新型冠状病毒肺炎（COVID-19）和严重急性呼吸综合征（SARS）药物治疗中的共性和差异探讨

梁楠，杨静，张弨*（首都医科大学附属北京同仁医院，北京 100730）

摘要：新型冠状病毒肺炎（Corona Virus Disease 2019，COVID-19）和严重急性呼吸综合征（SARS）均属于冠状病毒感染，以肺部症状为主。二者在药物治疗过程中具有一定相似度。本文根据最前沿文献，综述了COVID-19和SARS在糖皮质激素、抗病毒药物、抗菌药物及其他药物的治疗策略中的共性和差异，旨在为临床用药提供理论基础和保障。

关键词： 药物治疗；新型冠状病毒肺炎；严重急性呼吸综合征

中图分类号： R97 **文献标识码：**A **文章编号：**1002-7777(2020)05-0530-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.05.005

On Commonalities and Differences in Drug Treatment of COVID-19 and SARS

Liang Nan, Yang Jing, Zhang Chao* (Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China)

Abstract: COVID-19 and SARS are both coronavirus infections, which are dominated by pulmonary symptoms. The two have some similarities in drug treatment. Aiming to provide theoretical basis and guarantee for clinical use, this article reviewed the commonalities and differences of COVID-19 and SARS in the treatment strategies of glucocorticoids, antivirals, antimicrobials and other drugs based on the latest literature.

Keywords: drug therapy; COVID-19; SARS

新型冠状病毒肺炎疫情暴发后，世界卫生组织将其命名为“COVID-19”[1-2]。冠状病毒是一个大的病毒家族，导致中东呼吸综合征（MERS）和严重急性呼吸综合征（SARS）等较严重疾病的病毒都属于这个病毒家族[3]。冠状病毒感染人体后常见体征有呼吸道症状、发热、胸闷气促、咳嗽和呼吸困难等。在较严重病例中，感染可导致肺炎、严重急性呼吸综合征、器官衰竭，甚至死亡[4-5]。从COVID-19确诊并开始救治以来，临床多管齐下积极探索药物治疗策略，目前治愈人数稳步增加，诊疗方案也更新至第七版。本文将着眼于COVID-19治疗方法的研究进展，总结和思考SARS与COVID-19治疗药物的共性和差异，旨在为临床用药提供理论基础和保障。

1 SARS和COVID-19的共性与差异

SARS和COVID-19均属于冠状病毒感染，感染部位均是以肺部为主，其基因组具有一定的相似性，基因测序结果显示二者基因谱相似度约为79%[6]。基因序列的相似导致二者从传播途径、潜伏期、致死率和临床表现上既有共性也有差异。SARS和COVID-19经呼吸道飞沫和密切接触传播为主要传播途径，COVID-19患者

作者简介：梁楠，本科，主管药师；研究方向：医院药学；E-mail：ivwssfmf@163.com
通信作者：张弨，博士，主任药师，硕士研究生导师；研究方向：临床药学、临床药理学；E-mail：laural.zhang@yahoo.com

在相对密闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能，并且应注意COVID-19患者的粪便及尿液的接触传播[7]。SARS发病比较急，显性传染，潜伏期相对比较短，COVID-19潜伏期1~14天，多为3~7天，最长可达24天，无症状感染者也可能成为传染源，这就导致COVID-19不易被识别，传播性更强[8]。回顾分析显示，SARS的病死率接近于10%，而新型冠状病毒肺炎病死率低于SARS。就临床表现而言，SARS病毒通常以发热为首发和主要症状，体温一般高于38℃，常呈持续性高热，可伴有畏寒、肌肉酸痛、关节酸痛、头痛、乏力[9]。中国疾病预防控制中心分析得出新型冠状病毒感染性肺炎的初期症状类似于普通感冒，以发热、乏力、干咳为主要表现，部分患者可能伴有腹泻、咽痛、鼻塞和流涕。重症患者多在发病一周后出现呼吸困难，值得注意的是重型、危重症患者病程中可为中、低热，甚至无明显发热[10]（见表1）。较SARS相比，COVID-19传染性强、致死率低、临床表现差异大。

表 1 SARS 和 COVID-19 主要区别

	SARS	COVID-19
传播途径	呼吸道飞沫 密切接触	呼吸道飞沫 密切接触 密闭的环境高浓度气溶胶 粪便及尿液的接触传播
潜伏期	短，2~10 天	长，1~14 天，最长达 24 天
致死率	高，10%	低，2.7%
主要临床表现	急性起病，持续性高热、肌痛、关节酸痛、头痛、乏力	伴有或不伴有发热、乏力、干咳、少数出现腹泻

2 药物治疗

病毒学和临床表现上的共性和差异就决定二者在治疗中既有相似之处又存在不同。两种冠状病毒治疗药物包括四大类：糖皮质激素、抗病毒药物、抗菌药物和其他药物[11]。SARS和COVID-19在这四类药物的应用中既有共性又有差异。

2.1 糖皮质激素

糖皮质激素是一种具有非特异性抗炎作用的药物，分为短、中、长效三种，临床中常用的糖皮质激素有甲泼尼龙、氢化可的松和地塞米松等。应用糖皮质激素的目的在于抑制异常的免疫病理反应，减轻全身炎症反应状态，从而改善机体的一般状况[12]。研究表明，SARS和COVID-19的病理结果十分相似，二者均有大量炎症细胞肺内积聚，存在弥漫性肺泡损伤和肺透明膜形成的现象[13]。针对炎症反应，糖皮质激素可通过抑制白细胞炎症蛋白酶的生成，起到抗炎的作用。陆志华指出，在冠状病毒的治疗中，糖皮质激素的使用可以有效退热，减轻肺部症状，改善肺功能[14]。在《传染性非典型肺炎（SARS）诊疗方案（2004版）》中成人推荐剂量相当于甲泼尼龙每日24 mg·kg^{-1}，静脉给药12周后改为口服，口服疗程不超过四周[15]。在新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）中，同样可见到糖皮质激素的应用。该方案指出，对于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的患者，酌情短期内（3~5日）使用糖皮质激素，建议剂量不超过相当于甲泼尼龙每日1~2 mg·kg^{-1}[7]（见表2）。在SARS和COVID-19的治疗策略中，糖皮质激素有着举足轻重的地位，但不难发现，虽然二者都是冠状病毒感染，但在药物剂量和疗程上存在较大差异。这种差异的造成实际上是对糖皮质激素的一种正确认知，也是吸取了SARS治疗过程中的经验，更多的是对于COVID-19冠状病毒治疗方案的优化和改善。

表 2 糖皮质激素在 SARS 和 COVID-19 治疗上的区别

	SARS	COVID-19
剂量	大，每日 24 mg · kg^{-1}	小，每日 1~2 mg · kg^{-1}
疗程	长，静脉给药 12 周	短，静脉给药 3~5 日

2.2 抗病毒药物

抗病毒药物主要是通过影响病毒复制周期的某个环节而实现的。抗病毒药物正是由于SARS疫情的出现才得到临床较大的关注。它的使用在冠状病毒感染中是至关重要的。在SARS治疗初期，由于缺乏冠状病毒治疗经验，临床上采用的是常规的经验性的抗病毒药物，如利巴韦林。利巴韦林主要通过拮抗单磷酸次黄嘌呤核苷脱氢酶而抑制病毒核酸的合成，曾用于治疗流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒等RNA病毒引起的肺炎。正是由于利巴韦林有抗呼吸道多种病毒的作用，所以被用于SARS的治疗中[16]。此外，不同药理作用的新型抗病毒药物也开始崭露头角。齐多夫定+拉米夫定作为逆转录酶抑制剂可降低病毒载量，亦被应用为治疗药物。在SARS疫情爆发期间，洛匹那韦/利托那韦作为蛋白酶抑制剂也尝试用于SARS的治疗，现已上市[17]。

在COVID-19的治疗抗病毒策略中，《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第七版）》也推荐了利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦等经典的广谱抗病毒药物。但是，利巴韦林自SARS阶段使用就知道其治疗效果并非最理想。研究人员正尝试筛选出更多有效的药物，拟从多个靶点入手以期能找到更好的特效药。经过不懈努力，瑞德西韦和磷酸氯喹成为了研究热点。中国科学院武汉病毒研究所/生物安全大科学研究中心与军事科学院军事医学研究院国家应急防控药物工程技术研究中心开展联合研究，在抑制新型冠状病毒药物筛选方面取得重要进展。该研究表明，在Vero E6细胞上，瑞德西韦对2019-nCoV的半数有效浓度EC50=0.77 uM，选择指数SI大于129；磷酸氯喹的EC50=1.13 uM，SI大于88，说明上述两种药物在细胞水平上能有效抑制新型冠状病毒的感染[18]。国内外报道的有效抗病毒药物还包括阿比多尔、α-干扰素、达芦那韦、法匹拉韦，其中阿比多尔和α-干扰素在第七版诊疗方案中被推荐[19]（图1）。目前，在COVID-19的治疗中，抗病毒药物的应用还有一些问题需要考证，在普通的病毒性肺炎的治疗中，除有明确的腺病毒或甲型流感病毒感染外，普通的病毒性肺炎并不应用抗病毒药物，而更多的是增加糖皮质激素剂量和疗程，这可能是由于当前的抗病毒机制或疗效存在争议而造成的。但不可否认的是正确的选择抗病毒物可有效缩短患者核酸检测的转阴时间，大大减少患者住院时间，亦为危重症病人争取了时间。从2003-2020年的17年中，抗病毒药物的研发一直在不断尝试和推进，病毒对药物的敏感性也成为了治疗的关键。COVID-19治疗策略中抗病毒药物的种类相较于SARS来说更丰富，抗病毒靶点更精准，药理作用更加明确。抗病毒药物多维度深入的研究为临床治疗提供了有力保证，药物应用的同时也暴露出了相关问题—抗病毒药物的合理用药和不良反应，部分问题尚待大样本论证，这也就提示在临床应用过程中应更加谨慎。

2.3 抗菌药物

抗菌药物的应用目的主要有两个，一是经验用药的同时可用于对疑似病人的排除试验治疗，以帮助鉴别诊断；二是用于治疗和控制继发细菌、真菌感染。鉴于冠状病毒感染的呼吸道症状与社区获得性肺炎相似，前期难以判断，临床上选用喹诺酮类或β-内酰胺类联合大环内酯类药物经验治疗[20]。在继发感染中应严谨地根据病原微生物（如革兰阴性杆菌、耐药革兰阳性球菌、真菌及结核杆菌）的敏感性有针对性地选用适当的抗菌药物。值得注意的是应避免盲目使用抗菌药物，尤其在联合使用广谱抗菌药物时应考究其合理性和科学性。

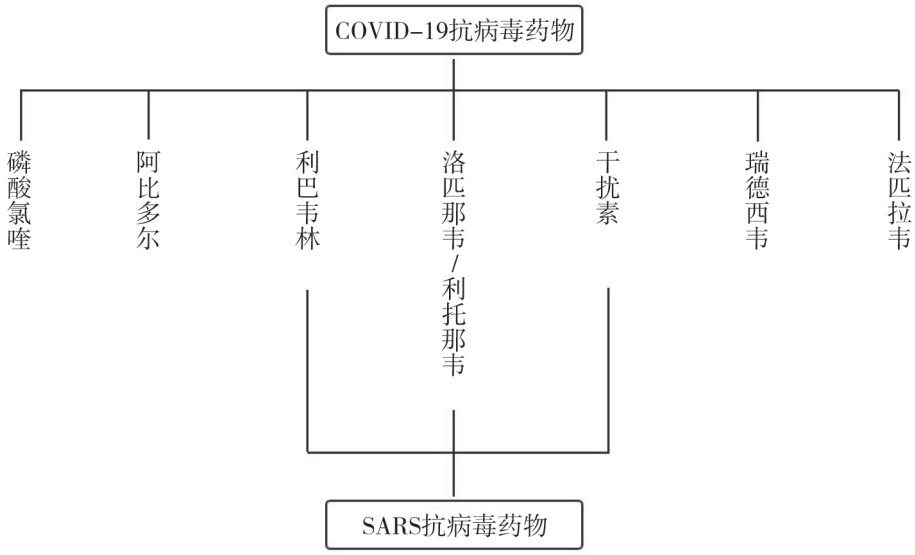

图1 抗病毒药物在SARS和COVID-19中的应用

2.4 其他药物

除了上述药物外，在SARS和COVID-19的治疗过程中，还使用非特异性免疫增强剂（如胸腺肽、丙种球蛋白）和中草药（如清肺排毒汤）[21]，在第七版治疗方案中还增加了“托珠单抗”用于免疫治疗。上述药物的使用应遵循患者的个体差异，加强药学监护。患有基础疾病者还应该根据个体病情给予常规药物治疗，如抗高血压药、降糖药和消化系统药物等。

3 讨论

3.1 糖皮质激素给药方案的优化

在SARS和COVID-19的治疗策略中，糖皮质激素均有应用，但在剂量和疗程上存在较大差异。相较于SARS, COVID-19中的糖皮质激素剂量更小、疗程更短。这主要因为糖皮质激素可引发严重的不良反应，如继发感染、诱发溃疡、精神损害、骨质损害以及对心血管系统的影响[22]，某些不良反应甚至影响患者后半生的生活质量。糖皮质激素给药方案的优化从两方面着手：第一，糖皮质激素的适用人群。在SARS治疗初期，广泛地应用大剂量激素，造成了患者股骨头坏死或严重的消化系统疾病，后经临床规范化用药才制定了相应的限定使用条件，如疾病进展快、持续高热和多脏器损伤等[23]。在COVID-19治疗的一开始就已经吸取了SARS治疗的临床经验，糖皮质激素尽量用于重症患者治疗。王福生院士根据病理结果提出对于重症患者，应考虑及适当使用糖皮质激素以预防疾病进展，即轻症患者应用糖皮质激素或许弊大于利，也验证这一方案的科学性[24]。第二，糖皮质激素的适用剂量和疗程。方积乾教授在 2009年SARS患者的回顾性研究中指出，糖皮质激素比较适宜的剂量为每日1~3 mg·kg^{-1}或每日160~240 mg，累计治疗8~14天[25]。这比2004版的官方诊疗方案中每日24 mg·kg^{-1}降低了8倍。正是依据SARS的治疗经验，在COVID-19中的糖皮质激素的使用剂量大幅降低，而且推荐短期使用而非长期使用。

3.2 抗病毒药物的合理应用

抗病毒药物种类的增多为临床一线治疗提供了有力保证，但药物种类的增多也意味着合理用药和交叉用药的难度和复杂性加大。抗病毒药物的合理应用包括两个方面。第一，关注抗病毒药物的不良反应。如干扰素出现寒战、发热等流感样症状不良反应；洛匹那韦/利托那韦出现相关腹泻、呕吐、肝损伤；利巴韦林临床常见贫血、乏力等症状；临床应及时甄别是药物不良反应还是疾病进展造成的症状，及时给予对症治疗[26]。第二，关注联合应用的合理性。在第七版诊疗方案中建议利巴韦林与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用，但不代表其他抗病毒药物联合应用具有合理性，临床应用中应进一步评价当前所试的药物疗效，不建议3

种及以上抗病毒药物同时应用，出现严重不良反应时应及时停药[27]。此外，还应注意其他类别药物与抗病毒药物的药物相互作用问题，加强药学监护。

3.3 多途径给药 加强气道护理

COVID-19的主要感染部位是肺，呼吸道分泌物较多，病人多出现咳嗽、咳痰典型症状。在临床治疗中，除了静脉和口服途径外，还应给予雾化吸入治疗。雾化吸入属于局部给药方式，全身吸收少，不仅可以有效提高治疗效果还可以降低不良反应的发生。雾化吸入治疗的药物主要以缓解咳嗽咳痰症状为主，如黏痰溶解剂乙酰半胱氨酸。在雾化吸入给药的同时应加强气道护理，降低气道损伤，从而延缓病情进展，利于愈后。

3.4 关注个体差异 重视人文关怀

抗菌药物在SARS和COVID-19治疗中差异并不大，这主要是因为临床对于抗菌药物应用十分成熟。在使用过程中应根据个体差异及时调整抗菌药物的种类和剂量[28]。此外，像免疫增强剂、单抗和中草药的使用也是差异极强，应采取个体化治疗。在COVID-19的治疗中，药物是一把利剑，重视人文关怀，使患者保持健康、乐观的心态，利于患者的康复。

4 结论

SARS和COVID-19均属于冠状病毒感染，二者既有共性又有差异，这决定了在糖皮质激素、抗病毒药物、抗菌药物和其他药物的治疗策略上的求同存异。二者的差异更多的是对药物的正确认识，是对治疗方案的优化，是对患者愈后生活质量的考虑。这种差异的存在也体现出我国对于突发公共卫生事件的总结和完善，体现出医务人员对于临床药物应用一种严谨认真的态度，更能体现出对患者的真挚关怀。病毒在传播过程中可能不断变异，需要医务人员能够与时俱进，及时调整治疗方案。

致谢：感谢首都医科大学附属北京同仁医院药学部团队在此文撰写过程中给予的帮助和支持。

参考文献：

[1] Xiang YT, Li W, Zhang Q, et al. Timely Research Papers about COVID-19 in China[J]. The Lancet，2020，395（10225）：684-685.

[2] Li X, Zai J, Wang X, et al. Potential of Large 'First Generation' Human-to-Human Transmission of 2019-nCoV[J]. J Med Vi-rol，2020，92（4）：448-454.

[3] BOOTH T F, KOURNOKAKIS B, BASTIEN N, et al. Detection of Air-borne Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus and Environmental Contamination in SARS Outbreak Units[J]. J Infect Dis，2005，191（9）：1472-1477.

[4] 向倩，王睿. 冠状病毒感染特点与防治[J]. 中华医院感染学杂志，2003，13（11）：101-104.

[5] Chen HJ, GUO J, Wang C, et al. Clinical Characteristics and Intrauterine Vertical Transmission Potential of COVID-19 Infection in Nine Pregnant Women: A Retrospective Review of Medical Records[J]. The Lancet，2020，395（10226）：809-815.

[6] LU RJ, ZHAO X, JUAN L, et al. Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding[J]. The Lancet，2020，395（10224）：565-574.

[7] 中华人民共和国卫生健康委. 国卫办医函〔2020〕184号 新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）[S]. 2020.

[8] Zhang Y, Xu J, LI H, et al. A Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Call for Action[J]. CHEST，2020，2（14）：2-7.

[9] 霍娜，陆海英，徐小元，等. 45例SARS病例早期临床特点及疗效的初步分析[J]. 北京大学学报（医学版），2003，35（1）：19-22.

[10] 冯子健，李群，张彦平，等. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志，2020，41（2）：145-151.

[11] Song P, KARAKO T. COVID-19: Real-time Dissemination of Scientific Information to Fight a Public Health Emergency of International Concern[J]. Bioscience Trends，2020，14（1）：1-2.

[12] WEIKUM ER, KNUESEL MT, ORTLUND EA, et al. Glucocorticoid Receptor Control of Transcription Precis on and Plasticity via Allostery[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2017，8（3）：159-174.

[13] Xu Z, ShiI L, Wang YJ, et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. Lancet Respir Med，2020，395（10223）：15-21.

[14] 陆志华，高岩，徐红. SARS的药物治疗和研究进展[J]. 中国药师，2004，7（1）：15-18.

[15] 韩明锋.《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》之我见[J]. 中华传染病杂志，2004，22（5）：355-356.

[16] KOREN G, KING S, KNOWLES S, et al. Ribavirin in the Treatment of SARS: A New Trick for an Old Drug[J]. CMAJ，2003，168（10）：1289-1292.

[17] NUKOOLKAM V, LEE VS, MALAISREE M, et al. Molecular Dynamic Simulations Analysis of Ritronavir and Lopinavir as SARS-CoV 3CL Pro-inhibitors[J]. Journal of Theoretical Biology，2008，254（4）：2-15.

[18] Lu HZ. Drug Treatment Options for the 2019-New Coronavirus (2019-nCoV)[J]. Bioscience Trends，2020，14（1）：69-71.

[19] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine Phosphate Has Shown Apparent Efficacy in Treatment of COVID-19 Associated Pneumonia in Clinical Studies[J]. Bioscience Trends，2020，14（1）：72-73.

[20] 盛春琴，朱静洁，冯婷婷. 社区获得性肺炎患者抗菌药物应用情况分析[J]. 中国医药导报，2018，15（5）：136-139.

[21] Wang Z, Chen X, Lu Y, et al. Clinical Characteristics and Therapeutic Procedure for Four Cases with 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Receiving Combined Chinese and Western Medicine Treatment[J]. Bioscience Trends，2020，14（1）：64-68.

[22] 王倩，张洁. SARS治疗中应用糖皮质激素的不良反应[J]. 天津药学，2005，17（4）：56-59.

[23] 王伟良，郑宏，王雪涛，等. 糖皮质激素在SARS治疗中的应用体会[J]. 中国药学杂志，2006，41（12）：956-957.

[24] RUSSELL C D, MILLAR J E, BAILIE J K. Clinical Evidence Does Not Support Corticosteroid Treatment for 2019-nCoV Lung Injury[J]. The Lancet，2020，395（10223）：473-475.

[25] 贾卫东，邓西龙，唐小平，等. 糖皮质激素治疗严重急性呼吸综合征氧合指数的变化[J]. 中华传染病杂志，2008，26（11）：678-682.

[26] 韩圣男. 聚乙二醇干扰素α-2b注射液药物不良反应报告分析[J]. 中国药事，2016，30（1）：84-88.

[27] 王琴，魏来. 丙型肝炎直接抗病毒疗法的药物相互作用[J]. 中华传染病杂志，2018，36（10）：636-640.

[28] 王素萍，陈芬. 抗菌药物规范化管理对我院美罗培南应用的影响[J]. 中国药事，2019，33（2）：235-240.

（收稿日期 2020年3月12日 编辑 邹宇玲）