

内部资料

医学参考资料

(肿瘤国外资料选编之一)

(六)

湖南医学院
湖南省革委会生产指挥组科技情报服务站

一九七二年十一月

毛主席语录

应当积极地预防和医治人民的疾病，推广人民的医药卫生事业。

人类总得不断地总结经验，有所发现，有所发明，有所创造，有所前进。停止的论点，悲观的论点，无所作为和骄傲自满的论点，都是错误的。

吸收那些用得着的東西，拒絕那些用不着的東西，增加那些自己所特有的東西。

目 录

一、肿瘤病因发病学:

病毒和人类的癌症	1
癌细胞的抗原	8
人类肿瘤免疫学的研究动态	11

〔文摘〕

013 工业环境与肿瘤发生的关系	15
014 吸烟与泌尿道下部癌症的关系	15
015 儿童时代接触过原子弹爆炸的日本人的癌症	16

二、肿瘤的诊断和治疗:

癌症化疗的现状	17
关于提高抗癌药物疗效的研究	29
局部动脉内长期滴注化疗药物治疗肿瘤	33
局部动脉内应用多种化疗药物治疗肿瘤的效果及其付作用	44
多种抗癌药合并治疗扩散性癌	48

〔文摘〕

016 利用核磁共振法诊断癌症	50
017 一种肺癌的早期检验方法	50
018 化疗后病人的生存期及其与体外淋巴细胞芽生反应的关系	51

三、白血病:

白血病的病因学	52
关于白血病本质的新观点	61
白血病的流行病学	64
急性白血病的治疗概念正在改变	65

〔文摘〕

019 卡介苗接种与白血病	74
020 急性白血病的化疗、免疫能力、免疫抑制和预后	74

四、简讯:

第八届世界癌会议	75
国际癌症研究	75
德意志联邦共和国的癌症预防计划	76

病毒和人类的癌症

关于病毒可引起人类癌症的论点主要是根据在他种动物（特别是实验动物）中的观察类推的。

癌病毒的研究法

病毒可以下列两种形式存在：(1) 一种成熟的感染性病毒小粒 (virion)，即可鉴定的病毒颗粒；(2) 一种营养型 (vegetative form)。病毒小粒由一个以上的脱氧核糖核酸 (DNA) 或核糖核酸 (RNA) 分子组成，外面包有一个蛋白质外壳。当病毒回到细胞内时，即脱去蛋白质外壳留在后面，而营养型则散开，并且通过侵占宿主细胞的某些生化成功能而得到复制。

在鉴定一种病毒并且证明它是致癌病毒时，须应用很多技术：(1) 电子显微镜最常用用来发现可疑的致癌病毒，因为这些病毒都有一种特殊的形态。(2) 细胞培养也是鉴定一种病毒和估计它致癌的可能性的一种早期步骤。(3) 免疫学方法，包括补体结合试验和免疫荧光、细胞裂解以及中和抗体试验，都是很敏感的，对于测定一种病毒及其蛋白质和抗病毒抗体都是有用的。(4) 生物化学的和分子生物学的方法现在也正用来检查在细胞内病毒发生的变化。(5) 病毒与癌的关系的流行病学调查，一般有三个目的：对从人到人或从动物到人传播疾病、或患病的人共同接触某些病原的证据进行评价；研究在时间或地理位置方面一种癌和一种病毒相伴发生的变化；对在癌症病人中，某种特殊病毒引起的预先传染发病率比对照组高的证据进行评价。

下面分述两类致癌病毒。

致癌的 DNA 病毒

“乳—多—泡” (Papova) 病毒：

“乳—多—泡”病毒是一类小的 DNA 病毒，包括引起乳头瘤 (Papilloma)、多瘤 (Polyoma) 以及猴空泡形成的病毒 (Simian vacuolating viruses)，因此而得名。乳头瘤病毒的致癌机制尚不很清楚，这种病毒在细胞培养中生长不良。

其他两种“乳—多—泡”病毒〔多瘤病毒和猴病毒 40 (SV40)〕在细胞培养中生长良好，最好用来研究肿瘤的发生。多瘤病毒在成年小白鼠中天然存在而无明显疾病，但当注入新生的啮齿类中，则产生几种不同的肿瘤。在恒河猴肾细胞培养中发现的 SV40 注入新生的田鼠中产生肉瘤。这两种病毒的物理性质与乳头瘤病毒相似，但小一些。

多瘤病毒和猴病毒 40 两者对细胞都可引起下列两种后果之一：(1) 病毒得到繁殖

同时使易感细胞 (Permissive cell) 裂解; (2) 使细胞转化 (Transformation) (图 1)。这种繁殖性的感染常在天然宿主的易感细胞中发生, 与对动物致病的病毒引起宿主细胞裂解的情况相似。感染过程的主要步骤如下: (1) 病毒吸附于细胞膜上, 然后进入细胞;

(2) 在宿主细胞核膜处病毒 DNA 脱去外壳; (3) 在细胞核内, 一部分亲代病毒 DNA 转录〔或仿制(transcription)〕而形成早期病毒的信使 RNA(m RNA); (4) 早期病毒的信使 RNA 译成与病毒 DNA 合成以及正在改变中的细胞代谢有关的“早期”蛋白质; (5) 复制病毒 DNA; (6) 子代病毒 DNA 转录而形成后期病毒的信使 RNA; (7) 后期病毒的信使 RNA 译成病毒外壳和其他蛋白质; (8) 在细胞核内病毒自行装配; (9) 细胞裂解。

多瘤病毒和猴病毒 40 使细胞转化代表一种永久的遗传变化, 在异种宿主的不感受细胞 (nonpermissive cell) 中最易研究。在转化过程中, 仅发生病毒感染中某些最初的步骤, 不产生病毒 DNA、外壳蛋白质和感染性病毒, 可能是因为缺乏某种宿主-细胞功能。病毒不使细胞裂解, 但病毒的 DNA 并入宿主细胞的基因组内, 与宿主细胞的基因组一起复制, 因而可改变宿主细胞的某些性质 (图 1)。通过转化了的细胞与易感细胞融合在一起, 病毒便得以“挽救”, 因此引起细胞裂解, 成熟的感染性病毒小粒就放出来了。迅速生长的细胞和被辐射或因其 DNA 中并入异常硷基而受损伤的那些细胞更易发生转化, 这表明当宿主细胞合成或修补 DNA 时, 病毒 DNA 较易于并入。

随着转化, 细胞失去对环境控制的某些反应, 例如局部因素 (Topographic factor) 抑制 DNA 的合成〔“局部抑制” (Topoinhibition)〕。正常细胞与相邻的细胞接触时, 其反应是变成不活动的 (接触抑制) 并停止分裂 (抑制有丝分裂)。转化了的细胞可互相活动, 并且可分裂成为数层。转化了的细胞膜表面的一些改变与失去接触抑制有很大的关系。在猴病毒 40 引起细胞转化前后, 分析小白鼠成纤维细胞的细胞膜, 证明糖蛋白成分有改变。

一种病毒特异性肿瘤抗原 (“T 抗原”) 是一种早期的病毒基因产物, 可能参与刺激细胞 DNA 的合成 (诱导功能)。T 抗原存在于转化了的细胞核内而不存在于病毒本身。T 抗原的功能尚不清楚, 但它确能作为病毒转化作用的一种有用的指标。另一种抗原是肿瘤特异性移植抗原, 存在于转化了的细胞上, 对引起细胞转化的病毒有特异性, 但病毒本身缺乏这种抗原。这种抗原存在于细胞表面, 现在认为它是移植肿瘤被宿主动物特异免疫排斥的原因。

腺病毒

腺病毒是在其他哺乳动物中引起癌的人类病毒。腺病毒引起人类的急性呼吸道和眼部疾病, 但尚未证明引起癌症。在培养细胞中, 腺病毒引起细胞转化, 这种转化了的细胞能产生新的病毒。腺病毒引起细胞转化的能力与病毒 DNA 的完整性有关。完整的病毒 DNA 能引起细胞转化, 而失去完整性的 DNA 则不能。

疱疹病毒

在所有已知能致动物肿瘤的病毒中, 疱疹病毒是与人类癌症最有关系的一类。疱疹病毒传染的特征是它的潜伏性。在宿主细胞与病毒之间存在一种平衡, 只有在平衡被打破时, 传染才表现出来, 如人类疱疹病毒 (即单纯疱疹病毒) 引起常见的唇疱疹和热疱疹。

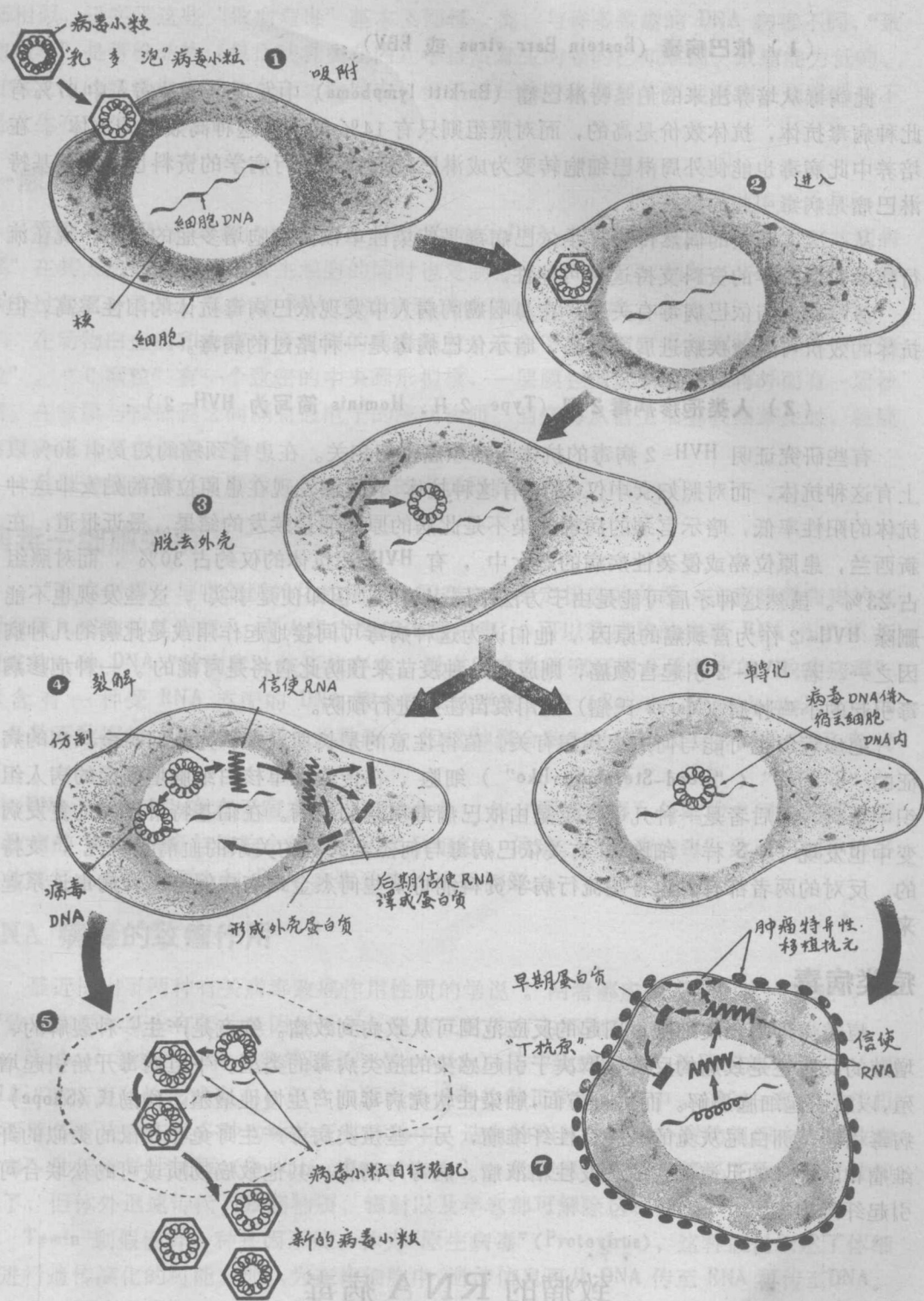


图1 “乳-多-泡”病毒与细胞的相互关系的假想略图

最后结果为细胞裂解同时产生新病毒(5), 或病毒特异性蛋白引起细胞转化(7)。

(1) 依巴病毒 (Epstein Barr virus 或 EBV) :

此病毒从培养出来的伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma) 中发现, 这种病人中 87% 有此病毒抗体, 抗体效价是高的, 而对照组则只有 14% 的人有这种高效价的抗体。在培养中此病毒也能使外周淋巴细胞转变为成淋巴样细胞。流行病学的资料也支持伯基特淋巴瘤是病毒引起的。

从一次实验室的偶然传染提示依巴病毒是传染性单核白细胞增多症的病原, 现在流行病学和免疫学的资料支持这种可能性。

鼻咽癌也与依巴病毒有关系。在鼻咽癌的病人中发现依巴病毒抗体的阳性率高, 但抗体的效价可随着疾病进展而增高, 暗示依巴病毒是一种路过的病毒。

(2) 人类疱疹病毒 2 型 (Type 2 H. Hominis 简称为 HVH-2) :

有些研究证明 HVH-2 病毒的抗体与宫颈癌密切相关。在患宫颈癌的妇女中 80% 以上有这种抗体, 而对照妇女中仅 30% 有这种抗体。过去发现在患原位癌的妇女中这种抗体的阳性率低, 暗示宫颈的病毒感染不是此病的原因而是续发的结果。最近报道: 在新西兰, 患原位癌或侵袭性疾病的妇女中, 有 HVH-2 抗体的仅约占 30%, 而对照组占 23%。虽然这种矛盾可能是由于方法不同引起的, 但即使是事实, 这些发现也不能删除 HVH-2 作为宫颈癌的原因, 他们认为这种病毒可间接地起作用或是此病的几种病因之一。若 HVH-2 引起宫颈癌, 则应用一种疫苗来预防此病将是可能的。一种疱疹病毒引起的小鸡肿瘤 (Marek 氏瘤) 能用疫苗注射进行预防。

疱疹病毒也可能与何杰金氏病有关。值得注意的是长期以来认为是何杰金氏病的病征的 “R-S 样” (“Reed-Sternberg-like”) 细胞, 在传染性单核白细胞增多症的病人组织中也有, 而后者是一种几乎肯定是由依巴病毒引起的疾病。在伯基特淋巴瘤的复发病变中也发现 “R-S 样” 细胞。有关依巴病毒与何杰金氏病的关系的血清学研究, 支持的、反对的两者都有。也有些流行病学资料能将某些何杰金氏病病例与一种病毒连系起来。

痘类病毒

痘类病毒嗜表皮细胞, 引起的反应范围可从致病到致癌。究竟是产生一种裂解的、增殖的反应还是致癌的反应, 取决于引起感染的痘类病毒的类型。牛痘病毒开始引起增殖, 以后引起细胞裂解。而另一方面, 传染性软疣病毒则产生慢性增殖。修勒氏 (Shope) 病毒引起美洲白尾灰兔的一种良性纤维瘤, 另一些痘类病毒产生野兔和松鼠的类似的纤维瘤和欧洲兔的迅速死亡的多发性粘液瘤。病毒与沥青、其他致癌物质或可的松联合可引起纤维肉瘤。

致癌的 RNA 病毒

致癌的 RNA 病毒彼此非常相似, 故近来称它们为 “白细胞病毒” (Leukoviruses) 或 “致癌病毒” (Oncornaviruses)。它们的结构、化学和物理性质、繁殖方式以及致癌机制

都相似，证实了这些“致癌病毒”基本上同属一类。与许多致癌的 DNA 病毒不同，“致癌病毒”是脊椎动物（包括哺乳类在内）中自然发生的癌的已知原因。致癌能力低的、自然发生的病毒株广泛分布在动物界中，仅经过长的潜伏期后才引起疾病。通常感染不是发生在出生后而是在出生前。

一般性质

致癌的 RNA 病毒都比较温和，不像致癌的 DNA 病毒一样使细胞致病。“致癌病毒”在其天然宿主中转化宿主细胞的同时也复制自己（图 2）。因此，要将繁殖与致癌两个过程区分开来，至少对 RNA 致癌病毒来说可能是困难的。

在动物白血病和肉瘤中所看到的病毒颗粒，在电子显微镜下是相似的，称为“C 颗粒”。“C 颗粒”有一个致密的中央圆形拟核，一层膜包围这一拟核，再外面有一层被膜，在被膜与拟核膜之间隔有透电子的膜间物质。当病毒从宿主细胞表面芽生时，被膜有部分来自宿主细胞。

乳腺肿瘤病毒（B 颗粒）与 C 颗粒的表现稍有不同。

病毒—细胞关系

“致癌病毒”与它们所转化的细胞之间存在着稳定状态的关系，这意味着病毒的基因组并入细胞的基因组。有人提出劳氏肉瘤病毒，可以致感染的病毒 RNA 作为模板制成的一种 DNA “前病毒”的形式存在。现在已有些研究证明几乎所有的“致癌病毒”都含有一种受 RNA 支配的 DNA 聚合酶〔或逆转录酶（Reverse transcriptase）〕，而大多数不致癌的 RNA 病毒则无此种酶。但这种聚合酶与肿瘤形成有多大关系还未肯定。

DNA “前病毒”存在于宿主细胞基因组中，使“致癌病毒”与细胞之间的基因关系与致癌的 DNA 病毒与细胞之间的基因关系相似。的确，“致癌病毒”致癌机制中许多其他特征，至少表面上与 DNA 病毒致癌的特征相似。

RNA 病毒的致癌作用

最近提出了两种有关病毒致癌作用性质的学说。两者都应用了下面这一发现，即“致癌病毒”至少有部分基因组可并入显然正常的宿主细胞中。

Huebner 等提出一种“致癌因子”（Oncogene）是“致癌病毒”基因组的一部分，以 DNA “前病毒”的形式存在，包含在所有脊椎动物的正常基因库中，通过一般的遗传机制而遗传下去。在很多种动物的正常胚胎中、造血的和和其他迅速分裂的组织中有“致癌病毒”的组特异性抗原（Group-specific antigens）。他们提出在正常情况下致癌因子被抑制了，但体外迅速传代、致癌物质、辐射以及年老都可解除这种抑制。

Temin 则假设有一种基因系统。称为“原病毒”（Provirus），这种假说叙述了体细胞进行遗传演化的可能。他认为在体细胞中，遗传信息可从 DNA 传至 RNA 再传至 DNA。因为在“原病毒”的正常演化过程中，经常的信息传递对辐射或化学物质十分敏感，故中断这种正常演化过程可能引起癌症而不形成“致癌病毒”。不通过“原病毒”的正常演化过程，任何情况，只要能使病毒将细胞外形成瘤转化的信息并入宿主细胞的信息中

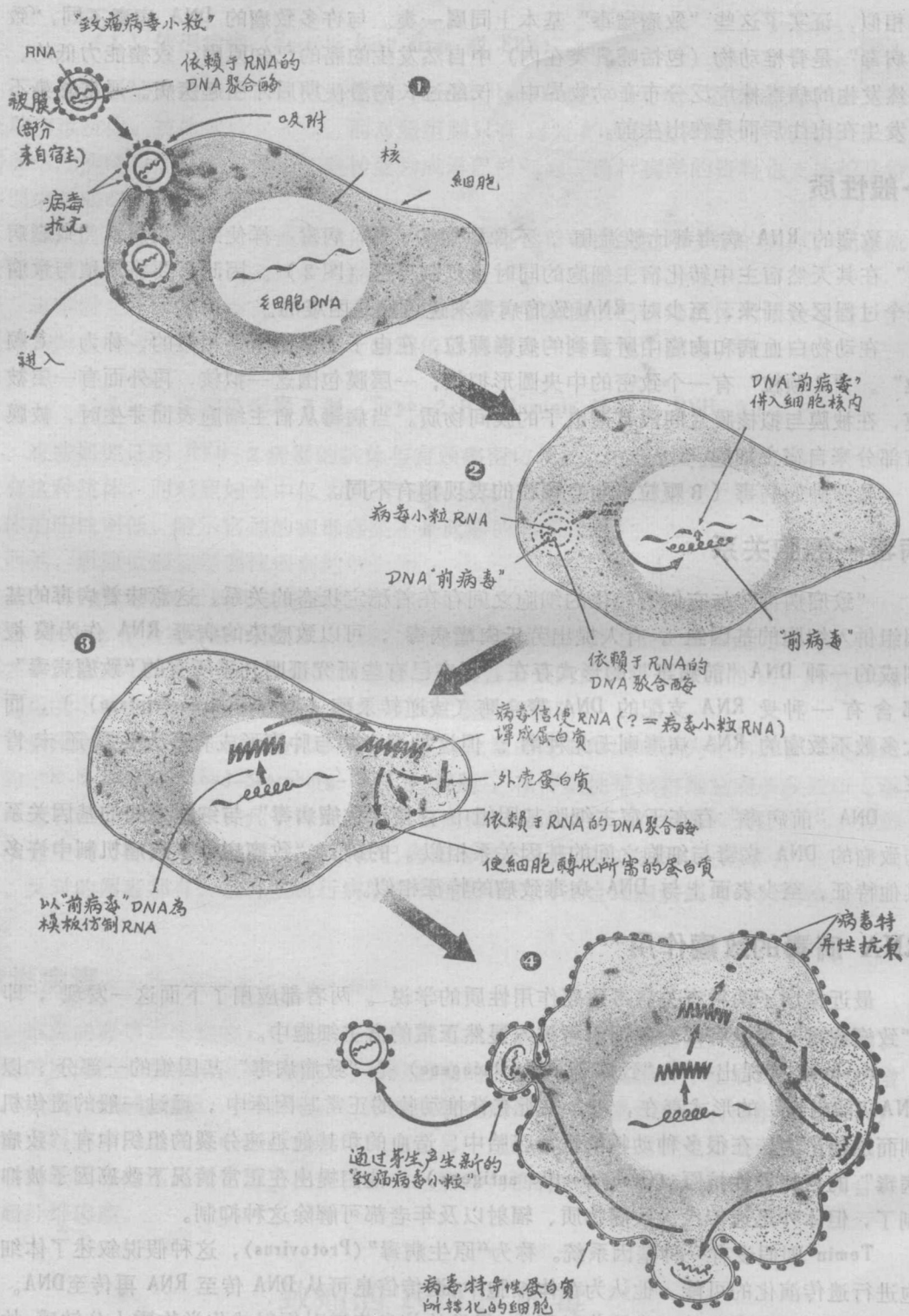


图2 “致癌病毒”与细胞的相互关系的假想略图

在进入后(1)病毒小粒RNA转录为前病毒(2),通过转录(Transcription)和翻译(translation)形成病毒特异性蛋白(3)。转化了的细胞通过出芽产生“致癌病毒”(4)。

时，都可引起癌症。

人类的癌症

对人类白血病、乳腺癌和肉瘤，已提出这些病毒的作用。

(1) 白血病：

特别是儿童急性淋巴细胞白血病，已从病毒病原学说的观点进行了很多研究。有人用含有 C-颗粒的人血浆浓缩物，在异种动物宿主中产生抗体，经正常人类组织彻底吸收后，然后与荧光素结合，用来作为各种人类组织中“致癌病毒”的特异染色。72 例白血病人中有 49 例的组织与这种抗人类白血病细胞的荧光抗体起反应。对照血清与这些标本无阳性反应，非白血病组织与荧光抗体也无反应。然而汇集的正常骨髓完全能吸收抗 C-颗粒的荧光抗体，提示此种抗血清可能仅对未成熟的白细胞起反应，而不是对“致癌病毒”有特异性。流行病学的资料大部分为阴性。现在已知，至少某些型的人类白血病是由物理因素、X 线照射引起的，也可以由苯引起。虽然，这不能删除病毒病因学说，但指出了应当研究其他的环境因素。

(2) 乳腺癌：

与白血病相似，支持病毒病因学说的证据是实验室获得的，特别是小白鼠乳腺癌中病毒的作用。人类乳腺癌组织标本中大部分有 B 和 C 颗粒。这些“致癌病毒样”颗粒在乳腺癌病人乳汁中比在对照者的乳汁中更常发现。从人类乳汁中找到的这些颗粒含有依赖于 RNA 的 DNA 聚合酶活性，与其他“致癌病毒”的这些酶的活性相似。流行病学的资料，除了一贯证明发病者有集中在某些家庭的现象外，没有支持乳腺癌病毒病因学说的证据。

(3) 肉瘤：

有人发现人类脂肪肉瘤、纤维肉瘤和骨肉瘤共有一个抗原，这意味着有一个共同的病毒病因。几乎 100% 的病人和 85% 的病人家庭成员有这种抗原的抗体，但正常输血者只 20% 有此抗体。在一个培养的脂肪肉瘤中观察到 C-型颗粒，但在培养中，这些颗粒不经常感染正常人细胞。虽然病人可集中在某些家庭中，但流行病学资料不支持人类肉瘤的病毒病因学说。

节译自：New Eng. J. Med. (新英格兰医学杂志) (美)，

286 (2)：70—82, 1972

癌细胞的抗原

癌细胞具有两个重要特征：它能在正常细胞不能繁殖的环境条件下继续增殖；它能脱离原来所在的部位，随着血液循环在体内扩散，在新的环境条件下形成新的肿瘤组织。总而言之，一个癌细胞具有改变机体的能力，能无视各种制止它增殖或停在原位不动的环境信号，而自由地继续分裂。

由于环境的信号至少能传递到细胞的表面，因此可以认为癌细胞和正常细胞的行为差别反映在两种细胞表面的化学结构的差别。有人认为，一个细胞在变成癌细胞的过程中所发生的最初变化，可能引起细胞表面的改变，从而使该细胞不再按正常的方式对环境的信号发生反应。这种推测在最近几个月来已从改变细胞表面引起其行为发生深刻变化的许多实验中得到初步证实。

癌细胞的抗原及免疫治疗

过去有关细胞表面假说的主要问题是，由于对构成细胞膜的高分子化学结构一无所知，因此很难检验细胞表面的变化和肿瘤之间的关系。但这种状况并不妨碍测定和检验这种变化的种种尝试。例如，自 50 年代末以来，免疫学家们对癌细胞表面的抗原愈来愈重视。这种抗原可以在天然的肿瘤细胞表面和在试管内用致癌病毒的化学致癌物质引起变化的细胞表面测定出来。

由于病毒诱变的细胞最适合于做对照实验研究，所以这方面的研究最多。用细小的含有去氧核糖核酸的肿瘤病毒、多瘤病毒和猴病毒 40 (SV 40) 诱变的细胞在其表面都具有新的抗原——所谓肿瘤特异性移植抗原和表面抗原。前者对病毒有特异性，这种抗原无论存在于何种细胞，实质上都是相同的，而且每种病毒诱致其自身的抗原。

表面抗原也表现有病毒特异性，但已知某些表面抗原是受宿主细胞的遗传物质控制的，甚至在被病毒感染之前，就已在那里存在。例如，用低剂量的蛋白水解酶—胰蛋白酶处理正常细胞，即可发现这种抗原。这个观察表明，病毒的诱变使细胞表面发生变化，从而使潜在的分子在病毒的作用下暴露出来。这种情况和某些自然发生的肿瘤细胞的表面抗原（在正常的成年人的细胞中一般不出现，而在胚胎期的细胞上才能测出来）完全相似。

显然，细胞在癌变时其抗原状况也发生变化。这些变化（包括细胞表面的变化）无疑在决定体内细胞的命运中起着重大作用。例如，有人曾认为，癌细胞在健康动物和人体内不断地产生，但是只要机体的免疫系统一旦发现其抗原，就能把它消灭掉。因此，人们可以把发展抗癌的免疫治疗技术的希望寄托在癌细胞和正常细胞之间抗原性差别的探索上。

使细胞凝集的植物蛋白

为了癌的治疗而探索肿瘤抗原，这是比较容易的，但要观察细胞表面抗原的变化本身在细胞丧失了调节其增殖能力中所起的作用，却是相当困难的。因此，人们需要检查各种可能造成这些结果的表面变化。1963年，切斯特·贝蒂研究所的安布罗斯等人和马萨诸塞州陆军医院的乔·奥布曾报道，某些植物种子的提取物能使细胞凝集，或粘连在一起。随后，有人发现癌细胞表面的变化看来与细胞调节增殖的控制机制有密切关系。

现在，已经从某些植物提取十几种凝集素，但是大部分研究工作集中于小麦胚芽凝集素和刀豆球蛋白A。这两种物质能选择性凝集某些癌变的细胞（包括用多瘤病毒和猴病毒诱变的细胞），而且由于这种方法极其精确，它可作为一种检验癌变细胞的措施。已知，刀豆球蛋白A分子具有两个与细胞相结合的“钩”，而其他的凝集素则被认为可能是双价或多价；它们可能通过在细胞间形成交叉的桥，而使细胞凝集。由于癌变的细胞比正常细胞更容易被凝集，因此其表面可能比正常细胞有更多的或不同的与凝集素相结合的位置。

正常细胞虽然比癌变的细胞不大容易被麦芽凝集素和刀豆球蛋白所凝集，但是它们也能与这两种凝集素相结合。关于这种结合类型的大量研究结果表明，细胞表面的变化（可用凝集素来测定）与细胞增殖的控制有密切关系。其证据有以下几点：

其一、在一种正常的小鼠3T3细胞（这是一种对生长的接触抑制作用特别敏感的细胞株）中，实际上只有在细胞分裂过程中或分裂刚刚完结时，这种细胞才能与一定量的麦芽凝集素结合。

其二、当用低剂量的酶-胰蛋白酶处理正常细胞时，即可暴露出与麦芽凝集素的位置以及与刀豆球蛋白结合的位置。试验表明，用酶所暴露的位置，跟癌变细胞表面永久暴露的位置以及正常细胞在分裂时其表面暂时暴露的位置完全一样。当把3T3细胞弄成共生的单细胞层时，它便停止增殖，若用胰蛋白酶处理，不仅可暴露出细胞表面的那些结合点，而且还能使细胞至少再分裂一次。

其三、所谓癌变细胞的复原，不仅表现在培养时这种细胞的生长类型像正常的细胞，而不像癌变的细胞，而且还表现它比癌变细胞更不容易被凝集素所凝集。同样，从癌变细胞中挑选的细胞，因为它们具有抗刀豆球蛋白A的凝集作用，能生长到像正常细胞那样的密度，而不是像癌变细胞那样的密度。换句话说，正常细胞的生长特征是联合起来以较大的阻力来抵制凝集素的凝集作用。

癌细胞的化学凝集剂

上述三个证据都清楚地表明，这种细胞表面的变化（由于与凝集素结合位置的暴露而引起凝集作用）在每次细胞分裂时都能暂时地表现出来，如果没有某种抑制信号告诉细胞停止分裂的话，它还能使细胞再进行一次分裂。最近，美国科学家伯格和努南做了一个实验，为这种看法提供了第四个证据。

伯格和努南采用蛋白质水解酶将刀豆球蛋白 A 分子劈成两半；半个分子仍保持有和细胞表面结合的能力，但不产生凝集，因为它是单价的，在细胞间不能形成交叉的桥。然后，他们把用多瘤病毒诱变的 3 T 3 细胞弄成低密度的细胞层，并把它置于含有适当浓度的半个刀豆球蛋白 A 分子的介质中培养。癌变细胞一直增殖到像正常 3 T 3 细胞自然停止增殖的那样密度，然后它们也停止增殖。对照组的癌变的 3 T 3 细胞培养在相同的条件下，只是其培养液没有半个刀豆球蛋白 A 分子，这种细胞能一直增殖到其生长密度远远超过了培养在含有半个刀豆球蛋白 A 的溶液中的正常细胞或癌变细胞的密度。也就是说，伯格和努南用半个刀豆球蛋白 A 分子涂在这些癌变细胞的表面，使它们重新获得了生长的控制以及对生长接触抑制作用的反应。

这个发现清楚地表明，细胞表面的变化（可以用凝集素来控制）怎样告诉一个细胞继续增殖。当然不能说，细胞表面的凝集素的结合位置本身就是这个传递讯息中的决定性的表面结构。但是可以断定，无论这种重要结构或是凝集素的结合位置都是可以被暴露或同时被遮蔽的。

伯格氏提出了阐明这些资料的模型。他观察到细胞表面层在细胞分裂时暂时地暴露出来，然后就一直被遮蔽到下一次细胞分裂。暂时暴露后，如果细胞没有接收到某种信号（例如培养物太拥挤就能抑制增殖），细胞就复制其去氧核糖核酸和分裂。只有在这种表面层被遮蔽时，细胞才能接受抑制信号，或对这种信号发生反应。当某种致癌物质使细胞癌变时，它也使细胞的基因发生变化，因而细胞表面也永久地暴露出来；如果不用半个刀豆球蛋白 A 分子来处理其表面，细胞就一直在增殖，不能接受抑制信号。

温度引起细胞的癌变

目前只有一个直接的实验证据支持温度能引起细胞癌变的看法。有一种大鼠的细胞能在一种多瘤病毒的作用下发生癌变。这种多瘤病毒具有一个突变基因，而这个基因必定是经常被打开，以保持癌变细胞的表型。这个突变种对温度很敏感，只要提高或降低细胞培养的温度就能把基因关闭和打开。当基因打开时，被病毒感染的细胞就能在麦芽凝集素的作用下发生凝集，正像别的癌变细胞一样。但是，当这些细胞被加热时，突变基因就关闭，这种细胞再不能被凝集，很像正常细胞的特性一样。从表面上看，这个研究表明，细胞表面的变化使得被多瘤病毒诱变的细胞更容易被麦芽凝集素所凝集，是在病毒的基因控制下产生的。

原载：New Scientist（新科学家）（英），50（46）：82—84，1970

转载：国外科技动态，1972年8期49—51页

人类肿瘤免疫学的研究动态

一般说来机体对于具有抗原的肿瘤细胞,就好像对一般的抗原物质一样,亦可产生特异的免疫反应。这种反应本质上和移植免疫反应是相同的。可以认为:免疫反应是机体对肿瘤的一种防御反应,因此阐明它的原理对于肿瘤的免疫治疗具有重要意义。

自1953年有人用纯系小鼠实验证明肿瘤有特异性抗原以来,很多动物肿瘤可用实验研究方法来证实抗原的存在,但要证明人类肿瘤特异性抗原的存在是有困难的,因为在遗传素质方面,除同卵双生儿外,都不是均一的,因此应用移植免疫学方法不容易达到目的,目前用间接方法来证明人类肿瘤特异性抗原的存在正在逐步取得进展。

本文讨论人类肿瘤的免疫,内容主要涉及下述三个方面:一,机体对肿瘤的特异性免疫反应。二,肿瘤细胞的特异性抗原。三,肿瘤免疫学的临床应用。

一、机体对肿瘤的特异性免疫反应

自1966年有人报告了130例肿瘤自然退化以来,其后又有人报告了恶性黑瘤、肾癌、淋巴瘤等自然退化的病例,以后还有人报告切除肿瘤主要病灶后,病人很久不发生转移,同时也发现虽有大量癌细胞流入血液,但肿瘤仍可治愈,由此可见,机体对肿瘤具有防御反应。

有人报告有的肿瘤对放射线或化疗敏感性高,也有人报告用放射线照射膀胱癌的原发灶时,病人肺部转移可消失。在这种情况下,与其说是肿瘤细胞全部被消灭,还不如说是由于受损细胞释出抗原物质,刺激机体产生某种免疫反应,从而使病人治愈。下述事实也证明了这种看法,即1960年有人用放射线治疗网状细胞肉瘤、淋巴肉瘤后,用沉淀反应发现血清中抗肿瘤的抗体效价升高,1966年有人报告用免疫荧光法发现伯基特(Burkitt)淋巴瘤患者对化疗敏感时,其特异性抗体的阳性率就高。

在治疗肿瘤的其他方法中,如应用电凝、冷冻疗法也可见到同样情况。1962,1965年有人在动物实验中发现:凝固一部分肿瘤时,其残存部分完全退化,推测可能是由于坏死的肿瘤细胞作为抗原,刺激机体产生特异性抗体的结果。1968年有人将冷冻疗法用于恶性黑瘤、基底细胞瘤、乙状结肠癌,当肿瘤退化时,用抗球蛋白消耗试验证明对肿瘤亚细胞成分的血清抗体效价减少,推测可能是肿瘤破坏时,释放出抗原物质,与特异性抗体结合从而使血清抗体效价减少。

也有人报告肿瘤组织间质的淋巴细胞浸润的情况与预后有关。如浸润较多则预后良好,对化疗的敏感性也高。1969年有人发现乳腺癌组织的提取液可抑制同一病人的白细胞游走,1964年至1970年有人发现病人对自己的肿瘤组织的提取液可发生皮肤迟发型变态反应,这些现象均说明与肿瘤免疫反应有关。

二、肿瘤的特异抗原

肿瘤特异抗原 (TSA) 可区分为两种, 一种是由致癌物引起的肿瘤的特异性抗原, 在免疫学上具有特异性, 用同一种致癌物即使在同一个人身上引起两个肿瘤, 也具有不同的抗原性; 另一种是病毒性肿瘤的抗原。因此在病毒性肿瘤中具有共同的抗原; 而在致癌物引起的肿瘤中有各不相同的抗原。

就人类肿瘤来说, 主要是利用体外法证明特异性抗原的存在, 但因为种种原因, 要证明人类肿瘤具有特异性抗原是非常困难的; 而且即使证明有特异性抗原存在, 在机体内, 肿瘤细胞是否因免疫反应而受到损害, 从而使肿瘤细胞增生受到抑制, 也还未能证明。最近正在进行的研究发现: 特异性抗体对活的肿瘤细胞具有损害作用, 但机制不明。

到目前为止人类肿瘤具有特异抗原的详见表一。

表 一

肿瘤特异性移植抗原

肿瘤类型	检查抗原的方法	交叉反应
鼻咽癌	蚀斑形成术	+
神经母细胞瘤	瘤细胞集落抑制试验	+
Wilms瘤	瘤细胞集落抑制试验	+
结肠腺癌	瘤细胞集落抑制试验	+
恶性黑瘤	细胞毒性试验	-
膀胱癌	直接细胞计数	+

肿瘤特异抗原

肿瘤类型	检查抗原的方法	交叉反应
结肠癌	免疫耐受及吸收术	+
伯基特淋巴瘤	免疫荧光试验	+
恶性黑瘤	免疫荧光试验	+
骨肉瘤	免疫荧光试验	+
肺癌	免疫扩散法	+
白血病	免疫吸附试验	+

三、肿瘤免疫学研究的临床应用

(一) 预防及治疗的应用:

目前已证明某些肿瘤具有特异抗原, 且引起特异性免疫反应, 但是不论以那种形式

产生免疫反应，当肿瘤增殖的速度超过了免疫反应的速度时，就无法完全阻止肿瘤的生长，并且对于免疫反应来说，还有不利于它发挥作用的某种机制在起作用，所以肿瘤就继续增殖。阐明这些机制是肿瘤免疫学应用于临床治疗的重要课题。

用免疫疗法有可能治愈肿瘤或阻止其生长，但目前仍处于研究阶段，迄今为止在临床上应用的有效病例非常少，本文根据最近的文献讨论有关问题。

（1）自动免疫疗法

自动免疫疗法主要有两个方法，一是用辅佐剂非特异地刺激患者本身的免疫抵抗力，另一是用特异抗原（无活性的肿瘤细胞、用化学方法从肿瘤中提取抗原物质）或用致癌病毒特异地刺激患者本身的免疫抵抗力。

1969年曾报导用卡介苗、肿瘤细胞或两者一起给白血病患者注射曾获得临床效果。1969年有人报告急性淋巴细胞性白血病用作用强大的化疗后注射百日咳疫苗延长了缓解期。William（1970）报告用2,3,5-三乙烯-亚氨基-邻萘醌及二硝基氯苯治疗癌前状态或浅表的皮肤恶性疾患有效，同时还引起迟发性变态反应样的接触性皮炎，此外还发现肿瘤细胞的免疫反应比正常皮肤明显，这一点有助于潜伏的恶性病变的诊断以及恶性变的预防。

（2）被动免疫疗法

被动免疫疗法就是将抗肿瘤特异抗原的血清或免疫活性细胞输给肿瘤患者，从而抑制肿瘤的增殖。

当输入抗血清时有引起免疫促进反应的危险性。在输入前，必须从抗血清中除去免疫促进作用的血清成分，分离出只有细胞毒作用的血清成分。1967年有人曾报告将伯基特淋巴瘤已退化了的患者血清注射至肿瘤正在发展中的患者获得明显效果，但最近（1970）有人报告缓解期患者的血清无效，因此需进一步研究。

植入免疫活性细胞时，在抑制肿瘤的效果出现之前，患者的免疫反应破坏植入的细胞。或者当患者的免疫抵抗力很低时，则可引起严重的植片抗宿主反应，甚至引起患者死亡。为了预防这种反应，有人从致敏淋巴细胞提取的核糖核酸给动物注射，取得了相当于植入活细胞的效果，这一方法也许将来有可能应用到临床。

（二）在诊断及判断预后方面的应用：

有人报告在动物实验中对肿瘤细胞的提取物发生皮肤迟发型变态反应时，表示对该肿瘤有特异性。用人的肿瘤获得同样效果是否也是如此尚不明瞭，有待今后研究。在肺癌及乳腺癌患者中，肿瘤组织的间质中淋巴细胞浸润多则阳性反应率高，此外恶性黑瘤没有转移的患者反应为阳性；还有人报告伯基特淋巴瘤缓解持久的病人阳性率也高。这些事实表明有可能用这一方法来判断肿瘤的发展或予后。

1967年有人用双-重氮化联苯胺（Bis-Diazotized Benzidine）被动血液凝集术证明在未转移的消化道癌肿患者的血清中有癌胚抗原的特异抗体。1969年有人根据细胞毒试验及免疫荧光试验发现恶性黑瘤扩散少时肿瘤特异性抗体的阳性率高，并认为其

肿瘤试作这些反应是有价值的。

1970年有人用脑瘤细胞的微粒体部分作抗原做成家兔抗血清，观察这种抗血清与脑脊液蛋白的沉淀反应，证明这一方法可用来诊断神经胶质细胞瘤及脑膜瘤。

(三) 病因研究方面的应用：

如前所述，致癌化学物质引起的肿瘤有不同的特异抗原，而病毒性肿瘤，则同一病毒引起的肿瘤之间有共同的抗原。

至于人的肿瘤，发现在神经母细胞瘤、骨肉瘤、鼻咽癌、消化道癌、膀胱癌、白血病、伯基特淋巴瘤等同样的肿瘤之间有共同的抗原性，并且某些肉瘤之间以及伯基特淋巴瘤与鼻咽癌之间有共同的抗原性。有共同抗原的存在表示可能是病毒性肿瘤。

以上论述了在肿瘤的治疗、诊断及研究病因方面有可能应用免疫学研究的有关问题。

结 束 语

本文复习了有关人类肿瘤免疫学研究的文献。到目前为止，证明特异性抗原的情况还很少。就肿瘤免疫学的临床应用来说，在理论上的可能性还处于研究阶段，要求作更深入的基础研究。

摘译自“最新医学”（日），26（9）：1750，1971。