

干扰素的临床应用(综述)

第三附属医院 彭文伟

自从1957年 Issacs 与 Lindenmann 发现干扰素(If)以后,由于它具有广谱的抗病毒活性,人们曾寄予很大的期望。但由于产量上的限制,未能广泛地在临床上试用。后来又发现 If 具有抗肿瘤的活性,而且近年来已能把 If 提纯到 10^9 单位/mg蛋白的水平,目前世界各国正在大力进行研究。现把有关 If 临床应用的新进展综述于下,以供参考。

基本特征

所有脊椎动物都能产生 If,但它有种属特异性,因此只有人的 If 才能在人体中发挥活性作用。

目前可供临床应用的人 If 有三种,即人白细胞 If (HLeI)、人纤维母细胞 If (HFI) 和人类淋巴母细胞 If (HLbI)。这些 If 又称为 I 型 If,或典型 If。

I 型 If 是淋巴因子的一种,它是细胞免疫反应的效应介质,故又称免疫 If,一般不供临床应用。

由 If 诱生剂在体外作用于人的各种细胞而产生的 If 称为外源性 If,把 If 诱生剂注入人体而产生的 If 称为内源性 If。

If 是结构和分子量不均一的一组糖蛋白^[1],人 If 的分子量约在 2~3 万之间^[2]。三种人 If 的结构和抗原性也不相同,甚至同一种细胞产生的 If 也是不均一的,例如 HLeI 就含有 15,000 和 21,000 分子量的两种蛋白质^[1]。

I 型 If 既不耐酸 (pH2),也不耐热 (56℃),其抗原性也不同于 I 型 If,而在某些生物及化学特性上类似于巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)^[1]。

作用机理

有证据表明,If 仅作用于细胞表面,而不进入细胞内。在细胞膜表面有两个能受 If 作用的位点,即受体或结合位点与激活位点^[3]。If 受体可能由神经节苷酯组成,它决定 If 的种特异性^[4]。

If 不能直接抑制病毒,它必须在细胞内诱导合成一种 mRNA,并转译成为抗病毒蛋白质,后者则阻断病毒 mRNA 的转译。现已知道抗病毒蛋白质由多种酶所组成^[5]。

If 的抗肿瘤作用包括 3 个方面:(1)抑制肿瘤病毒的复制,(2)抑制肿瘤细胞的分裂,(3)促进机体免疫反应,导致肿瘤细胞破坏^[6]。

If 的抗细胞分裂作用可能通过它作用于细胞膜,激活腺苷酸环化酶,增加 cAMP 含量,而抑制 DNA 的合成和细胞分裂^[7]。If 的抗细胞分裂作用,随细胞分裂的增加而加强。

If 的抗病毒和抗细胞分裂活性可能存在于同一分子之中,两者都受染色体 G-21 长臂上的基因所控制。但两者亦可能存在于不同的分子中,因为某些蛋白合成抑制物可抑制 If 的抗病毒活性,而不能抑制其抗细胞分裂活性^[7]。

If 在低浓度(1,000~2,000单位/ml)时可促进体液免疫反应,但在高浓度(6,000单位/ml)时则通过对 B 细胞的抑制而抑制抗体生成^[8]。根据这一原理,可以应用 If 来治疗 B 细胞淋巴瘤和白血病。

If 在低浓度时(200~800单位/ml)有促进细胞免疫反应的作用。它可促进天然杀伤(NK)细胞的活性^[9],促进巨噬细胞的吞噬作用和致敏 T 细胞的细胞毒性^[10],这些都可以利用来杀伤肿瘤细胞和清除病毒。同样,它在高浓度(10^6 单位/ml)时可通过对 T 细胞 DNA 合成的抑制而抑制细胞免疫。If 的免疫抑制与抗病毒作用的分子机理也可能是不同的^[11]。

生 产 情 况

人白细胞干扰素(HLeI)是目前应用最广的一种,它是用人全血(脐血)或其白细胞层,也可用人扁桃体淋巴细胞^[12],以新城鸡瘟病毒(NDV)或仙台株副流感病毒(Sendai Virus)诱导而产生。每毫升全血约可生产4,000单位粗制品,部分提纯的 HLeI 每400毫升全血可生产100万单位,冻干保存,用前溶解于1毫升生理盐水中。在芬兰集中全国献血, HLeI 作为副产品,每年可从65,000份血液生产中生产100万单位 $\times 10$ 万支^[12]。

人纤维母细胞干扰素(HFI)可用 NDV 等病毒或聚肌胞(PIC)作为诱生剂,再加上放线菌素D或环己亚胺等核酸或蛋白质合成抑制物来进行超诱导,使 If 的 mRNA 降解延迟,而使人二倍体纤维母细胞产生大量的 If。先用胰岛素处理,可显著提高产量^[13]。用固定的神经氨酸酶结合法来提纯,可将 HFI 活性提高200倍以上^[14]。

人类淋巴瘤母细胞干扰素(HLbI)用 NDV 诱导 Namalva 细胞(一株 Burkitt 氏淋巴瘤细胞),可在发酵罐内悬浮培养,大量生产。每罐800毫升可生产 2.6×10^9 单位 HLbI^[15]。目前英国 Burroughs Wellcome 公司已大量投产^[16]。HLbI 的缺点是来自含有 EB 病毒染色体组的肿瘤细胞^[17],在病毒核酸未被完全清除之前,HLbI 仅能用于肿瘤病例。

药 物 动 力 学

人白细胞干扰素(HLeI)早期资料主要来自实验动物,近年来由于临床应用较多,对 HLeI 经由各种注射途径进入人体后,在各种体液中的分布和浓度,有比较详细的了解^[18]。例如从人体静脉推注单剂 HLeI 后,其半衰期仅为1~5分钟,而在人体静脉滴注 HLeI 24小时,达到稳定平衡状态后,则半衰期为2~4小时,若于24小时内静滴1

亿单位, 12 小时后血浓度为 1,500 单位/ml (峰值), 肌注 8,000 万单位 12 小时后峰值为 470 单位/ml^[19]。肌注后, 每日血浓度峰值逐日上升, 提示在组织内有积聚。注射后在血循环中迅速消失的原因, 最可能是与组织相结合。一般于肌注后 5~8 小时, 皮下注射后 8~10 小时血浓度最高。每 12 小时肌注 1 次最理想, 长期使用后血浓度可稳定于一个水平而无累积现象^[18]。

HLeI 不易透过血脑屏障, 在脑脊液中的浓度比血清低 30 倍。但有病变的脑膜可能较易通过。在个别病例中曾鞘内注射高达 1~2 百万单位而未见不良后果。在脑脊液中的半衰期为 1 小时^[23]。

除蛋白尿患者外, HLeI 不经尿排出。体液可灭活 If, 加入尿中, 4℃ 4 小时后仅剩 35%; 加入血清、唾液或脑脊液中, 37℃ 4 小时后灭活 50%; 大便及胆汁可灭活 100%。

口服及在表皮应用 HLeI 皆不吸收, 但在鼻内吸入 39 次共 4 天, 总量为 1,400 万单位时, 鼻洗液中 If 滴度可达 300 单位/ml, 停药后 15 小时, 仍可检出^[20]。用棉签给药比从鼻内滴入效果更好^[21]。

人纤维母细胞干扰素 (HFI) HFI 经肌肉注射入人体后, 在血清中往往检测不出 If^[22], 其原因可能是: (1) 在注射部位 HFI 与组织形成不可逆性结合; (2) HFI 的灭活较快; (3) HFI 在血循环中的清除率较快^[12]。另外, HFI 易受鼻分泌物灭活^[1]。

干扰素诱生剂-聚肌胞 (PIC) 主要缺点在于诱生 If 的水平低。例如在 20 例中注入 2~40mg/kg, 仅 14 例检出 If, 而且仅为 32 单位/ml^[23]。又如在 15 例儿童中, 静滴 0.1~1.0mg/kg, 注射后 12~24 小时血清 If 峰值仅为 8~500 单位/ml, 48 小时后血清中已无 If 活力。注射后第 2~7 天出现低反应状态, 在此期间再注射 PIC, 血清中也不显出 If 活力^[24]。低反应状态的出现, 可能由于细胞在产生 If 时, 同时释放一种抑制物所致^[23]。在体外细胞培养中, 也有低反应状态。PIC 肌注后容易被核酸酶所破坏, 若与聚 L 赖氨酸及羧甲基纤维素形成复合物 (PICLC) 则较稳定。

副 作 用

人白细胞干扰素 (HLeI) 过敏反应: 见于静脉推注大剂量的时候, 曾报告 1 例快速静注 450 万单位后立即出现可逆性休克, 另 1 例于 90 分钟后出现过敏反应^[1,18]。这可能由于 If 作用于肥大细胞, 使后者脱颗粒而释放组胺之故^[25]。在试管内也观察到 If 可使白细胞释放组胺^[26]。虽然在静滴和肌注时未发现有过敏反应, 但一般在注射前都先作皮内试验, 剂量为 1,000 单位^[19]。

发热: 剂量超过 4.4 万单位/公斤体重/天时, 注射后 2~6 小时可有发热。注射首剂后发热最显著, 可达 38~40℃, 用阿司匹林 0.6 克每 4 小时 1 次, 仅能部分退热。发热随疗程延长而减轻, 7 天后一般不再发热。剂量在 17 万单位/公斤体重/天时, 可有恶心、呕吐、肌痛、寒战, 1 周后亦消失。使用粗制品时, 发热更明显, 制品越纯, 发热越轻。剂量超过 17 万单位/公斤体重/天时, 往往因疲乏与全身不适而需减量^[1,18,19]。

骨髓抑制: 剂量为 8.5 万单位/公斤体重/天时, 可引起白细胞、血小板和网状红细

胞减少。骨髓抑制为可逆性,与剂量相关,而与产品的纯度无关^[1]。白细胞 $>1,000$,血小板 >5 万的病例仍可使用^[13]。

局部反应:注射部位有1~2 cm直径有压痛之红斑,24小时后减退^[18]。

肝损害:在新生儿中,剂量为17万单位/公斤体重/天时,可引起SGOT升高,进食减少,体重停止增长。但疗程达1周以上时,则上述指标恢复正常^[18]。

人纤维母细胞干扰素(HFI)在发热反应和局部反应方面比HLeI为严重,有期可因高热而停药。一般剂量不超过10万单位/公斤体重/天。但在骨髓抑制方面则甚为少见^[25]。

干扰素诱生剂-聚肌胞(PIC)对人体基本无毒性,主要为发热反应。静滴0.1~1.0 mg/kg体重时,6~12小时后体温平均升高 2.5°C 。个别有持续48小时的白细胞减少^[24]。

外源性干扰素的疗效

对单纯疱疹病毒(HSV)性角膜炎 阿糖腺苷和疱疹净(IDU)等抗病毒药物对本病急性期有效,但易复发。从1963年开始应用If治疗本病以来,曾遭遇到不少失败。至1976年,才发现疗效的关键在于大剂量。例如 Sundmacher 等用HLeI 6,250单位/ml,每天3次共14天,治疗55例无效^[27]。后来用HLeI 300万单位/ml,每天2次,好转后改为3天1次,治疗22例HSV角膜炎。治疗3天后,治疗组愈合率96%,对照组56%,病毒分离率也低于对照组^[28]。Jones等用HLeI每天3次共7天,治疗68例本病。其复发率为:安慰剂组49%,1,100万单位/ml组30%,3,100万单位/ml组20%^[29]。现正计划用1亿单位/ml治疗多次复发病例。HFI对本病的疗效与HLeI相等^[12]。

预防三叉神经痛手术后 HSV 的再活化 为了预防三叉神经痛手术后,潜伏在神经节中的HSV被激活而复发。HO等在12例患者中,于术前1天及术后3天,每天肌注两次HLeI,每次3.5万单位/kg体重。结果治疗组仅5例手术后发病,安慰剂对照组11例中则有10例发病,而且病损发生较早、较大及较多^[12]。

对水痘带状疱疹病毒(VZV)感染 早期(1974) Jordan等用170~2,000万单位HLeI静脉及肌注治疗9例无效^[19]。Merigan等后来加大剂量再治疗90例,结果在疗程7天,头两天每天剂量为3,500万单位,以后每天1,700万单位的一组中取得疗效,表现为病损播散被抑制,内脏并发症减少^[30]。另外,Arvin等用HLeI 8.4~25.5万单位/kg体重治疗9例并发水痘的癌肿患儿,发生内脏并发症(肺炎)者仅2例,而对照组9例中有6例,其中3例为脑炎^[31]。

对上吸呼吸道病毒感染 1967年苏联 Soloviev等在流感开始流行5~7天内对2994人每人从鼻内喷入1,000单位HLeI 3~7天,发病者231(7.7%)例,而安慰剂对照组3129人中,发病者551(17.6%)例^[32]。1968年他们又在191例用流感病毒A2型攻击之前24及2小时用HLeI 1~10万单位喷鼻,结果可防止发病、排出病毒及血清抗体阳转。其后在苏联曾大规模应用于流感预防,1972年用了200万份,单莫斯科就用了10万份。最近,他们又用较大剂量来治疗流感患者,结果发热与头痛立即消退,呼吸道症状虽消

失较慢,但亦比对照组为快^[22]。而 Merigan 等用80万单位于流感病毒攻击前1天分16次喷鼻,在11例中仅见潜伏期延长24小时。他们认为这是因 If 剂量太小,而攻击病毒的量过大之故^[20]。后来又在16例中用1,400万单位 HLeI 分39次在用4型鼻病毒攻击前1天及后3天喷鼻,结果在减轻和防止发病以及减少排毒方面,与安慰剂对照组相比,有显著差别^[20]。最近,他们又证明, HFI 对预防鼻病毒感染无效^[12]。此外,在保加利亚^[38]和苏联^[34]也有报道用 HLeI 在现场治疗和预防儿童其他病毒性呼吸道感染有效者。

对巨细胞病毒 (CMV) 感染 在骨髓移植后感染 CMV 患者中,每天肌注100万单位 HLeI,可减少排毒^[11]。现正进行试验来防止致命的 CMV 性间质性肺炎^[12]。在先天性 CMV 感染的婴儿中,虽能减少排毒,但毒性太大,不能耐受^[35]。

对慢性乙型肝炎 自从 Greenberg 等^[36] (1976) 用 HLeI 治疗 DNA 聚合酶阳性的慢性乙型肝炎取得成功之后,各国学者继续作了大量的工作。截至1979年9月,美国斯坦福大学学者们已治疗了21例^[37]。病例选择标准是:(1) HBsAg 阳性持续1年以上;(2) 血清 DNA 聚合酶阳性3个月以上;(3) 肝活检确诊为慢性活动性肝炎;(4) 不伴有急性肝衰竭或暴发性肝炎;(5) 不同时使用免疫抑制治疗;(6) 治疗后观察6个月至1年。疗效分为3型:(1) I 型,血清 DNA 聚合酶和 HBsAg 持续阴转,转氨酶正常,肝活检慢性活动性肝炎病变消失,肝细胞内 HBsAg 和 HBcAg 染色阴转。(2) II 型,血清 DNA 聚合酶持续阴转, e 抗原消失, HBsAg 滴度下降4倍,肝细胞 HBcAg 染色阴转而 HBsAg 染色仍阳性。(3) III 型,治疗过程中 DNA 聚合酶正常,停药后又反跳至原来水平。21例中,6例女性,效果最好,其中4例单用 HLeI 取得 I~II 型疗效,另1例加用阿糖腺苷取得 III 型疗效。而在15例男性中,则仅1例单用 HLeI 取得 I 型疗效,其余皆为 III 型疗效,加用阿糖腺苷时,则2/3病例可获 I~II 型疗效。所用剂量为每天肌注42~1,200万单位,疗程为10天以内时,各项指标有暂时性抑制,疗程为1个月以上时,则疗效呈持续性^[38]。

但英国用300万单位/天共5~9周治疗5例,开始治疗后全部 DNA 聚合酶皆阴转,但在疗程当中即反跳^[12]。在荷兰用300万单位/天共14天治疗3例,在疗程中3例的 DNA 聚合酶皆阴转,但在停药后有两例反跳^[12]。

关于人纤维母细胞干扰素 (HFI), 自从比利时 Desmyter 等 (1976) 报道用1,000万单位隔天1次肌注,共7次,治疗1例,获得肝细胞内 HBcAg 减少的疗效之后^[39],比利时学者们继续用相似的剂量和疗程治疗了5例,结果在2例中 DNA 聚合酶的水平下降,3例 SGPT 下降^[12]。尽管用了很敏感的检测方法,在疗程中未能在血清内检出 If^[40]。Weimer 等在荷兰用 HFI 210~800万单位/天共2周治疗了3例,与对照组相比,除 SGPT 下降外各项指标无显著差别^[41]。Kingham 等在英国用 HFI 每天1,000万单位肌注,共14天,治疗2例。观察到抗-HBc 和双股 DNA 结合抗体滴度显著下降,但未检测 DNA 聚合酶^[42]。

总的来说,在慢性乙型肝炎的治疗上, HLeI 优于 HFI, 疗效与剂量及疗程有关。在显出疗效的病例中,往往先有短暂的 SGPT 升高,这可能由于 If 促进了细胞免疫之故^[37]。

暴发性肝炎 Desmyter 等曾用 HFI 每天300万单位共5天,然后隔天300万单位

维持, 治疗 5 例, 3 例死亡^[12]。Revel 用 HFI 每天 200~400 万单位共 8 天治疗 2 例, 1 例死亡^[12]。

狂犬病 在猴中, 感染狂犬病毒后 24 小时, 肌注 HLeI 110 万单位, 有 50% 的猴可避免发病, 若从鞘内注入, 则感染后 11 天仍有效^[43, 44], Merigan 等曾在 1 例狂犬病患者中用 HLeI 500 万单位从脑室内注入, 结果无效^[37]。到目前为止还未见有治疗成功者, 其原因可能是开始治疗不够早。

类风湿性关节炎 芬兰曾用 HLeI 治疗 6 例成人类风湿性关节炎, 与安慰剂对照组相比, 症状无改善^[45]。

骨肉瘤 (Osteogenic sarcoma) 在试管内, 该瘤细胞对 If 最敏感。主要通过抑制癌细胞 DNA 合成之故^[46]。瑞典 Strander 等用 HLeI 300 万单位, 每周 3 次, 疗程 1 年半, 治疗 38 例。随访 5 年, 73% 能避免转移, 对照组则仅为 35%^[7, 47]。

淋巴瘤 Merigan 等用 HLeI 每天 500 万单位共 30 天治疗 6 例非何杰金氏淋巴瘤, 其中 3 例为迅速进行性弥漫性组织细胞性淋巴瘤, 而经用过放疗与化疗者, 结果无效; 3 例为缓慢进行性结节性淋巴瘤过去未经任何治疗, 其中 2 例治疗后肿瘤缩小 80%, 1 例缩小 50%^[37, 48]。用 HLeF 每天 500 万单位治疗 1 例 IV 期 B 何杰金氏病, 可缓解半年^[47]。

其他肿瘤 Strander 等用 HLeI 治疗 7 例青少年喉部乳头状瘤, 结果完全消失^[7]。丹麦 Christophersen 等用 HLeI 治疗膀胱乳头状瘤有一定疗效^[49]。治疗乳腺癌 6 例和白血病 6 例, 有不同程度疗效^[7]。用 HLeI 每天 600 万单位治疗 1 例多发骨髓瘤也有缓解^[47]。

干扰素诱生剂的疗效

HSV 性角膜炎 聚肌胞 (PIC) 对急性发作的疗效与疱疹净相似, 但不能防止复发, 因此疗效不如外源性干扰素。例如 Guerra 等用 PIC 1mg/ml 滴眼每天 4~13 次治疗 21 例, 疗效与 12 例用 IDU 治疗者相等^[50]。Galin 等用相似方法治疗 19 例急性患者和 22 例慢性患者, 与用 IDU 治疗的 20 例急性和 22 例慢性患者相比, 急性期两组疗效相似但不能防止复发^[51]。Kaufman 等曾用梯洛龙 (Tilorone) 200mg/ml 每日滴眼 1 次, 但因有视力模糊的副作用而停用^[52]。

病毒性上呼吸道感染 Hill 等于鼻病毒攻击前 1 天用 PIC 7mg, 后 2~7 天每天用 3.5mg 滴鼻, 与 9 例对照组相比, 试验组 9 例的症状减轻, 排毒减少^[53]。但用同样方法对抗 A₂ 型流感病毒攻击则无效。后来用一种丁烷双胺 (Propanediamine) 化合物 CP20961, 25~30mg, 每天 3~4 次滴鼻, 对鼻病毒攻击也有预防效果, 但必须在感染前 1 天给药^[54, 51]。对流感病毒也无效。

疱疹病毒感染 Bellanti 曾用 PIC 0.1mg/kg/天静注共 11 天治疗 1 例新生儿 HSV 性脑炎, 结果有好转, 但在治疗前血清及脑脊液中已有高滴度之 If^[55]。但 Feldman 等在 24 例带状疱疹患者中, 局部应用 PIC 无效^[56]。Freeman 等用 PIC 静注 3~12mg/kg, 治疗 24 例带状疱疹也无效^[57]。

乙型肝炎病毒 (HBV) 感染 Purcell 等在 HBsAg 阳性的 2 只黑猩猩中, 用 PICLC 快速静滴, 每次 3mg/kg, 每天 1 次, 7 天后改隔天 1 次共 7 天, 半年后再用每天 1 次共 12 天, 然后隔天 1 次共 7 周。结果在治疗期间 DNA 聚合酶、e 抗原、HBsAg、肝细胞内的 HBsAg 和 HBcAg 皆阴转, 血中出现缺损的 Dane 颗粒^[68]。但未见在人体中有效的报告。

多发性神经炎 Engel 等用 PICLC 治疗 1 例慢性复发性多发性神经炎取得良效^[69]。

恶性肿瘤 Mathe 等用 PIC 静注, 每天 1mg/M² 共 8~16 天, 治疗 15 例急性淋巴细胞白血病, 有 5 例取得缓解^[69]。其他学者在许多恶性肿瘤患者中使用 If 诱生剂都只报告有无 If 诱生及副作用, 而不提疗效。

其他疾病 Guggenheim 等在 7 例脑病脂肪肝综合征、6 例亚急性硬化性全脑炎, 及先天性风疹与脊髓前角营养不良症各 1 例的儿童中用 PIC 0.1~1.0mg/kg 静滴, 疗效不佳^[24]。

小 结 与 展 望

外源性干扰素对多种病毒性感染和肿瘤有肯定的疗效, 而干扰素诱生剂的疗效则较差。If 的剂量和疗程对疗效有决定性的影响。产量不足仍然是进一步研究和推广的最大障碍。类淋巴母细胞 If 的大批生产将会很快解决治疗肿瘤所需的 If 供应问题。而最终的办法可能要依靠利用遗传工程来生产 If。各国学者正在朝这一方向而努力, 如苏联就曾利用大肠杆菌转译人 If mRNA 来生产 If^[62]。

参 考 文 献

- [1] Texas Rep Biol Med 35:173, 1977
- [2] Perspectives in Viro 9:249, 1975
- [3] 同上 9:269, 1975
- [4] 国外医学分子生物学分册 1:315, 1979
- [5] 同上 1:323, 1979
- [6] 同上 1:328, 1979
- [7] 中国医学科学院情报所资料: 国际干扰素研究动态
- [8] 国外医学分子生物学分册 1:331, 1979
- [9] Nature 273:759, 1978
- [10] Nature 279:742, 1976
- [11] Cell Immunol 36:220, 1978
- [12] J Inf Dis 139:109, 1979
- [13] Antimicrob Agents Chemother 13:566, 1978
- [14] Arch Viro 56:1, 1978
- [15] J Biol Chem 252:6585, 1977
- [16] N Engl J Med 300:42, 1979
- [17] 同上 298:1022, 1978

- [18] Texas Rep Biol Med 35:541, 1977
- [19] J Inf Dis 130:56, 1974
- [20] Lancet 1:563, 1973
- [21] Antimicrob Agents Chemother 14:596, 1978
- [22] Virol Abs 11:53, 1978
- [23] Ann Rev Microbiol 29:131, 1975
- [24] J Inf Dis 136:50, 1977
- [25] Lancet 2:47, 1977
- [26] JAMA 240:1272, 1978
- [27] J Inf Dis 133:160, 1976
- [28] Albrecht V Graafes: Arch Clin Exp Ophthal 201:39, 1976
- [29] Lancet 2:128, 1976
- [30] N Engl J Med 298:981, 1978
- [31] Antimicrob Agents Chemother 13:605, 1978
- [32] Bull WHO 41:683, 1969
- [33] Virol Abs 11:65, 1978
- [34] 同上 12:59, 1979
- [35] J Inf Dis 133:A205, 1976
- [36] N Engl J Med 295:517, 1976
- [37] 广东医学 1(2) 45, 1980
- [38] JAMA 239:1648, 1978
- [39] Lancet 2:645, 1976
- [40] 同上 1:451, 1978
- [41] 同上 2:8051, 1977
- [42] Gat 19:91, 1978
- [43] Virol Abs 11:65, 1978
- [44] J Inf Dis 135:846, 1977
- [45] Virol Abs 12:44, 1979
- [46] 同上 11:59, 1978
- [47] Texas Rep Biol Med 35:429, 1977
- [48] N Engl J Med 299:1449, 1978
- [49] Virol Abs 12:67, 1979
- [50] Ann N Y Acad Sci 173:823, 1970
- [51] Ann Ophthal 8:72, 1976
- [52] Proc Soc Exp Biol Med 137:357, 1971
- [53] JAMA 219:1179, 1972
- [54] J Inf Dis 138:531, 1978
- [55] J Pediat 78:136, 1971
- [56] Antimicrob Agents Chemother 8:289, 1975
- [57] J Med Virol 1:79, 1977
- [58] Lancet 2:757, 1976
- [59] Virol Abs 11:53, 1978

- [60] Rev Eur Etudes Clin Biol 15:671, 1970
 [61] Antimicrob Agents Chemotherap 15:269, 1979
 [62] Virol Abs 11:51, 1977



(插图说明):

图1 对照组动脉弓内膜的弹性纤维层(右上方白色线条系内膜厚度)。内膜下的短小平滑肌层有紧贴边缘的弹性纤维(白色短箭头)。地衣红染色 ×450

图2 对照组内膜下短层的平滑肌,右上可见肌细胞核成串排列。下方肌层渐次变长,胞核变大。内膜中有与表面垂直排列的梭形细胞。HE 染色 ×450

图3 对照组动脉弓内膜层中的异形细胞。HE 染色 ×950

图4 对照组动脉弓中膜,密集的弹性纤维紧附于平滑肌层表面,平滑肌层间的弹性纤维较细。地衣红染色 ×450

图5 毛冬青加胆固醇组的腹主动脉斑块的横切。斑块突入管腔并压迫中膜的平滑肌层,使它变薄及致密。地衣红染色 ×100

图6 斑块组织中的“平滑肌细胞”。HE 染色 ×950



更正:①第1期第51页表2以下表为准:

表2 两组亲属中患癌部位比较

部位	鼻咽癌组	对照组
鼻咽	14	2
肝	6	3
肺	4	2
胃	4	1
子宫	3	2
乳腺	2	0
肠	1	0
喉	1	0
其它	2	0
合计	37	10

②第1期141页第12行“尿氟”应为“牙氟”,第143页倒1行<0.05应为>0.05。