

细胞因子与肿瘤浸润淋巴细胞

韩 韶 陈一戎 段国兰

早在 1863 年 Virchow 等就发现了肿瘤部位有炎性细胞浸润, 以后人们逐渐认识到肿瘤部位的炎性细胞浸润反映了机体对肿瘤的免疫效应, 且与预后有关。到 1986 年 Roseberg 等成功的从肿瘤组织中分离出浸润淋巴细胞, 并用 IL-2 扩增后回输给荷瘤小鼠, 使肿瘤消退, 引起人们对 TIL 与细胞因子的广泛兴趣, 开始了对 TIL 的大量研究, 随着人们对细胞因子的不断发现以及深入研究, 对 TIL 的研究亦起了推动作用。本文拟对细胞因子和 TIL 关系的研究进展做一概述。

1 细胞因子介导 TIL 的增殖和杀瘤活性的改变

最早人们发现白介素-2(IL-2)与 TIL 共同培养可引起 TIL 的扩增, 并增强了 TIL 的杀瘤活性, 以后, 人们逐渐发现肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 干扰素- γ (IFN- γ)等可刺激 TILs 的增殖; 而 IL-4 显著增加了单用 IL-2 培养的 TILs 生长速度, IL-7 可独立诱导 TIL 增殖。Klein 及 Lee 等的实验显示^[1,2], IL-6 能够促进来源于肾癌 TILs 增殖, 并能增强 TILs 的特异性与非特异性的细胞毒性的双重功能。Stager 等人研究发现, 来源于肾肿瘤的 TIL 在粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)(500 or 1000mnol/ml)加入最适度的 IL-2(400u/ml)时, TIL 在短期内大量增殖, 其杀瘤活性仍保持非特异性, 但对自体瘤和同种异体瘤杀瘤活性有较大的提高(+130%)^[3]。

2 细胞因子表达与 TIL 杀瘤活性的改变

TIL 杀瘤活性与它产生细胞因子的能力有密切关系。Roussel 等对人肺腺癌的 TIL 活性与健康人外周血淋巴细胞(PBL)的活性比较发现, TIL 表达 IL-2, IFN- γ , TNF- β 的 mRNA 量远远小于健康人的 PBL, 说明 TIL 合成细胞因子的能力低下, 是使人肺腺癌的 TIL 活力下降的原因^[4]。Camp 等人研究乳腺癌中 TIL 时发现大多数产生免疫抑制细胞因子 IL-4, IL-10, 转化生长因子- β 1(TGF- β 1)而相对缺乏 IFN- γ 和 GM-CSF, 认为 TIL 活力低下的原因是免疫抑制因子的高表达和免疫激活因子的低表达^[5]。研究神经胶质瘤 TIL 发现其表达 IFN- γ , IL-2, TNF- β 的量低于健康人 PBL, 这可

能是其活性低下的原因^[6]。

3 TIL 分泌细胞因子的调节

人们在研究过程中逐渐认识到 TIL 分泌细胞因子与细胞因子本身、肿瘤抗原、CD₃ 单抗等有密切关系。Filgueira 等发现 TIL 在没有外来刺激的情况下可测到 IL-5、CM-CSF、TNF- α 的基因转录, 但却测不到他们的基因蛋白表达产物。当用 IL-2 刺激时可测到 IL-4、IFN- γ 基因转录和 IFN- γ 、TNF- α 蛋白产物, 而用 CD₃ 分子刺激 TIL, 可引起 IL-2、IL-5、GM-CSF、TNF- α 、IL-4、IFN- γ 的基因转录和 GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 的蛋白分泌, 说明 CD₃ 单抗刺激 TIL 分泌细胞因子和细胞因子的基因转录^[7]。从黑色素转移瘤的标本中分离 TIL 和肿瘤细胞用 PCR 的方法测定细胞因子基因的表达, 发现 GM-CSF, IL-6, IL-10 基因被测到, IL-1 和 TNF- α 的 mRNA 未被测到, 而 TIL 在同种异体瘤细胞的刺激下介导了 IL-2, IFN- γ 基因转录^[8]。研究黑色素瘤的 TIL 发现 CD₄⁺TIL 细胞和 CD₈⁺TIL 细胞分泌细胞因子可被抗 CD₃ 的单抗所激活, 而 CD₈⁺TIL 分泌细胞因子被主要组织相容性抗原 I 的抗体所抑制^[9]。用人工合成 HLA-A2.1 的多肽与黑色素瘤来源的 TIL 共同培养发现它可介导 TIL 的增殖及分泌 IL-2, IFN- γ , GM-CSF^[10]。表明了 TIL 识别、杀伤、活化都需要 MHC 抗原存在, 即受 MHC 的限制性, 用抗 MHC-抗体可阻止 TIL 分泌细胞因子, 更进一步证明了这一观点^[11]。

4 细胞因子的基因工程和 TIL 的抗瘤活性

随着转基因技术的成熟, 肿瘤基因治疗迅速发展, 人们已能将细胞因子的基因转入免疫细胞、肿瘤细胞、以期待转基因后的免疫细胞、肿瘤细胞在肿瘤局部以自分泌方式持续、低量、稳定地分泌细胞因子达到提高机体抗瘤免疫能力治愈肿瘤。1992 年 Rosenberg^[12]等首先用 TNF 基因导入 TIL 治疗晚期黑色素瘤患者, 取得令人鼓舞的成果, 外源性的 TNF- α 基因在 TIL 中稳定表达并分泌高滴度的 TNF, 转基因后的 TIL 表型无变化, 增殖能力无抑制, 显示了强大的抗自体瘤效应; 此后, 许多学者^[13,14], 用上述方法于肺癌、胃癌、结肠腺癌等的实验研究均得出类似结果, 但由于细胞因子基因转入 TIL 比较困难。人们开始将各种细胞因子基因

转入各种肿瘤细胞、瘤苗中使肿瘤微环境发生改变即有高水平的细胞因子,这些细胞因子可调节宿主免疫反应,包括增加抗原提呈细胞(APCs)功能和 TIL 活性。Cheryl 等把 GM-CSF 的基因转染到小鼠的 HFH18 黑色素瘤系中,发现肿瘤周围有淋巴细胞大量浸润,肿瘤生长受到抑制^[15]。Niroadi 等用逆转录病毒的方法将 GM-CSF 的基因转染到瘤苗中,然后将瘤苗接种到小鼠大脑的肿瘤内,发现能介导产生多种细胞因子,而用转有 GM-CSF 和 IL-4 基因的瘤苗则能介导更有效的抗瘤免疫,病理检查发现,在肿瘤和瘤苗处有淋巴细胞浸润^[16]。因此改变肿瘤微环境已是人们研究肿瘤治疗的一个方向。

5 展望

细胞因子与 TIL 在临床应用治疗肿瘤方面取得了可喜的成果,但仍存在不少的缺点,如副作用大,TIL 量少等问题,人们一直在探索改进方法,因此需要在以下方面作大量工作。a. 要进一步建立稳定、简便、大规模、高特异性的 TIL 体外扩增技术,同时要使 TIL 能分泌有效的免疫活性因子。b. 细胞因子全身应用副作用大,浓度达不到,通过转基因、接种瘤苗等技术提高肿瘤自分泌和邻近多种细胞旁分泌细胞因子的能力,改善肿瘤的微环境。c. 进一步研究细胞因子和 TIL 关系,

阐明其抗肿瘤的内在机制。d. 对 TIL 的进一步研究建立一种高特异性能定位于肿瘤局部高分泌细胞因子的 TIL,拓宽 TIL 的临床应用。

参 考 文 献

- 1 Klein EA, et al. Curr Opin Urol, 1993, 3: 348
- 2 Lee TY, J Urol. 1991, 145: 663
- 3 Stegar GG, et al. Br J Cancer, 1995, 72(1): 101~107
- 4 Roussel E, et al. Cancer Immunol Immunother, 1995, 41(1): 1~9
- 5 Camp BJ, et al. Ann Surg Oncol, 1996, 3(2): 76~84
- 6 Roussel E, et al. Clin Exp Immunol, 1996, 105(2): 344~352
- 7 Filgueira L, et al. Cell Immunol, 1993, 150(1): 205~218
- 8 Luscher U, et al. Int J Cancer, 1994, 57(4): 612~619
- 9 Schwartentruber DJ, et al. J Immunol, 1991, 146(10): 3674~3681
- 10 Gervois N, et al. J Exp Med, 1996, 183(5): 2403~2407
- 11 Hom SS. J Immunother, 1993, 13(1): 18~30
- 12 Rosonberg SA, JAMA, 1992, 268: 2416
- 13 John R, et al. J Immunological Med, 1993, 161: 77
- 14 Patrick HWU, et al. J Immunol, 1993, 150: 4104
- 15 Cheryl A, et al. Cancer Res, 1996, 56: 2191~2198
- 16 Hiroaki, et al. Cancer Res, 1996, 56: 1828~1833

胃平滑肌母细胞瘤 6 例报告

马小干 单治堂 罗云生

1 临床资料

1978 年 1 月至 1994 年 8 月,我院收治 6 例胃平滑肌母细胞瘤。男、女各 3 例,年龄 19~71 岁。主要表现有上腹痛(5 例)、黑便和/或呕血(4 例)、腹部包块(1 例),1 例伴发肺多发软骨错构瘤。病程 2 月至 10 年,术前无 1 例确诊,除腹部包块 1 例误诊为卵巢肿瘤,余 5 例术前均行钡餐、胃镜检查,发现胃占位病变,诊为胃平滑肌(肉)瘤 3 例,胃恶性淋巴瘤 1 例,胃癌 1 例。肿瘤大体类型:胃外型 1 例,壁内型 2 例,胃内型 3 例。单个病灶 4 例,两个病灶 2 例。肿块最小者 2.4×2×2cm,最大者 20×15×15cm。肿瘤位于远端 3 例,中部 3 例;未见腹腔内转移及肿大淋巴结。6 例均行胃次全或部分切除术。病理组织学检查:肿瘤由圆、卵圆或多角形的上皮样瘤细胞和梭形平滑肌瘤样细胞组成,瘤细胞弥漫或团块状排列,两型瘤细胞见移行现象,瘤细胞核周有空晕,核大部一致,为圆形,部分病例见少数怪异核分裂像偶见。

2 讨论

平滑肌母细胞瘤是平滑肌瘤一种少见的特殊类型,好发于胃。此瘤可伴发两种少见肿瘤即肺软骨瘤和

功能性肾上腺处副神经节瘤。本组 1 例伴发肺多发软骨错构瘤,因此,对胃平滑肌母细胞瘤患者的肺部病变不要一律认为是转移灶而延误治疗。本瘤临床表现、钡餐、胃镜征象与平滑肌(肉)瘤很难区别,确诊需靠术后标本组织学检查,其组织学特点为:瘤细胞大多为圆形或多角形,核圆形或卵圆形往往靠边,核圆有透明晕,胞浆呈空泡状,仔细检查可见这些瘤细胞与长形的平滑肌母细胞相移行。该瘤的良恶性问题至今尚未统一,多数学者认为是良性肿瘤,但有恶性倾向。有人提出肿瘤大于 10cm,核分裂像多时为恶性,但实际情况不尽如此,只能作为参考。本瘤治疗主要靠手术切除,化、放疗尚无确切疗效。一般手术原则为:对单个小肿块或胃外型带蒂肿块作局部切除;若肿块侵犯胃壁一部分或多发肿瘤靠近幽门,行胃大部切除;广泛浸润病变,全胃多发肿瘤、复发肿瘤行全胃切除,对转移灶力争一并切除。

作者单位:630037 重庆,第三军医大学第二附属医院普外科