

# 干扰素雾化吸入治疗病毒性呼吸道感染的作用机制及临床进展<sup>Δ</sup>

刘智慧<sup>1,2\*</sup>, 楼鹏强<sup>1#</sup>(1. 浙江中医药大学基础医学院, 杭州 310053; 2. 辽宁中医药大学附属医院儿科病毒实验室, 沈阳 110032)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)19-2615-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.19.22



**摘要** 干扰素(IFN)是一类具有广谱抗病毒和免疫调节作用的细胞因子,传统给药途径为静脉注射或局部外用,临床应用受到一定限制。近年来,雾化吸入IFN为病毒性呼吸道感染提供了局部抗病毒途径。本文综述发现,雾化吸入IFN可直接作用于呼吸道,局部发挥广谱抗病毒与免疫调节作用,全身药物暴露少。现有临床证据提示,雾化吸入IFN对婴幼儿毛细支气管炎、病毒性肺炎等具有一定疗效,安全性尚可,局部刺激反应多见,全身不良反应显著少于注射给药,但高质量循证证据不足,给药方案尚未统一。目前,雾化吸入IFN多属于超说明书用药,临床使用需严格遵守法规要求,完善知情同意与院内审批流程;后续应开展高质量临床试验与真实世界注册研究,统一给药方案,规范临床应用。

**关键词** 干扰素;雾化吸入;病毒性呼吸道感染;超说明书用药

## Mechanism of action and clinical progress of nebulized inhalation of interferon for viral respiratory infection

LIU Zhihui<sup>1,2</sup>, LOU Pengqiang<sup>1</sup>(1. School of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Pediatric Virus Laboratory, The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

**ABSTRACT** Interferon (IFN) is a type of cytokine with broad-spectrum antiviral and immunomodulatory effects. Its traditional administration routes, including intravenous injection and topical application, impose certain limitations on clinical practice. In recent years, nebulized inhalation of IFN has offered a local antiviral pathway for viral respiratory infection. This review showed that nebulized inhalation of IFN can act directly on the respiratory tract, exerting broad-spectrum antiviral and immunomodulatory effects locally with minimal systemic drug exposure. Available clinical evidence suggested that nebulized inhalation of IFN yields certain therapeutic effects and acceptable safety in infants and young children with bronchiolitis, viral pneumonia and other related diseases. Local irritant reactions were common, while systemic adverse reactions were significantly fewer than injection administration. Nevertheless, high-quality evidence-based evidence was insufficient and dosing regimens had not been standardized. Currently, nebulized inhalation of IFN is mostly an off-label use. Its clinical application must strictly comply with regulatory requirements, with adequate informed consent and institutional approval. High-quality clinical trials and prospective real-world registry studies should be conducted in the future to unify dosing regimens and standardize clinical practice.

**KEYWORDS** interferon; nebulized inhalation; viral respiratory infection; off-label use

呼吸道感染是临床最常见的感染性疾病之一,病毒是主要病原体。全球病毒性下呼吸道感染疾病负担高,病原变迁导致疾病谱持续变化;多数感染者呈自限性,但免疫低下人群病原清除延迟,易出现免疫损伤<sup>[1]</sup>。儿童免疫功能尚未完善,更易罹患重症感染,部分患儿病程迁延,探索有效的局部抗病毒手段具有重要临床意义。

干扰素(interferon, IFN)具有广谱抗病毒和免疫调节作用,传统给药方式以静脉注射及局部外用为主,临床应用存在全身暴露浓度高、很难实现呼吸道靶器官定向递送等局限性。雾化吸入可使IFN直接沉积于气道

和肺泡,提高呼吸道局部药物浓度,降低全身暴露与不良反应,为病毒性呼吸道感染提供局部抗病毒治疗途径<sup>[2]</sup>。本文综述IFN雾化吸入的作用机制、药学基础、临床应用、安全性及超说明书用药现状,以期病毒性呼吸道感染的临床决策提供参考。

### 1 IFN的分类、生物学特性及雾化吸入的作用机制

#### 1.1 IFN的分类与生物学功能

IFN是一类具有广泛生物活性的细胞因子,依据受体特异性及遗传同源性,主要分为Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型。Ⅰ型IFN包含IFN-α(含多个亚型)、IFN-β、IFN-ω等,是抗病毒免疫应答的核心组分。病毒感染细胞可合成Ⅰ型IFN,经自分泌与旁分泌途径结合广泛表达的异二聚体受体复合物,诱导上百个干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)表达,建立细胞抗病毒状态<sup>[2]</sup>。其中IFN-α亚型是目前临床雾化应用的最主要类型,IFN-β雾化吸入相关研究相对有限。Ⅱ型IFN即IFN-γ,主要

**Δ 基金项目** 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(No. zyyzdxk-2023036)

\* 第一作者 医师,博士。研究方向:中医药防治疾病的基础与临床。E-mail: liuyimu1997@foxmail.com

# 通信作者 医师,博士。研究方向:中医药防治疾病的基础与临床。E-mail: a510145460@163.com

由活化T细胞与自然杀伤(natural killer, NK)细胞分泌, 以免疫调节功能为主, 可激活巨噬细胞、增强抗原提呈能力、调控辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)型免疫应答, 在清除胞内病原体及肿瘤免疫监视过程中发挥关键作用<sup>[3]</sup>。Ⅲ型IFN包括IFN- $\lambda$ 1、IFN- $\lambda$ 2、IFN- $\lambda$ 3(又称IL-29、IL-28A/B), 其受体复合物主要表达于呼吸道、消化道等上皮细胞, 存在明显的组织局限性; 可诱导与I型IFN重叠但不完全一致的ISGs表达谱。该受体分布特征使Ⅲ型IFN能够在黏膜局部发挥抗病毒保护效应, 且诱发的全身炎症反应更轻微, 近年受到较多关注<sup>[4-5]</sup>。

## 1.2 IFN雾化吸入在呼吸道黏膜中的抗病毒与免疫调节机制

IFN经雾化吸入后直接作用于呼吸道黏膜上皮细胞与局部免疫细胞, 诱导细胞建立抗病毒状态, 从多个环节阻断病毒复制周期, 并调控局部固有免疫与适应性免疫应答。

IFN与细胞表面受体结合后, 引起受体亚基二聚化或构象改变, 激活下游Janus激酶(Janus kinase, JAK), 进而启动JAK/信号转导及转录激活因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)信号通路; 胞质内STAT1、STAT2蛋白通过SH2结构域识别并结合磷酸化酪氨酸位点, 随后被JAK磷酸化。磷酸化STAT蛋白形成二聚体转入细胞核, 与IFN刺激反应元件(interferon-stimulated response element, ISRE)结合, 启动ISGs转录<sup>[6]</sup>。在细胞核内, STAT异源二聚体可特异性识别并结合靶基因启动子区ISRE, 募集转录共激活因子, 启动上百种ISGs的转录。ISGs编码的蛋白包括蛋白激酶R(protein kinase R, PKR)、2', 5'-寡腺苷酸合成酶(2', 5'-oligoadenylate synthetase, OAS)/RNA酶L系统、黏病毒抗性蛋白A等, 能够分别抑制病毒转录、翻译并降解病毒RNA<sup>[7-8]</sup>。

IFN可增强NK细胞的细胞毒性与杀伤活性, 促进巨噬细胞向M1型极化, 提升吞噬能力; 上调树突状细胞(dendritic cell, DC)表面主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)Ⅱ类分子及共刺激分子分化簇80(cluster of differentiation 80, CD80)/CD86的表达, 促进未成熟DC成熟并向引流淋巴结迁移, 增强抗原提呈功能, 进而强化Th1型免疫应答, 提升细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)活性; 同时上调靶细胞MHCⅠ类分子表达, 利于CTL识别并清除病毒感染细胞。此外, IFN可通过DC与滤泡辅助性T(T follicular helper, Tfh)细胞的协同作用, 间接促进B细胞合成中和抗体, 由此桥接固有免疫与适应性免疫, 形成持续、特异性抗病毒防御<sup>[9]</sup>。

除免疫激活效应外, IFN还可通过反馈环路维持免疫稳态。部分ISGs的编码蛋白属于重要负性调控分子, 能够抑制JAK/STAT通路过度活化, 减少白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 等促炎因子过量释放, 减轻过度炎症应答与组织损伤, 在重症病毒感染中发挥保护作用<sup>[6]</sup>。

多种病毒可通过编码效应蛋白, 抑制IFN产生、信号转导或ISGs功能, 以此拮抗或逃逸IFN介导的免疫应答<sup>[6]</sup>; 外源性补充IFN, 尤其在感染早期给药, 可在一定程度上克服病毒的免疫逃逸。雾化吸入能够将高浓度IFN直接递送至气道与肺泡上皮, 快速激活局部ISGs表达, 在病毒大量复制前建立黏膜局部抗病毒屏障<sup>[4]</sup>。

## 2 IFN雾化给药的药代动力学与制剂学基础

### 2.1 雾化给药的药代动力学特征

与传统注射途径相比, 雾化吸入通过气溶胶颗粒直接作用于呼吸道黏膜, 可实现靶器官的高浓度给药<sup>[10]</sup>。动物实验显示, 雾化吸入IFN- $\alpha$ 1b可剂量依赖性地降低呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染小鼠肺内病毒载量, 并在食蟹猴中表现出良好的药代动力学特征与重复给药吸入安全性<sup>[11]</sup>。一项健康成人I期试验结果进一步显示, 雾化吸入IFN- $\alpha$ 2b(2.5 MIU或5.0 MIU, 每日2次, 连续10 d)具有良好的安全性和耐受性<sup>[12]</sup>。值得注意的是, IFN雾化吸入后进入体循环的比例较低, 其血药峰浓度和全身暴露量明显低于同等剂量的注射给药, 从而减少全身性不良反应<sup>[13]</sup>。此外, 药物直接沉积于气道和肺泡, 可较快激活肺上皮细胞的抗病毒通路, 并因在呼吸道黏膜停留时间较长而持续发挥抗病毒作用。

### 2.2 制剂稳定性与可吸入性

IFN的本质为蛋白质, 雾化应用的核心前提是雾化过程不会破坏其分子结构与生物活性。现有研究证实, IFN在常规雾化条件下具备良好稳定性。重组人干扰素 $\alpha$ 1b、 $\alpha$ 2b溶液经不同类型雾化器处理后, 均可维持稳定生物活性, 蛋白质聚合水平无明显升高<sup>[13-14]</sup>。王雪等<sup>[10]</sup>研究发现, 重组人干扰素 $\alpha$ 1b注射液经专用雾化装置产生的气溶胶颗粒空气动力学质量中位径(mass median aerodynamic diameter, MMAD)为3.0~4.5  $\mu$ m, 可有效沉积于人体下呼吸道, 满足局部给药要求。

临床常将IFN与支气管舒张剂(如沙丁胺醇、异丙托溴铵)或吸入性糖皮质激素(如布地奈德)联合雾化使用。多项研究证实, 短时间(30 min)内IFN与上述药物混合雾化, 其生物活性和物理相容性良好, 但建议现配现用, 避免长期放置导致失活或发生相互作用<sup>[15-17]</sup>。

理想雾化给药需将IFN溶液转化为MMAD介于1~5  $\mu$ m的气溶胶微粒。粒径>5  $\mu$ m的颗粒多沉积于口咽及大气道, <1  $\mu$ m的颗粒易随呼气排出、肺部沉降效率低, 而1~5  $\mu$ m的颗粒可通过重力沉降与惯性撞击作用, 高效沉积于下呼吸道靶组织, 发挥局部药效<sup>[14]</sup>。目前国内临床雾化使用的IFN多为注射剂型, 尚无专用雾化制剂, 仍存在剂型优化空间。

## 3 IFN雾化吸入在病毒性呼吸道感染中的临床应用

### 3.1 毛细支气管炎

毛细支气管炎是婴幼儿高发的下呼吸道感染性疾病, 主要由RSV感染所致, 以气道黏膜水肿、黏液高分泌及支气管痉挛为主要病理特征, 可显著损害患儿肺通气功能。多项临床研究证实, 在氧疗、对症支持等常规治

疗基础上,联合雾化吸入IFN- $\alpha$ 可显著缩短患儿喘憋持续时间、肺部哮鸣音持续时间、咳嗽持续时间及住院时长<sup>[18-19]</sup>。尚云晓等<sup>[20]</sup>开展的多中心研究显示,雾化吸入重组IFN- $\alpha$ 1b可显著降低急性毛细支气管炎患儿的临床症状严重度评分,该研究为牛津临床证据分级系统(Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM) II a级证据,是目前该领域证据等级较高的临床研究之一。雾化吸入IFN- $\alpha$ 的临床获益不仅源于直接的抗病毒效应,还与其免疫调节功能密切相关:IFN- $\alpha$ 可纠正毛细支气管炎患儿Th1/Th2免疫失衡,上调血清IFN- $\gamma$ 水平、下调IL-4等Th2型细胞因子表达,减轻气道炎症浸润与气道高反应性<sup>[19]</sup>。车向郁等<sup>[21]</sup>亦证实,雾化吸入IFN可调节IFN- $\gamma$ 、IL-10水平并改善患儿肺功能指标。一项覆盖22家医院、纳入600例婴幼儿的多中心随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)显示,相较于肌肉注射与常规治疗,雾化吸入IFN- $\alpha$ 1b(1、2  $\mu$ g/kg)可更有效地缓解患儿咳嗽、喘息症状,缩短喘息持续时间<sup>[22]</sup>。一项纳入16项研究、2 002例患儿的系统评价与Meta分析亦显示,雾化吸入IFN- $\alpha$ 1b治疗儿童病毒性呼吸道疾病的总有效率可达94.85%,显著优于肌肉注射给药,且不良反应发生率更低<sup>[23]</sup>。

### 3.2 病毒性肺炎

病毒性肺炎是造成儿童与成人住院及死亡的重要呼吸道疾病,其中RSV肺炎最为常见。目前临床尚无特效抗RSV药物,以支持对症治疗为主,雾化吸入IFN为此类疾病治疗提供了新的干预手段。针对RSV肺炎、腺病毒肺炎等病毒性肺炎,雾化吸入IFN- $\alpha$ 具有明确临床疗效。杜春燕等<sup>[24]</sup>对比不同剂量重组IFN- $\alpha$ 2b雾化吸入治疗RSV肺炎的效果,发现高剂量组在缩短患儿发热时长、咳嗽持续时间及肺部啰音消失时间方面优于低剂量组。对于早产儿、先天性心脏病、免疫缺陷等具有重症高危因素的婴幼儿,早期预防性或干预性雾化吸入IFN的临床价值更受重视<sup>[25]</sup>。贺晓红等<sup>[26]</sup>研究证实,雾化吸入重组IFN- $\alpha$ 2b可降低病毒性肺炎患儿血清中IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症因子水平,同时改善CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T细胞比值,调节机体免疫状态。部分RSV感染患儿可因感染后免疫损伤及气道高反应性出现喘息样症状,雾化吸入IFN- $\gamma$ 可改善并减少RSV感染后遗留的喘息问题<sup>[27]</sup>。

Jiang等<sup>[28]</sup>开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验表明,雾化吸入重组IFN- $\alpha$ 1b能显著缩短非流感病毒性肺炎成年患者的发热持续时间、咳嗽缓解时间和肺部影像学改善时间,证实了其在成人群体中的有效性和安全性。新型冠状病毒感染(COVID-19)期间,IFN雾化吸入治疗得到广泛探索。基础研究显示, I型和III型IFN应答在严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)感染进程中发挥关键作用,其应答延迟或缺陷与重症化相关<sup>[29-30]</sup>。临床研究提示,早期雾化吸入IFN可加速病毒清除、缩短症状持续时间,为患者带来临床获益<sup>[31]</sup>。一项纳入505例SARS-CoV-2奥密克戎变异株感染患者

的随机单盲研究显示,雾化吸入IFN- $\alpha$ 2b(疗程7 d)可改善轻中度患者的临床症状<sup>[32]</sup>。Monk等<sup>[33]</sup>开展的SPRINTER III期临床试验虽未达到主要研究终点,但结果提示雾化吸入IFN- $\beta$ 1a可降低COVID-19住院患者的重症转化风险,对重症及存在重症倾向的患者具有潜在应用价值。病毒感染后期,适时终止IFN信号转导对肺上皮损伤修复至关重要<sup>[34]</sup>,提示临床需严格把控IFN雾化吸入的给药时机与疗程,避免长期干预扰乱机体免疫平衡。

IFN雾化吸入治疗存在双向作用,临床应用需个体化评估给药时机与剂量;对于内源性IFN应答受损的重症患者,外源性补充IFN- $\alpha$ 或IFN- $\lambda$ 可弥补免疫缺陷、改善病情;而对于IFN应答充分、以过度炎症反应为主要特征的患者,过度激活IFN通路可加重免疫病理损伤,必要时需抑制IFN效应以减轻肺组织损伤<sup>[35]</sup>。

### 3.3 疱疹性咽峡炎

疱疹性咽峡炎是儿童高发的急性上呼吸道感染性疾病,主要由柯萨奇病毒A组感染所致。曹甦等<sup>[36]</sup>研究证实了雾化吸入重组IFN- $\alpha$ 1b治疗婴幼儿疱疹性咽峡炎的临床疗效。郑亚文等<sup>[37]</sup>对比分析了不同IFN亚型(IFN- $\alpha$ 1b、IFN- $\alpha$ 2b)雾化吸入与常规抗病毒方案治疗疱疹性咽峡炎的临床效果,结果显示,两种IFN亚型雾化吸入疗效相近,均优于常规抗病毒治疗。党剑等<sup>[38]</sup>进一步开展给药途径对比研究,结果显示,相较于其他给药方式,雾化吸入IFN辅助治疗小儿疱疹性咽峡炎的整体疗效更优。

### 3.4 上呼吸道感染

上呼吸道感染是儿科临床最常见的感染性疾病,病毒为主要病原体。穆淑云<sup>[39]</sup>观察雾化吸入IFN- $\alpha$ 1b治疗小儿上呼吸道感染病毒性感染发现,观察组患儿的退热、咽部不适等症状消退更快,总有效率显著高于常规对照组。王福霞等<sup>[40]</sup>研究亦证实,雾化吸入重组IFN- $\alpha$ 1b可缩短上呼吸道感染患儿发热、咳嗽病程,提升临床有效率,不良反应轻微。针对反复上呼吸道感染患儿,郑惠琴等<sup>[41]</sup>研究显示,IFN- $\alpha$ 1b联合布地奈德雾化吸入治疗可提高总有效率,升高免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、IgG水平,降低炎症因子水平,缩短退热、扁桃体肥大消退时间,并降低随访期复发率;范建荣等<sup>[42]</sup>探讨IFN- $\alpha$ 1b联合热毒宁雾化吸入治疗方案,证实该方案可提升CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> T细胞比例,下调CD8<sup>+</sup>水平,改善患儿免疫失衡状态。李青等<sup>[43]</sup>同样证实,IFN- $\alpha$ 1b联合布地奈德雾化吸入治疗儿童反复上呼吸道感染,可升高血清中IgG、IgA、IgM水平,改善机体免疫功能;其对反复呼吸道感染的调节作用可能与IFN对免疫应答的调节修复、恢复免疫稳态有关。

目前临床对雾化吸入IFN的剂量、疗程及疗效判定标准尚不统一,具体应用经验见表1;同时存在临床经验有限、证据等级不高、部分研究设计不够严密等问题,具体临床用药证据见表2。

表1 IFN 雾化吸入治疗呼吸道病毒感染的临床疗效

| 疾病类型                         | 剂量                                  | 疗程    | 主要改善指标           |
|------------------------------|-------------------------------------|-------|------------------|
| 毛细支气管炎 <sup>[18-21,44]</sup> | 20万~40万IU/(kg·次),每日2次               | 5~7 d | 症状消失时间、炎症指标      |
| RSV肺炎 <sup>[24-27]</sup>     | 20万IU/(kg·次),每日2次                   | 5~7 d | 症状消失时间、免疫指标、炎症指标 |
| COVID-19 <sup>[33]</sup>     | 15.6 MIU/次,每日1次                     | 14 d  | 住院时间、重症转化率       |
| 疱疹性咽峡炎 <sup>[36-38]</sup>    | ≤3岁:50万IU/次; >3岁:80万IU/次; 每日2次      | 5~7 d | 退热时间、疱疹消退时间      |
| 上呼吸道感染 <sup>[39-43]</sup>    | 50万IU/次,每日1次(或按年龄60万~100万IU/次,每日1次) | 7 d   | 症状消失时间、免疫指标      |

4 IFN 雾化吸入的安全性

雾化吸入 IFN 在儿童和成人中均表现出良好的安全性和耐受性,不良反应多轻微且呈一过性,最常见不良反应为雾化吸入期间或雾化吸入后出现的咳嗽、声音嘶哑、咽喉不适等,多与雾化液刺激及气溶胶的温度、湿度和流速有关<sup>[45]</sup>。上述症状通常在停止雾化吸入后迅速缓解;此外,通过调整雾化参数,或在雾化吸入后用清水漱口、清洗面部,也可有效预防和减轻这些症状。

与传统静脉注射或肌内注射 IFN 相比,雾化吸入途径的全身暴露量极低,可显著减少注射给药常见的流感样症状(如高热、寒战、头痛、肌痛、乏力),以及白细胞减少、血小板降低、肝酶升高血液学与肝脏毒性反应<sup>[28,44-45]</sup>。这是雾化吸入疗法的主要优势之一。

4.1 儿童应用的安全性

婴幼儿用药需格外谨慎。孙薇等<sup>[45]</sup>研究显示,雾化吸入重组 IFN-α1b 治疗病毒性肺炎患儿的不良反应发生率( $<5\%$ ),且均为轻度反应,无需特殊干预即可自行缓解,未观察到药物相关严重不良事件。此外,有研究

证实了雾化吸入 IFN 在毛细支气管炎患儿中的安全性良好<sup>[18,20]</sup>,但对于合并自身免疫性疾病、严重心脏病、癫痫等基础疾病的患儿,仍应谨慎使用并密切监测。

儿童,尤其是婴幼儿,呼吸道感染发病率高、病情易加重,且可供选择的治疗药物有限。雾化吸入 IFN 给药方式无创、安全性佳,适用于儿童人群。《重组人干扰素-α1b 在儿科的临床应用专家共识》推荐雾化吸入 IFN 用于 RSV 肺炎、毛细支气管炎等多种病毒性呼吸道感染,并将雾化吸入重组 IFN-α1b 列为毛细支气管炎的中等推荐方案<sup>[44,46]</sup>。儿童雾化吸入 IFN 时需个体化调整剂量,常规推荐剂量为 20 万 IU/(kg·次)、每日 2 次,单次最大剂量不超过 1 000 万 IU;雾化吸入给药可选用口含器或面罩,低龄患儿优先采用面罩吸入;雾化吸入前后不宜即刻进食,雾化吸入结束后应漱口、清洁面部,减少药物在口咽部及面部皮肤的沉积<sup>[44,46]</sup>。儿童对雾化吸入 IFN 耐受性总体良好,常见不良反应为一过性发热(发生率约 3%~5%)、咳嗽加重(约 2%~3%),多可自行缓解,考虑多与雾化吸入局部刺激相关,整体用药安全性较高<sup>[47]</sup>。

4.2 药物相互作用与禁忌证

目前尚无雾化吸入 IFN 与其他药物相互作用的系统性研究。理论上,IFN 与支气管扩张剂、吸入性糖皮质激素等其他雾化制剂联用,可能增加不良反应发生风险或改变气道内药物沉积效果。若需联用多种雾化药物,建议给药间隔至少 30 min,一般推荐给药顺序依次为支气管扩张剂、黏液溶解剂、IFN<sup>[44]</sup>。

表2 IFN 雾化吸入治疗呼吸道病毒感染的临床证据等级

| 疾病              | 第一作者及发表年份                              | 研究类型                               | 主要结局指标                                                          | 证据等级 | 备注                                           |
|-----------------|----------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------|
| 毛细支气管炎          | 康利娜 2016 <sup>[18]</sup>               | 单中心 RCT( $n=60$ )                  | 症状消失时间缩短;住院时间缩短;总有效率提高                                          | II a | 随机分组                                         |
|                 | 李文辉 2020 <sup>[19]</sup>               | 单中心 RCT( $n=128$ )                 | 有效率为 90.6%(vs. 68.8%);免疫功能改善;4 个月复发率为 3.1%(vs. 15.6%)           | II a | 含复发随访数据                                      |
|                 | 尚云晓 2014 <sup>[20]</sup>               | 多中心 RCT( $n=33\ 011$ )             | 临床严重程度评分改善;症状消失时间缩短;总改善率为 92.3%~95.0%(vs. 85.3%)                | II a | 随机数字表分组;非双盲设计                                |
|                 | 车向郁 2021 <sup>[21]</sup>               | 单中心 RCT( $n=120$ )                 | 肺功能指标改善;IFN-γ↑,IL-10↑;有效率为 96.7%(vs. 86.7%)                     | II a | 随机数字表分组;                                     |
|                 | Chen 2020 <sup>[22]</sup>              | 多中心 RCT( $n=600$ ,22 家医院)          | 雾化组咳嗽、喘息改善优于对照组;未见严重并发症                                         | II a | 4 组平行(对照、肌内注射、雾化吸入 1 μg/kg、雾化吸入 2 μg/kg);非双盲 |
| 病毒性肺炎           | Yang 2025 <sup>[23]</sup>              | 系统评价与 Meta 分析(16 项研究, $n=2\ 002$ ) | 雾化组总体有效率为 94.85%,优于肌内注射;不良反应更少                                  | I a  | 以 RCT 为主;需关注研究间异质性                           |
|                 | 杜春燕 2020 <sup>[24]</sup>               | 单中心、单盲 RCT( $n=90$ )               | 症状消失时间缩短;免疫功能改善;有效率为 95.6%(vs. 80.0%)                           | II a | 计算机随机分组;剂量 10 万 IU/kg vs. 20 万 IU/kg         |
|                 | 陈志敏 2016 <sup>[25]</sup>               | 单中心 RCT( $n=200$ )                 | 症状消失时间缩短;有效率为 96%(vs. 72%);无明显不良反应                              | II a | 随机分组                                         |
|                 | 贺晓红 2018 <sup>[26]</sup>               | 单中心 RCT( $n=140$ )                 | 炎症因子(IL-6/TNF-α/CRP)↓;免疫功能改善;有效率为 93.8%~100%(vs. 78.3%)         | II a | 三组平行设计;剂量 10 万 IU/kg vs. 20 万 IU/kg          |
|                 | 雷其洪 2000 <sup>[27]</sup>               | 单中心 RCT( $n=68$ )                  | 哮喘症状改善;IgE↓,IL-4↓                                               | II b | IFN-γ 亚型;小样本探索性研究                            |
| COVID-19        | Jiang 2020 <sup>[28]</sup>             | 多中心、双盲 RCT( $n=164$ )              | 7 d 临床应答率提高;咳嗽/肺啰音显著改善;不良事件发生率为 6.5% vs. 3.5%                   | I b  | 安慰剂对照;≥14 岁非流感病毒性肺炎患者                        |
|                 | Jin 2025 <sup>[32]</sup>               | 单盲 RCT( $n=505$ )                  | 雾化吸入 IFN-α2b 可改善轻中度患者的临床症状                                      | II a | 奥密克戎变异株;生理盐水对照                               |
|                 | (SARS-CoV-2) Monk 2023 <sup>[33]</sup> | 多中心、双盲 RCT( $n=623$ )              | 主要终点(住院/恢复时间)未达显著性;重症转化率为 10.7% vs. 14.4%(比值比 0.71, $P=0.161$ ) | I b  | IFN-β1a(SNG001);主要终点阴性;安全性良好                 |
| 疱疹性咽峡炎(柯萨奇 A 组) | 曹甦 2019 <sup>[36]</sup>                | 单中心 RCT( $n=300$ )                 | 退热/流涎缓解/疱疹消退/住院时间缩短;有效率为 96.7%(vs. 89.3%)                       | II a | 随机数字表;该适应证最大样本                               |
|                 | 郑亚文 2017 <sup>[37]</sup>               | 单中心 RCT( $n=120$ )                 | 退热/疱疹消退/住院时间缩短;IFN-α1b 有效率为 97.5%,IFN-α2b 有效率为 95.0%(vs. 82.5%) | II a | 不同亚型;三组各 40 例                                |
| 上呼吸道感染(病毒性)     | 党剑 2016 <sup>[38]</sup>                | 单中心 RCT( $n=180$ )                 | 雾化吸入途径有效率优于肌内注射;退热/疱疹消退时间缩短                                     | II a | 证实雾化吸入途径优势                                   |
|                 | 穆淑云 2013 <sup>[39]</sup>               | 单中心对照试验( $n=80$ )                  | 退热/咳嗽/鼻塞消失时间缩短;有效率为 92.5%(vs. 67.5%)                            | III  | 仅述“随机选择”                                     |
|                 | 王福霞 2011 <sup>[40]</sup>               | 单中心 RCT( $n=160$ )                 | 退热/咳嗽/咽喉消失时间缩短;有效率优于对照组                                         | II a | 随机分组;剂量按年龄分层                                 |
|                 | 郑惠琴 2025 <sup>[41]</sup>               | 单中心观察性研究( $n=80$ )                 | IgG/IgA↑;联合用药优于单用布地奈德;复发率↓                                      | III  | 未描述随机对照;联合布地奈德                               |
|                 | 范建荣 2021 <sup>[42]</sup>               | 单中心 RCT( $n=88$ )                  | 免疫功能改善;炎症因子↓;症状消失及住院时间缩短                                        | II a | 中西医结合;热毒宁+IFN-α1b                            |
|                 | 李青 2023 <sup>[43]</sup>                | 单中心 RCT( $n=80$ )                  | 症状消失时间缩短;免疫功能改善;有效率为 92.5%(vs. 75.0%)                           | II a | 随机分组;联合布地奈德                                  |

↑:升高;↓:降低。按OCEBM 2011证据分级(治疗/预防类研究)——I a:同质RCT的系统评价/Meta分析;I b:高质量RCT(多中心/双盲/安慰剂对照);II a:RCT(单中心或非双盲);II b:小样本RCT或准RCT;III:非随机对照/观察性研究。

IFN的绝对禁忌证包括对IFN或制剂辅料过敏者、严重心脏病患者和癫痫患者;相对禁忌证包含自身免疫性疾病、严重肝肾功能不全和甲状腺功能异常。上述禁忌证主要参考注射用IFN的临床数据,雾化吸入给药的绝对风险可能较低;但雾化给药时仍有微量IFN可经肺部吸收入血,存在诱发潜在不良反应的可能性<sup>[44,46]</sup>。

## 5 超说明书用药现状与规范管理

现阶段多数IFN制剂的药品说明书尚未收录雾化吸入的适应证及给药方案,临床雾化给药大多属于超说明书用药。2022年施行的《中华人民共和国医师法》第二十九条规定:在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下,医师在取得患者明确知情同意后,可采用药品说明书未载明但具备循证医学证据的用药方案;医疗机构应当建立配套管理制度,对超说明书用药开展审批与备案。因此,临床确需采用IFN雾化吸入治疗病毒性呼吸道感染时,医师应充分告知相关风险,获取患者知情同意,并按流程提请上级医师与药学部门审核,遵循“确有必要方可使用”的原则。同时,IFN雾化给药的剂量方案多依托临床经验制定,缺少系统药效学数据支撑,不同临床研究与专家共识推荐的给药剂量、疗程存在较大差异;儿童、老年人群、免疫缺陷人群等,可能需要个体化剂量调整策略。此外,IFN常与支气管扩张剂、吸入性糖皮质激素、黏液溶解剂联合雾化,也可与瑞德西韦、奈玛特韦/利托那韦等全身用抗病毒药物联用,相关药物相互作用尚不明确,后续仍需进一步评估联合方案的疗效、安全性及药物间相互作用。

## 6 结语与展望

雾化吸入IFN能够将药物直接递送于肺部,在呼吸道局部发挥抗病毒与免疫调节效应,在病毒性呼吸道感染领域展现出良好应用前景。该方案对婴幼儿毛细支气管炎、病毒性肺炎及病毒性上呼吸道感染具有一定疗效,且安全性尚可,但目前高质量循证证据仍然有限,给药方案尚未形成统一标准。未来可开发更适配雾化给药的IFN分子及制剂:借助氨基酸定点突变、聚乙二醇修饰、融合蛋白技术提升IFN稳定性、延长体内半衰期;脂质体、纳米粒等新型药物递送系统,以及稳定剂、保护剂的添加,有望提升IFN在肺部的沉积效率与滞留时间,同时保留雾化过程中的生物活性<sup>[13,48-49]</sup>。

后续仍需开展更多大样本、多中心、随机、双盲临床试验,完善IFN雾化疗法的循证证据体系;统一给药剂量单位[规范为IU/(kg·次)]与疗程标准,优先围绕毛细支气管炎、RSV肺炎开展高质量研究;进一步探究不同病毒亚型、基因型对IFN的敏感性差异,明确最佳给药时机与疗程,避免感染后期过度抑制IFN信号通路而阻碍肺上皮修复<sup>[34,50]</sup>;同时建立前瞻性注册登记研究,系统性收集真实世界疗效与安全性数据,推动IFN雾化吸入在病毒性呼吸道感染中的规范化应用。

**利益冲突** 本文所有作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 熊文婧,张译匀,吴霞,等. 1990—2021年全球与中国下呼吸道感染疾病负担趋势及预测:基于全球疾病负担研究数据的多模型分析[J]. 中华流行病学杂志,2025,46(10):1786-1794.
- [2] 徐春娥,陈薇. 干扰素系统与病毒的相互作用[J]. 中国生物工程杂志,2006,26(4):95-100.
- [3] Morris A, Cooley M, Blackman M. The interaction of interferon with the immune response[J]. J Hepatol, 1986, 3: S161-S169.
- [4] Stanifer M L, Guo C C, Doldan P, et al. Importance of type I and III interferons at respiratory and intestinal barrier surfaces[J]. Front Immunol, 2020, 11:608645.
- [5] Stanifer M L, Boulant S. Differential signaling by type- I and type- III interferons in mucosa[J]. Curr Opin Immunol, 2024, 86:102400.
- [6] Stark G R, Kerr I M, Williams B R G, et al. How cells respond to interferons[J]. Annu Rev Biochem, 1998, 67: 227-264.
- [7] Jafari Z, Ahankoub Nazhdi Z, EmamAlizadeh M, et al. Type I and III interferons in asthma and respiratory infections: new insights for potential treatments[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2026, 197/198:106960.
- [8] McNair A N B, Kerr I M. Viral inhibition of the interferon system[J]. Pharmacol Ther, 1992, 56(1):79-95.
- [9] Fensterl V, Chattopadhyay S, Sen G C. No love lost between viruses and interferons[J]. Annu Rev Virol, 2015, 2(1):549-572.
- [10] 王雪,陈韩亚,杨飞飞,等. 重组人干扰素 $\alpha$ 1b注射液的雾化可吸入性研究[J]. 国际药学研究杂志,2019,46(6): 456-460.
- [11] Yang M M, Guo L P, Wang Y R, et al. Aerosol inhalation of human IFN- $\alpha$ 1b exhibits anti-RSV activity in mice and favorable pharmacokinetics/safety in Cynomolgus monkeys[J]. Front Microbiol, 2026, 17:1767720.
- [12] Garcia-Huidobro D, Iturriaga C, Perez-Mateluna G, et al. Safety, tolerability, bioavailability, and biological activity of inhaled interferon- $\alpha$ 2b in healthy adults: the IN<sup>2</sup>COVID phase I randomized trial[J]. Clin Drug Investig, 2023, 43(6):447-461.
- [13] 王兵,程婷,卢晨,等. 雾化给药对重组人干扰素- $\alpha$ 2b生物活性和分子结构的影响[J]. 儿科学杂志,2017,23(3):1-5.
- [14] 窦颖辉,于晨阳,杨飞飞,等. 人干扰素 $\alpha$ 2b溶液雾化吸入性能的稳定性和生物活性研究[J]. 中国现代应用药学,2024,41(18):2496-2501.
- [15] 李俊,周杰,陈丽霞,等. 干扰素联合沙丁胺醇雾化配合氧疗在儿童支气管肺炎中的应用[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(16):1843-1846.
- [16] 刁敏,张冲林,赵秀侠. 重组人干扰素 $\alpha$ -2b联合布地奈德、异丙托溴铵雾化对小儿毛细支气管炎疗效及IL-18、IL-33的影响[J]. 中国细胞生物学学报,2020,42(3):485-490.
- [17] 蔡利萍,宋海燕,王彬. 干扰素联合布地奈德+异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿病毒性喘息型支气管炎临床观察

- [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(2): 158-161.
- [18] 康利娜, 成芳, 安红, 等. 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha$ 1b治疗小儿毛细支气管炎的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(6): 758-760.
- [19] 李文辉, 贾彬, 刘俊莹. 重组干扰素 $\alpha$ -2b雾化治疗小儿毛细支气管炎的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(2): 50-54.
- [20] 尚云晓, 黄英, 刘恩梅, 等. 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha$ 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.
- [21] 车向郁, 郝彩虹, 王鸣飞, 等. 重组人干扰素 $\alpha$ 1b雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎对肺功能及干扰素- $\gamma$ 、白细胞介素-10水平的影响[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(3): 31-33.
- [22] Chen L N, Shi M F, Deng Q M, et al. A multi-center randomized prospective study on the treatment of infant bronchiolitis with interferon  $\alpha$ 1b nebulization[J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0228391.
- [23] Yang L X, Cao L, Zhu Y N, et al. Efficacy and safety of nebulized inhalation vs. intramuscular delivery of interferon  $\alpha$ 1b injection for paediatric patients with viral respiratory diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pediatr, 2025, 13: 1654973.
- [24] 杜春燕, 王春辉. 不同剂量重组人干扰素 $\alpha$ 2b注射液雾化吸入治疗小儿呼吸道合胞病毒感染肺炎疗效比较[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(1): 105-108.
- [25] 陈志敏, 马房柱, 赖志芳. 重组人干扰素 $\alpha$ -1b雾化治疗小儿呼吸道病毒感染肺炎疗效及安全性分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(31): 3928-3929.
- [26] 贺晓红, 张薇, 薛梅, 等. 不同剂量重组人干扰素 $\alpha$ 2b雾化吸入治疗儿童病毒性肺炎的疗效及其对血清炎症因子和免疫功能的影响[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(10): 25-29.
- [27] 雷其洪, 季纯珍, 姚劲, 等.  $\gamma$ -干扰素雾化吸入治疗呼吸道合胞病毒诱发儿童哮喘疗效观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(8): 478-480.
- [28] Jiang R M, Han B, Song M H, et al. Efficacy and safety of aerosol inhalation of recombinant human interferon  $\alpha$ 1b (IFN $\alpha$ 1b) injection for noninfluenza viral pneumonia, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Inflamm (Lond), 2020, 17: 19.
- [29] Kim Y M, Shin E C. Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(5): 750-760.
- [30] Su H C, Jing H E, Zhang Y, et al. Interfering with interferons: a critical mechanism for critical COVID-19 pneumonia[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 561-585.
- [31] Peiffer-Smadja N, Yazdanpanah Y. Nebulised interferon beta-1a for patients with COVID-19[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(2): 122-123.
- [32] Jin Y P, Meng X M, Qian Z P, et al. Efficacy and safety of interferon alpha-2b aerosol therapy for patients infected with the SARS-CoV-2 Omicron variant: a randomized controlled single-blind study[J]. Cell Immunol, 2025, 414: 104992.
- [33] Monk P D, Brookes J L, Tear V J, et al. Nebulised interferon- $\beta$ 1a (SNG001) in hospitalised COVID-19: SPRINTER phase III study[J]. ERJ Open Res, 2023, 9(2): 00605-02022.
- [34] Major J, Crotta S, Llorian M, et al. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection[J]. Science, 2020, 369(6504): 712-717.
- [35] Grajales-Reyes G E, Colonna M. Interferon responses in viral pneumonias[J]. Science, 2020, 369(6504): 626-627.
- [36] 曹魁, 姚惠辉, 牛锋. 重组人干扰素 $\alpha$ -1b雾化治疗婴幼儿疱疹性咽峡炎的临床效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 156-158.
- [37] 郑亚文, 严建佳, 钟秋兰. 不同亚型干扰素雾化吸入与常规抗病毒治疗疱疹性咽峡炎临床疗效对比研究[J]. 海南医学, 2017, 28(6): 898-900.
- [38] 党剑, 刘素云. 不同途径应用干扰素辅助治疗小儿疱疹性咽峡炎疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(11): 65-66.
- [39] 穆淑云. 干扰素 $\alpha$ -1b雾化吸入治疗小儿上呼吸道感染病毒性感染疗效观察[J]. 河北医学, 2013(8): 1199-1200.
- [40] 王福霞, 任劼, 刘丽利, 等. 重组人干扰素 $\alpha$ 1b治疗小儿上呼吸道感染临床疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(11): 1342-1343.
- [41] 郑惠琴, 苏惠兰, 陈秀宇, 等. 干扰素 $\alpha$ 1b联合布地奈德雾化吸入治疗小儿反复上呼吸道感染的临床效果及安全性[J]. 临床合理用药, 2025, 18(12): 129-131, 139.
- [42] 范建荣, 毕研龙, 范铭兴, 等. 热毒宁联合雾化重组人干扰素 $\alpha$ 1b对儿童呼吸道合胞病毒感染肺炎的疗效及免疫功能影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 189-192.
- [43] 李青, 梁宽, 胡梦娇, 等. 重组人干扰素 $\alpha$ 1b雾化吸入联合布地奈德治疗儿童反复上呼吸道感染的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(6): 818-821.
- [44] 申昆玲, 张国成, 尚云晓, 等. 重组人干扰素- $\alpha$ 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.
- [45] 孙薇, 杨林, 贾艳艳, 等. 病毒性肺炎患儿雾化吸入重组人干扰素 $\alpha$ 1b的耐受性及安全性研究[J]. 中国药房, 2011, 22(14): 1277-1280.
- [46] 张国成, 尚云晓. 《重组人干扰素- $\alpha$ 1b在儿科的临床应用专家共识》解读[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(16): 1220-1222.
- [47] 郭文玫, 李根, 陶婉君, 等. 儿科重组人干扰素 $\alpha$ 1b雾化使用情况分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(12): 43-46.
- [48] Liu Y G, Jin S W, Zhang S S, et al. Interferon lambda in respiratory viral infection: immunomodulatory functions and antiviral effects in epithelium[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1338096.
- [49] Zhang W J, Yang J G, Hao M Q, et al. GB05, a safe and effective IFN $\alpha$ 1b inhalation solution for treating respiratory syncytial virus infection[J]. Int J Pharm, 2025, 673: 125426.
- [50] Brzoska J, von Eick H, Hündgen M. Interferons in COVID-19: missed opportunities to prove efficacy in clinical phase III trials [J]. Front Med, 2023, 10: 1198576.

(收稿日期: 2026-06-28 修回日期: 2026-09-12)

(本文责编: 邹丽娟)