

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.001

利巴韦林用于病毒感染性疾病国内外文献分析*

刘颖,魏春燕,沈超,苏娜[△]

(四川大学华西医院药剂科,四川成都 610041)

摘要:目的 为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的治疗提供参考。方法 计算机检索 Ovid Medline, Ovid EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), 以及中国知识基础设施工程(CNKI)数据库, 检索时限均为建库至2020年3月10日, 对符合纳入标准的文献进行描述性分析, 探讨利巴韦林用于感染性疾病的有效性和安全性。结果 初筛文献392篇, 筛选后最终纳入利巴韦林用于病毒感染性疾病文献99篇, 其中关于流行性感冒37篇、获得性免疫缺陷综合征(HIV)9篇、严重急性呼吸综合征(SARS)8篇、中东呼吸综合征(MERS)13篇、COVID-19 1篇、寨卡病毒(ZIKV)3篇、登革热病毒(DENV)9篇、拉沙病毒(LV)8篇、汉坦病毒(HV)5篇、基孔肯尼亚病毒(CHIKV)6篇。流行性感冒治疗中, 多采用利巴韦林与其他药物(多为奥司他韦)联合抗病毒治疗。体外试验显示, 利巴韦林对 HIV, SARS-CoV, MERS-CoV 均有抑制作用, 但临床研究效果不确切; DENV 动物实验显示无效; ZIKV, HV, CHIKV 体外试验显示有效; 建议重新评估对 LV 的临床疗效。利巴韦林用于 COVID-19 的研究仅 1 篇。结论 仍需开展更多规范的回溯性临床病例研究, 验证利巴韦林治疗 COVID-19 的疗效。

关键词:利巴韦林; 新型冠状病毒肺炎; 病毒感染; 文献分析

中图分类号: R184

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)09-0001-06

Application of Ribavirin in Virus Infectious Diseases: A Systematic Review of the Foreign and Domestic Literature

LIU Ying, WEI Chunyan, SHEN Chao, SU Na

(Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To provide reference for the treatment of coronavirus disease 2019(COVID-19). **Methods** The Ovid Medline, Ovid Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), CNKI were searched from inception to March 10th, 2020. The main results of the literature that met the inclusion criteria were analyzed, and the efficacy and safety of the ribavirin in the treatment of infectious diseases were investigated. **Results** Totally 392 articles were initially screened and 99 articles of ribavirin for viral infectious diseases were finally included in. Among them, ribavirin was used in 37 studies of influenza, 9 studies of human immunodeficiency virus(HIV), 8 studies of severe acute respiratory syndrome(SARS), 13 studies of Middle East respiratory syndrome(MERS), 1 study of the COVID-19, 3 studies of Zika virus(ZIKV), 9 studies of Dengue virus(DENV), 8 studies of Lassa virus(LV), 5 studies of Hantaan virus(HV) and 6 studies of Chikungunya virus(CHIKV). In the treatment of influenza, ribavirin was used in combination with other drugs(mostly oseltamivir) for antiviral treatment. In vitro test showed that ribavirin had inhibitory effect on HIV, SARS-CoV and MERS-CoV, but the clinical study was not exact, animal experiments showed that ribavirin was ineffective for DENV. In vitro test showed that ribavirin was effective for ZIKV, HV and CHIKV. The clinical efficacy of ribavirin for LV was recommended to be re-assessed. There was only one study of ribavirin in the treatment of COVID-19. **Conclusion** It is expected that researchers will conduct more standardized retrospective case studies to verify the efficacy of ribavirin in the treatment of COVID-19.

Key words: ribavirin; coronavirus disease 2019; virus infection; literature review

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情目前已在全球蔓延。截至2020年3月11日24时,国内现有确诊病例14831例(其中重症病例4257例),累计治愈出院病例62793例,累计死亡病例3169例^[1]。2020年2月4日,国家卫生健康委员会(简称国家卫健委)《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(简称《诊疗方案》)第五版开始推荐利巴韦林作为抗病毒药物,成人首剂量4g,次日每8h1次,每次1.2g或8mg/kg,静脉给药^[2]。2月

8日,《诊疗方案》(试行第五版修正版),更改其用法为每次500mg,每日2至3次,静脉输注^[3]。2月18日,《诊疗方案》(试行第六版)建议其疗程不超过10d,同时建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用^[4]。利巴韦林作为合成的核苷类抗病毒药物,于20世纪70年代在国外上市。国产利巴韦林于20世纪80年代上市,其药品说明书推荐用于呼吸道合胞病毒引起的病毒性肺炎与支气管炎、皮肤疱疹病毒感染,临床用于病毒性肝

*基金项目:华西医院临床研究孵化项目[2018HXFH048];四川省软科学研究计划项目[2018ZR0212]。

第一作者:刘颖,女,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电话)028-85422965(电子信箱)lysunstar@sina.com。

[△]通信作者:苏娜,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电话)028-85422965(电子信箱)zoya159@163.com。

炎的辅助治疗。疫情期间,利巴韦林作为主要的抗病毒药物用于病毒感染治疗属首次。本研究中检索了国内外利巴韦林治疗非药品说明书推荐的病毒感染性疾病相关研究,分析利巴韦林应用的有效性,以期为 COVID-19 的治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准和排除标准

纳入标准:利巴韦林用于非药品说明书推荐的病毒感染性疾病的研究,语种限定为英文和中文。

排除标准:用于呼吸道合胞病毒引起的疾病治疗;用于皮肤疱疹病毒感染的治疗;用于病毒性肝炎的治疗;药动学研究;药物经济学研究;调查研究。

1.2 资料来源与检索策略

根据 Cortellis 药物研发综合情报平台提供的《Disease Briefing: Coronaviruses》(2020年3月6日版)^[5],制订 RNA 病毒列表。根据病毒列表中病毒名称检索数据库,包括 Ovid Medline, Ovid EMBASE, CENTRAL, CNKI;检索时限为自建库至 2020年3月10日;检索限定题名检索,手工检索有关利巴韦林治疗 COVID-19 优先发表的文章。主要病毒名称见表 1。

1.3 方法

由一人检索并筛选文献,另一人提取纳入文献数据,最后由 2 人交叉核对。

2 结果

2.1 文献筛选

通过数据库检索获得文献 392 篇,其中英文 355 篇、中文 37 篇,查重后获得文献 222 篇,阅读文题、摘要和全文后,排除药动学研究 22 篇、药物经济学研究 7 篇、综述 4 篇及其他研究 21 篇,最终纳入文献 99 篇。

2.2 纳入文献特征

对初检的 222 篇文献发表时间进行分析,可见利巴韦林用于非常见病毒感染性疾病的文献研究始至 1975 年,主要集中于 2000 年后($n = 139, 62.61\%$),2004 年最多($n = 13, 5.86\%$),可能与 2003 年的 SARS 疫情有关。文献计量图见图 1。纳入研究的文献类型及病毒特征见表 1。

2.3 文献结果分析

2.3.1 流行性感冒(流感)

流感分型:流感是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病,甲型和乙型流感每年呈季节性发作,其中甲型流感可引起全球大流行。流感病毒属于正黏病毒科,为单股、负链、分节段 RNA 病毒,因核蛋白和基质蛋白不同,可分为甲(A)、乙(B)、丙(C)、丁(D)4 型。甲型流感病毒经常发生抗原变异,传染性强,传播迅速,极易发生大范围流行,对人类致病性高。迄今的研究发现,甲型

表 1 纳入研究文献的病毒谱特征

疾病名称	病毒名称	检索文献(篇)	
		临床研究	非临床研究
获得性免疫缺陷综合征	HIV	6	3
严重急性呼吸综合征	SARS-CoV	5	3
中东呼吸综合征	MERS-CoV	10	3
新型冠状病毒肺炎	SARS-CoV-2	1	-
流行性感冒(流感)	流感未分型	6	1
	H1N1	14	11
	H3N2	1	1
	H5N1	-	2
	H7N9	-	1
寨卡	ZIKV	-	3
登革热	DENV	-	9
出血热	LV	4	4
发热/肾脏受损	HV	-	5
基孔肯尼亚热	CHIKV	1	5

注:HIV 为人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus), SARS-CoV 为严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndromes-coronaviruses), MERS-CoV 为中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East Respiratory syndrome-coronaviruses), SARS-CoV-2 为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndromes-coronaviruses-2), ZIKV 为寨卡病毒(Zika virus), DENV 为登革热病毒(dengue virus), LV 为拉沙病毒(Lassa virus), HV 为汉坦病毒(Hanta virus), CV 为柯萨奇病毒(Coxsackie virus), EBOV 为埃博拉病毒(Ebola virus), CHIKV 为基孔肯尼亚病毒(Chikungunya virus)。

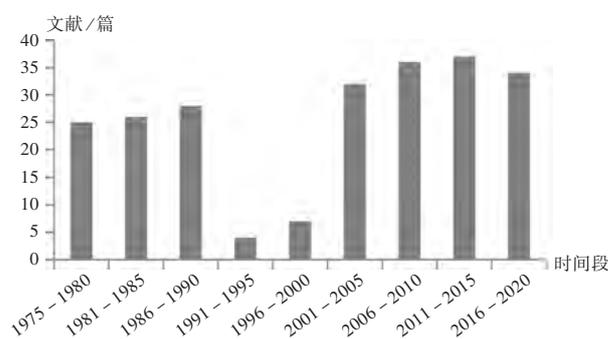


图 1 利巴韦林用于病毒性感染性疾病的文献发表时间分布

流感病毒中能直接感染人的禽流感病毒亚型有甲型 H1N1, H5N1, H7N1, H7N2, H7N3, H7N7, H7N9, H9N2 和 H10N8, 其中 H1, H5 及 H7 亚型为高致病性, 其中 H1N1, H5N1 及 H7N9 尤其值得关注。我国 2019 年版《流行性感冒诊疗方案》^[6]指出, 重症或有重症高危因素的患者应尽早给予经验性抗流感病毒治疗; 非重症且无重症流感高危因素的患者, 在发病 48 h 内, 充分评价风险和收益后, 再考虑是否给予抗病毒治疗。该诊疗方案推荐的药物有神经氨酸酶抑制剂, 如奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦; 血凝素抑制剂, 如阿比多尔, 以及仅针对甲型流感的 M2 离子通道阻滞剂金刚乙胺与金刚烷胺,

未提及利巴韦林。本研究中共检索到利巴韦林治疗流感的文献 37 篇,其中未分型的流感病毒 7 篇,H1N1 25 篇,H3N2 2 篇,H5N1 2 篇,H7N9 1 篇。

流行性感(未分型):共检索到相关文献 7 篇,其中动物实验 1 篇。一项在美国进行的随机、双盲 II 期的研究比较了利巴韦林联合其他抗病毒药物治疗流感的疗效,共纳入 560 例大于 18 岁且有较大流感并发症风险的流感患者,通过计算机随机分配为奥司他韦组(75 mg, 2 次/日)、金刚烷胺组(100 mg, 2 次/日)、利巴韦林和奥司他韦组(200 mg/75 mg, 2 次/日),给药 5 d,随访 28 d;结果显示,抗病毒联合治疗组在第 3 天出现了明显的病毒脱落,但这种差异与改善临床疗效无关^[7]。一项双盲、多中心、安慰剂对照试验评价了雾化吸入利巴韦林对因流感住院的 62 例儿童的疗效和安全性,利巴韦林组(27 例)体温 $\leq 38.3^{\circ}\text{C}$ 的患儿体温恢复正常时间为 8.9 h,而安慰剂组(35 例)为 22.6 h($P=0.04$),其余结局指标如呼吸频率、脉搏率、咳嗽、意识水平两组差异无统计学意义^[8]。可见,利巴韦林在体温恢复正常方面比安慰剂有效。

H1N1:共检索到相关文献 25 篇,其中临床研究 14 篇。李帅等^[9]比较了磷酸奥司他韦与利巴韦林对 100 例甲型 H1N1 流感患儿的疗效及其对流感病毒转阴的影响,对照组($n=50$)给予利巴韦林治疗,治疗组($n=50$)在对照组基础上加用磷酸奥司他韦治疗。试验结果显示,治疗组患者总有效率为 94.00%,显著高于对照组的 78.00%($P<0.05$);治疗 3 d 和治疗 5 d 的患者病毒转阴率分别为 86.2% 和 100.0%,高于对照组(66.2% 和 86.2%, $P<0.05$);不良反应发生率为 4.00%,明显低于对照组的 16.00%($P<0.05$)。可见,磷酸奥司他韦与利巴韦林联合治疗甲型 H1N1 流感患儿的疗效较单用利巴韦林更好,可提高流感病毒转阴率,且安全性较高。郑怡^[10]观察了利巴韦林联合复方甘草酸苷治疗甲型 H1N1 流感患者 64 例的临床效果,对照组($n=32$)予利巴韦林治疗,治疗组($n=32$)在对照组基础上联合复方甘草酸苷治疗。试验结果显示,治疗组总有效率高于对照组(93.75% 比 71.88%, $P<0.05$),患者体温恢复正常、咽部充血消失、血常规恢复正常及胸部 X 线摄片恢复正常的时间均短于对照组($P<0.01$),不良反应发生率低于对照组(9.38% 比 37.50%, $P<0.01$)。可见,利巴韦林联合复方甘草酸苷治疗甲型 H1N1 流感,能加速患者康复,缩短病程,降低不良反应发生率。

H3N2:共检索到相关文献 2 篇。ALBERT 等^[11]比较了利巴韦林、盐酸金刚烷胺和安慰剂预防 A 型人流感的临床疗效,纳入 29 例血清培养阴性的男性患者,分为 3 组,分别给予每天 3 次利巴韦林胶囊(200 mg)、每

天 3 次安慰剂胶囊、每天 2 次金刚烷胺胶囊(100 mg),于接种 2×10^4 50% 组织培养感染剂量的马里兰大学/2/74 (H3N2)流感病毒前 2 d 开始用药 8 d。试验结果显示,利巴韦林组和安慰剂组的抗体反应差异无统计学意义,利巴韦林组在降低血清抗体滴度和发热反应方面劣于金刚烷胺组。

H5N1:共检索到相关文献 2 篇,分别为细胞研究和体内外研究。ILYUSHINA 等^[12]开展了奥司他韦与利巴韦林联合治疗高致病性 H5N1 流感病毒感染小鼠的研究,使用两种高致病性的 H5N1 病毒(A/Vietnam/1203/04 与 A/Turkey/15/06),接种前 4 h 对 BALB/c 小鼠使用奥司他韦[1, 10, 50 或 100 mg/(kg·d)]、利巴韦林[37.5, 55 或 75 mg/(kg·d)]或两药联用,共 8 d。试验结果显示,37.5 mg/(kg·d)利巴韦林与 1 mg/(kg·d)奥司他韦联合使用,以及 37.5 mg/(kg·d)利巴韦林与 10 mg/(kg·d)奥司他韦联合使用,对 A/Vietnam/1203/04 和 A/Turkey/15/06 病毒的抑制均有协同作用,认为联合治疗可能比单一治疗更有效。

H7N9:2013 年首次发现 H7N9 病毒,其对 M2 离子通道阻滞剂(金刚烷胺和金刚乙胺)天然耐药^[13]。共检索到相关文献 1 篇^[14]。该研究评价了利巴韦林对 H7N9 病毒的有效性,尤其是耐神经氨酸酶抑制剂的病毒突变体。采用体外培养人感染的 H7N9 病毒,分别采用耐药(A/Anhui/1/2013) AHH7N9 和耐药 SH-H7N9 两种病毒,以 50% 有效的病毒抑制浓度(EC_{50})评价利巴韦林的抗病毒作用。采用连续稀释 2 倍的利巴韦林,分别在 MadinDarby 犬肾脏(MDCK)上皮细胞上检测抗 AH-H7N9 和 SH-H7N9 的 EC_{50} ,结果 EC_{50} 为 0.01 ~ 0.02 mg/mL,表明利巴韦林对两者均有效,提示利巴韦林既可用于耐 AH-H 的 H7N9 病毒,也可用于耐 SH-H7N9 病毒。此外,计算的 EC_{50} 300 倍剂量的利巴韦林在体外也是安全的,无显著的细胞毒性。动物试验在小鼠模型上测试了利巴韦林对 H7N9 感染的疗效,以 14 d 内动物的存活率、体质量变化百分比和临床症状为结局指标。结果发现,利巴韦林组和扎那米韦组小鼠的临床症状比安慰剂组更温和,利巴韦林或扎那米韦治疗的小鼠的 LVTs 比无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS)安慰剂组低 10 倍($P<0.5$);与扎那米韦组相比,利巴韦林组小鼠的 LVTs 较低,但差异无统计学意义($P>0.5$)。可见,利巴韦林在体内外对 H7N9 病毒感染的抗病毒活性与扎那米韦相当。

2.3.2 获得性免疫缺陷综合征

共检索到相关文献 9 篇。1990 年 ANONYMOUS^[15]开展了利巴韦林用于艾滋病(艾滋病患者和艾滋相关综合征患者各 6 例)治疗,疗程为 6 个月,口服给药,第

1周每日3 000 mg,第2周每日2 000 mg,结束前每日1 000 mg。结果显示,6例艾滋病患者用药后临床症状和实验室指标均无改善,而6例艾滋相关综合征患者症状消失,平均增重约2.5 kg。

HARVIE等^[16]开展了利巴韦林对获得性免疫缺陷综合征小鼠模型的抗病毒作用及毒性研究。利巴韦林剂量6.25~200 mg/(kg·d),腹腔注射,每天2次,持续6周。结果显示,利巴韦林剂量 ≥ 25 mg/kg时对脾肿大和淋巴结病有显著的预防作用;以50 mg/kg开始的剂量可保护机体免受高巨噬细胞球蛋白血症的侵袭,使脾脏CD₈⁺ T细胞的损失最小化;在小鼠模型中,利巴韦林剂量 ≥ 50 mg/kg时可保护小鼠免受逆转录病毒感染的影响, ≥ 100 mg/kg时可诱发严重的血液毒性。

2.3.3 严重急性呼吸综合征(SARS)

检索到相关文献8篇。一项回顾性研究报道了高剂量利巴韦林治疗怀疑感染SARS患儿13例,一旦有明确接触史便开始口服利巴韦林,每天40~60 mg/kg,治疗后48~72 h加用强的松0.5~1.0 mg/(kg·d);对于持续发热、临床症状持续恶化、胸部X线摄片或胸部计算机断层扫描(CT)渐进性实变的患儿,静脉给予利巴韦林20 mg/(kg·d)和静脉冲击甲泼尼龙10 mg/(kg·d),持续2~3 d。随访6周,患儿全部治愈,无后遗症,均未出现贫血症状,也未出现利巴韦林其他的不良反应,包括癫痫、乏力、低钙血症、高氨血症、高尿酸血症和皮疹^[17]。

KOREN^[18]报道,利巴韦林用于香港SARS患者10例,经验性使用利巴韦林治疗,9例静脉给药,8 mg/kg、每8 h 1次,1例口服利巴韦林1.2 g、每8 h 1次,所有患者均给予糖皮质激素(氢化可的松或甲基强的松龙)治疗,在症状出现后3~22 d(平均12.5 d)开始治疗。结果8例患者治疗2 d后发热缓解、心率减慢,另2例患者死于呼吸衰竭。

2.3.4 中东呼吸综合征(MERS)

共检索到相关文献13篇,其中利巴韦林联合干扰素治疗MERS的回顾队列研究5篇^[19-23],均采用利巴韦林联合干扰素治疗,结果显示,利巴韦林与干扰素全身给药并未显著降低患者的死亡风险。

AL-TAWFIQ等^[24]回顾性分析了5例MERS-CoV阳性患者采用利巴韦林联合干扰素治疗的效果。所有患者均为使用辅助糖皮质激素治疗的重症急性呼吸窘迫综合征患者,初始治疗时均处于机械通气状态,从入院到使用利巴韦林和干扰素治疗的中位时间为19 d(10~22 d)。结果所有患者对支持性或治疗性干预均无反应,均死于疾病。利巴韦林和干扰素可能对某些患者有效,但临床前数据显示有效的联合抗病毒治疗可能无

法使病程中较晚被诊断为多种共病的危重症患者获益。

2.3.5 COVID-19

检索到相关文献1篇^[25],提到COVID-19的抗病毒药物治疗推荐利巴韦林,同时也提到利巴韦林对高致病性冠状病毒呼吸综合征的患者疗效有限,建议利巴韦林与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联用。

2.3.6 寨卡病毒(ZIKV)感染

检索到相关文献3篇,其中2篇为细胞研究。JIAE等^[26]的研究使用了不同的细胞模型,包括人类神经祖细胞(human neuronal progenitor cells, hNPCs)、人类皮肤成纤维细胞(human dermal fibroblasts, HDFs)、人类肺癌细胞(A549)和Vero细胞,评估法维拉韦(T-705)和利巴韦林对亚洲和非洲菌株ZIKV的抗病毒活性。采用法维拉韦或利巴韦林处理细胞,通过实时荧光定量PCR和斑块实验测定其对ZIKV复制的影响。结果显示,法维拉韦或利巴韦林处理均显著抑制ZIKV的复制,且呈剂量依赖性。

2017年KAMIYAMA等^[27]的研究指出,利巴韦林在体外对ZIKV复制和ZIKV诱导的细胞死亡有抑制作用,但没有细胞毒性作用。缺乏I型干扰素(IFN)信号转导的stat1缺陷小鼠对ZIKV感染高度敏感,并表现出致死结局,利巴韦林可治疗ZIKV感染的stat1缺陷小鼠的病毒血症。

2.3.7 登革热(dengue)

登革热是登革病毒经蚊媒传播引起的急性虫媒传染病。登革病毒为黄病毒科黄病毒属,是单股正链RNA病毒,目前已分离出4个血清型,均有致病性。伊蚊(包括埃及伊蚊和白纹伊蚊)是登革热的主要宿主,患者和隐性感染者是主要传染源,患者发病1 d至发病后3 d内传染性最强,少数患者热退后第3日还可从血液中分离到病毒。共检索到相关文献9篇,均为动物研究或细胞研究。一项对感染登革热病毒的恒河猴进行的安慰剂对照研究^[28]研究了利巴韦林对非人类灵长类动物感染黄病毒的预防效果,结果显示,利巴韦林组和安慰剂组均出现了病毒血症,病毒血症高峰出现在感染后第3天至第9天;安慰剂组和利巴韦林组在发病时间、病程和病毒血症水平上均无显著差异;利巴韦林可预测贫血和血小板增多症。该试验认为,从猴子模型中病毒血症的严重程度来看,利巴韦林作为预防登革1型病毒感染的药物似乎是无效的。

2.3.8 拉沙病毒出血热(lassafever, LF)

LF是发生在西非的一种病程1~4周的急性疾病,相关症状首次于20世纪50年代被描述,但直到1969年才确定拉沙病毒是引起该病的病毒。拉沙病毒是一种属于沙粒病毒科沙粒病毒属的单链RNA病毒。共检索到

相关文献 8 篇,其中 1 篇为利巴韦林治疗 LF 的系统回顾和荟萃分析^[29]。研究显示,利巴韦林用于天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高的患者可降低死亡率[OR = 0.41, 95% CI(0.23, 0.73)],而 AST 未升高的患者死亡率则升高[OR = 2.37, 95% CI(1.07, 5.25)]。目前的治疗指南可能会因此而增加轻度 LF 患者的死亡风险,故利巴韦林在 LF 治疗中的作用需要紧急、重新评估。

2.3.9 汉坦病毒

汉坦病毒属布尼亚病毒科,是一种有包膜、分节段的负链 RNA 病毒,可引发汉坦病毒肺综合征(HPS)和汉坦病毒肾综合征出血热(HFRS)。共检索到相关文献 5 篇。一项研究^[30]在感染了汉坦病毒的乳鼠模型上评价不同剂量利巴韦林的疗效,结果显示,治疗后 2 d 内乳鼠血清、肝脏和脾脏病毒滴度降低;第 18 天,除大脑外,利巴韦林处理过的乳鼠器官的病毒滴度比没处理的动物低 100 倍;接受治疗的乳鼠器官中病毒滴度持续下降,且随访 75 d 无疾病复发的迹象。

2.3.10 基孔肯尼亚病毒(CHIKV)

CHIKV 属于披膜病毒科甲病毒属的 Semliki forest (SF)抗原复合群,病毒直径约为 70 nm,有包膜,含有 3 个结构蛋白和 4 个非结构蛋白,其基因组为不分节段的正链 RNA。人与非人灵长类动物是 CHIKV 的主要宿主。基孔肯尼亚热是由 CHIKV 引起的,经伊蚊传播,以发热、皮疹及关节痛为主要特征的急性传染病。共检索到相关文献 6 篇。一项研究对比了四环素及其衍生物、利巴韦林等常用抗病毒药物对 CHIKV 的抗病毒作用,试验结果显示,四环素及其衍生物组中,多西环素在 Vero 细胞中对 CHIKV 复制的抑制作用最强;抗病毒药物组中,与多西环素相比,利巴韦林对 CHIKV 的复制表现出较高的抑制作用;利巴韦林的抑制作用均高于四环素衍生物组;多西环素与利巴韦林的 EC₅₀ 分别为 (10.95 ± 2.12) μmol/L 与 (15.51 ± 1.62) μmol/L,而多西环素与利巴韦林(1:1)联合用药的 EC₅₀ 为 (4.52 ± 1.42) μmol/L^[31]。

一项研究观察了利巴韦林对基孔肯尼亚热患者临床结果的影响,10 例发热后持续有下肢疼痛和关节炎的患者接受利巴韦林治疗(每天 2 次,每次 200 mg,连续服用 7 d,随访 4 周),选择同期 10 例病情相似的患者作为对照,结果显示,利巴韦林组患者关节疼痛均有所改善,其中 6 例能自由行走,软组织肿胀亦有 8 例减轻,3 例活动后疼痛改善,提示利巴韦林可能对 CHIKV 有直接的抗病毒作用,可更快地改善患者的关节和软组织症状^[32]。

3 讨论

利巴韦林属于广谱抗病毒药物,其作用机制目前尚

不完全明确。目前认为,利巴韦林进入病毒感染的细胞后迅速磷酸化,其产物作为病毒合成酶的竞争性抑制剂,通过抑制肌苷单磷酸脱氢酶、流感病毒 RNA 多聚酶和 mRNA 鸟苷转移酶,从而引起细胞内鸟苷三磷酸的减少,损害病毒 RNA 和蛋白质合成,使病毒的复制和传播受抑制^[33]。

文献综合分析发现,利巴韦林的抗病毒疗效确切,但需联合其他抗病毒药物,且联用的疗效一般优于单用,联用药物以奥司他韦居多。利巴韦林用于病毒感染的研究覆盖的病毒种类多,除了药品说明书和指南常规推荐的利巴韦林用于治疗呼吸道合胞病毒、皮肤疱疹病毒、肝炎病毒外,还检索到利巴韦林用于治疗高致病性的 β 属冠状病毒,如 SARS-CoV, MERS-CoV 和 SARS-CoV-2。由于 SARS-CoV-2 与前两种病毒同属,故《诊疗方案》(试行第六版)推荐利巴韦林作为 COVID-19 的抗病毒治疗药物之一。关于利巴韦林的临床研究文献 48 篇,非临床研究(动物或细胞)文献 51 篇,非临床研究偏多,特别是关于寨卡病毒、登革热病毒、汉坦病毒纳入的研究只有非临床研究。因此,对于利巴韦林在人体的抗病毒治疗效果,仅有限于 HIV, SARS-CoV, MERS-CoV、汉坦病毒等病毒的感染研究,若将利巴韦林用于仅有非临床试验病毒的人体病毒感染的治疗,需特别谨慎。

此次 COVID-19 疫情全球蔓延,有大量的感染病例,同时也可提供高质量的用药证据,期待今后研究者开展更多的大规模回顾性病例研究,特别是对于亟待解决的利巴韦林联合用药、剂量和安全性等问题。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至 3 月 11 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-03-12)[2020-03-25]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/37c1536b6655473f8c2120ebdc475731.shtml>.
- [2] 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(试行第五版)[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-03-25]. <http://http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [3] 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(试行第五版 修正版). [EB/OL]. (2020-02-08)[2020-03-25]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/d4b895337e19445f8d728fcfa1e3e13a.shtml>.
- [4] 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)[EB/OL]. (2020-02-18)[2020-03-25]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [5] CORTELLIS. Disease Briefing: Coronaviruses[EB/OL]. (2020-03-06)[2020-03-25]. <https://clarivate.com/download/disease-briefing-coronaviruses>.

- [6] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(6): 451-455. doi: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.06.003.
- [7] BEIGELI JH, BAO Y, BEELER J, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2017, 17(12): 1255-1265. doi: org/10.1016/S1473-3099(17)30476-0.
- [8] RODRIGUEZ WJ, HALLI CB, WELLIVER R, et al. Efficacy and safety of aerosolized ribavirin in young children hospitalized with influenza: A double-blind, multicenter, placebo-controlled trial[J]. Journal of Pediatrics, 1994, 125(1): 135.
- [9] 李帅, 张茹茹. 磷酸奥司他韦联合利巴韦林治疗甲型H1N1流感的临床疗效评价[J]. 系统医学, 2019, 4(2): 19-23.
- [10] 郑怡. 利巴韦林联合甘草酸苷治疗甲型H1N1流感的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(26): 40-41.
- [11] ALBERT C, YASUSHI T, RASHIDA K, et al. Comparative Clinical and Laboratory Evaluation of the Prophylactic Capacity of Ribavirin, Amantadine Hydrochloride, and Placebo in Induced Human Influenza Type A[J]. Journal of Infectious Disease, 1976, 13(2): A114-A120.
- [12] ILYUSHINA NA, HAY A, YALMAZ N, et al. Oseltamivir-Ribavirin Combination Therapy for Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Infection in Mice[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2008, 52(11): 3889-3897.
- [13] GAO R, CAO B, HU Y, et al. (2013) Human infection with a novel avian-origin influenza A(H7N9) virus[J]. N Engl J Med, 2013, 368(20): 1888-1897.
- [14] BI Y, WONG G, LIU Y, et al. Ribavirin is effective against drug-resistant H7N9 influenza virus infections[J]. Protein and Cell, 2016, 7(8): 1-4.
- [15] ANONYMOUS. The admission in Ireland of ribavirin for the treatment of AIDS[J]. Therapiewoche Schweiz, 1990, 6(8): 654.
- [16] HARVIE P, OMAR R F, DUSSERRE N, et al. Antiviral efficacy and toxicity of ribavirin in murine acquired immunodeficiency syndrome model[J]. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, 1996, 12(5): 451-461.
- [17] CHENG WTF. Ribavirin for Sars in Children[J]. Clinical Pediatrics, 2004, 43(2): 193-196.
- [18] KOREN G. 利巴韦林在SARS治疗中的应用[J]. 中国社区医师, 2003, 19(12): 25-26.
- [19] KHAILED M, KHAN B, Al Rabiah F, et al. Middle Eastern Respiratory Syndrome Corona Virus (MERS CoV): case reports from a tertiary care hospital in Saudi Arabia[J]. Annals of Saudi Medicine, 2014, 34(5): 396-400.
- [20] OMRANI AS, SAAD MM, BAIG K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A retrospective cohort study[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2014, 14(11): 1090-1095.
- [21] SHALHOUB S, FARAHAT F, Al-JIFFRI A, et al. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: A retrospective study[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2015, 70(7): 2129-2132.
- [22] ARABI YM, SHALHOUB S, MANDOURAH Y, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study[J]. Clinical infectious diseases, 2020, 70(9): 1837-1844. doi: org/10.1093/cid/ciz544.
- [23] HABIB AMG, ALI MAE, ZOUAOU BR, et al. Clinical outcomes among hospital patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 870.
- [24] Al-TAWFIQ JA, MOMATTIN H, DIB J, et al. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2014, 20: 42-46.
- [25] 李璐, 陈娜, 孔丽敏, 等. 新型冠状病毒感染特殊人群的抗病毒药物治疗方案[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(3): 257-263.
- [26] JI-AE K, RAK-KYUN S, MUKESH K, et al. Favipiravir and Ribavirin Inhibit Replication of Asian and African Strains of Zika Virus in Different Cell Models[J]. Viruses, 2018, 10(2): 72.
- [27] KAMIYAMA N, SOMA R, HIDANO S, et al. Ribavirin inhibits Zika virus (ZIKV) replication, In-vitro, and suppresses viremia in ZIKV-infected STAT1-deficient mice[J]. Antiviral Research, 2017, 146: 1-11.
- [28] MALINOSKI FJ, HASTY SE, USSERY MA, et al. Prophylactic ribavirin treatment of dengue type 1 infection in rhesus monkeys[J]. Antiviral Research, 1990, 13(3): 139-149.
- [29] EBERHARDT KA, MISCHLINGERR J, JORDAN S, et al. Ribavirin for the treatment of Lassa fever: A systematic review and meta-analysis[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2019, 87: 15-20.
- [30] HUGGINS JW, RYONG KG, BRAND OM, et al. Ribavirin Therapy for Hantaan Virus Infection in Suckling Mice[J]. Journal of Infectious Diseases, 1986, 153(3): 489-497.
- [31] ROTHAN HA, HIRBOD B, ZULQAMAIN M, et al. A Combination of Doxycycline and Ribavirin Alleviated Chikungunya Infection[J]. PLoS One, 2015, 10(5): 0126360. doi: org/10.1371/journal.pone.0126360.
- [32] RAIAN R, MANJU M. Ribavirin therapy for Chikungunya arthritis[J]. J Infect Developing Countries, 2008, 2(2): 140-142.
- [33] 张明珠. 利巴韦林是“魔鬼”还是“天使”? [J]. 医药视野, 2019(6): 70-73.

(收稿日期: 2020-04-05)