

青蒿琥酯治疗新型冠状病毒肺炎的临床研究

林艳荣¹ 吴锋耀² 谢周华³ 宋晓玲⁴ 朱庆东³ 韦静¹ 谭仕稷¹ 梁联哨³ 龚贝贝⁵

¹南宁市第四人民医院(广西医科大学附属南宁市传染病医院)ICU, 南宁 530023; ²南宁市第四人民医院(广西医科大学附属南宁市传染病医院)麻醉科, 南宁 530023; ³南宁市第四人民医院(广西医科大学附属南宁市传染病医院)结核科, 南宁 530023; ⁴南宁市第四人民医院(广西医科大学附属南宁市传染病医院)儿科, 南宁 530023; ⁵南宁市第四人民医院(广西医科大学附属南宁市传染病医院)护理部, 南宁 530023

通信作者: 吴锋耀, Email: wufengyao@126.com

【摘要】 **目的** 探讨青蒿琥酯治疗新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)的有效性。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择2020年1月22日至2月15日南宁市第四人民医院收治的43例新冠肺炎确诊患者作为研究对象,按入院单双号顺序将患者分为常规治疗组(25例)和青蒿琥酯联合治疗组(18例)。常规治疗组按指南推荐给予洛匹那韦/利托那韦500 mg + α -干扰素 500×10^4 U雾化吸入,每日2次;青蒿琥酯联合治疗组在常规治疗基础上静脉注射青蒿琥酯60 mg,每日2次,两组疗程均为10 d。治疗期间每隔2 d进行1次咽拭子新型冠状病毒(2019-nCoV)核酸检测,复查血常规、肝肾功能、凝血功能及心肌酶;治疗开始每3 d检查1次胸部CT,病情好转后每5 d复查1次。比较两组患者的血常规及生化指标的变化,以及两组患者症状明显改善时间、咽拭子病毒核酸转阴时间、肺部病灶吸收时间、用药不良反应及住院天数,以此评估疗效。**结果** 两组患者的性别、年龄、体重等一般资料及治疗前血常规和生化指标比较差异均无统计学意义。治疗后青蒿琥酯联合治疗组症状明显改善时间($d: 3.33 \pm 1.91$ 比 4.84 ± 2.19)、2019-nCoV核酸检测转阴时间($d: 4.72 \pm 2.16$ 比 6.68 ± 3.76)、肺部病灶开始吸收时间($d: 5.39 \pm 2.36$ 比 7.48 ± 3.78)、病灶吸收 $>70\%$ 时间($d: 14.11 \pm 4.16$ 比 17.04 ± 4.42)以及住院时间($d: 16.56 \pm 3.71$ 比 18.04 ± 3.97)均明显短于常规治疗组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);但两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义(72.2% 比 80.0%, $P > 0.05$)。**结论** 青蒿琥酯能缩短新冠肺炎患者的治疗时间,改善预后和清除病原体,不良反应少,有很好的应用前景。

【关键词】 青蒿琥酯; 新型冠状病毒肺炎; 治疗

基金项目: 广西壮族自治区新型冠状病毒感染的肺炎疫情应急科技攻关专项(2020AB39022)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200312-00412

Clinical study of artesunate in the treatment of coronavirus disease 2019

Lin Yanrong¹, Wu Fengyao², Xie Zhouhua³, Song Xiaoling⁴, Zhu Qingdong³, Wei Jing¹, Tan Shiji¹, Liang Lianshao³, Gong Beibei⁵

¹Department of Intensive Care Unit, Nanning Fourth People's Hospital, Affiliated Infectious Disease Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Anesthesiology, Nanning Fourth People's Hospital, Affiliated Infectious Disease Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ³Department of Tuberculosis, Nanning Fourth People's Hospital, Affiliated Infectious Disease Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ⁴Department of Pediatrics, Nanning Fourth People's Hospital, Affiliated Infectious Disease Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ⁵Department of Nursing, Nanning Fourth People's Hospital, Affiliated Infectious Disease Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Wu Fengyao, Email: wufengyao@126.com

【Abstract】 **Objective** To discuss the effective of artesunate in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** Using prospective method, the 43 cases of confirmed COVID-19 patients in Nanning Fourth People's Hospital from January 22nd to February 15th in 2020 were enrolled and divided into routine treatment group ($n = 25$) and artesunate treatment group ($n = 18$) by odd-even rule after admission. According to the guidelines, the routine treatment group was recommended to receive lopinavir/ritonavir 500 mg + α -aerosolized interferon 500×10^4 U, twice daily; the artesunate treatment group was given artesunate 60 mg, twice daily besides the routine treatment, for 10 days in both groups. During the treatment period, the pharynx swab test of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) nucleic acid was carried out every 2 days, and the routine blood test, liver and kidney functions, blood coagulation function and myocardial enzymes were re-examined. Chest CT was checked every 3 days after the treatment, and re-examined every 5 days after the condition was improved. The routine blood test and biochemical results of two groups were observed, and the efficacy evaluation was performed by monitoring the time for significant improvement of symptoms, negative conversion time of throat swab virus nucleic acid, lung lesion absorption time, adverse drug reactions and the length of hospital stay of the two groups. **Results** There were no significant differences between the two groups in terms of gender, age, body weight, routine blood test and biochemical

results before treatment. In artesunate treatment group, the time for significant improvement of symptoms (days: 3.33 ± 1.91 vs. 4.84 ± 2.19), negative conversion time of 2019-nCoV nucleic acid (days: 4.72 ± 2.16 vs. 6.68 ± 3.76), lung lesion absorption starting time (days: 5.39 ± 2.36 vs. 7.48 ± 3.78), lung lesion absorption greater than 70% time (days: 14.11 ± 4.16 vs. 17.04 ± 4.42) and the length of hospital stay (days: 16.56 ± 3.71 vs. 18.04 ± 3.97) were significantly shorter than those in routine treatment group, with significant differences (all $P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in two groups had no significant difference (72.2% vs. 80.0%, $P > 0.05$).

Conclusion Artesunate can shorten the treatment time of COVID-19, improve prognosis and eliminate pathogens, with fewer adverse reactions and a good application prospect.

【Key words】 Artesunate; Coronavirus disease 2019; Treatment

Fund program: Emergency Special Science and Technology Project for COVID-19 Epidemic of Guangxi Zhuang Autonomous Region of China (2020AB39022)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200312-00412

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)病例在全球范围内迅速增加,经基因组全长测序,确定此类疾病的病原体为新型冠状病毒,即 2019-nCoV^[1]。目前尚无针对新冠肺炎确认有效的抗病毒治疗药物。本院在洛匹那韦/利托那韦+雾化吸入 α -干扰素抗病毒治疗基础上联合静脉注射青蒿琥酯治疗新冠肺炎患者取得了较好疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组:选择 2020 年 1 月 22 日至 2 月 15 日入住本院的 43 例新冠肺炎确诊患者作为研究对象,年龄均 >25 岁,按入院单双号顺序分为常规治疗组(25 例)和青蒿琥酯联合治疗组(18 例)。

1.1.1 诊断标准:按照国家卫生健康委员会(卫健委)发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》^[2]诊断标准,确诊病例符合新冠肺炎诊疗方案中的流行病学史、临床表现、病原学核酸检测阳性。重型病例符合下列任何一条:①呼吸频率(RR) ≥ 30 次/min,呼吸困难,口唇紫绀;②吸空气时,脉搏血氧饱和度(SpO₂) ≤ 0.93 ;③氧合指数(PaO₂/FiO₂) ≤ 300 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);④肺部影像学显示多叶病变或 48 h 内病灶进展 $>50\%$;⑤合并需住院治疗的其他临床情况。危重型病例符合以下情况之一:①出现呼吸衰竭,且需要机械通气;②出现休克;③合并其他器官功能衰竭需入住重症监护病房(ICU)治疗。

1.1.2 纳入标准:①年龄 25~85 岁;②符合新冠肺炎诊断标准;③ 2019-nCoV 核酸检测呈阳性。

1.1.3 排除标准:①已接受系统抗病毒及免疫调节等治疗者;②对任何试验药物过敏或过敏体质者;③严重心脏病、心肌损害、显著血管硬化、心内膜炎患者;④妊娠期妇女;⑤极度衰弱及重症贫血者;⑥选择退出试验者。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准(审批号:2020-10),所有检测和

治疗均获得患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法:两组患者均卧床休息,加强支持治疗,保证充分热量,维持水、电解质平衡及内环境稳定等一般治疗。常规治疗组按照指南推荐给予洛匹那韦/利托那韦 500 mg + α -干扰素雾化吸入 500×10^4 U,每日 2 次,疗程 10 d;青蒿琥酯联合治疗组在常规治疗基础上静脉注射青蒿琥酯 60 mg,每日 2 次,疗程 10 d。

1.3 疗效评估:治疗前查血常规、肝肾功能、心肌酶、凝血功能、血气分析、胸部 CT、心电图,治疗期间每隔 2 d 检测 1 次咽拭子病毒核酸,复查血常规、电解质、肝肾功能及心肌酶;治疗开始每 3 d 复查 1 次胸部 CT,病情好转后 5 d 复查 1 次;治疗第 5 天和第 10 天复查心电图、血气分析。记录患者发病到开始治疗时间、症状明显改善、胸部 CT 示肺部病灶开始吸收以及吸收 $>70\%$ 的时间、咽拭子病毒核酸检测连续 2 次阴性中第 1 次转阴的时间、药物不良反应发生情况及住院天数。

1.4 出院标准:在国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[3]基础上[包括体温恢复正常 3 d 以上且呼吸道症状明显好转,肺部影像学显示急性渗出性病变明显改善;连续 2 次呼吸道病毒核酸检测阴性(采样时间至少间隔 1 d)],经自治区专家组审核通过方可出院。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布则以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较(表 1):两组患者性别、年龄、体重以及治疗前主要症状等基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

表1 不同治疗方式两组新型冠状病毒肺炎患者的一般资料及主要症状比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)		体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	主要症状(例)				
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$		发热	乏力、酸痛	咽痛、流涕	咳嗽、气促	
常规治疗组	25	14	11	25~70	43.36 ± 13.11	65.40 ± 9.26	16	8	5	13	
青蒿琥酯联合治疗组	18	8	10	26~85	51.67 ± 17.69	59.67 ± 11.01	10	2	3	11	
χ^2/t 值		0.559			1.687	-1.851	0.312	2.559	0.077	0.352	
<i>P</i> 值		0.543			0.102	0.071	0.753	0.153	1.000	0.756	

表2 不同治疗方式两组新型冠状病毒肺炎患者治疗前血常规及生化指标比较

组别	例数 (例)	WBC	LYM	PCT	hs-CRP	ALT
		[$\times 10^9/L, M(Q_L, Q_U)$]	($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	[$\mu g/L, M(Q_L, Q_U)$]	[$mg/L, M(Q_L, Q_U)$]	($U/L, \bar{x} \pm s$)
常规治疗组	25	6.200(4.150, 7.000)	1.288 ± 0.382	0.100(0.100, 0.100)	4.400(0.800, 16.650)	33.444 ± 17.518
青蒿琥酯联合治疗组	18	6.350(4.100, 8.125)	1.278 ± 0.771	0.100(0.100, 0.100)	3.150(0.675, 11.650)	34.778 ± 20.850
<i>Z/t</i> 值		-0.493	-0.052	-0.892	-0.777	0.227
<i>P</i> 值		0.622	0.959	0.373	0.437	0.821

组别	例数 (例)	AST	CK	CK-MB	D-二聚体	CD4 ⁺ 细胞计数
		[$U/L, M(Q_L, Q_U)$]	[$U/L, M(Q_L, Q_U)$]	[$U/L, M(Q_L, Q_U)$]	[$mg/L, M(Q_L, Q_U)$]	(个/ $\mu L, \bar{x} \pm s$)
常规治疗组	25	25.700(21.950, 33.750)	84.70(57.75, 119.65)	13.00(9.00, 16.00)	0.170(0.105, 0.245)	541.48 ± 345.67
青蒿琥酯联合治疗组	18	33.250(21.525, 43.700)	110.85(77.28, 200.45)	14.00(10.75, 20.00)	0.195(0.095, 0.438)	471.94 ± 289.82
<i>Z/t</i> 值		-0.997	-1.452	-0.940	-1.010	-0.695
<i>P</i> 值		0.319	0.146	0.347	0.313	0.491

注: WBC为白细胞计数, LYM为淋巴细胞计数, PCT为降钙素原, hs-CRP为超敏C-反应蛋白, ALT为丙氨酸转氨酶, AST为天冬氨酸转氨酶, CK为肌酸激酶, CK-MB为肌酸激酶同工酶

表3 不同治疗方式两组新型冠状病毒肺炎患者的疗效评估

组别	例数 (例)	发病到开始治疗	症状明显改善	用药到病毒核酸	病灶开始吸收	病灶吸收>70%	住院时间	药物不良反应
		时间(d, $\bar{x} \pm s$)	时间(d, $\bar{x} \pm s$)	转阴时间(d, $\bar{x} \pm s$)	时间(d, $\bar{x} \pm s$)	时间(d, $\bar{x} \pm s$)	(d, $\bar{x} \pm s$)	发生率(%(例))
常规治疗组	25	4.36 ± 3.49	4.84 ± 2.19	6.68 ± 3.76	7.48 ± 3.78	17.04 ± 4.42	18.04 ± 3.97	80.0(20)
青蒿琥酯联合治疗组	18	6.22 ± 3.57	3.33 ± 1.91	4.72 ± 2.16	5.39 ± 2.36	14.11 ± 4.16	16.56 ± 3.71	72.2(13)
<i>t/\chi^2</i> 值		1.710	-2.343	-2.154	-2.073	-2.197	-1.242	0.053
<i>P</i> 值		0.095	0.024	0.037	0.044	0.034	0.221	0.818

2.2 两组治疗前血常规及生化指标比较(表2): 两组患者治疗前白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数(LYM)、降钙素原(PCT)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、D-二聚体及CD4⁺细胞计数等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 两组疗效评估(表3): 两组患者从发病到开始治疗时间差异无统计学意义($P > 0.05$), 但治疗后青蒿琥酯联合治疗组症状明显改善时间、用药到病毒核酸转阴时间、胸部CT示肺部病灶开始吸收及病灶吸收>70%的时间均较常规治疗组明显缩短(均 $P < 0.05$)。青蒿琥酯联合治疗组住院时间虽较常规治疗组缩短, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 两组药物不良反应发生情况(表3): 常规治疗组25例患者中有3例发生严重心律失常(心动过缓, 心率38~50次/min), 17例出现消化道症状(恶心、呕吐、腹泻、食欲减退, 一般服药后1~2d出现, 稀烂便或水样便, 每日2~5次不等, 多数不影响治疗,

严重腹泻2例, 每日超过6次而中断治疗)。青蒿琥酯联合治疗组18例患者中有12例出现消化道症状, 1例出现血小板减少(考虑与青蒿琥酯相关), 停药后逐渐恢复正常。两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

新冠肺炎是由2019-nCoV感染引起; 目前已知传染源主要是2019-nCoV感染患者及无症状感染者, 经呼吸道飞沫和接触传播是主要的传播途径; 以发热、干咳、乏力为主要表现, 少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状, 重型患者多在发病1周后出现呼吸困难, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒性休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭(MOF)等^[4]。危重症患者肺组织病理活检可见弥漫性肺泡损伤伴纤维黏液性渗出^[5]。由于新冠肺炎的病理特征和人体自身的机能问题, 部分患者可因免疫紊乱、炎症反应失控, 出现“炎症风暴”导致病情急转直下、难以控制。

目前,临床上对新冠肺炎患者的主要治疗方式是洛匹那韦/利托那韦、α-干扰素、阿比多尔等抗病毒治疗,同时辅以吸氧、营养支持和提高免疫功能等综合治疗^[6]。虽然取得了一定效果,但其疗效仍有待进一步提高。

青蒿琥酯是目前唯一能制成水溶性制剂的青蒿素有效衍生物,不但有良好的抗疟作用,还具有抗病毒^[7]、抗炎、免疫调节及抗氧化应激作用^[8]。青蒿琥酯不仅能够抑制哮喘的气道炎症,对气道平滑肌的增殖也有影响,而且能够显著降低肺组织的纤维化程度。由于目前尚无治疗新冠肺炎的特异性抗病毒药物,本研究在采用洛匹那韦/利托那韦+雾化吸入α-干扰素抗病毒治疗的基础上加用青蒿琥酯治疗,探索青蒿琥酯对新冠肺炎的疗效。结果显示,青蒿琥酯能明显改善新冠肺炎患者的临床症状,缩短2019-nCoV核酸转阴时间,促进肺部病灶吸收;此外,青蒿琥酯联合治疗组药物不良反应的比例与常规治疗组比较无明显差异,说明青蒿琥酯治疗新冠肺炎不良反应少,有较好的安全性,在新冠肺炎患者的治疗方面具有重要的价值。

我们通过前期预期的临床观察性试验发现,对于有药物禁忌证或不良反应而不能坚持使用洛匹那韦/利托那韦抗病毒以及使用洛匹那韦/利托那韦+雾化吸入α-干扰素抗病毒治疗10d后咽拭子2019-nCoV核酸仍为阳性的患者,静脉注射青蒿琥酯60mg、每日2次,治疗数天后患者症状可好转,2019-nCoV核酸检测阴性。

影响患者住院天数的因素,除了需要符合第六版新冠肺炎诊疗方案的出院标准外,还要考虑多方面的因素。2019-nCoV是一种新型病毒,人们对其特性尚未完全掌握,2020年1月31日《新英格兰医学杂志》报告了首例美国2019-nCoV感染病例,在患者发病后第7天从粪便中检测出了2019-nCoV核酸^[9]。此外,Guan等^[10]在所采集的62例新冠肺炎患者的粪便中也发现有4例2019-nCoV核酸检测为阳性,另外4例患者直肠拭子2019-nCoV核酸检测为阳性。为慎重起见,对于连续2次咽拭子病毒核酸检测阴性的患者,留取粪便检查2019-nCoV核酸阴性方可出院。

虽然本研究显示青蒿琥酯对新冠肺炎患者疗效较好,但其抗病毒机制是多样的,对不同疾病的作用靶点不同^[11],故青蒿琥酯治疗新冠肺炎的作用机制还需进一步探索。此外,由于本研究样本量较少,青蒿琥酯的疗效还需进一步探讨和验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 470-473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.

[2] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)[EB/OL]. (2020-01-23) [2020-01-23]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffebee1fa.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 3) [EB/OL]. (2020-01-23) [2020-01-23]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffebee1fa.shtml>.

[3] 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)[EB/OL]. (2020-02-19) [2020-02-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol for coronavirus disease 2019 (trial version 6) [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-02-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.

[4] 郎明健, 张智, 付国齐, 等. 新型冠状病毒肺炎向重型发展的临床特征及实验室指标 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.007. Lang MJ, Zhang Z, Fu GQ, et al. Clinical features and laboratory indicators in progression of corona virus disease 2019 to severe type [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2020, 27 (1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.007.

[5] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8 (4): 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

[6] 深圳市新型冠状病毒肺炎救治重症医学专家组. 深圳重症(重型/危重型)新型冠状病毒肺炎诊疗指引(共识版)[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (1): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.002. Expert Panel of Critical Care Medicine for Corona Virus Disease 2019 in Shenzhen. The Shenzhen 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of severe (severe/critical) coronavirus disease 2019 [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2020, 27 (1): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.002.

[7] Chou S, Marousek G, Auerochs S, et al. The unique antiviral activity of artesunate is broadly effective against human cytomegaloviruses including therapy-resistant mutants [J]. Antiviral Res, 2011, 92 (2): 364-368. DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.07.018.

[8] 胡玉贞, 李森, 张桐桐, 等. 青蒿琥酯脂质体粉雾剂的制备及其治疗大鼠急性肺损伤的作用 [J]. 药学学报, 2016, 51 (12): 1906-1912. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2016-0848. Hu YZ, Li M, Zhang TT, et al. Preparation of liposomal artesunate dry powder inhalers and the effect on the acute lung injury of rats [J]. Acta Pharm Sin, 2016, 51 (12): 1906-1912. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2016-0848.

[9] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (10): 929-936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.

[10] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (18): 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

[11] 李小雯, 樊海宁, 李梦轩. 青蒿琥酯抗病毒作用的研究进展[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5 (87): 190. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2018.87.166. Li XW, Fan HN, Li MX. Research progress on antiviral effect of artesunate [J/CD]. J Clin Med Liter (Electronic Edition), 2018, 5 (87): 190. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2018.87.166.

(收稿日期: 2020-03-12)

更正

由于编校错误,本刊2018年第6期第497页《中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南》表6阿片类药物的药效学特性中瑞芬太尼的维持剂量应由0.02~0.15 μg·kg⁻¹·h⁻¹改为0.02~0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹,特此更正,在此向作者和广大读者深表歉意。