

一個熱門話題

干擾素

蔡宜容



前 言

對細菌 (bacteria) 所引起之各種疾病的治療，已有很多特效藥物可資利用，如磺胺藥、抗生素等。然而，對病毒 (virus) 所引起的疾病，至今尚未發現有效的藥物治療，如流行性感冒、肝炎等，都是靠身體的免疫系統作用而自癒，而當免疫系統無法抵抗外來的病毒時，就可能發生嚴重傷害甚而死亡。但近年來，干擾素的發現，使對病毒感染之疾病之醫療出現了一線曙光，它可能兼具有預防和治療的雙重效果。更令人驚奇的是，干擾素可能有治癌的功効，尤其是對與病毒有關的癌症。因此使其研究發展之價值日益提高。雖然至今對它的作用機制及其他若干問題還不甚清楚，但在世界各地都有其研究者正不斷努力，而且他們深信干擾素是具有發展潛力的。一旦它的研究成功，可能有如抗生素之對細菌感染一樣，對人類病痛的減除有莫大的助益。現在，就讓我們一起來了解，干擾素是什麼以及它的研究近況。

何謂干擾素？

廿年來經過許多人努力地研究之下，雖然還有許多未成定論，但我們對干擾素已有初步的認識了。現在我們就其特性作一番概略地介紹。

一、種類

干擾素的特性之一，它具有種別特殊性 (species-specific)，也就是說不同種族的動物產生不同種別的特異性干擾素，而且它只作用於產生它的該種動物細胞上，對他種動物細胞則不具保護力，故我們們不可利用兔子細胞產生的干擾素於人類之臨床治療，這也是目前對干擾素利用上的最大障礙。但有實驗顯示：在培養的猴子細胞上所產生的干擾素能抑制天花疫苗接種時的局部反應，即因預防注射所引起的角膜

炎能用猴子細胞產生的干擾素有效的治療。因此有一說法認為靈長類干擾素對人類細胞有某些療効，這意味著，類源愈接近的動物，它們所產生的干擾素，其構造、作用可能也愈接近。來自相近血緣的動物的干擾素會有交替反應性 (cross-reactive)。另一方面，干擾素不具有病毒專一性 (not-virus-specific)，因此它幾乎對每一種 DNA 及 RNA 病毒均可對抗之。就這一點看來，似乎又呈現出干擾素具廣効性 (broad-spectrum) 的優點。

根據生產的方法，生理化學性和免疫性，人類細胞所產生的干擾素大約可分三種。第一種是白血球干擾素 (leukocyte interferon)，是血液黃層 (buffy coat) 的白血球經仙台 (sendai) 病毒誘生。它含有兩種成分，可用數種生化方法將兩種結合的成分分離，例如用 polyacrylamide gel 的電泳法 (electropho-

resis) 分離術，這兩種成分的分子量分別為 21000 和 15000 至 16000。此兩種成分之一已用高性能液態層析法純化，可作胺基酸分析。第二種是人類纖維母細胞干擾素 (human fibroblast interferon 簡稱 HFIF)，HFIF 是人類包皮纖維母細胞 (結締組織細胞) 在培養狀態中以 poly I : poly C (polyriboinosinic : polyribocytidylic acid) 誘生。HFIF 的分子量為 20000；可依抗原性、安定性、恐水性 (hydrophobicity) 等性質，以及不同種細胞的活性與白血球干擾素區別。第三種是免疫干擾素，亦稱第 II 型 (type II) 干擾素。由刺激劑 (mitogen) 或抗原刺激免疫系統中的 T 淋巴球 (T cells) 而產生。此類干擾素的性質尚未十分明白，但知對抗白血球干擾素和 HFIF 的抗血清，並不會對抗免疫干擾素。

二、構造及化學

干擾素是一種醣蛋白，分子量大約 18000，由 150 個胺基酸組合而成。一些 Roche 分子生物學會的研究者，已經決定出這 150 個胺基酸的排列方法。

白血球干擾素和 HFIF 在 PH. 2. 時安定，但免疫性干擾素在此一酸度下則不安定。因為干擾素是醣蛋白，所以凡是會影響蛋白質和醣類的化學因子都會影響到干擾素。

三、藥理作用

至今，我們了解干擾素至少有三個最主要的藥理作用。一是抗病毒作用 (antiviral effect)，一是抗癌作用 (antitumor action)，還有就是調節免疫系統的很多反應。

在臨床上，早先干擾素的研究著重於利用它治療因病毒感染引起的疾病。後來却發現它還扮演著另一深具潛力的臨床角色—治療某些癌症。除此之外，一些臨床試驗指出，干擾素能有效控制癌症患者嚴重的病毒感染。(一般癌症病人的免疫系統常受癌病本身或治療物質的影響而被壓抑，無法發揮正常功能，故顯得特別容易受病毒感染)。同樣地，干擾素亦可幫助那些因進行器官移植手術導致免疫系統遭破壞的病人免於感染。

干擾素的抗病毒作用，不論預防或治療均見效，幾乎所有病毒都對它敏感，適用的病毒包括各種細胞病變性的 (cytopathic) 和致癌性的 (oncogenic) 病毒，各種 RNA (核糖核酸) 和 DNA (去氧核糖核酸) 病毒在內。在動物感染中，具體的例子如；Sindbis 和 Semliki 森林病毒，桿狀病毒 (rhabdoviruses)，泡狀粘膜炎 (vesicular stomatitis) 病毒，狂犬 (rabies) 病毒，牛痘 (vaccinia) 病毒，腦心肌炎 (encephalomyocarditis) 病毒，各種致癌核糖核酸病毒 (oncornaviruses) — 誘發 Gross 氏瘤、Friend 氏瘤、Rauscher 氏瘤、輻射誘生 (radiogenic) 白血病、Harvey 種的鼠肉瘤 (murine sarcoma)、Rous 氏肉瘤，致 DNA 腫瘤病毒，多瘤 (polyoma) 病毒等等。在人類感染中其具體的例子則有，粘液病毒 (myxovirus)，單純疱疹 (herpes simplex) 病毒，狂犬 (rabies) 病毒，B 型肝炎 (hepatitis B) 病毒，帶狀疱疹 (herpes zoster) 病毒，以及水痘 (varicella) 病毒和巨細胞病毒 (cytomegalovirus)。有一個假說認為干擾素的最大貢獻在於它對病毒感染的早期具有相當效果的抑制能力。當人體受到感染後的 24 小時內，血液中的干擾素濃度會顯著地增加到一高峯，然後在未來的四天內慢慢下降，在這段時間內，免疫系統的抗體生產量逐漸提高，如此干擾素要控制感染，直到反應

慢的免疫系統能真正完全接替干擾素的作用為止。這個假說已有實驗支持。我們在動物感染的早期，給予抗干擾素蛋白注射，發現這些動物都有嚴重的感染症狀。

干擾素的抗癌作用，雖然發現較晚，但至今已有不少臨床試用成功的例證。它並非對所有的癌症都有效果，但適用癌症的種類却不少，尤其是病毒所引起的癌症。例如，白血病 (leukemias)，骨原性肉瘤 (osteogenic sarcoma)，多發性骨髓瘤 (multiple myeloma) 等。

干擾素對免疫系統的調節作用，有刺激與抑制的雙重效果。在德克薩斯州立醫學大學于加爾維斯敦的分校研究的 Howard Johnson 和 Samuel Baron 實驗發現，如果培養細胞在未暴露於抗原之前，便先接觸到干擾素，則細胞分泌抗體的量減少。相反地，若培養細胞在暴露於抗原後的幾天加入干擾素，抗體的產量却反而有少許的增加。在一些動物實驗中，亦發現有相同的效果。另一些研究者發現，在抗原給藥的前二天，給予高劑量的干擾素，抗體的生產大大地被抑制，但若給予低劑量的干擾素時，則抗體產量略為增加。在免疫系統中，干擾素不但對抗體的分泌具調節作用，它對那些直接攻擊外來侵入者的免疫細胞更具作用。這種細胞直接攻擊侵入者的作用，有些會受干擾素抑制有些則反之。

四、作用機制

干擾素作用的機制尚在研究中，未成定論，許多研究人員根據他們實驗結果，對這個問題提出不同的理論。在這兒提出幾個較為人接受的理論供大家參考。

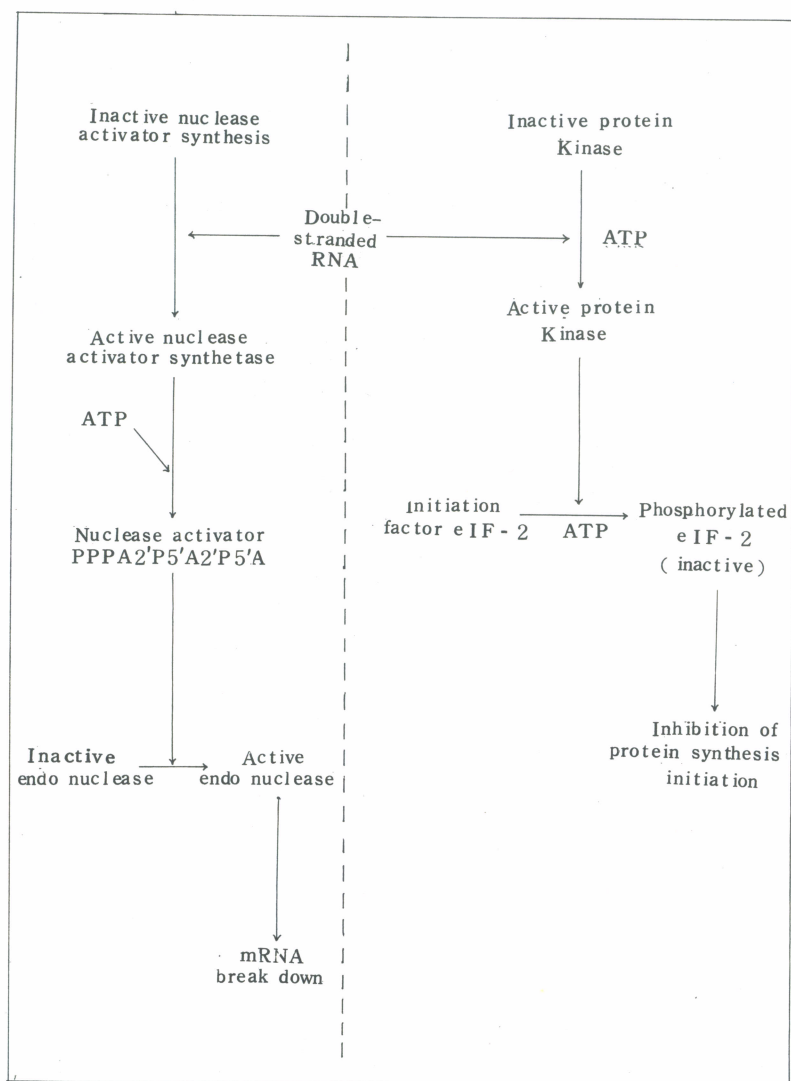
干擾素對病毒的作用機制被研究的較透

徹，到目前為止能肯定至少有三種酶涉及其中，它們是蛋白質激酶 (protein kinase)，少核苷酸合成酶 (oligonucleotide synthetase)，及磷酸雙酯酶 (phosphodiesterase)。尤其是蛋白質激酶的參與作用已完全被認定為事實。

細胞經刺激物的刺激合成了干擾素分子後，這些分子離開了產生它們的細胞，散布到鄰近細胞，與這些細胞表面的接受體 (receptors) 結合 (干擾素給藥亦是如此)。它們結合後能藉某種方法發動至少三種會防止病毒繁殖的細胞蛋白質的合成。這些新合成的蛋白質平常都是不活性的 (inactive)，除非細胞受到病毒的感染或暴露於雙股核糖核酸 (double-stranded RNA) 之中，才會致活這些蛋白質。這種致活上的需求，可以幫助保護細胞的正常蛋白質及核酸合成的機制，在無病毒感染時，不受抑制。其中一種不活性蛋白質就是蛋白質激酶 (protein kinase)，它能將腺嘌呤核苷三磷酸 ATP (adenosine triphosphate) 之一個磷酸塩基轉移到一個領受蛋白質上。當有雙股 RNA 及 ATP 同時存在時，能活化蛋白質激酶，而活化後的蛋白質激酶，在 ATP 的存在下，又能對合成病毒蛋白質所需的發因子 (initiating factor) 起加磷氧基作用 (phosphorylated)，使發因子成為不活性，直接抑制病毒蛋白質的合成。第二種不活性蛋白質亦是一種酶，它能使 ATP 變成記為 $pppA2'P5'A2'P5'A$ 的不尋常化合物 (p's 代表剩餘的磷酸鹽，A's 代表腺苷酸 adenosines)，此化合物是核酸酶致活劑 (nuclease activator) 能活化第三種蛋白質——一種內核酸酶 (endonuclease)。活化後的內核酸酶，能在病毒的 mRNA's 還沒有機會指揮許多病毒蛋白質合成之前就破壞它們。如此也可抑制病毒的繁殖。我們利用圖 1 可以更清楚了解這三種酶如何經過這兩個途徑來達成它們抑制病毒蛋白質合成的目

的。

Fig 1.



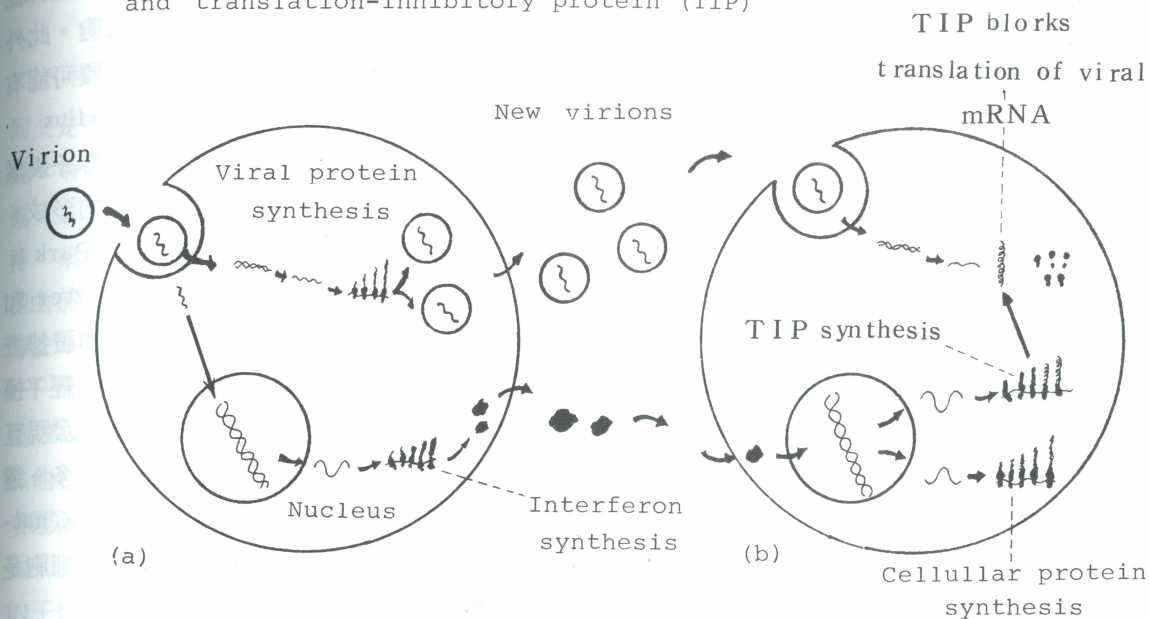
我們一定會提出一個疑問，為何干擾素只抑制病毒蛋白質的合成，而不會抑制我們細胞蛋白質的合成？很多事實都顯示：病毒對干擾素的敏感性遠大於細胞。Peter Lengyel 曾提出，核酸酶致活劑只能抑制病毒 mRNA 的轉移，對人類 mRNA 的抑制效果不大。但這也只是對現象的描述而已，並沒有真正說明了它們之間受到差別影響的原因。況且，尚有其他研究者用不同種的細胞作實驗，發現病毒與細胞的 m

RNA 轉移，均會受干擾素抑制。另有一個作用機制的理論，對這個問題倒能提供較圓滿的解釋。當干擾素自感染細胞釋放出來後，並不會直接損害新複製的病毒。它先作用於其他細胞的 DNA 上以誘導另一種稱為遷移抑制蛋白 (translation-inhibitory protein) (簡稱 TIP) 在核糖體 (ribosomes) 內形成。TIP 在核糖體內能夠選擇性地只抑制病毒 mRNA 的轉移。由此可知，干擾素經 TIP 在人體的

作用，並非因它對病毒的吸附 (adsorption) 作用或貫穿 (penetration) 作用有抑制效果，更不是因它能阻止病毒的傳譯 (transcription) 及脫鞘 (uncoating) 作用。而是因為 TIP 能防止病毒 mRNA 轉移到新的病毒蛋白上，

以達到阻止病毒的增殖。因為 TIP 對病毒的 mRNA 有特效的作用，對一般細胞的 mRNA 則無此作用，所以細胞內蛋白質的合成不會受它破壞，故干擾素對動物都是無毒的 (nontoxic)。

Fig 2 Schematic representation of the synthesis and action of interferon and translation-inhibitory protein (TIP)



(a)當一病毒進入一寄主細胞後便脫鞘，它的核酸開始複製，而新的蛋白質也被合成，於是新的病毒個體形成且自寄主細胞中釋放出來。在這同時，病毒核酸會將細胞DNA上的壓制因子移走而使干擾素在核糖體上合成。最後干擾素離開此細胞到達其他作用細胞上。

(b)干擾素作用在細胞的DNA上誘導對應TIP之mRNA的合成。TIP可阻斷病毒mRNA形成病毒蛋白的傳譯(translation)而使感染的蔓延停止。TIP對病毒mRNA有特異性，對細胞蛋白的合成毫無影響。

干擾素對病毒的作用，也有可能因為病毒種類不同而藉不同的機制達成。在 the National Institute of Arthritis, Metabolism, and Digestive Disease 的 Robert Friedman 就曾經著手研究屬於 RNA 腫瘤病毒種族的老鼠白血病病毒對干擾素的反應。當這些病毒慢性侵入細胞時，它們的 RNA 基因排列密碼會複製到細胞的 DNA 上，然後與細胞的基因組合相結合。據

Friedman 說，在這些被感染細胞內的白血病病毒，其蛋白質的合成不會受干擾素抑制。他認為這些病毒都被複製成功，只是它們無法從細胞表面被釋放出去。但是也有些病毒體會被釋放，可是它們却無能力去感染其他細胞。這種腫瘤病毒的釋放的發生是經過一種發芽過程。首先，病毒本身先附著在細胞膜下面，而後這細胞膜逐漸成袋狀，最後將整個病毒體緊緊地包在裡面離開細胞，干擾素會引起這細胞

膜的種種變化，使得這整個粒子失去感染的能力。Friedman 推測，病毒的基因物質結合到細胞的現象，可能使得病毒核酸及蛋白質的合成與細胞的合成一道完成，這樣便能避免受干擾素的抑制。但病毒並不能完全逃過這種劫難，因為干擾素具有瓦解它們繁殖循環後期作用的功能。

干擾素對癌症作用的機制，更是衆說紛云。一般認為干擾素只抑制惡性 (malignant) 細胞的快速分裂。然而 Gresser 和一些研究者却證明了；在細胞培養中，干擾素對正常細胞及惡性細胞兩者的分裂，均有抑制效果。

洛克菲勒研究中心的 Tamm James Murphy 和 Lawrence Pfeffer 提出，干擾素能延長細胞分裂循環的間隔時間。他們發現它能使細胞的 DNA、RNA 及蛋白質之合成速率發生些微地降低。但此一微弱效果，並不能充分解釋它如何減慢那些比正常細胞體積大之惡性細胞的分裂速度。

一些研究細胞構造的人員，在他們研究的過程中發現一種叫細胞骨架 (cytoskeleton) 的構造能控制細胞的分裂。這種細胞骨架構造是由許多絲狀物 (filaments) 和小管 (tubules) 形成的網狀物。當細胞由正常狀態變成惡性狀態時，這個網狀的細胞骨架會有很明顯的變化，通常都變得混亂而散漫，這個改變便是造成惡性細胞失去控制生長的能力的主要因素。洛克菲勒研究中心學員發現，用干擾素處理過的細胞，它們的細胞骨架會呈現相反的作用，使絲狀物和小管的排列規則化。他們還觀察到一個現象：組成絲狀物的肌動蛋白 (actin) 變得比那些沒經干擾素處理的來得粗，而通常肌動蛋白愈粗，細胞分裂速度也就愈慢。這個改變與干擾素經細胞骨架來調節細胞分裂的效果有其一致性。但我們亦無法排除這種肌動蛋白粗細之改變是細胞分裂減慢現象的結果而非原因之可能性。

干擾素能限制腫瘤的生長，還可能藉另一種機制來達成。有關這個問題 Michael Chirigos 提出，干擾素會刺激免疫細胞增加一種叫巨噬細胞 (macrophage) 的生成，這種巨噬細胞有殺死細胞 (cell-killing) 的特性。但很多證明指出，活化的巨噬細胞能選擇性地殺死腫瘤細胞而完全不傷害正常細胞。此外 Chirigos 認為，這跟一些抗腫瘤物質可能有某種程度的關聯。例如，BCG (Bacillus Calmette-Guerin) 就是利用它能誘導干擾素的產生，而干擾素又會刺激巨噬細胞的形成，才顯出有抗腫瘤的效果來。Roswell Park Memorial Institute 的 William Carter 和 Julius Horoszewicz 也提出了另外的證據證明干擾素能動員巨噬細胞作用，他們在經干擾素注射的黑色瘤 (melanoma) 細胞中發現巨噬細胞的數目遠較未經干擾素處理者要多。還有一些研究者則發現干擾素亦能刺激 NK (natural Killer) 細胞的活性。這種 NK 細胞是另一群亦能對抗腫瘤細胞的免疫細胞。

五、遺傳控制因子

雖然有關於干擾素生產及作用的遺傳研究不斷地在進行，但這方面的觀念還是混淆不清，尤其是牽涉到纖維母細胞干擾素 (HFIF) 基因所在染色體的位置，更是各家說法不一。

最初，Calgary 大學的 Yin Hwee Tan 和耶魯大學的 Frank Ruddle 發表：在第 2 對及第 5 對染色體上，均有 HFIF 基因。經過 Tan 進一步的實驗發現，只有位於第 5 對染色體上的基因是決定干擾素構造的基因；而位於第 2 對染色體上的基因則牽涉到干擾素生產的控制，與其本身的構造無關。在這期間，英國 Warwick 大學的 John Morser 却發現第 9 對

染色體亦有 HFIF 基因存在。最近 Ruddle 在他的實驗室裏得到最新的結論，證明了這三對染色體都帶有 HFIF 基因。遺傳學家認為在三個分離的染色體上帶有完全相同的基因是非常罕有的。但若這三個基因在構造上略有不同，就比較可能發生。

既然人類干擾素分成白血球干擾素、HFIF 和免疫干擾素，那麼造成它們之間的不同又是受什麼因素控制、決定呢？對於這個問題，有兩種不同的理論來解說，到底孰是孰非還未成定數，因為他們都有有力的實驗證據支持。第一種理論認為，只有一種干擾素基因，但由於不同的細胞利用改變 mRNA 或蛋白質的方法，而產生不同的干擾素。第二種是在 the Roche Institute of Molecular Biology 的 Sidney Pestka 和 Vilcek 所持的理論，雖然他們承認他們做的實驗還無法確實地推翻前者理論，但他們深信，干擾素有不同的構造基因。由不同的基因密碼，才能排列出不同構造的干擾素。Pestka 和 Vilcek 自產生干擾素的纖維母細胞和未成熟的白血球細胞分別取得 mRNAs，然後將二種 mRNAs 分別注射至青蛙卵內，發現注射纖維母細胞訊息 messenger 的蛙卵產生了 HFIF，而注射白血球細胞訊息的蛙卵則產生白血球干擾素。此實驗否定了兩種干擾素構造上的不同是由於蛋白質的改變的可能性。因為同樣是蛙卵細胞必定會發生一樣的蛋白質變更。但是並不能因此排除 mRNAs 在被隔離及被注射到蛙卵之前便經過改變的可能性，尤其是近來，訊息 (messengers) 的變更被認為是哺乳動物蛋白質合成的重要特徵之一。前一個理論因 Tamm 及 Sehgal 的實驗提高了它的可信度。他們拿 HFIF 的 mRNAs 經加工處理成約原來十倍大的終末訊息 (final messenger) 經一連串的反應後，會發生蛋白質產物的改變。干擾素亦是蛋白質的一種，也應會因 mRNAs 之改變而產生出若干不同的

種類。

至於干擾素抗病毒活性的控制基因的位置則較明瞭。據一些學者的報告，其中至少有一基因位於第 21 對染色體上。這個基因可能是控制位於細胞表面的干擾素接受體 (receptors) 之活性和構造的。

六、生產及來源

干擾素是體內自發性的一種物質，幾乎所有的細胞都有產生它的能力。但當我們初步了解干擾素的許多功能後，自然需要提煉更多其產量以供基礎上的研究以及臨床上的應用。所以就生產及來源上的問題我們分體內製造與提煉兩部分來討論。先談體內生產。

所有的細胞在接觸到不同的物質，會影響到干擾素的生成量。當它們遇到一些物質，干擾素的生成會受到抑制，如 actinomycin D，因會阻礙 DNA 的拷貝而抑制其生產。而 puromycin 則因阻礙 mRNA 轉移到蛋白質上而抑制生產。當細胞暴露於刺激劑時，則會加速干擾素的生產。這些刺激劑包括病毒、雙股 RNA (double-stranded RNA)、原生動物寄生體 (protozoal parasite)、高分子量的 lipopolysaccharide，及低分子量的抗生素如 cycloheximide 和 kanamycin 等。在這些物質中，因雙股 RNAs 對引起干擾素的合成有奇效，以致使許多研究者認為所有的誘生物 (inducer) 的作用，都是因為它們能促進細胞內 RNAs 的產生，而這些 RNAs 再扮演製造干擾素的最後發動者的角色。例如病毒的核酸便是誘生干擾素最主要的成分，其他成分是沒有作用的。

在此，我們要提出一個較有趣且新鮮的

名詞。那就是超誘導作用 (superinduction)。
。據洛克菲勒大學的 Pravinkumar Sehgal 和 Igor Tamm 以及 Jan Vilcek 的報告，當纖維母細胞在誘導期間的適當時刻加入蛋白質或 RNA 合成的抑制劑，則其產生干擾素的量要比只單獨加誘生物時來得多的多，特稱此現象為超誘導作用。由於這作用能幫助增加干擾素的產量，以供臨床應用，又可告訴我們一些有關控制干擾素合成的情況，所以引起許多人的興趣。乍看之下，用蛋白質和 RNA 的合成抑制劑來刺激干擾素的生產，似乎是一自相矛盾的效果，因為畢竟干擾素也是一種蛋白質，應該也會受到合成抑制劑的抑制才對。對這個問題 Sehgal ; Tamm, 和 Vilcek 的解釋是這樣的：經雙股 RNA 的觸發後，干擾素的合成便很快地進行，然後又在幾小時內停止。他們假定那些抑制劑，會藉安定干擾素的 mRNA 來阻止這種停止現象。假如 mRNA 的活性能持續較久，那麼它便能指引更多干擾素的合成。除此之外，這些抑制劑彷彿還有促進 mRNA 合成的能力，但其機構還不清楚。

再談提煉生產。概略了解干擾素研究近況的人都知道一件事：研究人員始終無法獲得他們所需要的干擾素量，尤其是臨床上的試驗，常常耗費大量干擾素而毫無成果，可知生產問題一直是干擾素研究的最大阻礙，解決產量問題實為當務之急。

目前干擾素的生產大概有五個來源：

- 一、自細胞培養中提煉
- 二、化學合成
- 三、細菌合成
- 四、他種干擾素的代用
- 五、誘生

一、細胞培養：現今白血球干擾素的生產都是提煉自血液黃層 (buffy coats)。但是產量很有限，因為正常的白血球細胞無法在培養皿中分裂，所以這些 buffy coats 只能使用一

次便需丟棄。而且這些產生的干擾素集合後，很可能會受具傷害力的病毒污染。為求產量的增加，我們可用病毒來改變白血球細胞，使它們失去控制正常生活的能力，在培養基中不斷分裂而可無限制提供干擾素。倫敦 Burroughs - Wellcome laboratories 的研究者發明一種發酵的方法來增加干擾素的產量，就是利用此種改變細胞的原理。他們所用的病毒是一種稱 Epstein-Bar 來進行。至於污染問題至今尚未解決。HFIF 由纖維母細胞產生，通常在包皮環割術中所得到的包皮能很容易備製纖維母細胞，不必藉變性的過程來繁殖，所以能確定 HFIF 的產物不會受病毒的污染。目前美國至少有二個研究機構在從事 HFIF 的生產，但產量仍是供不應求。

二、化學合成：欲以化學合成法來製干擾素，首先須知其蛋白質中胺基酸的排列順序及種類。其次在決定胺基酸前的純化工作也是一大問題。這些都已有人著手研究了，只是成就不大。

三、細菌合成：一般認為靠細菌來合成干擾素是較簡易而可行的方法。其大致作用是藉複製 DNA 的技術將控制干擾素的基因引入細菌內，使細菌成為干擾素的製作工廠。自然此法使用之先決條件就是須明瞭基因的所在位置及排列次序等。紐約州立醫學大學的 Pestka d. Jan. Vilcek 近來正嘗試分離 HFIF 和白血球干擾素的 mRNA 在適當的酶的作用下可當作基因的模板而複製到細菌之 DNA 上，如此便可將干擾素基因嵌入到細菌內。然而單純的干擾素基因嵌入細菌中，並不能保證它們能合成具活性的干擾素蛋白，因為干擾素蛋白須附上特定的醣類，才能顯出其活性，而細菌可能無法正確地銜接此特定醣於干擾素蛋白上。通常無醣類存在，干擾素會很快速地破壞。但另一派學者却認為醣類的存在與否，並不影響干擾素的活性。

四、他種干擾素的代用：干擾素的種別性使我們無法利用其他動物的干擾素來治病，才使得干擾素的生產發生這麼大的困擾。近來，Roswell Park Memorial Institute 的 William Carter 提出用動物的干擾素來代替人類干擾素的作用應是可行的。但却引起各方爭論。Carter 將自豬的白血球製得的干擾素置於人類的細胞培養中，發現其具有抗病毒的活性。後來又發現人類白血球干擾素對多種動物的細胞培養均具抑制病毒繁殖的能力。根據 Carter 的說法，這是由於這兩種干擾素都缺乏上述的醣類，這種缺乏或許可以解釋為何它們對他種動物細胞具作用力。換言之，他認為干擾素的種別性決定在醣類上。但另一些研究者對 Carter 所提出的人類白血球干擾素缺乏醣類的說法發生懷疑。由於干擾素的純化至今做的並不完全，所以這個問題一直沒有一個圓滿的解決。

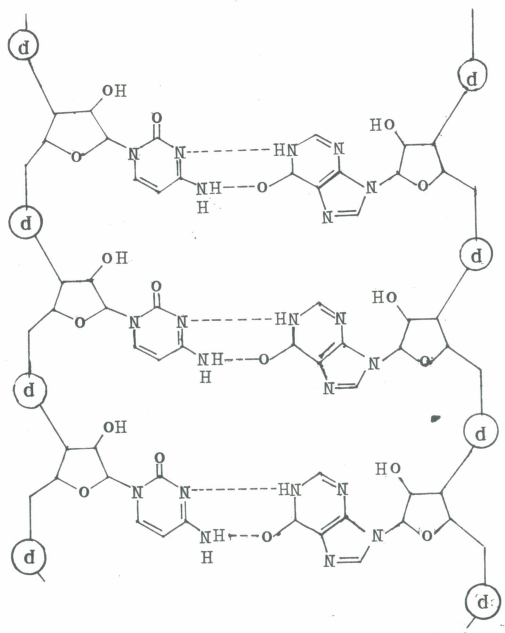
至於誘生，是一個很樂觀的生產途徑，尤其是以 poly I : poly C 的誘生為日前最熱門的研究，我們特別提出來討論。

七、誘生

干擾素的誘生物有很多。如果要應用於臨床上則需滿足在作用期間無毒性、非抗原性、不發熱性、不感染性，且容易將多餘或代謝物排出體外，還有易於給藥等等標準。所以可資利用的誘生物就減少許多了。沒有一種物質能符合上述所有的條件。經過了一連串的動物實驗及臨床試驗證明 poly I : C 對於 interferon 的誘導效果奇佳；而且最合乎標準。

poly I : C 是一種合成的雙股 RNA，它是由一股 polyribonucleosinic acid (其 base 全為 inosine) 與另一股 polyribocytidylic acid (其 base 全為 cytosine) 配組而成的。其構造如下：

Fig 3. Poly I:C (portion of molecular)



關於干擾素誘生物質之臨床應用有兩個困難，那就是服用誘生物質後引起反應而能抗禦病毒的期間相當短，而且在第一次成功的誘生作用之後有一段期間，對再次注射誘生物質不會發生反應。還好，當抗拒病毒能力消失時這種低度反應的狀態也差不多同時消失，也就是說當我們爲了保持抗病毒能力而作再次注射時，身體已經恢復對誘生物質的反應能力。人體有時也會發生不產生干擾素的情況，只是期間相當短。也許我們定期不斷地服用治療劑量的 poly I : C，就能不斷地誘生干擾素，而使身體繼續維持對抗病毒感染的能力。

poly I : C 在人體引起不良副作用極小，靜脈注射後最常見的副作用是發燒，在注射六至十五小時，體溫上升到達最高峯，可能上升達華氏七度左右。發燒的情況因病人而異，通常是與干擾素之誘生作用同時出現，發燒程度與 poly I : C 之劑量無關。深入的觀察指出，poly I : C 對肝臟、腎臟、或骨髓之機能沒有妨害，它對於凝血作用之機構亦不發生影響。總而言之沒有任何臨床症狀能給我們所使用的 poly I : C 劑量加以任何限制。

服用現成的干擾素，到目前爲止由於來源、安全、與價格等限制，未來的展望並不十分樂觀。倒是服用干擾素誘生物似較可行之途徑，尤其是 poly I : C，在如何引發體內干擾素系統方面提供了一條前途光明的可行之道，加上這種合成製品由於對人類毒性低且容易備製得，所以大規模地使用將指日可待了。

八、製劑

最近對干擾素的研究，特別強調使用干

擾素的標準製劑的重要性。這樣不但能提高安全性，對各地的研究也有統一的效果。現今的干擾素製劑有六種，都以國際單位 (IU) 標明其效力活性。

1 British Medical Research Council (MRC) 人類白血球干擾素製劑 69/19，它的活性每一 ampule Hu IFN- α 爲 500 IU。

2 National Institutes of Health (NIH) 人類纖維母細胞干擾素製劑 G023-902-507，它的活性每一 ampule Hu IFN- β 爲 10,000 IU。

3 NIH 老鼠干擾素製劑 G002-904-511，它的活性每一 ampule mouse interferon α/β 爲 12000 IU。

4 NIH 兔子干擾素製劑 G019-902-528，它的活性每一 ampule rabbit interferon 爲 10,000 IU。

5 MRC 雞干擾素製劑 67/18，它的活性每一 ampule chicken interferon 爲 80 IU。

6 NIH 人類白血球干擾素製劑 G023-901-527，它的活性每一 ampule Hu IFN- α 爲 20,000 IU。這一種劑型被 the World Health Organization 當作國際間研究的參考製劑。

九、給藥方法、吸收、分佈及排泄

干擾素製劑不可經口服用，只能用注射方式給藥。哺乳中的老鼠，餵以誘導干擾素的食物，則在乳汁中可發現一些干擾素，似有保護幼鼠的作用。這是唯一口服有效的例證。

白血球干擾素在血液中的半衰期 (half-life) 都很短，不管用何種方法注射。其中以

靜脈注射後血液中的清除率最快，肌肉注射後約2-4小時，血中濃度達到高峯，且維持4-6小時，人體肌肉注射的劑量，若是每公斤 2×10^5 國際單位（IU），那麼在血漿中干擾素的活性每ml 100單位，可維持12小時左右，如果最初的投藥劑量高，則高原期（plateau phase）可延長，而清除期變慢，其部分原因是干擾素與組織先結合，再慢慢釋放。肌肉注射給予干擾素，只有部分可達呼吸道、腦脊髓液、眼淚和腦。可是當病毒感染時，這些區域却都含有大量內生性干擾素。

干擾素的排泄可由泌尿道、胃腸道分別完成。現知HFIF肌肉注射給藥後，排出體外較白血球干擾素快。

結 論

對干擾素的臨床應用，尤其是對癌症患者可能需要長期高劑量地服用，所以副作用的研究自是不可避免的一環。本來認為干擾素的毒性幾乎是微乎其微，除了發燒之外沒有什麼不良反應，但去年十一月間，法國衛生部決定暫時禁止癌症患者試用干擾素，因為已有四名癌症患者在試用干擾素後，引發心臟病而死。法國於三年前開始用干擾素「試驗治療」癌症。去年六、七月間，接受干擾素靜脈注射的三名癌症患者，先後因心肌梗塞而死。後改以肌肉注射，十月間又有一名癌症患者因同樣症狀而

死亡。可見其真正原因在於干擾素本身，或是干擾素內含有不潔物質，或是純屬偶然。諸如此類的問題，都需要更多的人不斷地努力。當然我們不能就此否定了干擾素的發展價值，畢竟有太多的實驗證明它可能是治療病毒感染和癌症的特效藥。對於干擾素的研究，世界各國可說都略有績效，如韓國、日本都已發展成功大量生產干擾素的技術。在國內，引進干擾素的問題，也曾經是一熱門話題；最近台大醫院將引進干擾素，進行小型肝癌的臨床研究。然而我們做的還是不夠，有待各方的努力。

參考書籍：

1. 臨床醫學第八卷第二期：107-116, 1981
2. Successful Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma with Interferon. The Lancet, APRIL 12, 1980, P 817-818
3. 北藥第三期 P 28-32
4. Towards Tumor Therapy With Interferons, Part II. Interferons: In vivo Effects. The Journal of American Society of Hematology Vol. 55. No. 6 JUNE 1980 P. 875-892
5. Interferon (I): On the Threshold of Clinical Application. Science. Vol. 204, 15 JUNE 1979P.1183-1186.
6. Interferon (II): Learning About How It Works. Science. Vol. 204.22 JUNE 1979 P. 1293-1295
7. On Reporting Interferon Research. Annals of Internal Medicine. Vol. 95, 1 JULY 1981 P.115-116