

## 国内干扰素研究进展

### ——第七次全国干扰素学术会议概况

范中善

(第二军医大学微生物学教研室, 上海, 200433)

### The Internal Progress of Interferon Research

A Survey of the Seventh Nationwide Scientific Conference of Interferonology

Fan Zhong-shan

(Department of Microbiology, Second Military Medical college, Shanghai, 200433)

第七次全国干扰素学术会议于 1989 年 8 月 24~28 日在辽宁省沈阳市召开, 来自全国 17 个省市和军队系统的 100 多个单位的 206 名代表参加了会议。这次会议是在中国微生物学会病毒学委员会的直接领导下, 由上海第二军医大学、沈阳 202 医院、沈后军事医学研究所、卫生部长春生物制品研究所、沈后(长春)军研所及沈阳市中心血站等单位联合筹备和主持召开的。这次会议共收到应征论文 129 篇, 其中在大会上报告的共有 8 篇, 在分组会上交流的有 80 余篇。

这次会议的内容有 3 项, 一是介绍了近 2 次国际干扰素年会的概况及近年来国外干扰素及有关细胞素(IL-2、TNF 等)的研究进展; 二是交流了自上次成都会议以来国内在这方面的研究成果, 主要是重组干扰素的研究和临床应用(外用)以及自然干扰素在临床上的应用情况; 三是讨论了我国今后干扰素研究的任务和方向。

#### (一) 干扰素的临床研究

##### 1. 干扰素对慢性乙型肝炎的临床试治情况

由于乙型肝炎的感染率很高, 而且目前国内又没有较理想的治疗方法可用, 所以在综合治疗和支持疗法的基础上再加用干扰素引起了人们的极大关注。前几年, 单纯应用小剂量(粗制)或大剂量纯化干扰素治疗慢乙肝虽然取得了一定的效果, 但不能令人满意。因此, 这两年大多数研究者已转向采用干扰素联合其他药物的方针, 不少学者还应用了双盲对照法。有人用 IFN- $\alpha$  联合中药养血柔肝清泄法治疗 45 例乙肝患者, 其中 23 例 HBsAg 转阴, 阴转率为 51.5%; 22 例 HBeAg 阳性患者中有 21 例转阴, 阴转率高达 95.5%, 均比单用 IFN- $\alpha$  或单用中药疗效显著。还有人首次采用 IFN- $\alpha$  联合白细胞

介素-2治疗9例慢乙肝患者，其中显效1例，有效4例，无效4例；8例HBeAg阳性者有6例转阴，8例DNAP阳性者有7例转阴。因病例较少，尚需进一步探讨和评价。除此之外，干扰素联合胸腺肽、无环鸟苷、强力宁、乙肝疫苗或聚肌胞（或聚肌胞联合强地松）等，也都取得了一定的疗效。

目前，国产基因工程干扰素尚未被批准用于临床注射（仅限外用），但国外的研究表明对乙肝有较好的疗效。国内有人采用美国 Scheing 公司提供的重组干扰素（Intion A）对13例慢性乙肝病人进行治疗，结果表明：先用皮质激素4周，再用rIFN- $\alpha$   $5 \times 10^6$  IU 和  $2.5 \times 10^6$  IU/16周，可有效地抑制HBV的复制，HBeAg、HBV-DNA和DNAP的阴转率可达78%，明显优于对照组。

总的说来，应用干扰素治疗慢性乙型肝炎虽有一定、甚至较好的疗效，但尚未取得重大突破，不能令人满意，有待进一步研究。

## 2. 干扰素对其他病毒性疾病的疗效

近年来，应用低浓度干扰素治疗疱疹病毒感染日趋增多，其中包括单纯疱疹性角膜炎、全身播散性单疱疹、高危水痘和带状疱疹，此外还有小儿口腔疱病、小儿哮喘、女阴痛性横痃病毒感染等，都取得了较好的疗效。采用IFN- $\alpha$ 雾化吸入预防小儿呼吸道病毒感染，其发病率明显低于对照组。干扰素对于乙型脑炎和出血热等病毒性疾病的治疗，此次会议报导较少，尚需进一步研究以确定其疗效。

## 3. 干扰素对某些肿瘤的临床试治

近年来国内外的许多研究已经证明，应用干扰素治疗某些肿瘤性疾病只能起到辅助性作用。这次会议报告应用干扰素作为辅助性治疗的有乳腺癌、鼻咽癌、食管癌、肺癌、软骨肉瘤、前列腺癌、肾癌、何杰金淋巴瘤、非何杰金淋巴瘤、睾丸精原细胞瘤、滑膜肉瘤、甲状腺瘤及白血病等，虽然取得了一定的疗效，但病例数均较少，而且一般都没有应用双盲对照。

## （二）干扰素的基础理论研究

晚近，国内不少学者已把干扰素基础理论的研究从自然干扰素（nIFN）转到了基因工程干扰素（rIFN）方面，有关rIFN方面的内容将在本文后面谈到。关于nIFN方面的文章为数不多，主要是探索某些物质的促诱生作用。在中医药方面，有人采用乳酸脱氢酶释放法，以正常人外周血单个核细胞（PBMC）对K562靶细胞的体外自然杀伤活性NK为指标，对甘草甜素促进IFN- $\gamma$ 和IL-2增强NK活性进行了研究，结果表明甘草甜素本身无增强NK活性的作用，但可明显促进IFN- $\gamma$ 和IL-2增强NK的活性。还有人研究了防感合剂和清气凉营注射液在小鼠体内诱生干扰素的作用，结果表明所诱生出来的IFN属于I型，用药后24小时血清IFN效价可达100u/ml左右。在针灸诱生IFN方面也有所发现，研究者用小白鼠作模型，针刺关元、大椎、素髎和足三里。证明均可诱生一定浓度的I型干扰素。此外，有报告人白细胞转移因子（TF）促诱生IFN- $\alpha$ 的作用与TF的浓度、加量和类型有关。

在结合临床方面，有几篇文章报告了胆石术后、巨细胞病毒感染、器官移植病人和老年人外周血IFN水平均有所降低，为临床免疫治疗提供了实验依据。此外，还有些文章报告了乙肝患者外周血T细胞亚群和E-玫瑰花抑制因子（Rif）在干扰素、无环鸟

昔抗病毒治疗前后的动态变化; IFN 对美洲商陆有丝分裂原 (PWM) 诱导的人 B 细胞增殖产生 Ig 的影响;  $\alpha$  和  $\gamma$  干扰素对正常人外周血 T 细胞 CD 抗原表达、环核苷酸水平及比值和 NK 细胞活性的影响, 以及对单个核细胞诱发 IL-2、IFN- $\tau$  能力和环核苷酸含量及比值的影响。干扰素在体外引起细胞抗病毒状态的动力学变化研究指出,  $\alpha$  和  $\beta$  干扰素引起的抗病毒状态发展很快, 6~7 小时可完全保护细胞, 而  $\tau$  干扰素则要在 24 小时以上才能达到。

### (三) 重组干扰素的研究

国内基因工程干扰素的研究是由中国预防医学科学院病毒研究所的侯云德教授开创的, 其他单位如中科院上海生化所、长春生物制品所、上海生物制品所、第二军医大学、复旦大学和军事医学科学院等也都相继做了大量的研究工作。到目前为止, 国内已获成功并已开始临床外用的主要足 rHuIFN- $\alpha_1$ 。

研究证明, rHuIFN- $\alpha_1$  在小鼠体内具有明显的抗狂犬病毒作用, 这种作用的大小与给药途径、剂量明显相关。在体外(人胚肺细胞)对 HSV-II 病毒的复制亦具有明显的抑制作用, 这种作用与 rHuIFN- $\alpha_1$  的浓度呈正比关系。用这种干扰素治疗兔实验性单疱角膜炎也具有明显的疗效。

在临床外用试验研究方面, 我国学者应用 rHuIFN- $\alpha_1$  采取单盲法治疗 673 例慢性宫颈炎, 总有效率可达 84.3%~86.6%, 其痊愈率可达 53.7~67.6%。应用 rHuIFN- $\alpha_1$  治愈单疱角膜炎 128 例(其中双盲对照法 100 例), 其中点状、星状、树枝状角膜炎治愈率为 90.3%。地图状角膜炎治愈率为 80%, 盘状角膜炎治愈率为 82.1%, 深层实质性角膜炎治愈率为 55.6%。

会议还就我国今后干扰素研究的任务和方向展开了热烈的讨论, 一致认为应尽一切力量努力提高干扰素的研究水平和临床试验水平。由于自然干扰素的亚型很多, 所以与会代表大都认为我国应实行自然干扰素与重组干扰素并举的方针。当前, 在干扰素研制和临床应用上还存在着不少问题, 特别是一些条件不甚成熟的单位单纯为了经济效益, 在没有获得药政部门批准文号的情况下把产品推向了市场, 给我国蓬勃发展的干扰素事业的声誉带来了一定的损害, 希望有关部门应加强领导和管理, 尽快制订出一套符合我国国情的干扰素种类和质量标准。在白细胞干扰素粗制品的看法上, 明显存在着两种不同的意见, 但都一致认为基于我国国情和临床试验上已经取得的效果, 许多代表认为粗制品当前还有存在的必要。依笔者浅见, 各单位应加强研究尽快使粗制干扰素向纯化干扰素过渡, 当重组干扰素能以高效、价廉和充足的面貌出现在我国的市场上时, 粗制品干扰素也就会自行消亡了。