2 in *E. coil*[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2006, 70: 78-84.

[23] Song YB, Xu MK, Li YQ, et al. An iRGD peptide fused superantigen mutant induced tumor-targeting and T lymphocyte infiltrating in cancer immunotherapy[J]. Int J Pharm, 2020, 586: 1-14.

[24] Yang M, Wang M, Li XP, et al. Inhibition of constructed SEC3-ES lentiviral vector to proliferation, migration of Hela cells[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(2): 315-321.

[25] Xu MK, Wang XG, Cai YM, et al. An engineered superantigen SEC2 exhibits promising antitumor activity and low toxicity[J]. Cancer Immunol Immunother, 2011, 60(5): 705-713.

[26] Zhou JY, Liu L, Xu MK, et al. T-cell proliferation and antitumour activities of a truncated mutant of staphylococcal enterotoxin C2 with decreased cytokine secretion[J]. J Med Microbiol, 2013, 62(Pt 3): 451-456.

[27] Zhang GJ, Xu MK, Zhang HW, et al. Up-regulation of granzyme B and perforin by staphylococcal enterotoxin C2 mutant induces enhanced cytotoxicity in Hepal-6 cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 313: 1-9.

[28] Wang RF, Wang HY. Immune targets and neoantigens for cancer immunotherapy and precision medicine[J]. Cell Res, 2017, 27(1): 11-37.

[29] Herman A, Kappler JW, Marrack P, et al. Superantigens: mechanism of T-cell stimulation and role in immune responses. Annu [J]. Rev. Immunol, 1991, 9: 745-772.

[30] Llewelyn M, Cohen J. Superantigens: microbial agents that corrupt immunity[J]. Lancet Infect, 2002, 2: 156-162.