

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.11.10

猫病毒性鼻气管炎治疗性药物研究进展

牛江婷, 伊淑帅¹, 刘宏凯¹, 李登亮¹, 董国英², 胡桂学^{1*}

(1. 吉林农业大学 动物科学技术学院, 长春 130118; 2. 北京师范大学 全球变化与地球系统科学研究院, 北京 100875)

[收稿日期] 2017-03-10 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 11-0065-06 [中图分类号] S852.65

[摘要] 猫病毒性鼻气管炎(FVRs)是由 1 型猫疱疹病毒引起的一种对猫科动物健康构成严重威胁的病毒性传染病,其传播迅速、潜伏感染的特点一直以来都是宠物临床中诊断与治疗的难点。目前存在多种猫疱疹病毒的治疗性药物,但是对药物治疗效果的评价存在很大的争议。因此,充分认识抗疱疹病毒药物的研究现状及治疗效果对于 FVRs 治疗方案的制定十分重要。对近年来抗猫疱疹病毒药物及治疗效果的研究进展进行了综述,以期对 FVRs 的临床治疗提供理论参考。

[关键词] 猫病毒性鼻气管炎;猫疱疹病毒;治疗性药物;赖氨酸

Advances in Research on the Therapeutic Drugs of Feline Viral Rhinotracheitis

NIU Jiang-ting¹, YI Shu-shuai¹, LIU Hong-kai¹, LI Deng-liang¹, DONG Guo-ying², HU Gui-xue^{1*}

(1. College of Animal Science and Technology, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China;

2. College of Global Change and Earth System Science, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Corresponding author: HU Gui-xue, E-mail: guixue1964@126.com

Abstract: Feline viral rhinotracheitis (FVRs) is a viral infection caused by feline herpesvirus type 1 which constitutes a great threat on feline health, and its characteristics of spread quickly and latent infection have always been a difficulty in clinical diagnosis and treatment of pet. At present, there are many anti-feline herpesvirus agents, but the evaluations of treatment effects are disputed. So it is necessary to understand fully the research status and treatment effects of anti-feline herpesvirus agents to make treatment plan of FVRs. In this paper, the progress in research of anti-feline herpesvirus agents and treatment effects were expound, it will be helpful to the clinic treatment of FVRs.

Key words: feline viral rhinotracheitis; feline herpesvirus; therapeutic drugs; lysine

猫病毒性鼻气管炎(Feline viral rhinotracheitis, FVRs),又称为猫传染性鼻气管炎或猫传支,是由

1 型猫疱疹病毒(Feline herpesvirus type 1, FHV-1)感染引起的一种以猫科动物上呼吸道炎症与角膜

基金项目:国家重点研发计划项目课题(2016YFD0501002)

作者简介:牛江婷,硕士研究生,从事动物病毒学研究。

通讯作者:胡桂学。E-mail: guixue1964@126.com

结膜炎为主要临床症状的上呼吸道病毒病^[1]。FHV-1 属于疱疹病毒科, α -疱疹病毒亚科成员, 为线状双股 DNA 病毒, 具有复制周期短、传播迅速、诱导细胞溶解以及引起潜伏感染的特点^[2-3]。FHV-1 感染幼猫后主要诱发流涎、咳嗽、鼻眼脓性分泌物等上呼吸道症状以及结膜炎、角膜树枝状溃疡、眼周皮肤溃疡等眼部临床症状, 发病率为 100%, 病死率可达 50%, 患病猫康复后可持续带毒, 造成持续性感染或潜伏感染^[1,4]。目前, 猫传染性鼻气管炎的治疗性药物主要包括赖氨酸, 干扰素以及阿昔洛韦、泛昔洛韦、喷昔洛韦等核苷类抗疱疹病毒药物^[1,5]。但是, 国内外学者对各种抗 FHV-1 药物治疗效果的评价仍然存在争议, 并进行了大量临床研究予以证明。本文对近年来抗 FHV-1 药物及其治疗效果的研究进展进行了综述, 以期为 FVRs 的临床治疗提供理论参考。

1 赖氨酸

20 世纪 60 年代, Tankersley 等通过体外试验证明高浓度赖氨酸可以有效地抑制单纯疱疹病毒 (Herpes simplex virus, HSV) 的复制^[6], 此后, 食源性赖氨酸被广泛应用于疱疹病毒感染性疾病的治疗。目前, 国内外 90% 的宠物诊疗机构建议使用食源性赖氨酸治疗 FHV-1 感染引起的 FVRs, 并提倡通过在猫粮中添加赖氨酸进而预防 FHV-1 的感染。普遍认为, 使用过量的赖氨酸可以有效的抑制 FHV-1 的复制, 从而减轻感染后引发的临床症状, 并降低健康猫感染 FHV-1 的风险。但是, 近年来相关研究证明赖氨酸并没有拮抗疱疹病毒的作用, 补充赖氨酸对于 FVRs 的治疗是无效的, 甚至可能会增加 FHV-1 隐性感染猫复发的风险^[7]。因此, 充分认识赖氨酸对 FVRs 的治疗效果及研究现状, 对赖氨酸在宠物临床中的正确使用以及 FVRs 治疗方案的制定具有重要意义。

1.1 体外研究 鉴于赖氨酸在宠物临床中使用的普遍性以及治疗效果上的争议性, 国内外学者在细

胞水平上进行了大量的试验, 希望证明赖氨酸对 FHV-1 复制的影响。Maggs 等通过体外试验发现, 培养 FHV-1 时, 在 CRFK 细胞培养液中添加不同浓度赖氨酸与精氨酸对病毒滴度存在显著的影响, 并证明虽然赖氨酸本身不具有拮抗疱疹病毒的作用, 但是可以通过降低精氨酸的浓度, 进而抑制 FHV-1 的复制^[8]。然而, Cave 等通过改变 Maggs 试验中赖氨酸与精氨酸的浓度, 发现赖氨酸并不能降低培养液中精氨酸的浓度, 也不会抑制 FHV-1 的复制^[9]。分析其原因, 可能与试验中设置的精氨酸浓度有关。疱疹病毒复制过程中需要大量的精氨酸用于病毒衣壳的装配, 降低细胞内精氨酸的浓度会影响病毒粒子的形成, 从而抑制疱疹病毒的复制^[10-11]。健康猫血浆与细胞内赖氨酸含量为 12~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 精氨酸含量为 17~23 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Maggs 等实验过程中并未考虑精氨酸对 FHV-1 复制的影响, 设置的精氨酸含量均低于正常含量, 影响了病毒复制过程中衣壳蛋白的形成, 从而抑制了病毒的复制, 并不能用于赖氨酸治疗效果的准确评价。此外, Fascetti 等通过检测过量饲喂赖氨酸后成年猫血浆中精氨酸的浓度, 证明饲喂过量的赖氨酸并不能降低血浆中精氨酸的水平^[12], 进一步否定了 Maggs 等的研究结果。基于上述研究结果, 推测体外培养 FHV-1 的过程中, 添加赖氨酸并不能抑制 FHV-1 的复制。

1.2 临床试验 2002 年, Stiles 等首次使用赖氨酸进行了 FVRs 的临床治疗试验, 结果发现添加赖氨酸可以有效的减轻 FHV-1 感染诱发的打喷嚏、结膜炎等临床症状, 降低 FVRs 临床评分, 但是赖氨酸治疗组与对照组结膜拭子 FHV-1 病毒检出量并无显著差异^[13]。Maggs 等选择了 14 只 FHV-1 感染猫也进行了相同的临床治疗试验, 但是结果与 Stiles 等的研究结果并不完全一致。Maggs 等发现添加赖氨酸后并不能改变结膜炎等临床症状的发展进程, 反而在一定程度上增加了结膜炎的严重程

度,但是赖氨酸可以降低 FHV-1 的传播风险^[14]。考虑到样本量对临床试验准确性的影响, Maggs (样本量为 50 只)、Rees (样本量为 291 只)、Drazenovich (样本量为 261 个动物收容所内所有的猫)等^[15-17]分别进行了大规模的临床研究,希望证明赖氨酸对 FHV-1 感染的治疗及预防效果,结果发现补充赖氨酸并不能减轻 FHV-1 感染引发的临床症状,反而在一定程度上会诱发感染猫出现更严重的眼部症状以及更高的病毒检出率,同时增加了 FHV-1 隐性感染猫复发的风险。

综合体外研究与临床试验的相关研究结果,充分说明赖氨酸对于治疗 FHV-1 感染引起的上呼吸道炎症与眼部疾病是无效的,甚至可能对 FHV-1 在猫体内的复制具有增强作用。鉴于缺乏赖氨酸良好治疗效果的科学依据,建议猫病毒性鼻气管炎治疗过程中应减少或停止使用赖氨酸,避免使用赖氨酸造成 FVRs 症状加重。

2 核苷类抗疱疹病毒药物

核苷类抗病毒药是一类核苷酸类似物,是目前应用最为广泛的抗疱疹病毒药物。20 世纪 60 年代初,5-碘尿嘧啶核苷(indoxuridine, IDU)作为第一个批准上市的抗疱疹病毒药物,打破了世界上无疱疹病毒治疗性药物的历史。20 世纪 80 年代,新一代核苷类抗疱疹病毒药物-阿昔洛韦的问世,开辟了疱疹病毒治疗性药物新的里程^[18]。目前,最有效的核苷类抗疱疹病毒药物为无环鸟苷及其衍生物(包括喷昔洛韦、泛昔洛韦、西多福韦等),它们与阿昔洛韦的抗病毒机制相同,被疱疹病毒感染的细胞吸收后,经疱疹病毒胸腺激酶磷酸化形成单磷酸盐,进一步被细胞产生的激酶磷酸化形成三磷酸化合物,模拟核苷酸,竞争性抑制 DNA 聚合酶,阻断病毒 DNA 复制,进而发挥抗病毒作用^[18-19]。

2.1 阿昔洛韦 阿昔洛韦(Acyclovir, ACV),又称为无环鸟苷,是美国 FDA 批准的第一个用于治疗疱疹病毒感染的药物,也是目前宠物临床中使用较

多的一种 FVRs 治疗性药物^[20]。虽然 ACV 并不能抑制疱疹病毒在细胞内的复制,但是局部使用高剂量的 ACV 可以有效的减轻疱疹病毒感染引起的鼻部以及眼部症状^[21]。Williams 等通过临床试验证明局部使用 5 倍剂量的 ACV 对 FHV-1 感染诱发的疱疹性结膜炎具有良好的治疗效果^[22]。因此,宠物临床中建议 FHV-1 感染猫眼、鼻局部使用 3%阿昔洛韦,连续使用 10~14 d,用于治疗 FHV-1 感染引起的角膜结膜炎。

2.2 三氟胸腺嘧啶核苷 三氟胸腺嘧啶核苷(Trifluorothymidine, TFT),又称为三氟胸苷或曲氟胸苷,理论上是针对 FVRs 感染最有效的局部外用抗病毒药物,治疗效果优于碘苷,但是目前尚无相关的临床试验予以证明。TFT 可渗入未感染疱疹病毒的细胞中,影响健康细胞的生理活动,故不可以用于全身性病毒感染的治疗,仅可作为局部外用药物^[23]。感染 FHV-1 引发鼻、眼以及眼周皮肤溃疡的猫,可使用 1% TFT 软膏或液体制剂,每天 4~6 次,连续使用 21 d,可达到一定的治疗效果。由于 TFT 价格昂贵,并且对幼猫皮肤有刺激损伤作用,故宠物临床中不常使用。

2.3 喷昔洛韦 喷昔洛韦(penciclovir, PCV)为无环鸟苷类似物,其抗病毒机制以及疗效与阿昔洛韦相同,但是 PCV 的血浆半衰期比 ACV 长,一般临床用量为口服 90 mg/kg,每天 3 次,连续口服 21 d。

2.4 泛昔洛韦 泛昔洛韦(famciclovir, FCV)是喷昔洛韦的前体药物,口服后通过胃肠道转化为喷昔洛韦发挥抗病毒作用。Groth 等通过细胞试验证明泛昔洛韦自身并无抗病毒活性,需要通过代谢后转化为 PCV 才可以发挥强大的抗病毒活性,但是抗病毒的作用时间相对较短^[24]。FCV 转化为 PCV 后,随血液循环进入组织器官、泪液,进而拮抗疱疹病毒的复制,Sebbag 等对口服 FCV 后血浆与泪液药代动力学进行了测定,推荐 FCV 的口服治疗剂量为 90 mg/kg(间隔时间为 12 h)^[25]。Thomasy 等

通过临床治疗试验进一步证明, FHV-1 感染猫口服高剂量的泛昔洛韦(90 mg/kg, 每天 3 次, 连续口服 21 d)可以降低感染猫病毒载量, 缓解结膜炎等临床症状, 有效控制 FVRs 临床症状的进一步发展^[26-28]。

2.5 昔多福韦 昔多福韦(cidofovir)主要用于治疗人类的巨细胞病毒性视网膜炎, 也可以作为广谱的抗病毒药物用于病毒性感染的治疗。细胞与动物治疗试验均证明昔多福韦可以有效地抑制 FHV-1 的增殖, 并表现出良好的治疗效果^[29-31]。此外, 昔多福韦血浆半衰期较长, 为 65 h, 每天内服 0.5% 昔多福韦两次便可以有效地抑制 FHV-1 感染引起的鼻眼溃疡与其他严重的临床症状。虽然昔多福韦疗效显著, 但是由于缺乏临床试验证明, 目前仍处于实验研究阶段。

3 干扰素

干扰素是由宿主细胞释放的一类具有广谱抗病毒活性的细胞因子, 主要分为 I、II、III 型。其中, I 型干扰素是由宿主细胞激活抗病毒免疫应答后释放的一类细胞因子, 大多数细胞均可以释放, 主要包括 IFN- α , IFN- β , IFN- ω 等。用于治疗 FVRs 的 I 型干扰素主要包括重组人 α -干扰素与猫 ω -干扰素, 但是目前仍处于试验研究阶段, 并未投入临床试验。

Sandmeyer 等使用人源 IFN- α 治疗 FHV-1 感染猫, 结果证明每天口服 IFN- α 可以在感染初期有效抑制病程的发展, 减轻临床症状^[32]。仇婧等利用基因与蛋白质工程技术制备了猫 IFN- α 与 IFN- ω 重组蛋白, 并对抗病毒活性进行了研究, 证明制备的重组猫干扰素可以在细胞水平上有效抑制水疱性口炎病毒的复制, 并且 IFN- ω 抗病毒活性优于 IFN- α ^[33]。国内外学者使用重组猫 IFN- ω 进行了大量关于 FHV-1 治疗的临床试验, 并对治疗剂量、治疗方案进行了研究^[34-35]。Ballin 等比较了皮下注射重组猫 IFN- ω 与安慰剂(抗生素+祛痰

剂)对 FHV-1 感染猫的治疗效果, 结果二者对感染猫临床症状的治疗效果并无显著差异, 但是注射 IFN- ω 显著减少了感染猫的病毒载量^[36]。Fenimore、Slack 等也通过临床治疗试验相继证明, 皮下注射人 IFN- α 与猫 IFN- ω 均可以减轻 FHV-1 以及杯状病毒感染引发的上呼吸道症状, 降低感染猫呼吸道病毒载量^[37-38]。综合临床研究结果, 建议猫 IFN- ω 使用方法为, 静脉注射 20 mL 浓度为 10 MU 的 IFN- ω 生理盐水稀释液, 每天 5 次, 连续 10 d。

虽然, 已有相关临床研究证明了干扰素的治疗效果, 但目前并未批准干扰素在宠物临床中的使用, 仍需进行更多的临床治疗试验进一步评估干扰素对于 FHV-1 感染的治疗效果, 为干扰素的临床使用提供依据。

4 结 语

目前, 随着人们生活水平的提高, 宠物逐渐成为人们生活中必不可少的组成部分, 宠物健康也逐渐成为世界宠物行业关注的热点问题。猫病毒性鼻气管炎作为宠物猫常发病毒病之一, 其混合感染、潜伏感染与终身带毒的特点一直以来都是宠物临床中治疗的难点。因此, 了解国内外猫病毒性鼻气管炎治疗性药物的研究进展, 并寻找新型抗疱疹病毒药物对于 FVRs 的治疗至关重要。应在人类抗疱疹病毒药物的研究基础上, 加快中药制剂、免疫球蛋白、单克隆抗体的研发工作, 逐步实现对猫病毒性鼻气管炎的有效治疗。

参考文献:

- [1] Maggs D J. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of feline herpesvirus type 1[J]. Clin Tech Small Anim Pract, 2005, 20(2): 94-101.
- [2] Gaskell R, Dawson S, Radford A, *et al.* Feline herpesvirus [J]. Vet Res, 2007, 38(2): 337-354.
- [3] Davison A J, Eberle R, Ehlers B, *et al.* The order herpesvirales [J]. Arch Virol, 2008, 154(1): 171-177.
- [4] Gaskell R M, Radford A D, Dawson S. Feline infectious respiratory disease[M]//Feline Medicine and Therapeutics, Third Edi-

- tion. 2008.
- [5] Gould D. Feline herpesvirus-1; ocular manifestations, diagnosis and treatment options [J]. *J Feline Med Surg*, 2011, 13(5): 333-346.
 - [6] Tankersley R W. Amino acid requirements of herpes simplex virus in human cells [J]. *J Bacteriol*, 1964, 87(3): 609-613.
 - [7] Bol S, Bunnik E M. Lysine supplementation is not effective for the prevention or treatment of feline herpesvirus 1 infection in cats; a systematic review [J]. *BMC Vet Res*, 2015, 11(1): 284.
 - [8] Maggs D J, Collins B K, Thorne J G, *et al.* Effects of L-lysine and L-arginine on *in vitro* replication of feline herpesvirus type-1 [J]. *Am J Vet Res*, 2000, 61(12): 1474-1478.
 - [9] Cave N J, Dennis K, Gopakumar G, *et al.* Effects of physiologic concentrations of l-lysine on *in vitro* replication of feline herpesvirus 1 [J]. *Am J Vet Res*, 2014, 75(6): 572.
 - [10] Griffith R S, DeLong D C, Nelson J D. Relation of arginine-lysine antagonism to herpes simplex growth in tissue culture [J]. *Chemotherapy*, 1981, 27(3): 209-213.
 - [11] Becker Y, Olshevsky U, Levitt J. The role of arginine in the replication of herpes simplex virus [J]. *J Gen Virol*, 1967, 1(4): 471.
 - [12] Fascetti A J, Maggs D J, Kanchuk M L, *et al.* Excess dietary lysine does not cause lysine-arginine antagonism in adult cats [J]. *J Nutr*, 2004, 134(8): 2042S-2045S.
 - [13] Stiles J, Townsend W M, Rogers Q R, *et al.* Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats [J]. *Am J Vet Res*, 2002, 63(1): 99-103.
 - [14] Maggs D J, Nasisse M P, Kass P H. Efficacy of oral supplementation with L-lysine in cats latently infected with feline herpesvirus [J]. *Am J Vet Res*, 2003, 64(1): 37-42.
 - [15] Maggs D J, Sykes J E, Clarke H E, *et al.* Effects of dietary lysine supplementation in cats with enzootic upper respiratory disease [J]. *J Feline Med Surg*, 2007, 9(2): 97-108.
 - [16] Rees T M, Lubinski J L. Oral supplementation with L-lysine did not prevent upper respiratory infection in a shelter population of cats [J]. *J Feline Med Surg*, 2008, 10(5): 510-513.
 - [17] Drazenovich T L, Fascetti A J, Westermeyer H D, *et al.* Effects of dietary lysine supplementation on upper respiratory and ocular disease and detection of infectious organisms in cats within an animal shelter [J]. *Am J Vet Res*, 2009, 70(11): 1391-1400.
 - [18] Maggs D J. Antiviral therapy for feline herpesvirus infections [J]. *Vet Clin North Am Small Anim Prac*, 2010, 40(6): 1055-1062.
 - [19] Thomasy S M, Maggs D J. A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus type 1 [J]. *Vet Ophthalmology*, 2016, 19(S1): 119-130.
 - [20] Hartley C. Treatment of corneal ulcers; what are the medical options? [J]. *J Feline Med Surg*, 2010, 12(5): 384-397.
 - [21] Weiss R C. Synergistic antiviral activities of acyclovir and recombinant human leukocyte (alpha) interferon on feline herpesvirus replication [J]. *Am J Vet Res*, 1989, 50(10): 1672-1677.
 - [22] Williams D L, Robinson J C, Lay E, *et al.* Efficacy of topical aciclovir for the treatment of feline herpetic keratitis; results of a prospective clinical trial and data from *in vitro* investigations [J]. *Vet Rec*, 2005, 157(9): 254-257.
 - [23] Pavan L D, Foster C S. Trifluorothymidine and idoxuridine therapy of ocular herpes [J]. *Am J Ophthalmol*, 1977, 84(6): 818-825.
 - [24] Groth A D, Contreras M T, Fong H K, *et al.* *In vitro* cytotoxicity and antiviral efficacy against feline herpesvirus type 1 of famciclovir and its metabolites [J]. *Vet Ophthalmology*, 2013, 17(4): 268-274.
 - [25] Sebbag L, Thomasy S M, Woodward A P, *et al.* Pharmacokinetic modeling of penciclovir and BRL42359 in the plasma and tears of healthy cats to optimize dosage recommendations for oral administration of famciclovir [J]. *Am J Vet Res*, 2016, 77(8): 833.
 - [26] Thomasy S M, Maggs D J, Moulin N K, *et al.* Pharmacokinetics and safety of penciclovir following oral administration of famciclovir to cats [J]. *Am J Vet Res*, 2007, 68(11): 1252-1258.
 - [27] Thomasy S M, Lim C C, Reilly C M, *et al.* Evaluation of orally administered famciclovir in cats experimentally infected with feline herpesvirus type-1 [J]. *Am J Vet Res*, 2011, 72(1): 85-95.
 - [28] Malik R, Lessels N S, Webb S, *et al.* Treatment of feline herpesvirus-1 associated disease in cats with famciclovir and related drugs [J]. *J Feline Med Surg*, 2009, 11(1): 40-48.
 - [29] Maggs D J, Clarke H E. *In vitro* efficacy of ganciclovir, cidofovir, penciclovir, foscarnet, idoxuridine, and acyclovir against feline herpesvirus type-1 [J]. *Am J Vet Res*, 2005, 65(4): 399-403.
 - [30] Sandmeyer L S, Keller C B, Bienzle D. Effects of cidofovir on cell death and replication of feline herpesvirus-1 in cultured feline corneal epithelial cells [J]. *Am J Vet Res*, 2005, 66(2): 217-222.
 - [31] Fontenelle J P, Powell C C, Veir J K, *et al.* Effect of topical ophthalmic application of cidofovir on experimentally induced primary ocular feline herpesvirus-1 infection in cats [J]. *Am J Vet Res*, 2008, 69(2): 289-293.

- [32] Sandmeyer L S, Keller C B, Bienzle D. Effects of interferon- α on cytopathic changes and titers for feline herpesvirus-1 in primary cultures of feline corneal epithelial cells[J]. *Am J Vet Res*, 2005, 66(2): 210.
- [33] 仇婧. 猫 α 和 ω 干扰素的原核表达及抗病毒活性测定[D]. 南京农业大学, 2013.
- Chou J. The prokaryotic expression and antiviral activity assay of feline interferon alpha and omega [D]. Nangjing Agriculture University, 2015.
- [34] Haid C, Kaps S, Gonczi E, *et al.* Pretreatment with feline interferon omega and the course of subsequent infection with feline herpesvirus in cats[J]. *Vet Ophthalmolog*, 2007, 10(5): 278-284.
- [35] Thiry E, Addie D, Boucrautbaralon C, *et al.* Feline herpesvirus infection. ABCD guidelines on prevention and management[J]. *J Feline Med Surg*, 2009, 11(7): 547-555.
- [36] Ballin A C, Schulz B, Helps C, *et al.* Limited efficacy of topical recombinant feline interferon- ω for treatment of cats with acute upper respiratory viral disease[J]. *Vet J*, 2014, 202(3): 466-470.
- [37] Fenimore A, Carter K, Fankhauser J, *et al.* Evaluation of intranasal vaccine administration and high-dose interferon-2b therapy for treatment of chronic upper respiratory tract infections in shelter cats[J]. *J Feline Med Surg*, 2015, 18(8): 577-586.
- [38] Slack J M, Stiles J, Leutenegger C M, *et al.* Effects of topical ocular administration of high doses of human recombinant interferon alpha-2b and feline recombinant interferon omega on naturally occurring viral keratoconjunctivitis in cats[J]. *Am J Vet Res*, 2013, 74(2): 281-289.

(编辑:李文平)