

柴华锋,王珂,宋淑亮. 抗新型冠状病毒的药物治疗 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 136-141.

Chai HF, Wang K, Song SL. Drug treatment against coronavirus disease 2019 [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(10): 136-141.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.10.018

抗新型冠状病毒的药物治疗

柴华锋¹,王珂^{2,3},宋淑亮^{2*}

(1.邹平市精神卫生中心,山东 邹平 256200;2.山东大学海洋学院,山东 威海 264209;
3.长治医学院附属和平医院,山西 长治 046500)

【摘要】 目前,新型冠状病毒在全球肆意蔓延,隐匿周期长,传播性强,感染率高,严重影响着人们的生活质量。而抗病毒药物种类繁多、作用特点不尽相同,应用于新冠肺炎的临床治疗缺乏确切证据,不良反应发生率相对较高。本文对小分子抗病毒药物、大分子生物药物、中药等治疗新冠肺炎药物的作用机制、临床应用、用法用量、治疗药物监测及不良反应等方面进行综述,以期为新冠肺炎的合理用药提供参考。

【关键词】 新型冠状病毒;抗病毒药物;合理用药;大分子生物药物

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 10-0136-06

Drug treatment against coronavirus disease 2019

CHAI Huafeng¹, WANG Ke^{2,3}, SONG Shuliang^{2*}

(1. Zouping Mental Health Center, Zouping 256200, China. 2. Marine College, Shandong University, Weihai 264209.
3. Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046500)

【Abstract】 Currently, coronavirus disease 2019 (COVID-19), with its long hiding cycle and high infection rate, is spreading rapidly around the world and is seriously affecting people's quality of life. There are a wide variety of antiviral drugs with different activity characteristics used for COVID patients; however, there is a lack of definitive evidence on the best clinical treatment for COVID-19, and the incidence of adverse reactions is relatively high. This article reviews the mechanisms of action, clinical application, usage and dosage, and monitoring of therapeutic drugs and the adverse reactions of small-molecule antiviral drugs, macromolecular biological drugs, traditional Chinese medicine, and other drugs for the treatment of coronary pneumonia. The information aims to provide a reference for rational drug use to treat coronary pneumonia.

【Keywords】 COVID-19; antiviral drugs; rational drug administration; macromolecular biopharmaceuticals.

由新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引发的COVID-19已在全球迅速蔓延,对公众身心健康构成巨大威胁,被世界卫生组织宣布为突发公共卫生事件^[1]。其传播性强、变异速度快、人群易感、严重威胁人类的生命和健康^[2]。新冠肺炎是一种新的病毒性传染病,症状从早期的发热、咳嗽、乏力到严重的呼吸

困难、肺炎,进展为多器官衰竭和死亡^[3]。截止2022年4月5日,中国累计确诊病例158793例,累计死亡病例4638例^[4]。

随着对新冠病毒认识的不断加深和治疗经验的积累,新冠肺炎的诊疗方案也在不断更新,其中包括小分子抗病毒药物利巴韦林、干扰素、磷酸氯喹、阿比多尔、奈玛特韦片/利托那韦片等;大分子

[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目(ZR2017MH040)。

[作者简介] 柴华锋(1970—),男,专科,主管药师,研究方向:临床药学。E-mail: zpchaihuafeng@163.com

[通信作者] 宋淑亮(1981—),男,硕士,高级实验师,硕士研究生导师,研究方向:心血管疾病。E-mail: songshuliang@sdu.edu.cn

生物抗病毒药物托珠单抗、COVID-19 人免疫球蛋白、康复者恢复期血浆、安巴韦单抗注射液(BRIL-196)/罗米司韦单抗注射液(BRIL-198);以及中药连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊、清肺排毒汤等药物疗法。由于年龄、性别、基础疾病、药物因素、遗传因素等多方面的影响,即使服用相同药物,每位患者的疗效也千差万别。因此临床药师需要综合考量每位病人特点,推荐最适宜的药物,促进临床科学合理用药^[5]。

抗新型冠状病毒治疗过程中存在着一定的用药风险,如注射剂雾化使用、剂量过大、疗程较长、治疗窗窄、相互作用等问题。因此,在临床用药过程中,医师和药师应当根据个体间药物代谢、药效、不良反应的差异,制定出最适宜的诊疗方案。本文结合不同抗病毒药物的药动学特点,分析探讨其临床应用价值,以期为患者指定科学的个体化用药方案,使抗病毒药物在发挥最佳治疗效果的同时,减少不良反应的发生。

1 小分子抗病毒药物

1.1 利巴韦林

利巴韦林是一种活性强、耐药率低、广谱的抗病毒药物,通过特异性抑制 RNA 聚合酶,抑制 RNA 病毒复制,干扰病毒转录从而发挥抗病毒作用^[6]。

利巴韦林因其良好的体外抗病毒活性而被推荐用于治疗 COVID-19。对 COVID-19 重症病例分析,利巴韦林静脉滴注 500 mg,每日 2~3 次,核酸阴转率、病死率、住院天数等方面无显著差异,表明利巴韦林对于严重新冠肺炎成人患者,无明显疗效^[7],更有患者出现脏器损害表现,转氨酶、胆红素、肌酐水平短时间内迅速升高,并出现血红蛋白水平下降的现象^[8]。而利巴韦林与干扰素联合治疗对 COVID-19 患者也无明显疗效^[9]。此外,有患者使用利巴韦林导致发生急性和严重高尿酸血症的可能性增加^[10]。故不推荐临床使用。

1.2 干扰素

干扰素(IFN)有 α 、 β 、 γ 3 种,IFN- α 是国际公认的较好的抗病毒药物。IFN- α 可增强机体免疫调节功能,激活免疫细胞,抑制病毒侵袭过程^[11]。

在新冠肺炎治疗过程中,干扰素多为联合用药,有研究表明,COVID-19 患者早中期使用干扰素二联疗法,能加快患者症状消退速度且治疗后免疫力增强,转阴率也显著升高^[12]。干扰素口服无效,

须注射给药。但是我国目前尚无 IFN- α 雾化制剂,多为 IFN- α 针剂雾化,注射液中的辅料可能会刺激支气管,从而诱发支气管痉挛、哮喘等不良反应出现^[13]。因此在治疗过程中需警惕不良反应的发生,一旦发生应立即停药,吸氧等对症治疗。

1.3 磷酸氯喹

氯喹为弱碱性药物,可改变内吞体酸碱度值,抑制经内吞途径侵入细胞的病毒,从而发挥抗病毒作用。近年来研究表明,氯喹对冠状病毒有一定抑制作用。但氯喹的治疗窗窄,发挥疗效剂量为 10 mg/kg,20 mg/kg 的剂量即被认为有毒,最小致死量为 30 mg/kg。

羟氯喹较氯喹增加了一个羟基基团,药效相当,但羟氯喹安全性相对较高,目前对 COVID-19 具有潜在疗效,尤其针对普通型患者整体治疗效果较好,可升高病毒转阴率,降低重症转化率^[14]。随着研究深入,发现羟氯喹可导致严重的心律失常,使患者病死率增高。2020 年 7 月,世界卫生组织已停止了羟氯喹治疗新冠肺炎的相关试验^[15]。氯喹、羟氯喹对新冠肺炎的治疗价值存在较大争议,故不推荐使用。

1.4 阿比多尔

阿比多尔可阻断病毒基因穿入细胞核而抑制病毒 DNA 和 RNA 合成^[16]。2020 年 2 月份,科研院士李兰娟团队研究发现,阿比多尔在较低浓度 10~30 μmol 时可以有效抑制冠状病毒^[17]。临床数据表明在新冠早期治疗中使用阿比多尔,可以减轻患者症状、减少并发症发生概率、降低抗菌药物使用率,改善病情,尽早康复^[18-19]。

但是在阿比多尔用药中也发现了新的、严重的不良反应。有报道指出新型冠状病毒肺炎患者口服阿比多尔后,出现红色丘疹^[20]。余珊等^[21]研究表明新冠肺炎患者口服阿比多尔颗粒,出现舌麻木的药物不良反应。因此在使用过程中应密切观察患者的症状体征,定期根据患者自身情况进行血常规、心电图的检查^[22]。

1.5 帕克洛维(Paxlovid)

2021 年 11 月 22 日,美国食品药品监督管理局(FDA)紧急授权(EUA)批准美国辉瑞制药公司治疗新冠病毒肺炎新药奈玛特韦(nirmatrelvir)片联用病毒蛋白酶增强药利托那韦(ritonavir)片共包装盒 Paxlovid 上市^[23]。2022 年 3 月 14 日,修订的新冠肺炎诊疗中国指南第九版中加入 Paxlovid 片,该药

作用于 SARS-CoV-2 主要蛋白酶,抑制该酶介导的蛋白质前体加工,抑制病毒复制,减少轻度或中度患者进展为重症,大大降低病死率^[24]。奈玛特韦为目前报道的病毒载量下降最快的药物,不同浓度奈玛特韦处理支气管上皮细胞,EC₅₀ 为 62 nmol/L 表明其具有显著的抗新冠病毒活性,对新冠病毒的以下变异株 α 、 γ 、 δ 、 λ 、Mu 和 Omicron 均能产生相似的抗病毒活性,体内小鼠,人体临床实验尚未发现严重不良反应^[25]。临床上数据有限,期待其能安全有效地应用于患者,成为疫情防控的新选择。

此外,一些其他小分子抗病毒药物治疗新冠肺炎也取得一定疗效,详情见表 1。

小分子药物大多为老药新用,针对性不足,疗效有限,其副作用明显,目前 WHO、国家药监局不继续推荐(单独)使用。帕克洛维在新型冠状病毒的防治中,发挥着积极的作用,不良反应与其他抗病毒药物相比少、轻、可控、不易发生耐药,安全性高,在临床上被优先选择。

2 大分子生物抗病毒药物

托珠单抗因阻断 IL-6 升高应用于 COVID-19 重型及危重型患者。一些医院报道指出,托珠单抗治疗重症新冠肺炎患者可缓解临床症状,降低死亡率,但也因阻断 IL-6 升高增加引起“细胞因子风暴”的可能性^[29]。所以说托珠单抗对病毒感染来说是“双刃剑”,重症患者是否适合应用及什么时机应用对于临床医师药师来说都是一种挑战。此外,有生育能力的妇女应在该药治疗期间及之后 3 个月内进行有效避孕;轻度肾功能损伤患者(肌酐清除率不小于 50~80 mL/min)无须调整托珠单抗剂量;中度或重度肾功能损伤患者需谨慎选用该药^[30]。

康复者恢复期血浆,血浆疗法的有效成份是特异性强的中和抗体,属于被动免疫疗法,是由人体免疫系统产生的,可以有效阻止病毒感染细胞。主要适用于重型、危重型的 COVID-19 患者。短时间内使用高滴度的血浆,有助于提高患者核酸转阴率,减少进一步传播的风险,减缓病情,防止疾病加重,阻断疾病进展^[23]。临床使用过程中,应注意输注中出现的轻微、自限,过敏反应以及血栓栓塞等事件。在患者救治时机的选择及疗程,需要更多高质量、大样本的数据研究进一步验证。

静注 COVID-19 人免疫球蛋白,系用 SARS-

CoV-2 感染后康复者恢复期血浆,能有效中和体内病毒,促进疾病恢复,其抗 SARS-CoV-2 总抗体效价比恢复期血浆高 3 倍^[31]。因此第八版诊疗方案中指出“静注 COVID-19 人免疫球蛋白可应急用于病情进展较快的普通型和重型患者”。静注 COVID-19 人免疫球蛋白(pH 4),在血浆亚甲蓝光照病毒灭活的基础上,经过低 PH 孵化病毒灭活法和纳米膜除病毒两种方法,安全性较高,应用于临床可缩短患者的阳性持续时间,降低炎症反应^[32]。

安巴韦单抗注射液(BRII-196)/罗米司韦单抗注射液(BRII-198),该联合用药由清华大学、深圳市第三人民医院和腾盛博药合作研发,美国 FDA 对该抗体针对的变异毒株活性鉴定,结果表明 BRII-196/BRII-198 对新冠病毒 α 、 γ 、 δ 、 λ 、Mu 和 Omicron 均保持敏感^[33]。2021 年 12 月 8 日,国家药品监督管理局应急批准注册申请,是首个中国自主知识产权新冠病毒中和抗体联合治疗药物^[34]。该抗体在临床试验研究中表明该药能在疾病进展高风险的新冠肺炎门诊患者中,使住院及死亡的复合终点风险降低 80%^[35]。

大分子生物抗病毒药物,在目前新冠病毒治疗过程中取得良好疗效。但是由于血浆来源有限,不能广泛使用。中和抗体可以特异性地与新冠病毒 S 蛋白结合,从而阻断 S 蛋白与宿主细胞受体 ACE2 的结合,抑制病毒感染人体细胞。因此,中和抗体有望成为新冠强效药。寻找 COVID-19 的单克隆抗体对于赢得抗击疫情至关重要。对抗病毒药物进行系统阐述详见表 2。

3 中药

中医药文化博大精深,也是我国的传统医学,此次抗击新冠肺炎中中药以其良好的疗效得到世界卫生组织的关注和认可。从第一版到第九版新冠肺炎诊疗方案,均要求发挥中医药作用,加强中西医结合治疗。其中清肺排毒汤、连花清瘟胶囊等对改善 COVID-19 患者症状起到了积极作用^[36]。

清肺排毒汤由麻黄、炙甘草、生石膏、杏仁等组成,具有抗病毒、解热、调节免疫等多种药理作用,对 COVID-19 患者体外有寒湿、体内有淤热等情况可通过多成分、多靶标对机体进行整体调控^[37]。尤其是 COVID-19 中免疫力低下的老年患者或并发基础疾病的患者,西药联合清肺排毒汤治疗可增加患者免疫力,提高转阴率,减缓症状^[37-39]。

表 1 一些抗病毒药物的作用对比
Table 1 Comparison of some antivirals drugs

药物名称 Drug name	法匹拉韦 ^[26] Favipiravir	瑞德西韦 ^[27] Remdesivir	洛匹那韦/利托那韦 ^[28] LPV/RTV
药代动力学 Pharmacokinetics	体外抗流感病毒半数有效浓度 3~20 μmol/L <i>In vitro</i> anti-influenza virus half effective concentration 3~20 μmol/L	半衰期为 0.39 h $T_{1/2} = 0.39$ h	半衰期为 5~6 h, 表观清除率为 6~7 L/h $T_{1/2} = 5\sim 6$ h, apparent clearance 6~7 L/h
作用机制 Mechanism	抑制病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶, 可阻断病毒 RNA 的复制和转录 Inhibits viral RNA-dependent RNA polymerase, which blocks viral RNA replication and transcription	竞争内源性三核苷酸磷酸, 使病毒 RNA 合成受阻 Competes for endogenous trinucleotide phosphates, blocking viral RNA synthesis	通过对新型冠状病毒内肽酶 C30 的抑制而发挥抗病毒作用 Antiviral effect through inhibition of novel coronavirus endopeptidase C30
适应症 Indications	成人新型病毒或再次流行的流感 Novel virus or re-emerging influenza in adults	尚无数据 No data yet	重型新冠肺炎 Severe COVID-19
不良反应 Adverse reactions	血尿酸增加, 腹泻 Increased blood uric acid, diarrhea	低血压, 心脏骤停 Hypotension, cardiac arrest	腹泻、恶心、呕吐; 房室传导阻滞及心肌梗死的风险 Diarrhea, nausea, vomiting; atrioventricular block and risk of myocardial infarction

表 2 部分新冠药物效果评价
Table 2 Evaluation of the efficacy of some coronavirus disease 2019 drugs

已上市或临床试验数据较好的药物 For drugs that have been marketed or have good clinical trial data	WHO、国家药监局不继续推荐(单独)使用或目前临床试验结果无效的药物 WHO and the State Food and Drug Administration do not continue to recommend (single) use or drugs whose current clinical trial results are ineffective
帕克洛维 Paxlovid	利巴韦林、干扰素 Ribavirin, interferon
康复者恢复期血浆 Convalescent plasma	磷酸氯喹、羟氯喹 Chloroquine phosphate, Hydroxy-chloroquine
静注 COVID-19 人免疫球蛋白 Intravenous COVID-19 human immune globulin	阿比多尔 Arbidol
安巴韦单抗注射液/罗米司韦单抗注射液 BRII-196/BRII-198	法匹拉韦、瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦 Favipiravir, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir

连花清瘟胶囊由银翘散合麻杏石甘汤化裁而来,其基础和临床疗效研究均显示可用于治疗 COVID-19。已有报道指出,连花清瘟可改善患者发热、咳嗽、乏力、气促、肺部湿罗音等新冠疾病相关症状;同时可以降低患者转重症的比例;对于疑似患者也可改善临床症状^[40-43]。值得注意的是,连花清瘟胶囊中多寒凉性药物,尤其在服药后约 30 min,可诱发患者腹胀、腹泻等胃肠道问题,空腹服药时不良反应症状更明显^[44]。

疏风解毒胶囊由虎杖、连翘、甘草、柴胡、板蓝根等 8 味药材组成,具有清热解毒、疏风解表的功效。主要针对疾病的早期,已有报道表明西药联合疏风解毒胶囊治疗 2 周,患者症状消减,肺部影像学情况改善、核酸转阴时间缩短,明显优于单纯西药治疗^[45-46]。金花清感颗粒主要成分包括黄芩、连翘、薄荷和甘草等,可以缩短病毒脱落时间,在我国

已用于治疗 COVID-19 患者,但其作用机制尚不清楚,临床试验研究已经系统评价金花清感颗粒治疗新冠肺炎具有良好疗效、较高安全性^[47-48]。

此外,研究表明一些中药注射剂血必净注射液、双黄连口服液,中药方剂化湿败毒方、宣肺败毒方等也都可用于治疗新冠肺炎。中医药通过辨证论治,整体化治疗 COVID-19 患者,早期服用可增强患者免疫力,快速退热,缓解症状,还能预防病情进一步恶化,降低危重患者死亡率,使恢复期患者更快康复^[49]。

4 结语与展望

新冠肺炎作为人类面临的新的疾病,给科研工作者带来巨大的挑战。由于 COVID-19 尚无特效药,目前多为经验性用药。“老药新用”不失为一种好的方法,在抢救患者生命后,我们更需关注药物

的不良反应,尤其是新的严重的不良反应。由于时间紧,疫情重,这些药物虽然已应用于新冠肺炎的临床治疗,但还需更进一步的研究提供确切证据,我们应总结抗击疫情的临床方案,深入探索,调整部分药物的使用剂量和疗程,以期更好地服务临床、服务患者。

新冠病毒传播迅速,不断出现新突变株,积极探索病毒的治疗方式和开发高效安全的抗病毒新药仍是严峻挑战。目前为奥密克戎株流行期,我国建立精准防控体系,坚持动态清零,及时调整防控方案和免疫策略。免疫学研究显示接种三针国产灭活疫苗可增强免疫系统中和抗体的能力,显著降低奥密克戎感染者疾病的严重程度。疫苗的上市推广给人类带来了曙光,研发出广谱、便捷、低成本的“特效药”对有效防控新冠疫情具有重要意义。

参考文献:

- [1] 中国医学科学院首次建立新冠肺炎恒河猴模型,当选“中国生命科学十大进展”[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(5): 138.
- [2] 薛岳进, 屈彬, 邵瑞, 等. 基于网络药理学分析宣肺败毒方治疗 SARS、MERS 和 COVID-19 的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(12): 2473-2487.
- [3] 瞿香坤, 唐超, 郝树立, 等. 疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎临床疗效观察[J]. 中国处方药, 2021, 19(3): 6-8.
- [4] World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard [EB/OL]. [2022-10-21]. <https://covid19.who.int>.
- [5] 王晖, 徐晓芳, 李荣. 治疗药物监测在环孢素 A 个体化给药中的应用及研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(6): 707-713.
- [6] 张泽华, 王乔宇, 赵志刚. 利巴韦林治疗新型冠状病毒等病毒性疾病的应用评价与药学监护[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(7): 721-725.
- [7] Gong W, Zhou T, Wu S, et al. A retrospective analysis of clinical efficacy of ribavirin in adults hospitalized with severe COVID-19 [J]. J Infect Chemother, 2021, 27(6): 876-881.
- [8] 雷贤英, 高晓岚, 刘勇, 等. 利巴韦林抗病毒治疗致重症新冠肺炎患者 1 例不良反应报道[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(11): 1971-1974.
- [9] Li H, Xiong N, Li C, et al. Efficacy of ribavirin and interferon-alpha therapy for hospitalized patients with COVID-19: A multicenter, retrospective cohort study [J]. Int J Infect Dis, 2021, 104: 641-648.
- [10] Sakran R, Frisch A, Elias A, et al. Acute and severe ribavirin-associated hyperuricemia and acute kidney injury: An underrecognized adverse effect [J]. Am J Health Syst Pharm, 2021, 78(9): 794-799.
- [11] 王教顺, 邓治邦, 袁晓民. 干扰素诱导跨膜蛋白抗病毒感染研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2019, 47(6): 81-86.
- [12] 刘玉梅. 阿比多尔联合 α -干扰素雾化吸入治疗新冠肺炎效果及对核酸、抗体 IgM 转阴率影响[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(9): 1499-1501.
- [13] 周帆, 张莹, 李维亮, 等. 重组人干扰素 α 1b 雾化吸入治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床研究[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(4): 218-222.
- [14] 陈军, 刘丹萍, 刘莉, 等. 硫酸羟氯喹治疗 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 普通型患者的初步研究[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(2): 215-219.
- [15] Stasi C, Fallani S, Voller F, et al. Treatment for COVID-19: An overview [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 889: 173644.
- [16] Xu R, Cui B, Duan X, et al. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV [J]. Int J Oral Sci, 2020, 12(1): 11.
- [17] 苏广胜, 谷秀. 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 抗病毒药物治疗进展[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(6): 548-551.
- [18] 曹迪. 阿比多尔抗病毒治疗研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(8): 718-722.
- [19] Han W, Quan B, Guo Y, et al. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019 [J]. J Med Virol, 2020, 92(5): 461-463.
- [20] 熊培, 边原, 唐曦婷, 等. 阿比多尔致新型冠状病毒肺炎患者皮疹[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(6): 373-374.
- [21] 余珊, 吴倪, 王芊入, 等. 盐酸阿比多尔颗粒致新型冠状病毒肺炎疑似患者舌麻木 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8): 919-920.
- [22] 孙希力, 张洁. 新型冠状病毒肺炎试用药物阿比多尔的临床应用研究进展[J]. 中国处方药, 2022, 20(1): 188-190.
- [23] 吴迪, 林芬, 陈晓红, 等. 恢复期血浆治疗快速进展重型新型冠状病毒肺炎二例并文献复习[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2022, 3(1): 33-43.
- [24] 张竞文, 胡欣, 赵紫楠, 等. 新冠病毒治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片的作用机制和临床研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(10): 845-850.
- [25] 陈本川. 治疗新型冠状病毒肺炎新药—奈玛特韦 (nirmatrelvir) 片与利托那韦片组合用药 Paxlovid [J]. 医药导报, 2022, 41(7): 1073-1079.
- [26] 张竞文, 胡欣, 金鹏飞. 法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎的可行性分析[J]. 中国药业, 2020, 29(6): 20-24.
- [27] 乔欢, 孙超. 潜在抗冠状病毒药物瑞德西韦研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(3): 141-145.
- [28] 文亨军, 陈秀琴, 魏占杰, 等. 克力芝联合糖皮质激素治疗重型新冠肺炎 2 例并文献复习[J]. 甘肃科技, 2020, 36(23): 98-101, 139.
- [29] 张媛媛, 钟艳艳, 王丽芹, 等. 托珠单抗治疗新型冠状病毒肺炎之商榷[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(9): 68-70.
- [30] 郑洁, 闫抗抗, 王焱. 免疫疗法治疗重症新冠肺炎合理性及药学监护探讨[J]. 中国药业, 2020, 29(24): 35-39.
- [31] 邢延涛, 韩韧, 梁小龙, 等. COVID-19 康复者恢复期血浆及 COVID-19 静注人免疫球蛋白的 IgG 亚类检测分析[J]. 国

- 际生物制品学杂志, 2021, 44(4): 181-185.
- [32] 宋美华, 张婷玉, 葛子若, 等. 静注 COVID-19 人免疫球蛋白 (pH 4) 治疗新型冠状病毒肺炎的疗效观察 [J]. 中国药物警戒, 2021, 1118(10): 905-909.
- [33] 金凤. 首款新冠特效药获批 [J]. 仪器仪表用户, 2021, 28(12): 49.
- [34] 杨婧, 荣文婉, 桓瑜, 等. 2021 年新冠病毒变异、跨种传播及疫苗和药物研究热点回眸 [J]. 科技导报, 2022, 40(1): 132-149.
- [35] 单思思, 王若珂, 张绮, 等. 安巴韦单抗注射液 (BRII-196) 及罗米司韦单抗注射液 (BRII-198) 中国首个自主知识产权新冠病毒中和抗体联合治疗药物 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(1): 2-8.
- [36] 任秀华, 祁星星, 左琴, 等. 方舱医院 813 例新型冠状病毒肺炎患者治疗用药分析 [J]. 医药导报, 2020, 39(7): 926-930.
- [37] 王晶亚, 李慧珍, 郭玉娜, 等. 清肺排毒汤联合西医常规法治老年新型冠状病毒肺炎 157 例临床疗效回顾性研究 [J]. 中医杂志, 2021, 62(20): 1788-1794.
- [38] 焦丽雯, 郭玉娜, 宗星煜, 等. 清肺排毒汤联合西医常规法治老年新型冠状病毒肺炎合并 2 型糖尿病患者 49 例回顾性临床研究 [J]. 中医杂志, 2021, 62(19): 1709-1714.
- [39] 张磊, 王芳, 马艳, 等. 清肺排毒汤联合西医常规法治老年新型冠状病毒肺炎合并心脑血管疾病 124 例回顾性研究 [J]. 中医杂志, 2021, 62(19): 1702-1708.
- [40] 吕睿冰, 王文菊, 李欣. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎疑似病例 63 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 655-659.
- [41] 姚开涛, 刘明瑜, 李欣, 等. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 8-12.
- [42] 程德忠, 李毅. 连花清瘟颗粒治疗 54 例新型冠状病毒肺炎患者临床分析及典型病例报道 [J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 150-154.
- [43] 吕睿冰, 王文菊, 李欣. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎疑似病例 63 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 655-659.
- [44] 熊微, 冉京燕, 谢雪佳, 等. 治疗新型冠状病毒肺炎中成药的药理作用与临床应用 [J]. 医药导报, 2020, 39(4): 465-476.
- [45] 颜成果, 闪海霞, 裴旭东, 等. 疏风解毒胶囊联合 α -干扰素和阿比多尔治疗普通型新型冠状病毒肺炎的疗效和安全性分析 [J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(3): 475-480.
- [46] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的基础研究及抗 COVID-19 中药新药研发思路 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2273-2282.
- [47] Zhang Q, Cao F, Wang Y, et al. The efficacy and safety of Jinhua Qinggan granule (JHQG) in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. Medicine, 2020, 99(24): e20531.
- [48] 张佳莹, 李丽, 汪晓军, 等. 金花清感颗粒治疗成人新型冠状病毒肺炎患者的多中心前瞻性队列研究 [J]. 北京医学, 2021, 43(9): 866-870.
- [49] 黄俊, 李雄文, 李剑鹏, 等. 痰热清注射液联合 α -干扰素治疗新型冠状病毒感染的肺炎的疗效观察 [Z]. 广西: 梧州市第三人民医院, 2020.

[收稿日期] 2022-04-13

(上接第 90 页)

- [19] Magaki S, Mueller C, Dickson C, et al. Increased production of inflammatory cytokines in mild cognitive impairment [J]. Exp Gerontol, 2007, 42(3): 233-240.
- [20] Tsai CL, Erickson KI, Sun HS, et al. A cross-sectional examination of a family history of Alzheimer's disease and ApoE epsilon 4 on physical fitness, molecular biomarkers, and neurocognitive performance [J]. Physiol Behav, 2021, 230: 113268.
- [21] Nunan J, Small DH. Regulation of APP cleavage by α -, β - and γ -secretases [J]. FEBS Lett, 2000, 483(1): 6-10.
- [22] Sagare AP, Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular dysfunction and faulty amyloid β -peptide clearance in Alzheimer disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(10): a011452.
- [23] Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, et al. A protein factor essential for microtubule assembly [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975, 72(5): 1858-1862.
- [24] Pedersen JT, Sigurdsson EM. Tau immunotherapy for Alzheimer's disease [J]. Trends Mol Med, 2015, 21(6): 394-402.
- [25] Zhang G, Liu A, Zhou Y, et al. Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 115(3): 441-448.
- [26] Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(9): 647-656.
- [27] Cui J, Shan R, Cao Y, et al. Protective effects of ginsenoside Rg2 against memory impairment and neuronal death induced by $A\beta_{25-35}$ in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266: 113466.

[收稿日期] 2021-12-29