

人类免疫与癌肿

《概论》

郭祥云译

邹宁生校

福建医科大学附属第一医院

一九七八年元月

前 言

目前，由于免疫学的基本现象与免疫理论的不断发现和发展，推动着肿瘤免疫的探索，许多从事癌肿研究的工作者，希望能从免疫的途径来解决癌肿的防治等问题。

遵照伟大领袖和导师毛主席关于“洋为中用”的教导，我们认为 Arnold E. Reif 等所著的《人类免疫与癌肿概论》(Immunity and Cancer in man "An introduction") 1975年出版一书，内容对当前有关癌肿免疫的基本原理、免疫学在癌肿诊断、治疗及予后的临床应用方面，作出概括的介绍。可供从事癌肿的临床工作者和实验研究工作者参阅，特将原书全文译出，供读者参考。但由于译者水平的限制，错误之处在所难免，希望读者批评指正。由于篇幅有限，原书有关参考文献及某些插图从略。

译者 于1978年元月

目 录

第一章	抗肿瘤发生的免疫防卫机能.....	(1)
第二章	免疫监视与经选择的癌肿病人免疫佐剂治疗.....	(8)
第三章	癌肿免疫治疗的临床问题.....	(19)
第四章	癌肿外科中的免疫参数.....	(30)
第五章	癌肿放射治疗中的免疫参数.....	(33)
第六章	宿主对抗肿瘤形成反应的免疫参数:《形态学观察》.....	(37)



第一章 抗肿瘤发生的免疫防卫机能

一、引言

自从 Ludwig Gross 指出,用一种化学癌源诱导的肿瘤具有抗原性,並能在它的宿主体内激发一种排斥反应,至今已30年。此乃近代癌肿免疫学的基石,因为只有当肿瘤作为“非己”被识别时,宿主才有抗肿瘤反应。本章目的是提供已累积的足够证据,使读者能够判断人体是否存在有抗肿瘤发生的免疫防卫机能。

如果,免疫在肿瘤的发生中起着作用的话,那么,人们在免疫抑制的人群中,应该可以发现肿瘤发生率有所增加。反之,免疫刺激将延缓或降低肿瘤的发生。首先介绍与这些问题有关的某些现代的和突出的资料。随后,我们将探讨这些资料是如何与我们现代关于癌肿的生物学和正常人癌肿发生的知识全然相符合的。

二、免疫丧失

本节所讨论是由于急性、慢性、或遗传的免疫系统缺陷所致的恶性病(表1-1)。可能在这些材料中(表1-1)包含有抗肿瘤免疫防卫机能的存在的最有力的证据。虽然这些材料似乎证明,免疫丧失大大地增加了许多类型癌肿的发生率,但是反对这些材料的确实性的主张亦应认真考虑。

在移植受者中,白血病和淋巴瘤发生率较正常高30倍(表1-1 A),被解释是宿主的免疫系统受外来(移植的)组织慢性刺激的结果。慢性免疫刺激还可能是淋巴网状肿瘤在一般人口中自然发生的理由之一。慢性免疫刺激可能由于长程病毒或细菌感染所引起。在自然的情况和在免疫抑制的移植病人中,受致癌潜力的病毒感染,似乎都是一种附加的条件。免疫刺激功能(a)可为由病毒引起的致癌转化提供许多靶细胞(b)可替已转化细胞从正常自身稳定性生长控制逃脱出来提供生长刺激。这种自身稳定性生长控制也许会受属于免疫抑制枯竭的免疫系统的其他特殊细胞的影响。

上皮肿瘤的高发生率(表1-1 A)曾被解释为由于在一般人口中早期肿瘤报告不完全,而对移植受者的观察是严密无际,二者相形之下所造成的“假事实”(artifact),这样解释的理由,对肿瘤增加3倍是有说服力的,但是对增加50倍就显得不能令人信服了。某些肿瘤的异常转移生长型式,支持了对肿瘤入侵异常失去控制的说法。最后,在澳大利亚移植受者的皮肤癌中(在那里曝晒于强阳光下增加肿瘤形成的一种因素),基底细胞癌与在皮肤门诊中看到的鳞状细胞癌通常比例完全相反;它从鳞状细胞癌与基底细胞癌1:11的比例在免疫抑制移植受者变为16:1。这两组材料中,基底细胞癌的恒定发生率,证明了移植受者鳞

状细胞癌发生率有戏剧性(超过100倍)增加。

表 1—1 免疫丧失对肿瘤发生率的影响

丧失类型	上皮肿瘤和肉瘤	淋巴瘤和白血病
A移植受者的免疫抑制	发生率比正常高过50倍: 皮肤、唇、颈、腹部器官; 14% 皮肤癌由于长期暴露于太阳。	发生率比正常高30倍; 淋巴瘤常侵犯中枢神经系统(CNS)。
B其它原因的免疫抑制	在用硫唑嘌呤治疗全身性红斑狼疮病人中有三例癌肿; 用化学免疫抑制剂治疗慢性肾病中有9例恶性病。	
C免疫缺陷病	发生率大约1%	发生率大约10%
D青幼年(未成熟)	Wilm's肿瘤, 神经母细胞瘤。	急性白血病, Burkitt's淋巴瘤。
E老年(高龄)。	多数为上皮癌。	多数为淋巴瘤状癌。
F物理因子(X线、放射性同位素、紫外光)。	靶器官的肿瘤。	白血病、淋巴瘤。

目前, 在移植受者肿瘤总发生率约为6%。这种发生率看来是很低的, 低到不妨碍在器官移植中长期使用免疫抑制剂。然而, 使用最小量免疫抑制剂并伴有对供者抗原特异性耐受性的诱导, 是更为可取的。不幸, 把这种方法从实验动物过渡到人体还存在有困难, 有待于解决。

除器官移植之外, 接受免疫抑制病人的大量发生肿瘤, 支持了上述材料(表1—1 B)。不包括用氨甲喋呤(methotrexate)治疗牛皮癣病人所发生癌肿病例, 因为我们不知有多少这种病人接受治疗。同样地, 关于红斑狼疮病人材料的确实性也出现很大疑问。然而, 在这些病人所见到恶性病型式(表1—1 B)与免疫抑制的移植病人中(表1—1 A)所见到的显得十分相似, 以致不能把偶然机会(肿瘤的自然发生率)作为一种满意的解释。

在免疫缺陷病中(Bruton型丙种球蛋白缺乏症, Hodgkin's病, 毛细血管扩张运动失调, Wiskott-Aldrich综合征, 常见各种免疫缺陷, Chediak-Higashi异常和Di George综合征), 淋巴瘤和白血病的发生率约1%(表1—1 C)。这种较高的发生率, 可能是由于机体长期企图补救淋巴网状内皮系统的一种或多种细胞类型缺陷所造成的。这种企图将造成干细胞持续生长, 这种干细胞因为成熟上的缺陷, 将不能分化为消失的细胞类型。这些干细胞受适当有致癌潜力的病毒感染, 将产生淋巴瘤或白血病。在移植受者的病例中, 免疫活性降低似乎也是一种附加因素。目前还不清楚是否包括下列三种情况: (a)对被机会病毒的感染的抵抗力降低, (b)重要靶细胞对被过路病毒的感染的抵抗力降低或(c)对遭受肿瘤转化的淋巴样细胞无性繁殖系的存活力降低。相反, 除了免疫活性缺陷外, 上述因素中任何一点都不适用于上皮肿瘤这种疾病的1%发生率(表1—1 C), 这种发生率远比相应年龄的对照人口为高。

曾经报告在非常年轻或老年人, 免疫活性有些低下。在实验上, 把一种致癌病毒注射到

新生的动物体内,有时可导致肿瘤迅速的发生。因此,受一种有致癌潜力的病毒感染的儿童,无论这种感染是发生在出生直后或一岁以内,随着母亲保护性抗体逐渐消失,能够导致肿瘤发生,这是可以理解的。事实上,列入表中(表1-1 D)的四种类型肿瘤的发生率平均年龄在2-5岁范围。而且,根据体液免疫和细胞免疫的证据可以认为,它们可能是属于病毒的病因学(见第二章)。

这些材料的确切性是可以争论的,因为它们所涉及的再复杂也不过是病毒感染而已。假如,本章题目用“免疫监视”一词,就更加有争论余地。因为它所指的免疫防卫是针对着抗初发癌细胞,而不是针对抗致癌病毒的感染,但是由于我们不能确定肿瘤发生到底包括这两种机制中的那一种,所以采用“免疫防卫”这一词,因为它包括预防肿瘤发生所有免疫反应。

除了上述提到非常年青人的低免疫活性和幼年儿童的肿瘤高发生率之间的相互关系外,显然,婴儿发生初发肿瘤的数字远高于他们发生临床证据肿瘤的数字。死于其它疾病婴儿尸体解剖研究表明,3个月以内的婴幼儿,神经母细胞瘤发生率是临床上预期的发生率40倍。所以对每个变为有临床表现的肿瘤来说,有39个是自然消失或发展为良性肿瘤。因此,对神经母细胞瘤免疫防卫似乎确实十分有效的。

老年人(表1-1 E)伴随有许多类型疾病和许多类型肿瘤引人注目的增高。可以肯定在老年人,某些免疫参数有明显地降低。而且,已经患有一种癌肿的病人,往往遭受免疫抑制(见第二章),同时这种病人可发生另外无关的原发性肿瘤,其发生率高于相应年龄的对照组。虽然,这些材料可以用几种方法来解释,但是它们支持免疫丧失和肿瘤发生之间的平行关系的说法。

在婴幼儿肿瘤病例中有足够材料证明,发生肿瘤的人比死于肿瘤的人多得多。在瑞士一个大城市9年期间于常规尸检11,000多例中,占有死亡约60%,44%(几乎在死亡2人占1人)具有原发性肿瘤,而12%有2种或2种以上肿瘤。而且,在80岁或80岁以上男人死于无关原因者的尸检中发现有26%是微癌病。与婴幼儿的资料相反,没有证据表明如果这种病人是活着的话,这些肿瘤将能退化。尽管如此,他们认为,如果用诱导使免疫抑制,那么就有更多肿瘤可以发生在生命的早期,这种诱导的免疫抑制是等于老年人自然发生的免疫抑制。而且,扩散性癌肿与局灶性癌肿的百分比随年龄的增长,前者有稳定性增加(年龄40-49岁男人,扩散性癌13%,而年龄80岁以上增至37%)这种发现可以认为是老年人宿主控制肿瘤细胞的能力降低。

三、癌肿生物学

传统观念向来认为,许多物理因素是致癌的诱变因素(mutagen)並作为原发致癌源(表1-1 F)在某种情况下,这种观点可能是真实的。然而,用X线和 ^{90}Sr 诱导的某些肿瘤,可以被无细胞滤液所转移;这就有力地提示,那些传统观念不一定是正确的。有时,病毒似乎可作为原发的病因学的因素,而放射作为免疫抑制可促进过路病毒或机会病毒感染的致癌出现。在这种情况下,放射瓦解器官结构,杀灭正常保护靶器官的效应淋巴细胞,並提供使干细胞增殖的特殊的器官生长刺激,这些干细胞是致癌病毒优先的靶子。

(一) 肿瘤的病因学和肿瘤抗原强度

动物实验证明, 肿瘤在它的宿主中要激发出一种免疫反应, 是需要一种较高的抗原性, 肿瘤抗原强度的现代资料已有简单小结。由于肿瘤抗原性既取决于病原因子, 也取决于细胞类型, 因此病因学是一种重要因素。致癌因子的作用过程也有很大关系。

现代观点认为, 癌的发生需要致癌因子的存在, 而这些因子在遗传上易感的宿主中必须处于生物学活性的状态。靶细胞对癌的发生很象干细胞在有关器官内取代正常的细胞一样。导致癌肿形成常常需要有器官特殊的生长或修复的刺激。

除了传统的致癌物外, 在动物中有若干 RNA 和 DNA 病毒产生了肿瘤(见表 1—2)。上述肿瘤的病毒病因学的有力证据是, 于新生动物体内注射肿瘤细胞的无细胞浸液所获得的记录; 假如在注射动物中迅速发生同样组织学类型的肿瘤, 那么, 这似乎很难用其他方面来解释了。化学致癌物不同于病毒因素的一个重要方面: 个体肿瘤存在着“特有”(Private)抗原, 这种抗原的抗原性可用经过灭活肿瘤细胞预先免疫的宿主能排斥肿瘤细胞的接种来证明。这些肿瘤与同样因素(表 1—2)诱导的其它肿瘤(甚至在同一动物中)只产生非常微

表 1—2 某些动物肿瘤^b的相对抗原强度^a

病原学的因素	肿瘤交叉反应按下述诱导:			
	相对抗原强度	在同一个个体内作为首次使用因素	在不同个体中用同样因素	在不同个体中用不同因素
化学致癌物	+++	—, ±	—, ±	—
8—甲(基)胆蒽				
8、4 Benzpyrene				
放射	—, ±, +	—, ±, +	—, ±, +	—
90—锶				
紫外线				
RNA病毒	++	++	++	—, (+) ^c
Rous小鸡肉瘤				
小鸡白血球增生				
小鼠白血病				
小鼠肉瘤				
猫和狗白血球增生				
DNA病毒	+++	+++	+++	—
Shope家兔纤维瘤				
Shope家兔乳头状瘤				
小鼠腮腺(多发性瘤)肿瘤				
腺病毒12(田鼠)				
猴子病毒40(SV—40)				
(啮齿动物)				
其他因素	—, ±			
移植的赛璐珞胶片				
不知因素				

a. 甚至当相对抗原强度较高时(卅), 而肿瘤绝对抗原强度比其他组织抗原还低。

b. 引自参考文献。

c. 交叉反应存在于用密切相关的病毒诱导的肿瘤内。

弱的交叉反应。这就提示化学因素能够充当真正原发的致癌物, 因为, 所有病毒诱导的肿瘤可与在不同宿主中用同样化学因素诱导的肿瘤起交叉反应(表1—2)。

人体研究工作, 由于不能施行已证明是最有价值的动物肿瘤的病毒病因学(见上)实验研究, 而受到阻碍。然而, 从自发退变病例, 采用化疗成功以及在某些类型肿瘤交叉反应实验性研究得出的证据提示, 至少上述中有些肿瘤的病因是由病毒引起的, 具有十分类似于动物中由相似类型的病毒所诱导肿瘤。人类某些肿瘤有关抗原性强度非常粗略的估计已详述于(表1—3)。肿瘤是按照自行退变的例数和全身化疗以及免疫治疗有效程度的顺序而排列(表1—3)。某些类型肿瘤, 考虑到它的记录不足以作出结论, 所以从表中略去。

表1—3 根据初步证据, 人类肿瘤抗原强度大致排列:

肿瘤类型	已证实自发性退变的病例 ^a	全身化疗有效程度 ^b	同一组织类型肿瘤的抗原交叉反应 ^c
肾上腺肿瘤	31	—	—
Wilm's 肿瘤	29	高	(+)
神经母细胞瘤		高	(+)
横纹肌肉瘤	(+)d	高	—
Burkitt's 淋巴瘤		高	(+)
绒毛膜癌	19	高	—
恶性黑色素瘤	19	好的	(+)
儿童急性白血病	—	好的	—
膀胱癌	13	—	(+)
肉瘤病	19	—	(+)
结肠和直肠癌	7	—	(+)
卵巢癌	7	—	(+)
睾丸癌	7	—	—
乳癌	6	—	(+)

a. 引自参考文献

b. 引自参考文献

c. 引自参考文献和第二章

d. 引自参考文献

(二) 正常人癌肿的发生

由于癌肿包含一整套有关的疾病, 因此, 任何概括都是困难的。然而, 现代观点是, 除非有利于它们生长的联合环境条件存在, 肿瘤是不会发生的。这种环境条件包括 (a) 处于生物学活动状态致癌因子的存在, (b) 致癌因子具有进入对它敏感的靶细胞的能力, (c) 存在有

一种生长刺激(立即或稍后)。有助于肿瘤发生的附加因素是全身免疫反应性的损害(见上),而靶器官正常防卫系统的损害,可能是更重要的(见下)。

显然,任何长期免疫抑制疗法都必须考虑,这种疗法形成肿瘤的危险是否超过对病人的好处。在这种病毒被确定并分离出来之前,不能够做任何关于对致癌病毒暴露或免疫接种的工作。目前只能着手消除环境的致癌物或协同致癌源,这就是现在在癌肿预防上所能达到最妥善的办法。

例如,美国男人肺癌的发生如何与这种情况相符呢?92%以上的肺癌病例发生在吸雪茄烟者中,虽然只有42%的男人经常抽雪茄烟。这样,只有8%发生在无抽烟病例:这种应称为对肺癌在遗传学上,或因为接触其它环境的致癌物的“易感者”。那些对肺癌易感性略低者,正常地将死于其他的死因(竞争的),但是,如果他们抽烟,那么就发生肺癌。“低易感”组包括所有男人肺癌的84%,因为,发生在男性抽烟者92%肺癌病例中,有8%是不抽烟者也发生肺癌。停止抽烟者,肺癌发生率比持续抽烟发生率低得多的事实,确认了这种解释。不管机制如何,抽雪茄烟是84%男性肺癌患者的可靠因素。然而,显而易见,禁烟对抽烟者是很困难的,但是却是医治肺癌的良药。

(三) 癌肿的免疫性

在动物实验研究中提供确凿证据,即非特异性免疫刺激或特异性免疫接种能够预防或降低病毒的致癌作用;在化学致癌作用的病例中,这种有益的影响似乎比较微弱。当前癌肿免疫治疗的许多研究是在动物实验研究的基础上,它表明某些类型非特异性和特异性免疫刺激能够增加可以从体内清除的肿瘤细胞数(见第2和第3章)。发生临床肿瘤病人的实例表明,肿瘤细胞是胜过宿主防卫机能。然而,许多癌肿病人存在有对它们自己肿瘤的致敏作用表明,宿主对自己的肿瘤具有一种战斗样主动防卫作用(第2章)。病人存活期长短可以反映这种防卫作用的效力以及肿瘤恶性程度与生长速度(第6章)。

肿瘤所产生无性繁殖比最后发展成为显性疾病为多的可能性已被前列腺癌、尤其是神经母细胞瘤所证明。在100%神经母细胞瘤病人发现有肿瘤的细胞免疫(第2章)。于是,看来儿童的低百分率必定是由于这些儿童排除了早期神经母细胞瘤(可能1%;见第2章)并成为对该型肿瘤有免疫的结果。然而,儿童最常见恶性病(表1-1D)发生的年龄高峰(2-5岁左右)与其说是由于抗肿瘤免疫,不如说是抗病毒免疫。

(四) 反证: 肿瘤生长的免疫刺激作用

自然几乎从来不说“永远没有”。于是,在生物学上绝大多数的现象都是量上的关系。充分摄入水分是生命所需要的,可是过量亦能致命。同样地,在许多种哺乳动物中,注射递增剂量的某些抗原的反应有三个相:用非常低剂量时,抗原部分抑制了有效免疫反应(“低剂量耐受性”),这些有效免疫反应是在中间剂量抗原注射时发生的;用高剂量抗原时,可以出现缺乏免疫反应(“高剂量耐受性”),因为,抗体被仍然存在体内的过量抗原所吸收。把肿瘤细胞注入实验动物内,同样有三个相的反应:用非常低剂量时,肿瘤可以消除,即使稍高剂量也可提供足够抗原刺激使其被宿主所排斥;用较高剂量时,这个同一的肿瘤就可以陆续生长并伤害宿主。

由于肿瘤细胞能呈对数增加,它们可称之为“动力的”复合抗原以便与不能对数增加的“静止的”抗原相区别。显然,“动力的”复合抗原所达到的高剂量耐受性的最初剂量远比

“静止的”复合抗原为小。甚至，当宿主体内肿瘤细胞数生长还很少时，只要肿瘤细胞生长速度超过了宿主所能产生非特异性致敏淋巴细胞生长速度时，高剂量耐受状态就会存在，这些淋巴细胞是没有被肿瘤细胞或可溶性肿瘤相关（封闭）抗原所遏制。在这种情况下，附加注射肿瘤相关抗原只能进一步封闭宿主淋巴细胞，而这样“免疫疗法”能加速肿瘤生长。甚至，非特异性免疫刺激在不十分明瞭条件下，有时可以允许肿瘤细胞利用这种刺激去增强它们自己的生长。于是，如果没有完全识破肿瘤与宿主平行状态的话（第2章），那么，免疫治疗将有反作用。

目前，实验研究工作曾报导免疫刺激肿瘤生长的实况。然而，我们必须记住低剂量耐受性仅仅提供部分免疫反应的抑制。这样，当有些免疫处理可以促进肿瘤生长时，通常但不是绝对不变地是由于减少了在肿瘤前的预先存在免疫性，而不是由于猜测中的“有害类型”免疫反应的刺激，它多半产生的是“遏制的”淋巴细胞，而不是“效应的”淋巴细胞。

（五）宿主防卫的器官特异性

若干自相矛盾的问题可用抗肿瘤免疫防卫有器官特异性的假说来解释。无论是病毒性，还是化学性的许多致癌因素，都有器官特异性，这是无疑的。这种特异性可归纳为：致病病毒优先感染某些型细胞，致病的化学物或它们（病毒）的代谢产物的选择性器官定位，或在易感器官中存在有致癌的活性酶，或缺乏致癌去毒酶。支持宿主防卫器官特异性的证据是：不同型的淋巴细胞是存在于不同淋巴样组织和非淋巴组织器官中。这点我们是从淋巴细胞抗原和免疫球蛋白两者分泌类型不同而知道的。而且，不同器官在结构上亦略有不同，这必定会影响它们自己（“私有的”）淋巴样细胞的数量和活动能力，也影响全身巨噬细胞，后者可以增大这些“私有”免疫防卫。这些观察可以解释为什么全身免疫丧失（表1—1）只能在那些直接受影响的器官中（如淋巴样器官）以及那些全身免疫只是起相对重要性的器官中增加肿瘤的形成。它们也解释了骨接受放射同位素例如 ^{90}Sr 或 ^{90}Y 的高度致癌作用：局部照射将杀死这些“私有”淋巴细胞，因此使得成骨细胞在受有致癌潜力的正常静止的过路病毒转变以后还能存活。由于骨结构形式，一些有效应的全身巨噬细胞的汇集似乎是不可能，一旦发生了骨细胞致癌转变，全身性免疫就很难发挥作用。这样，全身性免疫对某些器官癌肿的发生和对某些因子（例如化学致癌物）的关系就较小。然而，它对其它恶性病的发生（例如淋巴样肿瘤）以及对其他致癌因素（例如致癌病毒）却是非常重要的。

四、结 论

现有免疫丧失的材料（表1—1），似乎足够得出这样结论，即免疫防卫在癌肿预防上是起着重要的作用。在动物的实验研究（表1—2）提示具有一定抗原交叉反应的肿瘤可以由相同或近似的病毒引起，甚至放射或某些其他因素都可以成为触发肿瘤发生的致癌原。详细的材料提出，某些人类肿瘤是病毒引起，因为，他们与同一组织类型肿瘤有交叉反应。然而，这种交叉反应是由于正常干细胞特异性的可能性，还不能完全排除。人类肿瘤的抗原强度和全身化疗效果两者之间（表1—3）是有明显关系。某些型癌肿，特别是抗嬰幼儿的恶性疾病的免疫，是获得性的。最后，每个器官似乎都具有他们自己的免疫防卫，后者与全身免疫一起，对抗癌肿的发生。然而，免疫有如一把“双缘利剑”，在某种情况下，免疫刺激

能促进肿瘤生长。

一旦人们确认了人类肿瘤“多抗原”型的免疫防卫，那么，这种特殊型肿瘤免疫疗法的研究就明显地成为下一步的必然工作了。将来对预防某些类型癌肿的有效措施将会与用 Salk's 疫苗和 Sabin's 疫苗可以预防、消灭脊灰炎一样，不会使人们感到奇怪了。比较起来他们有一个重要不同，已知脊灰炎是由三型病毒引起，困难只是适当的病毒培养。反之，在人类肿瘤病例中（表 1—3），病毒病因学的确实证据，病毒的鉴定或导致每一型肿瘤的是那一种病毒以及这些病毒的培养仍然是悬而未决的问题。至少，本篇材料为这有关方面的继续工作提供合理的基础。

第二章

免疫监视与经选择的癌肿病人免疫佐剂治疗

一、引言

免疫疗法是癌肿治疗中唯一尚未被开发的广泛领域。动物研究提示，它有着光明的未来。近几年来正在开始进行免疫治疗的临床研究。由于，在某种情况下，癌肿病人的免疫措施可能是有害的，因此有必要发展与临床有密切联系并能预示临床过程的实验室研究。迄今，这种工作才做一部分，只有 2—3 型癌肿，而且预示的价值只限于某些已明确的临床情况。直到这种实验完全可靠为止，免疫治疗才有可能作为一种安全程序而加以使用。这意味着在明显症状出现之前，只要实验室检查预示着一一种相反的结果，免疫治疗就必须中止。反之，免疫监视可以识别在临床上尚未显现的轻度反应。

在动物系统中，一般只是当肿块非常小时，免疫疗法才告有效。因此，在人类，最适时免疫治疗似乎是在常规治疗以后，当肿块最小时立即进行。肿块较小，但在统计学上发生转移危险较高的病人，是选取的对象，因为，在这种病人免疫治疗被认为是最好的，同时它的好处最容易做出评价。通常，有益的免疫治疗类型包括：用非特异性佐剂和/或用某些型灭活的肿瘤细胞的特异性免疫接种（见第三章）来刺激淋巴细胞反应。

二、免疫监视

（一）皮肤试验

1926 年 Jousset 报告，癌肿病人阳性迟发型超敏反应发生率降低。目前，一些实验室研究工作充分证明他的发现。当皮肤用七种不同的常遇抗原做试验时，对照者（正常人）以及良性肿瘤病人至少对其中一种抗原的阳性反应是高百分率的。预后好的病人（病愈，长期生存或自发性消退）对这个阳性反应有中等比率，相反，手术前病人阳性反应比率较低，播散性疾病阳性反应比率则更为低下。既然所有人先前与这样一组试验抗原中最少有一种是从未接触过，因此一种免疫活性较好的指标应该是对新遇的抗原，例如接触致敏剂二硝基氯苯



(DNCB)有原发致敏作用的能力。用这种致敏因素所获得的结果,很类似用上述抗原组所得的结果,但是所描述各组病人之间差别非常显著(表2—1)。这样,对 DNCB 皮肤超敏反应所显示能力常常与恶性病病程有密切关系。

表2—1 非特异性抗原迟发型皮肤试验^a

对象	一组抗原 ^b (%阳性)	DNCB (%阳性)
对照人	90	95
良性肿瘤病	80 ^c	100 ^c
病愈6个月	55	92
长期存活	60	100
自发性消退	50 ^c	100 ^c
所有手术前肿瘤病人	39	60
手术后复发或转移	20	10

a. 参考3。

b. 一组包括:芽生菌素,球霉菌素,组织胞浆菌素,腮腺炎皮肤试验抗原,混杂树,皮肤真菌素,和纯(化)蛋白(脱)衍化物(PPD)。

c. 根据10例以下。

必须强调指出,对某些型癌肿,皮肤试验结果是不标准的。例如,肉瘤病人,不管任何病期,对 DNCB 都能致敏。此外,在有反应和无反应组之间,他们可以出现重叠。因此,用非特异性试验抗原的免疫监视只是最后的一种指标。而且,某些无反应病人,可由于药物左旋咪唑(Levamisole)的处理变为对 DNCB 有反应。

虽然用肿瘤细胞浸液做皮内试验是难于评价,但是,目前研究工作包括采用小心对照从而增加了他们的可靠性。病人自己的(自身的)肿瘤细胞浓缩的浸液可以在冰冻和融化以后再用低张溶解而制备。同样抽取病人的淋巴细胞做为对照。这样浸液皮内注射(0.1毫升),在48小时以后评价反应。每一个肿瘤组的某些病人记录在表2—2,有阳性皮肤反应者说明对他们自己的肿瘤预先有致敏作用。然而,出现致敏作用的时期是随着各型肿瘤而不同。以黑色素瘤为例,当疾病发展为播散期时,致敏作用消失。对急性白血病病人来说,在复发期有相当数量(38%),保持有致敏作用。在Burkitt's 淋巴瘤中,只是在肿瘤退变以后才出现致敏作用。在子宫颈癌中,有2/3病人(不论任何期)对他们自己肿瘤浸液皮肤试验都是阳性。

表2—2 用病人自己的肿瘤浸液作皮肤试验

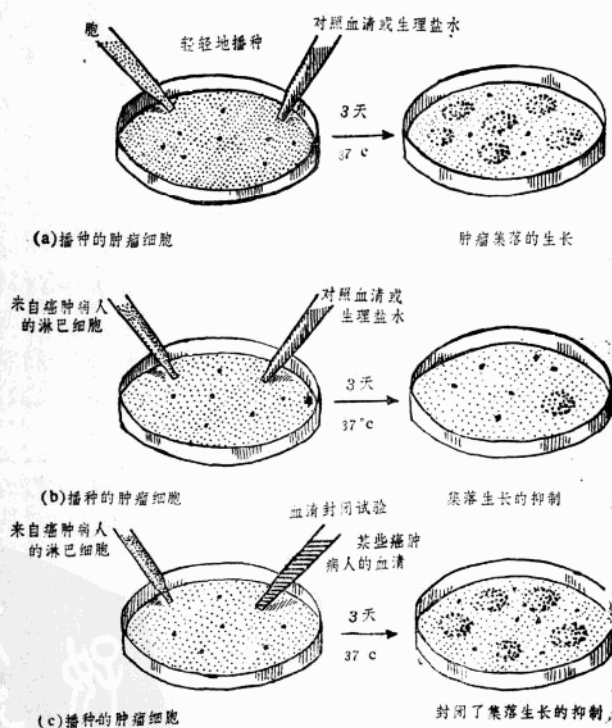
肿瘤	病期	皮肤试验阳性(%)
黑色素瘤	局限期	100 ^a
	播散期	0 ^b
急性白血病	缓解期	78 ^c
	复发期	38 ^b
Burkitt's 淋巴瘤	缓解期	58 ^{c,d}
	局限期	0
	播散期	0 ^b

- a. 以 1—3 例为根据。
- b. 以 4—10 例为根据。
- c. 有 10 例以上为根据。
- d. 具有阳性反应者 58% 缓解；具有阴性反应者 80% 在 20 周内复发。

(二) 集落抑制试验

Ingegerd 和 Karl Erik Hellstro'm 发展并开拓集落抑制试验，这个试验可以查出病人的淋巴细胞对来自他自己或组织学上相同肿瘤的癌细胞的致敏作用。这种试验是用肿瘤细胞稀释悬液铺种于 Petri 碟子上，置于 5% CO_2 气压， 37°C 孵化 3 天后，计算生长的肿瘤细胞集落数目(图 2—1)。在与取正常人或其他癌肿病人循环淋巴细胞做为对照相比中，肿瘤细胞集落生长迅速(图 2—1 a)。然而，如果加入同一型癌肿病人的淋巴细胞，那么这种生长常常受抑制(图 2—1 b)。这种抑制是淋巴细胞的细胞毒的作用，后者与抗体和补体无关。

当集落抑制测定是用黑色素瘤或膀胱癌做为靶细胞时，某些类别病人中，有不少在肿瘤细胞集落生长的抑制中，具有淋巴细胞活性；这些类别包括缓解期或局限性癌肿病人(表 2—3)。相反，来自转移性肿瘤病人的淋巴细胞表现出一种低度反应；这就提示，淋巴细胞反应的某些损害。正常黑人的淋巴细胞较正常白人的，具有高度反应性(表 2—3)的事实提示，黑人对黑色素瘤细胞的抗原有较强的致敏作用。这或许是防止皮肤习惯曝晒于强日下发生黑色素瘤的一种有价值的防卫机制。



集落抑制试验,对其它型癌肿病人也出现阳性结果(表2—4)。从表2—4三种类型癌肿病人抽取的淋巴细胞,对他们自己(自身的)肿瘤细胞做试验时,全部出现阳性反应;对取自其他病人的组织学上相似的肿瘤细胞(同种异体的),通常阳性反应较少。然而,后者反应(表2—4)比对照者(正常人和组织学上不同肿瘤病人)的淋巴细胞所见到反应要高得多。这就提示,在肉瘤,神经母细胞瘤和乳癌都存在有特异性肿瘤相关的细胞表面的抗原。

表2—1 Hellstro^m 集落抑制和血清封闭记录

- (a)在同时具有对照的淋巴细胞和对照的血清情况下,肿瘤细胞集落的生长。
- (b)在同时具有对照血清的情况下,肿瘤集落生长被癌肿病人的淋巴细胞所抑制。
- (c)用某些癌肿病人的血清封闭了肿瘤集落生长的抑制。

(三)血清封闭集落抑制试验

图2—2.a.解释一种与抗体和补体均无关系的淋巴细胞的细胞毒的分子机制(图2—1.b)。在致敏的淋巴细胞表面的 γ 球蛋白(膜)受体,被约束于瘤细胞表面相对应的抗原结构上。以后由于酶的存在或由淋巴细胞分泌的酶溶解肿瘤细胞表面。

表2—3 取自黑色素瘤和膀胱癌病人的淋巴细胞所形成的肿瘤细胞集落生长的抑制

肿瘤	对照人的淋巴细胞		癌肿特定期病人的淋巴细胞		
	普通人	其他癌肿病人	缓解	局限性癌	转移性癌
黑色素瘤	白种人0 黑种人++	±	++	++	+
膀胱癌	作为对照用的 ^a		80% ^b	41% ^b	88% ^c

- a. 把正常供者的淋巴细胞做为癌肿病人所获得的淋巴细胞的细胞毒基线。
- b. 对10例肿瘤浸润深层肌肉施行放射治疗以后的数据。
- c. 以10例以上为根据。

表2—4 取自同一病人和其他同型肿瘤病人的淋巴细胞作肿瘤集落抑制

肿瘤	从癌肿病人来的淋巴细胞对特定肿瘤抑制试验的比率	
	同一病人的肿瘤	组织学上同型肿瘤
肉瘤	100 ^a	50 ^a
神经母细胞瘤	100 ^b	88 ^b
乳癌	100 ^b	60 ^c

- a. 以1—3例为根据。
- b. 以4—10例为根据。
- c. 以11例以上为根据。

关于上述淋巴细胞中介溶解肿瘤细胞的血清封闭的三种不同机制,最近研究工作指出,无论游离抗原(图2—2.b.2)或是抗原抗体复合物(图2—2.b.3)都比游离抗体(图2—3.b.1)更为明显参与。图2—1阐明的简单测定可以探测任一种形式的封闭活性。然而,Hellstro^m常常以封闭血清来孵育肿瘤细胞,随后在播种(瘤细胞)到Petri碟以前,洗涤肿瘤细胞並加入致敏的淋巴细胞。这种操作使它不能测出游离抗原所引起的封闭,

因为游离抗原已被洗掉。于是，实验操作的很小改变，可产生很大不同结果。

最后，游离抗体在补体参与下能够使肿瘤细胞溶解（图2—2.c）。补体是存在于正常血清中的一种酶的复合物，如果溶解发生，补体必须与抗体分子结合，并适当排列于细胞表面；这需要一个 γ M抗体分子（如图注）或二个 γ G分子。显然，游离抗原可以通过抗原抗体复合物的形式消除抗体（没有图注），从而封闭抗体中介的补体依赖性细胞溶解。

当黑色素瘤或神经母细胞瘤用做集落抑制实验的靶细胞时，来自不同组人们的血清，其封闭活性有不同。来自对照者其它型癌肿病人，以及缓解期的黑色素瘤和神经母细胞瘤病人的血清，显示出低度封闭活性（表2—5）。相反，转移性癌和局限性癌（仅在神经母细胞瘤）病人中，有不少人呈现血清封闭活性（表2—5）。必须注意，血清封闭活性的存在是与恶劣的预后有关。因此，它与良好预后有关的其他免疫学上指标是背道而驰（表2—1至表2—4）。

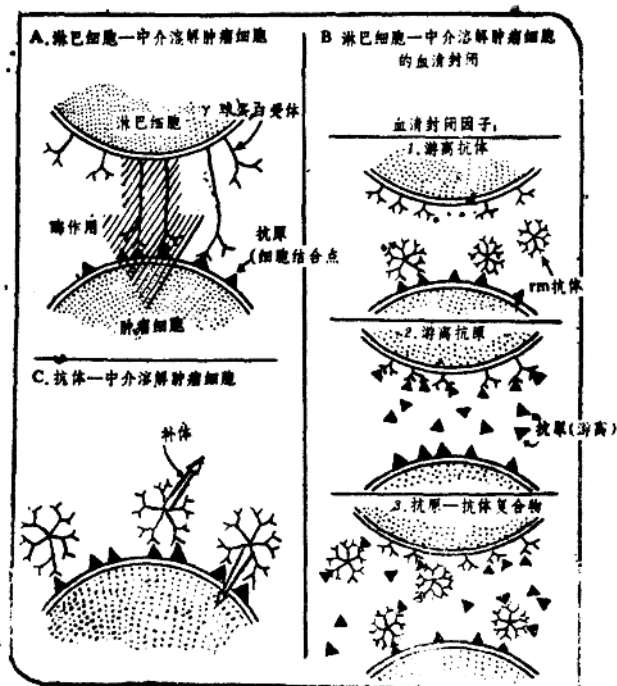


图2—2 肿瘤细胞破坏的图解说明

- 在致敏的淋巴细胞受体和肿瘤细胞表面抗原之间的补体不依赖性相互作用，这些作用是肿瘤细胞被淋巴细胞表面的酶所溶解的结果。
- 由血清封闭因子所引起的阻止溶解。完成封闭的机制 ①游离抗体 ②游离抗原 ③抗原抗体复合物在图中已加标注。
- 在补体参与下，由抗体溶解肿瘤细胞，这种反应是主要的。

表2—5 淋巴细胞中介肿瘤细胞集落生长抑制的血清封闭活性^a

肿瘤	对照人的血清		肿瘤特定期病人的血清		
	普通人口	其他肿瘤病人	缓解	局限肿瘤	转移肿瘤
黑色素瘤	黑人阴性 ^b	0	阴性 ^b	± 或 +	87% ^b
	白人 0		0 或 ±		
神经母细胞瘤		0	29% ^c	87% ^d	87% ^d

A. 表 2—3 描述阻止（封闭）抑制的活性。

B. 表 2—3 描述增加（去封闭）抑制的活性。

C. 7 例中治疗以后，有 2 例肿瘤明显消失，而有封闭抗体者，2 例以后都复发。

D. 以超过 11 例为根据。

（四）抗体的有益作用

有趣的是，在 Hellstrom 集落抑制测定中观察到，加入健康的美国黑人血清，可中和或“去封闭”已转移的黑色瘤病人的血清封闭活性。甚至在淋巴细胞缺乏时，这种去封闭血清表现出对靶（在黑色素瘤这样病例）细胞的补体依赖性的细胞毒性作用（图 2—2.c）。去封闭血清可能由于与肿瘤抗原结合而起作用，并加速它从循环中的排除。

此外，来自缓解期肿瘤病人某些血清能“武装”非免疫的淋巴细胞，以致于使它们对抗体的靶细胞有细胞毒性。这种过程现在常常称为“抗体依赖性细胞的细胞毒性”或“抗体依赖、淋巴细胞中介的细胞毒性”。这种细胞毒性是由细胞表面具有 γG （但不是 γA 或 γM 抗体的 Fc 段受体的淋巴细胞来实现的：如果 γG 抗体被约束在肿瘤细胞表面，那么淋巴细胞就以这形式粘附，如果这种淋巴细胞是致敏的话，那末随后溶解就有可能（图 2—2.a.）除淋巴细胞外，巨噬细胞在抗体依赖细胞的细胞毒性中也充当杀伤的（效应的）细胞。

来自缓解期肿瘤病人的某些血清发现能增强或“强化”免疫淋巴细胞的细胞毒性作用。一种可能性就是如上述，抗体可以简单“武装”在免疫的淋巴细胞群中大量存在的非免疫淋巴细胞。另一种可能性是，这种抗体在补体参与下细胞毒性很弱，因此只是帮助免疫淋巴细胞的细胞毒性作用。

关于上述抗体四种有益作用就是：去封闭、强化、武装和淋巴细胞依赖细胞毒性。只有后者需要有补体参与。目前尚不清楚这四种作用是由各型抗体引起或是一个或两个型的浓度——依赖作用。当稀释时，迅速减少去封闭活性，虽然非常稀的血清是有“武装”作用的。这样，去封闭需要一种高浓度抗体去结合（复合物）转移瘤病人血清中所存在的肿瘤可溶性抗原，而“武装”作用则很少需要同样抗体去结合允许非免疫淋巴细胞粘附的靶（肿瘤）细胞。

（五）集落抑制的复杂性和微量细胞毒性实验

为了弄清病人特异性反应，因此，对集落抑制实验和封闭测定均需要有大量的对照。取自同一病人的肿瘤细胞中正常的相对应部分，作为靶细胞的对照是理想的。然而，通常唯一可以利用的正常细胞类型是成纤维细胞。作为取自实验对象的淋巴细胞的对照，人们必须将之与正常人的和其他病人包括患有非肿瘤疾病，其他型肿瘤以及组织学上同一肿瘤等病人的淋巴细胞作比较。作为补充对照，所有这些类型的肿瘤细胞和血清，都必须进行测验。

由于上述对照的复杂性和集落测定结果的高度差异，以致对集落抑制实验早期研究工作遭到了怀疑。目前，微量细胞毒性实验已取代集落抑制实验。这是一种微量适应（Microa-

daptation), 在这种实验中, 人们计算在 37℃ 与淋巴细胞一起孵育于小培养壶上 2 天后所存活的全部肿瘤靶细胞 (不是集落数)。由于采用了能容纳许多排小壶的装置托盘, 每次测定可以有 6 或 8 倍的答案, 从而改正了准确性。

当一位研究工作者刚开始培养肿瘤细胞时, 成功的可能性只有外科标本 5—10%; 这种成功率可以随经验而增加至 50% 以上。对一个肿瘤标本的不同部分进行培养结果最好, 用成纤维细胞在 Pertri 碟上过分生长的实验方法已被抛弃。因为, 培养的成纤维细胞很像肿瘤细胞, 而对具有明显形态学上特征的肿瘤细胞 (如黑色素瘤, 上皮肿瘤) 的研究工作是乐于避免在鉴定上犯错误的。有些型瘤 (如乳癌) 比其他癌肿更难培养; 在这样情况下, 取自腹水或胸膜渗出物的细胞比取自原发肿瘤块或受累淋巴结的细胞更容易培养。在早期研究中, 肿瘤集落生长抑制超过 60% 者是很少, 这可能是由于与正常的成纤维细胞共同培养, 而后者被淋巴细胞抑制不能生长。然而, 目前培养条件已有改善 (在每一病人细胞的新鲜培养之外), 采用了较长期培养。在采用了较纯的肿瘤细胞群以后, 有时可获得超过 90% 的集落生长抑制的结果。而且, 现在已经认识到, 来自癌肿病人的淋巴细胞包含有结合在它表面的封闭因子, 在使用以前至少需要洗涤三次。作为这种认识和技术改善的结果, 集落抑制实验和微量细胞毒实验所获得的初步发现, 目前已在许多不同实验室里重复进行。

集落抑制实验和微量细胞毒性实验, 至少要孵育 2 天。这样时间似乎足够引起阳性结果 (淋巴细胞溶解靶细胞), 而这种阳性结果从它并不反映在宿主中的情况的意义来说, 可以说是假阳性的。例如, 结合在淋巴细胞上封闭因子可以是灭活的, 甚至在体外, 淋巴细胞的致敏作用可作为一种继发的 (回忆) 现象而出现。相反, 同样淋巴细胞在体内可以是灭活的。如果靶细胞用 ^{51}Cr 标记, 将孵育时间缩短到 6 小时, 甚至更少, 而溶解现象则由这种同位素释放到孵育培养基来测定的话, 就可以避免上述假阳性的可能性。

(六) 细胞毒性的淋巴细胞类型

比较复杂的是至少有三种不同类型的免疫效应细胞具有细胞毒性。第一 胸腺衍化 (T) 淋巴细胞对移植抗原于细胞上产生反应, 也是细胞中介免疫的效应细胞。第二胸腺不依赖的 (B) 淋巴细胞, 能固定并能杀伤有体液抗体裹住的靶细胞。最后是巨噬细胞, 它可以被刺激的 T 淋巴细胞所释放非特异性介质 (淋巴激活素) 所激活, 变成 “杀伤” 细胞, 或能参与抗体依赖, 细胞中介细胞毒性的作用。

在体内, 这三型细胞都参与攻击肿瘤细胞, 但是它们较重要的作用至今尚不明了。人们认为, T 淋巴细胞是代表迟发型超敏反应主要类型的效应细胞。B 淋巴细胞则包括类似调理素抗体的作用, 是裹住靶细胞。被活化的淋巴细胞释放出的淋巴激活素, 似乎在炎症反应和迟发型超敏反应表现是重要的, 但是, 它们作用的机制至今不清楚。

(七) 巨噬细胞游走抑制实验

上述讨论的在体外三型杀伤细胞的作用可以分开。例如, 如果巨噬细胞是置于毛细血管内, 那么, 它们能游走出管外到达溶于组织培养液中的玻璃片。然而, 当它们遇到所谓巨噬细胞游走抑制因子 (MIF) 的淋巴激活素时, 游走即停止, 该因子是淋巴细胞遇到它的致敏抗原时释放出来。因此, 如果淋巴细胞, 肿瘤细胞和巨噬细胞混合并置于毛细血管内, 那么从巨噬细胞游走出管外的抑制程度, 可测知淋巴细胞为肿瘤细胞的致敏作用。

(八) 淋巴细胞转化