

转移因子

第五届中国国际转移因子学术讨论会

霍

转 移 因 子

——第五届国际转移因子学术讨论会 论 文 集

霍保来 邹昭芬 译

王如璋 校

学术期刊出版社

转 移 因 子
——第五届国际转移因子学术讨论会

霍保来、邹昭芬译 王如璋校

责任编辑 陈凯

学术期刊出版社出版

(北京海淀区学院南路86号)

北京大学印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1988年4月第一版 开本: 787×1092 1/16

1988年4月第一次印刷 印张 14.125

印数: 0001—2000册 字数360千

标准书号: ISBN 7—80045—036—8/R·7

定 价: 5.00元

序

在治疗由免疫病理变化引起的或伴有免疫病理变化的疾病时，调节（刺激或抑制）细胞介导免疫应答的主要效应机制的重要目的，是为了使治疗更加合理。这些免疫病理过程包括一些发展缓慢的病毒性神经感染和其他慢性病毒感染。淋巴细胞透析物或超滤物的小分子部分具有特异性诱导、增强或抑制细胞介导免疫应答的活性，这在目前已成公论。所以对这些成分的分离、定性和试用都有重要意义。从研究中所获得的理论和经验将有助于了解细胞介导免疫中的低应答状态、超敏状态和自身免疫的机制。所有这些研究最终都是为了能够更好地治疗疾病。

从第四次国际转移因子学术讨论会（1982）的报道看，其研究的主流是在试管中和临床上研究转移因子的性质和作用方式。第五次国际转移因子学术讨论会的工作着重在诱导因子的分子结构和透析物或超滤物中的免疫活性物质方面的定性研究，以及对这些物质在细胞级和机体级的观察研究。同时，还报道了这些物质在临床上的一些新效应，应用这些物质后的免疫学指标的改善与致病原从身体中消失之间的相互关系，以及半提纯的白细胞溶解的超滤物对新致病原——1型人免疫缺损病毒的作用。还有一系列论文涉及白细胞透析物对后天性免疫缺损病的作用的研究和深入分析，这些都是转移因子应用的新领域。

第五届国际转移因子学术讨论会集中地反映了国内外关于转移因子基础理论研究和临床应用最新成果，为了尽快将国际这一最新研究动态介绍给国内科学工作者，我们编译了这本书。虽然我们尽了很大努力，但由于时间仓促和水平的限制，仍难免有不当之处，敬请读者鉴谅。

译者

目 录

转移因子的过去现在和将来——第五次转移因子国际学术讨论会开幕词·····	(1)
--------------------------------------	-----

第一部分 转移因子结构研究与增强转移因子活性的技术

不同种属及来源的转移因子的分子结构分析：与其它免疫	
增强剂的关系·····	(13)
牛脾转移因子的实验分析·····	(22)
黄病毒免疫小鼠的脾透析液的保留层析及乙醇沉淀：抑制	
活性的去除和诱导活性的增加·····	(27)
人白细胞溶解超滤物：层析法分析研究·····	(33)
猪脾细胞透析物的研制 I. 猪脾细胞透析物的生物学性质·····	(38)
用电泳法研究白细胞溶解透析物和超滤物·····	(43)

第二部分 白细胞透析液：单核细胞及细胞介导免疫应答 效应因子的作用机制的促进

转移因子的实验分析：综述评论·····	(47)
含转移因子的人白细胞超滤物对花生四烯酸刺激的人粒细	
胞负氧离子生成的促进·····	(52)
DLE 及其组分对巨噬细胞产生 H_2O_2 及白介 1 的作用·····	(57)
巨噬细胞和胸腺细胞细胞膜上 Ca^{2+} 的转移因子调节·····	(59)
转移因子和 NK 细胞·····	(62)
人白细胞透析物及异冬青素在 SSPE 的免疫调节作用：	
试管及活体试验·····	(64)
用淋转试验比较人 LLU 及其亚组分·····	(68)
DLE 在试管中对植物血凝素依赖性细胞介导细胞毒的作用·····	(71)
用诱导 GVHR 估价 DLE 的非异性免疫活性·····	(74)
DLE 对实验系统的作用，使用 PWM 的人 B 淋巴细胞的多	
克隆激活·····	(77)

第三部分 白细胞溶解透析物及其各组分在机体内的应答

转移因子的三十年：概述·····	(83)
牛转移因子用于原虫病·····	(85)
转移因子治疗实验性疱疹性角膜炎·····	(91)
转移因抗单纯疱疹病毒 I 型的性质与抗原特异活性·····	(94)
从被第三种病毒系列免疫的小鼠脾细胞制取的透析液诱发	

细胞毒细胞特异性在活体内对病毒血症的作用.....	(99)
以特种无抗病力的鸡和标准商品鸡为模型, 测验细胞介导	
免疫的异种转移.....	(102)
转移因子预防 BB 鼠糖尿病.....	(108)
免疫豚鼠转移因子对抗人甲胎球蛋白的免疫抑制及该作用	
的特性.....	(111)
转移因子转移对接触过敏的耐受力.....	(115)
在仓上鼠诱导对结核菌素过敏及转移对实验性结核病感染	
的免疫力.....	(119)
用佐剂诱发性关节炎模型测定 DLE 的生物学活性.....	(122)

第四部分 白细胞透析物: 免疫疗法的效力实验

转移因子以抗基因型机制调节细胞介导免疫: 解释抗原特	
异性的假说.....	(127)
用已知特异免疫诱导因子的细胞介导免疫种间转移——防	
止特定疾病.....	(130)
由 DLE 制备的免疫调节剂的临床和免疫效应.....	(138)
LLU 对人免疫缺损病毒的影响: 试管中研究.....	(140)
转移因子促进爱滋病患者皮试反应及淋巴细胞增殖.....	(143)
TF 治疗 SSPE 一例: 单克隆抗体检验观察.....	(144)
经凝胶过滤和酒精沉淀的人白细胞超滤液用于带状疱疹.....	(148)
DLE 治疗婴儿 HCMV 感染取得临床及免疫上的好转.....	(152)
转移因子对慢性乙型肝炎患者的作用.....	(156)
白细胞透析液 (RCTF-1) 在日本的临床试验.....	(158)
转移因子辅助治疗肺非小细胞癌 3 至 8 年随访结果.....	(164)
动物转移因子在中国的临床应用.....	(169)
人 DLE 在过敏性疾病中试用及研究.....	(172)
猪脾细胞透析物的研究	
II. TF-P 在兽医及人医临床试验性应用.....	(177)
商品 DLE (Sevac 转移因子) 效能研究.....	(181)
DLE 的临床应用.....	(187)
白细胞透析液治疗脓毒症.....	(189)
恢复试验——支持皮肤 T 细胞淋巴瘤的诊断.....	(193)
白细胞透析液刺激: 一种治疗原因不明的色素层炎的方法.....	(195)
DLE 治疗类风湿性关节炎.....	(200)
白细胞透析液治疗银屑病.....	(204)
大批量生产人 DLE 制品的标准化实验.....	(207)
皮肤病中的转移因子治疗.....	(214)
第五次转移因子国际学术讨论会闭幕词.....	(216)

转移因子的过去、现在和将来

——第五次转移因子国际学术讨论会开幕词：

H. Hugh Fudenberg

I. 转移因子——过去

A. 历史的回顾

1949年, Lawrence 首次实现了特异性抗原的细胞介导免疫在人体内的转移, 这样开辟了一个新的研究领域, 它加深了人们对基础免疫机理的理解并发展了免疫调节治疗法。最初, Lawrence 指出: 正常结核菌素皮试阳性供者的整个活淋巴细胞能使正常皮试阴性受者转变为皮试阳性。但是, 这项发现在当时并没有引起免疫学界足够的重视。直至1955年人们才开始认识到淋巴细胞可能是免疫器官。在这以前, 淋巴细胞一直是个血液学名词而不是个免疫学名词。Bristol 大学的 A. Jeffrey 在他有关淋巴系统解剖学的经典教科书第三章就淋巴细胞提出了三个问题: “至少应该搞清楚淋巴细胞是从哪儿来的, 到哪儿去, 是干什么的?” 1962年 J. Miller 指出鸡的免疫系统可以分成2个部份, 即从(腔上)囊系统(B细胞)来的B淋巴细胞和胸腺依赖性(T细胞)。它们产生抵御微生物(肺炎, 脑膜炎球菌, 双球菌、链球菌、淋球菌等)的抗体以预防霉菌、寄生虫、病毒、分枝杆菌和癌转移。以前, Lawrence 指出白细胞可透析性提取物(DLE)也可以传递迟发型皮肤超敏反应性, 并且把引起这种效应的因子叫做“转移因子”。由于当时对迟发型超敏反应的意义不明确, 所以转移因子很少引起重视。迟发型超敏反应性被认为是由极高度的亲和力的抗体在皮肤注射点和抗原结合。当时人们认为所有的免疫现象都是一种抗体效应。抗体的分子量为150,000或者更大些。而 Lawrence 发现的转移DH的可溶性因子的分子量小于20,000, 所以就被忽略了。我们现在知道的是 DLE 含有至少200种不同的成分。它们的分子量从10,000—20; 但是其中仅有一种是抗原特异性 TF, 其分子量大约是3500。在1970年, 我们曾经指出可透析性白细胞提取物(DLE)不仅可以传递皮试阳性, 还可以在各种免疫缺损状态中产生或促进其它细胞介导免疫反应(对 Wiscott—Aldrich 氏症病人的迟发型超敏反应的转移可以提供一个大约为期6个月的免疫期, 同时产生抑制因子、巨噬细胞和淋巴细胞)。但是, 不论是关于转移因子的本质与作用机理还是作为免疫治疗药物的潜力还存在很大的争议, 其部份的原因是由于这专用名词本身所引起的混乱。

B. 专用名词的定义

血液白细胞的破裂形成浆液性溶液, 继而透析而得低分子量的粗制产物叫DLE。这个提取物含有200多个组成部份, 其中的一部份已经被确定, 例如胸腺素。可透析性白细胞提取物含有一定量的佐剂或非抗原特异性免疫刺激物(正如另外一些说明过的那样)起着遏制免疫应答的作用, 我们如今保留转移因子(TF)这个名称, 它是可透析白细胞提取物的成份, 这成份传递着一个抗原特异性的T淋巴细胞的应答作用。这个成份含有大量的因子其数量和形形色色的免疫过程相当。

C. 转移因子的一般特征

人类的转移因子是分子量大约2000~5000道尔顿的小分子。转移因子是热不稳定性的,

在冷冻条件下是稳定的。的确，转移因子的生物活性在 $-20^{\circ}\text{C} \sim -70^{\circ}\text{C}$ 下储存几个月仍保持效价。酶对转移因子的抗原特异性生物活性的作用的研究表明它具有RNA基和肽。目前来说，似乎这些分子在体内是结合的，若破坏RNA和肽的连结，它们的生物活性便遭破坏。假定对每一抗原特异性有一个TF，那么似乎是TF在结构上的千变万化的方式类似于免疫球蛋白可变区的抗原联结部位的细微的变化。从分子量和组成上看，似乎是每个TF含有至少6种氨基酸。所以，考虑到20种已知氨基酸的组合方式以及几百万种的一级结构，因而，TF各种可能有的免疫结构存在的方式其数目之惊人便可想而知了。

II. 转移因子——现在

A. TF/DLE免疫疗法

1. 确定适应症

选择适应症的标准随所治疗的疾病的性质而变化。因而，用TF治病，必须用于有特定细胞介导免疫缺陷的证据的病人（比如，家族慢性粘膜皮肤念珠菌病或某种恶性肿瘤疾病），当然，象这样清晰的适应症相对来讲很难遇到。更常见到的是估计出一些未能充分证明的慢性病或严重病毒性感染的病人可能的某种抗原特异性缺陷，还有些更不确定的领域，包括疾病病因未知，但人们估计是病毒感染引起（例如：百塞氏症）（注：复发性生殖器溃疡，口腔之口疮性损害，前房积脓后之葡萄膜炎或虹膜睫状体炎）。已经证实了是细胞介导免疫缺陷引起这些疾病。因而在用DLE进行试验治疗报告时必须十分谨慎地对结果加以说明，在必要的时候须考虑到DLE粗制品中存在的佐剂或抑制作用可能有的疗效，除非过去曾用过不含有所需要的特异性的TF的DLE而且没有收到临床效果。

2. DLE的副作用

DLE一般用于皮下和肌肉注射，尽管口服DLE也有同样的效果。DLE没有有害副作用是众所周知的。可能会暂时发热，但是从未有过神经过敏反应或长期有害作用的报告。用含具有特异性TF的DLE治疗的恶性黑色素瘤患者或并发骨转移的乳腺癌患者曾发生由原发病变或转移病变肿瘤细胞坏死引起的剧烈的痛疼，但缺少相应特异性TF的DLE不能引起这种痛疼。

3. 供者选择

选择合适的供者是决定可透析性白细胞提取物疗效的主要因素。显然，供者候选人必须是经过筛选后证实是具有全身免疫力的，但是同等重要的事情是了解供者是在何处获得抗原特异性免疫应答的。比如，已知患者在微生物因子或肿瘤抗原作用后产生了某种抗原选择缺陷。如果只是怀疑到有这种缺陷还未曾得到证实，那么应该从与患者密切接触的家属中选择供者，他们与患者都曾接触过这种微生物因子，所以对它具有正常的细胞免疫应答。

4. 可透析性白细胞提取物制备

用白细胞分离法获得供者血液白细胞，用冻融法和超声波处理进行破碎，然后使白细胞的可溶物质透析后而得其低分子量的那部份（小于10,000）。所得粗制可透析性白细胞提取液必须经过2个星期的培养以确定其无菌并通过内毒素检测。为了可使各批产品之间得到对比正确，用 5×10^8 个白细胞中的提取物定为国际单位有些勉强。须要强调指出单位的标准并不说明TF特异免疫性的效价，也不是指出提取物的抗原非特异性效价。两批提取物中所含的TF具有相同的特异性并且是从同样数目的白细胞中制备出来的，但它们的免疫力可以

相差10倍之多。如今我们利用LIF来确定免疫单位（淋巴细胞增生抑制因子）。加入DLE以抑制LIF的一个抗原免疫力，产生20%的抑制所需要的DLE量被确定为一个免疫单位。比如，抑制20% LIF 需要加入40 μ l的 DLE，那么1000 μ l除以40 μ l得25个免疫单位（我们将DLE放在1ml玻璃瓶中冷冻保存）。

5. 体外效应试验

若干年前，我们曾采用白细胞游走抑制法检测可透析性白细胞提取物，这些提取物来自不同的供者，我们尽可能地改变特异抗原对细胞的作用以诱导出淋巴因子，并采用标准统一的制备方法。这项工作使TF以免疫单位的形式得以标准化成为可能。检定DLE的免疫力的LMI方法是基于对白细胞游走抑制因子产物的直接调查研究。如果白细胞对抗原的刺激有正常应答，LIF则被释放并阻止或减低正常的多核白细胞的散漫移动。我们广泛地采用这项LIF法来诊断抗原特异性细胞介导免疫缺陷。在其中加的DLE有二项免疫效应：首先，高浓度的提取物产生抗原非依赖性移动的抑制，其二，较低浓度的提取物发生抗原特异性LIF的产生或增长。我们将提取物免疫单位定为：加入从经DLE免疫后的受者诱导产生的靶淋巴细胞 4×10^6 ，使LMI发生20%的抗原依赖性抑制所需的DLE的用量。LMI检测法在决定抗原特异性活性中的价值是由其它方法确定的。根据同一原理在治疗免疫特异性未知的患者时，用T细胞促有丝分裂植物血球凝集素代替抗原以统一提取物标准。这个LMI法还可鉴定DLE产品中未知有效免疫抑制因子的含量（约有10~15%的DLE属于这种产品）。

抗原特异性T细胞细胞毒性反应是另外一个有价值的免疫反应，经常用于对多种新生疾病的患者的检查。取自患者肿瘤或同一类型的肿瘤细胞系的活肿瘤细胞和纯化的T淋巴细胞（用Cr⁵¹标记）一起培养。淋巴细胞这一特异细胞毒素活性终于消失在肿瘤细胞中并在介质中放出同位素射线，远远超过从其它类型的肿瘤中释放出的量。加入来自用这种试验证实了是可应答这一肿瘤细胞抗原的供者的DLE能提高患者的淋巴细胞特异细胞毒性，并有剂量依赖关系。

6. 临床反应的实验检查

不同受者对DLE疗法的临床反应具有明显的差异。反应的变化依据(1)患病的过程(2)疾病的严重程度(3)提取物产品的免疫力（正如上面所提及的）和抗原负荷量。患同样疾病的两个病人可能会对同一批提取物产生截然不同的反应。做任何DLE试验有必要在患者体内进行实验，这样免疫疗程安排中可以同时周密考虑到临床免疫学反应。目前收到了几份疗程报告，一般来讲免去了测其免疫学反应的皮肤试验，因为皮试费时间而且也很难测定量，更有甚者，皮试给试者引进新抗原。

7. 抗原特异反应

前面提及的LMI试验是目前可得到的最好的研究抗原——特异性免疫反应的方法。临床上在缺乏抗原特异性应答时，一些患者对DLE佐剂部份的应答有所增加。LMI试验明确地鉴定这样的患者。虽然抗原特异性TF可以使以上的非应答个体产生淋巴因子应答特异性刺激，但它并不是以产生新生淋巴细胞DNA合成的方式来应答抗原。不管怎样，TF会增强已经定型的淋巴细胞的抗原依赖性DNA合成。这个活性是从DLE的佐剂部分发现的，它与负责诱发新生的中间产物的那部份是截然不同的。所以，抗原依赖性淋巴细胞DNA合成试验既不适用于提取物产品的体外筛选也不适用于受者反应的检查。根据皮肤试验的转变、淋巴因子的产生和临床效应，可得知，一些患者用提取物治疗有很好的效果，但是DNA合成的欠缺确实并

没有得到改善。

8. 和绵羊红细胞形成活性玫瑰花结

此法是通过查点与绵羊红细胞的瞬间结花来计算T淋巴细胞。这个“活性”T细胞的百分数和经过18小时在不同的温度条件及其它条件下(比如不同E玫瑰花结对绵羊红细胞的比率)计算绵羊红细胞玫瑰花结形成得出的全部T细胞的百分数比较,通常和细胞介导免疫状况更加密切相关。我们和另一些人已经演示过:在具有免疫缺陷的患复发病毒性、细菌性、分枝杆菌或一些恶性感染的患者中,提取物疗法的效果与这一活性T细胞数目的正常化有关。体外试验表明,提取物介导这个作用的成份也负责抗原特异性反应的传递。

9. 内活性的玫瑰花结形成

我们已经进一步证实,在检查可透析性白细胞提取物对一些疾病的疗效时,计数所谓的内活性的T细胞是具有特殊意义的。我们通过它和人转化B淋巴细胞(比如来自RAJI细胞系的细胞)形成玫瑰花结的能力来鉴定这个T细胞亚群。玫瑰花结反应似乎意味着原始淋巴上有一膜受体它不同于其它受体(比如FC受体)这种内活性的T细胞的膜标记与任何已知T细胞亚群不相符(如 CD_4^+ , CD_8^+ 等)。在某些疾病中,循环着的内活性T细胞的减少与其缺乏丝裂原依赖性淋巴因子有关。这个亚群中的低百分数常见于如下所述的各种细胞介导免疫缺损。每当它减少时,采用含有相关免疫特异性TF的DLE进行治疗后,它的正常化是最先发生的现象之一。(Fudenberg未发表)。

10. 其它一些DIE的体内作用

虽然我们很少了解TF的作用机理,但对TF和DLE在人体内和体外的效果,我们已经知道得很多了。在体内,DLE通过提高T淋巴细胞膜的绵羊红血球受体合成率以增加E—玫瑰花的形成,它抑制这一受体自然损失;它同时抑制正常外周血淋巴细胞的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用;它通过正常淋巴细胞提高DNA合成;它刺激混合淋巴细胞培养的反应性;并提高缺陷白细胞的趋化性和提高缺乏天然杀伤细胞(NK)功能。在体外,这个提取物提高移植排斥并提高患者的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和杀伤细胞的活力。这些多种多样的效果是粗制提取物里非特异性佐剂或有抑制作用的各种成份的活性反应。提取物抗原特异性来自TF部份,其中包括在体外使非应答的淋巴细胞产生和有关抗原发生反应的潜力、在体内产生淋巴细胞的能力(在体外大概也有),以及通过前面提及的非应答细胞提高抗原(如肿瘤抗原)特异性T细胞的抗毒性能力。在制备DLE时做体内试验和检查患者对产品的治疗反应时都应该考虑这些作用。下面还要讨论。

B. DLE的治疗效果

我们组对DLE治疗多种疾病的详细观察作出了总结。胸腺诱导的T细胞是通过产生可溶性介质以未明确的方式而起作用,能预防原虫感染、霉菌感染、分枝杆菌感染,寄生物感染和病毒感染,还能至少预防部份的癌转移。在此报告中,我们将集中讨论所收集的常见病治疗结果。

1. 霉菌病

a. 慢性皮肤粘膜念珠菌病 (Cronic Mucocutaneovs Candidosis,CMC)

CMC是一种霉菌病,常作为能应答DLE疗法的一种抗原特异性细胞介导免疫缺陷病的标准例子。我们首先在1972年报道了提取物在CMC中的治疗作用;从那时起已有数人在其它的报告中指出从念珠菌敏感的供者制备的DLE常可以改进CMC患者的免疫应答,但是对患者消

灭病原体的能力有不同的作用。在我们首次发表的有关DLE治疗CMC的病例中，约半数的患者有临床反应。现已查明CMC不是单一的疾病而是各自都具有特殊免疫学轮廓的几个病的综合征。追溯以往我们取得的资料，经分析后很清楚：只有患这种综合征中一种疾病的患者对DLE疗法产生反应——而且，大剂量注射含有TF的DLE必须和抗菌治疗同时进行。最近，在CMC综合征中还发现了其它免疫学因素的影响，比如出现循环抑制因子，对此有以皮试和LMI法得出的念珠菌特异性免疫缺陷方面的一些证据。提取物疗法在这个患者身上收到了非常显著的效果。无论如何，进一步的研究显示出了一个循环的抑制因素！另外还进行了一个变换血清疗法的试验。在第二次变换之后，患者的免疫应答变得正常，继续三周抗菌素治疗后，患者痊愈且保持健康至去年。这些例子说明了能否应答提取物疗法是具有疾病特异性和受者特异性的，它们可能部份说明至少在治疗CMC中这一疗法的多种结果。抗原特异性TF在其它霉菌病中也同样起作用（如：球孢子菌病，Coccidiomycosis）。

2. 分枝杆菌病

a. 瘤型麻风 (Lepromatous Leprosy)

此病由麻风分枝杆菌引起的，其特征是对来自分枝杆菌的麻风菌素抗原以及机体本身缺乏细胞介导免疫应答。形成此病的细胞介导免疫缺陷还包括缺乏外周和淋巴结T细胞，对有丝分裂原反应迟钝，以及对通常回忆抗原失去应答。虽然治愈的患者常明显保持对麻风菌素不发生反应，以上提及到的这些缺陷还是通过成功的抗分枝杆菌疗法得以弥补。早先有关麻风特异性DLE在治疗这一疾病中所起的作用有一个报告如下：经过一次注射，九名患者中有六名产生对麻风菌素的应答性。另外，经过12个星期的抗原特异性提取物治疗外加抗分枝杆菌治疗，治疗期间四名患者提高了病变部位消灭杆菌的能力。并且还转化成麻风菌素皮试阳性。接着，Leser等对15个麻风瘤性麻风病患者进行提取物双盲治疗试验，（采用脾脏和死尸的肾脏制备非抗原特异性提取物），其中5名患者得到磺基加安慰剂注射，5名采用磺基和提取物，5名口服安慰剂和提取物。三组病人在临床和细菌学上都见效。免疫学方面的研究表明T和B淋巴细胞数目在任何一组都没有发生变化。早先缺陷的有丝分裂原依赖性淋巴细胞DNA合成的增加是提取物的治疗结果。无论如何，所有这些患者的麻风菌素皮试阴性都没有转变。这并不奇怪，因为这里并没有用到抗原特异性提取物。总之，这些结果以及另外的那些早先提出的报告都说明了提取物可能对治疗瘤性麻风病有好处，并且需要做更大量的采用从麻风敏感性供体制备而来的提取物进行治疗的试验。

含有抗原特异性TF的DLE对其它分支杆菌病，其中包括通常的结核病和抗菌素难治的分枝杆菌感染，产生了奇迹般的效果。

3. 寄生虫

a. 皮肤莱什曼病 (Cutaneous Leishmaniasis)

皮肤莱什曼病由一种寄生虫感染，它通常是人类的一种自限性疾病，在有的患者可能延续几年之久。一般认为持久的病变由于抗原特异性缺陷。Sharma曾报道过用抗原特异性DLE治疗此病，经过几个月强化提取物治疗，3名患皮肤莱什曼病达8~30年之久的患者身上的损伤奇迹般地治愈。随后Sharma对23名患者进行了提取物的治疗试验。她的研究是这种病中少数几个掌握得好的DLE治疗试验之一。患者中既有采用安慰治疗的（用盐水或非抗原免疫性提取注射），也有是从患过莱什曼病并已痊愈人提供提取物制备的。虽然在3名急性患者身上发生了愈合，但是有8名急性感染的患者都没有反应。在这组中所有的非应答者都是病

原皮试阴性，反之三名应答者皮试阳性，这说明提取物对这些患者有一个非抗原特异性的佐剂作用。最后，12个患者用含有莱什曼特异性抗原TF的DLE进行治疗。在这组中，所有8名急性患者对治疗产生迅速反应，这与过去的持久性感染的四名患者中的二名的情况是一样的。在一个更近期的研究中也得到了同样的结果。Delgado等将从莱什曼应答者制备的提取物供给7名没有抗原特异性CMI应答的患者，4名急性莱什曼病患者痊愈并伴随产生抗原应答性，其它三名在患病期间的长达10年中对治疗无反应。

4. 病毒性感染

a. 带状疱疹 (Vancella Zoster)

这个例子表明抗原特异性DLE可能有预防疾病的作用。水痘带状疱疹由病毒感染，是造成因治疗引起免疫抑制的患急性淋巴细胞白血病儿童发病和死亡的重要原因。很多患白血病的儿童在缓解期死于大脑水痘。Steele等成功地设计了一个预防试验：对61名患白血病的儿童做安慰药和抗原特异性提取物的双盲试验。根据皮试和血清抗体水平的测试，他们对水痘无免疫力，DLE取自水痘恢复期皮试阳性的成人患者，15名给安慰剂组的儿童中13名染上了水痘，其中3名是散播性的；16名用提取物预防后受到感染的患者中只有一名染上了病，他的临床表现不严重。值得注意的是应用了提取物但并没有受到感染的11名患者中7名转变成带状疱疹抗原皮试阳性。更值得注意的是，采用了提取物治疗并受到水痘感染却没有染上病的15名患者中有4名血清阳转，7名皮试获得阳性。这些奇迹般的效果指出含有抗原特异性TF的DLE对水痘带状疱疹产生了抗原特异性CMI以预防这些孩子患水痘带状疱疹。

b. 单纯疱疹 (Herpes Simplex)

我们用含抗原特异性TF的DLE治疗和预防复发性单纯疱疹感染成效显著。这种治疗迅速地根除溃疡并明显地降低复发次数。最奇妙的例子是眼疱疹在给药后六小时内即根除了溃疡，其它病毒性感染(如巨细胞病毒)对含TF的DLE表现出相应的免疫特异性应答。

5. 推测的病毒感染

a. 百塞氏 (Behcet's) 综合症

这个综合症可能是病毒引起的，最常见的症状是严重生殖器和口腔溃疡以及大关节(如膝关节)炎症，可能涉及很多器官。虽然在美国少见此病，但在土耳其和日本比较普遍。我们发现百塞氏综合症在免疫学方面没有对应的细胞免疫。Lehner报道过所有这些患者在百塞氏综合症和艾滋病前期(RAS)中对粘膜抗原有自身反应性。我们最常见到的现象是外周血中的胞间活性的T细胞减少(如上所述,这些细胞和变化的B细胞形成玫瑰花结)。这些细胞数目减少的现象多见于复发性病毒和菌类感染。因此我们和其他人认为在环境中可能存在一种病毒在百塞氏综合症中起主要作用。CMI缺陷可能是患病因素(或者是由于疾病造成的缺陷使其成为慢性病)或者是对某种病毒产生的一个异常免疫反应。我们于1974年首先开始百塞氏综合症病人的DLE治疗试验工作。开始的供者是随意的，但后来选用患者家属中的传染病带菌嫌疑者，因为这个病因虽然是未知的，但是被认为是与环境有关。这些试验没有被控制好，根据临床和免疫学反应简化了对每一个患者的治疗方法。尽管标准试验调查存在误差，结果却是最鼓舞人心的。至今我们已治疗过14名百塞氏综合症患者，这些患者之间的症状和严重程度相差很大。第一批六名用随意供者的DLE，其中三人表现出反复和明显的治疗效果。自那早期的研究后，八名患者用取自家属带菌嫌疑者的提取物进行治疗，七名都产生了正常化的免疫学参数和奇迹般的临床效果。其中的二名患者病情得到短期缓解，一位在六

个月以后变得对提取物失去反应，另一位因病情加重二个月后停止治疗。其余5名百塞氏综合症患者延续用药且病情得到长期缓解。一名停止使用和二名大幅度削减大剂量的皮质甾酮治疗（80mg/每天）。两名患者患了几年严重的RAS，用家属带菌嫌疑供者DLE进行治疗，在为期二个星期的疗程内得到反复而神奇的临床效果，提高了细胞介导免疫。一名患者按月注射DLE在半年中病情保持缓和。当患者怀孕时停止用药，病情变得严重。其他患者保持部份地缓解，只是在一年多时间内偶有局部溃疡发生。

如上所述，胞间活性T细胞的计数提供了一个最可靠的患者的免疫学反应的指数。

b. 全部秃发 (Alopecia Totalis)

这种病可能由某种病毒引起，其症状特征是全身性的毛发脱落。尽管证据不足，病因是自身免疫，对毛囊的自身活动也并未得到证实；在头皮做活组织检验部位发现单核细胞浸润，但是个人或家族史常有自身免疫的现象说明了全部秃发的病理发生是自身免疫。我们认为，与综合症一样，一些具有全部秃发遗传基因的患者在一个外界因素（多半是病毒）的刺激下发病。这一全部秃发亚群在无甲状腺机能不全的情况下具有甲状腺自我再生活动。这部份人身上始终可以找出CMI缺陷，其中包括胞间活性T细胞群减少以及有丝分裂原依赖性淋巴因子产量不足。最近我们进行了一次DLE疗法开放的标记试验，共有九位患严重秃发（全部或一般性的）并确定患有CMI缺陷的病人，采用家属带菌者供给的DLE。治疗方案是根据每个患者的反应性制定，开始是一般性的5天以上的疗程，给药量9至12个国际单位；然后每3~4周1个单位加强注射。所有的患者对治疗产生免疫反应：胞间活性T细胞的百分比正常化，有丝分裂原依赖性LIF产物转变为阳性，后者有一例外。三个患者没有发生明显的临床反应。总之，其余的患者在治疗1~3个月后开始重新生长出发并继续生长。做这个试验的第一位患者持续18个月的治疗，没有发生明显的头发脱落。三位患者在头发重新生长时（治疗开始3~6个月）停止治疗，每个患者在停止用药的一个月之内发生明显脱发，继续恢复治疗以后重新长发。

c. 其它可能是病毒引起的疾病

DLE在其它可能是病毒引起的疾病中发生神奇的临床作用，其中有增殖性天疱疮及表皮发育异常（一种蔓延性恶性皮肤病）。

6. 恶性病

a. 黑色素瘤

有关黑色素瘤的免疫学已有了广泛的研究，已取得的初步资料表明黑色素瘤患者对此种肿瘤产生免疫学反应，而且免疫机制可能影响这一疾病的进程。因此黑色素瘤显然是一种适合于用特异性DLE进行治疗的疾病。我们用DLE进行过几例治疗，所得的结果高度可变，总的来说临床疗效很糟。我们采用家庭成员制备的DLE对九名患者进行治疗研究，只有1名产生效应，产生了淋巴细胞转化以对抗癌抗原和癌消退。在确定出多种用于选择供者和检查效果的试验方法之前，先进行一些早期实验，所得结果是靠不住的。可能是因为抗原特异性DLE疗法在黑色素瘤中的作用还未弄清。总之，两项关于提取物在治疗黑色素瘤中的佐剂作用的研究说明可以用于临床，两篇有关疗效的报道中一篇觉得有效另一篇说无效。

III. 转移因子——目前

A. 功效

在发病原因已知的前提下,TF效力试验大大地增加了完全反应的机会(如幸运分枝杆菌,疱疹等)。这点很重要,因为对一种已给定的抗原来说,CMI阳性的供者可能对同一抗原提供比其它细胞介导免疫阳性的供者多20倍的有效DLE。无论如何,当病因未知时,我们仍然依据国际单位(从 5×10^8 个白细胞中提取DLE的量)。不管怎么说,家属带菌者提供的DLE差不多总是有着比随意供者的DLE大得多的效力。

B. 动物转移因子

我们和另一些人已经指出过抗原特异性转移因子有种间传递。比如,牛DLE能抗寄生虫,它不仅可保护牛也可保护小鼠免受这种寄生虫90倍于致死量的损害。不含有这一特异性TF的牛DLE没有这种保护作用。我们已指出过兔转移因子保护田鼠,人类TF对小鼠,几内亚猪有效等。牛转移因子被Louie等用于根治肠寄生隐孢子虫病,在人类,这一寄生虫由免疫缺损和腹泻引起。用牛DLE治疗皮肤病具有优质的转移作用且无副作用。大概是因为分子量太小的缘故,所以任凭反复用药,DLE也不会成为免疫原。犊牛DLE用于预防和治疗鸡和猪的各种病毒引起的疫病(Wilson,1986——如下所述)。由于可以获得如此大的效益,在没有其它可用的方法时,犊牛转移因子将被越来越多地用于治疗人类的与T细胞异常有关的疾病。

IV. 转移因子——将来

A. 活性机理

目前还不清楚TF是如何加入细胞介导免疫反应的(确实,T淋巴细胞对抗原刺激的识别和反应的过程也很难理解)。简单地概括,T细胞的应答须要(由单核巨噬细胞或从其衍生出来的细胞提供的)特异性抗原。在这些细胞里类似的抗原(所谓的免疫应答基因的产物)起着重要的作用。T细胞在膜受体部位识别抗原,膜受体部位可能和免疫球蛋白抗原的结合位置在结构上具有同样的抗原特异性(个体基因型)。关于TF的活性机理有一种假说:TF形成T淋巴细胞受体的通路或TF本身就是T淋巴细胞受体的通路。这个假说为以下发现所支持:TF特异性使纯化蛋白衍生物和纯化蛋白衍生物抗原结合而不和其它抗原如念珠菌结合。在探索TF活性机理时必须两个主要方面取得一致:第一是TF活性存在于正常T细胞介导免疫反应中,第二是它的活性是把其免疫力转移给明显缺乏反应性的组织和器官。在研究抗原应答时,对于一个给定的抗原持续地产生一个数目小的携带受体的T细胞。这些膜受体部份可能包括TF的一部份。特异性抗原结合相应的受体可能开始生成和释放更多的TF,随后它与免疫学上未定型的T淋巴细胞相结合,把它们转化成抗原敏感性和应答T淋巴细胞。这个假说还解释免疫力转移给非应答性组织器官时可能需要TF象联结未定型细胞那样把它们也结合到某种物体上去。TF和膜受体联结可能产生的结果是T细胞抗原受体发生作用,其表现为从头合成或发生现有膜结构修饰(因为TF联结要求一个TF受体,可能这个TF联结部位能结合所有的TF,并形成抗原特异性TF的复合体,是它的膜联结部位形成特异性抗原的受体)。

B. 纯化和特性化

TF领域将来的工作进展有赖于彻底分离和纯化各种特异性的转移因子。我们相信RNA基决定TF的活性,肽决定其抗原特异性(如果这些肽可以是这20种已知氨基酸中的任意6~8种,那么将会有百万种特异性)。按照这样的描述,采用合成的固态肽,应用核苷酸合成

的DNA重组技术来大量生产各种各样特异性的TF将成为可能。这为帮助理解TF活性（如抑制剂）的机理提供了很多并将继续提供材料，但是我认为迄今为止所提供的材料无一正确。可以想象结核杆菌与未接触过抗原的T细胞表面联结并通过变构或其它效应为所需抗原暴露出有关的受体，或者把它嵌入一个“整型的”受体中为抗原激活受体。由于把蛋白质转移到微粒体和核仁上的可能性很小，接下去同样需要探索的是TF在结合部位上的继续合成情况。

综上所述，虽然有关TF本质的基本资料积累得很慢，由于DLE中含有200种物质的一半而不是全部（正如原始的看法），这个全部相当于大约所有DLE蛋白质有关的每百万中的一部份。那些拒不相信TF的临床效果的人们在TF的机理被弄清以前起了绊脚石的作用。在这方面我们必须记住在盘尼西林的活性机理即“它抑制了细菌细胞壁的复制”被发现以前曾以神奇的临床效果用于大叶肺炎达10年之久。

我们希望二年后到第六届国际TF讨论会时，人们对TF的结构、机理和其它临床应用等方面的理解将会大大地加深。

第一部分

转移因子结构研究与增强转移因子 活性的技术