新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者抗病毒用药监护的研究进展

李丹¹, 宋伟¹, 吴杰¹, 郭咸希¹, 刘刚¹, 张如洪², 周本宏^{1*}

1. 武汉大学人民医院 药学部, 湖北 武汉 430060

2. 武汉大学人民医院东院, 湖北 武汉 430060

摘要: 为提高抗病毒药物在新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者尤其是需要多药联合患者中的合理性和安全性, 结合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》提到的抗病毒药物, 通过查阅文献、搜集各抗病毒药物说明书和 MCDEX 合理用药信息支持系统的相关信息, 总结这些抗病毒药物的临床药理学特征、药物相互作用及不良反应信息, 提出合理的用药监护建议。从药动学和药物相互作用角度加强抗病毒药物在 COVID-19 患者中的用药监护, 可提高药物使用安全性, 保障患者的合理用药。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 抗病毒药物; 药理学; 药物相互作用; 药学监护

中图分类号: R978 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)04-0614-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.003

Progress research on pharmaceutical care of antiviral drugs for patients with corona virus disease 2019 (COVID-19)

LI Dan¹, SONG Wei¹, WU Jie¹, GUO Xian-xi¹, LIU Gang¹, ZHANG Ru-hong², ZHOU Ben-hong¹

1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. East District of Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract: To improve the rationality and safety of anti-novel coronavirus drugs in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19), especially those with underlying diseases. Based on antiviral drugs mentioned in “COVID-19 Treatment Plan (Trial Version 7)”, the clinical pharmacokinetic characteristics, drug interaction and adverse reaction information of these antiviral drugs were summarized by consulting the literature, collecting the information from the antiviral drugs instructions and the information from MCDEX rational drug use system. And the reasonable suggestions for drug monitoring were summarized and put forward. From the perspective of pharmacokinetics and drug interaction, the monitoring of antiviral drugs and combined drugs in patients with COVID-19 should be strengthened, which will be helpful for safe and rational use of these drugs.

Key words: COVID-19; antiviral drugs; pharmacokinetics; drug interactions; clinical pharmaceutical care

蔓延国内外的新型冠状病毒（SARS-CoV-2）具有强烈的传染性和致病性。其所导致的新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的致死率高于普通流行性感冒, 被世界卫生组织宣布为国际突发公共卫生事件, 对人民群众生命安全造成了极大威胁^[1-3]。然而目前尚无针对 COVID-19 的特效治疗药, 根据最新修正的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》, 临床上主要推荐 α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、阿比多尔和磷酸氯喹用于 COVID-19 的抗病毒

治疗。由于 SARS-CoV-2 突发, 临床经验极为有限, 且进展至危重症阶段的患者普遍同时使用抗病毒药物和其他对症药物。笔者汇集了各抗病毒药物说明书和 MCDEX 合理用药信息支持系统的相关信息, 结合文献总结了这些抗病毒药物的临床药理学特征和药物相互作用信息, 为临床合理使用抗病毒药物的用药监护提供依据。

1 重组人干扰素

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》

收稿日期: 2020-03-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81803789、81704023、81602535); 武汉大学人民医院引导基金资助项目 (RMYD2018M79)

作者简介: 李丹, 女, 副主任药师, 研究方向为中药抗肿瘤药理与临床药学。E-mail: lidandorren@126.com

*通信作者 周本宏, 男, 教授, 主任药师, 博士生导师, 研究方向为天然药物活性研究、药物代谢调控及临床药学。E-mail: benhongzh@163.com

提出了在“抗病毒治疗”中可试用 α -干扰素雾化吸入,成人 500 万 IU/次,加入灭菌注射用水 2 mL,2 次/d。雾化过程中应注意避免接触眼睛。在特殊情况下使用注射液进行雾化时,应注意超适应症的风险问题。该药在保存及运输过程中注意 2~8 °C 避光保存。

药理学相关的研究表明 α -干扰素能通过 JAK-STAT 信号通路下调人肝癌细胞中 CYP3A4 的表达和活性^[4]。虽然目前关于 α -干扰素与 CYP3A4 底物在临床上合用的研究数据相对缺乏,但是当联合使用 CYP3A4 的底物药物时,应提高警惕,避免药物因竞争肝药酶引起体内蓄积。另有研究表明使用重组人干扰素 α -2a 后,体内茶碱的清除率降低,从而使茶碱血药浓度增加^[5]。合用期间,必须监测血清茶碱浓度,必要时调整剂量。

α -干扰素的临床药理学监护主要是关注该药的不良反应如发热、疲劳、头痛、关节痛、食欲不振等。有抗生素过敏史的患者应谨慎使用,初次用药过程中应严密监测。该药禁止与替比夫定合并给药。与茶碱合用时,茶碱需要减量。

2 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦是在我国已上市的进口抗艾滋病药。少量的利托那韦通过抑制 CYP3A 来降低对洛匹那韦的代谢,显著增强洛匹那韦的血药浓度,从而加强抗艾滋病的作用^[6-7]。体外实验表明洛匹那韦或利托那韦单用可以抑制 SARS 冠状病毒,联用可产生协同作用^[8]。Zulma 等^[9]于 2016 年在《Nature Review》中提出该药开展冠状病毒临床试验具有可行性。江华等^[10]于 2020 年 1 月 26 日提出,可以尝试将洛匹那韦/利托那韦作为一种试验性疗法用于 COVID-19 (尤其是新发感染者)的抗病毒治疗,于是洛匹那韦/利托那韦被列入国家卫生健康委员会推荐用药名单,进入 SARS-CoV-2 治疗手册。

洛匹那韦/利托那韦有片剂和口服液两种剂型,《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》首次提出了该药的使用方法,洛匹那韦/利托那韦胶囊:200/50 mg/粒,2 粒/次,2 次/d,口服给药。使用时应注意整片吞咽,不能咀嚼、掰开或压碎。可与食物同服。洛匹那韦/利托那韦口服液:80/20 mg/mL,5 mL/次,2 次/d。必须与食物同服,可以进行管饲给药。口服溶液辅料中含有乙醇与丙二醇,因此使用时应注意。

对于洛匹那韦/利托那韦的药理学监护主要关注:

(1) 该药常见不良反应包括腹泻、恶心呕吐、高三酰甘油血症、上呼吸道感染、肝功能损害等。(2) 重度肝功能不全患者不建议使用。(3) 用药期间避免合用其他可延长 QT 间期的药物。(4) 与其他可延长 PR 间期的药物(包括 β -肾上腺素受体阻断药、地高辛、阿扎那韦)合用应谨慎,尤其是与经 CYP3A 代谢的此类药物合用时,推荐进行临床药物监测。(5) 妊娠期妇女应避免使用,儿童应避免过量使用而导致乙醇或丙二醇中毒。此外,因乙醇可竞争性抑制丙二醇的代谢,导致早产新生儿出现丙二醇相关不良反应的风险增加,故受孕后不足 42 周的早产新生儿不应使用该药溶液剂。(6) 头孢和甲硝唑类的抗菌药物不得与该口服液一起合用,避免双硫仑反应。(7) 最值得注意的是,由于感染 SARS-CoV-2 的重症患者多为老年人和伴有基础疾病的人,必然会同时服用多种药物,因此药重点关注洛匹那韦/利托那韦的药物相互作用,如与 CYP3A4 底物或抑制剂药物联合使用时,更应谨慎,另外,该药在体内能诱导自身代谢,并且可增加受 CYP2C9 和 CYP2C19 及受葡萄糖醛酸结合代谢的药物的生物转化,因此总结了该药常见的可能的药物相互作用,并对其合并用药的结果和处理建议进行介绍,具体见表 1。

3 利巴韦林

参照国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》和《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》,抗病毒治疗可加用利巴韦林,建议利巴韦林与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合使用,成人 500 mg/次,2~3 次/d 静脉输注,疗程不超过 10 d。曾经在严重急性呼吸系统综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)期间有过大剂量利巴韦林的临床应用经验,但大剂量使用时可能出现与剂量相关的贫血,一般在用药后 3~5 d 出现,存在基础心脏疾病患者可能出现因贫血导致的心功能恶化。此外也有低电解质紊乱与中枢神经系统毒性的报道,故大剂量临床应用时需谨慎^[11-12]。

对于利巴韦林的主要药理学监护建议,使用利巴韦林时,有心脏病史或显著心脏病症状、胰腺炎或有胰腺炎症状的患者,以及老年人不推荐应用。另外,有地中海贫血、镰刀细胞性贫血以及肌酐清除率小于 50 mL/min 的患者和活动性结核患者,也不推荐使用利巴韦林。该药可透过胎盘与乳汁,有生殖毒性,停药 4 周尚不能完全从体内清除。另外自

表1 COVID-19患者常用药物与洛匹那韦/利托那韦的药物相互作用及处理建议

Table 1 Recommendations and drug interactions between lopinavir/ritonavir and commonly used drugs in patients infected with COVID-19

药物类别	合并用药	结果	处理建议
抗癌药	长春新碱、长春碱、大多数的酪氨酸激酶抑制剂如达沙替尼、尼洛替尼等	合用可升高 CYP3A 底物抗癌药的血药浓度, 从而增加不良反应	与长春新碱/长春碱合用时, 若出现显著的血液学或胃肠道不良反应, 应考虑暂时停用本药; 合用达沙替尼和/或尼洛替尼时, 有必要减少替尼的剂量或调整其给药间隔时间
抗心律失常药	胺碘酮、利多卡因、奎尼丁地高辛	合用可能升高抗心律失常药的血药浓度地高辛血药浓度可能会升高, 随着对 Pgp 的诱导水平增加, 升高的地高辛浓度会随着时间的延长而逐渐降低	合用时应谨慎, 监测抗心律失常药的血药浓度 合用时应谨慎, 监测地高辛血药浓度
二氢吡啶类钙通道阻滞药	非洛地平、硝苯地平、尼卡地平	合用可升高二氢吡啶类钙通道阻滞药的血药浓度	合用时应谨慎, 推荐进行临床监测
调节血脂药	阿托伐他汀 洛伐他汀、辛伐他汀	合用可升高阿托伐他汀的血药浓度 合用可增加发生肌病(包括横纹肌溶解)的风险	不推荐合用, 若合用, 使用最低有效剂量的阿托伐他汀 禁止合用
抗凝药	利伐沙班	合用可升高利伐沙班的血药浓度, 从而增加出血的风险	避免合用
免疫抑制药	环孢素、他克莫司、西罗莫司	合用可升高免疫抑制药的血药浓度	合用时推荐监测免疫抑制药的治疗浓度
吸入或经鼻给药的皮质类固醇	布地奈德、氟替卡松	合用可升高糖皮质激素类药的血药浓度, 降低血清皮质醇的浓度	与经 CYP3A 代谢的糖皮质激素类药合用应权衡利弊
全身性皮质类固醇	如布地奈德、地塞米松、泼尼松	合用可降低洛匹那韦的血药浓度, 可能降低本药疗效; 还可升高糖皮质激素类药的血药浓度, 降低血清皮质醇的浓度, 与经 CYP3A 代谢的糖皮质激素类药合用可增加发生全身性皮质类固醇效应(包括 Cushing 综合征、肾上腺抑制)风险	合用时应谨慎, 与经 CYP3A 代谢的糖皮质激素类药合用应权衡利弊(尤其是长期使用)
支气管舒张剂	沙美特罗	合用可升高沙美特罗的血药浓度, 从而增加出现心血管不良反应(QT 间期延长、心悸、窦性心动过速)的风险	不推荐合用
抗菌药物	克拉霉素	合用可升高克拉霉素的血药浓度	合用时肾功能正常患者无需调整克拉霉素的剂, CCr 为 30~60mL/min 时, 减少 50% 剂量, CCr<30mL/min 时, 减少 75% 剂量
抗真菌药	酮康唑、伊曲康唑 伏立康唑 甲硝唑	合用可升高酮康唑、伊曲康唑的血药浓度 利托那韦可降低伏立康唑的血药浓度, 可能降低其疗效 与口服溶液合用可导致双硫仑样反应	不推荐与高剂量的酮康唑或伊曲康唑合用(>200 mg/d) 合用时应权衡利弊, 或考虑使用其他抗真菌药 本药口服溶液含乙醇
抗痛风药	秋水仙碱	合用可升高秋水仙碱的血药浓度	肝、肾功能损害者不应合用

续表 1

药物类别	合并用药	结果	处理建议
镇痛剂	芬太尼	合用可升高芬太尼的血药浓度	合用时推荐谨慎监测芬太尼的疗效和不良反应（包括可能致命的呼吸抑制）
抗抑郁药	曲唑酮	合用可升高曲唑酮的血药浓度，曲唑酮与利托那韦合用可引起恶心、头晕、低血压、晕厥	合用时应谨慎，考虑减少曲唑酮的剂量
	圣约翰草	合用可能导致病毒学应答丧失，并使病毒对本药出现耐药	禁止合用
催眠药	咪达唑仑（口服）、三唑仑	合用可延长或增强镇静、呼吸抑制作用	禁止合用
	咪达唑仑（肠道外给药）	合用可升高咪达唑仑的血药浓度	合用时应密切监测是否出现呼吸抑制和（或）延长的镇静作用，还应考虑调整剂量
抗惊厥药	卡马西平、苯巴比妥、苯妥英	合用可降低洛匹那韦的血药浓度，可能降低本药疗效；还可降低苯妥英的稳态血药浓度。	合用时应谨慎，不推荐本药按 1 次/d 的给药方案用药。与苯妥英合用时，还应监测苯妥英的血药浓度
	拉莫三嗪、丙戊酸	合用可能降低拉莫三嗪、丙戊酸的暴露量	合用时可能需增加拉莫三嗪或丙戊酸的剂量，监测拉莫三嗪的治疗浓度（尤其在剂量调整时）
抗结核药	利福平	合用可能导致病毒学应答丧失，并使病毒对本药出现耐药	禁止合用

身免疫性肝炎患者和妊娠期妇女禁用该药。对于老年人，由于其肾功能多有下降，容易导致蓄积，不推荐老年患者服用利巴韦林。基于该药的特性，应主要监护其剂量和使用疗程。长期或大剂量服用时定期进行血常规（血红蛋白水平、白细胞计数、血小板计数）、血液生化（肝功能、促甲状腺激素）检查，尤其血红蛋白检查（包括在开始前、治疗第 2 周、第 4 周）。

对于与利巴韦林发生药物相互作用的药物，临床应引起注意：（1）与齐多夫定合用存在拮抗作用，可能是本药可抑制齐多夫定转变成具有活性的磷酸齐多夫定，应避免合用；（2）与香豆素类抗凝剂合用，利巴韦林会导致其抗凝效果降低，华法林剂量需增加 40% 以维持国际标准化比值（INR）在合适水平；（3）与含镁/铝抗酸剂一起合用，可导致利巴韦林曲线下面积平均下降约 14%，因此需调整给药剂量。

4 阿比多尔

阿比多尔是一种广谱抗病毒药物，主要用于甲型和乙型流感病毒引起的呼吸道疾病^[13]。阿比多尔首次用于抗冠状病毒是 2008 年的一篇报道，当阿比多尔的体外浓度为 50 $\mu\text{mol/L}$ 时，其对 SARS 冠

病毒（SARS-CoV）有显著抑制作用^[14]。2020 年 2 月 4 日李兰娟院士研究团队的初步研究结果也提出阿比多尔具有抗击 SARS-CoV-2 的作用，其体外等效浓度为 10~30 $\mu\text{mol/L}$ 。

目前药品说明书对阿比多尔的药物相互作用项标示为尚不明确。而对阿比多尔的药动学研究主要集中在这几篇报道，Deng 等^[15]对健康男性志愿者口服 200 mg 盐酸阿比多尔后的药动学、代谢和排泄进行了研究。血浆中主要代谢产物为亚磺酰基阿比多尔（M6-1），*n*-去甲基化亚磺酰基阿比多尔（M5）和磺酰基阿比多尔（M8）。在人体尿液中，葡萄糖醛酸苷和硫酸盐结合物为主要代谢物，0~96 h 内约占给药后排泄量的 6.3%。粪便样本主要为阿比多尔原型，占给药剂量的 32.4%。肝脏和肠道是阿比多尔的主要代谢部位。CYP3A4 是参与阿比多尔代谢的主要亚型，而其他 P450s 和黄素单加氧酶（FMOs）起次要作用。II 相代谢研究结果表明 UGT1A9 是参与人肝微粒体中 arbidol 葡萄糖苷化反应的主要 UGT 亚型^[16]。另外，Liu 等^[17]研究表明阿比多尔对 UGT1A9 和 UGT2B7 表现出较强的抑制作用，阿比多尔与以 UGT1A9、UGT2B7 为主要代谢途径的药物联合用药时，应进行临床监测。

对于该药的主要监护建议, 应告知患者阿比多尔的主要不良反应表现为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶升高, 患者如出现这些情况不要紧张害怕, 属于正常的药品不良反应, 停药后多会消失。孕妇和哺乳期妇女以及严重肾功能减退者慎用。暂时未见 >65 岁患者用药安全性的评价, 因此老年人也需谨慎使用。基于该药的代谢特征, 在临床上要高度重视阿比多尔与 UGT1A9 底物(如雌性激素药物异丙酚、雌酮、炔雌醇)、UGT2B7 底物(如雌性激素药物异雌三醇、4-羟基雌酮, 纳洛酮及其他吗啡衍生物, 非甾体抗炎药如布洛芬, 丙戊酸钠等)合用的案例。另外, 因其主要通过 CYP3A4 酶代谢, 提示阿比多尔和 CYP3A4 抑制剂(如伊曲康唑)和诱导剂(如利福平)之间可能存在药物相互作用。值得注意的是, 该药与肝组织蛋白结合率高, 肝脏药物浓度明显高于其他组织。且基础研究表明阿比多尔可增加肝脏重量^[18], 因此建议肝功能异常患者慎用该药。

5 磷酸氯喹

氯喹是一种低成本、具有免疫调节活性的口服抗疟药, 目前研究表明氯喹除了有抗疟原虫及风湿免疫调节外, 还有一定的抗病毒作用。研究表明氯喹可影响宿主细胞的糖基化转移酶或糖基修饰酶的活性, 从而干扰 ACE2 正确糖基化过程, 最终阻断了 SARS-CoV 与其受体 ACE2 的结合, 进而抑制 SARS-CoV 的复制^[19]。有学者开展了氯喹对 MERS-CoV 的体外研究, 研究结果表明氯喹抑制 MERS-CoV 的半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 3.0~6.275 μmol/L^[20-21], 但一直未见有关氯喹用于治疗冠状病毒感染的临床试验数据。本次 COVID-19 疫情发生后, 科研工作者测试了氯喹体外抗 SARS-CoV-2 的药效学, 结果显示其 IC₅₀ 为 1.13 μmol/L, 能引起 90% 最大效应的浓度 (EC₉₀) 为 6.90 μmol/L^[22-23]。

磷酸氯喹体内药物分布广泛, 根据血浆浓度计算, 其分布体积为 200~800 L/kg。氯喹的血浆蛋白结合率达 60%, 主要经肾脏和肝脏清除。给药后, 氯喹通过细胞色素 P450 酶迅速脱烷基为具有药理活性的去乙基氯喹和双去乙基氯喹, 其浓度分别为氯喹浓度的 40%、10%。体外研究表明 CYP3A 和 CYP2D6 是参与氯喹代谢的两种主要亚型。该药的口服半衰期长达 5~60 d, 半衰期中位数在 21~30 d^[23], 氯喹临床致死量在 3~5 g^[24], 若按第六版方案服用氯喹 500 mg/次, 2 次/d, 用药 10 d 为 1 个疗程, 患

者体内存留的氯喹势必超过致死量的两倍以上。因此, 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》更新了磷酸氯喹使用量, 对于 18~65 岁成年人, 若体质量大于 50 kg 者 500 mg/次, 2 次/d, 疗程 7 d; 体质量小于 50 kg 者, 第 1 天和第 2 天, 500 mg/次, 2 次/d, 第 3~7 天 500 mg/次, 1 次/d。

对于磷酸氯喹的主要药学监护建议: 由于该药是 CYP3A4 和 CYP2D6 的底物, 因此不推荐与 CYP3A4 的强抑制剂(如洛匹那韦/利托那韦、克拉霉素、伊曲康唑等)、中效抑制剂(如氟康唑、红霉素、维拉帕米等)、强诱导剂(如利福平、苯妥英)合用, 另外 CYP2D6 的抑制剂如帕罗西汀和氟西汀等不推荐合用。此外, 从药品说明书和 MCDEX 合理用药信息支持系统总结磷酸氯喹的药物相互作用需要加强监护: (1) 该药与保泰松同用, 易引起过敏性皮炎; (2) 与氯丙嗪等合用, 易加重肝脏负担; (3) 洋地黄化后应用该药易引起心脏传导阻滞; (4) 该药与肝素或青霉素合用, 可增加出血机会; (5) 与氯化铵合用, 可加速排泄而降低血中浓度; (6) 与单胺氧化酶抑制剂合用可增加毒性; (7) 与氟羟强的松龙合用易致剥脱性红皮病。(8) 与促胃动力药如多潘立酮和西沙必利不推荐合用, 合用可能会引起心率失常, 包括尖端扭转型室性心动过速^[25]。(9) 与抗肿瘤药如多柔比星、阿糖胞苷、氟尿嘧啶等谨慎合用, 避免骨髓抑制加重。

在使用过程中应严格监测磷酸氯喹的不良反应用, 同时患有禁忌症如患有心脏疾病的患者禁用。由于该药可引起胎儿脑积水、耳聋及四肢畸形, 故孕妇禁用。另外, 对于肝肾功能不全、重型多型红斑、血卟啉病、牛皮癣、心脏病及精神病患者慎用。而且不推荐老年患者使用磷酸氯喹, 如必须使用, 需密切监护视觉功能以及心电图, 必要时可使用维生素 C 酸化尿液加速磷酸氯喹排出。因此建议在 COVID-19 期间应急情况下使用磷酸氯喹应做好用药前评估, 尤其是患者存在心脏病、神经疾病、精神疾病等基础疾病时, 需加强监测, 以进一步降低氯喹相关不良反应风险, 保障合理安全用药。

6 结语

本文从药学监护的角度总结了抗病毒药物干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、阿比多尔、磷酸氯喹的临床药动学特征及与常见药物之间可能的药物相互作用, 为临床这些药物的药学监护提供参考, 尤其是对于 COVID-19 危重症患者的合理用药

提供监测要点, 进一步保障患者的合理安全用药。

参考文献

- [1] Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [2] Li Q, Guan X, Wu P, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (13): 1199-1207.
- [3] Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [4] Flaman A S, Gravel C, Hashem A M, *et al.* The effect of interferon-alpha on the expression of cytochrome P450 3A4 in human hepatoma cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 253(2): 130-136.
- [5] Brennan B J, Xu Z X, Grippo J F. Effect of peginterferon alfa-2a (40KD) on cytochrome P450 isoenzyme activity [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(2): 497-506.
- [6] Chu C M, Cheng V C, Hung I F, *et al.* Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. *Thorax*, 2004, 59(3): 252-256.
- [7] Estrela R C, Ribeiro F S, Seixas B V, *et al.* Determination of lopinavir and ritonavir in blood plasma, seminal plasma, saliva and plasma ultra-filtrate by liquid chromatography/tandem mass spectrometry detection [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, 22(5): 657-664.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 江 华, 邓洪飞, 王 宇, 等. 洛匹那韦/利托那韦 (LPV/r) 用于 2019 新型冠状病毒肺炎的治疗可能性: 基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(2): 182-186.
- [11] Stein-Streilein J. Invariant NKT cells as initiators, licensors, and facilitators of the adaptive immune response [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(12): 1779-1783.
- [12] Momattin H, Mohammed K, Zumla A, *et al.* Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)--possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy [J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(10): e792-e798.
- [13] Boriskin Y S, Leneva I A, Pecheur E I, *et al.* Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(10): 997-1005.
- [14] Khamitov R A, Loginova S, 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.
- [15] Deng P, Zhong D, Yu K, *et al.* Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1743-1755.
- [16] Song J H, Fang Z Z, Zhu L L, *et al.* Glucuronidation of the broad-spectrum antiviral drug arbidol by UGT isoforms [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(4): 521-527.
- [17] Liu X, Huang T, Chen J X, *et al.* Arbidol exhibits strong inhibition towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 and 2B7 [J]. *Pharmazie*, 2013, 68(12): 945-950.
- [18] Wang M, Shu B, Bai W X, *et al.* A 4-week oral toxicity study of an antiviral drug combination consisting of arbidol and acetaminophen in rats [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2010, 33(3): 244-253.
- [19] Colson P, Rolain J M, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(3): 105923.
- [20] de Wilde A H, Jochmans D, Posthuma C C, *et al.* Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(8): 4875-4884.
- [21] Dyall J, Coleman C M, Hart B J, *et al.* Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(8): 4885-4893.
- [22] 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.
- [23] Ducharme J, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 31(4): 257-274.
- [24] Riou B, Barriot P, Rimaillho A, *et al.* Treatment of severe chloroquine poisoning [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(1): 1-6.
- [25] White N J. Cardiotoxicity of antimalarial drugs [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(8): 549-558.