

嵌合抗原受体修饰的T细胞抗急性髓系白血病的研究进展

陶中飞 王敏 王建祥

Advances in immunotherapy of acute myeloid leukemia by using chimeric antigen receptor modified T cells Tao Zhongfei Wang Min Wang Jianxiang

Corresponding author: Wang Jianxiang, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email:wangjx@medmail.com.cn

急性髓系白血病(AML)是以髓系造血干祖细胞失控性扩增为特征的异质性肿瘤,是最常见且病死率最高的成人白血病。通过传统的化疗和造血干细胞移植治疗,60岁以下成人患者的治愈率为35%~40%,而在年龄大于60岁的患者中治愈率只有5%~15%^[1]。近年来,对抗肿瘤的过继细胞治疗逐步走向临床,主要包括:①肿瘤浸润性淋巴细胞的过继免疫治疗;②体外树突细胞致敏后T细胞输注;③T细胞受体(T-cell receptor, TCR)修饰的T细胞输注;④嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)修饰的T细胞(CAR-T细胞)输注等^[2]。其中,CAR-T技术经过26年的发展获得了举世瞩目的成就,几乎成为一种可治愈急、慢性淋巴细胞白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤等肿瘤的新方法^[3-5]。我们就CAR的构成、原理、在AML中的临床应用以及CAR-T细胞治疗的不良反应和对策作一综述。

一、CAR的构成和原理

CAR是人工合成的TCR,可重新定向和激活T细胞,从而发挥杀伤靶细胞和促自我增殖的作用。CAR由胞外靶向连接区、铰链区、跨膜区、胞内信号转导区4部分组成。胞外靶向连接区通常由单链抗体(single chain variable fragment, scFv),即识别肿瘤抗原的单克隆抗体的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)通过连接肽(Linker)连接而成。此外,某些配体和受体蛋白也被用作胞外靶向连接区,如IL-13突变蛋白、血管内皮细胞受体配体(VEGF)、抗整合素肽、自然杀伤细胞受体(NKG2D)等^[6]。铰链区往往采用CD4、CD8、IgG4分子的铰链区或IgG Fc段,灵活、适宜长度的铰链区是scFv吸附靶抗原的必要条件。研究表明IgG Fc段会与免疫细胞表面Fc受体作用而激活CAR-T细胞造成引起过多细胞因子释放、攻击自身单核细胞等脱靶效应(off-target)^[7],故前三者更常用。另据报道不同的scFv配合特定的铰链区,才能发挥最大杀伤效应^[8]。跨膜区由亲脂性的氨基酸序列组

成,主要由CD3、CD4、CD8或CD28等分子的跨膜区段组成。

胞内信号转导区的结构一直是CAR研究的重点,根据其构造的不同可以大致分为4代。第1代CAR由CD3 ζ 或Fc ϵ R I γ 单一结构域组成。第1代CAR-T细胞抗肿瘤作用有限,因其不能产生足够的IL-2,从而不能在体内持续增殖和执行杀伤作用^[9]。第2代CAR是在CD3 ζ 分子的近胞膜端加入1个共刺激因子,如CD28、CD137(4-1BB)、CD134(OX40)、CD27、ICOS、CD244等。含有CD28的第2代CAR-T细胞的IL-2分泌增加了20倍,在体内有持续增殖、杀伤靶细胞的能力^[10];含CD137的CAR-T细胞在体内具有不需靶抗原刺激的自我增殖能力^[11];加入共刺激因子CD27或ICOS具有与CD28、CD137类似的增殖和杀伤靶细胞效应^[12-13]。第3代CAR是指加入2个或2个以上共刺激因子。由于同时激活了2个共刺激因子,第3代CAR具有更强的细胞因子分泌能力和杀伤能力^[14],但在临床研究中并没有显示出更好的疗效^[15]。第4代CAR即通用细胞因子杀伤重定向T细胞(T-cell redirected for universal cytokine killing, TRUCK),其原理是在第2代CAR的基础上加入了细胞因子序列(如IL-12),通过局部释放细胞因子调节微环境、募集效应免疫细胞,对逃脱了CAR-T细胞识别的肿瘤细胞进行杀伤。TRUCK为实体肿瘤的过继细胞治疗提供了新思路^[16]。

二、CAR-T细胞在AML中的应用

目前,针对AML的CAR-T细胞治疗的研究主要集中在以下6类抗原。

1. CD33:CD33是唾液酸结合的免疫球蛋白样凝集素,属于髓系分化抗原。CD33主要表达于血液系统的髓系祖细胞、各髓系集落形成单位、成熟粒细胞、单核细胞、树突细胞^[17]。85%~98%的AML细胞表达CD33分子,且AML细胞表达CD33分子的密度显著高于CD33⁺正常细胞^[17-18]。CD33是第一个被用来作为免疫靶向治疗AML的抗原。人源化CD33单抗与卡齐霉素共轭的免疫药物——吉妥珠单抗/奥佐米星(Gemtuzumab Ozogamicin)联合化疗能够提高AML患者的生存期^[19]。因此,CD33有望成为CAR-T细胞的治疗靶点。迄今,有多个机构对CD33 CAR进行了研究。意大利米兰大学研究组构建了抗CD33 CAR并分别修饰细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)、EBV特异性细胞毒T细胞、 γ 8 δ 2T,体外试验证实三类CAR修饰淋巴细胞具有杀伤AML细胞的作用,但也有抑制正常造血细胞集落形成效应^[14,20]。他们通过AML小鼠模型,进一步证实CAR-T细胞具有体内杀伤AML细胞系的作用^[21]。美国St. Jude儿童研究医院构建的抗CD33 CAR-T经过细胞实验和动物实验被证实具有良好的杀伤性,在1:20低效靶

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.017

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院;实验血液学国家重点实验室

通信作者:王建祥,Email:wangjx@medmail.com.cn

比下可杀灭AML细胞^[22]。此外,美国Abramson癌症中心基于吉妥珠单抗制作的抗CD33 CAR-T细胞在体外和体内实验证实可清除原代AML细胞和骨髓增生异常综合征(MDS)原始细胞,但也具有对正常髓系造血干祖细胞、单核细胞的毒性^[8]。最近,我国解放军总医院对1例难治AML患者进行了自体CAR-T细胞输注的临床试验,患者于输注后2周骨髓内AML细胞由50%下降至6%,但在第5周出现复发并死亡,治疗期间患者出现轻度的细胞因子释放综合征和胆红素升高^[23]。这提示患者对自体抗CD33 CAR-T细胞输注是可以耐受的,需要临床试验进一步验证抗CD33 CAR-T细胞的杀伤效应。

2. CD123:CD123是IL-3受体 α 链,其功能是促进细胞增殖和分化。CD123在约95%AML细胞表面高表达。与CD33不同,CD123在正常造血干细胞、髓系祖细胞、树突细胞、部分B细胞、巨核细胞、单核细胞表面低表达^[24-25]。

意大利研究组通过体外实验和体内试验对比了CD33、CD123 CAR修饰CIK细胞对AML细胞的杀伤作用和正常造血的损伤。结果显示两者具有类似的杀伤AML细胞效应,但抗CD123 CAR对正常髓系造血损伤更小^[26-27]。

与此同时,美国的两个研究机构^[25,28]对另一克隆的抗CD123 CAR-T细胞进行了类似的研究,同样证明在体外和体内试验中抗CD123 CAR-T细胞具有有效杀伤原代AML细胞的作用和显著的清髓效应。因此,他们认为该抗CD123 CAR-T细胞可用于造血干细胞移植前的预处理方案。目前,FDA已批准开展抗CD123 CAR-T细胞用于治疗难治复发且预期进行异基因造血干细胞移植AML患者的I期临床试验(NCT01259495)。

3. Lewis Y (LeY):LeY是双岩藻糖基化寡糖,高表达于多种上皮来源肿瘤细胞,如乳腺癌、卵巢癌、直肠癌、胰腺癌等。约46%AML细胞表达LeY,正常组织几乎不表达^[29-30]。

澳大利亚Peter MacCallum癌症中心最早报道抗LeY CAR-T细胞对LeY阳性的上皮细胞肿瘤系可有效进行杀伤,而对正常组织没有影响^[31]。之后,他们发现多发性骨髓瘤、AML细胞表达LeY,抗LeY CAR-T细胞可对其进行有效杀伤^[30]。2013年,该研究组对4例AML患者进行了抗LeY CAR-T细胞治疗的I期临床试验,结果3例获得部分缓解后复发(最长持续缓解23个月),所有患者对抗LeY CAR-T细胞耐受性很好。复发患者体内仍然存在抗LeY CAR-T细胞和表达LeY的AML细胞,提示可能与AML细胞表达LeY的密度低有关^[29]。

4. NKG2D配体:NKG2D配体位于大多数实体肿瘤和AML、慢性髓性白血病、多发性骨髓瘤等血液肿瘤细胞,以及免疫抑制细胞、慢性炎症细胞表面。抗NKG2D配体的CAR-T细胞治疗在多发性骨髓瘤、T细胞淋巴瘤、卵巢癌等肿瘤中被证实有效^[32]。最近的一项旨在评估抗NKG2D配体的CAR-T细胞治疗安全性研究的I期临床试验正在招募AML、多发性骨髓瘤、MDS患者(NCT02203825)。

5. CD44v6:CD44v6是一种跨膜糖蛋白,与介导淋巴细

胞穿越血管壁、细胞的迁移运动等功能有关。CD44v6仅在正常人上皮组织细胞中低表达,但在AML、多发性骨髓瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤等血液系统肿瘤细胞表面高表达^[33]。意大利San Raffaele科学研究所根据比伐珠单抗(Bivatuzumab)的序列构建了抗CD44v6第2代CAR序列,通过细胞实验和动物实验表明该抗CD44v6 CAR-T细胞对AML细胞系及原代AML细胞均有显著的杀伤作用,其不良反应仅为单核细胞减少,而对正常造血干/祖细胞和角质细胞没有影响^[34]。这提示CD44v6也是一个有希望的治疗AML的CAR靶点。

6. 叶酸受体 β (Folate receptor, FR β):FR β 属于叶酸连接蛋白受体,通过糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚链在髓系造血细胞膜表面,在正常造血细胞中几乎不表达。大约70%的AML细胞表达FR β ,此外,全反式维甲酸(ATRA)可以上调急性早幼粒细胞白血病细胞的FR β 密度^[35]。最近,Powell等^[35]构建了抗FR β CAR,通过体外实验、AML细胞系和原代AML构建的动物模型证实其具有良好的杀伤AML效应,而对造血干细胞没有损伤。表明FR β 是个有前景的治疗靶点,有待临床试验进一步揭示其抗AML疗效。

三、CAR-T细胞治疗的毒性作用和对策

1. 在靶/脱肿瘤毒性 (on-target/off tumor toxicity):是指除肿瘤细胞外,正常组织细胞也表达CAR靶向的肿瘤相关抗原,从而受到CAR-T细胞攻击而导致损伤。Rosenberg研究组报道了1例晚期直肠癌患者在输注抗HER2/neu CAR-T细胞后发生了严重的在靶/脱肿瘤毒性,最终患者并发急性肺损伤而死亡^[36]。因此,CAR设计时首先选择肿瘤表面高表达而正常组织不表达或低表达的靶抗原;其次,严格控制T细胞剂量,过多的CAR-T细胞受抗原刺激后会呈指数级递增,更易引起在靶/脱肿瘤效应;再次,可引入自杀基因(suicide gene),即在构建CAR时引入如单纯疱疹病毒胸腺激酶(HSV-TK)或者凋亡通路关键基因caspase 9等自杀基因,当患者发生在靶/脱肿瘤毒性时,给予某种药物使CAR-T细胞发生凋亡,减轻毒性^[37-38]。另外,使用电穿孔转染方法使T细胞瞬时表达CAR,执行一过性杀伤功能也是一个新思路^[8]。

2. 细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS):B细胞肿瘤的CAR-T细胞治疗过程中易发生CRS,其严重程度与输注CAR-T细胞数量、肿瘤细胞数量、肿瘤靶抗原在正常组织表达的量有关。CRS诊断标准为:①连续3d以上发热;②至少有2种细胞因子呈75倍以上增长,或1种细胞因子呈250倍以上增长;③至少有低血压、低氧血症、神经系统症状其中1项表现^[39]。临床上常使用糖皮质激素联合抗IL-6R单克隆抗体——托珠单抗(Tocilizumab)进行治疗。

3. 基因突变:CAR片段常常采用逆转录病毒、慢病毒、腺病毒载体来插入T细胞基因组,理论上如果基因片段插入癌基因的突变热点区将有可能导致T细胞的恶性转化。尽管如此,迄今没有出现过CAR修饰淋巴细胞的癌变报道^[40]。

CAR-T技术给肿瘤治疗带来了一个无可估量的前景,使细胞免疫治疗领域迎来了一个新篇章。AML的治疗40多年来没有很大的变化,近10年来AML的5年总生存率一直为25.9%左右(<http://seer.cancer.gov>),难治复发性AML的治疗非常棘手,我们希望不久的将来CAR-T细胞技术会给AML患者的治疗带来革命性的改观。

参考文献

- [1] Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (12): 1136-1152. doi: 10.1056/NEJMra1406184.
- [2] Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer [J]. *Science*, 2015, 348 (6230): 62-68. doi: 10.1126/science.aaa4967.
- [3] Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 725-733. doi: 10.1056/NEJMoa1103849.
- [4] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-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. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2025.
- [5] 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. doi: 10.1056/NEJMoa1407222.
- [6] Shirasu N, Kuroki M. Functional design of chimeric T-cell antigen receptors for adoptive immunotherapy of cancer: architecture and outcomes [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32 (6): 2377-2383.
- [7] Jonnalagadda M, Mardiros A, Urak R, et al. Chimeric antigen receptors with mutated IgG4 Fc spacer avoid fc receptor binding and improve T cell persistence and antitumor efficacy [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(4): 757-768. doi: 10.1038/mt.2014.208.
- [8] Kenderian SS, Ruella M, Shestova O, et al. CD33-specific chimeric antigen receptor T cells exhibit potent preclinical activity against human acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(8): 1637-1647. doi: 10.1038/leu.2015.52.
- [9] Brocker T. Chimeric Fv-zeta or Fv-epsilon receptors are not sufficient to induce activation or cytokine production in peripheral T cells [J]. *Blood*, 2000, 96(5): 1999-2001.
- [10] Kowolik CM, Topp MS, Gonzalez S, et al. CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (22): 10995-11004.
- [11] Milone MC, Fish JD, Carpenito C, et al. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo [J]. *Mol Ther*, 2009, 17(8): 1453-1464. doi: 10.1038/mt.2009.83.
- [12] Song DG, Ye Q, Poussin M, et al. CD27 costimulation augments the survival and antitumor activity of redirected human T cells in vivo [J]. *Blood*, 2012, 119(3): 696-706. doi: 10.1182/blood-2011-03-344275.
- [13] Guedan S, Chen X, Madar A, et al. ICOS-based chimeric antigen receptors program bipolar TH17/TH1 cells [J]. *Blood*, 2014, 124(7): 1070-1080. doi: 10.1182/blood-2013-10-535245.
- [14] Marin V, Pizzitola I, Agostoni V, et al. Cytokine-induced killer cells for cell therapy of acute myeloid leukemia: improvement of their immune activity by expression of CD33-specific chimeric receptors [J]. *Haematologica*, 2010, 95 (12): 2144-2152. doi: 10.3324/haematol.2010.026310.
- [15] Till BG, Jensen MC, Wang J, et al. CD20-specific adoptive immunotherapy for lymphoma using a chimeric antigen receptor with both CD28 and 4-1BB domains: pilot clinical trial results [J]. *Blood*, 2012, 119 (17): 3940-3950. doi: 10.1182/blood-2011-10-387969.
- [16] Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(8): 1145-1154. doi: 10.1517/14712598.2015.1046430.
- [17] Walter RB, Appelbaum FR, Estey EH, et al. Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy [J]. *Blood*, 2012, 119(26): 6198-6208. doi: 10.1182/blood-2011-11-325050.
- [18] Jilani I, Estey E, Huh Y, et al. Differences in CD33 intensity between various myeloid neoplasms [J]. *Am J Clin Pathol*, 2002, 118(4): 560-566.
- [19] Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 986-996. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70281-5.
- [20] Pizzitola I, Agostoni V, Cribioli E, et al. In vitro comparison of three different chimeric receptor-modified effector T-cell populations for leukemia cell therapy [J]. *J Immunother*, 2011, 34(6): 469-479. doi: 10.1097/CJI.0b013e31821e763b.
- [21] Dutour A, Marin V, Pizzitola I, et al. In Vitro and In Vivo Antitumor Effect of Anti-CD33 Chimeric Receptor-Expressing EBV-CTL against CD33 Acute Myeloid Leukemia [J]. *Adv Hematol*, 2012, 2012: 683065. doi: 10.1155/2012/683065.
- [22] O'Hear C, Heiber JF, Schubert I, et al. Anti-CD33 chimeric antigen receptor targeting of acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (3): 336-344. doi: 10.3324/haematol.2014.112748.
- [23] Wang QS, Wang Y, Lv HY, et al. Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(1): 184-191. doi: 10.1038/mt.2014.164.
- [24] Munoz L, Nomdedeu JF, Lopez O, et al. Interleukin-3 receptor alpha chain (CD123) is widely expressed in hematologic malignancies [J]. *Haematologica*, 2001, 86(12): 1261-1269.
- [25] Gill S, Tasian SK, Ruella M, et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells [J]. *Blood*, 2014, 123 (15): 2343-2354. doi: 10.1182/blood-2013-09-529537.
- [26] Tettamanti S, Marin V, Pizzitola I, et al. Targeting of acute myeloid leukaemia by cytokine-induced killer cells redirected

- with a novel CD123-specific chimeric antigen receptor[J]. Br J Haematol, 2013, 161(3): 389-401. doi: 10.1111/bjh.12282.
- [27] Pizzitola I, Anjos-Afonso F, Rouault-Pierre K, et al. Chimeric antigen receptors against CD33/CD123 antigens efficiently target primary acute myeloid leukemia cells in vivo [J]. Leukemia, 2014, 28(8): 1596-1605. doi: 10.1038/leu.2014.62.
- [28] Mardiros A, Dos Santos 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. doi: 10.1182/blood-2012-12-474056.
- [29] Ritchie DS, Neeson PJ, Khot A, et al. Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia[J]. Mol Ther, 2013, 21(11): 2122-2129. doi: 10.1038/mt.2013.154.
- [30] Peinert S, Prince HM, Guru PM, et al. Gene-modified T cells as immunotherapy for multiple myeloma and acute myeloid leukemia expressing the Lewis Y antigen[J]. Gene Ther, 2010, 17(5): 678-686. doi: 10.1038/gt.2010.21.
- [31] Westwood JA, Smyth MJ, Teng MW, et al. Adoptive transfer of T cells modified with a humanized chimeric receptor gene inhibits growth of Lewis-Y-expressing tumors in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(52): 19051-19056.
- [32] Sentman CL, Meehan KR. NKG2D CARs as cell therapy for cancer [J]. Cancer J, 2014, 20(2): 156-159. doi: 10.1097/PPO.000000000000029.
- [33] Heider KH, Kuthan H, Stehle G, et al. CD44v6: a target for antibody- based cancer therapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2004, 53(7): 567-579.
- [34] Casucci M, Nicolis di Robilant B, Falcone L, et al. CD44v6-targeted T cells mediate potent antitumor effects against acute myeloid leukemia and multiple myeloma [J]. Blood, 2013, 122(20): 3461-3472. doi: 10.1182/blood-2013-04-493361.
- [35] Lynn RC, Poussin M, Kalota A, et al. Targeting of folate receptor β on acute myeloid leukemia blasts with chimeric antigen receptor-expressing T cells [J]. Blood, 2015, 125(22): 3466-3476. doi: 10.1182/blood-2014-11-612721.
- [36] Morgan RA, Yang JC, Kitano M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2 [J]. Mol Ther, 2010, 18(4): 843-851. doi: 10.1038/mt.2010.24.
- [37] Ciceri F, Bonini C, Marktel S, et al. Antitumor effects of HSV-TK- engineered donor lymphocytes after allogeneic stem- cell transplantation [J]. Blood, 2007, 109(11): 4698-4707.
- [38] Di Stasi A, Tey SK, Dotti G, et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy [J]. N Engl J Med, 2011, 365(18): 1673-1683. doi: 10.1056/NEJMoa1106152.
- [39] Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19- 28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(224): 224ra225. doi: 10.1126/scitranslmed.3008226.
- [40] Scholler J, Brady TL, Binder-Scholl G, et al. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(132): 132ra153. doi: 10.1126/scitranslmed.3003761.

(收稿日期:2015-04-16)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

2016年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液 PBS

胎牛血清 FBS

血红蛋白 HGB

白细胞计数 WBC

血小板计数 PLT

核因子- κ B NF- κ B

聚合酶链反应 PCR

逆转录-聚合酶链反应 RT-PCR

酶联免疫吸附实验 ELISA

动脉血氧分压 PaO₂动脉血二氧化碳分压 PaCO₂

辅助性T淋巴细胞 Th

丙氨酸转氨酶 ALT

天冬氨酸转氨酶 AST

谷氨酰转移酶 GGT

碱性磷酸酶 ALP

乳酸脱氢酶 LDH

凝血酶原时间 PT

部分激活的凝血活酶时间 APTT

EB病毒 EBV

巨细胞病毒 CMV

乙型肝炎病毒 HBV

丙型肝炎病毒 HCV

人类免疫缺陷病毒 HIV

自然杀伤细胞 NK细胞

白细胞介素 IL

干扰素 IFN

肿瘤坏死因子 TNF

红细胞生成素 EPO

血小板生成素 TPO

干细胞生长因子 SCF

粒细胞集落刺激因子 G-CSF

粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF

巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF

链霉素抗生素蛋白-过氧化物酶 S-P

粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM

细胞毒性T淋巴细胞 CTL

佛波醇酯 TPA

噻唑蓝实验 MTT实验

弥漫性血管内凝血 DIC

磁共振成像 MRI

正电子发射断层扫描 PET

乙二胺四乙酸 EDTA

十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

SDS-PAGE

二甲基亚砷 DMSO

荧光原位杂交 FISH

美国国家综合癌症网络 NCCN