Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. review of the literature [J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(2): 111-115.
[28] TÖNNESMANN E, KANDOLF R, LEWALTER T. Chloroquine cardiomyopathy--a review of the literature [J]. Immunopharmacology and immunotoxicology, 2013, 35(3): 434-442.
[29] BERNSTEIN H N. Ocular safety of hydroxychloroquine [J]. Ann Ophthalmol, 1991, 23(7): 292-296.
[30] KARASIC T B, O'HARA M H, LOAIZA-BONILLA A, et al. Effect of gemcitabine and nab- paclitaxel with or without hydroxychloroquine on patients with advanced pancreatic cancer: a phase 2 randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 993-998.
[31] AKOSUA A N, SERRANO L W, SANDHU H S, et al. Frequent subclinical macular changes in combined BRAF/MEK inhibition with high-dose hydroxychloroquine as treatment for advanced metastatic braf mutant melanoma: preliminary results from a phase I/II clinical treatment trial [J]. Retina, 2019, 39(3): 502-513.
[32] JORGE A, UNG C, YOUNG L H, et al. Hydroxychloroquine retinopathy-implications of research advances for rheumatology care [J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(12): 693-703.
[33] VINCENT M J, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [J]. Virology journal, 2005, 2(1): 69.
[34] HUI D S, AZHAR E I, MADANI T A, et al. The continuing COVID-19 epidemic threat of novel coronaviruses to global health--the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [J]. Int J Infect Dis, 2020, 91:264-266.
[35] DYALL J, COLEMAN C M, HART B J, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2014, 58(8): 4885-4893.
[36] WANG M L, CAO R Y, ZHANG L K, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. Cell Research, 2020, 30(3): 269-271.
[37] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[S/OL]. [2020-03-04] http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml
[38] MAXMEN A. More than 80 clinical trials launch to test coronavirus treatments [J]. Nature, 2020, 578: 347-348.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2020-03-01 修回日期:2020-03-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.04.019

· 综述 ·

新型冠状病毒肺炎临床特征及抗病毒药物治疗方案研究进展

杨佳丹[1] 综述,董志[2,3] 审校 (1.重庆医科大学附属第一医院,重庆 400016;2.重庆市生物化学与分子药理重点实验室,重庆 400016;3.重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R511 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2020)04-0059-04

Clinical Characteristics of Corona Virus Disease 2019 and Progress of Antiviral Therapy

Yang Jiadan[1], Dong Zhi[2,3] (1. *The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*, *Chongqing* 400016, *China*; 2. *Chongqing Key Laboratory of Biochemistry and Molecular Pharmacology*, *Chongqing* 400016, *China*; 3. *Children's Hospital of Chongqing Medical University*, *Chongqing* 400014, *China*)

2019 年 12 月,湖北省武汉市出现多例新型冠状病毒肺炎病例。2020 年 2 月,世界卫生组织(WHO)将该病毒正式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),SARS-CoV-2 所导致的感染被命名为新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019,COVID-19)。冠状病毒(coronavirus,CoV)属冠状病毒科,是一组具有外套膜的正链单股 RNA 病毒,可导致动物和人类不同程度的呼吸道、肠道、肝脏和神经系统疾病[1-3]。包括 4 属:α-CoV、β-CoV、γ-CoV、δ-CoV。短短 20 年来,冠状病毒已引发了包括严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus,SARS-CoV)感染、中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus,MERS-CoV)感染和目前的 SARS-CoV-2 感染在内的 3 次传染病大流行[4-6]。三种冠状病毒均属于 β-CoV,传播速度快,重症可导致严重呼吸综合征和死亡。目前,COVID-19 已成为全球关注的突发公共卫生事件,但仍缺乏直接抗病毒治疗药物。本文分析了 SARS-CoV-2 的临床特征,并探讨了既往暴发的 SARS-CoV 和 MERS-CoV 治疗方法,以期为患者的治疗提供参考。

1 流行病学

2019 年 12 月,COVID-19 的暴发被报道与武汉华南海鲜和动物批发市场有关[7]。2020 年 1 月下旬,《柳叶刀》首次报道了 6 例死于 COVID-19 感染的病例,主要为急性呼吸窘迫综合征和急性心脏损伤[8]。截止 2020 年 2 月 15 日,疫情相关公告显示全国 COVID-19 累计确诊病例 66 581 例,现存确诊病例 56 563 例,现存疑似病例 8 969 例,现存重症病例 11 053 例,累计治愈出院病例 8 494 例,累计死亡病例 1 524 例[9]。自首例中国境外 COVID-19 患者在泰国被报道,目前,COVID-19 患者已在全世界多个国家被发现[10]。

2020 年 2 月 18 日,国家卫生健康委员会办公厅与国家中医药管理局办公室联合发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》[11]中,对潜伏期进行了描述"基于目前的流行病学调查,新型冠状病毒肺炎潜伏期 1 ~ 14 d,多为 3 ~ 7 d"。同时,提

作者简介:杨佳丹(1982.10-),女,博士,临床药师,主要从事临床药物治疗学及药理学研究,E-mail:547748178@qq.com。
通讯作者:董志(1960.03-),男,博士,教授,主要从事神经药理学研究,E-mail:100789@cqmu.edu.cn。

示对潜伏期描述仅基于目前流行病学调查,随着流行病学数据的增加可能对潜伏期有进一步的新认识。我国除湖北省外的其他省份疫情已呈现散发增长趋势,与武汉疫情爆发时间比较,滞后 1 ~2 周,仍需警惕可能存在局部疫情爆发可能[12]。

2　传播与临床特征

2.1　传播起源

COVID-19 最初可能是通过动物传染给人类,因初始感染患者均自述到过武汉华南海鲜和动物批发市场,大量家禽、蛇、蝙蝠和野生动物等在批发市场内被交易。越来越多的研究显示,初始的动物传人,随后的人传人,导致了病毒的大暴发[13-14]。为确定 SARS-CoV-2 的天然病毒库,在疫情早期,有研究[15]自患者体内获取了全长基因组序列,将这些病毒序列与其他病毒进行比较,发现其与蝙蝠 SARS-CoV 相似度为 79.5%,与另一种蝙蝠冠状病毒相似度为 96.0%。然而,COVID-19 的起源仍在调查中。华南农业大学的研究[16]表明,从穿山甲分离的病毒序列与 SARS-CoV-2 相似度高达 99.0%,蝙蝠可能是新冠病毒的天然宿主,而穿山甲可能为该病毒的潜在中间宿主。

2.2　临床特征

SARS-CoV-2 在人类中的传播被认为是接触感染者的上、下呼吸道分泌物及唾液,或不适当的手卫生、1.8 米内的咳嗽和打喷嚏,通过呼吸道和口腔也可能是眼睛进行传播[17]。目前尚不清楚其他体液和分泌物是否具有传染性,但除另有证明,对于感染者的所有体液都应假定其具有传染性。有报道[18]显示,医院内的人传人占感染总数的 41%,而医护人员是主要的被感染群体。早期感染病例鲜有关于儿童的报道,但实际上不仅是成年人,儿童也可感染 SARS-CoV-2[19]。从全国患者的年龄分布来看,各年龄段人群均对新型冠状病毒均没有抵抗能力,只要满足传播条件均可被感染。对全国 4 021 例确诊患者(诊断日期截至 1 月 26 日)的分析也表明各年龄段人群普遍易感,其中 30 ~65 岁患者占 71.45%,10 岁以下儿童患者占 0.35%[9]。老年人和患有哮喘、糖尿病、心脏病等基础疾病的患者感染病毒的风险可能增加,一旦感染 SARS-CoV-2,更易出现严重症状,如急性呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭、感染性休克、心肌损伤甚至死亡[8,19-20]。

被感染的患者暴露后,一般潜伏期为 4 ~10 d,表现为咳嗽、发热、呼吸困难,较少出现肌痛、鼻出血、咽喉痛、头痛、精神错乱、腹泻、恶心和呕吐以及胸痛[8,20-21]。对 COVID-19 患者进行血液学检测,多表现为白细胞异常、淋巴细胞减少、肝酶升高、CRP 升高、D-二聚体升高、血沉升高和贫血[8,20-21]。胸部 CT 和 X 线图像显示多数患者双侧肺受累,有多个实变区和毛玻璃样阴影[21]。

有报道显示,武汉本地感染者的病死率远高于外地感染者[18]。同时,北京感染较轻的患者病情出现好转[22]。2020 年 1 月 29 日,WHO 预估 COVID-19 病死率为 2%,而 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的病死率分别为>10% 和>35%[23]。

3　潜在的直接抗病毒药物治疗方案

目前,尚无预防和治疗 COVID-19 的特效药物。基于 SARS-CoV-2 暴发的巨大挑战,除现有支持性护理(充分休息、提供补液和镇痛药)外[24],还需追溯既往其他冠状病毒暴发的治疗历史,以获得潜在的直接抗病毒治疗方案。有研究表明,SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 具有相同的系统发育特征,尽管它们在遗传学上是不同的[7]。此外,结构分析表明 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 进入体内均会激活血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2,ACE2)受体,但这两种冠状病毒与受体的亲和性尚不明确[16]。通过计算机模拟,发现 SARS-CoV 蛋白酶 3CLPro 与 SARS-CoV-2 蛋白酶同源,提示以上蛋白可能是蛋白酶抑制剂的靶点[25]。因此,用于靶向 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的抗病毒治疗可能为 SARS-CoV-2 治疗提供一些思路。

3.1　利巴韦林

2002 年,很多 SARS 患者(包括第 1 例 SARS 患者)都使用了抗病毒药物利巴韦林和糖皮质激素治疗,但临床疗效仍存在争议。利巴韦林是一种合成的核苷类抗病毒剂,于 1972 年被发现,具有广谱的抗病毒活性,对 DNA 和 RNA 病毒均有抑制作用,通常以雾化形式用于成人和儿童的呼吸道合胞病毒性肺炎的治疗[26]。Lee N 等[27]观察到大多数患者在接受利巴韦林和泼尼松龙治疗后 2 周内体温正常,肺部斑片影消失。然而,利巴韦林的副作用被广泛报道,SARS 患者中,58% 的患者发生低钙血症,61% 的患者出现溶血性贫血,46% 的患者发生低镁血症[26]。此外,利巴韦林联合干扰素在 MERS-CoV 患者中的疗效也欠佳。有研究[28]表明,给予 5 例 MERS-CoV 危重患者口服利巴韦林联合皮下注射 IFN,无患者存活。另一项研究[29]表明,口服利巴韦林联合 IFN 的治疗组 28 d 存活率与对照组(支持治疗与观察组相似)比较差异无统计学意义。因此,无论是 SARS 还是 MERS,利巴韦林的应用均未显示明显获益,不推荐单药治疗,最新的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》[11]诊疗方案中,建议利巴韦林与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用。

3.2　洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦是临床治疗艾滋病的一线用药,主要通过与病毒蛋白酶结合抑制蛋白酶功能。洛匹那韦是有效成分,具有抑制病毒复制的作用,利托那韦发挥辅助作用,本身并没有抗病毒活性,但可阻止洛匹那韦被降解,从而提高洛匹那韦的有效血药浓度[30]。事实上,洛匹那韦/利托那韦在体外被证实可抑制 SARS-CoV 蛋白酶 3CLPro[31]。SARS 患者采用洛匹那韦/利托那韦联合利巴韦林治疗,21 d 后病死率显著低于历史对照的单用利巴韦林治疗组,两组比较差异有统计学意义[32]。洛匹那韦/利托那韦在 MERS 患者中也有获益。有个案报道利巴韦林联合洛匹那韦/利托那韦成功治疗 1 例 64 岁的 MERS 患者[33]。此外,一项关于洛匹那韦/利托那韦对 MERS 患者的临床试验正在研究中,并且是目前唯一正在进行的双盲随机、安慰剂对照试验(NCT02845843)[34]。

洛匹那韦/利托那韦对 SARS 和 MERS 患者的疗效表明,这种组合可能为 SARS-CoV-2 感染患者提供一种潜在的治疗效果。国家卫健委颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》[11]指出,洛匹那韦/利托那韦可试用于新型冠状病毒的抗病毒治疗。洛匹那韦/利托那韦针对 SARS-CoV-2 治疗已进入Ⅳ期随机对照试验(NCT04255017),有望改善患者临床结局。

3.3　瑞德西韦

瑞德西韦是一种核苷类似物,尚未在任何国家获得批准上市。瑞德西韦属于先导药物,进入人体以后需首先被细胞激活,后再抑制病毒的 RNA 聚合酶,从而阻断病毒核糖核酸的复制,发挥抗病毒活性。瑞德西韦本是针对埃博拉病毒研发的药物,在体外显示出很强的抗丝状病毒疗效,后被发现对 SARS、MERS 病毒具有较好的抑制效果[35]。鉴于目前的流行情况,Holshue M L 等[36]对美国首例感染 SARS-CoV-2 的患者静脉使用瑞德西韦,患者第二天临床症状体征明显改善,血氧饱和度恢复至 94% ~96%,且未出现任何不良反应。提示瑞德西韦可有效控制病毒感染,为 SARS-CoV-2 感染患者提供一种潜在的

治疗可能。

两项直接针对 SARS-CoV-2 治疗的临床试验已取得了一定进展,除洛匹那韦/利托那韦的临床试验(NCT04255017)外,瑞德西韦已进入Ⅲ期随机、双盲、安慰剂对照研究(NCT04252664),这些研究可能有助于指导治疗并改善 SARS-CoV-2 患者的临床结局。

3.4 其他抗病毒药物

3.4.1 达芦那韦、阿比多尔 达芦那韦是第二代 HIV-1 蛋白酶抑制剂,2006 年 7 月首次在美国上市,达芦那韦与其他逆转录病毒药物联合应用可治疗 HIV,选择性抑制病毒感染细胞 HIV 编码的 Gag-Pol 多蛋白的裂解,抑制病毒复制发挥疗效[37]。

阿比多尔由苏联开发,是一种广谱抗病毒药物,用于预防和治疗人类甲型流感、乙型流感及流感后并发症,通过嵌入膜脂进而抑制病毒颗粒与内体膜之间及病毒颗粒与质膜之间的膜融合,对许多病毒,如包膜病毒、非包膜病毒、DNA、RNA 等都具有抗病毒活性[38]。李兰娟团队于 2020 年 2 月 4 日宣布达芦那韦与阿比多尔均能有效抑制 SARS-CoV-2,该团队体外细胞实验[39]显示,达芦那韦在浓度 300 μmol/L 时,与未用药组比较,抑制冠状病毒效率达 280 倍;而阿比多尔在浓度 10 ~ 30 μmol/L 时,与未用药组比较,抑制冠状病毒效率达 60 倍。李兰娟团队建议将达芦那韦和阿比多尔列入第六版肺炎诊疗方案,而最新的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》[11]明确指出,阿比多尔可试用于新型冠状病毒的抗病毒治疗。尽管达芦那韦、阿比多尔体外实验结果疗效明显,但在体内的有效性还需进一步验证。

3.4.2 法匹拉韦 法匹拉韦是一种广谱抗病毒药物,于 2014 年 3 月在日本上市,可选择性抑制流感病毒 RNA 聚合酶,用于甲型流感与乙型流感的抗病毒治疗[40]。法匹拉韦除具有抗流感病毒活性外,还可阻断其他 RNA 病毒的复制,包括黄病毒、呼吸道合胞病毒、肠病毒等[40]。国家卫生健康委员会于 2020 年 2 月 4 日召开新闻发布会[41],报道已发现法匹拉韦等一批上市药物具有抗病毒活性,但还需临床试验和动物实验进一步验证。

4 干扰素

当患者细胞遭受病毒袭击后,其自身可分泌和合成一种物质,称为干扰素,可干扰病毒复制、增强细胞抗病毒能力。干扰素分为Ⅰ型和Ⅱ型,宿主自身产生的干扰素及干扰素反应对于控制病毒复制尤为关键[42],也可通过重组干扰素、干扰素诱导剂增强干扰素效应[3]。

在体外和动物模型中,重组干扰素 α 和重组干扰素 β 均可抑制 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的复制,与其他抗病毒药物(利巴韦林、利托那韦、洛匹那韦)的联用已应用于治疗 SARS-CoV 和 MERS-CoV 患者[29]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》[11]明确指出,雾化吸入干扰素 α 可作为抗新型冠状病毒的试用治疗措施,以提高患者呼吸道黏膜的病毒清除疗效。

5 疫苗及抗体

5.1 单克隆抗体

SARS 及 MERS 是全球性的公共卫生威胁,截止目前,尚无针对这两类疾病批准上市的疫苗。单克隆抗体已成功应用于治疗各类疾病,使用中和性单克隆抗体是一种被动免疫治疗方法,是针对新兴病毒的有效预防和治疗剂[43]。目前,多个针对 SARS 及 MERS 的中和性单克隆抗体正进行一项Ⅰ期临床试验,有望治疗新型病毒性疾病。有研究[44]发现首个疗法可能是针对 SARS-CoV-2 表面的刺突蛋白的中和性单克隆抗体。但选择抗体的过程必须严谨,需在细胞模型和动物模型中进行严格测试,确认其可中和 SARS-CoV-2 并预防和治疗感染。

5.2 康复患者血清

基于已康复患者血液来源的免疫疗法可用于治疗包括 SARS 冠状病毒、甲型 H5N1 流感病毒、麻疹病毒等引发的感染[45]。针对 SARS-CoV-2,感染病毒后康复的患者可产生多种高滴度的多克隆抗体,其中一些抗体可能会中和病毒并防止再发感染。可通过捐赠康复者血浆并输注到感染患者体内达到抗病毒效果[9]。截至目前,全国已有较多 COVID-19 康复患者,必要时可提供血浆用于 SARS-CoV-2 感染的治疗。

6 儿童 COVID-19 患者的治疗

浙大儿院发布的《儿童 2019 冠状病毒病(COVID-19)诊疗指南(第二版)》[46]中明确提到,目前尚无儿童 COVID-19 患者使用的有效抗病毒药物。可试用 α-干扰素雾化,具体方案为雾化吸入 IFN-α2b 注射剂:普通型每次 10 万 ~ 20 万 IU/kg,重型每次 20 万 ~ 40 万 IU/kg,2 次/天,疗程 5 ~ 7 d;洛匹那韦/利托那韦片(200 mg/50 mg),体质量 7 ~ 15 kg,推荐剂量(12 mg/3 mg)/kg;体质量 15 ~ 40 kg,推荐剂量(10 mg/2.5 mg)/kg;体质量>40 kg,按成人剂量每次 400 mg/100 mg,每日 2 次使用,疗程 1 ~ 2 周;或可加用利巴韦林静脉输注,每次 10 mg/kg(最大量 500 mg/次),2 ~ 3 次/天。但以上药物的疗效、疗程及安全性尚未明确。

7 小结

短短 20 年,人类经历了 3 次由冠状病毒带来的严重疾病爆发,从 2002 年的 SARS-CoV、2009 年的 MERS-CoV,到最近的 SARS-CoV-2,亟需引起高度关注,识别并消除人畜共患病源是防止新的动物对人类传播事件的首要工作。随着 COVID-19 疫情的蔓延,全世界科学家正积极探索潜在的有效药物,WHO 正协调全球的新型冠状病毒疫苗研发工作,非常时期也出现了各种药物的大胆尝试,但符合新药研发规律及伦理要求,开展科学严谨的临床试验才是药物的试金石。

目前,应对 SARS-CoV-2 疫情最有效的方法仍是早发现、早隔离,讲卫生、做好防护、增强自身免疫力,全国人民上下齐心、众志成城,定能早日攻克病毒难关!

参考文献:

[1] WOO P C, LAU S K, HUANG Y, et al. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2009, 234(10): 1117-1127.

[2] CHAN J F, LAU S K, WOO P C. The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: the "knowns" and "unknowns" [J]. J Formos Med Assoc, 2013, 112(7): 372-381.

[3] ZUMLA A, CHAN J F, AZHAR E I, et al. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(5): 327-347.

[4] BAEZ-SANTOS Y M, ST JOHN S E, MESECAR A D. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds [J]. Antiviral Res, 2015, 115: 21-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.12.015.

[5] CHAFEKAR A, FIELDING B C. MERS-CoV: understanding the latest human coronavirus threat [J]. Viruses, 2018, 10(2): 1-22.

[6] DE WIT E, VAN DOREMALEN N, FALZARANO D, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses [J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(8): 523-534.

[7] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. N Engl J Med, 2020. doi: 0.1056/NEJMoa2001017.

[8] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
[9] 丁香园. 截至2020 年2 月15 日24 时新型冠状病毒感染的肺炎疫情最新情况[DB/OL]. (2020-02-16) [2020-02-17]. https://ncov.dxy.cn/ncovh5/view/pneumonia/2020-02-16.
[10] THE L. Emerging understandings of 2019-nCoV [J]. Lancet, 2020, 395(10221): 311.
[11] 国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[S/OL]. (2020-02-15) [2020-02-16]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml.
[12] WU J T, LEUNG K, LEUNG G M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study [J]. Lancet, 2020, 395(10225): 689-697.
[13] LU H, STRATTON C W, TANG Y W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle [J]. J Med Virol, 2020. doi: 10.1002/jmv.25678.
[14] CHAN J F, YUAN S, KOK K H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 514-523.
[15] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [J]. bioRxiv, 2020. doi: 10.1101/2020.01.22.914952.
[16] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. Lancet, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
[17] Centers for Disease Control and Prevention. How COVID-19 spreads person-to-person [EB/OL]. [2020-03-04]. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html.
[18] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
[19] LI Q, GUAN X, WU P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. N Engl J Med, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
[20] CHEN R, CHEN J, MENG Q T. Chest computed tomography images of early coronavirus disease (COVID-19) [J]. Can J Anaesth, 2020. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2000097.
[21] Centers for Disease Control and Prevention. CDC-interim clinical guidance for management of patients with confirmed 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection [EB/OL]. [2020-02-01]. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html.
[22] CHANG D, LIN M, WEI L, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside WUHAN, China [J]. JAMA, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1623.
[23] SONG Z, XU Y, BAO L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight [J]. Viruses, 2019, 11(1): 59.
[24] 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.
[25] MARTIN J S. Homology models of the papain-like protease PLpro from coronavirus 2019-nCoV [EB/OL]. [2020-02-06]. http://www.martinstoermer.com/.
[26] KNOWLES S R, PHILLIPS E J, 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.
[27] LEE N, HUI D, WU A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [J]. N Engl J Med, 2003, 348(20): 1986-1994.
[28] AL-TAWFIQ J A, MOMATTIN H, DIB J, et al. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study [J]. Int J Infect Dis, 2014, 20: 42-46. doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.003.
[29] OMRANI A S, SAAD M M, BAIG K, 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(11): 1090-1095.
[30] CVETKOVIC R S, GOA K L. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection [J]. Drugs, 2003, 63(8): 769-802.
[31] WU C Y, JAN J T, MA S H, et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(27): 10012-10017.
[32] 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.
[33] KIM U J, WON E J, KEE S J, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome [J]. Antivir Ther, 2016, 21(5): 455-459.
[34] ARABI Y M, ASIRI A Y, ASSIRI A M, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial [J]. Trials, 2020, 21(1): 8.
[35] AGOSTINI M L, ANDRES E L, SIMS A C, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease [J]. mBio, 2018, 9(2): e00221-e00218.
[36] 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. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
[37] MALLOLAS J. Darunavir stands up as preferred HIV protease inhibitor [J]. AIDS Rev, 2017, 19(2): 105-112.
[38] PECHEUR E I, BORISEVICH V, HALFMANN P, et al. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses [J]. J Virol, 2016, 90(6): 3086-3092.
[39] 李鹤, 谭晓川, 姜栋, 等. 冠状病毒及其治疗药物研究进展[J/OL]. 中国药学杂志, 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.r.20200212.2010.004.html.
[40] DELANG L, ABDELNABI R, NEYTS J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses [J]. Antiviral Res, 2018, 153: 85-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
[41] 国家卫生健康委员会. 2020 年2 月4 日新闻发布会[R/OL]. (2020-02-04) [2020-02-15]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/xwdt/202002/35990d56cfcb43f4a70d7f9703b113c0.shtml.
[42] SAMUEL C E. Antiviral actions of interferons [J]. Clin Microbiol Rev, 2001, 14(4): 778-809.
[43] HAN H J, LIU J W, YU H, et al. Neutralizing monoclonal antibodies as promising therapeutics against Middle East respiratory syndrome coronavirus infection [J]. Viruses, 2018, 10(12): 680.
[44] CASADEVALL A, PIROFSKI L A. The Ebola epidemic crystallizes the potential of passive antibody therapy for infectious diseases [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(4): e1004717.
[45] MIRE C E, GEISBERT J B, AGANS K N, et al. Passive immunotherapy: assessment of convalescent serum against Ebola virus makona infection in nonhuman primates [J]. J Infect Dis, 2016, 214(suppl 3): S367-S374.
[46] 陈志敏, 傅君芬, 舒强, 等. 儿童2019 冠状病毒病(COVID-19)诊疗指南(第二版)[J/OL]. 浙江大学学报(医学版), 2020. http://kns.cnki.net/ kcms/detail/33.1248.R.20200225.1518.002.html.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-02-20)