

胎盘转移因子的研究和应用

Research and Application of Placenta Transfer Factor

主编:张光曙



中国科学技术出版社

胎盘转移因子的研究 与临床应用

主 编：张光曙

副主编：王勋楚 霍保来

中国科学技术出版社

内 容 提 要

从人体胎盘提取转移因子(胎盘肽)和从HBVM阳性胎盘内制备特异乙肝胎盘转移因子(特异乙肝胎盘肽)均是80年代初首创于我国。经多年努力,不仅查明其生化特点,并证明其确具免疫活性,特别是后者尚能证明对HBV具有特异免疫活性。两者在临床应用中均有一定效果,特别对病毒性肝炎效果较好。本书收集了近年国内已经公开发表的和学术会议上报告的有关论文,同时附录各论文英文摘要和在国际会议上发表的英译论文,以便于有关专家、学者及广大医务工作者参考、研究和进一步开发应用。

胎盘转移因子的研究与临床应用

主 编: 张光曙

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 各地新华书店经售

泰安市印刷厂印刷

开本: 850×1168毫米 1/32 印张: 14.875 字数: 380千字

1992年第1版 1992年2月第1次印刷

印数: 年1—5000册

ISBN7-5046-0669-3/R·139

定价: 7.5元

前 言

通过调节病体免疫功能得到治病目的，近年已日渐引起重视。而在现有免疫调节剂中，探讨较多的当推转移因子。在转移因子研究中，近年探讨又着重在从人体白细胞、脾脏、淋巴结和扁桃体外，试探家畜、家禽的相应器官、组织作为提取原材料，求得扩大提取原材料来源，降低费用，推广使用。其次是现在已知特异性制剂的活性明显高于非特异性制剂，甚至达40倍之多，因而特异性转移因子的研究和应用已是当前热点，提高治疗效果亦已得到证实。

基于这一背景，我国学者自70年代末和80年代初试自人体胎盘提取转移因子，又称胎盘肽、胎盘因子或胎盘免疫因子，随后又自乙型肝炎病毒标志物阳性胎盘制备抗乙型肝炎特异胎盘转移因子，又名抗乙型肝炎特异胎盘肽、抗乙型肝炎特异胎盘因子或抗乙型肝炎特异胎盘免疫因子。在10多年过程中，实验研究业已证明二者均具有免疫活性，特别后者对乙型肝炎病毒尚有特异免疫活性，而且均无毒副作用。临床试用治疗，亦已证明胎盘转移因子对多种病毒性传染病和免疫功能紊乱疾病，以及辅助治疗细菌性传染病均有较好效果；抗乙型肝炎特异胎盘转移因子，对急、慢性乙型肝炎和肝硬变亦有较好疗效。在治疗观察中，特别是较长疗程使用亦未见何不良反应。

胎盘转移因子和抗乙型肝炎特异胎盘转移因子均是首创自我国，现在已能视为一种新的免疫调节剂，而且10多年来试用亦已能认为安全有效。但根据已有的研究，其内含组分比较复杂、有效活性成份的本质亦尚未明，以及免疫活性物质来自胎盘何处等，均仍有待进一步探索，然而，胎盘在我国易得，制备工艺亦不太

复杂，说明未来工作不妨在实验室不断深入继续研究中，同时扩大临床试用，丰富临床治疗措施，解决一些病人痛苦。

鉴于科学的进步有赖于实践，问题的阐明主在不断的探索。有关胎盘转移因子和抗乙型肝炎特异胎盘转移因子的实验研究和临床应用，在近10年中虽已有多篇报道，但极分散查阅不易，因而试将已在刊物上发表的和在国内专业会议上报告的，主要论文编成此册；同时为方便国外交流，特在论文之后附英文摘要，并将国际会议上报告的论文英译全文作附录编入。显然，本书目的主在收集已有材料，汇成此册，便于进一步研究、阐明问题时查阅；同时介绍我国首创研究课题的已有实验探讨和临床试用概况。由于编者等水平有限，实践经验较少，因而不当之处在所难免，敬希读者指正。

编 者

目 录

第一部分 基础理论

从转移因子的研究到可透析人胎盘提取物的出现

.....霍保来 (3)

近年来转移因子生产和使用情况.....张光曙 (8)

可透析的人胎盘提取液研究中某些问题的讨论...王勋楚等 (12)

一种新的免疫调节剂——胎盘因子的制备与研究

.....刘月新等 (17)

DHPE 转移迟发型超敏反应的研究.....刘月新等 (24)

负压透析提取免疫活性物质.....李家岱 (29)

HBVM 阳性脾脏、胎盘特异转移因子的理化特性

鉴定.....王锡咸等 (32)

胎盘转移因子和特异胎盘转移因子的高效液相初

步检测比较.....赵志春等 (48)

乙肝特异胎盘肽和胎盘肽理化分析与比较.....赵志春等 (63)

胎盘因子与转移因子的比较.....王勋楚等 (70)

胎盘转移因子对巨噬细胞吞噬功能及肝免疫功能

的影响.....刘月新等 (77)

人胎盘转移因子对实验小鼠免疫抑制状态的调节

作用.....姜 训等 (81)

胎盘免疫因子对抗胸腺血清诱发的胸腺免疫功能

缺损的调节作用.....祝文娴等 (90)

胎盘转移因子 (胎盘肽) 对小白鼠免疫功能影响

的初步观察.....张光曙等 (96)

特异胎盘转移因子特异免疫活性试验观察.....张光曙等 (102)

特异胎盘转移因子特异免疫活性试验观察.....张光曙等 (110)

胎盘肽免疫活性的实验研究·····	马布仁等 (117)
胎盘因子对小鼠腹腔巨噬细胞免疫功能的影响···	焦素云等 (123)
胎盘转移因子对小鼠淋巴细胞的影响·····	孙思才等 (131)
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·····	张光曙等 (136)
特异胎盘肽对乙型肝炎病例E花结和淋转影响 的观察·····	张光曙等 (143)
特异胎盘转移因子稳定性观察·····	赵志春等 (149)

第二部分 临床应用

胎盘肽的实验研究和临床应用·····	张光曙等 (157)
人胎盘转移因子的研制与临床应用·····	刘月新等 (169)
胎盘转移因子的实验研究及临床应用·····	郭金钢等 (177)
特异乙肝胎盘转移因子的实验研究和临床治疗 乙肝应用·····	张光曙等 (188)
胎盘免疫调节肽的鉴定与临床应用·····	彭立义等 (197)
HBVM阳性胎盘特异转移因子治疗慢活肝200 例临床探讨·····	张光曙等 (207)
特异胎盘肽治疗慢性乙肝500例探讨·····	张光曙等 (218)
胎盘特异转移因子治疗急性乙肝效果评价·····	张光曙等 (227)
特异胎盘转移因子治疗慢性乙肝200例观察·····	杨庆林等 (234)
HBVM 阳性人胎盘特异性免疫因子治疗慢性 乙型肝炎的临床观察·····	王 云等 (241)
胎盘特异转移因子治疗慢性肝炎53例疗效论证	黄德龙等 (247)
胎盘特异转移因子足三里穴封治疗50例慢乙肝 临床探讨·····	金义生等 (254)
胎盘肽(胎盘转移因子)治疗急性肝炎270例 观察·····	张光曙等 (260)
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 勇等 (268)
- 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 (271)
- 胎盘因子对HBV携带者的疗效观察…………… 左一敏 (274)
- 胎盘因子对HBsAg转阴的疗效观察…………… 贺立朝 (278)
- 乙型肝炎治疗中肝组织病理形态和HBV、HDV
- 观察…………… 张光曙等 (280)
- 胎盘肽治疗小儿哮喘病50例观察…………… 冯益真等 (289)
- 胎盘多肽治疗哮喘的抗过敏研究…………… 刘月新等 (295)
- 胎盘多肽治疗哮喘的免疫机理研究…………… 朱炳法等 (303)
- 转移因子与胎盘肽治疗小儿格林—巴利综合征
- 疗效…………… 冯益真等 (309)
- 胎盘肽治疗疱疹病毒性皮肤病的临床观察…………… 胡永仙等 (317)
- 胎盘转移因子、山莨菪碱治疗脊髓灰质炎疗效
- 观察…………… 侯宪荣等 (323)
- 胎盘肽治疗流行性出血热37例探讨…………… 赵江川等 (328)
- 胎盘因子治疗36例恶性肿瘤的疗效观察…………… 杨道理等 (332)
- DPE治疗肿瘤100例疗效与免疫功能观察…………… 彭立义等 (338)

附 录 论文英译全文

- Comparison of Placenta Factor and Transfer
- Factor…………… Wang Xunchu et al (347)
- Study on Transferring Delayed Type Hypersensi-
- sitivity by Dialyzadle Human Placenta
- Exrtact…………… Liu Yuexin et al (354)
- Experimental Study and Clinical Application
- for Treating Hepatitis B of Placenta Spe-
- cific Transfer Factor
- …………… Zhang Guangshu et al (358)

- A Biochemistry Assay of Transfer Factor Ex-
tracted from HBVM Positive Spleen and
placenta..... Wang Xixian et al (374)
- The Effects of Dialyzable Placenta Extracts
on Immunological Fnnction of Mice Celi-
ac Macrophages..... Jiao Suyun et al (391)
- Comparative Study of Placental Immunoregula-
ting Polypeptide and Transfer Factor
.....Pen Liyi et al (401)
- Survey on the Immune Function of Mice Treat-
ed with Placenta Transfer Factor and Spe-
cific Placenta Tansfer Factor
..... Zhang Guangshu et al (413)
- Study on the Treatment of 200 Chronic Hepa-
titis Cases with Specific Transfer Factor
Extracted from HBVM Positive Placenta
..... Zhang Guangshu et al (423)
- Evaluation of the Effects of Acute Hepatitis
B Treated with Placenta Specific Trans-
fer Factor..... Zhang Guangshu et al (441)
- Evaluation of the Clinical and Immanologi-
cal Effects of Transfer Factor, Thymosin
and Placenta Factor on Asthma in Chil-
dren.....Feng Yizhen et al (452)
- Efficiency and Immunological Function Obse-
rvation on 100 Cases Malignant Tumour
Treated with Dialyzable Placenta Extracts
.....Peng Liyi et al (461)

第一部分

基 础 理 论

从转移因子的研究到可透析人 胎盘提取物的出现

霍保来

(北京红十字转移因子研究中心, 北京)

转移因子的研究进展

转移因子起源于1949年H. S. Lawrence的发现, 在这一年《实验性生物医学》期刊上, 劳伦斯报道了细胞介导免疫应答能力可以通过注射阳性供体的外周血白细胞, 将迟发性超敏反应传递给无此反应能力的受者, 使其获得阳性皮试反应, 从此开辟了生物医学研究中的一个新领域, 导致对基础免疫机制的更深入研究和免疫调节疗法的发展。此后, 1955年进一步证实白细胞裂解后的溶液, 也可以完成迟发性超敏反应的转移, 而且可从转移OT和链球菌M物质的皮试反应得到证实, 这种活性成分可以用透析方法从裂解后的白细胞提取物中分出。劳伦斯氏将这种在透析液中存在的能够将供体的迟发性超敏反应转移给受者的成分定名为“转移因子”。后来的研究发现, 这种分子量小于一万的透析液成分中含有200种以上的不同物质, 转移因子是其中的一种。其它物质有些也能对受者的免疫功能发生影响。

众多的研究者试图将透析液中的转移因子提纯, 以便研究其分子结构和作用机制, 不过, 至今尚未取得理想的纯化物质。从较纯转移因子制品的研究, 推论转移因子的分子是一个与RNA结合的肽类物质, 若破坏RNA和肽的结合, 其生物活性即遭

到破坏。针对各种不同抗原的特异性部分在肽链上，可能每个分子中有6~8个氨基酸；20种氨基酸中的6~8种的不同排列与组合就足以产生千万种不同肽结构的分子，足以给每种抗原提供特异的转移因子。G.V.Paddock根据其实验结果提出，转移特异性CMI的实体包括一组“三结合”的寡核糖核苷成分。三种成分中有二种在HPLC的第5峰中，第一个可能是TF前体，命名为TF_{pre}；第二个是分泌型TF，通过细胞膜被分泌出来，故命名为TF_{sec}；另一种有TF活性的物质在HPLC的第7峰中，这可能是膜结合TF，故命名为TF_{mem}。根据所使用的材料和方法，能够单独分离出三种TF中的一种，或是得到其全部。前转移因子和膜转移因子已经被定性为与细胞相联的转移因子，而分泌型转移因子并不结合细胞，可能是细胞间信使。免疫淋巴细胞能够释放外转移因子。免疫淋巴细胞在37℃和特异抗原短时共育，可单独释放出外转移因子。而在较长时间共育可和其它成分一并释出。看来，如果进一步更深入研究转移因子的分子结构是可以阐明的。

自细胞或淋巴细胞破裂成分溶液，后经透析得到的低分子的部分制成粗制品—含转移因子的可透析白细胞提取物DLE—TF，含有200种以上的不同成分，其中除少量抗原特异性转移因子之外，有些成分具有佐剂性质，起非抗原特异性的免疫刺激作用，而且有些还表现免疫抑制性质。A.A.Gottlieb认为非特异免疫诱导活性是一种细胞因子的表现，对T细胞产生淋巴因子有直接活性，或是通过特异性TF起作用。并且已经分离出两种成分，定名为IMERG（免疫调节）1和2。这种调节因子无抗原特异性，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密切的调节作用。IMERG的分子量为1500~2000。此外，在DLE中还有其它小分子的免疫佐剂物质，甚至TF还可以转变RNA的形式，

有些物质具有抗炎作用，其作用与一些抗炎药物相似，但无一般抗炎药物的副作用。小鼠实验显示DLE对受干扰素抑制的骨髓干细胞有丝分裂有显著的恢复作用，也是抗原非特异性作用的一种。

临床上用DLE治疗某些疾病已取得了显著疗效，但使用特异性TF制剂常受到原材料短缺的限制。文献上大多是少量小范围的应用报道，例如使用肝炎愈后的人外周血白细胞提取肝炎特异性TF，当然这只能给极少数病人治疗。比这种来源稍扩大的是人群中选择对某种抗原有高度反应的人们，取这些人外周血白细胞制取具有某种效价较高的TF制品供临床应用。还有制疗癌症时从患者同一家庭中共同生活的人员而不患病的人，取白细胞制取TF制品，可以获得较使用一般DLE—TF更好的疗效。可是，人血制品总是受到很大的限制。

因此，近年研究从动物免疫器官制取透析液以扩大来源并减低患者经济负担，除正常动物DLE之外，还研制出用某种特定抗原对动物进行免疫，再用该动物的脾脏和淋巴结制成特异性TF供临床应用，例如猪乙肝特异TF、人胃腺癌羊TF等。在国内外进行动物转移因子研究的同时，国内有些学者又应用制取DLE—TF的方法和步骤，以人胎盘为原料，制成与转移因子制品类似的制剂，实验研究证明确有活性，临床上应用亦有疗效。

可透析人胎盘提取物（DHPE）的研究

人胎盘在我国各医院产科大量被废弃，像喉科的术后扁桃体一样，自从对转移因子的研究发展以来，已成为制备转移因子的珍贵材料。用人胎盘为原料，制出可透析的人胎盘提取物，或称为胎盘肽，或胎盘转移因子。人胎盘在中药中名为紫河车，有养血补气益精之功，民间煮食视为补品。胎盘中的白细胞含量少，提取物透析后的产品除白细胞内液之外，可以推测还有大量的其

它组织的物质。该制品的多肽含量与DLE—TF相类似。根据胎盘的研究，多肽含量为0.9—1.25mg/u，含16种氨基酸，分子量在6000以下，紫外光吸收峰在254至258nm之间， $OD_{260}/280 \geq 2$ ，小鼠急和亚急性毒性试验肝、肾、心组织病理电镜检查无异常改变。生物活性测定，OT及PHA皮试测定其转移CMI的能力与TF制品相似。在恢复体外玫瑰花受体的实验上也显示与TF制品相似的活性。在巨噬细胞吞噬试验中有提高试验小鼠腹腔巨噬细胞吞噬指数和吞噬百分比的作用。该制品有增强大鼠肝血流量，改善肝脏循环，增强肝脏网状内皮免疫功能的效能。用醋酸氢化泼尼松（AHP）诱导的小鼠免疫抑制状态，该制品可以由AHP引起的小鼠体重下降和白细胞减少起到恢复作用，对脾脏萎缩有良好的保护作用，并对正常小鼠T淋巴细胞转化有促进作用。实验表明，尽管人胎盘中白细胞数量不高，可是其透析制品的免疫增强活性似乎并不低于DLE—TF制品。

在临床应用上，现在已有较多的病例报道，例如：多种病毒感染疾病、小儿哮喘、预防创伤感染等。从基础分析研究和临床应用的疗效看，该制品可以被认为具有免疫调节作用，能增强或恢复受病毒或细菌或其它因素抑制的人体CMI的功能。

在对DHPE的研究中近年又有独创性的另辟溪径，以乙型肝炎病毒标志（HBVM）阳性胎盘为原料，提取特异性制品，取名为特异胎盘转移因子（PSTF）。为保证使用安全，在制备过程中经过特殊灭毒处理。这种制剂除具有正常胎盘胎所有的免疫活性之外，尚有对乙肝病毒特异免疫活性，因而在治疗乙型肝炎上可以获得更好疗效。根据报道，在大量的临床应用中显示这种制剂对乙型肝炎有很好的疗效，260例急性乙肝经40天左右的治疗，全部临床治愈，HBsAg和HBeAg的近期阴转率分别为75.6%和45.6%，出院后平均4个月随访未见复发病例出现。治疗200例慢性乙肝，平均治疗82天，临床治愈率83%，进步11%，出院后随访有40%

原进步的转为痊愈，也收到了较好的疗效。随着以后更加大量病例的临床应用会有更加肯定的治疗结果。

展 望

从40年代末发现转移因子以来，在这一领域中的研究经过起伏，开始提出转移因子的作用时，免疫学界对大分子的免疫球蛋白有很多研究，而对分子量在一万以下的所谓转移因子能具有很大的免疫学上活性，不大理解，也未引起重视，甚至怀疑其存在。在进一步的研究中使用人群不接触的抗原做试验，证明透析液确实有能够转移CMI反应的物质存在。由于对TF作用的研究加深了对机体免疫功能的认识，发展了体内和体外有关免疫机制的试验方法。TF的分子结构和TF参与T细胞识别和应答抗原方面的研究，虽然进展较慢，但可以说是已经成为将要被解决的问题。

在研究TF的过程中，除抗原特异性的免疫作用之外，对抗原非特异性的佐剂样作用和正常DLE—TF的临床应用更有大量的研究报道。说明在研究转移因子的基础上已扩大对免疫调节因子的研究，并且从人白细胞制品发展到手术摘除的扁桃体或脾脏制备的DLE—TF，进而发展到以大型家畜的脾脏为原料。这些制品的活性可能是依赖其中的免疫调节因子起主要作用。进而又从人淋巴器官发展到应用人胎盘制出免疫调节肽或胎盘转移因子。展望今后，定会有更深入的研究以探明其对机体免疫系统的作用，和更多的临床试用以观察疗效。正常胎盘和HBVM阳性胎盘来源丰富，而病毒感染疾病，特别乙型肝炎在我国是常见病，慢性乙型肝炎又缺乏理想疗法，所以对特异性胎盘肽（特异性胎盘转移因子）更值得深入研究和多中心的大范围试用，以便阐明该制剂在治疗乙肝上的优越性。

近年来转移因子生产和使用情况

张光曙

(解放军第88医院, 泰安, 山东)

自40年代发现动物白细胞裂解物可将免疫反应转给另一动物, 提出细胞免疫, 奠定人体体液和细胞免疫学的基础。继而50年代Lawrence提出转移因子(TF)学说, 在40年过程中TF虽已由实验探讨逐渐过渡到临床应用, 但因有效免疫活性物质纯化, 分子结构探明, 以及作用机理解释等进展缓慢, 直到70年代中期以后才又渐渐受到重视。我国TF研究恰在这一期间内逐渐发展, 虽起步较晚, 但发展较快, 特别80年代以后从胎盘和家畜, 家禽器官组织内提取TF相继获得成功, 为推进研究和扩大使用提供条件, 起到积极作用。

转移因子生产情况

根据近20年来前后七次国际转移因子学术讨论会资料, TF的制备和生产供应研究主要是多源性提取原材料和特异性制剂两方面。

一、多源性原材料研究。虽然, 现在国内外市场供应的商品TF仍主要是人体外周血白细胞为提取原料, 但70年代后相继证明TF在高等动物中并无种属屏障, 实验研究证明牛、猪、羊、犏犏、豚鸭、鹅等相应器官组织, 以及牛奶均可供作提取TF。