



肿瘤免疫研究进展

ZHONGLIU MIANYI YANJIU JINZHAN

主编 王建六 王一飞 孔红霞 河南医科大学出版社

R150.3
1151

肿瘤免疫研究进展

主 编 王建六 王一飞 孔红霞

副主编 (以姓氏笔划为序)

万鼎铭 朱 琳 有凤芝 许亚娟

任景丽 李 杰 赵书民 康志媛

贾 玲 袁维华 商顺明 董学斌

4/8801



A0287003

河南医科大学出版社

• 郑州 •

肿瘤免疫研究进展

主 编 王建六 王一飞 孔红霞

责任编辑 何俊森 李喜婷

责任监制 张 超

河南医科大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

邮政编码 450052 电话(0371)6988300

郑州市邙山书刊商标装潢厂印刷

开本 850×1168 1/32 11 印张 286 千字

1997 年 7 月第 1 版 1997 年 7 月第 1 次印刷

印数:1—4 000

ISBN 7-81048-148-7/R·145

定价 16.30 元

编者单位 (以姓氏笔划为序)

万鼎铭	山东医科大学附属医院	血液学博士
王一飞	河南医科大学博士后流动站	肿瘤药理学博士
孔红霞	河南医科大学第三附属医院	妇产科硕士
王建六	河南医科大学第三附属医院	妇科肿瘤博士
朱琳	河南医科大学博士后流动站	生理学博士
有凤芝	河南医科大学第三附属医院	妇女保健硕士
许亚娟	郑州市第二人民医院妇产科	主治医师
任景丽	河南医科大学第二附属医院	肿瘤病理硕士
李杰	大连医科大学第二附属医院	肿瘤学博士
赵书民	河南医科大学博士后流动站	肿瘤学博士
康志媛	河南省太康县人民医院妇产科	主治医师
袁维华	河南医科大学博士后流动站	肿瘤免疫学博士
贾玲	郑州市第二人民医院	副主任医师
商顺明	河南省焦作市第二人民医院	肿瘤科主治医师
董学斌	大连医科大学第二附属医院	血液学博士

序

70年代中期,杂交瘤技术的建立成功地制备了单克隆抗体,并很快运用于肿瘤诊断和治疗,推动了肿瘤学研究的发展。80年代末,分子生物学技术的不断完善和推广,为肿瘤学及免疫学研究提供了一种非常有用的工具,促使肿瘤免疫学研究发生了革命性变化。肿瘤免疫研究水平已是医学研究先进水平的象征之一。

我校数位从事肿瘤免疫学研究的博士后、博士生及硕士生,将多年研究经验及国内外进展概况进行总结,出版成册。该书26万余字,分11章,内容涉及肿瘤免疫学领域的基础研究进展及其临床应用,以专题形式编写,独立成章,既有他人的观点,又有自己的见解,具有一定的学术价值。

这批“学生军”初出茅庐,乐于奉献,甚为他们的敬业精神和较高的学术水平而高兴,故乐于作序。相信此书的出版,会给国内广大肿瘤免疫工作者以帮助。

吴逸明

1996-12

前 言

随着分子生物学和免疫学的迅猛发展,肿瘤免疫学的研究已成为医学研究领域倍受关注的课题。为了及时将国内外有关肿瘤免疫研究的新观点、新学说及临床应用的新进展介绍给广大肿瘤免疫工作者,特编写本书。

本书以肿瘤免疫学诊断、免疫治疗和预防为重点,对2个网络学说,即独特型-抗独特型网络和细胞因子网络学说,在肿瘤免疫中的应用进展进行了较详细的阐述,并用较多的篇幅介绍了肿瘤的免疫治疗,包括细胞因子疗法、过继细胞免疫治疗及基因治疗,对其临床应用标准、方法及效果着重予以描述。本书力求较全面地反映国内外最新进展,主要编写人员为博士后工作者、博士生和硕士生,分别从事肿瘤免疫不同方面的研究。鉴于多数编者从事研究的时间及知识范围所限,加之肿瘤免疫研究领域知识更新甚快,错误与不当之处在所难免,如能得到同行专家和读者的批评指正,我们将不胜感激。

本书的出版,得到了河南医科大学学校领导的大力支持,吴逸明校长特为之作序,在此表示衷心的感谢!

编者

1996-12

目 录

第一章 免疫网络学说在肿瘤免疫中的研究现状	1
第一节 独特型网络的基本概念	1
一、独特型和抗独特型	1
二、独特型网络及特性	4
三、抗独特型抗体类型及作用	7
第二节 抗独特型反应在肿瘤免疫研究中的应用	11
一、抗独特型反应与肿瘤免疫的历史回顾	11
二、内映像型抗独特型抗体	12
三、抗调节独特型抗体的作用	16
四、抗独特型反应的其他作用	17
第二章 肿瘤抗独特型疫苗研究进展	27
第一节 人类肿瘤疫苗研究历史	27
第二节 人类肿瘤疫苗种类及研究现状	28
一、瘤细胞疫苗	28
二、肿瘤相关病毒疫苗	30
三、肿瘤抗原疫苗	31
四、基因工程疫苗	32
五、免疫佐剂在肿瘤疫苗中的作用	34
第三节 肿瘤抗独特型抗体疫苗实验研究进展	35
一、肿瘤内映像型抗独特型抗体疫苗作用的研究	35
二、内映像型抗独特型抗体调节	

抗肿瘤免疫应答研究进展·····	37
第四节 内映像型抗独特型抗体疫苗临床(Ⅰ,Ⅱ期)试验·····	40
一、大肠癌·····	40
二、恶性黑色素瘤·····	43
三、恶性淋巴瘤·····	44
四、卵巢癌·····	45
第三章 细胞凋亡与肿瘤·····	58
第一节 细胞凋亡概念·····	58
第二节 细胞凋亡形态学特征·····	59
第三节 细胞凋亡与肿瘤发生·····	60
第四节 细胞凋亡与癌基因及抑癌基因·····	62
一、癌基因 bcl_2 ·····	63
二、癌基因 $c - myc$ ·····	65
三、 $p53$ 基因·····	66
四、 Ced 基因·····	68
五、 $TGF - \beta_1$ 基因·····	69
六、 $Fas/apo - 1$ 细胞膜抗原·····	69
第五节 细胞凋亡与免疫系统·····	70
一、细胞凋亡的免疫学诱导·····	70
二、细胞凋亡与淋巴系统·····	71
三、与细胞凋亡相关抗原及受体·····	72
第六节 肿瘤细胞凋亡的诱导·····	73
一、肿瘤组织自发产生的细胞凋亡·····	74
二、烷化剂诱导的肿瘤细胞凋亡·····	74
三、抗代谢药物诱导的肿瘤细胞凋亡·····	74
四、激素和细胞因子诱导的肿瘤细胞凋亡·····	75
五、放疗诱导的肿瘤细胞凋亡·····	76

六、高温治疗诱导的肿瘤细胞凋亡	76
七、细胞毒 T 淋巴细胞引起的肿瘤细胞凋亡	76
第四章 肿瘤免疫学诊断进展	86
第一节 常用免疫学诊断方法	87
一、免疫组织化学检查方法	87
二、血清免疫学检查方法	90
第二节 上皮性抗原标记物	91
一、肿瘤相关抗原、胚胎性癌抗原及分化抗原	91
二、生长因子类	101
三、癌基因产物	103
四、激素类	109
五、酶类	111
六、受体类	113
七、其他	114
第三节 软组织肿瘤标记物	115
一、波型蛋白	116
二、肌源性抗原	116
三、血管源性抗原	118
四、神经内分泌细胞抗原	118
五、组织细胞抗原	122
六、细胞表面分子	122
第五章 细胞因子抗肿瘤作用研究现状	136
第一节 细胞因子概念及抗肿瘤作用	136
一、细胞因子概念	136
二、细胞因子抗肿瘤机理	137
三、细胞因子对恶性肿瘤的疗效	138
第二节 干扰素抗肿瘤作用	139
一、干扰素的生物学特性	139

二、干扰素抗肿瘤机理	141
三、干扰素在肿瘤治疗中的应用	143
第三节 肿瘤坏死因子抗肿瘤作用	146
一、肿瘤坏死因子的生物学特性	146
二、肿瘤坏死因子的抗肿瘤作用	147
三、肿瘤坏死因子临床应用现状	148
第四节 克隆刺激因子对肿瘤的作用	149
一、克隆刺激因子的生物学特性	150
二、克隆刺激因子与白血病的关系	152
三、克隆刺激因子治疗白血病的动物实验和临床应用 ...	152
第五节 生长转化因子抗肿瘤作用	154
一、生长转化因子的特性	154
二、生长转化因子与细胞恶性转化的关系	155
第六节 白细胞介素对肿瘤的作用	156
一、白细胞介素 1	156
二、白细胞介素 4	159
三、白细胞介素 5	160
四、白细胞介素 6	160
第六章 细胞因子网络及其在肿瘤研究中的应用	169
第一节 细胞因子网络	169
一、细胞因子网络概述	169
二、产生细胞因子的细胞种类	170
三、常见细胞因子介导的生物活性	171
四、常见细胞因子网络	171
第二节 细胞因子相互诱生	175
一、干扰素诱生细胞因子及活性	177
二、肿瘤坏死因子诱生细胞因子及活性	177
三、白细胞介素 - 1 诱生细胞因子及活性	178

四、其他白细胞介素诱生的细胞因子及其活性	178
五、克隆刺激因子及转化生长因子- β	
诱生细胞因子及活性	178
第三节 细胞因子对相关受体的调控作用	179
一、干扰素的调控作用	179
二、肿瘤坏死因子的调控作用	179
三、白细胞介素的调控作用	179
四、克隆刺激因子的调控作用	180
第四节 细胞因子生物学活性的相互作用	180
一、细胞因子间在抑制细胞增殖中的相互作用	180
二、细胞因子间在促有丝分裂中的相互作用	181
三、细胞因子间在抗病毒中的相互作用	181
四、细胞因子间在免疫效应细胞功能中的相互作用	181
五、细胞因子对血管内皮的作用	182
六、细胞因子间在细胞分化中的相互作用	182
七、细胞因子间在诱导 MHC 中的相互作用	182
八、细胞因子间在前列腺素产生中的相互作用	183
第五节 细胞因子网络在肿瘤研究中的应用	184
一、肿瘤实验性动物研究	184
二、肿瘤临床研究	187
三、细胞因子在肿瘤恶变过程中的作用	188
四、细胞因子抗肿瘤疗法研究趋势	190
第七章 肿瘤过继细胞免疫治疗现状(上)	194
第一节 概述	194
第二节 LAK 细胞制备	196
一、LAK 细胞来源与分离方法	196
二、LAK 细胞诱导	199
三、LAK 细胞制备	201

四、LAK 细胞冻存	202
第三节 LAK 细胞生物学特性研究	202
一、LAK 细胞性质	202
二、LAK 细胞的靶细胞特异性	203
三、LAK 细胞抗肿瘤作用机理	204
第四节 LAK/IL-2 联合疗法	205
一、LAK/IL-2 疗法的诞生	205
二、LAK/IL-2 疗法用药方案	206
三、LAK/IL-2 疗法的副作用	208
第五节 LAK/IL-2 疗法临床应用现状	209
一、消化系统恶性肿瘤	209
二、呼吸系统恶性肿瘤	212
三、血液系统恶性肿瘤	213
四、泌尿系统恶性肿瘤	214
五、妇科恶性肿瘤	216
六、神经系统肿瘤	217
七、头颈部肿瘤	219
八、恶性黑色素瘤	219
第六节 A-LAK 细胞特征及临床应用	221
一、A-LAK 细胞基本特征	221
二、A-LAK 细胞制备方法	223
三、A-LAK/IL-2 疗法临床应用	224
第八章 肿瘤过继细胞免疫治疗现状(下)	230
第一节 肿瘤浸润淋巴细胞的基本特征	230
一、活化前 TIL 免疫学性质	230
二、活化后 TIL 免疫学性质	231
第二节 TIL 分离培养及扩增	234
一、TIL 分离培养方法	234

二、TIL 抗瘤能力增强方法·····	237
第三节 TIL 临床应用现状·····	240
一、TIL/IL-2 疗法临床疗效·····	240
二、TIL/IL-2 主要毒副反应·····	243
三、TIL/IL-2 疗法存在问题及前景·····	244
第四节 CD ₃ 单抗激活的杀伤细胞研究进展·····	245
一、简介·····	245
二、CD ₃ 抗原及抗 CD ₃ 单克隆抗体·····	245
三、CD ₃ AK 细胞生物学特性·····	246
四、CD ₃ AK 细胞制备·····	246
五、CD ₃ AK 细胞抗肿瘤作用及临床应用前景·····	246
第九章 肿瘤基因治疗·····	252
第一节 基因治疗概述·····	252
一、概念·····	252
二、技术路线·····	253
三、国内外现状·····	255
第二节 基因治疗策略·····	259
第三节 基因治疗基本技术·····	261
一、基因分离与定位·····	261
二、基因转移技术·····	263
第四节 肿瘤基因治疗·····	266
一、原则·····	267
二、临床方案·····	269
第五节 肿瘤免疫与基因治疗·····	273
一、肿瘤疫苗·····	274
二、肿瘤细胞免疫原性的增强·····	276
第六节 肿瘤基因治疗面临的问题·····	277
一、医学生物学方面·····	277

二、医学伦理学方面	279
三、安全性	280
第七节 肿瘤基因治疗前景	282
第十章 中医中药对肿瘤免疫的影响	295
第一节 概述	295
一、中医对肿瘤的认识	295
二、中医对肿瘤免疫的认识	295
第二节 中药对肿瘤免疫的影响	296
一、对细胞免疫的调节	296
二、对体液免疫的调节	303
三、对细胞因子的调节	303
四、对神经 - 内分泌 - 免疫网络的影响	306
第十一章 中医中药对肿瘤的免疫治疗作用	311
第一节 概述	311
一、中医中药治疗肿瘤的原则	311
二、中医中药治疗与肿瘤免疫的关系	311
第二节 中医中药对肿瘤的免疫治疗	314
一、临床中医免疫治疗	314
二、预后及中医免疫治疗	324
三、展望	324

第一章 免疫网络学说在肿瘤 免疫中的研究现状

自 50 年代末以来,在免疫学中有 2 个学说占主导地位:细胞克隆选择学说和免疫网络学说。细胞克隆选择学说的要点是外来抗原选择出原先处于静止状态的互补细胞克隆,被选择细胞克隆的激活、增殖和效应功能是免疫应答的细胞学过程,而针对自身抗原的细胞克隆则被抑制或消除,因而对外来抗原的识别是关键的因素。免疫网络学说的观点是建立在自身识别上,认为免疫系统淋巴细胞上分布的特异性抗原受体可变区(V)组成内网络,通过免疫细胞相互识别 V 区上的抗原决定簇来实现免疫系统的功能;对外来抗原的应答,是建立在识别自身抗原基础上的反应。已积累的证据表明,研究免疫系统的独特型网络对免疫系统的发生、正常调节以及疾病的防治都有重要意义。

第一节 独特型网络的基本概念

一、独特型和抗独特型

(一) 抗体的两重性 免疫系统拥有数以百万计的不同特异性的抗体,每个抗体分子都具有抗原结合部位可以识别与其互补的抗原决定簇。但同时抗体又具有免疫原性,它有各种抗原决定簇,可以被其他抗体或细胞所识别并引起免疫应答。

(二) 抗体上的抗原决定簇 抗体分子由 V 区和恒定区(C)组成。V 区决定了该抗体的抗原特异性,而 C 区则决定抗体的免疫球蛋白(Ig)类别。因而抗体分子上表现 3 类不同的抗原决定簇。

1. 同种型(isotype) 它是 5 类 Ig 及其亚类的抗原共同标志, 位于 C 区, 为同种内各个体所具有。

2. 同种异型(allotype) 主要位于 C 区, 为同种内某些个体所具有。

3. 独特型(idiotype Id) 位于 V 区, 为该抗体分子所特有。V 区上的独特型结构不止一个, 因此独特型代表同一个 V 区上所有独特型的独特位(结构独特位 idiotope)的总和。由于抗体的轻链和重链的 V 区各包含 3 个高变区和介于其间的 4 个骨架区。而抗原结合部位是由轻、重链的各 3 个高变区共同组成, 因而有的 Id 位于抗原结合部位, 有的 Id 则位于支架区。识别同一抗原决定簇的抗体, 其 Id 不一定都相同。例如抗 TNP 抗体, 虽然都能结合 TNP, 但其 V 区的 Id 却不同, 有的具有称为 460 的 Id, 有的具有称为 315 的 Id, 有的具有其他 Id, 因此机体产生对 TNP 的应答时, 抗 TNP 抗体中实质上包括多种不同的 Id, 它们都是能结合 TNP 的抗体分子。

(三) 独特型分类

1. 个体型独特型和交叉型独特型 如果一个个体的某种特异性抗体上的 Id, 仅为这个个体所具有, 其他个体虽然也具有同样的特异性抗体, 但并没有这种 Id。这种 Id 称为个体型 Id(individual Id IId 或 private Id pId)。此种 Id 可能是由于 V 区基因发生突变或者是由于 V, D, J 基因连接不准确造成。如果特异性抗体上的 Id 为多个个体所具有, 便称为交叉型 Id(cross-reactive Id, CRId 或 public Id PuId), 交叉型 Id 可以为同种内某些个体所共有, 也可能是同种内所有个体所共有, 甚至为不同种的个体所共有。这种抗体的 V 区是由 V 区的种系基因所编码的。

2. 普通独特型和调节性独特型 根据 Id 的功能特点也可将其分为 2 类; 即普通性独特型(conventional Id CId)和调节性独特型(regulatory Id rId)。普通性 Id 刺激机体产生的抗 Id 抗体; 调节性

独特型(位)抗体对维持免疫系统的平衡至关重要。Bona 认为,调节性 Id 应具有 3 个基本条件:① 能起到自身抗原具有的作用;② 能为针对不同抗原特异性的抗体共同享有(即交叉反应性);③ 能被调节性 T 淋巴细胞识别并有利于其控制相应克隆 Id 的表达。

(四) 独特型的自身免疫原性和抗独特型 Id 不同于一般的抗原,它有自身免疫原性(autoimmunogenicity),能在自身体内引起免疫系统对它的识别和反应,产生抗独特型抗体(anti-idiotypic antibody AId)应答。早在 1974 年 Rodkey 把兔的抗三甲胺(TMA)抗体再次注射至同一个体内,结果在血清中检测到能和抗 TMA 抗体起反应的抗体。这实质上是自体抗 TMA 抗体的 AId,但此抗体的产生还是借助于外界的重新免疫,事实上在体内的正常免疫应答过程中,能自发产生 AId。Klusens 和 Kohler 应用肺炎球菌免疫小鼠,引起高效价的抗磷酸胆碱(phosphorycholine, PC)抗体产生,PC 是肺炎球菌壁上的主要成分。再用该细菌加强免疫后,发现小鼠血清中出现 3 对 PC,用破伤风类毒素加强免疫正常人体后,能检出 AId 阳性的细胞。总之,在初次和再次免疫应答时,都证明能引起自身的 AId 产生,而且它们的出现和 Id 的出现常表现消长关系,提示自身 AId 细胞克隆的存在和自身 AId 的调节作用。

(五) 独特型是淋巴细胞抗原受体上的抗原标志 Id 不但表达在体液抗体分子上,更重要的是能表达在淋巴细胞的抗原受体上。

1. B 细胞抗原受体上的独特型 由于 B 细胞的抗原受体就是 Ig,它应具有抗体分子的全部特性,即有识别和结合抗原的能力,表达同种型、同种异型和独特型等。应用免疫荧光、放射自显影等方法都能直接检测到 Id 阳性细胞。由于 Id 位于抗体 V 区,而 B 细胞的抗原受体具有克隆特异性,因而 Id 是 B 细胞克隆的标志。

2. T 细胞抗原受体的独特型 由于 B 细胞上有 Id 表达,自然会产生“T 细胞上是否也有 Id 表达”的疑问。T 细胞的抗原受体由