

第二十五章 免疫学防治

免疫学理论和技术在预防医学和临床医学中广泛应用,取得了卓著成效。新型疫苗、免疫治疗新方法的研究方兴未艾,有着广阔的应用前景。

第一节 免疫预防

人类用免疫的方法预防传染病有着悠久的历史,接种牛痘苗成功地在全球消灭了天花是用免疫预防的方法消灭传染病的最好例证。随着卫生状况的改善和计划免疫的实施,人们在传染病的预防中取得了巨大成就。目前,免疫预防已扩大到传染病以外的其它领域,未来疫苗的内涵及应用将进一步拓展。

特异性免疫的获得方式有自然免疫和人工免疫两种。自然免疫主要指机体感染病原体后建立的特异性免疫,也包括胎儿或新生儿经胎盘或乳汁从母体获得抗体。人工免疫则是人为地使机体获得特异性免疫,是免疫预防的重要手段,包括人工主动免疫和人工被动免疫。

一、疫苗的基本要求

免疫预防(immunoprophylaxis)的主要措施是接种疫苗,习惯上将细菌性制剂、病毒性制剂以及类毒素等人工主动免疫制剂统称为**疫苗(vaccine)**。当代疫苗的发展趋势是增强免疫效果、简化接种程序、提高预防接种效益。

1. 安全 疫苗都是用于健康人群,特别是儿童的免疫接种,其质量的优劣直接关系到千百万人的健康和生命安全,因此在制作中应特别注意质量管理。灭活疫苗菌毒种为致病性强的微生物,应予彻底灭活,并避免无关蛋白和内毒素污染;活疫苗的菌毒种要求遗传性状稳定,无回复突变,无致癌性;各种疫苗应尽可能减少接种后的副作用,推崇口服接种或尽量减少注射次数。

2. 有效 疫苗应当具有很强的免疫原性,接种后能在大多数人中引起保护性免疫,群体的抗感染能力增强。理想的疫苗接种后能诱导正确的免疫应答类型,发挥免疫保护作用,而且维持时间很长。所以对那些免疫机制不明确的感染性疾病,难以研制有效的疫苗。疫苗能否提供 T 细胞识别的表位,直接影响疫苗的效果。例如,用细菌的多糖成分免疫婴幼儿,18 月龄以下者几乎都不产生抗体,因对多糖应答的 B 细胞尚未成熟。但将细菌多糖连接于白喉类毒素后再免疫,效果十分显著。这是由于白喉类毒素提供了 T 细胞识别的表位,于是将细菌多糖引起的 T 细胞非依赖性抗体应答转变为 T 细胞依赖性抗体应答。模拟自然感染途径接种,除引起体液免疫和细胞免疫外,还可引起黏膜免疫,

抵抗经黏膜入侵的病原体。如气雾吸入流感疫苗、麻疹疫苗，口服脊髓灰质炎疫苗、伤寒疫苗、痢疾疫苗等。细胞因子有可能成为新型佐剂，与疫苗共同使用，可以调节免疫应答的类型，增强免疫效果。

3. 实用 疫苗的可接受性十分重要，否则难以达到接种人群的高覆盖率。要求简化接种程序，如口服疫苗、多价疫苗。同时要求疫苗易于保存运输，价格低廉，接种后无明显不良反应。

二、人工主动免疫

人工主动免疫(artificial active immunization)是用疫苗接种机体，使之产生特异性免疫，从而预防感染的措施。国内常将用细菌制作的人工主动免疫用生物制品称为菌苗，而将用病毒、立克次体、螺旋体等制成的称为疫苗。而国际上把细菌性制剂、病毒性制剂以及类毒素统称为疫苗(vaccine)。

1. 灭活疫苗（死疫苗） **灭活疫苗**(inactivated vaccine)是选用免疫原性强的病原体，经人工大量培养后，用理化方法灭活制成。死疫苗主要诱导特异抗体的产生，为维持血清抗体水平，常需多次接种。注射局部和全身的反应较重。由于灭活的病原体不能进入宿主细胞内增殖，难以通过内源性抗原加工提呈，不足以诱导 $CD8^+$ T 细胞成为效应 CTL，免疫效果有一定局限性。

2. 减毒活疫苗 **减毒活疫苗**（live-attenuated vaccine）是用减毒或无毒力的活病原微生物制成。传统的制备方法是将病原体在培养基或动物细胞中反复传代，使其失去或明显降低毒力，但保留免疫原性。例如，用牛型结核杆菌在人工培养基上多次传代后制成卡介苗，用脊髓灰质炎病毒在猴肾细胞中反复传代后制成活疫苗。活疫苗接种类似隐性感染或轻症感染，病原体在体内有一定的生长繁殖能力，一般只需接种一次。多数活疫苗的免疫效果良好、持久，除诱导机体产生体液免疫外，还可产生细胞免疫，经自然感染途径接种还形成黏膜局部免疫。其不足之处是疫苗在体内有回复突变的危险，但在实践中十分罕见。免疫缺陷者和孕妇一般不宜接受活疫苗接种。

3. 类毒素 **类毒素**(toxoid)是用细菌的外毒素经 0.3%~0.4% 甲醛处理制成。因其已失去外毒素的毒性，但保留免疫原性，接种后能诱导机体产生抗毒素。

三、人工被动免疫

人工被动免疫（artificial passive immunization）是给人体注射含特异性抗体的免疫血清或细胞因子等制剂，以治疗或紧急预防感染的措施。因这些免疫物质并非由被接种者

自己产生，缺乏主动补充的来源，而且维持时间短暂，一般约 2~3 周。

1. 抗毒素 **抗毒素**(antitoxin)是用细菌外毒素或类毒素免疫动物制备的免疫血清，具有中和外毒素毒性的作用。一般选择健康马匹免疫，待马体内产生高效价抗毒素后，采血分离血清，提取免疫球蛋白制成。该制剂对人来说是异种蛋白，使用时应注意 I 型超敏反应的发生。常用的有破伤风抗毒素、白喉抗毒素等。

2. 人免疫球蛋白制剂 人免疫球蛋白制剂是从大量混合血浆或胎盘血中分离制成的免疫球蛋白浓缩剂。该制剂中所含的抗体即人群中含有的抗体，因不同地区和人群的免疫状况不同，而不完全一样，不同批号制剂所含抗体的种类和效价不尽相同。肌肉注射剂主要用于甲型肝炎、丙型肝炎、麻疹、脊髓灰质炎等病毒性疾病的预防。静脉注射用免疫球蛋白（IVIG）须经特殊工艺制备，主要用于原发性和继发性免疫缺陷病的治疗。特异性免疫球蛋白则是由对某种病原微生物具有高效价抗体的血浆制备，用于特定病原微生物感染的预防，如乙型肝炎免疫球蛋白。

3. 细胞因子与单克隆抗体 细胞因子制剂与单抗制剂是近年来研制的新型免疫治疗剂，可望成为肿瘤、艾滋病等的有效治疗手段。

四、佐剂

佐剂(adjuvant)是一类与抗原合用时能增强抗原免疫效应的物质。其可能的作用机制有二：一是在淋巴细胞接触抗原的局部可浓缩抗原，即储存效应（depot effect）；二是通过诱导细胞因子的产生，调节淋巴细胞的功能。目前在人类疫苗制作中使用的有氢氧化铝、磷酸铝、磷酸钙等无机盐以及结合细菌类毒素的百日咳杆菌。动物试验中使用的有弗氏佐剂、卡介苗、胞壁酰二肽、脂质体等。此外，细胞因子如 IL-2、IL-12、IFN- γ 等也具佐剂活性，一些新型佐剂在试验中十分常用。

1. ISCOMs 免疫刺激复合物是一种疫苗的缓释配方。含磷脂、皂素、胆固醇及蛋白质，为 30~40nm 直径的二十面体对称结构，能捕获大量抗原分子并释放给抗原提呈细胞。ISCOMs 促进 MHC 分子的表达，促进 CTL 活性和细胞免疫。

2. 含 CpG 寡核苷酸 CpG 是人工合成的一段含非甲基化 CpG 二核苷酸的核酸序列，能诱导细胞因子的产生，活化 B 细胞、NK 细胞及树突状细胞，对蛋白疫苗和核酸疫苗均有明显佐剂活性。对不同的物种其佐剂活性取决于一段特殊序列，称 CpG 基序。

五、计划免疫

计划免疫(planed immunization)是根据某些特定传染病的疫情监测和人群免疫状况分析,有计划地用疫苗进行免疫接种,预防相应传染病,确保儿童健康成长的重要手段,最终达到控制以至消灭相应传染病的目的而采取的重要措施。我国政府非常关心儿童,重视预防保健工作,制定了一系列的政策、法规,控制儿童传染病发生,优先考虑控制和消灭脊髓灰质炎、麻疹、新生儿破伤风等疾病。

目前我国儿童预防接种常用疫苗可分为三类:第一类为卫生部统一规定的儿童计划免疫用疫苗包括卡介苗、小儿麻痹疫苗、百白破、白破和麻疹活疫苗。第二类为卫生部纳入儿童计划免疫管理的疫苗,如乙型肝炎疫苗。第三类为各省(自治区、直辖市)纳入或拟纳入儿童计划免疫管理的疫苗,如乙脑疫苗、流脑多糖疫苗、风疹疫苗、腮腺炎疫苗、甲型肝炎疫苗等(表 25-1)。我国的计划免疫工作取得了显著成绩,全国已实现了以县为单位的儿童接种率达到 85%的目标,传染病的发病率大幅度下降。

表 25-1 我国计划免疫程序表

年龄	疫苗种类
基础接种	
出生	卡介苗、乙型肝炎疫苗
1 个月	乙型肝炎疫苗第 2 针
2 个月	小儿麻痹疫苗初服
3 个月	小儿麻痹疫苗复服、百白破第 1 针
4 个月	小儿麻痹疫苗复服、百白破第 2 针
5 个月	百白破第 3 针
6 个月	乙型肝炎疫苗第 3 针、流脑多糖疫苗第 1 针(到 6 月龄后 12 月份接种)
8 个月	麻疹疫苗初种
1 岁	乙脑疫苗免疫 2 针,间隔 7~10 天(到 1 岁后 5 月份接种)
加强接种	
1 岁半	百白破加强 1 针、麻疹疫苗复种、小儿麻痹疫苗加服、流脑多糖疫苗第 2 针(到 1 岁半后 12 月份接种)
2 岁	乙脑疫苗加强 1 针(到 2 岁后 5 月份接种)
3 岁	乙脑疫苗加强 1 针(到 3 岁后 5 月份接种)
4 岁	小儿麻痹疫苗加强 1 次
5 岁	百白破加强 1 针、麻疹疫苗复种、乙脑疫苗加强 1 针、卡介苗复种

注:卡介苗为结核杆菌活菌苗;小儿麻痹疫苗是脊髓灰质炎病毒三价混合活疫苗;百白破混合制剂含百日咳死菌苗、白喉类毒素和破伤风类毒素;麻疹疫苗是麻疹病毒活疫苗;乙脑疫苗是流行性乙型脑炎病毒死疫苗;流脑多糖疫苗含脑膜炎球菌荚膜多糖;乙型肝炎疫苗为重组乙型肝炎病毒表面抗原。

六、新型疫苗及其发展

近三十年来,随着免疫学、生物化学、分子生物学以及生物技术的发展,疫苗的研制进入新的阶段。例如,采用人工变异技术制作的营养缺陷变异株疫苗、温度敏感变异株疫苗等;利用基因工程技术在核酸水平上造成病原体毒力有关基因的缺失,避免疫苗株的返祖而恢复毒力的基因缺失疫苗;去除全细胞疫苗中很多与保护性免疫无关的成分而保留有效免疫原的亚单位疫苗。基因工程疫苗是现代生物技术的热点之一,其发展的重点对象是难(或不能)培养、有潜在危险、常规免疫效果差的病原体。尽管迄今为止获准生产的基因工程疫苗仅有少数几种,但它解决的是多年来常规疫苗不能解决的难题,而且在简化免疫程序的多价疫苗制作方面具有显著优势。近年来新发展的疫苗主要有以下几类。

1. 亚单位疫苗 **亚单位疫苗**(subunit vaccine)是去除病原体中与激发保护性免疫无关的甚至有害的成分,保留有效免疫原成分制作的疫苗。例如,从乙型肝炎病毒表面抗原阳性者血浆中提取表面抗原制成的乙型肝炎疫苗;无细胞百日咳疫苗则提取百日咳杆菌的丝状血凝素(FHA)等保护性抗原成分制成,其内毒素含量仅为全菌体疫苗的1/2 000,副作用明显减少而保护效果相同;提取细菌的多糖成分制作成脑膜炎球菌、肺炎球菌、b型流感杆菌的多糖疫苗。

2. 结合疫苗 细菌荚膜多糖具有抗吞噬作用,可保护细菌免受机体吞噬细胞的吞噬。提取细菌荚膜多糖制作的多糖疫苗早已应用。它属于T细胞非依赖性抗原,不需T细胞辅助而直接刺激B细胞产生IgM类抗体,不产生记忆细胞,也无Ig的类别转换,对婴幼儿的免疫效果很差。近年来发展的**结合疫苗**(conjugate vaccine)是将细菌荚膜多糖的水解物化学连接于白喉类毒素,为细菌荚膜多糖提供蛋白质载体,使其成为T细胞依赖性抗原。结合疫苗能引起T、B细胞的联合识别,B细胞产生IgG类抗体,获得了良好的免疫效果。目前已获准使用的结合疫苗有b型流感杆菌疫苗、脑膜炎球菌疫苗和肺炎球菌疫苗等。

3. 合成肽疫苗 **合成肽疫苗**(synthetic peptide vaccine)又称抗原肽疫苗。是根据有效免疫原的氨基酸序列,设计和合成的免疫原性多肽,以期用具有免疫原性的最小的肽来激发有效的特异性免疫应答。同一种蛋白质抗原的不同位置上有不同免疫细胞识别的表位,如果合成的多肽上既有B细胞识别的表位,又有Th、CTL识别的表位,它就能诱导特异性体液免疫和细胞免疫。Th与CTL识别的表位与个体的HLA单元型密切相关,由于HLA分子具有高度多态性,制作单一表位的疫苗很难在群体中每一个体奏效。因此,了解人群HLA限制的T细胞识别表位的全貌,合成含有这些表位的多肽,才有群体保护作用。目前,在了解人群HLA单元型表位的基础上,利用计算机演绎法可预测T细

胞识别的表位，为合成肽疫苗的研制提供了重要手段。合成肽分子小，免疫原性弱，常需交联载体才能诱导免疫应答。常用的载体是脂质体，它可将合成肽分子运送至 APC 的胞浆中，使其与 MHC- I 类分子结合，诱导特异性 CTL 应答。根据疟原虫子孢子表位制作的疟疾疫苗正在临床试验，细菌毒素、HIV 和肿瘤等的合成肽疫苗也在研制中。

4. 基因工程疫苗

(1) 重组抗原疫苗：**重组抗原疫苗** (recombinant antigen vaccine) 是利用 DNA 重组技术制备的只含保护性抗原的纯化疫苗。首先需选定病原体编码有效免疫原的基因片段，将该基因片段引入细菌、酵母或能连续传代的哺乳动物细胞基因组内，通过大量繁殖这些细菌或细胞，表达目的基因的产物。最后从细菌或细胞培养物中提取并纯化所需的抗原。重组抗原疫苗不含活的病原体和病毒核酸，安全有效，成本低廉。目前获准使用的有乙型肝炎疫苗（重组乙型肝炎病毒表面抗原）、口蹄疫疫苗和莱姆病疫苗等。

(2) 重组载体疫苗：**重组载体疫苗** (recombinant vector vaccine) 是将编码病原体有效免疫原的基因插入载体（减毒的病毒或细菌疫苗株）基因组中，接种后，随疫苗株在体内的增殖，大量所需的抗原得以表达。如果将多种病原体的有关基因插入载体，则成为可表达多种保护性抗原的多价疫苗。目前使用最广的载体是痘苗病毒，用其表达的外源基因很多，已用于甲型和乙型肝炎、麻疹、单纯疱疹等疫苗的研究。利用脊髓灰质炎病毒、伤寒 Ty21a 疫苗株为载体的口服霍乱疫苗和痢疾疫苗也在研制中。

(3) DNA 疫苗：用编码病原体有效免疫原的基因与细菌质粒构建的重组体直接免疫机体，转染宿主细胞，使其表达保护性抗原，从而诱导机体产生特异性免疫，此称 **DNA 疫苗** (DNA vaccine)。1992 年以来，应用该技术已成功地在小鼠、黑猩猩等动物中诱导抗流感病毒、HIV 等多种病原体的特异性免疫，新近已有 HIV、疟疾 DNA 疫苗在志愿者中奏效的报道，很多 DNA 疫苗正在研制中。DNA 疫苗在体内可持续表达，免疫效果好，维持时间长，是疫苗发展的方向之一。

(4) 转基因植物疫苗：用转基因方法，将编码有效免疫原的基因导入可食用植物细胞的基因组中，免疫原即可在植物的可食用部分稳定的表达和积累，人类和动物通过摄食达到免疫接种的目的。常用的植物有蕃茄、马铃薯、香蕉等。如用马铃薯表达乙型肝炎病毒表面抗原并在动物试验中获得成功。这类疫苗尚在初期研制阶段，它具有口服、易被儿童接受、价廉等优点。

七、疫苗的应用

当代疫苗的发展和应用不仅仅限于传染病领域，已扩展到许多非传染病领域。而且，它不再是单纯的预防制剂，通过调整机体的免疫功能，成为有前途的治疗性制剂。

（一）抗感染

抗感染仍是未来疫苗的首要任务。尽管疫苗是有效预防传染病的工具，但是传染病仍然是人类健康的严重威胁。不少传染病仍缺乏有效疫苗，如疟疾、结核病、呼吸道感染、腹泻等，发病和死亡人数居高不下。新发现的传染病又不断增多，如艾滋病、丙型肝炎、埃博拉出血热以及新近出现的严重急性呼吸道综合征（SARS）等。由此可见，传染病的控制依然任重而道远。某些病原体感染后，体内产生的免疫应答不能彻底清除病原体，导致持续性感染。例如，乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、疱疹病毒等。使用治疗性疫苗或细胞因子有可能通过调整免疫系统的功能彻底清除感染。

（二）抗肿瘤

一些病毒的感染与肿瘤的发生密切相关，这些病毒的疫苗可被看作是肿瘤疫苗。例如，EB 病毒疫苗可预防鼻咽癌，人乳头瘤病毒疫苗可预防宫颈癌。非病毒病因的肿瘤疫苗属治疗性疫苗，目前仍在临床试验中。近年来，这些疫苗的研制主要是根据肿瘤免疫的理论，利用基因工程手段，用某些免疫增强基因体外修饰自体肿瘤细胞或树突状细胞，再回输患者体内，以增强肿瘤的免疫原性和机体的抗肿瘤免疫应答，达到治疗肿瘤的目的。

（三）计划生育

避孕疫苗也是近年来活跃的研究领域，目前正在研制中的几种疫苗均有一定的抗生育效果。人促绒毛膜性腺激素（HCG）是维持早期妊娠的激素，用 HCG 免疫人体，产生的抗 HCG 可切断黄体营养而终止妊娠。常用 HCG β 亚单位与破伤风类毒素联接制成的结合疫苗。卵子透明带的 ZP3 是卵子表面的一种糖蛋白，是精卵结合的位点。抗 ZP3 抗体能阻止精卵结合，达到避孕的目的。此外，还有用精子表面的酶或膜抗原制成精子表面抗原疫苗等。

（四）防止免疫病理损伤

某些慢性感染导致的免疫病理损伤与免疫应答的类型有关，通过调整免疫功能有可能防止或减轻病理损伤。动物实验观察到血吸虫感染以 Th2 应答为主，常伴有肝脏的纤维化和结节形成。联合使用虫卵和 IL-12，诱导 Th1 应答，虽不能保护动物免受感染，但减轻了肝脏的损伤。这一结果提示联合抗原与 IL-12 的免疫接种有减轻免疫损伤的可能

性。使用人工合成的变应原肽段可特异性封闭 IgE，阻止肥大细胞脱颗粒，或通过诱导 T 细胞的无应答状态从而防止 I 型超敏反应的发生。

第二节 免疫治疗

免疫治疗(immunotherapy)是指利用免疫学原理，针对疾病的发生机制，人为地调整机体的免疫功能，达到治疗目的所采取的措施。传统的免疫治疗分类方法按免疫增强或抑制疗法，主动或被动免疫治疗，特异或非特异免疫治疗分类，各类之间又有交叉（表 25-1）。随着近年来生物技术的发展，已能制备多种重组细胞因子或免疫细胞，并用于临床治疗。这些进展更新了免疫治疗的概念。

表 25-1 免疫治疗的分类

名 称	治疗范围或特点
免疫增强疗法	感染、肿瘤、免疫缺陷病
免疫抑制疗法	移植排斥、自身免疫病、超敏反应病、炎症
主动免疫治疗	人为提供具免疫原性的制剂，使机体主动产生特异免疫力
被动免疫治疗	人为提供免疫应答的效应物质，直接发挥免疫效应
特异性免疫治疗	调整机体免疫功能所用制剂的作用具有抗原特异性
非特异性免疫治疗	调整机体免疫功能所用制剂的作用没有抗原特异性

一、分子治疗

分子治疗指给机体输入分子制剂，以调节机体的特异性免疫应答，例如使用抗体、细胞因子以及微生物制剂等。

（一）分子疫苗

合成肽疫苗、重组载体疫苗和 DNA 疫苗可作为肿瘤和感染的治疗性疫苗。例如，人工合成的肿瘤相关抗原多肽能激活特异性 T 细胞，诱导特异性 CTL 的抗肿瘤效应；用编码肿瘤抗原的重组质粒直接肌肉注射，诱导抗肿瘤免疫效应。

（二）抗体

1. 多克隆抗体 用传统方法免疫动物制备的血清制剂。

（1）抗感染的免疫血清：抗毒素血清主要用于治疗和紧急预防细菌外毒素所致疾病；人免疫球蛋白制剂主要用于治疗丙种球蛋白缺乏症和预防麻疹、传染性肝炎等。

（2）抗淋巴细胞丙种球蛋白：用人 T 细胞免疫动物制备免疫血清，再从免疫血清中分离纯化免疫球蛋白，将其注入人体，在补体的参与下使 T 细胞溶解破坏。该制剂主要用于器官移植受者，阻止移植排斥反应的发生，延长移植物存活时间，也用于治疗某些

自身免疫病。

2. 单克隆抗体与基因工程抗体 单克隆抗体在临床的应用, 已从体外实验诊断发展到体内影像诊断和治疗。但以往单克隆抗体多为鼠源性, 治疗时人体可产生抗鼠源单抗的抗体, 影响疗效, 甚至发生超敏反应。为此可制备基因工程抗体, 达到人源化, 以克服鼠源性缺点。如嵌合抗体、人源化抗体、单链抗体等。这些抗体具免疫原性低, 或由于分子小, 穿透力强, 容易进入局部等优点。近来发展的基因工程人抗体, 是将小鼠 Ig 编码基因敲除, 导入编码人 Ig 基因, 此种转基因小鼠, 在抗原刺激下, 产生人抗体与人体内产生的抗体相同。

(1) 抗细胞表面分子的单抗: 该抗体在体内能识别表达特定表面分子的免疫细胞, 在补体的参与下使细胞溶解。例如, 抗 CD3 单抗可特异性破坏 T 细胞, 临床已用于心、肝、肾移植时发生的急性排斥反应。在骨髓移植时还用于消除供体骨髓中的成熟 T 细胞, 防止移植物抗宿主病的发生。

(2) 抗细胞因子的单抗: TNF 是重要的炎症介质。具有中和活性的抗 TNF 单抗可特异阻断 TNF 与 TNF 受体的结合, 减轻炎症反应, 临床上已成功用于类风湿关节炎等慢性炎症性疾病的治疗。

(3) 抗体靶向治疗 用特异性的单抗为载体, 将抗癌药物、放射性核素以及毒素等细胞毒性物质靶向性携带至肿瘤病灶局部, 可特异地杀伤肿瘤细胞, 而对正常细胞的损伤较轻。常用的放射性核素有 ^{125}I 、 ^{131}I 等, 抗癌药物如甲氨喋呤、长春新碱等。将毒素与单抗连接常称为**免疫毒素** (immunotoxin), 常用毒素包括植物毒素 (如蓖麻毒素、苦瓜毒素等) 和细菌毒素 (如白喉毒素、绿脓杆菌外毒素等)。

目前, 一些单克隆抗体或基因工程抗体已用于肿瘤、感染、自身免疫病、超敏反应性疾病等的治疗 (表 25-2)。

表 25-2 美国 FDA 已批准生产和临床使用的单克隆抗体

名 称	适 应 证
抗 CD20 靶向治疗 (Rituximab)	低分化 B 细胞淋巴瘤, 非何杰金淋巴瘤
抗 TNF (Inflixmab)	Crohn's 病, 类风湿关节炎
抗呼吸道合胞病毒 (Synagis)	治疗小儿呼吸道合胞病毒感染的肺炎
抗 HBsAg (XTL-001)	乙型肝炎病毒感染
抗表皮生长因子受体 (HER-2/neu, Herceptin)	乳腺癌
抗 CD33 靶向治疗 (Calicheamicin)	急性髓样白血病
抗 CD25 (Zenapax, Simulect)	急性肾移植排斥反应

抗 CD3 (Othoclone, OKT3)	肾、心、肝的移植排斥反应
抗 IgE (Omalizumab)	支气管哮喘、变应性鼻炎

(三) 细胞因子

1. 外源性细胞因子治疗 重组细胞因子已用于肿瘤、感染、造血障碍等疾病的治疗。例如，IFN- α 对毛细胞白血病的疗效显著，对病毒性肝炎、带状疱疹等也有一定的疗效。再如，IFN- β 可延缓多发性硬化症的病情进展，GM-CSF 及 G-CSF 用于治疗各种粒细胞低下，缓解化疗后粒细胞的减少，EPO 对肾性贫血疗效显著等（表 25-3）。

表 25-3 美国 FDA 已批准生产和临床使用的细胞因子或受体

名 称	适 应 证
IFN- α	白血病、病毒性肝炎、恶性肿瘤、艾滋病
IFN- β	多发性硬化症
IFN- γ	慢性肉芽肿、类风湿关节炎、恶性肿瘤、生殖器疣、过敏性皮炎
G-CSF	自身骨髓移植、化疗后粒细胞减少、白血病、艾滋病、再生障碍性贫血
GM-CSF	自身骨髓移植、化疗后粒细胞减少、艾滋病、再生障碍性贫血
EPO	慢性肾功能衰竭所致贫血、肿瘤或化疗所致贫血、失血后贫血
IL-2	恶性肿瘤、艾滋病、免疫缺陷
IL-11	肿瘤或化疗所致血小板减少症
sTNF RII-Fc	类风湿关节炎
PDGF	糖尿病所致腿、足溃疡

2. 细胞因子拮抗疗法 该法的原理是通过抑制细胞因子的产生、阻止细胞因子与相应受体结合或阻断结合后的信号转导，阻止细胞因子发挥生物学效应。例如，用 TNF 单抗可治疗类风湿性关节炎；重组 I 型可溶型 TNF 受体（sTNF R I）可减轻类风湿性关节炎的炎症损伤，也可缓解感染性休克；重组可溶型 IL-1 受体可抑制器官移植排斥反应。

(四) 微生物抗原疫苗

人类的许多肿瘤与微生物感染有关。例如，EB 病毒与鼻咽癌、人乳头瘤病毒与宫颈癌、乙型肝炎病毒与肝癌、幽门螺杆菌与胃癌等。正常机体受微生物感染后通过免疫系统可阻止感染扩散并清除病原体，当免疫功能受损时，某些微生物可致肿瘤的发生。因此，使用这些微生物疫苗可预防和治疗相应的肿瘤。

二、细胞治疗

细胞治疗指给机体输入细胞制剂，以激活或增强机体的免疫应答，例如使用细胞疫苗、干细胞移植、过继免疫治疗等。

（一）细胞疫苗

1. 肿瘤细胞疫苗 包括灭活瘤苗、异构瘤苗等。灭活瘤苗是用自体或同种肿瘤细胞经射线、抗代谢药物等理化方法处理，抑制其生长能力，保留其免疫原性制成；异构瘤苗则将肿瘤细胞用过碘乙酸盐或神经氨酸酶处理，以增强瘤细胞的免疫原性。

2. 基因修饰的瘤苗 将肿瘤细胞用基因修饰方法改变其遗传背景，降低致癌性，增强免疫原性。例如，将编码 HLA 分子、协同刺激分子（如 B7）、细胞因子（如 IL-2、IFN- γ 、GM-CSF）的基因转染肿瘤细胞，注入体内的瘤苗将表达这些免疫分子，从而增强抗瘤效应。

3. 抗原提呈细胞疫苗 由于抗原致敏的抗原提呈细胞可特异激活 T 细胞，用肿瘤抗原或肿瘤抗原多肽等体外刺激抗原提呈细胞后回输患者，可有效激活特异性抗肿瘤免疫应答。树突状细胞是最重要的专职抗原提呈细胞，常被用作此类疫苗研究的细胞。例如，抗原致敏的抗原提呈细胞已获准用于皮肤 T 细胞淋巴瘤的治疗。

（二）过继免疫治疗

取自体淋巴细胞经体外激活、增殖后回输患者，直接杀伤肿瘤或激发机体抗肿瘤免疫效应，此为过继免疫治疗。例如，肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）是从实体肿瘤组织中分离、体外经 IL-2 诱导培养后的淋巴细胞；细胞因子诱导的杀伤细胞（CIK）则是外周血淋巴细胞体外经 PHA+IL-2+IL-1 等等多种细胞因子诱导培养后的淋巴细胞。这些细胞能直接杀伤肿瘤细胞，与 IL-2 联合治疗某些晚期肿瘤，有一定疗效。

（三）造血干细胞移植

干细胞是具有多种分化潜能，自我更新能力和高度增殖能力的细胞，在适当条件下可被诱导分化为多种细胞组织。因此，干细胞的研究在基础研究领域和临床应用中具有重要的理论和实践意义。例如，克隆动物、转基因动物的生产、细胞组织和器官的修复与移植等。造血干细胞移植已经成为癌症、造血系统疾病、自身免疫性疾病等的重要治疗手段。

移植所用的干细胞来自于 HLA 型别相同的供者，可采集骨髓、外周血或脐血，分离 CD34⁺干/祖细胞。

1. 骨髓 骨髓中的干细胞数量较多，是理想的干细胞来源。异体骨髓移植寻找 HLA 型别相同的供者很难，移植物抗宿主病的发生率高；自体骨髓移植需在治疗前处理患者自身骨髓后再回输，但难以除尽残留的白血病细胞，影响疗效。因此，骨髓已

逐渐被其他来源所取代。

2. 外周血 外周血干细胞数量虽不高，但采集方便。同样存在供者选择难的问题，而且供者须使用 G-CSF 等细胞因子以提高干细胞数量，导致发热、骨痛、白细胞升高等副作用的出现。

3. 脐血 脐血干细胞含量与骨髓相近(CD34⁺细胞达 2.4%)，HLA 表达水平较低，移植物抗宿主病的发生率低，来源方便，采集容易，对供者无任何伤害。故脐血被认为是极具潜力的干细胞来源。

三、生物应答调节剂与免疫抑制剂

(一) 生物应答调节剂

生物应答调节剂 (biological response modifier, BRM) 指具有促进或调节免疫功能的制剂，通常对免疫功能正常者无影响，而对免疫功能异常，特别是免疫功能低下者有促进或调节作用。自 1975 年美国国立癌症研究所的研究人员首次提出 BRM 概念以来，BRM 的研究发展迅速，在免疫治疗中占有重要地位，已广泛用于肿瘤、感染、自身免疫病、免疫缺陷病等的治疗。制剂包括治疗性疫苗、单克隆抗体、细胞因子、微生物及其产物、合成性分子等 (表 25-4)。

某些化学合成药物以及中药制剂也具有免疫促进作用。例如，左旋咪唑原为驱虫剂，后来发现其能激活吞噬细胞的吞噬功能，促进 T 细胞产生 IL-2 等细胞因子，增强 NK 细胞的活性；西咪替丁原为组胺拮抗剂，可通过阻止组胺对抑制性 T 细胞的活化作用，而增强机体的免疫功能；中药提取物如黄芪多糖、人参多糖、枸杞多糖等。

表 25-4 主要生物应答调节剂

种 类	举 例	主 要 作 用
细菌产物	卡介苗、短小棒状杆菌、 胞壁酰二肽、 二霉菌酸酯海藻糖	活化巨噬细胞、NK 细胞
合成性分子	吡喃共聚物、 马来酐二乙烯醚 (MEV)、 嘧啶、聚肌胞	诱导产生 IFN
细胞因子	IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、 IL-2	活化巨噬细胞、NK 细胞
激 素	胸腺素、胸腺生成素	调节胸腺功能

1. 微生物制剂

(1) 卡介苗 (BCG): BCG 为牛型结核杆菌减毒活疫苗, 原本用于结核病的预防。BCG 具有非特异免疫增强作用。它能活化巨噬细胞, 增强其吞噬杀菌能力, 促进 IL-1、IL-2、IL-4、TNF 等细胞因子的释放, 增强 NK 细胞杀伤活性, 使肿瘤细胞坏死并阻止其转移。目前已用于多种肿瘤的治疗。

(2) 短小棒状杆菌: 短小棒状杆菌能活化巨噬细胞, 促进 IL-1、IL-2 等细胞因子的产生, 非特异性增强免疫功能, 常与化疗药物联合使用治疗肿瘤。

(3) 多糖类物质: 某些细菌、真菌以及中药的多糖成分可促进淋巴细胞的分裂增殖, 促进细胞因子的产生, 已作为传染病、肿瘤的辅助治疗药物。例如, 革兰阳性菌细胞壁成分脂磷壁酸, 食用菌香菇以及灵芝的多糖等。

2. 胸腺肽 是从小牛或猪胸腺提取的可溶性多肽混合物, 包括胸腺素、胸腺生成素等, 在胸腺内 T 细胞的发育中, 有辅助作用。因其无种属特异性和明显的副作用而常用于治疗细胞免疫功能低下的病人, 如病毒感染、肿瘤等。

(二) 免疫抑制剂

免疫抑制剂能抑制机体的免疫功能, 常用于防止移植排斥反应的发生和自身免疫病的治疗。

1. 化学合成药物

(1) 糖皮质激素: 具有明显的抗炎和免疫抑制作用, 对单核-巨噬细胞、T 细胞、B 细胞都有较强的抑制作用。常用于治疗炎症、超敏反应性疾病和移植中排斥反应。

(2) 环磷酰胺: 属烷化剂抗肿瘤药物, 其主要作用是抑制 DNA 复制和蛋白质合成, 阻止细胞分裂。T、B 细胞活化后进入增殖、分化阶段, 对烷化剂敏感, 故可抑制体液免疫和细胞免疫。环磷酰胺主要用于治疗自身免疫病、移植排斥反应和肿瘤。

(3) 硫唑嘌呤: 该药属嘌呤类抗代谢药物, 主要通过抑制 DNA、蛋白质的合成, 阻止细胞分裂, 对细胞免疫、体液免疫均有抑制作用, 常用于防治移植排斥反应。

2. 微生物制剂

(1) 环孢菌素 A (cyclosporin A, CsA): CsA 是真菌代谢产物的提取物, 主要通过阻断 T 细胞内 IL-2 基因的转录, 抑制 IL-2 依赖的 T 细胞活化。用于治疗移植排斥反应有明显效果, 也用于治疗自身免疫病。

(2) FK-506: FK-506 属大环内酯, 为真菌的产物。其作用机制与 CsA 相近, 但作

用比 CsA 强 10~100 倍。用于抗移植排斥反应有良效。

(3) 雷帕霉素 (rapamycin): 为真菌代谢产物, 可能通过阻断 IL-2 启动的 T 细胞增殖而选择性抑制 T 细胞, 用于抗移植排斥反应。

(朱道银)

小 结

用人工免疫的方法可使机体获得特异性免疫, 常用的制剂是疫苗。常规疫苗包括灭活疫苗、减毒活疫苗和类毒素。减毒活疫苗一般可引起体液免疫和细胞免疫, 甚至诱发黏膜免疫, 效果显著优于灭活疫苗。计划免疫能充分发挥疫苗的效果, 有效控制传染病的流行。近年来发展的新型疫苗有结合疫苗、合成肽疫苗以及多种基因工程疫苗。免疫治疗是通过调整机体的免疫功能, 达到治疗目的所采取的措施。它包括免疫分子和免疫细胞治疗, 以及使用生物应答调节剂和免疫抑制剂。

思考题

1. 常用的人工免疫制剂有哪些?
2. 试述新型疫苗的发展方向。
3. 简述计划免疫的含义及意义。
4. 免疫分子治疗和免疫细胞治疗各有哪些措施?
5. 何谓生物应答调节剂? 主要包括哪些制剂?

主要参考资料

1. Roitt, Brostoff, Male: Immunology (6th ed), Chapter 18, Harcourt Asia Pte Ltd. 2001
2. 陈慰峰. 医学免疫学 (第三版). 人民卫生出版社, 2000
3. Dillman RO. Monoclonal antibodies in the treatment of malignancy: basic concepts and recent developments. Cancer Invest, 2001, 19: 833
4. Reyes-Sandoval. DNA vaccines. Curr Mol Med, 2001, 1 : 217
5. Bauer S. et al. Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98: 9237
6. Steven F. Stem cell transplantation. The Mount Sinai of Medicine, 2003, 70 (5): 166

