

个性化医疗在免疫治疗中的应用：基于适应性免疫受体库指标的综合探讨

乔宇涵

湖南工业大学 生物医学纳米材料与器件湖南省重点实验室，湖南省株洲市，412007；

摘要：个体化医疗是通过对患者基因、免疫和分子层面的特征全面解析制定针对性的治疗方案，近年来已经逐渐成为应对免疫介导性炎症疾病（IMIDs）和部分恶性肿瘤治疗难题的重要性策略。传统的免疫抑制手段和部分生物制剂在临床实践中虽然取得了一定的成效，但是由于患者在免疫细胞的构成和病理机制上存在的明显差异，导致治疗效果会存在较大的波动。适应性免疫受体库（AIRR）提供的包括T细胞与B细胞的克隆多样性、扩增情况以及特定序列特征的信息，为阐明病理免疫机制、预测治疗反应和动态监测免疫重构提供了全新的思路和设想。本文在系统地回顾个体化医疗的基本概念、IMIDs的临床现状与面临的挑战、AIRR技术的基本原理及检测方法基础上，重点探讨了基于AIRR指标构建的个性化免疫治疗策略的研究进展，并且展望了未来的发展方向，为精准免疫治疗提供了理论性的依据还有实践性的参考。

关键词：个性化医疗；适应性免疫受体库；免疫治疗；免疫介导性炎症性疾病；生物标志物

DOI：10.69979/3029-2808.25.03.040

分子生物学和高通量测序技术迅猛前进，更精细和个体化的医疗策略正在逐步替代传统的治疗方法。在免疫介导的炎症性疾病和部分肿瘤的治疗中，同一方案在不同患者身上的疗效，由存在于患者免疫系统的复杂构成和个体间的差异而导致可能截然不同。因此，当前研究的热点集中于科学的评估患者的免疫状态、准确识别关键病理性克隆以及预测免疫治疗效果。适应性免疫受体库（AIRR）是免疫细胞独有“指纹”的体现，通过深入解析T细胞和B细胞受体的序列信息，反映整体免疫应答水平，追踪病理性免疫细胞的动态变化，个体化医疗具备创新的技术支持和全新的理论依据。本文详细探讨了个体化医疗的基本概念、免疫介导性炎症性疾病治疗的现状与不足、AIRR的原理及检测方法，以及如何利用AIRR指标构建个性化免疫治疗，为精准治疗的实现提供了新思路和未来方向的展望。

1 个性化医疗的基本内涵与发展背景

个性化医疗，又称精准医疗，是对患者的基因、蛋白、代谢和免疫等多维生物指标进行分析，设计专门针对个体不同特点的治疗方案，可以提升治疗的效果并且减少可能存在的副作用。

随着理论基础的不断完善，传统治疗方案未能充分考虑个体之间的细微差异，往往依赖于大规模的统计数据来制定。而个性化医疗通过利用高通量检测技术全面揭示每个患者各异的分子特征和免疫状态从而更加注重因人而异。而技术驱动下的临床转化让高通量测序、

单细胞测序以及多组学数据整合技术奠定了实现个体化治疗坚实的基础。随着应用领域的不断拓展，个性化医疗一开始主要集中于肿瘤和遗传疾病的诊断和治疗上的这一理念到目前已开始逐渐渗透到免疫介导性炎症性疾病、代谢性疾病以及传染病等多个领域。免疫系统作为机体的主要防御机制，可以通过个体化医疗方法为患者量身定制治疗方案，逐步突破传统治疗模式的局限，为患者提供更加精准和个体化的治疗选择，解决因调控失衡引发的多种疾病。

2 免疫介导性炎症性疾病的现状与挑战

免疫介导性炎症性疾病（IMIDs）^[1]如：系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠病、免疫性肾病以及部分神经系统自身免疫疾病等涵盖了免疫系统异常活跃的多种疾病，会触发持续或急性的炎症反应，严重可能导致组织受损和器官功能障碍。

临床表现和病理特征的多样性上，免疫介导性炎症性疾病（IMIDs）的病理机制中共性与明显的个体化差异共存。从具体免疫细胞亚群的比例、克隆扩增状态以及分泌的细胞因子谱方面而言，大多数患者虽然均显示T/B细胞的异常激活，但各患者之间存在显著性的差异。这种差异可能使得疾病活动程度和器官受累情况各异，给临床诊断和治疗带来了极大的挑战，与患者体内免疫细胞的分布、遗传背景以及所处环境等多种因素有关。

那么也会存在治疗手段及其局限性。传统治疗方法是使用抗炎症药物^[2]，包括糖皮质激素、非甾体抗炎药、

免疫抑制剂等,然而长期使用可能会导致严重的诸如骨质疏松、肾功能损害和高血压等副作用。近年来,IMI Ds 治疗出现了生物制剂(如抗 TNF- α 、抗 IL-17 抗体)及小分子靶向药物^[3]。目前在临床上仍存在部分患者对上述新药无反应或易发生耐药现象可能是由于免疫系统中病理性克隆的异质性及对药物的不同敏感性导致。

为了解决疾病预测与疗效监测的难题。提前评估患者对方案的反应以及对免疫状态变化进行实时监控在 IMIDs 的治疗中至关重要^[4]。目前普遍采用的药物浓度监测(TDM)和体外免疫细胞功能检测,可以反映药物的代谢情况和细胞反应,但存在病理性免疫克隆动态变化的捕捉不够精细的问题。

3 适应性免疫受体库(AIRR)指标的基本原理及检测技术

适应性免疫受体库(AIRR)涵盖了体内所有 T 细胞和 B 细胞受体,详细记录了免疫细胞在遇到特定抗原后所经历的克隆扩展和进化过程,反映了免疫系统对外来病原体的整体防御能力。

免疫受体的生成与多样性机制方面,TCR 和 BCR 的多样性主要依赖于基因重排机制^[5]。在淋巴细胞分化过程中,V(可变)、D(多样性)和 J(连接)基因片段以随机组合的方式拼接在一起,还伴随着核苷酸的随机插入或缺失,进一步丰富了序列的多样性。高通量测序技术的应用改变了很多。随着 Illumina 等高通量测序平台的问世,研究者现在可以同时检测成千上万,甚至上百万个免疫受体序列。近年来,新开发的 IR-Rep-Seq-plus 7-Chain Cassette 技术^[6]大大提高了测序的覆盖面和数据的精确性,可以在同一反应体系内同时扩增 TCR 的 α 、 β 、 γ 、 δ 链以及 BCR 的重链和轻链^[7]。另外,干血斑采样和微流控芯片等新技术的出现,为大规模临床检测提供了可能性,使得样本采集变得更为便捷且微创。

数据处理与指标构建尤为关键。海量的高通量测序数据需要借助先进的生物信息学工具进行处理。常用的软件和算法可以快速完成数据质量控制、序列拼接、克隆鉴定以及计算多样性指标,例如 MiXCR、IMG/HighV-QUEST、VDJtools 等; Shannon 指数、Simpson 指数和 Gini 系数等指标能够量化免疫受体库中各克隆的数量和分布均匀性; Morisita-Horn 指数和 Jaccard 指数对于追踪病理性免疫细胞在不同时期和不同组织间的迁移具有重要意义。可以用于评估不同样本之间克隆重叠情况。

单细胞测序与多组学数据整合至关重要。近年来,

单细胞 RNA 测序技术的兴起为解析免疫细胞的功能状态和表型提供了全新视角。单细胞测序可以了解细胞的功能状态、分化谱系及其信号通路的激活情况,使得研究者可以获得单个细胞的免疫受体序列,并同步获取其转录组信息。

4 基于 AIRR 指标的个性化免疫治疗策略

精准医学领域的重要研究方向之一就是基于 AIRR 指标实现个性化免疫治疗。我们可以利用对免疫细胞克隆多样性以及其特异性序列特征的深入解析为患者分层、预测治疗效果、监控治疗过程以及开发新药提供科学依据。

个性化治疗的起点指,在治疗前采集患者外周血或病灶组织样本构建出基线免疫受体谱。利用高通量测序获得 TCR 和 BCR 序列数据,揭示患者免疫系统的初始状态。我们可以利用统计多样性指标和克隆丰度分布对患者进行风险分层,筛选出对某种治疗方案可能响应更好的亚群,为临床个性化用药提供宝贵参考。病理性免疫细胞的动态变化在免疫治疗过程中对疗效具有重要影响。我们能够连续采样和高通量测序实时监控患者治疗前、中、后的免疫受体谱变化,比较不同时期的克隆扩增情况和多样性变化,及时发现一些耐药或异常扩增的病理性克隆。克隆扩增、克隆消退与耐药机制分析意味着落到实处。病理性免疫细胞的克隆扩增和消退情况在免疫治疗中直接反映了治疗对免疫系统调控的效果。AIRR 指标可以让我们辨识出那些在治疗过程中与耐药和复发风险密切相关,往往异常扩增或长期存在的克隆。联合多组学数据构建精准预测模型关键且重要。单一的 AIRR 指标已经能够反映免疫受体的多样性和克隆结构,为了能构建出更加全面的患者免疫图谱可以将其与基因组、蛋白质组以及单细胞转录组等多种数据进一步结合。为了更准确地评估患者对免疫治疗的反应,整合这些多维数据建立起多因素预测模型。已有研究人员尝试多组学整合策略,将 TCR 多样性^[8]、特定基因突变以及细胞因子水平等多项指标纳入综合模型预测患者对 PD-1 抑制剂治疗的疗效,大大提高了预测的准确性。

临床上可以基于上述数据分析为每位患者制定个性化免疫治疗方案。在治疗过程中根据基线免疫谱选择合适的药物组合后,利用动态监控数据实时评估疗效,对存在耐药风险的患者采取联合治疗、调整药物剂量或更换治疗方案以实现精准干预。个性化医疗的重要优势之一正是这种“动态反馈—实时调整”的闭环管理模式。

5 面临的挑战与未来展望

目前基于 AIRR 指标的个性化免疫治疗展现出巨大潜力,但是在向临床转化过程中存在着不少挑战。在样本采集及检测技术存在局限性方面目前大部分检测依赖于外周血中的 PBMCs^[9],而不同组织中免疫细胞的组成可能存在较大差异,无法确保所采集样本具有代表性。虽然干血斑和微创采样技术在一定程度上改善了这一状况,但捕获低丰度克隆信息仍存在困难;在高通量测序中,免疫受体种类繁多,下采样问题时常导致部分低频克隆信息丢失。为此,研究人员需要不断开发新的数据校正算法和统计模型,提高检测的灵敏度和数据的可靠性;将 AIRR 数据与单细胞转录组、蛋白质组、代谢组等多种数据高效整合,构建可用于临床决策的综合预测模型是未来研究的重点。然而,目前需要跨学科团队的紧密协作克服在数据标准化、跨平台兼容性以及高计算资源需求等方面存在的诸多难题;建立一个实时监控免疫受体谱变化的反馈系统为临床上动态调整治疗方案提供依据意义重大。未来需要开发出自动化、标准化的检测和分析平台,实现数据采集、处理、解读与临床反馈的一体化闭环管理,进一步提升个性化治疗的实时性和准确性;需要跨中心临床验证与大样本数据积累,解决目前基于 AIRR 指标的研究多为单中心、小样本的探索性研究。

6 结论

总之,目前根据精准评估每位患者免疫特征的个性化医疗核心去制定的个体化的治疗方案正在逐步改变传统免疫治疗模式。我们可以通过对适应性免疫受体库的深入解析揭示免疫细胞在疾病进程中的动态变化,为患者分层、预测疗效和监测耐药提供全新的方法。基于 AIRR 指标的精准免疫治疗策略会随着当前在样本采集、数据整合和实时监控等方面随着高通量测序、单细胞测序和大数据分析技术的不断进步面临的一些技术与临床转化的挑战,必将迎来更广阔的发展前景。未来为 IMiDs 及其他复杂疾病患者带来实质性的疗效提升,有望通过跨学科合作与多中心临床验证构建出一整套完善的个性化治疗体系,实现免疫治疗从传统经验型向精准定制化的转变。

参考文献

[1]Agrawal M, Shah S, Patel A, Pinotti R, Colombel JF, Burisch J. Changing epidemiology of immune-mediated inflammatory diseases in immigrants: A systematic review of population-based

studies. *J Autoimmun.* 105(2019), p. 102303.

[2]McInnes IB, Gravalles EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 21(2021), pp. 680-686.

[3]van Dieren JM, Kuipers EJ, Samsom JN, Nieuwenhuis EE, van der Woude CJ. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 12(2006), pp. 311-27.

[4]Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJ. Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J.* 2007; 83:251-60.

[5]Chatenoud L. Biotherapies targeting T and B cells: from immune suppression to immune tolerance. *Curr Opin Pharmacol.* 23 (2015), pp. 92-7.

[6]Benichou J, Ben-Hamo R, Louzoun Y, Efroni S. Rep-Seq: uncovering the immunological repertoire through next-generation sequencing. *Immunology.* ;135(2012), pp. 183-91.

[7]Arnaout R, Lee W, Cahill P, Honan T, Sparrow T, Weiland M, et al. High-resolution description of antibody heavy-chain repertoires in humans. *PLoS One.* ;6(2011), p. e22365.

[8]Laydon DJ, Melamed A, Sim A, Gillet NA, Sim K, Darko S, et al. Quantification of HTLV-1 clonality and TCR diversity. *PLoS Comput Biol.* ;10(2014), p. e1003646.

[9]Robert L, Tsoi J, Wang X, Emerson R, Homet B, Chodon T, et al. CTLA4 blockade broadens the peripheral T-cell receptor repertoire. *Clin Cancer Res.* ;20(2014), pp. 2424-32.

作者简介: 乔宇涵, 1999年6月1日, 男, 汉族, 山东省枣庄市, 学生, 硕士研究生, 湖南工业大学生命科学与化学学院, 研究方向: 生物医学纳米材料与器件。

基金项目: 基于多组学研究筛选与鉴定新型冠状病毒感染患者疾病转归的外周血生物学标志物 2020SK3005。