

^{125}I 标记注射用干扰素 $\alpha 2\text{b}$ (假单胞菌)研究 雾化吸入与肌肉注射的代谢及组织分布 差异

杨翠红 刘金剑 褚丽萍 高红林 郑立运 张崇远 刘利成 张玉民

【摘要】 目的 比较采用雾化吸入与肌肉注射两种不同方式给药注射用重组人干扰素 $\alpha 2\text{b}$ (假单胞菌)(IFN $\alpha 2\text{b}$),其在兔体内的药代动力学和组织分布差异。方法 采用 ^{125}I 标记法对IFN $\alpha 2\text{b}$ 进行放射性核素标记,按45万IU/kg体质量(参考人推荐用量15万IU/kg体重)的剂量分别进行雾化吸入和肌肉注射给药,利用放射性同位素示踪技术研究IFN $\alpha 2\text{b}$ 在大耳白兔体内的药代动力学;在0.5、2、4、8和12h通过活体成像和 γ 计数检测不同组织和肺脏不同部位的干扰素分布情况。结果 药代动力学结果表明,肌肉注射组的0~24h的血药浓度-时间曲线下面积(AUC $_{0-24}$)为(39.20 \pm 1.89)ng \cdot h $^{-1}\cdot$ ml $^{-1}$,平均驻留时间(MRT)为(6.90 \pm 0.21)h,清除速率(CL)为(0.09 \pm 0.004)ml \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$,半衰期($T_{1/2}$)为(7.30 \pm 0.38)h;雾化吸入组的AUC $_{0-24}$ 为(45.10 \pm 4.65)ng \cdot h $^{-1}\cdot$ ml $^{-1}$,MRT为(16.10 \pm 1.37)h,CL为(0.06 \pm 0.010)ml \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$, $T_{1/2}$ 为(12.10 \pm 1.19)h。体内组织分布结果表明,雾化吸入给药方式IFN $\alpha 2\text{b}$ 主要分布在肺中,12h仍可观察到肺中有放射性信号,而肌肉注射方式在2h可观察到肾脏中有较高的放射性信号,之后逐渐减弱。结论 雾化吸入给药较肌肉注射给药能够明显延长IFN $\alpha 2\text{b}$ 在体内的作用时间,且肺部药物浓度更高。与常规肌肉注射相比,雾化吸入IFN $\alpha 2\text{b}$ 的给药方式可能对治疗肺部病毒性感染和呼吸道感染具有更长的药物作用时间和更好的疗效。

【关键词】 干扰素 $\alpha 2\text{b}$;放射性核素标记;碘放射性同位素;药代动力学;组织分布

Pharmacokinetics and tissue distribution of interferon $\alpha 2\text{b}$ (*Pseudomonas putida*) administered via atomization inhalation and intramuscular injection by ^{125}I labeling Yang Cuihong*, Liu Jinjian, Chu Liping, Gao Honglin, Zheng Liyun, Zhang Chongyuan, Liu Licheng, Zhang Yumin. *Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Zhang Yumin, Email: zhangyumin21@sina.cn

【Abstract】 Objective To compare the *in vivo* pharmacokinetics and tissue distribution difference of interferon $\alpha 2\text{b}$ (IFN $\alpha 2\text{b}$, *Pseudomonas putida*) in rabbits administered via atomization inhalation and intramuscular injection. **Methods** IFN $\alpha 2\text{b}$ was radiolabeled with iodine-125 and then administered to rabbits at a dose of 450 000 IU/kg body weight (according to the recommended dosage for humans of 150 000 IU/kg body weight) via atomization inhalation and intramuscular injection. The pharmacokinetics of IFN $\alpha 2\text{b}$ in rabbits was studied using radioisotope tracer technique. The distribution of IFN $\alpha 2\text{b}$ in different tissues and the different parts of the lung at 0.5, 2, 4, 8, and 12 h was detected by *ex vivo* imaging and γ -counting methods. **Results** The pharmacokinetic results showed that the area under the

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.03.001

基金项目: 国家自然科学基金(51203189);北京协和医学院“青年教师项目”(33320140034);中国医学科学院放射医学研究所基金(ST1428, SF1530)

作者单位: 300192 天津,中国医学科学院放射医学研究所,天津市放射医学与分子核医学重点实验室(杨翠红,刘金剑,褚丽萍,高红林,张玉民);150025 哈尔滨,哈药集团生物工程有
限公司(郑立运,张崇远,刘利成)

通信作者: 张玉民(Email: zhangyumin21@sina.cn)

curve, mean retention time, clearance, and half-life time of intramuscular injection group were $(39.20 \pm 1.89) \text{ ng} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$, $(6.90 \pm 0.21) \text{ h}$, $(0.09 \pm 0.004) \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, and $(7.30 \pm 0.38) \text{ h}$, respectively, and the corresponding data of atomization inhalation group were $(45.10 \pm 4.65) \text{ ng} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$, $(16.10 \pm 1.37) \text{ h}$, $(0.06 \pm 0.010) \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, and $(12.10 \pm 1.19) \text{ h}$, respectively. The tissue distribution results indicated that the IFN α 2b administered via atomization inhalation was mainly distributed in the lung, with the detectable radioactive signal as long as 12 h. However, high radioactive signals were observed in the kidney in the intramuscular injection group at 2 h, and then the signals gradually diminished. **Conclusions** Compared with the conventional intramuscular injection, atomization inhalation could evidently prolong the *in vivo* residence time of IFN α 2b and exhibited higher lung accumulation. Consequently, the atomization inhalation of IFN α 2b may have better therapeutic effect and longer duration of drug action for pulmonary viral and respiratory tract infections.

【Key words】 Interferon α 2b; Radiolabeling; Iodine radioisotopes; Pharmacokinetics; Tissue distribution

急性上呼吸道感染约 70%~80%是由病毒引起, 另有 20%~30%为细菌引起, 可单纯发生或继发于病毒感染之后^[1]。而我国下呼吸道感染相关流行病学统计, 80%左右的患者也均是由各种病毒引起^[2-3]。因此可见, 病毒是引起上下呼吸道感染疾病的主要元凶。而可引起上下呼吸道感染的病毒有鼻病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒和柯萨奇病毒等几十种^[4-5], 单一抗病毒药物局限性较大, 广谱抗病毒药物是治疗本类疾病的首选。 α 干扰素(Interferon- α , IFN- α)是人体内源性物质, 是产品说明书中唯一提及具有广谱抗病毒作用的生物药。目前 IFN- α 多采用皮下或肌注的给药方式, 因患者多为婴幼儿, 因此常规给药方式给患儿带来了极大的痛苦。近年来临床上出现了雾化给药干扰素的相关报道, 并展示出了一定的治疗优越性^[6-7]。本研究比较了采用肌肉注射与雾化吸入两种不同途径给药干扰素 α 2b(Interferon α -2b, IFN α 2b), 其在兔体内的药代动力学及组织分布的差异, 为临床选择具有更好疗效的 IFN α 2b 雾化吸入给药方式提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 仪器

IS In-Vivo FX 小动物活体成像系统(美国Carestream Health 公司); 2470 型全自动 γ 计数仪(美国PerkinElmer 公司); AR-2000 放射性薄层扫描仪(thin-layer chromatography, TLC)(美国 Bioscan 公司); UX4200H 动物天平(日本SHIMADZU 公司); BS223S 分析天平(德国Sartorius 公司)。

1.2 药品与试剂

注射用重组人 IFN α 2b(假单胞菌)(商品名: 利分能)原液(哈药集团生物工程有限公司), 生物学活性 $1.26 \times 10^8 \text{ IU/ml}$, 蛋白质含量 1.17 mg/ml ; Na¹²⁵I 溶液(美国 PerkinElmer 公司); 葡萄糖凝胶 G-50(美国 Pharmacia 公司); 氯胺-T 和偏重亚硫酸钠(天津市博迪化工有限公司); 盐酸赛拉嗪注射液(吉林省华牧动物保健品有限公司), 其他试剂均为国产, 分析纯。

1.3 实验动物

日本大耳白兔 36 只, 雄性, 体质量 2.0~2.2 kg, 购自北京沙河通利试验动物养殖场[许可证号: SCXK(京)2013-0007]。动物自由摄食饮水。

1.4 IFN α 2b 的 ¹²⁵I 标记及纯化

取 100 μl (即 1260 万 IU)IFN α 2b 溶液加至抗蛋白黏附的 1.5 ml 离心管中, 之后向反应管中加入 $7.4 \times 10^7 \text{ Bq Na}^{125}\text{I}$ 和 50 μl 氯胺-T 溶液(10 mg/ml), 室温震荡反应 3 min, 加入 50 μl 偏重亚硫酸钠溶液, 震荡终止反应。采用葡聚糖凝胶色谱法(Sephadex G-50)对标记物进行纯化。标记率和放化纯度通过 TLC 进行检测。

1.5 标记化合物的体外稳定性

分别取纯化后的 ¹²⁵I-IFN α 2b 30 μl 加入 100 μl PBS 溶液和兔血浆中, 放置在 37 $^{\circ}\text{C}$ 的恒温摇床中震动, 分别在 0、24 和 48 h 取样, 进行薄层层析, 通过 TLC 测定不同时间点的放化纯度。

1.6 给药方式及实验分组

将大耳白兔分为两组, 即雾化吸入组和肌肉注射组。药代动力学实验中大耳白兔共 6 只, 雾化吸

入组和肌肉注射组各 3 只。组织分布实验中大耳白兔共 30 只，每组 15 只。麻醉后将大耳白兔固定。雾化吸入组的给药方法为：将 ¹²⁵I 标记的 IFN α 2b 按照 45 万 IU/kg 体质量的给药量加入至雾化器中，再加入 5 ml 生理盐水。将呼吸面罩固定于兔头部，出气孔对准鼻部，利用氧气雾化泵将药物雾化，通过调节氧气的出气量使雾化器中药物在 30 min 内全部雾化完毕。肌肉注射组采用臀部肌肉注射给药，给药剂量为 45 万 IU/kg 体质量。

1.7 IFN α 2b 的血药浓度检测

按照 1.6 小节中所述给药方式给药后分别在 15 min、30 min、45 min、1 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h、36 h 和 48 h 进行耳缘静脉采血，称重并利用 γ 计数仪进行放射性计数，利用 ORIGIN 8.0 软件作图，绘制血药浓度-时间曲线。

1.8 IFN α 2b 的组织分布实验

按照 1.6 小节中所述给药方式给药后分别在 0.5、2、4、8 和 12 h 各取 3 只大耳白兔，静脉栓塞处死后取肺脏、心脏、部分肝脏、脾脏和肾脏，利用 IS In-Vivo FX 多功能小动物活体成像系统进行组织的放射性同位素成像。成像完成后，分别取肺脏的不同解剖位置(左上叶、左中叶、左下叶、右上叶、右中叶、右下叶、气管和支气管)，称重并利用 γ 计数仪进行放射性计数，测定肺组织中不同部位的药物分布情况。计算放射性摄取率，以每克组织放射性占注射量的百分比(%ID/g)表示。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以非房室模型计算药代动力学参数， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IFN α 2b 的 ¹²⁵I 标记及稳定性

IFN α 2b 中含有酪氨酸，因此可以进行 ¹²⁵I 的标记。氯胺-T 标记法条件温和，通常不会对蛋白的结构和活性造成影响，是蛋白分子进行放射性核素标记的常用方法。同时，有文献研究表明，¹²⁵I 标记不会影响干扰素的生物学性能^[8]。在乙醇和水的层析液中，在硅胶板上游离 ¹²⁵I 会随层析液向上移动，而蛋白会留在原位。由图 1 中 A 可以看出，¹²⁵I 可以对 IFN α 2b 进行标记，标记率为 55.35%。经 Sephadex G-50 柱分离后，标记化合物的放化纯度

为 98.2%(图 1 中 B)，能够满足后续实验的要求。

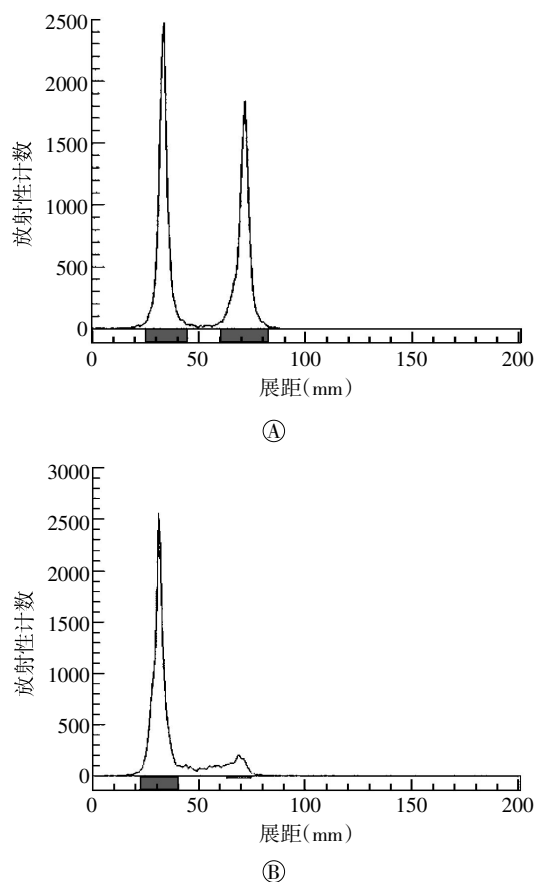


图 1 ¹²⁵I-IFN α 2b 的放射性薄层扫描结果 图中，A：标记率结果；B：放化纯度结果。IFN α 2b：干扰素 α 2b。

Fig.1 The thin-layer chromatography results of ¹²⁵I-IFN α 2b

因放射性检测的信号是核素 ¹²⁵I，为了检测的准确性，必须保证 ¹²⁵I-IFN α 2b 有足够的稳定性，从而使 ¹²⁵I 不会在检测期间脱离下来。从图 2 可以看出，无论是在 PBS 溶液还是血浆中 ¹²⁵I-IFN α 2b 均具有良好的稳定性，48 h 血浆中的稳定性在 92%以上，因此标记化合物的稳定性能够符合实验的要求。

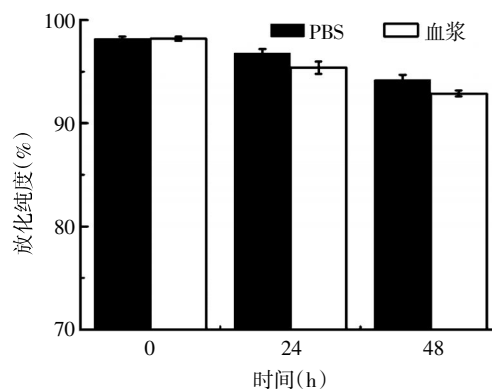


图 2 ¹²⁵I-IFN α 2b 的体外稳定性 图中，IFN α 2b：干扰素 α 2b。

Fig.2 The *in vitro* stability of ¹²⁵I-IFN α 2b

2.2 IFN α 2b 在兔体内的药代动力学参数

单剂量肌肉注射和雾化吸入 IFN α 2b 后, 主要药代动力学参数见表 1。肌肉注射组和雾化吸入组的 0~24 h 的药物浓度-时间曲线下面积(area under concentration-time curve, AUC₀₋₂₄) 分别为(39.20±1.89)、(45.10±4.65) ng·h⁻¹·ml⁻¹; 平均滞留时间(mean retention time, MRT) 分别为(6.90±0.21)、(16.10±1.37) h; 消除相半衰期 T_{1/2} 分别为(7.30±0.38)、(12.10±1.19) h。两种方式给药 IFN α 2b 在兔体内的药代动力学参数存在明显的差异。

各时间点测得的血药浓度结果见图 3, 雾化吸入 IFN α 2b 的达峰时间比肌肉注射组要晚 1 h, 最大血药浓度稍低于肌肉注射组, 但在血液中的消除更慢, 24 h 的血药浓度明显高于肌肉注射组($t=6.996, P<0.01$)。

2.3 IFN α 2b 在兔体内的组织分布

不同时间点主要组织 IFN α 2b 的分布结果见图 4。雾化吸入给药后 IFN α 2b 主要分布在肺中, 而且清除较慢, 给药后 12 h 仍能观察到放射性信号,

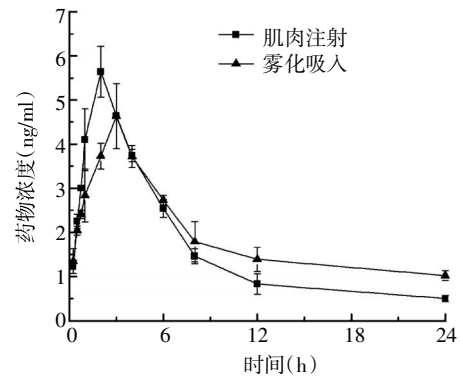


图 3 不同方式给药 IFN α 2b 在兔体内的血药浓度-时间曲线 图中, IFN α 2b: 干扰素 α 2b。

Fig.3 Concentration-time curve of IFN α 2b in rabbit with different administrations

而其他组织未观察到放射性信号。肌肉注射给药 2 h 后在肾脏中检测到较强的放射性信号, 之后慢慢减弱, 12 h 后放射性信号完全消失, 表明 IFN α 2b 已经通过肾脏较快地排出体外。

肺部不同位置的放射性计数见表 2 和表 3。由两种给药方式的比较可以看出, 雾化吸入组肺部

表 1 不同方式给药 IFN α 2b 在兔体内的药代动力学参数($n=3, \bar{x}\pm s$)

Table 1 Pharmacokinetic parameters of IFN α 2b in rabbit with different administrations($n=3, \bar{x}\pm s$)

组别	AUC ₀₋₂₄ (ng·h ⁻¹ ·ml ⁻¹)	AUC _{0-inf} (ng·h ⁻¹ ·ml ⁻¹)	MRT (h)	CL (ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)	V _{ss} (ml·kg ⁻¹)	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng·ml ⁻¹)	T _{max} (h)
肌肉注射组	39.20±1.89	44.50±2.10	6.90±0.21	0.09±0.004	0.60±0.04	7.30±0.38	5.60±0.60	2.00±0.00
雾化吸入组	45.10±4.65	73.10±14.70	16.10±1.37	0.06±0.010	0.90±0.10	12.10±1.19	4.60±0.01	3.00±0.00
<i>t</i> 值	2.042	3.334	11.624	4.827	4.247	9.059	3.045	-
<i>P</i> 值	0.111	0.029	0.000	0.008	0.013	0.001	0.038	-

注: 表中, AUC₀₋₂₄ 为 0~24 h 的药物浓度-时间曲线下面积; AUC_{0-inf} 为 0-下确界的药物浓度-时间曲线下面积; MRT 为药物平均滞留时间; CL 为药物清除速率; V_{ss} 为稳态分布容积; T_{1/2} 为半衰期; C_{max} 为峰浓度; T_{max} 为达峰时间; -为无此项数据。

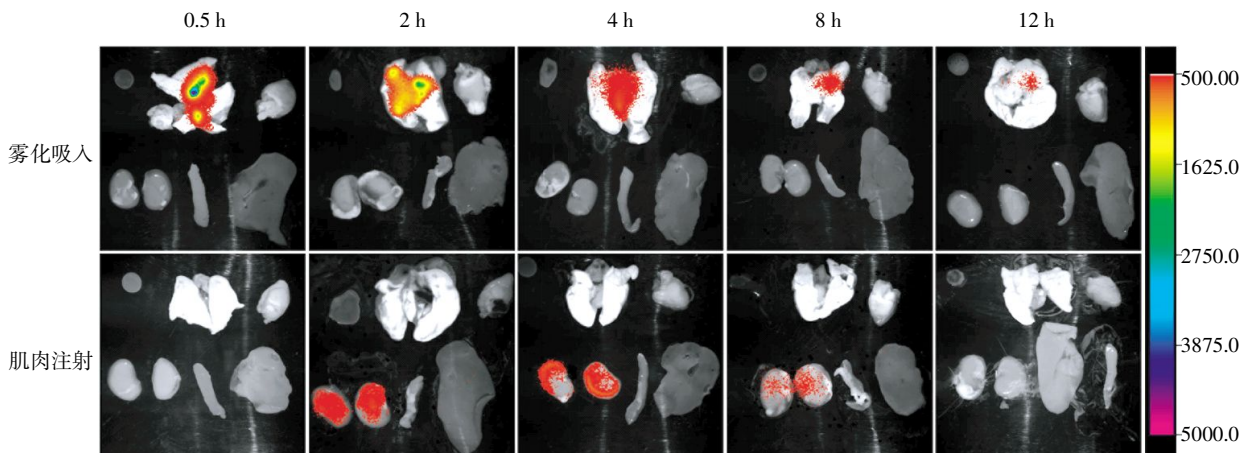


图 4 不同方式给药 IFN α 2b 的组织分布成像 图中, IFN α 2b: 干扰素 α 2b。

Fig.4 The imaging of IFN α 2b in main organs with different administrations

表 2 雾化吸入 IFN α 2b 肺脏不同部位的药物分布($\times 10^{-2}$ %ID/g, $n=3, \bar{x}\pm s$)

Table 2 The distribution of IFN α 2b in lung administered via atomization inhalation($\times 10^{-2}$ %ID/g, $n=3, \bar{x}\pm s$)

肺脏不同部位	0.5 h	2 h	4 h	8 h	12 h
左上叶	8.05 \pm 2.11	5.63 \pm 1.57	2.55 \pm 0.75	3.02 \pm 0.63	1.63 \pm 0.17
右上叶	6.97 \pm 1.83	9.23 \pm 2.17	5.72 \pm 1.39	4.22 \pm 1.08	2.13 \pm 0.38
左中叶	7.66 \pm 2.37	4.66 \pm 1.10	5.99 \pm 1.14	3.13 \pm 0.86	1.06 \pm 0.42
右中叶	10.37 \pm 3.13	6.90 \pm 2.14	7.35 \pm 2.26	3.79 \pm 1.10	2.55 \pm 0.11
左下叶	3.35 \pm 1.09	4.22 \pm 0.94	4.50 \pm 1.18	2.10 \pm 0.37	1.92 \pm 0.30
右下叶	4.76 \pm 2.05	2.17 \pm 0.47	3.38 \pm 1.02	1.58 \pm 0.61	0.92 \pm 0.18
气管	17.34 \pm 3.18	10.23 \pm 2.93	6.20 \pm 2.03	3.22 \pm 0.92	1.07 \pm 0.16
支气管	5.98 \pm 1.37	4.01 \pm 1.06	2.48 \pm 0.55	2.03 \pm 0.46	1.39 \pm 0.20

表 3 肌肉注射 IFN α 2b 肺脏不同部位的药物分布($\times 10^{-2}$ %ID/g, $n=3, \bar{x}\pm s$)

Table 3 The distribution of IFN α 2b in lung administered via intramuscular injection($\times 10^{-2}$ %ID/g, $n=3, \bar{x}\pm s$)

肺脏不同部位	0.5 h	2 h	4 h	8 h	12 h
左上叶	1.13 \pm 0.09	2.09 \pm 0.09	0.88 \pm 0.15	0.50 \pm 0.04	0.58 \pm 0.10
右上叶	1.20 \pm 0.11	2.23 \pm 0.08	0.94 \pm 0.04	0.64 \pm 0.09	0.65 \pm 0.08
左中叶	1.09 \pm 0.05	2.58 \pm 0.06	0.92 \pm 0.10	0.45 \pm 0.08	0.46 \pm 0.08
右中叶	1.18 \pm 0.08	2.10 \pm 0.19	0.97 \pm 0.07	0.46 \pm 0.10	0.52 \pm 0.12
左下叶	1.24 \pm 0.02	2.07 \pm 0.14	1.00 \pm 0.19	0.54 \pm 0.08	0.54 \pm 0.12
右下叶	1.20 \pm 0.08	3.07 \pm 0.09	0.89 \pm 0.12	0.45 \pm 0.07	0.56 \pm 0.11
气管	1.05 \pm 0.18	2.01 \pm 0.06	0.91 \pm 0.12	0.52 \pm 0.10	0.49 \pm 0.10
支气管	1.12 \pm 0.09	2.12 \pm 0.02	0.83 \pm 0.08	0.48 \pm 0.11	0.47 \pm 0.03

IFN α 2b 的浓度显著高于肌肉注射组, 呈现由气管慢慢向肺部四周扩散的趋势, 不同位置的药物浓度存在一定的差异。而肌肉注射组肺部药物浓度呈现先高后低的趋势, 不同位置的药物浓度分布基本一致。

3 讨论

上下呼吸道感染疾病高发, 特别是儿童及老年等特殊群体患者, 其病原体绝大多数为病毒, 且病毒多种多样, 单一抗病毒药物局限性较大, 给疾病的治疗带来了极大的困难。IFN α 2b 为人体内源性物质, 具有广谱抗病毒和调节人体机体免疫的作用。其能够诱导细胞合成抗病毒蛋白体, 阻断病毒 mRNA 与宿主细胞核糖体之间的结合, 进而抑制病毒多肽链的合成, 阻断病毒的繁殖从而起到抗病毒的作用, 因此干扰素对病毒繁殖的抑制具有广谱性。同时干扰素还可增强自然杀伤细胞(NK 细胞)、巨噬细胞和 T 淋巴细胞的活力, 从而起到免疫调

节作用, 并增强抗病毒能力^[9-10]。而假单胞菌为人类非致病菌, 不含毒性脂多糖成分, 培养时间短, 表达产品具有许多大肠杆菌表达产品不可比拟的优势, 被认为是优于大肠杆菌表达的第二代基因工程干扰素^[11]。

IFN- α 是目前临床治疗病毒性疾病的常规用药, 对于上下呼吸道感染疾病传统的给药方式为皮下或肌肉注射, 由于用药后经常出现发热等感冒样症状, 患者用药依从性不佳。2012 年儿童常见病雾化吸入专家共识指出, 可雾化吸入使用的抗病毒药物有干扰素及利巴韦林两种广谱抗病毒药物, 但由于利巴韦林需要连续雾化吸入 11 h, 且需要在封闭空间进行, 故不作常规推荐, 因此可见干扰素是最为适合的雾化吸入广谱抗病毒药物^[12]。第八版《儿科学》也指出, 急性支气管炎、支气管肺炎等病毒引起的呼吸系统疾病, 可使用 IFN- α 进行治疗, 连续使用 5~7 d, 肌肉注射或雾化吸入均可。雾化吸入既可起到较为理想的抗病毒疗效, 患者用药依从性又极佳, 临床用药潜力十分巨大^[13]。

虽然在 IFN α 2b 的给药途径中雾化吸入国内报道较多, 但几乎没有药代动力学研究。同时, 我们采用放射性核素 ¹²⁵I 标记的技术研究 IFN α 2b 的药代动力学, 与传统的酶联免疫吸附法用于干扰素的体内分布研究^[14-15]相比具有操作简单、灵敏度高和可以进行直观成像等优势。本研究中, 我们比较了雾化吸入与肌肉注射方式给药 IFN α 2b 在兔体内的药代动力学差异, 实验结果显示, 雾化吸入给药的血液药物浓度 T_{max} 比肌肉注射给药的 T_{max} 晚 1 h, 两种给药方式下 MRT 及 $T_{1/2}$ 存在显著性差异。雾化吸入给药 IFN α 2b 的 MRT 显著延长, 由肌肉注射的约 7 h 延长至约 16 h, MRT 延长了一倍多, 消除相半衰期由肌肉注射的 7.3 h 延长至 12.1 h, 说明 IFN α 2b 通过雾化吸入体内后, 药物的作用时间更持久, 可以减少给药频次。

组织分布及肺组织不同部位的 γ 计数结果表明, 雾化吸入组给药后 IFN α 2b 主要分布在肺中, 药物浓度显著地高于肌肉注射组, 且 IFN α 2b 在肺

组织内的 MRT 较长, 12 h 时仍可通过组织成像检测到药物的分布。而肌肉注射组仅在肾组织中检测到放射性信号, 表明 IFN α 2b 主要是通过肾脏排出体内, 而且体内代谢较快。

以上实验结果证实: 雾化吸入 IFN α 2b 血药浓度比肌肉注射达峰时间晚 1 h, 最大血药浓度无显著差异, 但可以显著提高药物在肺脏中的含量, 延长药物作用时间, 对于治疗上下呼吸道感染疾病具有更佳的效果。

参 考 文 献

- [1] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 11.
- [2] 肖霓光, 张兵, 段招军, 等. 1165 例急性下呼吸道感染住院儿童的病毒病原学分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(1): 28-32.
- [3] 王娟, 肖霓光, 周琼华, 等. 儿童急性下呼吸道感染常见病毒的流行状态分析[J]. 中国医师杂志, 2011, 13(1): 29-32.
- [4] 尹云欢, 陈敬国, 陈琼, 等. 小婴儿社区获得性呼吸道感染的病毒源性观察[J]. 航空航天医学杂志, 2014, 25(7): 965-966.
- [5] 胡兴文, 王维鹏. 不同呼吸道病毒在武汉地区儿童中的流行特征分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(6): 770-772.
- [6] Diaz KT, Skaria S, Harris K, et al. Delivery and safety of inhaled interferon- γ in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2012, 25(2): 79-87.
- [7] Gao XF, Yang ZW, Li J. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(9): e594-600.
- [8] 周尧远, 张荣军, 蔡刚明, 等. ¹²⁵I-白蛋白融合干扰素 α 2b 大鼠体内分布研究[J]. 核技术, 2009, 32(2): 150-153.
- [9] Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood[J]. Science, 1999, 284(5421): 1835-1837.
- [10] Diebold SS, Montoya M, Unger H, et al. Viral infection switches non-plasmacytoid dendritic cells into high interferon producers[J]. Nature, 2003, 424(6946): 324-328.
- [11] 张磊, 田莉. 干扰素的开发现状及趋势[J]. 天津药学, 2000, 12(4): 11-12.
- [12] 洪建国, 陈强, 陈志敏, 等. 儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(4): 265-269.
- [13] 王卫平, 毛萌, 李廷玉, 等. 儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 283.
- [14] 叶志伟, 梁文权. 干扰素- α 脂质的药代动力学和体内分布性质研究[C]. 全国生化与生物技术药物学术研讨会, 2003: 117-120.
- [15] 杨丽, 刘茜, 王东凯, 等. 重组人干扰素 α 2b 纳米粒小鼠体内药物动力学及组织分布[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(11): 690-693.

(收稿日期: 2015-04-13)

欢迎订阅 欢迎投稿
欢迎刊登广告

《国际放射医学核医学杂志》

投稿邮箱: gfh2006@sina.com

邮发代号: 6-102 网址: www.ijrmm.com

地址: 天津市南开区白堤路 238 号 电话: 022-87890607