

微生物与肿瘤免疫治疗

乐俊民

(中国科学院上海药物研究所, 上海)

早在一个世纪之前, 人们已观察到并发急性细菌感染癌症患者癌肿消退的现象。这向人们提示: 现代癌症发病率高, 可能是由于有效地控制了细菌感染之故。据 Thompson^[1] 报道, 222 例确诊为癌症的病人自发感染后, 106 例生存了 5—54 年; 450 例癌症患者用细菌毒素治疗后有 100 例长期存活。六十年代以来, 由于肿瘤免疫学迅速发展, 以提高机体抗肿瘤免疫力和增强肿瘤抗原的表达为目的而开展的广泛研究已经卓有成效。迄今用于肿瘤免疫治疗的材料中, 90% 以上是微生物产物。其中卡介苗和真菌多糖尤其受人重视。对这些活性制剂化学本质和免疫学机理研究的不断深化, 可望开辟征服癌症的重要途径。本文拟综述关于治疗肿瘤的微生物佐剂及制品的研究结果。

细菌制剂

有免疫活性的抗肿瘤细菌制剂, 由于有其历史渊源, 所以研究工作特别活跃。现分类概述如下。

一、卡介苗及有关制剂

卡介苗(以下简称 BCG)是一种强免疫刺激剂。自 Mathé 用于白血病的免疫治疗以来, 已表明 BCG 对急性白血病、黑色素瘤、胃肠道癌、恶性淋巴瘤和乳癌等都有一定疗效。有人认为 BCG 对癌症有免疫预防作用。

BCG 中主要活性组份, 已知有 9 种。它们是 MER (甲醇提取残余物)、D-CMI (D 蜡氯仿甲醇不溶物)、IPM (界面材料)、CWS (细胞壁基质)、LF (脂肪部分)、D3 (索状因子的主要成分)、WSA (水溶性活性部分)、MAAF (分枝杆菌佐剂与抗肿瘤部分)和 MDP (N-乙酰酪氨酸二肽)。其中 MER 保留了 BCG 的强免疫刺激性, 虽可引起严重的局部反应, 但无感染力。Azuma^[2] 等用蛋白酶和有机溶剂处理 BCG 菌体全细胞壁而得到的 CWS, 可能代表 MER、D-CMI 和 IPM 中较小的活性单元。CWS 由 35% 霉菌酸、40% 多糖 (聚阿拉伯-半乳糖) 和 20% 粘肽构成^[3]。各期肺癌患者皮内注射 CWS 后, 生存期延长。由红诺卡氏菌制备的 CWS, 不但抑制化学诱发的实验性肺癌, 对癌性

肋膜炎病人也有很好的疗效。据研究, CWS 的抗肿瘤活性似乎主要存在于粘肽结构中^[3,4]。MDP 能代替 Freund 完全佐剂中的分枝杆菌, 其水溶液也有效地刺激体液和细胞免疫反应。

府川等报道^[5], 在培养 2—3 周的 BCG 活菌体培养液中发现一种分子量为 1000—2000 的抗肿瘤免疫活性物质。这一发现值得重视。

许多研究指出, BCG 的抗肿瘤作用是非特异地激活巨噬细胞和 T 细胞, 也可能活化 K 细胞和 NK 细胞。Minden 发现^[6], BCG 经超声波处理后的离心上清液与肿瘤细胞之间存在共同的抗原, 至少有两个抗原决定簇分别与豚鼠肝癌 L-10 和人体黑色素瘤细胞呈交叉免疫反应。进一步探讨 BCG 抗肿瘤的机理是颇有意义的。

二、棒杆菌

棒杆菌属中的厌氧棒杆菌 (*Corynebacterium anaerobium*)、粒状棒杆菌 (*C. granulorum*)、液化棒杆菌 (*C. liquefaciens*) 和小棒杆菌 (*C. parvum*) 等都能强烈刺激网状内皮系统, 具有抗肿瘤活性。Hattori 等^[7] 报道, 正常人胸骨骨髓中的液化棒杆菌数量远多于癌症患者的, 因而认为这种正常菌群可能有益于机体的免疫监视功能。

1967 年以来, 对小棒杆菌的甲醛或加热灭活菌苗广泛开展了实验研究和临床试验^[8]。小棒杆菌有广谱的抗肿瘤效应, 对免疫原性强的肿瘤效果尤好。它有力地活化巨噬细胞整个效应链中各个环节, 如刺激它的产生, 吸引它们聚集, 显著提高细胞毒性和吞噬能力, 又促进合成与分泌前列腺素。小棒杆菌在体外诱导成人 T 淋巴细胞增殖, 并产生免疫干扰素, 这提示小棒杆菌的抗肿瘤作用可能和干扰素有关。

小棒杆菌能提高化疗药物对实体肿瘤的作用, 使晚期肺癌和乳癌病人生存期延长。这显然与它刺激骨髓细胞增生, 活化 B 细胞及诱导干扰素从而减少了并发症有关。

对小棒杆菌菌体活性成分的分离研究结果颇不一致, 多数人认为它的抗肿瘤的免疫活性成分存在于细胞壁中。

三、溶血性链球菌和其它细菌制剂

许多古老的文献记载了丹毒患者或其它溶血性链球菌感染而导致肿瘤消退的现象。Okamoto 等^[9]首先发现,能产生链球菌溶血素 S (简称 SLS) 的 A 组溶血性链球菌具有广谱的抗癌作用。据认为 SLS 形成因子可能是一种酶,在一定条件下可转变为抗癌因子。Okamoto 等把 A 组溶血性链球菌低毒菌株的菌体悬浮于 Bernheimer 基础培养基中,加青霉素 G 并在 45℃ 处理,然后冷冻干燥,制成 OK-432 制剂 (或称 P₁-B-45, Pi. cibani)。OK-432 对小鼠病毒性白血病有免疫预防作用,对小鼠自发乳癌、白血病,以及许多实验性肿瘤都有显著疗效。它除具有直接的细胞毒性外,显然与活化巨噬细胞和 T 淋巴细胞有关^[10]。OK-432 还诱导机体产生干扰素和抗肿瘤免疫球蛋白,包括活性与 OK-432 本身相当的特殊的抗肿瘤血清糖蛋白 LB^[10]。

临床研究表明,OK-432 对胃癌、肺癌和肝癌等可能有较好疗效,且与手术和化学治疗有协同作用。

四、其它细菌制剂

Clarkson 等^[11]发现绿脓杆菌菌苗可使白血病缓解率升高,缓解期延长,复发率降低。目前有几个肿瘤研究中心正在进一步研究这种菌苗用于肿瘤免疫治疗的可能性。百日咳杆菌菌苗是一种强免疫佐剂,曾试图用于治疗白血病等。流产布鲁氏杆菌的死菌苗有佐剂作用。Youngner^[12]发现该菌的 456 号菌株的乙醚抽提物 Brupel 能诱导干扰素,并通过活化巨噬细胞而表现抗肿瘤作用。Youdim 等^[13]详细研究了单核细胞增生利斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*) 活化巨噬细胞和 T 细胞,以及抑制各种实验肿瘤的效应。该菌的细胞壁是小鼠 B 细胞的有丝分裂原和免疫佐剂。

此外,金黄色葡萄球菌、巨大芽孢杆菌、放线菌 *Actinomyces viscosus*、诺卡氏菌 *Nocardia opaca* 等的某些成分,大多数具有佐剂活性。有免疫活性的抗肿瘤细菌制剂汇总于表 1,共 8 科,20 余种。

五、细菌脂多糖

革兰氏阴性细菌外膜表面的脂多糖是 B 淋巴细胞的有丝分裂原,并能提高浆细胞合成与分泌免疫球蛋白的能力。10 毫微克脂多糖就足以保护成年小鼠抵御肺炎克氏杆菌的感染。脂多糖也能活化巨噬细胞。如和伤寒沙门氏菌的脂多糖一起保温过的大鼠腹腔巨噬细胞可溶解大鼠的肿瘤细胞,而不溶解正常细胞。

脂多糖由类脂 A、核心多糖和对菌种特异的 O 抗原多糖侧链三部分构成。类脂 A 是脂多糖起佐剂和有关有丝分裂原作用的主要活性部分。但脂多糖是内毒素,所以难以用作免疫治疗剂。Nigam 等^[14]经过数年努力,最近合成了类脂 A 的类似物麦芽糖四棕榈酸酯,这

表 1 有免疫活性的抗肿瘤细菌制剂

细菌种名	制 剂
铜绿假单胞菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	死菌苗,七价脂多糖菌苗 (Pseudogen),纯化蛋白部分
克罗斯韦假单胞菌 (<i>P. cruciata</i>)	菌体多肽 Ganba A
假单胞菌 (<i>Pseudomonas</i> sp.)	OEP 菌苗
溶壁微球菌 (<i>Micrococcus lysodeikticus</i>)	细胞壁与几丁质偶联物 (CWC)
白色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus albus</i>)	菌体溶解物
金黄色葡萄球菌 (<i>S. aureus</i>)	死菌苗,菌体蛋白质
溶血链球菌 (<i>Streptococcus haemolyticus</i>)	菌苗 (OK-432) 酶制剂 Varidase
<i>Streptococcus mutans</i>	葡聚糖提取物
保加利亚乳杆菌 (<i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	细胞壁糖蛋白 (GPI, GPII, GPX)
乳杆菌 (<i>Lactobacillus</i> sp.)	细胞膜糖肽
婴儿双歧杆菌 (<i>Bifidobacterium infantis</i>)	活菌或死菌苗,细胞质,细胞壁
丙酸杆菌 (<i>Propionibacterium</i>)	见正文
棒杆菌 (<i>Corynebacterium</i>)	见正文
单核细胞增生利斯特氏菌 (<i>Listeria monocytogenes</i>)	活菌苗,细胞壁 (LCWF)
粪产碱菌 (<i>Alcaligenes faecalis</i>)	葡聚糖
大肠杆菌 (<i>Escherichia coli</i>)	菌体抽提物,肽糖单体 EPF
粘质沙雷氏菌 (<i>Serratia marcescens</i>)	菌苗,多糖体 Serratimannan, Oriduguisabm KCG
渔夫沙雷氏菌 (<i>S. piscatorum</i>)	酸性多糖体 PS
肠炎沙门氏菌 (<i>Salmonella enteritidis</i>)	弱毒活菌苗
伤寒沙门氏菌 (<i>S. typhi</i>)	死菌苗
流产布鲁氏菌 (<i>Bruceella abortus</i>)	死菌苗,乙醚抽提物 Bru-Pel
百日咳博德氏菌 (<i>Bordetella pertussis</i>)	死菌苗,培养滤液,菌体与细胞偶联物
巨大芽孢杆菌 (<i>Bacillus megatherium</i>)	纯化的糖肽
苏芸金芽孢杆菌 (<i>B. thuringiensis</i>)	晶体蛋白

种化合物无内毒素性,却有抗肿瘤的免疫活性。

真 菌 多 糖

真菌多糖作为一类低毒而免疫活性强的抗肿瘤物质,受到人们广泛注意^[15]。

一、酵母菌多糖

不少酵母菌制剂具有抗肿瘤活性^[16],例如由啤酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 制备的食母生 (Zymosan)、酵母细胞壁 (YCW)、甘露聚糖和葡聚糖、甘露生 (Mannozyne) 和呼吸刺激剂 Drocitoxid (PCO)。食母生是网状内皮系统的强刺激剂,可与 BCG 一样诱导肿瘤

表 2 产生抗肿瘤多糖类的担子菌

坏死因子,也能活化血清备解素系统。食母生主要由甘露聚糖和葡聚糖组成。YCW 有广谱的抑瘤作用,PCO 则有刺激呼吸和对化疗药物的增效减毒作用。甘露聚糖刺激细胞免疫反应,不仅抑制移植肿瘤和化学诱发肿瘤的生长,而且提高化疗药物的效果,减少副反应。Suzuki 等^[16]发现甘露聚糖的衍生物硬脂酰甘露聚糖磷酸酯(SMP),既保留着免疫活性,又有杀细胞作用,值得进一步研究。葡聚糖对巨噬细胞有强活化作用,还可提高恶性肿瘤病人血浆中原来低下的识别因子的水平。识别因子能与肿瘤细胞复合而使后者易被巨噬细胞识别与攻击。临床研究表明,瘤内注射葡聚糖,可使恶性黑色素瘤、肺癌和乳癌皮下转移灶显著缩小;外敷可使乳癌溃烂溃疡完全愈合。最近又制成一种葡聚糖的可溶性衍生物,将进行周身使用的临床试验^[17]。

二、香菇多糖及其它担子菌多糖

已知在数百种抗癌植物性药物中,树舌、裂蹄木层孔菌、云芝和多毛芝等担子菌的多糖有抗肿瘤作用。十多年来发现的产生抗肿瘤多糖的担子菌,已超过 40 种,分属 8 科(见表 2)。这些多糖大部分纯系葡萄糖聚合而成^[15,18]。例外的有:由银耳子实体提取的酸性不均一多糖 A、B、C(主要由木糖、葡萄糖醛酸和甘露糖构成);侧耳多糖 H51(葡聚糖主链上联有半乳糖、甘露糖和酸性糖)以及日本月光菌多糖(由甘露糖、葡萄糖和半乳糖组成)。

香菇多糖是从香菇子实体的热水抽提液中分离得到的六种多糖内的一种,具有抗肿瘤活性。香菇多糖是 $\beta(1\rightarrow3)$ 键联结的直链葡聚糖,无毒也无抗原性,强烈抑制皮下移植的小鼠肉瘤 180 生长^[19]。香菇多糖对已着生的自体肿瘤无效,但能降低甲基胆蒽诱癌率,且能使多种化疗药物增效。这种多糖能活化巨噬细胞,又是 T 辅助细胞最强的刺激剂和恢复剂,能有效地对抗肿瘤免疫抑制因子的作用^[19]。香菇多糖具有与其抗肿瘤活性相关的抗补体和诱导 LA、LB、LC 血清蛋白等生物效应。据推测,香菇多糖可能使补体 C₃ 分解为有溶癌作用的过敏毒素 C_{3a},而 LB 等血清蛋白本身就有抗肿瘤活性^[10]。

茯苓多糖(Pachyman)经化学改造后的茯苓新糖(Pachymaran),对肉瘤 180 也有强抑制活性。

在适当条件下用尿素处理,能使香菇多糖和茯苓新糖失去抗肿瘤活性,却能使无抗肿瘤活性的茯苓多糖变成有活性的 U-Pachyman。这说明多糖的高级结构对抗肿瘤活性可能有重要影响^[11]。

Hamuro 等^[20]最近发现,在免疫反应的早期注射低剂量的香菇多糖、茯苓多糖、茯苓新糖及羟乙基茯苓多糖,都能显著增强小鼠 T 细胞对同种异基因肿瘤细胞的毒杀作用,这似乎可以解释这些多糖的抗肿瘤作用。

一些带有侧枝的 $\beta(1\rightarrow3)$ 葡聚糖,如猪苓多

由于实体抽提的:

黑木耳 (*Auricularia auricula-judae*)
 银耳 (*Tremella fuciformis*)
 肝色牛排菌 (*Fistulina hepatica*)
 树舌 (*Ganoderma applanatum*)
 铁杉灵芝 (*Ganoderma tsugae*)
 黑孢层孔菌 (*Fomes melanoporus*)
 金雀花拟层孔菌 (*Fomitopsis cytisinia*)
 哈尔蒂木层孔菌 (*Phellinus hartigii*)
 火木层孔菌 (*Phellinus igniarius*)
 裂蹄木层孔菌 (*Phellinus linteus*)
 褐紫囊孔菌 (*Hirschioporus fusco-violaceus*)
 毛革盖菌 (*Coriolus hirsutus*)
 柔毛盖菌 (*Coriolus pubescens*)
 贝叶多孔菌 (*Polyporus frondosus*)
 毛云芝 (*Polyporus tomentosus*)
 大奇果菌 (*Grifola gigantea*)
 猪苓 (*Grifola umbellata*)
 桦褐孔菌 (*Piptoporus betulinus*)
 朱红栓菌 (*Trametes cinnabarina*)
 肉色栓菌 (*Trametes dickinsii*)
 偏肿栓菌 (*Trametes gibbosa*)
 血红栓菌 (*Trametes sanguinea*)
 硫色烧孔菌 (*Laetiporus sulphureus*)
 梭孔菌 (*Favolus alveolaris*)
 三色拟迷孔菌 (*Daedaleopsis tricolor*)
 桦茸柄菌 (*Lenzites betulina*)
 榆白层孔菌 (*Leucofomes ulmarius*)
 香菇 (*Lentinus edodes*)
 糙皮侧耳 (*Pleurotus ostreatus*)
 灰白侧耳 (*Pleurotus spodoleucus*)
 日本月光菌 (*Lampteromyces japonicus*)
 聚集口蘑 (*Tricholoma aggregatum*)
 松口蘑 (*Tricholoma matsutake*)
 雷丸 (*Omphalia lapidescens*)
 毛柄金钱菌 (*Collybia velutipes*)(冬菇)
 绒柄小火焙菌 (*Flammulina velutipes*)
 光帽鳞伞 (*Pholiota nameko*)

由培养的菌丝体抽提的:

串珠盘革菌 (*Aleurodiscus amorphus*)
 松生拟层孔菌 (*Fomitopsis pinicola*)
 裂蹄木层孔菌 (*Phellinus linteus*)
 云芝 (*Coriolus versicolor*)
 肉色迷孔菌 (*Daedalea dickinsii*)
 松蜜环菌 (*Armillaria matsutake*)
 漆亮杯伞 (*Clitocybe luccata*)

由培养滤液抽提的:

木蹄层孔菌 (*Fomes fomentarius*)
 云芝 (*Coriolus versicolor*)
 裂褶菌 (*Schizophyllum commune*)
 皱耳 (*Crepidotus* sp.)

由菌核提取的:

茯苓 (*Poria cocos*)

糖(有 β -(1 \rightarrow 4) 和 β -(1 \rightarrow 6) 侧链)、裂褶菌多糖(有 β -(1 \rightarrow 6) 侧链)都有显著的免疫刺激作用。

三、云芝糖蛋白及其它担子菌糖蛋白

塚越等^[21]从云芝菌丝体水提取液用饱和硫酸铵沉淀得到云芝糖蛋白(PS-K, 商品名 Krestin)。PS-K 分子量为 10 万左右,含蛋白质 18—38%,多糖部分主链为 α -或 β -(1 \rightarrow 4)糖苷键连接的葡聚糖,带有由 1 \rightarrow 3 或 1 \rightarrow 6 链连接 5 个葡萄糖单位的侧链寡葡聚糖,还含有甘露糖。

PS-K 毒性极低,对实验动物有广谱的抗肿瘤作用,口服有效,体外对大鼠肝癌和人体绒毛癌等肿瘤细胞呈弱的细胞毒性,能引起人体和小鼠淋巴细胞转化,并可能诱导干扰素产生^[21,22]。这些生物学特性都与香菇多糖等不同。PS-K 一般不影响正常免疫过程,但能充分恢复受遏制的免疫反应。它与肿瘤化疗药物配伍效果良好,能克服抗癌药物引起的免疫抑制状态。临床资料表明,每天单口服 3—6 克 PS-K 的 289 例各种癌症患者,治疗有效率达 21.5%。对乳癌、恶性淋巴瘤、肺癌和消化道癌的疗效较好。胃癌手术切除后联用化疗药物和 PS-K,宫颈癌联用放疗和 PS-K,均有显著效果^[21]。

伊藤等^[23]获得的芸芝制剂 ATSO,除有抗肿瘤免疫活性外,还有与聚肌胞相似的抗病毒活性。ATSO 的口服剂量仅为 PS-K 的 1/10。

Fujii 等从香菇中得到一种抗肿瘤和抗病毒物质 KS-2。KS-2 分子中有甘露聚糖和多肽。类似成分也见于肉色迷孔菌的菌丝体中^[24]。这类化合物可抑制小鼠肿瘤生长,并强烈诱导干扰素的产生。从木蹄层孔菌的培养滤液和松蜜环菌菌丝体中也获得了类似的糖蛋白。

担子菌糖蛋白可由深层培养的菌丝体中抽提,并往往有较快的疗效。从应用价值来看,可能比多糖更有前途。

增强肿瘤免疫原性的微生物及其产物

微生物菌苗和真菌多糖是在宿主水平提高肿瘤免疫反应的活性物质。在肿瘤水平上强化肿瘤免疫反应的途径则是改变肿瘤细胞表面,以增强免疫原性。微生物及其产物可通过三条途径来增强肿瘤细胞的免疫原性:(1)诱导改变细胞代谢,从而导致浆膜水平(抗原表达)的改变;(2)细胞经酶处理有助于浆膜上抗原决定簇的表达;(3)用化学方法改变浆膜可能提供新的半抗原决定簇,或对肿瘤抗原的表达起载体和佐剂作用^[25]。

一、病毒和细菌

麻疹等急性病毒感染常使肿瘤消退,其原因

之一是病毒改变了肿瘤细胞膜,从而使后者免疫原性提高。肿瘤细胞破碎后,表面移植抗原的活性往往消失。但如果在破碎前经病毒感染,即可保留抗原性。因此,用病毒治疗癌症的尝试已屡见不鲜,Wallack 以牛痘病毒感染自体瘤细胞以制备病毒溶瘤疫苗(VO),用这些制剂对相应的癌症患者作主动免疫治疗,都有一定效果。

早期研究表明,将肿瘤细胞吸附于灭活的链球菌、葡萄球菌或假单胞菌的菌体上,能制成有效的抗肿瘤疫苗。Likhite 使小鼠乳腺癌细胞与灭活的百日咳杆菌相联,用作主动免疫治疗,可使带瘤小鼠全部治愈;在晚期癌症患者身上试用类似的自体肿瘤百日咳杆菌制剂,也获得良好效果^[26]。Takatsu 等^[27]报道,曾接种结核分枝杆菌的小鼠,以表面联有结核菌素的灭活的浆细胞瘤细胞免疫后,对随后的同种瘤细胞的攻击产生强免疫力。这一发现可能有临床意义。这类疫苗的研究是肿瘤免疫中值得注意的动向。

二、神经氨酸酶

癌细胞表面覆盖的唾液酸量较正常细胞高一倍以上,它使淋巴细胞不易接近。唾液糖蛋白也使表面抗原处于“掩蔽”状态而不易表达。霍乱弧菌的神经氨酸酶(VCN)可以破坏唾液酸和粘多糖之间的糖苷键,从而使免疫原性增强。Bekesi 等^[28]试用 VCN 处理的异体髓母细胞配合化疗治疗粒性白血病,结果显著延长缓解期。但是另一些临床研究,效果并不理想。这可能由于癌细胞表面上已消除的唾液糖蛋白可迅速再生。如果经 VCN 处理后再用蛋白质合成抑制剂处理(如用粘液霉素A),则唾液糖蛋白长期不能合成。直接用粘液霉素A处理癌细胞,也可有效地增强免疫原性^[29]。

VCN 处理过的人体外周T淋巴细胞对肿瘤细胞的粘着性增加;也有人认为 VCN 对巨噬细胞的吞噬功能和对各种抗原的抗体反应有刺激作用。

三、抗生素和酶抑制剂

许多作用于细胞膜的微生物次级代谢产物能够改变肿瘤细胞的免疫原性。两性霉素B等多烯类抗生素能增加肿瘤细胞表面暴露的抗原数量,从而提高免疫敏感性。大分子霉素等多肽类抗生素与癌细胞的膜结合后,不仅选择性地抑制DNA合成,而且提高癌细胞的免疫原性,诱导肿瘤免疫^[30,31]。

梅泽滨夫发现,抑制氨基肽酶B和亮氨酸氨基肽酶的 bestatin 能增强肿瘤免疫反应和博来霉素的抗肿瘤作用。bestatin 是T细胞的有丝分裂原,并强烈刺激多克隆有丝分裂原对T、B细胞的转化作用。临床研究表明,口服 bestatin 可使免疫功能低下的病人T细胞数量增多,功能改善。

此外,担子菌产生的 Diketocoriolin B (抑制 Na、

K-ATP 酶),放线菌产生的 Forphenicine (抑制碱性磷酸酶),担子菌产生的 DV 物质(抑制环核苷酸磷酸二酯酶)都是与膜结合的物质,既增强免疫反应,又有抗肿瘤活性。这是从微生物中寻找免疫调节剂的又一途径。

结 束 语

微生物是肿瘤免疫治疗剂的丰富而重要来源。目前在临床上应用过的都是作用于宿主水平的非特异免疫刺激剂。它们往往也有抗感染作用,某些还是干扰素诱导剂。

严格说,只有菌苗才能称为免疫刺激剂,因为它们能强烈地活化巨噬细胞和 T 细胞。大多数真菌多糖一般只能使上述两类细胞的功能恢复,所以称为免疫恢复剂可能更为确切。

适当使用这些制剂可以为肿瘤的免疫预防和早期治疗带来效果,也能缓解或控制晚期癌症。但是必须严格掌握剂量和用药时间。不适当的细菌制剂剂量会过分活化被抑制的细胞,使治疗归于无效,甚至促进肿瘤生长。膜酶抑制剂 DV 物质能阻遏抑制细胞的诱导^[11],能否在这方面发挥作用,值得探讨。

纵观微生物佐剂的研究动态,以下几方面值得注意。

一、菌苗的小分子化

菌体成分复杂,易引起副反应。因此分离有效的活性成分是当务之急。由卡介苗制备成 N-乙酰牧奴酰胺二肽就是一个范例。

二、寻找微生物产生的活性物质

大川等^[12]不久前从几株链霉菌菌体中发现抗肿瘤成分,是一个值得引起注意的动向。

三、研究微生物与肿瘤细胞的共同抗原

Kwapinski 等^[13]不久前报道,白血病人血清成分可与 12 种分属于不同科的微生物呈特异的免疫交叉反应。如果能确定某肿瘤的移植抗原和某微生物表达的主要抗原决定簇是同一种成分,那么从理论上说,接种该微生物菌苗就能预防白血病。

四、研究微生物“扶正”制剂

真菌多糖有恢复免疫功能的“扶正”作用。目前国外临床应用的仅酵母菌、云芝和猪苓等几种,主要作辅助抗癌药物用。目前应继续在担子菌糖蛋白中寻找更有效的制剂。

五、诱导内源抗肿瘤物质的微生物值得注意

许多微生物制剂可诱导机体产生肿瘤坏死因子,

干扰素等内源性抗肿瘤物质。这些物质有高度选择性,在肿瘤治疗中可望发挥重要作用。

六、研究微生物产物对肿瘤免疫原性的修饰

随着细胞膜研究的进展,可望不断发展新的筛选方法来获得修饰肿瘤免疫原性的微生物制剂。

参 考 文 献

- [1] Thompson, R. B.: *Prog. Clin. Pathol.*, 6: 159—176, 1975.
- [2] Azuma, I., T. Taniyama, F. Hirao et al.: *Gann*, 65: 493—505, 1974.
- [3] Chedid, L., F. Audibert, P. Lerfrancier et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73: 2472—2475, 1976.
- [4] Yamamura, Y., I. Azuma, K. Sugimura et al.: *Gann*, 67: 867—877, 1976.
- [5] 府川光之, 藤村富美子, 鳥巢要道: 日本癌学会總會記事, 第 37 回總會, 1978, p. 100.
- [6] Minden, P., T. R. Sharpton and J. K. McClatchy: *J. Immunol.*, 116: 1407—1414, 1976.
- [7] Hattori, T., A. Mori: *Gann*, 64: 7—14, 1973.
- [8] 乐俊民: 国外医学参考资料: 肿瘤学分册, 1975 年第 203—208 页。
- [9] Okamoto, H.: *Mechanisms in Bacterial Toxicology*, (ed. by Bernheimer, A. W.), John Wiley & Sons Inc., 1976. pp. 237—257.
- [10] Torikai, T., O. Itoh, S. Toyoshima et al.: *Gann*, 69: 657—665, 1978.
- [11] Clarkson, B. D., M. D. Dowling, T. S. Gee et al.: *Cancer*, 36: 775—795, 1975.
- [12] Schultz, R. M., N. A. Pavlidis, M. A. Chirigos: *Cancer Res.*, 38: 3427—3431, 1978.
- [13] Campbell, P. A., C. Schuffler, G. E. Rodriguez: *J. Immunol.*, 116: 590—594, 1976.
- [14] Nigam, V. N., C. A. Brailovsky and C. Chopra: *Cancer Res.*, 38: 3315—3321, 1978.
- [15] Whistler, R. L., A. A. Bushway, P. P. Singh et al.: *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 32: 235—275, 1976.
- [16] Suzuki, M., T. Matsumoto, T. Mikami et al.: *Gann*, 67: 607—609, 1976.
- [17] Mansell, P. W. A., N. R. Diluzi and C. Hammer: *Clin. Oncol.*, 3: 123, 1977.
- [18] 前田幸子, 石村和子, 千原吴郎: 蛋白質、核酸、酵素, 21: 425—435, 1976.
- [19] Haba, S., T. Hamaoka, K. Takatsu et al.: *Int. J. Cancer*, 18: 93—104, 1976.
- [20] Haumro, J., M. Rollinghoff and H. Wagner: *Cancer Res.*, 38: 3080—3085, 1978.
- [21] 伊藤一二: 癌と化学療法, 4: 425—430, 1977.
- [22] Ohno, R., S. Yokomaku, K. Wakayama et al.: *Gann*, 67: 713—716, 1976.
- [23] 伊藤均, 横浜宏, 米山涼一: 薬学雑誌, 97: 171—175, 1977.
- [24] Fujii, T., H. Maeda, F. Suzuki et al.: *J. Anti-*

- biol.*, **31**: 1079—1090, 1978.
- [25] Mihich, E.: *Drug Resistance and Selectivity-Biochemical and Cellular Basis*, Academic Press, New York & London, pp. 391—412, 1973.
- [26] Likhite, V. V.; *IRCS Med. Sci.*, **4**: 565, 1976.
- [27] Takatsu, K., A. Tominaga, M. Kitagawa: *Gann*, **69**: 597—598, 1978.
- [28] Bekesi, J. G., J. F. Holland, R. Fleminger et al.: *Control of Neoplasia by Modulation of the Immune System* (ed. by Chirigos, M. A.) Raven Press, New York, 1977, pp. 573—592.
- [29] Brinckerhoff C. E. and M. Lubin: *Cancer Res.*, **38**: 3668—3672, 1978.
- [30] Coronetti, E., M. M. Lippman: *J. Natl. Cancer Inst.*, **56**: 1275—1277, 1976.
- [31] 石塚雅章: *癌と化学療法*, **6**: 165—174, 1979.
- [32] 大川喜男, 三上健, 松本達二ら: *日本癌学会總會記事*, 第37回總會, 1978, p. 154.
- [33] Kwapinski, G., H. Oliver, E. Kwapinski et al.: *Oncology*, **35**: 263—266, 1978.