

新型冠状病毒肺炎的药物治疗方案及研究进展

庞文渊,王乔羽,赵志刚*

(首都医科大学附属北京天坛医院 药学部,北京 100070)

【摘要】自湖北省武汉市陆续发现了多例新型冠状病毒肺炎患者以来,针对此疾病治疗方案的研究从未间断,其中的药物治疗方案相关研究成为一大热点。本文结合新型冠状病毒肺炎诊疗方案、国内外文献报道、临床治疗病例报道以及国内外新药临床试验数据库,整理出当前新型冠状病毒肺炎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顺利开展药物治疗。

【关键词】新型冠状病毒肺炎;药物治疗;药物研究

【中图分类号】 R563;R978.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)02-0024-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.02.005

Research progress on corona virus disease 2019 drug therapy

PANG Wen-yuan, WANG Qiao-yu, ZHAO Zhi-gang*

(Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

2019年12月,我国湖北省武汉市暴发新型冠状病毒大规模感染,部分患者同时出现新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19),由于该病毒传染性强,再加上春运人口流动大,疫情迅速在全国蔓延,世界各国也相继出现感染病例。2020年2月11日,国际病毒分类委员会正式将此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)。到目前为止,已有数万病例确诊,同时有数十万人正在接受医学观察。如何针对SARS-CoV-2感染者进行药物治疗便成为各方所关注的热点话题。为了更好地配合临床进行药物治疗工作,研究团队积极查阅国内、外文献及相关资料,经过分析和归纳,整理出最新的新型冠状病毒肺炎药物治疗方案及研究进展,以期能为COVID-19药物治疗提供参考。

1 6个版本《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中的药物治疗方案

目前,国家卫生健康委员会共发布了《新型冠状

病毒感染的肺炎诊疗方案》(以下简称诊疗方案)第一版至第六版。方案明确指出:目前没有确认有效的抗新型冠状病毒治疗方法,同时也给予了推荐的治疗方案,供临床参考并试用。其中,药物治疗方案包括抗病毒治疗、中药治疗和其他药物治疗措施3个部分。

1.1 抗病毒治疗

不同版本诊疗方案在抗病毒治疗方面变化不大,首推方案均为“ α -干扰素雾化吸入+洛匹那韦/利托那韦口服”,具体剂量为: 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);洛匹那韦/利托那韦(每粒200 mg/50mg),每次2粒,每日2次。

洛匹那韦/利托那韦复方制剂(lopinavir/ritonavir compound, LPV/r;商品名:克力芝),一般用来治疗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)病毒感染。洛匹那韦(lopinavir, LPV)和利托那韦(rotonavir, RTV)均为蛋白酶抑制剂,LPV可以阻断Gag-Pol聚蛋白的分裂,导致产生未成熟的、无感染力的病毒颗粒;RTV通过抑制HIV蛋白酶使该

作者简介:庞文渊,男,大学本科;研究方向:临床药物治疗与合理用药;E-mail: 15811031233@163.com

*通信作者:赵志刚,男,博士,主任药师、博士研究生导师;研究方向:主要从事药事管理和临床药学工作;E-mail: 1022zzg@sina.com

酶无法处理 Gag-Pol 多聚蛋白的前体, 导致生成非成熟形态的 HIV 颗粒, 从而无法启动新的感染周期。同时, RTV 可抑制 CYP3A 介导的 LPV 代谢, 从而产生更高的 LPV 浓度。干扰素是机体细胞对病毒感染或各种生物诱导作用反应产生并分泌的一类具有多种生物活性的糖蛋白, 可激活别的基因亚群进行转录, 从而具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用^[1]。

LPV/r 曾被用于治疗重症急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 和中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS)。一项多中心的历史对照试验发现, 早期加用 LPV/r 可以明显降低重症急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 在患者体内增值的数量, 进而降低患者的死亡率和插管率, 改善患者的预后恢复^[2]。同时, 1 例韩国的 MERS 病例报告显示, 患者在入院第 4 天给予了 LPV/r、利巴韦林和 pegylated IFN α -2a, 用药 2 d 后, 患者退烧, 血清病毒转阴, 用药 6 d 后痰液中病毒检测持续为阴性^[3], LPV/r 也被韩国针对 MERS 的治疗指南所推荐^[4]。全基因测序结果显示, SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 80% 左右的核酸是相同的, 同时, 他们的核衣壳蛋白有 90% 的氨基酸是相同的^[5]。国际病毒分类委员会对此病毒的命名也从分类的角度证实了 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 的近亲关系, 因此, 研究者们推测 LPV/r 对 SARS-CoV-2 也有效。一篇刚刚发表的系统评价显示 LPV/r 抗 SARS-CoV-2 效果主要显现于早期应用, 可降低患者病死率和减少糖皮质激素用量。但若错过了早期治疗窗, 晚期应用则其并无显著疗效^[6]。

虽然 LPV/r 在诊疗方案中被推荐使用, 但其抗病毒效果目前只能通过个案和一些回顾性研究得到证实。同时, LPV/r 常见不良反应包括腹泻、恶心、呕吐、高甘油三酯血症和高胆固醇血症等, 且与抗菌药物、抗痛风药、镇痛药等多种药物存在药物相互作用, 因此其安全性也需得到充分考虑。LPV/r 缺乏严格的随机对照研究, 尽管这一药物被列入了诊疗方案, 但是否真正有效还有待考察, 相关研究课题已经启动。

与前 4 个版本不同的是, 《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第五版)》增加了“可加用利巴韦林静脉注射 (成人首剂 4 g, 次日 q8 h, 每次 1.2 g, 或

8 mg/kg iv. q8 h)”的推荐。利巴韦林为广谱抗病毒药, 对 RNA 和 DNA 病毒均有抑制作用, 通过抑制病毒的复制达到抗病毒作用, 广泛用于流感病毒, 呼吸道合胞病毒等多种病毒感染的治疗。HKU/UCH SARS 研究组的研究显示: 利巴韦林在体外具有抑制 SARS-CoV 的作用, 同时要达到利巴韦林的体外有效浓度, 给药剂量将远远高于推荐的安全剂量^[7]。大剂量的利巴韦林联合 LPV/r 治疗 SARS-CoV 取得了较好的疗效^[8]。利巴韦林是否对新型冠状病毒有效还有待进一步证实, 而本次治疗方案中利巴韦林的推荐剂量却饱受争议。目前这个方案利巴韦林的用量较多, 需临床医生警惕相关的不良反应及监测患者的耐受情况。因此, 在 2020 年 2 月 8 日国家卫生健康委员会对《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第五版)》进行了修订, 修订版本仅保留了利巴韦林静脉输注用法, 将剂量更改为每次 500 mg, 每日 2~3 次静脉输注。

而《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版)》则对 LPV/r 和利巴韦林的使用疗程做了要求, 即使用疗程不超过 10 d。除此之外, 第六版诊疗方案还根据近期体外实验结果与临床治疗经验, 新增了 2 种抗病毒药物用于治疗, 具体治疗方案为: 磷酸氯喹 (成人 500 mg, 每日 2 次, 疗程不超过 10 d)、阿比多尔 (成人 200 mg, 每日 3 次, 疗程不超过 10 d)。同时要求各治疗医院在临床应用中进一步评价目前所试用药物的疗效。不建议同时应用 3 种及以上抗病毒药物, 出现不可耐受的不良反应时应停止使用相关药物。

1.2 中药治疗

从《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第三版)》开始, 诊疗方案中关于中医药的治疗方案逐渐完善。诊疗方案指出: 本病属于中医疫病范畴, 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, 参照下列方案进行辨证论治。治疗方案分为临床观察期和临床治疗期 2 个部分, 临床观察期用药多为中成药制剂, 如藿香正气胶囊、金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊等; 临床治疗期根据临床表现分为 4 个阶段, 分别为初期 (寒湿郁肺)、中期 (疫毒闭肺)、重期 (内闭外脱) 和恢复期 (脾胃气虚)。不同阶段有不同的推荐处方, 同时中期和重期增加了部分中成药推荐, 比如中期推荐使用喜炎

平注射液、血必净注射液,而重症期推荐使用血必净注射液、参附注射液、生脉注射液等。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》新增了清肺排毒汤作为临床治疗期的一个通用处方,同时对临床分期和处方使用再次细化,提高了用药的选择性和准确度。中国中医科学院广安门医院李光熙^[9]表示:西医治疗目前没有明确的疗效,在这种情况下,主张以基本营养支持治疗为主,而不是过度使用抗菌药物和激素。此时中医药一定是在主战场,而且应首选中药抗瘟疫。2020年2月3日,国家科技应急攻关项目——中西医结合防治COVID-19的临床研究在武汉市启动,希望中医药能在未来发挥更大的作用^[10]。

1.3 其他药物治疗

在抗菌药物使用方面,诊疗方案一直推荐避免盲目或不恰当使用抗菌药物,尤其是联合使用广谱抗菌药物。要加强细菌学监测,有继发细菌感染证据时及时应用抗菌药物^[11];使用糖皮质激素要根据患者的呼吸困难程度、胸部影像学表现酌情短期内使用,剂量上建议不超过相当于甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d),同时还可根据患者情况使用肠道微生物生态调节剂来预防继发感染等。

2 针对SARS-CoV-2体外研究的有效药物

新药研发是一个非常漫长的过程,由于疫情暴发突然,发展迅速,基于目前治疗的迫切需要,老药新用、已有的广谱抗病毒药物的复合使用将是抗击COVID-19最有效快捷的方法^[12],而通过体外实验来发现和筛选可能对SARS-CoV-2感染有效的药物成为最高效、便捷的方法之一。通过检索近期国内外文献及相关报道,目前针对SARS-CoV-2体外研究有效的药物包括瑞德西韦、磷酸氯喹、阿比多尔、达芦那韦和法匹拉韦。

2.1 瑞德西韦

2020年2月4日,中国科学院武汉病毒研究所和军事科学院军事医学研究院在抑制SARS-CoV-2药物筛选方面取得了重要进展。研究表明:广谱抗病毒药物瑞德西韦能在体外有效抑制SARS-CoV-2。实验数据显示:在Vero E6细胞上,瑞德西韦对SARS-CoV-2的半数有效浓度 $EC_{50}=0.77 \mu\text{M}$,选择指数(se-

lection index, SI) >129 ,与其他5种药物相比,瑞德西韦可以在非常低的浓度下阻断SARS-CoV-2感染细胞^[13]。除此之外,多项研究表明,瑞德西韦对埃博拉病毒、SARS-CoV、MERS冠状病毒感染均有活性^[14]。这使得瑞德西韦成为抗SARS-CoV-2的新希望。瑞德西韦为一种新型的腺嘌呤核苷类似物,通过阻断RNA聚合酶的活性而抑制病毒的RNA复制过程,从而达到预防和治疗的目的。但该药目前还停留在开展治疗埃博拉感染的Ⅲ期临床试验,因此还未上市,也无法在中国直接进行使用。瑞德西韦作为一种潜在的有望在抗新型冠状病毒感染方面发挥作用的新药被大家所重视,根据中国临床试验注册中心网站、美国临床试验数据库网站(<https://clinicaltrials.gov>)信息显示,吉利德公司针对COVID-19患者的Ⅲ期、随机、双盲、安慰剂对照试验于2020年2月3日在北京中日友好医院正式启动。其疗效及安全性还需等待临床试验的结果。

2.2 磷酸氯喹

与瑞德西韦一同被证实具有体外活性的还有磷酸氯喹(chloroquine)。研究结果显示,磷酸氯喹的 $EC_{50}=1.13 \mu\text{M}$, $SI>88$,说明该药物在细胞水平上能有效抑制SARS-CoV-2的感染,其在人体上的作用还有待临床验证^[13]。磷酸氯喹从1944年开始应用于临床,最初用来治疗疟疾,后来用于治疗类风湿性关节炎等疾病。其作用机制是对疟原虫红细胞内期裂殖体起作用,可能通过干扰疟原虫裂殖体DNA的复制与转录过程或阻碍其内吞作用,从而使虫体由于缺乏氨基酸而死亡。此次体外实验的成功对磷酸氯喹最终应用于临床意义重大。

2.3 阿比多尔

阿比多尔是一种血凝素抑制剂,主要通过激活体内的2,5-寡聚腺苷酸合成酶,特异性抑制病毒脂质囊膜与宿主细胞膜的接触、黏附及融合,并阻断病毒基因穿入细胞核,从而抑制病毒DNA和RNA合成。此外,阿比多尔还可诱导干扰素的生成,通过调节机体免疫功能来缩短疾病的进程。阿比多尔为广谱抗病毒药,对包括甲型流感病毒在内的多种病毒都有抑制作用^[15]。在武汉同济医院制定的《新型冠状病毒肺炎诊疗快速指南(第二版)》中,阿比多尔和奥司他韦一起被列为经验性抗微生物治疗的一部分。

2020年2月4日,中国工程院院士、国家卫生健康委员会高级别专家组成员李兰娟团队,在武汉公布治疗COVID-19的最新研究成果,证实阿比多尔体外能有效抑制新型冠状病毒。根据初步测试,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^[16]。现已列入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中。阿比多尔的不良事件发生率约为6.2%,主要表现为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶增高,因此使用时应注意监测不良反应的发生。

2.4 达芦那韦

达芦那韦是HIV-1蛋白酶二聚化和催化活性抑制剂,其可选择性抑制病毒感染细胞中HIV编码的Gag-Pol多聚蛋白的裂解,从而阻断病毒颗粒的形成。一般与考比司他组成复方制剂来增加达芦那韦的生物利用度。达芦那韦一般用于治疗HIV感染。在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^[16]。证实达芦那韦能有效抑制SARS-CoV-2,但其应用于感染者后的疗效需要进一步试验证实。

2.5 法匹拉韦

2020年2月4日,科技部药物研究攻关团队取得新的进展,研究结果显示:法匹拉韦对SARS-CoV-2表现出良好的体外抑制作用($\text{EC}_{50}=61.88 \mu\text{M}$)^[13]。法匹拉韦为广谱RNA聚合酶抑制剂,其活性成分能与嘌呤竞争病毒RNA聚合酶,并且研究发现法匹拉韦的核苷三磷酸化物还可插入到病毒的RNA链,诱使病毒的致命突变。因此从机制上讲,法匹拉韦对各种RNA病毒都具有潜在的抗病毒作用。研究表明,除流感病毒外,该药还对多种RNA病毒展现出良好的抗病毒作用,如埃博拉病毒、沙粒病毒、布尼亚病毒、狂犬病毒等。因此,法匹拉韦的抗SARS-CoV-2活性值得期待^[17]。

除以上5种药物之外,多种中成药及中药有效成分也相继被证明具有抑制病毒的活性。如中国科学院2020年1月3日发布消息称,经过上海药物所和武汉病毒所联合研究,初步发现中成药双黄连口服液可抑制SARS-CoV-2。但这些药物相关的体外试验数

据并未公布,因此其抗病毒的活性还有待考证。

3 临床研究案例报道

3.1 瑞德西韦治疗COVID-19

目前经系统检索,在世界范围内发表的临床案例1例,发表在《新英格兰医学杂志》,报道了美国的1例35岁感染SARS-CoV-2患者的诊治全过程^[18]。该患者因持续4d的咳嗽与发热症状就医,就诊第2天确诊为SARS-CoV-2感染。

在该患者入院的第2~5天(患病的第6~9天),患者的生命体征基本保持稳定,主要表现为咳嗽,乏力,腹部不适。入院第5天晚上胸片发现其左肺下叶出现肺炎,血氧饱和度下降至90%,考虑医院获得性肺炎的可能,开始给予鼻导管吸氧,万古霉素与头孢吡肟抗感染治疗。入院第6天患者胸片显示双肺下部均表现出浑浊,肺部听诊双肺出现啰音,患者症状进行性加重,于是在入院第7天晚试验性的给予瑞德西韦静脉滴注进行治疗,用药期间未发现不良反应。由于患者降钙素原水平未表现异常,因此随后停用了万古霉素与头孢吡肟。入院第8天(患病第12天),患者的临床症状得到改善。停止补充氧气,血氧饱和度值提高到94%~96%。双侧肺下叶啰音消失,食欲得到改善,除了间歇性干咳和鼻溢液外,没有其他症状。

3.2 人参败毒散治疗COVID-19

中国中医科学院广安门医院和北京西苑医院医疗团队在武汉市金银潭医院援助期间,首批以中医药或中西医结合方式治愈的8名患者于2020年2月3日集体出院。方剂人参败毒散在此治疗过程中起到了关键性的作用。对于轻症患者,可在人参败毒散的基础上去掉人参,加荆芥10g、防风10g,即为荆防败毒散。

某患者于2020年1月22日因发热就诊,随即确诊COVID-19,初始治疗方案为莫西沙星与糖皮质激素,该患者有糖尿病基础性疾病,治疗9d未见明显疗效。2月1日最高体温39.1℃,心率101次/min,在吸氧浓度5L/min下指端氧饱和度只有87%,自觉腹部发热,夜间有1~2次水样便,起夜4~5次。自2月1日起,给予患者羌活12g、独活12g、柴胡15g、前胡10g、枳壳10g、桔梗10g、川芎15g、人参15g、茯苓

20 g、甘草6 g、鸡内金20 g、海螵蛸20 g、薄荷6 g、生姜3片,黄芩10 g,半夏9 g,黄连8 g,频服,每日3~4次。患者服用半付药后,体温开始下降,指端氧饱和度可达93%,心率80余次/min。2月3日,患者自觉无明显症状,即将出院。

3.3 鸡尾酒疗法治疗COVID-19

2020年2月2日泰国卫生部举办的新闻发布会上,泰国拉贾维奇医院的胸科专家 Kriangsak Attipornwanich 博士报告了使用抗流感药物和抗艾滋病药物组成的鸡尾酒疗法成功救治多名 COVID-19 患者的救治经验。

鸡尾酒疗法包括抗 HIV 药物 LPV 和 RTV 的混合物以及大剂量的抗流感药物奥司他韦。使用这种疗法后,患者虽达不到治愈的水平,但患者的临床症状改善明显。使用前的 10 d 里患者病毒核酸检测结果为阳性,在使用这种组合药物 48 h 后,症状明显改善,病毒核酸检测结果也变为阴性。

2020年1月23日,被确诊感染 SARS-CoV-2 的北京大学第一医院呼吸和危重症医学科主任王广发接受媒体采访时表示,LPV/r 对他很有效,服用后 1 d 体温即出现好转。

3.4 甘草酸二铵联合维生素 C 治疗 COVID-19

此治疗方案是由武汉大学药学院丁虹教授率先提出的,其根据 COVID-19 的临床病例报道,发现了 COVID-19 患者大多伴有肝损伤,同时很多患者病情恶化、死亡的根本原因是“炎症瀑布”,皮质激素虽然可以对抗炎症反应,但可能会带来免疫抑制、骨质疏松等不良反应,因此其提出了使用甘草酸二铵来对抗炎症反应,同时与维生素 C 合用改善患者症状。具体给药方案为:甘草酸二铵,每日3次,每次3粒,饭后30 min 服用;维生素 C,每日1次,每次0.5 g,饭后30 min 服用。方案同时强调,高血压患者慎用,如果病情需要,服用期间需监控血压,备好降压药。丁虹教授发文称:截至2020年2月4日0时,已收到大约30例的成功案例,患者反馈良好。如某患者于2020年1月19日因发热就诊。1月20日肺部出现片状磨玻璃密度影,血像为白细胞和淋巴细胞偏低,口服阿比多尔、氧氟沙星、对乙酰氨基酚(商品名:泰诺),体温为38.0℃~38.8℃。至1月25日期间,持续发热,伴有咳嗽、胸闷等症状。1月25日停用阿比多尔、对乙酰

氨基酚,改服甘草酸二铵,每日3次、每次3粒;维生素 C,每日1次,每次0.5 g;继续口服氧氟沙星。1月25日,体温为38.0℃~38.8℃,咳嗽无变化。1月27日,体温为37.6℃~38℃,咳嗽好转,食欲较差,情绪紧张。1月28日,体温为37.2℃~37.8℃,食欲较好,身体轻松。1月29日,体温为36.8℃~37.0℃,食欲较好,无虚汗。

目前其他广谱抗病毒药物、抗艾滋病药物,中成药如双黄连、阿比多尔,达芦那韦等未见有发表的个案报道或临床试验。目前有多种药物在体外表现出较强的 SARS-CoV-2 的活性,下一步的临床应用还有待后续的临床试验验证。

4 国内外注册的 COVID-19 临床研究情况

截至2020年2月7日,通过对美国临床试验数据库(<https://clinicaltrials.gov/>)和中国临床试验注册中心网站(<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>)检索可发现,美国临床试验数据库中共记录了相关临床试验11项,中国临床试验注册中心网站中共记录48项。经分析与 SARS-CoV-2 感染相关的临床试验共59项,其中干预性临床试验共计54项,观察性临床试验5项。共涉及 LPV、RTV、利巴韦林、阿比多尔、法匹拉韦、巴洛沙韦、瑞德西韦、达芦那韦/考比司他、糖皮质激素甲泼尼龙、恩曲他滨/丙烯替诺福韦、 α -干扰素、胸腺肽 α -1、重组细胞因子基因衍生蛋白注射液等西药,血必净注射液、莲花清瘟等中药及中药处方,中西医结合疗法,肠道菌群移植及基于人群的小程序风险预警研究等。

由于湖北省位于本次 COVID-19 疫情的中心,在湖北省进行的相关临床试验共计25项,数量最多。同时中医相关治疗手段的临床试验共计26项,表明了传统中医药在治疗 COVID-19 中的重要地位。

本研究统计的干预性临床试验预计最早完成时间在2020年3月31日,最晚的完成时间在2021年12月31日。目前决定临床试验周期的主要影响因素在于临床试验的设计方案及临床试验执行速度。不同的临床试验设计方案其评价终点也有所不同,如观察短期有效性和长期安全性的不同方案,其随访时间自然也不同。同时临床试验执行速度也会受到样本

量、中心数、受试者意愿等影响。自2020年1月23日备案的第一个临床试验以来,每天新增临床试验的数量也呈上升趋势,因此可以预测未来一段时间内临床试验的数量还会不断增加。

综上,SARS-CoV-2目前已造成数万人的感染以及数十万人被医学观察,严重影响了人民群众的身心健康和社会经济的发展。SARS-CoV-2感染并引发肺炎已作为急性呼吸道传染病纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,按甲类传染病管理。针对该病毒感染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,以期能筛选出可能对SARS-CoV-2有效的药物,一些通过筛选的药物和临床治疗有效的药物也被迅速提到药物临床试验的日程,因而关于药物治疗的最佳方案还需等待临床试验的结果才能确定。

【参考文献】

- [1] 张伟霞,蔡卫民. I型干扰素临床应用最新进展[J]. 中国药房, 2006(2):145-147.
- [2] 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.
- [3] Kim U J, Won E J, Kee S J, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for middle east respiratory syndrome[J]. Antivir Ther, 2016,21(5):455-459.
- [4] 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.
- [5] Gralinski L E, Menachery V D. Return of the coronavirus: 2019-nCoV[J]. Viruses, 2020,12(2):E135.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 李光熙. 半副药退去新冠病毒热,3天走出鬼门关! 广安门医院呼吸科主任的做法转给所有人[EB/OL]. (2020-02-05)[2020-02-07]. https://mp.weixin.qq.com/s/U07x5H_p_r1NAKML-NXeq7g.
- [10] 王君平. 中西医结合防治新型冠状病毒感染的肺炎临床研究正式启动[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-02-07]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1657569980904208540&wfr=spider&for=pc>.
- [11] 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]. (2020-01-22)[2020-02-07]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>.
- [12] 朱海亮. 面对新型冠状病毒,并非束手无策[N]. 中国科学报. 2020-02-03(003).
- [13] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res (2020) [J]. Cell Res, 2020, 2:282.
- [14] 千里马老王. 新型抗病毒药物 Remdesivir(瑞德西韦)[EB/OL]. (2020-02-02)[2020-02-07]. <https://mp.weixin.qq.com/s/eKBUxoqiW2eX62h1-iXc2w>.
- [15] 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会儿科学分会. 流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识[J]. 全科医学临床与教育, 2016,14(2):124-130.
- [16] 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://mp.weixin.qq.com/s/tK_S7plFzFtHs3SjAgREug.
- [17] 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.
- [18] 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, 1-5.

收稿日期:2020-02-07 本文编辑:蒋少薇