

免疫药理学

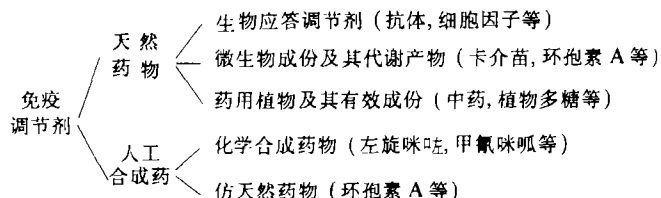
Immunopharmacology

谢蜀生

(北京医科大学免疫学教研室,教授)

免疫药理学是研究天然及人工合成药物的免疫调节作用及其机理的新兴学科,近十多年来发展极为迅速。免疫药理学区别于传统药理学的一个显著特点是,它所研究的对象是一大类具有免疫调节作用的新型药物,这些药物注重于调整机体固有的对疾病的抵抗力,因而在恶性肿瘤及传染病的防治,免疫性疾病与血液病的治疗,延缓机体的衰老等方面具有传统药物所不可替代的巨大潜力。免疫药理学是目前生物医学研究中的一个十分活跃的前沿领域,它的研究成果将使疾病的治疗发生深刻的变化,因而对医学的发展具有重要的意义。

目前已知具有免疫调节功能的药物可以概括如下图:



在这些免疫调节药物中,天然药物不但是免疫调节药物的主要来源,而且为新的人工合成药物提供了选择的基础,因此是当代免疫药理学研究的主要对象。

一、生物应答调节剂

近10多年来,免疫学的研究发现了一大类具有广泛生物学活性和抗肿瘤活性的物质,称为生物应答调节剂(Biological Response Modifier, BRM)。BRM包括:

1. 抗肿瘤单克隆抗体及其交联物

在过去10多年里,应用淋巴细胞杂交瘤技术已制备出了抗多种恶性肿瘤相关抗原的单克隆抗

体,但大多数单抗对肿瘤细胞无明显的杀伤作用。80年代初开始,用抗肿瘤单抗作载体与毒素、化疗药物、放射性核素进行化学交联,可以构建一种对靶细胞有特异的、强杀伤作用的免疫交联物(又称导向药物或生物导弹),为恶性肿瘤的生物治疗开辟了一条新途径。目前抗肿瘤单抗与放射性核素的化学交联物在人肿瘤的放射免疫显象(Radio-immunoimaging)诊断方面已显示了其独特的优越性,必将成为恶性肿瘤诊断的重要手段。近年来,对导向药物体外杀伤肿瘤细胞及体内应用抑制肿瘤生长的实验研究已积累了许多资料,并获得了肯定的效果。导向药物临床应用治疗实体瘤的研究尚处于初起阶段。对导向药物的研究在今后5~10年内将主要集中在两个方面:

(1) 扩大肿瘤导向治疗的临床应用,以积累更多的资料对其临床应用剂量、效果和毒副作用进行综合评价,从而制定出较规范化的治疗方案;

(2) 开发基因重组免疫毒素。目前用基因工程技术已制备出了重组的抗体-毒素杂交分子,并经临床试用取得了理想的效果。

2. 细胞因子及细胞因子活化的免疫活性细胞

细胞因子是机体免疫细胞和一些非免疫细胞产生的一组具有广泛生物活性的异质性肽类调节因子,包括:白细胞介素(Interleukin, IL)、集落刺激因子(Colony Stimulating Factor, CSF)、干扰素(Interferon, INF),以及肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factors, TNF)、转移因子、胸腺素等。目前已有几十种细胞因子的基因被克隆,并获得了重组的细胞因子产品。细胞因子的作用具有多效性和网络性,细胞因子之间通过对靶细胞的不同作用而形成了一个复杂的细胞因子调节网络,不但作用于免疫应答过程,而且参与其他生理功能,如造血系统与神经、内分泌系统的功能调节。

细胞因子的应用主要有两个方面。第一是肿

瘤的治疗。大多数细胞因子单独应用的抗肿瘤作用有限;一些细胞因子,如TNF等虽然可以直接杀伤肿瘤细胞,但体内应用剂量大,毒副作用病人难以承受。所以细胞因子在肿瘤治疗上可考虑与其他抗癌药物、抗肿瘤单抗等合用,以达到相互协同的作用,提高肿瘤的治疗效果。细胞因子还可以通过体外活化免疫细胞进行肿瘤的过继免疫细胞治疗。在这方面研究得最多的是LAK细胞(Lymphocyte Activated Killer Cell)和TIL细胞(Tumor Infiltrating Lymphocyte Cell)。IL-2活化的LAK和TIL细胞过继转移到肿瘤患者体内,能明显地抑制肿瘤生长,因而是一种有希望的肿瘤免疫治疗新方法。

细胞因子的另一个重要应用领域是促进造血与免疫功能重建。迄今为止发现的大多数细胞因子都具有促进骨髓造血干细胞(包括髓系和淋巴系)增殖分化,以及促进早期T细胞在胸腺内分化、成熟的作用。因此细胞因子在治疗免疫缺损病、先天和后天造血障碍性疾病、放疗和化疗后骨髓抑制,以及促进骨髓移植后造血与免疫功能重建方面具有广阔的应用前景,因而已成为当代免疫学和实验血液学研究的一个热点。一些细胞因子,如GM-CSF、G-CSF、IL-3、EPO等已进入临床应用,取得了很好的治疗效果。

3. 分子疫苗

近10多年来,对抗原表位性质的研究促进了分子疫苗的产生。目前人工合成多肽疫苗、基因工程疫苗均已问世,并已投入临床使用,独特型疫苗也在研制中。分子疫苗的研究将为恶性肿瘤和各种传染病,包括艾滋病的预防和治疗提供更安全有效的疫苗。

4. 肿瘤的细胞因子治疗

将细胞因子,如IL-2基因导入肿瘤细胞并使之表达,可以引发机体的免疫应答杀伤肿瘤细胞;具有杀肿瘤作用的细胞因子,如TNF基因直接导入肿瘤细胞并使之表达,可导致肿瘤细胞的“自杀效应”。实验研究证明,IL-2和TNF基因体外转染的肿瘤细胞在裸鼠体内不能生长;细胞因子基因转染的肿瘤细胞注入瘤体内能使瘤块明显缩小,有力地说明了肿瘤的细胞因子基因治疗的可行性。但是目前基因主体内定向转染肿瘤细胞还有许多困难。将细胞因子的基因在体外转染TIL细胞,这种工程化的TIL细胞在回输体内后将作为目的基因的载体到达肿瘤所在部位,通过释放表达的细胞因子杀伤肿瘤细胞。目前用TNF和IL-2基因转染的TIL细胞已用于临床肿瘤的基因治疗,取得了令人鼓舞的治疗效果。肿瘤的细胞因子基因治疗为肿瘤的生物治疗开辟了一个崭新的时代。

二、药用植物及其有效成份

免疫调节药物的另一个重要来源是天然药用植物。国外,尤其是日本和美国对从天然植物中筛选和提取具有免疫调节作用和抗肿瘤作用的药物兴趣日增。日本对中药方剂、单味中药及其有效成份免疫调节作用研究都十分重视,并取得了很好的成绩。目前国外对天然药用植物及其有效成份免疫调节作用的研究的特点是:

(1) 研究手段先进,尤其对有效成份的提取、分析都采用快速、精确的手段,研究能迅速深入;

(2) 进行大范围筛选,因而使研究成果可以迅速扩大。

根据这种趋势,在未来5~10年内,在这个领域的研究成果可能大量出现,值得我们高度重视。

三、微生物及其代谢产物

微生物提取物及细菌、酵母、真菌产生的低分子免疫调节剂是免疫药理学研究的另一个重要领域。特异性较好的T细胞免疫抑制剂的发现是过去10多年里免疫药理学取得的最重要的进展之一。70年代初,瑞士Sandoz公司从土壤真菌(*Tolypocladium Inflatums*)中分离出一种具有强力免疫抑制作用的代谢产物,其结构是一种疏水的11肽环状化合物,命名为环孢素A(Cyclosporin A, CsA)。器官移植的动物实验研究发现CsA能明显地抑制移植排斥反应。自1978年CsA首次应用于人肾移植以来,目前已广泛应用于临床器官移植实践中,明显地提高了移植器官的存活率,并产生了巨大的社会、经济效益。80年代后期,日本Fujisawa公司又从一株土壤真菌(*Streptomyces Tsukubaensis*)的肉汤培养基中分离出一种大环内酯抗生素,具有比CsA更强的免疫抑制作用,称为FK-506。FK-506与CsA有协同作用,二者合用后能减少药物的用量,明显降低毒副作用。目前这两种药除应用于临床器官移植外,并在自身免疫病,甚至艾滋病的治疗中都取得了良好的效果。可以说,CsA和FK-506的发现及临床应用不但是免疫药理学,而且是近20年来生物医学研究取得的最具实践效益的成果之一,对当代医学的贡献是应该高度评价的。

综上所述,免疫药理学研究已为现代医学提供了一大类具有巨大潜在应用价值的新型药物。BRM的出现标志着肿瘤生物治疗的时代已经到来,它在晚期肿瘤的治疗上具有其他肿瘤治疗手段所不可替代的作用。强力免疫抑制药的出现极大地推动了临床器官移植的发展。几千年来,人们已经习惯了用手术刀去除病灶,用药物来杀死

病原体(包括肿瘤),而免疫药理研究的这一大类新型药物将从根本上改变疾病的治疗方式,必将对医学的发展产生深远的影响。

四、关于我国免疫药理学发展战略的建议

我国免疫药理学的研究是从中药的免疫调节作用的研究起步的,20多年来已筛选出了上百种具有不同程度免疫调节作用的中药,并对其有效成份进行了初步的研究。在研究手段上,目前已建立了从整体到细胞、分子水平检测药物免疫调节功能的方法,并建立了多种可供进一步药效研究的实验动物模型。这说明我国免疫药理学已经具备了深入发展的条件。但是这些研究目前还大多是分散进行的,缺乏有组织的系统研究,因此有较多的重复,研究也难以深入。近几年我国在生物应答调节剂的研究方面也相当活跃。从80年代初期开始至今,已建立了几十种能稳定分泌单克隆抗体的杂交瘤细胞株,其中有相当部分是抗肿瘤的单抗,在促进我国在80年代后期导向药物的研究方面起了重要的作用。不足之处是单抗的种类还不广,许多重要的细胞表面分子的单抗,如抗受体的单抗,抗粘附分子的单抗,抗MHC分子的单抗等都还没有研制,而这些单抗不但是生物学和医学基础理论研究的重要试剂,而且是具有临床治疗价值的新型药物。因此,单抗品种多样化是我国目前单抗研究需要加强的重要方面。另外,在细胞因子的研究方面,我国已获得了一些细胞因子的基因工程产品,但至今尚未有一个我国发现并克隆的新的细胞因子基因,已表达的细胞因子的基因大多是直接由国外提供的。在新型免疫调节药物的临床治疗研究方面也开展得很少。为使我国在新型免疫调节药物的研制和开发方面具有自我更新的能力和持续发展的后劲,目前需要大力加强免疫药理学与分子免疫学的研究。鉴于我国国力的限制,在相当长的时间内,对基础性研究的投入还难以达到国外先进国家的水平,因此除在政策上进行调整以形成一个有利于科学技术快速转化为现实生产力的运行体制外,还应制定符合我国国情的基础性研究发展战略,更有效地利用有限人力财力把我国免疫药理学研究有重点地向更高的水平推进。

根据现代免疫药理学的发展趋势,结合我国免疫药理学研究基础和特点,我们认为,我国免疫药理学基础性研究可重点加强:

1. 中药免疫药理研究,主要包括:

(1) 中药方剂的免疫调节作用及其与中医理论的关系;

(2) 中药有效成份的分析及其免疫调节作用

与机理研究;

(3) 中药及其有效成份在治疗肿瘤、传染病、免疫性疾病等方面的临床应用研究。

2. 生物应答调节剂的研究,主要包括:

(1) 加强新的重组细胞因子和单克隆抗体的研究,加强基因工程抗体的研究和重组免疫毒素的研究;

(2) 加强BRM的作用方式及机理的研究;

(3) 大力开展BRM的临床应用研究,尤其是抗肿瘤作用的研究和免疫缺损病的治疗和免疫重建作用的研究。

(责任编辑 肖庆山)

(上接第28页)

给企业,与此同时享有资产收益权,并承担以出资额为限的有限责任。这种企业的所有制性质没有变,但是全民所有制的实现方式发生了很大的变化,其中企业的所有者、经营者和劳动者的责任分明、权利到位。由于经济关系理顺了,加上有作为后盾的研究院所和大专院校源源不断地提供技术成果,这些企业在新技术领域后来居上,其中许多已经成长为试验区大型骨干企业。试验区新技术企业以其产品优势和技术实力参与行业发展,为国家计划的实施服务。试验区的新技术企业基本上是国家预算外企业,它们的产供销活动和人财物循环都不在国家计划内。在目前体制下,新技术企业要想有更大的发展,必须参与行业的发展,为国家计划的实施服务。北京市新技术产业开发试验区的高新技术企业在这方面已经取得了一些经验。例如,试验区企业取得电子行业生产许可证14项,医疗设备生产许可证40项,还有一些企业被国家部委指定为某种新技术产品的定点生产厂。

新技术企业迅速发展的经验使许多国营企业认识到:要使企业立于不败之地,必须面向市场,不断创新,超前研究、开发具有潜在市场的新产品。

在试验区进入新的发展阶段的过程中,会遇到很多新的矛盾和问题,需要研究并提出切实可行的解决办法。例如:生产要素的投入和配置的机制问题(即在新技术企业生产要素和经济资源的配置和使用过程中的计划与市场结合的问题),无主办单位集体新技术企业的资产所有权问题,试验区全民所有制新技术企业的机制转变问题,加强试验区新技术企业的内部管理问题,国有资产管理问题,高技术产业发展过程中的工艺技术开发政策和体制问题,优势产业(如软件产业)的发展问题,试验区行政管理机构的职能和权限问题等。

(责任编辑 肖庆山)