

雾化吸入临床应用

文章编号: 1005-2224(2014)11-0840-05

DOI: 10.7504/ek2014110611

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尚云晓¹, 黄英², 刘恩梅², 陈强³, 曹玲⁴, 陆敏⁵, 赵德育⁶, 王莹⁷, 刘瀚旻⁸, 余静⁹, 李宇宁¹⁰, 吴澄清¹¹

摘要: 目的 评价雾化吸入重组人干扰素 α 1b治疗小儿急性毛细支气管炎的安全性和疗效,为临床推荐合理的用法用量。方法 采用随机、对照、多中心的设计方法,2012年12月至2013年5月期间,将国内11家医院收集的330例毛细支气管炎患儿按启动顺序随机分配各中心的中心号,按病例入组的时间进行顺序随机入选分为3组。对照组采用常规对症治疗,观察组在此基础上分别加用每次剂量 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ (低剂量组)和每次剂量 $4\mu\text{g}/\text{kg}$ (高剂量组)的重组人干扰素 α 1b,雾化吸入,每日2次,疗程5~7d,采用四级评分法分度评价病情,并进行病原学检测。结果 (1)低剂量组和高剂量组的总改善率分别为 $(92.3\pm 4.5)\%$ 和 $(95.0\pm 4.9)\%$,显著优于对照组 $[(85.3\pm 6.4)\%, P<0.05]$,高剂量组的主要疗效指标(喘息、喘鸣音、三四征)的改善率优于低剂量组,症状消失时间显著缩短 $(P<0.05)$,对三四征的改善最为明显 $(P<0.05)$;(2)发病72h内和发病72h后干扰素 α 1b治疗均有效,发病72h内干扰素 α 1b治疗的所有疗效指标的总改善率更高;(3)呼吸道合胞病毒(RSV)阳性的患儿主要疗效指标的改善率显著高于RSV阴性患儿,观察组的改善率均优于对照组;(4)所有患儿干扰素 α 1b治疗后均未见呼吸道局部刺激症状,无严重不良反应发生。结论 重组人干扰素 α 1b雾化吸入治疗小儿急性毛细支气管炎症状减轻,病程缩短,安全性良好,早期对因治疗效果更佳。

关键词: 雾化吸入;重组人干扰素 α 1b;急性毛细支气管炎;儿童

中图分类号: R72 **文献标志码:** A

A multicenter clinical study on the treatment for children's acute bronchiolitis by nebulized recombinant human interferon α 1b. SHANG Yun-xiao*, HUANG Ying, LIU En-mei, CHEN Qiang, CAO Ling, LU Min, ZHAO De-yu, WANG Ying, LIU Han-min, YU Jing, LI Yu-ning, WU Cheng-qing.* Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China.

Abstract: Objective To evaluate effectiveness and safety of treatment for children's acute bronchiolitis by nebulized recombinant human interferon α 1b in a multicenter clinical study, and to recommend a reasonable clinical dosage for children.

Methods With the design of a randomized, controlled, multi-center study, totally 330 children who were hospitalized from December 2012 to May 2013 for acute bronchiolitis were randomly divided into three groups. The control group had routine and symptomatic treatment. Therapy groups inhaled human recombinant interferon α 1b $2\mu\text{g}/\text{kg}$ and $4\mu\text{g}/\text{kg}$ respectively, twice a day plus routine treatment, for 5 to 7 days. We used four-level-scoring method to evaluate disease conditions and performed pathogen detections. **Results** (1)The total improvement rates of low and high dose group were 92.3% and 95.0%,

respectively, which were significantly higher than control group (85.3%, $P<0.05$). High dose group had obviously improved primary index (wheezing, wheezing rale and three depression sign) compared with low dose group. The disappearance time of symptoms was shortened significantly ($P<0.05$), and the improvement of three depression signs was obvious ($P<0.01$). (2)Treatments within and after 72 h were both effective, but the total improvement rate within 72 h was better. (3)The effectiveness of interferon α 1b in RSV positive children was significantly better than in RSV neg-

作者单位: 1.中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110004; 2.重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014; 3.江西省儿童医院, 江西 南昌 330006; 4.首都儿科研究所附属儿童医院, 北京 100020; 5.上海交通大学附属儿童医院, 上海 200040; 6.南京医科大学附属南京儿童医院, 江苏 南京 210008; 7.武汉市儿童医院, 湖北 武汉 430016; 8.四川大学华西第二医院, 四川 成都 610041; 9.绵阳市中心医院, 四川 绵阳 621000; 10.兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000; 11.昆明市儿童医院, 云南 昆明 650034(各协作单位的第一作者均为本文并列第一作者)

通讯作者: 尚云晓, 电子信箱: shangyunx@sina.com

ative children. Effectiveness of treatment group was superior to that of control group. (4) All children did not show irritation symptoms in local respiratory tracts, and no serious adverse reactions was observed. **Conclusion** The treatment for acute bronchiolitis in young children by nebulized human recombinant interferon $\alpha 1b$ is effective, which shortened the duration of symptoms, with no safety problem. The effect is better when used in the early stage.

Keywords: inhalation; human recombinant interferon $\alpha 1b$; acute bronchiolitis; child

急性毛细支气管炎是一种儿童较常见的下呼吸道感染^[1-2], 国内尚缺乏公认的针对病因的有效药物^[3-4]。干扰素是机体在感染病毒后产生的重要细胞因子, 具有抗病毒和免疫调节双重作用^[4-5]。干扰素有不同的亚型, 其中干扰素 $\alpha 1b$ 是中国人主要的抗病毒亚型, 近年来有利用重组人干扰素 $\alpha 1b$ 雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床报道^[3,6-10], 但均为小样本初步观察, 其安全性和有效性尚缺乏严格的大样本临床循证医学依据。本研究旨在通过多中心随机对照的研究方法, 验证雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗小儿毛细支气管炎的疗效及安全性, 并为临床合理的用法、用量提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 中国医科大学附属盛京医院等 11 家儿科临床研究机构参与此研究, 统一按照以下入选和排除标准收集 2012 年 12 月至 2013 年 5 月期间小儿毛细支气管炎病例及相关资料。

1.1.1 入选标准 年龄 ≤ 2 岁, 男女不限; 临床诊断为毛细支气管炎, 无其他严重的并发症及合并症; 发病在 96 h 内; 确诊前 2 周末使用其他抗病毒药物及免疫调节剂。

1.1.2 排除标准 已知对干扰素过敏者; 有心脏、呼吸、肝肾功能不全和重度营养不良等其他严重疾病者; 有癫痫或其他中枢神经系统功能紊乱者; 病程中使用过其它抗病毒药物治疗者。

1.1.3 随机方法 按启动顺序随机分配各中心的中心号, 按病例入组的时间进行顺序随机入选。330 例毛细支气管炎患儿按随机数字表随机分为 3 组, 产生观察组 (包括低剂量组、高剂量组) 和对照组各 110 例。

1.2 研究方法

1.2.1 药物来源 试验药物为重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液 (商品名: 运德素, 北京三元基因工程有限公司生产); 基础治疗药物为吸入用硫酸沙丁胺醇溶液及吸入用布地奈德混悬液。

1.2.2 治疗方法 3 组均采用雾化吸入 0.5% 硫

酸沙丁胺醇 0.25 mL 和布地奈德 0.5 mg 作为基础治疗, 每日 2 次, 其他常规对症治疗一致。低剂量组和高剂量组在此基础上分别加用重组人干扰素 $\alpha 1b$ 每次 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 每日雾化吸入 2 次, 连续给药 5~7d。

1.2.3 观察指标 每日观察并记录患儿的生命体征; 分度评价主要和次要疗效指标, 并记录疗效指标的持续时间; 治疗前后做胸部 X 线检查, 心电图检查, 血常规、血生化、尿常规和病原学检查。

1.2.4 疗效判断标准 结合国内外毛细支气管炎的治疗指南和临床经验, 将喘息、喘鸣音和三凹征作为主要疗效指标, 将咳嗽和水泡音作为次要疗效指标。分别进行改善率和消失时间的比较。

改善率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 $\times 100\%$

总改善率 = (治疗前各单项症状评分总和 - 治疗结束各单项症状评分总和) / 治疗前各单项症状评分总和 $\times 100\%$

临床症状和体征的程度分级基于《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[11]。四级分度评分标准: 0: 无咳嗽、喘息和肺部体征; 1: 轻度; 2: 中度; 3: 重度。

1.2.5 不良反应观察项目 发热等流感样症状, 呕吐、厌食等消化道症状, 粒细胞减少、血小板减少等血象异常, 皮疹、鼻黏膜检查等。

1.3 统计学方法 统计学处理采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料用均值 \pm 标准差表示, 采用单因素 ANOVA 分析和 LSD 多重比较分析; 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 提示差异具有统计学意义。

2 结果

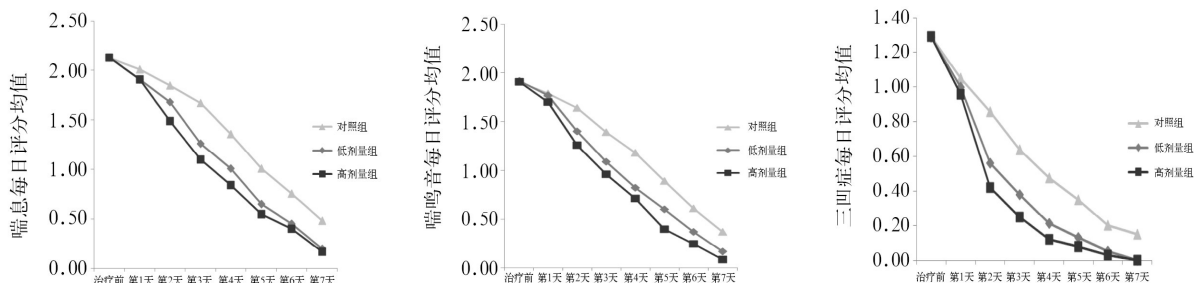
2.1 受试者特征 试验入组 330 例患儿, 男 239 例, 女 91 例。1 例患儿在治疗过程中自愿退出, 共 329 例纳入疗效统计, 低剂量组、高剂量组各 110 例, 对照组 109 例。观察组和对照组患儿的年龄、体重、发病时间、治疗前病情评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 总改善率 如表1所示,治疗结束时,低剂量组和高剂量组的所有疗效指标的总改善率分别为(92.3±4.5)%和(95.0±4.9)%,均显著优于对照组[(85.3±6.4)%, $P < 0.05$];分析主要疗效指标的总改善率,高剂量组优于低剂量组,低剂量组优于对照组。

表1 观察组和对照组的总改善率情况分析(%)

	所有疗效指标	主要疗效指标
对照组(109例)	85.3 ± 6.4	85.1 ± 5.6
低剂量组(110例)	92.3 ± 4.5 ¹⁾	93.2 ± 3.3 ¹⁾
高剂量组(110例)	95.0 ± 4.9 ²⁾	97.7 ± 3.2 ²⁾

注: 1)与对照组比较, $P < 0.05$; 2)与对照组和低剂量组比较, $P < 0.05$



为了便于查看症状分值下降的趋势,图中将3组的治疗前评分通过数据平行处理统一起点获得

图1 观察组和对照组喘息、喘鸣音及三凹症每日评分

表2 干扰素α1b雾化吸入治疗小儿急性毛细支气管炎各疗效指标的消失时间(d)

	主要疗效指标			次要疗效指标	
	喘息	喘鸣音	三凹征	咳嗽	水泡音
对照组(109例)	6.7±1.9	6.2±2.0	4.9±2.2	7.3±1.8	6.1±2.1
低剂量组(110例)	5.7±1.5 ¹⁾	5.3±1.6 ¹⁾	3.5±1.7 ¹⁾	6.4±1.3 ³⁾	5.2±1.9 ¹⁾
高剂量组(110例)	5.1±1.4 ¹⁾²⁾	4.5±1.8 ¹⁾²⁾	2.8±1.5 ²⁾³⁾	6.0±1.3 ¹⁾	4.7±1.6 ¹⁾

注: 1)与对照组比较, $P < 0.05$; 2)与低剂量组比较, $P < 0.05$; 3)与对照组比较, $P < 0.01$

2.5 干扰素α1b早期和晚期治疗的改善率比较

以从发病到就诊治疗72h为界限,对总体改善率进行分层分析结果见表3,发病72h内和发病72h后干扰素α1b治疗都显示出良好的治疗效果,无论是否超过72h,观察组的改善率均显著高于对照组,但发病72h内治疗的观察组改善率更佳。

2.6 呼吸道合胞病毒(RSV)检出率和主要疗效指标分析 共150例患儿在治疗前进行了RSV病毒学检测,RSV阳性检出率为42.7%。分层分析RSV阳性和RSV阴性患儿的主要疗效指标的总改善率,结果如表4所示,RSV阳性患儿的总改善率显著高于

2.3 主要疗效指标的每日评分 由图1可见。在整个治疗过程中,观察组主要疗效指标评分下降较快,三凹征尤为明显。治疗第3~4天时,观察组疗效指标改善最为明显。治疗结束时,观察组的改善率仍显著优于对照组($P < 0.05$)。

2.4 各疗效指标的消失时间分析 如表2所示,观察组所有疗效指标的消失时间明显缩短,其中三凹征消失时间缩短最明显($P < 0.01$)。主要疗效指标的改善在高、低剂量组之间差异具有统计学意义($P < 0.05$),高剂量组病程更短;次要疗效指标具有同样的趋势,但高、低剂量组间差异未具统计学意义。

RSV阴性患儿,而对照组的水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。但无论是否确诊为RSV感染,观察组的总改善率均明显高于对照组($P < 0.05$)。

表3 干扰素α1b雾化吸入早期和晚期治疗所有疗效指标总改善率[% (例)]

	发病72h内 (217例)	发病72h后 (112例)
	对照组(109例)	84.2 ± 7.9 (70例)
低剂量组(110例)	93.2 ± 3.1 ¹⁾ (73例)	91.3 ± 4.7 ¹⁾ (37例)
高剂量组(110例)	96.5 ± 3.5 ²⁾ (74例)	93.2 ± 3.8 ¹⁾ (36例)

注: 1)与对照组相比, $P < 0.05$; 2)与对照组和低剂量组比较, $P < 0.05$

2.7 安全性评价 治疗过程中,所有330例患儿均未发生严重不良事件。患儿的体温、呼吸、心率等生命体征,在干扰素α1b治疗前、治疗期间和结束时均稳定(见表5),治疗前后的心电图、尿常规、粪常规检查未见异常。治疗前、后的血液生化检测指标均在正常范围内(见表6)。所有患儿的呼吸道局部及鼻黏膜检查均未见刺激症状。

不良事件统计见表7, 观察组不良事件发生率为2.7%, 对照组为4.5%。治疗过程中, 对照组有2例患儿由治疗前体温正常转为中度发热, 低、高剂量组也各有1例患儿的体温出现相同情况, 给予退热药治疗后, 体温恢复正常, 记为不良事件。治疗前体温异常的患儿, 在治疗过程中发热程度逐渐减轻或维持原程度未再加重的, 均不记为不良事件。治疗过程中, 高剂量组1例患儿曾出现轻度的一过性中性粒细胞下降, 未采取针对性治疗措施, 也未停止干扰素治疗, 该名患儿于次日检测恢复正常。各

组患儿均未见呼吸道局部及鼻黏膜刺激症状。

表4 各组中RSV阳性与RSV阴性患儿主要疗效指标总改善率[% (例)]

	RSV 阳性(64例)	RSV 阴性(86例)	P
对照组(48例)	84.5 ± 5.8 (20例)	85.9 ± 3.6 (28例)	>0.05
低剂量组(52例)	93.5 ± 3.1 ¹⁾ (21例)	90.8 ± 2.8 ¹⁾ (31例)	<0.05
高剂量组(50例)	97.9 ± 2.9 ²⁾ (23例)	92.7 ± 3.8 ¹⁾ (27例)	<0.05

注: 1)与对照组比较, P<0.05; 2)与对照组和低剂量组比较, P均<0.05; RSV:呼吸道合胞病毒

表5 观察组和对照组患儿用药前后不同测定时间生命体征分析

生命体征	用药前	用药后测定时间							用药结束
		第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天	
体温(℃)									
对照组(109例)	36.9±0.5	36.8±0.4	36.8±0.3	36.7±0.2	36.6±0.4	36.4±0.5	36.5±0.4	36.7±0.2	36.1±0.7
低剂量组(110例)	37.1±0.4	36.8±0.2	36.3±0.5	36.2±0.7	36.1±0.7	36.3±0.5	36.1±0.8	36.4±0.4	36.5±0.4
高剂量组(110例)	37.2±0.5	36.8±0.2	36.3±0.5	36.1±0.3	36.3±0.4	36.2±0.4	36.2±0.3	36.1±0.3	36.0±0.2
心率(次·min)									
对照组(109例)	123.0±10.8	124.0±6.9	120±9.6	122.9±7.5	120.6±6.2	118.6±5.1	113.4±4.4	111.2±4.6	110.0±6.5
低剂量组(110例)	124.7±8.4	120.7±7.2	114.7±5.2	117±5.2	114.6±4.2	111.5±3.9	109±5.4	108±2.5	108.8±7.5
高剂量组(110例)	120.0±12.1	117.1±8.6	110.2±4.6	115.3±8.6	113.9±8.6	110.2±6.2	106.5±5.7	107.7±5.5	109.2±4.5
呼吸(次/min)									
对照组(109例)	36.7±4.2	35.8±4.7	33.7±3.3	32.1±2.4	30.8±2.2	30.1±1.8	29.9±1.8	29.0±2.0	30.0±3.3
低剂量组(110例)	37.1±3.5	35.3±4.9	35.0±4.4	34.0±3.5	30.8±2.2	30.0±1.8	28.6±1.6	29.2±1.1	29.5±1.1
高剂量组(110例)	39.2±7.3	39.1±2.3	34.1±6.3	33.4±4.5	31.6±5.0	31.2±4.5	29.6±2.8	29.5±2.6	28.7±1.6

表6 受试患儿用药前后血液生化指标检测结果

	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TB(μmol/L)	TP(g/L)
对照组 治疗前	27.9±7.7	29.6±9.5	30.2±8.6	30.1±7.5
(109例) 治疗后	5.8±1.3	5.7±1.3	62.5±1.9	59.9±1.4
低剂量组 治疗前	24.2±10.4	26.3±5.5	30.9±3.0	32.1±4.1
(110例) 治疗后	5.0±0.9	4.8±1.1	64.9±2.2	62.3±1.7
高剂量组 治疗前	30.4±3.2	32.2±4.1	29.1±2.6	32.5±6.2
(110例) 治疗后	5.9±0.7	5.3±0.8	62.7±1.1	59.4±1.3

ALT:丙氨酸氨基转移酶; AST:天冬氨酸氨基转移酶; TB:总胆红素; TP:总蛋白

表7 各组研究过程中不良事件发生统计

	腹泻	发热	中性粒细胞下降	总计
对照组 发生例数	3	2	0	5
(109例) 程度	中度	中度	-	
与试验药物关系	不可能有关	不可能有关	-	
低剂量组 发生例数	2	1	0	3
(110例) 程度	轻度	中度	-	
与试验药物关系	可能无关	可能无关	-	
高剂量组 发生例数	1	1	1	3
(110例) 程度	轻度	中度	轻度	
与试验药物关系	可能无关	可能无关	可能有关	

3 讨论

3.1 毛细支气管炎治疗现状 毛细支气管炎多由呼吸道合胞病毒、腺病毒、人类偏肺病毒等病毒引起^[12]。目前本病尚无特效治疗^[4], 临床以吸入支气管扩张剂、糖皮质激素、高渗盐水等对症治疗以及防治细菌合并感染为主。在病因治疗方面, 过去常规应用病毒唑进行抗病毒治疗, 但由于其不良反应^[13-15], 美国儿科学会制定的《细支气管炎诊疗指南》和 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 制定的《儿童细支气管炎: 国家指南》中均不推荐使用病毒唑。

干扰素具有广谱抗病毒作用又兼具免疫调节功能, 在临床上广泛用于病毒感染性疾病的治疗^[16-17]。干扰素α1b是中国人主要的抗病毒亚型, 其基因来源于健康中国人, 与其他亚型相比, 不良反应发生率和严重程度较低, 安全性更好, 因此更适用于儿童使用^[18]。

通过雾化吸入途径给予干扰素已有较多报

道^[7-9],雾化吸入依从性好,使药物能较快地达到肺局部,且在肺部有较长的滞留时间^[19-20]。在安全性方面,雾化吸入干扰素 $\alpha 1b$ 已在我国儿童体内经过了严格的临床试验^[18],剂量爬坡试验结果表明,病毒性肺炎恢复期患儿雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 在 $0.3 \sim 2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 范围内耐受性良好,无明显毒副反应,所有病例均未见严重不良反应,与药物有关的实验室检查指标未见异常。

目前,干扰素 $\alpha 1b$ 治疗小儿毛细支气管炎尚缺乏比较大规模的临床研究数据支持。

3.2 本研究对重组人干扰素 $\alpha 1b$ 疗效的验证

(1)通过对雾化治疗329例发病时间96 h内的毛细支气管炎患儿的多中心临床观察发现:与仅使用基础对症治疗相比,雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 能够有效提高疾病的总体缓解率。在治疗前期(第3天),患儿的主要及次要终点症状均得到显著改善,喘息和咳嗽症状尤为明显。治疗结束时,各个组别的症状体征均有所缓解,观察组和试验组之间的差别也不如早期治疗阶段明显,可能是毛细支气管炎疾病本身的自限性造成。尽管如此,疗程中观察组各项症状的每日评分下降的趋势更大。(2)研究中评价的主要及次要终点症状的消失时间均有所缩短,其中以喘息、喘鸣音和三凹征最为显著,提示干扰素对于呼吸和炎症相关症状的改善作用。(3)RSV阳性的患儿主要疗效终点指标的改善率显著高于RSV阴性患儿,但无论是否为RSV感染,观察组的改善率均优于对照组。(4)由于病毒复制在病程早期,早期治疗对病毒复制的抑制作用或更好,本研究也提示对于早期就诊的患儿,较高剂量的干扰素治疗效果更为显著,提示尽早就诊,早期治疗以及高剂量治疗对于疾病的控制和缓解有优势。同时,晚期治疗也表现出良好的治疗效果,其作用机制可能与干扰素的免疫调节作用有关。

3.3 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 的安全性评价

本研究首次通过大样本临床试验证明儿童对于雾化吸入高剂量重组人干扰素 $\alpha 1b$ 具有良好的耐受性,与之前报道的雾化吸入干扰素 $\alpha 1b$ 的安全性结果相似^[7-9,19-20]。未发生严重的不良事件,提示重组人干扰素 $\alpha 1b$ 用于儿童是安全的,且高剂量治疗也有良好的耐受性和安全性。

参考文献:

[1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京:人民卫

生出版社,2002:1199-1201.

- [2] 张亚丽,林海玲,兰菊红,等. 急性下呼吸道感染住院患儿呼吸道合胞病毒感染分析[J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(3): 143-144.
- [3] 李正兰,叶侃. 运德素雾化吸入治疗毛细支气管炎[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(6): 958-959.
- [4] Graham B S. Biological challenges and technological opportunities for respiratory syncytial virus vaccine development[J]. Immunol Rev, 2011, 239(1): 149-166.
- [5] 刘晓红. 呼吸道合胞病毒感染发病机制和药物治疗进展[J]. 中国临床医生, 2011, 39(3): 8-12.
- [6] 刘向萍,马玉宏,徐皓. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗手足口病118例疗效观察[J]. 现代预防医学, 2012, 39(18): 4883-4884.
- [7] 刘向萍,崔文强. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗小儿毛细支气管炎100例[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(z1): 34.
- [8] 熊琴,晏伟钊,程黎,等. $\alpha 1b$ 干扰素雾化吸入治疗毛细支气管炎的临床疗效[J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(3): 153-154.
- [9] 邓辉,艾力甫. $\alpha 1b$ -干扰素佐治毛细支气管炎55例疗效观察[J]. 中外医疗, 2008, 27(26): 58-59.
- [10] 郑丽文. 干扰素氧驱动雾化吸入治疗毛细支气管炎疗效观察[J]. 中外医疗, 2008, 27(2): 9.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-66.
- [12] Richman DD, 陈敬贤. 临床病毒学[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2012: 16-18.
- [13] 周立霞. 毛细支气管炎的治疗进展[J]. 中国医药进展, 2011, 9(16): 213-214.
- [14] 李雅慧,张国成,许东亮. 雾化吸入干扰素 $\alpha-1b$ 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(16): 203-205.
- [15] Muller MP, Dresser L, Raboud J, et al. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome[J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(4): 494-503.
- [16] 揭志军,冯净净,宋志刚,等. 呼吸道合胞病毒(RSV)对干扰素(IFN)信号通路STAT蛋白核转移的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2012, 39(3): 277-282.
- [17] Li JN, Liu KC, Liu Y, et al. Exosomes mediate the cell-to-cell transmission of IFN- α -induced antiviral activity[J]. Nat Immunol, 2013, 14(3): 793-803.
- [18] 孙薇,乔逸,郭丽,等. 小儿注射重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗病毒性肺炎的耐受性及安全性[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(23): 2340-2344.
- [19] 刘鉴峰,刘金剑,褚丽萍,等. 雾化吸入干扰素 $\alpha 1b$ 在兔体内的分布及代谢途径[J]. 医药导报, 2013, 32(1): 1-5.
- [20] 王浩,尚云晓. 雾化吸入药物对毛细支气管炎患儿发作期治疗的机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(5): 450-453.

(2014-05-13 收稿 2014-08-14 修回)