

α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识

申昆玲 尚云晓 张国成 徐保平 符州 曹玲 潘家华 农光民 刘长山 孙新 安淑华
刘瀚旻 李兴旺 蒋荣猛 郝创利 王莹

100045 北京, 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科(申昆玲、徐保平);
110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科(尚云晓); 300162 天津, 中国武警后勤学
院医学院儿童医院重症科(张国成); 400014 重庆医科大学附属儿童医院呼吸科(符州); 100020 北
京, 首都儿科研究所附属儿童医院呼吸内科(曹玲); 230001 合肥, 中国科学技术大学附属第一医
院儿科(潘家华); 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院儿科(农光民); 300211 天津医科大学
第二医院儿科(刘长山); 710032 西安, 第四军医大学第一附属医院儿科(孙新); 050031 石家庄, 河
北省儿童医院呼吸心内科(安淑华); 610041 成都, 四川大学华西第二医院儿科(刘瀚旻); 100015
北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心(李兴旺、蒋荣猛); 215003 苏州大学
附属儿童医院呼吸科(郝创利); 430016 武汉市儿童医院呼吸内科(王莹)

通信作者: 申昆玲, Email: kunlingshen1717@163.com; 尚云晓, Email: shangyunx@sina.com; 张国成,
Email: zhanguoch@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.17.000

Expert consensus on the rational application of interferon alpha in pediatrics Shen Kunling, Shang Yunxiao,
Zhang Guocheng, Xu Baoping, Fu Zhou, Cao Ling, Pan Jiahua, Nong Guangmin, Liu Changshan, Sun Xin, An Shuhua,
Liu Hanmin, Li Xingwang, Jiang Rongmeng, Hao Chuangli, Wang Ying

Department of Respiratory, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health,
Beijing 100045, China (Shen KL, Xu BP); Department of Pediatric Respiratory, Shengjing Hospital of China Medical U-
niversity, Shenyang 110004, China (Shang YX); Department of Critical Care, Children's Hospital, Medical College, Logis-
tics University of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China (Zhang GC); Department of Respiratory,
Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Fu Z); Department of Respiratory, Chil-
dren's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China (Cao L); Department of Pediatrics, the
First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China (Pan JH); Department of
Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China (Nong GM); Department
of Pediatrics, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China (Liu CS); Department of Pedia-
trics, the First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China (Sun X); Department of
Respiration and Cardiology, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China (An SH); Department of
Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Liu HM); Center of
Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China (Li XW, Jiang RM);
Department of Respiratory, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215003, Jiangsu Province, China (Hao
CL); Department of Respiratory Medicine, Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430016, China (Wang Y)

Corresponding author: Shen Kunling, Email: kunlingshen1717@163.com; Shang Yunxiao, Email: shangyunx@sina.com;
Zhang Guocheng, Email: zhanguoch@sina.com

干扰素(IFN)是一类具有广谱抗病毒、抗增殖和免疫调节活性的多功能细胞因子家族,根据结合受体不同,可以分为I型、II型和III型^[1],其中,I型IFN(主要为 α/β IFN)在机体控制病毒感染方面发挥重要作用。在自然情况下, α 干扰素(IFN α)是人类应对病毒感染非常重要的免疫保护性细胞因子^[2],其可诱导同种细胞产生抗病毒蛋白,形成抗病毒状态,限制病毒的进一步复制和扩散。但IFN α 是一个诱生蛋白,只有受到病毒等微生物感染后人体内细胞才会被诱导分泌出IFN α 。所以,天然IFN的抗病毒作用具有滞后性和暂时性的特点。由于儿童免疫功能尚不成熟,病毒更易抑制IFN α 的产生,导致儿童易发生病毒性感染^[3-5]。因此,一旦患儿诊断为病毒性感染,就应尽早给予外源性IFN α 以抑

制病毒复制,并增强免疫细胞清除病毒的能力,达到控制疾病进展的目的。

IFN α 作为一种广谱抗病毒药物和免疫调节剂,在临床上早已广泛用于治疗各种儿童病毒性感染^[6-13],但临床使用过程中IFN α 用药时机、给药剂量、给药途径和不良反应处理差异较大,仍不规范,尚需达成共识。目前我国尚无雾化吸入用IFN α 制剂的药品,临床用药过程中是将注射用IFN α 作为雾化制剂使用,即药品使用的适应证、剂量、患者群体和给药途径等不在药监部门批准的说明书范围之内,属于“超说明书用药”,因此必须纳入国家相关“超说明书用药”的管理,并遵循“超说明书用药”的原则和有关指南或共识而实施。使用注射用IFN α 制剂进行雾化吸入,应严格按照雾化吸入的管

理规范要求 and 专家共识进行正确操作。

为进一步规范其在儿科临床合理应用以发挥最佳疗效,本共识检索了国内外关于 IFN 应用的相关基础与临床研究文献,结合国内外诊疗指南、循证医学证据、医学教材和自身用药经验,经过国内相关领域专家认真筛选,共纳入 80 余篇文献,同时综合 16 位专家意见,最终达成共识,撰写本文,旨在为儿科临床医师提供 IFN α 合理用药的意见。

1 IFN α 的概况

IFN α 属于 I 型 IFN 家族,在我国批准上市的 IFN α 有 IFN α 2a、IFN α 2b 和 IFN α 1b 3 种亚型。IFN α 具有广谱抗病毒和免疫调节作用。它的广谱抗病毒作用并不是 IFN α 直接杀灭病毒,而是通过与人体细胞表面的受体结合,刺激细胞表达多种抗病毒蛋白,影响细胞代谢过程,包括降解病毒 RNA,并抑制病毒 RNA 和蛋白质的合成。由于抗病毒蛋白的作用不针对特异的病毒,因而,IFN α 具有广谱的抗病毒活性。对于未受病毒感染的细胞,IFN α 通过诱导细胞产生抗病毒蛋白而建立“抗病毒状态”,可以避免细胞受到病毒的感染^[14]。

IFN α 可以提升主要组织相容性复合体(MHC)I 抗原的表达水平,增加病毒抗原在感染细胞表面呈现,有利于机体免疫系统对感染病毒细胞的识别^[15];IFN α 通过作用抗原提呈细胞(APCs),增强 MHCII 的表达和抗原提呈功能^[16]。IFN α 还可以增强适应性免疫细胞的抗病毒功能,包括 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞和细胞毒 T 淋巴细胞反应来清除病毒。不过,也有研究显示在急性感染中,IFN α 免疫增强功能也可启动炎症反应和组织损伤,有可能会加重病情进展^[14,17-18]。因此,这些方面的机制还有待进一步深入研究。

2 IFN α 的给药途径

目前,IFN α 在儿科临床上应用的给药途径有多种方式,包括皮下和肌肉注射、雾化吸入、局部用药等。

2.1 皮下或肌肉注射 皮下或肌肉注射 IFN α 药物可全身分布,临床上用于治疗各种儿童病毒感染性疾病和血液系统疾病。注射 IFN α 后血清药物浓度达峰时间为 4~8 h,清除半衰期为 2.6~5.0 h^[19]。吸收入血的 IFN α 主要经肾脏分解代谢,少部分 IFN α 通过胆汁分泌和肝脏代谢消除^[20]。

注射 IFN α 可能会引起细胞因子的释放,包括肿瘤坏死因子(TNF) α 、白细胞介素(IL)-1、IL-2、IL-6 和 IFN γ ,从而出现发热、肌肉酸痛、寒战等一过性流感样症状^[21-22],因此在注射 IFN α 期间需要密切监视、干预和护理患儿出现的不良反应,提高患儿依从性,减少并发症,保障用药安全有效。

2.2 雾化吸入 雾化吸入 IFN α 药物主要分布于呼吸

道,用于治疗各种呼吸道病毒感染。实验研究结果显示雾化吸入 IFN α 1b 和 IFN α 2b 的生物活性保留率约为 96%,2 h 后肺组织中就有 IFN 分布,以后在肺组织中的含量逐渐增高,持续较高浓度约 12 h^[20,23];雾化吸入肺中的 IFN α 基本上在肺中分解代谢,清除半衰期为 8~12 h^[24]。Maasilta 等^[25]通过肿瘤患者吸入 IFN α 2b 研究,发现成人吸入 1 800 万 IU 血液中未见检测出 IFN α ,只有在吸入 6 000 万 IU 或更高剂量后 5 h,部分患者血液中可检测出 IFN,同时出现流感样症状。因此,雾化吸入 IFN α 能够到达肺,并发挥生物作用。临床应用结果也表明,相对于其他给药方式,雾化吸入 IFN α 更安全,不良反应发生率更低。

指南或共识^[26-27]推荐儿童雾化吸入 IFN α 的剂量:2~4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ (IFN α 1b),或 20 万~40 万 IU/ $(\text{kg}\cdot\text{次})$ (IFN α 2b)。在推荐剂量范围内雾化吸入的 IFN α 不会出现发热、寒战等流感样症状。2 项多中心临床研究显示:无论雾化吸入 IFN α 1b,还是雾化吸入 IFN α 2b,对于 2 岁以下的毛细支气管炎患儿均未见任何不良反应^[28-29],安全性较高。但需要特别指出,某些 IFN α 制剂含有的某些辅料成分对肺有损伤,并不适用于雾化吸入。

2.3 皮肤黏膜局部用药 IFN α 局部用药主要作用于涂抹部位,发挥抗病毒的作用。外用的 IFN 制剂主要有乳膏剂及凝胶剂、滴眼剂、喷雾剂等。临床主要用于儿童皮肤、眼睛和口腔等部位的病毒感染^[30-31]。但要注意 IFN 外用制剂中,有的辅料成分可能使儿童不耐受或有明显刺激性,引起过敏或较大的不良反应,并不适用于儿童。因此,有的外用的 IFN 制剂已经标明儿童禁用或慎用。

3 IFN α 的临床合理应用

3.1 毛细支气管炎 毛细支气管炎是 2 岁以下婴幼儿特有的呼吸道感染性疾病,多见于 1~6 月龄的小婴儿,流行病学研究表明,毛细支气管炎主要由病毒感染引起,包括呼吸道合胞病毒(RSV)、流感病毒(IV)、副流感病毒(PIV)、腺病毒、鼻病毒、肠道病毒和人类偏肺病毒等,其中,约 80% 系 RSV 感染,极少数可由肺炎支原体感染引起。

3.1.1 临床证据 赵德育等^[28]及尚云晓等^[29]开展的 2 项多中心研究均表明雾化吸入 IFN α 1b 和 IFN α 2b 治疗毛细支气管炎可显著提高治愈率和有效率,减轻患儿症状,缩短症状消失时间和总病程,且安全性好,未见任何不良反应。徐东等^[32]开展的多中心研究也证实雾化吸入 IFN α 2b 治疗毛细支气管炎安全有效。此外,国内有文献研究表明肌肉注射 IFN α 治疗毛细支气管炎,也可以显著缩短患儿发热、咳嗽、肺部啰音和呼吸困难等临床症状的持续时间^[33-34]。但美国 Chipps 等^[35]开展的

一项双盲随机对照研究结果显示,基础治疗组和肌肉注射 IFN 组疗效评估方面无显著差异。鉴于循证医学证据不充分,认为注射 IFN α 治疗毛细支气管炎的疗效有待进一步研究评估。

3.1.2 推荐方案 在常规抗炎、平喘、吸氧、补液等常规治疗基础上,首先推荐雾化吸入重组人 IFN α 抗病毒治疗,采用空气压缩或氧驱方法雾化,每次 20~40 IU/kg IFN α 2b 或每次 2~4 μ g/kg IFN α 1b,2 次/d,连续 5~7 d;对于无雾化设备的基层医院,也可以注射重组人 IFN α 抗病毒治疗,肌肉或皮下注射,10 万 IU/(kg·d) IFN α 2b 或 1 μ g/(kg·d) IFN α 1b,每日 1 次,连续 5 d。不建议常规使用抗生素,但合并细菌感染时或胸片提示有大片状阴影时,应考虑使用抗生素。

3.2 小儿病毒性肺炎 病毒是儿童社区获得性肺炎(CAP)的主要病原体之一。病毒性肺炎约占因肺炎住院患儿的 40%,且 2 岁以内的患儿所占比例最高,可达到 80%。病毒性肺炎多由上呼吸道病毒感染下行蔓延波及肺间质与肺泡所致,是导致儿童死亡的主要原因之一。临床上,引起病毒性肺炎常见的病毒包括 RSV、鼻病毒、IV 和腺病毒等。

3.2.1 临床证据 病毒性肺炎患儿早期及时抗病毒治疗,可以抑制病毒复制,抑制炎性反应系统的激活,减少组织免疫性损伤,是影响预后的关键因素^[36]。体外基础研究表明 IFN α 1b 具有抑制 RSV 的作用^[37],IFN α 2b 具有广泛抗呼吸道病毒的作用,包括 RSV、IV、PIV 和冠状病毒^[38],为临床应用提供理论基础。陈培丽等^[39]开展的多中心研究及多项单中心研究^[40-41]均证实肌肉注射 IFN α 1b 和 IFN α 2b 治疗小儿病毒性肺炎安全有效,总有效高达 95%~100%。与肌肉注射相比,雾化吸入 IFN α 1b 和 IFN α 2b 治疗小儿病毒性肺炎也具有很好的抗病毒作用^[9],雾化吸入 IFN α 能使得药物直接抵达肺组织病灶部位,且相对于注射给药停留时间较长,同时雾化吸入 IFN α 无注射引发的全身不良反应,可大剂量给药,因而能够发挥 IFN α 的速效、高效和长时间作用。靳秀红等^[42]和赵春利^[43]研究均证实雾化吸入 IFN α 1b (每次 20 μ g,2 次/d)或 IFN α 2b (每次 50 万 IU,2 次/d)治疗婴幼儿病毒性肺炎疗效优于肌肉注射 IFN α 1b (每次 10~20 μ g,1 次/d)或肌肉注射 IFN α 2b (每次 100 万 IU,1 次/d)。

3.2.2 推荐方案 病毒性肺炎的患儿需要在综合临床处理的基础上,雾化吸入或注射 IFN α 抗病毒治疗,具体方案为:雾化吸入 IFN α 1b 注射液:每次 1~2 μ g/kg (轻型肺炎),每次 2~4 μ g/kg (重症肺炎)或雾化吸入 IFN α 2b 注射液:每次 10 万~20 万 IU/kg (轻型肺炎),每次 20 万~40 万 IU/kg (重症肺炎),2 次/d,疗程 5~7 d;肌肉注射 IFN α 1b 注射液:每次 1 μ g/kg (轻型肺炎),

每次 2 μ g/kg (重症肺炎)或肌肉注射 IFN α 2b 注射液,每次 10 万 IU/kg,1 次/d,疗程 5~7 d。基于雾化吸入 IFN α 疗效优于肌肉注射,建议首选雾化吸入 IFN α 抗病毒治疗。

应用 IFN α 治疗的疾病仅是常见病毒性肺炎,对于新发病毒感染性疾病,如重症急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)等急性重症病毒性肺炎,不建议注射 IFN α 抗病毒治疗此类疾病,避免 IFN α 激活细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL 细胞)攻击带有病毒的肺泡细胞而致患儿发生肺功能衰竭的风险。但 IFN α 具有良好地体外抑制 SARS、MERS 冠状病毒和 IV 的作用^[44-47],可采用雾化吸入方式进行抗病毒治疗。

3.3 小儿疱疹性咽峡炎 疱疹性咽峡炎为小儿急性上呼吸道感染的一种特殊类型,好发生于 1~7 岁儿童。主要由柯萨奇 A 组病毒引起,柯萨奇 B 组病毒、埃可病毒、肠道病毒(EV)71 也可引起该病。

3.3.1 临床证据 多项单中心临床研究表明,雾化吸入 IFN α 2b 可显著改善患儿咽痛情况,缩短患儿发热、疱疹或溃疡消退时间,且安全性好,早期应用效果更佳^[48-51]。有研究表明雾化吸入 IFN α 1b 可减轻感染部位的炎性反应,起到缩短热程,促进疱疹消退的作用^[52-54]。此外,口咽部病灶局部 IFN α 2b 喷雾治疗疱疹性咽峡炎也取得较好的临床疗效。

3.3.2 推荐方案 在对症处理和预防并发症的基础上,雾化吸入 IFN α 1b:每次 1~2 μ g/kg,2 次/d,疗程 3~5 d;或雾化吸入 IFN α 2b,每次 10 万~20 万 IU/kg,2 次/d,疗程 3~5 d。

3.4 儿童手足口病 手足口病是由 EV 引起的急性传染病,以柯萨奇 A 组 16 型(CoxA16)、EV71 多见,多发生于学龄前儿童,尤以 3 岁以下年龄组发病率最高,并有较高的病死率。

3.4.1 临床证据 多个临床研究已经证实,肌肉注射 IFN α 1b 和 IFN α 2b 治疗手足口病在体温恢复、皮疹消退时间和住院时间的疗效方面显著优于静脉滴注利巴韦林^[55-56]。此外,有研究显示雾化吸入 IFN α 在口腔疱疹疼痛缓解时间和溃疡愈合时间方面均明显短于单用利巴韦林^[57],且雾化吸入 IFN α 方式治疗手足口病疗效相当或略优于注射 IFN α 的方式^[58-59]。在手、足和臀部皮疹处涂抹 IFN α 乳膏或 IFN α 2b 局部喷雾治疗也可加快局部皮疹的消退。

3.4.2 推荐方案 雾化吸入 IFN α 1b:每次 1~2 μ g/kg (轻型),每次 2~4 μ g/kg (重型),2 次/d,疗程 3~7 d;或肌肉注射 IFN α 1b:每次 1 μ g/kg (轻型),每次 2 μ g/kg (重型),1 次/d,疗程 3~5 d;或雾化吸入 IFN α 2b,每次 10 万~40 万 IU/kg,1~2 次/d,疗程 3~7 d;或注射 IFN α 2b:每次 10 万 IU/kg,1 次/d,疗程 3~5 d。病毒所

致的皮肤黏膜处皮疹,可用 IFN α 局部涂抹或 IFN α 2b 喷雾剂局部喷洒。

3.5 儿童 EB 病毒 (EBV) 感染性相关疾病 EBV 属疱疹病毒科,在人群中感染非常普遍,90% 以上的成人血清 EBV 抗体阳性。EBV 与鼻咽癌、霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、胃癌、移植后淋巴增生症等多种肿瘤的发生密切相关。儿童常见非肿瘤性 EBV 感染疾病包括传染性单核细胞增多症 (IM)、EBV 相关噬血淋巴组织细胞增生症 (EBV-HLH)。

3.5.1 临床证据 临床上 IFN α 治疗儿童非肿瘤性 EBV 感染疾病有 IM、血小板减少性紫癜和 EBV-HLH。李海峰^[60]用 IFN α (100 万 IU,肌肉注射,疗程 5 d)联合更昔洛韦治疗 IM,结果显示联合治疗组患儿的退热时间、淋巴结肿大消退时间及异型淋巴细胞消失时间较单用更昔洛韦对照组明显缩短;同样 2 项单中心研究也发现^[61-62],在阿昔洛韦治疗基础上,联合肌注 IFN α 2b,10 万 IU/(kg·d)或 IFN α 1b,1 μ g/(kg·d),治疗 1 周,可显著提高儿童 IM 临床疗效。亦有文献报道 IM 患儿在一般对症治疗基础上,加用 IFN α 雾化吸入可显著改善 IM 临床症状,显著缩短异常淋巴细胞消失时间及退热时间,提高 IM 临床治疗效果^[63-64]。

Sakai 等^[65]采用皮下注射 IFN α 2b 治疗慢性活动性 EBV (CAEBV)感染伴 T 淋巴细胞增生性疾病 (10 万 IU/kg,每周 3 次),可以抑制 T 淋巴细胞增殖性疾病 (T-LPD)和 B 淋巴细胞增殖性疾病 (B-LPD)克隆的发展,但不能完全清除细胞内的 EBV。常静等^[66]注射 IFN α 1b 治疗水疱病样 CAEBV 感染伴 NK 淋巴细胞增生性疾病也获得了部分临床疗效。Estlin 等^[67]注射 IFN α 2b 联合丙种球蛋白治疗 2 例 EBV-HLH 患者,获得成功治愈 (300 万 IU/m²,每周 3 次,疗程 1 年)。

3.5.2 推荐方案 IM 患儿在常规处理的基础上,肌肉注射:IFN α 1b,每次 1~2 μ g/kg,1 次/d,5~7 d;或 IFN α 2b,每次 10 万 IU/kg,1 次/d,5~7 d;雾化吸入:IFN α 1b,每次 2~4 μ g/kg,2 次/d,5~7 d;或 IFN α 2b,每次 20 万~40 万 IU/kg,2 次/d,5~7 d。同时建议阿昔洛韦或更昔洛韦联合抗病毒治疗。

3.6 儿童慢性乙型肝炎 (CHB) 乙型肝炎病毒 (HBV)感染可致儿童出现急性乙型肝炎和 CHB,CHB 是指 HBV 存在 6 个月以上的感染。感染时的年龄是影响慢性化的最主要因素,在围生期和婴幼儿时期感染 HBV 者中,分别有 90% 和 25%~30% 将发展成慢性感染,而 5 岁以后感染者仅有 5%~10% 发展为慢性感染。我国 HBV 感染患儿多为围生期或婴幼儿时期感染。HBV 的持续感染会导致患儿出现肝纤维化和肝硬化,部分会进展为原发性肝癌^[68-69]。

儿童 CHB 一旦确诊,就要接受定期随访和监控。

CHB 患儿出现丙氨酸氨基转移酶 (ALT)持续异常、血清 HBV DNA 水平较高或 ALT 正常但肝组织学显示炎症 II 级或中度以上纤维化的指征,表明 CHB 患儿进入免疫活动期,需要及时有效地抗病毒治疗。目前可用于儿童抗 HBV 治疗的药物仅有 IFN α 及部分核苷 (酸)类似物,美国食品药品监督管理局 (USFDA) 批准 IFN α 可用于 1 岁以上儿童。

3.6.1 临床证据 到目前为止,IFN α 是治疗儿童 CHB 的首选用药之一,其疗效与儿童年龄相关,年龄越小疗效越好,因此建议儿童 CHB 应及早给予 IFN α 治疗。Kobak 等^[70]和 Burczynska 等^[71]小样本研究显示 IFN α 治疗 5 周岁以前乙型肝炎 E 抗原 (HBeAg) 阳性 CHB 患儿乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 清除率高达 70% 以上。朱世殊等^[72]研究显示 IFN α 治疗 1~3 周岁和 3~7 周岁 HBeAg 阴性 CHB 患儿的 HBsAg 清除率分别为 73% 和 9%,提示 HBeAg 阴性 CHB 患儿在 3 周岁以前采用 IFN α 抗病毒治疗效果更好。2 项单中心研究显示 IFN α 加用核苷酸类似物治疗 CHB 患儿可以提高疗效,且单用 IFN α 应答不佳的 CHB 患儿加用核苷酸类似物,47.1% 的患儿而获得完全应答^[73-74]。

3.6.2 推荐方案^[68,75] IFN α 是经过临床试验证明可安全用于儿童 CHB 治疗,推荐剂量为每次 600 万 IU/m² 体表面积,最大可达每次 1 000 万 IU/m² 体表面积,3 次/周,疗程 48 周。

3.7 儿童丙型肝炎 儿童感染丙型肝炎病毒 (HCV) 后,自然清除率极低,54%~86% 可形成慢性丙型肝炎 (CHC)。CHC 病情通常较为隐匿,仅有轻微的肝功能异常、炎性反应和纤维化,但随着 HCV 的持续感染,5%~10% 可能在成长期间发生肝硬化,2%~5% 可能在成年期进展为肝癌^[76-77]。因此,为了减轻疾病进展对儿童造成严重的晚期伤害,坚持有效的抗病毒治疗是必要的。

3.7.1 临床证据 目前我国丙型肝炎防治指南 (2015 年版) 仅推荐 IFN α 和聚乙二醇干扰素 α (PEG-IFN α) 用于治疗 2 岁以上患儿,疗效与成人相当^[78]。由于直接抗病毒药物 (DAAs) 是否适宜在儿童中应用暂不确定,尚需要进一步的研究数据证实。

3.7.2 推荐方案^[79-80] IFN α 用于 CHC 患儿的推荐剂量为 3 次/周,皮下或肌肉注射;PEG-IFN α 2b 使用剂量 60 μ g/(m²·周)或 PEG-IFN α 2a 使用剂量 180 μ g/(1.73 m²·周),皮下注射;同时联合利巴韦林 [15 mg/(kg·d)]。基因 1 型和 4 型治疗 48 周,2 型和 3 型治疗 24 周。

4 IFN α 的安全性和不良反应

IFN α 不良反应与给药途径密切相关,雾化吸入及局部用药安全性较高,无明显不良反应发生。但大剂量

肌肉注射 IFN α 治疗(如剂量每次 $>2 \mu\text{g}/\text{kg}$, 给药 2 ~ 3 h)可能会引起多种不良反应。这些不良反应通常是一过性、可逆的和可处理的,其中一些不良反应会影响儿童用药的依从性及疗程的完成,从而影响抗病毒疗效。

4.1 不良反应及处理^[26,81-83]

4.1.1 流感样症状群 见于肌肉注射的患儿,临床表现为发热、寒战、头痛、肌肉酸痛和乏力等,个别患儿可出现恶心、呕吐。程度与患儿个体相关,大多发生在开始注射的前 3 次。预防措施为多饮水、多休息,包括足够睡眠,也可在注射前 0.5 ~ 1.0 h 服用扑热息痛等解热镇痛药。

4.1.2 骨髓抑制 见于大剂量或长期肌肉注射的患儿。主要表现为外周血白细胞(中性粒细胞)和血小板减少,血红蛋白可下降,常见于用药 2 周 ~ 2 个月,3 个月则趋于稳定,停药后白细胞计数可迅速回升至基线水平。处理方法:用 IFN 初期,应每 2 ~ 4 周检测血象,必要时口服升白细胞或升血小板药物。如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.75 \times 10^9/\text{L}$,血小板 $< 50 \times 10^9/\text{L}$,需要 IFN 减量,1 ~ 2 周复查;如复查时显示血常规数值恢复正常,则逐渐增加至原剂量。如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.5 \times 10^9/\text{L}$,血小板 $< 30 \times 10^9/\text{L}$,则须停用 IFN α ,必要时可给予重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

4.1.3 精神异常 精神异常较少见。表现为抑郁、妄想症、重度焦虑等精神病症状。因此,使用 IFN 前应评估患儿的精神状况,治疗过程中也应密切观察;尽管抗抑郁药可缓解此类不良反应,但对儿童需要特别谨慎使用。如果出现精神异常症状,应及时停用 IFN α 。

4.1.4 其他不良反应 其他罕见不良反应包括肾脏损害、心律失常、视网膜病变等,应停止 IFN α 治疗。

4.2 IFN α 使用禁忌证 肝功能失代偿者、有精神病史者、有症状的心脏病者及再生障碍性贫血患儿。

5 雾化吸入 IFN α 应注意的问题

5.1 慎用 新生儿及 2 月龄以下小儿;因目前尚无雾化吸入重组人 IFN α 的临床研究报告。

5.2 禁用 对重组人 IFN α 或制剂辅料成分有过敏史者;患有严重的呼吸衰竭、有心脏疾病或癫痫及患有其他严重疾病而不能耐受者。

5.3 特殊剂型 如滴眼剂、滴鼻剂、气雾剂、喷雾剂及长效注射用 IFN 不可雾化吸入。

5.4 含有特殊辅料成分 IFN α 辅料成分中含有防腐剂(如酚、苯甲醇、苯甲酸及其化合物或亚硝酸盐等)、含有羟乙基淀粉、纤维素及其衍生物或含有其他辅料成分但无足够的临床资料证明雾化吸入是安全的 IFN 注射剂,均不适宜用于雾化吸入,以避免造成呼吸道黏膜的损害和炎症^[84-88]。

5.5 雾化器要求 IFN α 雾化不宜应用超声雾化器作为药物雾化动力装置,推荐采用喷射式雾化器。

5.6 配伍 IFN α 不可与某些酶(如糜蛋白酶)、乙酰半胱氨酸及异丙托溴铵合用^[89]。

6 展望

综上所述,国内外多个临床研究已经证实 IFN α 作为一种广谱的抗病毒药物,用于治疗儿童病毒感染性疾病,并取得了一定的治疗效果。其中肌肉注射给药方式在临床中更为常见;雾化吸入给药治疗呼吸系统病毒性疾病及手足口病等有较好的疗效和安全性,不良反应少,患儿依从性好。但对 IFN α 不同给药方式、给药剂量及治疗疗程,循证医学证据仍不充足,尚需要进一步扩大临床研究的样本量,进行大规模多中心的临床研究,以获得更多的循证医学证据。此外,还有文献报道 IFN 用于其他疾病的治疗,如小儿病毒性脑炎、流行性腮腺炎、病毒性心肌炎、病毒性肠炎、麻疹和水痘及儿童肿瘤的治疗,但相关文献样本量少,尚缺乏基础研究和多中心的临床研究证实其可靠的疗效与安全性。

参考文献

- [1] de Weerd NA, Nguyen T. The interferons and their receptors--distribution and regulation [J]. Immunol Cell Biol, 2012, 90 (5): 483-491. DOI: 10.1038/icc.2012.9.
- [2] Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency [J]. Nat Genet, 2003, 33 (3): 388-391. DOI: 10.1038/ng1097.
- [3] Pitkäranta A, Karma P, Hovi T. Deficiency in interferon production by leukocytes from children with recurrent respiratory infections [J]. Clin Diagn Virol, 1993, 1 (2): 101-108.
- [4] Vaněček K, Lehovcová A, Hlousková Z. Deficiency of interferon production in children with recurrent respiratory diseases [J]. Czech Med, 1990, 13 (2-3): 64-70.
- [5] Paganelli M, Stephenne X, Sokal EM. Chronic hepatitis B in children and adolescents [J]. J Hepatol, 2012, 57 (4): 885-896. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.036.
- [6] Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial [J]. Gastroenterology, 1998, 114 (5): 988-995.
- [7] Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment [J]. Ann Transl Med, 2017, 5 (3): 37. DOI: 10.21037/atm.2016.11.52.
- [8] Kelly DA, Haber B, Gonzalez-Peralta RP, et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with interferon alfa-2b plus ribavirin [J]. J Viral Hepat, 2012, 19 (4): 263-270. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01544.x.
- [9] 李丽华, 黄秋芳, 代文琼, 等. 不同剂量重组人干扰素 $\alpha 2\text{b}$ 注射液雾化吸入治疗小儿病毒性肺炎临床疗效的对比研究 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2017, 25 (8): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.08.020.
- Li LH, Huang QF, Dai WQ, et al. Comparative study for clinical effect in treating children with viral pneumonia of aerosol inhalation of different doses of recombinant human interferon $\alpha 2\text{b}$ injection [J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis, 2017, 25 (8): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.08.020.
- [10] 水申星. 重组人干扰素 $\alpha 2\text{b}$ 雾化治疗毛细支气管炎近期疗效与远期预后评价 [J]. 基层医学论坛, 2017, 21 (22): 2912-2913. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2017.22.018.
- Shui SX. Short term efficacy and long-term prognosis of recombinant human interferon alpha 2b atomization in the treatment of bronchiolitis [J]. Med Forum, 2017, 21 (22): 2912-2913. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2017.22.018.
- [11] Solomon T, Dung NM, Wills B, et al. Interferon alfa-2a in Japanese encephalitis: a randomised double-blind placebo-controlled trial [J].

- Lancet, 2003, 361 (9360) : 821-826.
- [12] 张小丹, 田亚坤, 熊芳, 等. 重组人干扰素 α -2b 注射液雾化吸入治疗儿童手足口病的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2014, 29 (4) : 404-407. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-5515. 2014. 04. 019.
- Zhang XD, Tian YK, Xiong F, et al. Clinical observation of recombinant human interferon α -2b injection by aerosol inhalation in treatment of hand-foot-mouth disease of children [J]. *Drugs Clin*, 2014, 29 (4) : 404-407. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-5515. 2014. 04. 019.
- [13] 弓育梅. 干扰素雾化治疗疱疹性咽峡炎的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3 (20) : 4080-4081. DOI: 10. 16281/j. cnki. joeml. 2016. 20. 108.
- Gong YM. Interferon atomization treatment curative effect observation of herpangina [J]. *J Clin Med Lit (Electronic Ed)*, 2016, 3 (20) : 4080-4081. DOI: 10. 16281/j. cnki. joeml. 2016. 20. 108.
- [14] Samuel CE. Antiviral actions of interferons [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14 (4) : 778-809. DOI: 10. 1128/CMR. 14. 4. 778-809. 2001.
- [15] Sugita K, Miyazaki J, Appella E, et al. Interferons increase transcription of a major histocompatibility class I gene via a 5' interferon consensus sequence [J]. *Mol Cell Biol*, 1987, 7 (7) : 2625-2630.
- [16] Pisapia L, Pozzo GD, Barba P, et al. Contrasting effects of IFN α on MHC class II expression in professional vs. nonprofessional APCs; role of CIITA type IV promoter [J]. *Results Immunol*, 2012, 2 : 174-183. DOI: 10. 1016/j. rinim. 2012. 09. 001.
- [17] Seo YJ, Hahn B. Type I interferon modulates the battle of host immune system against viruses [J]. *Adv Appl Microbiol*, 2010, 73 : 83-101. DOI: 10. 1016/S0065-2164 (10) 73004-5.
- [18] McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, et al. Type I interferons in infectious disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15 (2) : 87-103. DOI: 10. 1038/nri3787.
- [19] Bornemann LD, Spiegel HE, Dziewanowska ZE, et al. Intravenous and intramuscular pharmacokinetics of recombinant leukocyte A interferon [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985, 28 (4) : 469-471.
- [20] 刘鉴峰, 刘金剑, 褚丽萍, 等. 雾化吸入干扰素 α 1b 在兔体内的分布及代谢途径[J]. 医药导报, 2013, 32 (1) : 1-5. DOI: 10. 3870/yjdb. 2013. 01. 001.
- Liu JF, Liu JJ, Chu LP, et al. Biodistribution and metabolic pathway of interferon- α 1b administered by aerosol inhalation in rabbits [J]. *Herald Med*, 2013, 32 (1) : 1-5. DOI: 10. 3870/yjdb. 2013. 01. 001.
- [21] Taylor JL, Grossberg SE. The effects of interferon alpha on the production and action of other cytokines [J]. *Semin Oncol*, 1998, 25 (Suppl 1) : s23-29.
- [22] Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, et al. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (17) : 3703-3718. DOI: 10. 1200/JCO. 2002. 03. 052.
- [23] 王兵, 程婷, 卢晨, 等. 雾化给药对重组人干扰素- α 2b 生物活性和分子结构的影响[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23 (3) : 1-5. DOI: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2017. 03. 001.
- Wang B, Cheng T, Lu C, et al. Effects of aerosolized administration on biological activity and molecular structure of recombinant human interferon alpha 2b [J]. *J Pediatr Pharm*, 2017, 23 (3) : 1-5. DOI: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2017. 03. 001.
- [24] Wyde PR, Wilson SZ, Kramer MJ, et al. Pulmonary deposition and clearance of aerosolized interferon [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1984, 25 (6) : 729-734.
- [25] Maasilta P, Halme M, Mattson K, et al. Pharmacokinetics of inhaled recombinant and natural alpha interferon [J]. *Lancet*, 1991, 337 (8737) : 371.
- [26] 申昆玲, 张国成, 尚云晓, 等. 重组人干扰素- α 1b 在儿科的临床应用专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30 (16) : 1214-1219. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2015. 16. 006.
- Shen KL, Zhang GC, Shang YX, et al. Specialists consensus on pediatric clinical application of recombinant human interferon- α 1b [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2015, 30 (16) : 1214-1219. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2015. 16. 006.
- [27] 申昆玲, 洪建国, 于广军. 儿童雾化中心规范化管理指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 22.
- Shen KL, Hong JG, Yu GJ. A guide to standardized management of children atomization center [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2014: 22.
- [28] 赵德育, 刘红霞, 刘峰, 等. 雾化吸入重组人干扰素 α 2b 治疗小儿毛细支气管炎有效性和安全性的随机对照多中心研究 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31 (14) : 1095-1100. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 14. 013.
- Zhao DY, Liu HX, Liu F, et al. Multicenter and random clinical study on efficacy and safety of atomization inhalation recombinant human interferon α 2b in treatment of children with bronchiolitis [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2016, 31 (14) : 1095-1100. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 14. 013.
- [29] 尚云晓, 黄英, 刘恩梅, 等. 雾化吸入重组人干扰素 α 1b 治疗小儿急性毛细支气管炎多中心研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29 (11) : 840-844. DOI: 10. 7504/ek2014110611.
- Shang YX, Huang Y, Liu EM, et al. A multicenter clinical study on the treatment for children's acute bronchiolitis by nebulized recombinant human interferon α 1b [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2014, 29 (11) : 840-844. DOI: 10. 7504/ek2014110611.
- [30] Lin H, Huang L, Zhou J, et al. Efficacy and safety of interferon- α 2b spray in the treatment of hand, foot, and mouth disease: a multicenter, randomized, double-blind trial [J]. *Arch Virol*, 2016, 161 (11) : 3073-3080. DOI: 10. 1007/s00705-016-3012-7.
- [31] 顾锦章, 王伯仁. 外用维 A 酸乳膏和干扰素软膏治疗儿童扁平疣疗效观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2007, 23 (10) : 920. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-1157. 2007. 10. 052.
- Gu JZ, Wang BR. Efficacy of external use of vitamin A cream and interferon ointment in the treatment of verruca plana in children [J]. *Chin J Lepr Skin Dis*, 2007, 23 (10) : 920. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-1157. 2007. 10. 052.
- [32] 徐东, 许华平, 胡俊杰, 等. 雾化吸入重组人干扰素 α -2b 治疗婴幼儿毛细支气管炎的多中心研究 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31 (22) : 4770-4771. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2016. 22. 64.
- Xu D, Xu HP, Hu JJ, et al. A multicenter study on the treatment for infant acute bronchiolitis by nebulized recombinant human interferon α -2b [J]. *Chin J Mater Child Health Care*, 2016, 31 (22) : 4770-4771. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2016. 22. 64.
- [33] 陈艳丽, 蔡宇红. 沙丁胺醇、布地奈德雾化吸入联合干扰素肌注治疗毛细支气管炎疗效观察 [J]. 四川医学, 2010, 31 (3) : 381-382. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-0501. 2010. 03. 051.
- Chen YL, Cai YH. Efficacy of inhalation of salbutamol and budesonide combined with interferon intramuscular injection in the treatment of bronchiolitis [J]. *Sichuan Med J*, 2010, 31 (3) : 381-382. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-0501. 2010. 03. 051.
- [34] 吴静, 黄萍. 干扰素 α -2b 治疗毛细支气管炎的疗效分析 [J]. 现代医药卫生, 2011, 27 (6) : 821-822.
- Wu J, Huang P. Study on effect of IFN α -2b in treating bronchiolitis [J]. *J Mod Med Health*, 2011, 27 (6) : 821-822.
- [35] Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2A-interferon for treatment of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1993, 12 (8) : 653-658.
- [36] Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2009, 339 : b3172. DOI: 10. 1136/bmj. b3172.
- [37] 李雅慧, 张国成, 许东亮. 雾化吸入干扰素 α -1b 对呼吸道合胞病毒治疗的实验研究 [J]. 西北国防医学杂志, 2010, 31 (3) : 203-205.
- Li YH, Zhang GC, Xu DL. Treatment of respiratory syncytial virus by the nebulization of IFN α -1b [J]. *Med J Natl Defending Forces Northwest China*, 2010, 31 (3) : 203-205.
- [38] 王辉强, 马琳琳, 蒋建东, 等. 重组人干扰素 α 2b 体外广谱抗呼吸道病毒药理学研究 [J]. 药理学报, 2014, 49 (11) : 1547-1553. DOI: 10. 16438/j. 0513-4870. 2014. 11. 017.
- Wang HQ, Ma LL, Jiang JD, et al. Recombinant human interferon alpha 2b broad-spectrum anti-respiratory viruses pharmacodynamics study *in vitro* [J]. *Acta Pharm Sin*, 2014, 49 (11) : 1547-1553. DOI: 10. 16438/j. 0513-4870. 2014. 11. 017.
- [39] 陈培丽, 张廷熹, 胡英慧, 等. 重组人干扰素- α 1b 治疗小儿病毒性肺炎多中心临床随机对照研究 [J]. 临床儿科杂志, 2005, 23 (4) : 244-245. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2005. 04. 019.
- Chen PL, Zhang TX, Hu YH, et al. Multicenter clinical randomized controlled trial of recombinant human interferon- α 1b in the treatment of viral pneumonia in children [J]. *J Clin Pediatr*, 2005, 23 (4) : 244-245. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2005. 04. 019.
- [40] 郭瑜. 干扰素 α -2b 联合利巴韦林治疗呼吸道合胞病毒肺炎 90 例疗效观察 [J]. 海南医学, 2010, 21 (11) : 35-36. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2010. 11. 014.
- Guo Y. IFN α -2b combined with ribavirin in the treatment of respiratory syncytial virus pneumonia (90 cases be reported) [J]. *Hainan Med J*, 2010, 21 (11) : 35-36. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2010. 11. 014.

- 014.
- [41] 李庆文. 肌注干扰素治疗婴幼儿病毒性肺炎疗效分析[J]. 医学理论与实践, 2010, 23(1): 79-80. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-7585. 2010. 01. 053.
Li QW. Therapeutic effect of intramuscular injection of interferon on infants with viral pneumonia[J]. J Med Theor Pract, 2010, 23(1): 79-80. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-7585. 2010. 01. 053.
- [42] 靳秀红, 汤昱, 梁利红, 等. 重组人干扰素 α 1b 不同给药方式治疗儿童病毒性肺炎的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25(28): 2607-2610. DOI: 10. 6039/j. issn. 1001-0408. 2014. 28. 05.
Jin XH, Shang Y, Liang LH, et al. Clinical observation of rh-interferon α 1b for pediatric virus pneumonia with different administration routes [J]. China Pharm, 2014, 25(28): 2607-2610. DOI: 10. 6039/j. issn. 1001-0408. 2014. 28. 05.
- [43] 赵春利. 干扰素雾化吸入治疗婴幼儿支气管肺炎 125 例疗效观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13(8): 84-85. DOI: 10. 15912/j. cnki. gocm. 2015. 08. 058.
Zhao CL. Therapeutic effect of inhalation of interferon in the treatment of 125 children with bronchial pneumonia[J]. Guide Chin Med, 2015, 13(8): 84-85. DOI: 10. 15912/j. cnki. gocm. 2015. 08. 058.
- [44] 隋红, 王轶文, 程晓耕. 重组人干扰素 α 2b 抗流感病毒的研究[J]. 生物化学杂志, 2007, 24(1): 53-54. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-1736. 2007. 01. 017.
Sui H, Wang YW, Cheng XG. Study of recombinant Interferon- α 2b immunized by nasal mucosal against influenza virus[J]. J Biol, 2007, 24(1): 53-54. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-1736. 2007. 01. 017.
- [45] Stifter SA, Bhattacharyya N, Pillay R, et al. Functional Interplay between Type I and II Interferons Is Essential to Limit Influenza A Virus-Induced Tissue Inflammation [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(1): e1005378. DOI: 10. 1371/journal. ppat. 1005378.
- [46] 段招军, 张丽兰, 谢志萍, 等. 不同型别重组人干扰素在细胞培养上抗 SARS 病毒的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2003, 17(3): 205-208. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9279. 2003. 03. 001.
Duan ZJ, Zhang LL, Xie ZP, et al. Anti-SARS virus activities of different recombinant human interferons in cell culture system[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2003, 17(3): 205-208. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9279. 2003. 03. 001.
- [47] Yao Y, Bao L, Deng W, et al. An animal model of MERS produced by infection of rhesus macaques with MERS coronavirus[J]. J Infect Dis, 2014, 209(2): 236-242. DOI: 10. 1093/infdis/jit590.
- [48] 覃薇, 于波. 重组人干扰素 α -2b 雾化吸入联合开喉剑治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床研究[J]. 中国医药指南, 2017, 15(9): 26-27. DOI: 10. 15912/j. cnki. gocm. 2017. 09. 020.
Qin W, Yu B. Clinical study of recombinant human interferon α -2b aerosol inhalation combined with kaihoujian in the treatment of herpes simplex angina[J]. Guide Chin Med, 2017, 15(9): 26-27. DOI: 10. 15912/j. cnki. gocm. 2017. 09. 020.
- [49] 王玉春. 干扰素 α -2b 雾化吸入联合小儿双金清热口服液治疗疱疹性咽峡炎的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2016, 8(31): 105-106. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7860. 2016. 31. 053.
Wang YC. Clinical efficacy of interferon alpha-2b plus the Xiao'er Shuangjin Qingre oral solution on herpes angina[J]. Clin J Chin Med, 2016, 8(31): 105-106. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7860. 2016. 31. 053.
- [50] 王学梅, 张晓丽, 王会娟. 雾化吸入重组人干扰素 α -2b 治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效相关性及其安全性研究[J]. 生物医学工程与临床, 2015, 19(6): 618-620. DOI: 10. 1339/j. cnki. sgcl. 20151111. 017.
Wang XM, Zhang XL, Wang HJ. Evaluate effectiveness and safety of children herpes angina by nebulized recombinant human interferon alpha-2b[J]. Biomed Eng Clin Med, 2015, 19(6): 618-620. DOI: 10. 1339/j. cnki. sgcl. 20151111. 017.
- [51] 李东辉, 李石志, 李金凤. 注射用重组人干扰素 α -2b(假单胞菌)雾化吸入佐治疱疹性咽峡炎的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(8): 1053-1055. DOI: 10. 14009/j. issn. 1672-2124. 2016. 08. 017.
Li DH, Li SZ, Li JF. Observation on efficacy of injection of recombinant human interferon α -2 b (p. putida) in inhalation treatment of blister measles angina[J]. Chin Eval Analysis Drug Use Hospitals, 2016, 16(8): 1053-1055. DOI: 10. 14009/j. issn. 1672-2124. 2016. 08. 017.
- [52] 李学艳, 吴琼, 于小清. 干扰素治疗疱疹性咽峡炎临床疗效及对患儿的炎症因子的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3818-3820. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2017. 16. 44.
Li XY, Wu Q, Yu XQ. Clinical efficacy of interferon in the treatment of herpetic angina and its effect on inflammatory factors in children[J]. Chin J Mater Child Health Care, 2017, 32(16): 3818-3820. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2017. 16. 44.
- [53] 周清. 重组人干扰素 α 1b 雾化治疗疱疹性咽峡炎效果分析[J]. 中国社区医师, 2017, 33(25): 72, 74. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-614x. 2017. 25. 43.
Zhou Q. Analysis on the effect of recombinant human interferon α 1b inhalation in the treatment of herpangina [J]. Chinese Community Doctors, 2017, 33(25): 72, 74. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-614x. 2017. 25. 43.
- [54] 夏巧湘, 周建. 施保利通片联合重组人干扰素 α 1b 治疗疱疹性咽峡炎疗效分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(20): 1734-1735. DOI: 10. 13286/j. cnki. chinhosppharmacj. 2013. 20. 017.
Xia QX, Zhou J. Efficacy of esberitox tablets combined with recombinant human interferon α 1b in the treatment of herpetic angina[J]. Chin J Hosp Pharm, 2013, 33(20): 1734-1735. DOI: 10. 13286/j. cnki. chinhosppharmacj. 2013. 20. 017.
- [55] 杨俊. 分析 α 1b 干扰素雾化吸入联合静脉滴注利巴韦林治疗手足口病的临床效果[J]. 中国医药指南, 2017, 15(11): 178. DOI: 10. 15912/j. cnki. gocm. 2017. 11. 137.
Yang J. Analysis of the clinical effect of aerosol inhalation of alpha 1b interferon combined with intravenous ribavirin in the treatment of hand-foot-mouth disease[J]. Guide Chin Med, 2017, 15(11): 178. DOI: 10. 15912/j. cnki. gocm. 2017. 11. 137.
- [56] 王丽. 雾化吸入 α -2b 干扰素治疗手足口病的疗效和安全性[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(4): 47-48. DOI: 10. 16833/j. cnki. jbm. 2017. 04. 024.
Wang L. Analysis of curative effect and safety of atomization inhalation of α -2b interferon in treatment of hand-foot-mouth disease [J]. J Baotou Med Coll, 2017, 33(4): 47-48. DOI: 10. 16833/j. cnki. jbm. 2017. 04. 024.
- [57] 逯建立, 韩艳茹, 贺媛媛. 干扰素雾化吸入治疗手足口病疗效观察[J]. 临床荟萃, 2013, 28(6): 689, 692. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-583X. 2013. 06. 036.
Lu JL, Han YJ, He YY. Efficacy of interferon aerosol inhalation in the treatment of hand-foot-mouth disease [J]. Clin Focus, 2013, 28(6): 689, 692. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-583X. 2013. 06. 036.
- [58] 龙涛, 苏秦, 邓益斌. 干扰素 α 1b 雾化吸入与肌肉注射治疗普通手足口病的疗效比较[J]. 中国药业, 2017, 26(18): 32-34. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4931. 2017. 18. 011.
Long T, Su Q, Deng YB. Comparative effect of aerosol inhalation and intramuscular injection of interferon α 1b in treating hand-foot-mouth disease[J]. Chin Pharmaceuticals, 2017, 26(18): 32-34. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4931. 2017. 18. 011.
- [59] 赖彩珍. 雾化吸入干扰素与肌肉注射干扰素治疗手足口病的疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(12): 49-50. DOI: 10. 15887/j. cnki. 13-1389/r. 2014. 12. 088.
Lai CZ. Comparison of the efficacy of interferon inhalation and intramuscular injection of interferon in the treatment of hand-foot-mouth disease [J]. Chin J Clin Rational Drug Use, 2014, 7(12): 49-50. DOI: 10. 15887/j. cnki. 13-1389/r. 2014. 12. 088.
- [60] 李海峰. 干扰素治疗小儿 EB 病毒感染分子水平研究[J]. 吉林医学, 2016, 37(6): 1370-1372. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-0412. 2016. 06. 036.
Li HF. Study on the molecular level of EB virus infection in children treated with interferon [J]. Jilin Med J, 2016, 37(6): 1370-1372. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-0412. 2016. 06. 036.
- [61] 陈宏君, 黄翩翩, 贾晓云. 阿昔洛韦与 α -干扰素治疗儿童传染性单核细胞增多症临床对比[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(14): 2674-2676.
Chen HJ, Huang PP, Jia XY. Clinical comparison of acyclovir and interferon alpha in the treatment of infectious mononucleosis in children [J]. Mod Diagn Treat, 2016, 27(14): 2674-2676.
- [62] 熊寿贵, 余更生. α -干扰素与阿昔洛韦治疗儿童传染性单核细胞增多症疗效比较[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(1): 31-33. DOI: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 01. 012.
Xiong SG, Yu GS. Comparison of the efficacy of α -interferon and acyclovir in the treatment of infectious mononucleosis in children [J]. J Pediatr Pharm, 2016, 22(1): 31-33. DOI: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 01. 012.
- [63] 蒋月娟, 陈霞. 雾化吸入重组人干扰素 α 2a 治疗传染性单核细胞增多症的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(89):

- 63-64. DOI:10.3969/j. issn. 1671-3141. 2016. 89. 057.
- Jiang YJ, Chen X. Clinical study of nebulized recombinant human interferon α 2a in the treatment of infectious mononucleosis [J]. World Latest Med Info, 2016, 16 (89) : 63-64. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-3141. 2016. 89. 057.
- [64] 朱虹. 雾化吸入重组人干扰素 α 1b 联合更昔洛韦治疗传染性单核细胞增多症的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10 (8) : 65-66. DOI: 10.15887/j. cnki. 13-1389 /r. 2017. 23. 042.
- Zhu H. Effect of inhalation of recombinant human interferon alpha-1b combined with ganciclovir on infectious mononucleosis [J]. Chin J Clin Rational Drug Use, 2017, 10 (8) : 65-66. DOI: 10.15887/j. cnki. 13-1389 /r. 2017. 23. 042.
- [65] Sakai Y, Ohga S, Tonegawa Y, et al. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection; potential effect on the development of T-lymphoproliferative disease [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 1998, 20 (4) : 342-346.
- [66] 常静, 汤建萍, 梁晓婷, 等. 儿童种痘样水疱病样 EB 病毒感染相关淋巴瘤细胞增生性疾病的诊断与治疗 3 例 [J]. 临床皮肤科杂志, 2017, 46 (1) : 41-45. DOI: 10.16761/j. cnki. 1000-4963. 2017. 01. 012.
- Chang J, Tang JP, Liang XT, et al. Diagnosis and treatment of 3 children with vaccinia virus like EB virus infection associated lymphoproliferative disorders [J]. J Clin Dermatol, 2017, 46 (1) : 41-45. DOI: 10.16761/j. cnki. 1000-4963. 2017. 01. 012.
- [67] Estlin EJ, Palmer RD, Windebank KP, et al. Successful treatment of non-familial haemophagocytic lymphohistiocytosis with interferon and gammaglobulin [J]. Arch Dis Child, 1996, 75 (5) : 432-435.
- [68] 张鸿飞, 朱世殊. 儿童慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30 (5) : 325-328. DOI: 10.7504/ek2015050602.
- Zhang HF, Zhu SS. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in children [J]. Chin J Pract Pediatr, 2015, 30 (5) : 325-328. DOI: 10.7504/ek2015050602.
- [69] Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood; ESPGHAN clinical practice guidelines; consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. J Hepatol, 2013, 59 (4) : 814-829. DOI: 10.1016/j. jhep. 2013. 05. 016.
- [70] Kobak GE, Mackenzie T, Sokol RJ, et al. Interferon treatment for chronic hepatitis B; enhanced response in children 5 years old or younger [J]. J Pediatr, 2004, 145 (3) : 340-345. DOI: 10.1016/j. jped. 2004. 05. 046.
- [71] Burczynska B, Madalinski K, Pawlowska J, et al. The value of quantitative measurement of HBeAg and HBsAg before interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in children [J]. J Hepatol, 1994, 21 (6) : 1097-1102.
- [72] 朱世殊, 董漪, 王丽旻, 等. 1~7 岁儿童 E 抗原阴性慢性乙型病毒性肝炎肝脏病理特征及抗病毒治疗效果 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54 (8) : 587-591. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2016. 08. 006.
- Zhu SS, Dong Y, Wang LM, et al. A retrospective study on the liver pathological characteristics and the effect of antiviral treatment for 1 to 7 years old children with hepatitis B E antigen negative chronic hepatitis B [J]. Chin J Pediatr, 2016, 54 (8) : 587-591. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2016. 08. 006.
- [73] 朱世殊, 董漪, 徐志强, 等. 1~7 岁慢性乙型肝炎 HBeAg 阳性儿童经抗病毒治疗 HBsAg 清除率的回顾性研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24 (10) : 738-743. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2016. 10. 005.
- Zhu SS, Dong Y, Xu ZQ, et al. A retrospective study on HBsAg clearance rate after antiviral therapy in children with HBeAg-positive chronic hepatitis B aged 1-7 years [J]. Chin J Hepatol, 2016, 24 (10) : 738-743. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2016. 10. 005.
- [74] 钟旬华. 拉米夫定与 α -2b 干扰素联合治疗儿童慢性乙型肝炎 [J]. 中国现代医药杂志, 2004, 6 (5) : 19-20. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9463. 2004. 05. 008.
- Zhong XH. Efficacy of interferon α -2b and lamivudine therapy for chronic hepatitis B in children [J]. Mod Med J Chin, 2004, 6 (5) : 19-20. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9463. 2004. 05. 008.
- [75] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23 (12) : 888-905. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2015. 12. 002.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B; a 2015 update [J]. Chin J Hepatol, 2015, 23 (12) : 888-905. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2015. 12. 002.
- [76] El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (44) : 7880-7888. DOI: 10.3748/wjg. v19. i44. 7880.
- [77] Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, et al. NASPGHAN practice guidelines; Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 54 (6) : 838-855. DOI: 10.1097/MPG. 0b013e318258328d.
- [78] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南 (2015 更新版) [J]. 中国肝脏病杂志 (电子版), 2015, 7 (3) : 19-35. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-7380. 2015. 03. 002.
- Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Society of Infectious Diseases, Medical Association. The guideline of prevention and treatment for hepatitis C; a 2015 update [J]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2015, 7 (3) : 19-35. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-7380. 2015. 03. 002.
- [79] Hu J, Doucette K, Hartling L, et al. Treatment of hepatitis C in children; a systematic review [J]. PLoS One, 2010, 5 (7) : e11542. DOI: 10.1371/journal. pone. 0011542.
- [80] Jhaveri R. Diagnosis and management of hepatitis C virus - infected children [J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30 (11) : 983-985. DOI: 10.1097/INF. 0b013e318236ac37.
- [81] Calvaruso V, Mazza M, Almasio PL. Pegylated-interferon- α (2a) in clinical practice; how to manage patients suffering from side effects [J]. Expert Opin Drug Saf, 2011, 10 (3) : 429-435. DOI: 10.1517/14740338. 2011. 559161.
- [82] 吴璐, 谢雯. 干扰素- α 的不良反应及应对策略 [J]. 中国临床医生, 2012, 40 (4) : 18-20. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-1089. 2012. 04. 006.
- Wu L, Xie W. Adverse reactions of interferon- α and coping strategies [J]. Chinese J Clinicians, 2012, 40 (4) : 18-20. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-1089. 2012. 04. 006.
- [83] 郑雯, 马慧群. 干扰素的不良反应及处理 [J]. 中国医学文摘: 皮肤科学, 2014, 31 (4) : 217-220.
- Zheng W, Ma HQ. Adverse reactions and treatment of interferon [J]. Chin Med Abstr Dermatol, 2014, 31 (4) : 217-220.
- [84] 中华医学会呼吸病学分会《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》制定专家组. 雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (34) : 2696-2708. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2016. 34. 003.
- Expert group of expert consensus on the application of aerosol inhalation therapy in respiratory diseases, Respiratory Diseases Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the application of aerosol inhalation therapy in respiratory diseases [J]. Natl Med J China, 2016, 96 (34) : 2696-2708. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2016. 34. 003.
- [85] 刘轶, 兰文, 石笑弋. HPLC 法测定安乃近注射液中苯甲醇的含量 [J]. 中国药师, 2018, 21 (6) : 1112-1114.
- Liu Y, Lan W, Shi XY. Determination of benzyl alcohol in metamizole sodium injection by HPLC [J]. China Pharmacist, 2018, 21 (6) : 1112-1114.
- [86] Lopes VR, Sanchez-Martinez C, Strømme M, et al. In vitro biological responses to nanofibrillated cellulose by human dermal, lung and immune cells; surface chemistry aspect [J]. Part Fibre Toxicol, 2017, 14 (1) : 1. DOI: 10.1186/s12989-016-0182-0.
- [87] Krabbe J, Ruske N, Braunschweig T, et al. The effects of hydroxyethyl starch and gelatine on pulmonary cytokine production and oedema formation [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1) : 5123-5134. DOI: 10.1038/s41598-018-23513-0.
- [88] Silver P, Sagy M, Rubin L. Respiratory failure from corn starch aspiration; a hazard of diaper changing [J]. Pediatr Emerg Care, 1996, 12 (2) : 108-110.
- [89] 王兵, 程婷, 卢晨, 等. 重组人干扰素 α 2b 与儿童雾化吸入药物的配伍研究 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2017, 13 (4) : 474-481. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1673-5250. 2017. 04. 019.
- Wang B, Cheng T, Lu C, et al. Study on atomization compatibility between recombinant human interferon alpha 2b and atomization inhalation drugs for children [J]. Chin J Obstet Gynecol Pediatr (Electronic Ed), 2017, 13 (4) : 474-481. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1673-5250. 2017. 04. 019.

(收稿日期: 2018-06-16)

(本文编辑: 李建华)