

23-24

肿瘤 超级抗原 金葡菌毒素 生物疗法

1000

超级抗原金葡菌肠毒素在恶性肿瘤治疗中的作用

陈巧云 陆晓和

(南京军区南京总医院药剂科 南京 210002)

R730.51
A958.5

抗肿瘤生物疗法因疗效明显且副反应小,越来越受到临床的重视。体外实验证明:人的免疫效应细胞能识别并杀死人肿瘤细胞^[1]。恶性肿瘤患者免疫功能普遍低下,抗肿瘤生物疗法通过放大人体的自然防御机制,刺激免疫效应细胞增殖,提高免疫效应细胞对肿瘤靶细胞的细胞毒作用,增强单核细胞对抗原识别能力,调节肿瘤细胞的肿瘤相关抗原表达等强化人体免疫系统而使肿瘤退缩,达到治疗肿瘤的目的^[2]。从90年代开始将对T淋巴细胞具有强大刺激功效的超级抗原(Superantigen, sAg)金葡菌肠毒素(SE, 又称高聚金葡素)用于临床恶性肿瘤的治疗。

SE 是世界上被发现的第一个 sAg, sAg 就是在 1989 年

由 White 针对 SE 的强大的刺激 T 淋巴细胞的功效提出的新的免疫学概念^[3]。

实验表明, SE 无论在体外或体内均可诱导产生大量的细胞因子和细胞毒性。SE 引起的食物中毒,很大程度上是由于 SE 激活大量 T 淋巴细胞所致,但在生理剂量(或称免疫剂量)的情况下, SE 对动物并不造成伤害。因此使用适宜的剂量、剂型和投人方法,通过 SE 对 T 细胞的激活,诱导产生细胞因子和细胞毒作用,可达到杀伤肿瘤细胞的目的。动物实验显示抑瘤率可达 80%, 且有 75% 的动物可延长存活期。

1 超级抗原与普通抗原的主要区别

附表 普通抗原与超级抗原的主要区别

| | 普通抗原 | 超级抗原 |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 来源 | 生命或非生命物质 | 细菌、病毒、寄生虫等 |
| 化学物质 | 如为蛋白,须经 APC 消化为肽类才可激活 T 细胞 | 必须是完整的蛋白质,一经消化为肽类将失去刺激 T 细胞的特性 |
| 对 T 细胞的刺激机制 | | |
| 1. 与 MHC 分子的结合 | 与 I、II 类分子结合 | 只与 II 类分子结合 |
| 2. 结合位置 | 在 I、II 类分子重链开成的凹槽内 | 在 II 类分子凹槽的外侧 |
| 3. MHC 抗原复合物与 TCR 的结合 | 与 TCR 的 5 个可变成分相结合 | 只与 TCR 的 Vβ 成分相结合 |
| 4. 有无独特的 Vβ 刺激模式 | 无 | 有 |
| 对 T 细胞的刺激力度 | | |
| 1. 被刺激的 T 细胞数 | 少,不到总数的 0.1% | 多,占数总 5%~10%,甚至 40% |
| 2. T 细胞增殖数量 | 少 | 大 |
| 3. 诱导产生的细胞因子 | 少 | 多 |
| 4. 细胞毒作用 | 小 | 大 |
| 生理剂量或免疫剂量 | 以 mg 或 μg 计 | 以 ng 或 pg 计 |

2 sAg 的作用机制^[4]

2.1 作用途径

sAg 主要是通过细胞免疫的途径来发挥对靶细胞的效应作用。

- (1)通过激活大量的 T 细胞作用于靶细胞。
- (2)通过刺激 T 细胞分泌细胞因子直接和间接作用于靶细胞。

2.2 作用位点

sAg 激活 T 细胞,是以完整的蛋白质分子直接结合到 MHC-II 类分子上,结合部位不在抗原肽段结合的凹槽内,

而在凹槽外侧。

2.3 作用的高效性

由于 TCRVβ 片断数目有限(人和小鼠各 20 种),而一种超抗原往往有几种 TCRVβ 特异性,所以超级抗原可以激活大量的活性 T 细胞(CD4⁺、CD8⁺),为其作用的高效性奠定了基础。

3 SE 的临床应用状况

3.1 刺激 T 细胞增殖,增强免疫功能

SE 治疗中、晚期肺癌与化学药物组相比较,治疗后化学药物组 T_H、T_H 水平明显下降,而 SE 组则明显上升^[5]。单

用 SE 治疗后 T_1 、 T_2 及 T_3/T_4 值明显高于治疗前。与放疗同用,治疗组 T_1 、NK 细胞活性及 LAK 细胞活性明显高于治疗前,而对照组则明显低于治疗前。表明 SE 有明显的激活 T 细胞作用^[6]。

SE 在激活细胞免疫的同时也激活体液免疫,221 例中、晚期恶性肿瘤病人经化疗并用 SE 治疗后,免疫学测试 IgG 升高 173 例,占 73%;IgA 升高 154 例,占 69.7%;IgM 升高 103 例,占 46.6%^[7]。

3.2 抗癌

恶性肿瘤病人单独使用 SE 后使实体肿瘤体积变小,200 例食管癌、胃癌和肺癌等病例,经 SE 治疗后,完全缓解(CR)和部分缓解(PR)86 例,有效率 43%,其中 CR 10 例,占 5%。另 16 例中、晚期肺癌经肺动脉导管滴注 SE 后,CR+PR 10 例,有效率为 62.5%^[5]。

3.3 消除恶性腹水

74 例恶性腹水中单独使用 SE 腔内灌注,有效率为 50%,单用顺铂有效率为 50.2%,两者联用有效率可达 80.6%。

3.4 升高白细胞

16 例中、晚期肺癌患者经肺动脉导管滴注 SE,病人白细胞计数从治疗前的 $(4.2 \pm 0.5) \times 10^9/L$ 升高到治疗后的 $(6.5 \pm 1.3) \times 10^9/L$ 。而化疗组则从治疗前的 $(4.9 \pm 1.2) \times 10^9/L$ 下降到治疗后的 $(2.6 \pm 0.4) \times 10^9/L$,两组相比,治疗前无显著性差异,治疗后差异显著^[5]。23 例联合化疗和 SE 腔内灌注,与 21 例单独化疗相对照,加用 SE 组治疗前后白细胞分别为 $(4.9 \pm 2.3) \times 10^9/L$ 和 $(4.2 \pm 3.3) \times 10^9/L$,而对照组白细胞治疗前后分别为 $(4.5 \pm 1.9) \times 10^9/L$ 和 $(2.9 \pm 1.2) \times 10^9/L$,两组变化有显著差异^[5]。

3.5 提高化、放疗效果

18 例恶性肿瘤病人经放疗并用 SE 后,CR+PR 15 例,有效率 83%,对照组 18 例单纯放疗后 CR+PR 13 例,有效率 72%。221 例恶性肿瘤患者接受化疗并用 SE 后,CR+PR 107 例,有效率为 63.7%,对照组 217 例化疗后,CR+PR 50 例,有效率为 47.2%,有显著差异^[7]。

3.6 减轻放、化疗引起的胃肠道反应

40 例恶性肿瘤病人随机分为化疗并用 SE 治疗组和化疗辅以胃复安等对照组各 20 例,结果加用 SE 组无反应 16 例,轻度反应 4 例,而加用胃复安组轻度反应 8 例,中度反应 7 例,重度反应 5 例,两组差异显著。

3.7 SE 的不良反应

生物反应调节剂的不良反应主要是发热、寒颤和肌肉疼痛。SE 的毒副反应主要是发热,大部分为低热并可在 4

~12 小时内自行消退。局部反应有注射部位皮肤潮红、硬结,可在 24~72 小时内消退。少数人有周身不适、倦怠。未见过过敏反应。

4 SE 的运用前景

目前我国使用的是 C 型金葡菌肠毒素(SEC),随着单克隆技术的发展及单克隆抗体具有的选择性识别不同细胞的能力加强,对肿瘤相关抗原的特异性单克隆抗体也在进一步研究,因此可以通过单克隆抗体技术提供 SE 对肿瘤细胞有选择性的有效的定向免疫调节,并可抑制人体肿瘤生长的免疫调节进行定量的估价。

瑞典学者 Kalland 等用化学方法获得结肠癌细胞抗原的单克隆抗体与 SE 的化学结合物,再用重组基因技术制出融合蛋白,结果表明,用化学结合物或融合蛋白后,既可使正常细胞免于受到伤害,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进一步的保证,这是一种新的抗癌疗法,此类的融合蛋白药物在西方已进入 I 期临床试验。

怎样充分发挥生理反应调节剂的治疗作用是我们需要继续研究的课题。人们对于生物制剂抗肿瘤效应的不均一性了解很少,因此如果能进一步发展治疗效果预测手段,以及受体结合情况,抗肿瘤生物疗法将会得到更广泛的运用。

参考文献

- 1 孙燕,张天泽,哈献文,等.临床肿瘤学手册.第 5 版.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1992:129-145.
- 2 韩芍亭编著.新编抗肿瘤药手册.第 1 版.济南:山东科学技术出版社,1995:174-215.
- 3 陈延祚.对高聚金葡素的学术评论.中国肿瘤临床,1988,25(3):236.
- 4 王蓝田.世界上第一个超抗原抗癌生物制剂——高聚金葡素的临床效果.中国肿瘤临床,1998,25(5):395.
- 5 余德彰,高中斐.肺动脉持续滴注高聚金葡素治疗中晚期肺癌疗效观察.肿瘤防治研究,1996,23(3):194.
- 6 谢方云,潘国英.鼻咽癌边缘放疗并用高聚金葡素的临床研究.肿瘤防治研究,1996,23(3):196.
- 7 张金兰.高聚金葡素并用化疗治疗中晚期恶性肿瘤的临床观察.肿瘤防治研究,1996,23(2):118.
- 8 李宝兰,单国文.高聚金葡素治疗恶性肿瘤 200 例的近期观察.实用肿瘤学杂志,1994,8(2):64.
- 9 赵乐修,贾春瑛.高聚金葡素联合化疗药物治疗恶性胸腹水的疗效观察.肿瘤防治研究,1996,23(4):256.
- 10 张淑芝,王子龙.高聚金葡素综合治疗 40 例恶性肿瘤疗效观察.肿瘤防治研究,1996,23(1):57.