维普资讯 http://www.cqvip.com

高聚生研发历程述评及其用于癌症治疗的理论基础*

陈廷祚 综述
(成都生物制品研究所,成都 610063)

摘 要:高聚生是用金葡菌培养物制成的一种全新的抗癌产品,在国际上属首创;其有效成份经证实为含于其中的一种超级抗原,即金葡菌的C型肠毒素。本文介绍了高聚生的研发历程,并着重谈了该产品用于癌症治疗的理论基础,与国外研发中的同类产品比较,以及高聚生今后发展的展望。

关键词:高聚生;癌症治疗;金黄色葡萄球菌C型肠毒素(SEC);超级抗原(SAg)
中图分类号:R392.11 **文献标标码**:A **文章编号**:1005-5673(2001)02-0063-07

1 高聚生简介及其研发历程

高聚生是沈阳协合集团公司在世界上首先采用金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)培养物经超滤部分提纯加工制成的一种新型抗癌产品,其主要有效成份为含于其中的的金葡菌肠毒素(Staphylococcal enterotoxin,缩作SE),而该毒素现已被确认为一种生物学活性极其强大的超级抗原。超级抗原(Superantigen,缩作SAg)是近代免疫学中从上个世纪90年代初才兴起的一个新的免疫学名词,其含义、作用和作用机制完全不同于现今所有的普通抗原,或称一般抗原。

该公司开发的这一新产品历时已十年。1994年获卫生部批准试生产,1999年在完成Ⅲ期临床试验并经国家新药评审后获卫生部批准为国家第一类生物制品[1]用于癌症患者治疗。

几年来,高聚生经数以万计各类癌症患者的临床应用证实效果显著,反应轻微,未见严重反应;如与放疗或化疗联合使用时效果尤为满意。单用高聚生的疗效有以下区别于其它抗癌症药物的特点:1000例各类癌症患者,按实体瘤体积变化计算,其有效率(CR+PR)为42.5%,且不伴有正常器官损伤和白细胞计数下降,生活质量也大有改善。这是迄今单用化疗或放疗所难以达到的最佳效果。若与化疗或放疗联合使用时,两者有效率区别示例如表1。

表1 高聚生与化疗或放疗联合使用疗效比较

癌症种类	治疗方法	例数	CR+PR(%)	白细胞计数下降(%)	生活质量改善(%)
各类癌症	单用化疗	114	36.8	57.0	41 1
	联合治疗	116	58.6	33.6	70.7
鼻咽癌	单用放疗	40	35.6*		
(50Gr)	联合治疗	108	80.6*		

* 癌灶消失率

虽则,单用高聚生可以引发中低度发热,约占12%例数和局部红晕疼痛,约占17%例数。但据近年文献报道,细胞因子产量过多本身即可引起机体发热反应,而高聚生的热原性或即由此所致。

该公司对高聚生的开发经历了一个艰难曲折,有时还有点窘迫的过程。这对一个新组建的单位无疑是一个沉重的负担。有趣的是,触发使用金葡菌作为研究材料的设想是导源于十多年前对上海一例胃癌患者并发金葡菌菌血症后出现奇迹的观察。这例患者在住院期间,经多方诊治,菌血症得到了控制,瘤体有见缩小,终于逐渐消失,病愈出院。这一事实不能不引起人们的思考。肿瘤缩小以至最终消

作者简介:陈廷祚(1917-),男,研究员。

* 本文原载于香港"医学纵横"双月刊2000年4月第二期。

维普资讯 http://www.cqvip.com

失显然与金葡菌感染直接相关，或因金葡菌体本身（已知其细胞壁具有较强的免疫学作用），或因金葡菌在机体内大量增殖时，其所产生的某些或某一代谢产物作用的结果。然而现在的协合制成品高聚生却是除去菌体的产品。

在生物制品史中，类似于上述的事例在文献或在言谈中也偶有记述或传闻。例如，日本有一种著名的抗癌生物制品，叫 OK432（商品名 picibanil）就有类似的史实。又据北京武警总医院李贤仁院长向本文作者透露，该院在几年前也曾有一位将军因癌症住院，并在住院期间并发金葡菌感染后癌症病情有了缓解的经验。当然，在医学史中，另一举世熟知并对人类作出重大贡献的例子莫过于青霉素的发现。从以上引述的实例值得发人深思并从中汲取教益：奇迹往往出之于偶然的发现和联想，而高聚生的发掘自应归因于此。

为了试探高聚生是否真有抗癌作用，公司于 1990 年安排了以下四项试验，并取得了预期的结果。用不含菌体的高聚生进行实验时，非但可以提高小鼠自然杀伤细胞的活性（自然杀伤细胞活性检测）和增加单核细胞的转化率（淋转试验），并且尤足称道 的是可以提升狗外周血的白细胞计数（升白试验）。此外，无论在体外，或在小鼠体内，高聚生均可显示明显的抑瘤作用（抑瘤试验）。据此，公司于次年在深圳召开了一次有国内专家参加的学术讨论会。经过热烈的讨论，专家们肯定了公司所作出的努力，认为高聚生确有抗癌功效，而此一作用显然与菌体无关。其有效成份必然含于金葡菌培养物的过滤液中。专家们还认为，这一产品的开发前景十分良好，但必须对其有效成份进行深入的探究。

和所有致病菌一样，金葡菌的组织结构、化学组成，生理和代谢活动是很复杂的。撇开致病因子不论，单就其具有免疫原性或杀伤其它细胞作用的物质乃至各种酶类为数是很多的。其中最知名的就有胞壁肽、壁酸等（坚强的细胞壁免疫剂，也有抗癌作用），L-天冬酰胺酶（在体外试验中可抑制小鼠淋巴母细胞白血病细胞的生长），SpA（金葡菌分泌的一种蛋白质；一度被认为是一种 SAg，但现已被否定）等等。所幸，前两类成份，一类是菌体细胞壁的化学组成成份，一类是与菌体相结合的酶，当可排除在外。

由此可见，对高聚生中未知物质的探究，尤其在文献中从未见有类似报道的这一新课题，其难度是不言而喻的，但是从一种新产品开发来说，这又是一个必须认真对待的问题。于是，压力便形成了动力。

经过公司始终不懈的努力以及有关科研单位的大力帮助、支持下，早在 1992 年和随后几年就陆续取得了若干进展，其中值得记述的有两项重大的突破。

首先，1992 年研究人员在所开展的各项试验中，获得唯一有意义的阳性结果是从高聚生的试样中检出有微量的 C 型 SE（记为 SEC），但 SpA 却为阴性。这一发现是出乎意料的，但有其实际意义，因为根据当时的文献，已知 SEC 被列为一 SAg，虽则在过去从未见有人有目的地试用过 SEC 于实验动物抗癌试验。

在国外文献有关 SAg 资料的提示下，公司随后安排了另一项重要试验，并取得了令人非常满意的结果。在用高聚生与外周血白细胞和仙台病毒联合作用下，高聚生虽经 500 倍稀释（制品每 ml 含 500 单位，稀释后仅含 1 单位）后，仍可诱导产生大量的 α 型干扰素。如若改用人类淋巴母细胞 Namalwa 细胞系细胞，产量更大。两者分别超出常规生产方法的产量 2 倍和 4 倍，这在过去是从未见过的实例。

由上述两项试验结果，第一可以说明，高聚生中所含的 SEC 是该产品的有效成份；第二可以确认，SEC 是一种 SAg。此外，还应该着重地指出，高聚生是国际上首先采用 SEC 或 SAg 于制造，并且是国际上首先获得实际应用的一种全新的抗癌产品。

协合人是值得骄傲的。

抚今思昔，协合公司的这一艰难开发经历，协合人走过的追求理想、努力奋斗直到最后胜利这一严峻的三段路程，不免使人想起国学大师王国维先生那首感人肺腑的《治学三境界》的词。现录于后，愿同道共勉之。

昨夜西风凋碧树
　　独上高楼　望尽天涯路
衣带渐宽终不悔
　　为伊消得人憔悴
众里寻他千百度
　　蓦然回首　伊人却在灯火阑珊处

2　高聚生用于癌症治疗的理论基础

协合公司用含 SEC 的无菌滤液加工制成的产品目前还只限于三种，除高聚生（肌肉注射，水剂）外，尚有 BM[2] 口服液（用作保健品使机体恢复并保持活力）和愈肤灵（用于喷涂褥疮创面促进愈合），其中高聚生是该公司的主要产品。这三种制品的加工方法、剂型、使用法及功用各不相同，但各均含有不

维普资讯 http://www.cqvip.com

等量的 SEC。这是它们之间唯一的共同特点、共同的物质基础。

SE 原本是一种能使人致病(食物中毒)的肠毒素,现在却可制成为能给人治病,而且是治多种不相关疾病的生物制品,岂非咄咄怪事?

很显然,正确的答案只能从其共同的物质基础即 SE 求得。由于 SE 现已被归入为 SAg,因而其属性、作用和作用机制莫不从生于 90 年代才发展起来的 SAg 有关理论和实践,而高聚生正是这一理论和实践的产物。

何谓 SAg? 概括地说,SAg 是一类来源复杂的蛋白质,其在免疫应答中只需极微量的(以 ng 计)这种抗原,利用一种非常独特的机制刺激大量 T 细胞增殖,产生大量细胞因子和细胞毒性,并引发 SDCC 和其它免疫效应。

截止目前,文献中作者自行宣称为 SAg 的抗原不下廿余种,其来源包括细菌、病毒、寄生虫等。按区分真假 SAg 的 5 条标准要求,现已被证实的只有金葡菌、化脓性链球菌中某些成份共约七八种,以及小鼠关节炎支原体和鼠类乳腺肿瘤病毒中的某些成份等,而 SE 是这类抗原中最有代表性、研究得最为广泛而又深入、了解得比较透彻、也是最先备受药品开发者重视的一种。在当前,已知中国和瑞典两国学者在苦心孤诣地进行 SE 开发工作。

人们熟知,近代免疫学发端于 40 年代,其中心论题是淋巴细胞,即今日所称的 B 细胞和 T 细胞。B 细胞的功能是产生体液免疫,产生像抗体、免疫球蛋白等是很多细菌性感染中起着重要作用的保护物质,也是古典免疫学中的一个中心论题。另一方面,T 细胞则是负责细胞免疫的,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。

两类细胞区分肇始于 1968 年(Mitchell 和 Miller,1968),这已是相当晚近的事了,而 SAg 这一名称的确立尤较为晚,以致从 90 年代开始,文献中爆发出了大量的 SAg 论述,从其本质、作用、作用机制,尤其 SE 在防治疾病和肿瘤中应用的可能性作了越加深入的探索。

从根本上来说,SAg 这一名称的确立导源于 T 细胞表面上的受体(称作 TCR)[3]识别功能的研究。更具体地说,SAg 的免疫作用是通过 TCR 的两种识别功能得以实现的。

其一,SAg 必须先与 APC[4]或靶细胞表面上的 MHC Ⅱ 类分子[5]结合为复合体,然后才能被 TCR 识别出来(双识别,即对抗原 Ag 和 MHC Ⅰ 类和 Ⅱ 类分子的双重识别作用,Doherty 和 Zinkernagel,1974)。

其二,已与 MHC Ⅱ 类分子相结合的 SAg,只能被 TCR 表面上某一或某些称为 V_β[6]的特定分子识别出来(V_β 特异性,White 等,1989),由此,T 细胞才得以被激活,并产生免疫应答。参见图 1。

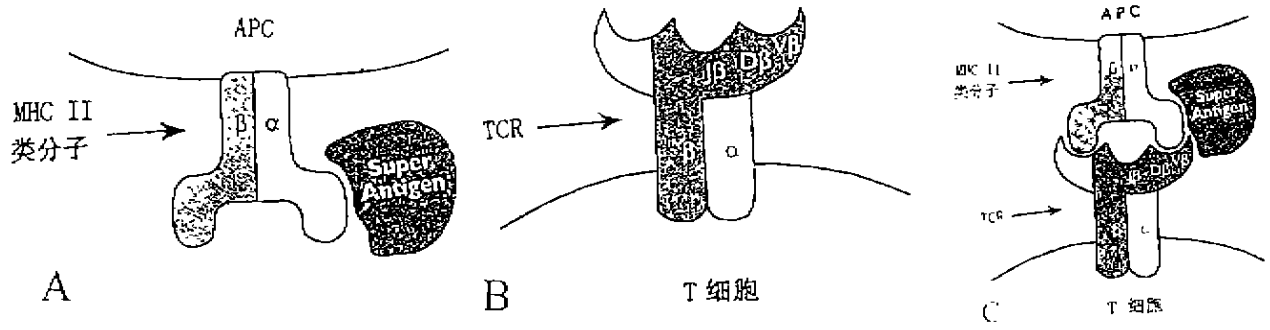


图 1 SAg 激活 T 细胞的机制示意图

A:APC 表面上的 MHC Ⅱ 类分子与 SAg 相结合;B:T 细胞表面上的受体 TCR;C:MHC Ⅱ 类分子-SAg 复合物与 TCR 的结合位置所在

据此可知,SAg,亦即 SE 的免疫机制是非常独特的,与普通抗原有着根本的不同。

再则,SAg 对 T 细胞刺激力度也与普通抗原不同。无论采用何种投入途径,并且使用的剂量即使非常微小也足以引发十分强大的免疫反应:被 SAg 激活的 T 细胞为数远远超出普通抗原,随之出现相应的大量 T 细胞增殖,并产生细胞毒性以及诱导产生大量的多种细胞因子。

其所产生的细胞毒性表现在以下三个方面。一是直接激活细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic T

维普资讯 http://www.cqvip.com

lymphocyte,缩作 CTL)[7],使之对靶细胞产生杀伤作用;二是通过细胞因子的作用,激活 NK 细胞;三是借超级抗原依赖性细胞介导的细胞毒性(Superantigen dependent cell-mediated cytotoxicity,缩作 SDCC)杀伤靶细胞(参见图 2)。

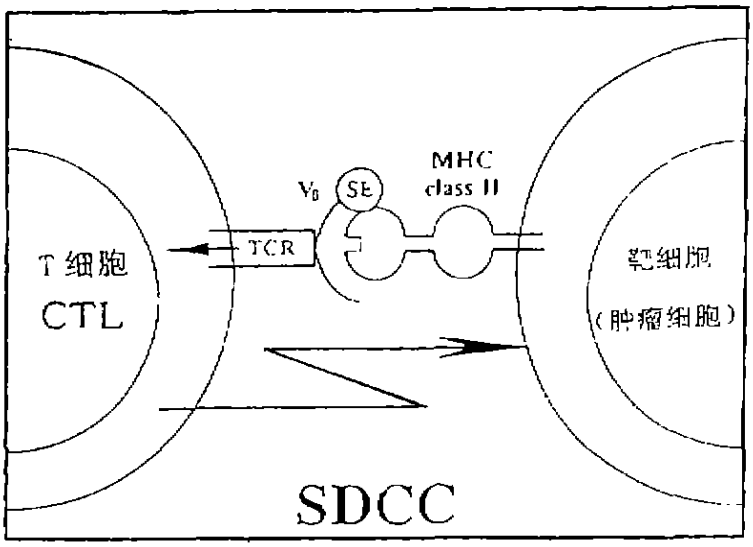


图 2 SDCC 效应示意图

SE 必须先与靶细胞(肿瘤细胞)表面上的 MHC Ⅱ 类分子结合为复合物,然后才能被 TCR 识别出来,由此 T 细胞得以被激活,很快杀死肿瘤细胞—SDCC 效应。引自 Dohlsten 等(1991)。

总结以上所述,SAg 免疫性可概括为,它有一个非常独特的免疫机制和两个免疫特点。这两个免疫特点是用极为微小的免疫剂量就足以引发极为强大的免疫效应。参见表 2。协合公司的三种产品在临床应用中之所以受到重视,其理论基础即在于此。

表 2 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特性
对 T 细胞的刺激机制		
① 与 MHC 两类分子的结合	可与两类分子相结合	只与 MHC Ⅱ 类分子相结合
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(V_α,J_α,J_β,D_β 及 V_β)相结合	只与 TCR 的 V_β 成份相结合
④ 有无独特的 V_β 刺激模式	无	各种超级抗原有其各自的 V_β 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	较少	很大,可产生 IFN,IL,TNF 等
④ 细胞毒性	小	大
生理剂量或免疫剂量	以 mg 或 μg 计	以 ng 计

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 与国外研发中的同类产品相比较及对高聚生今后发展的展望

与同类产品相比较,在此处介绍一下瑞典开发SE的经验是有益的。1994 年年底,德国细菌学杂志(Zbl. Bakt.)在它发行的一期增刊上首次披露,瑞典学者曾于 1992 年 6 月在瑞典隆德 召开的一次国际专题学术讨论会上报道了他们旨在探索 SE 有无可能开发成为抗癌产品的系列研究。他们的工作是严谨的;出发点完全出之于当时对 SAg 的理念。他们的研发工作分为三个阶段,在用提纯的 SEA 或 SEB 证实有抗癌作用之后,接着用化学方法做成 McAb-SEA 结合物,最后又用重组技术制成融合蛋白,一步一步循序渐进出色地完成了工作。

此后几年,他们又陆续发表了几篇著作。看来,他们的工作重点早就转向融合蛋白开发。

工作重点的一再转向同样是以 SAg 作用机制理论的推理为依据的。他们在一开始就怀疑,单用提纯的 SE 进行免疫时,有可能引起严重的反应,因为表达有 MHCⅡ类分子的细胞不仅仅是肿瘤靶细胞,而且有 APC 作用的正常白细胞也可能遭到伤害。虽则他们后来用 SEB 所作的小鼠试验证明,由激活 T 细胞引起的 SDCC 反应并未见有明显的毒性作用。自此以后,在文献中也未查见他们单用 SE 所作的研发论述的后续报道。

在使用一种能识别结肠癌细胞的单克隆抗体 C215 并使与 SEA 制成的一种 C215-SEA 化学结合物所作的试验结果也是成功的。这两种成份各自都能保留其与抗原相结合和激活 T 细胞这两个特性,由此既摆脱了对 MHCⅡ类分子的依赖,又对肿瘤有定靶杀伤作用。但是他们考虑到,这一化学结合物有其难以避免的缺点。这些缺点是结合亲力以及每个 McAb 分子所结合的 SEA 分子数各不相同;再则,如何使之具有最佳特性也不易掌握。为此,他们随后专注于融合蛋白的研究。

1997 年,他们用制成的融合蛋白[8]在美国上了Ⅰ期临床试验。试验对象均为晚期患者,计胰腺癌 3 例、直肠癌 5 例和结肠癌 13 例共 21 例。试验结果表明,一次剂量高达 1.5 ng/kg 是安全的,但全身反应较大(发热例数占 76%、出现低血压者占 29%),血像变化显著(白细胞计数大多数病例显见减少、血小板计数减少者更多,但为时均较短暂)。现正进行最大耐受量试验,尚未见Ⅰ期临床试验结果的最终报道。

在试图用 SE 开发成为抗癌产品这个问题上,协合的作法、思路和作出决策的依据显然不同于瑞典学者所作出的努力。其主要区别在于:① 协合是受上海一例癌症患者出现奇效的启发才开始着手按"摸着石头过河"的步伐走向殿堂的,因而既耽误了不少时间,也走了一些弯路;而瑞典学者则是根据 SAg 的理论,有目的地进行设计和安排工作的。② 协合起初使用于试验的材料是金葡菌培养物的除菌过滤液,后来为了改进和提高产品的质量才采用超滤法对产品作了必要的提纯,因而仍属部分提纯的制品;而瑞典学者从一开始就用提纯的 SE 作为试验材料。③ 协合对产品中的主要有效成份 SEC 是经过一番艰苦努力才搜索出来的,而瑞典学者则是用已知的 SEA 和 SEB 进行开发的。④ 协合现有的制品是适合我国当前国情的一种最佳选择,即或不是他们最终奋斗的目标、而瑞典学者追求的却是理想中的高科技产品。总结上述,可以推定,两种作法均可达到殊途同归的目的。协合是以实践为先导,通过检验,上升为理论,而瑞典则是以理论为先导,通过实践的检验,使理论得以证实。

协合的产品高聚生虽是部分提纯的制品,但有安全、疗效好、反应小、适用于多种癌症患者治疗等优点。经过几年来的临床实际应用,尤应称赞的是这一制品对经放化疗出现白细胞计数下降的患者的升白作用,而此一作用即使用正常健康狗作试验时,其升白效果更为显著。但是也不应据此认为,瑞典学者在单用 SE 时对 APC 有可能造成伤害的顾虑是多余的,以及在 1997 年的Ⅰ期临床试验中观察到的明显血像变化是错误的。对此,我们可以用以下三个方面的理由来加以解释:一是他们的试验材料在起初使用的是提纯的 SEB,从理论上来说对 APC 造成伤害是可能的;二是在 1997 年的试验中,他们改用了融合蛋白,并且白细胞计数大都是注射后 4～5 h 内多次连续化验的结果,而所有患者计数值原本就接近正常(WBC≥4000/μl,血小板≥150 000/μl)。协合的试验从未进行过这样立时效果的观察,再则使用的剂量各不相同,当然难以作出直接的比较。三是协合产品中所含的 SEC 在本质上就与瑞典学者使用的 SEA 或 SEB 不同。这一可能性似乎不大,但是由于协合的产品是部分提纯的制品,其中尚有可能是有助于提升白细胞计数的其它成份。这是值得考虑的,需要在今后作深入一步的仔细研究。

近年来,在国际上才开始备受关注的另一个问题是免疫学耐受性。

德国马克思勃朗克生物学研究所 Jan Klein 给

维普资讯 http://www.cqvip.com

免疫学一词下的注释是"辨别己与异己的科学";他并且认为免疫学耐受性有可能是免疫学中最后一个有待解决的基本问题。

随着近代免疫学的发展和 60 年代 T 细胞的深入研究,人们逐渐认识到,T 和 B 两种细胞均可各自独立地产生耐受性,并且根据其原理,有可能最终被引用于自身免疫性疾病和异体移植的治疗。本文不拟就这类问题作进一步的介绍,因为目前文献中的论述,包括 SE 若干篇文章在内,大多是用动物模型按大剂量注射抗原引发的结果,且未取得一致的结论。但是,有一个新的问题是可以引述的,即经口免疫耐受性(Oral tolerance,缩作 OT)。这是近年来研究得比较成熟、论点也比较一致的课题,并且关乎到 BM 等产品在使用中能否出现免疫耐受性的问题。

就 SE 而论,可以有以下三种不同的结局:

结局之一是使用大剂量 SE 时,无论投入途径为何,均可引起食物中毒症状(致病作用)。

结局之二。如本文所述,SE 可用于癌症或疾病的治疗。

结局之三。由小鼠试验证明,反复注射或经口投入 SE 可以使反应性细胞,尤其 CD_4^+ 细胞的功能减退(低应答性)或丧失(无应答性,Anergy),更严重的是 T 细胞克隆完全缺失(Deletion)。这三种情况都可归入免疫学的耐受性,而造成这一结局的决定因素是 SE 的剂量,其次是多次反复注射或经口投入。

关于经口投入抗原引发 OT 的机制按 Weiner 原著(1997)表示如图 3。

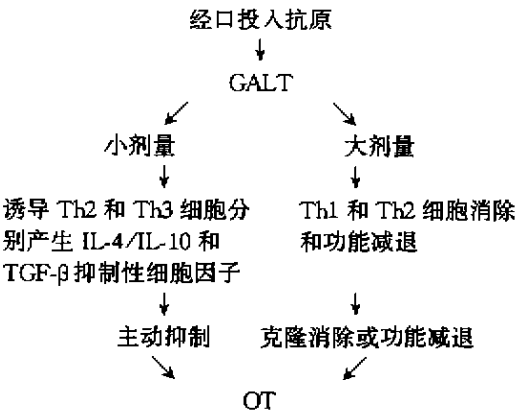


图 3 引发 OT 的机制

T 细胞亚组是按其产生不同细胞因子和各自功能区分的。Th1(CD_4^+)细胞产生 IFNγ,Th2(CD_4^+)细胞产生 IL-4 和 IL-10,而 Th3(CD_4^+)或 Th3(CD_8^+)细胞则产生 TGF-β(转化生长因子,β 型,Transforming growth factor-beta).

由于高聚生中的 SE 含量(以 ng/ml 计)极少,瑞典使用的融合蛋白也是以 ng 数量级作Ⅰ期临床试验的,按照 Elson 和 Zivny(1997)提出的引起 OT 始发效应(Threshold effect)所需的剂量,这些剂量远远低于要求的剂量。虽则,高聚生抑或 BM 口服液经过几年来的应用未见发生免疫耐受性,但在今后仍应给予密切注意和观察。

综上所述,不难看出,协合人需要在今后做更多的工作,而这些工作较之以往更为复杂艰巨。他们不应满足于现状。对待这些工作,他们必须谦虚谨慎、戒骄戒躁、持之以恒并贯彻始终。在目前,对现有产品工艺改革和产品质量进一步提高应该是当务之急。此外,还应考虑到增加更多适应症的尝试。

用 SE 开发新产品的前景是十分良好的,可开发的项目也是非常广阔的,诸如鼻咽喷剂用于呼吸道的感染、阴道栓剂和膀胱灌注用剂用于阴道炎或膀胱癌的治疗等等是大有余地的。另一个重要的发展方向是与微生态制品、甚或某些生物制品组合成联合制剂用于保健、预防和治疗,这一方面的设想是不难想像的。

一个既在主要有效成份明确并有坚强理论基础作为其后盾,又有实验室数据支持和几年来临床实践验证的产品必将经久不衰和坚不可摧。

协合人算是碰上了好运,碰上了时代的好运,因为从 70 年代往后是现代免疫学最为辉煌的时刻,如像 SAg、OT 等也只是从 90 年代开始才创用并受到广为传布的名目、广为钻研的课题,但是,现在的协合还不能、远远不能说是赶上了时代的步伐!

最后,本文作者为鼓励同道共同前进,借用英国一位学者在 1992 年发表的一篇题为"超级抗原、T 细胞和微生物"综述末尾一句话作为本文的结束:"好戏还在后头"(直译应为"令人兴奋的日子在未来")(Zumla, A.: Exciting days lay ahead. Clin. Infect. Dis. 15:319, 1992)。1999 年出台的高聚生,难道不正如他预言的那样,是用 SAg 排练出来的世界上第一出好戏吗?

注:

〔1〕 按新生物制品命名及分类规定,第一类生物制品是国内尚未批准上市的生物制品(国家药品监督管理局:新生物制品审批办法 1999 年 5 月 1 日颁布)。

〔2〕 BM 这两个字母意为生物学调节制,全称应为 BRM(生物反应调节剂),现简略为 BM。

〔3〕 TCR(T 细胞受体):T 细胞表面上的一种由糖蛋白构成的杂二聚体,借此得以特异性地识别出抗原和 MHC

维普资讯 http://www.cqvip.com

分子。

〔4〕 APC(抗原递呈细胞):B 细胞、大吞噬细胞、树状突细胞、朗格汉氏细胞等均为 APC,有将抗原递呈给 T 细胞识别的作用。

〔5〕 MHCⅡ类分子(主要组织相容性复合体的Ⅱ类分子):这是 APC 表面上的糖蛋白;可分为二类,Ⅰ类分子存在于所有成人的体细胞上,而Ⅱ类分子却只存在于诸如单核细胞等 B 细胞上,T 细胞被激活后才可载有Ⅱ类分子。Ⅱ类分子的功用是识别并与抗原相结合为复合物。

〔6〕 V_β:TCR 杂二聚体区分为 α 链 β 链;前者含 V_α 和 J_α,后者含 V_β、D_β 和 J_β 共 5 个节段,V_β 是显露在最外的节段。V 代表 Variable,J 代表 Joining ,D 代表 Diversity。V_β 现已知有 24 种,根据动物种属,某一种属只有其中少数几种能与不同型的 SE 相结合,例如小鼠需 $V_\beta3$、$V_\beta8$ 等,而人则需 $V_\beta12$ 方可识别 SEB(V_β 特异性)。

〔7〕 CTL(细胞毒性 T 淋巴细胞,亦称 T_c 细胞):根据功能不同,T 细胞主要分为 T_c 细胞和 T_h 细胞,即 T 细胞辅助者(Helper)。这两类细胞分别占人的成熟 T 细胞数的 40% 和 60%。T_c 的作用在于识别已与 MHC Ⅰ类分子相结合的抗原,由此被激活后能杀死被感染的细胞并产生少量淋巴因子,但此一作用需 T_h 细胞的辅助。对 T_c 细胞的鉴别须借助于其表面上的标志物,即 CD_8 蛋白质的检测。CD 是 Cluster of differentiation(鉴别聚簇)的缩称,意为能区别白细胞抗原的一类蛋白质,而 CD_8 只是其中的一种。所有不同种类的 CD 均被称为附属分子(Accessory molecules)。

〔8〕 用于构建融合蛋白的单抗为肿瘤相关抗原 C242 单抗之 F_{ab} 节段,使与 SEA 结合后插入 *E. coli* ,经发酵提炼为融合蛋白,其纯度为 99%。大多数结肠癌细胞、93% 的胰腺癌细胞表达有此肿瘤相关抗原,而正常组织只有有限的表达。

送交本刊转载时附记

① 本文原载香港"医学纵横"双月刊 2000 年 4 月第二期。本文作者在夏谷时,经与该杂志负责人洽谈,同意转载。

② 本文作者曾于去年 4 月在夏谷和 8 月在美国(Rutgers 大学和 MIT)召开的学术会议上就高聚生的研发作了宣讲。

③ 本文所引述的基础理论系现行的有关 SAg 最为基本的主要理论,而未涉及更深层次,更复杂的、例如与免疫系统中的其它细胞以及辅助分子之间的相互作用。

④ 根据网上查新资料说明,瑞典融合蛋白Ⅰ期临床试验、现仍在美国两处进行:Fox Chase 癌症中心。所用重组融合蛋白为 PNU-214565。初步试验结果如本文所述。

伯明翰市阿拉巴马大学(UAB)的综合癌症中心。所用融合蛋白为 PNU-214936。目前试验项目为最大耐受量。

(收稿 2001-01-08)