

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.003

双嘧达莫治疗新型冠状病毒肺炎的研究现状与药学监护*

周涛¹, 李国熊²

(1. 重庆医药高等专科学校附属第一医院, 重庆 400060; 2. 中国科学院大学重庆医院, 重庆 400013)

摘要:目的 探讨双嘧达莫治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的药理作用及药学监护要点。方法 结合临床研究,分析双嘧达莫治疗COVID-19的药理学效应、作用机制及安全性,提出药学监护建议。结果 双嘧达莫具有广谱抗病毒作用,能抑制病毒复制,诱导产生干扰素、抗氧化、抗炎、抗凝多种药理学效应,体外实验证实能抑制新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的复制,临床使用初步证实能有效缓解COVID-19患者的高凝状态。结论 双嘧达莫为COVID-19的潜在治疗药物,治疗过程中需密切关注其安全性、药物相互作用及特殊人群用药,加强药学监护。

关键词:双嘧达莫;新型冠状病毒肺炎;抗病毒;药学监护

中图分类号:R95;R978.7

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0007-06

Research Status and Pharmaceutical Care of Dipyridamole in the Treatment of Coronavirus Disease 2019

ZHOU Tao¹, LI Guoxiong²

(1. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, China 400060; 2. The Chongqing Hospital of University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing, China 400013)

Abstract: Objective To investigate the pharmacological effect of dipyridamole in the treatment of coronavirus disease 2019(COVID-19) and the key points of pharmaceutical care. **Methods** Combined with clinical research, the pharmacological effect, mechanism and safety of dipyridamole in the treatment of COVID-19 were analyzed, and the suggestions for pharmaceutical care were put forward. **Results** Dipyridamole has broad-spectrum antiviral effect, it could inhibit virus replication and induce a variety of pharmacological effects such as interferon, antioxidant, anti-inflammatory and anticoagulant. *In vitro* test confirmed that dipyridamole could inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2), and clinical use initially confirmed that dipyridamole can effectively alleviate the hypercoagulable state of patients with COVID-19. **Conclusion** Dipyridamole is a potential drug for the treatment of COVID-19. In the process of treatment, we should pay close attention to its safety, drug interaction and medication in special populations, and strengthen pharmaceutical care.

Key words: dipyridamole; coronavirus disease 2019; antiviral; pharmaceutical care

1959年,双嘧达莫作为冠状动脉血管扩张药在德国上市,可降低冠状动脉阻力,增加冠状动脉血流量^[1]。1965年,EMMONS等在动物实验和人体试验中证实了双嘧达莫的抗血小板作用^[2-3]。1968年,SULLIVAN等发现双嘧达莫有益于减少心脏瓣膜置换术后血栓栓塞事件^[4],其后逐渐应用于治疗心血管疾病。由于其有“冠脉窃血”现象,故可用于心肌缺血的诊断(潘生丁试验)。20世纪80年代,双嘧达莫作为抗栓药广泛使用,通常和阿司匹林联用,但单用心血管获益证据有限,而后临床应用逐渐减少。双嘧达莫还具有广泛的抗病毒作用,以及诱导产生干扰素(IFN)、抗氧化、抗炎、抗栓等药理学效应,故于2020年在中国临床试验注册中心登记,用于治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。现就双嘧达莫的抗病毒作用机制、研究现状、药物相互作用、不良反应、特殊人群使用等进行探讨,并提出药物监护建议,为临床合理用药提供参考。

1 研究现状

1.1 抑制病毒复制

早在20世纪60年代就发现,双嘧达莫能阻滞核苷

从细胞外向细胞内转运。20世纪70年代,TONEW等^[5]利用同位素示踪法证实了双嘧达莫能抑制尿嘧啶核苷(尿苷)向细胞内转运,同时发现其还能抑制门哥病毒在羊膜细胞(FL)和肠道L细胞中的复制。FATA等^[6]进一步研究发现,双嘧达莫能可逆地抑制门哥病毒RNA的复制,80 μmol/L的双嘧达莫可抑制海拉细胞(Hela)或L细胞中的门哥病毒噬斑形成,抑制率近100.00%。HAY等^[7]和TENSER等^[8]通过动物模型(小鼠)发现,双嘧达莫不仅对疱疹病毒的复制有一定抑制作用,还可阻断疱疹病毒的再激活,抑制野生型疱疹病毒的活化。BARLOUGH等^[9]在细胞实验中发现,双嘧达莫可抑制猫传染性腹膜炎冠状病毒体外的复制。

核苷酸是病毒基因组快速复制的必需原料^[10]。在体内,核苷酸可通过酶促反应从头合成,也可通过细胞外核苷的转运途径循环利用。由于病毒的转录和复制依赖于宿主细胞中核苷酸的来源,双嘧达莫可通过阻滞核苷的转运而抑制病毒复制,这被认为是双嘧达莫抗病毒的主要机制。

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2018MSXM056]。

第一作者:周涛,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)404936076@qq.com。

△通信作者:李国熊,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)023-63532458(电子信箱)liguoxiong@ucas.ac.cn。

PATEL 等^[11]研究发现,双嘧达莫能增强齐多夫定对获得性人类免疫缺陷病毒(HIV)的抑制作用;即使在没有齐多夫定的情况下,双嘧达莫仍能对 HIV 有额外的适度抗病毒作用。这提示了阻滞核苷转运不太可能是双嘧达莫抗病毒活性的唯一机制,提示可能存在其他作用机制。

LIU 等^[12]以控制新型冠状病毒(SARS-CoV-2)复制的复合物活性关键酶(Mpro)为靶标,通过自由能微扰和表面等离子体共振(SPR)分析了双嘧达莫和靶标之间的自由能和亲和力,结果提示,双嘧达莫与 Mpro 的亲和力 KD 值为 34 $\mu\text{mol/L}$ 。该团队同时以氯喹作阳性对照,发现 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 的双嘧达莫就能抑制非洲绿猴肾细胞系(Vero E6 细胞)上 50% 以上的 SARS-CoV-2 复制。双嘧达莫在人体的血药浓度可达 3 $\mu\text{mol/L}$,因此推测双嘧达莫的治疗剂量可有效抑制感染者 SARS-CoV-2 的复制。但与氯喹相比,双嘧达莫的剂量依赖性抑制作用不太明显,表明其抑制机制可能与氯喹不同。双嘧达莫抗病毒的体外及动物实验研究归纳见表 1。

1.2 诱导 IFN 产生

早在 20 世纪 80 年代,GALABOV 等^[13-14]在体外实验中率先发现双嘧达莫能诱导小鼠腹膜白细胞产生 IFN;随后的小鼠体内实验发现,给小鼠灌胃单次剂量 12.5 ~ 100.0 mg/kg 时,显示出较高的 IFN 诱导活性,血液中 IFN 峰值滴度 48 h 达 2 048 ~ 4 096 U/mL,一直持续到给药后第 5 天;在小鼠腹膜白细胞和 L 细胞中分别诱导出 IFN- α 和 IFN- β 。LIU 等^[12]在水疱性口炎病毒(VSV)感染的肺炎小鼠模型中发现,双嘧达莫不仅可

促进 I 型 IFN 生成,还能提高小鼠的存活率。

一项 40 名健康志愿者参加的人体试验结果显示,单次口服双嘧达莫(100 mg)后 24 ~ 48 h 血液中 IFN 达峰值(958.0 $\pm$ 23.5) U/mL^[15]。KONSTANTINOV 等^[16]研究发现,双嘧达莫在红斑狼疮患者体内诱导出 IFN- α 。MANCUSO 等^[17]将双嘧达莫用于尖锐湿疣的治疗,将 26 例患者在标准电凝固治疗基础上随机分为双嘧达莫组和安慰剂组,双嘧达莫剂量 100 mg,每周 1 天给药,1 天 2 次,口服,连续治疗 4 个月,随访 6 个月,结果双嘧达莫组尖锐湿疣治愈时间显著缩短,且复发次数显著减少。

一项 Meta 分析^[18]显示,鼻内给予 IFN 对实验性感冒具有较好的预防作用(防护率 46%,37% ~ 54%),对自然感冒的防护作用较弱(防护率 24%,21% ~ 27%),均显著高于安慰剂。但安全性问题使其难以被广泛使用,长期用 IFN 预防社区感冒会导致流鼻血(OR 4.52,3.78 ~ 5.41)。双嘧达莫对自然感冒亦有预防作用(防护率 49%,30% ~ 62%),抗病毒特性且耐受性均良好。双嘧达莫抗病毒的人体研究见表 2。

1.3 抗氧化作用

双嘧达莫已被证明具有潜在的抗氧化活性。除了对偶氮化合物产生的过氧自由基脂质氧化表现出抗氧化活性外,IULIANO 等^[19]还观察到双嘧达莫既可防止花生四烯酸胶束在水溶液中的氧化,又可防止亚油酸甲酯在有机溶剂中的氧化。与维生素 E 不同,双嘧达莫既能清除亲水性自由基,又能清除疏水性自由基。推测双嘧达莫的特殊抗氧化性能可解释其血管舒张和抗血小板

表 1 双嘧达莫抗病毒的体外及动物实验研究

作者(发表年份)	病毒	研究用载体	主要研究结果
TONEW(1977) ^[5]	门哥病毒	FL 细胞和 L 细胞	抑制尿苷向细胞内转运,抑制病毒 RNA 合成
FATA(2005) ^[6]	门哥病毒	HeLa 细胞	可逆地抑制门哥病毒 RNA 复制,80 $\mu\text{mol/L}$ 浓度抑制率几乎 100 %
HAY(1996) ^[7]	疱疹病毒	Vero 细胞	对细胞培养中的疱疹病毒复制具有适度的抗抑制作用
TENSER(2001) ^[8]	疱疹病毒	Vero 细胞	抑制单纯疱疹病毒再激活,表明有潜在的抗病毒作用
BARLOUGH(1994) ^[9]	腹膜炎冠状病毒	细胞(不详)	抑制猫传染性腹膜炎冠状病毒的体外复制
PATEL(1991) ^[11]	HIV	单核-巨噬细胞	能增强齐多夫定对 HIV 的抗病毒作用
GALABOV(1983) ^[13-14]	不详	小鼠的腹膜白细胞及小鼠	在体外及小鼠体内能诱导产生干扰素
LIU(2020) ^[12]	水疱性口炎病毒	小鼠	不仅可促进 I 型干扰素生成,还可提高小鼠存活率
LIU(2020) ^[12]	SARS-CoV-2	Vero E6 细胞	0.1 $\mu\text{mol/L}$ 就能抑制 50% 以上的 SARS-CoV-2 复制

表 2 双嘧达莫抗病毒的人体研究

作者(发表年份)	适应证	入组例数	主要研究结果
GALABOV(1984) ^[15]	健康人群	40	单次口服 100 mg 后 24 ~ 48 h 血液中诱导的 IFN 达峰值(958.0 $\pm$ 23.5) U/mL
KONSTANTINOV(1989) ^[16]	红斑狼疮	34	在红斑狼疮患者体内诱导出 IFN- α
MANCUSO(1995) ^[17]	尖锐湿疣	26	显著缩短尖锐湿疣治愈时间及降低复发次数
JEFFERSON(2001) ^[18]	感冒	841	对感冒有防护效果
LIU(2020) ^[12]	COVID-19	26	早期用于重症患者,能有效预防血液高凝状态

作用。随后他们使用3种不同的化学氧化方法,通过几种氧化监测方法证实了双嘧达莫的抗氧化活性,得出抗氧化活性由大到小顺序为双嘧达莫、普罗布考、维生素C、 α -生育酚^[20]。双嘧达莫抑制氧化应激的作用可影响多种病理生理过程,因此潜在可应用于多个领域,包括动脉粥样硬化、血栓形成、中枢神经系统相关疾病和癌症等。COVID-19的病理机制存在过激的免疫反应,以及由此导致的大量自由基损伤器官,还存在氧化应激自由基堆积,引起细胞膜脂质过氧化,改变细胞膜通透性,使结构蛋白受损,并与胞内核酸反应而使细胞死亡,造成诸如呼吸衰竭、心力衰竭、肝衰竭等器官病变^[21]。因此,双嘧达莫的抗氧化作用,可清除过多的自由基,有利于COVID-19的治疗。

1.4 抗炎作用

大量研究表明,双嘧达莫具有抗炎作用。WEVRICH等^[22]通过细胞实验发现,双嘧达莫能抑制由脂多糖刺激人单核细胞产生的趋化蛋白-1(MCP-1)和基质金属蛋白酶9(MMP-9)。双嘧达莫还可在人外周血单核细胞上降低肿瘤坏死因子(TNF)和佛波酯(PMA)诱导的MMP-9活性和蛋白的释放,以及MMP-9 mRNA的表达^[23]。一项随机双盲对照人体试验中,双嘧达莫(每天口服200 mg)或安慰剂治疗7 d后,再静脉注射大肠杆菌内毒素,结果双嘧达莫组抗炎性细胞因子白细胞介素10(IL-10)释放增加了274%,而促炎性细胞因子TNF- α 和白细胞介素6(IL-6)显著减少^[24]。因此,双嘧达莫的这些抗炎特性可能对COVID-19引起的“细胞因子风暴综合征”^[25]有潜在治疗作用。

1.5 抗血栓作用

双嘧达莫为磷酸二酯酶抑制剂,可激活腺苷酸环化酶,提高血小板内环磷酸腺苷(cAMP)水平,从而抑制血小板聚集;并可强化前列环素作用,抑制血栓素A的合成,刺激前列环素释放,延长血小板寿命,抑制血小板黏附,临床主要用于抗血栓形成和防治血栓性疾病。

最新COVID-19患者的尸检和穿刺组织病理报告显示,肺泡隔血管充血、水肿,可见单核和淋巴细胞浸润及血管内透明血栓形成^[26]。ZHENG等^[27]报道,COVID-19患者血小板数量明显减少,提示存在微循环障碍,可能的原因是弥漫性血管内凝血(DIC)和肺部出现广泛凝血。因此,临床应及时增加抑制血小板活化、防栓、溶栓药物,双嘧达莫不失为一种选择。LIU等^[12]观察到124例COVID-19患者中,有77例凝血酶原时间延长,27例纤维蛋白原水平和26例D-二聚体水平升高,进一步证实了高凝状态可能在COVID-19患者中常见。该研究中同时还将22例COVID-19患者在标准治疗(利巴韦林、甲泼尼龙、氧疗和营养支持治疗)基础

上分为双嘧达莫组和对照组进行研究,双嘧达莫组按每日150 mg、分3次口服、连续7 d。结果双嘧达莫组的淋巴细胞计数呈持续增加趋势,血小板显著增加,而D-二聚体水平处于平稳状态,对照组D-二聚体水平则显著增加。这表明双嘧达莫能有效缓解COVID-19患者的高凝状态,但该临床研究是回顾性分析,样本量小,需要更多的随机对照数据进一步验证。

2 安全性与用药监护

2.1 不良反应与药学监护建议

目前上市的双嘧达莫口服制剂有2种,即速释剂型(双嘧达莫分散片,通常为每天3次,每次50~100 mg)和缓释剂型(阿司匹林25 mg和双嘧达莫200 mg的单片复方制剂,每日2次)。而双嘧达莫注射液多用于心肌缺血的药物诊断试验。

双嘧达莫能扩张外周血管,最显著的不良反应为头痛^[28]。在ESPS-2和ESPRIT大型临床试验中发现,不良反应发生率最高的也是头痛^[29-30]。一项针对55岁及以上年龄接受阿司匹林联合双嘧达莫治疗的受试者研究发现,单次给药后头痛的发生率为39.7%,女性明显高于男性(49.6%比28.6%)^[31]。双嘧达莫引起的头痛大多是自限性的,7 d内逐渐减轻,对乙酰氨基酚与安慰剂治疗无显著差异。双嘧达莫还有一个常见的不良反应是消化道不适和腹泻。

双嘧达莫可通过血管扩张引起“冠状动脉窃血”现象,诱发冠状动脉缺血。这种现象通常发生在采用注射途径给药时,注射双嘧达莫的“窃血”原理被用于诊断冠状动脉缺血,但目前基本被冠状动脉血管CT成像和冠状动脉造影术替代,已很少使用。2002年,美国心脏病学会/美国心脏协会针对慢性稳定型心绞痛患者的治疗指南建议,稳定型心绞痛患者避免使用双嘧达莫^[32]。双嘧达莫有致出血风险,ESPS-2研究中单用双嘧达莫的出血事件发生频率与安慰剂相当,不增加阿司匹林的出血风险^[29],该研究中总体出血和胃肠道出血事件明显与阿司匹林相关。双嘧达莫的不良反应与药学监护建议见表3。

2.2 药物相互作用及药学监护建议

双嘧达莫涉及相互作用的包括药物和食物。双嘧达莫可抑制红细胞对腺苷的摄取,增强腺苷的作用,因此应避免与腺苷类联用;多种维生素(A、D、E、K)、叶酸和铁也会增强双嘧达莫的扩血管或抗血小板作用,需密切监测。茶碱是腺苷受体拮抗剂,能快速逆转双嘧达莫的作用,因此使用双嘧达莫时,科室应备有氨茶碱注射液。发生双嘧达莫中毒时,应立即在30~60 s内静脉注射50~250 mg氨茶碱。接受双嘧达莫治疗期间,应嘱患者避免饮用咖啡和茶。

表3 双嘧达莫的不良反应与药理学监护建议

累及器官/系统	不良反应表现	药理学监护建议
心血管系统	口服给药: 心绞痛, 面部潮红 静脉给药: 胸痛, ST段压低, 室性早搏, 室性心动过速, 室颤, 心动过缓, 心悸停止, 窦性阻滞和心肌梗死, 低血压, 平均动脉压平均降低5%~10%	收缩压高于200 mmHg或低于90 mmHg, 急性冠脉综合征者及稳定型心绞痛者, 禁用; 备用茶碱注射液, 胸痛紧急时用
中枢神经系统	头痛, 头晕	不建议使用非甾体类药物、止痛药, 不能耐受者则减低剂量或停药
消化系统	腹部不适, 腹泻, 呕吐, 胆结石, 肝功能异常	胆结石者慎用, 联合其他肝毒性或通过胆汁排泄的药物时监测肝功能
呼吸系统	静脉注射后出现咳嗽和呼吸困难	哮喘、COPD患者可口服, 慎用静脉注射, 备茶碱注射液, 紧急时用

表4 双嘧达莫的药物相互作用所致风险与药理学监护建议

相互作用	与双嘧达莫有药物相互作用的药物	药理学监护建议
作用增强	腺苷、维生素E	避免联合使用
作用减弱	氨茶碱、咖啡因	避免联合使用
出血高风险	依诺肝素、华法林、肝素、达肝素、阿昔单抗、阿替普酶、阿哌沙班、比伐沙林、依诺肝素、磺达肝素、尿激酶	避免联合使用
出血中风险	ω-3多不饱和脂肪酸、布洛芬、替格瑞洛、华法林、阿加曲班、比伐沙林、塞来昔布、西洛他唑、西酞普兰、文法拉辛、双氯芬酸、氯西汀、茶丁美酮、茶普生、帕罗西汀、吡罗昔康、参类中药	监测潜在出血症状, 监测凝血功能, 必要时调整剂量
相互作用低风险	阿司匹林、氯吡格雷、美托洛尔、阿托伐他汀、对乙酰氨基酚、奥美拉唑、孟鲁司特、维生素C	监测潜在出血症状, 监测凝血功能, 必要时调整剂量
潜在相互作用	红霉素等大环内酯类、林可霉素类、利福平、头孢哌酮、头孢曲松、匹伐他汀、非那雄胺、吗啡、洋地黄等	常规无需监测血药浓度, 密切观察

一些具有抗血小板作用的药物如P2Y₁₂抑制剂、非甾体类抗炎药(NSAIDs)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs), 可能增强双嘧达莫的抗血栓作用。但一项Meta分析结果显示, 阿司匹林联合双嘧达莫治疗, 有利于减少中风的复发, 且不会增加出血事件^[33], 但应避免双嘧达莫与阿司匹林、氯吡格雷三联使用^[34], 双嘧达莫与替格瑞洛联用, 出血风险会增加。肝素类、溶栓类药物会显著增加出血风险, 应避免联用。此外, 双嘧达莫有降低血压、心率的作用, 临床需特别注意患者血压和心率的变化。双嘧达莫经胆汁排泄, 应密切关注合并使用其他通过胆汁排泄的药物, 如红霉素等大环内酯类、林可霉素类、利福平、头孢哌酮、头孢曲松、匹伐他汀、非那雄胺、吗啡、洋地黄等, 可能会竞争地排泄导致血药浓度过高。双嘧达莫的药物相互作用所致风险与药理学监护建议详见表4。

2.3 用于特殊人群的药理学监护建议

COVID-19在人群中普遍易感, 尤其是老人及有基础疾病者, 儿童及婴幼儿也有发病。美国老年医学会发布的2019年版《老年人潜在不当用药Beers标准》^[35]建议, 双嘧达莫速效制剂可能引起直立性低血压, 不推

荐用于65岁及以上老人。儿童推荐2~5 mg/(kg·d), 分3次服用, 最大剂量100 mg^[36]。

双嘧达莫口服吸收后在肝脏与葡萄糖醛酸结合, 通过胆汁分泌, 以原形通过粪便排泄, 因此肝肾功能不全患者无需调整用量, 但双嘧达莫与血浆蛋白结合力高(91%~99%), 透析不能清除, 故透析患者禁用。COVID-19特殊人群使用双嘧达莫的药理学监护建议见表5。

3 结语

双嘧达莫曾广泛应用于心血管领域, 但其具有广谱抗病毒、诱导干扰素、抗氧化、抗炎、抗血栓等多种药理功效, 有望成为COVID-19的潜在治疗药物, 特别是有凝血功能异常或不能耐受其他抗病毒药物者, 具有实用、价格低廉的特点。在使用该药时, 应密切关注不良反应、药物相互作用、特殊人群用药。临床药师在用药过程中应做好药理学监护, 并将药理学监护建议提供给临床医师, 为患者提供优质的药学服务。

参考文献:

- [1] FITZGERALD GA. Dipyridamole[J]. N Engl J Med, 1987, 316(20): 1247-1257.
- [2] GREIVING JP, DIENER HC, REITSMA JB, et al. Antiplatelet Therapy After Noncardioembolic Stroke[J]. Stroke, 2019, 50(7): 1812-1818.
- [3] EISERT WG. Dipyridamole in antithrombotic treatment[J]. Adv Cardiol, 2012, 47: 78-86.
- [4] HUSSAIN N, CHAUDHRY W, AHLBERG AW, et al. An assessment of the safety, hemodynamic response, and diagnostic accuracy of commonly used vasodilator stressors in patients with severe aortic stenosis[J]. J Nucl Cardiol, 2017, 24(4): 1200-1213.

表5 COVID-19特殊人群使用双嘧达莫的药理学监护建议

特殊人群	双嘧达莫调整与药理学监护建议
儿童	口服, 2~5 mg/(kg·d), 分3次服用, 最大剂量100 mg
老年人	65岁及以上应避免使用
肾功能不全者	无需调整剂量
肝功能不全者	无需调整剂量, 但需密切监测肝功能
妊娠期	妊娠期未观察到影响, 妊娠危险性的等级分类为C, 慎用
哺乳期	通过母乳排出, 禁用

- [5] TONEW M, DZEGUZE D. Dipyridamole, an inhibitor of mengovirus replication in FL and L cells[J]. *Chemotherapy*, 1977, 23(3):149-158.
- [6] FATA-HARTLEY CL, PALMENBERG AC. Dipyridamole reversibly inhibits mengovirus RNA replication[J]. *J Virol*, 2005, 79(17):11062-11070.
- [7] HAY KA, GAYDOS A, ENSER RB, et al. Inhibition of herpes simplex virus reactivation by dipyridamole in a mouse model[J]. *J Med Virol*, 1996, 50(2):198-203.
- [8] TENSER RB, GAYDOS A, HAY KA, et al. Inhibition of herpes simplex virus reactivation by dipyridamole[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(12):3657-3659.
- [9] BARLOUGH JE, SHACKLETT BL. Antiviral studies of feline infectious peritonitis virus in vitro[J]. *Vet Rec*, 1994, 135(8):177-179.
- [10] SANCHEZ, ERICA L, LAGUNOFF M. Viral activation of cellular metabolism[J]. *Virology*, 2015, 479-480:609-618.
- [11] PATEL SS, SZE BENI J, WAHL LM, et al. Differential inhibition of 2'-deoxycytidine salvage as a possible mechanism for potentiation of the anti-human immunodeficiency virus activity of 2',3'-dideoxycytidine by dipyridamole. *Antimicrob J. Agents Chemother*, 1991, 35(6):1250-1253.
- [12] LIU XY, LI Z, LIU S, et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction[J/OL]. *MedRxiv*, 2020; 7557. (2020-02-27) [2020-03-06]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20027557>.
- [13] GALABOV AS, MASTIKOVA M. Dipyridamole is an interferon inducer[J]. *Acta Virol*, 1982, 26(3):137-147.
- [14] GALABOV AS, MASTIKOVA M. Interferon-inducing activity of dipyridamole in mice[J]. *Acta Virol*, 1983, 27(4):356-368.
- [15] GALABOV AS, MASTIKOVA M. Dipyridamole induces interferon in man[J]. *Biomed Pharmacother*, 1984, 38(8):412-413.
- [16] KONSTANTINOV K, GALABOV A, MASTIKOVA M, et al. Interferon response to dipyridamole in lupus erythematosus patients[J]. *Br J Dermatol*, 1989, 121(1):59-63.
- [17] MANCUSO G, REGGLIANI M, BERDONDINI RM, et al. Dipyridamole, as an interferon inducer, versus placebo in the prevention of recurrences of condylomata acuminata after diathermocoagulation[J]. *Sexually Transmitted Infections*, 1995, 71(1):57-58.
- [18] JEFFERSON TO, TYRRELL D. Antivirals for the common cold[J]. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2001(3):CD002743.
- [19] IULIANO L, PEDERSEN JZ, ROTILIO G, et al. A potent chain-breaking antioxidant activity of the cardiovascular drug dipyridamole[J]. *Free Radic Biol Med*, 1995, 18(2):239-247.
- [20] IULIANO L, COLAVITA AR, CAMASTRA C, et al. Protection of low density lipoprotein oxidation at chemical and cellular level by the antioxidant drug dipyridamole[J]. *Br J Pharmacol*, 1996, 119(7):1438-1446.
- [21] SAHU BD, KUMAR JM, SISTLA R. A bioflavonoid, prevents cisplatin-induced acute kidney injury by up-regulating antioxidant defenses and down-regulating the MAPKs and NF- κ B pathways[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0134139.
- [22] WEYRICH AS, DENIS MM, KUHLMANN-EYRE JR, et al. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in platelet-monocyte aggregates[J]. *Circulation*, 2005, 111(5):633-642.
- [23] MARIKA M, EGERIA S, ANNUNZIATA CM, et al. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2013, 109(2):280-289.
- [24] BART P RAMAKERS, NIELS P RIKSEN, THIJMEN H STAL, et al. Dipyridamole augments the anti-inflammatory response during human endotoxemia[J]. *Crit Care*, 2011, 15(6):R289.
- [25] MEHTA P, MCAULEY DF, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229):1033-1034.
- [26] HANLEY B, LUCAS SB, YOUNG E, et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases[J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(5):239-242.
- [27] ZHENG YS, HUANG Z, YING GP, et al. Study of the lymphocyte change between COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia cases suggesting other factors besides uncontrolled inflammation contributed to multi-organ injury[J/OL]. *MedRxiv*, 2020; 4885. (2020-02-19) [2020-03-07]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.20024885>.
- [28] LEONARDI-BEE J, BATH PM, BOUSSER MG, et al. Dipyridamole for Preventing Recurrent Ischemic Stroke and Other Vascular Events A Meta-Analysis of Individual Patient Data From Randomized Controlled Trials[J]. *Stroke*, 2005, 36(1):162-168.
- [29] FORBES CD. European stroke prevention study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke[J]. *Int J Clin Pract*, 1997, 51(4):205-208.
- [30] ESPRIT STUDY GROUP. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 367(9523):1665-1673.
- [31] LIPTON RB, BIGAL ME, KOLODNER KB, et al. Acetaminophen in the treatment of headaches associated with dipyridamole-aspirin combination[J]. *Neurology*, 2004, 63(6):1099-1101.
- [32] GIBBONS RJ, ABRAMS J, CHATTERJEE K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(1):159-68.
- [33] LI X, ZHOU G, ZHOU X, et al. The efficacy and safety of aspirin plus dipyridamole versus aspirin in secondary prevention following TIA or stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 332(1-2):92-96.