

肿 瘤 与 免 疫

54

人 民 卫 生 出 版 社

肿 瘤 与 免 疫

(附名词解释)

卢伟成 高魁雄 译编
张菊明 王祖武

谢 少 文 审阅

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 提 要

本书选译自哈瑞斯等所著《恶性疾病的免疫学》一书《The immunology of malignant disease》(J. E. Harris & J. G. Sinkovics, 1970), 所选为: 人体正常免疫反应、人体肿瘤免疫治疗和人体免疫反应的抑制等三方面的内容。作者描述了新近获得迅速发展的免疫学基本理论, 尤其是细胞免疫领域中的进展, 并结合人体肿瘤的临床实践, 介绍各种癌症免疫治疗的尝试, 基本反映出目前世界肿瘤免疫的治疗概况。另外, 也选译了抗癌药物的免疫抑制作用, 其中对组织移植和自体免疫病的治疗进行了初步的探讨。为了帮助读者了解肿瘤免疫中的一些专用术语, 书后附以名词解释近二百条。

本书适合于临床医务工作者阅读, 也可供医学院校从事数学和科研的人员参考。对于欲与肿瘤作斗争的一般读者可能也会有所启发。

肿 瘤 与 免 疫

(附名词解释)

开本: 787×1092/32 印张: 4 $\frac{7}{8}$ 插页: 3 字数: 104 千字

卢伟成 高魁雄 张菊明 王祖武 译编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京书刊出版业营业许可证出字第〇四六号)

• 北京市宣武区迎新街100号 •

人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行 • 各地新华书店经售

统一书号: 14048·3377

1974年3月第1版—第1次印刷

定 价: 0.41 元

印数: 1—45,200

译 者 的 话

肿瘤是一种常见病、多发病，严重地危害人民的身体健康。经过无产阶级文化大革命和批林整风运动，特别是在党的十大精神鼓舞下，广大的医务工作者以基本路线为纲，深入批林批孔，坚决贯彻执行毛主席的无产阶级卫生路线，进一步继承和发扬祖国医药学遗产，走中西医结合的道路，开展了群众性的肿瘤防治工作。

祖国医学历来十分重视调动机体的抵抗力来与疾病作斗争，而抵抗力主要是指机体的免疫作用。遵照毛主席的“古为今用，洋为中用”的方针，结合实践需要，我们介绍一些国外肿瘤免疫的资料，以供大家参考。

肿瘤免疫是目前发展十分迅速的一个领域。尤其是近几年来，对免疫学基本现象的不断发现和免疫学理论的逐日刷新，推动着肿瘤免疫的探索，掀起一个又一个研究高潮。人们对于借助免疫学解决肿瘤问题寄予莫大的希望。

免疫学的发展与医疗事业的发展是密切相关的。医学每向免疫学提出一个重大课题，就促使免疫学研究向前迈进一大步，而免疫学的研究成果反过来又推动医疗事业的进步。疫苗的预防接种和抗毒血清的被动转输，使人类战胜了不少病原微生物的入侵，这是免疫学早期的成就之一。如今免疫学的研究深入到人体对自身组织的反应中去了，例如对自体免疫病的防治以及器官移植的排斥的控制。肿瘤是自身正常细胞的一种突变，具有盲目生长和分裂的特点。然而，突变的细胞不时地在正常机体中出现，并非必定形成肿瘤，这就涉

及到机体的免疫性问题。况且，研究证实晚期的癌患者其免疫反应性较正常个体大为减弱。由于这种种原因，肿瘤治疗向免疫学提出了合乎逻辑的要求，即要求从机体的内在因素出发，提高抗肿瘤的能力。可以相信，肿瘤的研究将促进免疫学学科的发展。假如肿瘤发生确属免疫范畴的话，免疫学有可能象战胜病原微生物一样，战胜肿瘤。

外科手术、放射线治疗和化学药物等现有治疗手段，对于缩小肿块和延长生命有一定的作用，但要达到根治还远未完善。这在很大程度上是由于上述方法在杀死癌细胞的同时也损伤了正常细胞，从而削弱了机体的抵抗能力。如果能找到一个方法既杀死癌细胞又不损害机体，这种理想手段就是免疫，即通过调动身体的内在因素（如抗体或免疫细胞）战胜肿瘤，希望不仅有近期的疗效，而且能控制远期的复发。

近年来，肿瘤抗原的证实，使得利用肿瘤特有的抗原来作肿瘤的早期诊断和肿瘤的免疫治疗成为可能。于是肿瘤免疫蓬勃地开展起来了。不少与免疫学和肿瘤学交叉的学科，如病毒学、胚胎学、细胞学、内分泌学、遗传学和分子生物学等都参加进来，并引入象琼脂扩散、免疫电泳、免疫荧光抗体法和放射免疫法等新技术。肿瘤免疫确实获得了新的生命力。在免疫诊断方面取得了某些突破，AFP 已成功地用于肝癌的诊断，它的简便性和正确性超过了其它所有的诊断手段。CEA 对肠癌的诊断也具一定参考价值。在免疫治疗领域内，发现了胸腺依赖淋巴细胞对癌细胞的直接杀灭作用，继而证实了无免疫能力的小淋巴细胞在 PHA（植物血凝素）的刺激下，能转化成免疫活性细胞，这激起了肿瘤临床医师和研究人员对肿瘤免疫治疗的极大兴趣和关注。肿瘤免疫的手段日益更新，研究报告层出不穷。最近三、四年间

国内展开了肿瘤免疫治疗方面的工作，试治了数以千计的病例，并总结了对主要的几种癌症的治疗结果。免疫治疗逐渐变成治疗肿瘤中采用的常规手段之一。

在去年全国肿瘤免疫会议以后，了解到不少肿瘤工作者希望有一本关于肿瘤免疫研究的基础参考书，以简明的形式系统而全面地介绍免疫学的新概念和临床的研究成果。我们觉得 Harris 等编著的《恶性疾病的免疫学》(The immunology of malignant disease) 一书基本适合肿瘤免疫入门的需要，现将该书的主要章节译成中文，冠以“肿瘤与免疫”之名加以出版，以供读者参考。

原书共分五章，分别介绍正常免疫反应及其对肿瘤的作用；实验动物肿瘤免疫学；人体肿瘤与免疫缺陷状态；人体免疫反应的抑制和人体肿瘤的免疫。我们选择了其中一、四、五这三章。与人体肿瘤免疫治疗有关的内容已大体译出。其中第一章描述免疫学的基本概念以及新近进展；第五章介绍根据这些概念进行的免疫治疗的概况；第四章论述在应用化疗药物时引起的免疫抑制，作者将抗癌药物研究的范畴扩展到器官移植和自体免疫病的应用上。以免疫学观点来看，它们之间本是相通的，译出来可能会对从事器官移植和自体免疫病的医师以及研究肿瘤免疫的同志带来一点帮助。

本书出版于 1970 年，虽未包括最近一、二年的资料，但已将免疫学主要的发现和发展的趋向收纳其中。读者往往可以发现书中的某一小段叙述或某种概念的简单介绍，近年来已引申出一个活跃的专题研究。概括而全面的介绍这是本书的优点。但是由于作者注重于客观事实的罗列，对正反结果缺少适当评述，给初读者带来一定的困难。本来原书附有大

量参考资料以供读者追索，由于数量过多译文未加引用，只保留资料号码，读者如对有关问题欲做进一步的了解，可按译文注号检索原书，The C. V. Mosby Company, 1970 出版，J. E. Harris 和 J. G. Sinkovics 合著的 “The immunology of malignant disease.”

书末附有常用肿瘤免疫名词解释 187 条，为书中出现的基本术语，另外又参照 Herbert 等编的《A Dictionary of Immunology》等书增加了一些有关资料中常用的名词，力图做到简单易懂，便于读者参考。由于时间匆促，更限于我们的水平，译注工作十分粗糙，难免有错误或不妥之处，望同志们批评指正。

卢伟成 高魁雄

1973. 8.

目 录

第一章 人体正常免疫反应及其对肿瘤的作用	1
一、适应性免疫的特异性免疫反应	2
(一) 体液免疫——抗体形成 (免疫球蛋白生成的淋巴组 织)	4
1. 体液抗体形成的组织学	12
2. 二次免疫反应	14
(二) 细胞免疫——延缓型超敏感性与同种异体移植 反应 (胸腺依赖淋巴样组织)	16
1. 淋巴样系统的发育	18
2. 胸腺的作用	22
3. 抗体在细胞免疫中的作用	25
4. 移动抑制因子 (MIF)	26
5. 转移因子	27
6. 体外淋巴母细胞的生成 (转化)	28
二、其他类型的免疫反应	31
(一) 免疫耐受性	31
(二) 免疫偏向	35
(三) 免疫增强作用	36
(四) 同种异体抑制	37
三、人体适应性免疫的临床测定	37
四、宿主抵抗与人类恶性肿瘤	41
第二章 人体免疫反应的抑制	50
一、癌症患者免疫反应的化学抑制	54
(一) 6-巯基嘌呤	54
(二) 氮甲喋呤	56

(三) 其它抗代谢药物·····	57
(四) 烷化剂药物·····	58
(五) 植物碱药物·····	59
(六) L-天门冬酰胺酶·····	59
二、器官移植时人体免疫反应的化学抑制·····	60
(一) 肾脏移植·····	61
1. 免疫抑制方案·····	63
2. 肾脏移植后的并发感染·····	66
(二) 心脏移植·····	68
1. 免疫抑制方案·····	68
2. 心脏移植后的并发感染·····	70
(三) 肝脏移植·····	70
(四) 肺脏移植·····	71
三、自体免疫病的免疫抑制序法·····	71
(一) 自体免疫性血液病·····	73
1. 自体免疫性溶血性贫血·····	73
2. 原发性血小板减少性紫癜·····	73
3. 高球蛋白性紫癜·····	73
(二) 自体免疫性肾脏疾病·····	74
1. 全身性红斑狼疮·····	74
2. 肾小球性肾炎·····	74
(三) 胃肠道疾病·····	75
1. 溃疡性结肠炎·····	75
2. Crohn 氏病·····	75
3. 慢性肝炎·····	76
(四) Wegener 氏肉芽肿·····	76
(五) 胶原性疾病·····	76
1. 类风湿样关节炎·····	76
2. 皮炎炎·····	77

(六)眼球疾病·····	77
(七)寻常天疱疮·····	78
(八)重症肌无力·····	78
第三章 人体肿瘤的免疫·····	79
一、人体恶性肿瘤的病因·····	80
(一)病毒病因·····	80
(二)化学病因及物理病因·····	87
(三)复合因子、遗传气质·····	88
二、人体肿瘤的免疫反应·····	90
三、实验肿瘤免疫学和人体恶性疾病之间的关系·····	95
四、免疫治疗的尝试·····	98
(一)主动免疫·····	98
(二)被动免疫·····	101
(三)免疫原性佐剂·····	102
(四)继承免疫·····	103
(五)免疫原性核酸·····	107
(六)病毒的溶瘤作用和干扰素·····	108
五、结语·····	110
附录 名词解释·····	113

第 一 章

人体正常免疫反应及其 对肿瘤的作用

免疫一词，在人体上最初是指一种无感染状态。现在看来它是一个较简略的称呼，实际上包括一个复杂的生理机制。它们在抗御外来物时，进行有条不紊的活动以保护人体宿主不受侵害。有关机制列于表 1-1。人体的非特异性免疫能力，大部分由无脊椎祖先所遗传。特异性免疫机制是由进化演进的，特异性免疫是从八目鳗经过系统发育阶梯到人类的所有脊椎动物的普遍特性。总而言之，特异性免疫机制构成了适应性免疫。

表 1-1 生理学的免疫机制

非特异的一先天免疫性 (多型核白细胞、单核细胞、淋巴细胞)	特异的一适应免疫性 (淋巴细胞、浆细胞)
炎症反应	细胞免疫
趋化性	延缓型超敏反应
吞噬作用	同种异体移植排斥
细胞内杀灭	体液免疫
抗微生物物质	免疫球蛋白的生成 (IgM、IgG、 IgA、IgE、IgD)
溶菌酶	
干扰素	

本章针对正常免疫反应的细胞活动方面，将提纲挈领地加以广泛说明，所涉及的资料多数取自动物实验，只要有可

能，也应用人体研究的资料。在免疫生物学中缺乏细胞活动统一模式，许多重要的问题仍有待于解答。在这里所叙述的，仅代表一种合理的应用假说，它提供了一些有用的基础，据此讨论以下所概括的内容。

一、适应性免疫的特异性免疫反应

人体淋巴组织负责构成适应性免疫的特异性免疫机制的基础。淋巴组织既可当作是中央的组织，也可当作外周组织形式¹。中央淋巴组织是直接来源于肠上皮或与肠上皮紧密结合的组织。中央淋巴样组织主要的代表是胸腺，它是由第三和第四咽裂囊发育而来的。外周淋巴组织位于脾和淋巴结，外周淋巴组织中的主要细胞是小淋巴细胞。

小淋巴细胞已明确有二种不同功能的群体。二种群体在形态上是难以区别的，其中一种细胞的发育依赖于胸腺，负责延缓型超敏感性和同种异体移植排斥的细胞免疫反应，称为胸腺依赖淋巴组织。小淋巴细胞中的第二种不同的群体，针对抗原刺激而产生体液抗体，称为免疫球蛋白生成性淋巴组织。在鸡，这种类型的细胞发育是受腔上囊影响的。腔上囊是一种与后肠连接的中央淋巴器官。在人类和其它哺乳动物，未证实有与腔上囊相类似的中央淋巴组织，但很可能它是存在的。

由于抗体生成（体液免疫）和延缓性超敏感性（细胞免疫）是两种基本不同的免疫过程的学说，才得出以上的概念。有一些卓越的实验明显的支持上述概念。有关支持免疫系统两种成分学说的某些实验发现，将予简略介绍。

抗原刺激引起延缓型超敏感性或抗体形成，或是两种反应兼而有之。豚鼠的延缓型超敏感性可以被苯-O-偶

氮磺酸-豚鼠白蛋白-诱导，但无抗体形成²。人体Ⅲ型肺炎双球菌荚膜多糖可引起速发的体液抗体，但无显著的延缓型超敏感性。在豚鼠中，从用多糖免疫部位引流的淋巴结（仅仅引起抗体反应），与从用一种化学药物免疫部位引流的淋巴结（仅仅引起一种延缓型超敏感反应），有明显不同的组织学反应³。在第一种情况下，与生发中心形成有关的淋巴滤泡出现增大和髓浆细胞增生；而在第二种情况下，淋巴滤泡保持不变，但在付皮质区有大量嗜派若宁细胞活跃的有丝分裂，这些细胞的一部分进一步分化变成小淋巴细胞。

在小鼠同种异体移植物存活的研究中，获得了相类似的结果⁴。在移植物出现排斥以前，在排放的淋巴结的皮质内区观察到大量的嗜派若宁细胞。当移植物将近于破坏时，生发中心发展起来，同时淋巴结髓质中出现浆细胞，并在移植动物的血清中首次测到同种抗体。有趣的是，新生小鼠切除胸腺以后，虽然生发中心形成，浆细胞发育和对保留某些体液抗体的形成似无影响，但排斥同种异体移植物的能力和嗜派若宁细胞反应的发展出现干扰⁵。

关于体液和细胞免疫存在不同细胞起源的论点，进一步被某些人体先天的和遗传的畸形研究所支持。DiGeorge⁶描述了副甲状腺和胸腺发育不全为特征的症候群。这些腺体分别来自第三和第四咽囊。一种先天的畸变可明显地阻碍两者的胚胎发育。受影响的婴儿显示出明显的免疫学畸形⁷。体液免疫是完全的，但对新抗原发生延缓型超敏感性则无能为力，对已建立的延缓型超敏感性也不能出现皮肤反应，同种异体移植排斥能力大为减小。胸腺先天性缺陷是与淋巴结皮质下层（胸腺依赖⁸）区域细胞的缺乏有关。

从胸腺移出的细胞有局限于淋巴结皮质内区的倾向。实验动物中曾看到这一区域的可因胸导管瘘的慢性排空、胸腺切除或抗淋巴细胞血清的处理而使细胞缺乏。这些情况，正如 DiGeorge 综合症一样，浅皮质的生发中心活性和淋巴结髓质的浆细胞仍完整无缺。已经发现胸腺的同种异体移植能校正患 DiGeorge 综合症的胎儿淋巴细胞功能异常^{8,9}。移植的胸腺虽然不能向受体供应免疫活性细胞，但似乎可以恢复受体自体淋巴细胞的免疫能力⁸。

先天性无丙种球蛋白血症是一种几乎完全相反的情况，体液免疫降低，但细胞免疫并不消失。延缓型超敏感反应和同种异体移植排斥状态是正常的，此外，髓质浆细胞和皮质生发中心在组织学上是完整的。

根据适应免疫的两部分性质的概念，我们现在可以考虑组成这个系统的两部分中的每一个成分了。

(一) 体液免疫——抗体形成（免疫球蛋白生成的淋巴组织）

对抗原的体液反应至少由三个时相所组成，它们彼此交织、互相关连，但彼此仍能明确区分¹⁸。从抗原攻击到循环抗体首次出现的时间，称为诱导期或潜伏期。关于这一时相或者早期间隔中的细胞的免疫反应，存在着争论。较早的学说认为，细胞接触外来抗原以后出现增殖，产生抗体。新近认为，吞噬细胞在一定情况下参加作用。这些细胞的功能可能是对抗原进行最初的处理和加工，随后它们可能将抗原或抗原信息传递到形态学相似于小淋巴细胞的一种细胞。随着刺激经过吞噬细胞参与以后，淋巴细胞进行分化和分裂，结果产生抗体。抗体在浓度上迅速增长的这段时间称为产生期

或对数期。抗体产生的数量迅速增加到最高水平后，并保持一段时间不变，即进入抗体形成的稳定期。

体液抗体反应可看做是类似于神经反射弧的反应。它可以认为是由传入、中枢和传出三部分组成^{14,14a}。在反应的传入部分，存在着抗原捕捉细胞和具有抗体形成潜力细胞之间的反应。中枢结构由对抗原起反应的免疫活性细胞所组成。这些细胞可能来自具有免疫潜力的前驱细胞。反应的传出部分包括免疫活性细胞进一步的分化和增殖，结果形成抗体。

上述进程指出体液抗体形成的情况，并对参与细胞的功能加以说明。这些细胞能用经典血液学的形态学指标加以鉴别（虽然这个方法可能存在把一种复杂的细胞过程简化的缺点）。

进入组织的有抗体生成能力的抗原，首先遇到单核吞噬细胞。这些网状内皮细胞可能是下列两种类型中的一种：(1)周围血液循环中的单核吞噬细胞，即单核细胞，或(2)局部组织如淋巴结、骨髓、脾、皮下组织、肺泡、肾上腺和各种腔组织的巨噬细胞。肝的 Kupffer 细胞是一种相似类型的单核细胞。在人体周围血液中，这一些细胞的代表是单核细胞。单核细胞在玻璃容器中培养，可以见到分化为典型的巨噬细胞形态¹⁵。如果单核细胞离开循环血液，并留驻于淋巴组织中，在浆液腔的表面¹⁶或是炎症渗出液中¹⁷，可能出现类似的分化。

在以同位素标记的细胞进行动物实验的基础上，可认为肝的 Kupffer 细胞和肺泡巨噬细胞来自血液单核细胞。单核细胞从骨髓迅速分裂库中的所谓原单核细胞分化而来。单核细胞从骨髓进入循环，并且在自由运动中通过循环而进入血管外组织，在此变形成为巨噬细胞形态。延缓型敏感的大鼠

和豚鼠，靜脉注射致敏抗原，将引起血液单核细胞的增加(在开始下降以后)。这是因为骨髓中新细胞的释放，结果使单核细胞上升¹⁸。大鼠在捕获许多非抗原性物质以后，脾中细胞增殖¹⁹，说明在由单核细胞转化为巨噬细胞时发生有絲分裂，可见单核细胞或巨噬细胞起源于淋巴细胞的说法是极不可靠的。

在细胞转化中心问题上的混淆和矛盾的由来，可能是因为单核细胞或原单核细胞误认为是淋巴细胞所致。人体周围血液的单核细胞和肝与脾的巨噬细胞，在细胞表面带有一个IgG 接纳点²⁰。这个接纳点在淋巴细胞中不存在，它可能是一个有用的免疫学标记，用以区别单核细胞和淋巴细胞中的单核细胞。

一旦在血管外组织形成巨噬细胞，它的最后命运尚未肯定。它们可能在原位死亡，或返回周围血液再行循环。有些巨噬细胞可能在肉芽肿内外持续存在3个月，沒有发现细胞分裂、取代或死亡的情况²¹。

在抗原和抗原敏感细胞的关系中，巨噬细胞参与的确切性质有待进一步确定。从动物试验以及人类细胞体外培养观察，获得的实验资料支持两种细胞互相影响的某些见解。在用绵羊红血细胞免疫的小鼠脾脏中，观察到在巨噬细胞周围有淋巴细胞群，用电影摄影技术显示淋巴细胞在巨噬细胞表面运动(peripoleisis)和进入巨噬细胞质(emperipoleisis)的情况²²。淋巴细胞可能与巨噬细胞在一起，用由称作腹足(uropod)的细胞质突起与它们保持长时间的接触²³。腹足可能实际穿透进入巨噬细胞的细胞质。线状结构或微釘从腹足伸出，与接连淋巴细胞的物质接触^{23¹}。

免疫家兔淋巴结和脾组织的电子显微鏡观察，表明巨噬

细胞和淋巴细胞向细胞质的融合区域²⁴，说明存在细胞质内客物的转移。网状内皮系统的吞噬细胞利用吞噬作用和胞饮作用捕捉抗原和将抗原定位。摄入以后，抗原被结合在溶酶体上的酶所消化。

Nossal 研究了用 I^{125} 标记的沙门氏菌鞭毛抗原被小鼠淋巴结摄入的情况。他发现抗原借着胞饮作用或吞噬作用进入位于淋巴结髓质的巨噬细胞中。抗原被包涵体所阻留，其中有的是溶酶体，有的是更为复杂的吞噬溶酶体。通过这一过程所制备的抗原决定簇，可能跑向最近的一个抗原敏感细胞，激发抗体的产生。Nossal 假设这些髓性吞噬细胞是清扫细胞或守卫细胞。他对淋巴结皮质中具有长树突的巨噬细胞膜上的抗原定位特别重视。这些细胞发出细微的网丝交织穿过淋巴结皮质的初级滤泡。抗原的免疫原性，可能是由于这些连接到巨噬细胞的质膜上的抗原分子引起的^{26a}。

由于抗原敏感细胞连续在吞噬细胞附近移动，使保留于此吞噬细胞膜上的抗原能靠近而诱导产生抗体。事实上，生发中心处带有树枝状突起的巨噬细胞表面有抗原，抗体可以使这类细胞易于消化或保留此抗原于网状内皮细胞膜上。在抗原到达淋巴结之前，抗体可能已经遇到抗原，或者可能与淋巴结内的吞噬细胞发生嗜细胞接触。吞噬细胞可能具有免疫球蛋白的特异的表面受纳器²⁸，因此选择吞噬复被了抗体的抗原。巨噬细胞没有“免疫记忆”，它们对于控制一种细菌的二次暴露可能更为有效，然而，这是由于首次的细菌——巨噬细胞的接触，诱导细胞质酶的形成，有助于细胞内的杀灭，这个作用是非特异性的。

其它累积的实验材料，主张巨噬细胞在诱导抗体形成的吞噬细胞和抗原敏感细胞的细胞连续作用中，不止是一种简