



胸腺五肽研究资料手册

The Corpora Of Thymopentin Data

免疫功能双向调节药物

Medicine
For Regulation
Of Immune
System



海南中和药业有限公司

HAINAN ZHONGHE PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD.

批准文号：(97)卫药准字X-109号

目
录

前言	1
简介	3
<u>第一部分 注射用胸腺五肽的基本资料</u>	
1. 临床试验总结报告(一)	10
2. 临床试验总结报告(二)	18
3. 临床试验总结报告(三)	24
4. 临床试验总结报告(四)	32
5. 胸腺五肽治疗乙型慢性肝炎 30 例 疗效小结	36
6. 人工合成胸腺五肽治疗 100 例复发性生殖器 疱疹的疗效观察	39
7. 胸腺五肽(TP-5)的理化性质	45
8. 胸腺五肽的免疫调节功能及其临床应用 国内外文献综述报告	47
9. 胸腺五肽与相关类似药物比较	62
<u>第二部分 国内学术刊物上有关胸腺五肽资料</u>	
1. 合成胸腺五肽对血液中若干生化指标的影响	68
《老年学》杂志 1992 年第 12 卷第 3 期	
2. 胸腺生成素 II 活性片段(TP-5)增强免疫 功能的剂量效应	74

目 录

《兰州大学学报》(自然科学版)

1992. 28(3): 128 ~ 132

3. 胸腺五肽的合成及抗衰老作用研究 81

《微生物学免疫学进展》1994 年第 22 卷第 3 期

4. 人工合成胸腺五肽的免疫增强作用 90

《中国药学》杂志 1992 年第 27 卷第 2 期

5. 胸腺五肽有效期预测 95

《海南医学通讯》1(1)1995 P25 ~ 26

6. 胸腺五肽在肿瘤化疗中的免疫调节作用 98

《中国新药》杂志 1999 年第 8 卷第 5 期

第三部分 国外学术刊物上有关胸腺五肽资料

1. 胸腺五肽的药理、临床应用和毒理 106

2. 胸腺五肽治疗肿瘤临床资料 121

3. TP - 5 用于大手术后抗感染临床资料 130

4. TP - 5 用于抗感染的临床资料 135

5. 胸腺五肽治疗糖尿病及自身免疫疾病的

临床资料 146

6. TP - 5 治疗类风湿性关节炎的临床资料 148

7. 胸腺五肽作为乙肝疫苗佐剂的临床资料 153

8. 胸腺五肽治疗爱滋病(AIDS)的临床资料 156

目
录

9. 胸腺五肽的药理作用 161
10. 胸腺五肽延缓爱滋病的发展 165
11. 胸腺五肽对化疗抗性的瘤性的麻风
患者的治疗 169
12. 胸腺五肽作为乙肝疫苗接种佐剂 3 个双盲研究
结果 174
13. 免疫反应丧失或低下的血液透析病人中用 TP - 5
作为乙肝疫苗佐剂 181
14. 胸腺五肽治疗单纯性疱疹感染 184
一项开放性、监护性、多中心的研究
15. 用胸腺五肽防止复发性唇疱疹的复发 189
一项随机双盲安慰剂对照的多中心研究
16. 胸腺五肽用于治疗一例多管增殖性脓皮病 197
17. 胸腺五肽用于治疗类风湿性关节炎剂量范围的
研究 199
18. 胸腺五肽用于治疗活性风湿性关节炎的研究 ... 202
19. 胸腺五肽治疗活性风湿性关节炎 205
对 16 个病例的一次开放性监护性研究
20. 关于以胸腺五肽作为治疗风湿关节炎
药物的基本理论 212

目 录

21. 胸腺五肽用于 AIDS 病和前期
 AIDS 病治疗 216
22. 不同给药方式的胸腺五肽对老年免疫
 反应的调节 220
23. 胸腺五肽:安全性综述 225
24. 胸腺五肽安全性研究 235
 欧洲地区进行临床研究的资料

胸 腺 五 肽 医 生 手 册

— | 前 言 | Preview

将一个科研成果转化为有益于社会的产品,是很不容易的。凡是从事过这种工作的人都深有体会。胸腺五肽从科研开发到临床验证,到取得新药证书,经历了漫长的十年时间,克服了许多困难,终于在今天问市了。我们希望由海南中和药业有限公司生产的商鼎牌“注射用胸腺五肽”(TP—5)能够有益于社会,造福于人类,这也就使诸多的研究者、开发者、支持者和关心者在经历了多年的艰辛工作后得到一丝欣慰。

海南中和药业有限公司是海南中和(集团)有限公司属下的高科技实业,是我国唯一主要生产肽类药物的制药厂。工厂位于海口市金盘工业开发区美国工业村内,由国家医药管理局上海医药设计院按 GMP 标准完成设计,由德国高宁格公司提供全套生产线,目前年生产能力为冻干粉针剂 400 万支。

海南中和药业有限公司下设有药物研究所,拥有雄厚的科研力量和现代化的实验室设备,以研制生产国际上具有开发价值的肽类药物为主,并研究和开发其他药物和生物制品。目前已投产上市的肽类新药——“注射用胸腺五肽”是国内第一个由我公司自行研究开发并经国家卫生部批准使用的肽类药物,批准文号为(97)卫药准字 X—109 号。胸腺五肽的生产方法采用国际上先进的多肽固相合成法,主要原料为各种有关氨基酸,精制后纯度可达到 98% 以上,制剂剂型采用冻干粉针剂,剂量采用每支针剂含纯胸腺五肽 1mg。胸腺五肽对免疫功能的作用有剂量选择性,根据大量的动物试验和临床验证的结果,表明在此剂量时,其免疫调节作用最为明显。

胸腺五肽(TP—5)的主要药理作用是诱导 T—淋巴细胞分化和成熟;与 T—淋巴细胞特异受体结合,使胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平升高介导从而诱发一系列胞内反应,这是 TP—5 调节免疫功能的基础。

胸腺五肽是由动物胸腺分泌物中分离出的一些单一多肽化合物之一——胸腺生成素(Thymopoietin II)的有效部分,具有胸腺生在素 II 的全部功能,即具有双向调节免疫功能。现在国内使用的胸腺激素制剂都是由动物胸腺(小牛或猪)的提取物制得的,在国内生产厂家已达 200 家之多。由于各生产厂家原料来源不同,加工方法及所取组份的差异,这些制剂的理化性质、有效成份含量的组成不相同,其中有些可能含有产生致敏作用的大分子蛋白质,因而在使用前要先作皮试。商鼎牌胸腺五肽注射剂则完全没有上述问题,其有效成份含量每批每支均一致,为 T—淋巴细胞激活的最佳量。绝对不含大分子蛋白质或其它致敏物质,使用安全可靠,绝无毒副作用,特别对恶性肿瘤病人经放化疗后免疫功能下降者、重大手术前后和年老多病免疫功能低下者等,均有明显疗效。

胸腺五肽冻干粉针剂是一种免疫功能双向调节药物,新近上市,国内同一类型的药物还很少见。因此,为了帮助临床医生了解和熟悉胸腺五肽,特将有关资料汇编成册,以供参考。

海南中和药业有限公司

一九九七年五月

胸腺五肽医生手册

— 简介 — Brief

一、概述

胸腺是一级淋巴上皮组织,为人体首要的中枢免疫器官,是 T—细胞发育的中心器官,除了提供一个 T—细胞发育所需的微环境外,还可产生多种胸腺肽类激素。胸腺激素能诱导 T—细胞亚群的分化和成熟,也能增强各类 T—细胞的反应性能,进而调节整个免疫系统的功能。

动物胸腺(包括人类)成年后随着年龄的增长逐渐萎缩退化,胸腺激素的分泌量也逐渐降低,至老年时明显萎缩,仅存少量皮质及髓质,故有人认为老年传染病、肿瘤、自身免疫疾病发病率高与胸腺萎缩、胸腺激素活性降低有关。胸腺本身功能不足或依赖胸腺的免疫系统出现明显的原发性或继发性缺陷,而自身的调节又不足以修复时,给予外源性胸腺激素可有明显的疗效。如果机体免疫系统功能紊乱、低下或亢进,外加胸腺激素可产生明显的双向调节作用。

现在国内使用的胸腺激素制剂都是动物胸腺(小牛或猪)的提取物制得的,生产厂家现已达 200 家之多,名称也不一致,有的叫胸腺素,有的叫胸腺肽,有的叫胸腺因子—D 等等。由于各生产厂家原料来源不同,加工方法及所取组份的差异,这些制剂的理化性质、胸腺激素的含量及组成成份各不相同,其中有些可能含有能产生致敏作用的大分子蛋白质,因而使用前要求先作皮试。

从胸腺激素中现已分离出数种单一的多肽化合物如胸腺生成素 II (Thymopoietin II),是由 49 个氨基酸组成,其它还有如胸腺素 α_1 (Thymosin α_1),血清胸腺因子 (FTS),胸腺体液因子 (THF) 等,其中对胸腺生成素 II 的研究最多。Goldstein 等人同时发现只占胸腺生成素分子长度 10% 的五肽,有着与胸腺生成素相同的全部生理功能,故称之为胸腺五肽 (Thymopentin, TP—5)。

胸腺五肽有调节免疫系统的功能,实验研究和临床应用均显示出,在多种免疫

功能紊乱状况下,无论是抑制还是超敏,TP—5 通过促进或抑制的双向调节作用使免疫功能趋于正常,是一种很有发展前景的免疫功能双向调节药物,而且迄今为止的实验药理学研究和临床药理学研究以及临床应用均未发现 TP—5 有任何毒副作用,同时,TP—5 分子较小、分子量仅为 679.77。易于化学合成,成本较低,纯度高,不可能含有大分子蛋白质。在意大利早已于 1985 年上市,商品名为 Timunox,在美国也有数家药厂研究开发,并正在由美国 FDA 审评中。在我国由海口中和药物研究所胡晓愚教授指导下经过十年努力已完成合成工艺、药理及急性毒性试验,并在各方配合下完成了临床验证及新药申报、审评等工作,已取得新药证书。

二、合成方法

我们化学合成 TP—5,系采用国际上先进的多肽固相合成法,其基本原理是在不溶于水和有机溶剂的聚苯乙烯树脂的苯环上引入一个氨基功能团,和叔丁基氧碳酸保护的酪氨酸反应生成酪氨酸树脂,以此为起始原料,然后依次保护缬氨酸、保护天门冬氨酸、保护赖氨酸、保护精氨酸起缩合反应,生成 TP—5 树脂,再跟液态氟化氢反应,使 TP—5 从树脂中脱下,抽去氟化氢,用稀乙酸抽提,抽提物冷冻干燥后即得粗品,再经液相色谱法精制后得到精品,即为 TP—5 原料药。

原料药的生产及质量标准按国家标准执行。

肽类化合物检测方法通常是先用分析型高效液相色谱 HPLC 测定其含量,含量应在 96% 以上,再作氨基酸组份分析,分析结果应与理论值相符。从合成工艺可知氨基酸是按序依次加入,如果组份分析正确,其氨基酸序列必须正确,最后用快中子轰击质谱(FAB—MS)测定其分子量,以进一步确证化合物。

三、制剂

我们生产的胸腺五肽(TP—5)制剂,剂型采用冻干制剂,灭菌要求更严格,并增加其保存期间的稳定。

每支冻干制剂内含纯 TP—5(纯度大于 98%) 1mg,选择这个剂量是因为大量

文献报导及我们的试验结果都说明 TP—5 的作用具有剂量选择性, 超越特定的剂量范围治疗效果不会有明显提高。

小鼠体外免疫刺激实验表明当剂量为 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重到 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重时, 在此剂量范围内对巨噬细胞的吞噬功能、红细胞免疫功能以及对外周血 T—淋巴细胞的 Et—RFC% 及 Ea—RFC% 的激活作用最为明显, 在剂量为 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重以下时已无统计学意义的活化作用。

26 例志愿者使用剂量为每针 1mg TP—5 的冻干粉针十次后血液检查表明, 对 SOD 活性的影响(U/ml), 给药后提高 SOD 活性 2—3 倍, 对超氧负离子自由基有明显的清除作用, 对红细胞免疫功能提高的有效率为 66.7%。

因此我们认为选择使用剂量为每支冻干粉针剂含 TP—5 1mg 是合适的。

制剂的质量标准依据国家标准执行。

制剂的质量标准需作无菌试验、热源检查、TP—5 含量试验等, 检验方法按国家标准执行。

四、TP—5 的药理作用

TP—5 的主要作用之一是诱导 T—细胞分化。它可选择性地诱导 Thy—1—的前胸腺细胞转化为 Thy—1 + 的 T—细胞。其 T—细胞分化作用由胞内 cAMP 水平升高介导。TP—5 的另一基本作用是对成熟外周血 T—细胞的作用, 它与 T—细胞的特异受体结合, 使胞内 cAMP 水平上升, 从而诱发一系列胞内反应, 这也是它免疫调节功能的基础。

在正常机体状态下 TP—5 显现免疫刺激作用。TP—5 能显著增高脾淋巴细胞的 E 玫瑰花结形成率及转化率, TP—5 对免疫应答的初次或再次反应的不同阶段都有增强作用, 能增多 IgM 类型和 IgG 或 IgA 类型的抗体形成细胞。TP—5 还可增强巨噬细胞的吞噬功能, 增加多形核嗜中性白细胞的酶和吞噬功能, 升高循环抗体含量, 增强红细胞免疫功能。TP—5 能活化 CD_4 和 CD_8 阳性细胞, 使专一的 Tc 细

胞寿命维持更长时间,同时也可活化 Th 细胞,诱导 Ts 细胞的功能。TP—5 的抗感染力和治疗作用与它增进 TC 细胞活性正相关。在抗感染免疫中适量 TP—5 可明显增加干扰素的产生。

除免疫系统功能外,还发现 TP—5 可显著降低脑、胸腺及肝组织中丙二醛含量,增强血清中 SOD 活性,增加 SOD 含量,具有清除体内自由基,降低脂质过氧化物水平的功能。这表明它具有预防某些心血管系统疾病和抗衰老方面的作用。

五、TP—5 的治疗作用、保健作用及临床应用概述

伴随老年胸腺退化,胸腺激素的分泌量和活性均逐渐下降,T 细胞功能衰退,导致老年人易发生各种感染,也使自身免疫疾病以及肿瘤等的发病率升高。对有各种免疫功能缺损的老年人用 TP—5 注射治疗,能有效地纠正老年性免疫功能缺损,加上它有清除体内自由基和降低脂质过氧化水平方面的功能,而且安全、无任何毒副作用,所以可以说 TP—5 从抗衰老及提高老年人免疫功能两方面说都是老年人保健不可多得的良药。

免疫药理学研究及临床应用的结果均显示出 TP—5 是治疗类风湿性关节炎(RA)临床症状改善最快、效果最好而又安全、无毒副作用的新一类药物。RA 病人经注射 TP—5, Ts 细胞水平提高,CD₄/CD₈ 细胞比率向正常转化,自射抗体的产生减少,还可增加外周血单核细胞 γ ——干扰素的产生。

TP—5 对用传统方法较难治疗的反复发作性口唇疱疹、带状疱疹和单纯疱疹均有良好的治疗效果。在其它皮肤病例中 TP—5 也取得显著疗效,如皮肤慢性发癣菌感染、异位性皮炎、特应性皮炎、过敏性湿疹、全身性硬皮病、牛皮癣等,在对其它细菌性感染疾病,如慢性复发性阴道念珠病的治疗中也有良好效果。

作为一种免疫调节剂 TP—5 对治疗慢性肝炎有令人满意的疗效,尤其对血清谷丙转氨酶长期下降、免疫功能低下、多种治疗无效者有特别的疗效。TP—5 对慢性肝炎(如乙型肝炎)症状的改善、体征的消失、肝功能的恢复均有显著效果。另外,

对乙型肝炎疫苗低反应或无反应的肾衰血透析病人同时给予 TP—5，多数病人两周内开始产生抗体，滴度不断升高，并可持续 2—3 个月。

用 TP—5 对细胞免疫功能严重缺损的肿瘤病人，特别是放化疗后的病人进行免疫调节治疗，结果也令人鼓舞。

临床试验说明肿瘤病人在使用胸腺五肽 (TP—5) 注射 30 次之后生活质量评分有较大改善，体内各项免疫指标如 NK 细胞活性、白细胞总数、淋巴细胞转化率等均明显增加，并使病人 CD_4/CD_8 比值趋于正常，这些结果表明 TP—5 可全面改善和增强病人的免疫功能，临床应用于肿瘤病人的辅助治疗可以达到增强病人免疫功能的作用，使临床症状及多项免疫指标明显改善。

TP—5 能明显地防止大手术后的细胞免疫反应缺损。进行冠状动脉搭桥手术的老年病人 (25 例)，手术前注射 TP—5，体内 CDH 试验和体外抗原诱导的 PBMC 增殖试验结果，均显示 TP—5 能明显地防止大手术后细胞免疫反应缺损。使用 TP—5 和消炎痛 (indomethacin) 的免疫调节疗法成功地使外科大手术后的病人 (60 例) 恢复了 IL—2 的合成，TP—5 和消炎痛合用要比单用消炎痛好，并显著地维持和 (或) 恢复完整的巨噬细胞 (MΦ)—T 细胞相互作用，这就显示出有可能在外科大手术的病人中基本维持正常的宿主防御活性。在肿瘤外科中使用 TP—5 可防止手术后的感染 (PI)，尤其是进行手术的老年人，TP—5 还能防止和 (或) 恢复创伤、烧伤、营养不良、败血症等引起的免疫功能失调。

综上所述，在人本多种免疫功能失调性病症与免疫功能失调相关性病症和细胞免疫缺损病症的实验研究的临床应用中，TP—5 具有使免疫反应趋于正常的双向调节作用，能有效地纠正和防止各种情况下的细胞免疫功能缺损，显示了不同程度的治疗作用，是一种用途广泛并很有发展前景的免疫功能双向调节药物。

此外按照世界卫生组织的标准，一个成功的化合物作为免疫增强剂，应具备下述特征：(1) 化学成份明确；(2) 易于降解；(3) 刺激作用适中；(4) 无致癌及致突变作用；(5) 无毒性、无不良反应及后继作用。综上所述 TP—5 基本符合标准，是一个较为理想的免疫增强剂。

六、TP-5 的代谢、安全性及其用药方式

TP-5 在人体血浆中很快由蛋白酶和氨肽酶降解为氨基酸。半衰期约为 30 秒，但单次注射 TP-5 后，它很快作用于靶细胞，通过胞内第二信使 (cAMP) 引起一系列级联反应，使体内效应能维持数天至数周，故能保证它在治疗中药效的维持。

动物体内急性、亚急性及长期毒性实验都表明 TP-5 使用安全，无任何毒副作用及不良反应。

国外及我国均已完成了大量的 TP-5 临床试验，TP-5 治疗病症范围广，用药时间为 1-24 个月不等，给药途径为皮下、静脉和肌肉注射，病人经 TP-5 治疗后血液学、临床生化学、尿分析等各项检查指标均未发现有任何与 TP-5 相关的不良变化或毒副作用。常规心电图、血压、眼科、听力检查也未发现有任何与 TP-5 相关的不良变化或毒副作用。常规临床观察中，除少量发生在停药后症状消失的轻微嗜睡、倦怠外，也无任何不良反应，据报道，至少 50 例病人长期用药达 1-2 年，均未发现有与 TP-5 相关的不良反应。

TP-5 与多种常用药共同使用未发现它对这些药物的干扰作用，这些药物包括抗炎药、止痛药、 β -受体拮抗剂、组胺受体拮抗剂、抗高血压药、强心药、利尿药、抗生素、激素、中枢神经系统药物等。

TP-5 剂量和给药途径、速度、频度与临床疗效有着密切的关系，但以每个成年人的用量 1mg 为最常用的剂量。我们目前生产的只有 1mg 冻干注射剂，为了更好地发挥 TP-5 的治疗效果，我们今后将陆续开发生产各种不同剂量和用法的制剂，以适应不同病人的需要。

参考资料

第一部分

注射用胸腺五肽的基本资料

胸腺五肽(TP-5)临床试验 总结报告(一)

胸腺五肽(TP-5)是胸腺生成素 II(Thymopoietin II)的有效成份,具有和胸腺提取物胸腺素和胸腺肽相同的生理功能和药效,由于 TP-5 的制备采用了国际上先进的多肽固相合成工艺,故具有纯度高、不含有大分子蛋白质,有效成份超过市售的胸腺素等优点。已有资料证明 TP-5 具有使血液中超氧化物歧化酶(SOD)含量升高,超氧负离子自由基含量显著下降的功能。本品还具有诱导 T 细胞分化作用,并与 T 细胞特异受体结合,使细胞内 cAMP 水平上升,从而诱导一系列胞内反应,达到调节免疫功能的作用。TP-5 于 1981 年由美国 ORTHO-PHARM 公司合成上市,命名为 Thymopentin(译名胸腺五肽),国内海口中和药物研究所于 1992 年首次合成本品。本品为国内已上市的胸腺素和胸腺肽的有效成份之一,属四类新药,按照卫生部(1995)卫药审字 188 号文件及海南省卫生厅琼卫药(1995)25 号文件,补作 30 例临床验证的指示,我院进行了 TP-5 的补充临床试验,现将结果报告如下:

病例选择与试验方法

一、病例选择

- (1)经病理学检查确诊为恶性肿瘤的住院病人,年龄在 72 岁以下,男女兼收。
- (2)以往的抗肿瘤治疗作用已消失(停止治疗后 1 个月以上),验证前一个月及验证期间未用过免疫调节药。
- (3)心、肝、肾功能正常,KPS > 70 分,预计生存期在三个月以上。
- (4)无药物过敏史,同意进行临床验证,并能合作进行必要的检查。

二、药物及给药方案

TP—5(批号:931206)及安慰剂(批号:940316,为甘露醇辅料,不含活性物质)由海口中和药物研究所提供,二者外观相同,TP—5 针剂含量为 1mg/支。

TP—5 或安慰剂均在化疗前开始应用,肌肉注射 1mg/支,每天一次,连续 30 天为一个疗程。

三、观察方法及指标

入选病例按病种条件相似的配对后,按随机号码表随机分配至 TP—5(A组)或安慰剂(B组),采用双盲法(含免疫指标及化验检查人员)进行下述各项观察。

(1)临床症状及生活质量评分(Karnofsky 评分)。

(2)血常规(含血色素、白细胞总数、血小板计数),每周检查一次。

(3)淋巴细胞转化试验(LTT, ^3H -胸腺嘧啶核苷掺入法)、自然杀伤细胞活性(NK, ^{51}Cr 标记法)及 T 细胞亚群检测(单克隆抗体法),各项指标均每二周检查一次。

(4)肝肾功能。

(5)肿瘤疗效的评定,参照卫生部临床试验指导原则进行。

(6)不良反应的监察,参照卫生部临床试验指导原则进行。

四、数据的统计学处理:

全部数据输入电脑,以 SAS 软件计算平均数、标准差($X \pm SD$)、t 测验及 X^2 测验。

结 果

一、病例分配

选择 60 例肿瘤病人进行配对随机双盲对照试验,病人条件及病种分配见表 1 及表 2。可以看出两组病人条件相似,具有良好的可比性。各病种均采用统一制定的化疗方案进行治疗,其中肺癌病人采用卡铂+VP16 方案,恶性淋巴瘤采用 ADM+CTX+VCR+PRED 方案,消化系肿瘤采用 5FU+MMC+ADM 方案,乳腺癌选用紫杉醇治疗。

表 1 病例的特征

组别	例数	年龄	身高(cm)	体重(kg)	体表面积(m ²)
	男 女				
A	18 12	52.4 ± 13.9	166.6 ± 7.2	62.2 ± 9.6	1.66 ± 0.14
B	19 11	45.4 ± 19.4	165.2 ± 10.0	61.5 ± 12.1	1.64 ± 0.20

表 2 两组各类肿瘤的例数

组别	肺癌	淋巴瘤	乳腺癌	消化系统肿瘤
A	14	8	2	6
B	13	8	2	7

二、对病人生活质量的影响：

Karnofsky 评分结果列于表 3，可以看出 A 组病人疗后平均 KPS 分值明显增加，与疗前比较 $P < 0.05$ ，而 B 组则增长较低（与疗前比较 $P > 0.05$ ）。

表 3 各组疗后 KPS 分值的变化

组别	疗前	疗后	P 值
A	80.8 ± 10.7	83.3 ± 10.4	< 0.05
B	81.6 ± 9.8	83.8 ± 9.8	> 0.05

三、对周围血象的影响

各组试验前后的白细胞总数(WBC)、血小板计数(Pt)及血红蛋白(Hb)变化列于表 4。