

· 综 述 ·

干扰素治疗恶性肿瘤的研究现状与展望

微生物学教研室 杜 平

干扰素是一种特殊的糖蛋白，它是由干扰素诱生剂诱导机体有关细胞产生的。自从本世纪50年代后期发现干扰素以来，迄今已有20多年的历史。但是，对干扰素临床应用的研究，还是60年代后期以来的事。现已研究证实，干扰素不仅对多种严重的病毒性疾病确有疗效，而且对某些恶性肿瘤亦有疗效。继60年代中期，经一些研究者证实干扰素对一些体外培养的癌细胞和动物肿瘤有抑制和治疗效用以后，70年代初就开始转入对人类肿瘤的临床试治研究。此外，还对干扰素对癌肿并发病毒感染进行了研究。现本文就这两方面作一梗概介绍，并略加评论与展望。

干扰素对某些肿瘤的临床疗效

迄今，使用干扰素（主要是人白细胞干扰素）在临床上试治过的肿瘤主要有：成骨肉瘤、多发性骨髓瘤、青少年咽部乳头状瘤、宫颈癌、胸腔癌、乳腺癌、非何杰金氏淋巴瘤、何杰金氏病、黑色素瘤和子宫及阴道性病湿疣等10种之多⁽¹⁻⁴⁾。现按疗效程度分别概述如下。

（一）疗效最佳者 到目前为止，在用干扰素治疗的肿瘤中，其疗效最好的是成骨肉瘤（Osteogenic sarcoma）。从1971年开始，瑞典卡罗林斯卡医院的 Strander 等⁽⁴⁻⁷⁾ 就用人白细胞干扰素治疗成骨肉瘤，并长期观察其疗效。据著者们认为，选择成骨肉瘤作为干扰素治疗对象的理由是：（1）这一肿瘤的预后很坏，明确诊断后的两年存活率只有20%；（2）死亡率在全世界基本一致（在英国、美国和瑞典也都一样），所以，在一个国家应用干扰素治疗，其他国家未经干扰素治疗的同类患者即

可作为对照；（3）已有报告成骨肉瘤的病因可能与病毒有关；（4）成骨肉瘤培养能被干扰素抑制。现将著者们的治疗方法与结果简介如下：

1. 治疗方法：干扰素治疗组为33例；对照组为36例（其中6例用 methotrexate 或 adriamycin 治疗，其余30例未用药）。治疗分两个阶段：起初每日肌注人白细胞干扰素 3×10^6 单位，共30天；随后改为每周3次，连续治疗17个月。

2. 治疗结果：其连续观察5年（1971~1976）的部分结果列表1。

表1 人白细胞干扰素对成骨肉瘤的疗效

观察年限	观察结果			
	治疗组		对照组	
	肺转移率	死亡率	肺转移率	死亡率
0.5	1/12 (9%)	0/12 (0%)	15/33 (45%)	4/33 (18%)
1.0	3/12 (27%)	1/11 (7%)	28/33 (84%)	15/33 (45%)
1.5	4/12 (40%)	2/10 (20%)	29/33 (87%)	23/33 (65%)
2.0	4/7 (57%)	1/7 (14%)	29/33 (87%)	27/33 (84%)
2.5	3/5 (60%)	1/5 (20%)	29/33 (87%)	28/33 (84%)
5.0	3/4 (75%)	1/4 (25%)	29/33 (87%)	28/33 (84%)

3. 副作用：干扰素治疗组的副作用是：发热反应占59%，注射部位疼痛者占44%，寒战者占38%，一时脱发者占2%，痒性红斑者占14%，咳嗽者占14%。

由表1可见，人白细胞干扰素对成骨肉瘤

的疗效是非常令人满意的，这主要表现在：不仅治疗组的逐年肺转移率和死亡率都非常显著的低于对照组，而且所引起的副作用亦都是非“恶劣性”的（如严重的免疫抑制、中毒和过敏等）。

此外，Bodo 等⁽³⁾还用 Namalva 细胞干扰素治疗 2 例成骨肉瘤患者，其结果亦较为满意。方法是，肌注此种干扰素 3×10^6 单位，每周 2 次。应当指出，若 Namalva 细胞干扰素与白细胞干扰素有同样的疗效，则将用于干扰素治疗肿瘤开辟广阔前景，因为该干扰素目前已能大规模生产。

（二）疗效较好者 用人白细胞干扰素治疗获得较好或较为满意疗效的主要有下表（表 2）中所列的一些肿瘤病例⁽⁴⁾。

表 2 人白细胞干扰素对某些肿瘤的疗效(疗效较好或较为满意)

癌肿名称 (例数及报道时间)	治疗方法	治疗结果
黑色素瘤 (例数不详,1977)	5×10^5 单位/日,局部注射,连续数周	黑瘤细胞消失
多发性骨髓瘤 (3例,1978)	3×10^6 单位/日,6~10个月	皆有较好的治疗反应
宫颈癌 (例数不详,1978)	1.25×10^6 单位(粗制品)/日,局部注射,50~80天)	临床疗效满意
子宫颈及阴道性病湿疣 (例数不详,1978)	5×10^5 单位(粗制品)/日,2~3周	临床疗效满意
乳腺癌 (5例,1978)	$1 \sim 3.25 \times 10^6$ 单位局灶内注射 8~12次	3例肿瘤退化(20~60%),2例有癌融效应

表 2 中所列的这些肿瘤，其恶性程度、转移率和死亡率都很高，干扰素对它们有较好的疗效，这是一件非常令人鼓舞的事。但是，由于病例较少、观察时间短，其最终肯定、准确的评价，还有待于进一步深入探索。

（三）有一定的疗效和尚在研究者 用人白细胞干扰素治疗能够部分或全部缓解病情及尚在研究者，主要有表 3 中所列的一些肿瘤⁽⁴⁾。

表 3 人白细胞干扰素对某些肿瘤的疗效

肿瘤名称 (例数,报道时间)	治疗方法	治疗结果
何杰金氏病 (1例,1976)	开始肌注 5×10^6 单位/日,1½月;随后 7×10^6 单位/日5½月(总量共 13.77×10^6 单位)	有所缓解
何杰金氏病 (3例,1977)	$3 \sim 10 \times 10^6$ 单位/日,肌注	1例完全缓解,2例部分缓解1~6个月
何杰金氏病 (1例,1977)	$8 \sim 10 \times 10^6$ 单位/日,肌注	骨浸润未消失
非何杰金氏淋巴瘤 (5例,1978)	1×10^7 单位,肌注2~30天	对其中3例进行性弥漫性患者无效;对2例淋巴瘤细胞性淋巴瘤有效(瘤细胞减少60%)
胸腔癌 (1例,1977)	2×10^6 单位(粗制品)胸腔注射	胸腔渗出液细胞学检查有改善
胸腔癌 (2例,1978)	3×10^6 1~2单位,肌注,约1~2月	正在研究中

应当指出，对象何杰金氏病等这些当前尚无特效疗剂的严重性肿瘤病，用人白细胞干扰素进行治疗，能够使病情部分或完全缓解，这也是很有价值的。

干扰素对癌肿并发病毒感染的疗效

（一）肿瘤易并发病毒感染的主要病毒 已有许多事实证明，在癌肿情况下；最易并发感染的病毒主要是疱疹病毒群中的一些病毒，如：带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒和巨细胞病毒(Cytomegalovirus)等^(1 4 8)。

（二）癌肿并发病毒感染的主要原因及严重性 我们知道，人类带状疱疹病毒主要有两个特点：其一是，“长期潜伏性”——即在通常条件下，它们可以某种形式长期“潜伏”在宿主细胞内而不发生病症。但一旦碰到某些特殊的条件，它们就表现侵害致病的作用；其二是，“泛嗜性”——即它们除引起特有的侵害致病外，有时还可扩散侵害许多其它器官而引起严重的、甚至致死性的感染（如脑炎、肺

炎、肝炎等等)。在肿瘤情况下易并发病毒感染的原因,主要是因机体免疫功能低下所造成的。导致机体免疫功能低下的原因主要有二:一是因某种或某些原因有些肿瘤患者本身的免疫功能就较低;二是,因长期的放疗和化疗所引起的(两者都是强有力的“免疫抑制剂”)。并发病毒感染的严重性主要表现在两个方面:一方面是因病毒感染大大加重了肿瘤本身的病情(如因疱疹病毒在神经细胞内“繁殖”侵害,造成难以忍受的疼痛等);另一方面,病毒本身在这种情况下,又更易扩散、侵害,而造成并发感染死亡。

(三)干扰素对并发病毒感染的疗效。这方面的研究亦是用的人白细胞干扰素,其疗法与疗效见表4。

表4 人白细胞干扰素对肿瘤情况下并发病毒感染的疗效

名称 (例数,报导时间)	疗法	疗效
恶性肿瘤合并儿童水痘 (9例,1978)	$4.2 \times 10^4 \sim 255 \times 10^5$ 单位/公斤, 每12小时1次, 平均6.4天(双盲法)	(1)干扰素治疗组9例中有2例出现严重合并症,1例死亡; (2)安慰剂治疗组9例有6例出现严重合并症,2例死亡。
恶性肿瘤合并带状疱疹 (45例,1978)	$4.8 \times 10^4 \sim 5.1 \times 10^5$ 单位/公斤 重/日, 共5~8天(双盲法)	(1)减少从原发部位扩散, 阻止皮肤播散, 减轻疼痛; (2)大剂量可减少内脏合并症。
急性白血病患者合并病毒感染 (例数不详,1978)	3×10^6 单位/日, 7天(双盲法)	正在研究中

上述事实(见表4)表明,用人白细胞干扰素治疗恶性肿瘤情况下的病毒性感染,可明显地减少或减轻其病情及合并症。

干扰素的抗肿瘤机理问题

关于干扰素的抗肿瘤机理问题,总的说来,目前还未研究清楚,从现有的资料看来(1-2,9-14),可概括为以下三个方面。

(一)抑制诱癌病毒诱因⁽¹¹⁻¹²⁾。现在有

一种学说认为:感染性病毒或整合到宿主细胞DNA分子上的病毒基因的持续存在对癌变过程的发展是需要的。因干扰素能抑制病毒繁殖,从而也能抑制肿瘤的生长。这方面的证据主要有:(1)干扰素能够抑制许多致癌病毒,如多瘤病毒、SV₄₀、腺病毒、Rous肉瘤病毒、Friend白血病病毒、Rauscher白血病病毒和人类疱疹病毒(现认为此病毒与成骨肉瘤和宫颈癌有关)等;(2)干扰素能够阻止某些病毒使细胞转化(即“癌化”),但已经转化的细胞其T抗原对干扰素的敏感性却不一样,例如:SV₄₀顿挫性感染时,其T抗原对干扰素敏感,而已被SV₄₀转化的细胞,其T抗原对干扰素却完全不敏感;(3)干扰素抑制致癌病毒和其他病毒是通过“抗病毒蛋白”(现知有“蛋白激酶PK-i”、“2~5A合成酶”和“磷酸二酯酶2'-PO-i”三种)所起的作用。

(二)抑制癌细胞分裂⁽¹⁾。现已研究证实:(1)高浓度的干扰素不论在体内或体外都有抑制癌细胞分裂的作用;(2)这种作用与抗病毒作用不同:干扰素的抗病毒作用(活性)可被毒毛旋花子苷、环己亚胺和嘌呤霉素等蛋白合成抑制物所抑制,而干扰素抑制癌细胞分裂的作用(活性)却不被这些蛋白合成抑制物所抑制。从现有的资料看来,干扰素抑制癌细胞分裂的机理可能是由于:当干扰素分子与癌细胞膜上“干扰素受体”(其成分主要为GM₂)相互作用后,首先激活了腺苷酸环化酶,进而使环腺苷酸含量增加,并因此而导致癌细胞内DNA合成受到抑制所致。

(三)增强机体抗癌免疫力^(2,9-10,12-13)。这方面的实验研究资料,现在已累积了不少,概括起来主要有:(1)用干扰素处理可产生一种对癌细胞有毒性的“干扰素起动物蛋白”(Interferon Priming Protein);(2)干扰素处理巨噬细胞可使其增强吞噬、销毁癌细胞的功能;(3)干扰素处理可增强组织相容性抗原(如H-2)的表达,并从而引起对癌细胞免疫反应性的增强;(4)干扰素处理可增强“天然杀伤细胞”对癌细胞的“杀伤活性”。由此可见,

干扰素增强机体抗癌免疫力，主要是通过对机体免疫系统调节而发挥的功能。这一方面功能可能很广，需要进一步加强研究。

评论与展望

当回顾了上述事实以后，我们一方面感到干扰素对某些肿瘤确有较好的疗效，这是一件非常令人鼓舞的事情；另一方面又感到要确证干扰素究竟是不是一种真正普遍有效的抗肿瘤制剂以及能否在临床上广泛应用，这还需要经过一段艰苦的研究历程。当前，最紧迫的是需要解决以下两个方面的问题。

首先，要解决“供不应求”的问题。这里的所谓“供不应求”，主要表现在两个方面：其一是，人白细胞干扰素虽然稳定、有效，但其来源不易，产量有限，价格昂贵（1毫升高度纯化的人白细胞干扰素将近50美元）；其二是，不用说开展较大规模的临床试治，即使较小规模的临床试治，都需要很大的部分纯化的干扰素。例如，美国癌症学会拿出200万美元购买约400亿单位干扰素，亦只够试治约150个病人。由于这个原因，就成了目前开展大规模、甚至中小规模临床试治的一大障碍。解决的办法总括起来有三条：一是搞“干扰素基因工程”；二是搞“人工化学合成”；三是“广掘来源”。前两条目前还办不到，故这里只谈谈后一条。所谓“广掘来源”，乃是指要大力研究和充分利用现有的三种来源的干扰素：即“人白细胞干扰素”、“人成纤维细胞干扰素”和“人淋巴样细胞干扰素”（即“Namalva细胞干扰素”）。在这三种干扰素中，看来Namalva细胞干扰素最有发展前途，因为它具有廉价大规模生产的条件（如它可以无限制地繁殖，可作半连续甚至全连续诱导悬浮培养等特点，诱导物和诱导培养基亦易得，价廉）。最近，英国伦敦Burroughs-Wellcome实验室设计了一个容积为1,000升的“细胞培养器”来用这种细胞（Namalva细胞）大规模生产干扰素（每周可产生约400亿单位干扰素）。此外，人白细胞干扰素和人成纤维细胞干扰

素，还有大力研究改进和充分利用的必要。

其次，要进一步加深、扩大临床试治研究和理论机理的研究。有了足够量的干扰素，剩下的问题就是如何在现有的基础上进一步加深和扩大临床试治研究的问题。同时，还要进一步开展干扰素抗肿瘤机理的研究。用外源性干扰素试治肿瘤的研究，在我国基本上还是空白。因此，我们必须迅速开展这方面的工作。看来，要使这方面的研究取得较大的进展，组织好地区乃至全国范围内的课题协作和学术交流，是非常必要的。美国为了解决这个问题，在它的Sloan-Kettering癌症研究所就专门设立了一个“干扰素国际研究中心”。这个中心不仅在本国有广泛的学术联系，在国际上也有广泛的学术联系。我们是一个社会主义大国，更有理由比这搞得更好。

总起来说，使干扰素成为征服恶性肿瘤和病毒性疾病的有效武器，从各方面的资料看来，是有希望的。只要我们尽快解决好上述两大问题，必将会迅速获得更大的新进展。

主要参考文献

1. 杜平：第二军医大学学术资料，1:77~105, 1979。
2. 向进敏：干扰素与肿瘤（内部交流资料）。
3. June K. Dunnick et al: J Infect Dis 1:329 (1):114~116, 1979。
4. Jean L. Maax: Science. 204: 1183~1186, 1979。
5. Strander H, et al: The tissue culture association. Rockville. Md. P. 49~56, 1974。
6. Strander H, et al: J Infect Dis 133 (Suppl) A246-A249, 1976。
7. Strander H, et al: Tex Rep Biol Med 35:426, 1977。
8. Falcoll E, et al: Ann Inst Pastur, 11: 5619, 1966。
9. Lindahl P, et al: Proc Nat Acad Sci USA. 69:721, 1972。
10. Epstein LB: Ref (14): 91, 1977。
11. Chang EH, et al: Virology 77:99, 1977。
12. Friedman RM: J Nat Cancer Inst. 60: 1191, 1978。
13. Schultz RM, et al: Science, 197:674, 1977。
14. Trinchieri G, et al: J Exp Med, 147:1314, 1978。