

# 转移因子的研究进展

---

第四届全国转移因子学术讨论会

论文集

霍保来 主编



中国科学技术出版社

# 转移因子的研究进展

第四届全国转移因子学术讨论会论文集

霍保来 主编

中国科学技术出版社

## 内 容 提 要

本书汇集了第四届全国转移因子学术会议的优秀论文，其中包括对人转移因子和动物转移因子的基础研究和临床应用，反映了国内在该领域的最新发展和成果；对动物转移因子，特别是抗乙型肝炎和抗癌特异性制剂有很多报道，还有对其他疾病的研究和应用情况。本书还附录了历届国际转移因子学术会议的有关资料。

本书宜于从事生物医学、微生物与免疫学、生物化学等专业的科研人员、制药及检验人员作参考，对临床医务工作者很有参考价值，并可作为医学院校的辅助教材。

转移因子的研究进展  
——第四届全国转移因子学  
术讨论会论文集  
主 编：霍保来  
责任编辑：陈 凯

\*

中国科学技术出版社出版(北京海淀区白石桥路32号)  
新华书店北京发行所发行 各地新华书店经销  
京丰印刷厂印刷

开本850×1168毫米 1/32 印张：12.5 字数：341千字

1990年10月第1版 1990年10月第1次印刷

印数：1—2，500册 定价：7.50元

ISBN 7-5046-0232-9/R·58

主 编	霍保来		
副主编	张光曙	王勋楚	邹昭芬
编 委	王如璋	吴晶新	徐亦农
	董学诗	吴恩融	孙树秦
	刘晓峰	吕晓霖	赵家骥

## 前 言

第四届全国转移因子学术讨论会经第三届全国转移因子组委会决定，并与有关方面商定，于1990年5月在湖南衡阳召开。本届会议是由中国化学制药工业协会，北京红十字转移因子研究中心，中国化学制药工业协会生化制品分会和中国人民解放军空军衡阳医院主办，并由中国人民解放军空军衡阳医院具体筹办。来自全国十几个省市的近百名专家、教授和研究人员参加了本届学术讨论会，会议收到论文近百篇。本论文集编入其中的近60篇，内容涉及转移因子的实验方法、质量控制、新制剂的制备、作用机制的研究及使用方面的新途径等；同时报告了临床应用新领域中的研究成果，特别是特异性转移因子的基础理论研究与临床实验的成果，进一步反映了我国转移因子研究的新水平。胎盘透析提取物是近几年来发展起来的新制剂，其中特异性抗乙型肝炎的研究尤为引人注目，将在本论文集的专门一章中刊载。在这方面还有很多问题值得进一步深入研究。为了便于读者了解转移因子研究及应用的历史与现状，我们还收录了有关历届转移因子国际会议及其论文集方面的资料。

由于时间仓促，编印中可能存在不足之处，请读者指正。本书得以及时出版，中国人民解放军空军衡阳医院、中国人民解放军第88医院给予了大力支持，借此表示感谢。

编 者

# 目 录

转移因子研究的进展.....霍保来 (1)

转移因子分类及统一代号的确定.....王勋楚 霍保来 (9)

## 第一部分 转移因子和可透析的白细胞提取物的基础实验研究

狂犬病特异性转移因子的研究

.....虞现河 张德生 夏小弟 张艳荣 赵进昌 (13)

EB病毒特异转移因子的研制

.....陈德元 谢名荣 李华仁 (20)

.....王志民 李荷枝 简少文

布氏菌特异性转移因子的初步研究

.....李充璧 王温 张庆华 (26)

.....荀黎红 秦月鲜

转移因子、干扰素对小鼠骨髓细胞有丝分裂指效的影响

.....邹昭芬 霍保来 吴思融 (31)

转移因子制剂的动物实验研究

.....郭宝福 谷春山 郭鑫 高爽 (38)

转移因子免疫活性测定

.....张迎一 李永是 周慧珍 钟大光 (44)

.....周严恒 吴勇 邢善田 朱英

流行性出血热特异性转移因子EHFV—TF对小鼠抗体产生的影响

.....冯永室 苗乃法 李在连 倪大石 (47)

.....董阳朝 金朝行 党锡连

人白细胞转移因子(TF)促诱生IFN— $\alpha$ 的作用

.....王登科 陈光增 鲁慧萍 夏小弟 (51)

猪脾转移因子对大肠癌病人细胞因子和细胞免疫功能的影响

.....王维忠 孙荣武 任政华 (56)

.....贾惠荣 王巍 赵吉生

- 猪脾转移因子对大肠癌病人淋巴细胞和T细胞亚群的影响  
 .....王维忠 孙荣武 杨德发 (62)  
 毕黎奇 王 巍 贾惠荣
- 猪脾转移因子 (TFP) 对人类外周血中T淋巴细胞亚群影响的研究  
 .....赖炳森 孙树秦 袁晓清 (67)
- 猪脾转移因子口服液对免疫功能低下小鼠免疫调节作用的初步研究  
 .....蔡仙德 舒荣华 谭剑萍 (75)  
 孟维鸿
- 转移因子对感染布鲁氏菌病的豚鼠的防治效果观察  
 .....李充璧 张庆华 王 温 (80)  
 秦月鲜 郝岩枫
- 口服猪脾转移因子体内免疫活性的实验研究  
 .....刘世良 黄瑞东 武淑芳 钟欣晖 (86)
- 乌鸡脾细胞转移因子的研究  
 .....日穆德玛 塞音朝克图 李继光 (90)  
 乌 云 禹旺感
- 乌鸡脾细胞转移因子的制备方法及其理化和生物学指标的检测  
 .....日穆德玛 塞音朝克图 (95)  
 李继光 郝树森
- 激光照射对鸡脾转移因子的影响  
 .....日穆德玛 塞音朝克图 乌云 王立新 (100)
- 转移因子对红细胞C<sub>3</sub>b受体的激活研究  
 .....张淑华 张梓文 王锡九 冯培军 (105)
- 蓝血蛋白特异性转移因子转移迟发型超敏反应的研究  
 .....李在连 冯永堂 苗乃发 刘奎 (109)
- 乙型肝炎特异性转移因子的研制及临床应用  
 .....韩玉美 张爱华 王子驥 曲玉华 (113)
- 羊的I型单胞病毒特异性转移因子的分离纯化及其生化鉴定  
 .....祁海燕 万芷芳 苏成芝 (118)

特异性转移因子拮抗人AFP促进小鼠H<sub>2</sub>2腹水肝癌细胞生长的研究

.....许卫民 牛立国 柴玉波(121)  
金明 苏成芝

I 特异性转移因子对人AFP促进小鼠H<sub>2</sub>2腹水肝癌细胞DNA合成的拮抗效应

.....许卫民 牛立国 柴玉波(123)  
金明 王易伦 苏成芝

II 特异性转移因子对人AFP促进小鼠H<sub>2</sub>2腹水肝癌细胞蛋白质合成的拮抗效应.....许卫民 牛立国(131)

柴玉波 金明 王易伦 苏成芝

III 特异性转移因子对人AFP促进小鼠H<sub>2</sub>2腹水癌细胞RNA合成的拮抗效应

.....许卫民 李树凯\* 王易伦(139)  
赵忠良 王国华 苏成芝

转移因子抑制肿瘤细胞生长的机制探讨

.....王忠东 王易伦 莫简 王四旺(147)

超滤制备白细胞转移因子.....王登科 夏小弟(149)

生产注射用人脾转移因子的质量监控

.....李修选 徐亦农(154)

猪脾转移因子的制备及质量控制

.....蔡琳昌 陈金龙(158)

对冻干猪脾转移因子在生产过程中控制热原的探讨

.....陈金龙 蔡琳昌(162)

## 第二部分 转移因子和可透析的白细胞提取物的临床应用

抗乙型肝炎特异性转移因子治疗慢性乙型肝炎的探讨

.....范振青 黄钦田(165)

牛脾转移因子治疗乙型病毒性肝炎

.....吴晶新 刘菊香(172)



- 口服猪脾转移因子对50例HBsAg阳性的疗效观察  
 .....姚宪君 姚蕴玉 吕进禄(175)  
 .....刘世良 黄向阳 邱亚利
- 牛脾转移因子治疗复发性扁桃体炎的临床探讨  
 .....吕晓霖 于小云 霍保来 吴恩融(178)
- 转移因子治疗71例恶性肿瘤的观察  
 .....邱菊坪 屈戎英(181)
- 牛脾转移因子、抗毒生血饮配合钴60放疗鼻咽癌疗效观察  
 .....边康华 王菊茹(185)
- 转移因子在小儿急性白血病化疗中的应用  
 .....肖秀欣 张书玉 李婉娟(191)  
 .....史芙蓉 郭稳捷
- 复方转移因子滴鼻剂治疗过敏性鼻炎50例疗效观察  
 .....刘希利(194)
- 猪脾转移因子口服液和气管炎溶菌菌苗预防上呼吸道感染的  
 疗效对比观察.....律颖(198)
- 口服转移因子配合外用药治疗103例白癜风  
 .....许爱娥 李一沧 姜训(201)
- 羊脾转移因子治疗慢性支气管炎301例疗效分析  
 .....李慧真 宋玉芳 刘勤直 万芷芳(205)
- 免疫调节剂防治小儿哮喘病临床疗效与免疫功能观察  
 .....冯益真 孙秀荣 王士荣(211)  
 .....车至香 康伦
- 转移因子穴位注射治疗支气管哮喘临床疗效观察  
 .....赵家骥 张振生 侯淑芹(220)  
 .....郝华静 吕福真 刘静璇  
 .....刘英斌 吴恩融 霍保来
- 口服转移因子治疗扁平疣  
 .....许爱娥 徐晖 戎治清 姜训(225)

特异性豚鸭血转移因子治疗肺结核28例疗效观察

.....刘奎 刘文(227)

猪脾与人脾转移因子治疗支气管哮喘的疗效比较

.....范振清 孔凡贞 蔡健康 郭金剛(230)

转移因子治疗重症肌无力与免疫机制的研究

.....茅守 茅仰明 杨炳志 李在连(237)

转移因子外用疗效的初步探索

.....黄书民 苟仕金 刘淑文 李万君(239)

转移因子联合胸腺素治疗急性感染性多发性神经炎

.....刘保群 徐建祥 程冠亮(242)

转移因子治疗慢性咽炎50例的临床初步观察

.....汤慧华 杨景霞 顾玉欣 冯庆和(246)

.....李秀霞 顾文平 赵丛珍 张培俭

转移因子对某些临床疾病的疗效

.....张秀民 丁承恩 林杏秀(249)

肖培兰 高梅 牛静

第三部分 可溶性胎盘组织提取物的研究

胎盘转移因子的研究

.....姜训 鲍建芳 尹秀 王金茂(255)

人胎盘转移因子的研制与临床应用

.....刘月新 王勋楚 董学诗(262)

胎盘转移因子(胎盘肽)对小白鼠免疫功能影响的初步观察

.....张光曙 孙思才 韩纪举(268)

胎盘转移因子微量元素理化性质及临床应用

.....郭金剛 缪福祥 朱成鸿(273)

柏志俭 范振青

乙型肝炎在特异胎盘转移因子治疗中T淋巴细胞亚群的变化

观察

.....张光曙 孙思才 韩纪举(278)

特异胎盘肽对乙型肝炎病例E花结和淋转影响的观察

.....张光曙 孙思才 韩纪举(284)

人胎盘转移因子对慢性乙型肝炎及HBsAg携带者HBsAg  
清除相关因素的初步探讨

.....彭 勇(289)

胎盘特异转移因子治疗急性乙肝效果评价

.....张光曙 李学志 候宪荣 赵汇川(291)

孙军山 杜庆苓 王根庭 林国贤

人胎盘转移因子与聚肌胞合用对慢性乙型肝炎HBsAg、HBeAg、  
PHSA—R转阴的疗效

.....彭 勇 陈时运 刘定立(297)

胎盘转移因子、山莨菪碱治疗脊髓灰质炎疗效观察

.....候宪荣 张光曙(299)

胎盘肽治疗疱疹病毒性皮肤病的初步观察

.....胡永仙 庄亦仁 吴蓓玲(303)

曹毅 姜训 尹秀

D P E 治疗肿瘤100例疗效与免疫功能观察

.....彭立义 杨道理 齐法莲(306)

贾伯森 王宝成 杜光祖

转移因子与胎盘肽治疗小儿格林—巴利综合征疗效与免疫学  
分析.....冯益真 黄洪振(311)

附录 历届国际转移因子学术讨论会召开地点和时间,  
论文集名称、编者和论文题目 (318)

# 转移因子研究的进展

霍保来

(北京红十字转移因子研究中心)

## 一、历史回顾

Lawrance于1949年首先报导了特异性抗原的细胞介导免疫可以通过注射阳性供体的人外周血活白细胞将迟发超敏反应传递给无反应的人。这种作用在注射后两年仍还保持,这不可能是活的供体细胞仍然存在,而提示注射的白细胞起到了使受者变为持续致敏状态的分子媒介作用。后来进一步证实实用外周血白细胞裂解后的浸出液也可以完成迟发超敏反应的转移,包括OT和链球菌M物质。而且这种活性成分可以用透析的方法从裂解的白细胞浸出液中提取。Lawrance将存在于这种透析液中的,能够将供体的迟发超敏反应转移给受者的成分定名为“转移因子”。以后的研究发现,在这种分子量小于1万的透析液中含有百种以上的不同成分,其中仅有一种是转移因子。

起初认为用转移因子只能在同属间转移细胞介导免疫反应,不可能越过遗传上的种属屏障,所以,用于研究和治疗的制品都是用人白细胞制取。由于产品有限给基础理论与临床研究造成困难。但是这种认识被以后的事实所改变。Bloom (1967)给豚鼠转移人的迟发超敏反应; Maddison (1972)给猴转移人的结核菌素超敏反应; Klesius (1977)将牛的白喉类毒素迟发超敏反应转移给家兔; Burger (1979)证明用牛转移因子可以把KLH的特异性免疫从牛转移给未接触过这种抗原的人体。众多的事实证明不存在这种物质的种属屏障。可能转移因子结构是在种系发育中保存下来的。

可能只要有白细胞就会有转移因子。这些发现使以大型家畜以及肉用家禽为来源的转移因子用于研究分析和治疗人体疾病成为可能，为以后的大规模开展临床应用提供了条件。

## 二、分子结构

转移因子能够将特异性的细胞免疫功能由供者转移给受者，对每种抗原的特异性应该有一种特异的转移因子，这种分子结构及其作用机制成为研究者的兴趣所在。由于透析液中所含的转移因子的量极小，需用精密的分离技术，工作非常困难。终于Burger等（1979）总结了用酶技术研究的成果，提出了转移因子的结构模型。该理论认为其特异部分在肽链上，在体内具有RNA基和肽，若破坏RNA和肽的结合其生物活性遭破坏；也可能每个转移因子至少含有6个氨基酸，20种氨基酸中的6~8个氨基酸的不同组合方式可以产生上百万种不同的结构，能够给每种抗原提供特异的转移因子。在此基础上Paddock（1986）研究出三结合的结构模式，即外在TF、分泌前TF和内在TF。内在TF完全是一种细胞内产物，可能和细胞膜结合；外在TF是TF的分泌型，而且是真正的细胞间免疫信使，免疫淋巴细胞在37℃和特异性抗原共育，可单独释放外在TF；而分泌前TF是TF的前体。三者的成分都是寡核糖苷肽，不同的是磷酸根和内嘌呤等。总之，对转移因子结构的研究仍在深入进行中。

## 三、透析液的非特异免疫活性

白细胞透析液（DLE）在体外实验除具有抗原特异活性外还有诱导辅助免疫活性，Lawrance称之为诱导因子。诱导因子可以使未致敏的细胞具有免疫反应，在受抗原刺激后产生移动抑制，并具有剂量依赖现象。Gottlieb认为非特异TF是一种细胞因子，它对T细胞产生淋巴因子有直接活性；或者是通过特异性TF起作用。并且已经分出两种成分，定名为IMREG（免疫调节）I和II。它们无抗原特异性，但能重建白细胞移动抑制，增强PHA诱导的刺激，增加干扰素和白细胞介素2的产量，对细胞介导免疫产

生精密的调节作用。IMREG的分子量约1,500~2,000。小分子的非特异性佐剂物质还有胸腺素 $\alpha_1$ 物质、血清素、组织胺、缓激肽、烟酰胺、前列腺素等,甚至TF还可以转变成免疫RNA的形式。所以透析液有抗炎作用,其作用与一些抗炎药物相似。除诱导因子之外透析液中还有抑制因子。

#### 四、转移因子制品的活性测定

在测定转移因子制剂的活性方面学者们已积累了很多经验,常用的方法简述如下:

1. 迟发皮肤超敏反应的转移。在使用转移因子以后,阳性皮试反应可在18~24小时出现,最快的在4小时出现。所使用的抗原原有PPD、白色念珠菌素、破伤风类毒素、KLH和鲎血蓝蛋白等。

2. T淋巴细胞花环形成。计算和羊细胞立即结成花结的活性T细胞和18小时以后结成花结的总T淋巴细胞的百分数。还可以做再生试验,检验加热或受胰蛋白酶作用后脱落的抗原受体在TF作用下再生的现象。

3. 白细胞移动抑制试验。用外周白细胞,培养基加抗原再加不同浓度的透析液,培育30分钟。根据抗原依赖性白细胞移动抑制减低能测出透析液的效价。用此法测定透析液的效价是根据直接观察与特异抗原应答的白细胞抑制因子的产生。如果淋巴细胞对特异性抗原攻击的应答正常,则产生抑制因子,阻止或减低粒细胞的自由移动。使用适当浓度透析液时只产生抗原依赖性白细胞移动抑制,可以测定对特异性抗原的效价。当病人有免疫缺陷但病因不明时,可使用植物血凝素代替抗原,用此法给预备使用的透析液制剂测定效价(Wilson, 1979)。

4. 抗原特异T细胞毒试验。一种在研究各种癌症患者时使用的试验。纯T细胞和 $^{51}\text{Cr}$ 标记的活癌细胞共有,以其他型癌细胞或同型癌细胞为对照。加入用这方法证明的对该癌抗原反应的供者制备的透析液,能增强患者淋巴细胞的特异性细胞毒活性使癌细胞

溶解，并将放射性同位素释放在培养基中，其量远远超过对照组所释放的同位素。

5.  $^{51}\text{Cr}$ 白细胞粘附抑制试验 (LAIA)， $^3\text{H}$ 亮氨酸 LAI 试验和  $^3\text{H}$ -TdR 掺入 DNA 的试验。均为使用同位素检测抗原依赖的转移因子活性。

6. 其他试验例如检验巨噬细胞活性的增加，NK 活性，白细胞趋化活性的增强和加强对有丝分裂原的反应等方法也都有很多报道。

### 五、转移因子制品的临床应用

大量应用于临床的 TF 制品有捷克血浆及疫苗研究所研制的 TF-Savak 商品及日本红十字血液中心的 RCTF-1，都是用供血者们的血液白细胞合并制取的白细胞透析液或超滤液。这些制品使用范围很广，用以治疗各种疾病。此后，由于证明动物白细胞透析液也可以给人转移细胞介导免疫，就有大量的家畜家禽转移因子制出，包括牛脾、牛乳、猪脾以及鹅血、豚鸭血、乌鸡等制剂。动物制剂的发展扩大了临床应用的病种和数量。例如在治疗多发性神经炎、重症肌无力、乙型肝炎、慢性支气管炎、过敏性鼻炎、肺结核以及作为恶性肿瘤的辅助治疗等均有大量的临床报导，而且都取得一定的疗效。

为了提高疗效，学者们设法制取具有抗原特异性的制品，Bullcock (1972) 用特异性透析液治疗瘤型麻风；Sharma (1979) 用特异性透析液治疗皮肤利什曼 3 例疗效显著；Steele (1980) 用水痘痊愈的成人外周血白细胞制成透析液，给白血病患者防治疱疹感染有效；Levin (1982) 曾制取人骨肉瘤特异性透析液治疗 6 例患者，避免了肿瘤转移；Mrazova 等用同癌症病生活在同一环境中的家庭成员的白细胞制取透析液，其疗效较商品透析液高。不过，用有特异免疫力的人白细胞制备透析液，只能少量生产，为少数人治疗，而免疫动物提取制剂却是个突破。Klesius 等 (1978) 免疫牛制成特异性透析液能保护牛免受球虫感染；还用牛的特异性

透析液为艾滋病患者治疗微隐孢子虫肠道感染，取得肯定疗效。Wilson (1987) 免疫牛，用牛乳制取特异性免疫调节剂，用以防治狗、猪和鸡的传染病，已取得美国农业部的许可。我国王维忠 (1985) 和张光曙等 (1989) 分别用肝炎病毒标志阳性的人脾制成透析液治疗慢乙肝。李在连等用乙肝病毒免疫猪，制成特异性透析液，用以治疗慢乙肝；并用鲨鱼血蓝蛋白特异性转移因子给人转移皮肤超敏反应成功，提示利用猪制备的特异性转移因子能够提高人体在这方面的细胞免疫功能。许卫民等免疫小鼠制取人肺腺癌特异性TF，证明有特异性抗癌作用。万芷芳等免疫羊制成人胃腺癌特异性TF，已经开始临床应用。从动物制取特异性的制剂必然容易推广，并能提高疗效。

总之，自从Lawrance发现转移因子以来，经过研究者的不断努力，证明转移因子能够转移细胞介导免疫已经确定无疑。对其分子结构逐渐有了比较深入的了解。在临床应用上，除了特异性TF的作用外，还有能增强和调节细胞免疫功能的非特异效力，并能在治疗中发挥作用。检测活性和监测病人的方法不断改进完善。临床应用治疗的病人已不下数十万人。用动物制取的非特异性和特异性的制剂的大量生产必将使临床应用更加扩大。

## 六、可透析的人胎盘提取物 (DHPE)

可透析的人胎盘提取物或称胎盘肽、胎盘转移因子，是参照制取转移因子的方法用人胎盘经透析或超滤提取的制品。近几年来关于这方面的研究逐渐增多，在基础实验和临床应用上都有报道。DHPE含有16种氨基酸，分子量在6,000以下，紫外吸收光密度260/280nm比值2.56，无毒性，不耐热，在体内有传递皮肤超敏反应的能力；在体外有促进淋巴细胞的羊红细胞受体恢复的能力，能增强巨噬细胞的吞噬功能，有抑制病毒复制的作用与人 $\beta$ 干扰素相似。使用后能使受者胸腺重量和胸腺指数明显增加。对激素诱导或ATS诱导的小鼠免疫抑制状态有明显的恢复作用。有改善肝微循环，增加肝血流量的作用。看来DHPE能促进和调节机体的免疫功



能，它和白细胞透析液有很多相似之处。在临床应用方面仅将部分报道归纳如下（见表1）。

**表1 可透析的人胎盘提取物的临床应用**

报道者	病种	例数	治疗结果
张光曙等*	慢性活动性肝炎	200	HBsAg转阴9.9%，HBeAg转阴32.8%
刘月新等	慢性乙型肝炎	326	51.5% 60.8%
彭勇等	慢性乙型肝炎	38	63.1% 87.9%
彭立义等	各种肿瘤	100	在强烈化疗情况下，免疫指标保持治疗前水平或有所上升。
冯益真等	小儿哮喘	50	近期显效56.0%，总有效率90.0%
易斌等	防治创伤骨科病人并发症	36	21例未感染，9例症状消失，9例感染减轻
侯宪荣等	灰髓炎	35	显效68.6%，有效85.7%
冯益真等	格林巴利综合征	40	显效61.21%，总有效率93.94%

注：\*使用肝炎病毒标志阳性胎盘制备DHPE。

从所报道的治疗结果看，DHPE的治疗范围和疗效与已经广泛应用的白细胞透析物很近似，值得深入研究和推广应用。

### 参考文献

1. 王维忠等，白求恩医科大学学报11（1）：69，1985
2. 毛积芳、苏成芝、万芷芳，第四军医大学学报5（1）：52，1984
3. 霍保来、邹昭芬译，转移因子——第五届国际转移因子学术讨论会论文集，学术期刊出版社，1988
4. 霍保来主编，转移因子及DLE的研究与临床应用，学苑