

## $\alpha$ -干扰素雾化吸入的快速卫生技术评估及其在新型冠状病毒肺炎中应用的可能与价值

赵紫楠<sup>a</sup>, 刘蕾<sup>a</sup>, 李可欣<sup>b</sup>, 齐文渊<sup>b</sup>, 谭玲<sup>a\*</sup>

(北京医院 a. 药学部; b. 临床试验研究中心 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

**【摘要】目的** 目前针对新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)尚无确切有效的治疗药物。 $\alpha$ -干扰素(interferon  $\alpha$ , IFN $\alpha$ )被国家卫生健康委员会推荐用于COVID-19的抗病毒治疗。本文通过快速卫生技术评估的方法对IFN $\alpha$ 雾化吸入在抗病毒方面的有效性、安全性和经济性进行评价,为抗击新型冠状病毒肺炎一线的医疗工作者提供循证医学证据。**方法** 通过系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library、WebCRD、中国生物医学文献数据库及中国知网等数据库,由2名研究者背对背完成文献的筛选、质量评价、数据提取和结果分析。**结果** 共纳入4篇系统评价和Meta分析,其中2篇针对小儿毛细支气管炎、1篇小儿手足口病、1篇小儿疱疹性咽峡炎的治疗。结果显示,在常规治疗的基础上使用IFN $\alpha$ 注射液雾化吸入,有利于增强以上3种适应证患儿的治疗效果,可以有效缩短住院时间、提高治愈率,且未见严重不良反应。**结论** 在常规治疗的基础上,雾化吸入IFN $\alpha$ 治疗小儿毛细支气管炎和手足口病的疗效显著,未发现明显的不良反应,但在成人中应用的临床经验较少。从现有证据和药理学角度出发,IFN $\alpha$ 雾化吸入可作为COVID-19的支持治疗之一。

**【关键词】**  $\alpha$ -干扰素;雾化吸入;新型冠状病毒肺炎;安全性;有效性;快速卫生技术评估

**【中图分类号】** R978.7;R563.1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)03-0038-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.008

### A rapid health technology assessment of IFN $\alpha$ inhalation and its potential value in corona virus disease 2019

ZHAO Zi-nan<sup>a</sup>, LIU Lei<sup>a</sup>, LI Ke-xin<sup>b</sup>, QI Wen-yuan<sup>b</sup>, TAN Ling<sup>a\*</sup>

(a. Department of Pharmacy; b. Clinical Trial Center, Beijing Hospital, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**【Abstract】Objective** Since December 2019, tens of thousands of patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) have been identified in various parts of China, and there is no confirmed effective treatment drug. Interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) has been recommended as an antiviral treatment for COVID-19. Our study reviewed the application of IFN $\alpha$  in COVID-19 and to evaluate the efficacy, safety and economy of IFN $\alpha$ , and provide current evidence-based medical evidence to clinical decision-makers. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, WebCRD, CBM and CNKI databases were searched. Two researchers conducted article screening, quality evaluation, data extraction and data analyzed independently. **Results** 4 systematic reviews and Meta-analysis were included. Two were for bronchiolitis in children, one was for the treatment of hand-foot-and-mouth disease in children, and another article aimed at the treatment of herpetic pharyngitis in children. The results showed that the nebulized inhalation of recombinant IFN $\alpha$  on the basis of conventional treatment was beneficial to enhance the therapeutic effect of bronchiolitis, significantly shorten the hospital stay, improve the cure rate, and no serious adverse reactions were observed. **Conclusion** In conclusion, on the basis of conventional treatment, atomized inhalation of IFN $\alpha$  has a signifi-

基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09101001002002)

作者简介:赵紫楠,女,硕士,主管药师;研究方向:循证医学、临床药学、医学大数据;E-mail: bellazhao2015@163.com

\*通信作者:谭玲,女,硕士,主任药师;研究方向:医院药学;E-mail: tanling642003@126.com

cant effect in the treatment of pediatric patients, and no obvious adverse reactions have been found. There is little clinical experience with its application in adults. Based on the available evidence and pharmacology, IFN $\alpha$  atomized inhalation can be used as one of the supportive treatments for COVID-19.

**【Key words】** IFN $\alpha$ ; aerosol inhalation; corona virus disease 2019; safety; efficacy; rapid health technology assessment

截至2020年3月19日10时,全球累计确诊感染新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)的人数已超过21万人。根据钟南山团队最新的研究显示,新型冠状病毒通过人传人被迅速传播,潜伏期多为3~7 d<sup>[1]</sup>。目前,糖皮质激素、利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦、达芦那韦、 $\alpha$ -干扰素(interferon  $\alpha$ , IFN $\alpha$ )、抗菌药物等被推荐用于新型冠状病毒肺炎的治疗<sup>[2]</sup>。

干扰素(interferon, IFN)是一类具有广谱抗病毒和免疫调节的多功能细胞因子家族。在自然情况下,仅IFN $\alpha$ 是人类应对病毒感染重要的免疫保护因子<sup>[3-4]</sup>。IFN $\alpha$ 皮下注射主要用于急慢性病毒性肝炎和其他病毒性疾病<sup>[5]</sup>。重组人IFN $\alpha$ 与天然型具有相同的分子结构和生物学作用。根据个别氨基酸的不同可以分为IFN $\alpha$ -2a、IFN $\alpha$ -1b和IFN $\alpha$ -2b。聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)干扰素属于长效干扰素,根据其分子量大小,又可分为PEG-IFN $\alpha$ -2a和PEG-IFN $\alpha$ -2b。目前,临床进行雾化吸入的IFN为重组人IFN $\alpha$ 注射液制剂<sup>[6]</sup>。

快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是根据需求,针对某一具体问题获取当前最佳证据简化的系统评价(systematic review, SR)方法<sup>[7-9]</sup>。由于目前IFN $\alpha$ 雾化吸入的给药途径属于“超说明书用药”,临床经验不足。因此,临床药师运用快速HTA的方法,对IFN $\alpha$ 雾化吸入给药方式的安全性、有效性和经济性进行评价,以期治疗COVID-19提供该给药方式的临床获益、风险证据,探索其在COVID-19中应用的可能性与价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

所纳入研究包括安全性与有效性评价和经济性评价2项。安全性与有效性评价纳入的研究①干预措施:IFN $\alpha$ 雾化吸入,剂量和疗程不限;②对照措施:安慰剂或其他阳性药物,用法用量和疗程不限;③结

局指标:总有效率、治愈率、住院时间、临床症状或体征消失和缓解以及不良反应情况;④研究类型:HTA报告、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、队列研究、病例-对照试验、病例报道和药物经济学研究。经济性评价纳入研究:评价IFN $\alpha$ 雾化吸入对比安慰剂或其他阳性药物的经济学研究<sup>[10]</sup>。

### 1.2 方法

**1.2.1 检索方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、WebCRD、中国生物医学文献数据库及中国知网等数据库、国际卫生技术评估机构网络、国际技术评估协会等国际各大卫生技术评估网站<sup>[10]</sup>。为全面获取有关研究,只用“ $\alpha$ -干扰素”和“interferon-alpha”作为关键词进行全文或主题检索。检索时限从建库至2020年2月20日。

**1.2.2 文献筛选和质量评价** 由2名研究者背对背筛选文献,分别对纳入研究进行数据提取,内容包括研究人群、干预和对照措施、样本量、结局指标和研究结果。经济学研究还应提取研究视角、模型等信息。对HTA报告采用国际卫生技术评估组织协会制定的HTA Checklist评价质量;对SR/Meta分析采用AMSTAR量表;对经济学研究采用CHEERS量表<sup>[10]</sup>。

**1.2.3 数据分析** 对于纳入的RCT、队列研究、病例-对照试验、病例报道、药物经济学研究和HTA报告,根据研究类型,采用描述分析法进行分析与总结<sup>[10]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 文献检索情况

共检索文献1854篇,剔除重复文献后,阅读文题和摘要初筛得到260篇。进一步阅读全文最终纳入4项研究,其中SR 3篇、Meta分析1篇。

### 2.2 纳入文献的基本特征和质量评价

纳入SR/Meta分析文献的基本特征见表1。文献总体质量良好。

表1 纳入SR/Meta分析文献的基本特征

纳入研究	文献类型	研究内容	纳入的 RCT数量	药物治疗方案	
				干预措施	对照措施
王欣等 2018 <sup>[11]</sup>	SR	小儿手足口病	13	IFN $\alpha$ 雾化吸入	常规治疗
陈灿等 2016 <sup>[12]</sup>	SR	婴幼儿毛细支气管炎	24	IFN $\alpha$ 雾化吸入	常规治疗、利巴韦林、病毒唑、布地奈德雾化吸入
邓远杰等 2016 <sup>[13]</sup>	Meta分析	毛细支气管炎	20	IFN $\alpha$ 雾化吸入	常规治疗、利巴韦林、病毒唑、布地奈德雾化吸入
蔡小利等 2014 <sup>[14]</sup>	SR	小儿疱疹性咽峡炎	14	IFN $\alpha$ 雾化吸入	常规治疗

### 2.3 纳入文献的描述性分析

①小儿手足口病:仅1项SR<sup>[11]</sup>对IFN $\alpha$ -1b注射液雾化吸入辅助治疗手足口病的疗效和安全性进行了评估。该研究共纳入13项RCT,涉及2034例患儿。研究比较了IFN $\alpha$ 雾化吸入与包括退热、口腔护理、保持呼吸道通畅、维持水电解质平衡等对症治疗,或同时加用利巴韦林、炎琥宁或热毒宁等的常规治疗。结果显示,IFN $\alpha$ 雾化吸入在总有效率、退热时间、疱疹消退时间、治愈时间上更优。在安全性方面,该SR纳入的1项RCT比较了2组患儿在治疗前后及过程中的体温、心率、呼吸频率、血常规及血生化等,差异均无统计学意义,3项RCT报道未观察到任何不良反应,其余9项RCT未报道不良反应发生情况。②小儿毛细支气管炎:1项SR<sup>[12]</sup>和1项Meta分析<sup>[13]</sup>对IFN $\alpha$ 注射液雾化吸入辅助治疗毛细支气管炎的疗效和安全性进行了分析。结果显示,在常规治疗的基础上使用IFN $\alpha$ 雾化吸入,有利于增强毛细支气管炎的治疗效果,可以显著缩短住院时间,提高治愈率。在安全性方面,未见严重不良反应。但受纳入研究质量的局限,该结论有待进一步验证。③小儿疱疹性咽峡炎:1项SR<sup>[14]</sup>对IFN雾化吸入联合基础治疗对小儿疱疹性咽峡炎的疗效和安全性进行了系统评价和分析。结果显示,IFN雾化联合基础治疗对小儿疱疹性咽峡炎的有效性和安全性良好。

## 3 讨论

### 3.1 雾化吸入的药理学基础

大剂量注射IFN $\alpha$ 会造成如注射部位瘙痒、头痛、肌肉痛、中性粒细胞减少等较多的不良反应。根据IFN $\alpha$ 易溶于水的特点,其可以通过雾化吸入的方式进入口腔或鼻腔。用IFN $\alpha$ 制成雾化液,超声雾化器可使药液变为1~5  $\mu$ m微小颗粒,直达咽、喉、气管及

支气管的靶细胞而获得抗病毒的功效<sup>[15]</sup>。同时,雾化吸入还可保持呼吸道湿润通畅,有利于氧疗及分泌物排出<sup>[16]</sup>。如果IFN浓度>10 u/mL,约5 min可使细胞处于抗病毒状态<sup>[17]</sup>。

### 3.2 雾化吸入的循证医学证据

目前,我国IFN $\alpha$ 的药物剂型包括注射剂和喷雾剂,尚无专门用于雾化吸入的剂型。重组人IFN $\alpha$ -2b喷雾剂适用于由病毒引起的皮肤单纯疱疹和尖锐湿疣,使用方法为喷涂患处,不可作为雾化吸入使用<sup>[18-19]</sup>。雾化吸入的给药方式使用的药物为IFN $\alpha$ 注射液,属于超说明书用药,故本研究通过快速HTA的方式,对IFN $\alpha$ 注射液雾化吸入给药进行了循证研究。由于IFN $\alpha$ 雾化吸入属于超说明书用药方案,国外尚无针对IFN $\alpha$ 雾化吸入试验的循证医学研究,国内对IFN $\alpha$ 雾化吸入在儿童中的应用有诸多观察性研究,并有4项针对临床研究进行的循证评价<sup>[11-14]</sup>。结果显示,在小儿手足口病、毛细支气管炎和疱疹性咽峡炎方面,IFN $\alpha$ 雾化吸入有较好的疗效和安全性。IFN $\alpha$ 雾化吸入可有效增加患儿的治愈率,缩短治愈时长,且安全性方面与常规治疗相比无差异,并未观察到严重的不良反应,但其在成人及重症肺炎方面的应用尚缺乏临床经验。

目前,尚无比较IFN $\alpha$ 雾化吸入与常规治疗的经济性评价,仅有1篇比较奥司他韦联合IFN $\alpha$ 雾化吸入与IFN $\alpha$ 雾化吸入治疗小儿流感病毒肺炎的经济学研究<sup>[20]</sup>。由于该研究并不是对研究药物进行的比较,故未纳入本快速HTA。通过既往临床经验,与注射给药相比雾化吸入的方式用量较小,可降低患者的经济负担。

### 3.3 IFN $\alpha$ 雾化吸入在COVID-19中的应用

根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》<sup>[2]</sup>,可试用IFN $\alpha$ 雾化吸



入,成人患者每次 500 万 u 或相当剂量,加入灭菌注射用水 2 mL,每日 2 次;建议将利巴韦林与 IFN 或洛匹那韦/利托那韦联合应用。根据《湖南省儿童新冠肺炎临床诊断与治疗专家共识(试行第一版)》,COVID-19 轻症患儿可每次予 IFN $\alpha$  10~20 万 u/kg、重症患儿为 20~40 万 u/kg,加入生理盐水 3~5 mL,雾化吸入,每日 2 次。该共识中提到慎用新生儿及 2 月龄以下患儿,因目前尚无此年龄患儿雾化吸入 IFN $\alpha$  的临床研究报告<sup>[21]</sup>。

在安全性方面,全身使用 IFN $\alpha$  存在肝肾毒性,而雾化吸入的生物利用度与全身用相比不到 1%,但在雾化吸入时仍应监测患者的肝、肾功能。值得注意的是,使用 IFN $\alpha$  注射液雾化吸入时,应严格按照雾化吸入的管理规范要求与专家共识进行正确操作<sup>[4]</sup>。IFN $\alpha$  为基因重组蛋白,其辅料中也可能含有白蛋白,遇热有可能发生变型,因此不建议采用超声雾化。可考虑采用射流式雾化器、振动筛孔雾化器雾化或氧气驱动雾化法吸入,且雾化过程中应避免接触患者的眼睛。对于患有支气管哮喘的患者,应密切观察,如发生支气管痉挛,需立即终止治疗<sup>[22]</sup>。由于部分厂家 IFN $\alpha$ -2b 辅料中含有防腐剂苯甲醇,雾化的给药方式易造成呼吸道黏膜损伤,同时诱发哮喘,故不建议用含有防腐剂的 IFN $\alpha$ -2b 进行雾化。另外,还要注意 IFN $\alpha$  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<sup>[16]</sup>。

综上,现有证据仅有支持 IFN $\alpha$  雾化吸入在小儿毛细支气管炎、小儿手足口病和疱疹性咽峡炎方面的应用,证明其在常规治疗的基础上进行 IFN $\alpha$  雾化吸入可以提高有效率,且未观察到明显的不良反应。从现有的证据和药理学角度出发,IFN $\alpha$  雾化吸入的给药量小、局部效果较好、安全性较高、费用较低且患者依从性强,可作为 COVID-19 的支持治疗之一。

## 【参考文献】

- [1] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [EB/OL]. (2020-02-09) [2020-02-20]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>.
- [2] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.关于印发新

型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-07]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content\\_5486705.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm).

- [3] 倪忠,罗凤鸣,王吉梅,等.针对新型冠状病毒感染患者的雾化吸入治疗的建议[J].中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(2):1-6.
- [4] 申昆玲,尚云晓,张国成,等. $\alpha$ -干扰素在儿科临床合理应用专家共识[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(17):1301-1308.
- [5] 芮耀斌.现代药理学[M].北京:人民军医出版社,1999:1209.
- [6] 浙江省药品不良反应监测中心.新冠肺炎疫情防控药品安全性信息汇编(V2.0)[EB/OL].(2020-02-08)[2020-02-20].<http://www.zjcdce.org.cn/?r=index>.
- [7] 李幼平,喻佳洁,孙鑫.快速评估方法与流程的探索[J].中国循证医学杂志,2014,14(5):497-500.
- [8] 唐惠林,门鹏,翟所迪.药物快速卫生技术评估方法及应用[J].临床药物治疗杂志,2016,14(2):1-4.
- [9] 陈月,孙楚枫,封宇飞.达比加群酯治疗非瓣膜性心房颤动的有效性、安全性和经济性的快速卫生技术评估[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(8):975-980.
- [10] 赵紫楠,李婷,李超,等.索利那新治疗膀胱过度活动症的快速卫生技术评估[J].中国药业,2019,28(19):1-5.
- [11] 王欣,廖明,柴中平,等.重组人干扰素 $\alpha$ -1b注射液雾化吸入辅助治疗手足口病疗效和安全性的系统评价[J].儿科药杂志,2018,24(10):5-9.
- [12] 陈灿,马丽萍,张蕾,等.重组人干扰素 $\alpha$ -1b注射液雾化吸入辅助治疗婴幼儿毛细支气管炎疗效和安全性的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(6):806-810.
- [13] 邓远杰,王亚亭,李长春.干扰素雾化吸入治疗毛细支气管炎疗效及安全性 Meta 分析[J].安徽医药,2016,20(6):1165-1170.
- [14] 蔡小利,罗梦林,张喆,等.干扰素雾化联合常规治疗对小儿疱疹性咽峡炎的系统评价[J].解放军药学报,2014,30(6):509-515.
- [15] 谢媛琪,王昱,胡鸿飞.干扰素雾化配合口腔护理治疗手足口病的效果[J].中华现代护理杂志,2009,15(2):137-138.
- [16] 楚建平,陈峰,李胜利,等. $\alpha$ -干扰素雾化吸入治疗小儿呼吸道感染 80 例疗效观察[J].陕西医学杂志,1993,30(7):426-427.
- [17] 童竞亚.医学免疫学与微生物学[M].3版.北京:人民卫生出版社,1994:178.
- [18] 朱运贵,邓紫薇,刘晓慧,等.新冠肺炎诊疗方案治疗药物信息汇编(第一版)[EB/OL].(2020-02-01)[2020-02-20].<http://lcyx.hnma.org.cn/InfoShow.asp?id=214>.
- [19] 李纪伟,信艳艳.重组人干扰素 $\alpha$ -2b 喷雾剂外用治疗手足口病的疗效观察[J].职业与健康,2011,27(8):941-942.
- [20] 陈圣洁,戴兰芬,李丹丹,等.重组人干扰素 $\alpha$ -1b 联合奥司他韦治疗小儿流感病毒肺炎的最小成本分析[J].中国现代应用药学,2019,36(8):970-973.
- [21] 赵东赤,金润铭,刘智胜,等.湖南省儿童新冠肺炎临床诊断与治疗专家共识(试行第一版)[J].中国当代儿科杂志,2020,22(2):1-4.
- [22] 中华医学会临床药学分会《雾化吸入疗法合理用药专家共识》编写组.雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019年版)[J].医药导报,2019,38(2):135-146.

收稿日期:2020-03-19

本文编辑:蒋少薇