

癌症新疗法

—— 细胞因子疗法

曹 蕾 编著



北京科学技术出版社

癌症新疗法 ——细胞因子疗法

曹 蕾 编著

刘新垣 审阅

北京科学技术出版社

(京)新登字 207 号

癌症新疗法
——细胞因子疗法

曹 蕾 编著

*

北京科学技术出版社出版

(北京西直门南大街 16 号)

邮政编码: 100035

各地新华书店经销

上海竟成印刷厂印刷

*

850×1168 毫米 1/32 开本 17.37 印张 225 千字

1993 年 12 月第 1 版 1993 年 12 月第 1 次印刷

印数 1-10000 册

ISBN 7-5304-1546-8 / R · 254 定价: 5.50 元

内 容 提 要

细胞因子的发现是本世纪 80 年代生物科学领域的重大成就之一，它们是细胞间的一大类重要的信号分子，对造血机能、免疫和炎症反应有着复杂而多样的调节作用，在某些疾病的发生发展及控制中发挥着重要作用，因此不仅具有重要的理论研究意义，而且具有重大的临床应用价值。特别是有些细胞因子，如 IFN、IL-2 和 TNF 具有强大的抗癌作用，因而受到极大关注，成为有关科研人员和临床医生的热门课题。目前，国内外均已积极开展细胞因子治疗癌症的临床研究，不少患者已从中获益。

本书概述各种细胞因子的基础理论与临床应用，并着重介绍它们在癌症治疗中的作用，使广大临床医护人员对细胞因子研究的现状和前景有所了解，也可供有关学科的研究人员、医科院校师生及广大患者和患者家属参考。

Brief Introduction

Cytokines are a broad class of protein cell regulators serving many functions that are critical to host defense against pathogens and providing links between specific and natural immunity. Over recent years, great strides have been made in researches of their principles and medical applications, especially in cancer therapy. This book provides an up-to-date account of cytokine biology including their biological behaviors and mechanisms of action *in vitro*, in animal and in human in order to promote the understanding of this exciting but complex area of cancer therapy and contribute to the successful and optimal use of cytokines.

序

细胞因子是体内多种细胞产生的一大类肽类细胞调节因子,主要包括干扰素 (IFN)、白细胞介素 (IL)、肿瘤坏死因子 (TNF)、集落刺激因子 (CSF) 和转化生长因子 (TGF) 等,具有多种生理功能,如介导细胞的相互作用、促进和调节细胞的活化、增殖、分化和效应功能,也涉及相关疾病的病理生理作用,因此具有重要的临床应用的潜在可能性。

自 1979 年获得 IFN 的 cDNA 克隆以来,已有数十种细胞因子的 cDNA 克隆成功,使细胞因子分子生物学的研究突飞猛进。可以说,一系列细胞因子的鉴定及其分子生物学的研究是 80 年代免疫学领域最为瞩目的成果之一,而且细胞因子已成为免疫学、分子生物学、细胞学及临床医学等多种学科研究的交叉点和生长点,引起不同学科研究人员的极大兴趣。

基因工程技术的应用使人们可以获得大量高纯度的重组细胞因子,不仅为实验研究提供了条件,而且为临床应用开辟了道路。目前国际上已生产出几乎全部重要的细胞因子,国内也已批量生产 IFN、IL-2 等细胞因子。因其具有重要的临床应用价值,特别是在癌症治疗中的作用,使之跻身于最受重视的高科技生物制品。

细胞因子的研究进展很快,积累的文献极为丰富。本书作者在相当有限的篇幅内比较系统全面地介绍了各种细胞因子的性能、作用机理及其临床效果,特别是详细介绍了 IFN、IL-2、CSF 等治疗癌症的现状和前景,反映了这一领域的最新进展,对于开展这方面的临床实践具有重要的指导意义。相信此书既可令广大读者全面了解细胞因子的基础与临床概况,亦有助于专业人员掌握细胞因子的研究动态,医生、病人和研究人员都将从中

获益，对于我国的细胞因子基础研究和临床应用具有积极的推动意义。

刘新垣

中国科学院学部委员

中国科学院上海生物化学研究所研究员

1993年8月于上海

前 言

癌症是威胁人类健康的大敌，现在全世界每年约新增癌症病人 560 万，其中 440 万不治而亡。在上海，癌症已成为“头号杀手”，占全部死因的 26%。癌症给成千上万的患者和他们的亲友家属带来了无穷的恐惧和忧虑，难怪人们会“谈癌色变”。然而，现代医学已雄辩地证明，癌非绝症，随着生物科学和医学的不断发展，人类的抗癌有生力量正不断壮大，武器也越来越精良。细胞因子就是这样一支抗癌的新生力量。

本世纪 80 年代在生物学领域内的重大成就之一就是发现了一大批细胞因子，现在已知的类群不下 20 个。它们在一个纵横交织的复杂网络中各司其职，同时又携手合作，共同精密调控细胞的功能状态。细胞因子都是“多面手”，对某一特定组织细胞到底发挥何种效应，则取决于当时当地的细胞微环境及其功能状态。正因为细胞因子深刻地影响着细胞的功能，所以细胞因子系统的失调必将对疾病的发生发展产生影响，而通过人为的调整促其恢复平衡也就产生了治疗效果。肿瘤学的发展已证明，在人体细胞中，既有“癌基因”，又有“抗癌基因”，其中不少就是通过各自的细胞因子来发挥调节作用的。可见，细胞因子对于疾病有双重作用，在某些疾病中是抗病的“天使”，在另一些疾病中却是致病的“魔鬼”。不过，无论“天使”也好，“魔鬼”也罢，它们的重要作用是无可疑的，人们正在试图通过有效地控制细胞因子以达到防病治病的目的。

有些细胞因子具有广泛而强大的抗肿瘤和抗病毒作用，因而最为受到重视。国内外都已开展了临床试治，取得了成效，给癌症患者带来了福音。从另一方面讲，细胞因子是高科技的生物制品，具有极大的经济效益，这无疑更增加了人们对它们的兴趣，

成为免疫学、肿瘤学、细胞学和分子生物学等有关科研人员和临床医生的热门课题，不少病家对于干扰素、白细胞介素 2 等细胞因子也不再陌生，但缺乏较为全面的了解。有鉴于此，作者尝试选取细胞因子抗癌治疗这一角度，综合国内外的新进展，对多种细胞因子作简要而全面的介绍。特别是作者的母亲不幸患恶性淋巴瘤后，深切体会到癌症给病人造成的肉体和精神上的创伤，更促使作者编写此书，希望能抛砖引玉，为推动细胞因子抗癌研究的发展尽微薄之力。

承蒙中国科学院学部委员、国际干扰素研究会理事、我国著名的生物化学家、中科院上海生物化学研究所刘新垣教授热情支持，在百忙之中挤出时间仔细审阅原稿，提出宝贵意见，并为本书作序，在此谨向导师致以诚挚谢意。在本书编写和出版中获准引用 Oxford University Press 和 W.B.Saunders Company 等出版的文献资料，并得到北京科技出版社和华新公司的大力支持和帮助，在此一并表示感谢。

由于作者学识有限，虽尽心竭力，但错误和疏漏之处在所难免，恳请广大读者指正。

编 者

中国科学院上海生物化学研究所

1992 年 12 月于上海

目 录

第一章 癌症	(1)
第一节 癌症的基本概念	(1)
第二节 致癌因素	(3)
第三节 癌症与遗传	(10)
第四节 癌症与免疫	(11)
第五节 癌症的治疗手段	(13)
一、外科治疗	(13)
二、放射治疗	(13)
三、化学药物治疗	(13)
四、中医药治疗	(14)
五、激素治疗	(14)
六、加温治疗	(14)
七、免疫治疗	(15)
八、综合治疗	(18)
第二章 细胞因子与癌症治疗	(20)
第一节 细胞因子的基本概念	(20)
第二节 细胞因子治疗癌症的一般原则	(24)
第三章 干扰素 (IFN)	(29)
第一节 IFN 的分子生物学	(30)
一、IFN 的基因和蛋白	(30)
二、IFN 的诱生和调控	(30)
三、IFN 诱导和抑制的基因	(31)
第二节 IFN 受体	(34)
第三节 IFN 的生物活性	(35)
一、IFN 诱导细胞抗病毒	(36)

二、IFN 调节细胞生长分化	(38)
三、IFN 调节免疫系统	(38)
第四节 IFN 抗癌作用机理	(41)
一、IFN 对肿瘤细胞的直接作用	(42)
二、IFN 对肿瘤细胞的间接作用	(44)
第五节 IFN 治疗癌症的动物实验研究	(45)
一、IFN 抗原发性可移植鼠肿瘤	(45)
二、IFN 抗异种移植的人类肿瘤	(46)
第六节 IFN 治疗癌症的临床应用	(47)
一、IFN 的药物动力学	(47)
二、IFN 的给药途径	(47)
三、IFN 的临床治疗效果	(49)
四、IFN 的副作用	(66)
第七节 IFN 诱生剂	(68)
一、诱生剂的类型	(68)
二、诱生剂的生物活性	(69)
三、诱生剂的临床应用	(70)
第四章 白细胞介素 2 (IL-2)	(73)
第一节 IL-2 的分子生物学	(74)
一、IL-2 的基因和蛋白	(74)
二、IL-2 基因表达和调控	(74)
三、IL-2 诱导的基因	(75)
第二节 IL-2 受体 (IL-2R)	(76)
一、IL-2R 的种类	(76)
二、IL-2R 的生物学特性	(77)
三、IL-2R 的临床意义	(78)
第三节 IL-2 的生物活性	(80)
一、IL-2 对 T 细胞的作用	(83)
二、IL-2 对 B 细胞的作用	(83)
三、IL-2 对单核细胞的作用	(84)

四、IL-2 对 NK 细胞的作用	(84)
五、IL-2 对中枢神经系统细胞的作用	(85)
六、IL-2 对 LAK 和 TIL 细胞的作用	(85)
第四节 LAK 细胞	(85)
一、LAK 细胞的性质	(85)
二、LAK 细胞的靶细胞特异性	(86)
三、LAK 细胞识别的靶细胞结构	(88)
四、LAK 细胞的细胞毒作用机理	(88)
五、LAK 细胞抗肿瘤活性的调节因素	(88)
六、LAK 细胞的制备与冻存	(89)
第五节 IL-2 和 LAK 细胞的动物实验研究	(92)
一、单独使用 IL-2 治疗肿瘤动物模型	(92)
二、联合使用 LAK 和 IL-2 治疗肿瘤动物模型	(95)
三、IL-2 的毒性	(97)
四、IL-2 抗肿瘤作用机理	(97)
第六节 IL-2 和 LAK 细胞的临床应用	(99)
一、IL-2 的药物动力学	(99)
二、IL-2 和 LAK / IL-2 的治疗效果	(100)
三、IL-2 和 LAK / IL-2 的副作用及对症治疗	(110)
第七节 IL-2 激活的肿瘤浸润性淋巴细胞 (TIL)	(113)
一、TIL 的分离与培养	(113)
二、TIL 抗肿瘤作用的动物实验研究	(114)
三、TIL / IL-2 的临床应用	(115)
四、TIL 抗癌作用机理	(117)
五、TIL 疗法的限制因素	(117)
六、TIL 疗法前景展望	(118)
第五章 其他白细胞介素	(121)
第一节 白细胞介素 1 (IL-1)	(122)
一、IL-1 的分子生物学	(122)
二、IL-1 受体	(124)

三、IL-1 的生物活性	(125)
四、IL-1 与癌症	(128)
五、IL-1 与其他疾病	(129)
第二节 白细胞介素 4 (IL-4)	(130)
一、IL-4 的分子生物学	(130)
二、IL-4 受体	(131)
三、IL-4 的生物活性	(131)
四、IL-4 与癌症	(131)
第三节 白细胞介素 5 (IL-5)	(134)
一、IL-5 的分子生物学	(135)
二、IL-5 受体	(135)
三、IL-5 的生物活性	(135)
第四节 白细胞介素 6 (IL-6)	(136)
一、IL-6 的分子生物学	(136)
二、IL-6 受体	(136)
三、IL-6 的生物活性	(137)
四、IL-6 与癌症	(139)
第五节 白细胞介素 7 (IL-7)	(140)
一、IL-7 的分子生物学	(141)
二、IL-7 的生物活性	(141)
三、IL-7 与癌症	(142)
第六节 白细胞介素 8 (IL-8)	(143)
一、IL-8 的分子生物学	(143)
二、IL-8 受体	(144)
三、IL-8 的生物活性	(144)
四、IL-8 与疾病	(144)
第七节 白细胞介素 9 (IL-9)	(145)
一、IL-9 的分子生物学	(146)
二、IL-9 的生物活性	(146)
第八节 白细胞介素 10 (IL-10)	(147)

一、IL-10 的分子生物学	(147)
二、IL-10 的生物活性	(148)
第九节 白细胞介素 11 (IL-11)	(149)
一、IL-11 的分子生物学	(149)
二、IL-11 的生物活性	(149)
第十节 白细胞介素 12 (IL-12)	(150)
一、IL-12 的分子生物学	(150)
二、IL-12 的生物活性	(150)
第六章 肿瘤坏死因子 (TNF) 和淋巴毒素 (LT)	(153)
第一节 TNF 和 LT 的分子生物学	(154)
一、TNF 和 LT 的基因和蛋白	(154)
二、TNF 和 LT 的诱生和调控	(156)
三、TNF 诱导和抑制的基因	(157)
第二节 TNF 和 LT 的受体	(157)
第三节 TNF 的生物活性	(158)
一、TNF 抗肿瘤	(158)
二、TNF 参与免疫调节	(160)
三、TNF 调节机体代谢	(162)
四、TNF 的其他生物活性	(163)
第四节 TNF 和 LT 的病理生理作用	(164)
一、TNF 和 LT 在恶病质状态形成中的作用	(164)
二、TNF 和 LT 在肿瘤发展中的作用	(165)
三、TNF 在感染性疾病中的作用	(165)
四、TNF 在自身免疫病和免疫排斥中的作用	(166)
第五节 TNF 抗肿瘤的动物实验研究	(167)
一、TNF 治疗肿瘤动物模型	(167)
二、TNF 的毒性	(168)
三、TNF 抗肿瘤机理	(168)
第六节 TNF 的临床应用	(171)
一、TNF 的药物动力学	(171)

二、TNF 疗法的抗癌效果	(171)
三、TNF 的副作用	(176)
四、TNF 疗法的发展方向	(177)
第七章 集落刺激因子 (CSF)	(180)
第一节 CSF 的分子生物学	(181)
一、CSF 的基因和蛋白	(181)
二、CSF 基因的表达和调控	(183)
三、CSF 诱导的基因	(184)
第二节 CSF 受体	(184)
一、CSF 受体的生物学特征	(184)
二、CSF 受体的调控	(186)
第三节 CSF 的生物活性	(187)
一、CSF 的促增殖作用	(187)
二、CSF 对正常造血细胞存活的作用	(190)
三、CSF 对分化方向的影响	(190)
四、CSF 对造血细胞功能的影响	(190)
第四节 CSF 与白血病	(192)
一、CSF 在白血病病理过程中的作用	(192)
二、CSF 在白血病治疗中的作用	(196)
第五节 CSF 疗法的动物实验研究	(196)
一、CSF 在啮齿动物体内的作用	(197)
二、CSF 在类人猿体内的作用	(199)
第六节 CSF 的临床应用	(202)
一、CSF 的药物动力学	(202)
二、CSF 的治疗效果	(202)
三、CSF 的副作用	(212)
第八章 转化生长因子 β (TGF-β) 及有关分子	(215)
第一节 TGF-β 及有关分子的分子生物学	(216)
一、TGF- β 及有关分子的基因和蛋白	(216)
二、非活化态 TGF- β	(218)

三、TGF- β 基因的表达和调控	(218)
第二节 TGF- β 受体	(219)
第三节 TGF- β 的生物活性	(220)
一、TGF- β 调节细胞增殖和生长	(220)
二、TGF- β 调节正常细胞成熟和分化	(221)
三、TGF- β 诱导细胞趋化迁移	(222)
四、TGF- β 调节造血细胞发育生长	(222)
五、TGF- β 调节免疫功能	(223)
第四节 TGF- β 在恶性转化中的作用	(225)
一、TGF- β 的异常产生或释放	(226)
二、TGF- β 受体缺陷	(226)
三、TGF- β 应答缺陷	(226)
四、非活化态 TGF- β 未能激活	(227)
五、肿瘤细胞产生免疫抑制性 TGF- β	(227)
第五节 苗勒抑制物质	(228)
第九章 细胞因子网络	(229)
第一节 细胞因子网络概述	(229)
第二节 细胞因子相互诱生	(239)
一、IFN 诱生细胞因子的活性	(239)
二、TNF 和 LT 诱生细胞因子的活性	(240)
三、IL-1 诱生细胞因子的活性	(241)
四、IL-2 诱生细胞因子的活性	(241)
五、CSF 诱生细胞因子的活性	(242)
六、TGF- β 诱生细胞因子的活性	(242)
七、细胞因子相互诱生的临床意义	(242)
第三节 细胞因子网络中受体的横向调控	(242)
一、IFN 对受体的调节作用	(243)
二、TNF 和 LT 对受体的调节作用	(243)
三、CSF 对受体的调节作用	(244)
第四节 细胞因子生物学活性的相互作用	(244)

一、细胞因子在抑制细胞生长中的相互作用·····	(244)
二、细胞因子在刺激细胞生长中的相互作用·····	(246)
三、细胞因子在抗病毒活性中的相互作用·····	(247)
四、细胞因子在诱导 MHC 中的相互作用·····	(247)
五、细胞因子在刺激免疫效应细胞功能中的相互作用·····	(248)
六、细胞因子在影响血管内皮中的相互作用·····	(249)
七、细胞因子在控制前列腺素产生中的相互作用·····	(249)
八、细胞因子在影响细胞分化中的相互作用·····	(249)
第五节 细胞因子联合应用的动物实验研究·····	(249)
一、在实验性动物肿瘤中的联合应用·····	(249)
二、在人肿瘤异种移植动物模型中的联合应用·····	(252)
三、在骨髓被抑制的动物中的联合应用·····	(252)
第六节 细胞因子联合应用治疗癌症的临床疗效·····	(254)
第十章 细胞因子疗法展望·····	(258)
第一节 细胞因子用药方法的改进·····	(258)
一、局部治疗·····	(260)
二、剂量安排·····	(261)
第二节 细胞因子在恶变过程中的作用·····	(261)
第三节 细胞因子疗法的研究方向·····	(262)
一、开发新型细胞因子的研究·····	(262)
二、加强细胞因子抗癌机理的研究·····	(262)
三、开展细胞因子疗法与其他疗法协同应用的研究·····	(263)
四、进行体内诱生内源性细胞因子的研究·····	(263)

第一章 癌 症

第一节 癌症的基本概念

现在，癌症不仅早已家喻户晓，而且成了生活中经常遇到的问题，一谈起癌症总不免心情沉重，甚至有谈癌色变之感。为什么？一是它非常凶恶，我国每年约有 64 万人死于癌症；二是它总给人一种不可捉摸因而防不胜防的感觉。虽然很多人把癌症看作是一个凶恶的顽敌，但知道癌症究竟是什么疾病的人恐怕并不多。

癌症的英文名称是“Cancer”，它是由拉丁语“Cancer”和希腊语“Karkinos”演化而来的，这两个词的意思都是“螃蟹”。据说，肿瘤中肿胀的静脉看上去就象是螃蟹的脚，而且，一些恶性肿瘤有中心核、核周伪足有如“四肢”，与螃蟹相似。癌细胞还可以从这个中心扩散到机体的其他部位。用外形凶恶且善爬动的螃蟹维妙维肖地反映了癌症凶恶且易扩散的特征。

我们的祖先在很早以前就发现了肿瘤。早在殷墟甲骨文中就有了“瘤”这一病名的记载。宋朝，乳腺癌被称为乳岩或乳癌，“岩”与“癌”通用。以岩石的坚不可破来形容癌症难以治愈的特征，真可谓入木三分。无论岩石也好，螃蟹也罢，都说明人类对癌症的认识过程在很早以前就开始了。说来也很有趣，癌症极为复杂，在当今世界的很多地区已成为死亡率占第 1 位的疾病，但是描述它的竟是如此简单的术语。

几个世纪以来，癌症的定义不断改变，归属这一术语的损伤的数量和种类不断扩大。今天，我们知道，肿瘤有良性、恶性之分。恶性肿瘤中按发生来源区分，将来自上皮组织的称为癌，来