

主编 / 范中善 杜平

干扰素的临床应用

3.7
3

北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学

R978.7
F25

YX93/01
干扰素的临床应用

主 编 范中善 杜 平

编 者

(依书中出现先后为序)

杜 平	屠 瑞	范中善
夏红梅	裴红伟	印 凯
周炳荣	郑杭民	潘 卫
王雄彪	杨文国	

北 京 医 科 大 学
中 国 协 和 医 科 大 学 联合出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

干扰素的临床应用/范中善,杜平主编. -北京:北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社, 1995

ISBN 7-81034-566-4

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 15737 号

干扰素的临床应用

主编 范中善 杜 平

责任编辑:徐允盛

*

北京医科大学 联合出版社出版
中国协和医科大学

四方计算机照排中心排版

北京昌平精工印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

850×1168 毫米 1/32 印张 6.5 千字 171

1996 年 2 月第一版 1996 年 2 月北京第一次印刷

印数:1—3000

ISBN 7-81034-566-4/R · 564

定 价: 10.80 元

内 容 简 介

干扰素已较广泛地应用于多种疾病的临床治疗。本书详细介绍了干扰素的基本原理、药物动力效应、毒副作用、临床应用指征,并详述了干扰素对各种常见癌症和病毒性疾病的治疗方法、原理与疗效,是一本颇有使用价值的专著。

本书读者对象为广大临床医护人员,亦可供医学院校有关学科教学和科研人员参考。

前 言

本世纪 70 年代后半期和 80 年代前半期对于干扰素 (Interferons, IFNs) 的那段研究, 给人印象极深。在生物科学和医学科学研究史上, 恐怕还很少有像 IFNs 那样, 其研究声势如此浩大 (每月向全世界出研究通报), 研究规模如此宏大 (世界上几十个国家参加研究), 研究投资如此之巨 (单美国就投资约 30 亿美元)。对这段研究历史, 美国学者 Sandra Panem 1984 年曾写过一本名为《干扰素进军》(The Interferons Crusade) 的专著作了介绍。在整个 80 年代, 可以说是 IFNs 研究成果的丰收年代。世界各国出版的 IFNs 专著就有近 30 种之多, 国内亦出版了至少 8 种左右。这样, 有关 IFNs 的基础理论、生产制备生物工程和临床应用等, 都已得到了充分反映和介绍。

在临床应用方面, 到目前为止, 用得最多的主要是 IFN- α , 经过大量实践, 试治有效的疾病有 36 种之多, 获有关国家政府最高药政部门批准作为临床应用指征的有 15 种之多。这 15 种适应指征中, 在病毒方面有乙型肝炎和丙型肝炎; 在白血病和淋巴瘤方面有毛细胞白血病、慢性髓性白血病、非何杰金氏淋巴瘤和多发性髓瘤; 在实体瘤方面有尖锐湿疣, 与 AIDS 相关的卡波济氏瘤、乳头状瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、恶性黑色素瘤、肾细胞癌、宫颈上皮瘤和类癌瘤; 在其它方面有慢性肉芽肿。

此外, 还有 21 种重要疾病, 目前尚未获得各有关国家政府最高药政部门的批准作为临床应用指征, 但 IFN 治疗确实有效。这些疾病, 在病毒方面有: 上呼吸道病毒感染、疱疹病毒感染、慢性丁型肝炎; 在肿瘤方面有: 皮肤鳞状细胞癌、基底细胞癌、神经胶质瘤、儿童血管瘤、瘢痕瘤、其它白血病和淋巴瘤; 在其它疾病方面有: 变应性皮炎、类风湿性关节炎、红斑性狼疮、Behcet's

病、全身性硬皮病、多发性硬化症、原发性混合性冷球蛋白血症、早期人类免疫缺陷病毒感染、年龄相关性遗传性色素斑、髓及髓外增殖性疾病所致的血小板增多症及麻风和利什曼病等。应当指出的是，这些疾病虽然目前尚未获得批准成为 IFNs 治疗的指征，但 IFNs 治疗不仅都有效，而且有些疗效还相当高，例如 IFN- β 对多发性硬化症的治疗可显著改善病情，减少发作（治疗组有 42% 的受治者 3 年未复发，而安慰剂组中只有 17% 的病人未复发）；IFN- α 对基底细胞癌的治愈率可达 80%，对鳞状上皮癌的治愈率可达 93%，等等。

我们认为，颇有重要意义的是，就癌症、病毒感染和免疫性疾病的治疗而言，IFNs 作为一种生物调节剂，它已为近年来兴起的现代生物调节疗法奠定了科学基础。有关生物调节疗法（简称生物疗法），其基本原理和临床应用，我们在即将问世的《癌症的最新生物治疗学》一书中已作了较为全面、系统的论述，这里不予赘述。应当提出的是，以 IFNs 疗法为起点所兴起的生物疗法，在医学治疗史上，可称得上是一项划时代的疗法。因为，这种疗法的一个最基本、最主要的特点是，在一定条件下，它不仅不损害机体的“免疫机构”和“抗癌机构”，而且可最大限度的激发和增强这些机构的网络成员，以发挥和增强机体的抗病能力。因此，这就与传统的放疗、化疗和手术疗法等“损伤性疗法”根本不同。但是，现已有越来越多的事实表明，生物疗法不仅不排斥传统疗法，而且在一定条件下，它们还可互相配合、互相协同，以弥补相互之间的不足，发挥更有效的作用。例如，近年来，在癌症治疗方面，将 IFNs 与其它细胞因子（Cytokines）联合应用以及将 IFNs 和/或其它细胞因子与放疗、化疗和手术疗法联合、配合应用，都取得了相当好的疗效。

在 IFNs 临床应用方面，还有一点想指出的是，就是关于细胞素的“网络结构与功能”问题。这个问题，我们在最近出版的《细胞素的抗癌疗法》一书中已作了详细介绍。这里想着重强调的是，从细胞素网络观点看，在完整的机体内，我们应当把任何细

胞素都看成是细胞素网络结构中的一个成员，而不应当只看到它单独本身。例如，就 IFNs 而言，作为一种细胞素，它不仅在其系统内部存在着复杂的网络关系，而且与其它细胞素系统之间亦存在着错综复杂的网络关系。目前，关于“细胞素网络结构与功能”的研究进展很快，其所形成的理论观点，现在已被用来指导 IFNs 和其它细胞素临床应用的基础。我们预料，这一观点将成为生物调节疗法的用药方法和用药策略的一种崭新和理论观点。

中国微生物学会干扰素学会主任委员、

第二军医大学微生物学

教研室教授 杜平

1994. 8. 于上海

目 录

第一篇 干扰素临床应用基础

第一章 干扰素的基本原理	(1)
一、基本概念	(1)
二、抗病毒作用机理	(5)
三、抗肿瘤作用机理	(8)
四、免疫调节机理	(15)
第二章 干扰素的药物动力效应及用药方法	(25)
一、概述	(25)
二、干扰素的药物动力效应	(25)
三、干扰素的用药方法	(28)
第三章 干扰素的毒性和副作用	(34)
一、概述	(34)
二、毒副反应的类型	(35)
三、干扰素抗体的作用	(39)
四、与干扰素有关的自身免疫	(39)
五、结论	(40)
第四章 干扰素临床应用指征与范围	(42)
一、目前美国 FDA 批准的干扰素临床应用指征	(43)
二、目前其他国家批准的干扰素临床应用指征	(44)
三、尚未批准但应用有效的干扰素治疗指征	(45)
四、干扰素与其他疗法联合应用范围	(46)

第二篇 干扰素对癌症的治疗

第五章 干扰素对白血病的治疗	(50)
-----------------------------	------

一、IFNs 对毛细胞白血病的治疗	(54)
二、干扰素对慢性髓性白血病的治疗	(55)
三、干扰素对其他白血病的治疗	(58)
第六章 干扰素对多发性骨髓瘤和淋巴瘤的治疗	(61)
一、基本概念	(61)
二、干扰素对多发性骨髓瘤的治疗	(62)
三、干扰素对恶性淋巴瘤的治疗	(66)
四、干扰素对何杰金氏病的治疗	(70)
五、IFN- β 和 IFN- γ 的疗效	(71)
六、总结	(71)
第七章 干扰素对实体癌的治疗	(74)
一、概述	(74)
二、治疗方法与结果	(75)
三、结论	(82)
第八章 干扰素对皮肤肿瘤的治疗	(89)
一、干扰素对尖锐湿疣的治疗	(89)
二、干扰素对基底细胞癌的治疗	(90)
三、干扰素对鳞状细胞癌的治疗	(96)
四、干扰素对黑色素瘤的治疗	(97)
五、结论	(98)
第九章 干扰素对 AIDS 相关的卡波济肉瘤的	
治疗	(101)
一、基本概念	(101)
二、单用 IFN- α 的疗法和疗效	(103)
三、IFN- α 和叠氮胸苷联合应用的疗法与疗效	(105)
四、小结	(107)

第三篇 干扰素对病毒病的治疗

第十章 干扰素对病毒性肝炎的临床治疗

(一) (国内经验)	(110)
------------------	-------

一、干扰素对乙型肝炎的治疗·····	(110)
二、干扰素对丙型肝炎的治疗·····	(124)
第十一章 干扰素对病毒性肝炎的临床治疗	
(二) (国外经验) ·····	(126)
一、甲 (A) 型肝炎的干扰素治疗 ·····	(127)
二、乙 (B) 型肝炎的干扰素治疗 ·····	(128)
三、丙 (C) 型肝炎的干扰素治疗 ·····	(134)
四、丁 (D) 型肝炎的干扰素治疗 ·····	(140)
五、戊 (E) 型肝炎的干扰素治疗 ·····	(142)
六、总结·····	(143)
第十二章 干扰素对呼吸道病毒及疱疹病毒感染	
的防治·····	(146)
一、干扰素对呼吸道病毒感染的防治效果·····	(146)
二、干扰素对疱疹病毒感染的临床疗效·····	(156)
三、干扰素对肾移植受者预防 CMV 感染的效果 ·····	(164)
第十三章 干扰素对慢性宫颈炎的治疗 ·····	(171)
一、概述·····	(171)
二、干扰素治疗宫颈炎的机理·····	(172)
三、干扰素治疗宫颈炎的方法和疗效·····	(172)
 第四篇 干扰素对其他疾病的治疗	
第十四章 γ 干扰素对慢性肉芽肿感染的预防 ·····	(175)
一、概述·····	(175)
二、基本概念·····	(177)
三、 γ 干扰素效用的体外研究 ·····	(178)
四、 γ 干扰素对 CGD 患者预防感染的效用 ·····	(179)
第十五章 干扰素对多发性硬化症的试治 ·····	(184)
一、概述·····	(184)
二、 γ 干扰素的免疫病理作用 ·····	(185)
三、 β 干扰素对 γ 干扰素活性的抑制作用 ·····	(186)

四、自然 α 干扰素的临床试治	(186)
五、自然和重组 β 干扰素的临床试治	(187)
第十六章 干扰素对某些罕见血液病的治疗 (I 型 特发性冷球蛋白血症和原发性血小板增 多症)	(190)
一、概述	(190)
二、干扰素对 EMC 的治疗	(191)
三、干扰素对 ET 的治疗	(192)

第一篇 干扰素临床应用基础

第一章 干扰素的基本原理

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 (Interferons 简称 IFNs) 以来, 迄今已有 30 多年的研究史了。但是, 对人 IFNs 及其临床应用的研究, 还只是 60 年代后期以来的事。由于有大量事实证明人 IFNs 对许多严重病毒性疾病和恶性肿瘤等确有一定的疗效, 故引起了医学界的极大重视。IFNs 系统极为复杂, 近年来对其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), 本章着重介绍临床干扰素学的基本原理。

一、基本概念

(一) IFNs 的定义

目前对什么是 IFNs 尚无统一定义。从整个资料来看, 我们认为 IFNs 是一类具高活性、多功能的诱生蛋白较为恰当。很明显, 从这一定义可看出这样几层含义: ①它指明 IFNs 是“一类蛋白”, 而不是一种蛋白; ②指明 IFNs 的活性很高, 例如有些鼠 IFNs 的抗病毒活性 (比活性) 可高达 10^9 IU/mg 蛋白, 人 IFNs 亦可高达 10^8 IU/mg 蛋白左右。应当指出的是, 迄今还没有发现有这样高活性的酶或其他蛋白; ③在这一定义中指出 IFNs 是多功能的, 目前发现 IFNs 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相比的; ④指明了 IFNs 是一类诱生蛋白, 亦即 IFNs 这类蛋白的基因平常是处于“封闭”状态的, 而只有在 IFNs 诱生

剂诱生的情况下，这类基因才被“打开”（活化）而产生 IFNs。

由上所述，我们对 IFNs 下的这一定义是比较恰当的，因为这一定义较客观地概括了 IFNs 的本质，且较简明扼要。当然，随着对 IFNs 研究的深入，这一定义可能还要修改和补充。

(二) IFNs 的种类

IFNs 的种类很多，概括起来主要有人 IFNs、动物 IFNs、昆虫 IFNs、植物 IFNs 和细菌 IFNs 五大类（见表 1-1）。现已研究证明，不仅人和高等动物的有关细胞可产生 IFNs（经诱导后），且许多低等动物与植物亦能产生 IFNs。

表 1-1 IFNs 的种类

种 类	举 例
人 IFNs	{ 人白细胞干扰素 [Hu IFN-α (Le)] 人纤维细胞 IFNs 人类淋巴细胞 IFNs (Namalva IFNs)
动物 IFNs	{ 猴 IFNs、马 IFNs、家兔 IFNs、 狗 IFNs、猪 IFNs、绵羊 IFNs、豚鼠 IFNs、 地鼠 IFNs、雪豹 IFNs、鱼类 IFNs、龟 IFNs、 贝壳 IFNs、蝙蝠 IFNs、昆虫 IFNs 等
植物 IFNs	{ 丁香 IFNs、蕃椒 IFNs 蕃茄 IFNs 等
细菌 IFNs	两种噬菌体能彼此干扰

(三) IFNs 的命名

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

由上表中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（Interferons）缩写为 IFNs，而不用 IF，这是因为 IF 易与起使因子（Initiation factor）的缩写 IF 相混淆。此外，

表 1-2 人和鼠 IFNs 的新旧命名法

新 命 名 法		旧 命 名 法	
原 名	译 名	人 IFNs	鼠 IFNs
IFNs- α	α -干扰素	(1) 人 白 细 胞 IFNs (HLIF)	(1) 快 IFNs (F)
		(2) I 型 IFNs	(2) I 型 IFNs
		(3) pH2 稳定的 IFNs	(3) pH2 稳定的 IFNs
		(4) 外源细胞诱生的 IFNs	(4) 其他
IFNs- β	β -干扰素	(1) 人成纤维细胞 IFNs (HFi)	(1) 慢 IFNs (S)
		(2) I 型干扰素	(2) A、B、I 型 IFNs
		(3) pH2 稳定的 IFNs	(3) pH2 稳定的 IFNs
IFNs- γ	γ -干扰素	(1) 免疫 IFNs (IIF)	(1) T 淋巴细胞 IFNs (T1F)
		(2) II 型 IFNs	(2) 同左
		(3) pH2 不稳定的 IFNs	
		(4) 抗原诱导和有丝裂原诱导的 IFNs	

在新命名法中还规定：①若今后继续发现新 IFNs，则可在 IFNs 右侧标以 δ (delta)、 ϵ (epsilon) 等即可；②若要表示 IFNs 的来源，则可在 IFNs 左侧标以宿主的种或属的缩写或全名即可，如 Hu IFNs (人 IFNs)、ch IFNs (鸡 IFNs)、Rh IFNs (猴 IFNs)、Mu IFNs (鼠 IFNs)、Bov IFNs (牛 IFNs)、Rat IFNs (大鼠 IFNs) 等；③若要区别不同细胞产生的同一型 IFNs，则可在该型 IFNs 缩写名称的右侧括弧内标以细胞名的缩写即可，如 Hu-IFN- α (Le) = α -人白细胞干扰素、Hu IFN- α (Ly) = α -人类淋巴细胞干扰素等；④若在今后发现某些类型的 IFNs 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 Hu IFN- α_1 、Hu IFN- β_2 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 Hu IFN- α (18000)、Mu IFN- β (38000) 等。

(四) 临床常用的 IFNs

用于临床治疗的 IFNs 当然都属于人 IFN。目前常用的有两

类：一类是“自然 IFNs” (nIFN)；一类是“重组 IFNs” (rIFN)，其种类和来源见表 1-3 所示。

表 1-3 临床常用的 IFNs

类型	命 名	注 释	
HuIFNa	nIFN's	HuIFNa (PIF)	部分纯化的白细胞 IFN
		HuIFNa Leu	白细胞 IFN
		HuIFNa Lym	类淋巴细胞 IFN
		HuIFNa N	Namolva IFNs
	rIFN's	HuIFNa A	重组克隆 α AIFN
		HuIFNa D	重组克隆 α DIFN
		HuIFN A/D	重组杂交 A/D IFN
		HuIFNa ²	重组克隆 α^2 IFN *
HuIFN β	HuIFN β_1	重组克隆 β_1 IFN	
HuIFNy	HuIFNy ₁	重组克隆 ₁ IFN	

* HuIFNa² 与 HurIFNaA 相同

(五) IFNs 的一般特性

人和鼠的 α 、 β 和 γ^3 种 IFNs（包括 nIFNs 和 rIFNs）的性质很复杂，其最一般的特性如表 1-4 所示。

表 1-4 IFNs 种类及一般特性

α	β	γ
(1) 白细胞及淋巴细胞产生	成纤维细胞产生	主要是 T 淋巴细胞产生 (B 淋巴细胞亦可)
(2) 病毒诱生	病毒诱生	抗原和有丝裂原诱生
(3) I 型	I 型	I 型
(4) pH2 稳定	pH2 稳定	pH2 不稳定
(5) 非糖基化	糖基化	糖基化
(6) 至少有 16 个基因	1 个基因	1 个基因
(7) 无内含子	有内含子 (β_1 除外)	有内含子
(8) 定位染色体 9	分散在染色体 2、5、9	定位在染色体 12

(六) IFNs 的比活与纯度

这里所谓“比活性”，系指每毫克蛋白中所含的 IFNs 单位；所谓“纯度”，系指粗制 IFNs 制剂纯化后所达到的纯度（%）。现将几种常用的自然和重组 IFNs 的来源、比活性和纯度列入下表（表 1-5）。

表 1-5 几种常用的 nIFNs 和 rIFNs 的来源、比活性和纯度 (Iu/mg)

类 型	来 源	比活性 (Iu/mg)	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 IFNs 基本概念范围内的几个主要问题，下面再分别讨论 IFNs 与抗病毒有关的主要作用与机制。

二、抗病毒作用机理

现已研究得知，IFNs 的抗病毒“谱”很广，几乎所有现知病毒（包括 DNA 病毒及 RNA 病毒）都能被 IFNs 抑制。现已证实，IFNs 的抗病毒作用是通过 IFNs 分子与目标细胞（即 IFNs 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首先是 IFNs 分子与目标细胞表面上的受体相结合；②由于这种结合的相互作用就激活了目标细胞内的抗病毒蛋白基因；③被活化（去抑制）的基因就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，故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' 合成酶 E）和磷酸二酯酶（磷酸二酯酶 2'-PDi）。这些酶都是属于催化酶，只存于细胞内，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。亦即这些酶（同上注）都需要一个 dsRNA 的激活过程，才能发挥其作用。但这些酶激活过程的许多具体环节目前还不清楚。现将这 3 种酶的作用机制简述如下。

（一）蛋白激酶的作用机制

这种蛋白激酶能导致抑制病毒蛋白质的合成，其机制是：

1. 首先由 dsRNA 和 ATP 将未活化的蛋白激酶激合成为活化的蛋白激酶。

2. 这种活化的蛋白激酶再将磷酸基通过 ATP 加到一种病毒蛋白合成所必需的“起动因子 2”（EIF-2）上，使其发生磷脂化。

3. 起动因子 2 一旦发生磷脂化即失去活性，而不能参与病毒蛋白质的合成——这样，病毒蛋白的合成就受到抑制，于是就表现出了 IFNs 所导致的抗病毒作用。

现已证实，上述“起动因子 2”是一种分子量为 3.5×10^4 的小分子蛋白质，在病毒蛋白质的合成过程中所起的作用很关键。我们知道，在蛋白质的合成过程中，其翻译与氨基酸在核糖体上缩合可分为所谓起动、肽链延长和终止 3 个阶段。为明了起见，现将起动阶段及起动因子 2 在这一阶段所起的作用以图 1-1 示意如下。

从图 1-1 中可见：①起动因子 3 在镁离子的参与下将核糖体小亚基接到了 mRNA 的起动信号——AuG 上，使其形成复合物 B；②起动因子 1 和起动因子 2 在 GTP 的参与下，将带有氨基酰 tRNA（起始运输 RNA）的 mRNA 的这一段移动到核糖体小亚基上，形成了复合物 C；③复合物 C 再与核糖体大亚基结合又形成了复合物 D，这样，就为肽链的延长作好了准备。