·综述·

阿比多尔抗病毒治疗研究进展

曹　迪
(安徽省蚌埠市第三人民医院药学部,蚌埠 233000)

[摘要]　目前世界各国人民都受到新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的威胁,体外研究和临床治疗中观察到阿比多尔(arbidol,ARB)有抗 SARS-CoV-2 活性,使其备受关注。阿比多尔是由前苏联研发的一种小分子吲哚衍生物,被批准用于甲型/乙型流感的防治。近年来的研究发现阿比多尔对多种病毒都有抗病毒活性,因其独特的抗病毒作用机制,为抗病毒治疗提供了新的突破口。为此,本文对阿比多尔的抗病毒研究进展做一综述,希望为进一步的临床研究提供参考。

[关键词]　阿比多尔;抗病毒治疗;研究进展;新型冠状病毒
[中图分类号]　R978.7　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)08－0718－05

Progress in researches on arbidol in anti-vital treatments

CAO Di
(*Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu* 233000, *China*)

[**Abstract**]　At present, the pneumonia caused by the novel coronavirus (2019-nCoV) infection has developed into a serious public health problem. *In vitro* studies and clinical treatment have shown that arbidol has anti-2019-nCoV activity, which attracted much attention. Arbidol is a small molecule indole derivative developed by the former Soviet Union, which was approved for the prevention and control of Flu-A and Flu-B. Recent studies have found that arbidol has antiviral activity against a variety of viruses. Because of its unique antiviral effect, it provides a new breakthrough for antiviral therapy. For this reason, this article reviews the progress of antiviral research on arbidol.

[**Key words**]　arbidol; anti-vital treatment; progress in researches; SARS-CoV-2

自 2019 年 12 月底,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染肺炎病例出现,引起社会各方广泛关注,随着疫情发展,我国和境外多个国家相继出现相关病例,该病在我国已纳入乙类传染病,按照甲类传染病管理。目前治疗上没有明确的抗病毒疗法。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中推荐,可以试用抗流感药物阿比多尔(arbidol,ARB)进行抗病毒治疗[1]。ARB 是一种由前苏联研发的小分子吲哚衍生物[2],分别于 1993 年和 2006 年在俄罗斯和中国上市,其说明书批准的适应证为预防和治疗甲型/乙型流感。近年来,相关研究证实,阿比多尔也对其他多种病毒,包括严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus,SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus,MERS-CoV)、柯萨奇病毒(Coxsackie virus,CV)、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus,RSV)、汉坦病毒、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus,HSV)、乙型/丙型肝炎病毒等有较强的抑制活性[3-5]。经查询现已有多项关于 ARB 治疗 SARS-CoV-2 感染的临床试验被注册。本文就 ARB 抗病毒研究进展进行综述,以期为后续临床研究和应用提供参考。

1　抗呼吸道病毒研究

1.1　抗流感病毒研究

ARB 能增强流感病毒血凝素(hemagglutinin,HA)的稳定性,阻止其在酸性环境下转变为融合状态的 HA,从而阻止病毒包膜与宿主细胞膜融合,另

[作者简介]　曹迪,男,学士,副主任药师,主要从事临床药学工作。E-mail:94006719@qq.com。

外 ARB 还具有干扰素诱导及免疫调节作用。多项研究表明 ARB 对甲型流感病毒(H1N1,H5N1,H2N2,H3N2 和 H9N2)及乙型/丙型流感病毒都有抑制作用[6-10]。在体外细胞实验中,ARB 对流感季节分离的甲/乙型流感病毒均敏感,半数有效浓度(EC_{50})为(8.4±1.1)~(17.4±5.4) μg·mL^{-1},效果相当于利巴韦林、奥司他韦,但优于金刚烷胺,并且对金刚烷胺、奥司他韦耐药菌株敏感性不降低[11-12]。在 H1N1 感染的小鼠模型中,给予 90 及 180 mg·kg^{-1}·d^{-1} ARB 均能降低病毒滴度,调节感染小鼠中促炎细胞因子的表达,抑制细胞因子风暴,减轻病毒诱发的炎症及肺部损伤,显著降低小鼠死亡率[13]。细胞因子风暴引起的免疫病理反应是导致 SARS-CoV-2 感染患者病情加重或死亡的重要因素[14]。阿比多尔的免疫调节作用或许为抑制患者细胞因子风暴提供一个新的手段。

多项临床研究证实 ARB 对成人及儿童流感有防治作用。杜小兵等[15]的一项研究表明,给予患者 ARB 200 mg,*tid*,连续 5 d,流感患者有效率和临床痊愈率分别为 98% 和 88%。在一项涉及 5 287 例患者的大型回顾性研究中发现,使用 ARB 治疗大大缩短了确诊为流感患者的发烧时间,降低发生并发症的风险[16]。Pshenichnaya 等[17]研究显示流感症状开始的 36 h 内使用 ARB,能明显缩短发热持续时间,减轻头痛、肌肉疼痛、无力等症状。中国一项针对流感患儿进行的 ARB 随机对照临床试验显示,给予 2~6 岁患儿 0.05 g·次$^{-1}$,*tid*;>6~12 岁患儿 0.1 g·次$^{-1}$,*tid*,疗程 5 d,能显著减少流感导致的中毒症状,并缩短病程,且不良反应少[18]。

1.2 抗冠状病毒研究

冠状病毒是具有包膜的单股正链 RNA 病毒,属于冠状病毒科冠状病毒属,为人畜共患病毒,目前对人类危害极大的冠状病毒包括:SARS-CoV,MERS-CoV 及 SARS-CoV-2[19]。

1.2.1 抗 SARS-CoV 研究 有研究显示 SARS-CoV 能通过网格蛋白介导内吞途径进入宿主细胞[20],而研究发现 ARB 可以阻止网格蛋白介导的内吞作用,防止病毒进入宿主细胞引起感染[21]。2004 年关于 ARB 抗 SARS-CoV 的体外实验研究首次被报道,ARB 对 Vero E6 细胞中的 SARS-CoV 有明显的抑制作用,半数抑制浓度(IC_{50})为(7.14±1.96) μg·mL^{-1}[22]。2008 年一项俄罗斯的研究显示,ARB 和甲磺酸 ARB 对 GMK-AH-1(D)细胞中 SARS-CoV 复制有明显的抑制作用,且甲磺酸 ARB 抑制 SARS-CoV 繁殖的效率是 ARB 的 5 倍[23],有报道甲磺酸 ARB 较盐酸 ARB 水溶性好,其体内吸收优后者,且抗病毒活性更强[24],甲磺酸 ARB 的后续研究应用值得我们期待。经查询国内外文献,未发现 ARB 抗 SARS-CoV 相关动物实验或临床研究。

1.2.2 抗 MERS-CoV 研究 自 2012 年 MERS-CoV 在沙特阿拉伯发生被报道以来[25],MERS-CoV 在世界各地引起多起爆发,截至 2019 年 1 月 31 日全球共报告 2 298 例确诊病例,病死率达到 35.2%。通过检索 ARB 治疗 MERS-CoV 相关文献,仅发现 1 篇文献报道了体外细胞及小鼠模型实验,结果表明,ARB 在 4 μg·mL^{-1}时就能抑制 MERS-CoV 在 Vero 细胞的复制,达到 12 μg·mL^{-1}可使病毒滴度下降 2.27 lg PFU·mL^{-1}。但是在小鼠接受治疗 5 d 后,体内 MERS-CoV 滴度下降水平与对照组比较无显著差异($P>0.05$)[26]。ARB 在体内是否有抗 MERS-CoV 活性还需要进一步研究。

1.2.3 抗 SARS-CoV-2 研究 Wu 等[27]对 SARS-CoV-2 进行同源建模,通过基于配体的虚拟筛选,得出 ABR 与 5 个治疗 SARS-CoV-2 潜在的治疗靶点有亲和力,证明 ARB 是治疗 SARS-CoV-2 的潜在药物。2020 年 2 月 4 日李兰娟院士团队通过媒体发布的体外实验结果[28]显示,ARB 在 10~30 μmol·L^{-1}浓度下与空白对照组比较,对 SARS-CoV-2 抑制效率达到 60 倍。2020 年 2 月 25 日李兰娟团队在 SSRN 发布工作论文[29],其进行回顾性的队列研究发现,ABR+经验方案组比单纯经验方案组获得稳定病毒学转换中位时间缩短 2 d($P<0.020$),患者鼻导管给氧需求明显减少($P=0.002$),并且 ABR+经验方案组约 55.1% 患者胸部 CT 影像好转,明显高于经验方案组的 32.2%($P=0.016$)。另外有研究报道早期使用 ARB 治疗 SARS-CoV-2 可以减轻症状、减少并发症、降低抗菌药物使用率,并且能缩短病程[30-31]。还有研究报道 ARB(0.2 g,*tid*)联合疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎比单独使用 ARB 效果更好[32]。ARB 与具有清热、解毒作用的中药制剂联合使用也为 SARS-CoV-2 的治疗提供了一个新的思路。

1.3 抗 CV 研究

CV 可分为柯萨奇病毒 A(CVA)和柯萨奇病毒 B(CVB)2 类,A 组有 23 个血清型,B 组分为 6 个血清型,是一类常见的经呼吸道和消化道感染人体的

病毒,引起多种疾病,包括普通感冒、心肌炎、脑炎等。ARB 对 CVB 类有明显的抑制作用,可能与 ARB 的干扰素诱导及免疫调节作用密切相关[33-34]。体外研究显示 ARB 能抑制 Hep-2 细胞感染 CVB_5 期间和感染后的细胞病变效应,IC_{50} 为 2.66 ~ 6.62 μg·mL^{-1},并且能显著降低宿主细胞中 CVB_5-RNA 水平。在感染 CVB_5 的 BALB/c 小鼠模型中,给予 50 mg·kg^{-1}·d^{-1} ARB 能显著降低肺和心脏中的平均病毒滴度及感染 6 d 后的死亡率[35]。在体外细胞实验中观察到 ARB 对 CVB_3 也有明显的抑制作用,在 BALB/c 小鼠模型中,ARB 对 CVB_3 和 CVB_4 导致的病毒性心肌炎有明显治疗作用,显著降低心肌中病毒载量,而且发现 ARB 可以诱导小鼠体内干扰素水平增高[33-34]。调查显示,大多数普通型手足口病例的主要病原体为 CVA_{16}[36]。在一项普通型手足口病临床随机对照试验中发现,给予患儿 ARB 口服 50 mg,*bid*,ARB 治疗组患儿发热持续时间及口腔疱疹消退时间明显缩短,与对照组比较有显著性差异($P<0.05$)[37]。儿童手足口病大多为普通型,以往治疗以对症为主,ARB 为普通型手足口病的治疗提供了一种新的方案,但仍需要大量的临床试验证明其有效性。

1.4 抗 RSV 研究

RSV 属于副黏液病毒科,是引起急性下呼吸道感染的主要原因,目前批准用于预防和治疗 RSV 的药物有利巴韦林和帕利珠单抗,但是利巴韦林具有致畸、致突变毒性,帕利珠单抗主要预防 RSV 引起的上呼吸道感染,且价格较高[38]。曹悦群等[39]发现,ARB 在 2 ~ 10 μg·mL^{-1}浓度范围内均对 RSV 有抑制作用,且呈现剂量依赖性。随后选取 2,4,8 μg·mL^{-1} 3 个浓度的 ARB,在 RSV 加入人羊膜细胞培养基前、中、后 3 个时间段先后加入 ARB,结果显示先加药物的 8 μg·mL^{-1}组对病毒抑制作用最强,细胞存活率达 71.8%。还有研究人员比较了金刚烷胺、利巴韦林及 ARB 在体外细胞培养中抑制 RSV 的作用强弱,发现 ARB 抑制 RSV 的作用更强[40]。在小鼠模型上证实,口服 ARB 10 mg·kg^{-1}·d^{-1}组和 50 mg·kg^{-1}·d^{-1}组小鼠肺内 RSV 滴度明显低于对照组,表明 ARB 在体内对 RSV 有抗病毒作用[41]。

1.5 抗腺病毒、副流感及鼻病毒研究

体外细胞实验中观察到 ARB 对腺病毒、副流感及鼻病毒也具有抑制作用[41-43],检索文献没有发现相关的动物实验及临床试验。

2 抗出血热病毒研究

2.1 抗汉坦病毒研究

汉坦病毒归属布尼亚病毒科,是一种有包膜分节段的负链 RNA 病毒,能造成致命性的肾综合征出血热。在体外,ARB 在病毒进入细胞前、后都有抑制作用,特别是病毒进入细胞前抑制作用更加明显,IC_{50}分别为 0.9 和 1.2 μg·mL^{-1}。在体内,ARB 能调节乳鼠肿瘤坏死因子-α 水平,减轻血管渗漏,改善组织病理学改变,降低病毒载量,提高乳鼠感染模型的存活率[44]。已有研究显示利巴韦林治疗汉坦病毒感染疗效确切,在一项小鼠模型实验中发现,ARB 与利巴韦林对感染汉坦病毒小鼠的疗效相当[45]。

2.2 抗埃博拉病毒和拉沙病毒研究

埃博拉病毒(Ebola virus,EBOV)和拉沙病毒(Lassa virus,LASV)是 2 种高致病性的出血热病毒,已经在非洲及其他地区引起多起疫情暴发事件。在对整合 EBOV 或 LASV 糖蛋白(hlycoprotein,GP)的假型鼠白血病病毒的研究中发现,ARB 能够抑制 EBOV 或 LASV GP 介导的进入过程,IC_{50} 分别为 1.42 和 2.83 μg·mL^{-1}。在随后的 LASV 噬斑实验中观察到,20 μg·mL^{-1}的 ABR 对病毒的平均抑制率为 72.5%,说明 ARB 能通过抑制 LASV GP 介导的细胞-细胞融合和病毒-细胞融合抑制 LASV 感染[46]。

2.3 抗基孔肯雅病毒

基孔肯雅病毒感染会导致出血热,但很少致命,这种疾病可以慢性化,表现为持续的多关节疼痛和僵硬,可持续数月至数年。Delogu 等[47]报道 ARB 对 Vero 细胞和原代人成纤维细胞中增殖的基孔肯雅病毒有较强的抑制作用($IC_{50}<1.0$ μg·mL^{-1})。Di Mola 等[48]发现了 2 个新的 ARB 衍生物 IIIe 和 IIIf,其体外抗病毒活性优于 ARB,治疗指数(13.2,14.6)高于母体化合物 ARB(4.6)。对 ARB 进行结构改造,研究 ARB 针对不同生理活性的构效关系,可能是开发出有更好抗病毒活性衍生物的一个方向。

3 抗 HSV 研究

HSV 属于疱疹病毒科,根据抗原性的差别可分为 HSV-1 型和 HSV-2 型。HSV-1 型主要导致疱疹性口唇炎、皮肤炎、脑炎等,HSV-2 型可能与宫颈癌有关。在人类永生化表皮细胞体外实验中观察到,ARB 在病毒感染前和感染期间加入时对 HSV-1 有明显的抑制作用,IC_{50} 为 12 μg·mL^{-1},并且能诱导 IL-6 和 TNF-α 表达[49]。Li 等[50]观察到 ARB 能显著减轻 HSV-1 感染豚鼠的皮肤损伤。另外 2 项研

究表明,ABR 在体外对 HSV-2 也有抑制作用,IC_{50}分别为 4.77 和 3.386 μg·mL^{-1},呈剂量依赖性,小鼠体内实验结果显示,口服 ARB 或使用 ARB 软膏制剂均能调节炎性细胞因子的表达,延长存活时间,减轻生殖道损伤,提高 HSV-2 感染小鼠的存活率[51-52]。

4 抗肝炎病毒研究

早在 2006 年就有研究证实,ARB 及其衍生物在体外能抑制乙型肝炎病毒的复制,并且能减少表面抗原的产生[53-54]。近来又有体外实验证明 ARB 能抑制 HepAD38 和 HepG2.2.15 细胞内乙型肝炎病毒 DNA 水平,EC_{50}分别为(5.3 ± 0.6)和(5.6 ± 0.8)μg·mL^{-1},研究还证明 ARB 能以剂量依赖的方式减少核心二聚体水平,抑制病毒衣壳的形成[55]。

ARB 对黄病毒科的丙型肝炎病毒也有作用[4],在感染前和感染过程中对病毒的抑制效率最高[56]。体外实验显示,ARB 在 10 μg·mL^{-1}左右能抑制病毒进入和膜融合,ARB 通过影响网格蛋白介导的内吞作用,阻碍丙型肝炎病毒进入细胞引起感染[8,57]。

5 抗其他病毒研究

另外,体外实验中 ARB 对口蹄疫病毒、寨卡病毒、水疱性口炎病毒也有抑制作用,并且在感染前或者感染过程中加入,抑制作用更显著[21,58-59]。

6 结语

ARB 是一种非核苷类广谱抗病毒药物,临床疗效好,安全性高,临床上已经应用于甲/乙型流感的预防与治疗。但 ARB 对其他多种病毒如 SARS-CoV,MERS-CoV,RSV,CV 及汉坦病毒、拉沙病毒等的研究大多停留在体外和动物实验阶段,应加强临床试验研究,促进其应用。ARB 作为 SARS-CoV-2 治疗的潜力抗病毒药物,其作用机制不同于其他几种潜力抗病毒药物,为抗病毒药物联合使用提供了选择。初步的体外研究和临床研究证明 ARB 对 SARS-CoV-2 有效。目前已经有 6 项与其相关的临床试验注册,希望可以为 SARS-CoV-2 治疗提供方案和依据。

[参 考 文 献]

[1] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-03-06). https://doi.org/10.16505/j.2095-0136.2020.0016.

[2] TROFIMOV FA, TSYSHKOVA NG, ZOTOVA SA, *et al*. Synthesis of a new antiviral agent, arbidole[J]. *Pharm Chem J*, 1993, 27(1): 75-76.

[3] 李曼, 李海伟, 梁烁斌, 等. 靶向流感病毒进入(细胞)抑制剂研究进展[J]. 中国科学: 化学, 2018,48(11): 1347-1364.

[4] BORISKIN YS, LENEVA IA, PÉCHEUR EI, *et al*. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion[J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(10): 997-1005.

[5] BLAISING J, POLYAK SJ, PÉCHEUR EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update[J]. *Antiviral Res*, 2014, 107: 84-94.

[6] KADAM RU, WILSON IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(2): 206-214.

[7] FEDIAKINA IT, SHCHELKANOV MIU, DERIABIN PG, *et al*. Susceptibility of pandemic influenza virus A 2009 H1N1 and highly pathogenic avian influenza virus A H5N1 to antiinfluenza agents in cell culture[J]. *Antibiot Chemoterapy*, 2011, 56(3-4): 3-9.

[8] LENEVA IA, SHUSTER AM. Antiviral etiotropic chemicals: efficacy against influenza A viruses A subtype H5N1[J]. *Vopr Virusol*, 2006, 51(5): 4-7.

[9] FEDIAKINA IT, LENEVA IA, IAMNIKOVA SS, *et al*. Sensitivity of influenza A/H5 viruses isolated from wild birds on the territory of Russia to arbidol in the cultured MDCK cells[J]. *Vopr Virusol*, 2005, 50(6): 32-35.

[10] LENEVA IA, FEDIAKINA IT, GUS'KOVA TA, *et al*. Sensitivity of various influenza virus strains to arbidol. Influence of arbidol combination with different antiviral drugs on reproduction of influenza virus A[J]. *Ter Arkh*, 2005, 77(8): 84-88.

[11] ROMANOVSKAIA AA, DURYMANOV AM, SHARSHOV KA, *et al*. Investigation of susceptibility of influenza viruses A (H1N1), the cause of infection in humans in April-May 2009, to antivirals in MDCK cell culture[J]. *Antibiot Khimioter*, 2009, 54(5-6):41-47.

[12] LENEVA IA, FALYNSKOVA IN, MAKHMUDOVA NR, *et al*. Umifenovir susceptibility monitoring and characterization of influenza viruses isolated during ARBITR clinical study[J]. *J Med Virol*, 2019, 91(4): 588-597.

[13] LIU Q, XIONG HR, LU L, *et al*. Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(8): 1075-1083.

[14] 王玉亮, 王峰, 耿洁. 细胞因子与细胞因子风暴[EB/OL]. (2020-03-18). http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1116.R.20200311.1245.002.html.

[15] 杜小兵, 刘双, 温林芳, 等. 阿比多尔片治疗流行性感冒有效性和安全性的开放性临床试验研究[J]. 心肺血管病杂志, 2017,36(7): 518-520.

[16] BULGAKOVA VA, POROMOV AA, GREKOVA AI, *et al*. Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups[J]. *Ter Arkh*, 2017, 89(1): 62-71.

[17] PSHENICHNAYA NY, BULGAKOVA VA, LVOV NI, *et al*. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR)[J]. *Ter Arkh*, 2019, 91(3): 56-63.

[18] 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.

[19] MEO SA, ALHOWIKAN AM, AL-KHLAIWI T, *et al*. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2020,24(4):2012-2019.

[20] WANG HL, YANG P, LIU KT, *et al*. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway[J]. *Cell Res*, 2008, 18(2): 290-301.

[21] BLAISING J, LÉVY PL, POLYAK SJ, *et al*. Arbidol inhibits viral entry by interfering with clathrin-dependent trafficking[J]. *Antiviral Res*, 2013, 100(1): 215-219.

[22] 纪晓光, 赵艳红, 张敏, 等. 阿比多尔抗 SARS 病毒的体外实验研究[J]. 解放军药学学报, 2004,20(4): 274-276.

[23] KHAMITOV RA, LOGINOVA SIA, SHCHUKINA VN, *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.

[24] 陈龙，余修祥，李旻，等. 抗病毒药物甲磺酸阿比朵尔的合成[J]. 武汉工程大学学报，2012,34(8)：42－45.

[25] AL-TAWFIQ JA, MEMISH ZA. Managing MERS-CoV in the healthcare setting[J]. *Hosp Pract* (1995), 2015, 43(3): 158－163.

[26] 关文达，杜秋伶，江海明，等. 阿比多尔与连花清瘟胶囊对中东呼吸综合征冠状病毒的体内外抑制作用比较[J]. 广东医学，2018,39(23)：3454－3458.

[27] WU CR, LIU Y, YANG YY, *et al*. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods[EB/OL]. (2020－02－18). http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383520302999.

[28] 李兰娟团队. 阿比朵尔、达芦那韦能有效抑制冠状病毒[EB/OL]. (2020－02－04)[2020－03－07]. https://www.chinanews.com/gn/2020/02-04/9078596.shtml.

[29] XU KJ, CHEN YF, YUAN J, *et al*. Clinical efficacy of arbidol in patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia: a retrospective cohort study[EB/OL]. (2020－02－25)[2020－03－07]. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3542148.

[30] HAN WZ, QUAN B, GUO Y, *et al*. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(5): 461－463.

[31] HUANG C, WANG Y, LI X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020,395(10223):497－506.

[32] 瞿香坤，郝树立，马景贺，等. 疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究[EB/OL]. (2020－03－08). http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.r.20200225.1549.008.html.

[33] 张淑芹，刘志屹，张福明，等. 盐酸阿比朵尔的抗柯萨奇 B3 病毒及免疫调节作用[J]. 中国地方病防治杂志，2010,25(5)：331－333.

[34] 张诗林，吴迪，薛枭，等. 盐酸阿比朵尔抗柯萨奇 B4 病毒及免疫学机制的研究[J]. 中国地方病防治杂志，2013,28(5)：330－332.

[35] ZHONG Q, YANG ZQ, LIU YY, *et al*. Antiviral activity of Arbidol against Coxsackie virus B5 *in vitro* and *in vivo*[J]. *Arch Virol*, 2009, 154(4): 601－607.

[36] 梁月玲，张勇，詹军，等. 2017－2018 年宁夏回族自治区手足口病流行特征及 CV-A6 基因特征分析[J]. 病毒学报，2020,36(2)：207－213.

[37] 刘静，罗如平，刘湘梅，等. 盐酸阿比朵尔颗粒治疗手足口病效果观察[J]. 实用预防医学，2012,19(10)：1543－1544.

[38] 王鑫瑞，张天锡，王德民，等. 治疗呼吸道合胞病毒的药物研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2020,26(5)：241－250.

[39] 曹悦群，孙乃玲. 盐酸阿比朵尔对呼吸道合胞病毒活性抑制作用[J]. 中国公共卫生，2013,29(12)：1838－1840.

[40] 孙慧，杨占秋，肖红，等. 盐酸阿比朵尔抗呼吸道合胞病毒作用的实验研究[J]. 华西药学杂志，2004,(6)：427－429.

[41] BROOKS MJ, BURTSEVA EI, ELLERY PJ, *et al*. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions[J]. *J Med Virol*, 2012, 84(1): 170－181.

[42] 石丽桥，杨占秋，何静，等. 盐酸阿比朵尔抗腺病毒 7 型的实验研究[J]. 武汉大学学报(医学版)，2006,(1)：66－68.

[43] 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.

[44] DENG HY, LUO F, SHI LQ, *et al*. Efficacy of arbidol on lethal hantaan virus infections in suckling mice and *in vitro*[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(7): 1015－1024.

[45] WEI F, LI JL, LING JX, *et al*. Establishment of SYBR green-based qPCR assay for rapid evaluation and quantification for anti-Hantaan virus compounds *in vitro* and in suckling mice[J]. *Virus Genes*, 2013, 46(1): 54－62.

[46] HULSEBERG CE, FÉNÉANT L, SZYMAŃSKA-DE WIJS KM, *et al*. Arbidol and other low-molecular-weight drugs that inhibit Lassa and Ebola viruses[J]. *J Virol*, 2019,93(8):e02185－18.

[47] 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.

[48] DI MOLA A, PEDUTO A, LA GATTA A, *et al*. Structure-activity relationship study of arbidol derivatives as inhibitors of chikungunya virus replication[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014,22(21): 6014－6025.

[49] PERFETTO B, FILOSA R, DE GREGORIO V, *et al*. *In vitro* antiviral and immunomodulatory activity of arbidol and structurally related derivatives in Herpes simplex virus type 1-infected human keratinocytes (HaCat)[J]. *J Med Microbiol*, 2014, 63(Pt 11): 1474－1483.

[50] LI MK, LIU YY, 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.

[51] MA N, SHEN MX, CHEN T, *et al*. Assessment of a new arbidol derivative against Herpes simplex virus II in human cervical epithelial cells and in BALB/c mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109359.

[52] DU Q, GU Z, LENEVA I, *et al*. The antiviral activity of arbidol hydrochloride against Herpes simplex virus type II (HSV-2) in a mouse model of vaginitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 58－67.

[53] ZHAO CS, ZHAO YF, CHAI HF, *et al*. Synthesis and *in vitro* anti-hepatitis B virus activities of some ethyl 5-hydroxy-1H-indole-3-carboxylates[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(8): 2552－2558.

[54] CHAI H, ZHAO Y, ZHAO C, *et al*. Synthesis and *in vitro* anti-hepatitis B virus activities of some ethyl 6-bromo-5-hydroxy-1H-indole-3-carboxylates[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(4): 911－917.

[55] WEI XF, GAN CY, CUI J, *et al*. Identification of compounds targeting hepatitis B virus core protein dimerization through a split luciferase complementation assay[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(12): e01302－e01318.

[56] PÉCHEUR EI, LAVILLETTE D, ALCARAS F, *et al*. Biochemical mechanism of hepatitis C virus inhibition by the broad-spectrum antiviral arbidol[J]. *Biochemistry*, 2007, 46(20): 6050－6059.

[57] TEISSIER E, ZANDOMENEGHI G, LOQUET A, *et al*. Mechanism of inhibition of enveloped virus membrane fusion by the antiviral drug arbidol[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15874.

[58] HEROD MR, ADEYEMI OO, WARD J, *et al*. The broad-spectrum antiviral drug arbidol inhibits foot-and-mouth disease virus genome replication[J]. *J Gen Virol*, 2019, 100(9): 1293－1302.

[59] FINK SL, VOJTECH L, WAGONER J, *et al*. The antiviral drug arbidol inhibits Zika virus[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):8989.

编辑：刘卓越/接受日期：2020－07－22