干扰素α2经鼻给药预防小鼠感染甲型H1N1流感病毒的效果评价

马偲程[1]，胡 暄[1]，王中一[1]，赵 德[1]，牛安娜[1]，张小鹃[2]，苏凌宇[2]，张晓鹏[1]
[1]军事科学院军事医学研究院前沿生物技术实验室，北京 100071；[2]南湖实验室，浙江嘉兴 314000

摘要：背景 频繁发生的呼吸道病毒疫情严重危害人类健康，干扰素等广谱抗病毒药物可能成为病毒流行初期的紧急预防措施，但现有研究缺乏系统性药效评估。**目的** 探究经鼻给予干扰素α2能否有效激活呼吸道免疫应答反应，并以甲型H1N1流感病毒构建感染模型，评估干扰素α2在预防呼吸道病毒感染中的潜在作用。**方法** 通过梯度设置干扰素α2的给药剂量和时间，采用经鼻途径对小鼠进行干预，监测肺部干扰素应答反应变化，确定最优给药条件。随后在该条件下对小鼠进行预防性给药，分析肺细胞因子表达变化，并进行甲型H1N1流感病毒攻毒实验，评价干扰素α2的保护效果。**结果** 经鼻给予干扰素α2可诱导肺部干扰素应答反应，反应强度与给药剂量和时间显著相关，在给予2×10^5 U干扰素α2后2 h达到峰值。采用该方案进行单次预防性给药，显著促进肺IL-28等抗病毒细胞因子的表达($P<0.05$)，并在小鼠接受致死剂量甲型H1N1流感病毒攻毒后显著降低上呼吸道病毒滴度($P<0.05$)，改善肺部水肿、出血等病理损伤($P<0.05$)，延长生存时间($P<0.01$)。**结论** 经鼻给予干扰素α2可有效诱导肺部干扰素应答反应，为甲型H1N1流感病毒感染提供保护。本研究为干扰素在呼吸道病毒感染防治中的应用奠定基础。

关键词：干扰素；经鼻给药；感染预防；甲型流感病毒；小鼠
中图分类号：R584. 2 **文献标志码：**A **文章编号：**2095-5227(2025)06-0597-08
DOI：10.12435/j.issn.2095-5227.25032702
引用本文：马偲程，胡暄，王中一，等.干扰素α2经鼻给药预防小鼠感染甲型H1N1流感病毒的效果评价［J］.解放军医学院学报，2025，46（6）：597-604.

Efficacy of intranasal administration of interferon α2 in preventing infection with influenza A (H1N1) virus

MA Sicheng[1], HU Xuan[1], WANG Zhongyi[1], ZHAO De[1], NIU Anna[1], ZHANG Xiaojuan[2], SU Lingyu[2], ZHANG Xiaopeng[1]
[1]Laboratory of Advanced Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100071, China; [2]Nanhu Laboratory, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China
Corresponding author: ZHANG Xiaopeng. Email: zxp8565@aliyun.com

Abstract: Background The frequent outbreaks of respiratory viral infections pose a severe threat to human health. Broad-spectrum antiviral agents such as interferons may serve as emergency prophylactic measures during the early stages of viral pandemics and epidemics, yet existing studies lack systematic efficacy evaluations. **Objective** To investigate whether intranasal administration of interferon α2 effectively activates respiratory immune responses, and evaluate the potential role of interferon α2 in preventing respiratory viral infections using influenza A (H1N1) virus infection model. **Methods** Mice were intranasally pre-treated with interferon α2 according to different administration schedules and dosage gradients. The changes in lung interferon responses were monitored to determine optimal administration conditions. Mice were subjected to preventive treatment under these conditions, followed by analyses of cytokine expression profiles in lungs, and infection with the influenza A (H1N1) virus to assess the protective efficacy of interferon α2. **Results** The results indicated that intranasal administration of interferon α2 induced dose- and time-dependent interferon responses in the lungs, and the peak was attained two hours after administering 2×10^5 U of interferon α2. Employing this administration regimen for a single-dose intranasal preventive treatment significantly upregulated antiviral cytokines including IL-28 in lungs ($P < 0.05$), and effectively reduced viral titers in upper respiratory tracts ($P < 0.05$), ameliorated pathological damage such as pulmonary edema and hemorrhage ($P < 0.05$) and extended survival in mice challenged with a lethal dose of influenza A (H1N1) virus ($P < 0.01$). **Conclusion** This study demonstrates that intranasal administration of interferon α2 induces an effective interferon response in the lungs, providing protection against influenza A (H1N1) virus infection, which lays a foundation for the application of interferons in the prevention and treatment of respiratory viral infections.

Keywords: interferon; intranasal administration; infection prevention; influenza A virus; mice
Cited as: Ma SCH, Hu X, Wang ZHY, et al. Efficacy of intranasal administration of interferon α2 in preventing infection with influenza A (H1N1) virus[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(6): 597-604.

甲型流感病毒(influenza A virus，IAV)每年引发全球逾10亿人感染，29万～65万人死亡，对人类健康构成严重威胁[1]。IAV在传播过程中基因组

收稿日期：2025-03-27
基金项目：国家自然科学基金项目(82173787)
第一作者：马偲程，硕士，主管药师。Email: PowellMaSc@163.com
通信作者：张晓鹏，博士，研究员。Email: zxp8565@aliyun.com

频繁突变，新毒株的产生和蔓延难以预测[2]。新毒株暴发初期通常出现疫苗、抗体等特异性抗病毒药物可及性和保护性不足的状况，亟需开发更为高效、便捷的预防策略。以干扰素(interferon，IFN)为代表的广谱抗病毒药物有望成为应对病毒传播的紧急预防手段，在疫情防控中发挥关键作用[3]。IFN是一类多效细胞因子，根据受体特异性可分为Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型[4]。IFN-α是人类Ⅰ型干扰素的主要亚型[5]，目前国内已获批上市80余种以其为主要活性成分的药品(https://www.nmpa.gov.cn)。IFN-α可显著抑制IAV等病毒的体外增殖[4-6]，并被临床用于治疗呼吸道病毒性感染[7-8]，但IFN-α在预防IAV感染中的潜在作用有待评估。应用IFN-α治疗呼吸道病毒感染的给药方式主要为注射和雾化吸入[7-8]。注射给药依赖专业操作具有侵入性，常伴随疼痛和不适，患者依从性差[9]，雾化吸入需特定给药设备，给药过程中患者会产生含病毒颗粒的气溶胶，易导致交叉感染[10]，两种方式均不适合作为预防性用药的首选途径。经鼻给药具有无创、靶向性强、操作简便快捷等优点[11]，是呼吸道病毒流行期间应用IFN-α紧急预防感染的理想途径。本研究通过建立小鼠IAV感染模型，系统分析经鼻给予IFN-α2与肺部干扰素应答反应的量效和时效关系，评估IFN-α2对甲型H1N1流感病毒感染的预防效果。

1　材料与方法

1.1　实验动物

本研究涉及的动物实验均经军事科学院军事医学研究院实验动物使用与管理委员会批准(审批编号：IACUC-SWGCYJS-2022-009)。有关甲型流感病毒的操作均严格在符合动物生物安全二级(animal biosafety level 2，ABSL-2)要求的实验室中开展。无特定病原体(specific pathogen free，SPF)级6周龄雌性BALB/c小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司，以不超过5只/笼的密度饲养于独立通风供气笼具中，可以自由摄取食物和饮水。小鼠在实验开始前均经过3 d适应性饲养。

1.2　病毒

甲型H1N1流感病毒PR8株(A/Puerto Rico/8/34)由本实验室保存。病毒原液的半数鸡胚感染量(50% egg infective dose，EID_{50})通过Reed-Muench法测定，实验开始前使用无菌磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline，PBS；Gibco)将原液稀释至10^4 EID_{50}/mL。

1.3　干扰素α2

重组干扰素α2购自北京义翘神州科技有限公司(批号：LC16FE2125)。实验开始前使用无菌PBS将其稀释至工作浓度。

1.4　干扰素α2经鼻给药

将小鼠随机分为4个处理组和1个对照组，每组15只。使用三溴乙醇(Acros Organics)按照400 mg/kg的剂量麻醉小鼠，然后通过滴鼻的方式给予处理组小鼠50 μL指定剂量的IFN-α2溶液(2×10^2 U、2×10^3 U、2×10^4 U或2×10^5 U)，给予对照组小鼠等体积的无菌PBS。

1.5　肺总RNA提取

在给药后的指定时间点(0.5 h、1 h、2 h、4 h或8 h)，各组分别选择3只小鼠使用三溴乙醇过量麻醉的方式实施安乐死，快速解剖，分离并取出肺。使用TRIzol裂解液(Invitrogen)搭配PureLink RNA提取试剂盒(Invitrogen)提取小鼠肺总RNA。

1.6　实时定量PCR分析Cxcl10转录水平

使用一步法TB Green RT-PCR定量检测试剂盒(Takara)搭配Bio-Rad CFX Opus 96实时荧光定量PCR仪检测Cxcl10转录水平。以Actb为内参基因，通过$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算各处理组小鼠肺Cxcl10转录水平相对于对照组的变化倍数。

1.7　肺细胞因子含量检测

冷冻研磨1.5节中收集的小鼠肺，使用组织提取试剂Ⅰ(Invitrogen)提取总蛋白。使用小鼠36种细胞因子/趋化因子多通路检测组合试剂盒(Invitrogen)对上皮中性粒细胞激活肽78 (epithelial neutrophil activating peptide-78，ENA-78)、嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor，G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor，GM-CSF)、生长调节致癌基因(growth regulated oncogene-α，GRO-α)、干扰素α (interferon-α，IFN-α)、IFN-γ、白细胞介素1α (interleukin-1α，IL-1α)、IL-1β、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-12p70、IL-13、IL-15/IL-15R、IL-17A、IL-18、IL-22、IL-23、IL-27、IL-28、IL-31、C-X-C基序趋化因子配体10 (C-X-C motif chemokine ligand 10，CXCL10)、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor，LIF)、单核细胞趋化蛋白1 (monocyte

chemotactic protein-1，MCP-1)、单核细胞趋化蛋白3 (MCP-3)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor，M-CSF)、巨噬细胞炎症蛋白1α(macrophage inflammatory protein-1α，MIP-1α)、MIP-1β、MIP-2、受激活调节正常T细胞表达和分泌因子(regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted，RANTES)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α，TNF-α)这36种细胞因子的含量进行检测。

1.8　病毒攻毒实验

将小鼠随机分为处理组(接受IFN-α2预防性给药和攻毒)、阳性对照组(positive control，PC组；仅接受攻毒，不接受IFN-α2给药)和阴性对照组(negative control，NC组；不接受攻毒和IFN-α2给药)，每组15只。对于处理组小鼠，按1.4节所述给予2×10^5 U IFN-α2，对于PC组和NC组小鼠，给予相同体积的无菌PBS。2 h后，经鼻给予处理组和PC组小鼠50 μL致死剂量(500× EID_{50}) PR8病毒溶液，给予NC组小鼠相同体积的无菌PBS。

1.9　肺病理损伤分析

在攻毒后的指定时间点(1 d、3 d、5 d)，各组分别选择5只小鼠使用三溴乙醇过量麻醉的方式实施安乐死，快速解剖，分离并取出鼻甲骨、主气管、双侧肺。其中左侧肺保存于4%多聚甲醛固定液(碧云天)中，交北京义翘神州科技股份有限公司进行苏木精-伊红染色、病理分析及损伤评分。分析指标包括肺泡隔膜增厚程度、水肿程度、肺泡内出血情况、炎性细胞浸润情况等四项，每项指标无相应病变记为0分，病变面积≤10%、10%～50%、50%～75%、>75%分别记为1、2、3、4分。

1.10　呼吸道病毒滴度检测

向1.9节中收集的小鼠鼻甲骨、主气管(合并为上呼吸道样本)和右侧肺(下呼吸道样本)加入适量含2%青霉素-链霉素的无菌PBS，研磨、离心后收集上清液，通过Reed-Muench法测定各样本 EID_{50}。

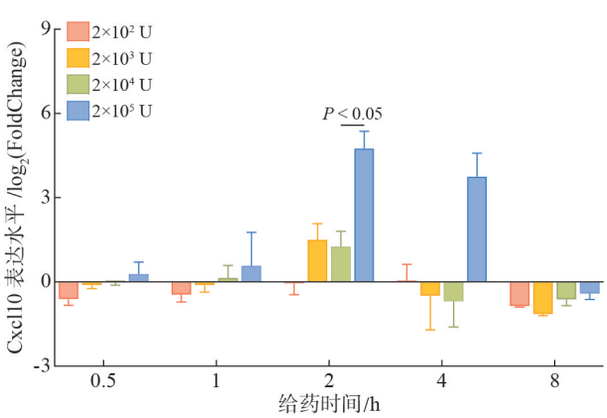
1.11　统计学分析

数据处理及作图通过GraphPad Prism软件完成。任意两组数据之间的比较采用独立t检验，单因素影响下多组数据之间比较采用单因素方差分析(Tukey's多重比较)，生存率的比较采用Mantel-Cox对数秩检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　IFN-α2经鼻给药与肺部干扰素应答反应之间的量效、时效关系

IFN-α2经鼻给药后，肺部干扰素应答反应强度与给药剂量和时间密切相关。如图1所示，与对照组相比，给药后0.5 h～1 h内，各剂量组小鼠肺部Cxcl10转录水平均无显著变化，提示IFN-α2经鼻给药的起效时间大于1 h。给药2 h后，2×10^5 U组小鼠肺部Cxcl10转录水平达峰，为对照组的27.09倍($P<0.001$)，同时显著高于2×10^4 U组($P<0.05$)。给药4 h后，2×10^5 U组小鼠肺部中Cxcl10转录水平仍维持较高水平，为对照组的13.52倍($P<0.001$)。给药8 h后，2×10^5 U组小鼠肺部Cxcl10转录水平降低，与其余各组均无统计学差异。以上结果提示，在本实验条件下，经鼻给予小鼠2×10^5 U IFN-α2，可在给药2 h后诱导肺Cxcl10最大水平转录，因此本研究后续实验均以2×10^5 U作为给药剂量，检测前2 h对小鼠进行给药。



2 h、4 h时，2×10^5 U组 *vs* 对照组，$P<0.001$。

图1　以不同剂量IFN-α2经鼻给药后不同时间点肺部Cxcl10转录水平

Fig. 1　Transcriptional levels of Cxcl10 in lungs at varied time points following intranasal administration of different IFN-α2 dosages

与此同时，我们检测了处理组和对照组小鼠肺部IFN-α蛋白浓度。结果显示，给药后2 h，2×10^5 U组小鼠肺部IFN-α浓度为16.13 pg/mL，显著高于对照组(图2，$P<0.001$)，提示IFN-α2可能通过经鼻给药途径到达肺部。

2.2　IFN-α2经鼻给药对肺部细胞因子分泌的影响

7种细胞因子(IL-2、IL-9、IL-13、IL-17A、IL-28、CXCL10、MCP-1)的表达水平呈现上调趋势(图3A)，其中CXCL10和IL-28的变化有统计学差异(图3B，CXCL10 $P<0.01$，IL-28 $P<0.05$)。促炎细胞因子IL-2、IL-17A、MCP-1，抑炎细胞因

子IL-13，以及IL-9的含量在IFN-α2给药后上升，但差异无统计学意义。

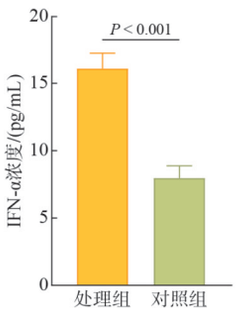
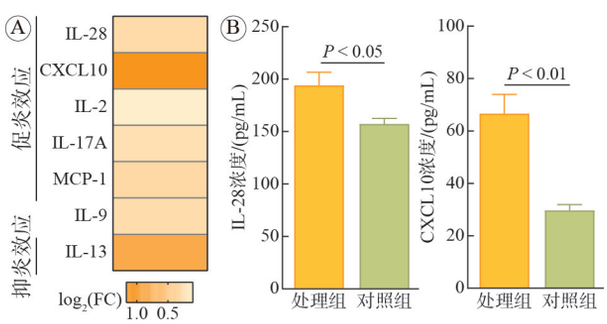


图2　IFN-α2经鼻给药2 h后肺部IFN-α含量

Fig. 2　Expression levels of IFN-α in lungs following intranasal administration of IFN-α2 at 2 hour-post-delivery



A：待测细胞因子中响应IFN-α2给药而上调的7种细胞因子；B：含量显著上调的2种细胞因子；FC：差异倍数。

图3　IFN-α2经鼻给药后小鼠肺部7种上调细胞因子的表达水平

Fig. 3　Expression levels of seven up-regulated cytokines in mice lungs following intranasal administration of IFN-α2

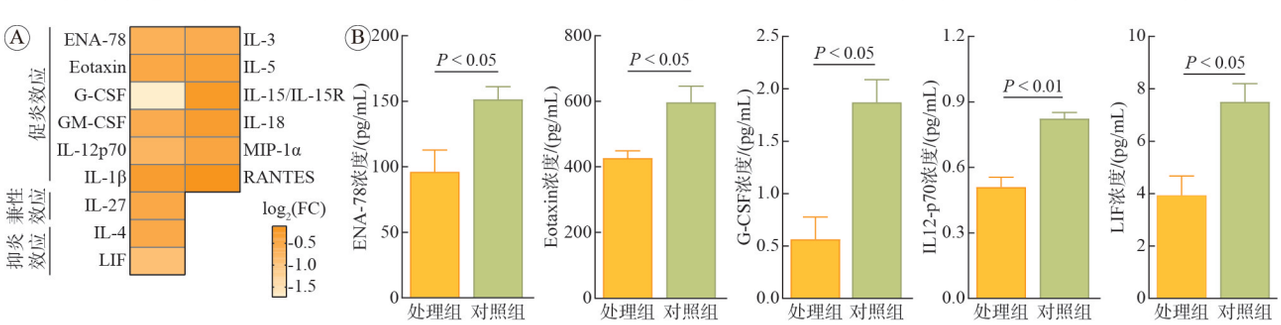
在检测的36种细胞因子中，IFN-α2下调15种细胞因子的分泌(图4A)，其中ENA-78、Eotaxin、G-CSF、IL-12p70和LIF的含量显著降低(图4B，ENA-78 $P<0.05$，Eotaxin $P<0.05$，G-CSF $P<0.05$，IL-12p70 $P<0.01$，LIF $P<0.05$)。IFN-α2还下调了GM-CSF、IL-1β、IL-3、IL-5、IL-15、IL-18、MIP-1α和RANTES等5种促炎细胞因子，以及兼性细胞因子IL-27和抑炎细胞因子IL-4，但差异无统计学意义。

2.3　经鼻预防性使用IFN-α2对抗甲型流感病毒感染的效果

病毒滴定结果(图5)显示，预防性使用IFN-α2能够抑制IAV的体内增殖。攻毒后1 d，处理组小鼠上呼吸道病毒滴度为$10^{2.03}$ EID_{50}/mL，显著低于PC组($10^{3.90}$ EID_{50}/mL，$P<0.01$)。攻毒后3 d，两组小鼠呼吸道病毒载量均呈现上升趋势，但处理组小鼠上呼吸道平均病毒滴度($10^{5.20}$ EID_{50}/mL)仍显著低于PC组($10^{6.10}$ EID_{50}/mL，$P<0.05$)。IFN-α2对上呼吸道内病毒增殖的显著抑制一直持续到攻毒后5 d ($P<0.05$)。IFN-α2一定程度上抑制了下呼吸道内病毒增殖，但差异无统计学意义($P>0.05$)。

肺部病理分析结果(图6A)显示，预防性使用IFN-α2有效缓解IAV感染所致肺部病理损伤，IFN-α2能够减轻肺泡隔膜增厚程度、延缓炎性细胞浸润、减小肺泡内出血面积和肺水肿区域，处理组小鼠肺部损伤程度在攻毒后3 d、5 d时显著轻于PC组(图6B，3 d时$P<0.01$，5 d时$P<0.05$)。(1)肺泡隔膜病变情况，IFN-α2使小鼠肺部增厚区域从攻毒后1 d的55%左右逐渐减小至46%左右，而PC组小鼠增厚区域始终维持在65%左右(图6A、6B)。(2)肺泡出血情况，PC组小鼠肺部在攻毒后1 d有近15%的区域发生出血并在5 d时扩大至20%，而IFN-α2在各时间点都减小了小鼠肺部的出血面积(图6A、图6B)。(3)肺水肿情况，尽管两组小鼠在攻毒后肺部水肿面积均持续升高，但IFN-α2仍缓解了肺部水肿程度，与PC组相比减轻25%左右(图6A、图6B)。(4)炎性细胞浸润情况，处理组小鼠在攻毒后1 d相比PC组表现出更大的浸润面积，但在攻毒后的3～5 d，处理组小鼠肺部炎性细胞浸润速度与PC组相比更缓慢(图6A、图6B)。

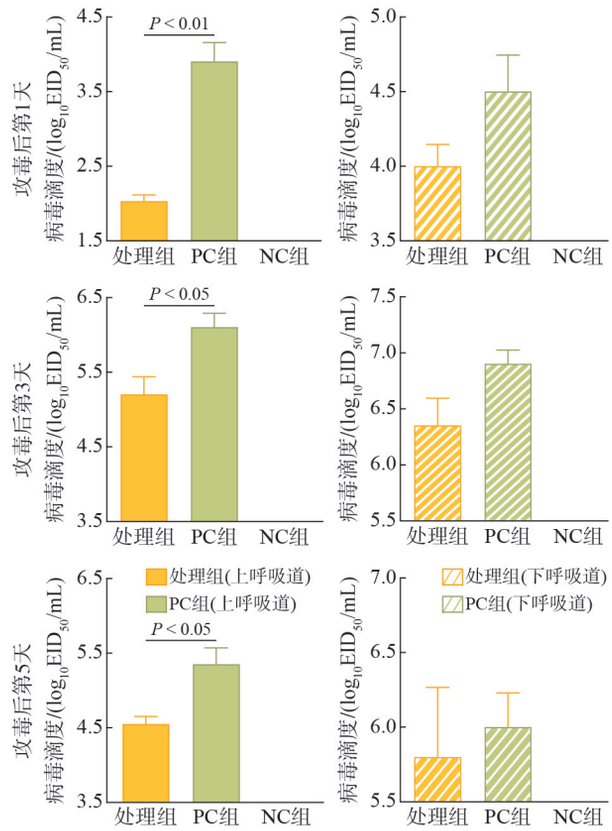
如图7所示，攻毒后5 d，对照组小鼠死亡率达90%，而处理组小鼠死亡率仅为30%。与对照组



A：待测细胞因子中响应IFN-α2给药而下调的15种细胞因子；B：含量显著下调的5种细胞因子。FC：差异倍数。

图4　IFN-α2经鼻给药后小鼠肺部15种下调细胞因子的表达水平

Fig. 4　Expression levels of 15 down-regulated cytokines in mice lungs following intranasal administration of IFN-α2



PC组：阳性对照组；NC：阴性对照组。

图 5　甲型流感病毒 PR8 株感染小鼠呼吸道病毒滴度变化

Fig. 5　Changes of viral titers in the respiratory tracts of IAV PR8-infected mice

相比，IFN-α2 显著延长了小鼠的生存时间($P<0.01$)，并将部分小鼠生存时间延长至攻毒后 8 d。实验结果表明，经鼻预防性使用 IFN-α2 对抵御致死剂量 IAV 感染具有保护作用。

3　讨论

近 20 年来，全球已暴发至少 4 次具有重大公共卫生影响的呼吸道病毒流行事件[12]。作为经典广谱抗病毒药物，IFN 在呼吸道病毒感染治疗中展现出临床价值，有助于降低患者体内病毒载量、缩短住院时间[7-8]，然而 IFN 能否通过建立预存免疫屏障发挥预防性抗病毒作用仍待阐明。本研究分析了 IFN-α2 经鼻给药与肺部干扰素应答反应的量效和时效关系以及 IFN-α2 对肺部细胞因子分泌的影响，并评估 IFN-α2 预防甲型 H1N1 流感病毒感染的效果。

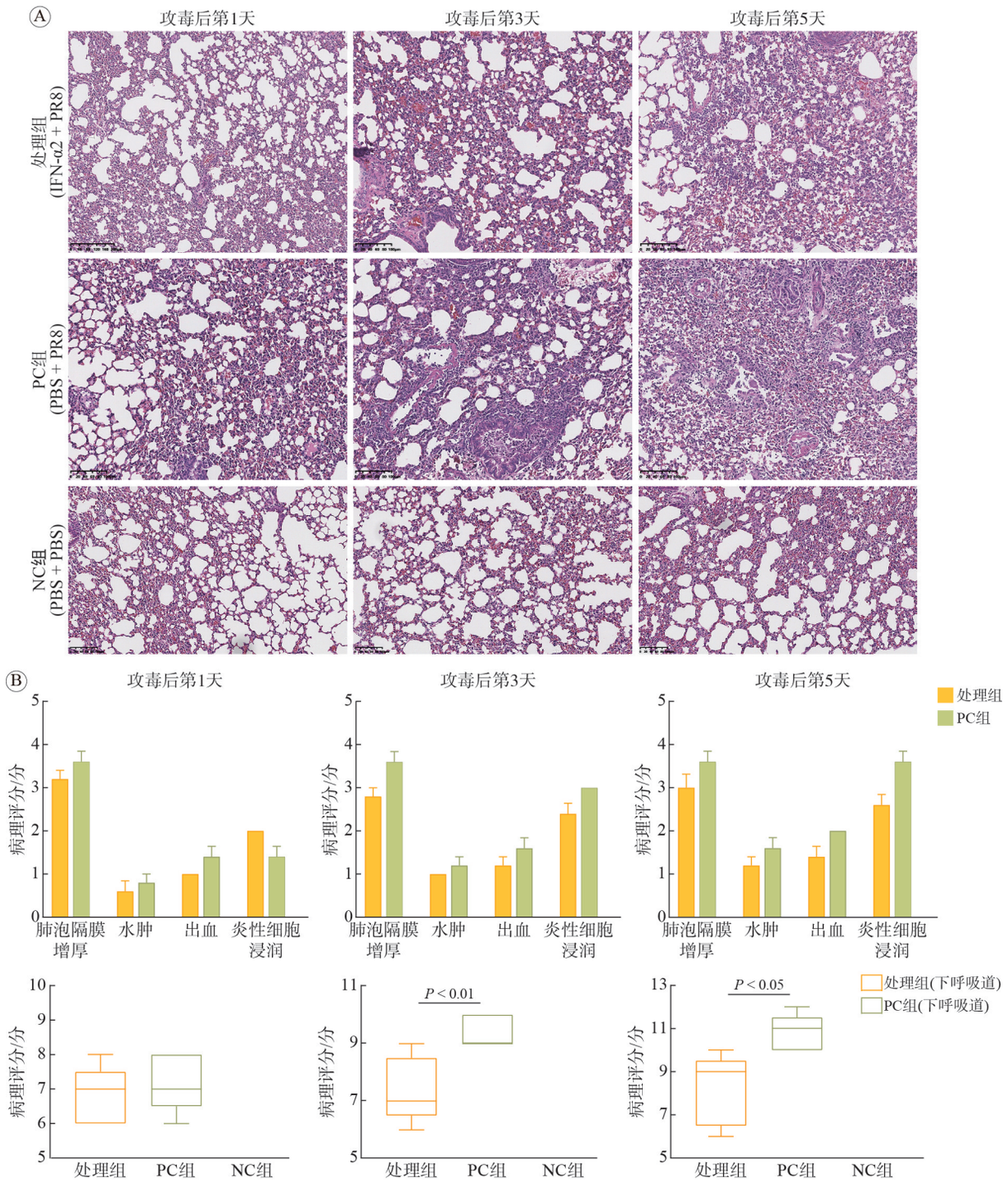
有研究基于细胞模型比较不同剂量(10 IU/mL、100 IU/mL、1 000 IU/mL) IFN 与细胞干扰素刺激基因(interferon stimulated gene，ISG)转录水平的量效关系，结果显示，IFN 在人肺腺癌细胞系 Calu-3 中以剂量依赖性的方式诱导 MX1、RSAD2 等 ISG 转录[13]，但缺乏基于动物模型的 IFN 量效关系数据。因此，我们首先以 Cxcl10 的转录水平作为指示标志，分析 IFN-α2 经鼻给药与肺干扰素应答反应强度之间的量效、时效关系。Cxcl10 是经典的干扰素刺激基因之一，体内和体外研究均证实其表达与 IFN-α 信号正相关[14-17]，适合作为干扰素应答反应强度的指示分子。结果显示，IFN-α2 以剂量和时间依赖性的方式诱导肺干扰素应答反应，反应强度在 2×10^5 U 时达峰，这一剂量也与类似研究采用的给药剂量相近[3,18]。

细胞因子含量检测结果显示，IFN-α2 对肺部细胞因子谱产生复杂影响。尽管 IFN-α2 属于促炎细胞因子，但经鼻给药后未显著改变肺部 IFN-γ、IL-1β、IL-6 和 TNF-α 等核心促炎标志物的分泌，提示预防性应用 IFN-α2 的安全性。临床试验证实，受试者对 IFN-α2 吸入给药的耐受度比注射给药更高[19]。这可能是由于 IFN-α2 通过经鼻给药途径进入体循环的比例远低于注射给药，血药浓度未达到足以影响 IL-6 等核心促炎因子分泌的阈值[19]，以经鼻途径给药有助于减少 IFN 引起的不良反应。

IFN-α2 显著促进了 CXCL10 和 IL-28 的分泌。CXCL10 是鼻黏膜、气道及肺泡上皮细胞对抗 IAV 感染的关键效应分子[20-21]，可通过介导炎症反应发生促进感染清除[22]。IL-28 即 IFN-λ，属Ⅲ型干扰素[16]，同样具有广谱抗病毒活性，抗感染过程中 IFN-α 和 IL-28 相互协同，有助于维持呼吸道局部干扰素浓度，同时降低全身炎症反应风险[23]。

ENA-78、Eotaxin 和 G-CSF 的含量在 IFN-α2 给药后显著下调。既往研究报道 ENA-78 在 IAV 感染期间会通过抑制肺部巨噬细胞分泌 CXCL13 阻碍 B 细胞向感染部位募集，从而不利于适应性免疫应答反应[24]。Eotaxin 在 IAV 感染中的作用尚未阐明，但多项针对新冠肺炎的临床研究显示，感染期间循环 Eotaxin 水平升高可能导致新冠肺炎患者出现认知障碍等神经系统并发症[25-26]。G-CSF 促进中性粒细胞向感染部位迁移，引起的受体依赖性炎症反应可能加剧 IAV 感染期间的气道高反应性并引起呼吸道黏膜损伤[27-28]，临床研究显示流感患者血浆 G-CSF 含量升高与不良预后呈显著正相关[28-29]。由此推测，IFN-α2 通过抑制 ENA-78、Eotaxin、G-CSF 等具有免疫病理损伤作用的细胞因子的分泌，降低 IAV 感染所致炎性损伤，发挥保护作用。

IFN-α2 促进 CXCL10 的分泌，但抑制 IL-12p70 等其他促炎细胞因子，提示肺部免疫调控网络的

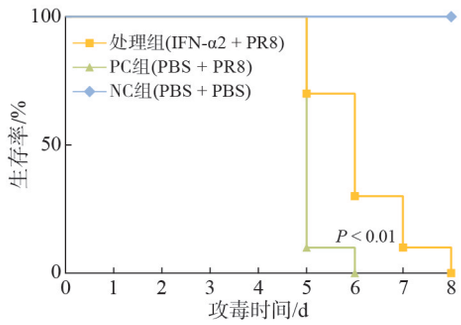


A：小鼠肺部病理损伤情况(15×)；B：小鼠肺部病理损伤评分。PC组：阳性对照组，NC：阴性对照组。

图 6　甲型流感病毒PR8株感染小鼠肺部病理损伤情况及评分

Fig. 6　Pathological injury status and scores in lungs of IAV PR8-infected mice

复杂性以及促炎-抑炎机制的动态平衡。多项研究指出，干扰素类药物防治呼吸道病毒感染的给药时机至关重要[30-31]，随着感染病程的推进，干扰素疗法的安全性显著降低，甚至可能引发细胞因子风暴，导致不良临床结局[32-33]。本研究通过预防性使用IFN-α2将干预时间点提前，避免甲型流感病毒所致炎症反应的加重。病理损伤分析显示，感染后1 d，处理组小鼠肺部出现更大面积炎性细胞浸润，可能是由于预防性使用IFN-α2通过促进CXCL10等趋化因子的分泌，动员并招募炎性细胞迁移入肺所致。但在后续检测中，IFN-α2减缓了小鼠肺部炎性细胞浸润，未加重IAV所致炎症反应。与之类似，其他研究报道经鼻预防性使用IFN-λ2可在攻毒后3 d降低新冠肺炎病毒感染小鼠



PC组：阳性对照组，NC组：阴性对照组。

图 7　甲型流感病毒PR8株感染小鼠生存率变化情况

Fig. 7　Survival Rates of IAV PR8-Infected Mice

肺IL-1β、IL-6和TNF-α等细胞因子含量，减轻肺炎症反应[34]。以上结果提示，IFN-α2经鼻给药预防IAV感染安全性良好。

本研究的不足之处：(1)未充分阐明IFN-α2诱发肺部免疫应答反应的潜在机制；(2)研究的病毒类型有限，需扩大研究范围以全面评估IFN-α2预防呼吸道病毒感染的效能。

综上所述，本研究初步证实IFN-α2经鼻给药能够诱导肺部干扰素应答反应，反应强度与给药剂量和时间相关。在高致病性甲型H1N1流感病毒PR8株攻毒实验中，预防性使用IFN-α2能够显著降低处理组小鼠上呼吸道病毒滴度，缓解肺部病理损伤，延长小鼠生存时间。本研究为干扰素经鼻给药预防呼吸道病毒感染提供了初步证据，为相关药物研发和防控策略优化提供了参考。

作者贡献　马偲程：论文撰写；胡暄、王中一、赵德、牛安娜、张小鹃、苏凌宇：审读和修订；张晓鹏：审读和修订，监督指导。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明　本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取，Email：PowellMaSc@163.com。

参考文献

1　Cohn O，Yankovitz G，Mandelboim M，et al. The host transcriptional response to superinfection by influenza A virus and Streptococcus pneumoniae［J］. mSystems，2024，9（4）：e0104823.

2　McLean HQ，Belongia EA. Influenza vaccine effectiveness：new insights and challenges［J］. Cold Spring Harb Perspect Med，2021，11（6）：a038315.

3　Hoagland DA，Møller R，Uhl SA，et al. Leveraging the antiviral type I interferon system as a first line of defense against SARS-CoV-2 pathogenicity［J］. Immunity，2021，54（3）：557-570.

4　Mesev EV，LeDesma RA，Ploss A. Decoding type I and III interferon signalling during viral infection［J］. Nat Microbiol，2019，4（6）：914-924.

5　Moreau TRJ，Bondet V，Rodero MP，et al. Heterogeneity and functions of the 13 IFN-α subtypes - lucky for some?［J］. Eur J Immunol，2023，53（8）：e2250307.

6　Goraya MU，Zaighum F，Sajjad N，et al. Web of interferon stimulated antiviral factors to control the influenza A viruses replication［J］. Microb Pathog，2020，139：103919.

7　Zhang WJ，Yang JG，Hao MQ，et al. GB05，a safe and effective IFNα1b inhalation solution for treating respiratory syncytial virus infection［J］. Int J Pharm，2025，673：125426.

8　Chen KY，Lee KY，Qin A，et al. Clinical experience with ropeginterferon Alfa-2b in the off-label use for the treatment of COVID-19 patients in ……［J］. Adv Ther，2022，39（2）：910-922.

9　Usach I，Martinez R，Festini T，et al. Subcutaneous injection of drugs：literature review of factors influencing pain sensation at the injection site［J］. Adv Ther，2019，36（11）：2986-2996.

10　Mac Giolla Eain M，Cahill R，MacLoughlin R，et al. Aerosol release，distribution，and prevention during aerosol therapy：a simulated model for infection control［J］. Drug Deliv，2022，29（1）：10-17.

11　Keller LA，Merkel O，Popp A. Intranasal drug delivery：opportunities and toxicologic challenges during drug development［J］. Drug Deliv Transl Res，2022，12（4）：735-757.

12　Tang JW，Marr LC，Tellier R，et al. Airborne transmission of respiratory viruses including severe acute respiratory syndrome coronavirus 2［J］. Curr Opin Pulm Med，2023，29（3）：191-196.

13　Busnadiego I，Fernbach S，Pohl MO，et al. Antiviral activity of type I，II，and III interferons counterbalances ACE2 inducibility and restricts SARS-CoV-2［J］. mBio，2020，11（5）：e01928-20.

14　Smith N，Possémé C，Bondet V，et al. Defective activation and regulation of type I interferon immunity is associated with increasing COVID-19 severity［J］. Nat Commun，2022，13（1）：7254.

15　Iwasaki T，Watanabe R，Ito H，et al. Dynamics of type I and type II interferon signature determines responsiveness to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis［J］. Front Immunol，2022，13：901437.

16　Forero A，Ozarkar S，Li HC，et al. Differential activation of the transcription factor IRF1 underlies the distinct immune responses elicited by type I and type III interferons［J］. Immunity，2019，51（3）：451-464.

17　Antonelli A，Ferrari SM，Fallahi P，et al. Interferon-alpha，-beta and-gamma induce CXCL9 and CXCL10 secretion by human thyrocytes：modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists［J］. Cytokine，2010，50（3）：260-267.

18　Bessière P，Wasniewski M，Picard-Meyer E，et al. Intranasal type I interferon treatment is beneficial only when administered before clinical signs onset in the SARS-CoV-2 Hamster model［J］. PLoS Pathog，2021，17（8）：e1009427.

19　Garcia-Huidobro D，Iturriaga C，Perez-Mateluna G，et al. Safety，tolerability，bioavailability，and biological activity of inhaled interferon-α2b in healthy adults：the IN2COVID phase I randomized trial［J］. Clin Drug Investig，2023，43（6）：447-461.

20　Lin YT，Lin CF，Yeh TH. Influenza A virus infection induces indoleamine 2，3-dioxygenase（IDO）expression and modulates subsequent inflammatory mediators in nasal epithelial cells［J］. Acta Otolaryngol，2020，140（2）：149-156.

21　Zhou A，Dong X，Liu MY，et al. Comprehensive transcriptomic analysis identifies novel antiviral factors against

influenza a virus infection［J］. Front Immunol，2021，12：632798.
22 Dillemans L，Yu KR，De Zutter A，et al. Natural carboxyterminal truncation of human CXCL10 attenuates glycosaminoglycan binding，CXCR3A signaling and lymphocyte chemotaxis，while retaining angiostatic activity［J］. Cell Commun Signal，2024，22（1）：94.
23 Muñoz-Moreno R，Martínez-Romero C，García-Sastre A. Induction and evasion of type-I interferon responses during influenza a virus infection［J］. Cold Spring Harb Perspect Med，2021，11（10）：a038414.
24 Guo L，Li N，Yang ZN，et al. Role of CXCL5 in regulating chemotaxis of innate and adaptive leukocytes in infected lungs upon pulmonary influenza infection［J］. Front Immunol，2021，12：785457.
25 Nazarinia D，Behzadifard M，Gholampour J，et al. Eotaxin-1（CCL11） in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications［J］. Acta Neurol Belg，2022，122（4）：865-869.
26 Fernández-Castañeda A，Lu PW，Geraghty AC，et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation［J］. Cell，2022，185（14）：2452-2468.
27 Wang H，Aloe C，McQualter J，et al. G-CSFR antagonism reduces mucosal injury and airways fibrosis in a virus-dependent model of severe asthma［J］. Br J Pharmacol，2021，178（8）：1869-1885.
28 Mehta P，Porter JC，Manson JJ，et al. Therapeutic blockade of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in COVID-19-associated hyperinflammation：challenges and opportunities［J］. Lancet Respir Med，2020，8（8）：822-830.
29 Zhang JY，Wang JX，Gong YW，et al. Interleukin-6 and granulocyte colony-stimulating factor as predictors of the prognosis of influenza-associated pneumonia［J］. BMC Infect Dis，2022，22（1）：343.
30 Jhuti D，Rawat A，Guo CM，et al. Interferon treatments for SARS-CoV-2：challenges and opportunities［J］. Infect Dis Ther，2022，11（3）：953-972.
31 Wang N，Zhan Y，Zhu LY，et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients［J］. Cell Host Microbe，2020，28（3）：455-464.
32 Cron RQ，Goyal G，Chatham WW. Cytokine storm syndrome［J］. Annu Rev Med，2023，74：321-337.
33 King C，Sprent J. Dual nature of type I interferons in SARS-CoV-2-induced inflammation［J］. Trends Immunol，2021，42（4）：312-322.
34 Chong ZL，Karl CE，Halfmann PJ，et al. Nasally delivered interferon-λ protects mice against infection by SARS-CoV-2 variants including Omicron［J］. Cell Rep，2022，39（6）：110799.

（责任编辑：迟素敏，孙菲）

（上接第596页）

3 卢妍蓓，李正娟，雷蕾，等. 磷脂酰肌醇3激酶相关放射抵抗机制在口腔鳞状细胞癌中的研究进展［J］. 国际口腔医学杂志，2025，52（2）：246-256.
4 Gao A，Guan SS，Sun YJ，et al. Prolonged usage of fosaprepitant for prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting（CINV） in patients receiving highly emetogenic chemotherapy［J］. BMC Cancer，2023，23（1）：609.
5 中国研究型医院学会互联网医院分会，解亦斌. 中国肿瘤微创治疗技术指南［J］. 癌症进展，2022，20（18）：1838-1856.
6 Zhuang M，Lin YC，Wu SS，et al. Ultrasound-guided percutaneous thermal ablation of parotid tumors：experience from two-centers［J］. Int J Hyperthermia，2024，41（1）：2290924.
7 Liao JF，Lu M，Wu XB，et al. A preliminary study on ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for palliative treatment of advanced head and neck malignancies［J］. Int J Hyperthermia，2021，38（1）：479-487.
8 Wang YX，Ren XL，Zheng YJ，et al. Boosting microwave thermo-dynamic cancer therapy of TiMOF via COF-coating［J］. Small，2023，19（49）：e2304440.
9 Ahmed M，Brace CL，Lee FT Jr，et al. Principles of and advances in percutaneous ablation［J］. Radiology，2011，258（2）：351-369.
10 Dou JP，Wu Q，Fu CH，et al. Amplified intracellular Ca2+ for synergistic anti-tumor therapy of microwave ablation and chemotherapy［J］. J Nanobiotechnology，2019，17（1）：118.
11 窦健萍，梁萍. 纳米材料介导肿瘤热疗的研究进展［J］. 解放军医学院学报，2017，38（4）：360-363.
12 赵金强. AlCoFeCr系高熵合金的制备及吸波性能研究［D］. 西安：西安石油大学，2023.
13 王文杰. 生物医用难熔高熵合金的制备及其性能研究［D］. 福建工程学院，2022.
14 李建林. 含铜银高熵合金的抗菌性能及耐微生物腐蚀性能研究［D］. 沈阳：东北大学，2022.
15 向涛. 生物医用TiZrNbTa高熵合金及其复合材料的制备与性能研究［D］. 哈尔滨：哈尔滨工业大学，2023.
16 Sun XY，Sun YG. Synthesis of metallic high-entropy alloy nanoparticles［J］. Chem Soc Rev，2024，53（9）：4400-4433.
17 Chen X，Song E. The theory of tumor ecosystem［J］. Cancer Commun（Lond），2022，42（7）：587-608.
18 Averill-Bates D. Reactive oxygen species and cell signaling. Review［J］. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res，2024，1871（2）：119573.
19 Sahoo BM，Banik BK，Borah P，et al. Reactive oxygen species（ROS）：key components in cancer therapies［J］. Anticancer Agents Med Chem，2022，22（2）：215-222.
20 Zhou WB，Yu MX，Mao XR，et al. Landscape of the peripheral immune response induced by local microwave ablation in patients with breast cancer［J］. Adv Sci（Weinh），2022，9（17）：e2200033.
21 肖睿，孙宇，喻望清，等. AlCoCrCuFeTix高熵合金细胞毒性评价及对L929细胞凋亡与I型胶原合成的影响［J］. 口腔医学，2019，39（6）：500-504.
22 汪海涛，林洁，朱宏丽. 氧化应激与血液系统疾病［J］. 解放军医学院学报，2014，35（5）：512-515.

（责任编辑：迟素敏，孙菲）