novel coronavirus infection in China [J]. BMJ, 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974.
[13] ZHU H P, WANG L, FANGET C Z, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia [J]. Translational Pediatrics, 2020, 19(1): 51-60.
[14] CHEN H J, GUO J J, WANG C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records [J]. Lancet, 2020. doi: http://doi.org//10.1016/s0140-6736(20)30360-3.
[15] 中华医学会儿科学分会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童 2019 新型冠状病毒感染的诊断与防治建议(试行第一版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3): E004.
[16] 申昆玲. 儿童 SARS 的研究进展[J]. 小儿急救医学, 2003(4): 262-266.
[17] SCHWARTZ D A, GRAHAM A L. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections [J]. Viruses, 2020, 12(2). doi: 10.3390/v12020194.
[18] MAXWELL C, MCGEER A, TAI K F, et al. SOGC Clinical Practice Guideline. management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable severe acute respiratory syndrome (SARS). No. 225, April 2009 [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 107(1): 82-86.
[19] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 围生新生儿期呼吸道病毒感染管理工作流程导图专家建议[J]. 中国循证儿科杂志, 2020. doi: 10.3969j.issn.1673-5501.2020.01.000.
[20] 中国医师协会新生儿科医师分会, 中国妇幼保健协会新生儿保健专业委员会, 中华医学会围产医学分会, 等. 新生儿科 2019 新型冠状病毒感染防控专家建议[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(2): 80-84.
[21] 中国人民解放军儿科学专业委员会. 新型冠状病毒感染流行期间 NICU 的应急准备方案[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 91-95.
[22] 李芳, 史源. 新生儿 2019 新型冠状病毒感染防控共识方案要点解析[J/OL]. 重庆医学, 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200213.1614.011.html.
[23] 漆洪波, 陈敦金, 冯玲, 等. 新型冠状病毒感染孕产妇分娩期需要注意的问题[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(2): E001.

(编辑:梁颖文)
(收稿日期:2020-02-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.04.016

· 综述 ·

儿童新型冠状病毒肺炎治疗药物研究进展

翁灏博,易岂建(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2020)04-0048-04

Process of Drug Therapy in Children with Corona Virus Disease 2019

Weng Haobo, Yi Qijian (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing* 400014, *China*)

2019 年 12 月,湖北省武汉市出现首批病因不明的肺炎患者,后经证实,该肺炎系一种病源尚未明确的新型冠状病毒[1]。2020 年 1 月 12 日,世界卫生组织(WHO)将该新型冠状病毒命名为 2019 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus disease,2019-nCoV),后根据病毒命名原则正式改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),而由该病毒感染引起的疾病被称为新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019,COVID-19)。

冠状病毒家族是一类高度保守性的正链 RNA 病毒,可感染呼吸道、消化道、肝脏、中枢神经系统等组织器官。冠状病毒的宿主广泛,包括多种哺乳动物及人类[2]。SARS-CoV-2 属于 β 类冠状病毒,在基因组序列上与 SRAS 冠状病毒(SARS-CoV)具有高达 79.5% 的同源性[3]。SARS-CoV-2 可编码产生 4 种非结构蛋白,包括 3-糜蛋白酶样蛋白酶(3-chymotrypsin-like protease,3CLpro)、木瓜样蛋白酶(papain-like protease,PLpro)、解旋酶(helicase)、依赖 RNA 的 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase,RdRp),以及 1 种结构性蛋白刺突蛋白(spike glycoprotein)。4 种非结构蛋白参与了 SARS-CoV-2 的生命周期,对病毒的复制具有重要意义[2]。而刺突糖蛋白是 SARS-CoV-2 能够与血管紧张素转换酶Ⅱ型(ACE2)受体结合的关键结构。SARS-CoV-2 通过结合 ACE2 受体,侵入支气管上皮细胞及肺泡Ⅱ型细胞,从而导致呼吸道症状[4]。

SARS-CoV-2 具有较强的传染性,可在人与人之间传播。根据 WHO 的报道,截至 2020 年 2 月 19 日已经造成数万例感染,多达 25 个国家报道确诊病例。目前儿童感染例数远低于成人,但同样是 SARS-CoV-2 易感人群。由于儿科用药与成人

作者简介:翁灏博(1994.12-),男,硕士,主要从事小儿心血管疾病研究,E-mail: 895103923@qq.com。
通讯作者:易岂建(1966.06-),男,博士,主任医师,主要从事小儿心血管疾病研究,E-mail: qjyi2003@hotmail.com。

存在一定差异，部分药物无法在儿童中使用，加大了儿童 COVID-19 治疗难度。如何有效地治疗 COVID-19 患儿，对于疫情的防控同样具有十分重要的意义。因此，本文归纳总结了可能作为治疗儿童 COVID-19 的候选药物，旨在为 COVID-19 患儿的临床治疗提供参考。

1 抗病毒药物

1.1 核酸合成抑制剂

核酸合成抑制剂是一类腺嘌呤或鸟嘌呤衍生物形式的核苷类似物，通过与 RdRp 结合，达到抑制 RNA 病毒核酸合成的目的。这类药物常具有较广的抗病毒谱，其中也包含了感染人类的冠状病毒[2]。

1.1.1 法匹拉韦（favipiravir） 法匹拉韦是一种鸟嘌呤衍生物，其在细胞内磷酸化作用形成的活性形式可被 RdRp 识别结合，并抑制 RdRp 的活性，从而达到抑制 RNA 病毒增殖的作用[5]。法匹拉韦最初被用于抗流感病毒治疗，但由于其具有较广的抗病毒谱，也应用于治疗埃博拉病毒（Ebola）、沙粒病毒（arenaviruses）、布尼亚病毒（bunyaviruses）及丝状病毒（filoviruses）等[5]。一项体外试验表明，法匹拉韦具有抑制 SARS-CoV-2 的作用[6]。法匹拉韦与干扰素-α（interferon-α）联用（ChiCTR2000029600）、法匹拉韦与巴洛沙韦玛波西酯（baloxavir marboxil）联用（ChiCTR2000029544）的两项用于治疗 COVID-19 的临床试验正在进行。

一项关于法匹拉韦治疗儿童埃博拉病毒感染的研究[7]表明，12 个月的儿童已具备完善的法匹拉韦代谢途径所需的酶，使法匹拉韦在>1 岁儿童中的使用具有可能性。同时，另一项临床试验（NCT02329054）[8]提示儿童对于法匹拉韦具有较好的耐受性。因此，鉴于法匹拉韦抗病毒谱广，且儿童对其具有良好的耐受性，法匹拉韦在儿童 COVID-19 治疗方面存在巨大的潜能。

1.1.2 利巴韦林（ribavirin） 利巴韦林是一类鸟嘌呤衍生物，主要用于治疗丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）和呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus，RSV）[9]。利巴韦林可用于儿童下呼吸道 RSV 感染治疗，与长效干扰素联合应用可治疗 HCV 患儿[10-11]。此外，利巴韦林被证实具有抑制严重急性呼吸综合征相关冠状病毒（SARS-CoV）和中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）增殖的作用[12]，而由于 SARS-CoV、MERS-CoV 与 SARS-CoV-2 在基因组上具有高度同源性[2]，因此利巴韦林具备作为治疗 COVID-19 药物的潜能。但利巴韦林可导致血红蛋白、红细胞、白细胞下降等副作用，在儿童中的使用还需谨慎。一项应用利巴韦林治疗儿童手足口病的临床研究表明，利巴韦林与干扰素联用可有效降低副作用发生率[13]。基于以上证据，利巴韦林用于儿童 COVID-19 的治疗具有一定可行性，但其疗效及合理治疗方案仍需相关临床研究进一步验证。

1.1.3 瑞德西韦（remdesivir） 瑞德西韦是一种腺苷核苷酸类似物，最初旨在治疗埃博拉病毒感染患者[14]。在体外试验和动物试验中，瑞德西韦表现出有效的抗 SARS-CoV 和抗 MERS-CoV 的能力，可明显减少肺部病毒载量，改善临床症状及呼吸功能[14-15]。此外，一项近期的体外试验表明，瑞德西韦与氯喹（chloroquine）可在低浓度下［瑞德西韦（EC_{50} = 0.77 μM，CC_{50} >100 μM，SI>129.87）；氯喹（EC_{50} = 1.13 μM，CC_{50} >100 μM，SI>88.50）］有效抑制 SARS-CoV-2 增殖[6]。此外，一位美国 COVID-19 患者在接受瑞德西韦治疗后，临床症状明显改善[16]。目前，瑞德西韦正处于Ⅲ期临床试验，且瑞德西韦用于 COVID-19 治疗的临床试验仍在进行。而瑞德西韦用于儿童抗病毒治疗的安全性和有效性尚不明确，对于儿童的毒副作用知之甚少。

1.2 蛋白酶抑制剂

1.2.1 洛匹那韦/利托那韦（lopinavir/ritonavir，LPV/r） LPV/r 是一种化合蛋白酶抑制类抗病毒药物，主要抗病毒成分为洛匹那韦，利托那韦则通过抑制肝脏代谢作用提高洛匹那韦血药浓度[17]。LPV/r 最初被用于治疗艾滋病（HIV），也被用于治疗冠状病毒感染[18]。目前，LPV/r 治疗冠状病毒的机制尚不明确，可能与 LPV/r 抑制冠状病毒中的 3CLpro 有关。一项体外试验显示，LPV 仅 4 mg/mL 便可有效抑制 SARS-CoV 增殖[18]，且 LPV/r 可改善 SARS 患者临床转归，降低病死率和气管插管需求[19]。由于 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 基因组具有高度同源性，且在编码 3CLpro 蛋白等核心酶的转录区域相似性更高。因此，LPV/r 可能是一种有效的抗 SARS-CoV-2 蛋白酶抑制类药物。LPV/r 在儿童中常被用于抗 HIV 治疗，其副作用主要为影响代谢系统，引发高脂血症[20]。在欧洲，LPV/r 被推荐作为 2 岁以上儿童抗 HIV 治疗的首选蛋白酶抑制类药物[21]。Oldfield V 等[22]也证实 LPV/r 对婴幼儿和儿童具有较高的安全性及抗病毒效力。因此，LPV/r 在治疗 COVID-19 患儿方面，具有巨大的潜力和良好的安全性。

1.2.2 地瑞那韦（darunavir，DRV） DRV 是第二代蛋白酶抑制剂，也是 HIV 治疗的一线用药。在特殊人群用药方面，如孕妇和儿童，DRV 被证实具有较高安全性和有效性[23]。在体外实验中，李兰娟团队发现 DRV 在 300 μmol/L 下可显著抑制病毒增殖。但目前尚缺乏 DRV 治疗 COVID-19 的体内试验结果。DRV 能否作为儿童 COVID-19 患者的治疗药物选择，还需进一步的临床研究验证。

1.3 Griffithsin

Griffithsin 是一种从红藻中提取的高效广谱抗病毒凝集素，可与病毒表面各类糖蛋白结合，包括 SARS-CoV-2 上的刺突糖蛋白[24]。刺突糖蛋白是 SARS-CoV-2 与 ACE2 受体结合的关键结构，对于 SARS-CoV-2 侵入支气管上皮细胞和肺泡细胞至关重要[4]。Griffithsin 与刺突糖蛋白结合可阻止 SARS-CoV-2 侵入细胞，达到抗病毒作用。目前，Griffithsin 仍处于临床试验阶段，其对于 COVID-19 患儿的治疗效果及安全性仍需验证。

1.4 干扰素（interferon，IFN）

IFN 具有高效的抗病毒效能，临床用于抗冠状病毒的干扰素为 IFN-α 与 IFN-β[25]。IFN-α2a/2b 也被用于 HBV 与 HCV 的治疗[26-27]。IFN-α2b 雾化吸入被推荐作为儿童 COVID-19 的治疗方案，用法用量为普通患儿 1 次/天，每次 10 万 ~20 万 IU/kg，重症患儿 2 次/天，每次 20 万 ~40 万 IU/kg，疗程 5 ~7 d[28]。

1.5 小分子药物

氯喹和瑞德西韦联用可有效抑制 SARS-CoV-2 增殖[6]。此外，氯喹针对 COVID-19 患者的一项非随机对照试验正在进行（ChiCTR2000029609）。氯喹对于儿童在造血系统方面的影响较其他抗疟疾药物小[29]，是一种适合应用于儿童的药物。在治疗 COVID-19 患儿方面，具有一定潜力。

1.6 阿比多尔（arbidol，ARB）

ARB 对包膜和非包膜病毒均有抗病毒活性。ARB 能干扰病毒表面的融合糖蛋白，同时抑制网格蛋白介导的细胞内吞作用，从而阻止病毒进入宿主细胞，抑制病毒增殖[30]。在体外细

胞试验中,ARB 被证实具有抗 SARS-CoV 的作用[31]。李兰娟团队的研究表明,在 10 ~ 30 μmol/L 浓度下 ARB 可有效抑制 SARS-CoV-2 增殖[32]。此外,ARB 也被用于治疗儿童流感和急性呼吸道病毒感染,其有效性和安全性较高[33],是治疗儿童 COVID-19 的候选药物之一。目前对于 ARB 治疗 COVID-19 患者的临床研究仍在进行。

2　抗体治疗

抗体是机体产生用于抵抗病原体感染的重要手段,外来入侵的病原体将激发机体的特异性免疫应答。传统疫苗的研制也是基于此原理,将灭活的病毒颗粒注入体内,引发机体产生特异性抗体,以达到预防病毒感染的目的[34]。病毒表面往往存在多种蛋白,因此机体所产生的特异性抗体也是多种的。针对阻止病毒进入宿主细胞的抗体,被称为中和性抗体[35]。在 COVID-19 中,针对刺突糖蛋白所产生的抗体便是中和性抗体[34],这些抗体能够与病毒表面刺突蛋白结合,阻断刺突蛋白与 ACE2 结合,从而阻止病毒进入细胞[35]。但 SARS-CoV-2 表面还存在胞膜蛋白及其他膜蛋白,这类抗原产生的抗体无法直接阻止病毒侵入细胞,需通过介导巨噬细胞等免疫细胞对病毒颗粒进行吞噬,达到抗病毒目的[36]。这一过程在病毒感染早期的确起到了清除病毒、保护机体的作用,但由于病毒自身存在逃逸机制,以及病毒过度刺激巨噬细胞引发的细胞因子风暴,可导致过强的炎症反应造成组织器官损伤[37]。在感染中晚期,这类非中和性抗体可能对机体起到负面效果。因此,在使用抗体类制剂治疗 COVID-19 时,应谨慎选择抗体种类,针对刺突糖蛋白的单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAb)是不错的选择。在 MEARS 的治疗中,mAb 也被证实是一种有效的抗病毒治疗手段[36]。

恢复期患者血浆主要用于治疗缺乏疫苗或特异性药物的严重病毒感染。此疗法在 SRAS、MEARS 等病毒感染中被证实存在一定疗效[38]。国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》也提到可采用恢复期患者血浆对有高炎症反应的危重患者进行救治。目前对于儿童 COVID-19 患者使用恢复期患者血浆的报道仍比较缺乏,鉴于儿童免疫系统正处于发育阶段,注入恢复期血浆可能存在一定风险,特别是非中和性抗体可能诱导的细胞因子风暴给机体带来的损伤。因此,在抗体类制剂治疗 COVID-19 患儿中,mAb 可能是一种比较安全、可行的选择,但仍需相应的临床研究来验证其疗效和安全性。

3　传统中药

莲花清瘟胶囊是一种主要用于病毒性呼吸系统疾病治疗的中药制剂,抗病毒谱广和抑菌效能强,具有清热解毒、止咳化痰的功效[39-40]。莲花清瘟胶囊也被用于治疗 SARS 和 MERS,且被列入《中东呼吸综合征病例诊疗方案(2015 年版)》[41]。此外,一项纳入 42 例患者的 COVID-19 临床研究发现,常规治疗联合莲花清瘟胶囊可明显改善发热、咳嗽、咳痰、气促等临床症状[42]。另一种中药制剂疏风解毒胶囊与阿比多尔、洛匹那韦/利托那韦联用,被证实对治疗 COVID-19 患者具有一定效果[43]。

在此次暴发的 COVID-19 治疗中,中药制剂常与其他药物联合应用于抗病毒治疗,单独应用中药的临床研究较少。基于这一点,无法证实中药是否对 COVID-19 具有明确疗效。此外,由于儿童肝脏等各器官处于发育阶段,对于药物的代谢能力较差,中药毒副作用远高于成人。因此,在儿童中应在控制用量和疗程的前提下,将中药作为一种辅助手段用于 COVID-19 的治疗。

4　小结

以武汉为中心爆发的 COVID-19 已造成数以万计的感染,波及世界各国。儿童作为特殊人群,在目前 COVID-19 治疗尚无特效药的情况下,如何选择安全、有效的治疗药物,是一个亟待解决的难题。本文基于 SARS-CoV-2 感染宿主细胞的机制及其与 SARS-CoV 基因组具有高度同源性的特征,归纳总结了可能作为治疗儿童 COVID-19 的候选药物。其中,法匹拉韦、利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦、地瑞那韦、氯喹和阿比多尔等药物是目前治疗 COVID-19 较好的选择。上述药物在儿童中的使用安全性具有一定保障,但其用于治疗儿童 COVID-19 的疗效还需进一步临床试验进行佐证。瑞德西韦、Griffithsin 等尚处于临床试验阶段的药物,用于治疗儿童 COVID-19 的安全性、有效性还有待验证。此外,IFN-α2b 可被用于 COVID-19 患儿的雾化吸入治疗。单克隆中和性抗体和恢复期患者血浆也具有治疗 COVID-19 的潜力。中药制剂如莲花清瘟胶囊和疏风解毒胶囊在注意用量和疗程的前提下,可作为一种辅助治疗。

在此次暴发的 COVID-19 中,儿童的感染例数远低于成人,且发病较分散,难以进行大规模临床试验,对于制定儿童 COVID-19 治疗方案较为不利。由于儿童免疫系统正处于发育阶段及其对药物的耐受性等因素,不能完全照搬成人的治疗方案。因此,还需加强多中心大样本的联合试验,进一步验证抗病毒药物在儿童 COVID-19 使用中的有效性和安全性,以制定更可靠、安全的儿童 COVID-19 治疗方案。

参考文献:

[1] 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.

[2] 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.

[3] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. Nature, 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

[4] CUI J, LI F, SHI Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(3): 181-192.

[5] FURUTA Y, KOMENO T, NAKAMURA T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase [J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2017, 93(7): 449-463.

[6] 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. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.

[7] TAYAMA Y, MIYAKE K, SUGIHARA K, et al. Developmental changes of aldehyde oxidase activity in young Japanese children [J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(4): 567-572.

[8] BOUAZZA N, TRELUYER J M, FOISSAC F, et al. Favipiravir for children with Ebola [J]. Lancet, 2015, 385(9968): 603-604.

[9] HOFMANN W P, HERRMANN E, SARRAZIN C, et al. Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms [J]. Liver Int, 2008, 28(10): 1332-1343.

[10] VENTRE K, RANDOLPH A G. Ribavirin for respiratory syncytial

virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children [J]. The cochrane database of systematic reviews, 2007, 2 (1): CD000181. doi: 10.1002/14651858.CD000181.pub3.
[11] HABER B, ALONSO E, PEDREIRA A, et al. Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis C virus infection [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(1): 89-94.
[12] ARABI Y M, 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: A4054.
[13] 孙贺. 儿童手足口病接受干扰素与利巴韦林治疗的疗效观察[J/OL]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(75): 70-71.
[14] 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.
[15] 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): e00221-18.
[16] 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.
[17] CORBETT A H, LIM M L, KASHUBA A D M. Kaletra (lopinavir/ritonavir) [J]. Ann Pharmacother, 2002, 36(7-8): 1193-1203.
[18] CHU C M, CHENG V C C, HUNG I F N, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. Thorax, 2004, 59(3): 252-256.
[19] 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.
[20] MARTINEZ B L, RIORDAN F A I. Novel strategies in the use of lopinavir/ritonavir for the treatment of HIV infection in children [J]. HIV AIDS (Auckl), 2010, 2: 59-67. doi: 10.2147/hiv.s6616.
[21] KLINE M W, RUGINA S, ILIE M, et al. Long-term follow-up of 414 HIV-infected Romanian children and adolescents receiving lopinavir/ritonavir-containing highly active antiretroviral therapy [J]. Pediatrics, 2007, 119(5): e1116-e1120.
[22] OLDFIELD V, PLOSKER G L. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection [J]. Drugs, 2006, 66(9): 1275-1299.
[23] MALLOLAS J. Darunavir stands up as preferred HIV protease inhibitor [J]. AIDS Rev, 2017, 19(2): 105-112.
[24] LEE C. Griffithsin, a highly potent broad-spectrum antiviral lectin from red algae: from discovery to clinical application [J]. Mar Drugs, 2019, 17(10): 567.
[25] 宋杲, 成梦群, 魏贤文, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)治疗药物体内外研究及药物研发进展[J/OL]. 病毒学报, 2020. [2020-02-26]. https://doi.org/10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003646.
[26] JINATO T, CHUAYPEN N, POOMIPAK W, et al. Original research: analysis of hepatic microRNA alterations in response to hepatitis B virus infection and pegylated interferon alpha-2a treatment [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241(16): 1803-1810.
[27] TAMAI H, IDA Y, KAWASHIMA A, et al. Simeprevir-based triple therapy with reduced doses of pegylated interferon α-2a plus ribavirin for interferon ineligible patients with genotype 1b hepatitis C virus [J]. Gut Liver, 2017, 11(4): 551-558.
[28] CHEN Z M, FU J F, SHU Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus [J]. World J Pediatr, 2020. doi: 10.1007/s40273-013-0059-0.
[29] ZIERING C L, RABINOWITZ L G, ESTERLY N B. Antimalarials for children: indications, toxicities, and guidelines [J]. J Am Acad Dermatol, 1993, 28(5 Pt 1): 764-770.
[30] BLAISING J, LÉVY P L, POLYAK S J, et al. Arbidol inhibits viral entry by interfering with clathrin-dependent trafficking [J]. Antiviral Res, 2013, 100(1): 215-219.
[31] 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.
[32] 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. [2020-02-26]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.r.20200212.2010.004.html.
[33] BULGAKOVA V A, POROMOV A A, GREKOVA A I, et al. Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups [J]. Ter Arkh, 2017, 89(1): 62-71.
[34] WANG Q, WONG G, LU G, et al. MERS-CoV spike protein: targets for vaccines and therapeutics [J]. Antiviral Res, 2016, 133: 165-177. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.07.015.
[35] PASCAL K E, COLEMAN C M, MUJICA A O, et al. Pre- and postexposure efficacy of fully human antibodies against Spike protein in a novel humanized mouse model of MERS-CoV infection [J]. Proceedings of the national academy of sciences, 2015, 112(28): 8738-8743.
[36] 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.
[37] LIU Q, ZHOU Y H, YANG Z Q. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy [J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(1): 3-10.
[38] 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-S74.
[39] ZHAO P, YANG H Z, LV H Y, et al. Efficacy of Lianhuaqingwen capsule compared with oseltamivir for influenza A virus infection: a meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. Altern Ther Health Med, 2014, 20(2): 25-30.
[40] DING Y, ZENG L, LI R, et al. The Chinese prescription lianhua-qingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 130.
[41] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中东呼吸综合征病例诊疗方案(2015 年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2015, 5(5): 352-354.
[42] 姚开涛, 刘明瑜, 李欣, 等. 中药连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, 2020. [2020-02-26]. https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201099.
[43] WANG Z, CHEN X, LU Y, et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment [J]. Biosci Trends, 2020. doi: 10.5582/bst.2020.01030.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2020-02-19 修回日期:2020-02-24)