

洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎疗效和安全性的系统评价

吴夏阳*, 吴秀萍, 白雪[#](厦门市儿童医院药学部, 福建 厦门 361006)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)04-0473-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.04.021

摘要 目的:系统评价洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的疗效和安全性。方法:计算机检索 PubMed、中国知网、万方数据库和维普数据库等相关数据库,检索时限截至2020年8月21日,纳入洛匹那韦/利托那韦治疗 COVID-19 的临床对照研究(洛匹那韦/利托那韦组患者在常规治疗基础上联合应用洛匹那韦/利托那韦治疗,对照组患者采用常规治疗)。根据 Cochrane 5.3 手册标准,对纳入的文献进行偏倚风险评价;根据 Cochrane 协作网推荐的非随机偏倚风险评估方法——纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS),对纳入的文献进行质量平均;运用 RevMan 5.3 软件对符合标准的文献进行荟萃分析(Meta 分析)。结果:共纳入7篇文献,合计846例 COVID-19 患者。Meta 分析结果显示,两组患者退热时间方面的差异无统计学意义($SMD = -0.18, 95\%CI = -0.66 \sim 0.31, P = 0.48, I^2 = 72\%$);与常规治疗比较,联合应用洛匹那韦/利托那韦能更有效地缩短 COVID-19 患者的病程($SMD = -0.17, 95\%CI = -0.33 \sim -0.01, P = 0.03, I^2 = 10\%$),在严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)核酸检测转阴时间方面有明显优势($SMD = -0.79, 95\%CI = -1.42 \sim -0.17, P = 0.01, I^2 = 91\%$),但更易发生不良反应($OR = 3.15, 95\%CI = 1.37 \sim 7.21, P = 0.007, I^2 = 72\%$),上述差异均有统计学意义;两组患者死亡率方面的差异无统计学意义($OR = 0.78, 95\%CI = 0.43 \sim 1.41, P = 0.41, I^2 = 0\%$)。结论:洛匹那韦/利托那韦可以有效缩短 COVID-19 患者的病程和 SARS-CoV-2 核酸检测转阴时间,但对临床症状的改善效果不显著,且临床使用时需密切关注其安全性。

关键词 洛匹那韦/利托那韦;新型冠状病毒肺炎;Meta 分析

Systematic Review of Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir in Patients with COVID-19

WU Xiayang, WU Xiuping, BAI Xue (Dept. of Pharmacy, Xiamen Children's Hospital, Fujian Xiamen 361006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir in the treatment of patients with COVID-19. **METHODS:** PubMed, CNKI, Wanfang database and VIP database were retrieved to collect the randomized controlled trial of lopinavir/ritonavir in the treatment of patients with COVID-19 (the lopinavir/ritonavir group was treated with lopinavir/ritonavir combined with conventional treatment, while the control group received conventional treatment), the retrieval time was from the establishment of the database to Aug. 21st, 2020. According to Cochrane 5.3 criteria, the included literature were evaluated for the risk of bias. According to the non-random bias risk assessment method recommended by the Cochrane Collaboration Newcastle-Ottawa scale (NOS), the quality of the included literature was averaged. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** A total of 7 literature were included, including 846 patients with COVID-19. Meta-analysis showed that there was no statistically significant difference in duration of fever between two groups ($SMD = -0.18, 95\%CI = -0.66 \sim 0.31, P = 0.48, I^2 = 72\%$). Compared with the conventional treatment, lopinavir/ritonavir regimen was more effective in shortening the disease course of COVID-19 patients ($SMD = -0.17, 95\%CI = -0.33 \sim -0.01, P = 0.03, I^2 = 10\%$), and had significant advantages in negative time of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nucleic acid detection ($SMD = -0.79, 95\%CI = -1.42 \sim -0.17, P = 0.01, I^2 = 91\%$), yet had higher incidence of adverse drug reactions ($OR = 3.15, 95\%CI = 1.37 \sim 7.21, P = 0.007, I^2 = 72\%$), the differences were statistically significant. There was no significant difference in mortality between two groups ($OR = 0.78, 95\%CI = 0.43 \sim 1.41, P = 0.41, I^2 = 0\%$). **CONCLUSIONS:** Lopinavir/ritonavir can effectively shorten the disease course of COVID-19 patients and the negative time of SARS-CoV-2 nucleic acid detection, but the improvement effect on clinical symptoms is not significant, and it is necessary to pay close attention to the safety in clinic.

KEYWORDS Lopinavir/Ritonavir; COVID-19; Meta-analysis

* 药师,医学硕士。研究方向:心血管疾病与药理学。E-mail:xiyiyang@foxmail.com

[#] 通信作者:药师,医学硕士。研究方向:心血管疾病与药理学。E-mail:56425477@qq.com

洛匹那韦/利托那韦是一种用于治疗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的天冬氨酸蛋白酶抑制剂,为目前用于抗逆转录病毒二线治疗的药物之一^[1]。洛匹那韦与利托那韦(洛匹那韦/利托那韦)合用,可通过抑制细胞色素 450 系统提高洛匹那韦的药动学活性和半衰期,并被广泛应用于 HIV-1 感染的临床治疗^[2]。洛匹那韦/利托那韦干扰 HIV 蛋白酶,引起病毒核心区结构和功能蛋白的失调,导致未成熟和非感染病毒颗粒的产生,进而抑制 HIV 的复制^[3]。当洛匹那韦/利托那韦与其他抗病毒药联合应用时, HIV-1 感染者经初治或抗病毒治疗后可获得有效的应答,如血浆病毒载量降低和免疫功能提高。临床上使用洛匹那韦/利托那韦也有良好的治疗 HIV 的效果^[3-4]。并且,体外实验结果^[5]、动物实验结果^[6]以及个案报道^[7-8]显示,洛匹那韦/利托那韦能在一定程度上抑制 β 属冠状病毒活性。据报道,洛匹那韦/利托那韦对早期严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)患者有一定的治疗作用^[9]。Chu 等^[10]对 SARS 患者不同治疗方案的疗效进行了比较,发现洛匹那韦/利托那韦联合利巴韦林治疗后的不良反应发生率明显低于单纯使用利巴韦林治疗,患者的临床症状得到明显改善。此外,Arabi 等^[11]联合应用干扰素 β -1b、洛匹那韦和利托那韦(洛匹那韦/利托那韦)治疗沙特阿拉伯中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)患者(以安慰剂为对照),结果提示,洛匹那韦/利托那韦对 MERS 患者有良好的治疗作用。鉴于洛匹那韦/利托那韦在临床前试验中的临床疗效良好,本研究通过对现阶段已发表的临床研究文献进行荟萃分析(Meta 分析),以了解洛匹那韦/利托那韦在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者治疗中的有效性和安全性,为制定 COVID-19 药物治疗策略以及后续工作的开展提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究类型为临床对照研究;(2)研究的对象包括 COVID-19 患者;(3)洛匹那韦/利托那韦组患者在常规治疗基础上联合应用洛匹那韦/利托那韦治疗,对照组患者采用常规治疗;常规治疗包括抗菌、抗病毒、激素治疗及呼吸支持等。

排除标准:COVID-19 患者中没有使用洛匹那韦/利托那韦治疗数据的研究;综述、病例报告、信函和家庭研究;样本量<10 例的研究。

1.2 文献检索策略

以“2019-nCoV”“COVID-19”“lopinavir/ritonavir”“LPV/r”“新型冠状病毒肺炎”和“洛匹那韦/利托那韦”等为中英文检索词,在 PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据库及维普数据库等相关数据库中进行计算机检索,以查找直至 2020 年 8 月 21 日的洛匹那韦/利托那韦治疗 COVID-19 的临床对照研究。此外,对每篇被检索文献中列出的参考文献进行筛选和人工搜索,使结果更加全面。

以 CNKI 数据库为例,具体检索策略如下:

#1 新型冠状病毒肺炎或 COVID-19

#2 洛匹那韦/利托那韦或 lopinavir/ritonavir

#3 #1 AND #2

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究员根据纳入标准和排除标准独立筛选并纳入文献,出现分歧时,寻求第 3 名研究员的意见并进行讨论解决。从纳入的文献中提取以下数据:作者;发表年份;合并基础疾病;治疗细节(包括洛匹那韦/利托那韦剂量以及联合其他药物治疗);结果测量,如退热时间、病程、严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)核酸检测转阴时间、不良反应和死亡率。

1.4 文献质量评价

由 2 名研究员按照 Cochrane 5.3 手册标准对纳入的文献进行质量评价,包括:研究随机方法;分配隐藏方法;是否采用盲法;数据完整性;选择性报告研究;其他偏倚来源。同时,根据 Cochrane 协作网推荐的非随机偏倚风险评估方法——纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)对纳入文献进行评估,该量表包括患者选择、研究的可比性和结果评估 3 个部分。上述工作由 2 名研究员完成,并通过讨论达成一致。

1.5 统计学方法

本研究中的所有统计分析均在 Review Manager 5.3 软件中进行。对于二分类数据,计算其优势比(OR)和 95%置信区间(CI);对于连续性数据,计算其标准差均数差(SMD)和 95%CI。采用 P 和 I^2 分析评估研究结果之间的异质性,当 $P < 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$ 时,提示研究结果之间存在显著异质性,使用随机效应模型;否则,使用固定效应模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

排除重复项后,共检索到 190 篇文献;初步筛选后,有 161 篇文献因内容不相关而被排除在外,剩下的 29 篇文章需要进行资格评估;在对全文进行全面、认真的评估后,排除不符合纳入标准的 22 篇文献;最后,将剩下的 7 篇文献纳入 Meta 分析,见图 1。

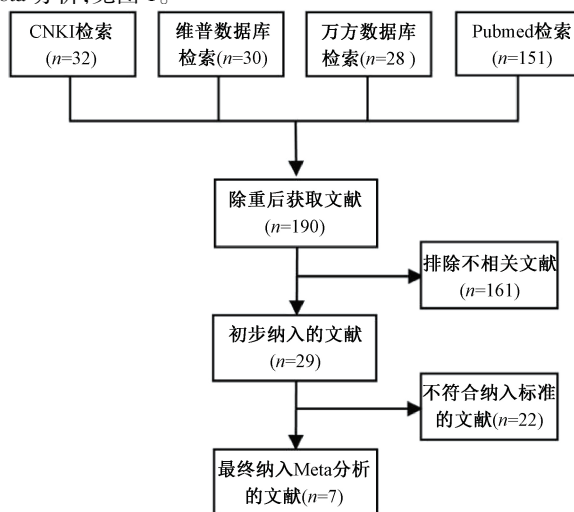


图 1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入文献的基本特征

共 7 篇文献^[12-18]被纳入本次 Meta 分析,涉及 846 例患者,其中男性患者 437 例(占 51.65%);大部分患者的年龄在 40~

60 岁范围内,以中老年人群为主;合并慢性基础疾病的患者有 332 例,主要为糖尿病、高血压以及其他心血管疾病。纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

文献	病例数		干预措施		结局指标
	洛匹那韦/利托那韦组	对照组	洛匹那韦/利托那韦组	对照组	
余爱荣等(2020 年) ^[12]	108	114	洛匹那韦/利托那韦 200 mg/50 mg+西医常规治疗	西医常规治疗	①②③④⑤
Ye 等(2020 年) ^[13]	42	5	洛匹那韦/利托那韦 80 mg/20 mg+西医常规治疗	西医常规治疗	①③
Cao 等(2020 年) ^[14]	99	100	洛匹那韦/利托那韦 400 mg/100 mg+西医常规治疗	西医常规治疗	②③④⑤
陈军等(2020 年) ^[15]	52	48	洛匹那韦/利托那韦 400 mg/100 mg+西医常规治疗	西医常规治疗	②④
温春燕等(2020 年) ^[16]	59	58	洛匹那韦/利托那韦 200 mg/50 mg+西医常规治疗	西医常规治疗	④
许鑫等(2020 年) ^[17]	64	46	洛匹那韦/利托那韦 200 mg/50 mg+西医常规治疗	西医常规治疗	①②③④
Li 等(2020 年) ^[18]	34	17	洛匹那韦/利托那韦 200 mg/50 mg+西医常规治疗	西医常规治疗	③④

注:①退热时间;②病程;③SARS-CoV-2 核酸检测转阴时间;④不良反应;⑤死亡率
Note: ①antipyretic time; ②disease course; ③negative time of SARS-CoV-2 nucleic acid detection; ④adverse drug reactions; ⑤mortality

2.3 纳入文献的质量评价

纳入文献的偏倚风险评价见图 2—3。通过 NOS 对原始研究的质量进行评估,结果显示,有 1 项研究为高质量研究,5 项研究为中等质量研究,见表 2。结果表明,文献[13]的偏倚风险相对较高,纳入研究后需关注其异质性程度及对结果是否有影响;文献[14]作为纳入本次 Meta 分析的唯一随机对照研究,其偏倚风险最低。

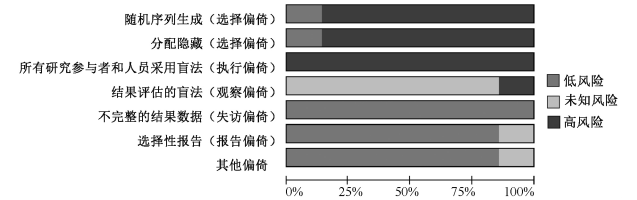


图 2 纳入文献的偏倚风险条形图

Fig 2 Risk of bias bar of included literature

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 退热时间:3 篇文献^[12-13,17]报告了退热时间,异质性检验结果表明,各研究之间存在异质性($I^2=72\%$),故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, $SMD=-0.18,95\%CI=-0.66\sim-0.31$,两组的差异无统计学意义($P=0.48$),提示在常规治疗基础上联合应用洛匹那韦/利托那韦治疗的退热时间与

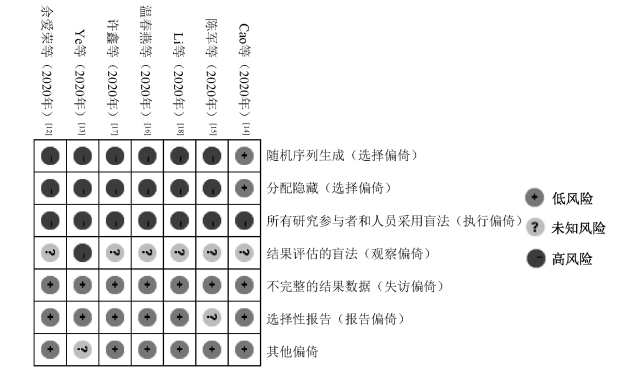


图 3 纳入文献的偏倚风险总结图

Fig 3 Summary chart of risk of bias of included literature

单独使用常规治疗相近,洛匹那韦/利托那韦对临床症状的改善无显著优势,见图 4。

2.4.2 病程:4 篇文献^[12,14-15,17]报告了病程,异质性检验结果表明,各研究之间的异质性不显著($I^2=10\%$),故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, $SMD=-0.17,95\%CI=-0.33\sim-0.01$,两组的差异存在统计学意义($P=0.03$),提示与常规治疗相比,在常规治疗基础上联合应用洛匹那韦/利托那韦治疗能更有效地缩短 COVID-19 患者的病程,见图 5。

表 2 纳入文献的 NOS 量表评分(分)

文献	病例的定义是否充分	病例的代表性	对照的选择	对照的定义	基于设计或分析所得病例与对照的可比性	暴露的确定	对照和暴露是否采用相同的确定方法	无应答率	总分
余爱荣等(2020 年) ^[12]	1	1	1	1	1	0	1	0	6
Ye 等(2020 年) ^[13]	1	1	1	1	0	0	1	0	5
Cao 等(2020 年) ^[14]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
陈军等(2020 年) ^[15]	1	1	1	1	1	0	1	0	6
温春燕等(2020 年) ^[16]	1	1	1	1	1	0	1	0	6
许鑫等(2020 年) ^[17]	1	1	1	1	1	0	1	0	6
Li 等(2020 年) ^[18]	1	1	1	1	1	0	1	0	6

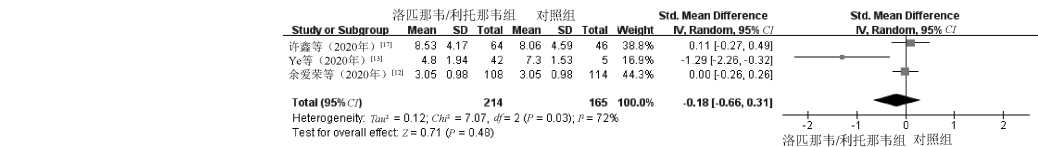


图 4 两组患者退热时间比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of duration of fever between two groups

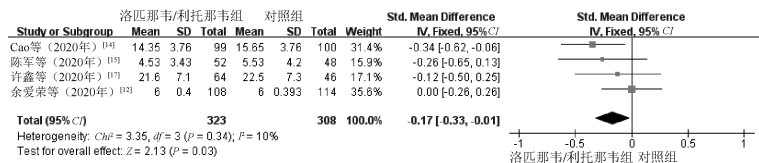


图5 两组患者病程比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of disease course between two groups

2.4.3 SARS-CoV-2 核酸检测转阴时间:5 篇文献^[12-14, 17-18]报告了 SARS-CoV-2 核酸检测转阴时间,异质性检验结果表明,各研究间存在明显异质性($I^2 = 91\%$),故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, $SMD = -0.79$, $95\% CI = -1.42 \sim -0.17$,两组的差异存在统计学意义($P = 0.01$),提示与常规治疗相比,在常规治疗基础上联合应用洛匹那韦/利托那韦治疗可明显缩短 SARS-CoV-2 核酸检测转阴时间,见图 6。

2.4.4 不良反应:COVID-19 药物治疗过程的抗病毒药相关不

良反应多见胃肠道反应(恶心、呕吐、腹痛、腹泻及胰腺炎等)、皮疹、轻度肾功能损伤和氨基转移酶升高,严重的不良反应发生率相对较低,以心肌梗死、房室传导阻滞和急性呼吸衰竭为主^[19]。6 篇文献^[12, 14-18]报告了不良反应,异质性检验结果表明,各研究间存在明显异质性($I^2 = 72\%$),故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, $OR = 3.15$, $95\% CI = 1.37 \sim 7.21$,两组的差异存在统计学意义($P = 0.007$),提示在常规治疗基础上联合应用洛匹那韦/利托那韦治疗较单独使用常规治疗更易发生不良反应,见图 7。

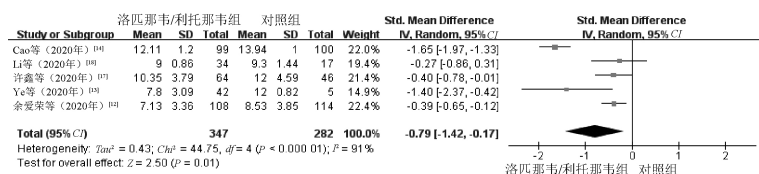


图6 两组患者 SARS-CoV-2 核酸检测转阴时间比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of negative time of SARS-CoV-2 nucleic acid detection between two groups

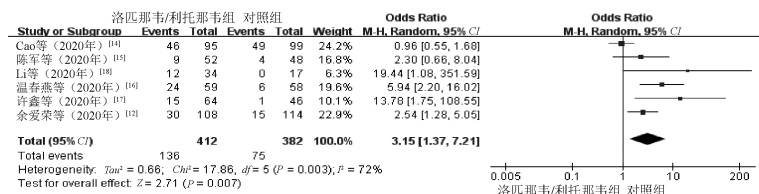


图7 两组患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between two groups

2.4.5 死亡率:两篇文献^[12, 14]报告了死亡率,异质性检验结果表明,各研究间无异质性($I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, $OR = 0.78$, $95\% CI = 0.43 \sim 1.41$,

两组的差异无统计学意义($P = 0.41$),提示在常规治疗基础上联合应用洛匹那韦/利托那韦治疗的死亡率与单独使用常规治疗相近,见图 8。

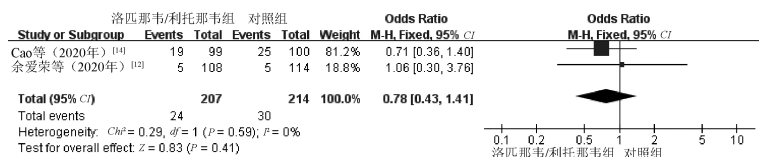


图8 两组患者死亡率比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of mortality between two groups

3 讨论

本次 Meta 分析结果表明,洛匹那韦/利托那韦可以有效缩短 COVID-19 患者的病程和 SARS-CoV-2 核酸检测转阴时间,但对临床症状的改善效果不显著。考虑到本研究中的数据仅来自我国病例,应该进行基于不同地区病例的其他分析以验证本研究的结果,因为 COVID-19 的治疗效果以及其他风险在不同地区和种族之间可能会有不同的结果。尽管本研究的结果目前仍处于较浅层次,深入理论还有待研究,但初步确定哪些药物可能在 COVID-19 治疗方面有明显效果仍至关重要。

本研究存在一些局限性:(1)很少有关于治疗 COVID-19 的研究将组别分为治愈组和死亡组,这限制了 Meta 分析所需的研究数量。在分析中,COVID-19 患者死亡风险增加的程度在很大程度上可能与年龄和合并基础疾病有关。(2)本研究对纳入研究进行效应量合并后出现异质性较大的问题(取决于参与者的纳入标准以及研究设计),可能导致相对较弱的结论。多种药物联合应用、性别差异、不同年龄、是否合并基础疾病以及危重症患者占比都可能是高异质性的来源。由于本研究中对 SARS-CoV-2 核酸检测转阴时间及不良反应分析所出

现的异质性并未改变最终结果,故被保留以便对洛匹那韦/利托那韦治疗 COVID-19 的疗效进行更为全面的概述,当未来有更多的临床研究公开发表时,可再纳入整合进一步分析。

综上所述,洛匹那韦/利托那韦可以有效缩短 COVID-19 患者的病程和 SARS-CoV-2 核酸检测转阴时间,但对临床症状的改善效果不显著,且临床使用需密切关注其安全性,包括与其他药物的相互作用及不良反应的监测。尚需更多大样本的研究来评价洛匹那韦/利托那韦确切的临床疗效及安全性,并解释其与 COVID-19 治疗方面相关的病理生理机制。随着更多关于洛匹那韦/利托那韦的有效性及其在危重症的复杂病理环境中的药动学信息的获取,将能够更好地为优化治疗 COVID-19 提供策略。

参考文献

[1] Croxtall JD, Perry CM. Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection [J]. *Drugs*, 2010, 70 (14) : 1885-1915.

[2] Huang X, Xu Y, Yang Q, et al. Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8528.

[3] Sabbatani S, Legnani G, Fulgaro C. First evaluations of LPV/RTV (Kaletra) efficacy on HIV-positive patients treated with multiple drugs [J]. *Infez Med*, 2003, 11 (1) : 18-24.

[4] Stolbach A, Paziana K, Heverling H, et al. A review of the toxicity of HIV medications II : interactions with drugs and complementary and alternative medicine products [J]. *J Med Toxicol*, 2015, 11 (3) : 326-341.

[5] 宋杲,成梦群,魏贤文. 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]. *病毒学报*, 2020, 36 (2) : 300-305.

[6] Chan JF, Yao Y, Yeung ML, 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.

[7] Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome: a case report [J]. *Antivir Ther*, 2016, 21 (5) : 455-459.

[8] Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, et al. Virological and

serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44 (6) : 528-532.

[9] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects [J]. *PLoS Med*, 2006, 3 (9) : e343.

[10] Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. *Thorax*, 2004, 59 (3) : 252-256.

[11] Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial) : study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2018, 19 (1) : 81.

[12] 余爱荣,范星,赵燕,等. 洛匹那韦/利托那韦联合其他抗病毒药治疗新型冠状病毒肺炎的疗效与安全性 [J]. *医药导报*, 2020, 39 (5) : 628-632.

[13] Ye XT, Luo YL, Xia SC, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (6) : 3390-3396.

[14] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (19) : 1787-1799.

[15] 陈军,凌云,席秀红,等. 洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究 [J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38 (2) : 86-89.

[16] 温春燕,谢志伟,李粤平,等. 洛匹那韦/利托那韦及阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的疗效和安全性观察 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59 (8) : 605-609.

[17] 许鑫,安徽,夏飞,等. 洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎有效性与安全性的回顾性研究 [J]. *中国药师*, 2020, 23 (7) : 1366-1369.

[18] Li Y, Xie Z, Lin W, et al. Efficacy and safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial [J]. *Med (N Y)*, 2020, 1 (1) : 105-113.

[19] 徐晓涵,翟所迪,杨丽. 新型冠状病毒肺炎治疗中抗病毒药物的合理使用 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20 (2) : 129-133, 139.

(收稿日期:2020-05-18)

(上接第 472 页)

[10] 张玲,张蕾,李霞. 醒脑静联合疏血通注射液治疗 2 型糖尿病合并脑梗死的临床疗效评价 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31 (2) : 208-209.

[11] 钟英河,陈立安. 疏血通注射液联合醒脑静注射液治疗急性脑梗死 25 例 [J]. *中外医学研究*, 2010, 8 (17) : 73-74.

[12] 毛泽红,太赛尔格林. 醒脑静联合疏血通注射液治疗 2 型糖尿病合并脑梗死的临床观察 [J]. *中国现代医生*, 2013, 51 (7) : 75-76.

[13] 贾忠秀. 醒脑静注射液联合疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. *吉林医学*, 2013, 34 (9) : 1690-1691.

[14] 白青,杨宝玲. 疏血通注射液和醒脑静注射液合用治疗急性脑梗死临床观察 [J]. *内蒙古中医药*, 2008, 27 (3) : 1-2.

[15] 郑庆浩. 醒脑静注射液联合脑蛋白水解物治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. *实用中医药杂志*, 2020, 36 (8) : 1030-1031.

[16] 陈庆明. 醒脑静注射液的药理基础与临床应用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 1999, 6 (4) : 191.

[17] 张平国,郭继萍,刘娟. 尤瑞克林联合醒脑静治疗急性轻中度脑梗死的疗效观察 [J]. *上海医药*, 2020, 41 (6) : 31-33.

[18] 魏星. 疏血通联合依达拉奉治疗老年脑梗死患者临床疗效分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14 (19) : 148-150.

[19] 张璇,肖兵,胡长林. 疏血通注射液抗栓、溶栓作用机制的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2005, 30 (24) : 1950-1952.

[20] 赵静,李艳,李紫薇. 疏血通注射液的药理作用与临床应用进展 [J]. *北方药学*, 2015, 12 (12) : 91-93.

(收稿日期:2020-11-02)