doi: https://doi. org/10. 1101/2020. 02. 17. 951848. https://www. biorxiv. org/content/10. 1101/2020. 02. 17. 951848v1.
[11] XU Z, SHI L, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. The lancet respiratory medicine, 2020. doi: 10. 1016/s2213-2600(20)30076-x.
[12] ZHAO Y, ZHAO Z X, WANG Y J, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov [J]. bioRxiv, 2020. doi: https://doi. org/10. 1101/2020. 01. 26. 919985.
[13] KUBA K, IMAI Y, RAO S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury [J]. Nat Med, 2005, 11(8): 875-879.
[14] ZHANG J J, DONG X, CAO Y Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China [J]. Allergy, 2020. doi: 10. 1111/all. 14238.
[15] IMAI Y, KUBA K, RAO S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure [J]. Nature, 2005, 436 (7047): 112-116.
[16] DIAO B, WANG C H, TAN Y J, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. medRxiv, 2020. doi: https://doi. org/10. 1101/2020. 02. 18. 20024364.
[17] YANG X B, YU Y, XU J Q, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J/OL]. Lancet Respiratory Medicine, 2020. doi: https://doi. org/10. 1016/ S2213-2600(20)30079-5. https://www. thelancet. com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext.
[18] Anti-2019-nCoV Volunteers, LI Z, WU M, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients [J/OL]. medRxiv, 2020. doi: https://doi. org/10. 1101/2020. 02. 08. 20021212. https://www. medrxiv. org/content/10. 1101/2020. 02. 08. 20021212v1.

(编辑:梁颖文)
(收稿日期:2020-02-24)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 04. 014

· 综述 ·

儿童 2019 冠状病毒病抗病毒药物治疗选择与思考

唐雨一　综述,刘恩梅　审校 (重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床研究中心,重庆　400014)

[中图分类号]R725. 1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2020)04-0042-04

Selection and Consideration of Antiviral Therapy for Corona Virus Disease 2019 in Children

Tang Yuyi, Liu Enmei (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing* 400014, *China*)

2019 年末,中国湖北省武汉市出现一组不明原因肺炎病例,并在全国乃至世界范围内迅速蔓延,随后被证实是由一种新型冠状病毒引起。2020 年 2 月 11 日,国际病毒分类委员会宣布其正式分类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)。世界卫生组织(WHO)同日宣布,由这一病毒导致的疾病的正式名称为 2019 冠状病毒病(COVID-19)[1]。截至北京时间 2020 年 2 月 19 日 24 时,全国共 31 个省累计报告确诊 74 576 例,儿童确诊病例最小年龄仅出生 30 h[2]。儿童患者多以发热、咳嗽为主要表现,与成人相比病情更轻,但也有危重型病例报道[3]。目前对于 SARS-CoV-2 的认识尚不全面和深入,且尚无预防和治疗的特效药物,临床上大多以经验性治疗、支持治疗和控制并发症为主。本文结合 SARS-CoV-2 的特性与临床实践提出儿童新型冠状病毒感染的抗病毒药物治疗选择与未来研发思考。

1　SARS-CoV-2 的特性

冠状病毒是一种有包膜的单股正链 RNA 病毒,其得名来自于病毒脂质层外面分布的由棘突蛋白(S 蛋白)构成的日冕状突起。根据基因组和血清学特征,冠状病毒可以分为 α、β、γ 和 δ 四个属[4]。HCoV-229E 和 HCoV-NL63 属于 α 属冠状病毒,HCoV-OC43、HCoV-HKU1、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)和 SARS-CoV-2 均为 β 属冠状病毒。SARS-CoV 和 MERS-CoV 曾在世界范围内引起致病性的暴发流行,而 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-HKU1、HCoV-NL63 在免疫能力强的个体中普遍存在,通常仅引起轻微的感冒症状[5]。本次 SARS-CoV-2 的流行是由于冠状病毒发生抗原性变异所致,人群缺少对变异病毒株的免疫力,因此人群普遍易感。目前认为 SARS-CoV-2 主要传播途径是通过呼吸道飞沫和密切接触传播,儿童患者多因与感染者或无症状隐性感染者密切接触而患病[6]。基因组研究表明,SARS-CoV-2 与 SARS-CoV、MERS-CoV 的全基因组对比有 79% 和 50% 的序列相似性,且 SARS-CoV-2 的 S 蛋白与 SARS-CoV 的 S 蛋白在受体结合域上具有几乎相同的三维结构,SARS-CoV-2 也通过 S 蛋白与宿主细胞表面的血管紧张素转化酶 2(ACE2)结合而感染细胞[7-8]。

2　现有 COVID-19 的抗病毒药物分类与药理作用

目前针对 COVID-19 可能有效的抗病毒药物主要包括干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、瑞德西韦、氯喹与羟氯喹、阿比多尔及恢复期血浆,各类药物的作用机制及相关特性见表 1。

作者简介:唐雨一(1997. 08-),女,硕士在读,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: tyy792567@163. com。

表 1 现有治疗 COVID-19 的抗病毒药物种类与药理作用

药物名称	作用机制	给药途径	不良反应
干扰素	诱导机体干扰素刺激基因(ISG)的表达,与病毒基因启动子结合,对病毒转录翻译过程进行调节,增强机体体液免疫活性,诱导抗病毒分子在细胞间传递[9]	注射、吸入[a]	血红蛋白下降、氨基转移酶及淀粉酶升高等[10][b]
洛匹那韦/利托那韦	洛匹那韦是蛋白酶抑制剂,通过与病毒蛋白酶结合从而抑制病毒的自我切割和组装,使病毒不成熟并丧失传染性;利托那韦通过抑制肝药酶代谢而提高血液中洛匹那韦的浓度,具有协同促进作用[11]	口服	腹泻、呕吐、皮疹、肝功能损害等[c]
利巴韦林	核苷类广谱抗病毒药,抑制肌苷酸-5-磷酸脱氢酶的合成进而阻止病毒 DNA 或 RNA 的复制[12]	注射、口服、吸入	中性粒细胞减少、溶血性贫血、电解质紊乱等[d]
瑞德西韦	腺苷类似物,抑制 RNA 依赖的 RNA 聚合酶活性进而抑制病毒核酸复制或表达	注射	暂不明确
氯喹/羟氯喹	干扰 S 蛋白受体 ACE2 的糖基化末端,降低病毒与靶细胞的亲和力;提高病毒/细胞融合所需的内体 pH 值,阻止病毒从内体释放[13];免疫调节作用,阻断 TNF-α、IL-6、IFN-γ 的产生[14]	口服	视网膜损害、皮疹、脱发、胃肠道紊乱等[e]
阿比多尔	膜融合抑制剂,嵌入膜脂中进而抑制病毒颗粒与质膜之间以及病毒颗粒与内体膜之间的膜融合;诱导干扰素的产生和调节机体的免疫活性[15]	口服	恶心、腹泻、头晕、氨基转移酶升高等
恢复期血浆	利用 COVID-19 已康复患者血浆中含有针对病原体的特异性抗体,属于被动免疫疗法	注射	存在引起自身免疫反应的风险[16]

注:a. 儿童需注意雾化吸入引起的刺激性咳嗽,可能加重感染风险[17]。b. 儿童肌肉注射常见低热和流感样症状群;干扰素-α 可能造成新生儿不良反应,不建议新生儿病例使用[17]。c. 儿童时期尤其是婴幼儿,对经肝代谢的药物更为敏感,注意密切监护肝功能指标[18]。d. 儿童常见发热、头痛、中性粒细胞减少症、疲劳、厌食、注射部位皮疹、呕吐,大剂量使用可以引起溶血性贫血[11]。e. 氯喹对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症患者易引发溶血性贫血,用药前注意仔细询问家族史

2.1 干扰素

干扰素(interferon, IFN)是机体细胞对病毒感染或各种生物诱生作用反应产生并分泌的一类具有多种生物活性的糖蛋白,因能够干扰病毒的复制而得名。根据干扰素蛋白质的一级结构不同分为 3 型,分别为Ⅰ型(IFN-α 和 INF-β)、Ⅱ型(IFN-γ)和Ⅲ型(IFN-λ)。目前临床上常用的为 IFN-α,主要用于治疗慢性病毒性肝炎,在毛细支气管炎、呼吸道合胞病毒性肺炎的治疗中也具有积极意义。有学者对 SARS 患者给予糖皮质激素联合 IFN-α 治疗,相比于仅使用糖皮质激素的对照组,IFN 组患者的住院时间、X 线胸片好转时间和对激素的需求量明显减少[19]。OMRANI A S 等[20]进行的队列研究中对 MERS 患者在吸氧、通气等支持治疗的基础上给予利巴韦林和 IFN-α 治疗,结果在 14 d 生存率上较对照组明显提升。

2.2 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)商品名为克立芝,是由洛匹那韦和利托那韦组成的复合制剂,广泛应用于治疗艾滋病。由于该药主要作用于病毒感染的细胞内子代病毒生成的最后环节,并不能阻止病毒进入细胞,提示该药抗病毒效果主要体现在早期应用[11]。多项体内、体外试验证明洛匹那韦/利托那韦对 MERS-CoV、SARS-CoV 的抑制作用。一项研究表明,在狨猴动物模型中,洛匹那韦/利托那韦联用 IFN-β1b 较对照组明显降低狨猴的 MERS 感染率[21]。Chan K S 等[22]对一组 SARS 患者的队列研究中发现,在标准治疗基础上早期给予洛匹那韦/利托那韦的患者比仅给予标准治疗的患者的病死率、插管率及激素用量显著降低,而在病程后期使用洛匹那韦/利托那韦则无明显变化。因此,在疾病早期的病毒复制期,体内达到最高病毒载量之前,早期应用有效的抗病毒药物,可能对减轻随后的免疫病理损伤及激素用量有积极意义。

2.3 利巴韦林

利巴韦林(ribavirin)已在临床证实对流感、副流感、腺病毒及呼吸道合胞病毒有确切疗效[12]。在 SARS 流行期间,利巴韦林曾联合糖皮质激素被广泛使用。一项对 SARS 患儿的病例分析显示,短期内高剂量使用利巴韦林,患儿可耐受且病情得到改善[23]。而 Yaseen M 等[24]观察了利巴韦林联合干扰素用于治疗危重型 MERS 患者,发现并不能降低患者的 90 d 病死率或提升 MERS-CoV RNA 清除率。同时,我国学者[25-26]进行的一项随机对照试验并未证实利巴韦林在 SARS 患者的疗效优于干扰素。因此,利巴韦林的个体化差异较为明显,用于治疗 COVID-19 尚具有较大争议。

2.4 瑞德西韦

瑞德西韦(remdesivir, GS-5734, RDV)相比于利巴韦林具有显著的抗病毒效应,可能是因为利巴韦林等其他核苷类抗病毒药在整合进病毒核酸时,被病毒的一种具有校对活性的核糖核酸外切酶(ExoN)识别[27]从而终止作用。Maria L 等[28]发现瑞德西韦能抑制具有完整校对功能的冠状病毒,提示瑞德西韦对 ExoN 具有抗性,从而能提升病毒对瑞德西韦的易感性。瑞德西韦具有广谱抗病毒活性,体外试验表明,瑞德西韦能抑制 SARS-CoV、MERS-CoV、丝状病毒等的复制[29],目前正在开展用于治疗埃博拉病毒的临床实验。一项细胞实验观察到,在 SARS-CoV-2 毒株感染的 Vero E6 细胞上,瑞德西韦对 SARS-CoV-2 的半数有效浓度(EC_{50})为 0.77 μM,选择指数(SI)大于 129,提示瑞德西韦可以在细胞水平上有效抑制 SARS-CoV-2 的感染[30]。美国第 1 例 COVID-19 患者于武汉返回美国后确诊,在住院期间常规治疗病情持续进展的情况下静脉使用了瑞德西韦,次日即观察到病情明显好转,并且没有明显的副作用[31]。目前瑞德西韦被认为是最具有潜力的抗 SARS-CoV-2 药物,但其安全性和有效性,尤其对儿童患者而言,仍待进一步临床随机对照试验加以验证。

2.5 氯喹与羟氯喹

氯喹(chloroquine)是 FDA 批准的用于治疗和预防疟疾的药物,最近被报道为一种潜在的广谱抗病毒药物[32]。Kono M 等[33]观察到氯喹影响人肺上皮细胞 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)的激活,进而抑制 HCoV-229E 的复制;Keyaerts E 等[34]认为氯喹对新生小鼠 HCoV-OC43 感染有较强的抗感染作用。两项细胞实验分别证实在 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 感染 Vero E6 细胞前后,用氯喹处理细胞都可以观察到病毒传播的良好抑制,这提示氯喹可能具有预防和治疗的双重优势[30,35]。在临床应用中需格外关注氯喹的剂量范围与安全性,必要时进行血药浓度监测,减少不良反应的发生。羟氯喹(Hydroxychloroquine)为氯喹的主要代谢产物,作用机制相近,二者的不同之

处在于氯喹的有效性优于羟氯喹,而羟氯喹的毒性低于氯喹。因此,羟氯喹有望成为治疗儿童 COVID-19 的重要有效药物之一。在儿科,氯喹和羟氯喹常被应用于治疗儿童间质性肺病(ILD)和自身免疫疾病[36]。氯喹和羟氯喹在成人和儿童领域都曾有不同的应用,是相对安全、有效和廉价的药物。目前我国已启动氯喹和羟氯喹治疗 COVID-19 的临床试验,治疗 COVID-19 患儿的前景值得期待。

2.6　阿比多尔

阿比多尔(arbidol)是一种由前苏联药物化学研究中心研制合成的广谱抗病毒药,对流感病毒、呼吸道合胞病毒、汉坦病毒、柯萨奇病毒、腺病毒等起到较强的抑制作用[37]。阿比多尔作为儿童抗病毒药在临床上使用,目前未发现明显不良反应,病毒感染早期服药能够缩短发热时间,减轻病毒的毒性作用,并可减少病毒数。研究发现,阿比多尔对儿童具有 T 细胞系统相关的免疫激活作用[38]。此前的体外细胞实验表明,阿比多尔对 SARS-CoV、MERS-CoV 均有直接抑制作用[39-40]。国家卫生健康委员会高级别专家李兰娟院士团队证实,阿比多尔在极低浓度(10 ~ 30 μM)下较对照组能 60 倍有效抑制冠状病毒,同时显著抑制病毒对细胞的病变效应。

2.7　恢复期血浆

恢复期血浆(convalescent plasma)已被用于治疗和预防麻疹、腮腺炎、脊髓灰质炎、牛痘和水痘病毒等感染。对于新出现的疾病,在缺乏疫苗和特效治疗药物的情况下,恢复期血浆可以起到即时的治疗和一定的预防作用。一项系统评价显示,恢复期血浆疗法能降低 SARS 和流感患者的病死率[41]。值得注意的是,非中和抗体在早期发挥抗病毒作用,在中晚期则主要导致肺部病理损伤。因此,恢复期血浆内中和抗体的滴度和亲和力是影响其疗效的关键因素。目前临床经验显示,对成人重症 COVID-19 患者采用血浆疗法收获了较好的疗效。

3　儿童 COVID-19 的抗病毒治疗选择思考

由于儿童 COVID-19 确诊病例较少,目前尚未开展专门针对儿童 COVID-19 的药物临床试验,临床通常借鉴成人的治疗经验,以及 SARS-CoV、MERS-CoV 感染的治疗经验开展治疗。现在颁布的多部关于儿童新型冠状病毒感染防治指南均指出尚无特效抗病毒药物治疗儿童 COVID-19,建议早期试用干扰素及洛匹那韦/利托那韦,或可加用利巴韦林,瑞德西韦、阿比多尔等药物尚在临床疗效评价之中。用药过程中需要特别关注儿童群体的特殊性,关注剂量、剂型、给药途径及不良反应,尽量做到合理用药。

4　COVID-19 抗病毒药物未来研发方向

SARS-CoV-2 通过病毒颗粒表面 S 蛋白与肺部上皮细胞表面的 ACE2 结合介导病毒进入细胞。同时,酶活性的 ACE2 是一种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的负性调控因子,在肺损伤中起到保护性作用[42]。S 蛋白与 ACE2 结合后诱导 ACE2 酶解,肺内血管紧张素Ⅱ水平升高,从而导致急性肺损伤的发生[43]。针对这一机制的干预手段可能成为改善患者预后的治疗方法。两项动物实验证实,表达 SARS-CoV S 蛋白的减毒牛痘病毒和副流感病毒分别能诱导小鼠和非洲绿猴产生保护性的中和抗体,起到预防 SARS 的作用[44-45]。小鼠产生的结合了 MERS-CoV S 蛋白的单克隆抗体能有效中和 MERS-CoV[46]。这提示针对 S 蛋白的抗体可能在 SARS-CoV-2 的治疗中也发挥类似作用。其次,在急性呼吸衰竭小鼠中吸入重组 ACE2 明显改善小鼠的肺功能指标,提示重组 ACE2 具有潜在治疗价值。另外,使用 AT1 受体拮抗剂或外源性给予血管紧张素 1 ~ 7 也能发挥一定的肺保护作用[47]。

除此之外,还有一些其他药物也在体外实验中被证实对冠状病毒有一定疗效,如伊马替尼[48]、小干扰 RNA(siRNA)[49]等。这些药物对 COVID-19 的有效性和安全性仍需进一步临床研究证实。

总之,目前对于儿童 COVID-19 没有特效抗病毒药物,多为老药新用,临床实际工作中干扰素-α 和洛匹那韦/利托那韦较为常用,且多为联用。亟待开展更多的药物临床试验证实各类药物在治疗儿童 COVID-19 中的有效性、安全性。

参考文献:

[1] 世卫组织总干事在 2020 年 2 月 11 日举行的 2019 新型冠状病毒新闻通报会上的讲话[EB/OL]. [2020-02-11]. https://www.who.int/zh/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020.

[2] 国家卫生健康委员会. 截至 2020 年 2 月 19 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. [2020-02-20]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/4dcfcb9b74ea4a408fc1d56d4db61f93.shtml.

[3] 陈锋, 刘智胜, 张芙蓉, 等. 中国首例儿童危重型新型冠状病毒肺炎[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(03): 179-182.

[4] ANTHONY R F, STANLEY P. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis [J]. Methods Mol Biol, 2015, 1282: 1-23.

[5] NA Z, DINGYU Z, WENLING W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. The New England journal of medicine, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

[6] SHEN K L, YUAN Y H, WANG T Y. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement [J]. World J Pediatr, 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.

[7] XINTIAN X, PING C, JINGFANG W, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. Science China life sciences, 2020. doi: org/10.1007/s11427-020-1637-5.

[8] ROUJIAN L, XIANG Z, JUAN L, 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.

[9] 游艳, 肖建华, 廖勇. 干扰素抗病毒作用机制的研究进展[J]. 广东医学, 2014, 35(11): 1795-1797.

[10] 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, 2020. [2020-03-13]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200210.1759.002.html.

[11] 边原, 王玥媛, 杨勇, 等. 新型冠状病毒感染性肺炎抗病毒药物合理使用与药学监护[J/OL]. 医药导报, 2020. [2020-03-13]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200203.1003.002.html.

[12] 申昆玲. 小儿呼吸道感染的抗病毒治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 1997(1): 8-11.

[13] MARTIN J V, ERIC B, SUZANNE B, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [J]. Virol J, 2005, 2(69). doi:10.1186/1743-422X-2-69.

[14] SAVARINO A, BOELAERT J R, CASSONE A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? [J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3(11): 722-727.

[15] 周一平, 蒋景仪, 陈四艳, 等. 阿比朵尔对小鼠的免疫调节作用[J]. 医药导报, 2005, 24(11): 989-991.
[16] HE W P, LI B A, ZHAO J, et al. Safety of convalescent sera for the treatment of viral severe acute respiratory syndrome: an experimental model in rhesus macaque [J]. Chin Med J, 2013, 126(19): 3790-3792.
[17] 李旭芳, 郑健斌, 徐翼, 等. 广东省儿科新型冠状病毒肺炎诊疗专家共识[J]. 广东医学, 2020, 41(3): 217-221.
[18] 王妍, 田丹丽, 孙燕燕, 等. 抗病毒药物在新型冠状病毒肺炎患儿应用中的药学监护[J/OL]. 中国医院药学杂志, 2020(6): 1-4. [2020-03-16]. https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.06.01.
[19] 李建国, 吴浩, 黄志清, 等. 干扰素-α 治疗严重急性呼吸综合征的临床研究[J]. 中国综合临床, 2005(2): 17-18.
[20] 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.
[21] CHAN J F, YAO Y F, YEUNG A L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset [J]. J Infect Dis, 2015, 212(12): 1904-1913.
[22] 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.
[23] CHENG W T F, LI C K, LEUNG T F, et al. Ribavirin for SARS in children [J]. Clinical pediatrics, 2004, 43(2): 193-196.
[24] YASEEN 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]. Clinical infectious diseases, 2019. doi: 10.1093/cid/ciz544.
[25] ZHAO Z, ZHANG F, XU M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China [J]. Journal of medical microbiology, 2003, 52(Pt 8): 715-720.
[26] 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, 2020. [2020-03-13]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200210.1759.002.html.
[27] MINSKAIA E, HERTZIG T, GORBALENYA A E, et al. Discovery of an RNA virus 3´->5´ exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(13): 5108-5113.
[28] 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.
[29] 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): 335-369.
[30] 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, 30(3): 269-271.
[31] 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, 382(10): 929-936.
[32] SAVARINO A, TRANI L D, DONATELLI I, et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine [J]. Lancet Infect Dis, 2006, 6(2): 67-69.
[33] KONO M, TATSUMI K, IMAI A M, et al. Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK [J]. Antiviral Res, 2008, 77(2): 150-152.
[34] KEYAERTS E, LI S, VIJGEN L, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(8): 3416-3421.
[35] VINCENT M J, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [J]. Viro Journal, 2005. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
[36] ROSEN D M, WALTZ D A. Hydroxychloroquine and surfactant protein C deficiency [J]. N Engl J Med, 2005, 352(2): 207-208.
[37] 杨帆, 刘艾林, 杜冠华. 阿比朵尔药理作用与临床应用研究进展[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(2): 90-92.
[38] DRINEVSKIĬ V P, OSIDAK L V, NATSINA V P, et al. Chemotherapeutics for treatment of influenza and other viral respiratory tract infections in children [J]. Antibiot Khimioter, 1998, 43(9): 29-34.
[39] 关文达, 杜秋伶, 江海明, 等. 阿比多尔与连花清瘟胶囊对中东呼吸综合征冠状病毒的体内外抑制作用比较[J]. 广东医学, 2018, 39(23): 3454-3458.
[40] 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]. Voprosy virusologii, 2008, 53(4): 9-13.
[41] JOHN M J, MARIA S C, BAILLIE J K, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis [J]. J Infect Dis, 2015, 211(1): 80-90.
[42] IMAI Y, KUBA K, RAO S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure [J]. Nature, 2005, 436(7047): 112-116.
[43] JIA H P. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease [J]. Shock, 2016, 46(3): 239-248.
[44] BUKREYEV A, LAMIRANDE E W, BUCHHOLZ U J, et al. Mucosal immunisation of African green monkeys (Cercopithecus aethiops) with an attenuated parainfluenza virus expressing the SARS coronavirus spike protein for the prevention of SARS [J]. Lancet, 2004, 363(9427): 2122-2127.
[45] BISHT H, ROBERTS A, VOGEL L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein expressed by attenuated vaccinia virus protectively immunizes mice [J]. Proc Natil Acad Sci USA, 2004, 101(17): 6641-6646.
[46] 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]. Proc Natil Acad Sci USA, 2015, 112(28): 8738-8743.
[47] WU Y T. Compensation of ACE2 function for possible clinical management of 2019-nCoV-induced acute lung injury [J]. Virologica sinica, 2020. doi:10.1007/s12250-020-00205-6.
[48] COLEMAN C M, SISK J M, MINGO R M, et al. Abelson kinase inhibitors are potent inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus and middle east respiratory syndrome coronavirus fusion [J]. J Virol, 2016, 90(19): 8924-8933.
[49] ZHANG Y J, LI T, FU L, et al. Silencing SARS-CoV Spike protein expression in cultured cells by RNA interference [J]. FEBS letters, 2004, 560(1-3): 141-146.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2020-02-21)