

# 干 扰 素

陈 方 荣

(江西赣南医学专科学校, 赣州)

1957 年, Isaacs 等在研究流感病毒的干扰现象时, 将灭活的流感病毒与鸡胚绒毛尿囊膜块一同培养, 再用活的流感病毒攻击, 发现病毒繁殖被抑制。说明灭活的流感病毒作用于细胞后, 细胞产生了一种干扰病毒繁殖的物质, 当时称此物质为干扰素。

## 一、干扰素的一般性状

干扰素为糖蛋白, 但糖分子与其活性无关<sup>[1]</sup>。蛋白质中的天冬氨酸、谷氨酸和亮氨酸含量较高<sup>[1,11]</sup>。干扰素作用有相对的种属特异性, 在产生该干扰素的同种细胞上的活性大于异种细胞。但有人用猪血白细胞干扰素给人滴鼻预防流感有明显疗效。有人发现一种小鼠干扰素的头 20 个氨基酸序列与人淋巴细胞干扰素近似。这为解释干扰素既有相对种属特异性, 又有交叉活性提供了线索<sup>[8]</sup>。

1980 年, 国际干扰素命名委员会对干扰素命名作了新的规定<sup>[1,3,14]</sup>。先根据动物来源确定分类系统, 再按抗原特异性分型, 以  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  表示, 相当于过去的白细胞 (Le)、成纤维细胞 (F) 和 II 型 (免疫) 干扰素。

能诱使细胞产生干扰素的物质为干扰素诱生剂, 有病毒性诱生剂和非病毒诱生剂两类 (表 1)。以病毒和人工合成的双链 RNA 诱生能力最强。其它诱生剂诱生能力均弱, 且仅在体内才有诱生作用。RNA 病毒比 DNA 病毒诱生能力强; 弱毒株比强毒株诱生能力强; 含类脂质比不含类脂质的病毒诱生能力强。现已证实病毒复制过程中的双链 RNA 是诱生干扰素的有效成分<sup>[1,3,13]</sup>。

人的干扰素结构基因和调节基因可能位于第 2、5、9 对染色体上<sup>[1,7,14]</sup>。当诱生剂作用于

表 1 干扰素诱生剂的种类

| 种 类     |             | 实 例                      |
|---------|-------------|--------------------------|
| 病毒性诱生剂  |             | RNA、DNA 动物病毒, 植物病毒, 真菌病毒 |
| 非病毒性诱生剂 | 人工合成的双链 RNA | Poly I:C                 |
|         | 其它微生物       | 细菌、立克次体、支原体、衣原体、弓形体、原虫   |
|         | 微生物产物       | 细菌脂多糖, 真菌多糖              |
|         | 多聚物         | 吡喃、聚丙烯酸、聚硫酸盐             |
|         | 低分子物质       | 环己亚胺、卡那霉素、梯洛龙、二苯呋喃等      |
|         | 细胞有丝分裂素     | 植物血凝素、刀豆蛋白 A、葡萄球菌肠毒素     |

细胞膜后, 细胞产生一种特异性因子, 并同连接在干扰素操纵基因上的蛋白抑制物结合, 使操纵子解除抑制, 开始转录合成干扰素 mRNA, 再转移至核糖体并翻译成干扰素前体, 可能借助信号多肽的作用运至细胞膜, 信号多肽被切割, 成熟的干扰素便分泌到细胞外<sup>[1,3,14]</sup>。

## 二、生物学活性

干扰素活性很强, 1mg 纯干扰素约有 10 亿个活性单位。其活性呈多样性, 如干扰病毒生长; 抑制细胞分裂和肿瘤生长; 调节免疫反应; 改变细胞膜功能并有起动活性; 增加细胞对双链 RNA 细胞毒的敏感性; 干扰白喉毒素的细胞毒作用; 抑杀葡萄球菌等<sup>[15]</sup>。多数学者认为干扰素的同一分子具有抗病毒和抑制细胞分裂的活性, 也有人认为干扰素作用细胞膜后, 激活腺苷酸环化酶使 cAMP 增加, 而 cAMP 与细胞的多种活性有关。

### (一) 抗病毒作用

三种类型的干扰素均有抗病毒作用。动物试验证明,  $\gamma$  干扰素抗病毒活性远较  $\alpha$  型低。 $\gamma$  和  $\beta$  型干扰素有相互加强抗病毒作用。干扰

素有广谱的抗病毒作用,但抑制病毒的程度因病毒不同而千差万别,甚至同一病毒的不同血清型对干扰素的敏感性也不同。

1. 作用机理:<sup>[2,3,10-12,14]</sup> 干扰素作用于易感细胞形成抗病毒蛋白从而发挥抗病毒作用。干扰素首先作用于细胞膜特异性受体(系由神经节苷脂结合位点和糖蛋白激活位点所组成,干扰素的种属特异性取决于细胞膜的受体系统),使细胞膜发生变化,随之细胞发生变化。可能随后产生一种特异性因子与抗病毒蛋白操纵基因上的蛋白抑制物结合,使抗病毒蛋白操纵子解除抑制,开始转录 mRNA,再翻译成抗病毒蛋白。已知抗病毒蛋白至少有 3 种: 蛋白激酶、磷酸二酯酶和 2'-5'A 合成酶,前两种能破坏核糖体转译病毒蛋白质,2'-5'A 合成酶能降解 mRNA。有的抗病毒蛋白还能抑制转录酶,阻止 mRNA 的形成。还有报道,干扰素可抑制某些病毒脱壳;抑制病毒 DNA 或 RNA 的合成;抑制病毒装配等,但这些作用的机理尚不清楚。

2. 干扰素在抗病毒感染中的意义<sup>[7,12]</sup>: 干扰素是机体抗病毒感染的第一道防御系统。初次感染病毒时,原发感染细胞中产生干扰素,虽然不能抑制感染细胞中的病毒复制,但可释放至周围细胞中刺激这些细胞产生抗病毒蛋白质,限制病毒增殖。在发生病毒血症数小时后血清中即出现干扰素,并很快循环至靶细胞,抑制病毒增殖,防止病毒扩散。在恢复过程中,局部集聚大量淋巴细胞产生  $\alpha$  型和  $\gamma$  型干扰素参与细胞免疫,同体液免疫共同发挥作用。

## (二) 抗肿瘤作用

$\gamma$  型干扰素抗肿瘤活性比  $\alpha$ 、 $\beta$  型干扰素高 100 倍。干扰素抗肿瘤作用有以下几种方式<sup>[1-3,7,14]</sup>:

1. 抑制肿瘤病毒的增殖: 地鼠经干扰素处理后再接种多瘤病毒,不仅动物的发病率降低,也使动物的平均存活期延长。又如给小鼠注射白血病病毒后,必须连续使用干扰素才能显示抑瘤效果,不断抑制病毒繁殖才能起到抗癌作用。

2. 抑制肿瘤细胞增生: 干扰素对正常细胞和肿瘤细胞都能抑制,但正常细胞有抵抗作用,而肿瘤细胞却较敏感。干扰素抑制细胞的作用随细胞的增加而增强。干扰素作用于细胞分裂的 G1 期,可能是激活腺苷酸环化酶,使 cAMP 升高而抑制细胞增殖。

3. 对肿瘤细胞的去恶化作用: 干扰素能改变肿瘤细胞表面结构和瘤细胞原性。如在干扰素存在时培育的瘤细胞对动物的致癌作用明显减弱。经干扰素处理的瘤细胞其表面性能改变后发现新抗原,因而易被免疫监视细胞识别并加以排斥。

4. 增强机体抗肿瘤能力: 主要是通过免疫调节作用而发挥的,如激活巨噬细胞,增强 NK、ADCC 效应等。干扰素能使 NK 细胞杀伤靶细胞的作用增高 70—90%。NK 细胞也能产生干扰素,其产生干扰素的量与其抗肿瘤的活性呈正相关。

## (三) 干扰素的免疫调节作用<sup>[5,14]</sup>

1. 对抗体形成的影响: 一定浓度的干扰素可抑制初次抗体反应和再次抗体反应。既可抑制 IgM 也可抑制 IgG 的合成。还可抑制 IgE 的合成与释放。在体外干扰素与抗原同时加入,或在体内抗原注入前 4—48 小时给予干扰素均能获得最大免疫抑制效应。若干扰素浓度低或抗原注入较长时间后给予干扰素,均有轻微的免疫增强作用。

2. 对细胞免疫的影响: 提前给予干扰素或大剂量使用干扰素都能抑制 T 细胞增殖,主要是 DNA 合成受阻。因此,大剂量干扰素可抑制迟发型变态反应和异体组织移植排斥反应。有人提出 Ts 的功能系通过干扰素介导的。

## 三、研究干扰素的意义

1. 理论意义: 目前,关于细菌、昆虫、高等植物细胞内是否有干扰素尚有争论。但大多数学者认为在脊椎动物细胞中普遍存在干扰素系统。近年来,分析人  $\alpha$ 、 $\beta$  干扰素基因的核酸序列的结果表明,这两种基因来源于一个共同的祖先,约于 5—10 亿年前才开始分开,说明在脊椎动物形成之前可能存在干扰素系统。较一

致的意见认为,干扰素系统是细胞基因组自我稳定的一个系统,它通过对细胞其它基因组的诱导和抑制作用,来调节细胞功能,防御外来物质特别是“有害核酸”的入侵,维持细胞的正常生理状态<sup>[1,3]</sup>。

2. 实用意义: 用外源性干扰素注入机体,作用快,抗病毒范围广,使用同种干扰素无抗原性,反复使用不易形成耐药,但制备较困难,价格昂贵。用内源性干扰素(诱生剂)注入机体产生干扰素,容易制备,作用时间也长,但大分子诱生剂有抗原性,在免疫机体内使用可能无效,且反复使用易形成耐药,毒性也较大。近年来,基因工程技术给大剂量干扰素的生产带来了新的途径。通过基因工程获得的干扰素有三类:DNA 重组人  $\alpha$ -干扰素、DNA 重组人  $\beta_1$  干扰素、DNA 重组人  $\gamma$  干扰素。前两种已获得结晶。已证实 DNA 重组干扰素同自然干扰素有相似的活性,用于肿瘤患者,能使肿瘤缩小<sup>[1,4,9]</sup>。

在苏联应用干扰素预防流感经过10年观

察,发病率降低56—69%。其预防效果得到国际上的公认<sup>[4]</sup>。干扰素用于治疗带状疱疹、病毒性角膜炎、水痘、风疹等也取得一定疗效<sup>[7]</sup>。治疗肿瘤已有200多例报告,似乎对多种肿瘤有效<sup>[1,6]</sup>,疗效最好的是成骨肉瘤,转移率和死亡率明显下降。

## 参 考 文 献

- [1] 侯云德等: 干扰素,人民卫生出版社,北京,1981。
- [2] 刘新垣: 国外医学分子生物学分册,6:251,1981。
- [3] 侯云德: 国外医学分子生物学分册,6:262,1981。
- [4] 赵利淦: 国外医学分子生物学分册,6:266,1981。
- [5] 金建平: 国外医学免疫学分册,6:295,1981。
- [6] 李景赞: 国外医学微生物学分册,6:251,1981。
- [7] 彭金枝: 国外医学流行病学与传染病分册,5:206,1981。
- [8] 孙范五: 国外医学流行病学与传染病分册,2:59,1982。
- [9] 侯云德: 国外医学分子生物学分册,3:144,1982。
- [10] Ершов, Ф. И.: Успехи Соврем. Биол., 3:364, 1974。
- [11] Ершов, Ф. И. и др.: Вopr. Вирусол., 4: 441, 1977。
- [12] Хесин, Я. Е. и др.: Вopr. Вирусол., 4: 358, 1979。
- [13] Соловьев, В. Д. и др.: Вopr. Вирусол., 1: 12, 1981。
- [14] Хесин, Я. Е.: Успехи Соврем. Биол., 3: 362, 1982。
- [15] Печеркина, С. А. и др.: Ж. МЭИ, 2: 54, 1982。