

干扰素学研究进展

PROGRESS IN INTERFERONOLOGY

杜平 主编

上海市微生物学会

干扰素学研究进展

杜 平 主 编

编 者

杜 平 吴清璇 范中善 屠 瑞 王崇亮
杨蓉芬 戚中田 郭霖玉 陈景山 祝念林
邓 磊 吴群力

上 海 市 微 生 物 学 会

前 言

自1950年Harne等发现P-氨基苯甲醛缩氨硫脲在鸡胚内有抗痘苗病毒作用以来的35年中,抗病毒药物的研究,並不令人满意,迄今只有少数几种抗病毒药物可在临床应用。1957年英国Isaacs等发现了干扰素,多年来的研究已经证明,干扰素是一类重要的细胞功能调节物质,它不仅具有广谱的抗病毒活性,而且还有明显的抗肿瘤能力,由于它是人体细胞分泌的一类天然抗病毒物质,而受到世界各国医学家和生物学家的重视。目前,干扰素是医学生物学研究中最活跃的领域之一。

在干扰素的研究中,近5~6年来有了飞跃的发展和重要的突破,主要是:在干扰素分子生物学的研究中,阐明了各型干扰素的分子结构与功能,采用DNA重组技术解决了干扰素大量生产问题,在干扰素的临床试用中,进一步明确了干扰素的临床应用范围。杜平教授主编的这本“进展”,正是系统地反映了这方面研究进展的现状。“进展”的出版必将对我国干扰素的研究起推动作用。

目前,我国人白细胞干扰素已能小批量生产,基因工程干扰素也已经研制成功,不久可望批量生产。干扰素对我国常见病毒病,如慢性乙型肝炎、流行性出血热、流行性乙型脑炎、小儿病毒性肺炎、流行性感冒、普通感冒等的防治效果,亟待研究。我希望干扰素能早日在防治我国病毒病的实践中发挥作用,为我国卫生事业做出贡献。

中国预防医学中心病毒学研究所

侯云德

1984年9月24日

目 录

第一篇 干扰素临床应用

第一章 干扰素对肾移植受者预防 CMV 感染的效用.....	1
一、CMV 的基础知识.....	1
二、CMV 感染与肾移植.....	2
三、干扰素的预防效果.....	3
第二章 干扰素对病毒性疣和某些皮肤癌的临床试验效果.....	5
一、对皮肤病毒性疣的试治.....	5
二、对某些皮肤肿瘤的试治.....	10
第三章 人 β 干扰素瘤体内注射治疗恶性黑色素瘤的效果.....	11
一、基本概念.....	11
二、材料与方法.....	11
三、试治结果.....	12
第四章 西德应用人 β 干扰素进行临床试验研究的概况与结果.....	20
一、试验概况与总的结果.....	20
二、第一批试验概况与结果.....	21
三、第二批试验概况与结果.....	21
四、本批试验概况与结果.....	22
第五章 干扰素对几种重要病毒性疾病的临床防治效果.....	23
一、干扰素对呼吸道病毒感染的防治效果.....	23
二、干扰素对病毒性肝炎临床试治的研究进展.....	27
三、干扰素对某些神经系统疾病和虫媒病毒感染临床试治研究进展.....	31
第六章 人 β 干扰素对恶性脑瘤的治疗作用.....	33
一、材料与方法.....	34
二、病人选择.....	34
三、治疗结果.....	34
四、讨论与小结.....	36
第七章 干扰素对青少年喉部乳头状瘤的临床疗效.....	37
一、青少年喉部乳头状瘤的概念.....	37
二、病例选择.....	38
三、治疗方法.....	38
四、疗效与评论.....	38
第八章 WHO 专家组1982年对干扰素临床疗效的评论.....	39
一、组织与内容.....	39

二、临床疗效评论	40
三、展望与总结	45
第九章 2-5A 合成酶测定的临床意义与价值	46
一、测定 2-5A 合成酶对某些病毒感染的早期诊断价值	47
二、测定 2-5A 合成酶对于提示抗病毒治疗和判断预后的价值	48
三、在慢性溶血性贫血急性再生障碍危象期 2-5A 合成酶水平	50
四、免疫缺陷症患者对干扰素的应答及测定 2-5A 合成酶的意义	51
五、干扰素对妊娠的免疫调节及测定 2-5A 合成酶的意义	52

第二篇 干扰素与NK 细胞

第十章 干扰素与NK 细胞系统的相互关系及抗肿瘤作用机理	54
一、NK 细胞抗肿瘤的证据	54
二、干扰素对NK 细胞毒活性的调节作用	55
三、瘤细胞诱生干扰素的现象	55
四、干扰素产生细胞的本质	56
五、干扰素对NK 细胞的反馈调节	57
六、干扰素与NK 抑制细胞	58
七、干扰素对靶细胞的作用	59
八、干扰素和“正常”NK 靶细胞	59
九、体内观察所得的资料	60
第十一章 干扰素与免疫系统细胞间的相互作用	61
一、NK 细胞的多型性	62
二、IFN 对NK活性的调节机理	62
三、白细胞介素-2(IL-2)对NK 细胞的调节	63
四、IFN-NK 系统的生物学意义	63
五、IFN对巨噬细胞突变体的作用	64
第十二章 干扰素与NK 细胞的抗肿瘤作用机理	65
一、各型干扰素对NK 细胞的调节作用	66
二、干扰素对NK 效-靶细胞的调节作用	66
三、干扰素对NK 前体细胞分化的调节作用	67
四、干扰素对NK 细胞活性的调节作用	67
五、干扰素产生细胞及诱生剂	68
六、输入体内干扰素对NK 细胞的调节	68
第十三章 干扰素调节NK 细胞抗肿瘤作用的实验研究	70
一、裸鼠对病毒持续感染肿瘤细胞的抵抗作用	71
二、NK 细胞对病毒持续感染肿瘤细胞的杀伤作用	71
三、NK 细胞毒活性的非特异性诱生现象	72
四、干扰素对NK细胞毒活性的调节机理	72
五、干扰素调节NK细胞抗肿瘤作用的重要依据	74

六、病毒持续感染患者体内干扰素和 NK 细胞作用的探讨	75
第十四章 干扰素对晚期肿瘤病人体内的 NK 细胞和单核细胞活性的调节	76
一、材料和方法	76
二、实验结果	77

第三篇 干扰素生物工程

第十五章 干扰素基因工程研究进展	82
一、干扰素基因克隆的建立策略	82
二、干扰素基因的结构与功能	84
三、干扰素基因的表达与控制	86
四、基因工程干扰素的生物学性质	87
第十六章 预制质粒在大肠杆菌和猴细胞中合成人免疫干扰素	87
一、译制人 γ -干扰素之 cDNA 质粒的结构	88
二、人 γ -干扰素在大肠杆菌中的表达	89
三、 γ -干扰素在猴细胞中的表达	90
四、在大肠杆菌和在猴细胞中产生的 γ -干扰素的特征	92
五、 γ -干扰素基因密码含有调节基因顺序	92
第十七章 自动稳定产生人免疫干扰素融合杂交细胞建株研究	92
一、基本概念	93
二、实验方法	93
三、实验结果	96
四、讨论与小结	100
第十八章 干扰素单克隆抗体制备方法	102
一、SDS-PAGE 纯化方法	103
二、免疫 BALB/C 方法	105
三、融合杂交程序	106
四、应用 SABA 检测	107
第十九章 干扰素单克隆抗体 ELISA 法	108
一、微量间接 ELISA 法 (聚乙烯微孔板法)	108
二、微量间接 ELISA 法 (硝酸纤维素纸片法)	110
第二十章 干扰素单克隆抗体检测系统研究的进展	114
一、干扰素单克隆抗体检测系统的组成	114
二、干扰素单克隆抗体检测系统的原理	115
三、干扰素单克隆抗体检测系统指示方法	117
四、干扰素单克隆抗体检测系统的应用	119
五、结语	122

第四篇 干扰素的制备与检测

第二十一章 Namalva 细胞干扰素的研究现状	125
--------------------------------	-----

一、Namalva 细胞干扰素的基本特性	125
二、Namalva 细胞干扰素的生产制备方法	125
三、Namalva 细胞干扰素的纯化方法	129
四、Namalva 细胞干扰素的安全性问题	129
五、Namalva 细胞干扰素的大规模生产问题	130
六、应用 Namalva 细胞干扰素进行临床试治问题	136
七、结论	136
第二十二章 干扰素结晶的研究现状	137
一、结晶的基本概念	137
二、主要实验材料	138
三、实验操作步骤	138
四、实验结果分析	139
第二十三章 Namalva 干扰素简易有效联合纯化方法	140
一、概况与材料	141
二、I 号联合纯化方法与结果	141
三、II 号联合纯化的准备	144
四、II 号联合纯化方法与结果	145
五、讨论与小结	147
第二十四章 论临床级 Namalva 细胞干扰素的纯度和安全性	148
一、关于临床级 Namalva 细胞干扰素的纯度问题	148
二、Namalva 细胞干扰素大规模生产研究的历史回顾	150
三、纯化过程对外加有害物质的灭活或清除能力	150
四、Namalva 细胞干扰素制品中的有害杂质和安全性问题	152
五、结论	154
第二十五章 人干扰素微量快速电脑-微机检测法研究	155
一、材料与方法	155
二、实验结果	157
三、讨论	165
第二十六章 应用 SPA - 免疫复合物微量快速检测干扰素的新方法	168
一、材料与方法	168
二、实验结果	170

第一篇 干扰素临床应用

第一章 干扰素对肾移植受者预防 CMV感染的效用

自1976年以来,美国麻萨诸塞州总医院和哈瓦德(Havard)医学院详细研究了干扰素对肾移植受者的作用,结果发现人 α 干扰素对肾移植受者有预防巨细胞病毒的感染作用^[1]。我们认为这一结果十分重要,故特结合有关专业知识加以介绍。

一、CMV的基础知识

(一)形态结构特点

巨细胞病毒(Cytomegalovirus 简称CMV)是属于疱疹病毒科(Herpetovirus),为中等大小病毒,含双股DNA。病毒核衣壳的直径约100nm,立体对称。在病毒体上有162个壳微粒,并由含脂类的包膜包围着。有包膜的病毒体直径为150~200nm。本病毒亦象其它人类疱疹病毒一样,能引起潜伏感染,即使有循环抗体存在,病毒亦能在宿主体中终身潜伏。

(二)致病与免疫特性

人类巨细胞病毒的自然宿主是人,在健康妇女子宫中有此病毒者可高达10%,虽然在病人的口腔、小便、腺体、肾和外周血中都能分离到本病毒,但在健康人中却未分离到。在分离培养方面,目前只发现可通过人成纤维细胞培养物分离培养。但应注意的是,大鼠、地鼠、鼯鼠、家兔和猴等都有各自的巨细胞病毒。有关本病毒在肾移植中的危害作用将在下面讨论,为便于理解,这里先简要温习一下本病毒的一般致病和免疫特性。

1.致病特点:本病毒在婴儿可引起一种全身性感染的所谓“巨细胞性包涵体病”又称“唾腺病毒症”。此病的感染发生于胚胎期或出生后不久,其主要临床表现是:先天性感染可引起胎儿死亡或婴儿“巨细胞性包涵体病综合症”,并伴有:发育不成熟、黄疸、肝脾肿大、血小板减少性紫癜、肺炎、中枢神经系统受损(小头症、血管周钙化、脉络膜视网膜炎、视神经萎缩、精神或运动发育迟缓)。以前认为此病必导致儿童死亡,但近来发现病儿能战胜原发感染,并活多年不死。此病的病理学特征是在唾腺、肺、肝、肾、胰腺和内分泌腺中,有时在脑中出现大的细胞核内性包涵体。病毒从患者的唾液和尿中排出。此外,本病毒还可引起“单核细胞增多症样疾病”。

特别值得注意的是,在恶性肿瘤、免疫缺损和器官移植而接受免疫抑制治疗的情况下,患者特别容易发生感染。这种感染常引起肺炎和肝炎等严重情况。

2.免疫特性:本病的最大特点是,抗体没有明显的免疫作用。在多数成年人血清中可测

出补体结合抗体。从有补体结合抗体的幼儿口腔及尿中可检出病毒。这些幼儿在数月之后再感染时，抗体效价又升高。最明显的是，在血中有中和抗体存在达两年之久的儿童，其尿中仍可检出病毒。先天性受感染的婴儿，虽然在出生时抗体很高，但仍发生严重疾病，或在有高效价抗体存在的情况下，感染继续存在。

（三）实验诊断原则

同病毒学的一般诊断原则一样，其一是“分离病毒”；其二是“测定抗体”。标本可由口腔、小便、肝、腺体、肾和外周血白细胞等采取，经过适当处理后，接种于人成纤维细胞培养物（不能用人上皮细胞）进行培养。一般在培养1~2周后，即可开始出现病变，其特征是：病灶是由膨胀而变为圆形透明的细胞所构成的；细胞核内有大的包涵体；细胞变性过程缓慢；经长时间多次移种增殖后，病毒滴度始达高峰。在血清学反应方面，可做补体结合试验及中和试验。用Ara—C处理受感染的细胞制备早期抗原，可用于检测人血清中的早期抗原性抗体。这种抗体的出现，能证明现时的或最近的原发感染。尿中若有大量病毒存在，则可用电镜作快速诊断。

二、CMV感染与肾移植

（一）CMV感染的严重性

在高度危险的肾移植中，除了对某些感染的防治有较大进展外^[1-3]，对CMV继发感染尚无什么有效的防治措施。大量事实证明，CMV感染确实妨碍移植的成功^[4-8]。在肾移植中，出现CMV综合症约占30~40%，其中2—3%为致死性的感染。此外，CMV感染还易造成机会性超级感染（Superinfection）和出现赘生物（Neoplasm）。

（二）CMV感染的来源

在肾移植中，CMV感染可以是原发的、也可以是潜在的病毒被激活后继发产生的。因为大多数成年肾移植、受者都有CMV抗体，所以原发感染极为少见。但是，这种原发感染综合症的死亡率很高。尸体肾受者也出现较严重的CMV综合症，这可能是由于应用大量免疫抑制剂所造成的。事实证明，免疫抑制剂使用得越多，CMV感染的可能性就越大。

（三）CMV综合症的临床表现

CMV综合症大多发生在移植后1~4个月，最常见的是持续发热，常伴有关节痛、白血病、血小板减少并且有时还可在外周血中出现异常淋巴细胞（Atypical lymphocytes）。有些病人偶然也会发生咳嗽、气促和发展成CMV肺炎（多半是双侧、间质性肺部浸润性肺炎）。肝功能异常、转氨酶升高也较常见。脑炎和胃肠道出血等严重症状偶或亦可见到。晚期发生的脉络膜视网膜炎，则较少见。CMV还可造成因免疫复合物肾小球肾炎所引起的肾功能不全^[9]。

（四）CMV综合症情况下的免疫与机会感染

在CMV综合症情况下，病人很少发展到外周血细胞减少、高血压、多系统受累和机会性超级感染所造成的散播性致死感染。CMV综合症的特征表明，病人的体液免疫和细胞免疫对CMV的反应都很低。CMV在许多方面都可增加机会致病菌的致病机会。CMV感染可抑制单核细胞对有丝分裂原和抗原的反应^[10]。淋巴细胞增殖和对干扰素的反应均降低^[11-12]。各种淋巴细胞在试管内亦未产生T细胞毒作用^[13]。与这些功能有关的是T细胞

亚群的变化,这可通过单克隆抗体和流动细胞计数器(Flow cytometry)加以观察。研究表明^[14,15],CMV感染可导致细菌、真菌和原虫超级感染机会的增加。某些赘生物在肾移植受者中亦有所增加,特别是免疫淋巴瘤(Immuno-blastic lymphoma和Kaposi's瘤(Kaposi's sarcoma)最明显^[16,17]。虽然,Kaposi's瘤与肾移植的关系还不清楚,但在其他人群中已发现与CMV感染有关^[18,19]。

三、干扰素的预防效果

(一) 概述

1976年到1982年期间,美国麻萨诸塞州总医院和哈瓦德医学院用人 α 干扰素对肾移植受者以双盲、安慰剂对照法进行了预防研究。供移植的肾脏既有活体肾亦有尸体肾。干扰素是用白细胞灰黄层制备的部分纯化的制品,使用前做过毒性和无菌试验。干扰素的用法按预先设计的方案行肌肉注射。

为便于观察分析,特将CMV综合症定义为:病人血清抗体升高和/或有CMV病毒血症及CMV分泌物,并且有两个或更多的与CMV感染有关的特殊指征——如持久性原因不明的发热、无其它明显原因的肺炎、持久性白细胞减少(leukopenia)、无其它原因的血清转氨酶升高和非典型淋巴细胞增多症(lymphocytosis)。此外,还将排斥反应定义为:无其它明显原因的肾功能下降,泌尿道有感染或有血管功能障碍,对迅速抗排斥治疗有效。

(二) 临床试验研究 I

在1976年到1978年这段时期,曾对41例成年肾移植受者进行了初步试验。试验方法是:给受试者先随机地给予安慰剂或干扰素;再随机地分出一部分受试者接受抗胸腺球蛋白(ATG)治疗;所有的受试者均接受咪唑硫嘌呤(Azathioprine)和强的松(Prednisone)治疗在整个研究中均用人 α 干扰素,其用法是:每周2次,每次 3×10^6 国际单位,共15次(总量 45×10^6 单位)。干扰素肌注后,在4~12小时血中的水平达17~200单位/ml,给药后24小时在血中未测出干扰素。安慰剂组于给药后任何时间均未测出干扰素。

在总共41例病人中,有21例接受干扰素预防性治疗,有20例接受安慰剂注射。这些病人的分配是:男性24例,女性17例;接受尸体肾者31例,接受活体肾者10例;有22例为40岁或40岁以上,其中14人接受过干扰素治疗。概括地说,干扰素组和安慰剂组两者在性别分配、肾病情况、HLA匹配、尸体供者的百分比、输血史和接受ATG等情况均相接近。

在41例中,有24例移植前CMV血清阳性的病人在移植后抗体升高4倍或4倍以上;除1例外,余均排泄CMV。有5例起初血清阴性的病人在接受血清阳性供者的肾后,其中有2例转为血清阳性并排泄CMV。

在这一阶段研究中,试验所获得的主要结果是:(1)两组开始排泄CMV时间——安慰剂组平均为29.4天,干扰素组平均为50.4天,两组相差显著($P=0.03$,按Wilcoxon-Mann-Whitney 2尾试验处理);(2)虽然接受尸体肾者比接受活体肾者排病毒时间早,但是,干扰素预防组和安慰剂对照组之间的差别仍然是明显的^[20];(3)出现病毒血症的情况是——安慰剂组为9/10,干扰素组为5/11,两者相差明显($P=0.04$,按Fisher's精确试验);(4)ATG治疗组中出现病毒血症的患者比未接受ATG组中的病毒血症患者要多,而干扰素则主要对后者(未接受ATG的一组)有效;(5)虽然干扰素治疗组中的CMV

综合症有明显减少的趋势，但两组（干扰素组和安慰剂组）尚无统计学的差别。

在副作用方面，有7例接受干扰素防治和2例接受安慰剂对照治疗的病人曾出现可逆性的白细胞和血小板减少。这可能在用干扰素的同时用其它药物所造成的。除此以外，未发现其他任何不良的作用。随访4~6年的病人在存活率方面，干扰素组与安慰剂组相差无几。

（三）临床试验研究Ⅱ

基于在上一阶段研究中发现，人 α 干扰素对肾移植受者的CMV病毒血症和病毒排泄有很好的预防效果，所以，从1979年开始又进行了两批新的研究。初步资料证明：干扰素预防性治疗的时间应当延长到整个危险期——即从移植开始到大约14周左右。干扰素的总量亦常常从 3×10^6 单位2次/周增加到 3×10^6 单位3次/周，前者使用6周，后者使用8周。

在分组研究中，对具有高度危险的两组肾移植受者进行了研究。一组是供者为血清阳性，而受者为血清阴性，按随机、安慰对照进行试验；另一组是受者CMV血清虽然阴性，但发生重复感染，亦按随机、安慰对照进行试验。

从1982年3月开始，对46例肾移植受者进行了研究。安慰剂组和干扰素组在年令分配、供者类型（尸体肾和活体肾）、组织相容性匹配和ATG治疗等方面，均基本相同。这一阶段的研究结果同样证明：干扰素防治组与安慰剂对照组相比，前者（干扰素组）CMV综合症明显减少，CMV的排泄时间亦明显延长。

著者们最后指出，干扰素对在肾移植情况下可能会出现的高度危险的CMV感染，具有明显的预防作用。因此，著者们打算用重组干扰素进一步加强这方面的研究。

注释：

（1）杜平 郭葆玉 译编

（2）原文参见《Interferons》edited by T. C. Merigan, Academic Press (1982) PP. 421~424 (UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology Vol. XXV. 1982)。

（3）原著者Martin S. Hirsch等。

（4）参考文献均转引自原文。

主要参考文献

REFERENCES

- （1）Saral, R. et al. (1981). N. Engl. J. Med. 305, 63.
- （2）Mitchell, C. D. et al. (1981). Lancet 1, 1389.
- （3）Chou, S. et al. (1981). Lancet 1, 1392.
- （4）Glenn, J. (1981). Rev. Infect. Dis. 3, 1151.
- （5）Hirsch, M. S. (1981). In "Clinical Approach to Infection in the Immunosuppressed Host" (R.H. Rubin and L.S. Young, eds.), pp. 389-415. Plenum Press, New York.
- （6）Rubin, R. H. (1981). In "Clinical Approach to Infection in the Immunosuppressed Host" (R.H. Rubin and L.S. Young, eds.), pp. 553-

605. Plenum Press, New York.

- (7) Marker, S.C. et al. (1981). Surgery 89, 660.
- (8) May, A.G. et al. (1978). Ann. Surg. 187, 110.
- (9) Richardson, W.P. et al. (1980). N. Engl. J. Med. 305, 57.
- (10) Carney, W.P., and Hirsch, M.S. (1981). J. Infect. Dis. 144, 47.
- (11) Levin, M.J. et al. (1979). J. Infect. Dis. 140, 851.
- (12) Rinaldo, C.R., Jr. et al. (1980). J. Infect. Dis. 141, 488.
- (13) Carney, W.P., and Hirsch, M. S. In preparation.
- (14) Carney, W.P. et al. (1981). J. Immunol. 126, 2114.
- (15) Schooley, R.T. et al. In preparation.
- (16) Harwood, A.R. et al. (1979). Amer. J. Med. 67, 759.
- (17) Penn. I. (1979). Transplantation 27, 8.
- (18) Giraldo, G. et al. (1978). Intern. J. Cancer 22, 126.
- (19) Giraldo, G. et al. (1980). Intern. J. Cancer 26, 23.
- (20) Cheeseman, S.H. et al. (1979). N. Engl. J. Med. 300, 1345.
- (21) Cheeseman, S.H. et al. (1980). Ann. Intern. Med. 93 (Part 1), 39.

第二章 干扰素对病毒性疣和某些 皮肤癌的临床试治效果

用干扰素治疗病毒性疣，疱疹等病毒性皮肤病，近年来文献中屡见报导。日本 Tsukuba 大学临床医学研究所皮肤病学科的 Kenichi Uyeno 等，用人β-干扰素对皮肤病毒性疣和一些恶性肿瘤进行临床试治，现摘要其报告的结果。

一、对皮肤病毒性疣的试治

于79年3月-80年9月，对61例（共136个病损区）病毒性疣患者进行治疗试验，方法是以每个病损局部注药，每周一次，剂量是0.05-0.1ml，干扰素浓度为 $0.3-2.5 \times 10^6 \text{u/ml}$ ，分别用蒸馏水，生理盐水，0.5%赛洛卡因 (Xylocaine) 或0.5% 普鲁卡因溶解。61例中，寻常疣49例，扁平疣8例，尖锐湿疣和传染性软各2例。治疗概况见表2-1。

试治结果表明，寻常疣病者，95%以上有明显的临床疗效；对尖锐湿疣和传染性软疣，虽有疗效，但病例少，暂勿定论，对扁平疣疗效较差。效果好的，注药1-2次后，病变即消失，大部分病灶注射8次后显效，治疗中，未见有发热、关节痛、恶心等全身不适，常规血像、血生化、血清免疫球蛋白等实验室检查，亦无异常改变。曾有一例病者，于注药6次后发生全身丘疹，呈浆液性，约两周后消失，继续用干扰素治疗，未见复发，该丘疹原因不明，另有五例病人，于注药局部（病变部位分别位于眉毛、包皮和颞骨处），曾出现明显肿胀，但无其它不良反应，探其原因，是否与这些部位的粗糙疏松的皮肤构造有关，还是药液

表 2-1 61 例病毒疣试治概况

疣的类型	病例数	病损数	疗 效 评 价						
			极佳	佳	差	无效	复发	继续治疗	退出治疗
寻 常 疣	49	111	85	6	2	1	1	13	3
扁 平 疣	8	21	2	1	1		8	6	3
尖 锐 湿 疣	2	2	2						
传染性软疣	2	2	1						

表 2-2 6 例皮肤肿瘤试治概况

诊 断	性别	年龄	病损处	用 量 与 方 法	试 治 结 果
恶性黑瘤	男	80	8	$0.1-2.0 \times 10^6 \text{u/ml}$ 3 次/周 每个病灶 5-13 次	病变消失镜检未见肿瘤细胞
胃癌皮肤转移	女	65	不详	用量不详 1 次/周	三次治疗后亡故
乳癌皮肤转移	女	43	1	$0.4 \times 10^6 \text{u/ml}$ 2 次/周 $\times 4$	红斑消失, 镜检无癌细胞
淋巴瘤性丘疹	男	28	多处	$0.1 \times 10^6 \text{u/ml}$ 1 次/周 $\times 8$	镜检异常淋巴细胞消失
皮肤T淋巴细胞瘤	女	42	多处	$0.1-0.2 \times 10^6 \text{u/ml}$ 1 次/周 $\times 8$	皮疹消退
汗孔角化病	男	76	10	$0.1-0.3 \times 10^6 \text{u/ml}$ 1 次/1-2 日 (治疗 6 个病灶)	镜检有 4 个病灶角化层 及异常角化细胞消失

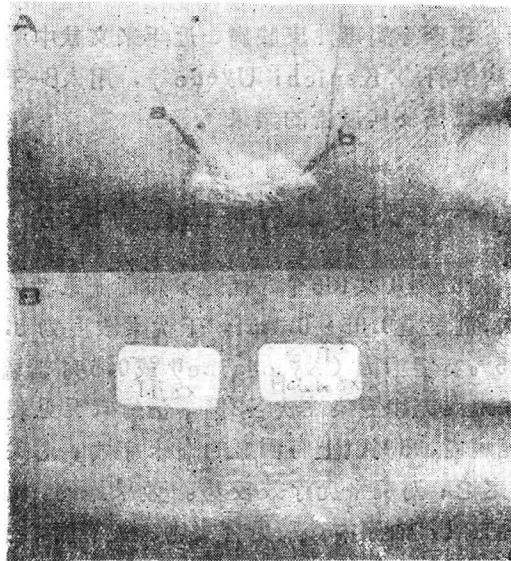


图 2-1 寻常疣, 男性, 19 岁。

A: 治疗前 a、b 病灶情况

B: a 病灶用干扰素治疗, 1 次/周 $\times 8$ 病变消失;
b 病灶用安慰剂注射, 病变无变化。

的作用或其它，尚不明了。局部注射用药，若干扰素是以蒸馏水或生理盐水溶解，则疼痛较甚，如以0.5%赛洛卡因或普鲁卡因溶解，痛感明显减轻。

病毒性皮肤疣，目前仍无特殊的有效疗法，用 β -干扰素局部注药试治表明，对病毒疣显示良好的疗效，无副作用，至少对寻常疣，可被认为是一种可取的疗法。一些典型病例见图2-1~2-6。

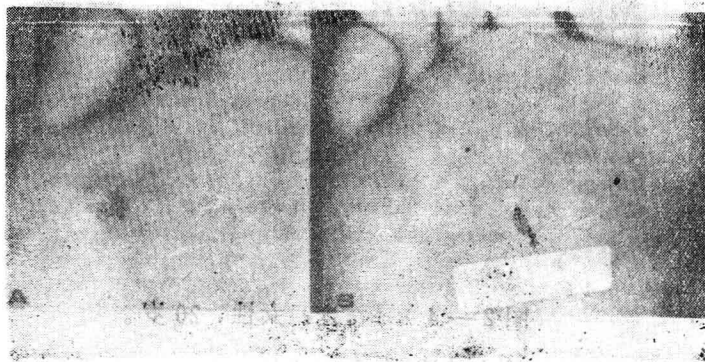


图2—2 寻常疣，女性，19岁。

A：治疗前病灶情况

B：用干扰素治疗，1次/周 $\times$ 11，病变消失。



图2—3 寻常疣，男性，20岁。

A：治疗前病灶情况

B：用干扰素治疗，1次/周 $\times$ 14，病变消失。

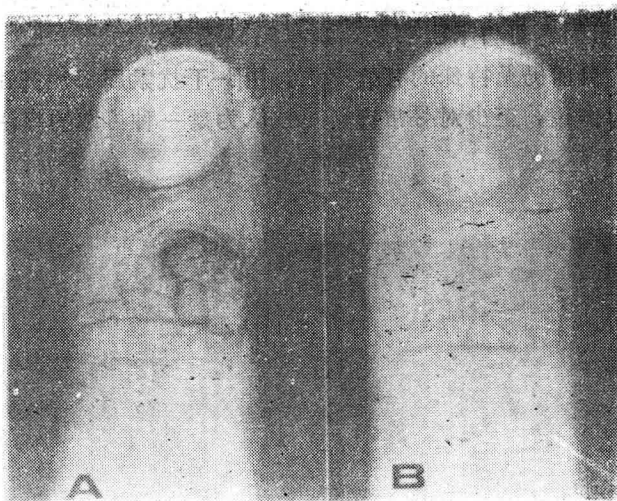


图 2—4 寻常疣，女性，20 岁。

A：治疗前情况

B：干扰素治疗，1 次/2 周 × 11 后情况

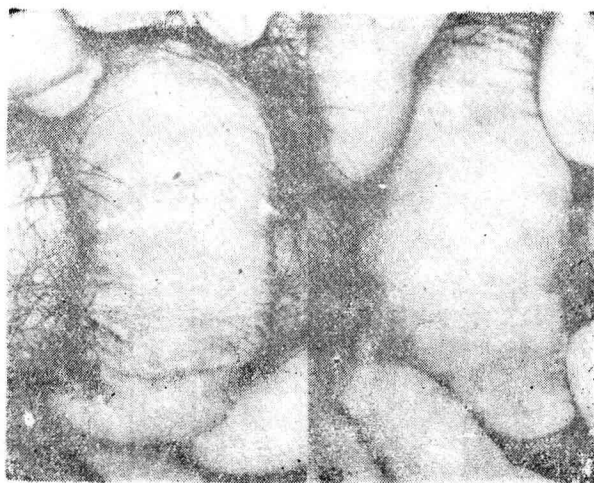


图 2—5 尖锐湿疣，男性 40 岁。

A：治疗前病灶情况

B：用干扰素治疗，1 次/周 × 22，病变消失。

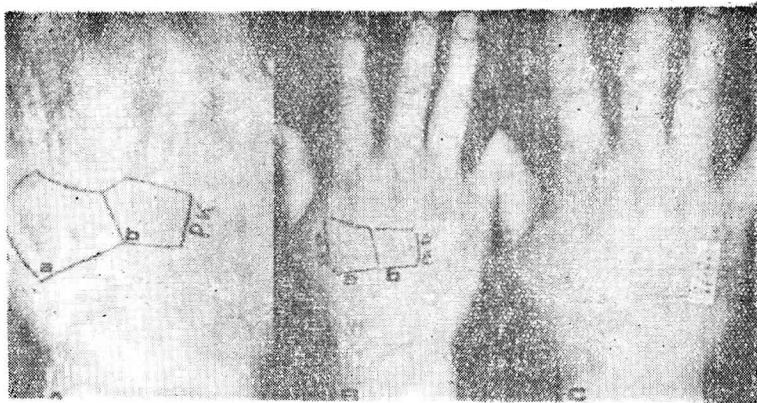


图 2—6 扁平疣，女性，30 岁。

- A：治疗前 a、b 病灶情况。
- B：a 病灶用干扰素治疗，1 次 / 2 周 × 5，病变消失；
b 病灶用生理盐水注射，病变无变化。
- C：病变又复出现。

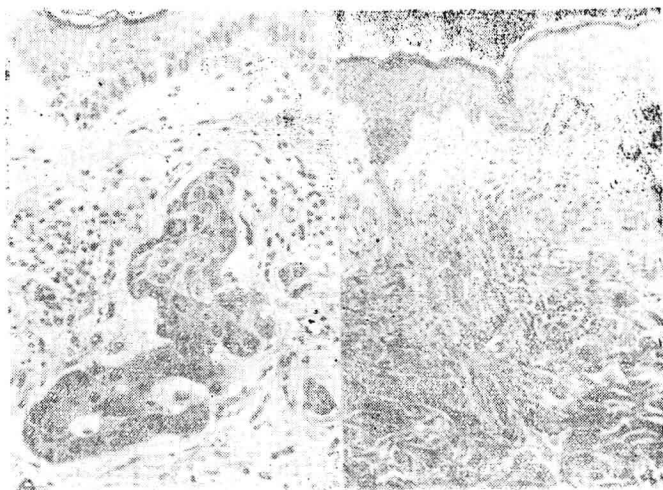


图 2—7 癌性丹毒，女性，43 岁。

- A：治疗前镜检，真皮中有转移的腺癌细胞穴。
- B：用干扰素局部注射，8 次以后，癌细胞消失，
血管周围有淋巴细胞浸润。

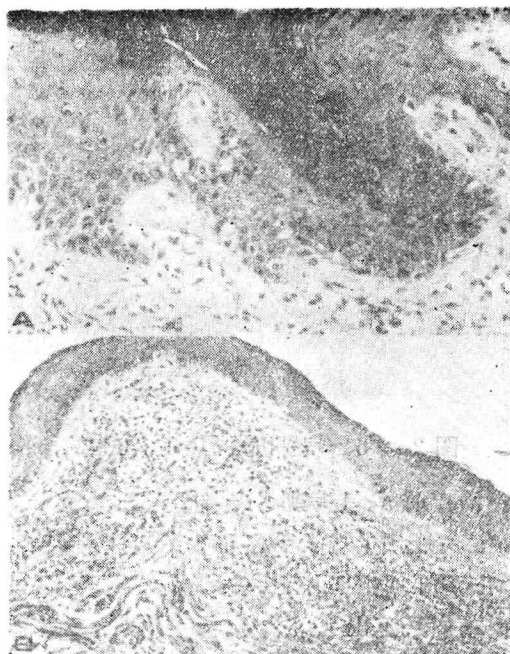


图 2—8 汗孔角化病，男性，76 岁。

A：治疗前组织学检查，有异常的角度层和角化细胞。

B：用干扰素治疗，1次/周×8，异常角化层和角化细胞消失，血管周围有淋巴细胞浸润。

二、对某些皮肤肿瘤的试治

干扰素的抗肿瘤作用是临床期望的，在试治病毒疣的过程中，亦对某些皮肤癌作了治疗观察，共 6 例患者，分别诊断为恶性黑瘤，胃癌皮肤转移，乳房癌皮肤转移，淋巴瘤性丘疹，皮肤 T 淋巴细胞瘤和汗孔角化病。治疗方法亦为局部病灶内注药，1—2 次/周，药液浓度为 $0.1 \sim 2.0 \times 10^6 \text{ u/ml}$ ，试治概况见表 2。

仅 6 例患者，其中有三例，治疗后局部癌病变消失，部分病例组织学检查显示瘤细胞消失说明干扰素在皮肤肿瘤治疗上具有一定作用，值得进一步研究探讨。

注释：

(1) 王崇亮译杜平校对整理

(2) 原文参见《The Clinical Potential of interferons》edited by Reasaku Kano and Jan Vclcek, University of Tokyo Press (1982), PP. 149~165

(3) 原著者 Kenichi Uyono and Akiua Ohtsu