

阿比多尔抗病毒研究进展^Δ

白稼玮^{1*}, 马承泰¹, 魏捷^{2#}, 吴淼², 杜贤进¹ (1. 武汉大学人民医院重症医学科, 武汉 430060; 2. 武汉大学人民医院急诊科, 武汉 430060)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0508-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.028

摘要 阿比多尔是一种非核苷类广谱抗病毒药,主要通过抑制病毒进入细胞和调节免疫发挥抗病毒作用。大量研究结果证实,阿比多尔对多种病毒具有抗病毒活性,包括 DNA 病毒和 RNA 病毒,包膜和非包膜病毒,但其在我国主要用于治疗由 A 型、B 型流感病毒等引起的上呼吸道感染。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情暴发后,体内外实验结果证实,阿比多尔对新型冠状病毒(SARS-CoV-2)有明显抑制作用,使用阿比多尔可改善患者临床结局,但也有报道指出阿比多尔无确切疗效。阿比多尔作为一种潜在有效的抗病毒药还需大量临床实践证实。

关键词 阿比多尔; 抗病毒; 流感病毒; 新型冠状病毒肺炎

Progress of Antiviral Research of Arbidol^Δ

BAI Jiawei¹, MA Chengtai¹, WEI Jie², WU Miao², DU Xianjin¹ (1. Dept. of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Dept. of Emergency, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT Arbidol is a kind of non-nucleoside broad-spectrum antiviral drugs, which plays an antiviral role mainly by inhibiting the entry of virus into cells and regulating immunity. A large number of experiments have confirmed the antiviral activity of arbidol against a variety of viruses, including DNA and RNA viruses, enveloped and non-enveloped viruses. In China, arbidol is mainly used for the treatment of upper respiratory tract infection caused by influenza A and B virus. After the outbreak of COVID-19 pandemic, the results of in vitro and in vivo experiments confirmed that arbidol has significant inhibitory effects on SARS-CoV-2, and the use of arbidol can improve the clinical outcomes of patients, yet there are also reports shows that arbidol has no definite curative efficacy. As a kind of potentially effective antiviral drugs, arbidol still needs a lot of clinical practice confirmation.

KEYWORDS Arbidol; Antiviral drugs; Influenza virus; COVID-19

截至 2021 年 8 月 17 日,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在全球已累计造成 2.06 亿人感染,超过 440 万人死亡^[1]。COVID-19 严重威胁人们的生命安全,探寻安全有效的抗病毒药迫在眉睫。阿比多尔能有效抑制严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)。同为冠状病毒 β 属的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)不仅与 SARS-CoV 有着高达 79.5%的同源性,而且两者进入细胞的方式也相似^[2-3]。提示阿比多尔对 SARS-CoV-2 可能也有抑制作用。2020 年 2 月,李兰娟院士团队便在体外实验中证实阿比多尔对 SARS-CoV-2 有显著的抑制作用^[4]。COVID-19 暴发早期,多项专家共识、诊疗建议和 works 手册等均推荐阿比多尔用于抗病毒治疗。2020 年 2 月 19 日发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[5]中增

加了使用阿比多尔(成人 200 mg,1 日 3 次)治疗 COVID-19 的建议。为了更好地认识阿比多尔,本文对阿比多尔的抗病毒机制、抗病毒特点以及其对 COVID-19 的作用进行综述,以期供临床参考。

1 阿比多尔简介

阿比多尔是 20 世纪 80 年代俄罗斯研制的一种吡啶衍生物,化学名为 6-溴-4-(二甲氨基)-5-羟基-1-甲基-2-(苯硫甲基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯盐酸盐-水合物,主要通过抑制病毒进入细胞、调节非特异性免疫和诱导干扰素合成发挥广谱抗病毒作用。2006 年该药在我国被批准上市,用于治疗 A 型、B 型流感病毒等引起的上呼吸道感染^[6]。此外,阿比多尔对其他多种病毒也具有抑制作用,包括单纯疱疹病毒、埃博拉病毒、寨卡病毒以及丙型肝炎病毒等^[6]。对于目前暴发的 COVID-19,基于以往对 SARS-CoV 及中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)的治疗经验,自《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[5]起,阿比多尔便被纳入抗病毒推荐药物,且在第七版、第八版中仍推荐试用。

^Δ 基金项目:北京协和医学基金会-睿 E(睿意)急诊医学专项研究基金项目(No. R2019028)

* 住院医师,硕士。研究方向:危急重症。E-mail: baijiawei@whu.edu.cn

通信作者:主任医师。研究方向:危急重症。E-mail: weijie996@sina.com

2 阿比多尔的药理学特性

在动物实验中,阿比多尔经灌胃给药迅速被大鼠吸收,仅 5 min 就可在胃、小肠、肝、脾、肺和大脑等各组织器官中检测到较高的药物浓度,其中消化器官的药物浓度较高,生殖器官的药物浓度较低^[7]。一项在国内健康志愿者中开展的阿比多尔药动学研究中,受试者单次给药 200、400 和 800 mg 后,最大血浆浓度 (C_{max}) 分别为 0.70、1.24 和 2.16 mg/L,达峰时间 (t_{max}) 分别为 0.54、0.63 和 0.58 h,药时曲线下面积 (AUC_{last}) 分别为 3.27、5.81 和 12.72 mg·h/L;结果显示, AUC_{last} 和 C_{max} 呈剂量比例,单次服用阿比多尔可导致线性血浆药动学;与单剂量阶段相比,多次给药(200 mg,1 日 3 次,连续 7 d)则表现出较低的 C_{max} 和延长的血浆浓度曲线, C_{max} 平均值为 0.41 mg/L,蓄积指数为 1.12,药物在体内停留时间延长^[8]。在阿比多尔的代谢和排泄研究中,微粒体温育实验结果表明,肝脏和肠是人体中代谢阿比多尔的主要器官,CYP3A4 是参与阿比多尔代谢的主要同工酶,而其他肝药酶和含黄素单氧酶起次要作用^[9]。单次口服盐酸阿比多尔 200 mg 后,在血浆、尿液和粪便中共鉴定出 33 种阿比多尔代谢物,其中约占总剂量 32.4%的阿比多尔在 0~96 h 内通过粪便排出,6.4%通过尿液排出^[9]。阿比多尔毒性较低,小鼠单次灌胃给药的半数致死量为 340 mg/kg,大鼠及豚鼠灌胃给药的最大受量大于 3 000 mg/kg,动物长期毒性实验中也未发现明显的病理改变。阿比多尔在临床应用中的主要不良反应为恶心、呕吐等胃肠道事件,尚未有重大不良反应报道。治疗剂量下,阿比多尔未发现诱变或致畸作用。

3 阿比多尔的抗病毒机制

3.1 抑制病毒进入细胞

病毒在感染初期通过膜融合与细胞内吞进入宿主细胞,阿比多尔则抑制上述 2 种过程,阻断病毒侵入。对于膜融合,有包膜的病毒可以与细胞膜或内体膜发生融合。研究结果表明,流感病毒与内体膜融合后进入细胞。流感病毒表面的血凝素(HA)在 pH 降低时会发生不可逆的构象重组,暴露融合肽,启动融合过程。阿比多尔与 HA 上的结合位点发生疏水性作用,发挥分子胶功能,稳定 HA 的结构,防止 pH 降低引起的 HA 构象重组,避免融合肽暴露,从而抑制病毒-内体膜融合^[10-11]。在埃博拉病毒、拉沙病毒及寨卡病毒的抗病毒研究中,阿比多尔则抑制由病毒表面相关糖蛋白介导的病毒-细胞膜融合^[12-13]。

对于细胞内吞,阿比多尔可抑制网格蛋白介导的胞吞作用(clathrin-mediated endocytosis,CME)。研究发现,在丙型肝炎病毒(HCV)感染肝癌细胞模型中,经过阿比多尔处理的细胞,在胞吞 HCV 的过程中,网格蛋白有被小泡(clathrin-coated vesicle,CCV)生成数量显著减少及生成速度显著降低,细胞内吞明显受限。CCV 的生成与发动蛋白-2 密切相关,发动蛋白-2 是一种三磷酸鸟苷酶,被招募到网格蛋白包被凹陷颈部,诱导膜分裂夹断网格蛋白包被凹陷,促进 CCV 从质膜释放。阿比多尔通过抑制发动蛋白-2 来抑制 CME^[14]。此外,阿比多尔还

干预内吞过程中涉及到的一些关键作用(如酸化作用等),来抑制细胞内吞^[15]。鉴于网格蛋白的保守性及酸化作用在不同病毒内吞过程中的共通性,形成了阿比多尔对多种病毒具有抑制作用的可能机制之一。

3.2 调节机体免疫

病毒性呼吸道感染在不同年龄段的发病率都很高,由感染引起的并发症和死亡事件通常与炎症细胞因子的过度产生有关^[16]。研究结果显示,阿比多尔可降低炎症因子水平,调节机体免疫,减少感染后并发症^[17]。在流感病毒感染雪貂模型中,经过阿比多尔治疗的实验组雪貂体温开始降低的时间比病毒对照组提前 1 d,呼吸道炎症细胞因子,白细胞介素 6、趋化因子 10、单核细胞趋化因子 1 和肿瘤坏死因子 α 水平也低于对照组;雪貂肺组织病理学检查结果显示,阿比多尔可减轻病毒感染引起的肺损伤^[17]。在流感诱发慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床研究中,在吸入糖皮质激素抗炎治疗的同时,加用阿比多尔辅助治疗的研究组患者炎症细胞因子、白细胞计数、白细胞介素 8 和肿瘤坏死因子 α 水平仍能进一步降低,显著低于常规糖皮质激素治疗组,且能显著减轻气道阻塞,改善肺通气功能,提高临床疗效^[18]。此外,阿比多尔还可以诱导内源性干扰素产生,间接发挥抗病毒作用。对鼻腔滴注阿比多尔的小鼠进行呼吸道分泌物检测,24 h 便可检测到足量干扰素^[19]。有研究结果显示,缺少 I 型干扰素受体的小鼠感染克里米亚-刚果出血热病毒后,阿比多尔治疗无效,不会延长小鼠的存活时间^[20]。干扰素是体内一种具有广谱抗病毒作用的免疫活性蛋白,阿比多尔是干扰素的高效诱导剂,这可能构成了阿比多尔对多种病毒具有抑制作用的另一机制。

4 阿比多尔的抗病毒特点

4.1 广谱抗病毒作用

阿比多尔因其特殊的抗病毒机制,可抑制体内外的多种病毒。体外细胞实验中,阿比多尔 10 μ g/mL 便可使单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)的子代病毒产量下降 10 000 倍,50%最大有效浓度为 2.26 μ g/mL^[21]。对阿比多尔添加时间做进一步分析,发现在感染后 12 h 加入阿比多尔,仍对病毒有抑制作用^[21]。在体内,随着阿比多尔剂量的增加,HSV-1 感染所致豚鼠增厚的皮肤开始变薄,皮损逐渐减轻,且高剂量阿比多尔可以使 HSV-1 感染引起的典型症状消失^[21]。在阿比多尔对基孔肯雅病毒(CHIKV)的研究中发现,阿比多尔对 Vero 细胞或原代人成纤维细胞(MRC5)中的 CHIKV 增殖具有较强的抑制活性[半抑制浓度(IC_{50})<10 μ g/mL];进一步研究阿比多尔的作用机制,当 CHIKV 病毒 E2 包膜蛋白中的单个氨基酸发生取代(G407R)时,病毒突变体能适应在阿比多尔 30 μ g/mL 存在下在 MRC5 细胞中生长^[22]。在一组呼吸道病毒体外培养实验中,涉及柯萨奇病毒 B3(CVB3)、人鼻病毒 14 型(HRV14)、呼吸道合胞病毒(RSV)、A 型流感病毒(H1N1)和 7 型腺病毒(ADV-7),结果显示,阿比多尔对包膜和非包膜的 RNA 病毒(H1N1、RSV、HRV14 和 CVB3)均有显著抑制作用, IC_{50} 为

2.7~13.8 μg/mL,且对包膜病毒的抑制作用强于非包膜病毒;相比 RNA 病毒,阿比多尔对 DNA 病毒 ADV-7 也表现出抗病毒活性^[23]。尽管阿比多尔具有广谱抗病毒活性,但目前在我国仅被批准用于治疗 and 预防由 A 型、B 型流感病毒或其他人类致病性呼吸道病毒引起的上呼吸道感染,其他抗病毒临床应用有待更多的临床研究证实。

4.2 抗流感病毒

除接种疫苗外,抗流感病毒药的使用是防治流感的另一个重要策略。阿比多尔在我国上市至今,用于抗流感已有 15 年,恶心、呕吐等胃肠道事件是其主要不良反应,具有较好的安全性和有效性。在《流行性感 冒 诊 疗 方 案 (2020 年 版)》^[24]中,阿比多尔作为唯一的 HA 抑制剂发挥抗病毒功效,推荐成人用法为 1 次 200 mg,1 日 3 次,疗程 5 d。发病 48 h 内应用阿比多尔可缩短住院时间,降低死亡率及减少并发症,发病时间>48 h 的重症患者依然可以从使用阿比多尔中获益,但是我国临床应用数据有限,需密切观察其疗效和不良反应。一项关于阿比多尔治疗安全性和有效性的研究,纳入了 359 例流感或急性上呼吸道感染患者,随机予以阿比多尔(治疗组)和安慰剂治疗,结果显示,治疗组的流感症状较轻且持续时间更短[包括发热持续时间($P=0.023$)、肌肉疼痛时间($P=0.037$)和虚弱时间($P=0.008$)],同时治疗组的不良反应事件发生情况与安慰剂组相近^[25]。在抗流感效果方面,阿比多尔与奥司他韦相当,在奥司他韦与阿比多尔治疗 100 例流感患者的临床观察中,使用阿比多尔的 50 例患者与使用奥司他韦的 50 例患者在第 1 日、第 3 日与第 7 日的临床疗效确切,差异无统计学意义($P>0.05$)^[26]。

关于儿童用药,2020 年中国医院协会、国家儿童医学中心(北京)等制定的《抗病毒药物在儿童病毒感染性呼吸道疾病中的合理应用指南》^[27]中提出,阿比多尔治疗儿童流感的安全性和有效性缺乏多中心研究证实,试用时可参考俄罗斯的推荐治疗方案调整单次剂量。在俄罗斯,阿比多尔治疗儿童流感的用法如下:2~6 岁患儿 1 次 50 mg,>6~12 岁患儿 1 次 100 mg,>12 岁患儿 1 次 200 mg,1 日 4 次,疗程 5 d;流感季预防剂量同治疗剂量,连续服用 3 周^[28]。广东省某医院对 72 例流感患儿(2~12 岁)的回顾性研究结果显示,口服阿比多尔(2~6 岁:1 次 50 mg,1 日 3 次;>6~12 岁:1 次 100 mg,1 日 3 次;疗程 5 d)的治疗有效率比口服利巴韦林(10~15 mg/(kg·d),1 日 1 次,疗程 5 d)高 9%,不良反应发生率低 11%,差异均具有统计学意义($P<0.05$)^[29]。阿比多尔治疗儿童流感能显著缩短病程,减少患儿不适,且不良反应少,值得在临床上推广使用。

4.3 抗 SARS-CoV-2

虽然阿比多尔在体外实验中能有效抑制 SARS-CoV-2^[30],但在临床试验中,阿比多尔的疗效却不尽相同。

在改善患者临床结局方面,阿比多尔单药和联合用药均有不错的疗效,可显著降低患者入院后的病毒载量,缩短 SARS-CoV-2 核酸转阴时间。有研究在 50 例 COVID-19 患者中进行了阿比多尔与洛匹那韦/利托那韦抗病毒疗效评估,单用阿比多尔(1 次 200 mg,1 日 3 次)的患者在入院后第 14 日

未检测到病毒载量,但仍有 44.1% 单用洛匹那韦/利托那韦(1 次 400/100 mg,1 日 2 次)的患者检测出病毒载量,差异显著^[31]。对于联合治疗,阿比多尔+洛匹那韦/利托那韦联合治疗组第 7 日、第 14 日 SARS-CoV-2 核酸转阴患者数显著多于单用洛匹那韦/利托那韦组,且第 7 日胸部 CT 检查也明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$)^[32]。李兰娟院士经研究发现,阿比多尔+洛匹那韦/利托那韦+重组干扰素 α -2b 三联用药方案的 SARS-CoV-2 核酸转阴时间较洛匹那韦/利托那韦+重组干扰素 α -2b 二联用药方案缩短($t=6.159,P<0.01$),住院时间也缩短($P<0.05$),差异有统计学意义;且三联用药方案应用越早,SARS-CoV-2 核酸转阴时间越短^[33]。同时,阿比多尔还可以与清热解毒类中药联合应用,以提高治疗效果。阿比多尔联合莲花清温胶囊治疗 COVID-19 患者的疗效优于单用阿比多尔,联合组的 68 例患者入院后第 7 日的血清淀粉样蛋白和 C 反应蛋白水平均较低,从入院到 SARS-CoV-2 核酸检测首次阴性结果的中位时间也缩短,差异有统计学意义($P<0.05$)^[34]。一项关于阿比多尔治疗 COVID-19 的有效性和安全性的系统评价,涉及 809 例 COVID-19 患者,其中阿比多尔组 479 例,均采用阿比多尔治疗(0.15~1.2 g/d,疗程 5~21 d),对照组 330 例,采用其他抗病毒药或未使用抗病毒药,Meta 分析结果显示,阿比多尔组患者 SARS-CoV-2 核酸转阴率(71.7%)高于对照组(58.8%),差异有统计学意义($P=0.04$),两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义(16.9%比 19.2%, $P=0.44$),提示阿比多尔可有效提高 SARS-CoV-2 核酸转阴率,治疗 COVID-19 具有安全性^[35]。

虽然上述研究结果均表明阿比多尔能有效改善 COVID-19 患者的预后,但也有研究结果显示,阿比多尔对危重症 COVID-19 患者无效。一项阿比多尔影响 COVID-19 患者预后的研究纳入了 252 例患者,结果显示,在中度和重度患者中阿比多尔组的临床改善率显著高于非阿比多尔组(中度:95.6%比 66.6%, $P=0.0007$;重度:81.7%比 53.8%, $P=0.0207$);然而在危重症患者中,阿比多尔组与非阿比多尔组临床改善率的差异无统计学意义($P=0.5371$);危重症患者的炎症因子、超敏 C 反应蛋白、乳酸脱氢酶、D-二聚体、白细胞介素 6 和白细胞介素 10 水平在治疗期间依然升高^[36]。同时有研究指出,与支持治疗相比,阿比多尔单一疗法在改善轻/中度 COVID-19 患者的临床结局中收效一般^[37]。

关于阿比多尔的给药时间,多项研究结果证实,在病情早期使用,患者受益最明显^[33,38]。关于用药疗程,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》中提出,疗程不超过 10 d,需长时间用药时,应当警惕因超疗程而出现的潜在药品不良反应,充分评估患者的获益及风险,及时调整用药方案。

5 小结与展望

阿比多尔作为非核苷类抗病毒药,通过抑制病毒进入细胞、调节非特异性免疫、诱导干扰素生成而发挥广谱抗病毒作用。在 COVID-19 暴发之前,阿比多尔主要用于治疗和预防 A 型、B 型流感病毒或其他人类致病性呼吸道病毒引起的上呼

吸道感染,且治疗效果明确,不良反应发生率低。COVID-19 暴发以后,阿比多尔被试用于 COVID-19 的治疗,单用或与其他抗病毒药(包括部分清热解毒类中药)联合应用都取得了较好的疗效。但目前关于阿比多尔治疗 COVID-19 的研究结论尚不一致,其中部分研究结果表明阿比多尔对 COVID-19 患者没有益处,但其样本量低,证据不足。更多的数据研究以及临床专家结合其临床治疗经验支持使用阿比多尔^[39]。阿比多尔对于 COVID-19 患者是一种潜在有效的抗病毒药,但还需更多的临床研究进一步证实。

参考文献

[1] World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19—17 August 2021 [EB/OL]. (2021-08-17) [2021-12-23]. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19—17-august-2021>.

[2] SHANG J, YE G, SHI K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2[J]. Nature, 2020, 581(7807): 221-224.

[3] GRALINSKI L E, MENACHERY V D. Return of the coronavirus: 2019-nCoV[J]. Viruses, 2020, 12(2): 135.

[4] 邹全明, 李海波, 曾浩. 新型冠状病毒肺炎治疗药物的研究现状及对策建议[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(9): 861-866.

[5] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(2): 81-85.

[6] BLAISING J, POLYAK S J, PÉCHEUR E I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral; an update[J]. Antiviral Res, 2014, 107: 84-94.

[7] 刘晓. 盐酸阿比多尔药代动力学研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.

[8] SUN Y X, HE X J, QIU F, et al. Pharmacokinetics of single and multiple oral doses of Arbidol in healthy Chinese volunteers[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013, 51(5): 423-432.

[9] DENG P, ZHONG D F, YU K T, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug Arbidol in humans[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4): 1743-1755.

[10] LENEVA I A, RUSSELL R J, BORISKIN Y S, et al. Characteristics of Arbidol-resistant mutants of influenza virus; implications for the mechanism of anti-influenza action of Arbidol[J]. Antiviral Res, 2009, 81(2): 132-140.

[11] KADAM R U, WILSON I A. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(2): 206-214.

[12] HULSEBERG C E, FÉNÉANT L, SZYMAŃSKA-DE WIJS K M, et al. Arbidol and other low-molecular-weight drugs that inhibit Lassa and Ebola viruses[J]. J Virol, 2019, 93(8): e02185-18.

[13] FINK S L, VOJTECH L, WAGONER J, et al. The antiviral drug Arbidol inhibits Zika virus[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8989.

[14] 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.

[15] GASPARINI R, AMICIZIA D, LAI P L, et al. Compounds with anti-influenza activity: present and future of strategies for the optimal treatment and management of influenza. Part I: Influenza life-cycle

and currently available drugs[J]. J Prev Med Hyg, 2014, 55(3): 69-85.

[16] 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.

[17] WANG Y T, DING Y W, YANG C G, et al. Inhibition of the infectivity and inflammatory response of influenza virus by Arbidol hydrochloride *in vitro* and *in vivo* (mice and ferret)[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 91: 393-401.

[18] 张得胜, 许国豪, 刘梅芳. 阿比多尔辅助治疗对流感诱发 AECOPD 患者炎症应激指标的影响[J]. 智慧健康, 2021, 7(13): 127-129.

[19] 王洪波, 樊凤艳, 祁术元, 等. 聚肌胞、阿比多尔诱导产生干扰素最短时效研究[J]. 海南医学, 2014, 25(22): 3280-3282.

[20] OESTEREICH L, RIEGER T, NEUMANN M, et al. Evaluation of antiviral efficacy of Ribavirin, Arbidol, and T-705 (Favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(5): e2804.

[21] LI M K, LIU Y Y, WEI F, et al. Antiviral activity of Arbidol hydrochloride against herpes simplex virus I *in vitro* and *in vivo*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(1): 98-106.

[22] DELOGU I, PASTORINO B, BARONTI C, et al. *In vitro* antiviral activity of Arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant[J]. Antiviral Res, 2011, 90(3): 99-107.

[23] SHI L, XIONG H, HE J, et al. Antiviral activity of Arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus *in vitro* and *in vivo*[J]. Arch Virol, 2007, 152(8): 1447-1455.

[24] 国家卫生健康委员会. 流行性感冒诊疗方案(2020年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2021, 11(1): 1-5.

[25] PSHENICHNAYA N Y, BULGAKOVA V A, LVOV N I, et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR)[J]. Ter Arkh, 2019, 91(3): 56-63.

[26] 张井梅, 朱春梅, 白伟娜, 等. 奥司他韦与阿比多尔治疗 100 例流行性感冒的临床观察[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(6): 100, 103.

[27] 中国医院协会, 国家儿童医学中心(北京), 国家感染性疾病医疗质量控制中心, 等. 抗病毒药物在儿童病毒感染性呼吸道疾病中的合理应用指南[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(19): 1441-1450.

[28] 刘心悦, 蒋荣猛. 儿童流行性感冒抗病毒药物研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 313-316.

[29] 陈致雯, 卢焯明. 阿比多尔颗粒治疗儿童流行性感冒疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(14): 1528-1529.

[30] WANG X, CAO R Y, ZHANG H Y, et al. The anti-influenza virus drug, Arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 *in vitro*[J]. Cell Discov, 2020, 6: 28.

[31] ZHU Z, LU Z H, XU T M, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19[J]. J Infect, 2020, 81(1): e21-e23.

[32] DENG L S, LI C N, ZENG Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a

- retrospective cohort study[J]. *J Infect*, 2020, 81(1): e1-e5.
- [33] 魏茹楠, 郑南红, 蒋贤高, 等. 浙江省新型冠状病毒肺炎患者早期阿比多尔+洛匹那韦/利托那韦+重组干扰素 α -2b 联合抗病毒治疗的多中心、前瞻性研究[J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13(1): 9-15.
- [34] LIU L, SHI F, TU P, et al. Arbidol combined with the Chinese medicine Lianhuaqingwen capsule versus Arbidol alone in the treatment of COVID-19 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(4): e24475.
- [35] 李赞, 晋月萍, 葛庆岗, 等. 阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的有效性和安全性——基于目前与既往抗病毒治疗的系统评价[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(6): 333-342.
- [36] XIONG J, YUAN H, FAN P, et al. Beneficial effect of Arbidol in the management of COVID-19 infection[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(7): 9253-9264.
- [37] LI Y P, XIE Z W, LIN W Y, 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. e4.
- [38] 王璐, 徐艳娇, 郭洁茹, 等. 重症新型冠状病毒肺炎患者抗病毒治疗的药物利用评价: 阿比多尔[J]. *医药导报*, 2020, 39(7): 922-925.
- [39] 靳英辉, 詹庆元, 彭志勇, 等. 新型冠状病毒肺炎药物预防、诊断、治疗与出院管理循证临床实践指南(更新版)[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(10): 1003-1031.
- (收稿日期:2021-12-23 修回日期:2022-02-13)
-
- (上接第 507 页)
- [13] 江苏盛迪医药有限公司. 注射用环磷酰胺: 国药准字 H32020856 [EB/OL]. (2015-09-02) [2022-01-10]. <https://www.yaozui.com/pihao/%E5%9B%BD%E8%8D%AF%E5%87%86%E5%AD%97H32020856>.
- [14] 上海信谊药厂有限公司. 硫酸嘌呤片: 国药准字 H31021422 [EB/OL]. (2015-05-21) [2022-01-10]. <https://www.yaozui.com/pihao/%E5%9B%BD%E8%8D%AF%E5%87%86%E5%AD%97H31021422>.
- [15] 江苏恒瑞医药股份有限公司. 注射用甲氨蝶呤: 国药准字 H32020854 [EB/OL]. (2015-09-15) [2022-01-10]. <https://www.yaozui.com/pihao/%E5%9B%BD%E8%8D%AF%E5%87%86%E5%AD%97H32020854>.
- [16] GlaxoSmithKline Manufacturing SPA. 注射用贝利尤单抗(倍力腾): S20190032 [EB/OL]. [2022-01-10]. <https://www.315jiage.cn/mn300906.aspx>.
- [17] ROCHE PHARMA. 美罗华(利妥昔单抗注射液)说明书: 国药准字 J20170034 [EB/OL]. [2022-01-10]. <https://ypk.familydoctor.com.cn/246884/instructions>.
- [18] TANG W, GARTSHTeyn Y, RICKER E, et al. The use of COVID-19 vaccines in patients with SLE[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23(11): 79.
- [19] IZMIRLY P M, KIM M Y, SAMANOVIC M, et al. Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(2): 284-294.
- [20] BONOMETTI R, SACCHI M C, STOBBIONE P, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9695-9697.
- [21] NING R Q, MENG S L, TANG F X, et al. A case of SLE with COVID-19 and multiple infections[J]. *Open Med (Wars)*, 2020, 15(1): 1054-1060.
- [22] ALHARTHY A, FAQIH F, NASIM N, et al. COVID-19 in a patient with a flare of systemic lupus erythematosus: a rare case-report[J]. *Respir Med Case Rep*, 2020, 31: 101252.
- [23] TIENDRÉBÉOGO W J S, KABORÉ F, DIENDÉRE E A, et al. Case series of chronic inflammatory rheumatic disease patients infected by coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Case Rep Rheumatol*, 2020, 2020: 8860492.
- [24] YOUSIF ELNAEEM YOUSIF M, ELJACK M M F A, ALFATHI M, et al. Hypocalcemia and massive pulmonary embolism in SLE patient with COVID-19 infection; a case report[J]. *Clin Case Rep*, 2021, 9(11): e05115.
- [25] KHALID M Z, ROGERS S, FATIMA A, et al. A flare of systemic lupus erythematosus disease after COVID-19 infection; a case of lupus cerebritis[J]. *Cureus*, 2021, 13(7): e16104.
- [26] ZURITA M F, IGLESIAS ARREAGA A, LUZURIAGA CHAVEZ A A, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in 5 patients in Ecuador after prior treatment with hydroxychloroquine for systemic lupus erythematosus[J]. *Am J Case Rep*, 2020, 21: e927304.
- [27] KONDO M, MATSUSHIMA Y, IIDA S, et al. Successful treatment with oral steroid and hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus upon COVID-19 infection: a case report with detailed laboratory data[J]. *Clin Case Rep*, 2021, 9(8): e04700.
- [28] BIJLSMA J W. EULAR December 2020 View points on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(4): 411-412.
- [29] HAZLEWOOD G S, PARDO J P, BARNABE C, et al. Canadian rheumatology association recommendation for the use of COVID-19 vaccination for patients with autoimmune rheumatic diseases[J]. *J Rheumatol*, 2021, 48(8): 1330-1339.
- [30] CURTIS J R, JOHNSON S R, ANTHONY D D, et al. American college of rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: version 1 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(7): 1093-1107.
- [31] TAM L S, TANAKA Y, HANDA R, et al. Updated APLAR consensus statements on care for patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic[J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24(6): 733-745.
- [32] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, ALUNNO A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(6): 736-745.
- (收稿日期:2022-01-10 修回日期:2022-02-07)