

主编 王育新 沈德新

干扰素

的

临床应用

河南科学技术出版社



干扰素的临床应用

主编 王育新 沈德新

河南科学技术出版社

内 容 提 要

本书介绍新的、广谱且高效的抗病毒药物干扰素在临床各科的合理应用,充分地发挥其抗病毒等作用,并减少副作用,降低医药费用。适于医务人员特别是基层医务人员阅读。

图书在版编目(CIP)数据

干扰素的临床应用/王育新,沈德新主编. — 郑州:河南科学技术出版社,2001.10

ISBN 7-5349-2705-6

I. 干… II. ①王…②沈… III. 干扰素 - 临床应用
IV. R978.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 059557 号

责任编辑 赵怀庆

责任校对

电 话

河南科学技术出版社出版
(郑州市经五路 66 号)

邮政编码:450002

电话:(0371)5374941 5751028

河南省中景印务有限公司印刷

全国新华书店发行

开本:787mm×1092mm 1/32 印张:6.75 字数:142 千字

2001 年 10 月第 1 版 2001 年 10 月第 1 次印刷

印数:1—3 000



ISBN 7-5349-2705-6/R·537 定价:9.00 元

前 言

在临床工作中,医务人员遇到的更多是病毒感染性疾病,如上呼吸道感染。但由于无特效抗病毒药物,医务人员常常束手无策,只能采取一些对症治疗、预防继发细菌感染等方法。

近半个世纪,一种新的、广谱、高效抗病毒药物干扰素问世,并逐渐应用到临床各科中去。但是如何才能充分发挥干扰素的抗病毒作用、减少毒副反应、降低药费,并非为每个医务人员熟悉。

干扰素的基础理论和临床应用事实均证明,只有采用局部应用干扰素的方式,即干扰素直接应用于病毒侵犯的组织、器官,干扰素才能发挥最有效的抗病毒作用(即干扰素的“聚射效应”)。应用干扰素抗肿瘤时,亦有上述特点,即干扰素直接到达肿瘤病灶内,才能发挥最佳的抗肿瘤效果。

编写这本书的目的,不在于告诉读者朋友在临床工作中具体如何应用干扰素,而在于提醒读者朋友,尤其是广大基层医务人员,在临床应用干扰素时,应尽可能遵循局部应用的原则,即干扰素的“聚射效应”原则。文中以雄辩的事实证明了上述观点。

这本书供广大基层医务人员阅读,尤其是初入临床的医学生。

由于编者水平有限,对某些原始文献的摘要可能有不当之处,欢迎读者朋友批评、指正,共同提高。希望读者朋友按文中线索,尽可能阅读原文,将有更大的收获。

王育新

2000年12月 郑州

目 录

第一章	病毒的有关知识·····	1
第二章	干扰素介绍·····	28
第三章	目前临床应用干扰素存在的问题·····	60
第四章	干扰素在妇产科的应用·····	66
第五章	干扰素在呼吸科的应用·····	81
第六章	干扰素治疗病毒性肝炎·····	98
第七章	干扰素在皮肤科的应用·····	114
第八章	干扰素在口腔科的应用·····	126
第九章	干扰素在眼科的应用·····	133
第十章	干扰素在儿科的应用·····	144
第十一章	干扰素在血液科的应用·····	162
第十二章	干扰素在神经科的应用·····	169
第十三章	干扰素在肿瘤科的应用·····	180
第十四章	干扰素在其他疾病中的应用·····	198
第十五章	几点注意事项·····	204

第一章 病毒的有关知识

在介绍干扰素之前,我们首先复习一下病毒的有关知识。

病毒体积非常微小,结构简单,只含有一种类型核酸,专性寄生,只能在一定种类的活细胞(即易感细胞)中增殖,对抗生素不敏感,但对干扰素敏感。

病毒在自然界分布非常广泛,人、动物、植物、昆虫及真菌和细菌等均可有寄居并引起感染。病毒对人类健康和社会经济都有很大影响。例如,中国有 2 亿人体内有肝炎病毒,每年为治疗乙型肝炎约花费 500 亿元人民币。根据现有资料,人类的传染病约有 75% 是由病毒引起的。有的病毒传播能力很强,短期内就能造成流行甚至大流行,如流行性感冒,曾多次引起世界性大流行。有些病毒进入人体后,侵犯重要器官,病死率很高,或虽不死,却留下后遗症。有些病毒能形成持续性感染,病毒在体内延续数年甚至数十年之久。此外,病毒与肿瘤的发生有密切关系,多种动物肿瘤已证实系病毒所致,如目前已确认人类 T 淋巴细胞白血病由 HTLV(human T cell leukemia viru,人类嗜 T 细胞病毒)所引起。近年的研究表明,许多慢性病、自身免疫病、胶原病也与病毒或病毒性感染有关。因此,病毒与人类的关系极为密切。

在临床工作中,我们医生面对的一个是细菌感染,一个是

病毒感染。他们的区别是:病毒大小为 $0.01 \sim 0.3\mu\text{m}$, 细菌为 $0.5 \sim 3.0\mu\text{m}$; 病毒为非细胞性结构, 细菌为单细胞结构; 病毒含 DNA 或 RNA, 细菌含有 DNA 和 RNA; 病毒对干扰素敏感, 细菌对抗生素敏感。正是由于细菌和病毒的差别, 我们在临床工作中不应该以治疗细菌的方法来对付病毒。例如在用抗生素时, 我们主张全身性应用, 避免局部应用, 而在应用干扰素抗病毒时, 我们主张局部应用, 避免全身性应用。这也是本书要讨论的主要内容。

第一节 病毒的基本性状

一、病毒的大小与形态

完整的成熟的病毒颗粒称为病毒体, 它是细胞外的结构形式, 具有典型的形态、结构和传染性。病毒体积微小, 用于测量其大小的单位为纳米 (nm), 各种病毒体的大小差别悬殊, 最大约 300nm, 最小约 20nm。病毒体形态多数呈球形或近似球形, 少数为杆状、丝状或子弹状。

二、病毒的结构和化学组成

病毒体主要由核酸和蛋白质组成。核心为核酸, 构成病毒的基因组, 为病毒的增殖、遗传和变异等功能提供遗传信息。在核酸外围有蛋白质外壳, 称衣壳。衣壳与核酸在一起称为核衣壳。无包膜的病毒, 核衣壳就是病毒体。衣壳的功能是保护病毒体核心的核酸免受环境中核酸酶或其他影响因素的破坏, 并能介导病毒核酸进入宿主细胞。衣壳具有抗原性, 是病毒体的主要抗原成分。衣壳由一定数量的壳粒组成,

每个壳粒又由一个或多个多肽分子组成。不同的病毒体,衣壳所含的壳粒数目不同。根据壳粒数目和排列不同,病毒结构有不同的类型,如螺旋对称型、20 面体立体对称型、复合对称型。有些病毒在核衣壳外面尚有包膜包围着。包膜是病毒在成熟过程中穿过宿主细胞以出芽方式向细胞外释放时获得的,故含有宿主细胞膜或核膜的化学成分。包膜构成病毒体的表面抗原,与致病性和免疫性有密切关系。有包膜的病毒体称为包膜病毒,无包膜的病毒体称裸露病毒。人和动物病毒多数具有包膜。

核酸位于病毒体中心,构成病毒体的核心,其化学成分为 DNA 或 RNA,藉此分为 DNA 病毒或 RNA 病毒两大类。核酸可为单股或双股。人和动物的 DNA 病毒大多为双股, RNA 病毒则大多为单股。蛋白质约占病毒体总重量的 70%,少数低至 30%~40%。病毒蛋白质构成全部衣壳成分和包膜的主要成分,具有对病毒核酸的保护功能。衣壳蛋白可特异地吸附至易感细胞受体并促使病毒穿入细胞,是决定病毒对宿主细胞亲嗜性的重要因素。病毒蛋白质是良好的抗原,可激发机体发生免疫应答。病毒体的脂质主要存在于包膜中,有磷脂、胆固醇、甘油三酸酯。因脂质存在于包膜,故脂溶剂可除去包膜,使病毒失去吸附和侵入宿主细胞的能力而丧失其感染性。包膜脂蛋白也是引起机体发热、中毒症状的主要原因。某些病毒含有少量糖类,也是包膜的表面成分之一,因此与病毒体的吸附、侵入宿主细胞亦有关系。糖类和脂质均来自宿主细胞。

三、病毒的增殖

病毒缺乏增殖所需的酶系统,只能在有感受性的活细胞

内进行增殖。病毒增殖的方式不同于其他微生物,它是以其基因为模板,藉 DNA 多聚酶或 RNA 多聚酶以及其他必要因素的作用,先合成互补核酸或信使核糖核酸(mRNA),再经过多聚酶以互补核酸为模板合成原来的基因。从病毒进入宿主细胞开始,经过基因组复制,最后释放出来,称为一个复制周期。病毒复制是一个连续过程,人和动物病毒的复制周期主要包括吸附和穿入、脱壳、生物合成、组装成熟和释放四个步骤。

(1)吸附和穿入:一般病毒的增殖,必须首先吸附在敏感细胞上,然后才能穿入。吸附是特异的,是不可逆的。病毒体表面位点与敏感细胞上受体特异性就决定了病毒嗜组织性的特征。病毒体吸附细胞的过程在几分钟到几十分钟内完成,大多在 60min 内完成。病毒体吸附在宿主细胞膜上后,可通过数种穿入方式进入细胞。无包膜病毒一般是经细胞膜吞入,称为病毒胞饮。有包膜病毒的包膜与宿主细胞膜融合,病毒的核衣壳直接进入细胞浆内。有的病毒体表面位点与细胞受体结合后,由细胞表面的酶类协助病毒脱壳,使病毒核酸直接进入宿主细胞内。

(2)脱壳:多数病毒在穿入宿主细胞时在细胞溶酶体酶作用下脱壳,释放出基因组核酸,发挥指令作用。

(3)生物合成:病毒基因组从衣壳释放后,利用宿主细胞提供的低分子物质合成大量病毒核酸和结构蛋白。早期,病毒复制合成所必需的复制酶和一些抑制蛋白,后者可封闭宿主细胞的正常代谢,使细胞代谢转向有利于合成病毒。在生物合成阶段,用血清学方法和电镜检查,在细胞内找不到病毒颗粒,称此期为隐蔽期。隐蔽期实则是在病毒基因控制下进

行病毒核酸和蛋白质合成的阶段。

(4)组装成熟和释放:在细胞内复制出的子代病毒的核酸和蛋白质,在宿主细胞内不同部位进行组装。有的在胞核内,有的在胞浆内,有的在核膜及胞浆膜上,有的在胞浆膜上。无包膜病毒组装成核衣壳即为成熟的病毒体;有包膜病毒组装成核衣壳后以出芽方式释放时包上核膜或浆膜而成为成熟的病毒体。病毒的出芽释放不直接引起宿主细胞死亡,因细胞膜在出芽后可被修复。有些病毒在复制过程中,严重破坏宿主细胞的正常代谢,使细胞损伤、崩解,子代病毒大量释出,如腺病毒、脊髓灰质炎病毒等。

病毒的异常增殖:病毒在宿主细胞内进行复制时并非所有的病毒成分都能组装成完整的病毒体,有时出现异常增殖类型。一种是缺陷病毒。此因病毒基因不完整或发生改变,核酸复制时失去正常的互补作用,使 mRNA 功能受阻,病毒蛋白质合成失调,致使不能复制出完整的有感染性的病毒体,这种病毒称为缺陷病毒。缺陷病毒与另一种病毒共同培养时,若后者能弥补缺陷病毒的不足,使缺陷病毒增殖成完整的病毒体,则这种有辅助作用的病毒被称为辅助病毒。例如,丁型肝炎病毒是缺陷病毒,只有与乙型肝炎病毒共存时,前者才能复制。因此,乙型肝炎病毒是丁型肝炎病毒的辅助病毒。另一种是顿挫感染。病毒进入宿主细胞后,有的宿主细胞缺乏病毒复制所需要的酶或能量等必要条件,致使病毒在其中不能合成本身的成分,或虽合成病毒核酸和蛋白质成分却不能组装成完整的病毒体,称为顿挫感染。这类不能为病毒复制提供必要条件的细胞称为非容纳细胞。对某种病毒是非容纳细胞,对其他病毒则可能是容纳细胞,又某病毒在这种细胞

内是顿挫感染,而在另一些细胞内则可增殖造成感染。

四、病毒的干扰现象

两种病毒感染同一种细胞,常发生一种病毒抑制另一种病毒的现象,称为干扰现象。病毒间的干扰多见于人和动物病毒。干扰现象可在同型、同种及同株的病毒间发生,后者如流感病毒的自身干扰现象。异种病毒或无亲缘关系的病毒间也可以干扰,且较常见。多种病毒间都会出现干扰现象。干扰现象不仅在活病毒间发生,灭活病毒也能干扰活病毒。

病毒间干扰的机制可能是:病毒作用于宿主细胞,诱导其产生抑制病毒复制的蛋白质,这种蛋白质即为干扰素(interferon, IFN)。除干扰素外,还有其他因素也能干扰病毒的增殖,例如,第一种病毒破坏了宿主细胞的表面受体系统或改变了宿主细胞的代谢途径,因而阻止另一种病毒的吸附或穿入。另外,也可能是阻止第二种病毒 mRNA 的转译。还有缺陷病毒,又称缺陷性干扰颗粒(DIP),其基因组虽比完整病毒体有缺失,但它却与完整病毒体具有相同结构的蛋白衣壳。因此, DIP 可与完整的病毒体一样,吸附于相应的靶细胞,从而干扰完整病毒体的吸附,使之不能复制。DIP 当与完整病毒体共同感染靶细胞时,可能因其基因组较完整病毒体相对较小,故复制较快,以致释放出来的子代病毒中, DIP 多于完整病毒。

病毒间的干扰现象能够中止感染,导致宿主康复。例如病毒减毒活疫苗能阻止毒力较强的病毒感染;毒力较弱的呼吸道病毒感染后,机体在一定的时间内对一些病毒不易感。所以,干扰现象是机体非特异性免疫的一个重要组成部分。另一方面,由于病毒存在自身干扰或同型间的干扰,因而使用病毒疫苗后,应注意由于疫苗病毒间的干扰或疫苗病毒被野

毒株的干扰而影响疫苗的免疫效果。

五、理化因素对病毒的影响

病毒受理化因素作用后失去感染性,称为灭活。灭活的病毒仍保留其抗原性、红细胞吸附、血凝和细胞融合等活性。

大多数病毒耐冷不耐热,在 0°C 以下温度能良好生存,特别是在干冰温度 (-70°C) 和液氮温度 (-196°C) 下更可长期保持其感染性。不同病毒对热的耐受性有很大不同。通常包膜病毒比无包膜病毒更不耐热,包膜病毒在 37°C 也能迅速灭活,立体对称型病毒在 37°C 则可维持其活性数小时。大多数病毒于 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ 30min、 100°C 则几秒钟内即被灭活。热对病毒的灭活作用,主要是使病毒衣壳蛋白或包膜病毒的糖蛋白发生变性,因而阻止病毒吸附于宿主细胞。热也能破坏病毒复制所需的酶类,使病毒不能脱壳。热对病毒的灭活作用,受周围环境因素的影响。有蛋白质或 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 存在,可提高某些病毒对热的抵抗力。冻融,特别是反复冻融,可使许多病毒灭活。因此,病毒标本的保存应尽快低温冷冻,并且避免不必要的冻融。

大多数病毒在 pH 值为 6~8 的范围内比较稳定,而在 pH 值在 5.0 以下或 pH 值在 9.0 以上时迅速灭活。但各种病毒对 pH 值的耐受能力有很大不同。病毒体对 pH 值的稳定性常被作为对病毒体的鉴定指标之一。根据病毒体的耐受性能,可用酸性解离方法从病毒——抗体复合物中分离感染性病毒。病毒实验室常用酸性或碱性消毒剂消毒被病毒污染的器材和用具,如 1%~3% 盐酸溶液浸泡消毒。保存病毒则以中性或稍偏碱性为宜,如 50% 中性甘油盐水常用于保存含病毒的组织块。

γ 射线、X射线以及紫外线都能使病毒灭活。X射线能使病毒蛋白和核酸的共价键发生断裂,使病毒受到破坏。紫外线能抑制病毒的DNA和RNA复制,因而导致病毒灭活,但病毒体仍保留免疫原性。若长时间的紫外线照射,同样可使病毒蛋白质变性失去免疫原性。有些病毒经紫外线灭活后,若再用可见光照射,因激活酶的原因,可使灭活的病毒复活,故不宜用紫外线来制备灭活病毒疫苗。

病毒对化学因素的抵抗力一般较细菌强,可能是因病毒缺乏酶之故。包膜病毒的包膜含脂质成分,因而易被乙醚、氯仿、丙酮、阴离子去垢剂和去氧胆酸盐等脂溶剂所溶解,使病毒失去吸附宿主细胞的能力。因此,包膜病毒进入人体消化道后,即被胆汁破坏。乙醚在脂溶剂中对病毒包膜具有最大的破坏作用,所以乙醚灭活试验可鉴别有包膜病毒和无包膜病毒。酚及其衍生物为蛋白质变性剂,能除去病毒的衣壳蛋白,或破坏包膜病毒的脂蛋白膜,可作为病毒的消毒剂,并常与去垢剂合用,如1%~5%苯酚可使许多病毒灭活。甲醛能破坏病毒的感染性,而对其抗原性影响不大,故常用于制备病毒灭活疫苗。甲醛的作用主要是使病毒核酸变性。甲醛也可与蛋白质的氨基酸发生反应,但对蛋白质的构型作用不强,故对抗原性影响小。病毒对氧化剂、卤素及其化合物都很敏感,如过氧化氢、高锰酸钾、漂白粉、碘和碘化物及其他卤素均为有效的病毒灭活剂。70%甲醇及乙醇均可使大多数病毒灭活。过氧乙酸、次氯酸盐等对肝炎病毒有较好的消毒作用。现有的抗生素对病毒无抑制作用。有些中草药如板蓝根、大青叶、大黄、贯众、七叶一枝花等对某些病毒有一定的抑制作用。

六、病毒的遗传变异

病毒和其他微生物一样,有遗传性和变异性。

病毒性状的变异有毒力变异、抗原性变异、空斑变异以及对某些理化因素抵抗力或依赖性的变异等。毒力变异最早被发现,乙型脑炎病毒、脊髓灰质炎病毒和流感病毒等在自然界都存在毒力不同的毒株。在流感病毒、副流感病毒、肠道病毒和鼻病毒中都观察到抗原变异。病毒抗原性变异包括抗原结构的改变、抗原和抗体结合力的改变以及免疫原性的变异,这些都直接影响病毒感染后的转归,也对病毒疫苗的选育工作具有重要意义。病毒在连续传代培养过程中,有时出现空斑变异。病毒经加温处理或低温培育都会发生对温度感受性的变异,用诱发剂处理的方法也可获得温度敏感性变异株,即 ts 变异株。这些变异可以单独出现,但大多是相伴发生,例如 ts 变异株又表现为毒力变异。

病毒在增殖过程中常发生自发突变,其突变频率为 $10^{-4} \sim 10^{-8}$ 。突变能自发发生,也能经诱导出现,物理因素和化学药物都有诱导作用。突变不是由于适应环境而发生,在一般情况下,环境只对突变起选择作用而不起直接诱导作用。病毒发生突变乃基因组中碱基序列发生改变。突变分为点突变和缺失性突变。多数的重要点突变株为条件致死性突变株,它只能在某些条件下增殖。

在几种不同而有亲缘关系的病毒例如属于同科的病毒感染同一细胞时,经相互作用后可发生基因重组,病毒之间交换核酸片段。基因重组一般只发生在有亲缘关系的两株病毒之间,同种病毒不同突变株间也可发生重组。某些病毒的基因组与宿主细胞的染色体间也可能发生基因重组,如腺病毒、疱

疹病毒都能将其 DNA 的部分或全部插入宿主细胞的染色体。病毒基因组与宿主细胞染色体重组,大多可导致细胞发生恶性转化等改变。灭活病毒间能经基因重组而出现感染性病毒后代,这一般需应用大量病毒。以紫外线灭活的病毒,有时可以出现这种现象。因此,紫外线照射不宜用于制备灭活病毒疫苗。

第二节 病毒的感染和免疫

病毒在自然界分布广泛,种类很多,但对人类有致病性的只是其中的一小部分。病毒进入宿主易感细胞内增殖后引起感染的结果,取决于病毒与宿主两者力量的对比。

一、病毒的传播方式

病毒致病是由侵入宿主开始的,其入侵方式和途径常决定感染的发生和发展。病毒传播方式有水平传播和垂直传播两类。自然条件下,皮肤和呼吸道、消化道的黏膜是病毒侵入机体的三大重要门户。

(一)水平传播

病毒在人群不同个体间的传播称为水平传播,其导致的感染是为水平感染。水平感染的常见途径有:①呼吸道途径:很多病毒通过呼吸道而感染。有的感染后只在呼吸道停留一个短时间,然后扩散到其他部位。有的病毒就在呼吸道局部增殖引起疾病,这类病毒统称为呼吸道病毒,如正黏病毒、鼻病毒等。呼吸道病毒的易感细胞是鼻腔和上呼吸道黏膜细胞。由于侵入部位就是易感部位,故这些病毒感染的潜伏期

短,一般不侵入血流,也不感染其他器官,因而这些呼吸道感染也称表面感染,如流感病毒、副流感病毒、鼻病毒等。但也有些病毒以呼吸道黏膜为原发病灶,通过血流再扩散到其他器官引起疾病,如腮腺炎病毒、麻疹病毒、风疹病毒、水痘病毒等。病毒在呼吸道黏膜细胞中增殖,引起的呼吸道黏膜细胞损伤易使细菌等进入造成继发感染。②消化道途径:通过消化道感染的病毒都是无包膜病毒,因有包膜的病毒通过肠道时可被胆汁溶解、破坏。③皮肤途径:通过注射、咬伤或机械等损伤皮肤后病毒都能侵入引起感染,如痘病毒、虫媒病毒、狂犬病病毒等。

(二)垂直传播

通过胎盘或产道,病毒直接由亲代传播给子代的方式称为垂直传播,导致的感染称为垂直感染。这种方式在病毒以外的微生物很少见。现已知有 10 余种病毒能通过胎盘传播,如疱疹病毒、腮腺炎病毒、脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、风疹病毒、麻疹病毒、水痘病毒、痘苗病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒以及人类免疫缺陷病毒(HIV)等。其中以乙型肝炎病毒、风疹病毒、巨细胞病毒以及 HIV 为多见,可引起死胎、早产或先天畸形。存在于妇女产道的病毒分娩时均可能感染新生儿,如疱疹病毒Ⅱ型通过产道感染新生儿并可成为病毒的终身携带者。

二、病毒感染的类型

病毒侵入宿主机体后,因病毒种类、毒力和机体免疫力等不同,可表现出不同的感染类型。根据临床症状有无,区分为显性感染和隐性感染;按病毒在机体内滞留的时间,分为急性感染和持续性感染,后者又可分为慢性感染、潜伏感染和慢发