

新型冠状病毒肺炎与传染性非典型肺炎特点及药物治疗的对比分析

朱愿超¹, 谭玲¹, 刘蕾¹, 李可欣², 齐文渊², 胡欣^{1*}

(1.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; 2.北京医院临床试验研究中心, 北京 100730)

【摘要】 2019年12月在中国武汉陆续发现多例新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者,并迅速在全世界范围内造成了严重疫情。因此针对COVID-19的研究成为热点。目前尚没有针对COVID-19的特效药物或疫苗。引起COVID-19的严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)和2003年在中国引起传染性非典型肺炎(severe acute respiratory syndrome, SARS)的病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)都属于冠状病毒,有许多相似之处。本文从流行病学、病原学、临床表现、药物治疗4个方面对2次疫情进行了系统的比较分析,详细对比了2次疫情的治疗方案,并整理出当前临床药物治疗方案以及一些具有临床治疗前景的药物,以方便临床医疗团队能够借鉴SARS治疗的经验和教训,顺利开展COVID-19的治疗。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;传染性非典型肺炎;新型冠状病毒肺炎;治疗药物

【中图分类号】 R511

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)02-0015-09

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.02.004

Comparative analysis of characteristics and medications between corona virus disease 2019 and severe acute respiratory syndrome

ZHU Yuan-chao¹, TAN Ling¹, LIU Lei¹, LI Ke-xin², QI Wen-yuan², HU Xin^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Beijing Hospital Clinical Trial Center, Beijing 100730, China)

2019年12月,新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)在武汉暴发,随后其在中国其他省份和世界部分国家陆续出现。2020年2月11日,国际病毒分类委员会的冠状病毒研究小组将引发此次疫情的病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。本次COVID-19疫情让很多人联想起了2003年暴发的传染性非典型肺炎(severe acute respiratory syndrome, SARS)。那么SARS与COVID-19有什么异同之处? 本文将从流行病学、病原学、临床表现、药物治疗4个方面详细对比SARS与COVID-19,以期对COVID-19的治疗提供参考。

1 SARS与COVID-19的流行病学特点

截至2020年2月13日9时,我国确诊COVID-19病例59 764例,累计死亡1365例,累计治愈出院5776例,疑似病例16 067例。而2003年度SARS的感染病例共8426例。COVID-19的疫情规模远远超过了SARS。目前对COVID-19的流行病学特点的了解还不够充分。目前已证实COVID-19不仅可以通过飞沫传播、密切接触传播,还可通过气溶胶传播,且潜伏期患者也具有传染性。这2次疫情的流行病学特点详见表1。

基金项目:“国家重大新药创制”科技重大专项(项目编号2017zx09101001002002)

作者简介:朱愿超,女,硕士,主管药师;研究方向:药物信息和药物相互作用;E-mail: yczhu-2009@163.com

*通信作者:胡欣,男,博士,主任药师;研究方向:医院药学管理;E-mail: huxinbjyy@126.com

表1 SARS与COVID-19的流行病学特点

流行病学特点	SARS	COVID-19
致病病原体	SARS-CoV	SARS-CoV-2
首发地点	中国广东省	中国湖北武汉市
开始时间	2002年11月16日	2019年12月1日
暴发范围	涉及32个国家和地区。病例主要分布于亚洲、欧洲、美洲等地区。亚洲发病的国家主要为中国、新加坡等。中国的病例占全部病例的83%	病例主要分布于中国湖北、河南、湖南等地区。截至2月10日全球范围包括:中国、泰国、越南、新加坡、马来西亚、日本、韩国、尼泊尔、印度、美国、加拿大、法国、德国、芬兰、西班牙、瑞典、意大利、澳大利亚、阿拉伯联合酋长国
暴发情况	2003年2月11日,广东省媒体报道了部分地区先后发生非典型肺炎病例的情况,截至2003年2月10日,共发现感染病例305例,死亡5例 ^[2] 。2003年3月6日,北京报道第1例输入性非典型肺炎病例。2003年3月15日,世界卫生组织正式将该病命名为SARS。2003年6月20日,小汤山医院最后18名患者出院 ^[3] 。截至2004年,SARS共导致全球8426例感染病例,其中916例死亡	2019年12月1日,国家卫生健康委员会通报了27例患者,其中9例为重症患者。2020年1月20日钟南山院士肯定了2019 novel corona virus可以人际传播 ^[4] 。2020年1月23日武汉“封城”。2020年1月24日湖北省启动公共卫生事件一级响应。截至2020年1月26日,全国累计报告确诊病例2744例,累计死亡病例80例,累计治愈出院51例,现有疑似病例5794例。截至2020年2月11日19点,全国已有确诊病例42744例,其中治愈4043例,死亡1017例,现有疑似21675例
疫情时长	共9个月	2019年12月1日—
贮存宿主	中华菊头蝠 ^[5]	中华菊头蝠 ^[6]
中间宿主	果子狸 ^[7]	可能有多个(可能包含穿山甲) ^[8]
主要传染源	SARS-CoV感染的患者	SARS-CoV-2感染的患者(包括无症状感染者)
传播途径	飞沫传播;密切接触传播;粪-口传播或空气传播(疑似) ^[9] 。未发现母婴垂直传播 ^[9-10]	飞沫传播;密切接触传播;气溶胶传播疑似;粪-口传播(疑似) ^[11] 。尚未证实是否可母婴传播、消化道传播

注:SARS表示传染性非典型肺炎;SARS-CoV表示严重急性呼吸综合征冠状病毒;COVID-19表示新型冠状病毒肺炎;SARS-CoV-2表示严重急性呼吸综合征冠状病毒2

2 SARS与COVID-19的病原学特点

在疫情初期,SARS-CoV-2和SARS-CoV的关系还曾经引起过争议。实际上,SARS和新型冠状病毒都属于冠状病毒科,是β属的不同种的病毒。SARS-CoV与SARS-CoV-2基因序列相似性约为79%,其详细的病原学特点见表2。

3 SARS与COVID-19的临床和实验室特点

SARS-CoV和SARS-CoV-2均主要攻击人体的

肺,引起肺炎。常以发热为首表现,可伴有乏力、咳嗽。童朝晖教授认为:COVID-19与SARS相比,病情进展更为迅速,缺氧发展得更快^[12]。两者的实验室检查也有病毒性肺炎的常见特点。表3对两种病毒的临床特点和实验室特点进行了详细比较。

4 SARS与COVID-19的药物治疗

2003年SARS以及2013年中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)疫情暴发后,研究者就开始筛选有效的抗冠状病毒药物,但至

表2 SARS与COVID-19的病原学特点

病原学特点	SARS	COVID-19
病毒名称和类型	SARS-CoV;β属冠状病毒,具外套膜的单股正链RNA病毒	SARS-CoV-2;β属的新型冠状病毒,具外套膜的正链单股RNA病毒
病毒大小(直径)	80~120 nm	60~140 nm
病毒形态特点	多呈圆形,有囊膜,外周有冠状排列的纤突,分布于细胞浆中	常为多形性,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形
基因同源性	SARS-CoV与SARS-CoV-2基因序列相似性约为79%;二者在3CLpro编码上有着96%的显著序列同源性,差异氨基酸残基主要显示在蛋白表面上	SARS-CoV与SARS-CoV-2基因序列相似性约为79%。两者在3CLpro编码上有着96%的显著序列同源性,差异氨基酸残基主要显示在蛋白表面上
灭活方法	病毒对紫外线和热敏感,56℃ 30 min、75%乙醇(WHO推荐用于手消毒)、含氯消毒剂、过氧乙酸和三氯甲烷等脂溶剂均可有效灭活病毒,氯己定不能有效灭活病毒	同SARS均为冠状病毒感染,灭活方法类似

注:SARS表示传染性非典型肺炎;SARS-CoV表示严重急性呼吸综合征冠状病毒;COVID-19表示新型冠状病毒肺炎;SARS-CoV-2表示严重急性呼吸综合征冠状病毒2

表3 SARS与COVID-19的临床和实验室特点

临床及诊断特点	SARS	COVID-19
潜伏期	通常为2~7 d。约95%的患者会在10日内出现症状	一般为3~7 d,一般不超过14 d,目前有报道的最长潜伏期为24 d ^[13]
易感人群	人群普遍易感	人群普遍易感
高危人群	医护人员、家庭成员等与SARS患者密切接触者	医护人员、家庭成员等与COVID-19患者密切接触者
确诊标准	血清SARS-CoV抗体检测:①平行检测进展期血清抗体和恢复期血清抗体发现抗体阳转。②平行检测进展期血清抗体和恢复期血清抗体发现抗体滴度4倍及以上升高。应用Polymerase Chain Reaction(PCR)方法检测SARS-CoV RNA,符合下列3项之一者可判断为检测结果阳性:①至少需要两个不同部位的临床标本检测阳性(例:鼻咽分泌物和粪便);②收集至少间隔2 d的同一种临床标本送检检测阳性(例:2份或多份鼻咽分泌物);③在每一个特定检测中对原临床标本使用两种不同的方法,或重复PCR方法检测阳性	具备以下病原学证据之一者:①呼吸道标本或血液标本实时荧光RT-PCR检测SARS-CoV-2核酸阳性;②呼吸道标本或血液标本病毒基因测序,与已知的SARS-CoV-2高度同源
临床表现	①以发热为首发症状,体温一般>38℃。②偶有畏寒;可伴有头痛、关节酸痛、肌肉酸痛、乏力、腹泻;常无上呼吸道卡他症状;可有咳嗽,多为干咳、少痰,偶有血丝痰;可有胸闷。③严重者出现呼吸加速、气促或明显呼吸窘迫。肺部体征不明显,部分病人可闻少许湿啰音,或有肺实变体征 ^[9]	①以发热、乏力、干咳为主要表现。②少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状。重症患者多在发病1周后出现呼吸困难和(或)低氧血症。③严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍。④值得注意的是重症、危重症患者病程中可为中低热,甚至无明显发热。轻型患者仅表现为低热、轻微乏力等,无肺炎表现
血常规特点	外周血白细胞计数一般不升高,或降低;常有淋巴细胞计数减少	发病初期白细胞总数大部分降低或正常,常有淋巴细胞计数减少,单核细胞增加或正常
血生化特点	部分患者可见肝酶、乳酸脱氢酶升高	部分患者可见肝酶、乳酸脱氢酶、肌酶和肌红蛋白增高。部分危重者可见肌钙蛋白增高
其他实验室检查特点	多数患者可见C反应蛋白和血沉升高	多数患者C反应蛋白和血沉升高,降钙素原正常。严重者D-二聚体升高、外周血淋巴细胞进行性减少

续表3 SARS与COVID-19的临床和实验室特点

临床及诊断特点	SARS	COVID-19
临床分型	根据《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》,重症SARS诊断标准为:①床上活动或短期脱离氧气即出现明显呼吸窘迫,呼吸频率(RR) >30次/min,或血氧饱和度下降至90%。②改良氧和指数<200,或鼻导管吸氧(5 L/min)状态下血氧饱和度持续低于92%。(动脉血氧分压持续低于60mmHg)。③胸片出现多叶病变或12 h内胸片高密度区进展>50%。④肺外脏器功能衰竭。⑤有糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、肿瘤(特别是化疗中)、自身免疫性疾病或年龄超过60岁应视为潜在重症病人 ^[15]	《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》推荐分为轻型、普通型、重型和危重型。轻型:临床症状轻微,影像学未见肺炎表现。普通型:具有发热、呼吸道等症状,影像学可见肺炎表现。重型:符合下列任何一条①呼吸窘迫,RR ≥ 30次/min;②静息状态下,指氧饱和度 ≤ 93%;③动脉血氧分压(PaO ₂)/吸氧浓度(FiO ₂) ≤ 300 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。危重型:符合以下情况之一①出现呼吸衰竭,且需要机械通气;②出现休克;③合并其他器官功能衰竭需ICU监护治疗 ^[23]
肺部影像学特点	特征性弥漫性浸润;肺部有不同程度的片状、斑片状浸润性阴影或呈网状改变,部分病人进展迅速,呈大片状阴影;常为双侧改变,阴影吸收消散较慢。肺部阴影与症状体征可不一致	早期呈现多发小斑片影及间质改变,以肺外带明显。进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影,严重者可出现肺实变,胸腔积液少见
患者转归特点	共774例死亡,病死率为9.6%。年龄较大患者的死亡率较高;来自香港的数据显示,60岁或以上患者的死亡率高达43%,而较年轻的患者则为13%。儿童症状相对较轻 ^[14]	一般预后良好,死亡病例多见于老年人和有慢性基础疾病者。儿童病例症状相对较轻
预后不良的危险因素	①年龄较大。②糖尿病、慢性乙型肝炎及其他潜在共存疾病。③症状不典型。④入院时血清乳酸脱氢酶水平升高	尚未明确,根据目前治疗情况,老年人和有慢性基础疾病者为危险因素

注:SARS表示传染性非典型肺炎;SARS-CoV表示严重急性呼吸综合征冠状病毒;COVID-19表示新型冠状病毒肺炎;SARS-CoV-2表示严重急性呼吸综合征冠状病毒2

今尚未研制出成熟有效的药物,在COVID-19来袭时,临床主要根据既往其他病毒感染的治疗经验开展治疗。疑似及确诊病例应在具备有效隔离条件和防护条件的定点医院隔离治疗。笔者总结了目前推荐用于SARS和COVID-19的药物治疗方案,详见表4。

5 总结

SARS-CoV和SARS-CoV-2都为β属冠状病毒,SARS和COVID-19在流行病学、病原学、临床表现、药物治疗上有很多相似之处。本文详细对比研究了2次疫情的防治情况,重点分析了其药物治疗的异同和进展情况。目前COVID-19的药物治疗方案主要为经验治疗,尚无发现特效药,也未发现有明确疗效的预防性药物。但各方正在通过体外实验、虚拟筛选、酶学测试等方法对已上市药物进行筛选,以期能筛选出对新型冠状病毒有效的药物。需要注意的是,现有些报道的候选药物缺乏实际抑制病毒的数

据,比如阿比多尔在体外细胞实验有抑制SARS-CoV-2的作用,但尚无系统的临床研究证明其临床治疗效果及其不良反应,尚需要大量临床研究探究其体外、体内活性以及安全性;有些药物抑制病毒所需浓度极高,比如利巴韦林在常规剂量下难以达到有效治疗效果;有些药物可能有很多的药物不良反应,比如指南推荐的中药注射剂,其药物不良反应尚未明确。理想的药物应该可以在人体内抑制病毒扩增或增殖,同时没有严重不良反应。Lancet最新发表的文章认为,采用宿主导向疗法(host-directed therapies, HDT),利用二甲双胍、格列酮类、阿托伐他汀等药物进行辅助治疗,可以抑制SARS和MERS重症患者的细胞因子风暴,缓解ARDS症状。因此HDT也许能降低COVID-19患者的病死率^[46]。

综上所述,药师建议临床医生在临床治疗中应及时关注最新的研究成果,借鉴SARS治疗经验,全面评估药物相关信息,并综合考虑药物的药动学/药效特点和不良反应,选择最佳治疗方案,最大可能地减少药物伤害。

表4 SARS与COVID-19的药物治疗方案

治疗药物	SARS	COVID-19
糖皮质激素	<p>根据《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》SARS应用激素的指征为:①有严重的中毒症状,持续高热不退,经对症治疗3 d以上最高体温仍超过39℃;②胸部X片显示多发或大片阴影,进展迅速,48 h之内病灶面积增大50%且在正位胸片上占双肺总面积的1/4以上;③达到急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的诊断标准。应有规律使用,可口服或静脉给药,宜与抗感染治疗配合应用,具体剂量根据病情来调整。氢化可的松每次4mg/kg,静脉滴注q8 h。甲泼尼龙240~320 mg/d,静滴^[15]。实际上,根据《北京协和医院严重急性呼吸综合征(SARS)诊疗指南(草案)》,大部分SARS患者都接受了大剂量糖皮质激素的治疗^[16]。但很多专家目前认为这种治疗方案都没有明确的受益。北京市微生物与流行病学研究所曹务春教授的一项3年随访研究表明,SARS患者用激素组与无激素组的死亡率几乎一样。而且使用糖皮质激素组预后不良反应多,即时和迟发性毒性较常见,如骨质疏松和股骨头坏死^[17]。钟南山院士回顾SARS治疗时表示广东的甲泼尼龙用量为100~300 mg/d,短期应用。而很多地方激素用量是其推荐用量的5~10倍,且应用过早过长,这可能是有些研究显示激素后遗症高发的原因^[18]</p>	<p>因SARS治疗中糖皮质激素引起的后遗症较多,在本次感染的临床方案中已经非常谨慎的推荐使用糖皮质激素。目前各个版本指南推荐稍有区别,但均比SARS推荐方案剂量小。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)》提出,可根据患者呼吸困难程度、胸部影像学进展情况,酌情短期内(3~5 d)使用糖皮质激素,建议剂量不超过相当于甲泼尼龙每日1~2 mg/kg^[23]。《新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)》提出激素用于ARDS存在争议,全身性使用糖皮质激素应谨慎。病情进展快或重症患者可酌情使用甲泼尼龙,根据病情严重程度,可考虑每日给予40~80 mg,每日总剂量不超过2 mg/kg(弱推荐)^[19]。lancet杂志2020年2月6日刊登了文章《clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury》,基于现有的糖皮质激素治疗SARS和MERS的证据,COVID-19患者并不能从糖皮质激素治疗中获益^[20]</p>
抗病毒药物		
利巴韦林	<p>大部分SARS患者都接受了利巴韦林治疗,但临床回顾性分析资料显示利巴韦林没有明确的有益作用,而即时和迟发性毒性较常见。有研究发现利巴韦林在动物Vero细胞中未能显示抗SARS-CoV活性^[21]。但同时有研究表明:利巴韦林50 μg/mL显示出抑制SARS-CoV的作用,且与干扰素存在协同作用^[22]</p>	<p>《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)》成人,500 mg/次,每日2~3次静脉输注。一般和α-干扰素、洛匹那韦/利托那韦联合应用^[23]。也有药动学研究发现利巴韦林口服给药每日1600~3000 mg时,平均血药浓度为12.9 μg/mL,不能达到有效血药浓度,且不良反应大,不建议使用^[24]</p>
阿比多尔	<p>无推荐。有体外细胞实验表明阿比多尔可以抑制SARS-CoV病毒复制,缺乏进一步证据^[25]</p>	<p>在武汉同济医院制定的《新型冠状病毒感染肺炎诊疗快速指南》中,阿比多尔被列为经验性抗微生物治疗的一部分。2020年2月4日,中国工程院李兰娟院士,在武汉公布治疗COVID-19的最新研究成果^[26],证实阿比多尔体外能有效抑制新型冠状病毒。在体外细胞实验中显示:阿比多尔在10~30 μmol浓度下,与药物未处理的对照组比较,能有效抑制冠状病毒达到60倍,并且显著抑制病毒对细胞的病变效应。目前,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)》和《新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)》均无推荐,该药现缺乏可靠临床证据^[27]</p>
达芦那韦	<p>SARS疫情期间尚未上市,无有效临床研究结果</p>	<p>体外细胞实验中显示:达芦那韦在300 μmol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。证实达芦那韦能有效抑制新型冠状病毒^[26]。但其应用于感染者后的疗效需要进一步试验证实^[22]</p>

续表4 SARS与COVID-19的药物治疗方案

治疗药物	SARS	COVID-19
洛匹那韦/ 利托那韦	有临床研究证明洛匹那韦/利托那韦对于SARS-CoV感染初期及症状较轻的患者有更好地治疗效果,但是对于症状较重的患者治疗效果无明显优势 ^[18]	《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》推荐:可试用洛匹那韦/利托那韦(每粒200 mg/50 mg)每次2粒,每日2次。应用期间注意和其他药物的相互作用 ^[27-28] 。目前已有COVID-19患者通过服用该药联合其他抗病毒药物后治愈 ^[29] 。目前有6项基于洛匹那韦/利托那韦的干预治疗临床试验正在开展,以验证其对SARS-CoV-2感染肺炎的疗效
奥司他韦	无临床有效证据	在武汉同济医院制定的《新型冠状病毒感染肺炎诊疗快速指南》中,奥司他韦被列为经验性抗微生物治疗的一部分。2020年2月2日泰国报告使用鸡尾酒疗法(洛匹那韦/利托那韦+奥司他韦成功救治多名新型冠状病毒肺炎患者的救治经验,经治疗后患者的临床症状得到大大改善 ^[30] 。目前,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)》和《新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)》均无推荐,该药现缺乏可靠临床证据
瑞德西韦	截至SARS疫情结束,瑞德西韦尚未研发成果。之后动物实验证实瑞德西韦可能对SARS病毒有活性 ^[31]	研究发现瑞德西韦在细胞水平上能有效抑制SARS-CoV-2的感染 ^[32] 。美国首例COVID-19病例使用瑞德西韦后病情出现了迅速缓解 ^[33] 。2020年2月5日起在中国进行两项Ⅲ期双盲对照临床试验,分别评价瑞德西韦在成人住院SARS-CoV-2感染轻-中度肺炎和重症患者中的疗效及安全性,分别入组308例和453例患者,目前试验正在进行中
免疫治疗药物		
α-干扰素	《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》认为α-干扰素疗效不肯定,不推荐常规使用。有研究表明皮下注射α-干扰素,14 d内有效率和对临床症状的改善高于对照组,但是28 d有效率与对照组差异无统计学意义 ^[34]	《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》和《新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)》均推荐:可试用α-干扰素雾化吸入(成人每次500万单位或相当剂量,加入灭菌注射用水2 mL,每日2次) ^[19,27]
胸腺素类	胸腺素类药物对SARS的治疗效果尚不明确 ^[16] ,但有研究表明预防使用胸腺五肽提高免疫力,可降低SARS发病风险 ^[35]	尚不明确。
免疫丙种球蛋白 (IVIG)	《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》认为疗效不肯定,不推荐常规使用 ^[15] 。SARS疫情过后药物治疗总结也认为疗效不确切 ^[36]	北京协和医院《“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案(V2.0)》推荐重症患者依据病情可酌情早期每日使用IVIG 0.25 g/kg,疗程3~5 d ^[37]
托珠单抗	给予单克隆抗体是另一种预防SARS的可能方案,截至SARS疫情结束尚无产品可供临床使用的单克隆抗体。有研究者认为伴肺损伤的重度疾病反映了宿主应答过度,其表现为大量促炎症细胞因子的生成(细胞因子风暴) ^[41] 。SARS疫情结束后,有报道认为SARS冠状病毒的Spike蛋白可以诱发细胞因子白介素-6和TNF-α的表达 ^[42] 。因此针对白介素-6受体的托珠单抗可能有效	对于重症患者,有专家认为可以试用针对白介素6受体的托珠单抗 ^[43] 。该药也是CART治疗癌症患者造成细胞因子风暴的治疗方案。有专家认为COVID-19重症感染与SARS重症类似,也和细胞因子风暴有关,其特征是白介素-2、白介素-7、白介素-10、粒细胞集落刺激因子、干扰素γ诱导型蛋白-10、单核细胞趋化蛋白-1、巨噬细胞炎症蛋白-1α和肿瘤坏死因子-α的血浆浓度升高 ^[27,44] 。因此托珠单抗对于重症患者可能有效

续表 4 SARS与COVID-19的药物治疗方案

治疗药物	SARS	COVID-19
血浆治疗	部分顺利康复的 SARS 患者,其血清中含有可以对抗 SARS 病原体的抗体。在部分国家和地区,如新加坡和中国香港,有医务人员应用这些含有抗体的血清治疗重症 SARS 患者,取得了较好的疗效 ^[38]	从《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》开始,在谈到对重型、危重型病人治疗措施中,诊疗方案均提出“可采用恢复期血浆治疗,对有高炎症反应的危重患者,有条件考虑使用体外血液净化技术” ^[39] 。2020年2月13日,治疗性特免血浆制品已经投入临床治疗 ^[40]
阿达木单抗	给予单克隆抗体是另一种预防 SARS 的可能方案,截至 SARS 疫情结束尚无产品可供临床使用的单克隆抗体 SARS 疫情结束后有报道认为 SARS 冠状病毒的 Spike 蛋白可以诱发细胞因子白介素-6 和 TNF- α 的表达。因此针对 TNF- α 的阿达木单抗可能有效	针对新冠病毒肺炎免疫治疗的药物,有专家认为可以试用针对 TNF- α 的阿达木单抗。有观点认为 COVID-19 重症感染与细胞因子风暴有关,其特征是白介素-2、白介素-7、白介素-10、粒细胞集落刺激因子、干扰素 γ 诱导型蛋白-10、单核细胞趋化蛋白-1、巨噬细胞炎症蛋白-1 α 和 TNF- α 的血浆浓度升高 ^[27,44] 。因此阿达木单抗对于重症患者可能有效
抗菌药物	合并继发感染时可有针对性选择抗菌药物 ^[27]	《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)》和《新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)》均建议避免盲目或不恰当地使用抗菌药物,尤其是联合使用广谱抗菌药物 ^[19]
肠道微生态调节剂	未见报道	《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》提出可使用肠道微生态调节剂,维持肠道微生态平衡,预防继发细菌感染 ^[27]
中医中药	《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》推荐的中成药有: ①早期、进展期发热,可选用瓜霜退热灵胶囊、紫雪、新雪颗粒、小柴胡片(或颗粒)、柴银口服液等。②早期、进展期的疫毒犯肺证、疫毒壅肺证、肺闭喘憋证。注射剂可选用清开灵注射液、鱼腥草注射液、双黄连粉针剂、复方苦参注射液等。口服剂可选用清开灵口服液(或胶囊)、清热解毒口服液(或颗粒)、双黄连口服液、金莲清热颗粒、苦甘颗粒、葛根芩连微丸、梅花点舌丹、紫金锭等。③进展期和重症 SARS 的肺闭喘憋证。注射剂可选用丹参注射液、香丹注射液、川芎嗪注射液、灯盏细辛注射液等。口服剂可选用血府逐瘀口服液(或颗粒)、复方丹参滴丸、藿香正气口服液(或胶囊)、猴枣散等。④各期有正气亏虚者,注射剂可选用生脉注射液、参麦注射液、参附注射液、黄芪注射液等。口服可选用生脉饮、百令胶囊、金水宝胶囊、宁心宝胶囊、诺迪康胶囊、六味地黄丸、补中益气丸等 ^[14]	《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》提出,根据中药理论,该病因为感受疫戾之气,各地可根据病情、当地气候特点以及不同体质等情况进行辨证论治。①医疗观察期患者:临床表现为乏力伴发热的,可给与金花清感颗粒、连花清瘟胶囊(颗粒)、疏风解毒胶囊(颗粒);临床表现为乏力伴胃肠不适的,可给与藿香正气胶囊(丸、水、口服液)。②临床治疗期患者推荐喜炎平注射液、血必净注射液、参附注射液、生脉注射液。指南中还推荐了若干中药汤剂,不一列出 ^[27]
疫苗	目前尚无针对人的疫苗。研究者在哺乳动物身上实验的疫苗显示有良好的保护作用 ^[31]	目前尚无针对人的疫苗

续表4 SARS与COVID-19的药物治疗方案

治疗药物	SARS	COVID-19
营养剂	大部分重症SARS患者存在营养不良,《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》推荐早期应鼓励患者进食易消化的食物。当病情恶化不能正常进食时,应及时给予临床营养支持,采用肠内营养与肠外营养相结合的途径,非蛋白热量每日25~30 kcal/kg,适当增加脂肪的比例,以减轻肺的负荷。蛋白质的每日入量为1.0~1.5 g/kg。要补充水溶性和脂溶性维生素。尽量保持血浆白蛋白在正常水平 ^[15]	武汉同济医院制定的《新型冠状病毒感染肺炎诊疗快速指南(标准版)》中住院患者入院时即根据营养风险筛查2002(Nutritional Risk Screening, NRS 2002)评分进行营养风险筛查,对不同营养风险评分患者推荐方案如下:①总评分<3分,推荐进食高蛋白质食物(如鸡蛋、鱼、瘦肉、奶制品)和含碳水化合物的饮食。摄入目标能量为每日25~30 kcal/kg和蛋白质质量为每日1.5 g/kg。②总评分≥3分,尽早给予营养支持。推荐口服营养补充强化蛋白质摄入,2~3次/d,≥18 g/次。为达到每次18 g蛋白质,在标准整蛋白制剂基础上额外添加蛋白粉。当患者不能通过口服方式补充营养时,应放置肠内营养管 ^[19]

注:SARS表示传染性非典型肺炎;SARS-CoV表示严重急性呼吸综合征冠状病毒;COVID-19表示新型冠状病毒肺炎;SARS-CoV-2表示严重急性呼吸综合征冠状病毒2

【参考文献】

[1] WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance [EB/OL]. (2020-01-12) [2020-02-21]. <http://guide.medlive.cn/guideline/19808>.

[2] Peiri J S M, Lai S T, Poon L L M, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome [J]. The Lancet, 2003, 361(9366):1319-1326.

[3] World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [EB/OL]. (2003-12-31) [2010-02-11]. http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html.

[4] Li X, Zai J, Wang X, et al. Potential of large 'first generation' human-to-human transmission of 2019-nCoV [J]. J Med Virol, 2020, 92(4):448-454.

[5] Ge X Y, Li J L, Yang X L, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor [J]. Nature, 2013, 503(7477):535-538.

[6] Zhou P, Yang X, Wang X, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [J]. BioRxiv, 2020, 2020-2021.

[7] Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China [J]. Science, 2004, 303(5664):1666-1669.

[8] 穿山甲为新冠病毒潜在中间宿主? 专家:可能存在多个中间宿主 [EB/OL]. (2020-02-09) [2020-02-21]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1658066078288426954&wfr=spider&for=pc>.

[9] Booth T F, Kournikakis B, Bastien N, et al. Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units [J]. J Infect Dis, 2005, 191(9):1472-1477.

[10] Yu I T, Li Y, Wong T W, et al. Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus [J]. N Engl J Med, 2004, 350(17):1731-1739.

[11] 香港抗疫实录:一公屋两住户先后确诊未密闭排气管疑似传播 [EB/OL]. (2020-02-12) [2020-02-21]. <https://wap.eastmoney.com/news/info/detail/202002121381670588>.

[12] 朝阳医院副院长童朝晖:新冠肺炎比SARS病情进展更快 [EB/OL]. (2020-02-13) [2020-02-21]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1658431663842932340&wfr=spider&for=pc>.

[13] 钟南山:新冠肺炎疫情或于4月前结束“潜伏期最长24天”属个别例 [EB/OL]. (2020-02-12) [2020-02-21]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1658300871290303435&wfr=spider&for=pc>.

[14] Hon K L, Leung C W, Cheng W T, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children [J]. Lancet, 2003, 361(9370):1701-1703.

[15] 中华医学会. 中华中医药学会. 传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83(19):1731-1752.

[16] 北京协和医院SARS联合攻关组. 北京协和医院严重急性呼吸综合征(SARS)诊疗指南(草案) [J]. 基础医学与临床, 2003, 23(3):225-228.

[17] Lv H, de Vlas S J, Liu W, et al. Avascular osteonecrosis after treatment of SARS: a 3-year longitudinal study [J]. Trop Med Int Health, 2009, 14(Suppl):S79-S84.

[18] 首次回应非典后遗症. 钟南山:激素剂量须合理 [EB/OL]. (2003-10-27) [2020-02-21]. <http://www.people.com.cn/GB/shehui/1062/2154677.html>.

[19] 武汉大学中南医院新型冠状病毒感染的肺炎防治课题组, 中国医疗保健国际交流会循证医学分会. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版) [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(1):1-20.

[20] Russell C D, Millar J E, Baillie J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. Lancet, 2020, 395(10223):473-475.

[21] Tan E L, Ooi E E, Lin C Y, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs [J]. Emerg Infect Dis, 2004, 10(4):581-586.

[22] Morgenstern B, Michaelis M, Baer P C, et al. Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines [J]. Biochem

- Biophys Res Commun, 2005, 326(4): 905-908.
- [23] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎的肺炎防控方案(第五版 修正版)(国卫办医函[2020]117号)[EB/OL]. (2020-02-08) [2020-02-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/d4b895337e19445f8d728fcdf1e3e13a/files/ab6bec7f93e64e7f998d802991203cd6.pdf>.
- [24] Lindahl K, Hornfeld E, Stahle L, et al. High-dose ribavirin enhances early virological response in hepatitis C genotype 1-infected patients [J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2015, 37(6): 745-750.
- [25] Khamitov R A, Loginova S I, Shchukina V N, et al. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures [J]. Vopr Virusol, 2008, 53(4): 9-13.
- [26] 王戎飞. 刚刚, 李兰娟团队发布重大研究成果! 两种药物效果显著! [EB/OL]. (2020-02-03) [2020-02-07]. https://www.sohu.com/a/370674713_456079.
- [27] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎的肺炎防控方案(第五版)(国卫办医函[2020]103号)[EB/OL]. (2020-02-05) [2020-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [28] 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.
- [29] 刘欢. 新冠肺炎治疗药物研制情况如何? 卫健委: 克力芝等药物正在临床试验 [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-02-11]. <https://www.takefoto.cn/viewnews-2035001.html>.
- [30] 汪瑾、任芊. 泰国联合用药治愈一例新型冠状病毒感染者, 治疗方案仍需验证 [EB/OL]. (2020-02-03) [2020-02-11]. http://www.81.cn/gjzx/2020-02/03/content_9731155.htm?from=singlemessage.
- [31] Sheahan T P, Sims A C, Graham R L, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(396): eaal3653.
- [32] 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, [Epub ahead of print].
- [33] 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, [Epub ahead of print].
- [34] 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, [Epub ahead of print].
- [35] 卢岳青, 贡联兵, 佟东宁. 3485 例应用胸腺五肽预防 SARS 的疗效分析 [J]. 中华临床医药杂志(北京), 2004, 5(3): 109-110.
- [36] Stockman L J, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects [J]. PLoS Med, 2006, 3(9): e343.
- [37] 李太生, 曹玮, 翁利等. 北京协和医院“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案 [EB/OL]. (2020-01-29) [2020-02-11]. <http://med.china.com.cn/content/pid/157665/tid/1026>.
- [38] 范学工, 龙云铸. 严重急性呼吸综合征——非典型性肺炎讨论 [J]. 中国现代医学杂志, 2013, 13(8): 1-4.
- [39] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)的通知 [EB/OL]. (2020-01-27) [2020-02-11]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf>.
- [40] 海阳. 开展新冠特免血浆治疗的医生: 呼吁治愈者都来捐献血浆 [EB/OL]. (2020-02-14) [2020-02-21]. <http://news.sina.com.cn/c/2020-02-14/doc-iimxyqvz2925587.shtml>.
- [41] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(5): 529-539.
- [42] ter Meulen J, van den Brink E N, Poon L L, et al. Human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: synergy and coverage of escape mutants [J]. Virus Res, 2008, 133(1): 45-62.
- [43] 重症新冠病毒肺炎患者的抢救性治疗之二——新冠病毒造成肺部损伤的免疫学机制和使用托珠单抗进行试验性治疗 [EB/OL]. (2020-02-03) [2020-02-21]. https://zhuanlan.zhihu.com/p/104806468?utm_source=qq.
- [44] Wang W, Ye L, Ye L, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF- α induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF- κ B pathway [J]. Virus Res, 2007, 128(1/2): 1-8.
- [45] Enjuanes L, Dediago M L, Alvarez E, et al. Vaccines to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced disease [J]. Virus Res, 2008, 133(1): 45-62.
- [46] Zumla A, Hui D S, Azhar E I, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option [J]. Lancet, 2020, [Epub ahead of print].

收稿日期: 2020-02-21

本文编辑: 李丹丹