

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.04.017

· 综述 ·

2019 新型冠状病毒感染潜在抗病毒治疗药物

朱静, 赵瑞秋, 彭小蓉, 商婷婷, 龙晓茹, 许红梅 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)04-0052-04

Potential Antiviral Drugs in the Treatment of 2019 Novel Coronavirus Infection

Zhu Jing, Zhao Ruiqiu, Peng Xiaorong, Shang Tingting, Long Xiaoru, Xu Hongmei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

2019 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)感染是一种新发、突发传染性疾病, 传染性强^[1], 2019-nCoV 与严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS-CoV)近缘, 均可引起重症肺炎、呼吸衰竭和多器官功能障碍。由该病毒感染引起的疾病被称为 2019 冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19), 目前针对 2019-nCoV 尚无特异抗病毒药物。基因组研究表明, 2019-nCoV 与 SARS-CoV、MERS-CoV 分别有 79% 和 50% 的基因序列相似性^[2], 推测 SARS-CoV、MERS-CoV 中的抗病毒治疗经验及证据对于 2019-nCoV 有一定借鉴意义。为更好地协助一线临床医师开展救治工作, 本文针对 2019-nCoV 的防控方案及既往 SARS-CoV、MERS-CoV 的诊疗方案、专家共识和指南, 对目前 6 种可供选择的抗病毒药物(干扰素 α 、利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦、瑞德西韦、阿比多尔及氯喹/羟氯喹)研究进行综述, 其中瑞德西韦在我国正展开 III 期临床试验, 另外 5 种已在国内上市的药物针对 2019-nCoV 的抗病毒疗效尚未明确。

1 干扰素 α

干扰素 α (IFN- α) 属于 I 型 IFN 家族, 是一种广谱抗病毒药物和免疫调节剂, 可通过与细胞表面受体结合, 诱导细胞表面多种抗病毒蛋白, 降解病毒 RNA, 抑制病毒核酸和蛋白质合成, 限制病毒的复制和扩散, 并增强巨噬细胞、淋巴细胞及自然杀伤细胞(NK)功能, 被广泛应用于治疗儿童病毒性疾病^[3]。IFN- α 在儿童毛细支气管炎、病毒性肺炎、疱疹性咽峡炎及手足口病的治疗中有一定效果^[4-5]。体外细胞实验证实 IFN- α 可抑制 SARS-CoV 和 MERS-CoV 增殖^[6-9]。对感染 SARS-CoV 的恒河猴应用重组人干扰素 α 2b 鼻腔喷雾剂作预防性处理可显著减少病毒复制, 缩小肺部病变范围, 缓解被感染猴的症状^[10-11]。有研究^[12]显示, 9 例接受 IFN- α 治疗的 SARS-CoV 感染者, 肺部影像学缓解时间较对照组缩短 50%, 血氧饱和度更高, 摆脱氧依赖更快, 肌酸激酶水平更低, 乳酸脱氢酶下降更快。20 例接受 IFN- α 2a 联合利巴韦林治疗的 MERS-CoV 感染者中, 治疗 14 d 后 14 例存活(70.0%), 对照组 24 例中仅 7 例存活(29.2%)^[13]。但也有报道称 IFN- α 对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 无效, 不能改善感染者的最终预后, 研究者认为可

能与所选患者病情较重、并发症较多且开始治疗时间过晚等因素有关^[14-15]。干扰素 α 在 2019-nCoV 中的作用尚无定论。

1.1 IFN- α 用法用量

注射 IFN- α 可能会引起细胞因子释放, 包括肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-2、IL-6 和 IFN- γ 等^[16], 而细胞因子介导的炎症风暴在严重病毒感染性肺炎中可能扮演重要角色^[17]。专家组指出对于新发病毒感染性疾病, 不建议注射 IFN- α 抗病毒治疗, 避免 IFN- α 激活细胞毒性 T 淋巴细胞攻击带有病毒的肺泡细胞导致患者发生肺功能衰竭, 可考虑采用雾化吸入方式进行抗病毒治疗^[4]。

雾化吸入 IFN- α 后药物主要分布于呼吸道, 其生物活性可得到较高保留^[18]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中建议 IFN- α 雾化吸入, 成人每次 500 万 U 或相当剂量, 加入灭菌注射用水 2 mL, 每日 2 次。姜毅等^[19]推荐对于 2019-nCoV 感染的肺炎患儿可采用干扰素 α (20 万 ~ 40 万 IU/kg 或 2 ~ 4 μ g/kg, 灭菌注射用水 2 mL, 雾化吸入, 2 次/天, 疗程 5 ~ 7 d)。对于接触可疑新型冠状病毒感染患者的高危患儿或病毒感染早期表现为上呼吸道症状患儿, 可采用干扰素 α 2b 喷雾剂, 鼻腔每侧 1 ~ 2 喷、口咽部共 8 ~ 10 喷(每喷含干扰素 α 2b 0.8 万 IU), 1 ~ 2 h 一次, 8 ~ 10 次/天, 疗程 5 ~ 7 d。但在《儿童 2019 新型冠状病毒感染的诊断与防治建议(试行第一版)》中未推荐使用 IFN- α 。

我国尚无雾化吸入用 IFN- α 制剂的药品, 临床用药以注射用 IFN- α 作为雾化制剂使用, 属超说明书用药, 应纳入超说明书用药管理。雾化时由于产生气溶胶污染室内空气, 可能导致医患及患者之间的交叉感染。因此, 在对 COVID-19 患者实施雾化吸入治疗时, 应遵循相关规则^[20]。

1.2 IFN- α 不良反应

肌肉注射可引起流感样症状群, 大剂量或长期肌肉注射可导致骨髓抑制, 少见精神异常, 其他罕见不良反应包括肾脏损害、心律失常、视网膜病变、过敏性休克、甲状腺功能亢进或减低及肝功能损害等。IFN- α 雾化给药的不良反应及禁忌证临床资料缺乏。对于肝肾功能失代偿者、精神病史者、有症状的心脏病者及再生障碍性贫血患儿禁用。

作者简介: 朱静(1991.07-), 女, 硕士, 主要从事小儿感染性疾病研究, E-mail: jinnchoo@163.com。

通讯作者: 龙晓茹(1986.10-), 女, 博士, 主要从事小儿感染性疾病研究, E-mail: 2387207074@qq.com。

许红梅(1965.01-), 女, 博士, 主要从事小儿感染性疾病及肝病研究, E-mail: xuhongm0095@sina.com。

2 利巴韦林

利巴韦林是一种化学合成的鸟苷核苷类似物,通过减少鸟苷酸合成、增加干扰素诱导的基因表达和调节免疫反应影响病毒的复制。利巴韦林对许多 RNA 和 DNA 病毒具有抗病毒作用^[21],常被用于新发及再发病毒感染的治疗^[22]。

入院后 48 h 内使用利巴韦林可改善 71.4%~80.0% 的 SARS-CoV 感染者的症状,并将其转入 ICU 比例降低 13.0%~20.0%^[23-25]。利巴韦林联合 IFN- α 2b 或 IFN- α 2a 可减轻 MERS-CoV 感染者症状,降低其病死率^[13,26]。但也有学者认为 SARS-CoV、MERS-CoV 患者对利巴韦林无反应。新加坡一项回顾性分析发现,229 例 SARS-CoV 患者中 97 例接受利巴韦林治疗后,其病死率、乳酸脱氢酶下降比例等无明显改善^[27]。加拿大一项研究分析了 126 例使用利巴韦林的 SARS-CoV 患者(开始使用时间多为入院后 48 h 内,平均疗程 6 d),其病死率、转入 ICU 比例、呼吸机使用率反而高于对照组^[28]。13 例接受利巴韦林联合 IFN- α 2a 治疗 10~14 d 的 MERS-CoV 患者中,11 例(84.6%)死亡,存活者在 2~3 周后仍可从呼吸道分泌物中检测出 MERS-CoV^[29]。利巴韦林在 2019-nCoV 中的疗效尚不确定。

2.1 利巴韦林用法用量

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》建议利巴韦林静脉输注,成人每次 500 mg,每日 2~3 次,疗程不超过 10 d。《儿童 2019 新型冠状病毒感染的诊断与防治建议(试行第一版)》建议重症患儿可酌情考虑联合使用利巴韦林,每次 10 mg/kg,静脉滴注,每 8 h 一次。建议在热退 24 h 后停用,若连用 4 d 无效者建议停用。

体外实验^[6,30-31]发现,临床常用的利巴韦林剂量不能抑制 SARS-CoV 及 MERS-CoV 的增殖,可抑制病毒复制的剂量对人体有毒性,但当利巴韦林与 I 型干扰素或洛匹那韦/利托那韦联用时,有协同抗病毒作用,且所需利巴韦林剂量较单用时明显减少。不推荐单独应用利巴韦林进行抗病毒治疗。利巴韦林对于配置浓度有要求,实际使用中应密切观察。

2.2 利巴韦林不良反应

利巴韦林的不良反应发生率较高,包括溶血性贫血(36%~61%)及肝功能损害(29%),其他不良反应包括骨髓抑制、高乳酸血症、高丙酮酸血症、低镁血症、低钙血症、高氨血症、胰腺炎、鼻塞、瘙痒、头痛、腹部痉挛、肠绞痛、恶心、呕吐及疲劳无力等。对有呼吸道疾病患者(慢性阻塞性肺病或哮喘者)可致呼吸困难、胸痛等。回顾性分析发现高达 18% 的患者因副作用停药^[14]。动物实验显示利巴韦林有致畸作用,对于儿童患者、育龄期女性患者需谨慎。

3 洛匹那韦/利托那韦(lopinavir/ritonavir, LPV/r)

LPV/r 为抗 HIV 的蛋白酶抑制剂,通过与病毒蛋白酶结合使产生的病毒颗粒不成熟且无再生能力,利托那韦还可抑制 CYP3A 介导的洛匹那韦在肝脏的降解,从而提高血液洛匹那韦浓度,发挥增强剂作用^[32]。LPV/r 在 2003 年 SARS-CoV 及其后 MERS-CoV 疫情爆发的临床治疗中,被临床队列研究证实具有抗冠状病毒的疗效^[33]。研究者比较了 41 例接受 LPV/r 联合利巴韦林抗病毒的 SARS-CoV 患者(治疗组)与 111 例仅接受利巴韦林抗病毒患者(对照组的)预后,发现病程 21 d 时治疗组 ARDS 发生率及病死率明显低于对照组(2.4% vs

28.8%),此外,治疗组中累计糖皮质激素使用量、院感发生率及鼻咽拭子中病毒滴度均低于对照组,病程 21 d 时治疗组粪便中 SARS-CoV 病毒 RT-PCR 阳性率仅为 2.4%,明显低于对照组的 67.0%,且治疗组患者淋巴细胞数量回升较对照组更快,腹泻、发热反复及胸部影像学恶化发生率均低于对照组。多因素分析提示 LPV/r 治疗是 21 d 时预后良好的独立预测指标之一^[23,34-35]。MERS-CoV 感染普通狨猴实验证实,LPV/r 可明显降低感染猴肺组织中 MERS-CoV 病毒滴度^[36];人群研究中也发现 LPV/r+利巴韦林+I 型干扰素使用 2 d 可降低患者病毒血症^[37]。LPV/r 在 2019-nCoV 感染的肺炎患者治疗中有尝试使用,但其有效性及安全性尚在临床试验评价之中。

3.1 LPV/r 用法用量

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》建议洛匹那韦/利托那韦(每粒 200 mg/50 mg)的成人用量为每次 2 粒,每日 2 次,疗程不超过 10 d。《儿童 2019 新型冠状病毒感染的诊断与防治建议(试行第一版)》提出儿童患者更需持谨慎态度,重症患儿可酌情考虑选用,体质量<40 kg 儿童每次洛匹那韦 10 mg/kg 和利托那韦 2.5 mg/kg,2 次/天。建议在热退 24 h 后停用,若连用 4 d 无效者建议停用。不支持针对普通人群用于预防冠状病毒感染。

3.2 LPV/r 不良反应

LPV/r 不良反应包括消化道反应(腹泻、呕吐、恶心、腹痛)、过敏反应、血液系统受累(贫血、白细胞减少)、高血糖、高血脂、焦虑、头痛、外周神经病变、心律失常、QT 间期延长、肝功能异常、肌痛、月经紊乱和疲乏等,甚至可诱发胰腺炎等致命性疾病^[32,38]。41 例接受 LPV/r 联合利巴韦林治疗的 SARS 患者中 29 例血红蛋白降低 2 g/dL 以上,11 例出现消化道症状,11 例出现心动过缓,7 例肝功能损害,6 例头痛,3 例视物模糊,仅 1 例因 ALT 升高 2 倍而停药^[34]。LPV/r 使用时需监测血常规、降钙素原、超敏 C 反应蛋白、凝血功能、电解质、病毒载量、CD4 细胞计数、血糖、血脂及肝功能水平等。

4 瑞德西韦(remdesivir)

瑞德西韦是由吉利德(Gilead)研发的广谱抗病毒活性药物,为一种核苷酸类似物前药,可抑制依赖 RNA 的 RNA 聚合酶(RdRp),目前已被乌干达批准上市用于治疗埃博拉病毒感染的患者。在 2019 年 8 月的中期研究发现,对照组 ZMapp($n=169$)病死率为 50%,抗病毒治疗组瑞德西韦($n=175$)病死率为 53%,单克隆抗体组 MAb114($n=174$)为 35%,另一单克隆抗体组 REGN-EB3($n=155$)为 34%,两个抗体组 MAb114 和 REGN-EB3 在降低埃博拉病毒感染病死率方面优于瑞德西韦组;在药物安全性方面,瑞德西韦组中 1 例患者因低血压停药后出现心脏骤停死亡^[39]。有学者认为瑞德西韦可能是抗新型冠状病毒感染最有潜力的药物^[40],最新的 MERS-CoV 动物模型显示,瑞德西韦可有效地降低小鼠体内 MERS-CoV 病毒滴度,其疗效优于 LPV/r 联合干扰素 β ^[41]。NEJM 杂志发表了美国首例确诊的 COVID-19 患者的诊疗过程,以同情用药对该患者进行了试验性治疗,治疗后其病情快速好转^[42],但还需随机对照研究确认瑞德西韦对 2019-nCoV 感染患者的有效性及安全性。2020 年 2 月 5 日,我国已正式启动瑞德西韦相关临床试验,预计完成时间为 2020 年 4 月。

4.1 瑞德西韦用法用量

瑞德西韦的 III 期临床试验中受试组第 1 天静脉给予 200 mg

的负荷剂量,后每天 1 次 100 mg 静脉内维持剂量,持续 9 d,现暂无儿童试验剂量。

4.2 不良反应

瑞德西韦的不良反应暂无报道。

5 阿比多尔 (arbidol)

阿比多尔是一种血凝素抑制剂,由前苏联研制出的广谱非核苷酸类抗病毒药物,于 2006 年在我国获准上市,主要用于治疗甲型、乙型流行性感冒,其作用机制主要是抑制病毒脂质膜与机体细胞膜接触、黏附和融合^[43],并阻碍病毒基因进入宿主细胞核^[44]。此外,阿比多尔还能诱导机体产生内源性干扰素、激活巨噬细胞和调节免疫因子水平^[45],具有免疫增强及广谱抗病毒作用。有研究^[46]证实,阿比多尔对多种病毒包括流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、鼻病毒、柯萨奇病毒、乙肝病毒及丙肝病毒等有抑制作用。2004 年纪晓光等^[47]通过 SARS-CoV 体外模型的评价,证实了在体外阿比多尔对 SARS-CoV 有抑制作用。2018 年我国研究者在体外细胞模型中发现,阿比多尔具有体外抑制 MERS-CoV 复制的作用^[48]。

5.1 用法用量

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》建议阿比多尔成人用量 200 mg,每日 3 次,疗程不超过 10 d。

5.2 不良反应

阿比多尔在俄罗斯及我国应用多年,尚未发现与药物有关的严重不良反应报道,最常见的不良反应为消化道症状,如口干、恶心等,其次为头晕,停药后均可好转^[45,49-51]。

6 氯喹/羟氯喹

氯喹于 1934 年首次以磷酸氯喹的形式合成^[52],羟氯喹是氯喹的羟基衍生物,二者同属 4-氨基喹啉类经典抗疟药,化学结构相近,作用机制相似,也被广泛应用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮及阿米巴性肝炎。近年来,氯喹/羟氯喹被证实有潜在的广谱抗病毒作用^[53-54]。有学者在体外实验中发现氯喹可控制 2019-CoV 感染,其作为一种“老药”已应用于临床 70 多年,安全且廉价,建议纳入 2019-CoV 感染的临床治疗中^[55]。日前已在我国展开多中心临床试验,笔者也将持续关注。

6.1 用法用量

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》建议氯喹/羟氯喹成人用量 500 mg,每日 2 次,疗程不超过 10 d。

6.2 不良反应

羟氯喹的毒性低于氯喹,过量服用可诱发致死性心律失常导致死亡,可出现恶心、厌食、呕吐、腹泻、腹部痉挛等胃肠道表现,有时出现出汗、瘙痒、皮疹、头痛及失眠等,严重的不良反应主要累及眼睛、皮肤、血液系统、神经肌肉、心肌、肝脏及对妊娠的影响^[56]。

7 小结

2019-nCoV 属于 β 属的新型冠状病毒,传播力强,人群普遍易感,对于有进展为重症或危重症病例相关危险因素(年龄大、合并基础疾病、呼吸困难及双肺广泛病变)的患者,应在合理支持治疗的基础上,尽早使用抗病毒药物;对有发热、呼吸短促表现或胸部 X 线显示肺部浸润的无高危因素患者,若能耐受可能的副反应,建议使用抗病毒治疗。但目前缺乏儿童临床研

究支持,因此对于儿童患者需持谨慎态度,重症患儿可酌情考虑选用。截止日前,Clinical Trail.gov 上已公开了 53 项有关 2019-nCoV 临床药物研究,虽前路漫漫,但相信一定会探讨出更合理有效的治疗方案。

参考文献:

- [1] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [2] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding [J]. *Lancet*, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [3] WANG B X, FISH E N. Global virus outbreaks: interferons as 1st responders [J]. *Semin Immunol*, 2019, 43: 101300. doi: 10.1016/j.smim.2019.101300.
- [4] 申昆玲, 尚云晓, 张国成, 等. α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(17): 1301-1308.
- [5] JEFFERSON T O, TYRRELL D. Withdrawn: antivirals for the common cold [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 6(3): CD002743. doi: 10.1002/14651858.CD002743.pub2.
- [6] HART B J, DYALL J, POSTNIKOVA E, et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays [J]. *J Gen Virol*, 2014, 95(Pt 3): 571-577.
- [7] 段招军, 谢志萍, 张丽萍, 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.
- [8] 舒跃龙, 王征, 张晶, 等. SARS 冠状病毒全基因组 cDNA 芯片的研制以及人重组干扰素 α 2b 抑制 SARS 病毒复制分子机制的初步研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2003, 17(3): 209-212.
- [9] VIGANT F, SANTOS N C, LEE B. Broad-spectrum antivirals against viral fusion [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13(7): 426-437.
- [10] HAAGMANS B L, KUIKEN T, MARTINA B E, et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques [J]. *Nat Med*, 2004, 10(3): 290-293.
- [11] 高虹, 张丽兰, 魏强, 等. 重组人干扰素 α -2b 鼻腔喷雾剂预防治疗恒河猴感染 SARS-CoV 的试验研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2005, 19(3): 207-210.
- [12] LOUTFY M R, BLATT L M, SIMINOVITCH K A, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study [J]. *JAMA*, 2003, 290(24): 3222-3228.
- [13] OMRANI A S, SAAD M M, BAIG K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11): 1090-1095.
- [14] STOCKMAN L J, BELLAMY R, GARNER P. SARS: systematic review of treatment effects [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(9): e343.
- [15] AL-TAWFIQ J A, MOMATTIN H, DIB J, et al. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 20: 42-46. doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.003.
- [16] KIRKWOOD J M, BENDER C, AGARWALA S, et al. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(17): 3703-3718.
- [17] GENG L Y, YANNI L T, ZONGHUI L P, et al. Coronavirus infections and immune responses [J]. *J Med Virol*, 2020. doi: 10.1002/jmv.25685.
- [18] 王兵, 程婷, 卢晨, 等. 雾化给药对重组人干扰素- α 2b 生物活性和分子结构的影响[J]. *儿科药理学杂志*, 2017, 23(3): 1-5.
- [19] 姜毅, 徐保平, 金润铭, 等. 儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗

- 和预防专家共识(第一版)[J]. 中华实用儿科杂志, 2020, 35(2): 81-85.
- [20] 倪忠, 罗凤鸣, 王吉梅, 等. 针对新型冠状病毒感染患者的雾化吸入治疗的建议[J/OL]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020. [2020-02-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1631.r.20200206.1211.002.html>.
- [21] RAMÍREZ-OLIVENCIA G, ESTÉBANEZ M, MEMBRILLO F J, et al. Use of ribavirin in viruses other than hepatitis C. A review of the evidence [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2018, 37(9): 602-608.
- [22] MOMATTIN H, MOHAMMED K, ZUMLA A, et al. Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)--possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy [J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(10): e792-e798.
- [23] PEIRIS J S, CHU C M, CHENG V C, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1767-1772.
- [24] POUTANEN S M, LOW D E, HENRY B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20): 1995-2005.
- [25] TSANG K W, HO P L, OOI G C, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20): 1977-1985.
- [26] KHALID M, AL R F, KHAN B, et al. Ribavirin and interferon- α 2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: a preliminary report of two cases [J]. *Antivir Ther*, 2015, 20(1): 87-91.
- [27] LEONG H N, ANG B, EARNEST A, et al. Investigational use of ribavirin in the treatment of severe acute respiratory syndrome, Singapore, 2003 [J]. *Trop Med Int Health*, 2004, 9(8): 923-927.
- [28] BOOTH C M, MATUKAS L M, TOMLINSON G A, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area [J]. *JAMA*, 2003, 289(21): 2801-2809.
- [29] SHALHOUB S, FARAHAT F, AL-JIFFRI A, et al. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(7): 2129-2132.
- [30] CHAN J F, CHAN K H, KAO R Y, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Infect*, 2013, 67(6): 606-616.
- [31] FALZARANO D, DE W E, MARTELLARO C, et al. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1686. doi: 10.1038/srep01686.
- [32] OLDFIELD V, PLOSKER G L. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection [J]. *Drugs*, 2006, 66(9): 1275-1299.
- [33] 江华, 邓洪飞, 王宇, 等. 洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)用于2019新型冠状病毒肺炎的治疗可能性: 基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(2): 182-186.
- [34] CHU C M, CHENG V C, HUNG I F, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. *Thorax*, 2004, 59(3): 252-256.
- [35] CHAN K S, LAI S T, CHU C M, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study [J]. *Hong Kong Med J*, 2003, 9(6): 399-406.
- [36] CHAN J F, YAO Y, YEUNG M L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(12): 1904-1913.
- [37] SPANAKIS N, TSIODRAS S, HAAGMANS B L, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(6): 528-532.
- [38] CHONG Y P, SONG J Y, SEO Y B, et al. Antiviral treatment guidelines for middle east respiratory syndrome [J]. *Infect Chemother*, 2015, 47(3): 212-222.
- [39] MULANGU S, DODD L E, DAVEY R T, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24): 2293-2303.
- [40] LU H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Biosci Trends*, 2020. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
- [41] SHEAHAN T P, SIMS A C, LEIST S R, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 222.
- [42] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [43] BORISKIN Y S, LENEVA I A, PÉCHEUR E I, et al. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(10): 997-1005.
- [44] 曹悦群, 孙乃玲. 盐酸阿比朵尔对呼吸道合胞病毒活性抑制作用[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(12): 1838-1840.
- [45] GLUSHKOV R G, GUS'KOVA T A, LIU K, et al. Mechanisms of arbidol's immunomodulating action [J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 1999, (3): 36-40.
- [46] BLAISING J, POLYAK S J, PÉCHEUR E I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update [J]. *Antiviral Res*, 2014, 107: 84-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006.
- [47] 纪晓光, 张敏, 王京燕. 阿比多尔抗 SARS 病毒的体外实验研究[J]. 解放军药科学学报, 2004, 20(4): 274-276.
- [48] 关文达, 杜秋伶, 江海明, 等. 阿比多尔与连花清瘟胶囊对中东呼吸综合征冠状病毒的体内外抑制作用比较[J]. 广东医学, 2018, 39(23): 3454-3458.
- [49] 杜小兵, 刘双, 温林芳, 等. 阿比多尔片治疗流行性感冒有效性和安全性的开放性临床试验研究[J]. 心脑血管病杂志, 2017, 36(7): 518-520.
- [50] 刘宏博, 曲文秀, 李胜岐, 等. 盐酸阿比朵尔片治疗流行性感冒的多中心随机双盲平行对照临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(6): 403-405.
- [51] 苏欣, 施毅. 阿比多尔治疗急性病毒性上呼吸道感染的随机双盲对照临床研究[J]. 临床内科杂志, 2005, 22(10): 669-671.
- [52] SOLOMON V R, LEE H. Chloroquine and its analogs: a new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 625(1-3): 220-233.
- [53] SAVARINO A, DI T L, DONATELLI I, et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine [J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(2): 67-69.
- [54] YAN Y, ZOU Z, SUN Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model [J]. *Cell Res*, 2013, 23(2): 300-302.
- [55] WANG M, CAO R, ZHANG L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. *Cell Res*, 2020. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [56] 陈虹. 氯喹与羟基氯喹的不良反应[J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 17(5): 363-366.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-02-13 修回日期:2020-02-19)