

中国癌症
研究进展



主 编 陆士新
副 主 编 张荫昌 郑 树
学术秘书 宁志军

编审组人员（以姓氏笔划为序）

王文亮	邓连勇	李 昆	陆士新
闵华庆	张友会	周克敏	郑 树
张荫昌	张燮良	赵体平	顾美皎
胥 彬	郝德治	高玉堂	董志伟
童坦君	廖美琳	戴旭东	

英文审校 宋少章

前 言

中国癌症研究基金会第一届学术大会於1992年12月3日~6日在贵阳召开。会议的主要目的在於交流全国肿瘤研究的新进展,新成果,促进全国肿瘤研究事业的发展。全会收到论文660篇,收入本《中国癌症研究进展》第一卷的为56篇,基本反映了这一时期我国肿瘤研究与治疗的进展。

本书中有关肽类生长因子的作用机理研究,人乳头状瘤病毒(HPV)致宫颈癌的分子生物学基础,人肺癌转移性癌细胞的生物学特性及其阻断研究,免疫治疗现状,以及原发性肝癌再次手术切除等论文,水平高,专业性强,是国内外研究进展和作者自身工作的结合,也是理论与实践经验的结合,值得读者阅读。

分子生物学的飞速发展,促进了肿瘤病因癌变机理的研究和临床基因诊断与治疗的研究。这次学术会议交流的论文,反映了我国分子生物学技术普遍用於肿瘤研究,并得到了发展,如:PCR技术、基因工程技术、原位杂交技术应用于肝癌、肝内胆管癌、鼻咽癌、大肠癌的研究。在一些肿瘤中还研究了抗癌基因。双功能抗体、基因工程抗体研究、各种抗肿瘤单克隆抗体在免疫组化技术中的应用得到普及。抗甲状腺球蛋白单抗免疫显像进入临床应用。肿瘤分子流行病学上有新的资料,其中肝癌、鼻咽癌及胃癌研究较多。临床应用方面进展较快,如雌激素受体化学发光酶免疫测定的新方法应用于临床妇科肿瘤的研究,鼻咽癌临床新分型的研究,胃癌的生物学行为及其在胃癌外科治疗中的应用,肝癌再次手术,提高患者生存率等,这些资料都有使用与参考价值。

中国癌症研究基金会决定每两年召开一次学术会议,不断介绍肿瘤研究不同领域的新进展、新成果。今后应加强癌变机理的研究、肿瘤细胞生物学和肿瘤分子生物学的研究,使肿瘤基础研究的成果和临床实际应用结合起来。

中国癌症研究基金会第一次学术会议能取得很大成功,贵阳市政府给予了有力支持,云南科技出版社协助出版此专辑,对此,我谨代表会议表示衷心的感谢和诚挚的敬意。

中国癌症研究基金会第一届学术大会 主席

陆士新

一九九三年四月

398/66

目 录

研究进展

细胞因子的抗癌和促癌作用	张友会 (1)
肽类生长因子的作用机理研究	童坦君等 (10)
转移性癌细胞的生物学特性和分子生物学基础	吴秉铨等 (20)
人乳头瘤病毒致人宫颈癌的分子基础	司静懿等 (26)
多药耐受的分子基础及临床意义	李学汤等 (38)
谷胱肝肽 S-转移酶与肿瘤耐药性及其克服	李春海等 (47)
DNA 拓扑异构酶在筛选和设计肿瘤化疗药物中的应用前景	韩复生 (57)
人群结直肠癌序贯筛检方案的优化	郑 树等 (62)
膳食、营养与食管癌	郑素芳 (69)
72 例复发性肝癌再次肝切除的体会	陈 汉等 (76)

基础研究

新型生长抑肽 (EPP) 对恶性转化细胞的生长抑制作用	刘 英等 (82)
P ₂ 嘌呤受体介导的细胞信号传导对人恶性肿瘤细胞生长的抑制作用	方伟岗等 (89)
原发性肝癌分子遗传学及肿瘤抑制基因 p53 第七外显子的分析	朱明华等 (96)
HBxAg 和 p53 蛋白结合在原发性肝癌发生中的意义	朱明华等 (103)
人原发性肝内胆管细胞癌及其癌旁肝组织内 HBV 五种抗原的免疫组化研究	王文亮等 (108)
424 例乙型肝炎、肝硬化和肝癌中 ICF-2 的表达及其与 HBxAg、C-myc、N-ras 的关系	苏 勤等 (113)
对鼻咽癌恶性转化基因的进一步研究	曹 亚等 (119)
抗 CD3-抗膀胱癌双特异抗体细胞导向的杀伤研究	陈毓仙等 (127)
双特异性抗体导向活化 T 淋巴细胞治疗肺癌的实验研究	汪森明等 (133)
复方何首乌对 IL-2、LAK 和巨细胞抗癌活性的增强作用	张元杏等 (138)
人白细胞介素 4 的基因克隆及在哺乳动物细胞的高效表达	王志华等 (145)
胃癌癌前病变的组织发生及流行病学研究	张荫昌等 (151)
大鼠单克隆抗体与博来霉素 A ₂ 偶联物治疗大肠癌实验研究	邓雨川等 (156)
人直肠粘液腺癌裸鼠移植瘤染色体初步研究	钱丽娟等 (161)
宫颈癌中 Ha-ras 基因点突变的研究	黄光琦等 (164)
用核酸原位杂交和免疫组化技术检测阴茎癌和阴茎尖锐湿疣病变中人乳头瘤病毒	邵建永等 (169)
维胺酸对瘤细胞的诱导分化作用及其与转移相关因素的研究	曹 鉴等 (174)
核黄素强化食盐改善食管癌高发区人群核黄素营养状况的可行性试验	郑素芳等 (181)

煤焦沥青烟气诱发小鼠肺癌及病理学研究	王 江等 (185)
胎脑细胞上清液对肿瘤细胞生长的抑制作用	程鲁榕等 (191)
我国女性乳腺癌多原发灶的前瞻性病理学研究	傅西林等 (196)
K562r 细胞对阿霉素的摄取、外排及阿霉素在细胞内的分布	胡 汛等 (201)
临床研究	
肝细胞癌导向治疗药物放射性碘标记吡哆-5-甲基色氨酸的研究	陈绍亮等 (206)
肝癌导向综合治疗预后评价及分析	刘康达等 (210)
放射性核黄素 ^{99m} Tc-PMT 肝细胞癌阳性显像	陈绍亮等 (214)
胃癌治疗水平的年代性变化	王舒宝等 (219)
胃癌生物学行为及其在外科治疗中应用的研究	陈峻青 (225)
直肠癌扩大根治术及远期疗效	董新舒等 (231)
结直肠癌比较营养流行病学研究	杨 工等 (235)
新的血清蛋白瘤标对肺癌诊断和预后价值的前瞻性研究	张群华等 (243)
雌、孕激素受体检测对 57 例女性肺癌的临床病理研究	臧旺福等 (249)
女性生殖道衣原体感染发生频率与宫颈癌及癌前病变相关性研究	胡 伟等 (254)
用形态测量学方法研究卵巢上皮性肿瘤的诊断及预后	殷铁军等 (260)
腺样囊性癌的治疗方法研究	赵 晨等 (267)
汕头地区食管腺癌临床病理分析	黄致治等 (272)
血卟啉衍生物对人食管鳞状细胞癌裸鼠移植瘤的放射增敏研究	张恩熙等 (278)
抗人精浆蛋白抗体对前列腺癌转移癌的放射免疫显像	郝晓柯等 (283)
放射性心肌损伤及丹参保护作用的组织化学研究	刘尔东等 (288)
腹部消化管癌的淋巴转移规律及其临床意义	张岂凡等 (293)
急性白血病白细胞内钙含量与化疗耐药关系的研究	谢兆霞等 (300)
异常黑素小体在恶性黑色素瘤诊断中的意义	高天文等 (304)
先天性小痣在恶性黑色素瘤发生中的地位	高天文等 (310)
核仁组成区银染色的计数方法探讨	高天文等 (315)
激发骨髓的抗癌潜能净化骨髓中肿瘤细胞——一种简单有效的骨髓净化新方法	郭坤元等 (321)
人脑胶质母细胞瘤 TJ899 细胞放射后细胞周期的再分布	徐 波等 (327)

Contents

Cytokines: Tumor Inhibition Versus Promotion	
.....	Zhang You—hui (1)
Nuclear Mechanisms of Peptide Growth Factor Action	
.....	Tong Tan—jun, et al (10)
Biological Characteristics of Metastatic Cancer Cells and Their Molecular Basis	
.....	Wu Bing—quan, et al (20)
Molecular Basis of Human Papillomavirus in the Carcinogenesis of Human Uterine ...	
.....	Cervical Carcinoma Si Jing—yi, et al (26)
Molecular Basis and Clinical Significance of Multidrug Resistance	
.....	Li Xue—tang, et al (38)
Glutathione S—Trnsferases and Drug Resistance	
.....	Li Chun—hai, et al (47)
Application Prospects of DNA Topoisomerases in Screen and Design of	
Anticancer Drugs	Han Fu—sheng, et al (57)
Optimization of Screening Protocol for Colorectal Cancer in General population	
.....	Zheng Shu, et al (62)
Diet , Nutrition and Esophageal Cancer	
.....	Zheng Su—fang (69)
Rehepatectomy for Treating Primary Liver Cancer in Seventy—Two Cases	
.....	Chen Han, et al (76)
Effect of a Novel Negative Growth Peptide (Epidermal Pentapeptide) on Cell Growth of Malignant Transformed Fibroblast	
.....	Liu Ying, et al (82)
The Inhibitory Effect of P2 Purinergic Receptor—Mediated Cell Signal Transduction on Growth of Human Malignant Cancer Cells	
.....	Fang Wei—gang, et al (89)
Study of Molecular Cenetics and Suppressor Gene P53 Exon 7 in Primary Hepatocellular Carcinoma	
.....	Zhu Ming—hua, et al (96)
Significance of Hepatitis B X Antigen Binding to P53 Protein in the Pathogenesis of Primary Hepatocellular Carcinoma	
.....	Zhu Ming—hua, et al (103)
Immunohistochemical Study of Five Antigens of HBV in Primary Intrahe patic Cholan—giocarcinoma and Its Surrounding Hepatic Tissues	
.....	Wang Wen—liang, et al (108)

The Expression of IGF-2 in Hepatitis B, Liver Cirrhosis and Hepatomas of 424 Cases, and Its Relations With HBxAg and C-myc, N-ras Oncogene Expressions	Su Qin, et al	(113)
Further Studies on the Human Nasopharyngeal Carcinoma Transforming Gene	Cao Ya, et al	(119)
Studies of Cellular Cytotoxicity on Carcinoma of the Urinary Bladder by Bispecific Antibodies Against CD3	Chen Yu-Xian, et al	(127)
Effects of Bispecific Antibody Targeted Activated T Cell on Human Lung Cancer Cells	Wang Sen-ming, et al	(133)
Enhancing Effect of Fufan Polygonum Multiflorum on IL-2 LAK and M Cell Antitumor Activity	Zhang Yuan-xing, et al	(138)
Molecular Cloning of Gene of Human Interleukin 4 and High Expression in Mammalian Cells	Wang Zhi-hua, et al	(145)
Pathogenesis of Precursors of Gastric Cancer and Its Epidemiological Study	Zhang Yin-chang, et al	(151)
Experimental Studies on the Therapeutic Effect of Rat Monoclonal Antibody - Bleomycin A6 Conjugate Against Human Colorectal Cancer	Deng Yong-chuan, et al	(156)
Chromosome Analysis on Human Rectal Mucoid Adenocarcinoma Transplanted in Nude Mice	Qian Li-juan, et al	(161)
Studies on Point Mutation of Ha-ras in Cervical Carcinoma	Huang Guang-qi, et al	(164)
Detection of Human Papillomavirus in Penile Cancer and Penile Condyloma by Using in Situ Hybridization and Immunohistochemistry	Shao Jian-yong, et al	(169)
The Reversing Effect of 4-Hydroxycarbophenyl Retiamide on the Malignant Phenotype of Mouse Forestomach Carcinoma Cell Line and the Mechanism of Its Action	Cal Jian, et al	(174)
A Feasibility Study for Riboflavin Fortified Salt Improving the status in the High Esophageal Cancer Risk Population	Zheng Su-fang, et al	(181)
The Induction of Mouse Lung Cancer by Coal Tar Pitch Smoke and the Study of Pathology	Wang Jiang, et al	(185)
Studies on Tumor Cell Growth-Inhibiting Factors Derived from Human Fetal Brain in Vitro	Cheng Lu-rong, et al	(191)
Multicentricity in Chinese Female Breast Carcinoma: A Histopathological Study by		

Whole Organ Sectioning	
.....	Fu Xi—lin, et al (196)
The Accumulation, Retention and Localization of Adriamycin in Multidrug Resistant Cell line K562r	
.....	Hu Xun, et al (201)
* I ¹²⁵ I—PMT As An Agent For Treatment of Hepatocellular Carcinoma	
.....	Chen Shao—liang, et al (206)
Evaluation and Analysis of Radioimmunotherapy in Multimodality Treatment of Hepatocellular Carcinoma	
.....	Liu Kang—da, et al (210)
^{99m} Tc—PMT Hepatobiliary Imaging in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma	
.....	Chen Shao—liang, et al (214)
Eponch Change on the Trearment of Gastric Cancer	
.....	Wang Shu—bao, et al (219)
Biological Behavior of Gastric Cancer and Its Application on the Surgical Treatment	
.....	Chen Jun—qing, et al (225)
Extentedly Radical Operation of Rectal Cancer and Its Long—term Efficacy	
.....	Dong Xin—shu, et al (231)
Comparative Nutritional Epidemiology of Colorectal Cancer in A Population—Based Case—Control Study in Shanghai	
.....	Yang Gong, et al (235)
Prospective Study on the Diagnosis of Lung Cancer by Using New Seromarkers Simultaneously Observed	
.....	Zhang Qun—hua, et al (243)
The Clinical Significance of Estrogen and Pogesteron Receptors in 57 Female Cases with Lung Cancer	
.....	Zang Wang—fu, et al (249)
A Study on the Correlation between Incidence of Female Genital Chlamydia Trachomatis Infection and of Cervical Dysplasia or Cancer	
.....	Hu Wei, et al (254)
A Study on Diagnosis and Prognosis of Ovarian Epithelial Tumor with Morphometry	
.....	Yin Tie—jun, et al (260)
Adenoid Cystic Carcinoma; An Analysis of their Therapeutic Methods	
.....	Zhao Chen, et al (267)
Clinicopathilogocal Analysis of 48 Cases of Esophageal Adenocarcinoma in Shantou	
.....	Huang Zhi—zhi, et al (272)
Radiosensitizing Effect of Hematoporphyrin Derivative Studied by X—ray Irradiated Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma Transplanted in Nued Mice	

.....	Zhang En—pi, et al	(278)
Radioimmunoimage of Metastatic Prostatic Cancer Using Antibody Against r—Semino-		
protein		
.....	Hao Xiao—ke, et al	(283)
Histochemistry Study of Myocardial Radiation Damage and Protective Effect of Radix		
Salviae Miltorrhigae		
.....	Liu Er—dong, et al	(288)
The Lymphatic Metastasis laws of Gastroenteric Carcinomas and Their Clinic Signifi-		
cance		
.....	Zhang Qi—fan, et al	(293)
A Study on the Relationship Between Calcium Content in white Cells and Drug Resis-		
tance Chemotherapy in Acute Leukemia		
.....	Xie Zhao—xia, et al	(300)
Significance of Aberrant Melanosomes in the Diagnosis of Malignant Melanoma		
.....	Gao Tian—wen, et al	(304)
The Significance of Congenital Small Nevi in Originating of Malignant Melanoma		
.....	Gal Tian—wen, et al	(310)
Probing of the Counting Method of Silverbinding Nucleolar Orgnizer Regions		
.....	Gao Tian—wen, et al	(315)
Arousing Bone Marrow Inherent Antitumor Potential to Purge Graft for Autologous		
Bone Marrow Transplantation——A Simple and Effective Approach for Purging		
Bone Marrow		
.....	Guo Kun—yuan, et al	(321)
Redistribution of Cell Cycle After Irradiation on TJ899 Human Glioblastoma Cell Line		
.....	Xu Bo, et al	(327)

细胞因子的抗癌和促癌作用

张友会

中国医学科学院肿瘤研究所*

自 Rosenberg 首次报道应用 LAK/IL-2 治疗晚期恶性肿瘤取得疗效以来, 国内外许多医院和研究机构纷纷加以采用和研究, 以求改进并提高其疗效。虽然这一疗法的效果令人瞩目, 在其诸多缺点中, 仅治疗手续过于繁复即难以使其成为临床常规治疗手段。事实上, 单用 IL-2 (大剂量) 也可收到大致相同的疗效。例如, IL-2 单独应用可使晚期肾癌和黑色素瘤的肺转移完全消退。因此, 要使免疫治疗加入肿瘤常规治疗之列, 必须也可能加以简化。如今, 基因重组的各种细胞因子相继问世, 予期在不久的将来, 它们会如同化疗药物一样, 由医生开医嘱就能给病人输注。

不同细胞因子各有其主要生物活性。然而, 日益增多的事实证明, 结构完全不同的细胞因子常有相互重叠的活性, 联合使用可出现累加甚至协同作用。不同因子联合使用, 可既提高疗效又降低剂量, 收到增效减毒 (毒副作用) 之效。此外, 因子与化疗药物、因子与单抗、因子与免疫毒素等的联合应用, 将构成一整套联合免疫治疗方案供临床选用。现就 IL-2、TNF、GM-CSF 举例说明联合免疫治疗的实验依据。

IL-2 与 IFN- α 联合应用

用脾内注射纤维肉瘤 MCA106 细胞的方法建立肝转移小鼠模型, 在接种肿瘤后第 3 天 (表 1) 和第 10 天 (表 2) 开始用因子治疗, 比较 IL-2、IFN- α 以及 IL-2+IFN- α 的疗效。

表 1 IL-2/IFN- α 治疗 MCA106 肝转移

IFN- α^* (u)	IL-2* (u)		
	0	25000	75000
0	208 $\pm$ 42 Δ	207 $\pm$ 30	170 $\pm$ 32
25000	163 $\pm$ 39	14 $\pm$ 6	2 $\pm$ 1
75000	113 $\pm$ 43	5 $\pm$ 3	4 $\pm$ 2

* 接种肿瘤后第 3 天开始治疗, ip tid $\times$ 3 天

Δ 接种肿瘤后第 17 天的肝转移数

* 邮政编码 100021, 北京

表2 IL-2/IFN- α 治疗 MCA106 肝转移

IFN- α^* (u)	IL-2 (u) [*]		
	0	20000	10000
0	122 $\pm$ 34 Δ	211 $\pm$ 32	108 $\pm$ 37
20000	133 $\pm$ 36	41 $\pm$ 16	16 $\pm$ 10
100000	107 $\pm$ 43	5 $\pm$ 3	39 $\pm$ 24

* 接种肿瘤后第10天开始治疗, ip tid $\times$ 3天 Δ 接种肿瘤后第17天的肝转移数

由表1、2可见, IL-2/IFN- α 对肝转移早期和晚期都有明显协同作用, 而二者单独使用均无明显疗效。通常, IL-2 对免疫原性强、MHC I 类抗原表达良好的肿瘤, 疗效优于免疫原性弱、MHC I 类抗原表达差的肿瘤。IFN- α 的协同作用, 一般用其增加瘤细胞 MHC I 类抗原表达解释。然而, IFN- γ 也提高 MHC 抗原表达, 与 IL-2 却未显示出协同作用。

IFN- α 还与 IL-2 协同增强肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 的细胞毒作用 (表3)。

表3 IL-2/IFN- α $\pm$ TIL 治疗 MCA106 肺转移

IFN- α^*	IL-2 ^{**}	实验一		实验二	
		-TIL	+TIL Δ	-TIL	+TIL
-	-	$\geq 250^{\Delta\Delta}$	≥ 250	236	≥ 250
+	-	≥ 250	≥ 250	236	220
-	+	≥ 250	198	≥ 250	135
+	+	≥ 250	1	212	14

* IFN- α 50000, ip tid $\times$ 5天** IL-2 7500u, ip tid $\times$ 5天 Δ MCA-106 5×10^5 , iv, 第四天 TIL 10^6 iv $\Delta\Delta$ 治疗开始后第15天的肺转移数

IL-2 与化疗药物联合应用

在化疗药物中, 环磷酰胺 (Cy) 常与 IL-2 合用。单用 IL-2 治疗免疫原性弱的 MCA105 效果甚差。与 Cy 合用可显著延长存活期并可获得 86% 的治愈率 (MST $>$ 60 天)。Cy 还能减轻大剂量 IL-2 引起的致死性全身毛细血管渗漏。Cy 100~150mg/kg 能完全保护小鼠不死于 100% 致死剂量的 IL-2。最近有报道, 以化疗 (BCNU+顺铂+DTIC)、IL-2 和 IFN- α 序贯治疗转移黑色素瘤, 有 24% (10 例) 患者达到完全缓解, 33% (14 例) 部分缓解。

IL-2 与单抗联合应用

如表 4 所示, 单用 IL-2 或单抗虽可减少 B16 黑色素瘤肝转移, 只有两者合用才有显著疗效。IL-2 能增强抗体依赖的细胞介导的细胞毒活性 (ADCC), 是 IL-2 与单抗协同作用的可能解释。

表 4 抗 B16 黑色素瘤单抗与 IL-2 协同治疗 B16 黑色素瘤肝转移

治 疗	肝 转 移 数	
	实 验 一	实 验 二
HBSS	86.6±17.5	164.8±27
抗 B16 单抗	23.0±5.0	31.0±7.2
IL-2, 25000u	61.6±25.1	154.0±20.6
单抗+IL-2	6.2±2.6	6.8±1.9

IL-2 与 TNF 联合应用

从表 5 可见, 单用 IL-2 只能使带瘤动物存活期延长 10 天, 与 TNF 合用, 使存活期延长最长达 60 天。这一协同作用在小剂量 TNF (2 μ g) 时即可出现。以人肿瘤裸鼠异种移植模型也证明, IL-2 与 TNF 对卵巢癌有协同治疗作用。单用 IL-2 或 TNF, 仅有 5%~15% 动物存活 50 天以上; 两者合用, 85% 的动物存活 150 天以上。

表 5 IL-2+TNF 对 MCA106 带瘤鼠存活时间 (天) 的影响

TNF (μ g)	IL-2 (u)	
	0	25000
0	34±3	44±3
2	40±6	90±5
4	36±4	73±10
6	41±4	94±4
8	49±14	85±13

IL-2 与抗 CD3 单抗、TNF 联合应用

CD3 分子是 T 淋巴细胞抗原受体 (TCR) 复合体的组成部分。抗原与 TCR 结合时即

通过 CD3 分子将信息传递到胞内,使 T 细胞激活。在没有抗原参与下,用抗 CD3 单抗也可使 T 细胞激活。表 6 所列是抗 CD3 单抗对三种转移潜力不同肿瘤的疗效,其中 B16 和 K1735M2 属高转移肿瘤,MCA203 属低转移肿瘤。单用抗 CD3 或 IL-2 治疗可降低三种肿瘤的肺转移,但疗效最显著的属 IL-2 与抗 CD3 单抗和 TNF 联合应用者,肺转移分别减少 98%、91%和 90%,有 60%的动物疗后长期存活。

表 6 IL-2 与抗 CD3 单抗、TNF 联合应用的抗肺转移作用

治 疗*	肺 转 移 数		
	B16	K1735M2	MCA203
—	139±24	169±10	31±8
抗 CD3	42±7	57±11	19±8
IL-2 (50,000u)	7±2	102±31	19±4
IL-2 (12,500u)	26±4	111±24	20±5
IL-2 (6000u) +TNF- α^{Δ}	14±2	69±22	14±3
抗 CD3+IL-2 (12500u) +TNF- α	3±1	13±6	3±2
抗 CD3+IL-2 (6000u) +TNF- α	3±1	15±5	3±1

* 接种 (IV) 肿瘤后第 4 天, ip 注射 5 μ g 抗 CD3 单抗, 第 4、7、10、13 天 IL-2 ip tid; TNF 每天一次

Δ 25000u

TNF 与 Cy 联合应用

MCA106 对 TNF 不很敏感,用 6 μ g 剂量只有 14%的治愈率。MCA106 对 Cy 也不敏感,以 100mg/kg 剂量只获得 10%的治愈率。TNF 与 Cy 合用,可将治愈率提高到 48% (表 7)。

表 7 TNF 与 Cy 联合治疗 MC106 的协同作用。

Cy Δ (mg/kg)	TNF* (ug)	动物数 (只)	治疗存活数 (只)	治愈数** (只)	治愈率 (%)
—	—	36	36	0	0
—	4	36	20	0	0
—	6	36	22	3	14
100	—	42	40	4	10
100	4	44	34	12	35
100	6	42	23	11	48

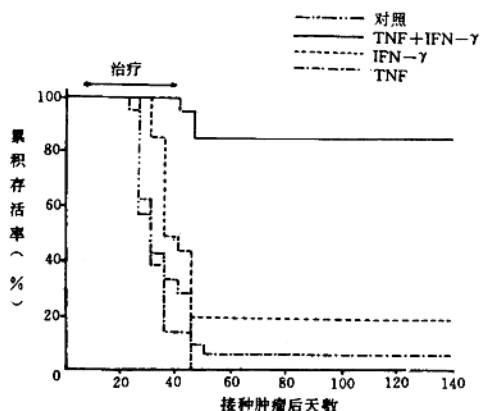
Δ TNF 之后 48 小时, 一次 iv 注射

* 接种肿瘤后 10 天一次, iv 注射

** 90 天无瘤生长

TNF 与 IFN- γ 联合应用

在体外,不少肿瘤细胞系对 TNF 并不十分敏感,但联合应用 IFN- γ ,可使 TNF 的细胞毒性显著增强。一般认为,IFN- γ 能提高瘤细胞表面 TNF 受体的表达,是与 TNF 起协同作用的原理。这种协同作用在体内也得到证明。附图为:



附图 人卵巢癌裸鼠移植瘤的细胞因子治疗

能驱赶髓性白血病细胞进入周期,与 S 时相特异性药物(如阿糖胞苷、羟基脲)合用,能收到更好疗效。与骨髓移植联合应用,能帮助骨髓移植体尽快发挥造血功能,缩短造血“真空”时间。此外,GM-CSF 与单抗联用,能增强 ADCC。有报道,用 GM-CSF 与胃肠道肿瘤相关抗原的单抗 17-1A 联合治疗结、直肠癌获得 18.7% 的完全缓解率。

以上介绍的联合免疫治疗方案的作用原理可能并不如想像那样简单。这是因为,在因子之间和因子与细胞之间构成十分复杂的网络。一种因子的效应可以是该因子本身的作用,也可能是通过诱导细胞分泌其它因子(或几种不同因子)作用实现的。以 IL-1 为例,它能引起 IFN- α 、IFN- β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、GM-CSF、G-CSF 分泌;反之,IFN- α 、 β 、 γ 、TNF、LT、IL-4、IL-5、IL-3、GM-CSF、G-CSF、TGF- β 又都能引起 IL-1 分泌。此外,不同的细胞因子有相同的生物活性,一种细胞因子可具有多种生物活性。这种复杂关系可从表 8 窥见一般。例如, TNF 有多种生物活性,它与 IL-1 的生物活性有相当多的重叠,表 8 还未列入它们对温热代谢和心血管的影响(TNF 和 IL-1 均可引起发热、血管平滑肌松弛、低血压)。细胞因子的作用甚至超越了正常细胞范畴。例如 CSF,是根据它们刺激造血干细胞在体外形成集落而定名,现已确知它们还能刺激某些肿瘤细胞生长。表 9 列举了一些近年的报道,其中,CSF、(IL-3、G-CSF、和 GM-CSF) 占多数。更有甚者,有些肿瘤细胞具有表达、产生细胞因子的能力。表 10 列举了一些近年的报道。从表 9、10 可见,个别肿瘤细胞不但产生生长因子

人卵巢癌裸鼠移植瘤经不

同处理的动物存活曲线。用 TNF+IFN- γ 治疗,有 85% 的动物长期存活(超过 150 天),而 TNF 或 IFN- γ 单独治疗,存活率分别为 5.7% 和 20%。

CSF 与化疗药物联合应用

在 CSF 中, G-CSF 和 GM-CSF 与化疗药物联合应用,有助于防止或减轻药物引起的骨髓抑制,效果良好。此外, G-CSF 和 GM-CSF 因

(IL-3、G-CSF)，而且具备生长因子受体，形成自泌及/或旁泌作用格局。至少有三篇来自不同单位的报道，发现卵巢癌和子宫内膜癌细胞既能分泌 M-CSF，又表达其受体 (c-fms)，两者在同一个瘤细胞表达的比例高达 86%。这种自泌及/或旁泌作用足以解释这类肿瘤的快速生长。我们实验室在近期的工作中，也发现两例卵巢上皮癌患者的腹水以及由此建立的两株卵巢癌细胞系的培养上清有 CSF 活性，并能促进该肿瘤细胞在裸鼠体内生长。还有报道，瘤细胞表达基因与其转移潜力明显相关。例如 (1) M-CSF 能促进 c-fms 阳性瘤细胞 (肺癌 A549、乳癌 BT-20) 对人羊膜的侵袭 (Cancer Res, 1992, 52: 3661)。(2) Lewis 肺癌分泌 GM-CSF，其量与转移能力正相关；用 GM-CSF 中和抗体处理小鼠能使转移减轻 (Biotechnoe News, 1992, 12: 1)。(3) 在 14 种小鼠肿瘤中，7 种高转移的都表达 GM-CSF mRNA 并分泌，3 种只引起肺显微转移的表达 mRNA 但测不出 GM-CSF 活性；另 4 种不转移的不表达 mRNA，更无活性分泌 (Int J Cancer, 1991, 47: 413)。何以 GM-CSF 能促进转移，无确切答案，可能与 GM-CSF 削弱宿主的免疫抵抗有关。二甲苯基蒽 (DMBA) 诱发的小鼠乳癌 DA-3 分泌 GM-CSF，后者通过刺激巨噬细胞产生 PGE₂ 引进免疫抑制，这种抑制作用可用消炎痛部分逆转 (J Immunoe, 1991, 146: 783)。DA-3 分泌的 GM-CSF 还能抑制巨噬细胞的细胞毒作用，GM-CSF 中和抗体可部分消除这种抑制 (J Immunoe, 1991, 147: 2816)。Lewis 肺癌培养上清能诱导骨髓产生免疫抑制细胞，GM-CSF 中和抗体加 IL-3 中和抗体能完全消除这种诱导作用 (Cancer Immunoe Immunother, 1991, 33: 146)。GM-CSF 促转移的原理尚需深入研究。

表 8 细胞因子的不同生物活性和相同活性

生物活性	IFN- α	IFN- β	IFN- γ	TNF	LT	IL-1	IL-2	IL-4	IL-6	GM-CSF	M-CSF	G-CSF	TGF- β
对瘤细胞的毒性				+	+	+			?				
抑制细胞增殖	+	+	+	+	+	+							
刺激细胞增殖				+		+	+	+	+	+	+		+
刺激 B 细胞增殖			?	+		+	+	+	+				
刺激 B 细胞分化			+	+			+		+				
刺激 T 细胞增殖			?	+			+	+					
刺激 T 细胞分化						?	+	+	+				
诱导 MHC-I 抗原	+	+	+	+	+								
诱导 MHC-II 抗原			+					+					
激活巨噬细胞			+	+			+	+			+		
激活 NK 细胞	+	+	+				+						
诱导细胞抗病毒	+	+	+	+	+	+			?				

表 9

细胞因子刺激肿瘤细胞生长

细 胞 因 子	肿 瘤	促生长阳性率% (例数)	文献出处
GM-CSF	各种实体瘤*	19 (8/43)	Europ J Cancer, 1990, 20; 1070 Cancer Res, 1991, 51; 73
G-CSF		15 (6/40)	
IL-3		23 (10/44)	
IL-3	SCLC	9 (1/11) ^Δ	Int J Cancer, 1991, 47; 45
GM-CSF	AML-193	(1/1) ^Δ	Gastroenterol, 1991, 100; 1338
IL-3	胃癌	(2/2)	
GM-CSF	胰腺癌	22 (2/9)	
GM-CSF	肺癌*	8 (1/12)	Cancer Res, 1990, 50; 6264
	乳癌*	7 (1/14)	
IL-1、IL-6、TNF	卵巢癌	(1/1)	Europ J cancer, 1991, 27; 6
TNF	巨母细胞白血病	(1/1)	Leukemia Res, 1992, 16; 2811

* 用克隆生长试验测定

Δ 受体阳性

表 10

人类肿瘤细胞表达、产生细胞因子

肿 瘤	IL-1	IL-6	TNF	G-CSF	M-CSF	GM-CSF	文献出处
卵巢癌						14/18 (mR)	Cancer, 1991, 67; 990
宫内膜癌						5/9 (mR)	
卵巢癌			16/20 (CC) 7/16 (mR)				Cancer Res, 1991 51; 4476
甲状腺癌	α, β	+		+		+	Jap J Ca Res,
NIM-1	(E)	(mR)		(mR)		(mR)	1992, 83; 153
卵巢癌	α, β				+		Cancer Res, 1992, 52; 2248
细胞系	(mR)						
腹水癌细胞	5/5						
	4/4	+			(mR)		
肺癌						2/2 (E, A)	Cancer, 1992, 69; 1342
黑色素瘤	α, β						Cancer Res, 1991, 51; 3334
	(mR)						
黑色素瘤							Cancer Res, 1990, 50; 2673
细胞系 A375						+	
大细胞肺癌	α, β	+		+			Int J Cancer,
细胞系 KHC287	(E, mR)	(E, mR)		(E, mR)			1991, 48; 428
小细胞肺癌				受体			Blood, 1990,
细胞系 H128							75; 851
H69				+			Chest, 1991,
肺癌胸水					+		99; 377
					(A, E)		Jap J Clin Oncol,
低分化鳞癌				+			20; 349
				(A)			

注: mR: 表达 mRNA; cc: 组化; E: 酶标; A: 生物活性测定

在细胞因子中, IFN 有抑制瘤细胞增殖的作用。其中, 以 IFN- α 的作用较强。IFN- γ 尽管有较强的免疫激活作用 (激活 NK、CTL、巨噬细胞), 其临床疗效逊于 IFN- α 。例如, 用 IFN- α 治疗慢粒白血病, 完全缓解率为 71%, 而用 IFN- γ 治疗的完全缓解率仅有 23%, 甚至有个别病例在 IFN- γ 治疗后病情恶化。深入探究其原因是十分必要的。早在 1987 年就已报道 (Int J Cancer, 1987, 40: 659; 1987, 40: 830), 用 IFN- γ 予处理肿瘤细胞, 能显著增加静脉注射后在肺内形成的转移结节。1991 年在 Cance Research (1991 51: 4020) 又有进一步研究报道。IFN- γ 增强瘤细胞转移潜力的作用在正常和裸小鼠均得到了证明, IFN- α 却无此作用 (表 11)。予先用抗 asialo—GM1 抗体处理小鼠, 并不能进一步增加肺转移, 提示 IFN- γ 可能是通过提高瘤细胞对 NK 细胞的抗性而促

表 11 IFN- α 和 IFN- γ 对结肠癌 26 细胞肺转移的影响

予处理瘤细胞*	Balb/c	肺转移结节数 Δ
	Balb/c	nu/nu
对照 (稀释液)	21.1 $\pm$ 4.2	7.6 $\pm$ 0.9
IFN- α	15.6 $\pm$ 4.1	10.1 $\pm$ 2.7
IFN- γ	56.5 $\pm$ 3.5	51.8 $\pm$ 16.1

* 用 IFN1000u/ml 处理瘤细胞, 24 小时后 $iv5 \times 10^3$ 细胞

Δ 21 天后剖验

进肺转移。NK 细胞对瘤细胞的杀伤作用受后者表达 MHC I 类抗原影响的实验根据早已有之。MHC I 类抗原表达高的对 NK 细胞不敏感。然而, IFN- γ 和 IFN- α 均能诱导 MHC I 类抗原表达, 却只有 IFN- γ 促进肺转移。这说明 IFN- γ 可能通过提高 MHC I 类抗原表达以外的其它机制, 降低瘤细胞对 NK 细胞的敏感性。我们在研究癌性渗出液对免疫的影响时发现, 某些卵巢上皮癌患者的癌性腹水能激活人和小鼠的 NK 细胞活性。这种激活作用可用抗人 IFN- γ 单抗所阻断, 癌性腹水流经 IFN- γ 单抗免疫亲和柱后, 激活 NK 细胞的作用基本消失。这些结果提示, 卵巢癌腹水中存在 IFN- γ 。腹水中有大量淋巴细胞, 其中以 CD4⁺T 细胞占多数; 淋巴细胞经 PHA 刺激后能产生相当量的 IFN- γ 。这表明, 即使在癌症发展的较晚期, T 淋巴细胞仍然保持较好的反应能力。然而, 腹水中存在 IFN- γ 对于卵巢癌细胞广泛侵犯腹膜有何影响, 值得深入探讨 (中华肿瘤杂志, 1992 14: 245)。