

综 述

免疫药理学的一些进展

李 晓 玉

(中国科学院上海药物研究所)

免疫药理学是药理学的新分支,近年来进展很快,正在成为一门完善的、具有重大理论和实用意义的新的独立学科。1981至1985年已召开了三次国际会议,出版了大量专业书籍和多种新的专业期刊。由于免疫治疗的需要,新一代的免疫调节药物正在不断出现⁽¹⁾。免疫治疗不同于以往抗病毒、抗肿瘤、抗细菌或抗寄生虫的化疗方式,而是一种“向宿主”(pro-host)治疗,是从调整机体免疫状态的角度,达到防治疾病的目的^(2,3)。这种治疗方式将是21世纪药物发展的方向,是药理学发展的新阶段^(4,5)。亦将对阐明我国传统中医用药的某些治则有重要意义。下面就近年来几方面的进展作一简介。

一. 白细胞间介素

近年来在免疫调节淋巴因子研究中,白细胞间介素(Interleukin, IL)的进展引起了广泛的兴趣,不仅可以阐明免疫细胞间的相互关系及免疫-神经-内分泌网络的彼此作用,并对免疫调节药物的作用机理提出了新的解释,在临床应用及通过基因工程大量生产方面也出现了十分可喜的前景。目前报道较多的白细胞间介素有3种:

白细胞间介素-1(IL-1)是主要由巨噬细胞($M\phi$)产生的一种单核激活素,以往称做淋巴细胞激活因子(Lymphocyte activating factor, LAF),是一种蛋白质,分子量约12,000~18,000 d. IL-1的活性不受MHC约束,无种属特异性。IL-1在丝裂原PHA、LPS、细胞壁糖肽、真菌多糖、病毒、细菌及转移因子等刺激下产生,具有多方面的生物效应:(1)促进胸腺细胞和T细胞的增殖分化;(2)诱导T细胞产生IL-2;(3)使T前体细胞表达Lyt-1, B细胞表达Ia, SIgM及补体受体;(4)激活T辅助细胞(T_H)后促进B细胞对抗原的应答;(5)激发天然杀伤细胞(NK)和 $M\phi$ 的细胞毒作用;(6)有致热作用,能增加外周白细胞计数,参与炎症反应;(7)使纤维母细胞增殖,形成肉芽,加速组织修复,有助于炎症局部组织纤维化⁽⁶⁾。目前IL-1基因克隆已获成功,将为阐明IL-1的生物意义及基因调控机理作出贡献。重组IL-1及其拮抗剂将在抗炎和免疫治疗中发挥作用。

白细胞间介素-2(IL-2)以往称为T细胞生长因子(TCGF),它在抗原和IL-1的诱导下,主要由 T_H 细胞(小鼠Lyt-1⁺, 人OKT₄)合成和释放。T杀伤细胞(T_C)较 T_H 和T抑制细胞(T_S)对IL-2的亲合力更大,因此在细胞杀伤中意义更大。目前已知 T_S 、环孢霉素A、皮质激素、前列腺素PGE等的免疫抑制效应都是通过抑制IL-2的产生而发挥作用的,为研究免疫调节机理提供了新的信息。

目前已经建立了抗IL-2的单克隆抗体(anti-Tac)及IL-2的放射免疫测定法,并利用细胞融合技术获得了产生IL-2的杂交细胞株,开始进行用基因工程技术生产IL-2⁽⁷⁾。IL-2

本文于1986年8月5日收到。

本文曾在1986年6月全国第二届抗炎免疫药理学术讨论会上报告。

的本质是糖蛋白, 基因重组的 IL-2 为单一的蛋白质, 但活性与天然者相同, 说明糖基团与生物活性关系不大。IL-2 分子量 30,000~35,000 d, 可能不受 MHC 的约束。小鼠、大鼠和人的 T 细胞在适当的条件下都可产生 IL-2, 人和大鼠的 IL-2 都可有效地促使小鼠 T 细胞增殖, 但小鼠的 IL-2 不能对人大鼠发生作用。

IL-2 作用的靶细胞是已被丝裂原或抗原激活的 T 细胞, 静止期的 T 细胞对 IL-2 无反应, T_H 细胞上必须首先表达 IL-1 受体, 才获得起反应的条件, 然后是接受 IL-1 并产生和释放 IL-2, 并由它介导以后的增殖反应, 称为效应细胞的两步激活法^(8,9)。IL-2 有广谱的免疫增强作用: (1) 能维持 T_H 和 T_C 在体外长期存活和增殖, (2) 诱导 T_C 前体细胞并大大增强 T_C 的杀伤效应, (3) 直接激活 B 细胞和裸鼠脾细胞产生抗体, (4) 提高正常鼠和裸鼠 NK 细胞活力, 增加干扰素的生成, 恢复裸鼠的免疫活性。由于 IL-2 能维持 T 细胞在体外长期生长, 使广泛开展 T 细胞建系工作成为可能, 并为深入研究免疫药物的调控机理提供了有力的工具, 大大促进了基础免疫学的研究。

IL-2 增强 NK 和 T_C 杀伤功能及促进干扰素生成, 在肿瘤免疫治疗中起重要作用。过去很难刺激机体对肿瘤抗原产生免疫反应, 新近美国提出一种“肿瘤继承免疫治疗法”, 就是从癌症患者体内取出一定数量的白细胞, 与 IL-2 在体外培养, 生成淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK 细胞), 并与激活的 NK 和 T_C 细胞一起重新注入患者体内, 能大量摧毁癌细胞而不影响正常细胞, 因是自身移植, 没有排异反应, 也不抑制宿主免疫反应。临床试用效果显著, 一般可使肿瘤缩小 50% 以上, 个别患者甚至转移病灶也完全消失, 这种高效低毒的抗癌疗法, 成为轰动一时的特大新闻。动物衰老时, T 细胞数减少, 功能降低, IL-2 的产生也相应减少。IL-2 可恢复老年小鼠体内、体外免疫反应, 因此利用 IL-2 修复免疫衰老, 纠正免疫缺陷及防治自身免疫病也值得试验。此外, 被称为 21 世纪瘟疫的爱滋病 (AIDS, 即获得性免疫缺损综合症), 是一种侵犯 T 细胞的病毒 (HTLV-III) 感染, 患者 IL-2 产生明显低下, 死亡率极高, IL-2 是否有治疗前途也值得注意。

白细胞间素-3 (IL-3) 是 T 细胞对某些不同抗原的应答产物, 许多特性与 IL-2 类似, 两者都能促进 T 细胞分化, 并且是淋巴细胞生长的必需因子。IL-3 主要能诱导裸鼠脾脏淋巴细胞出现 T 细胞相关酶 20- α -羟类固醇脱氢酶 (20 α SDH), 是 T 细胞分化的特殊标志之一。IL-3 也参与肥大细胞及嗜碱性细胞的分化调节, 维持它们在体外生长。最近认为 IL-3 与白血病的发生也有关。

二. 环孢霉素 A (Cyclosporin A)

多数免疫抑制剂的选择性不高, 常常同时抑制机体正常的免疫应答, 降低机体免疫防御和监督功能而招致感染和肿瘤, 寻找新的选择性强的免疫抑制剂是十分必要的。

免疫抑制剂的研究曾经历了三个时期: (1) 对增殖细胞 (如肿瘤、淋巴细胞) 杀伤的药物, 如环磷酰胺、硫唑嘌呤等, (2) 淋巴细胞毒药物, 如抗淋巴细胞血清 (ALS)、L-天门冬氨酸酶、甾体激素、放射性照射等, (3) 选择性高的免疫抑制剂, 如 6 年前正式应用于临床的环孢霉素 A 是一个重大的进展。

环孢霉素 A 最初由瑞士 Sandoz 药厂 Borel 报道⁽¹⁰⁾, 是从真菌 *Tolypocladium inflatum* Gams. 代谢产物中提取的 11 环肽, 其特征是: (1) 有一由 9 个碳组成含乙烯双键的新氨基酸, (2) 因其中 10 个氨基酸有芳香环而 7 个氨基的氮已甲基化, 故有疏水性, (3) 由氢键在 1-6, 7-11 等组成较坚固的环状结构。1980 年已人工全合成。

环孢霉素 A 对 T 细胞有较高的选择性, 对 T 细胞的抑制作用较硫唑嘌呤强 3 倍; 能作用

于T细胞激活的早期阶段,阻止其IL-1受体的形成,并抑制IL-2的合成和从T细胞释放^(11,12)。另一方面,环孢霉素A对T_H有中等程度的激活和表达作用,并抑制未成熟的T_C细胞。大剂量的环孢霉素A也作用于B细胞,抑制抗体生成;这样就在抗排斥和抑制自身免疫反应的几个重要环节上起到了针对性的作用。由于环孢霉素A选择性高,对骨髓造血细胞的毒性远较其它免疫抑制剂为低。环孢霉素A对NK细胞没有直接的抑制作用,不影响免疫监督功能,也不影响 γ -干扰素的产生。如将单克隆抗体OKT3加入经环孢霉素A处理的T细胞,便不能再与其相应受体结合,但仍能与OKT4和OKT8起反应,证明环孢霉素A占据了OKT3受体或其邻近的位置,这也是抗原识别T细胞受体的位置。环孢霉素A对膜受体的特异性结合,说明了它选择性高的作用基础。分子水平的研究资料指出:丝裂原或抗原引起的淋巴细胞增殖反应与增加胞浆内Ca²⁺离子及膜电位的超极化过程有关。环孢霉素A竞争抑制膜受体,阻止了丝裂原和抗原引起的Ca²⁺内流,阻断了经膜的细胞激活过程,干扰抗原信息的传递,因此也抑制了IL-2基因的表达,使T_H细胞不能合成IL-2。但当膜的超极化已经发生,环孢霉素A便不再能阻断其后一系列的反应,因此它只抑制T细胞激活早期的生化机理⁽¹³⁾。

环孢霉素A对于刚建立的免疫反应抑制效果较好。应用于器官移植后,大大提高了成功率,降低了感染率。如肾移植存活率已达90%以上,心脏移植66例,存活率达80%,感染率仅1/6,而且在某些过去不能接受移植的病人上也获得成功。由于它对T细胞的选择性抑制,今后可望用于T细胞肿瘤。有的作者报道环孢霉素A能改善某些自身免疫病,对疟疾、血吸虫病等寄生虫病引起的免疫反应也有一定的效果⁽¹²⁾。

三. 红细胞免疫系统

1981年Siegel提出了红细胞免疫的新概念⁽¹⁴⁾,证明红细胞不仅具有呼吸功能,还有某些免疫功能:(1)能识别和储存抗原。给新生兔注射牛血清白蛋白,携带抗原的红细胞在肝脏和循环内可持续存在4~6周以上,但注射兔血清白蛋白不出现上述现象;(2)清除循环免疫复合物。抗原-抗体复合物与补体C3b结合后,可粘连到红细胞表面的C3b受体上,达到清除的效果。由于红细胞数量大,人体循环中95%的C3b受体附属在红细胞膜上,它们清除免疫复合物的能力是白细胞的500至1000倍(见表1)。C3b受体的本质是一种细胞膜上的糖蛋白,分子量205,000d,它还具有调理和影响红细胞流变性质的作用,有利于粘附免疫复合物的红细胞在肝脾的滞留和吞噬。红细胞免疫功能的研究使我们对一些免疫复合物的发病及转归有了新认识,例如感染疟原虫后,红细胞膜成分裂解为低分子蛋白或糖蛋白,膜受体结构失常,使红细胞免疫功能受损,导致红细胞清除免疫复合物的能力降低,并使免疫系统自我识别的机理错乱,产生自身免疫性溶血反应,是引起贫血、肾炎及脾肿大综合症等免疫病理的基础^(15~17)。(3)增强T细胞依赖反应。红细胞在粘附免疫复合物同时,也可

表1 血细胞中C3b受体总数

细 胞	C3b受体/细胞	细胞/ml血	总C3b受体数/ml血	WBC/RBC比例总值
中性细胞	57000	3.65×10^9	2.08×10^{11}	1:25
B淋巴细胞	21000	0.5×10^9	1.05×10^{10}	1:486
单核细胞	48000	0.43×10^9	2.06×10^{11}	1:248
总白细胞			2.39×10^{11}	1:21
红 细 胞	950	5.4×10^9	5.1×10^{12}	

设B细胞占总淋巴细胞数20%

粘附在胸腺细胞上,使胸腺细胞接触抗原的数量大大增加,从而增强T细胞的免疫功能。(4)红细胞膜某些糖蛋白或糖脂是血型抗原,也具有一定功能。某些血型对疾病易感,如Kell血型物质 K_x 缺乏时,膜氧化酶缺失,杀菌力降低,常反复感染,故输血也有增强免疫抗感染的效果。(5)红细胞表面有过氧化酶,可直接杀伤粘附的抗原物质,起到效应细胞的作用,并可促进巨噬细胞进行吞噬,因此红细胞免疫也是机体抗感染免疫的一个方面。在患肿瘤和自身免疫病时,红细胞免疫功能的改变与白细胞平行,调节红细胞免疫功能,也可作为达到治疗目的的一个途径。

红细胞膜与衰老的研究受到重视。红细胞寿命120天,老化的红细胞膜成分改变,磷脂减少,胆固醇增加,因而膜脆性增加,流变性质降低,抗氧化能力减低,易受氧化损伤。老化红细胞膜面积减少,体积变小,膜蛋白及植物凝集素受体减少,并暴露出所谓“衰老抗原”,这种“抗原”可与天然存在的自身抗体结合,形成免疫复合物,利于被巨噬细胞吞食清除。红细胞膜成分及受体的变化,可作为研究细胞衰老的有用工具。

四. 单克隆抗体

1984年诺贝尔医学奖授与了单克隆抗体的开拓者Jerne, Köhler和Milstein,奖励他们成功地创建了细胞融合技术,使骨髓瘤细胞与一个免疫淋巴细胞融合产生的杂交瘤细胞能定向地合成一种只作用于一个抗原决定簇的单一性抗体,这给免疫学、医学和生物学带来了重大的变革和进展,为生物医学的基础和应用研究开辟了崭新的一页^(18~20)。

单克隆抗体应用最广的是生物诊断,例如利用单克隆抗体鉴别T细胞的不同亚型已成为广泛使用的工具。外周血中T细胞均有OKT3抗原,其中60%具有OKT4抗原的属T辅助细胞,20~30%表现OKT5及OKT8抗原者具有T抑制细胞功能,其单克隆抗体不仅可用于研究T细胞各亚群在免疫调节中的作用,也可作为器官移植时的特异性抗排斥用药。单克隆自身抗体提供了在分子水平上研究自身免疫病的新方法,如用NZB小鼠脾细胞与BALB/c小鼠骨髓瘤细胞融合,再用HAT选择培养杂交细胞,可得到一大批不同的自身抗体,分别克隆后可得到各种抗DNA、抗RNA及抗核蛋白等抗体以进行分析研究。单克隆抗体在诊断病毒抗原及其变异、肿瘤相关抗原、各种妊娠激素、食品检验以及畜牧等农业领域都得到越来越广泛,越来越方便的应用。

在治疗上,单克隆抗体被称为医用“微型导弹”,能准确地瞄准和攻击一个目标,而不伤及正常细胞。将单克隆抗体与某些毒素(如蓖麻蛋白)多肽链偶联后,可以提高其杀伤能力,不仅能特异性地狙杀杀灭肿瘤细胞,对某些病毒感染——例如对已与肝细胞核整合的乙型肝炎病毒DNA也有治疗前途⁽²¹⁾。在自身免疫病中,针对乙酰胆碱受体的单克隆抗体的独特型抗血清可作为重症肌无力症的免疫治疗;抗HLA-DR基因的单克隆抗体能有效地阻断自身免疫性T细胞活化;针对淋巴细胞分化标志的抗T细胞 T_{12} 抗原的单克隆IgM抗体用于治疗I型糖尿病也取得了良好效果⁽²²⁾。利用单克隆抗体免疫吸附,可以获得高纯度的抗原,如甲胎蛋白及HLA抗原可比一般方法纯一万倍以上。

正像20年前集成电路的出现引起了电子工业的革命一样,单克隆抗体正改革着生物和医学的众多领域,目前已出现了一批专门从事生产单克隆抗体的公司,1985年营业额达7亿多美元,预计本世纪末将高达数百亿美元。我国生物工程七五规划中,单克隆抗体也是重点发展的项目之一。

五. 免疫毒理

机体的免疫自稳系统是生物进化高级阶段的产物,是维持健康的宝贵财富,因此对于免

疫调节药物,国外有不少学者持慎重态度,除非有明确的免疫缺损,一般不主张滥用免疫增强剂或免疫抑制剂。Renoux⁽²³⁾认为,免疫治疗前途远大,但不可能有一个神奇的药物能治好各种不同的病。在应用免疫增强剂时,还应注意对免疫系统有无不良影响,如抗原性、过敏性及致癌性等。应根据病人具体情况选择用药方式,密切注意其免疫反应和药物代谢的个体差异,不可掉以轻心。

事实上,免疫系统对毒物的反应是极为敏感的,胸腺重量减轻常伴随T细胞数量和功能的抑制⁽²⁴⁾。目前环境污染和工业毒物的严重性正在增加,大环境和微环境的变化对人体免疫调节起着重要的作用,应该引起足够的重视。对免疫系统具有较强选择性的物质可能就是免疫毒物,例如大麻产生对行为影响的剂量与产生免疫毒性的剂量相同。意大利 Spreafico 称免疫毒物为异生素(xenobiotic)⁽²⁵⁾,它们在低于引起一般毒性反应的剂量下就对免疫系统有影响,可以直接作用于免疫系统产生刺激或抑制作用,也可通过内分泌或代谢间接影响免疫系统,或者本身就是一种半抗原、抗原或耐受原。免疫毒物存在广泛,包括多种环境污染物质、工业溶剂和杀虫剂等,也存在于一些食品添加剂和药物中,尤其是烟酒和吸毒对免疫系统损害严重(见表2),应引起免疫学家和毒理学家的关注。

表 2 具有免疫毒性的物质

环境污染物质: 如卤代双苯(PCB, PBB), TCDD, TCDF, 酚, 苯乙烯, 氯乙烯, 六氯苯, 双氯乙烯, 邻苯二甲酸盐
尘埃: 如砂、碳
金属及盐: Hg, Pb, Cd, Zn, Cr, NiO, CoSO ₄ ; Ni, Mn, Cr, Cd 的氯化物, 砷化物, 有机锡, 甲基汞
工业溶剂: 如丙二醇
杀虫剂: 如氯甲桥素, DDT, 氨基甲酸酯, 六氯丁二烯, 甲基硫醇
致癌剂或促癌剂: 如多环烃化合物, 佛波醇酯, 杀鱼毒素
植物及真菌产物: 如黄曲霉素, 红豆因, 蓖麻毒素, 赭曲毒素, 镰孢菌素, PHA
食品添加剂: 如焦性没食子酸, 鞣酸, 丁羟甲苯, 香草醛, 酒石黄, 角叉菜胶
药物: 如麻醉气体, 抗癫痫药、甾体激素, 避孕药, 二乙己烯雌酚
成瘾物质: 如乙醇, 海洛英、大麻、烟草

六. 免疫药物的发展趋向

药理学的发展始于神经药理学,半个世纪以来,从中枢神经系统到神经递质与受体的研究成果,已成为药理学的主要内容;40年代出现了内分泌激素药理学,发展到今天,都已深入到分子药理水平。免疫药理学是药理学发展的新分支,着重研究免疫调节与免疫治疗⁽²⁶⁾。神经、激素和免疫在许多方面有共同点和密切的内在联系^(27~29),这就使人们对机体三大自稳系统如何调节机体精微的动态平衡有了更全面的了解。

今后免疫药物的发展趋向是:(1)由于对疾病及药物作用的分子机理了解得更为清楚,免疫药物将从粗糙的大分子制剂过渡到活性强的小分子纯化药物——例如从BCG到MDP;(2)提高选择性,减少副作用——例如从皮质激素到环孢霉素A;(3)开发和利用内源性免疫调节物质,如白细胞间介素、干扰素、神经肽等,可提供一大批高效、无毒的新药和新的治疗途径;(4)小分子的合成免疫调节剂将进一步发展,并通过构效关系的研究,提高和丰富免疫药理学的内容;(5)单克隆抗体的应用,将大大提高药物的导向性,在免疫诊断和治疗中有不可估量的前景;(6)发掘具有免疫活性的天然产物,开辟免疫治疗的新途径。在这方面,我国的免疫药理工作者定能做出巨大的贡献。

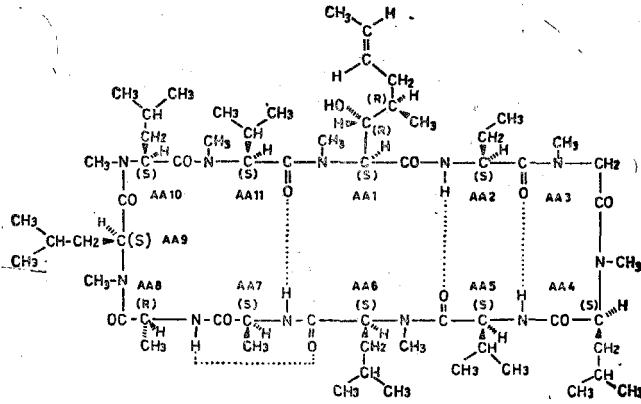


Fig. 1. Cyclosporin ($C_{62}H_{111}O_{113}$; M.W. 1202).

参 考 文 献

1. Fenichel RL and Chirigos MA eds. *Immune modulation agents and their mechanisms*. New York: Marcel Dekker, 1984:347.
2. Hadden JW, et al. eds. *Advances in Immunopharmacology*. Vol. 2. Oxford: Pergamon Press, 1983:691.
3. 谢少文. 中华内科杂志 1984; 23:176.
4. 周金黄. 生理科学进展 1983; 14:6.
5. 周金黄. 药学报 1984; 19:321.
6. Pick E, ed. *Lymphokines* Vol 9. New York: Academic Press, 1984:109.
7. Vane J and Cuatrecasas P. *Nature* 1984; 312:303.
8. Pick E, ed. *Lymphokines* Vol 7. New York: Academic Press, 1982:137.
9. Sirois P ed. *Immunopharmacology*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982:267.
10. White DJG, ed. *Cyclosporin A*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1983:5.
11. Thomson AW, et al. *Agents Actions* 1984; 15:306.
12. Kahan BD. *Transplantation Proceedings* 1985; 17(4, Suppl 1):5.
13. Britton S and Palacios R. *Immunol Rev* 1982; 65:5.
14. Siegel I et al. *Lancet* 1981; 2(8246):556.
15. Ciba Foundation Symposium 94. *Malaria and the Red Cell*. London: Pitman, 1983:137.
16. 郭峰, 等. 中华医学杂志 1982; 62:715.
17. 李晓玉, 等. 中国药理学报 1986; 7:471.
18. McMichael AJ and Fabre JW. *Monoclonal Antibodies in Clinical Medicine*. New York: Academic Press, 1982:1.
19. Dammacco F, ed. *Monoclonal Antibodies 1982. Progress and Perspectives*. Amsterdam: Elsevier, 1983:45.
20. Gordon DS, ed. *Monoclonal Antibodies in Clinical Diagnostic Medicine*. New York: Tgaku-shoin, 1985:77.
21. Chisari FV, ed. *Advances in Hepatitis Research*. New York: Masson, 1984:241.
22. Kolb H and Toyka KV. *Immunol Today* 1984; 5:307.
23. Renoux G. *Int J Immunopharmac* 1982; 4:291.
24. Gibson GG ed. *Immunotoxicology*. London: Academic Press, 1983:205.
25. Fudenberg HH, et al. eds. *Immunomodulation. New Frontiers and Advances*. New York: Plenum Press, 1984:311.
26. 中国药理学会编. 药理学进展 1979. 北京: 人民卫生出版社, 1981:244.
27. 谢少文. 上海免疫学杂志 1985; 5:312.
28. Hadden JW, et al. eds. *Advances in Immunopharmacology* Vol 2. Oxford: Pergamon Press, 1983:457.
29. Fabris N, et al. eds. *Immunoregulation*. New York: Plenum Press, 1983:315.