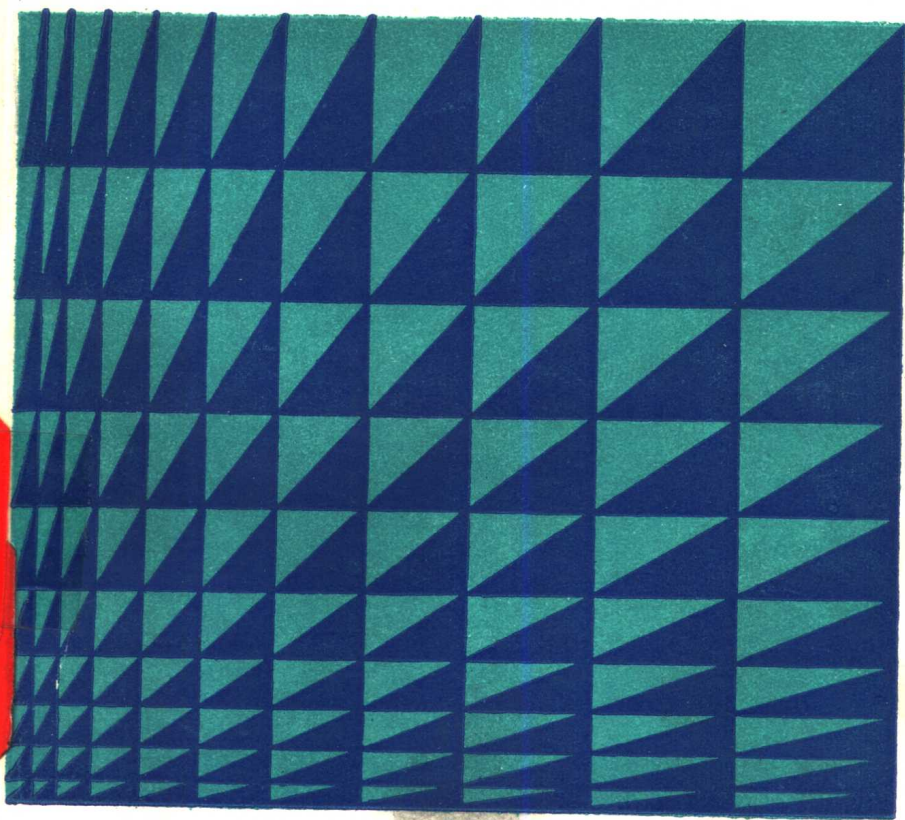


癌症的干扰素临床治疗

杜 平 范中善 主编



上海科学技术出版社

癌症的干扰素临床治疗

杜 平 主编
范中善

编 者

杜 平	童葵塘	吴清璇	范中善
屠 瑞	王崇亮	戚中田	郭葆玉
祝念林	冯根生	陈景山	史鹏达

王培中

上海科学技术出版社

癌症的干扰素临床治疗

杜 平 范中善 主编

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路 450 号)

新华书店上海发行所发行 江苏如东印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 6.75 字数 146,000

1988 年 11 月第 1 版 1988 年 11 月第 1 次印刷

印数 1—3,400

ISBN 7-5323-0800-6/R·223

定价:2.45元

序 言

干扰素是一类重要的细胞功能调节物质，具有多种生物学活性。它不仅有广泛的抗病毒活性，而且还有明显的抗肿瘤能力。自 1979 年以来，国内外采用自然干扰素或基因工程干扰素治疗恶性肿瘤的经验已经表明，干扰素对某些肿瘤确有明显疗效。1986 年 6 月美国 FDA 已正式批准基因工程生产的人 α A 型干扰素可作为一种治疗毛细胞性白血病的药物而投放市场。

恶性肿瘤在我国也属常见病一类，它占我国死亡病因的第一、二位，多种型别的基因工程干扰素也已在实验室研制成功，急待开发生产，以利临床应用。杜平教授等主编的《癌症的干扰素临床治疗》一书较全面地介绍了近 10 年来干扰素治疗肿瘤的情况，该书的出版必将对我国干扰素的临床应用和研究有所推动和发展。

中国预防医学科学院
病毒学研究所教授 侯云德

1987年7月

前 言

(干扰素临床治癌及其疗效的最新评价)

本书主要以 Karol Sikora (在英国剑桥路德维格癌症研究所工作)主编的《干扰素与癌》(Interferon and Cancer)一书为蓝本并收集了最近3年(1984~1986)来若干篇主要文章译编而成。现在,世人最关心的是:干扰素对癌症的临床疗效到底如何?这一问题的具体答案可在本书中找到。而概括的回答则可在权威人士的评论中获得。1985年3月31日至4月3日,美国肿瘤学会在美国加州圣迭戈召开了第27届肿瘤学术会议,这一学会的临床肿瘤学教授兼威斯康辛大学医学中心教授 Ernest C Borden 在会上作了题为“干扰素1985年展望”的重要学术报告。现将这篇报告的主要内容摘要出来,作为本书的前言或代序。

【一般回顾】 著者首先指出,大部分死于恶性肿瘤的病人都为原发性肿瘤全身扩散所致。局部治疗如外科手术和放射疗法只对局限性肿瘤有效,其作用亦只限于缩小原发部位的肿块。化学疗法则超出了外科和化疗的局限性,可用以治疗肿瘤播散的病人。基于这种情况,人们一方面希望制出对肿瘤有效的化疗制剂,但另一方面也必须认识到,为寻找有效的抗肿瘤药物,现已对50多万种化学方剂进行了筛选或试验,而其效果则是众所周知的。

【干扰素临床治癌效果】 在过去20年中,研制药物的基

本原则是,在测试抗肿瘤制剂的有效性之前,须先精确地验明药物的“最大耐受剂量”和“用药方法”。鉴定抗肿瘤药物的“最佳剂量”至少需要2年时间,而且各种肿瘤大规模的第二阶段的试验工作也需要2~4年的临床应用。

美国癌症协会于1979年开始制定干扰素研究计划,1980年开始大规模生产重组干扰素,接着对16名肿瘤病人首次用重组干扰素进行了治疗,结果表明,在血清的浓度和耐受性方面,这种干扰素与天然干扰素相同,并于1981年公布于世。现在,对人 α 干扰素(HuIFN- α)的第二阶段的试验已经完成。试验结果清楚地表明,“干扰素对大多数肿瘤具有明显的治疗作用”。目前,对其他干扰素的具有决定性的第二阶段和第三阶段的随机试验亦正在进行中。总而言之,干扰素(至少是HuIFN- α)对肿瘤病人的治疗是“有效的”。

【干扰素用药的新概念】现今,在干扰素研究的启迪下,出现了很多富有启发性的新概念,这里只能约略提及:① 关于“生物学疗法”的提出。生物学疗法这一概念虽早在20年前就已提出,但能够成为可能还只是最近几年的事。干扰素是一类典型的“生物反应调节剂”,这一作用为最近正在进行的第一阶段临床试验的许多其他生物制剂提供了一个范例。如果其他“免疫调节肽”类和单克隆抗体亦具有与干扰素相同的免疫调节作用和临床作用,则“生物学疗法”就得以在抗癌治疗中发挥理想的作用。② 关于“联合疗法”的提出。现已有不少实验事实表明,干扰素与放疗和化疗联合应用可发挥很好的效果。最有趣的是,干扰素可分别增强放疗和化疗的作用和其他生物制剂(如IL-2)的作用。由于“联合应用”不增加临床毒性作用,故这种方法为阻止恶性肿瘤细胞产生药物耐受性提供了新途径。③ 关于“最佳治疗剂量”的提出。干扰素有广

泛的免疫调节作用，这已为大量事实所确定。最近的临床试验提示，除皮质类固醇外，干扰素是最有效的生物调节化合物。但应当强调指出的是，干扰素是第一种具有免疫刺激作用的化合物。因而作为生物反应调节剂，干扰素的“最佳治疗剂量”与“最大耐受量”可能并不相同。为确定干扰素和其他治疗方式的“最佳顺序”和“最佳治疗剂量”，需要进行大量的动物和实验模型研究。最近的研究表明，有些临床试验数据与鼠肿瘤模型的研究结果是相一致的。

应当指出的是，1979年美国癌症协会所制定的计划范围是很广的，涉及生物化学、免疫学和临床各方面。 α 干扰素的15种亚型在临床上广泛应用的仅3种，其余各型还急待研究评价。用DNA重组技术所合成的所谓“杂合体”——“第二代干扰素”现正进行首次临床试用。 α 干扰素可能是最有效的免疫调节干扰素，现正在进行第二阶段和第三阶段临床试验。无论是作为生物学或临床使用模型，还是作为治疗用的蛋白质，干扰素都是不负所望的。

第二军医大学微生物学

教研室主任、教授 杜 平

1986.4.于上海

目 录

第一篇 干扰素的抗癌原理

第一章 干扰素的基础知识	1
一、干扰素的基本概念	1
二、干扰素的抗病毒作用机理	6
三、干扰素的免疫调节机理	10
第二章 干扰素的抗肿瘤机理	21
一、干扰素的抗增殖作用与机理	21
二、干扰素对NK细胞活性的调节作用与机理	24
三、干扰素对肿瘤病毒的作用与机理	28
第三章 干扰素抗肿瘤的动物实验研究	34
一、MuIFN- α 和 β 在小鼠体内的抗肿瘤效用	34
二、MuIFN- α/β 和 γ 在鼠体内抗肿瘤作用的比较	36
三、干扰素与其他抗肿瘤制剂联合应用实验研究	37
四、人鼠干扰素对接种移植瘤之裸鼠的影响	33
第四章 癌基因及干扰素对它的作用	40
一、癌基因的基本概念	40
二、原癌基因的激活机理	45
三、癌基因的表达产物及其作用	48
四、干扰素对癌基因的作用	50

第二篇 干扰素对癌症的全身疗法与效果

第五章 干扰素对癌症全身疗法的临床试治现状	55
-----------------------------	----

0018305-2.452-89/2/15

一、现知可用于恶性肿瘤试治的 IFNs 种类	55
二、IFNs 对各种恶性肿瘤的临床疗效	56
三、IFNs 对恶性肿瘤临床试治中的几个主要问题	58
第六章 干扰素对骨肉瘤的临床疗效	61
一、概述	61
二、实验研究	62
三、干扰素对骨肉瘤患者的临床试治	64
四、讨论	69
第七章 干扰素对骨髓瘤的临床疗效	71
一、骨髓瘤的临床特征	71
二、干扰素对骨髓瘤疗效的初期研究	73
三、干扰素对骨髓瘤疗效的近期研究	74
四、其他研究资料	75
五、总结与展望	76
第八章 干扰素对毛细胞白血病的临床疗效	77
一、概述	77
二、试治结果	78
三、评论与展望	81
第九章 干扰素对急性与慢性白血病的临床疗效	83
一、干扰素对慢性髓性白血病的临床疗效	83
二、干扰素对儿童非淋巴细胞性白血病的临床疗效	85
三、干扰素对慢性淋巴细胞性白血病细胞的促增殖与分化作用	87
四、IL-2 对慢性 B- CLL 患者 NK 样细胞活性的影响	88
五、早期临床试治研究资料	89
第十章 干扰素对淋巴瘤的临床疗效	91
一、前临床试验	91
二、临床研究	92
三、讨论与展望	95
第十一章 重组 IFN 对与 AIDS 病相关的卡波济瘤	

的临床疗效	98
一、引言	98
二、实验方法	99
三、治疗结果	101
四、讨论与小结	108
第十三章 干扰素对乳房癌的临床疗效	111
一、引言	111
二、试治方法	112
三、试治结果	114
四、总结与初步结论	119
第十三章 干扰素对脑瘤的临床疗效	121
一、材料与方法	121
二、试治结果	123
三、讨论与小结	126
第十四章 国内应用干扰素对肝癌和肺癌的临床疗效	130
一、病例选择	130
二、干扰素制备及提纯	131
三、剂量及疗法	131
四、试治结果	131
五、典型病例	132
六、讨论	134
第十五章 干扰素对鼻咽癌的临床疗效	139
一、病例选择	139
二、治疗方法	140
三、临床疗效	140
四、讨论	143
第十六章 国外应用干扰素对肺癌的临床疗效	145
一、引言	145
二、实验研究回顾	146

三、临床研究结果	148
四、结语	151
第十七章 干扰素对结肠癌的临床疗效	152
一、引言	152
二、干扰素的试治根据与效果	153
三、总结与评价	157

第三篇 干扰素对癌症的局部疗法与效果

第十八章 干扰素对癌症局部疗法的临床试治现状	159
一、干扰素对宫颈癌的局部疗法与效果	160
二、干扰素对头颈部肿瘤的局部疗法与效果	163
三、干扰素对膀胱乳头状瘤的局部疗法与效果	164
四、干扰素对乳房癌的局部疗法与效果	166
五、干扰素对尖锐湿疣的局部疗法与效果	168
六、小结与结论	169
第十九章 干扰素对乳头状瘤的局部疗法与效果	170
一、疣的基本概念	170
二、疣的自然史	172
三、疣的病毒病原	174
四、一般疗法评述	175
五、干扰素对疣的疗效	177
六、总结与讨论	179
第二十章 干扰素对恶性黑色素瘤的局部疗法与效果	182
一、基本概念	182
二、材料与方法	183
三、试治结果	184
第二十一章 干扰素对疣和皮肤癌的局部疗法与效果	195
一、对皮肤病毒性疣的试治	195
二、对某些皮肤肿瘤的试治	201

第一篇 干扰素的抗癌原理

第一章 干扰素的基础知识

自 1957 年英国伦敦国立医学研究所的 Alick Isaacs 和 Jean Lindenman 发现干扰素以来,迄今已有近 30 年的研究史了。但对人干扰素及其临床应用的研究还只是 60 年代后期以来的事。由于现已有大量事实证明人干扰素对许多严重病毒性疾病和恶性肿瘤等确有一定疗效,故引起了医学界的极大重视。干扰素系统极为复杂,近年来对它的研究已发展成为涉及病毒学、细胞学、分子生物学、肿瘤学和免疫学等许多学科的一门新兴的边缘科学——干扰素学(Interferonology)。本章不拟全面论述干扰素学,而只着重介绍临床干扰素学的基本原理。

一、干扰素的基本概念

(一)干扰素的定义 目前对什么是干扰素还没有一个统一的定义。从整个资料看来,我们认为把干扰素(Interferon, IFN)看作一类具有高活性、多功能的诱生蛋白是较恰当的。很明显,从这一定义中可看出这样几层含义:①它指明

IFN 是“一类蛋白”，而不只是一种蛋白；②最重要的是，指明 IFN 的活性很高，例如有些鼠 IFN 的抗病毒活性（比活性）可高达 10^9IU/mg 蛋白，人 IFN 亦可高达 10^8IU/mg 蛋白左右，应指出的是，迄今还没有发现有这样高活性的酶或其他蛋白；③亦同样最重要的是，在这个定义中指出 IFN 是多功能的，现今发现 IFN 至少有 20 多种功能，这也是迄今所发现的任何其他酶和蛋白所不能比拟的；④指明了 IFN 是一类诱生蛋白，亦即 IFN 这类蛋白的基因平常是处于“封闭”状态的，而只有在干扰素诱生剂诱生的情况下，这类基因才被“打开”（活化）而产生 IFN。

由上所述可见，我们对 IFN 下的这一定义是比较恰当的。我们之所以这样说，理由很简单，即因这一定义较客观地概括了 IFN 的本质，且亦简明扼要。当然，这只是相对而言，随着对 IFN 研究的深入，这一定义可能还要修改和补充。

（二）干扰素的种类 IFN 的种类很多，概括起来主要有 人 IFN、动物 IFN、昆虫 IFN、植物 IFN 和细菌 IFN 五大

表 1-1 干扰素的种类

种	类	举	例
人干 扰 素	{	人白细胞干扰素	
		人成纤维细胞干扰素	
		人类淋巴细胞干扰素(Namalva干扰素)	
动物干 扰 素	{	猴干扰素、马干扰素、家兔干扰素	
		狗干扰素、猪干扰素、绵羊干扰素、豚鼠干扰素	
		地鼠干扰素、雪豹干扰素、鱼类干扰素、龟干扰素	
		贝壳干扰素、蝙蝠干扰素、昆虫干扰素等	
植物干 扰 素	{	丁香干扰素、蕃椒干扰素	
		蕃茄干扰素等	
细菌干 扰 素		两种噬菌体能彼此干扰	

类(见表 1-1)。这就是说,现已研究证明,不仅人和高等动物的有关细胞可产生 IFN (经诱导后),而且许多低等动物与植物亦能产生 IFN。

(三) 干扰素的命名 为统一IFN的命名, 1980年,国际上对现在了解最多的人和鼠 IFN提出了一种新的命名法。为了起见,现先将这两种IFN的新旧命名比较如下(表 1-2),而后再略加补充说明。

表 1-2 人和鼠干扰素的新旧命名法

新命名法		旧命名法	
原 名	译 名	人干扰素	鼠干扰素
IFN- α	α -干扰素	人白细胞干扰素(HLIF) I 型干扰素 pH2稳定的干扰素 外源细胞诱生的干扰素	快干扰素(F) I型干扰素 pH2稳定的干扰素 其他
IFN- β	β -干扰素	人成纤维细胞干扰素(HFi) I 型干扰素 pH2稳定的干扰素	慢干扰素(S) A、B、I 型干扰素 pH2稳定的干扰素
IFN- γ	γ -干扰素	免疫干扰素(IIF) II型干扰素 pH2不稳定的干扰素 抗原诱导和有丝分裂原诱导的干扰素	T淋巴细胞干扰素(TIF) 同左

由上表可见,废除旧命名的理由主要是因其易于混淆。至于为什么将干扰素(Interferon)缩写为 IFN,而不用 IF,这是因为 IF 易与起始因子(Initiation factor)的缩写IF相混淆。此外,在新命名法中还规定:① 若今后继续发现新干扰素,则可在 IFN 右侧标以 δ (delta)、 ϵ (epsilon)等即可;② 若

要表示干扰素的来源,则可在 IFN 左侧标以宿主的种或属的缩写或全名即可,如HuIFN(人干扰素)、MuIFN(鼠干扰素)、BovIFN(牛干扰素)、RatIFN(大鼠干扰素)、ChIFN(鸡干扰素)、RhIFN(猴干扰素),等等;③ 若要区别不同细胞产生的同一型干扰素,则可在该型干扰素缩写名称的右侧括弧内标以细胞名的缩写即可,如 HuIFN- α (Le) = α -人白细胞干扰素、HuIFN- α (Ly) = α -人类淋巴细胞干扰素,等等;④ 若在今后发现某些类型的干扰素在其蛋白质多肽链上的氨基酸排列顺序有差异,则还可再分亚型,如 HuIFN- α_1 , HuIFN- β_2 , 等等;⑤ 若要表示分子量的不同,则可将分子量标在其缩写名右侧括弧内,如 HuIFN- α (18K), HuIFN- β (38K)等。

(四) 临床常用的干扰素 用于临床治疗的IFN 当然都是属于人 IFN(HuIFN)。目前常用的有两类:一类是“自然 IFN”(nIFN);一类是“重组 IFN”(rIFN),其种类和来源见表 1-3 所示。

表 1-3 临床常用的干扰素

类 型	命 名	注 释
HuIFN α	nIFNs { HuIFN α (PIF) HuIFN α Leu HuIFN α Lym HuIFN α N	部分纯化的白细胞 IFN
		白细胞 IFN
		类淋巴细胞 IFN
		Namalva IFN
	rIFNs { HurIFN α A HurIFN α D HurIFN A/D HurIFN α_2	重组克隆 α 1IFN
		重组克隆 α 2IFN
		重组杂交 A/D IFN
		重组克隆 α_2 IFN
		重组克隆 β_1 IFN*
HuIFN β	HurIFN β_1	重组克隆 γ_1 IFN
HuIFN γ	HurIFN γ_1	

* HuIFN α_2 与 HurIFN α A相同

(五) 干扰素的一般特性 人和鼠的 α 、 β 和 γ 三种IFN(包括 nIFN和 rIFN)的性质很复杂,其最一般的特性如表 1-4 所示。

表 1-4 干扰素种类及一般特性

α	β	γ
白细胞及类淋巴细胞产生	成纤维细胞产生	主要是T-淋巴细胞产生 (B-淋巴细胞亦可)
病毒诱生	病毒诱生	抗原和有丝分裂原诱生
I 型	I 型	II 型
pH2 稳定	pH2 稳定	pH2 不稳定
非糖基化	糖基化	糖基化
至少有 16 个基因	至少 5 个基因	可能是 1 个基因
无内含子	有内含子(β_1 非外)	有内含子
定位染色体 9	分散在染色体 2、5、9	定位在染色体 12

(六) 干扰素的比活性与纯度 这里的所谓“比活性”乃系指每毫克蛋白中所含的IFN单位;所谓“纯度”,乃系指粗制IFN 制剂纯化后所达到的纯度(%)。现将几种常用的自然和重组 IFN(nIFN和 rIFN)的来源、比活性和纯度列入下表(表 1-5)。

表 1-5 几种常用的自然和重组干扰素的来源、比活性和纯度

类 型	来 源	比 活 性	纯度(%)
nIFN- α (Le)	外周血白细胞	$2.5 \times 10^6 \sim 1.25 \times 10^7$	<10
nIFN- α (Ly)	Namalva 细胞	$10^6 \sim 10^7$	<10
nIFN- β	人胚皮肤成纤维细胞	2×10^7	20
rIFN- α A	E.Coli 表达	3×10^8	>95
rIFN- α D	同 上	$5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$	>95
rIFN- β	同 上	1×10^8	>98

以上扼要介绍了属于IFN基本概念范围内的几个主要问题,下面分别讨论 IFN 与抗癌有关的主要作用与机理。

二、干扰素的抗病毒作用机理

病毒与肿瘤的关系很密切,现已研究得知,IFN的抗病毒“谱”很广,几乎所有的现知病毒(包括DNA病毒及RNA病毒)都能被IFN抑制。现已证实,IFN的抗病毒作用是通过干扰素分子与“目标细胞”(即干扰素敏感细胞)相互作用,使其形成“抗病毒状态”来实现的。目标细胞形成抗病毒状态的大致过程是:①干扰素分子与目标细胞表面上的“受体”相结合;②这种“结合”的相互作用激活了目标细胞内的“抗病毒蛋白基因”;③被活化(去抑制)的基因按“正中心法则”在细胞内指导合成“抗病毒蛋白”;④由于抗病毒蛋白能切断病毒mRNA和抑制病毒蛋白质的“翻译”,所以就使目标细胞呈抗病毒状态。现知抗病毒蛋白(Anti-Viral Protein, AVP)至少已有三种,它们是:蛋白激酶(蛋白激酶 PK-i) 2'-5'A合成酶(2'-5'A合成酶 E)和磷酸二酯酶(磷酸二酯酶 2'-PD-i)。这些酶都是属于催化酶,只存在于细胞内,而不分泌到细胞外。应当指出,在细胞未与感染病毒或其双股核糖核酸(dsRNA)接触之前,这些酶(指蛋白激酶和2'-5'A合成酶)都是以非活化的形式存在于细胞内,而只有同dsRNA接触后,它们才由非活化状态转变成为活化状态。换言之,这些酶(同上注)都需要一个dsRNA的激活过程,才能发挥其作用。这些酶需要一个激活过程,可这个过程的许多具体环节目前还不清楚。现将这三种酶的作用机理简述如下:

(一) 蛋白激酶的作用机理 这种蛋白激酶能导致抑制病毒蛋白质的合成,其机理是: