

综 述

新型冠状病毒肺炎治疗药物的研究进展

赵承奇, 靳增华, 王雪芬综述, 吴永新审校

【摘要】 2019 年底由新型冠状病毒引发的疫情迅速蔓延, 由于传染能力较强, 按甲类传染病管理, 并陆续发布了 8 版试行的《新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案》, 诊疗方案里提及了几种以往用于治疗其他病毒感染的抗病毒药物。文章主要就冠状病毒的结构与分类进行介绍, 对其起源、流行病学以及治疗现状与进展进行汇总, 对目前已用于临床和研发中预防和治疗冠状病毒的药物进行综述。

【关键词】 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 治疗药物; 现状; 进展

【中图分类号】 R563.1+9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)01-0058-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.01.013

Current status and advances for development of drugs to treat coronavirus disease 2019

ZHAO Cheng-qi, JIN Zeng-hua, WANG Xue-fen reviewing, WU Yong-xin checking

(Department of Respiratory, 946 Hospital, PLA, Yining 835000, Xinjiang, China)

【Abstract】 In the end of December 2019, the epidemic caused by 2019-nCoV has spread rapidly. Due to the strong infectious capacity, and as a classic infectious disease management, and successively released 8 versions of the trial treatment scheme of novel coronavirus infectious pneumonia. Several antiviral drugs previously used to treat other viral infections are mentioned in the protocol. This paper introduces the structure and classification of coronavirus, discusses its origin and epidemiology, summarizes the treatment status and progress of a novel coronavirus, and introduces the drugs that have been used to treat coronavirus in the clinic and in research and development.

【Key words】 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; coronavirus disease 2019; therapeutic drugs; current status; advances

0 引言

新型冠状病毒肺炎 (novel coronavirus pneumonia, NCP) (简称新冠肺炎) 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的主要以肺部病变并可引起消化系统和神经系统损害所致相应症状的急性传染病^[1]。该病毒被 WHO 命名 2019-nCoV, 属于 β 冠状病毒。

目前为止, 还没有专门用于预防和治疗冠

病毒的特效药物。临床上提倡“老药新用”, 在抗击疫情过程中, 我国医疗工作者总结了在对症支持基础上的中西医结合的治疗经验, 治疗效果明显, 降低了重症发病率和死亡率。因为冠状病毒除具有物种多样性还共享着关键的基因组元素^[2], 所以依据病毒基因组信息和生物信息学特征可发现潜在药物, 为“老药新用”提供途径。本文主要就 COVID-19 相关治疗药物的机制分类作一综述。

1 核苷类抗病毒药物

1.1 核酸合成抑制剂

1.1.1 利巴韦林 是一种合成的核苷类抗病毒剂, 具有广谱的抗病毒活性, 对 DNA 和 RNA 病毒均具有抑制作用, 早期的体外研究表明, 使用利巴韦林

作者单位: 835000 伊宁, 中国人民解放军陆军第九四六医院呼吸科
(赵承奇, 靳增华, 王雪芬, 吴永新)

通信作者: 吴永新, E-mail: 1529461833@qq.com

可增强干扰素的体外活性^[3]。利巴韦林开始抗病毒治疗的时机对于病毒感染患者的治疗很重要,在 SARS-CoV 的治疗时的数据显示,早期利巴韦林时治疗效果较好^[4],利巴韦林在 2003 年 SARS 治疗中已证实可明显降低死亡率和插管率^[5]。高剂量利巴韦林可能致溶血性贫血,中性粒细胞减少以及低钙血症、低镁血症的风险。如发生溶血性贫血可减少利巴韦林剂量或使用促红细胞生成素治疗。此外,利巴韦林还具有较强的致畸作用,妊娠期妇女禁用,临床使用时应特别关注。

1.1.2 瑞德西韦 属于核苷酸类似物前药,能够抑制依赖 RNA 的 RNA 合成酶(RdRp),可通过抑制病毒核酸合成而发挥治疗效果,具有抗病毒活性。瑞德西韦被报道能够改善肺组织病理损伤^[6]。美国曾有新冠病毒感染患者接受瑞德西韦治疗后治愈的报道^[7]。但我国学者研究选取 237 例经实验室确诊的 COVID-19 患者,结果显示,瑞德西韦联合标准疗法与标准疗法相比无统计学意义^[8],与安慰剂组相比,并不能加快 COVID-19 患者的恢复速度,也不能减少 COVID-19 患者的死亡;在病毒学方面结果显示,未观察到瑞德西韦更快降低上、下呼吸道标本中的病毒载量^[8]。与此同时美国国家过敏和传染病研究所(NIAID)的研究发布:瑞德西韦治疗组与安慰剂相比,临床恢复时间显著缩短。造成这一结果很有可能是两者在治疗窗口期方面的标准和评价标准不同所致。可见瑞德西韦需要在多个国家开展进一步的随机对照临床试验提供更多安全性和有效性的证据。

1.2 蛋白酶抑制剂

1.2.1 洛匹那韦/利托那韦 属于蛋白酶抑制剂,洛匹那韦与利托那韦组成的复方片剂,主要通过和病毒蛋白酶结合来抑制蛋白酶功能^[9]。洛匹那韦在血浆中具有较高的蛋白结合率^[9],而利托那韦可抑制 CYP3A 介导的洛匹那韦代谢,从而产生更高的洛匹那韦浓度^[9]。洛匹那韦/利托那韦可以与调控 SARS 的关键蛋白-3CLpro 结合,控制病毒。虽然研究显示单独使用洛匹那韦/利托那韦与常规治疗相比,未观察明显效果^[10]。但新的研究证实干扰素-1b、洛匹那韦-利托那韦和利巴韦林的三重抗病毒治疗是安全的,且疗效明显^[11]。临床使用过程中药物的不良反应主要为腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应及 ALT 升高,治疗新冠肺炎时可引起心率

失常,如降低患者的心率^[12]。而用药初期所致的不良反应更为明显,临床在治疗新型冠状病毒肺炎时,需要密切观察患者症状和检验指标前提下使用,中度以上不良反应宜给予对症处理,必要时甚至停药^[13]。

1.2.2 达芦那韦 为第二代 HIV-1 蛋白酶抑制剂,可阻止 HIV 在体内成熟和繁殖。达芦那韦对 2019-nCoV 可能有治疗作用^[14]。李兰娟等曾报道达芦那韦和阿比多尔能有效抑制冠状病毒,达芦那韦在 300 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下,能显著抑制病毒复制,与未用药物处理组比较,抑制效率达 280 倍^[14]。但目前还没有达芦那韦在 COVID-19 中应用的循证医学和临床证据,需要进一步验证。

蛋白酶抑制剂还包括 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶(type II transmembrane serine proteases, TMSRSS2)抑制剂。研究表明 2019-nCoV 很可能与人类的金属肽酶 ACE2 受体结合侵入人体,ACE2 主要表达于肺泡 II 型上皮细胞^[15]。作为 ACE2 受体的靶点可用于筛选抗 2019-nCoV 药物。TMPRSS2 抑制剂可用于阻断 2019-nCoV 的感染^[16],它包括甲磺酸卡莫司他和盐酸溴己新等。临床常用的盐酸溴己新为黏液咳嗽抑制药物,对 TMPRSS2 (IC₅₀-0.75 $\mu\text{mol/L}$) 有特异性抑制作用。从机制上讲,可用于冠状病毒感染。

1.3 RNA 聚合酶抑制剂 法匹拉韦是 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RdRp)抑制剂,一种广谱抗流感病毒药物,可在细胞内转化为能被病毒 RNA 聚合酶识别为底物的活性磷酸核糖基化形式,选择性抑制病毒的 RNA 聚合酶。法匹拉韦对埃博拉病毒,黄病毒、肠病毒等和冠状病毒^[17]均有抑制作用,已完成的“法匹拉韦治疗 COVID-19 患者的安全性和有效性的临床研究(ChiCTR2000029600)”显示法匹拉韦有良好的疗效和安全性^[18]。

1.4 非核苷类抗病毒药物 阿比多尔是一种合成的广谱抗病毒化合物,用于预防和治疗人类甲型和乙型流感感染,通过嵌入膜脂中而抑制了病毒颗粒与质膜之间和病毒颗粒与内体膜之间的膜融合。与洛匹那韦/利托那韦组相比,阿比多尔组患者病毒消除时间更短,阿比多尔单一疗法在治疗 COVID-19 方面可能优于洛匹那韦/利托那韦^[19]。阿比多尔在 10~30 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下,能有效抑制冠状病毒,且显著抑制病毒对细胞的病变效应。阿比多尔

治疗 COVID-19 的疗效和安全性的临床试验 2 月 7 日开始(NCT04260594),被“试行方案”第 6 版推荐用于新冠病毒的抗病毒治疗。但它的安全性和疗效还有待进一步大样本、随机临床试验验证。

2 作用于宿主细胞的病毒抑制剂

2.1 干扰素和干扰素诱导剂 干扰素是细胞在感染病毒后合成的一种干扰病毒复制的低分子蛋白。人类干扰素分为 I 型和 II 型。重组干扰素和干扰素诱导剂都可有效抑制冠状病毒的复制。

2003 年发现干扰素 α 对 SARS-CoV 有抗病毒作用。2015 年国外专家探索发现干扰素 α 可预防 MERS-CoV 感染,在感染早期也可有效抑制病毒^[20]。2019 年一项共纳入 46 例甲型流感病毒肺炎患儿的临床研究显示,在常规治疗基础上给予注射用干扰素 α 雾化吸入,临床治疗改善明显^[21]。2019-nCoV 的基因序列与 SARS-CoV 相似程度至少达 70%,我国卫健委发布的多版“试行方案”均提出可试用 α -干扰素雾化吸入,用以提高患者呼吸道黏膜的病毒清除效果。陈岷等^[22]建议在确诊冠状病毒感染后 48h 内使用,随着用药时间与确诊时间的延长,有效率降低,各类干扰素效果无显著差异。

此外还有硝唑尼特、聚胞苷酸等是有效的 I 型干扰素诱导剂。硝唑尼特可抑制 RNA 和 DNA 病毒复制,是广谱抗病毒药物,用于新冠病毒的治疗可能会有较好前景。

2.2 免疫抑制药物 环孢素 A 的主要细胞靶标是亲环素 A,是一种经典的免疫抑制药物,与细胞亲环素结合以抑制钙调神经磷酸酶,阻止了活化 T 细胞的核因子转移到细胞核中,从而影响病毒复制。而亲环素是冠状病毒的潜在靶标,在 RNA 病毒复制中起着重要作用^[23],环孢素 A 在体外早期可抑制病毒复制,是剂量依赖性药物。研究显示阻断冠状病毒复制的环孢素 A 浓度为 $16 \mu\text{M}$ ^[24]。环孢素 A 在抗击冠状病毒方面很有研究价值和广阔前景。

2.3 糖基化抑制剂 氯喹的抗病毒作用属于经典的“老药新用”,早期主要用于抗疟和风湿病的治疗,近年发现其具有广谱抗病毒作用。磷酸氯喹可通过上调病毒与细胞融合所需的内体溶酶体 pH 值,抑制细胞受体的糖基化来阻断人体病毒的感染,还具有免疫调节活性^[25]。磷酸氯喹在细胞水平上能有效控制 2019-nCoV 感染,同时通过体内免疫

调节,增强其抗病毒作用^[26]。我国专家确认了磷酸氯喹对新冠病毒感染治疗的有效性,未发现明显不良反应,临床实验显示,经阿比多尔治疗失败后接受磷酸氯喹治疗具有良好的临床疗效,不良反应轻,停药后可缓解^[27]。而国外针对羟氯喹的研究则发现,其与患者插管或死亡风险降低没有显著关联^[28]。

2.4 氯丙嗪 氯丙嗪是网格蛋白依赖性内吞作用的抑制剂。附着到宿主表面受体后,SARS-CoV 利用网格蛋白依赖性途径的细胞内吞作用机制进入宿主胞^[29],氯丙嗪可明显抑制 SARS-CoV 的复制^[29],其对新冠病毒抑制作用在进一步研究后可能会被应用于临床。

2.5 伊马替尼 伊马替尼靶标是 SARS-CoV 和 MERS-CoV 在体外复制所必需的 Abl2 激酶,临床也用于治疗慢性髓性白血病和恶性胃肠道间质肿瘤,可显著降低 SARS-CoV 和 MERS-CoV 病毒滴度,并抑制 SARS-CoV 和 MERS-CoV 假型病毒体的内化过程^[30]。伊马替尼在冠状病毒感染早期阶段通过抑制内体膜上病毒粒子的融合而发挥作用^[30]。

3 抗体药物

3.1 人 C5 药单克隆抗体 补体 C5a 分子是急性感染、组织损伤炎症早期出现的最强因子,被公认为是广谱炎症放大器。Ib 期临床试验研究的 BDB001 注射液是德国 InflaRx 公司研发的,BDB001 注射液是针对人 C5a 分子的单克隆抗体药物,能特异性结合 C5a,从而阻断 C5a 与受体结合,抑制炎症级联反应,改善病毒导致补体过度激活引起的肺损伤^[31]。

3.2 托珠单抗 COVID-19 患者病情的突然加重和在机体免疫系统在受到感染应激作用下释放大量的细胞因子引起的过激反应导致的“细胞因子风暴”(炎症风暴)密切相关^[32]。托珠单抗为细胞因子 IL-6 拮抗剂,是重组人源的 IL-6 单克隆抗体,国内研究团队得出,托珠单抗可阻断细胞因子风暴而阻止患者向重症转变,一项回顾性研究发现^[33],托珠单抗改善了重症 COVID-19 患者的临床症状,降低死亡率,呼吸功能氧合指数改善;部分患者肺部 CT 病灶吸收好转。“试行方案”第七版将托珠单抗纳入重症患者免疫治疗的推荐药物。不良反应有感染、过敏反应、胃肠道病变等,活动性感染禁忌

使用。因其有肝肾功能损害风险,当 ALT 或 AST 高于正常值上限 1.5 倍时应慎用,ALT 或 AST 水平高于正常值上限 5 倍时不建议使用^[34]。

4 免疫治疗

目前免疫治疗主要包括:确诊患者康复后的血清、胸腺肽类免疫调节药物、间充质干细胞等。康复的新冠肺炎患者对 2019-nCoV 不同抗原会产生高滴度的多克隆抗体免疫反应,部分多克隆抗体会中和病毒、阻止感染。康复者捐献的血浆经病毒灭活处理,检测合格后,可用于新冠肺炎危重患者的治疗。新冠血浆治疗属于被动免疫,相比疫苗,特点是发挥作用快,输入后立即可获得免疫力。有临床试验表明,康复期血浆治疗可有效改善 COVID-19 患者临床症状,无血浆输注引起的不良事件^[35]且重型患者输注康复者血浆后能增强机体抵抗力及活动耐力,增加凝血因子及促进肝功能修复^[36]。陆军军医大学国家免疫生物制品工程技术研究中心建立了恢复期血浆抗新冠病毒特异性抗体质量控制技术,用于西南地区 9 例重症及危重病人的免疫治疗,取得良好效果^[31]。康复者血浆治疗可使用于“病情进展较快、重型和危重型患者”的治疗^[1]。推荐受血者为感染后 14 d 内抗 2019-nCoV IgG 抗体滴度低的患者,献血者 IgG 抗体滴度不低于 1:160^[37]。

越来越多的证据表明,2019-nCoV 感染患者存在免疫失衡,因此建议在抗病毒治疗的基础上注意调整患者免疫系统。有学者提出可考虑使用胸腺肽类免疫调节药物进行人工被动免疫,可快速增强机体细胞免疫,对抵抗病毒感染有帮助^[38],对合并细菌感染患者可使用肠道微生态调节剂避免肠道免疫力下降而继发细菌感染,还可使用免疫球蛋白提高患者免疫力。尤其“儿童重型、危重型病例”可酌情考虑使用静脉注射丙种球蛋白^[34]。

间充质干细胞具有抗炎和免疫调节功能,通过抑制肺部浸润的免疫细胞减轻急慢性肺损伤,有降低肺部纤维化水平、增强组织损伤修复的能力。通过降低炎症因子分泌水平,起到减少细胞因子风暴和急性呼吸窘迫综合征发生的风险,在危重型新冠肺炎治疗中将发挥较大作用^[39]。

5 中医药治疗

中医辨证论治的思维模式和中药多靶点、多通路治疗特点在对于病毒性肺炎的临床治疗发挥了

积极作用。2019-nCoV 感染属中医“疫病”范畴,中医也称之为湿热疫毒^[40],病机在于湿郁于肺而致“热、喘、痰、脱、虚”。把握时机的除湿、通腑泄浊是治疗的关键环节^[40]。试行方案第七版进一步肯定了中医药在治疗新冠肺炎中的疗效^[34]。

5.1 口服中成药及汤剂 临床治疗期推荐的药物包括金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊等^[34]。医学观察期主要推荐根据症状口服藿香正气胶囊(丸、水、口服液)、金花清感颗粒、连花清瘟胶囊(颗粒)、疏风解毒胶囊(颗粒)^[34]。

连花清瘟胶囊中包含甘草等多种抗病毒中药成分。甘草的提取物甘草酸可抑制病毒的复制,并已在临床上治疗 HCV 感染。武汉 117 例 COVID-19 疑似患者和普通型患者连花清瘟联合常规治疗后,患者症状消失率、症状消失天数、转重症率均优于单纯常规治疗组^[41],总有效率为 81.6%,表明连花清瘟胶囊可明显改善新冠肺炎普通型患者咳嗽、发热等症状。在试行方案第六版中推荐使用连花清瘟胶囊治疗确诊病例。同时还推荐了“清肺排毒汤(颗粒)”,它通过核糖体蛋白而抑制病毒 mRNA 翻译、抑制与病毒蛋白相互作用的蛋白而起到抗病毒作用。76 例确诊患者临床使用清肺排毒颗粒后观察,其有效率达到 88.16% 以上^[42]。

5.2 静脉注射用中成药 可静脉输注的药物有喜炎平注射液、血必净注射液、痰热清注射液等。

血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归 5 味中药提取物组成,通过抑制 TNF- α 、IL-6、IL-8 等促炎因子的表达,减轻内毒素血症所致的肺脏炎症反应,它还有化瘀通脉作用。已证明血必净注射液早期足量给药,在可降低患者进展为重症,并改善重症肺炎终点结局的客观疗效^[43]。有专家提出,疫情被控制后患者肺损伤以致肺纤维化等后遗症问题将出现,COVID-19 造成的凝血功能异常,可能是导致急性心肌损伤的原因之一^[44],血必净的化瘀通脉作用将发挥很大作用。

痰热清注射液能抑制 ALI 大鼠肺组织 NF- κ B 信号通路的活化,阻断炎症级联反应,减轻肺组织损伤。临床联合抗生素治疗“痰热阻肺”型特发性肺纤维化合并感染有显著疗效,能降低患者血清中 IL-6 和 TGF- β 等促纤维化因子水平。喜炎平注射液主要活性成分穿心莲内酯可下调脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中炎症因子 NO、TNF- α 、IL-6 的表达,从而抑制炎症反应。以上两种中医注射液在 COVID-19 治疗中也将发挥很大作用。

虽然病毒性肺炎种类不断变化,有的还在变异,但发病原理和临床症状很多是相似的。既往有中成药治疗病毒性肺炎良好临床效果的经验,SARS-CoV-2 的多个环节进行中药治疗疗效较好,安全性得到验证。

6 研究展望

6.1 加强病毒溯源的流行病研究 识别和消除病原以及确认和消除中间宿主是非常重要的科研方向,2019-nCoV 感染人群潜伏期长,需要全民动员,在“黄金隔离窗口期”早隔离,减少社会聚集性活动^[45]。通过对指示病例研究,加强对病毒传播路径防控是今后工作的一个努力方向,医院消杀防控采用分级管理、分区消毒、分类处置的方式,对切断新冠肺炎传播途径具有重要作用^[46]。严格防控是减少疫情蔓延的有效措施,可为药物的研究和人体产生抗体以及新的疫苗的研发争取时间。

6.2 加快特效药和疫苗的研发 随着冠状病毒的基因组测序和生物信息学研究的发展,需要建立病毒感染细胞的筛选模型对小分子药物进行研究。根据 2019-nCoV 基因序列重新研发抗病毒药物,需要经过体外试验、体内试验及临床试验,应用于临床周期较长,面对全球持续的疫情,该病毒可能长期在人群中传播,因此需持续加强对抗 2019-nCoV 特效药物的研发。

我国早于 2020 年 1 月启动开展灭活疫苗、基因工程重组亚单位疫苗、腺病毒载体疫苗、核酸疫苗、减毒流感病毒载体疫苗等 5 类疫苗的研制,同步试验结果证实重组腺病毒 5 型载体的 COVID-19 疫苗具有耐受性和免疫原性^[47]。目前研究人员已绘制出 SARS-CoV-2 S 蛋白分子的 3D 结构^[48],这个蛋白是开发疫苗的关键靶点,疫苗的研发也将越来越有了新的技术支持,有效疫苗将是控制疫情的最有效治疗手段。

7 结 语

目前开展新冠肺炎药物研究很多,也取得不俗的成绩,成熟的药物筛选手段,可以简化筛选“老药”流程,多个药物的联合疗法可能会增强抗病毒作用。但当前使用的药物并不是高效价针对性药物。需要积累前期的临床科研经验针对新冠病毒的感染机制和特征结构,进行创新性新冠肺炎药物的研究。抗冠状病毒药物研究创新需要面对很多难题如:冠状病毒属于 RNA 病毒,易出现变异性

新型冠状病毒;冠状病毒引起的疫情有时效性,临床试验困难;很多抗病毒药物有较高的 EC50/cmax 比值,不良反应较多,需循证医学研究。目前我国具备资质并符合药物评价的高生物安全等级的 p3 实验室不多,势必需要整合资源,建立综合性测试平台,统筹药物筛选,科学合理的开展新冠肺炎的药物临床试验。从全球视角来看,疫情还很严峻,要从国家战略层面建立起长期研究的机构,做好技术储备,为今后人类和冠状病毒的斗争做好准备。

【参考文献】

- [1] 中国卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(2): 192-195.
- [2] 姚争光,王志斌,夏春年,等. 冠状病毒小分子抑制剂研究进展[J]. 药学实践杂志, 2020, 38(5): 385-397.
- [3] Falzarano D, De WE, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques [J]. Nat Med, 2013, 19(10): 1313-1317.
- [4] Cheng VC, Lau SK, Woo PC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection [J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(4): 660-94.
- [5] 熊 培,蒋 敏,边 原,等. 探索利巴韦林治疗新型冠状病毒肺炎的有效性和安全性:基于既往冠状病毒治疗的总结[J]. 医药导报, 2020, 39(4): 498-504.
- [6] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 222.
- [7] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. N Engl J Med, 2020, 382(10): 929-936.
- [8] Wang YM, Zhang DY, Cao B, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. Lancet, 395(10236): 1569-1578.
- [9] 苏 丹,张 蕾,沈爱宗. 洛匹那韦/利托那韦药物相互作用研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(17): 2170-2176.
- [10] Cao B, Wang YM, Wen DN, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 [J]. N Engl J Med, 2020, 382(19): 1787-1799.
- [11] Ivan F-NH, Kwok-CL, Eugene YKT, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. Lancet, 2020, 395(10238): 1695-1704.
- [12] 姚采平,郭燕华,凌建新,等. 洛匹那韦/利托那韦对新型冠状病毒肺炎确诊及疑似患者心率的影响[J]. 中国药业, 2020, 29(10): 47-49.
- [13] 王小华,刘昌伟,董佳慧. 洛匹那韦/利托那韦单药或联合其他抗病毒药治疗新型冠状病毒肺炎安全性的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(13): 1410-1416.

- [14] 赵紫楠,郭思瑞,金鹏飞,等.蛋白酶抑制剂达芦那韦的研究进展[J].中国合理用药探索,2020,17(6):1-4.
- [15] 刘青,叶鹏,Zhao Y,等.新型冠状病毒公认受体血管紧张素转换酶 2 的单细胞 RNA 表达情况[J].中华高血压杂志,2020,28(3):209.
- [16] 徐昕怡,曹学帅,龙茜,等.以跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (TMPRSS2)为受体挖掘治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 潜在单体化合物[J].药物评价研究,2020,43(5):813-821.
- [17] Furta Y, Gowen BB, Takahashi K, *et al.* Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor[J]. *Antivir Res*, 2013, 100(2): 446-454.
- [18] 娄宁,韩晓红.新型冠状病毒肺炎相关临床试验研究进展[J].中国新药杂志,2020,29(15):1738-1745.
- [19] Zhu Z, Lu Z, Xu T, *et al.* Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19 [J]. *J Infect*, 2020, 81(1): 21-23.
- [20] Chan JF, Yao Y, Yeung ML, *et al.* Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β Improves Outcome of MERS-Co V Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(12): 1904-1913.
- [21] 何密鲁,骆葵丽,黄丹.注射用重组人干扰素 α 1b 雾化吸入治疗小儿甲型流感病毒性肺炎的临床效果[J].中外医学研究,2019,17(20):107-108.
- [22] 陈岷,童荣生,边原,等.皮下注射 α -干扰素治疗 2019 年新型冠状病毒肺炎的循证快速评估[J].医药导报,2020,39(4):483-488.
- [23] De Wilde AH, Pham U, Posthuma CC, *et al.* Cyclophilins and cyclophilin inhibitors in nidovirus replication [J]. *Virology*, 2018, 522(46-55).
- [24] De Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, Vander Meer Y, *et al.* Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses [J]. *J Gen Virol*, 2011, 92(Pt 11): 2542-2548.
- [25] 贺晓红,张薇,薛梅,等.不同剂量重组人干扰素 α 2b 雾化吸入治疗儿童病毒性肺炎的疗效及其对血清炎症因子和免疫功能的影响[J].儿科药学杂志,2018,24(10):25-29.
- [26] Wang ML, Cao RY, Zhang LK, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 269.
- [27] 莫广艳,席加喜.磷酸氯喹治疗阿比多尔治疗失败新冠肺炎患者的疗效观察[J].病毒学报,2020,36(5):758-762.
- [28] Geler IS J, Sun Y, Plarr J, *et al.* Observational study of hydroxy-chloroquine in hospitalized patients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2411-2418.
- [29] Inoue Y, Tanaka N, Tanaka Y, *et al.* Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted [J]. *J Virol*, 2007, 81(16): 8722-8729.
- [30] Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, *et al.* Abelson Kinase Inhibitors Are Potent Inhibitors of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion [J]. *J Virol*, 2016, 90(19): 8924-8933.
- [31] 邹全明,李海波,曾浩.新型冠状病毒肺炎治疗药物的研究现状及对策建议[J].第三军医大学学报,2020,42(9):861-866.
- [32] 张竞文,胡欣,金鹏飞.新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗[J].中国药理学杂志,2020,55(5):333-336.
- [33] Xu XL, Han MF, Li TT, *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab [J]. *PNAS*, 2020, 117(20): 10970-10975.
- [34] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J].中国医药,2020,15(6):801-805.
- [35] Shen C, Wang Z, Zhao F, *et al.* Treatment of critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma [J]. *JAMA*, 2020, 323(16): 1582-1589.
- [36] 郑翠霞,崔绘丽,吴栋云,等.新型冠状病毒肺炎恢复期血浆治疗对重型患者活动耐力的影响[J].东南国防医药,2020,22(5):487-491.
- [37] 杨晓明,侯继峰.康复期血浆应用于急性病毒性传染病现状及其治疗新型冠状病毒肺炎前景[J].中国生物制品学杂志,2020,33(3):241-245.
- [38] 刘心霞,申平鑫,杜珊,等.胸腺肽类免疫调节药物在新型冠状病毒肺炎中合理使用与药学监护[J].医药导报,2020,39(4):451-458.
- [39] 刘广洋,郑力博,王皓,等.间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的研究[J].药物评价研究,2020,43(3):372-377.
- [40] 王玉光,齐文升,马家驹,等.新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J].中医杂志,2020,61(4):1-6.
- [41] 吕睿冰,王文菊,李欣.连花清瘟颗粒联合西药常规疗法治疗新型冠状病毒肺炎疑似病例 63 例临床观察[J].中医杂志,2020,61(8):655-659.
- [42] 胡刚明,贺朝雄,孙秋凌,等.“清肺排毒颗粒”治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效初探[J].天津中医药,2020,37(9):999-1004.
- [43] 魏世雄,黄宜谋.血必净注射液在重症肺炎治疗中的作用探讨[J].中国处方药,2020,18(7):122-123.
- [44] 许莹,谢丹,钱雅君,等.新型冠状病毒肺炎患者急性心肌损伤与凝血功能的关系探讨[J].医学研究生学报,2020,33(6):623-626.
- [45] 张锦海,汪春晖.新型冠状病毒肺炎防控思考[J].医学研究生学报,2020,33(2):113-116.
- [46] 谢军,林宝丽,张清华,等.新型冠状病毒肺炎期间医院防控中分级消杀的探讨[J].东南国防医药,2020,22(3):310-312.
- [47] Fe Z, Yh L, Xh G, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10240): 1845-1854.
- [48] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, *et al.* Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation [J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263.

(收稿日期:2020-05-06; 修回日期:2020-06-18)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕铨烽)