

免疫增强剂的研究应用及展望

段若竹 吴剑波

(中国医学科学院 中国协和医科大学 医药生物技术研究所, 北京 100050)

摘要: 免疫增强剂的种类按其来源可分为化学合成小分子(咪喹莫特, 二硫卡钠); 微生物制剂(分枝杆菌类及其他细菌制剂); 生物制剂和中草药等。免疫增强剂具有抗感染、抗肿瘤及对自身免疫病的治疗或辅助治疗作用。

关键词: 免疫增强剂; 免疫调节; 抗感染; 抗肿瘤

中图分类号: R979.5

文献标识码: A

随着现代医学、细胞生物学及分子生物学的发展, 人们逐渐认识到, 许多疾病的发生、发展与机体免疫系统功能缺陷和功能失调有着密切的联系。影响机体正常免疫系统功能的原因有: ①各种先天或后天自身免疫功能缺陷; ②各种急慢性细菌、病毒感染; ③人为因素, 包括器官移植引发的排斥反应, 以及放、化疗等医疗手段导致的继发性免疫功能下降。针对以上原因调节患者免疫功能, 已成为各国医药工作者研究的重点。

用于免疫疗法的药物往往可分为免疫增强(调节剂)、免疫抑制剂两类, 目前多统称为免疫调节剂。免疫调节剂按来源分有化学合成小分子、微生物制剂、生物制剂和中草药等。临床上, 免疫抑制剂主要用于治疗自身免疫性疾病和防止移植的排异反应。越来越多的此类药物正在被广泛地研究着。本文将重点讨论免疫增强剂的临床应用现状。

1 免疫增强剂种类

1.1 化学合成小分子

咪喹莫特(miquimod)及其类似物是化学合成的小分子中惟一的干扰素诱导免疫调节剂, 可诱导干扰素和其他细胞因子的产生, 表现为抗病毒和抗增殖活性。

二硫卡钠(dithiocarb sodium)作用于右大脑皮质, 调控肝脏生成特异性因子或胸腺生成血清胸腺因子, 这些因子均可刺激前体细胞分化为 T 细胞, 触发 T 细胞成熟的各个阶段。同时, 因其抗氧化作用, 二硫卡钠可抑制核因子- κ B 的活化, 从而抑制炎症细胞因子的产生^[1]。

匹多莫德(Pidotimod)是一种化学合成的高纯度

二肽, 是惟一具有口服生物活性的免疫促进剂。其可促进巨噬细胞及中性粒细胞的吞噬活性, 激活 NK 细胞, 促进有丝分裂原引起的淋巴细胞增殖, 并通过刺激白介素-2和干扰素- γ 促进细胞免疫反应^[2]。

1.2 微生物制剂

分枝杆菌类: (1)治疗用卡介苗, 一种全菌体、高浓度的活菌苗; (2)卡介苗多糖核酸, 由灭活卡介苗演变而来; (3)冻干卡介苗胞壁匀浆(BCG-CW); (4)灭活草分枝杆菌液, 是极低浓度的、加热灭活的草分枝杆菌悬液; (5)冻干母牛分枝杆菌制剂, 是菌细胞破碎液^[3]。

其他细菌制剂: ①铜绿假单胞菌甘露糖敏感血凝(PA MSHA)菌毛株疫苗, 一种全身免疫用疫苗; ②乌苯美司(ubemimex), 一种从橄榄网状链霉菌的过滤液中发现并提取合成的小分子二肽化合物, 具有诱导肿瘤细胞凋亡和促进宿主细胞免疫功能的双重功能; ③必思添(biostim), 是从肺炎克雷伯菌 K201菌株中提取的一种纯化糖蛋白, 能增强细胞的趋化作用和使白介素-1分泌增加; ④多价细菌溶解产物(bacterial lyses, 泛福舒), 提取自 8 种呼吸道常见致病菌, 能激活粘膜分泌免疫球蛋白。

1.3 生物制剂

细胞因子, 包括①干扰素(interferon, IFN), IFN- α 、IFN- β 和 IFN- γ , 分别由白细胞, 成纤维细胞和活化 T 细胞产生, IFN- α 和 IFN- β 主要具有抗病毒作用, IFN- γ 的免疫调节作用较强。②白细胞介素(interleukin, IL), IL-2可促进 T 细胞增殖, 促进 NK 细胞、CTL和 LAK细胞的分化, 还可诱导一系列淋巴因子的产生, 已应用于临床。IL-1、3、4、6、11等正在

收稿日期: 2005-10-18

作者简介: 段若竹, 女, 生于 1981 年, 硕士研究生, 主要从事微生物化学及生化药物研究。

©1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

进行临床试验。③集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF), 可刺激不同范围的血细胞功能, 临床用作免疫调节剂的有粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)。

转移因子 (transfer factor, TF), 包括正常人白细胞转移因子和胎盘转移因子 (胎盘肽)。前者是从健康人白细胞中提取制得的一种多核苷酸和多肽小分子物质, 具有获得供体样的特异和非特异细胞免疫功能, 并能促进释放干扰素。后者以抗乙肝胎盘转移因子为多见, 采用对乙肝具有特异活性的胎盘为原料制得, 能针对性调节和增强机体抗乙肝病毒感染的细胞免疫功能。另有, 乙肝免疫核糖核酸, 是从 HBSA 免疫的动物脾及淋巴结提取而得, 可传递特异性免疫, 并诱导干扰素生成。

胸腺肽, 普遍应用的有从小牛或猪的胸腺中分离得到的胸腺肽、胸腺素。合成胸腺五肽 (TP-5) 是胸腺生成素 II (thymopoietin II) 第 32 ~ 36 位氨基酸残基片段, 仍保留胸腺生成素 II 的生物活性。具有诱导 T 细胞分化、成熟并活化的功能, 增强 NK 细胞的活性和巨噬细胞的吞噬功能; 能提高人体血液中超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性, 并能降低脑和肝脏等组织中的丙二醛 (MDA) 浓度^[4]。

免疫球蛋白, 主要有丙种球蛋白、乙型肝炎高效价免疫球蛋白等。

1.4 中草药

很多植物提取物具有增强机体免疫功能的作用, 其中主要的具有免疫活性的物质是多糖或糖缀合物 (glycoconjugates), 包括糖肽、蛋白多糖等。临床常用的有香菇多糖、云芝多糖、猪苓多糖、灵芝多糖、牛膝多糖、黄芪多糖等。另外还有几种植物提取物的复合制剂。这类物质为非特异性免疫增强剂, 往往具有双向调节作用。

2 临床应用

2.1 各种慢性细菌、病毒感染

免疫增强剂并不能直接作用于细菌或病毒体, 而是通过增强非特异性或特异性的细胞免疫、体液免疫功能, 促使机体自主地清除细菌或病毒。

近年来, 用免疫增强剂改善免疫功能已成为防治呼吸系统感染性疾病的重要手段。转移因子、胸腺肽、必思添、泛福舒、匹多莫德及施宝利通 (由紫锥菊的根、西侧柏的叶和麝香的根组成的制剂) 等, 与抗生素联用治疗小儿反复呼吸道感染或慢性阻塞性肺病, 有较好的临床疗效和安全性, 能明显减少呼吸道感染的发作次数及发病的严重程度, 并缩短住

院时间^[5, 6]。使用灭活草分枝杆菌液、冻干母牛分枝杆菌制剂、卡介苗多糖核酸或 L-2 配合化学药物治疗肺结核, 特别是难治性或耐药性肺结核, 可以缩短疗程、减小不良反应、增强疗效^[7]。

免疫增强剂对于真菌感染也有很好的治疗效果。在常规治疗复发性霉菌性阴道炎的同时, 加用转移因子或胸腺肽, 可积极恢复机体免疫力, 增强对真菌的抵抗力, 不但易于疾病的恢复, 而且不容易再感染^[8]。

虽然外科学技术和抗菌药物的应用水平已有很大提高, 但外科感染和手术后感染仍严重威胁着外科病人的生命。有研究者使用胸腺肽 $\alpha 1$, 发现其在外科感染及重大手术中可提高免疫功能, 有利于病人恢复^[9]。由病毒感染引起的消平疣、尖锐湿疣、单纯疱疹等疾病, 单用抗病毒药物虽有效, 但易复发。考虑到此类患者大都存在免疫功能的紊乱, 所以在常规治疗的基础上合用免疫增强剂。临床上使用卡介苗多糖核酸、转移因子、干扰素、合成胸腺五肽等, 取得良好效果^[10]。抗乙肝胎盘转移因子 (泰来肽) 作为治疗慢性乙型肝炎的免疫增强剂, 已经广泛应用于临床, 取得良好效果。艾滋病 (AIDS) 的特征为细胞免疫严重缺损, 因此有多种免疫调节剂已用于 AIDS 前期病人。例如合成胸腺五肽可使 AIDS 前期病人临床症状明显好转; 但对于晚期 AIDS 病人, 由于其淋巴细胞耗竭, 使用胸腺五肽无效^[5]。

2.2 肿瘤

越来越多的研究表明, 原发性或继发性免疫缺陷、免疫功能失调, 是肿瘤得以存在和发展的一个主要原因。一方面, 以 T 细胞为主的细胞免疫监视功能减弱或受到抑制, 使得肿瘤细胞逃过机体自身正常的免疫监控而存活生长; 另一方面, 肿瘤患者的免疫系统由于治疗中运用的放疗、化疗手段, 而受到极大损伤。以此为理论基础, 越来越多的免疫增强剂被应用于临床, 参与肿瘤的综合治疗。

手术切除是治愈肿瘤的有效方法, 但手术本身对机体是一种损伤: 术后的第 1 天机体免疫功能明显下降, 患者的宿主防御系统受手术及麻醉打击处于最差状态, 第 3 天开始恢复, 第 7 天基本恢复正常。这种状况为术后机体残存肿瘤的浸润生长或转移提供了机会。因此, 在肿瘤患者围术期进行免疫调节治疗, 是提高术后综合治疗效果的一个好方法。一项通过对非小细胞肺癌患者围术期应用胸腺肽治疗后细胞免疫变化的动态观察试验表明, 在手术前对试验组连续应用胸腺肽静脉滴注, 术后第 3 天试

验组 CD4 已明显上升接近正常水平, CD8 下降, CD4/CD8 比值接近正常; 未用免疫增强剂组在术后第 16 天才恢复正常^[11]。卡介苗及其各种制剂, 用于肿瘤的术后防治报道甚广。在我国, 治疗用卡介苗是临床公认适用于膀胱癌术后防治复发的首选药物。最佳的适用对象是浅表性膀胱癌, 术后活菌卡介苗膀胱灌注, 能使复发率下降一半。

化疗和放疗往往会严重破坏肿瘤患者的免疫系统, 而免疫增强剂恰恰能起到增强机体免疫功能的作用。合成胸腺五肽用于肿瘤化疗病人, 可以明显改善化疗所致的淋巴细胞转化率和 NK 细胞活性的降低, 且可以防止化疗引起的 CD4 降低^[5]。在 301 例癌症患者的治疗过程中使用 PA MSHA 菌毛株疫苗, 结果证实它能全面提高及调整癌症患者的体液免疫和细胞免疫功能, 增强抑制和杀伤癌细胞的效应^[12]。同样是微生物制剂, 草分枝杆菌制剂乌体林斯 (Utilin'S Injection) 与化疗联用可显著减轻化疗对机体免疫功能的抑制, 同时也能直接对癌细胞产生抑制作用。刘福坤等^[13]研究了乌体林斯对结直肠癌患者术后化疗过程中免疫功能的影响, 发现其对患者的细胞免疫和体液免疫都有显著的促进作用。乌苯美司已上市多年, 实践证明, 无论是作为手术后的辅助药物, 还是放、化疗的联合用药, 其对实体肿瘤如胃癌、食管癌、肠癌、非小细胞肺癌、鼻咽癌、膀胱癌、肾癌、恶性黑色素瘤, 都有一定的治疗效果, 可提高宿主细胞免疫功能, 延长生存期, 且没有严重不良反应^[14]。香菇多糖、裂褶多糖、猪苓多糖和云芝多糖等, 也已作为抗肿瘤辅助治疗药物用于临床。

个别免疫增强剂, 可以单独用做抗肿瘤药物。咪喹莫特除了用于治疗人乳头状瘤病毒引起的成人生殖器及肛周尖锐湿疣外, 有研究证实 5% 咪喹莫特软膏治疗浅表基底细胞癌是安全有效的^[15]。咪喹莫特还能有效治疗一些皮肤肿瘤性病变, 包括恶性黑色素瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、原位鳞癌等^[16]。另外, Szeinies 等人进行了 III 期双盲随机对照临床研究, 证明咪喹莫特可用于治疗光化性角化病^[17]。

2.3 先天性免疫功能缺陷引发的疾病

随着免疫学研究的进展, 已证明一些疾病与免疫功能紊乱有关。因此在使用常规药物治疗的同时, 辅用免疫增强剂, 可以起到双向调节免疫机能的作用。例如, 采用激素联合胸腺肽或转移因子治疗特发性血小板减少性紫癜, 用胸腺肽或转移因子辅助治疗有免疫缺陷的癫痫患者等, 均取得一定临床疗效, 但远期效果尚待观察^[18, 19]。

自身免疫性疾病往往发病原因比较复杂, 应用某种特定免疫增强剂可能会由于良性调节了其中某一因素而发挥一定治疗作用。我国早在 20 世纪 60 年代中就开始应用卡介苗防治支气管哮喘, 也有报道使用合成胸腺五肽治疗类风湿性关节炎。但是在 SARS 期间, 有研究者发现多例预防性应用免疫增强剂诱发或加重了风湿病的情况^[20]。毕竟自身免疫性疾病是机体处于超敏状态的反映, 从这一角度看, 其治疗药物与免疫增强剂的作用相悖。这两者之间到底有怎样的因果相互关系, 尚无定论。

3 临床研究及应用展望

3.1 特异性免疫增强剂的应用

目前, 临床上应用的大多是非特异性免疫增强剂。随着免疫学研究的深入, 能诱导增强机体特异性免疫功能的免疫增强剂开始出现在临床医生手中。肿瘤抗原特异性转移因子 (TSP-TF) 是用取自于患者自身的肿瘤组织, 提取抗原后免疫动物, 再从经免疫的动物淋巴组织中提取的针对患者肿瘤的特异性免疫调节物质。该物质应用于患者后, 能调动并增强患者自身针对肿瘤的特异性免疫杀伤作用, 达到抑制和杀伤自体肿瘤的目的; 同时也有与其他转移因子类似的非特异性免疫增强作用。自体肿瘤疫苗主动特异性免疫治疗与之略有不同, 它是用患者自身肿瘤细胞, 灭活后加重组人 IL-2 重组人粒细胞单核细胞 CSF 特制中药提取物及福氏不完全佐剂制成疫苗。将其于进展期肿瘤术后应用, 可增强特异性细胞免疫功能, 对杀灭残留癌细胞、阻抑肿瘤复发、提高远期疗效有一定作用, 可能成为术后重要的治疗方法^[21]。类似的, Steine 等人将患者自体肿瘤细胞培养物用纽卡斯尔氏病病毒处理, 制成疫苗, 用于多形性成胶质细胞瘤和头颈扁平细胞瘤术后, 能够安全有效的延长患者存活时间^[22, 23]。除了肿瘤特异性转移因子, 还有乙肝特异性转移因子、真菌特异性转移因子, 正在被临床研究或使用。

以基因工程为基础的 DNA 疫苗, 已经在许多难治性感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏性疾病和肿瘤性疾病的预防及治疗领域显示出广泛的应用前景。在国外, 有若干核酸疫苗品种进入 I 期临床试验阶段。

随着研究的深入和经验的积累, 特异性免疫增强剂——这类特异性强、疗效确切、几乎无不良反应的免疫调节剂必将更加广泛地为患者带来福音。

3.2 双向免疫调节剂的应用

由于免疫调控十分复杂, 一个药物在提高某些

免疫功能的同时,有时亦会抑制另一部分功能。随着研究的深入,不少免疫药物显示了作用的双向性。二硫卡钠能促进 T 细胞分化增殖,又能抑制炎症细胞因子产生,1990年前后,它曾被认为是安全有效的抗艾滋病用免疫调节剂^[24];而到了20世纪90年代中,则出现一些报道,称二硫卡钠对 HIV 感染者并无益处,甚至会增加机会感染的可能^[25]。目前,它的抗炎活性正在被研究,希望能用于关节炎的治疗^[29]。很多中药免疫调节剂可以双向调节人体的免疫功能,既能抑制自身免疫反应引起的细胞损伤,又能促进清除外来入侵物的激活反应,可以避免单用免疫抑制剂或免疫促进剂带来的不良反应。无论是单剂或复方制剂,还是从据有扶正驱邪功效的中药中提取的植物多糖,都具有广阔的研究前景。

参 考 文 献

- [1] 王勇, 彭代智. 免疫调节剂: 二乙基二硫氨基甲酸钠 [J]. 医药导报, 2000 1: 61
- [2] 王金陵, 臧建英, 李明. 芙露饮 [J]. 中国新药杂志, 2003 12(9): 768
- [3] 黄建. 中国分枝杆菌类免疫调节剂的评述与展望 [J]. 微生物学免疫学进展, 2002 1: 56
- [4] 沈鸿鹄, 李培芳. 免疫调节剂合成胸腺五肽 [J]. 安徽医药, 2001 2: 107
- [5] 张杰, 刘向群. 慢性阻塞性肺疾病的免疫增强治疗 [J]. 中国临床医生, 2004 32(1): 17
- [6] Aivazis V, Hatzimichail A. Clinical evaluation and changes of the respiratory epithelium function after administration of Pidotimod in Greek children with recurrent respiratory tract infections [J]. Minerva Pediatr 2002 54(4): 315
- [7] 梁汉钦. 治疗结核病药物的进展 [J]. 华夏医学, 2001 6: 990
- [8] 暴蕾, 王健, 任昭. 免疫调节剂在治疗复发性念珠菌性外阴阴道炎中的应用 [J]. 陕西医学杂志, 2002 11: 1053
- [9] 虞先浚, 徐近, 傅德良, 等. 免疫调节剂在外科感染及大手术中的作用机制探讨 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2004 3: 170
- [10] 张衍国, 郭晓明, 余春艳, 等. 消平疣冲剂结合免疫调节剂治疗扁平疣 180例 [J]. 陕西中医, 2004 3: 200
- [11] 魏立, 薛灏雨. 免疫增强剂对围术期非小细胞肺癌患者细胞免疫功能的影响 [J]. 中国医师杂志, 2004 5: 699
- [12] 孙文平, 付红文, 刘妮. dPA-MSHA 菌毛株疫苗对三种癌症患者免疫疗效的临床观察 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2000 4: 373
- [13] 刘福坤, 祁晓平, 陈彻. 新的免疫增强剂—草分枝杆菌的实验和临床研究 [J]. 实用癌症杂志, 2003 2: 126
- [14] 俞绍鑫, 马鸿飞. 乌苯美司在实体肿瘤的应用研究进展 [J]. 国外医学肿瘤学分册, 2002 29(2): 153
- [15] Garland SM, In Huimod J. Curr Opin Infect Dis 2003 16(2): 85
- [16] 吴巧珍. 咪喹莫特——一种新型免疫调节剂 [J]. 国外医学免疫学分册, 2003 4: 201
- [17] Szeimies RM, Gerritsen MJ. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a Phase III randomized double-blind vehicle-controlled clinical trial with histology [J]. J Am Acad Dermatol 2004 51(4): 547
- [18] 董勤, 朱永琴. 激素联合免疫调节剂治疗特发性血小板减少性紫癜免疫指标及疗效观察 [J]. 中国小儿血液, 2004 2: 76
- [19] 刘保群, 徐建洋, 程冠亮. 免疫调节剂辅助治疗癫痫 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2002 3: 141
- [20] 李军霞, 王晓霞, 李雪飞. 免疫增强剂诱发或加重风湿病 13例临床分析 [J]. 中国药物与临床, 2004 6: 470
- [21] 姚德茂, 王一理, 马茂, 等. 自体肿瘤疫苗主动特异性免疫治疗进展期肿瘤的初步研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2002 18(10): 697
- [22] Steiner HH, Bonsanto MM. Antitumor vaccination of patients with glioblastoma multiforme: a pilot study to assess feasibility, safety and clinical benefit [J]. J Clin Oncol 2004 22(21): 4272
- [23] Karcher J, Dyckhoff G. Antitumor vaccination in patients with head and neck squamous cell carcinomas with autologous virus-modified tumor cells [J]. Cancer Res 2004 64(21): 8057
- [24] Hersh EM, Funk CY. Biological activity of diethylthiocarbamate (Ditrocarb, Muthol) in an animal model of retrovirus-induced immunodeficiency disease and in clinical trials in patients with HIV infection. The Ditrocarb Study Group [J]. Dev Biol Stand 1990 72: 355
- [25] Alcom K. Slow progress against HIV [J]. AIDS Action 1995 (30): 2
- [26] Voll RE, Mikulska A. Amelioration of type II collagen induced arthritis in rats by treatment with sodium diethylthiocarbamate [J]. J Rheumatol 1999 26(6): 1352