

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.05.07

利巴韦林治疗新型冠状病毒肺炎可能性系统评价*

罗太敏, 那一凡, 谭琳, 金鹏飞, 赵紫楠, 梁晓丽, 谭玲[△]

(北京医院药学部·药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

摘要:目的 系统评价利巴韦林治疗新型冠状病毒肺炎的可能性。方法 检索 PubMed, Embase, The Cochrane, Library, 以及中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WangFang DATA)、中国生物医学文献数据库(CBM)等有关利巴韦林治疗严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)的文献,同时回溯纳入文献的参考文献。应用世界卫生组织(WHO)推荐的快速系统评价方法,并对文献质量进行评价,评估利巴韦林治疗2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的可能性。结果 共检索到437篇文章,最终纳入18项研究。SARS疫情期间,我国大陆、香港以及加拿大等国家或地区都有应用高剂量利巴韦林联合干扰素、激素、洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)治疗的经验,高剂量利巴韦林的不良反应有贫血、心动过缓、肌痛、低氧血症、电解质紊乱等,这些不良反应可能导致停止药物治疗或不良结局。结论 利巴韦林可在联合应用干扰素、激素、LPV/r并严密监测相关不良反应的基础上尝试用于COVID-19的治疗,但其临床有效性还有待更多的随机对照试验来证实。

关键词:利巴韦林;新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;严重急性呼吸综合征;中东呼吸综合征;有效性;安全性;系统评价

中图分类号:R969.4;R978.7;R183

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-00

The Possibility of Ribavirinas in the Treatment of the Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review

LUO Taimin, NA Yifan, TAN Lin, JIN Pengfei, ZHAO Zinan, LIANG Xiaoli, TAN Ling

(Department of Pharmacy of Beijing Hospital, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory in Beijing, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100730)

Abstract: Objective To systematically review the possibility of ribavirin in the treatment of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** The relevant literature about ribavirin in the treatment of the severe acute respiratory syndrome (SARS) and the Middle East respiratory syndrome (MERS) was retrieved from PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, WangFang DATA, CBM and other databases, and the references included in the literature were retrospectively analyzed. The quality of literature was evaluated by the rapid systematic assessment method recommended by the World Health Organization (WHO), in order to evaluate the possibility of ribavirin in the treatment of the COVID-19. **Results** Totally 437 articles were retrieved and finally 18 studies were included. The results showed that during the period of the SARS epidemic, mainland China, Hong Kong of China, Canada and other regions and countries had the experience of using high-dose ribavirin combined with interferon, hormone, lopinavir /litonavir (LPV/r). The adverse reactions of high-dose ribavirin included anemia, bradycardia, myalgia, hypoxemia, electrolyte disorder and so on, these adverse reactions may lead to drug discontinuation or adverse outcomes. **Conclusion** Ribavirin may be used in the treatment of the COVID-19 on the basis of the combination of interferon, hormone, LPV/r and close monitoring of related adverse reactions. However, its clinical efficacy needs more randomized controlled trials to confirm.

Key words: ribavirin; novel coronavirus; coronavirus disease 2019; severe acute respiratory syndrome; Middle East respiratory syndrome; efficacy; safety; systematic review

2019年12月以来,我国湖北省武汉市发现多例不明原因引起的肺炎,临床表现主要为发热,少数患者出现呼吸困难^[1]。随着疫情的蔓延,我国其他地区及境外也相继发现了此类病例,后经研究证实,该肺炎是由新型冠状病毒感染所致。2020年1月12日,世界卫生组织(WHO)将该病毒命名为2019新型冠状病毒(2019-nCoV)^[2]。2月11日,WHO将新型冠状病毒肺炎命名为“Corona Virus Disease 2019(COVID-19)”。与此同时,国际病毒分类委员会将新型冠状病毒命名为“Severe A-

cute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)”。该病作为急性呼吸道传染病,根据《中华人民共和国传染病防治法》的相关规定,纳入乙类传染病,按甲类传染病进行管理。截至3月3日24时,全国COVID-19累计报告确诊病例80270例,累计治愈出院49856例,累计死亡2981例,现有疑似病例520例^[3],其确诊病例和死亡人数均超过2003年的严重呼吸综合征(SARS)。

冠状病毒(coronavirus, CoV)是一种正单链RNA病

*基金项目:国家自然科学基金[81303216]。

第一作者:罗太敏,女,硕士研究生,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)luotaimin1988@163.com。

[△]通信作者:谭玲,女,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)tanling642003@126.com。

毒,其包膜有特有的太阳帽状刺突。冠状病毒亚科被分为 α 、 β 、 γ 、 δ 4个属,此前的中东综合征相关冠状病毒(MERS-CoV)、SARS相关冠状病毒(SARS-CoV)及本次的SARS-CoV-2均属于 β 属冠状病毒。目前的研究显示,SARS-CoV-2与蝙蝠SARS样冠状病毒(bat-sl-coVZC45)同源性高达85%^[4]。

利巴韦林为人工合成的核苷类药物,具有广谱抗病毒作用,对20多种DNA和RNA病毒都有明显的抑制作用,多年来一直是用于治疗病毒性感染疾病的首选药,临床常用于呼吸道合胞病毒引起的病毒性肺炎、支气管炎,以及联合干扰素用于各型肝炎的治疗。2020年3月3日,国家卫生健康委员会(卫健委)和国家中医药管理局发布了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[4],提到目前尚无有效的抗病毒药物,可试用利巴韦林抗病毒治疗。体外试验表明^[5-6],利巴韦林联合 α -干扰素治疗,具有一定的抑制冠状病毒作用。目前已有报道,利巴韦林单一或联合治疗SARS和MERS均有一定作用^[7-8]。基于利巴韦林的广谱抗病毒特性,以及SARS-CoV-2与SARS-CoV和MERS-CoV的同源性,本研究中采用世界卫生组织(WHO)推荐的快速系统评价方法,对使用利巴韦林治疗SARS和MERS的相关临床研究进行分析,评价利巴韦林治疗COVID-19的可能性,为临床研究和应用提供循证医学证据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究对象为SARS及MERS患者;干预措施为采用利巴韦林单药或联合干扰素、激素、LPV/r等治疗;对照措施为安慰剂或其他治疗方法;研究类型为随机对照试验(RCT)、队列研究、病例-对照研究、回顾性研究、病例报道、系统评价等;结局指标为有效性(包括死亡率、治愈率、入住ICU比例、病毒清除率)和安全性(包括不良反应发生率)。

排除标准:动物试验及离体细胞试验;无法获取全文及数据不完整的文献;综述。

1.2 文献检索

检索PubMed,EMbase,The Cochrane library,以及中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WangFang DATA)、中国生物医学文献数据库(CBM),检索起止时间为自建库至2020年2月6日,同时回溯纳入文献的参考文献。中文检索关键词为“冠状病毒”“中东呼吸综合征”“非典型肺炎”“利巴韦林”(以CNKI为例)。英文检索关键词为“Ribavirin[Title/Abstract]”“SARS[Title/Abstract]”“Ribavirin[Title/Abstract]”“MERS[Title/Abstract]”(以PubMed为例)。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

由2位研究者严格按文献纳入与排除标准独立完成文献检索、筛选、资料提取和文献质量评价,然后交叉核对,如遇分歧则讨论解决或咨询第三位评价者。资料提取主要内容:研究基本信息(作者、文献年份);研究设计类型,样本量,受试者基本情况,药物治疗方案、剂量,结局指标,不良反应发生率等。

文献偏倚风险评估工具:系统评价质量评定采用AMSTAR量表^[5];RCT采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的RCT偏倚风险评估量表;队列研究采用NOS评价量表^[6]对研究进行质量评价;病例系列报告采用英国国家优化卫生与保健研究所(NICE)推荐的病例系列评价量表评价研究的方法学质量。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

共检索到437篇文献,查文字复制比及阅读题目和摘要后纳入56篇,阅读全文复筛,最终纳入18项研究,其中回顾性队列研究8篇、病例报告8篇、系统评价2篇。纳入文献的基本特征见表1。

2.2 纳入文献质量评价

由2名研究者按相关评价标准对所纳入文献进行研究的方法学质量评价后,2篇系统评价均为中质量文献,8篇队列研究中有6篇高质量、2篇中质量文献,8篇病例报告中有6篇高质量、2篇中质量文献。所有纳入文献的质量均在中质量及以上,认为文献中存在的偏倚在合理范围内。

2.3 系统评价

2.3.1 有效性

有16项研究^[7-12,14-22,24]报道。其中有9项研究^[7-9,15-16,19,21-22,24]显示,利巴韦林治疗能改善死亡率,且联合干扰素、LPV/r的疗效优于单用利巴韦林。MOMATTIN等^[7]的研究纳入了9篇关于利巴韦林单药或联合治疗的报道,结果显示,死亡率5%~42.8%,其中2项研究显示71.4%~80.0%的患者症状获得改善,ICU住院率为13%~20%。利巴韦林与LPV/r联用时可降低SARS患者死亡率,效果优于单用利巴韦林,提示利巴韦林在抗SARS-CoV-2治疗时联合用药可能疗效更佳。MOMATTIN等^[8]的研究包含11篇关于利巴韦林的临床应用报道,结果显示,利巴韦林联合干扰素是临床使用最广泛的治疗方法,采用利巴韦林联合LPV/r和干扰素三重疗法的患者获得临床结局较好,生存率显著提高。

7项研究^[10-12,14,17-18,20]显示,利巴韦林单药治疗或联合激素、干扰素治疗的患者没有获益。另外,MALIK等^[17]的报道中,患者为MERS-CoV感染的妊娠期妇女,

表1 纳入文献的基本特征

作者及 出版年	研究 类型	患者		药物治疗方案 (干预/对照)	RBV 剂量	RBV 开始 使用时间	结局	不良反应
		类型	例数					
Hisham Momattin 2013 ^[7]	系统 评价	SARS	9	RBV/No RBV	-	-	死亡率、ICU 住院率、患者 症状改善率、机械通气 比例差异显著	溶血、血红蛋白下降
Hisham Momattin 2019 ^[8]	系统 评价	MERS	11	RBV/No RBV	-	-	生存率、死亡率、出院率、 症状改善率差异均显著	血红蛋白和血小板下降、胆 红素升高、脂肪酶升高、溶 血性贫血、电解质紊乱、肝 肾功能影响
AliS Omrani 2014 ^[9]	队列 研究	重症感染 MERS	44	RBV + PEG - INF α - 2a / 支持治疗	根据肌酐清除率计算	中位时间 3 d ^[10-8 d]	14 d 生存率(70% vs 29%), 28d 生存率(30% vs 17%)	血红蛋白下降
Hoe - Nam Leong 2004 ^[10]	队列 研究	SARS	229	RBV/No RBV	po 1.2 g tid 或 iv 400 mg Q8h	中位时间 6.4 d	死亡率(10.3% vs 12.9%)、ICU 住院率(19.6% vs 20.5%)	急性心肌梗死、贫血、肌痛 ($P < 0.001$)
Chiou HE 2005 ^[11]	队列 研究	SARS	51	RBV/No RBV	起始剂量根据体质量、 后根据肌酐清除率 调整	-	死亡率无显著差异	血红蛋白下降(73% vs 14%)、低氧血症(39% vs 14%)
Yaseen M. Arabi 2019 ^[12]	队列 研究	严重感染 MERS	349	RBV/rIFN (144 例)/ No RBV/rIFN (205 例)	-	中位时间是 入住 ICU 2 d	90 d 死亡率差异显著, 病毒清除率差异显著	血红蛋白、血小板计数、白细 胞计数、ALT、AST、胆红 素、INR、乳酸盐、肌酐水 平无显著差异
Matthew P. Muller 2007 ^[13]	队列 研究	SARS	306	RBV/No RBV	高剂量 RBV(平均总剂量 25.2g);低剂量(平均 剂量 12.9 g)	-	-	贫血(27%)、低镁血症 (45%)、心动过缓(17%)
Eric H. Y. Lau 2009 ^[14]	队列 研究	SARS	香港 1755, 多伦多 191	RBV/No RBV	-	-	死亡率无显著差异	-
Mohammed Al Ghamdi 2016 ^[15]	队列 研究	MERS	51	RBV/No RBV	-	-	生存率 68.4%	-
付琦 2003 ^[16]	队列 研究	SARS	196	RBV/ RBV + 干扰素	iv 0.5 g 或 po 0.2 g q8h	-	死亡率(18.03% vs 6.06%)	RBV 组血常规、肾功能 显著变化
Asim Malik 2016 ^[17]	病例 报告	MERS - CoV 感染的妊娠期妇女	1	RBV + PEG - INF - α	早 400 mg 和晚 600 mg, 后增至 1 200 mg/q8 h	入院 4 d	死亡	-
Mohammad Khalid 2014 ^[18]	病例 报告	MERS	6	RBV + INF - α 2b	根据肌酐清除率计算	入院 1 ~ 2 d	3 例生存, 3 例死亡	-
Khalid M 2015 ^[19]	病例 报告	MERS	2	RBV + PEG - INF α 2b	根据肌酐清除率计算	入院后 12 ~ 19 d	2 例均好转出院	-
Jaffar A. Al - Tawfiq 2014 ^[20]	病例 报告	MERS	5	RBV + 干扰素	-	-	5 例均死亡	2 例脂肪酶升高, 1 例溶血
Uh Jin Kim 2016 ^[21]	病例 报告	MERS	1	RBV + LPV/ r + INF - α 2a	2 g 负荷剂量, 后 1, 2 g, tid	入院后 19 d (10 ~ 22 d)	好转出院	-
Wai Tsoi Frankie Cheng 2004 ^[22]	病例 报告	SARS	13	RBV + 泼尼松龙	po, 40 - 60 mg/(kg · d), 或 20 mg/(kg · d), iv, 连续 2 ~ 3 d	-	均幸存	6 周随访期内, 耐受性良好
Sandra R. Knowles 2003 ^[23]	回顾性 病例分析	SARS	110	RBV	-	-	-	溶血性贫血(61%)、低钙血症 (58%)、低镁血症(46%)
Christopher M. Booth 2003 ^[24]	回顾性 病例分析	SARS	144	RBV/No RBV	2 g 负荷剂量, 后 1 g/q6h, iv, 持续 4 d, 然后 500 mg/q8h, 为期 3 d	入院前 48 h	ICU 住院率 20%, 21 d 死亡率 6.5%	溶血(76%)、血红蛋白下降 (49%)、转氨酶升高 (40%)、心动过缓(14%) 及咽痛(4%)

注: RBV 为利巴韦林, No RBV 为未给予利巴韦林; po 为口服, iv 为静脉注射, bid 为每日 2 次, tid 为每日 3 次, q6h 为每 6h 1 次, q8h 为每 8h 1 次。

表2 纳入系统评价的AMSTAR质量评价

作者及出版年	有前期 设计方案	选择和数据 提取可重复	文献检索 广泛全面	纳入标准已 考虑发表情况	文献 清单	纳入研究 特征描述	纳入研究 科学性评价	结论推导 科学	研究结果合成 方法恰当	发表偏倚 评估	相关利益 冲突	总分
Hisham Momattin 2013	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	6
Hisham Momattin 2019	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	7

注:总分11分,8~11分为高质量,5~8分为中质量,5分以下为低质量。

表3 纳入队列研究的NOS质量评价

作者及出版年	队列选择性		暴露 确定	临床结局事件 前瞻性研究	混杂因素控制		结局事件 评估	随访		总分
	暴露	非暴露			主要	其他		充分性	完整性	
AliS Omrani 2014	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Hoe - Nam Leong 2004	1	1	1	0	0	0	1	1	1	6
Chiou HE 2005	1	1	0	1	1	0	1	1	1	7
Yaseen M. Arabi 2019	1	1	1	0	1	1	1	1	1	8
Matthew P. Muller 2007	1	1	1	0	1	1	1	1	1	8
Eric H. Y. Lau 2009	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Mohammed Al Ghamdi 2016	1	1	0	0	0	0	1	1	1	5
付琦 2003	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7

注:总分9分,7~9分为高质量,4~6分为中质量,4分以下为低质量。

表4 纳入病例系列报告研究的质量评价

作者及出版年	案例是否 源于多中心	研究目标 描述清晰	纳排标准 描述清晰	报告结果 定义明确	数据 前瞻性	患者被连 续招募	主要发现 描述清晰	对结果 分层	总分
Asim Malik 2016	0	1	1	1	0	0	1	0	4
Mohammad Khalid 2014	0	1	1	1	0	1	1	1	6
Khalid M 2015	0	1	1	1	0	0	1	0	4
Jaffar A. Al - Tawfiq 2014	0	1	1	1	0	0	1	1	5
Uh Jin Kim 2016	0	1	0	1	0	0	1	0	3
Wai Tsoi Frankie Cheng 2004	0	1	1	0	0	0	0	1	3
Sandra R. Knowles 2003	1	1	1	1	0	0	1	0	5
Christopher M. Booth 2003	1	0	1	1	0	0	1	0	4

注:总分为8分,8~4分为高质量,4分以下为低质量。

在这种特殊情况下,利巴韦林联合干扰素方案需要更进一步研究。AL - TAWFIQ 等^[20]报道,5例死亡患者接受治疗的中位时间为入院后19d(10~22d),患者平均年龄62岁(24~81岁),5例患者均合并肾功能不全。KHALID 等^[18]报道的病例中,3例死亡患者(年龄74~84岁)开始利巴韦林联合干扰素治疗的时间在入院后12~19d,且合并心力衰竭、心肌病等。

2.3.2 安全性

有12项研究^[7-13,16,20,22-24]报道。血红蛋白水平下降、低氧血症、溶血性贫血、低镁血症、心动过缓、低钙血症、肌痛等与利巴韦林的使用密切相关。CHIOU 等^[11]的多因素分析结果显示,血红蛋白水平下降与低氧血症或死亡显著相关($P=0.03$),提示缺氧合并贫血增加了SARS患者的死亡风险。BOOTH 等^[24]的研究观察到,这些潜在的不良反应导致了18%的患者停止了利巴韦林的使用。

3 讨论

自COVID-19疫情暴发以来,研究者就开始筛选有效的抗病毒药物,但至今尚无确切有效的治疗药物,《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》^[25]中,首次新增了利巴韦林。利巴韦林是一种强效嘌呤核苷酸类似物,通过抑制肌苷单磷酸脱氢酶的活性来抑制多种RNA和DNA病毒的复制,最终致使RNA基因的致死性突变。基因组研究表明,SARS-CoV-2与SARS-CoV和MERS-CoV的全基因组对比发现,约有70%和40%的序列相似性,且SARS-CoV-2通过S-蛋白与ACE2蛋白的相互作用而感染呼吸道上皮细胞,并在结构上维持了SARS-CoV的S-蛋白与ACE2蛋白相互作用的结构构象^[1,26]。故本研究结果认为,从利巴韦林用于SARS和MERS的治疗经验与临床证据可以推断,其用于新冠肺炎的治疗具有借鉴意义。

有效性方面,本研究结果显示,利巴韦林能降低患

者的死亡率,且联合干扰素、LPV/r的效果优于单药治疗^[7-9,15-16,18-19,21-22,24]。从LEONG等^[10]、KHALID等^[18]及AL-TAWFIQ等^[20]的研究发现,延迟治疗、高龄、合并慢性病可能是导致临床不良结局的主要原因。也有研究显示,利巴韦林在入院48h或确诊为SARS后即开始使用获益高于症状出现6~14d开始使用^[7-8,27-32]。

安全性方面,本研究结果显示,溶血性贫血、心动过缓、肌痛、低氧血症、电解质紊乱等与使用高剂量利巴韦林有关,且这些不良反应可能导致药物治疗的停止或不良结局^[7-13,16,20,22-24]。2020年3月3日,国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[4],考虑到大剂量利巴韦林的安全性,将其使用剂量调整为:成人,500mg/次,每日2~3次静脉输注,疗程不超过10d。

本研究中所纳入文献的质量均在中质量及以上,就本病而言,无论是从临床现实,还是医学伦理学上,开展RCT都是困难的,故该等级证据应被视为目前为止的最佳证据。

综上所述,基于目前对SARS-CoV-2感染缺乏特效药的情况下,利巴韦林可在联合干扰素、激素、LPV/r并严密监测相关不良反应的基础上尝试用于COVID-19的治疗,但其临床有效性还需要更多的随机对照试验来证实。

参考文献:

- [1] XU XT, CHEN P, WANG JF, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike-protein for risk of human transmission[J/OL]. *Sci China Life Sciences*: 1-4. (2020-01-24) [2020-03-03]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5841.Q.20200121.1917.002.html>.
- [2] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim guidance[S/OL]. (2020-01-12) [2020-03-03]. <http://guide.medlive.cn/guideline/19808>.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 截至3月3日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[DB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-04] <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/202003/7a5f57b3f1b94954b1fc25f81dacc874.shtml>.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[DB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [5] FALZARANO D, de WIT E, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques[J]. *Nat Med*, 2013, 19:1313-1317.
- [6] FALZARANO D, de WIT 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.
- [7] 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.
- [8] MOMATTIN H, AL-ALI AY, AL-TAWFIQ JA, et al. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2019, 30:9-18.
- [9] OMRANI AS, SAAD MM, BAIG K, BAHLOUL A, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14:1090-1095.
- [10] LEONG HN, 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, 9:923-927.
- [11] CHIOU HE, LIU CL, BUTTREY MJ, et al. Adverse effects of ribavirin and outcome in severe acute respiratory syndrome: experience in two medical centers[J]. *Chest*, 2005, 128(1):263-272.
- [12] MARABI Y, SHALHOUB S, MANDOURAH Y, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 25(6):1-8.
- [13] MULLER MP1, DRESER L, RABOUD J, et al. Adverse Events Associated with High-Dose Ribavirin: Evidence from the Toronto Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(4):494-503.
- [14] LAU EH, COWLING BJ, MULLER MP, et al. Effectiveness of Ribavirin and Corticosteroids for Severe Acute Respiratory Syndrome[J]. *Am J Med*, 2009, 122(12):1150.e11-e21.
- [15] AL GHAMDI M, ALGHAMDI KM, GHANDOORA Y, et al. Treatment outcomes for patients with middle Eastern respiratory syndrome coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the kingdom of Saudi Arabia[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16:174.
- [16] 付琦, 李志刚, 马烈, 等. SARS抗病毒治疗的药物选择探讨[J]. *解放军药学学报*, 2003, 19(6):410-413.
- [17] MALIK A, El Masry KM, RAVI M, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus during Pregnancy, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 2013[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(3):515-517.
- [18] KHALID ML, KHAN B, AL RABIAH F, et al. Middle Eastern Respiratory Syndrome Corona Virus (MERS CoV): case reports from a tertiary care hospital in Saudi Arabia[J]. *Ann Saudi Med*, 2014, 34(5):396-400.
- [19] KHALID ML, AL RABIAH 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.
- [20] AL-TAWFIQ JA, MOMATTIN H, JEAN D, et al. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respi-

- ratory syndrome coronavirus: an observational study[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2014 (20) :42 – 46.
- [21] KIM UJ, WON EJ, KEE SJ, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon – a for Middle East respiratory syndrome: a case report[J]. Antiviral Therapy, 2015, 21(5) :455 – 459.
- [22] CHENG WTL, LI CK, LEUNG TF, et al. Ribavirin for SARS in children[J]. Clin Pediatr, 2004, 43:193 – 196.
- [23] KNOWLES SRL, PHILLIPS EJ, Dresser L, et al. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(8) :1139 – 1142.
- [24] BOOTH CML, MATUKAS LM, TOMLINSON GA, 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.
- [25] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [DB/OL]. (2020 – 02 – 05) [2020 – 03 – 03]. <http://www.nhc.gov.cn/zycgj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>
- [26] 陈嘉源, 施劲松, 丘栋安, 等. 武汉 2019 冠状病毒基因组的生物信息学分析[J/OL]. 生物信息学:1 – 10, (2020 – 01 – 21) [2020 – 03 – 03]. DOI:10.12113/202001007.
- [27] POUTANEN SM, LOW DE, HENRY B, et al. Identification of severe acute respiratory Syndrome in Canada [J]. N Eng J Med, 2003, 348:1995 – 2005.
- [28] TSANG KW, HO PL, OOI GC, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong [J]. N Eng J Med, 2003, 348:1977 – 1985.
- [29] HSU LY, LEE CC, GREEN JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts [J]. Emerg Infect Dis, 2003, 9:713 – 717.
- [30] PEIRIS JS, CHU CM, CHENG VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus – associated SARS pneumonia: a prospective study [J]. Lancet, 2003, 361:1767 – 1772.
- [31] ZHAO Z, ZHANG F, XU M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China [J]. Med Microbiol, 2003, 52:715 – 720.
- [32] SUNG JJ, WU A, JOYNT GM, et al. Severe acute respiratory syndrome: report of treatment and outcome after a major outbreak[J]. Thorax, 2004, 59:414 – 420.

(收稿日期:2020 – 02 – 25;修回日期:2020 – 03 – 05)