

· 生物治疗 ·

化疗药物靶向肿瘤相关免疫抑制性细胞的研究进展

蒋琦, 钱其军 (东方肝胆外科医院肿瘤生物治疗科、病毒基因治疗实验室, 上海 200438)

[摘要] 肿瘤相关免疫抑制性细胞在肿瘤的发生、发展过程中发挥重要的免疫抑制作用, 肿瘤的发展和转移常伴有这些细胞的异常聚集。调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)和髓系来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)是免疫抑制性细胞网络的主要成分, 它们通过直接或间接作用负向调节其他免疫细胞, 抑制抗肿瘤的免疫反应。最新研究显示, 有些常规化疗药物除可直接杀伤肿瘤细胞外, 还可降低 Treg 和 MDSC 的数量, 抑制其功能, 从而增强抗肿瘤免疫功能。因此, 将化疗药物作为预处理方案, 凭借其免疫调节作用联合后续的过继性细胞免疫治疗可有效增强抗肿瘤免疫应答。化学免疫治疗策略将改变人们对传统化疗抗肿瘤地位的认识, 继而更加合理地应用化疗药物。

[关键词] 化疗药物; 调节性 T 细胞; 髓系来源的抑制性细胞; 化学免疫治疗; 免疫抑制性细胞

[中图分类号] R456, R73 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)02-0163-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.02.019

Chemotherapeutic targeting of cancer-induced immunosuppressive cells: an update research

JIANG Qi, QIAN Qijun (Laboratory of Gene and Viral Therapy, Department of Biotherapy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438, China)

[Abstract] Cancer-induced immunosuppressive cells play an important immunosuppressive role during the tumor development process, and the development and progression of tumors are always accompanied with abnormal accumulation of cancer-induced immunosuppressive cells. Regulatory T lymphocytes (Treg) and myeloid-derived suppressor cells (MDSC) are major components of these inhibitory cellular networks, and they can inhibit antitumor immune response through multiple mechanisms. Recent studies have provided evidence that beyond their direct cytotoxic or cytostatic effects on cancer cells, some conventional chemotherapeutic drugs and agents used in targeted therapies can promote the elimination or inactivation of suppressive Tregs or MDSCs, resulting in enhanced anti-tumor immunity. Hence, chemotherapeutics, used as a preconditioning regimen and combined with subsequent immunotherapy, can promote anti-tumor immune response. Anticancer chemoimmunotherapy strategy will change the recognition of the role for conventional chemotherapy in anticancer treatment, and it will be helpful to optimize the chemotherapy strategies more reasonably.

[Key words] chemotherapeutics; regulatory T cell; myeloid-derived suppressor cell; chemoimmunotherapy; cancer-induced immunosuppressive cell

一直以来, 肿瘤生物学领域的探索几乎完全集中于肿瘤细胞本身的研究, 而对肿瘤细胞以外的肿瘤基质组成的肿瘤微环境很少关注。近年的临床和实验研究业已证实, 肿瘤的形成是癌细胞及基质中多种细胞相互作用的结果。肿瘤基质由免疫细

胞、成纤维细胞、血管内皮等细胞成分以及细胞外基质构成^[1]。其中, 肿瘤相关免疫抑制性细胞, 主要有调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)、髓系来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)和未成熟的树突状细胞(imature dendritic cells, iDC), 对肿瘤的免疫逃逸和免疫疗法的低效性起关键作用^[2-4]。随着基础研究和临床试验的深入, 化疗药物不再是一种纯粹的细胞毒性药物, 其免疫调节作用逐渐受到重视。本文就近年来最重要的 2 种免疫抑制性细胞(Treg 和 MDSC)的免疫抑制机制及其化学免疫治疗策略作一综述。

[基金项目] 国家科技重大专项资助项目(No. 2013ZX10002-010-007)

[作者简介] 蒋琦, 硕士研究生, 研究方向: 恶性肿瘤化疗和免疫治疗的临床与基础研究. E-mail: stjiaqichina@163.com

[通讯作者] 钱其军, 教授, 博士生导师. 研究方向: 肿瘤基因-病毒治疗和免疫治疗、循环肿瘤细胞研究. E-mail: qianqj@sino-gene.cn

1 Treg 和化疗药物

1.1 Treg 20 世纪 70 年代就提出抑制性 T 细胞这一概念^[5],直到 1995 年,研究才明确 CD25(IL-2 受体 α 链)可作为小鼠 Treg 的重要表型标记^[6],此后 Treg 在肿瘤免疫逃逸中的作用备受关注。在人体内,Treg 是一个异质性群体,主要包括 CD4⁺CD125^{high} Treg、Tr1(IL-10⁺ T 细胞)和 TH3(TGF- β ⁺ T 细胞),Foxp3 是 Treg 的一个特异性的转录因子。其中,CD4⁺CD125^{high} Foxp3⁺ Treg 在多种人体肿瘤,包括肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、肾癌、卵巢癌等实体肿瘤以及淋巴瘤等血液肿瘤中都存在,在某些肿瘤中的数量还与其预后密切相关,是一个独立的预后因子。Treg 发挥免疫抑制作用的机制主要有:①通过免疫抑制因子,如白细胞介素 10(IL-10)、转化生长因子 β (TGF- β)等抑制效应细胞的功能;②通过颗粒酶和穿孔素直接杀伤效应细胞;③影响效应细胞的代谢,如高表达 CD25 大量消耗 IL-2、产生腺苷抑制效应细胞增殖;④影响树突状细胞(DC)的功能进而影响 T 细胞的活化、诱导及增殖^[7]。

1.2 靶向 Treg 的化疗药物 环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX),是一种烷化剂,可与 DNA 交联,抑制 DNA 合成,用于治疗乳腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤和淋巴瘤,是第一个被报道能够抑制 Treg 逆转免疫耐受的药物^[8]。多项研究表明,CTX 能清除荷瘤动物体内的 Treg,由于大剂量 CTX 同时还可去除其他免疫细胞,净效应为抑制抗肿瘤免疫反应。而小剂量 CTX 对其他免疫细胞的影响小,因此能增强机体的抗肿瘤免疫反应^[9,10]。另一项研究显示,小剂量 CTX 能引起小鼠体内和体外 Treg 的凋亡而不影响 CD4⁺CD25⁻ T 细胞的活力;CTX 是通过下调 FoxP3 和 GITR 蛋白来抑制 Treg 的功能^[11]。许多临床试验也表明,小剂量 CTX 能减轻 CD4⁺CD25⁺ Treg 的影响,增强 TH1 细胞,从而扭转肿瘤诱导的免疫偏倚,促发肿瘤免疫。疫苗免疫之前应用小剂量 CTX 有利于潜在的高活性 CD8⁺ T 细胞的募集^[12]。最近一项临床试验证实,疫苗免疫前 1 d 给予 CTX(200~300 mg/m²)和接种前 7 d 应用 CTX(600 mg/m²)都能清除人体内的 Treg^[13]。此外,CTX 节拍式给药可以清除晚期肿瘤患者体内 CD4⁺CD25⁺ T 细胞并恢复 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞的有效作用^[14]。因此,从化学免疫治疗的角度来看,CTX 的用药剂量、给药方式和顺序都对 Treg 有影响,需进一步优化和更多的临床试验验证。

紫杉醇(paclitaxel,PTX),属于紫杉烷类,可与微管蛋白的 β 亚单位结合,影响微管的聚合,抑制有丝分裂,最终导致细胞死亡。有研究报道,标准剂量 PTX 应用于晚期非小细胞肺癌患者,可选择性地减少 Treg 数量和抑制 Treg 功能,同时保留效应 T 细胞的功能。PTX 的选择性作用归结于其上调 Treg 的死亡受体 Fas,而对效应 T 细胞不起作用^[15]。在小鼠肺癌模型中,PTX 可能通过影响凋亡调节蛋白 Bcl-2/Bax 的表达而诱导 Treg 凋亡^[16]。多西他赛(docetaxel,DTX)同样具有免疫刺激特性,Garnett 等^[17]证实 DTX 可降低 Treg 数量,但对 Treg 的功能无影响;增强 CD8⁺ T 细胞对 CD3 交联的应答,对 CD4⁺ T 细胞无作用;增强疫苗的抗原特异性 T 细胞应答,降低了小鼠的肿瘤负荷。

标准剂量氟达拉滨(fludarabine,FA)对 Treg 具有抑制作用。Beyer 等^[18]发现慢性淋巴细胞白血病患者接受 FA 治疗后,体内 Treg 数量显著减少;体外实验发现与 FA 共培养的 Treg 有 70% 表达凋亡标志,较 CD4⁺CD25⁻ T 细胞敏感;体外混合淋巴细胞反应显示,经 FA 化疗后患者的 Treg 对 CD4⁺CD25⁻ T 细胞的抑制作用减弱。

在大鼠神经胶质瘤模型中显示小剂量替莫唑胺(temozolomide,TEM)节拍式给药能减少 Treg 在总 CD4⁺ T 细胞中的比例,并且降低 Treg 的活性^[19]。在晚期黑色素瘤患者中 TEM 能减少 Treg 数量的现象被进一步证实^[20]。还有研究表明,用吉西他滨(gemcitabine,GEM)和 FOLFOX4 治疗转移性结直肠癌,再行皮下注射集落刺激因子(GM-CSF)和 IL-2,可以使 65% 的患者 Treg 明显减少,该发现与 70% 的对治疗的客观反应率有关^[21]。来那度胺、泊马度胺通过减少 FoxP3 表达来抑制 Treg 的增殖和功能,但具体机制不明^[22]。在 A20 淋巴瘤模型中,显示来那度胺能同时降低 Treg 和 MDSC 的数量。

2 MDSC 和化疗药物

2.1 MDSC 在荷瘤小鼠的脾脏、血液及肿瘤组织广泛存在着—群强免疫抑制功能的细胞群体,来源于骨髓祖细胞和未成熟髓细胞,是树突状细胞、巨噬细胞或粒细胞的前体,称为髓系来源的抑制性细胞。小鼠肿瘤动物模型中,这群细胞共表达髓系分化抗原 Gr1 和 CD11b,可分为 2 个亚型:粒细胞样的 MDSC(CD11b⁺ Ly6G⁺ Ly6C^{low})和单核细胞样的 MDSC(CD11b⁺ Ly6G⁻ Ly6C^{high})^[3]。人体肿瘤 MDSC 的最基本识别特征还没有公认的标准,现有

的研究越来越多地用 CD33、CD11b、HLA-DR、Lin、CD14、CD15 等作为 MDSC 的表面标志,或用以上分子的不同组合作为肿瘤患者 MDSC 的鉴定标志。在多种肿瘤中发现 MDSC 表型为 CD33 和(或)CD11b 表达阳性,而 HLA-DR 和(或)Lin 不表达或低表达。与小鼠 MDSC 相似,人 MDSC 也可分为单核系 MDSC (monocytic-MDSC、M-MDSC)和粒系 MDSC (granulocytic-MDSC、G-MDSC),人体 M-MDSC 表达 CD14,而 G-MDSC 表达 CD15,这 2 类 MDSC 均表达 CD11b 和 CD33,不表达或低表达 HLA-DR 和 Lin。MDSC 主要从两方面促进肿瘤的发展:① MDSC 能表达多种促血管生成因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和(MMP),直接促进肿瘤血管形成。② MDSC 能通过高表达的精氨酸酶 1(ARG1)、诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)和活性氧簇(ROS)抑制 T 细胞介导的适应性抗肿瘤免疫和 NK 细胞与巨噬细胞介导的天然抗肿瘤免疫。例如,表达 ARG1 来分解 T 细胞赖以活化的精氨酸,下调 TCR δ 链和抑制归巢受体 CD62L 的表达;诱导 Treg 的产生;分泌 IL-10 抑制巨噬细胞和 DC 的功能,阻断 NKG2D 或膜型 TGF- β 抑制 NK 细胞功能^[23]。

2.2 靶向 MDSC 的化疗药物 吉西他滨(gemcitabine, GEM)是一种嘧啶核苷类似物的抗代谢药,可以抑制核酸还原酶和 DNA 聚合酶 α ,阻止 DNA 的合成。临床上广泛用于胰腺癌、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤的治疗。在多种肿瘤动物模型中,GEM 通过降低 MDSC 的数量来抵抗肿瘤免疫。同样地,另一种抗代谢药氟尿嘧啶(5-Fu)小剂量应用时也能诱导 MDSC 凋亡,而对 T 细胞、B 细胞及 NK 细胞的数量没有明显影响,机制可能是 MDSC 低表达胸苷酸合成酶^[24]。因此,GEM 对 MDSC 的作用主要表现为诱导凋亡。

多西他赛(docetaxel, DTX)是 PTX 的类似物,主要通过抑制 MDSC 的 STAT3 磷酸化和促使 MDSC 向 M1 分化来减弱 MDSC 的抑制作用^[25]。动物实验发现,DTX 能有效抑制小鼠肿瘤生长并降低 MDSC 在小鼠脾脏内的数量,使细胞毒性 T 淋巴细胞反应性提高。经全身照射治疗的机体产生淋巴细胞缺乏症后,MDSC 和调节性 T 细胞可以很快恢复其数量和功能,而加用 DTX 治疗则能有效阻止 MDSC 的恢复,提高放射治疗的疗效^[26]。Kodumudi^[26]等研究发现,DTX 处理组小鼠肿瘤微环境中的 MDSC 与对照组相比明显减少,进一步研究发现,处理组有高达 40% 的 MDSC 表达 CCR7 表型,而

CCR7 正是 M1 型巨噬细胞的表型。体外实验显示,DTX 作用 24 h 后,MDSC 上巨噬细胞的分化标志 MHC-II、CD11c、CD86 表达均上调。同时,DTX 可以诱导 M2 型巨噬细胞凋亡但对 M1 型细胞有保护作用。由此可见,DTX 对 MDSC 的作用表现为多方面,其中一个重要方面即表现为促进 MDSC 的分化成熟。另外,作为紫杉烷类的 PTX,在体外 1 nmol/L 的 PTX 不能诱导 MDSC 的凋亡但却可以促使 MDSC 分化为 DC,揭示了低剂量 PTX 在动物实验中降低 MDSC 水平的过程^[27]。

阿霉素(adriamycin, ADM)是蒽环类抗生素,其代谢活性物嵌入 DNA 碱基中形成复合体,抑制 DNA 合成和转录。在多种荷瘤小鼠模型中发现 ADM 具有免疫调节效应,能选择性地清除和灭活 MDSC,机制可能包括:① ADM 优先靶向高增殖活性细胞,在非干预状态下的荷瘤小鼠体内 MDSC 的增殖活力远高于 T 细胞和 NK 细胞;② ADM 能提高已较其他免疫细胞高表达 ROS 的 MDSC 持续高表达 ROS,导致 ROS 依赖的细胞凋亡。尽管 ADM 的选择性作用是暂时的,但优先靶向 MDSC 的作用提高了效应 T 细胞与免疫抑制性细胞的比例,为 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞发挥抗肿瘤免疫提供了最基本的条件。值得重视的是,与单用 ADM 比较,小鼠在接受含 ADM 的联合治疗后,其体内 MDSC 数量能较长时间维持低水平^[28]。这种现象进一步提示了化学免疫治疗策略中免疫刺激后进一步联合治疗的可能性和重要性。

阿扎胞苷(5-azacytidine, AZA)是一种去甲基化药物,在小鼠 TC-1/A9 和 TRAMP-C2 肿瘤模型中可观察到,能减少 MDSC 聚集和抑制 MDSC 功能^[29]。但是化疗药物并非都能减轻 MDSC 的负荷,某些药物反而可以诱导 MDSC 生成。CTX 在非荷瘤小鼠中可以诱导 MDSC 短暂升高。研究显示,CTX 和肿瘤均可诱导正常小鼠 MDSC 增多,两者诱导的 MDSC 都会加速肿瘤的生长,但是它们的亚型和抑制免疫功能的机制不同。CTX 诱导的 MDSC 中单核细胞样 MDSC 的比例较高,抑制性基因水平表达较低,经干扰素- γ 刺激之后,其表达上调,但抑制功能仍不及肿瘤诱导的 MDSC。而荷瘤小鼠给予 CTX 治疗后诱导的 MDSC 表型和功能介于上述两者之间,且具有更强的可塑性^[30]。

3 结语

基于对宿主-肿瘤相互作用的免疫细胞和分子机制,以及肿瘤化疗药对该机制作用的深入认识,传

统化疗药物靶向作用于肿瘤诱导产生的免疫抑制细胞网络,将是一个新的研究热点。策略性的联合化疗药的免疫治疗来改变宿主的整体内环境和局部肿瘤微环境,以及改变免疫耐受和免疫抑制的不同机制,可以维持有效、持久的抗肿瘤免疫应答。但需注意的是,在实际应用时,化疗药物的可能的分子机制、药物剂量和用药时机等细节问题仍然需要进一步设计和优化。尚需开展更多的相关研究,特别是大样本临床试验,使化学免疫治疗广泛用于恶性肿瘤的治疗成为现实。

【参考文献】

- [1] Thompson RH, Kwon ED. Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2006, 5(3), 206-211.
- [2] Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(10), 715-727.
- [3] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3), 162-174.
- [4] Colombo MP, Piconese S. Regulatory-T-cell inhibition *versus* depletion: the right choice in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(11), 880-887.
- [5] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, *et al*. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949.
- [6] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, *et al*. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases [J]. *J Immunol*, 1995, 155(3), 1151-1164.
- [7] 曾益新, 吕有勇, 朱明华, 等. 肿瘤学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012; 281-282.
- [8] North RJ. Cyclophosphamide-facilitated adoptive immunotherapy of an established tumor depends on elimination of tumor-induced suppressor T cells [J]. *J Exp Med*, 1982, 155(4), 1063-1074.
- [9] Sharabi A, Ghera NH. Breaking tolerance in a mouse model of multiple myeloma by chemoimmunotherapy [J]. *Adv Cancer Res*, 2010, 107, 1-37.
- [10] Wada S, Yoshimura K, Hipkiss EL, *et al*. Cyclophosphamide augments antitumor immunity: studies in an autochthonous prostate cancer model [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10): 4309-4318.
- [11] Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, *et al*. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative [J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(2), 336-344.
- [12] Chen G, Emens LA. Chemoimmunotherapy: reengineering tumor immunity [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(2), 203-216.
- [13] Nizar S, Copier J, Meyer B, *et al*. T-regulatory cell modulation: the future of cancer immunotherapy? [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(11), 1697-1703.
- [14] Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, *et al*. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(5), 641-648.
- [15] Zhang L, Dermawan K, Jin M, *et al*. Differential impairment of regulatory T cells rather than effector T cells by paclitaxel-based chemotherapy [J]. *Clin Immunol*, 2008, 129(2), 219-229.
- [16] Liu N, Zheng Y, Zhu Y, *et al*. Selective impairment of CD4+CD25+ Foxp3⁽⁺⁾ regulatory T cells by paclitaxel is explained by Bcl-2/Bax mediated apoptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(2), 212-219.
- [17] Garnett CT, Schlom J, Hodge JW. Combination of docetaxel and recombinant vaccine enhances T-cell responses and anti-tumor activity: effects of docetaxel on immune enhancement [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(11), 3536-3544.
- [18] Reinartz S, Pfisterer J, du Bois A, *et al*. Suppressive activity rather than frequency of FoxP3⁽⁺⁾ regulatory T cells is essential for CA-125-specific T-cell activation after abagovomab treatment [J]. *Hum Immunol*, 2010, 71(1), 36-44.
- [19] Banissi C, Ghiringhelli F, Chen L, *et al*. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(10), 1627-1634.
- [20] Ridolfi L, Petrini M, Granato AM, *et al*. Low-dose temozolomide before dendritic-cell vaccination reduces (specifically) CD4+CD25+ Foxp3⁽⁺⁾ regulatory T-cells in advanced melanoma patients [J]. *J Transl Med*, 2013, 11, 135.
- [21] Correale P, Cusi MG, Tsang KY, *et al*. Chemo-immunotherapy of metastatic colorectal carcinoma with gemcitabine plus FOLFOX 4 followed by subcutaneous granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2 induces strong immunologic and antitumor activity in metastatic colon cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(35), 8950-8958.
- [22] Galustian C, Meyer B, Labarthe MC, *et al*. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(7), 1033-1045.
- [23] Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer [J]. *J Immunol*, 2009, 182(8), 4499-4506.
- [24] Vincent J, Mignot G, Chalmin F, *et al*. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(8), 3052-3061.
- [25] Kodumudi KN, Woan K, Gilvary DL, *et al*. A novel chemo-immunomodulating property of docetaxel: suppression of myeloid-derived suppressor cells in tumor bearers [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(18), 4583-4594.

表3 药品库存分类管理

类别	数量 (种)	数量 占比 (%)	数量累 计占比 (%)	金额占比 (%)	金额累 计占比 (%)	采购间 隔时间 (t/d)
A	216	18.5	18.5	70.5	70.5	7
B	342	29.2	47.7	24.8	95.3	15
C	612	52.3	100.0	4.7	100.0	30

药品采购困难,易造成药品短缺。因此,延长此类药品的采购周期、加强储备是避免药品短缺、保障临床用药的关键。将ABC分类法用于药品库存管理,结合药品的特殊性,加强麻醉药品、临床必需药品、紧缺药品及应急药品的储备,合理设定各类药品的库存上下限。将每种药品的库存上、下限输入管理软件,根据药品消耗适时报警,药品保管员根据报警结合药品实际用量,合理调整药品采购计划,不仅能满足库存周转率的要求,还能减少药品短缺。

3.2.2 调整药品采购周期 此前我院实行的是每月2次大采购,然后,据临时需要,随时补充。这样的采购计划滞后于临床需求,易导致药品短缺。现改为每月4次采购计划,缩短采购周期,虽然工作量有所增加,但是能全面了解药品库存,采购计划更周全。

3.2.3 医院内药品供应链实行实库存管理 以往药品管理多实行金额管理,为适应现代物流及供应需要,2012年10月起,我院药品供应链实行药品库存数量管理模式。药库保管员制订采购计划时可根据药库的库存及用量,还可以参考药房的药品库存。尤其是对用量少的药品,药品采购计划可参考各药房的药品库存,避免药品积压或药品过期;也可避免因多个药房、供应复杂导致的药品短缺。实库存管理是供应链管理的前提,也是药品供应的一大突破。

3.2.4 加强短缺药品的沟通 药品未及时到货时,药品保管员了解缺货原因及到货时间,应及时通知采购员,早发现、早防范。对短缺药品,药品保管员在药品沟通本上做好记录,药品一旦到货,及时通知

药房,并立即办理药品入库及出库手续,保证药房药品的正常调配。

4 结论

药品供应由原料来源、药品生产、药品流通、药品使用、药品监管等众多环节组成。如缺乏统一管理,势必导致药品的短缺。药品招标政策、药品定价机制的不断完善与药品供应链的实施,加强短缺药品的预警与管理,将减少药品短缺现象,保障药品供应。

针对临床必需、不可替代、用量不确定、企业不常生产的抢救用药及罕见病用药,如抗蝮蛇毒血清、乙酰胺、二巯基丙磺酸钠等,以省或地区为单位建立此类药品的储备制度,由专门机构及专人负责该类药品的采购、储备及调拨。对此类药品,医疗机构少量备货,急需时由专门机构调拨,可解决医疗机构备货平时用不上、抢救时不够用的矛盾。

【参考文献】

- [1] 赵志刚,朱乐婷,王莉文.全国11省市42家医院临床应用药品供应短缺现状调研分析[J].中国医院药学杂志,2008,28(1):65-66.
- [2] 戴岱,江滨,韩晨,等.我国短缺药品现状调查分析[J].中国药房,2010,21(9):785-787.
- [3] 冯洁.药品供应工作中缺货情况分析及其应对措施[J].中国医院药学杂志,2012,32(1):52-54.
- [4] 姜思通,王志,刘晓燕.2007年我院药品供应短缺品种分析[J].中国药业,2008,17(20):53.
- [5] 郭莹,张惠玲,陈晶,等.日本药品价格政策研究及对我国的启示[J].中国药物经济学,2010(4):63-67.
- [6] 姚立新,Boehm G,郑强.美国药品短缺及FDA采取的应对策略[J].中国新药杂志,2012,21(20):2359-2367.
- [7] 张翠莲,梅丹,李大魁.我国应对部分药品短缺的策略初探[J].中国药房,2009,20(25):1933-1935.
- [8] 张海波,姜宁玲,王长青.部分药品短缺的成因分析与应对策略[J].南京医科大学学报,2012,4(2):115-117.

[收稿日期] 2013-11-29 [修回日期] 2014-07-10

[本文编辑] 李睿旻

(上接第166页)

- [26] Kodumudi KN, Weber A, Sarnaik AA, et al. Blockade of myeloid-derived suppressor cells after induction of lymphopenia improves adoptive T cell therapy in a murine model of melanoma[J]. J Immunol, 2012, 189(11):5147-5154.
- [27] Michels T, Shurin GV, Naiditch H, et al. Paclitaxel promotes differentiation of myeloid-derived suppressor cells into dendritic cells *in vitro* in a TLR4-independent manner[J]. J Immunotoxicol, 2012, 9(3):292-300.
- [28] Alizadeh D, Trad M, Hanke NT, et al. Doxorubicin eliminates myeloid-derived suppressor cells and enhances the efficacy of adoptive T-cell transfer in breast cancer[J]. Cancer

Res, 2014, 74(1):104-118.

- [29] Mikysková R, Indrová M, Vlková V, et al. DNA demethylating agent 5-azacytidine inhibits myeloid-derived suppressor cells induced by tumor growth and cyclophosphamide treatment[J]. J Leukoc Biol, 2014, 95(5):743-753.
- [30] Mikysková R, Indrová M, Pollaková V, et al. Cyclophosphamide-induced myeloid-derived suppressor cell population is immunosuppressive but not identical to myeloid-derived suppressor cells induced by growing TC-1 tumors[J]. J Immunother, 2012, 35(5):374-384.

[收稿日期] 2014-12-18 [修回日期] 2015-01-26

[本文编辑] 李睿旻