

中国药理学学会 编

药理学进展

(1982)

抗炎免疫药理分册



人民卫生出版社

药理学进展(1982)

抗炎免疫药理分册

中 国 药 理 学 会 编
抗炎免疫药理专业委员会

主 编
周 金 黄

编 委
胥 彬 徐叔云
孙祖基 卞如濂

人 民 卫 生 出 版 社

药理学进展(1982)

抗炎免疫药理分册

中国药理学会 抗炎免疫药理专业委员会 编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米 1/32开本 73页 印数 157千字

1983年10月第1版 1983年10月第1版第1次印刷

印数：00001—420

统一书号：17048·4489 定价：1.15元

〔科技新书目 54 — 75〕

前 言

抗炎免疫药理学是药理学的重要新的分支。为了促进我国抗炎免疫药理学的进一步发展，中国药理学会于今年九月二十六日至十月三日在安徽黄山召开了全国首届抗炎免疫和数学药理学学术讨论会。在抗炎免疫组会议上共有十二个专题报告，分别从炎症和免疫的生化基础、参与炎症反应或免疫反应各类细胞、抗体、补体、受体以及免疫治疗剂、抗炎药、抗过敏药和研究炎症和免疫的现代技术方法等各方面进行了述评。中国药理学会理事长周金黄教授以自己渊博的知识为大会作了题为《从生理学发展看免疫药理学的成长》的报告。这些报告对从事药理学教学以及与抗炎免疫有关的基础学科和临床工作的同志都有一定的参考意义，为此特编成本书，以便进行更广泛的交流。我们还把这次会议收到的近百篇抗炎免疫药理的研究论文，分三个专题加以综合介绍。从这三篇介绍中可以看出我国近年来抗炎免疫药理研究的进展概况。在抗炎免疫药理研究方法方面，这次会议有五个单位结合自己的工作作了发言，并通过总结国内外经验，委托安徽医学院、北京医学院和浙江医科大学的有关同志分别草拟了抗炎药、抗过敏药物和免疫药物三个筛选规程。这些规程虽不完善和成熟，但相信它将有助于提高我国筛选抗炎免疫药物的水平，所以也收入本书以供参考。

鉴于抗炎免疫药理学不少外文名称，尚无公认的统一翻译名，兼之为了保持原作者的看法，本书中的译名不强求一致，但为了使读者便于核对，在每篇文章中当该名称第

一次出现时均附有英文原名或缩写名。

在这次会议上经过与会代表的充分酝酿和努力，正式成立了以周金黄教授为主任委员的《抗炎免疫药理专业委员会》。我们谨以这本书献给全国从事抗炎免疫药理和临床等有关学科的同事们，祝愿抗炎免疫药理专业委员会在培育、壮大抗炎免疫药理专业队伍和促进学术交流方面发挥积极作用。

在本书出版过程中得到人民卫生出版社的大力支持，特致谢意。

编 者

一九八二年十二月廿八日

目 录

肿瘤免疫药理研究——着重介绍单克隆抗体、干扰素及几种药物·····	1
中国科学院上海药物研究所 胥 彬 王心伟	
炎症、免疫与受体·····	14
安徽医学院药理教研组 徐叔云 陈敏珠	
药物对补体系统的调控·····	31
中国科学院上海药物研究所 李晓玉	
花生四烯酸的脂氧酶代谢物与炎症及过敏反应的关系·····	44
中国医学科学院药物研究所 唐冀雪	
花生四烯酸代谢与炎症过敏及某些药物作用的关系···	58
浙江医科大学药理教研组 卞如濂	
免疫兴奋剂进展·····	72
中山医学院肿瘤研究所 潘启超	
非类固醇抗炎药作用机理的研究进展·····	91
吉林省中医中药研究所 周重楚	
组胺和免疫反应·····	106
浙江医科大学平喘药研究室 周汉良	
萜类化合物的抗炎活性及其构效关系的研究进展 (综述)·····	119
沈阳药学院合成药物研究室 计志忠 尹德洲 曾昭钧	
试论微循环实验方法学的进展·····	125

安徽医学院药理教研组 彭华民

一些植物药有效成分及合成药的抗炎作用的研究···141

——全国第一届抗炎、免疫药理学术会议部分报告及资料综述之一

(安徽医学院药理教研组 黄申、徐叔云整理)

一些中草药及合成药物的免疫药理学研究概况·····153

——全国第一届抗炎、免疫药理学术会议部分报告及资料综述之二

(北京医学院药理教研室 林志彬整理)

一些植物有效成分及合成药物抗过敏作用的研究···168

——全国第一届抗炎、免疫药理学术会议部分报告及资料综述之三

(浙江医科大学 周汉良、卞如濂整理)

抗炎药筛选规程(试用稿)·····176

(安徽医学院药理教研组 陈敏珠整理)

抗过敏药物的筛选规程(试用稿)·····198

(浙江医科大学 卞如濂、周汉良整理)

免疫药物筛选规程(试用稿)·····208

(北京医学院药理教研室 林志彬整理)

开幕词·····218

军事医学科学院 周金黄

闭幕词·····220

中国医学科学院药物研究所 张均田

肿瘤免疫药理研究——着重介绍单克隆抗体、干扰素及几种药物

中国科学院上海药物研究所

胥 彬 王心伟

近年来，肿瘤免疫学的研究有突飞猛进的趋势，新概念、新方法和用于诊断及治疗的免疫型物质不断出现，对解决肿瘤的防治问题正在发生巨大影响。作者之一曾介绍欧美考察所见肿瘤免疫方面的发展潜力很大⁽¹⁾。从药理学角度看，肿瘤免疫药理的研究占有十分重要的地位。当前热门的免疫调节物，免疫刺激物，免疫恢复剂，免疫抑制物等等生物反应修饰剂中有两项工作更令人瞩目，一是单克隆抗体，另一是干扰素。本文不可能对它们进行全面综述，仅着重介绍单克隆抗体和干扰素在肿瘤研究方面的若干结果，并结合本实验室有关肿瘤免疫药理的研究资料进行报道，以供交流。

一、单克隆抗体

在研究抗原和抗体的反应过程中，以某种抗原给动物进行免疫，由于在抗原分子中具有几个决定簇，往往会产生不同的抗体，要提纯和分离某种抗体不是一件容易的事情。即是用纯种动物进行试验，也同样难以解决单一而纯净抗体的制备问题。多年来免疫学家一直希望克服此困难。1964年

Littlefield⁽²⁾在研究不同株的杂交瘤细胞过程中采用不同的培养基，并找出了各种选择培养基。后来 Köhler 等⁽³⁾逐步建立了淋巴细胞杂交瘤技术，并制备纯净而单一的抗体，使多年来梦寐以求的单克隆抗体得以实现。随后许多学者利用动物杂交瘤细胞融合的人-人 B 淋巴细胞杂交瘤也已成功，并能获得有特异性的人的单克隆抗体。因为此种抗体具有很高的选择性，单克隆抗体的技术已引起医学和生物学中多种学科的广泛注意，用以研究分析，分离纯化及定量测定各种抗原包括肿瘤特异抗原，激素，递质，受体及血清蛋白等物质。帮助了解细胞发展过程中的生化分子机制，及不同细胞之间的相互关系，在肿瘤细胞的诊断及治疗方面也已证明单克隆抗体是一种十分有用的工具。

(一) 单克隆抗体的制备原理⁽⁴⁾

制备单克隆抗体主要有三个步骤：第一是利用某种抗原例如羊红细胞对机体进行刺激致敏，使体内脾脏中淋巴细胞产生对抗羊红细胞的抗体。第二是将此种脾淋巴细胞与骨髓瘤细胞进行融合，通常用 BALB/C 小鼠的骨髓瘤细胞，并加上融合剂如聚乙烯醇等在体外培养的情况下使细胞杂交融合。第三步是利用不同培养基进行选种，根据微生物学的选种原理，具有不同生化缺陷的亲代细胞融合后的杂交细胞，在选择培养基上的生长情况不一，如在含有次黄嘌呤，胸腺嘧啶核苷和氨基嘌呤的培养基 (HAT) 中培养，正常淋巴细胞不能在此种条件下长期存活，迅速死亡。骨髓瘤细胞是利用 8-氮杂鸟嘌呤或 6-巯基鸟嘌呤处理后培育的细胞株，它缺乏代谢应急通路中的次黄嘌呤、鸟嘌呤磷酸糖转移酶 (HGPRT)，在 HAT 培养基中此细胞不能利用次黄嘌呤和胸腺嘧啶核苷，最后瘤细胞无法适应而死亡。杂交的细胞由于具有亲代

B细胞提供的HGPRT酶，它在HAT培养基中，虽然小分子合成DNA的通路被氨基嘌呤抑制，但它依靠应急通路的HGPRT酶利用次黄嘌呤和胸腺嘧啶核苷合成DNA，所以仍继续生长。加之它具有亲代骨髓瘤细胞不断增殖的能力，在HAT培养情况下细胞仍大量繁殖，并表现B淋巴细胞生成抗体的特性。将此种细胞克隆化并大量培养繁殖，就可在体外培养的情况下产生大量抗体。由此获取的单克隆抗体对原来的抗原具有高度的选择性，来源充足而容易制备，每毫升培养液可获得100微克左右。

利用动物细胞和人的细胞杂交后，人细胞的染色体易发生丢失现象，因此新近注意培育人-人杂交细胞，从而避免染色体丢失，能长期产生所需要的单克隆抗体，例如Olsson等^[5]利用人的骨髓瘤细胞与曾用二硝基酚致敏过的人的脾细胞进行融合，建成了具有抗二硝基酚单克隆抗体的人的淋巴细胞杂交瘤，在不同实验室里已培育成多种杂交瘤细胞株^[6]。

(二) 单克隆抗体在肿瘤方面的应用

单克隆抗体的用途甚广。针对个体某种抗原产生的单克隆抗体可用以进行个体发育、器官分化、细胞特性、受体、个别抗原等方面的分析研究。针对病原体产生的单克隆抗体可用以研究病毒、寄生虫等抗原的反应，并用于有关疾病的诊断和治疗。体内淋巴细胞不同群体及亚群存在不同的细胞表面抗原，可用单克隆抗体进行识别。研究的结果表明，人的胸腺细胞在不同分化阶段有早幼型、通常型和成熟型等细胞亚群，如果这些群体发生调节缺损，会产生诸如红斑狼疮等免疫性疾病。在白血病的分类中也可用单克隆抗体区分出急性T细胞性白血病、B细胞性白血病，并可鉴别出急性淋巴细胞性白血病中的非T非B母细胞抗原。这对于白血病之

分类，早期诊断及制订药物治疗方案均有重要价值。

对于肿瘤相关抗原的研究，单克隆抗体更是一种有用的工具。多年来关于肿瘤细胞是否存在特异性抗原一直未有定论。现在已证明，以人的黑色素肿瘤细胞制备的单克隆抗体，仅与黑色素瘤细胞发生特异性结合，与同一个体的其他细胞不产生反应，表明确实存有黑色素瘤的特异性抗原。此项工作对其他肿瘤是否也存在特异性抗原的研究具有一定的启发作用，已引起许多学者的重视，并在人体肺癌和成骨肉瘤方面取得进展^[7]。

单克隆抗体不仅可用于肿瘤的基础研究及早期诊断，对肿瘤治疗也有不少用途。在体外实验中已经证明抗胸腺细胞分化抗原(Thy-1)的抗体能抑制小鼠T细胞白血病的生长。以小鼠移植的白血病进行体内试验，使用此种单克隆抗体加上补体可以使白血病获得治愈。对人体肿瘤也已有运用单克隆抗体进行治疗尝试的报导，但仍存在许多问题急待解决。特别是由于肿瘤病人体内的抗原和抗体反应与肿瘤之间的关系尚很少了解，不同肿瘤抗原的特异性及封闭因子等问题也有待阐明，所以目前还不可能把单克隆抗体直接地用于人体肿瘤的治疗。但在结合化学治疗方面已取得一些可喜的进展。如所周知，许多抗癌药物缺乏足够的选择性，在杀灭癌细胞的同时也伤害正常细胞，因此人们利用选择性很高的单克隆抗体与抗癌药物结合，以运载到靶细胞上，选择地制止肿瘤细胞的生长。此种工作在动物试验中已获得证实，并已能在小鼠上制成抗人的结直肠癌的单克隆抗体^[7]。再将此抗体与白喉毒素或部分蓖麻毒素相结合，在体外试验中对结直肠癌细胞表现了选择性作用，而对无相应抗原的其他细胞无伤害影响。应用小鼠白血病的单克隆抗体与蓖麻毒素A链

相结合的制剂，对具有相同抗原的小鼠白血病有明显的治疗作用，而对机体无副反应，并使小鼠的生存期显著延长，此种结合的制剂也有人称之为免疫毒素。

从以上介绍中可以看出，单克隆抗体在肿瘤的诊断和治疗上提供了不少新的苗子，有可能大大提高肿瘤的诊断和治疗水平，使肿瘤的分型更仔细，及早发现特异抗原，并与其类似疾病进行鉴别，并用以选择最佳治疗方案，特别是提高抗癌药的选择性方面更有巨大的潜力。现在甚至有人考虑用单克隆抗体早期消除细胞突变，以达到预防癌变过程的目的。随着单克隆抗体试剂的标准化及各方面的研究深入发展，预测将来用人-人杂交瘤细胞制备的单克隆抗体会在许多方面发挥更大的作用，并带来新的变革性的进展。

二、干 扰 素

干扰素是真核细胞对病毒感染或其它刺激产生的一类分泌性糖蛋白质，它对病毒有较强的抵抗作用，临床上用以治疗疱疹性角膜炎、带状疱疹、慢性活动性乙型肝炎等病毒性疾病。它对肿瘤也有一定的效用。有关干扰素的系统介绍，国内已有一些综述⁽⁸⁾，本文不再重复。干扰素对肿瘤的疗效报导尚少，本文扼要介绍如下：

(一) 来源

通常以人的成纤维细胞和淋巴细胞进行制备，两种细胞产生的干扰素分别称为成纤维细胞干扰素和白细胞干扰素。

(二) 作用⁽⁹⁾

1. 对动物肿瘤的疗效：对实验病毒性肿瘤的效果较好，包括 Friend 白血病，Rauscher 白血病，小鼠 Moloney 肉瘤，兔 Shope 纤维瘤，仓鼠病毒性肉瘤，鸡 Rous 肉瘤等都

有效，但干扰素需在肿瘤接种之前或同时给予才能显现作用；对自发性肿瘤 AKR 白血病，长期使用大剂量干扰素（每天用 1~2 万单位）能延长小鼠的生命，对自发性小鼠乳腺癌的生长有阻滞作用，也可使生命延长。对移植性肿瘤 EA，用 10^4 细胞接种后，对照组小鼠全部于 22 天内死亡，每日以 2 万单位的干扰素治疗几周后可使 90% 的小鼠生命延长至 6 个月。干扰素对于 Lewis 肺癌的原发灶及肺转移也有抑制作用。其它敏感的瘤株尚有艾氏腹水癌，肉瘤 180，白血病 L_{1210} 及骨肉瘤。兔 B-P 癌及大鼠瓦克癌也有一定的敏感性。

2. 用 HeLa 细胞、膀胱癌、乳腺癌、黑色素瘤、成骨肉瘤皮下接种于裸鼠 (Nude mice)，以人的干扰素制剂治疗也有直接抑制肿瘤生长的作用，显然此作用不是通过宿主的免疫机制。

3. 用化学致癌剂甲基胆蒽或 X 射线诱发的肿瘤进行试验，干扰素也有治疗作用。

4. 合并治疗：接种 LSTRA 白血病的小鼠用 BCNU 和干扰素合并治疗，有 70% 的小鼠可以长期生存。在 AKR 白血病的试验中，合并应用环磷酰胺和长春新碱，随后再用干扰素的疗效均比某一种药物单用的效果要好。给小鼠乳腺癌先进行手术切除，再以干扰素治疗，也获得比对照组生命更加延长的效果。

5. 关于干扰素的抗肿瘤作用原理仍未充分阐明，推测有三种可能：抗病毒效应，对瘤细胞的直接作用以及激活或加强宿主体内的防卫机制，它能加强致敏 T 细胞的细胞毒作用，增加自然杀伤细胞的活性及巨噬细胞的吞噬能力。

(三) 对人肿瘤的疗效^[10]

每日应用 5 万单位成纤维细胞干扰素，局部注射于黑

色素瘤、乳腺癌、前列腺癌，约有半数的肿瘤结节生长明显抑制，治疗二周内约缩小25%，在瘤结中发现有淋巴细胞浸润和黑色素瘤细胞减少的现象。目前临床试用的主要制剂为白细胞干扰素，其治疗结果如下：每日局部注射100万~300万单位可使半数病人的转移乳腺癌块缩小50%，其中2例的癌灶最后完全消失。以周身用药法曾治疗下列病例：

1. 成骨肉瘤：在38例中用人白细胞干扰素（按CANTELL法制备）治疗，有30例作平行对照，另有35例为历史回顾对照。用300万单位每日肌肉注射，连续1个月，以后每周3次，再继续用17个月，无明显副反应，治疗组的平均生存时间为25个月，对照组为20个月，历史回顾对照组为13个月。

2. 膀胱息肉：用400万单位每日肌肉注射，一周三次，有3例病人发现息肉消退，治疗停止后病情仍未见复发。

3. 自发性骨髓瘤：用300万单位白细胞干扰素每日肌肉注射，共8周，有效的病人再用同样剂量维持治疗，一周3次，少数病例也曾用过900万单位/天，10例病人中有6人出现疗效。

4. 何杰金氏病：3例病人每天用干扰素3百万至1千万单位治疗，有一例获得完全缓解，2例有1~6月的部分缓解。另有6例低分化的结节型淋巴瘤，治疗后2例获得完全缓解，1例部分缓解，2例无效，1例在治疗中仍继续发展。

5. 白血病：曾用于4例慢性淋巴白血病，1例明显缓解，1例淋巴节和脾脏轻度缩小，另2例在治疗中病情稳定。3例急性淋巴白血病及1例急性粒细胞白血病人，于用药后均获得客观疗效。用大剂量静脉注射也可提高疗效。

6. 转移乳腺癌：用干扰素治疗实体瘤的报导甚少。乳

腺癌病人选用有表浅转移灶者，便于客观评价疗效，用300~900万单位每日注射，18例中有7例出现疗效。

从上述试用结果看来，干扰素对数种肿瘤显示疗效，但总的病例数仍嫌太少，使用的剂量及适合的治疗方案还未能确定，特别是干扰素的纯度不一致。需要累积更多的资料，才能作出最后的评价。目前干扰素的制备方法不断改进，产量和纯度均有提高，随着临床进一步扩大试用，预计今后将会有更详细的总结报告。

三、本实验室的一些研究结果

(一) 肿瘤免疫药理方法方面

在肿瘤化学治疗中经常遇到的问题是许多抗癌药物对机体免疫系统有抑制作用，克服其抑制影响及寻找新的既具有抗肿瘤疗效又具有升高体内免疫能力的物质，是人们神往的目标。中医临床上有不少扶正固本药物，其治疗肿瘤的理论是增强机体免疫能力并从而达到控制肿瘤的目的。如何研究试验这一大类的物质在方法学上需要不断改进。目前在寻找免疫型抗肿瘤药物的方法中，常用的指标有：淋巴细胞转化百分率，巨噬细胞吞噬活性，空斑形成情况，标记铬从靶细胞的释放，宿主抗移植反应，移植抗宿主反应，玫瑰花环形成等等。关于它们的试验原理，作者曾有所介绍^[11]，本文着重讨论二种体内方法的特点。

1. 宿主抗移植试验^[12]

这是一种体内的试验方法，在普通实验室中容易实现，我们对其操作步骤也作了改进，本实验室报导后，国内其他单位也乐于采用。观察的指标是以动物肿瘤相伴免疫性的变化来衡量药物的影响。通常选用一种纯系动物，给动物皮下

或腹腔接种肿瘤，我们应用了小鼠腹水型肝癌和网织细胞肉瘤腹水型进行研究，腹腔接种形成腹水瘤，皮下接种则形成实体瘤。在相伴免疫试验中把肿瘤细胞先接种于小鼠尾部，皮下注入 0.05 毫升，内含瘤细胞 5 百万左右。使小鼠先产生免疫反应，3~4 天后在尾部出现红肿及肿瘤生长的现象。7 天左右此现象自发消退，如无消退趋势，可将尾巴连生长的肿瘤一起剪去。免疫后第 8~18 天，用同种的肿瘤细胞进行皮下或腹腔接种，作为攻击试验。在攻击后肿瘤的生长情况与相应的对照组作比较，肿瘤生长的重量及动物的存活时间与对照组有明显差异，可反应出动物相伴免疫性的状况。增加一组或几组给药组，即能看出药物对此相伴免疫性的影响。此种方法可研究免疫增强剂及免疫抑制剂的作用，特别是对体内细胞免疫能力的影响；指标明确，对体内试验各种药物的作用尤为方便。

2. 移植物抗宿主反应^[13]

此试验需用一种纯系小鼠（或大鼠）及其杂交第一代的动物进行，本实验室用过 ICR 纯种小鼠以及 ICR 雄性鼠与雌性 615 小鼠杂交的第 1 代小鼠（简称 F_1 小鼠），也可用纯系 Wistar 大鼠及雄 Wistar 大鼠与介放系雌鼠杂交的第 1 代大鼠。小鼠的观察指标是脾指数，大鼠的观察指标是求淋巴结增大指数，根据指数大小分析移植物抗宿主反应的强弱。实验步骤如下：取纯系 ICR 雄性小鼠若干只，分成给药组和对照组，每组 3 只，给药几次后将小鼠处死，在无菌条件下解剖动物，取出各小鼠的脾脏，加少量生理盐水分别制备成脾细胞悬液，将此悬液腹腔接种于 F_1 小鼠，每鼠约种 10^7 个脾细胞。另增加一个对照组，用 F_1 小鼠的脾悬液作同样接种，隔 7 天后解剖各组小鼠并称取脾脏重量，同时称取各鼠

的体重，以每鼠的脾重（毫克数）除以该鼠的体重（克数），即得出脾指数。最后比较各给药组与对照组脾指数之差异，脾指数增加者为移植物抗宿主反应强，大于对照者表示能增强宿主的免疫应答反应，反之则减弱。应用不同剂量的各给药组，可观察出不同剂量作用的强弱。大鼠试验中取脾细胞接种于后脚掌皮下，观察每鼠两膈淋巴结的指数，原理相同。并可用一侧的膈淋巴结的指数作自身对照。此种方法对试验免疫增强剂及免疫抑制剂都可应用，试验结果也易于重复，但对动物品种的纯度要加以注意。

3. 裸鼠模型

在肿瘤免疫药理研究中，裸鼠模型是当前国际上发展很迅速的方法^[14]。如所周知，裸鼠是一种无毛无胸腺的突变型小鼠，由于缺少T细胞的免疫能力，它在人体肿瘤异体移植及观察分析药物对免疫能力的影响等方面，十分有用。本室张素胤等已成功地建立了无特殊致病原（SPF）动物室和解决了裸鼠的培育问题，在国内已培育出BACB/CA/jcl₁-nu/nu和Swiss-DF-nu/nu二种品系的裸鼠。经过几十次的交配，雌鼠受孕率，产仔数及动物的生存期均已和国外报道的近似，并在一年多的观察中，本所SPF动物室确能保证裸小鼠的外表及排泄物中都无致病菌及寄生虫卵。应用此种动物进行人体肿瘤移植实验，包括人体燕麦细胞肺癌，人体肝细胞肝癌等已获成功，这些模型的进一步研究无疑对抗癌药的试验会起强有力的推动作用。周佩琴等还报告，给裸鼠及DBA小鼠分别接种Friend白血病细胞，在超微结构方面有明显的不同，裸鼠体内Friend白血病细胞极易生长，细胞呈多形性，细胞核大，核内染色质浓染，胞浆中有复合空泡结构（cvs），有A型和C型病毒，线粒体丰富，细胞表面有微