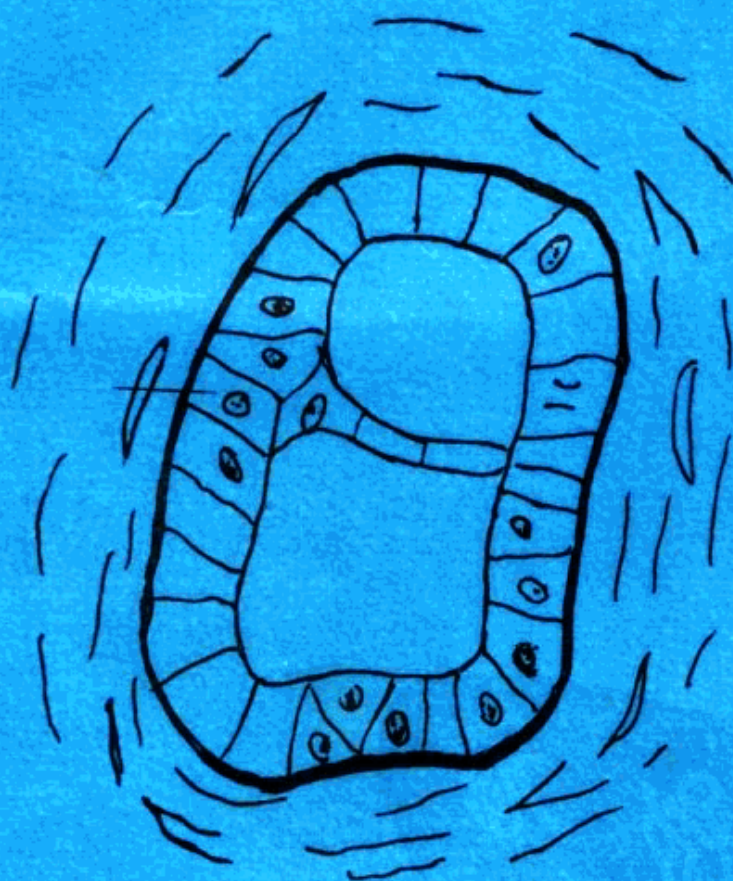


肿瘤免疫学

刘春山 李春海主编

朱关福审



成都科技大学出版社



内 容 提 要

本书介绍了近些年来有关肿瘤免疫学方面的一些基本问题。全书共分四篇二十一章，涉及肿瘤病因与肿瘤抗原，宿主与肿瘤免疫反应的机理及调控，肿瘤免疫诊断以及肿瘤免疫治疗等多方面问题。可供肿瘤工作者、免疫工作者、生物制品工作者、生化制药工作者、临床及医学院校师生参考。

肿 瘤 免 疫 学

主编：刘春山 李春海

朱关福 审

编委（以姓氏笔划为序）

马升阳 刘春山 刘海山 刘静仪 朱关福 李忠云
李春海 陈敏刚 葛光常

成都科技大学出版社

前 言

肿瘤夺去了人类无数的生命，至今还是医学科学领域中一个尚未攻克的堡垒。

世界上每年罹患癌症患者约700多万人，有500多万人丧生，不少国家癌症死亡数占总亡数的10%，有的国家高达20%。我国每年也有150多万人患癌，约120万人被夺去生命，约占死亡总数的15%，这些癌症大多为胃癌、肝癌、肺癌、食道癌、大肠癌、乳腺癌、宫颈癌和白血病。

近些年来对肿瘤免疫学的研究突飞猛进，如宿主与肿瘤免疫反应，肿瘤抗原与肿瘤病因，肿瘤免疫诊断及肿瘤免疫治疗等方面尤为突出，本书旨在对肿瘤免疫的有关问题加以概述。

本书可供肿瘤工作者、免疫工作者、生物制品工作者、生化制药工作者、临床及医学院校师生参考。由于理论联系实际，图文并茂，深入浅出，又可供对肿瘤有兴趣人员参考。

由于编者学识有限，缪误一定会有，敬希各方不吝指正，以期再版时改正。

编 者

一九九二年十月

编者可在单位（以姓氏笔划为序）

马升阳	河南省人民医院
刘春山	卫生部成都生物制品研究所
刘海山	北京中日友好医院
刘静仪	军事医学科学院
朱关福	军事医学科学院
李忠云	卫生部成都生物制品研究所
李春海	军事医学科学院
陈敏刚	卫生部成都生物制品研究所
葛光常	四川省成都生物化学制药厂

概 论

免疫学是一门既古老又年轻的科学，特别是近年来生物化学、分子生物学及其相应技术的发展，使人们认为免疫功能主要抗感染发展为不但在于防御感染，而且是机体识别“自我”，从而起到排斥“非我”（“异己”）的作用。因此，目前免疫功能主要是免疫防御，自身稳定和免疫监视。近年来，人们更进一步认识到，免疫系统与内分泌系统、神经系统在一起构成免疫—内分泌—神经调控网络，免疫细胞通过释放细胞因子和介质；内分泌腺通过分泌激素；神经系统则通过神经纤维及释放神经递质与神经肽来调节机体的整体平衡，三者之间相互依存，相互制约，构成统一的调控网络。

70年代以后，由于免疫学飞跃发展，提出肿瘤免疫学的问题。肿瘤免疫的观点是以Burnet的“免疫监视”学说为基础，主要是肿瘤（细胞）对宿主的影响和宿主对肿瘤（细胞）的作用，为此产生一系列的免疫活性物质及相应的免疫应答（调控）作用，肿瘤免疫主要研究内容包括：

- 1、肿瘤细胞是基因突变和异常分化的细胞，可以具有抗原性，具有抗原性的肿瘤细胞才能激发免疫反应。

- 2、机体免疫反应分为特异和非特异性，人们通过特异的免疫机制，控制肿瘤能力是有限的，但用非特异的免疫治疗剂能帮助其它根治疗法延长疾病的缓解期。但上述两种方法对于控制肿瘤生长的效果是有限的。

- 3、肿瘤细胞可以产生免疫抑制物质：如蛋白质及免疫抑制因子，使机体的免疫功能受到抑制。相反，也可产生免疫活

性因子，发挥抗肿瘤作用。

4、肿瘤患者的预后与机体免疫功能有关。

综上所述，目前肿瘤免疫诊断和治疗的内容有以下几个方面：

1、利用肿瘤抗原性和免疫原性，对宿主的影响及促使其表达，增强免疫系统对其识别能力。

2、如何激活更有特异性的肿瘤免疫机制，包括细胞杀伤机制和细胞因子的作用等。

3、克服肿瘤对机体免疫功能的抑制作用，增加机体抗癌能力。

肿瘤免疫具体研究内容如图1所示：

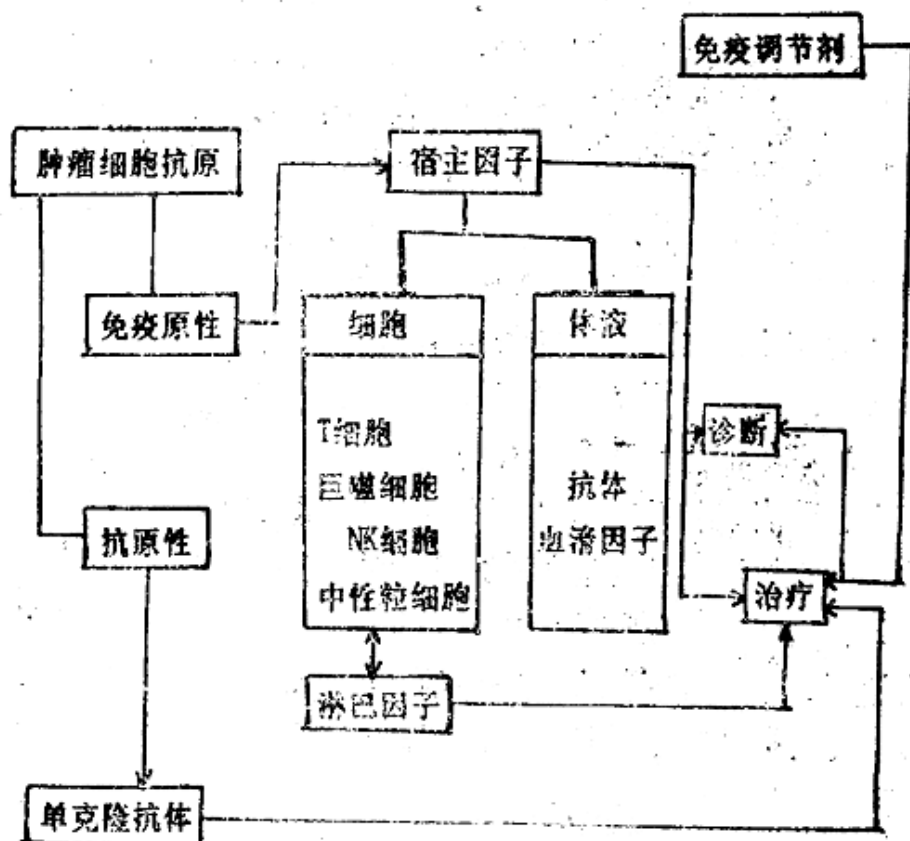


图1、肿瘤免疫的研究内容

第三节	理化致癌剂诱发的癌基因激活与肿瘤相关抗原的关系·····	(47)
第二篇 宿主与肿瘤免疫反应的机理与调控		
第一章	细胞因子·····	(50)
第一节	细胞因子研究概况·····	(50)
第二节	造血生长因子·····	(63)
第三节	白细胞间素和淋巴因子·····	(79)
第四节	各种白细胞间素与淋巴因子对造血免疫和抗肿瘤的综合调控作用·····	(94)
第二章	免疫细胞·····	(99)
第一节	免疫细胞起源、分化和概念·····	(99)
第二节	细胞免疫与机体免疫防御机制·····	(101)
第三节	T和B淋巴细胞·····	(104)
第四节	肿瘤杀伤性淋巴细胞·····	(109)
第五节	细胞毒性T淋巴细胞·····	(110)
第六节	杀伤细胞(K细胞)·····	(114)
第七节	自然杀伤细胞(NK细胞)·····	(119)
第八节	淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK细胞)·····	(133)
第三章	癌基因与抗癌基因·····	(143)
第一节	癌基因基本概念、分类与生物学功能·····	(143)
第二节	抗癌基因·····	(155)

第二部份

第三篇 肿瘤免疫诊断

第一章	肿瘤标志·····	(162)
第一节	发展概况·····	(162)

第二节	肿瘤标志研究内容与分类·····	(164)
第三节	肿瘤标志生物学和临床意义·····	(168)
第四节	新近发现的一些肿瘤标志·····	(169)
第五节	展望·····	(174)
第二章	肿瘤基因标志与基因诊断·····	(177)
第一节	肿瘤基因表型与肿瘤基因异常表达的关 系·····	(177)
第二节	肿瘤基因诊断·····	(179)
第三章	免疫学功能检查·····	(184)
第一节	概论·····	(184)
第二节	非特异性免疫反应·····	(185)
第三节	瘤特异性免疫反应·····	(189)
	第四篇 肿瘤免疫治疗	
	概论·····	(192)
第一章	生物反应调节剂(总论)·····	(195)
第一节	研究概况·····	(195)
第二节	BRM 种类及治疗前景·····	(198)
第二章	细菌制剂·····	(209)
第一节	卡介苗(BCG)·····	(209)
第二节	BCG-CWS(BCG细胞壁骨架)·····	(212)
第三节	奴卡氏菌细胞壁骨架(N·CWS)·····	(215)
第四节	短小棒状杆菌·····	(217)
第五节	OK—432(Picikanil)·····	(217)
第三章	多糖类·····	(221)
第一节	云芝多糖·····	(221)
第二节	香菇多糖·····	(223)

第三节	裂褶菌多糖·····	(223)
第四节	猪苓·····	(224)
第四章	中医药·····	(226)
第一节	人参·····	(226)
第二节	当归·····	(228)
第三节	半夏·····	(230)
第四节	桔梗·····	(230)
第五节	灵芝·····	(231)
第六节	黄芪·····	(231)
第五章	合成化合物·····	(232)
第一节	左旋咪唑·····	(232)
第二节	前列腺素·····	(232)
第六章	淋巴因子·····	(235)
第一节	干扰素 (IFN) ·····	(235)
第二节	白细胞介素—2 (IL—2) ·····	(250)
第三节	巨噬细胞活化因子 (MAF) ·····	(252)
第四节	肿瘤坏死因子 (TNF) ·····	(253)
第五节	淋巴毒素 (LT) ·····	(254)
第六节	集落刺激因子 (CSF) ·····	(256)
第七章	淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK) ·····	(260)
第八章	肿瘤浸润性淋巴细胞 (TIL) ·····	(264)
第九章	单克隆抗体 (McAb) ·····	(266)
第一节	单克隆抗体·····	(266)
第二节	抗独特型抗体 (Anti-Id) ·····	(268)
第十章	酶抑制剂·····	(272)
第十一章	生物反应调节剂与化疗合并应用·····	(273)

第十二章 瘤苗.....	(274)
第一节 活肿瘤细胞.....	(275)
第二节 减毒肿瘤细胞.....	(275)
第三节 灭活癌细胞.....	(276)
第四节 癌细胞提取物.....	(276)
第五节 联合应用.....	(276)
参考文献.....	(277)

第一部分

第一篇 肿瘤病因与肿瘤抗原

第一章 肿瘤抗原

恶性肿瘤或癌的生长，通常处于无控制的状态。由一个或数个正常细胞恶性转化而形成的癌细胞，可以从它发生的部位向周围组织无止境地扩散或转移，几乎全身各部位任何组织都可能发生癌。鉴于癌症的死亡率占各类疾病死亡数的第二位，全世界每年死亡癌症者达400~500万人，我国八十年代统计，每年死于癌症患者多达120万人，而能够确诊的早期癌症获得早期治疗的病例，其早期治疗率可达90%。因此，恶性肿瘤早期诊断的可能性就成为治疗成活的关键。近年来，随着诊断技术的发展，发现癌症的病例数也随之而增加。人们关注的是，肿瘤是否有免疫性？是否能早期诊断？癌抗原是否存在？机体能否对癌发生免疫反应？以及抗癌免疫疗法是否可行等问题。肿瘤免疫的依据最主要的是取决于肿瘤抗原的存在。基于癌抗原来源于自身细胞的突变，其“非己成分”很弱，因而，为研究抗肿瘤免疫反应必须先了解肿瘤存在的各类抗原与影响肿瘤抗原性的因素。为此，本文重点讨论肿瘤抗原的分类、来源以及肿瘤抗原的癌相关遗传因素。

第一节 肿瘤抗原的含意

肿瘤免疫的基本概念是免疫系统能识别癌细胞抗原并诱导免疫反应，以及该免疫识别能引导宿主激发抗癌效应而排斥肿瘤。由于正常基因调控失常或病毒基因诱发突变，均可使细胞癌变并表达某种在正常情况下没有的或含量极低的癌性蛋白质。理论上这类蛋白应能被机体识别为非己成分而激发特异免疫反应，因而，癌性蛋白可能就是肿瘤抗原。但是实际上，肿瘤细胞表面表达的抗原成分在某些情况下也发现于正常细胞，其间仅存在量差，这就使免疫系统难于辨认不同于正常细胞的癌抗原本质。三十多年来，肿瘤免疫学家为探索异于正常细胞的癌抗原或肿瘤特异抗原成分，进行了不懈的努力。

一、肿瘤抗原的证明

实验性肿瘤免疫的探讨起始于本世纪初期，但是直至四十年代采用近交系小鼠作为实验动物，才开始真正的肿瘤研究。1953年，Foley等以化学致癌剂胆蒽(Methylcholanthrene, MCA)诱发小鼠肉瘤并作同系小鼠移植，当肿瘤生长后即结扎切除，再将同一种肿瘤移植给该小鼠时即遭排斥。其后，Klein等重复了胆蒽诱发自身肿瘤试验，将皮下注射胆蒽形成的癌切除后制成细胞悬液，移植入同系小鼠即致肿瘤生长，将细胞悬液经x线照射后免疫同系小鼠再以癌细胞攻击接种，即遭移植排斥(图2)。由此证明化学致癌剂诱发的肿瘤细胞表面存在有肿瘤特异性移植抗原(Tumor Specific Transplantation Antigen, TSTA)，即使经x线灭活后，其抗原性依

然存在，因而可以诱导免疫小鼠产生排斥反应。

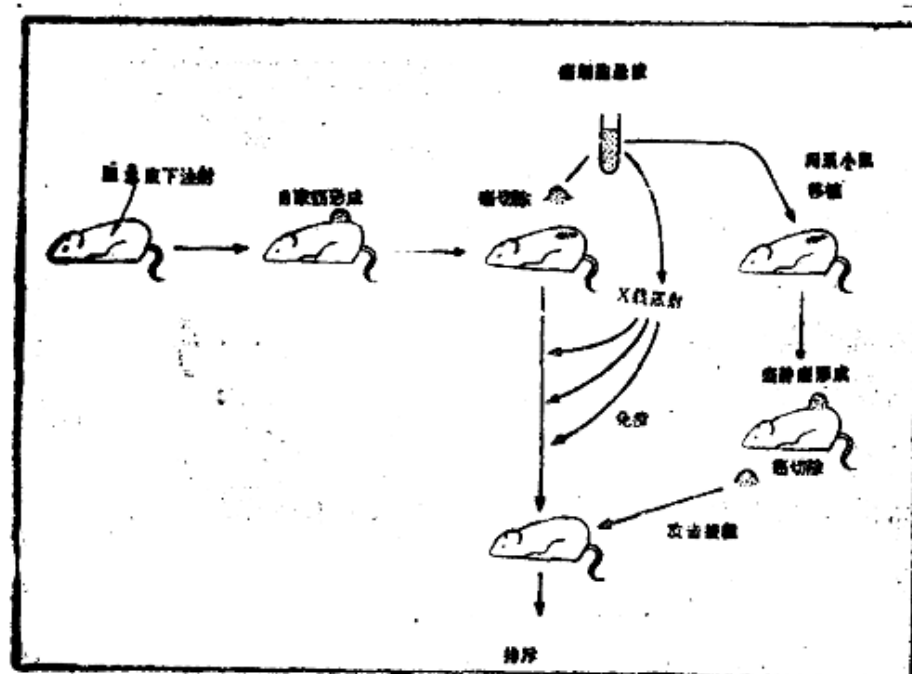


图2 癌抗原存在的证明

二、肿瘤抗原的定义及分类

1、肿瘤特异抗原

肿瘤特异抗原 (Tumor-Specific Antigen, TSA) 是指该抗原属某种肿瘤细胞所特异的，不表达于其它肿瘤细胞和正常细胞；或者是属于肿瘤细胞共特异的，不存在于任何正常细胞。这是一个有魅力的定义，但是迄今为止只在化学致癌

剂诱发的近交系动物中观察到TSTA的存在，因此，对肿瘤抗原特异性的审定需极慎重。

2、肿瘤相关抗原

肿瘤相关抗原 (Tumor Associated Antigen, TAA) 是指能引起同系宿主某种免疫反应的所有肿瘤抗原。但是，大多数TAA并不属某种肿瘤所特有，常为多种相同组织来源的不同肿瘤所共有，也可在良性肿瘤细胞或正常细胞上表达，并且，同一肿瘤中可以存在几种不同型的肿瘤相关抗原，仅因其过量出现而被宿主的免疫系统识别为肿瘤抗原。TAA共分四类，包括病毒诱发肿瘤细胞上与病毒相关的诱发抗原；由于胚胎发育差异形成的癌胚抗原；组织分化伴随癌变出现的分化相关抗原的及某些正常细胞克隆在肿瘤细胞上表达的独特型克隆抗原。TAA是最常见的肿瘤抗原，并常作为肿瘤的标志物而用于诊断及预后判定。

3、肿瘤排斥抗原

凡证明能参与肿瘤排斥的抗原均称为肿瘤排斥抗原 (Tumor Rejection Antigen, TRA)。这类抗原在实质上属于肿瘤特异移植抗原，TSTA，但为避免肿瘤是否确有特异性的异议，最近使用TRA作为该类抗原的术语。研究表明，不仅MCA诱生肉瘤的小鼠可对同类肿瘤产生排斥反应，其它化学的和物理性致癌剂或者自发肿瘤，也可以诱发排斥抗原。

4、肿瘤固有抗原或共有抗原

肿瘤固有抗原又称为个体特异或独特的肿瘤抗原 (Individually Specific or Unique Tumor Antigen)。从MCA诱生的小鼠肉瘤实验中可以观察到，这种类型的肿瘤特异抗原可由不同的独立诱生肿瘤所共享，但是移植试验却表明，这些

肿瘤所携带的TRA是个体特异的。即使用相同的致癌剂在相同的器官系统中诱发，并具有同样的组织型，然而出现在同一个体中的各个癌抗原也是不同的，且表现有独特性（表1）。因而将这些发生于同一个体相同组织，并能在同系宿主内产生排斥反应的各个瘤株TRA称之为固有抗原。

表1 个体独特肿瘤抗原的特征

1、即使在相同种系小鼠或同一小鼠中，用相同致癌剂在一器官系统内诱发肿瘤，并具有相同组织型，其某一特定肿瘤的肿瘤抗原仍具独特性；

2、不能在正常同基因细胞上检出；

3、可经小鼠移植试验确定；

4、明显表达在化学性和物理性致癌剂诱发的肿瘤上，也可在某些实验性自发肿瘤中检出；

5、种类多变；

6、发生原因不明，可能因原有克隆抗原扩增，正常静止基因活化或肿瘤特异蛋白的突变而致。

与此相反，由病毒诱发的肿瘤，即使发生于不同个体，只要是同一种病毒诱发，则所有的肿瘤均具有共同的抗原性。这类肿瘤间的共同抗原即被称为共有抗原。例外的是，最近发现在病毒诱发的肿瘤中，不仅存在共有抗原，也存在固有抗原。在黑色素瘤中则有超越种系黑色素瘤间的共有抗原，也存在个体独特型的固有抗原。

肿瘤固有抗原和共有抗原的分类并不仅仅限于TRA，也适用于所有的肿瘤抗原。共有抗原除包括病毒基因编码的肿瘤抗原外，还包括分化抗原和其它相关抗原以及某些细胞原有的静止基因在肿瘤细胞上表达的转录活性。