·医药信息·

抗癌新药高聚金葡素评介

陈廷祚

高聚金葡素是由沈阳协合集团制造的一种新型抗癌制剂，其主要有效成分是 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。高聚金葡素于 1996 年获准生物制品批号，用于治疗癌症。

瑞典学者于 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做的开发性研究。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。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。试验结果说明，改用化学结合物或融合蛋白后，效果更为显著。它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，而且可用于清除其他不需要的细胞；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能的超级抗原，并且是这类抗原中最有代表性、研究得比较深入、了解得比较透彻的一种。众所周知，近代免疫学的一个中心论题是淋巴细胞。淋巴细胞分为两类，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等疾病大多属于以 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。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：(1) 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上是激活 T 细胞的继发结果，即疾病是由于超级抗原激活大量 T 细胞所致(致病性)。(2) 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，由此造成免疫应答减退或消失。出现这一现象的机制，目前尚不明了。

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		
与 MHC 两类分子的结合	可与Ⅰ、Ⅱ类分子相结合	只与 MHC Ⅱ类分子相结合
MHC 抗原复合物的结合位置所在	在Ⅰ、Ⅱ类分子重链所形成原凹槽内	在Ⅱ类分子凹槽的外侧
MHC 抗原复合物与 TCR 的结合	可与 TCR 的 5 个可变成分(Vα、Jα、Jβ、Dβ及 Vβ)相结合	只与 TCR 的 Vβ成分相结合
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		
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%
T 细胞增殖	数量少	数量大
诱导产生的细胞因子量	很少或不产生	很大，可产生 IFN，IL，TNF
细胞毒	小	大
生理剂量或免疫剂量	以 mg 或 μg 计	以 ng 或 pg 计

作者单位：610063 卫生部成都生物制品研究所

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(3) 金葡菌肠毒素可用于疾病的治疗。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。这也是目前使用高聚金葡素治疗某些癌症的依据。

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的重点。

(收稿：1998-01-14)

·简报·

肺癌患者术前核素骨显象的临床价值

周云生　徐建勋　严建

近年来肺癌的手术切除率及疗效不断提高。但是，由于肺癌骨转移的发生率甚高，部分患者术前已有骨转移，大大影响手术的疗效。如何及时发现骨转移显得非常重要。现报告我院 1995 年 6 月～1997 年 8 月间 80 例肺癌患者骨显象结果，并探讨其价值。

材料与方法　本组 80 例，男 63 例，女 17 例。年龄 32～79 岁，平均年龄 62.5 岁。腺癌 38 例，鳞癌 29 例，小细胞癌 11 例，腺鳞混合癌 2 例。按国际 TNM (1986 年修订标准分期，Ⅰ期 4 例，Ⅱ期 10 例，Ⅲa 期 34 例，Ⅲb 期 26 例，Ⅳ期 11 例。全部病例均行 CT 和纤维支气管镜、肺针刺、胸腔穿刺或淋巴结活检，根据原发肿瘤大小、浸润程度以及淋巴结转移、血行转移情况，明确临床分期。方法：患者静脉注入 ^{99m}Tc-MDP 555～1110MBq 后大量饮水，4 小时后检查，检查前排尽尿液。采用 Elscint APEX SP-4HR SPECT 扫描。

结果　80 例骨显象呈无规律的异常放射性浓聚区，结合临床确诊为骨转移者 38 例。肺癌骨转移与病理类型及分期的关系见附表。38 例骨转移者骨显象同期(1 周内) X 线片阳性者 9 例；42 例骨显象阴性者有 3 例 X 线片上有骨质破坏，假阴性率为 7.1%。

讨论　本组骨显象检测肺癌骨转移率为47.5%(38/80)，而同期X线片检测率为 23.7%(9/38)，说明骨显象的敏感性高于 X 线片。其原因是当转移灶直径未达到 1～1.5 cm，且钙质脱失未达到 50%～75%时，X 线检查是无法检出的；但只要直径＞3 mm，并有代谢功能改变时，骨显象就能检出。骨显象反映骨的代谢活性，许多因素可引起骨代谢增强，导致假阳性。我们曾收治 2 例肺部炎性假瘤患者，1 例术前骨显象示右第 10 后肋异常放射性浓聚，另 1 例示右第 6 后肋异常。相反，引起骨代射降低的疾病，如高度退行发育性肿瘤和溶骨性病变等，均可致骨显象假阴性。本组有 3 例假阴性，均为鳞癌。因为鳞癌的骨转移主要为溶骨性破坏。因此，判断骨转移时，骨显象应与 X 线和病史相结合。诊断有困难时，可行骨髓针吸活检或者局部病灶切除活检。

与 X 线相比，骨显象能更早检测出骨转移。本组有 1 例骨显象示单处腰椎阳性而同期 X 线阴性，6 个月后复查，X 线片阳性；2 例骨显象示多根肋骨阳性而 X 线阴性，分别在第 8 个月和第 12 个月复查，X 线片阳性。本组有 13 例既无局部症状，X 线片上又无骨质破坏，但骨扫描发现阳性，其中 6 例因及时发现骨转移而放弃手术。综上所述，骨显象能早期发现骨转移，并对肺癌的临床分期和治疗方案的选择具有重要价值。

(收稿：1997-12-03　修回：1998-01-07)

附表　不同病理类型肺癌在不同分期发生的骨转移

分期	例数	阳性例数	腺癌		鳞癌		小细胞癌		混合癌	
			例数	阳性例数	例数	阳性例数	例数	阳性例数	例数	阳性例数
Ⅰ	4	0(0)	1	0	2	0	1	0	0	0
Ⅱ	10	3(30)	3	1	5	1	2	1	0	0
Ⅲa	34	16(47)	13	7	16	7	4	2	1	0
Ⅲb	21	12(57)	14	8	4	2	2	1	1	1
Ⅳ	11	7(64)	7	5	2	1	2	1	0	0
合计	80	38(47.5)	38	21(55.3)	29	11(37.9)	11	5(45.5)	2	1

注：(　) 内为%

作者单位：200031 上海，徐汇区中心医院胸外科(周云生、徐建勋)，核医学科(严建)

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net