

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.002

干扰素预防冠状病毒感染有效性与安全性系统评价

王 鹏,王乔羽,李佳莲,林 勇[△],袁浩宇

(成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院药剂科,四川 成都 610051)

摘要:目的 系统评价预防使用干扰素对冠状病毒感染的影响,为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的防治提供参考。方法 通过计算机检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang Data, Sinomed 等数据库,检索时间均为建库至2020年3月,搜集有关干扰素预防冠状病毒感染的临床研究,提取数据后采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入5个临床研究834例受试者,均采用经鼻吸入给药。Meta 分析结果显示,预防性使用干扰素可减轻冠状病毒感染症状[OR=0.18, 95% CI(0.07, 0.45), P=0.000 2],降低冠状病毒抗体阳性率[OR=0.43, 95% CI(0.21, 0.89), P=0.02],但可能导致鼻黏膜出血风险增加[OR=5.43, 95% CI(3.08, 9.58), P=0.000 01]。在冠状病毒分离阳性率方面,各项研究仍存在争议。结论 基于现有证据显示,预防使用干扰素可在减轻冠状病毒感染症状、降低抗体阳性率方面有所获益,但可能导致鼻黏膜出血风险增加。建议增加高质量临床证据验证,临床使用应权衡利弊。

关键词:干扰素;冠状病毒;预防;新型冠状病毒肺炎

中图分类号:R969.4;R978.7

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)09-0007-04

Efficacy and Safety of Prophylactic Use of Interferon Against Coronavirus Infection: A Systematic Review

WANG Peng, WANG Qiaoyu, Li Jialian, LIN Yong, YUAN Haoyu

(Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, China National Nuclear Corporation 416 Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610051)

Abstract: Objective To systematically review the effect of prophylactic use of interferon on coronavirus infection, and to provide reference for the prevention and treatment of coronavirus disease 2019(COVID-19). **Methods** The PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang Data, Sinomed databases were searched to collect the randomized controlled trials(RCTs) of interferon in the prophylaxis of coronavirus infection, and the retrieval time was from inception to March 2020. After data was extracted from the enrolled studies, Meta-analysis was performed by Revman 5.3 software. **Results** A total of 5 RCTs were included, including 834 volunteers, all of which were administered by intranasal inhalation. Meta-analysis showed that prophylactic use of interferon could reduce the symptoms of coronavirus infection[OR=0.18, 95% CI(0.07, 0.45), P=0.000 2], reduce the positive rate of coronavirus antibody[OR=0.43, 95% CI(0.21, 0.89), P=0.02], but it might increase the risk of nasal mucosal bleeding[OR=5.43, 95% CI(3.08, 9.58), P=0.000 01]. There are still some controversies on the positive rate of coronavirus isolation. **Conclusion** According to the current evidence, the prophylactic use of interferon can reduce the infection symptoms and antibody positive rate, but it may increase the risk of nasal mucosal bleeding. It is suggested to verify the conclusion by performing high-quality clinical studies, and the clinical use of interferon should weigh the advantages and disadvantages.

Key words: interferon; coronavirus; prophylaxis; coronavirus disease 2019

病毒性感染是最常见的呼吸系统疾病,包括最普通的感冒、流行性感冒到危及生命的严重急性呼吸综合征(SARS)及中东呼吸综合征(MERS)^[1],病原体涵盖呼吸道合胞病毒、流感病毒、严重急性呼吸综合征(SARS-CoV)及中东呼吸综合征(MERS-CoV)。截至2020年2月14日,在中国临床试验注册中心与美国临床试验注册中心注册的关于新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的临床研究有107项,包括可能对SARS-CoV-2有效的瑞德西韦、洛匹那韦利托那韦等^[2],尽管如此,目前仍未发现对SARS-CoV-2确切有效的抗病毒药物或疫苗。国家卫生健康委员会(简称国家卫健委)先后发布了7版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》,第7版方案中推荐抗病毒治疗药物包括干扰素、洛匹那韦利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔等^[3]。干扰素(interferon, IFN)是真

核细胞在病毒感染和其他生物诱导剂作用下产生的天然蛋白,可保护未感染细胞^[4]。体外研究显示,干扰素可较好地抑制SARS病毒活性^[5],主要通过抑制SARS病毒的复制来实现^[6]。本研究中对干扰素预防包括冠状病毒在内的呼吸系统病毒感染进行了系统评价,为其临床应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准与排除标准

纳入标准:研究类型为随机对照研究(RCT)或其他对照研究,语种包括英文与中文;研究对象为健康普通人群,年龄不限,基础疾病不限,人种不限。干预措施为预防性使用干扰素,给药剂量与给药途径不限;结局指标包括感染症状、血清转化、病毒分离、鼻出血等。

排除标准:非对照临床研究;无法获取原文的研

第一作者:王鹏,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学与药物经济学,(电子信箱)wanne137@yeah.net。

[△]通信作者:林勇,男,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学与临床药学,(电子信箱)ly7171@163.com。

究;数据库重复收录的研究;干扰素治疗冠状病毒感染的研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索,英文数据库包括 PubMed, Embase, The Cochrane Library, 中文数据库包括 CNKI, VIP, Wanfang Data, Sinomed 等;检索时间均为建库至 2020 年 3 月;检索采用主题词与自由词相结合的方式,英文检索主要主题词与自由词包括“coronavirus”“interferon”“prevent*”“prophyla*”,中文检索主要关键词包括“干扰素”“病毒感染”“预防”。具体检索策略见图 1。

1.3 文献筛选与资料提取

2 名研究者按制订的检索策略分别检索中英文数据库,根据纳入与排除标准对检索结果进行筛选,提取数据,通过讨论和第三方解决分歧。设计提取资料项目主要包括研究相关信息(作者、发表时间)、受试者的基线数据(样本量、年龄、性别等)、干预措施(给药途径、给药剂量)、研究的方法学信息、结局指标与相关数据等。

1.4 纳入研究的质量评价

按照 Cochrane 干预措施系统评价手册 V6.0 对所纳入的研究进行偏倚风险评估,主要包括随机方法、分配隐藏、盲法实施、结果数据的完整性、选择性报告研究结果等。

1.5 统计学处理

采用 Revman 5.3 软件对所得数据进行 Meta 分析,分类变量采用相对危险度(RR)表示效应量,连续变量采用均数差(MD)表示效应量,各效应量以 95% 置信区间表示。效应量无法合并进行 Meta 分析则对相关研究进行描述性分析。采用 χ^2 检验对各纳入研究间的异质性进行检验,检验水准 $\alpha = 0.1$,对无异质性的研究($P \geq 0.10$)采用固定效应模型进行分析;反之则采用随机效应模型进行分析,或分析异质性来源后,结合纳入研究数量进行亚组分析。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况

共检索 448 篇文献,经过筛选,最终纳入 5 项研

究^[7-11]。其中,2 项研究给予干扰素后,直接接受冠状病毒感染;其余 3 项为社区背景下,针对呼吸道感染常见病毒,其中包括冠状病毒。共计 834 例受试者,其中安慰剂组 289 例,试验组 545 例。纳入研究基本特征见表 1。偏倚风险评估见图 2。

2.2 Meta 分析结果

感染症状:3 项社区背景下的感染预防研究^[9-11],不排除为其他呼吸道病毒感染所致,故未纳入感染症状评价。纳入评价的 2 项研究中,HIGGINS 等^[7]发现,在减少感染症状发生率方面,试验组与对照组无显著差异,但轻、中度感染症状发生率治疗组明显低于对照组,其

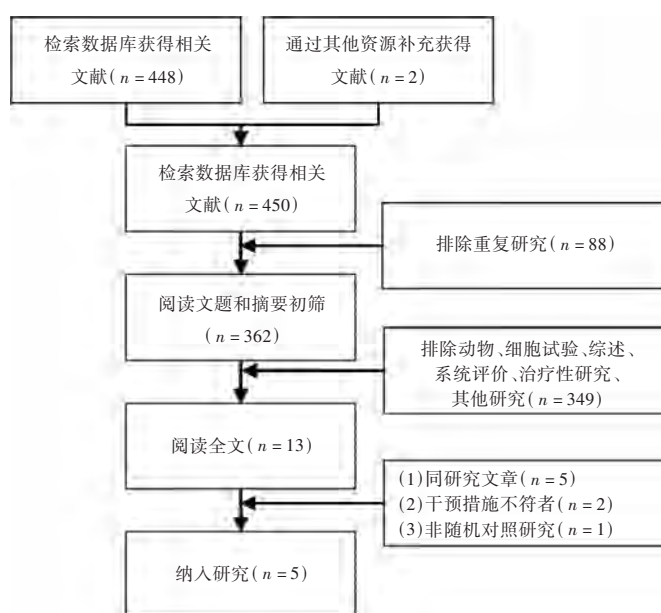


图 1 研究筛选流程图与结果

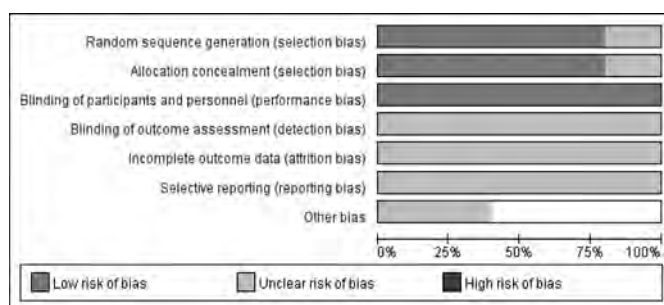


图 2 纳入研究的偏倚风险评估

表 1 纳入研究的基本信息

文献	发表时间	样本量(例)	年龄范围(岁)	男性患者数	给药途径	干预措施		结局指标
						试验组	对照组	
P. G. HIGGINS	1983	35/35	18~50	14/14	喷鼻	IFN4 MU/d	NS	①②③
Ronald B. Turner	1986	29/26	N/A	N/A	喷鼻	IFN 2 MU/d	NS	①②③④
Robert M. Douglas	1986	120/109	2~75	N/A	喷鼻	IFN 5MU/d	NS	③④
G. M. Scott	1985	16/17/18/17	18~60	25/28	喷鼻	IFN 4. 4/1. 52/0. 44 MU	NS	③④
G. A. Tannock	1988	103/103/104/102	18~65	190~222	喷鼻	IFN 6. 0/3. 0/1. 5 MU	NS	④

注:NS 为 0.9% 氯化钠注射液;结局指标中,①为感染症状,②为血清转化,③为病毒分离,④为鼻出血等。

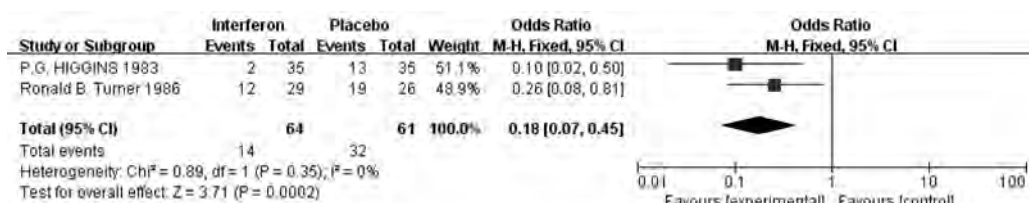


图3 两组患者感染症状发生率比较

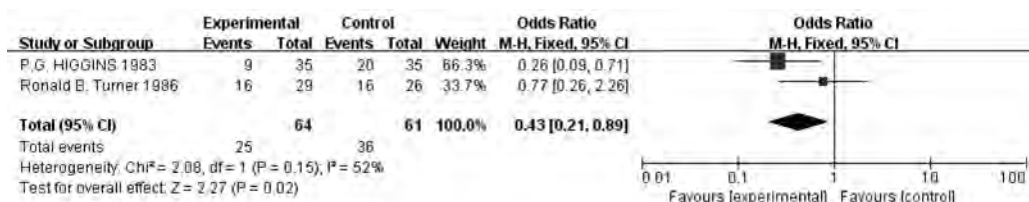


图4 两组患者抗体升高率比较

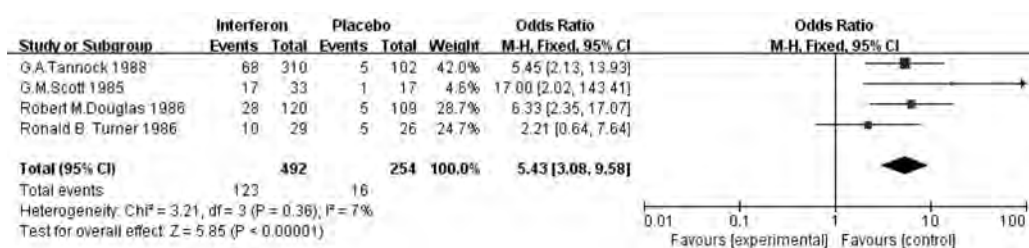


图5 两组患者鼻黏膜出血发生率比较

他患者均为无症状或症状很轻微,故本项指标视轻、中度感染症状患者为具有明显感染症状;TURNER 等^[8]发现,干扰素可显著减少感染症状的阳性率。合并分析发现,各研究之间无明显异质性($P = 0.35$),采用固定效应模型分析,发现干扰素组具有较低的中重度感染发生率 [$OR = 0.18, 95\% CI(0.07, 0.45), P = 0.0002$]。详见图3。

抗体升高率:2项研究^[7-8]显示,干扰素组抗体升高率均低于安慰剂组。但2项研究之间无明显异质性($P = 0.15$),采用固定效应模型进行Meta分析,干扰素组抗体升高率低于安慰剂组 [$OR = 0.43, 95\% CI(0.21, 0.89), P = 0.02$]。详见图4。

病毒分离阳性率:SCOTT 等^[10]将干扰素的给药剂量分为高、中、低3个剂量组,低剂量组的病毒分离阳性率较低,合并各剂量组分析发现,各研究间存在明显的异质性($P > 80\%$)。HIGGINS^[7]的研究显示,预防性给予干扰素可显著降低冠状病毒分离阳性率。而TURNER 等^[8]的研究显示,预防性给予干扰素未能明显降低病毒分离阳性率。其余2项^[9-10]基于社区背景的研究显示,预防性给予干扰素的病毒分离阳性率仍然无显著差异。

鼻黏膜出血发生率:4项研究^[8-11]报道,试验组与对照组患者均出现了鼻黏膜出血。合并分析发现,4项研究间无明显异质性($P = 0.36$)。采用固定效应模型进行Meta分析发现,干扰素组较安慰剂组具有更高的鼻黏膜出血风险 [$OR = 5.43, 95\% CI(3.08, 9.58), P < 0.00001$]。详见图5。

3 讨论

截至目前,鉴于无明确的临床证据,世界卫生组织

与国家卫健委发布的多项诊疗方案均未推荐对SARS-CoV-2有确切疗效的治疗药物,预防性用药更是少见报道。本研究中考察了预防性使用干扰素对冠状病毒感染的相关研究,以期包括医务人员在内的SARS-CoV-2高危感染人群防护提供参考。

迄今,大规模的冠状病毒感染疫情包括2003年的SARS-CoV,2012年的MERS-CoV及2019年底的SARS-CoV-2。多种原因导致针对SARS-CoV及MERS-CoV的临床证据较少,证据质量较差。本研究中所纳入的5项研究,其中2项研究受试者为健康志愿者,预防性给予干扰素后实验性给予冠状病毒转染,考察冠状病毒的感染情况;其余3项研究受试者为健康志愿者,预防性给予干扰素后,考察其在社区背景下各种病毒的感染情况。社区背景下,可能导致呼吸系统感染的病毒包括鼻病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、冠状病毒等。人冠状病毒是引起呼吸道感染的常见病毒之一,2012年国际病毒分类委员会将冠状病毒分为 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ 4组。SARS-CoV-2属于 β 类,本研究中所纳入的主要为冠状病毒229E和OC43,分别属 α 类、 β 类^[12]。

干扰素是具有广谱抗病毒活性、免疫调节和抗增殖作用的一类细胞因子,可促进抗病毒蛋白合成而产生抗病毒作用,对于防止病毒扩散、抑制疾病进展可能有一定作用。干扰素临床除用于治疗淋巴或造血系统肿瘤及某些实体肿瘤外,还常用于乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎等多种病毒感染性疾病的治疗。付琦等^[13]对2003年SARS患者治疗情况进行回顾性分析后发现,干

扰素单用或联用利巴韦林能显著改善患者的治愈率。国家卫健委早在《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第一版)》就将干扰素作为抗病毒治疗的药物之一,采用雾化吸入的方式给药。2020年3月3日,国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[3]仍将干扰素作为推荐治疗方案之一。陈岷等^[14]系统评估了皮下注射液干扰素治疗冠状病毒的文献,发现应尽可能在确诊冠状病毒感染后48 h皮下注射干扰素,随着用药时间与确诊时间的延长,有效率降低。此外,皮下注射干扰素还可能带来如疲乏、恶心、发热、流感样症状、中性粒细胞计数降低^[15]等不良反应,给临床诊治带来干扰,同时还可能导致其他感染的风险增加。因此,考察将给药时间提前至病毒感染前有一定的必要性。

对纳入的2项研究分析发现,预防性给予干扰素可减轻感染症状、降低冠状病毒抗体阳性率,且2项研究结果无明显的异质性。冠状病毒抗体阳性率作为病毒感染的指标之一,意味着干扰素对冠状病毒有一定的预防作用。在病毒分离阳性率方面,针对冠状病毒预防性使用的干扰素两项研究,呈现了不一样的结局。基于社区背景下的研究中,冠状病毒的检出率明显低于鼻病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒等,试验组与对照组之间也未发现明显差异。

干扰素可能导致流感样的症状^[10],而呼吸道病毒感染本身会导致一些流感样症状。故本研究中考察其安全性时,仅考察了经鼻给药导致鼻黏膜出血的发生率。纳入的4项研究结果均显示,经鼻预防性给予干扰素,可导致鼻黏膜出血的风险增加,各研究之间不具有明显的异质性。因此,在预防性吸入使用干扰素时,应当权衡鼻黏膜出血导致感染风险增加等问题。

本研究同时存在一定局限性,纳入的研究为对照研究或随机对照研究,于20世纪80年代开展,较陈旧,且作为主要考察干扰素对冠状病毒预防作用的两项研究的样本量较小。冠状病毒导致人群广泛感染时,疫情发展迅速,来不及设计完成质量较高的临床研究,故仍无其他高质量的临床证据来验证其可靠性。因此,本研究中所纳入证据可视为到目前为止的、关于干扰素预防冠状病毒感染的最佳证据。

综上所述,预防性使用干扰素可减轻冠状病毒感染症状,降低冠状病毒抗体阳性率,但可能导致鼻黏膜出血风险增加。在冠状病毒分离阳性率方面,各研究仍存在争议。鉴于所纳入的样本量有限,建议采用大样本的前瞻性随机对照或真实世界研究对其进行验证。

参考文献:

- [1] DUNN JJ, MILLER MB. Emerging Respiratory Viruses Other than Influenza[J]. Clin Lab Med, 2014, 34 (2): 1-22.
- [2] ZHANG Q, WANG YK, CHANGSONG, et al. Clinical trial analy-

sis of 2019-nCoV therapy registered in China[J/OL]. J Med Virol, 2020: 1-6. (2020-03-31) [2020-04-10]. <https://doi.org/10.1002/jmv.25803>.

- [3] 国家卫生健康委员会办公厅, 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(国卫办医函[2020]184号)[EB/OL]. (2020-03-03) [2020-04-10]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.
- [4] SWEETMAN SC. Martindale: The Complete Drug Reference (37th Revised edition) [M]. The Stationery Office, 2011: 888-889.
- [5] 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.
- [6] 舒跃龙, 段招军, 王征, 等. SARS冠状病毒全基因组cDNA芯片的研制以及人重组干扰素 $\alpha 2b$ 抑制SARS病毒复制分子机制的初步研究[J]. 华实验和临床病毒学杂志, 2003, 17(3): 209-212.
- [7] HIGGINS PG, PHILLPOTTS RJ, SCOTT GM, et al. Intranasal Interferon as Protection Against Experimental Respiratory Coronavirus Infection in Volunteers[J]. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 1983, 24(5): 713-715.
- [8] TURNER RB, FELTON A, KOSAK K, et al. Prevention of Experimental Coronavirus Colds with Intranasal $\alpha-2b$ Interferon[J]. THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, 1986, 154(3): 443-447.
- [9] DOUGLAS RM, MOORE BW, SCOTT B, et al. Prophylactic efficacy of intranasal $\alpha-2b$ interferon against rhinovirus infections in the family setting[J]. The New England Journal of Medicine, 1986, 314(2): 65-70.
- [10] SCOTT GM, ONWUBALILI JK, ROBINSON JA, et al. Tolerance of One-Month Intranasal Interferon[J]. Journal of Medical Virology, 1985, 17: 99-106.
- [11] TANNOCK GA, GILLET SM, GILLET RS, et al. A study of intranasally administered interferon α (rIFN- $\alpha 2A$) for the seasonal prophylaxis of natural viral infections of the upper respiratory tract in healthy volunteers[J]. Epidemiol Infect, 1988, 101: 611-621.
- [12] 王压娣, 丘立文, 廖志勇, 等. 人冠状病毒229E/OC43与SARS-CoV血清学相关性的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2006, 26(8): 747-751.
- [13] 付琦, 李志刚, 马烈, 等. SARS抗病毒治疗的药物选择探讨[J]. 解放军药学学报, 2003, 19(6): 410-413.
- [14] 陈岷, 童荣生, 边原, 等. 皮下注射 α -干扰素治疗2019年新型冠状病毒的循证快速评估[EB/OL]. 医药导报, 2020: 002. (2020-02-25) [2020-02-11]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200210.1759.002.html>.
- [15] 吴斌, 肖桂荣, 罗敏, 等. 基于FAERS的新型冠状病毒肺炎治疗用药安全信号挖掘研究: α -干扰素[EB/OL]. 医药导报, 2020: 004. (2020-02-25) [2020-04-10] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200225.0949.004.html>.

(收稿日期: 2020-04-12)