· 高聚金葡素专栏 ·

对高聚金葡素的学术评论

陈廷祚
卫生部成都生物制品研究所 (成都市 610063)

高聚金葡素是由沈阳协合集团研制的一种新型国家级抗癌制剂，其主要有效成份是 C 型金葡菌肠毒素，而该毒素现已被确认为一种对 T 细胞具有强大刺激功效的超级抗原。超级抗原是 1989 年创用的一个新的免疫学名词，以与普通抗原或肽类抗原相区别。

该公司开发的这一新产品于 1994 年获准试生产。卫生部批准的正式名称为"金葡液"(商品名为高聚金葡素)，并于 1996 年获准字号生物制品称号，用于治疗癌症。

瑞典学者 Kallana[1]于 1992 年 6 月在瑞典召开的一次国际外科感染分子致病机理专题学术讨论会上报道了他们用金葡菌肠毒素作为抗癌制品所作的开发性研究。为使我们了解这方面的进展，本文将瑞典学者的研究成果作一简介，然后就高聚金葡素治疗癌症的理论依据，加以说明。

瑞典学者 Kallana 的这篇报告实际上是几年来为开发新的抗癌产品所作的一系列研究的综合评述。他们最初使用单独的金葡菌肠毒素进行试验，结果证明，无论是在体外或在体内均可诱导产生大量细胞因子和细胞毒，但在使用生理剂量的情况下，对动物并不造成伤害。动物实验显示抑瘤率可高达 80%，并且有 75%的动物数延长存活期。

接着他们用化学方法做成结肠癌细胞抗原的单克隆抗体-金葡菌肠毒素结合物，最后又用重组技术制出融合蛋白，一步一步、循序渐进地完成了为开发这一产品所必须做的基本工作。

试验结果说明，改用化学结合物或融合蛋白后，效果尤为显著，既可使正常细胞免于受到损害，又可使抗癌作用在活体内限定在肿瘤患处，从而为制品的安全性和抗癌效果提供了进一步的保证。瑞典学者作出的结论认为，借杂交分子中的结肠癌细胞抗原的单克隆抗体与金葡菌肠毒素超级抗原的结合对 T 细胞的定靶激活作用有可能成为一种新的抗癌疗法，而且可用于清除其它不需要的细胞；然而，他们用金葡菌肠毒素取得的这些进展，至今仍停留在试验室内，尚未见到临床应用的报道。

金葡菌肠毒素现已被归入一类对 T 细胞最具强大刺激功效的超级抗原，并且是这类抗原中最具代表性、研究得比较深入、了解得比较透彻的一种。由于高聚金葡素的已知有效成份主要为金葡菌肠毒素，因此，回顾一下免疫学的基本理论和九十年代以来的有关超级抗原新近的知识，显然是必要的。

众所周知，近代免疫学的一个中心论题是淋巴细胞。淋巴细胞分为二类，即 B 细胞和 T 细胞。前者的功能是产生体液免疫，产生免疫球蛋白等抗体，这是对很多细菌性感染有着重要作用的保护物质，而后者则是负责细胞免疫，许多由病毒引起的感染以及肿瘤疾病大多属于以 T 细胞免疫为主的疾病。尽管这两类细胞各有不同的功用，但是也有其相辅相成的一面。

超级抗原，其与普通抗原的区别主要在于对 T 细胞有一个独特的刺激机制，并且在刺激力度上远较普通抗原为强大，如附表所示。说明和普通抗原不同，超级抗原的含义可归纳为，它们是一类来源复杂的蛋白质，其在免疫应答中只需极微量的这种抗原，利用一种非常独特的机制刺激大量 T 细胞增殖并诱导产生细胞因子和细胞毒性，由此可以引发不同的结局，就金葡菌肠毒素而论，有以下三种不同的结局：

结局之一，现在大多数学者认为，由金葡菌肠毒素引起的食物中毒，其所导致的病理损害在很大程度是激活 T 细胞的继发结果，亦即，疾病是由于超级抗原激活大量 T 细胞所致(致病性)。

结局之二，由小鼠试验证明，反复注射金葡菌肠毒素可以使反应性 T 细胞，尤其是 CD_4^+ T 细胞急剧消失(T 细胞消失，T cell deletion)，由此造成免疫应答减退或消失(无反应性，anergy)。对于出现这一现象的机制，目前尚不明了。

结局之三，金葡菌肠毒素可用于疾病的治疗。这

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

是本文所述目前使用高聚金葡素治疗某些癌症的依据所在:如果使用适宜的剂量、剂型和投入方法,通过对 T 细胞的激活、诱导产生细胞因子和细胞毒,达到杀伤靶细胞(肿瘤细胞)的目的。

附表　普通抗原与超级抗原的主要区别

主要区别	普通抗原	超级抗原
来　　源	生命和非生命物质	细菌、病毒、寄生虫等
化学本质	如为蛋白质、须经 APC 消化为肽类才可刺激 T 细胞	必须是完整的蛋白质,一经消化为肽类将失去其刺激 T 细胞的特性
对 T 细胞的刺激机制		
1.与 MHC 两类分子的结合	可与Ⅰ、Ⅱ类分子相结合	只与 MHC Ⅱ类分子结合
2.MHC 抗原复合物的结合位置所在	在Ⅰ、Ⅱ类分子重链所形成的凹槽内	在Ⅱ类分子凹槽的外侧
3.MHC 抗原复合物与 TCR 的结合	可与 TCR 的 5 个可变成份(Vα Jα Jβ Dβ及 Vβ)相结合	只与 TCR 的 Vβ成份相结合
4.有无独特的 Vβ刺激模式	无	各种超级抗原有其各自的 Vβ惯用法
对 T 细胞的刺激力度		
1.被刺激的 T 细胞数	很少,远远不及总数的 0.1%	很大,占 5%～10%,甚至 40%
2.T 细胞增殖	数量少	数量大
3.诱导产生的细胞因子量	很少	很大,可产生 IFN,IL,TNF
4.细胞毒	小	大
生理剂量或免疫剂量	以 mg 或 μg 计	以 ng 或 pg M 计

由此可见,超级抗原不同于普通抗原,有其利,也有其弊。如何有效地利用其有利的一面,避免不利一面的出现,将是我们今后改进工作,包括新产品的开发或者工艺的改革和质量的提高的指导方针。关于这点,瑞典学者已为我们创立了一个良好的开端。

总之,鉴于金葡菌肠毒素的超级抗原特性,有充分理由对高聚金葡素在癌症治疗中的应用寄于厚望。

参考方献

1　Kalland T. Staphylococcal enterotoxin: Application for targeted immunotherapy. In: Molecular pathogenesis of surgical infections 21st fernstrom symposium, Lund, Sweden. June 1992.

(1998－01－01 收稿)
(范锡凤校对)

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net