维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)02-0238-03

肿瘤的生物治疗

曹 前 综述；吴家廉 审校

（重庆医科大学第二临床学院耳鼻咽喉科 重庆 400010）

【中国图书分类法分类号】R730.1 【文献标识码】B 【收稿日期】2000-01-26

癌症被称为二十世纪的绝症。因其死亡率高，疗效差而使人谈癌色变。其传统的治疗方法为：外科治疗、放射治疗和化学药物治疗。它们的基本思想在于借助外力切除或杀伤肿瘤细胞。其共同的缺陷在于：由于恶性肿瘤呈浸润生长，通过手术、放疗、化疗常不能完全摘除或彻底消灭肿瘤细胞。因此常出现转移和复发。由于这些治疗手段缺乏特异性，在杀灭肿瘤细胞的同时，也损伤正常细胞。尤其是放疗、化疗有较严重的毒副作用，病人常常不能耐受而被迫停止治疗。肿瘤三大常规治疗的局限促使人们去寻找新的治疗手段。近十年，肿瘤的生物治疗逐渐在各种有益的探索中脱颖而出，成为治疗肿瘤的第四种模式。

肿瘤的生物治疗是在肿瘤免疫治疗的基础上发展起来的。早在十九世纪，人们就发现：一些恶性肿瘤患者在一次感染或发热后出现肿瘤退缩或自愈。对这一现象的研究发现：肿瘤细胞有抗原性、宿主具有抗肿瘤的免疫反应、肿瘤细胞对宿主的免疫监视系统有破坏，肿瘤患者的免疫识别力下降。这些发现就提示人们通过恢复肿瘤患者的免疫力，增强其故有的抗癌能力来抑制、杀死肿瘤细胞、达到根治肿瘤的目的。这就导致了肿瘤免疫学的产生，并伴随现代分子生物学、免疫生物学以及生物工程技术的发展而发展，最终演化为肿瘤的生物治疗。

肿瘤的生物治疗是在明确提出了生物应答调节剂(biological response modifier, BRM)概念的基础上产生的：在各种BRM的实际运用中，又出现五大支柱性生物治疗技术：细胞因子技术、免疫活性细胞继承性输注技术、单克隆抗体及其偶联物技术、肿瘤疫苗技术、基因治疗技术。它们的出现标志着肿瘤生物治疗体系的形成。近十年肿瘤的生物治疗得到飞速发展。现已有九种生物治疗技术得到美国食品和药物管理局的认证，另有十二种生物治疗技术疗效肯定，将在近年内得到认可[1]。

1 生物应答调节剂(BRM)

BRM于1975年由美国国立癌症研究所提出。BRM种类繁多，性质各异，主要(但非全部)通过机体免疫系统发挥作用。临床应用除抗癌外还用于慢性细菌或病毒感染、免疫缺陷病、自身免疫病等。其种类及临床应用见表1。

表1 BRM的种类及其临床应用

BRM类别	临床应用
1、免疫调节剂	免疫调节疗法
2、细胞因子	细胞因子疗法
3、肿瘤抗原	特异性主动免疫治疗
4、效应细胞	继承性免疫治疗
5、抗体	被动免疫
6、肿瘤化抑制因子	癌变抑制及分化诱导治疗
7、其他	免疫抑制解除 新生血管抑制等

BRM的作用机制[2]：(1)通过增强或恢复宿主的特异性或非特异性抗瘤免疫的效应机制(如Tc、K、NK、M对瘤细胞的细胞毒作用)或者去除对机体有害的生物学反应来增强宿主的防御能力。(2)使肿瘤细胞对宿主防御机制更敏感。(3)直接作用于瘤细胞或改变瘤细胞所处的微环境，使其增殖、侵袭、转移能力降低。(4)抑制恶性转化或促使肿瘤细胞分化、成熟或逆转。(5)提高宿主对肿瘤常规治疗的耐受力或加速损伤的恢复。BRM与一般的药物不同，其作用有自身的特点[2]：(1)无简单的量效关系，一般不能用增大剂量的方法来增强疗效。各种BRM有其特有的最佳剂量和最佳起效时间。(2)作用的双向性。它们常既有免疫促进作用、又有免疫抑制作用。常因剂量、用药途径、时间、抗原、抗体和机体等具体情况不同而产生不同的效应。(3)种属特异性。不同动物品种、性别、年龄对同一BRM反应不同。故动物实验的结果不能简单地用于人类。(4)起效慢但作用持久，且停药后相当长一段时间仍在起效。(5)肿瘤抗原本身的抗原性、数量与释放活性因子的作用与BRM疗效有关。经验证明具有较强抗原性的肿瘤，负荷较小时疗效较好。

2 五大生物治疗技术

2.1 细胞因子技术

广义的细胞因子是指一类由免疫细胞(淋巴细胞、单核巨噬细胞等)和相关细胞(纤维母细胞、内皮细胞等)产生的调节细胞功能的高活性多功能蛋白多肽。包括以往的淋巴因子，但不包括免疫球蛋白、补体和一般生理性细胞产物。常见的细胞因子包括干扰素(INF)、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死

作者介绍：曹 前（1971- ），男，主治医师，硕士，主要研究方向：头颈肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

因子、集落刺激因子、转化生长因子等，它们通过自分泌或旁分泌方式完成细胞自身的功能、参与复杂的细胞调节网络。其共同特点为：(1)均为低分子量的分泌型蛋白质。(2)单一刺激可引起同一细胞分泌多种细胞因子。同时、一种细胞因子亦可由多种细胞产生，作用于多种靶细胞。(3)快速反应性。细胞因子平时储存极少，细胞在受刺激后迅速合成、释放。在刺激停止后，合成迅速停止，并迅速降解。(4)生物学效应极强。(5)多效性和类效性。一种细胞因子可有多种生物学效应，而多种细胞因子亦可有相类似的生物学效应。(6)细胞因子需与靶细胞上高亲合力受体相结合才能发挥生物学作用，特异性受体是其发挥作用必不可少的条件。(7)细胞因子间可通过相互诱生、受体表达的相互调节以及生物学效应的相互影响组成细胞因子网络。同时、由于细胞因子常有生理和病理双重作用、现不仅提出细胞因子疗法，同时也提出了抗细胞因子疗法即采用各种措施来拮抗、封闭、消除细胞因子的病理作用或过量细胞因子的毒副作用。干扰素和白细胞介素是目前最常用的细胞因子。Anonymous[3]报导在转移性肾癌的研究中，干扰素-α使1年生存率提高12%，使中位存活时间由6个月提高到8.5个月。不过，实际上在更广泛的研究中，各种细胞因子常联合应用或与其它生物治疗技术联合应用。1993年，Belldegrum[4]用干扰素-α、白细胞介素-2及用干扰素-诱导的肿瘤浸润性淋巴细胞，共同治疗晚期肾癌患者11例，均诱导出明显的、长时间的抗肿瘤反应。1994年，Oldham[5]用干扰素-2、白细胞介素-2及肿瘤浸润性淋巴细胞治疗1000例晚期恶性黑色素瘤及肾癌患者，经长期观察证实了其有效性。

2.2 免疫活性细胞继承性输注技术(ACI)

ACI以输注自身或同种特异性或非特异性肿瘤杀伤细胞为主，它不仅可纠正细胞免疫功能低下、并且可直接发挥抗肿瘤作用。ACI输注的细胞主要包括淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK细胞)、肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL细胞)及细胞毒性T细胞(CTL细胞)。LAK细胞是由外周静脉血中分离出淋巴细胞，在体外用富含IL-2 (1000-2000U/ml)的培养液培养3～5天后形成的。TIL细胞是从切除的肿瘤组织或癌性胸、腹水中分离驯化的淋巴细胞。目前认为TIL细胞对肿瘤细胞的杀伤活性较LAK细胞高。CTL细胞是将肿瘤细胞经丝裂霉素处理后作为刺激细胞与患者外周血淋巴细胞加少量IL-2共同培养、诱导产生的。此过程操作手续复杂，影响因素多，易污染且疗效并不优于LAK细胞，因此很少开展。目前应用较多的是IL-2/ LAK疗法。即在输注LAK细胞的同时需输注一定量IL-2，以保证疗效。一般要求每次LAK细胞的输注量在10^9以上。每天一次，连续5天为一个疗程。LAK细胞不仅可直接攻击肿瘤细胞，还可分泌细胞因子如TNF、INF等，从而加重肿瘤细胞的损伤。国外文献报导[11]，用IL-2/LAK治疗肾细胞癌，有效率35%，黑色素瘤，有效率24%，非何杰金氏淋巴瘤，结、直肠癌，膀胱癌，肝癌及癌性腹水，有效率在22%～55%之间。国内韩德民[10]报导用IL-2/LAK法治疗10例喉癌，结果6例缓解、3例轻度缓解，1例无效。1996年北京友谊医院血液科[7]用IL-2/LAK法治疗20例肿瘤患者，其各种免疫指标有明显改善，机体免疫功能得到恢复。LAK细胞临床上主要用于全身性转移的肿瘤（静脉输注LAK细胞＋冲击性IL-2疗法）和癌性胸水、头颈部癌、肝癌、膀胱癌等。

2.3 单克隆抗体及其偶联物技术

单克隆抗体的优点：(1)高度均一性与特异性。(2)相同的抗体可不断获得。(3)抗原不需纯化。(4)可获得弱抗原的抗体。其在肿瘤治疗中的应用有两种基本方式：1.单抗的单独应用：其作用机制包括：(1)抗肿瘤单抗的细胞毒效应。(2)调节效应即单抗与肿瘤细胞表面的受体或抗原结合，从而调节肿瘤生长或增殖。作为单抗调节疗法的“靶子”者有运铁蛋白受体、IL-2受体、独特型抗体、癌基因产物等。(3)免疫效应，即依赖免疫网络学说，通过抗独特型抗体而作为免疫原以发挥免疫抗瘤效应。2.单抗与其偶联物进行免疫导向治疗。即所谓的“生物导弹”疗法。它以单抗为特异性导向的载体，将与之偶联的放射性核素、抗癌药物、毒物、酶等携运至肿瘤部位，发挥抗瘤作用。“生物导弹”技术虽然在理论上很合理，但在实际运用中效果不理想。除单抗本身的弱点外，偶联物也存在很大问题。因为(1)偶联物与单抗结合后常出现杀瘤效应减弱或消失。(2)偶联物体积常较大，可因空间位阻效应降低单抗与其抗原结合的机率。(3)偶联物对正常组织有毒副作用。为解决这一问题，又发展出双特异性抗体(BsAB)技术。用抗免疫效应细胞单抗替代偶联物与抗肿瘤单抗结合，形成双特异性抗体。它能同时识别肿瘤细胞和免疫效应细胞，将自身的免疫活性细胞携运至肿瘤部位，起到杀灭肿瘤的作用。这就有效的消除了偶联物的不利因素，效果较“生物导弹”技术好。王茜[8]用SPDP化学交联法将抗单核巨噬细胞的单抗Mab7F9(ab)2与抗肝癌单抗Hab18F(ab')联结成BsAB介导单核巨噬细胞进行抗肝癌的研究，结果发现BsAB可以提高人单核巨噬细胞杀伤肝癌细胞的能力。单抗应用主要面临的问题是：(1)单抗在体内半衰期短。(2)单抗(常用鼠型)本身有抗原性。(3)肿瘤的相关抗原弱，缺乏特异性。(4)肿瘤抗原的异质性。(5)抗体在肿瘤内穿透性差。因此总的说来肿瘤的单抗治疗技术还不成熟，最新的尝试有：(1)利用转基因小鼠产生人抗体以消除其免疫原性。(2)用基因工程技术修饰抗体以增强其特异性和效价。这一技术起步不久，基本处于实验阶段。但它对研究肿瘤抗原、肿瘤被动免疫、主动免疫及导向治疗都有推动作用，预示前景良好。

2.4 肿瘤疫苗技术

用肿瘤细胞或其提取物对癌症患者进行主动特异性免疫治疗。本质上是一种生理治疗措施，能特异性地激发、增强机体对肿瘤的主动免疫排斥反应，达到根治肿瘤的目的。国外报导[11]用放射线处理的黑色素瘤疫苗治疗136例已转移的恶性黑色素瘤患者、半数存活23个月，5年生存率达26%，而1200例历史对照用传统疗法者，半数存活小于8个月，5年生存率仅6%。当前肿瘤疫苗研究较多的是抗独特型抗体疫苗。根据免疫网络学说，抗独特型抗体(Ab2β)在空间构象上同抗原决定簇具有相似性、因此可代替抗原作肿瘤疫苗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

它的优点有：(1)肿瘤抗原很难大量制备，而抗体却可以。(2)肿瘤细胞在灭活或减毒的过程中，抗原成分可能丢失或改变,且易被各种成分污染，接种后引起发热或感染。而Ab2β是一种蛋白质，危险性相对小。(3) Ab2β较灭活的肿瘤疫苗抗原性单一、特异性强、不易引起交叉反应。动物实验已证明：抗独特型肿瘤疫苗(Ab2β瘤苗)能在动物体内诱发保护性免疫反应。Denten[9]用105AD7免疫13例晚期结肠癌患者，存活期为12个月，较对照组延长4个月。肿瘤疫苗技术主要面临的问题在于肿瘤细胞来源于正常细胞，肿瘤细胞的特异性抗原分子或相关抗原分子与正常细胞相比只是数量的变化或结构的细微改变，机体免疫系统很难识别，也就难以将肿瘤细胞作为"外来异物"进行排斥。近年，随着免疫学、肿瘤免疫学理论和生物工程技术的发展，肿瘤疫苗技术又有了新的发展。1999年我国[10]研制出用细胞因子和特异性单抗体外修饰肿瘤细胞产生有效的肿瘤疫苗的新方法。可保护机体免受亲代肿瘤细胞的攻击，并可治疗已形成的肿瘤。该项成果使肿瘤疫苗的研究向临床应用迈出了一大步，并已在美国申请专利保护。

2.5 肿瘤的基因治疗

肿瘤的基因治疗就是运用基因工程技术直接纠正肿瘤细胞基因的结构及/或功能缺陷，或者间接通过增强宿主对肿瘤的杀伤力和机体的防御功能来治疗肿瘤。基因治疗是九十年代发展起来的一种肿瘤生物治疗的新技术。其基本方法包括两大类。(1)基因替代或添加。即将具有治疗作用的基因通过各种载体转移至肿瘤细胞或正常细胞内发挥作用，如各种细胞因子基因、免疫原性基因、以及抑癌基因等。(2)基因封闭反义核酸技术。如封闭癌基因、肿瘤多药耐药基因、细胞生长周期调控基因等。其中以对增殖细胞核抗原(PCNA)基因研究最多。主要由于PCNA作为DNA聚合酶δ的辅基，在DNA复制和细胞增殖中具有必不可少的作用，它几乎在所有癌症中均有过度表达。Sakakura[11]等以7种胃癌细胞株作为观察对象，研究反义抑制PCNA表达的抑癌作用，发现反义硫代寡脱氧核苷酸对胃癌细胞的增殖具有明显的剂量依赖性抑制作用，并使其克隆形成能力下降，对肿瘤细胞恶性表型具有一定转化作用。反义核苷酸对于作为对照的正常细胞系作用甚微。王同光[12]等用反义技术抑制PCNA表达,研究其对膀胱肿瘤细胞株BIU-87的作用,也得出类似结果。目前，基因治疗起步不久，主要面临的困难有：(1)目的基因少。(2)缺乏对靶细胞定向导入基因的技术。(3)病毒载体有抗原性，会引起机体对它产生抗体，故不能长期应用。(4)导入基因的表达和调控问题。尽管如此，基因治疗仍不失为一项有发展前景的治疗手段，尤其是基因反义技术。在裸鼠的体内试验[13]中已证实具有端粒酶抑制效应的反义核苷酸d(TTAGGG)可导致原位肿瘤体积缩小，以及转移肿瘤结节数目减少。隗钥[14]等报导用反义cyclinD1可诱发肿瘤细胞G1期阻滞和凋亡，但不影响正常细胞。据第六届国际肿瘤基因治疗会议报导：目前共有一百余种基因治疗方案获准进入临床。我们有理由相信，随着肿瘤免疫学及生物技术的发展，肿瘤的基因治疗必将在21世纪大放光彩，成为人类攻克肿瘤的有力武器。

综上所述，虽然肿瘤的生物治疗还处于早期阶段，仅发展了十余年，但进展迅速，前景广阔。通过对BRM的研究，已经改变了过去免疫疗法只能解决10^6-10^9个肿瘤细胞(难以察觉肿瘤)的错误观念。我们相信，随着生物治疗技术的发展，尤其是将各种生物治疗技术综合应用，以及对BRM进一步的研究并将其与神经、内分泌系统联系起来，必将为肿瘤生物治疗理论带来新概念、新设想，使之发挥更大的作用真正成为治疗肿瘤的第四种模式。我们可以期待生物治疗的单独应用就能对巨大癌瘤患者取得显著疗效。

参 考 文 献

[1] Hersh EM, Stopeck AT. Advances in the biological therapy and gene therapy of maligant disease[J] Clin Cancer Res, 1997,3:2623-2629

[2] 张天泽，徐光炜. 肿瘤学[M]. 天津：天津科技出版社，1996, 760-824

[3] Anonymous Interferon-alpha and surival in metastatic renal carcinoma:early results of a randomised controlled trial[J]. Lancet, 1999; 353 14-17

[4] Belldegrum A, Pierce W, Kaboo R, et al Interferon-alpha primed tumor-infiltrating lymphocytes combined with interleukin-2 and interferon-alpha as therapy for metastatic renal cell carcinoma[J] J Urol, 1993;150.1384-1390.

[5] Oldham RK, Lewko WM, Good RW, Sharp E. Cancer biotherapy with Interferon, Interleukin-2 and tumor-derived cells(TDAC)[J]. Vivo, 1994;8(5).653-663.

[6] 韩德民，诸小依，黄志刚，等 33例头颈部恶性肿瘤患者局部过继免疫治疗的疗效观察[J]. 中华肿瘤杂志，1997;19(6):454-456

[7] 段 婷，常 瑛，崔 华. IL-2/LAK疗法对肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤临床，1996,23(10): 723-725.

[8] 楼 敏. 双特异性抗体在肿瘤免疫治疗中的作用[J]. 国外医学肿瘤学分册，1997; 24(4).212-214

[9] Denton GW, Durrant LG, Handcastle JD, et al Clinical outcome of colorectal cancer patients treated with human monoclonal antiidiotypic antibody[J]. Int J Cancer, 1994;57(1) 10-14.

[10] 郭亚军. 新型有效肿瘤疫苗的研制[J]. 中国肿瘤，1999,8(10) 466.

[11] Sakakura C, Hagiwara A, Tsujimoto H, et al Inhibition of gastric cancer cell proliferation by antisense oligonucleotides targeting the messanger RNA encoding proliferating cell nuclear antigen[J]. Br Cancer, 1994,70:1060-1066.

[12] 王同光，曾甫清，鲁功成. 反义核苷酸抑制增殖细胞核抗原表达的研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志，1999;4(3):132-134

[13] 徐 萍. 端粒酶抑制剂与肿瘤治疗[J]. 国外医学肿瘤学分册，1998,25(4).217-219.

[14] 隗 钥，林 晨，付 明. 介导反义CyclinD1 L1重组腺病毒的构建及其对人肺腺癌细胞的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志，1999; 6(2) 91-96.