

● 曹广文 杜 平 主编 ●

现代癌症生物治疗学



人民军医出版社

8750.1
2GW

7550/10

现代癌症生物治疗学

XIANDAI AIZHENG SHENGWU ZHILIAOXUE

主 编

曹广文 杜 平

编 者

曹广文 杜 平 戚中田

孔宪涛 吴清璇 杨文国

王雄彪 周炳荣

人民军医出版社

1995 • 北京

(京)新登字 128 号

图书在版编目(CIP)数据

现代癌症生物治疗学/曹广文,杜平主编. —北京:人民军医出版社,1995.11

ISBN 7-80020-567-3

I. 现… II. ①曹… ②杜… III. 癌-生物学-治疗 IV. R730.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(95)第 03573 号

人民军医出版社出版

(北京复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:8222916)

北京丰华印刷厂印刷

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:29·字数:699 千字

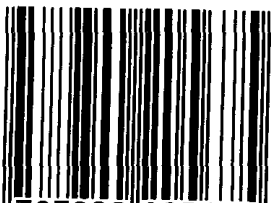
ISBN 7-80020-567-3

1995 年 11 月第 1 版 1995 年 11 月(北京)第 1 次印刷

印数:1~5000 定价:59.00 元

ISBN 7-80020-567-3/R·503

〔科技新书目:360—218 ⑧〕



9 787800 205675 >

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

这是一本现代抗癌生物治疗专著,主要包括:引论、细胞抗癌生物治疗、细胞素抗癌生物治疗、基因抗癌生物治疗和免疫抗癌生物治疗的基础与临床,共四篇 66 章。

本书具有内容丰富、取材新颖、论述清楚、理论易懂、方法具体可行等特点,反映了近年来国内外在抗癌生物治疗方面的新成果,对从事肿瘤和生物治疗学研究的基础和临床工作者及其医学生和研究生均有重要参考价值。

责任编辑 姚 磊

前 言

本世纪 80 年代在生命科学和医学科学领域内的重大成就之一,就是在医学分子生物学、分子免疫学、肿瘤学和细胞素学等发展的基础上迅猛兴起了一门崭新的学问——“生物疗法”,或称“生物调节疗法”(bioregulator therapy),甚或称“生物治疗学”。现代生物治疗学所研究的内容和范围既深又广,仅就抗癌生物治疗而言,它主要研究抗癌细胞、抗癌细胞素、抗癌基因及抗癌抗体等生物治疗的基础理论和临床应用与技术。近四五年来,国内外对生物治疗的研究进展真可谓是日新月异,学术会议频繁召开,专业杂志陆续出版,新理论、新概念和新技术的出现犹如雨后春笋。最近国内业已出版了《中国肿瘤生物治疗杂志》,以介绍这方面的研究进展。

尽管目前尚未将生物治疗研究视为一门独立学科并将其称为“生物治疗学”——这样的提法。但是,我们认为这门科学业已开始形成,并正在迅速发展。有关这门科学的基本概念和一般原理以及研究方法、研究对象和任务等内容,已在本书有关章节中介绍了我们的见解。

最后,尚应提及的是,这本书主要是为适应国内正在蓬勃开展生物治疗之需要,怀着“抛砖引玉”之目的,以较短的时间赶写出来的。肯定存在不少欠妥之处,切望读者谅解、指正!

主 编

1994 年 6 月于上海

目 录

引 论

一、生物疗法的基本概念·····	(1)
二、生物疗法的研究简史·····	(3)
三、生物疗法的一般原理·····	(4)
四、生物疗法的地位·····	(6)
五、问题和前景·····	(7)

第一篇 细胞抗癌生物治疗的基础与临床

第 1 章 概述 ·····	(9)
一、抗癌细胞在抗癌生物疗法中的地位·····	(9)
二、抗癌细胞的种类·····	(11)
三、抗癌细胞的抗癌原理·····	(16)
四、过继免疫疗法及相关抗癌细胞疗剂的选择·····	(18)
第 2 章 基础知识与技术 ·····	(21)
一、LAK/IL-2 抗癌疗法的基础知识 ·····	(21)
二、IL-2 活性测定方法 ·····	(25)
三、LAK 的细胞来源与分离方法 ·····	(29)
四、IL-2 的药代动力学 ·····	(31)
第 3 章 临床级 LAK 细胞的诱导及培养条件的控制 ·····	(36)
一、临床级 LAK 细胞的诱导 ·····	(36)
二、LAK 细胞培养的条件控制及自动化 LAK 细胞制备方法 ·····	(41)
三、LAK 活性测定方法及应注意的问题 ·····	(43)
四、LAK/IL-2 疗法的诞生 ·····	(47)
第 4 章 LAK/IL-2 抗癌临床应用(上) ·····	(51)
一、LAK/IL-2 对泌尿系癌症的疗法及疗效 ·····	(51)
二、LAK/IL-2 对恶性黑色素瘤的疗法及疗效 ·····	(55)
第 5 章 LAK/IL-2 抗癌临床应用(中) ·····	(60)
一、LAK/IL-2 对肝癌的疗法及疗效 ·····	(60)
二、LAK/IL-2 对直肠癌和其他消化道癌症的疗法与疗效 ·····	(63)
三、LAK/IL-2 对呼吸系癌症的疗法与疗效 ·····	(65)

第 6 章 LAK/IL-2 抗癌临床应用(下)	(69)
一、LAK/IL-2 对头颈部肿瘤的疗法与疗效	(69)
二、LAK/IL-2 对神经系统肿瘤的疗法与疗效	(72)
三、LAK/IL-2 对血液系统恶性肿瘤的疗法与疗效	(74)
四、LAK/IL-2 对妇科恶性肿瘤的疗法与疗效	(77)
第 7 章 LAK/IL-2 疗法存在的问题副作用及 IL-2 抑制物	(81)
一、LAK/IL-2 疗法存在的问题	(81)
二、LAK/IL-2 疗法的副作用及处理	(82)
三、血清中的 IL-2 抑制因子及其他	(86)
第 8 章 LAK/IL-2 疗法的改进措施	(91)
一、用药策略	(91)
二、几种现行疗法之间的关系	(92)
第 9 章 某些细胞素类 LAK 活性增强剂的效用与评价	(95)
一、白细胞介素类	(95)
二、TNF 类	(101)
三、IFN 类	(103)
四、CSF 类	(104)
第 10 章 微生物及其产物类 LAK 活性增强剂	(107)
一、菌类及其成分的体内抗肿瘤作用	(107)
二、菌类及其成分类 BRMs 临床应用的局限性	(110)
第 11 章 某些中药及其成分的效用及评价	(112)
一、中药及其成分在 LAK 细胞体外诱导过程中的作用	(112)
二、在体内对 LAK/IL-2 系统的作用	(113)
三、中药及其成分类 BRMs 的优缺点	(115)
第 12 章 化疗药及酶抑制剂类 LAK 活性增强剂的效用与评价	(118)
一、动物模型中的证据(免疫化疗的依据)	(118)
二、某些化疗药对人 LAK 细胞影响——免疫化疗的临床应用	(119)
三、免疫化疗机制	(120)
四、免疫放疗的可能性	(121)
五、酶抑制剂及其他类 LAK 活性增强剂的效用和评价	(121)
第 13 章 LAK/IL-2 用药方法改进	(124)
一、散射给药方案	(124)
二、聚射给药方案	(124)
三、散射给药联合聚射给药方案	(125)
四、调量用药方案	(125)
五、LAK/IL-2 疗法与其他抗癌疗法联合用药方案	(125)
六、配合用药方案	(126)
第 14 章 LAK/IL-2 疗法全身给药方案及最适用药剂量探索	(127)
一、概述	(127)

二、大剂量全身给药	(128)
三、低剂量全身给药	(132)
四、IL-2 肌肉注射及皮下注射	(133)
第 15 章 IL-2/LAK 疗法局部及联合用药方案	(134)
一、IL-2/LAK 疗法局部治疗方案	(134)
二、LAK/IL-2 为基础的联合给药方案	(136)
第 16 章 同种异体 LAK 细胞疗法及快速 LAK 细胞疗法	(139)
一、同种异体 LAK 细胞 IL-2 疗法的应用	(139)
二、快速 LAK/IL-2 疗法	(140)
第 17 章 A-LAK 细胞的特征制备及临床应用	(143)
一、A-LAK 细胞的基本特征	(143)
二、A-LAK 细胞的制备方法	(150)
三、A-LAK 细胞体内分布及临床应用	(151)
第 18 章 肿瘤浸润性淋巴细胞的基本特征	(156)
一、活化前 TIL 免疫学性质	(156)
二、TIL 的活化方法	(157)
三、活化后 TIL 免疫学性质	(158)
四、活化 TIL 分泌细胞素能力	(163)
第 19 章 肿瘤浸润淋巴细胞的分离培养及扩增	(165)
一、TIL 分离培养方法	(165)
二、增强 TIL 抗肿瘤能力及扩增能力的方法	(168)
第 20 章 TIL/IL-2 抗癌疗法的临床应用与前景	(175)
一、TIL $\pm$ IL-2 疗法临床应用现状	(175)
二、TIL/IL-2 的应用局限性及前景	(177)

第二篇 细胞素抗癌生物疗法的基础与临床

第 21 章 细胞素抗癌生物疗法的基本原理	(179)
一、细胞素的基本概念	(179)
二、细胞素的主要共同特性	(180)
三、细胞素抗癌生物疗法的机理	(180)
四、细胞素抗癌生物疗法的效果与特点	(181)
第 22 章 细胞素的网络功能与生物治疗	(184)
一、相互诱生的关系	(184)
二、细胞素相互调节细胞素受体的表达	(185)
三、细胞素间生物功能的协同与拮抗作用	(186)
四、不同细胞素的同功作用	(188)
五、调节免疫效应	(189)
第 23 章 干扰素的基本原理	(192)
一、基本概念	(192)

二、抗病毒作用机制	(194)
三、抗肿瘤的作用机制	(196)
四、免疫调节机制	(200)
第 24 章 干扰素的药物动力效应及用药方法	(206)
一、概述	(206)
二、干扰素的药物动力效应	(206)
三、干扰素的用药方法	(208)
第 25 章 干扰素的毒性和副作用	(211)
一、概述	(211)
二、毒副反应的类型	(211)
三、干扰素抗体的作用	(214)
四、与干扰素有关的自身免疫	(214)
五、结论	(214)
第 26 章 干扰素临床应用指征与范围	(216)
一、目前美国 FDA 批准的干扰素临床应用指征	(216)
二、目前其他国家批准的干扰素临床应用指征	(217)
三、尚未批准但应用有效的干扰素治疗指征	(218)
四、干扰素与其他疗法联合应用范围	(218)
第 27 章 干扰素对白血病的治疗	(221)
一、干扰素对毛细胞白血病的治疗	(221)
二、干扰素对慢性髓性白血病的治疗	(224)
三、干扰素对其他白血病的治疗	(225)
第 28 章 干扰素对多发性骨髓瘤和淋巴瘤的治疗	(227)
一、基本概念	(227)
二、干扰素对多发性骨髓瘤的治疗	(228)
三、干扰素对恶性淋巴瘤的治疗	(230)
四、干扰素对何杰金氏病的治疗	(232)
五、IFN- β 和 IFN- γ 的疗效	(232)
六、总结	(233)
第 29 章 干扰素对实体癌的治疗	(234)
一、概述	(234)
二、治疗方法与结果	(234)
三、结论	(238)
第 30 章 干扰素对皮肤癌的治疗	(240)
一、干扰素对尖锐湿疣的治疗	(240)
二、干扰素对基底细胞癌的治疗	(241)
三、干扰素对鳞状细胞癌的治疗	(244)
四、干扰素对黑色素瘤的治疗	(245)
五、结论	(245)

第 31 章 干扰素对艾滋病相关的卡波济肉瘤的治疗	(247)
一、基本概念	(247)
二、单用 α 干扰素的疗法和疗效	(248)
三、干扰素和叠氮胸苷联合应用的疗法与疗效	(249)
四、小结	(250)
第 32 章 γ 干扰素对慢性肉芽肿感染的预防	(252)
一、引言	(252)
二、基本概念	(253)
三、 γ 干扰素效用的体外研究	(253)
四、 γ 干扰素对 CGD 患者预防感染的效用	(254)
五、结论	(255)
第 33 章 干扰素对多发性硬化症的试治	(257)
一、引言	(257)
二、 γ 干扰素的免疫病理作用	(257)
三、 β 干扰素对 γ 干扰素活性的抑制作用	(258)
四、自然 α 干扰素的临床试治	(258)
五、自然和重组 β 干扰素的临床试治	(259)
六、小结	(259)
第 34 章 干扰素对某些罕见血液病的治疗	(260)
一、引言	(260)
二、干扰素对 EMC 的治疗	(260)
三、干扰素对 ET 的治疗	(261)
四、结论	(262)
第 35 章 克隆刺激因子抗癌疗法	(263)
一、概述	(263)
二、克隆刺激因子的基因和蛋白质	(263)
第 36 章 克隆刺激因子的生物活性作用	(266)
一、CSF 对正常血生成细胞的作用	(266)
二、CSF 对造血细胞的存活、分化和造血功能的作用	(268)
第 37 章 克隆刺激因子的基因表达与调节	(270)
一、概述	(270)
二、CSF 受体的特性	(271)
三、CSF 受体间的横向关系	(272)
第 38 章 克隆刺激因子与白血病的关系	(274)
一、CSF 受体与癌基因	(274)
二、白血病 CSF 基因和受体调节	(274)
三、CSF 与各型白血病的关系	(275)
第 39 章 克隆刺激因子对白血病治疗的动物试验	(279)
一、概述	(279)

二、CSF 疗法对动物造血系统的作用	(279)
第 40 章 克隆刺激因子对人类造血系统疾患的疗效	(284)
一、CSF 对 AIDS 病患者的疗效	(284)
二、CSF 对骨髓发育不全综合征患者的疗效	(284)
三、CSF 对化疗癌症患者的疗效	(285)

第三篇 抗癌基因治疗的基础与临床

第 41 章 抗癌基因治疗的新思维	(289)
一、概述	(289)
二、癌症的发生与发展	(289)
三、基因治疗的策略与效用	(290)
第 42 章 癌基因的基本知识	(293)
一、癌基因的分类和命名	(293)
二、病毒癌基因(V-onc)	(294)
三、细胞癌基因(C-onc)	(296)
第 43 章 原癌基因的激活与肿瘤的发生	(301)
一、原癌基因的激活	(301)
二、癌基因在肿瘤发生中的作用	(302)
第 44 章 抗癌基因及其与癌基因的相互作用	(304)
一、肿瘤抑制基因的鉴定	(304)
二、现知的几种肿瘤抑制基因	(306)
三、肿瘤抑制基因在遗传性癌症和散发性癌症中的证据	(308)
四、肿瘤抑制基因的作用	(309)
五、癌基因与抗癌基因的相互作用	(309)
第 45 章 癌症基因治疗的基本策略	(312)
一、概述	(312)
二、基本策略	(313)
第 46 章 癌症基因治疗的手段	(317)
一、基因治疗的历史和现状	(317)
二、基因治疗的原理和安全问题	(318)
三、基因操作方法	(319)
第 47 章 受体细胞的选择及基因治疗前景	(330)
一、受体细胞的选择	(330)
二、基因治疗成功的基本条件	(331)
三、基因治疗的前景	(332)
四、人类基因治疗的困难	(333)
第 48 章 细胞素转基因抗癌治疗	(335)
一、细胞素转基因疗法的基本思路	(335)
二、可能存在的问题	(336)

三、细胞素基因转移前的准备	(336)
四、细胞素基因导入受体细胞	(340)
第 49 章 以淋巴源性细胞为受体细胞的肿瘤细胞素基因疗法	(343)
一、免疫记忆性 Th 细胞	(343)
二、TIL 源性 LAK 细胞	(344)
三、PBL 源性 LAK 细胞	(347)
第 50 章 以肿瘤细胞为受体的抗癌细胞素基因疗法	(348)
一、抗癌细胞素导入肿瘤细胞的研究状况	(348)
二、抗癌细胞素基因导入肿瘤间质纤维母细胞	(354)
第 51 章 肿瘤组织特异性基因治疗	(356)
一、肿瘤相关抗原单抗介导的脂质体基因传递系统	(357)
二、靶细胞表面受体之配基介导的多聚物基因传递系统	(357)
三、利用组织代谢特性构建组织特异性目的基因表达载体	(358)
第 52 章 前药转换基因在癌基因治疗中的应用	(364)
一、胞嘧啶脱氨酶(CD)基因	(364)
二、疱疹病毒 TK 基因	(368)
第 53 章 癌症基因治疗的临床应用现况	(376)
一、概述	(376)
二、以细胞素基因为目的基因的抗癌基因治疗方案	(377)
三、以前药转换酶基因为目的基因的前药转换基因治疗	(381)
四、以反义序列为目的基因的肿瘤直接基因治疗	(382)
五、以肿瘤抑制基因为目的基因的肿瘤直接基因治疗	(382)
六、应用 HLA-B ₇ 基因为目的基因的肿瘤基因治疗	(382)
七、以 MDR-1 为目的基因的化疗保护性基因治疗	(383)
第 54 章 其他疾病基因治疗研究概况	(385)
一、单基因遗传疾病的基因治疗	(385)
二、多基因异常疾病	(386)
三、病毒病的基因治疗	(386)

第四篇 抗体抗癌生物治疗的基础与临床

第 55 章 肿瘤抗原的基本概念	(389)
一、被 T 细胞识别的肿瘤抗原	(390)
二、被 B 细胞识别的肿瘤抗原	(391)
三、肝癌相关抗原	(392)
四、癌基因产物	(392)
第 56 章 肿瘤相关普通型单克隆抗体抗癌生物治疗	(395)
一、用于白血病和淋巴瘤骨髓移植的治疗	(395)
二、抗癌单抗直接用于肿瘤治疗	(397)
第 57 章 CD ₃ 单克隆抗体抗癌治疗	(401)

一、CD ₃ 抗原	(401)
二、CD ₃ 单抗活化 T 细胞增强 T 细胞细胞素的分泌	(401)
三、CD ₃ 单抗可诱导和增强 LAK 活性	(401)
第 58 章 双特异抗体的抗癌治疗	(404)
一、BsAb 制备方法	(404)
二、BsAb 的抗癌效用	(405)
第 59 章 基因重组抗体及优化抗体的抗癌治疗	(409)
一、基因重组人鼠嵌合抗体	(409)
二、基因工程双特异抗体	(413)
三、小分子抗体和单链抗体	(413)
四、优化抗体抗癌治疗	(415)
第 60 章 EGF-R 单抗对癌症的治疗	(418)
一、基本概念	(418)
二、致癌相关证据	(419)
三、试治结果	(420)
第 61 章 免疫毒素及“弹头”药物的种类与特性	(422)
一、概述	(422)
二、细菌和植物“自然”毒素类	(422)
三、某些化疗药物类	(423)
四、放疗药物类	(424)
五、细胞毒细胞类	(424)
第 62 章 前药转换酶的作用	(426)
一、单抗-碱性磷酸酶交联物	(426)
二、单抗-羧肽酶偶联物	(426)
三、单抗-青霉素 V 酰胺酶偶联物	(428)
四、胞嘧啶脱氨酶-单抗偶联物	(429)
第 63 章 抗体与“弹头”的连接(IT 的制备)	(431)
一、化学交联法	(431)
二、基因工程 IT-重组 IT 的制备	(432)
第 64 章 免疫毒素的抗癌作用途径及药代动力学	(435)
一、IT 的人体药代动力学	(435)
二、IT 与肿瘤靶细胞的结合、摄入及胞内代谢过程	(435)
三、IT 在肿瘤靶细胞胞液中转位(易位)	(436)
四、IT 在细胞内的作用环节	(436)
第 65 章 免疫毒素抗癌治疗的体外及临床前研究	(438)
一、体外研究-IT 对各种肿瘤的特异性杀伤作用	(438)
二、临床前研究——体内研究	(440)
三、增强 IT 体内抗肿瘤效果的因素	(443)
第 66 章 免疫毒素抗癌治疗临床应用现状与前景	(445)

一、IT 在临床上对几种肿瘤的治疗状况	(445)
二、肿瘤 IT 疗法存在的问题及初步解决方法	(447)
三、IT 体内应用的毒副作用	(447)
四、人体对 IT 的免疫反应	(448)

引 论

在癌症的生物治疗史上,给人印象最深的主要有这样几件事:其一、在上一世纪末至本世纪 30 年代,Willam Coley 及其继承者 Coley nauts 用“Coley 毒素”治疗那些无法治疗的晚期癌症,在可分析的 200 多例各种癌症病人中,竟有 30 多例被治愈,并且生活了 30 年以上;其二、在本世纪 80 年代初,Guesada 等人用 IFN- α 治疗毛细胞白血病,竟使治疗有效率(CR+PR)达到 90%以上;其三、也是在本世纪 80 年中期 Rosenberg 等人用 LAK/IL-2 治疗那些用现有其他方法治疗无效的晚期转移性癌症病人,竟可使一部分病人得以部分缓解(42/228 例)和完全缓解(9/228 例)。

上述“Coley 疗法”,可算为“早期生物疗法”的一个代表,IFN 和 LAK/IL-2 疗法则是“现代生物疗法”的两个例子。到目前为止,用 IFNs 治疗的癌症已愈 10 000 余例,近 20 多种癌症,其疗效大至可分为“疗效良好者”、“疗效中等者”和“疗效不明显者”三大类。用 LAK/IL-2 治疗的癌症已愈 10 000 余例,约 10 多种癌症,其疗效主要集中在用其它方法治疗无效的晚期恶性肿瘤上。此外,近年来,国内外正在研究细胞素“转基因疗法”,其初步结果令人鼓舞。

在癌症的现代生物疗法中,IFNs 是研究得最多的,现在得到各有关国家政府正式批准的临床适用指征,认为有明显疗效的癌症有 20 种以上。此外,对人类危害最大的病毒性肝炎特别是其中的慢性乙肝和丙肝,目前被认为 IFN- α 是唯一的有效药物,并且其临床应用亦已获得各有关国家政府正式批准。

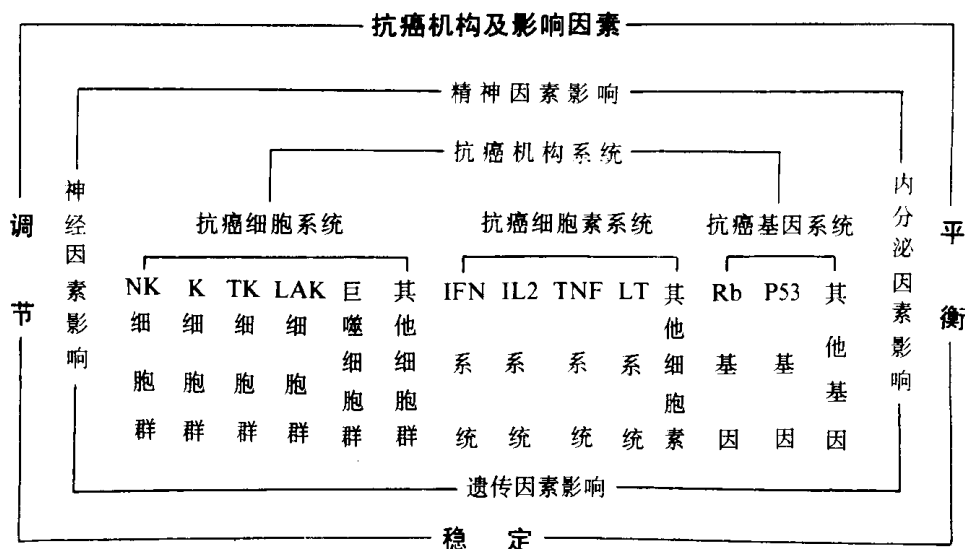
众所周知,恶性肿瘤和严重病毒病,一直是医学科学和生物科学领域内的“老大难”问题。现在,总算初步找到了对部分癌症和部分病毒性疾病的有效疗法——生物疗法。我们认为,这是一件了不起的事!因此,现在国内外已掀起了对生物疗法的蓬勃热潮,研究进展非常迅速,专著和刊物不断增多。为此,我们拟对这方面的知识,作一比较全面,系统的介绍和论述。

一、生物疗法的基本概念

我们这里所说的生物疗法或生物治疗系指的“抗癌生物疗法”,简称“生物疗法”。“生物疗法”(biotherapy)亦称“生物调节疗法(bioregulator therapy)”,目前,还没有一个统一公认的定义。我们认为所谓“生物疗法”或“生物治疗”,简言之,就是指的运用“抗癌机构”的某种或某些成员对“抗癌机构”进行反应调节而使其得以平衡、稳定的一种治疗。我们觉得这个定义虽简明扼要,但还不够完善,有待于进一步修改和补充。

应当指出的是,在上述定义中,我们提出了一个重要概念这就是关于作为癌症生物治疗的核心基础——“抗癌机构”的概念。人和生物体内的“抗癌机构”相当复杂,从结构和功能来说它

是一个相当庞大的网络系统,并在这个大系统下,又有由众多有关成员所构成的“网络子系统”。目前,对“抗癌机构”的研究还刚刚开始,被应用于临床治疗的“抗癌机构成员”还为数不多。但是,随着对“抗癌机构”的基础和临床研究的不断扩大和深入,其前景是诱人的。为明起见,我们不防根据现有的资料,将其所说的“抗癌机构”,以一简图示意如下(见图引-1)。



图引 1 抗癌机构及其影响因素示意图

目前,对抗癌生物疗法的研究,主要都是集中在现在所知道的“抗癌机构”的“4个子系统”方面,即“抗癌细胞疗法”、“抗癌细胞素疗法”和“抗癌基因疗法”。此外还有正在研究中的“抗癌抗体疗法”。有关这些研究,将在本书中详细介绍和评述,这里只简要提及下列几个问题。

第一,关于生物疗法的基本特点问题:生物疗法所应用的制剂是生物体内的“自己物质”,它与放(化)疗的根本区别在于:它对机体的正常组织、细胞、特别是免疫结构与功能和骨髓造血系统的结构与功能,非但没有进行性的损害作用,而且还有调节、增强作用。大家知道,放化疗则与此不同,它是一种非选择性的“损伤性疗法”,在破坏癌组织的同时,亦损伤了机体的正常组织细胞,并且往往因骨髓造血系统和免疫结构与功能遭到严重损害而导致严重后果。

第二,关于抗癌机构的网络功能问题:目前研究较多的是细胞素的网络结构与功能,其它方面还研究得较少。所谓“细胞素网络”(cytokine network),简单地说来,就是指各种细胞素之间在结构与功能上的某些相互关系。这些关系相当复杂,不仅在各个群系内部各分子间有着错综复杂的相互关系,而且在各个群系之间亦存在着纵横交错的关系。这种网络关系归纳起来,主要有:①细胞素诱导细胞素(如 IFN- α 可诱导 IL-1、IFN- γ 可诱导 IFN- α 、TNF,等);②细胞素相互调节其受体的表达(如 IFN- α 、 β 、 γ 对各自本身的受体都为负调节,而对 TNF、IL-1 和 IL-2 的受体则为正调节,等);③细胞素功能的协同与拮抗作用(如 TNF+IFN- α 、IFN- α +IFN- γ 为协同作用;INF- β +TNF、IFN- α +IFN- β 则为拮抗作用;等);④不同细胞素之间的相同作用(如 TNF、LT、LT1 都有抗瘤细胞的细胞毒作用,等);⑤调节免疫效应(如 IFNs 可以调节免疫监视功能、免疫防卫功能和免疫自稳功能,等)。总之,当我们应用某种细胞素进行治疗时,既要看到这种细胞素本身的作用,又要看到它与其它细胞素之间的网络功能。

第三,关于影响因素问题:癌症的发生和发展受精神因素、神经因素、内分泌因素和遗传因素等的影响,这方面已有专书论述,我们基本上赞成这一观点,但因对这方面的问题没有研究

过,故无法加以评述。

二、生物疗法的研究简史

癌症的生物疗法研究史可以追溯到 17 世纪晚期,如果把中医学的抗癌生物疗法计算在内,其研究时间可能就更长了。但是,具有充分科学根据的现代生物疗法,还只是在近 10 多年来才兴起的。有关癌症的生物疗法的历史文献和最近的文献很多,我们在这里不打算作全面、系统的回顾,而只拟就几个主要方面,作一简要回顾性的论述。

(一)第一代生物疗法

按其在历史上的影响和疗效来看,我们认为能够称得上抗癌第一代生物疗法的当推“Coley 疗法”(1889)。早在 Coley 疗法之前,有位法国巴黎的内科医生 Dupper(1794)曾记述了这样一个有趣的病例:“一个成年女病人,患了不能手术切除的乳腺癌,应用了(当时)最有效的药物治疗,均不见效。……失去了一切治愈的希望……一个偶然的的机会,病人发生腿部细菌感染并形成脓肿,发现乳腺癌逐渐缩小并最终消失。当腿部脓肿治愈后,乳癌又复发。在原脓肿部位造成人工感染,乳腺癌已逐渐消失……”。在此同时,还有许多类似的报道,如胃癌病人患伤寒症后,肿瘤常得以永久性的消失,等。

到 19 世纪末,德国的 Fehleisen 及美国的 Coley 亦发现了许多与上述相类似的病例,并总结出以诱导人工感染用于治疗晚期癌症的方法。但遗憾的是,尽管用此法治疗癌症亦取得了一定的效果,但人工细菌感染往往不易控制,有些病人没有死于癌症,反而死于人工感染。所以,1893 年,Coley 改用杀死的化脓性链球菌及灵杆菌滤液来治疗癌症病人,这种疗法继尔便称为“Coley 疗法”,所用的制剂称为“Coley 毒素”。1934 年美国医学协会规定只有 Coley 毒素才能用于肿瘤的全身治疗,充分肯定了 Coley 毒素在癌症治疗中的应用价值,至今在美国仍有此种制剂的出售。Coley 用这种疗法在 40 多年中治疗了 1200 多例各种不同的癌症病人,在他去世后他的女儿 Helen Coley Nauts 继承父业,她总结了 1200 多例中的 270 例,并对治愈的 30 例作了详细报道。这 30 例病人所患的癌症包括肉瘤、癌、黑色素瘤和巨细胞瘤等,并且都是无法手术的转移性癌。特别重要的是,这些病人都活了 30 年以上,最后死于与此无关的疾病。

Coley 疗法的缺点是,在注射 Coley 毒素后,病人要发热,寒战愈厉害,它的疗效才越好;同时这种商品制剂粗陋、不标准也不稳定。所以,这种疗法在化疗、放疗出现后,它就逐渐被竞争下去了。但是,Coley 疗法所获得的奇迹般的疗效,却鼓舞和启迪人们进一步去研究、探索新的疗法。

(二)第二代生物疗法

第二代生物疗法,是在本世纪 50 年代后期才逐渐兴起的,用得较多、较广的主要是短小棒杆菌疗法、卡介苗(BCG)疗法、转移因子(TF)疗法和免疫核糖核酸(iRNA)疗法等。

1. 短小棒杆菌疗法:自从 50 年代晚期至 60 年代初期相继证明短小棒杆菌具有增强单核吞噬细胞的吞噬活性及能抑制某些肿瘤细胞的生长作用后,随即就陆续有人应用短小棒杆菌制剂来试治某些癌症。被试治过的癌症大多都是转移性的晚期癌症,其种类主要有转移性乳腺癌、肺鳞状上皮癌、肺燕麦细胞癌、晚期肺癌、黑色素瘤、肠胃肿瘤和淋巴瘤等。其临床效果、总的说来,虽然各家都认为有一些疗效,但不甚明显。

2. BCG 疗法:BCG 是一种与细胞免疫有关的非特异性免疫刺激剂。自 60 年代 Mathe 等