

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)药物防治研究进展*

谢保平¹, 谢景春², 赵玥³, 程禄萍³, 廖晓飞⁴, 陈治希³

(1. 赣南医学院心脑血管疾病防治教育部重点实验室; 2. 于都县人民医院;
3. 赣南医学院药学院; 4. 赣州市人民医院, 江西 赣州 341000)

摘要:新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是一种新型冠状病毒感染的肺炎,伴有发热、咳嗽、呼吸困难、低氧血症、脓毒症休克、代谢性酸中毒和出凝血功能障碍等症状。目前治疗尚无特效手段,中西医结合的药物治疗是最主要的治疗手段。本文综述了COVID-19药物治疗的研究进展,并提出相关药物可能的作用机制,为抗COVID-19新药和疫苗研发提供指导。

关键词:新型冠状病毒肺炎;抗病毒药物;免疫抑制剂;中药;生物制剂;研究进展

中图分类号:R511 文献标志码:A

Pharmaceuticals research progress on prevention and treatment of COVID-19

XIE Bao-ping¹, XIE Jing-chun², ZHAO Yue³, CHEN Lu-ping³, LIAO Xiao-fei⁴, CHEN Zhi-xi³

(1. Key Laboratory of Prevention and Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases of Ministry of Education, Gannan Medical University; 2. The People's Hospital of Yudu County, Ganzhou Jiangxi, 3. College of Pharmacy, Gannan Medical University; 4. The People's Hospital of Ganzhou City, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: COVID-19 is a new type of coronavirus-infected pneumonia, accompanied by fever, cough, dyspnea, hypoxemia, sepsis shock, metabolic acidosis, and coagulation dysfunction. At present, there are no special treatments, and the combination of traditional Chinese medicine and western medicine is the main treatment approach. This article reviews the research progress of COVID-19 drug therapy, and proposes possible mechanisms of action of related pharmaceuticals, providing guidance for the development of new anti-COVID-19 pharmaceuticals and vaccines.

Key words: COVID-19; antiviral drug; immunosuppressant; Chinese materia medica; biological agent; Research progress

2019年12月以来,中国湖北省武汉市出现多起新型冠状病毒引起的肺炎,并快速传播到全国各地。2020年2月11日,世界卫生组织(WHO)正式将该病毒引发的疾病命名为“2019冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)”。COVID-19是新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的一种严重呼吸道疾病,伴有发热咳嗽、呼吸困难、低氧血症、脓毒症休克、代谢性酸中毒和出凝血功能障碍等症状^[1]。截止到2020年2月26日,全国累计确诊78190例COVID-19肺炎,因该肺炎死亡人数2718人,波及海外37个国家,确诊2819例,死亡46例。本次疫情的特点是病毒传染性极大,病人首发临床表现多样化,存在无症状感染者,潜伏期也可传染等

特点,给世界各国的防控带来极大的困难,造成巨大经济损失。因此,COVID-19肺炎的新药研发和疫苗开发刻不容缓。

目前,针对COVID-19暂无特效药物,临床用药主要集中在已有广谱抗病毒药物、老药新用、新型靶向药物等方面,本文综述了用于COVID-19肺炎防治的化学合成药、中成药、中药单体化合物和方剂的研究进展。

1 SARS-CoV-2 感染机体的机制

目前已发现能够感染人体患病的冠状病毒有7种,包括引起严重的中东呼吸综合征冠状病毒

* 作者简介:谢保平,男,硕士,助理实验师,研究方向:中药防治老年病机制研究。E-mail:m18932446096_1@163.com
通信作者:陈治希,男,硕士,讲师,研究方向:药物合成与机制研究。E-mail:czxb22@163.com

(MERS-CoV)和严重的急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)等。SARS-CoV-2与这2种病毒的基因序列具有显著的区别,与SARS病毒的基因组同源率为82%^[1]。然而,这3种病毒同属于 β 冠状病毒和单链RNA病毒,具有相似的细胞周期^[2-3]。

冠状病毒的刺突蛋白(Spike Protein, S蛋白)在病毒感染和致病中扮演了重要角色,S蛋白是冠状病毒主要的抗原成分。S蛋白由S1和S2两个亚基组成,可被丝氨酸蛋白酶裂解,S1亚基的受体结合结构域(RBD)可与宿主细胞膜表面的血管紧张素转化酶(ACE2)结合,促使病毒通过内吞作用进入宿主细胞^[4-5];此外,S蛋白裂解后的S1和S2亚基可协助病毒进入细胞^[6]。病毒进入细胞后不断增殖,从而使机体患病。

2 抗 COVID-19 的化学合成药及其作用机制

化学合成药是目前用于 COVID-19 防治的主要药物,主要包括抗病毒药物、抗流感药物和免疫抑制剂等,特别是抗 HIV 病毒药物,如瑞德西韦、洛匹那韦和利托那韦等。Michelle 等^[7]报道瑞德西韦可能对 COVID-19 有一定的治疗效果,患者服用该药后,相关症状得到显著改善;Wang 等^[8]报道瑞德西韦和磷酸氯喹在体外显著抑制 SARS-Cov2 活性,且对 MERS-CoV、SARS-CoV 等多种 RNA 病毒有效,提示瑞德西韦可能是 COVID-19 肺炎的有效治疗药物。瑞德西韦作为一种腺嘌呤衍生物的前药,干扰病毒遗传信息的表达。然而,瑞德西韦对新型冠状病毒肺炎的治疗有效性和安全性需要进一步的随机对照试验和临床试验予以证明。洛匹那韦和利托那韦是《新冠病毒肺炎诊疗方案》(试行第六版)中推荐使用的药物,临床运用表明其对 COVID-19 肺炎患者具有良好的效果^[9]。Lin 等^[10]通过同源建模方法构建了冠状病毒内肽酶 C30 和类木瓜蛋白酶结构模型,并将洛匹那韦和利托那韦分别与蛋白酶结构对接,结果表明,相比木瓜蛋白酶,在多种拟合对接模

型中,洛匹那韦和利托那韦与冠状病毒内肽酶 C30 结合更契合,提示洛匹那韦和利托那韦可能是通过内肽酶 C30 发挥抗冠状病毒作用的。洛匹那韦和利托那韦是一种 HIV 蛋白酶抑制剂,且洛匹那韦是 3-胰凝乳样蛋白酶(3CLpro)抑制剂,常和利托那韦合用效果更佳,在其作用下使病毒失去感染周围细胞的能力^[11-12]。

Wang 等^[8]报道奈莫司他可能有抗 COVID-19 作用,其可通过阻止膜融合抑制 SARS-CoV-2 感染,半数有效浓度为 $22.50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。奈莫司他是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,可能通过抑制 S 蛋白裂解为 S1 和 S2 亚基,阻断病毒进入细胞^[13];此外,病毒通过 S 蛋白与 ACE2 结合内吞进入细胞需要 AKK1 的调节,舒尼替尼和厄洛替尼两种抗肿瘤药物都可以通过抑制 AAK1 蛋白的活性,抑制病毒进入宿主细胞^[13]。

SARS-Cov2 病毒作为一种 RNA 病毒,RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)在病毒的复制中扮演了重要角色。因此,RdRp 抑制剂可作为抗 COVID-19 使用。利巴韦林和法匹拉韦是目前已上市的病毒 RdRp 抑制剂,体外研究和动物实验也表明利巴韦林和法匹拉韦对 SARS-Cov2 病毒具有良好的抑制作用^[14-15]。Ju 等^[16]报道用于治疗丙型肝炎的 Sofosbuvir 和 Velpatasvir 药物也可能通过抑制 RdRp 的活性发挥抗 COVID-19 作用。

最近,李兰娟院士团队通过体外实验证实阿比多尔和达芦那韦具有抗 SARS-Cov2 活性,呼吁写入《新冠病毒肺炎诊疗方案》(试行第 6 版)。综上,化学合成药物通过阻断病毒进入宿主和抑制病毒遗传信息的表达发挥抗 COVID-19 的作用,其中 S 蛋白、RdRp 和内肽酶 C30 可能是药物作用的主要靶点,可根据这 3 个靶点开展抗 COVID-19 药物的研发。常见的用于 COVID-19 肺炎防治的化学合成药物及其作用机制如下(见表 1)。

表 1 可能对 COVID-19 肺炎有治疗作用的化学合成药

药物名称	药物原作用	药物抗 COVID-19 肺炎可能的作用机制/靶点	参考文献
瑞德西韦(Remdesivir)	抗 HIV 病毒	作为腺嘌呤衍生物,干扰病毒遗传信息表达	[7]
洛匹那韦(Lopinavir)	抗 HIV 病毒	抑制蛋白酶 3CLpro 活性,干扰病毒装配过程	[10]
利托那韦(Ritonavir)	抗 HIV 病毒	抑制蛋白酶 3CLpro 活性,干扰病毒装配过程	[10]
奈莫司他(Nalimostam)	抗凝血剂	作用于 S 蛋白,阻断病毒进入宿主细胞	[7, 13]
舒尼替尼(Sunitinib)	抗癌	作用于 AKK1,介导病毒进入宿主的过程	[13]

续表 1 可能对 COVID-19 肺炎有治疗作用的化学合成药

药物名称	药物原作用	药物抗 COVID-19 肺炎可能的作用机制/靶点	参考文献
厄洛替尼(Erlotinib)	抗癌	作用于 AKK1,介导病毒进入宿主的过程	[13]
利巴韦林(Ribavirin)	广谱抗病毒	RdRp 抑制剂	[14]
法匹拉韦(Fapilavir)	抗流感病毒	RdRp 抑制剂	[15]
Sofosbuvir	抗丙型肝炎	抑制 RdRp 活性	[16]
Velpatasvir	抗丙型肝炎	抑制 RdRp 活性	[16]
磷酸氯喹(Chloroquine)	抗疟原虫药物	增加病毒/细胞融合所需的 pH 值以及干扰细胞受体的糖基化来阻断病毒感染	[17]
阿比多尔(Abidol)	抗病毒	阻断病毒糖蛋白介导的病毒-宿主细胞融合	[18]

3 中药及其复方制剂

传统中医药在我国的应用历史悠久,为国民健康做出极大贡献。COVID-19 肺炎爆发以来,国家卫生健康委员会多次强调中医药在 COVID-19 肺炎治疗中的地位,并将其写入新冠肺炎诊疗方案。中医讲究辨证论治,COVID-19 仍属“疫病”范畴,吴又可的《温疫论》中指出:“疫者,感天地之疠气,气充满,邪不易入,本气适逢亏欠,呼吸之间,外邪因而乘之本。”补正气当为此病治疗方法之一。此外,《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》提出,COVID-19 肺炎基本病基特点为“湿、热、毒、淤”^[19]。因此,在治则治法方面,常采用化浊开闭、益气敛阴、宣肺泄热、保肺平喘、清热化痰等方法^[20]。

传统中药包括单味药、中药单体化合物、中成药和方剂。体内外实验研究和临床研究表明,中药对于 COVID-19 肺炎治疗具有显著的疗效,对轻症和正常人具有预防作用,对于重症患者可有效降低死亡率和改善预后^[21-22],韩国园等^[23]研究表明,中西医结合治疗 COVID-19 在改善患者症状、缩短病程、

延缓疾病进展、降低死亡率等方面具有明显优势,可在疫情防治全程发挥积极作用。姚开涛等^[24]发现中药连花清瘟颗粒能明显改善新型冠状病毒感染的肺炎确诊患者发热、咳嗽、咳痰、气促症状。广东省药监局和卫健委批准“肺炎 1 号方”应用于 COVID-19 轻症患者临床^[25]。Zhang 等^[26]用生物信息学、分子对接技术和网络药理学方法发现 13 种存在于中药中的天然化合物具有潜在的抗 COVID-19 活性,并发现 125 种中草药含有这 13 种化合物中的 2 种或更多种,且在这 125 种草药中,有 26 种治疗方法为治疗病毒性呼吸道感染。吴昊等^[27]用中药网络药理学和分子对接技术发现清肺排毒汤中药材部分核心化合物对 COVID-19 病毒的 3C 类似蛋白酶(3C-like protease, 3CLpro)和 ACE2 蛋白具有一定的亲和力,其中 ACE2 是病毒进入宿主细胞的关键靶点,3CLpro 参与裂解病毒的非结构蛋白,从而调控病毒与宿主细胞融合和病毒复制过程。

由此可见,中药在抗 COVID-19 肺炎中发挥关键作用。然而,中药具有多途径、多靶点和多成分的特点,其作用机制有待进一步探讨。常见可能有潜在治疗 COVID-19 肺炎作用中药见表 2。

表 2 可能有潜在治疗 COVID-19 肺炎作用的中药

药物名称	方剂组成	模式生物	临床疗效/作用机制	参考文献
肺炎 1 号	未公布配方,由 16 味中药组成	COVID-19 患者	适用于 COVID-19 轻症患者,在临床试验研究	[25]
连花清瘟颗粒	连翘、金银花、炙麻黄、炒杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷脑、甘草	COVID-19 患者	明显改善新型冠状病毒感染的肺炎确诊患者发热、咳嗽、咳痰、气促症状	[24]
清肺排毒汤	炙甘草、杏仁、生石膏、桂枝、泽泻、猪苓、白术、茯苓、柴胡、黄芩、姜半夏、生姜、紫菀、冬花、射干、细辛、山药、枳实、陈皮、藿香	COVID-19 患者	靶向病毒复制必需的蛋白-核糖体蛋白,抑制病毒 mRNA 翻译,并抑制与病毒蛋白相互作用的蛋白而起到抗病毒作用	[27]

续表2 可能有潜在治疗 COVID-19 肺炎作用的中药

药物名称	方剂组成	模式生物	临床疗效/作用机制	参考文献
辟瘟囊	羌活、大黄、柴胡、苍术、细辛、吴茱萸	COVID-19 患者	调畅人体气机升降出入,可针对新冠肺炎的核心病机“湿、热、毒、瘀、虚”发挥作用	[28]
血必清注射液	红花、赤芍、川芎、丹参、当归等	重症肺炎患者	减轻炎症反应,明显降低 ARDS 的病死率,缩短住院时间	[29]
痰热清注射液	黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘等	重症肺炎患者	抗病毒、抑菌,明显改善重症肺炎患者呼吸道症状,促进炎症的吸收	[30]
穿心莲内酯	穿心莲	肠道病毒 71(EV-71)	干扰肠道病毒 71(EV-71) 内涵体的酸化成熟过程,抑制病毒脱壳	[31]

4 生物制剂类

在抗 COVID-19 肺炎中最常用的生物制剂类药物是 α -干扰素和糖皮质激素。 α -干扰素是用在抗 COVID-19 中的一线生物制剂类药物,有文献报道利巴韦林和干扰素联合用药由于其治疗中东呼吸综合征(MERS)有效^[32],我国新冠肺炎诊疗方案也推荐使用 α -干扰素,陈岷等^[33]报道皮下注射 α -干扰素治疗 COVID-19 肺炎有效,但需要警惕其不良反应,并应尽可能在确诊冠状病毒感染后 48 h 使用,随着用药时间与确诊时间的延长,有效率降低。糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)是体内分泌的常见激素,对机体的发育、生长和代谢以及免疫功能具有调节作用,是临床上使用最为广泛的抗炎和免疫抑制剂^[34]。在 SARS 治疗中发挥重要作用,目前第 6 版新型冠状病毒肺炎诊疗方案中对于重症患者也提倡使用 GC^[9]。然而,对于治疗方案中是否使用糖皮质激素一直存在较大争议,有研究认为糖皮质激素治疗病毒性肺炎及继发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)疗效还不确切,且有严重的不良反应,虽然有“炎性风暴”学说,也不提倡应用糖皮质激素^[35-36]。

最近,有学者呼吁 COVID-19 痊愈者捐献血浆,利用新冠特免血浆制品治疗 COVID-19。该疗法称为恢复期血浆治疗(convalescent plasma therapy, CPT),并在 SARS 的治疗中取得一定疗效^[37]。新冠特免血浆制品是由康复者捐献的含高效价新冠病毒特异性抗体的血浆经病毒灭活处理,中和抗体、多重病原微生物检测后所得。经临床试验表明,患者接受新冠特免血浆制品治疗后,炎症指标明显下降,淋巴细胞比例上升,病毒载量和血氧饱和度改善,提示新冠特免血浆制品可能为 COVID-19 提供新希望,为药物和疫苗研发提供新思路。

5 小 结

COVID-19 肺炎给世界各国人民带来沉重经济负担和防控困难,抗 COVID-19 肺炎的药物和疫苗研发是目前学界研究的热点。根据国家卫健委发布的《新型冠状病毒病毒诊疗方案》(试行第六版),目前推荐使用的药物主要是抗病毒、抗流感、免疫抑制类药物。随着对病毒了解的越来越深刻,以及相关理论的提出,如“炎性风暴”和氧化自由基是其发病机理之一等观点,越来越多的新药和疫苗将被研发用于 COVID-19 肺炎防治。

参考文献:

- [1] CHAN JF, KOK KH, ZHU Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9: 221 - 236.
- [2] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8):727 - 733.
- [3] ZUMLA A, CHAN JF, AZHAR EI, et al. Coronavirus-drug discovery and therapeutic options[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(5):327 - 347.
- [4] ZHOU YS, YANG Y, HUANG JW, et al. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain[J]. Viruses, 2019, 11(1):60.
- [5] DONG N, YANG X, YE L, et al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China [J]. bioRxiv, 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.01.20.913368.
- [6] RICHARDSON P, GRIFFIN I, TUCKER C, et al. Baric-

- itinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): e30 – e31.
- [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. doi:10.1056/NEJMoa2001191.
- [8] 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. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
- [9] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-02-18)[2020-02-24]. <http://www.nhc.gov.cn/zwygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfef1bc54639af227f922bf6b817.pdf>
- [10] LIN S, SHEN RN, HE JD, et al. Molecular Modeling Evaluation of the Binding Effect of Ritonavir, Lopinavir and Darunavir to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Proteases[J/OL]. *bioRxiv*, 2020. [2020-02-26]. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929695>.
- [11] REBELLO KM, ANDRADE-NETO VV, ZUMA AA, et al. Lopinavir, an HIV-1 peptidase inhibitor, induces alteration on the lipid metabolism of *Leishmania amazonensis* promastigotes [J]. *Parasitology*, 2018, 145 (10): 1304 – 1310.
- [12] BRITES C, NÓBREGA I, LUZ E, et al. Raltegravir versus lopinavir/ritonavir for treatment of HIV-infected late-presenting pregnant women[J]. *HIV Clin Trials*, 2018, 19(3): 94 – 100.
- [13] 邓卫宁,王利娜,崔艳丽. 抗新型冠状病毒肺炎药物靶点的研究进展[J/OL]. *现代药物与临床*: 1 – 4 [2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1407.R.20200226.1525.002.html>.
- [14] 王先堃,孙娜,陈志海. 法匹拉韦抗病毒治疗研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(15): 1824 – 1827.
- [15] ZENG J, WANG H, XIE X, et al. Ribavirin-resistant variants of foot-and-mouth disease virus: the effect of restricted quasispecies diversity on viral virulence[J]. *J Virol*, 2014, 88(8): 4008 – 4020.
- [16] JU J Y, KUMAR S, LI X X, et al. Nucleotide analogues as inhibitors of viral polymerases[J/OL]. *bioRxiv*, 2020. [2020-02-26]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927574v1.abstract>
- [17] VINCENT MJ, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread[J]. *Virology*, 2005, 22(2): 69.
- [18] HULSEBERG CE, FÉNÉANT L, SZYMANSKA-DE WIJS K M, et al. Arbidol and other Low Molecular Weight Drugs That Inhibit Lassa and Ebola Viruses[J]. *J Virol*, 2019, 93(8): e02185 – 18.
- [19] 国家卫生健康委员会新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. [2020-02-26]. <http://www.nhc.gov.cn/zwygj/s7652m/202002/e84bd30142ab4d8982326326e4db22ea.shtml>.
- [20] 邹璐,喻晓,吴雨沁,等. 中医药防治重症新型冠状病毒肺炎的分析和思考[J/OL]. *上海中医药大学学报*: 1 – 6 [2020-02-26]. <https://doi.org/10.16306/j.1008-861x.2020.02.002>.
- [21] 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/OL]. *中医杂志*: 1 – 6 [2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200129.1258.002.html>.
- [22] 石岩,郜贺,赵亮,白长川. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎与风寒湿疫[J/OL]. *中华中医药学刊*: 1 – 7 [2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200211.0907.002.html>.
- [23] 韩园园,赵梦冉,石垚,等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎的应用分析[J/OL]. *中草药*: 1 – 5 [2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200218.1652.010.html>.
- [24] 姚开涛,刘明瑜,李欣,等. 中药莲花清瘟治疗新型冠状病毒感染的肺炎回顾性临床分析[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*: 1 – 7 [2020-02-26]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201099>.
- [25] 广东省药品监督管理局,广东省卫生健康委员会,广东省中医药局. 《广东省药品监督管理局,广东省卫生健康委员会,广东省中医药局关于透解祛瘟颗粒(曾用名“肺炎1号方”)临床使用有关规定的通知》[EB/OL]. [2020-02-26]. http://mpa.gd.gov.cn/xwdt/tzgg/content/post_2888221.html.
- [26] ZHANG DH, WU KL, ZHANG X, et al. In silico screening of chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus[J]. *Journal of Integrative Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.02.005>.
- [27] 吴昊,王佳琪,杨雨薇,等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索“清肺排毒汤”抗新型冠状病毒肺炎作用机制[J/OL]. *药学报*: 1 – 18 [2020-02-26]. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2020-0136>.
- [28] 张晋,宋昌梅,杲春阳,等. 中药香囊辟瘟预防新型冠状病毒肺炎应用探讨[J/OL]. *北京中医药*: 1 – 7 [2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5635.R.20200218.1047.002.html>.
- [29] 徐艺. 血必净在重症肺炎治疗中的效果观察[J]. *中国*

- 当代医药,2011,18(25):50-51.
- [30] 李洁. 痰热清注射液治疗重症肺炎痰热壅肺证临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(3):182-184.
- [31] 王冬音. 穿心莲内酯抑制肠道病毒 D68 复制的作用机制研究[D]. 长春:吉林大学,2019.
- [32] 杜斌,邱海波,詹曦,等. 新型冠状病毒肺炎药物治疗的思考[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0012.
- [33] 陈岷,童荣生,边原,等. 皮下注射 α -干扰素治疗 2019 年新型冠状病毒的循证快速评估[J/OL]. 医药导报: 1-19[2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200210.1759.002.html>.
- [34] 杨宝峰,陈建国,魏敏杰,等. 药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [35] 罗伟,魏茂刚,魏海龙,等. 重症新型冠状病毒肺炎合并糖皮质激素诱导糖尿病一例及糖皮质激素使用初探[J/OL]. 中国呼吸与危重监护杂志:1-5[2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1631.R.20200212.1727.002.html>.
- [36] 冯缤,陈正贤,金龙伟,等. CoVID-19 的临床特征及药物治疗思考[J/OL]. 今日药学:1-5[2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20200225.1249.002.html>.
- [37] CHENG Y, WONG R, SOO YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005, 24: 44-46.
- (收稿日期:2020-02-26)(责任编辑:敖慧斌)