

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.02.014

洛匹那韦/利托那韦联合 α -干扰素治疗新型冠状病毒感染的疗效及对免疫功能的影响*倪 薪¹, 王 茜¹, 曲英杰¹, 倪 茗^{2△}

1. 牡丹江医学院附属红旗医院呼吸与危重症医学科, 黑龙江牡丹江 157000;

2. 牡丹江市第一人民医院消化内科, 黑龙江牡丹江 157000

摘要:目的 探讨洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)联合 α -干扰素(INF- α)治疗新型冠状病毒感染的临床疗效及对免疫功能的影响,并主动监测药物不良反应(ADR)发生情况。方法 回顾性分析 2020 年 1 月 28 日至 6 月 17 日 270 例新型冠状病毒感染患者临床资料,根据治疗药物分为 LPV/r 组、INF- α 组和联合组,每组各 90 例。收集并比较所有患者一般资料;统计并分析所有患者临床症状好转时间、核酸转阴时间、肺部影像学检查;比较 3 组淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数;统计所有患者 ADR 主动监测结果。结果 与 LPV/r 组和 INF- α 组比较,联合组患者退热时间、呼吸道症状缓解时间、核酸转阴时间均缩短,肺部影像学检查改善率升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者治疗后淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数均高于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 LPV/r 组和 INF- α 组比较,联合组患者淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经临床药师结合患者个体情况综合评估,3 组患者肝功能异常、关联性评价、严重程度分级及出院转归比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);联合组患者肝功能异常人数多于 INF- α 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合组患者肝功能异常人数与 LPV/r 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。LPV/r 组、INF- α 组和联合组 ADR 总发生率分别为 32.22%、12.22%、37.78%,LPV/r 组与联合组最常见的为累及消化系统,主要表现为腹泻、恶心和呕吐,其次为皮疹/瘙痒。与 INF- α 组比较,LPV/r 组和联合组腹泻、消化系统不良反应总人数及 ADR 总人数均较多,差异均有统计学意义($P < 0.05$);LPV/r 组与联合组各项 ADR 发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 LPV/r 联合 INF- α 能明显提高单一用药治疗新型冠状病毒感染的疗效,尤其在缩短核酸转阴时间、提升肺部影像学检查改善率、增强免疫功能方面疗效更明显,但与单用 INF- α 比较会产生一定的不良反应,临床用药时应对其安全性予以重视。

关键词:新型冠状病毒感染; 洛匹那韦/利托那韦; α -干扰素; 药物不良反应; 临床疗效; 免疫功能
中图分类号:R563 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2024)02-0203-06

Effect of lopinavir/ritonavir combined with interferon- α in treatment of 2019-ncov infection and its effect on immune function*NI Xin¹, WANG Qian¹, QU Yingjie¹, NI Ming^{2△}

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical College, Mudanjiang, Heilongjiang 157000, China; 2. Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Mudanjiang, Mudanjiang, Heilongjiang 157000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and immune function of lopinavir/ritonavir (LPV/r) combined with interferon- α (INF- α) in the treatment of 2019-ncov infection, and to actively monitor the occurrence of adverse drug reactions (ADR). **Methods** The clinical data of 270 patients with 2019-ncov infection from January 28 to June 17, 2020 were retrospectively analyzed. According to the treatment drugs, the patients were divided into LPV/r group, INF- α group and combination group, with 90 cases in each group. The general data of all patients were collected and compared. The improvement time of clinical symptoms, nucleic acid negative conversion time, and pulmonary imaging examination of all patients were counted and analyzed. The lymphocyte count, CD4⁺T lymphocyte count and CD8⁺T lymphocyte count were compared among the three

* 基金项目:黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目(2020-KYYWFMY-0018)。

作者简介:倪薪,女,副主任医师,主要从事呼吸道感染性疾病基础与临床方面的研究。△ 通信作者, E-mail:2628389276@qq.com。

groups. The results of active monitoring of ADR in all patients were counted. **Results** Compared with LPV/r group and INF- α group, the antipyrexia time, respiratory symptoms relief time and nucleic acid negative conversion time were shortened, and the improvement rate of pulmonary imaging examination was increased in combination group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The lymphocyte count, CD4⁺ T lymphocyte count and CD8⁺ T lymphocyte count of the three groups after treatment were higher than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the LPV/r group and the INF- α group, the lymphocyte count, CD4⁺ T lymphocyte count and CD8⁺ T lymphocyte count in the combined group were all increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After comprehensive evaluation by clinical pharmacists combined with patients' individual conditions, there was no statistically significant difference in the correlation evaluation, severity classification and discharge outcome of abnormal liver function among the three groups ($P > 0.05$). The number of patients with abnormal liver function in the combined group was higher than that in the INF- α group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the number of patients with abnormal liver function between the combined group and LPV/r group ($P > 0.05$). The total incidence of ADR in LPV/r group, INF- α group and combination group was 32.22%, 12.22% and 37.78% respectively. The most common ADR in LPV/r group and combination group was cumulative digestive system, mainly characterized by diarrhea, nausea and vomiting, followed by rash/pruritus. Compared with the INF- α group, the LPV/r group and the combination group had a significantly higher rate of diarrhea, a significantly higher number of digestive system adverse reactions, and a significantly higher total number of ADR patients ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of ADR between the LPV/r group and the combined group ($P > 0.05$). **Conclusion** LPV/r combined with INF- α can significantly improve the clinical efficacy of single drug in the treatment of 2019-ncov infection, especially in shortening the time of nucleic acid clearance, improving the improvement rate of lung imaging and enhancing immune function. However, compared with INF- α , LPV/R combined with INF- α can produce some adverse reactions, and the safety of LPV/R combined with INF- α should be taken seriously.

Key words: 2019-ncov infection; lopinavir/ritonavir; interferon- α ; drug adverse reaction; clinical efficacy; immune function

目前对于新型冠状病毒引发的以呼吸系统疾病为主要表现的新型冠状病毒感染以对症支持治疗为主, 仍然没有有效的特异性治疗药物及疫苗^[1]。根据以往治疗严重急性呼吸综合征冠状病毒感染的经验及相关临床及基础研究推测, 洛匹那韦/利托那韦(LPVR)可能对治疗新型冠状病毒感染具有一定的疗效^[2]。 α -干扰素(INF- α)是一种非特异抗病毒治疗药物, 具有较强的免疫调节作用, 其雾化吸入对新型冠状病毒感染有一定的治疗作用^[3]。目前 LPV/r 联合 INF- α 治疗新型冠状病毒感染是否可以提升疗效尚未明确, 尤其是关于联合用药的安全性尚缺乏大样本对照研究结果, 因此, 评价 LPV/r 联合 INF- α 治疗新型冠状病毒感染的疗效及安全性具有较大意义。本研究采用多中心回顾性分析 2020 年 1 月 28 日至 6 月 17 日确诊的新型冠状病毒感染患者临床资料, 观察新型冠状病毒感染患者单用 LPV/r、INF- α 雾化吸入, 以及 LPV/r 与 INF- α 联合治疗后的疗效, 并对药物不良反应(ADR)开展主动监测, 为制订新型冠状病毒感染抗病毒治疗方案提供依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用多中心回顾性分析 2020 年 1 月 28 日至 6 月 17 日在湖北孝感应城中医院、绥化市人民医院、牡丹江康安医院、牡丹江医学院附属红旗医院确诊并经治疗顺利出院的 270 例新型冠状病毒感染患者临床资料。纳入标准:(1)符合《新型冠状病毒感染重症诊疗方案(试行第四版)》^[4]中的新型冠状病毒感染相关诊断标准, 如新型冠状病毒检测阳性; 具有发热、呼吸道等症状; 影像学检查可见肺炎表现。(2)年龄 ≥ 18 岁。(3)临床资料完整。治愈出院标准:(1)体温恢复正常 3 d 以上;(2)呼吸道症状明显好转;(3)肺部影像学检查显示急性渗出性病变更明显改善;(4)连续 2 次痰液、鼻咽拭子等呼吸道标本核酸检测阴性(采样时间至少间隔 24 h)。排除标准:(1)哺乳期或妊娠期女性;(2)使用其他如阿比朵尔、磷酸氯喹、羟氯喹等抗病毒药物的患者;(3)未能按规定坚持用药 10 d 的患者;(4)合并恶性肿瘤患者;(5)心、肝、肾功能不全患者;(6)对治疗药物存在禁忌证的患者或严重过敏体质患者;(7)治疗前应用其他药物治

疗者；(8)合并胃肠道疾病患者。根据治疗药物不同将 270 例患者分为 LPV/r 组、INF- α 组和联合组，每组各 90 例。3 组患者性别、年龄等一般资料比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。见表 1。本研究经牡丹江医学院附属红旗医院医学伦理委员会审核通过 (202063)。

1.2 治疗方法 根据病情并依据《新型冠状病毒感染重症诊疗方案(试行第四版)》^[4] 对患者进行基础治疗(如呼吸支持、抗菌消炎、维持内环境平衡等)。在基础治疗的基础上，给予 LPV/r 组患者洛匹那韦/利

托那韦(商品名:克力芝;厂家:艾伯维维生素制药公司;批准文号:国药准字 H20931306;规格:20 mg/50 mg) 2 片/次,2 次/天,口服治疗,连用 7 d;在基础治疗的基础上,给予 INF- α 组患者 INF- α (商品名:赛若金;厂家:深圳科兴生物工程有限公司;批准文号:国药准字 S1096005;规格:每支 60 μ g)雾化吸入治疗,成人每次 500 万 U 或相当剂量,以灭菌注射用水 2 mL 进行稀释,2 次/天,连用 7 d;在基础治疗的基础上给予联合组患者 LPV/r 和 INF- α 治疗,用法同上。

表 1 3 组患者一般资料比较 (n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	吸烟史	饮酒史	糖尿病	心血管 疾病	慢性阻塞 性肺疾病	入院前症状 (发热/咳嗽/咽痛/乏力)
LPV/r 组	90	43/47	51.03 \pm 15.78	5	15	6	11	3	55/43/37/35
INF- α 组	90	45/45	51.75 \pm 15.69	9	17	5	13	2	57/40/40/38
联合组	90	44/46	51.96 \pm 15.89	16	16	3	11	2	58/45/41/36
χ^2/F		0.570	1.223	0.967	1.011	1.018	0.851	0.736	0.921
P		0.772	0.131	0.125	0.096	0.633	0.875	0.253	0.087

组别	n	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	肌酐 (μ mol/L)	尿素 (mmol/L)	C 反应蛋白 (mg/mL)	凝血酶原时间 (s)	D-二聚体 (mg/L)
LPV/r 组	90	5.03 \pm 0.37	65.34 \pm 0.52	4.59 \pm 0.87	16.78 \pm 4.69	12.06 \pm 1.12	0.92 \pm 0.06
INF- α 组	90	5.16 \pm 0.36	65.45 \pm 0.78	4.68 \pm 0.90	16.98 \pm 4.93	12.11 \pm 1.15	0.89 \pm 0.08
联合组	90	5.09 \pm 0.40	65.28 \pm 0.76	4.76 \pm 0.89	16.85 \pm 4.82	12.23 \pm 1.20	0.90 \pm 0.07
χ^2/F		1.781	1.549	0.552	1.008	0.342	1.245
P		0.171	0.892	0.577	0.492	0.711	0.062

1.3 疗效评价 (1)临床症状好转:①患者治疗前后发热、咳嗽、咽痛、食欲不振、乏力等各种症状。②治疗后退热时间、呼吸道症状缓解时间,其中退热时间为入院时患者发热(体温 ≥ 37.3 $^{\circ}$ C),经治疗后体温恢复正常(< 37.3 $^{\circ}$ C)的时间;呼吸道症状缓解时间为入院时患者伴有呼吸道症状(咳嗽、咽痛等),经治疗后症状明显减轻所用的时间。(2)核酸转阴时间:患者入院时核酸检测为阳性,经治疗后连续 2 次咽拭子标本核酸检测为阴性判断为转阴,且连续 2 次核酸检测的时间应间隔 ≥ 24 h。转阴时间定义为治疗开始至连续 2 次转阴中的第一次转阴时间。(3)肺部影像学检查:收集所有患者治疗前后肺部 CT 检查结果,判断急性渗出性病变改善情况。(4)免疫功能:收集所有患者治疗前后淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数,采用流式细胞仪进行检测。

1.4 ADR 主动监测 由临床药师及 ADR 监测员应用诺氏评估量表^[5]对所有患者的不良反应进行评价,该量表包括 10 个问题,将药物与不良反应的因果关

系划分为确定(≥ 9 分)、很有可能(5~8 分)、可能(1~4 分)、可疑(≤ 0 分),若意见不一致则协商解决,不良反应包括腹泻、恶心、呼吸道感染、食欲不振、呕吐等;此外,肝功能异常监测:治疗前肝功能正常,并排除与肝功能损伤相关的合并症,用药后出现肝功能任意一项高于正常值上限则视为肝功能异常。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者临床治疗效果相关指标比较 INF- α 组患者退热时间、呼吸道症状缓解时间、核酸转阴时间、肺部影像学检查改善率与 LPV/r 组比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);与 LPV/r 组和 INF- α 组比较,联合组患者退热时间、呼吸道症状缓解时间、核酸

转阴时间均缩短,肺部影像学检查改善率升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 3 组患者治疗前后淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数比较 3 组患者治疗前淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);3

组患者治疗后淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数均高于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 LPV/r 组和 INF- α 组比较,联合组患者淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组患者临床治疗效果相关指标比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

组别	<i>n</i>	退热时间(d)	呼吸道症状缓解时间(d)	核酸转阴时间(d)	肺部影像学检查改善
LPV/r 组	90	3.75 ± 1.01	9.62 ± 2.06	8.65 ± 1.57	63(70.00)
INF- α 组	90	3.86 ± 1.06	9.38 ± 2.08	8.77 ± 1.63	65(72.22)
联合组	90	2.17 ± 0.83 [*]	6.15 ± 1.49 [*]	7.01 ± 1.03 [*]	76(84.44) [*]
<i>F</i> / χ^2		56.816	59.158	28.151	5.785
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.003

注:与 LPV/r 组和 INF- α 组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 3 3 组患者治疗前后淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)		CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数(个/ μL)		CD8 ⁺ T 淋巴细胞计数(个/ μL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LPV/r 组	90	1.08 ± 0.31	2.26 ± 0.89 [#]	323.65 ± 58.96	389.13 ± 63.13 [#]	255.13 ± 50.02	299.22 ± 65.92 [#]
INF- α 组	90	1.10 ± 0.30	2.35 ± 0.70 [#]	325.12 ± 59.77	392.69 ± 64.05 [#]	258.06 ± 51.01	302.13 ± 66.03 [#]
联合组	90	1.12 ± 0.35	4.65 ± 1.17 ^{*#}	326.15 ± 59.85	496.78 ± 71.02 ^{*#}	260.15 ± 52.06	368.79 ± 73.11 ^{*#}
<i>F</i>		0.540	26.769	0.890	18.568	0.754	6.985
<i>P</i>		1.540	<0.01	1.960	<0.01	0.890	<0.01

注:与 LPV/r 组和 INF- α 组比较,^{*} $P < 0.05$;与同组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 3 组患者肝功能异常主动检测结果比较 经临床药师结合患者个体情况综合评估,LPV/r 组、INF- α 组和联合组患者由药物所致肝功能异常分别有 18、10、20 例,关联性评价为可能的分别有 13、9、13 例,3 组均未发生 3 级以上的肝功能异常,LPV/r 组、联合组分别有 1 例出现 3 级,其余均为 3 级以下。3 组肝功能异常、关联性评价、严重程度分级及出院转归比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);联合组肝功能异常人数多于 INF- α 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合组与 LPV/r 组肝功能异常人数比较,差异无统计意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 3 组患者 ADR 主动检测结果比较 经临床药师结合患者个体情况综合评估,LPV/r 组、INF- α 组和联合组 ADR 总发生率分别为 32.22%(29/90)、12.22%(11/90)、37.78%(34/90),LPV/r 组与联合组最常见的为累及消化系统,主要表现为腹泻、恶心和呕吐,其次为皮疹/瘙痒。停药或减量后均有所好转。与 INF- α 组比较,LPV/r 组和联合组腹泻、消化系统不良反应总人数及 ADR 总人数均较多,差异均有统计学意义($P < 0.05$);LPV/r 组与联合组各项 ADR 人数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 3 组患者肝功能异常主动检测结果比较(*n*)

组别	肝功能异常	关联性评价(很可能/可能)	严重程度分级(<3 级/3 级)	出院转归(恢复正常/尚未恢复)
LPV/r 组	18	5/13	17/1	13/5
INF- α 组	10 [*]	1/9	10/0	9/1
联合组	20 [#]	7/13	19/1	14/6
χ^2	4.257	—	—	—
<i>P</i>	0.119	0.378	1.000	0.572

注:与 LPV/r 组比较,^{*} $P < 0.05$;与 INF- α 组比较,[#] $P < 0.05$;—表示无数据。

表 5 3 组患者 ADR 主动检测结果比较 (n)

组别	n	消化系统							合计	皮疹/瘙痒	焦虑	无力/肌痛	血糖升高	合计
		恶心	呕吐	腹泻	腹痛	腹胀	消化道出血	合计						
LPV/r 组	90	6	5	8*	3	2	0	24*	2	1	1	1	29*	
INF-α 组	90	2	0	1	1	0	2	6	1	1	2	1	11	
联合组	90	7	5	8*	3	2	1	26*	3	1	2	2	34*	
χ ²		2.965	—	6.152	—	—	—	13.626	—	—	—	—	16.344	
P		0.227	0.052	0.046	0.252	0.551	0.775	<0.001	0.874	1.000	1.000	1.000	<0.001	

注:与 INF-α 组比较, *P<0.05;—表示无数据。

3 讨 论

新型冠状病毒感染疫情自暴发以来给各国卫生、经济造成了严重影响。目前国内外尚无确切有效的抗病毒药物及疫苗治疗、预防新型冠状病毒感染,因此,探寻针对新型冠状病毒感染的有效药物对于控制患者病情及治疗有较大临床意义。

有研究表明,LPV/r 具有抗人类免疫缺陷病毒(HIV)作用^[6],并且在重症急性呼吸综合征(SARS)体内外均积累了较为充足的研究数据,具有抗 SARS 冠状病毒的作用^[7-8]。2019 年 12 月我国湖北省武汉市暴发新型冠状病毒感染疫情,该病毒与 SARS 病毒基因组序列高度同源,因此从既往治疗 SARS 的经验、相关基础、临床研究推测 LPV/r 对新型冠状病毒感染可能具有一定的治疗作用。疫情早期,一项针对我国湖北省武汉市 HIV 感染人群的回顾性研究显示,采用含 LPV/r 治疗方案的 HIV 感染者(199 例)未感染新型冠状病毒,表明 LPV/r 可能对预防或治疗新型冠状病毒感染有一定积极作用^[9]。另有研究显示,LPV/r 可能通过抑制新型冠状病毒感染病毒内肽酶 C30 而起抗病毒作用^[10]。INF-α 是一种非特异抗病毒治疗药物,具有较强的免疫调节作用。中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅颁布的多版新型冠状病毒感染诊疗方案均建议试用 LPV/r、INF-α 等药物进行抗病毒治疗,但目前对于 LPV/r 抗新型冠状病毒感染疗效的判断均为体外研究试验推断及小样本研究,证据不甚充足。因此,对 LPV/r 联合 INF-α 治疗新型冠状病毒感染患者的确切疗效及安全性进行研究很有必要。本研究采用多中心回顾性分析在湖北孝感应城中医院、绥河市人民医院、牡丹江康安医院、牡丹江医学院附属红旗医院确诊并经治疗顺利出院的 270 例新型冠状病毒感染患者的临床资料,分析 LPV/r 联合 INF-α 治疗的有效性及其安全性。在 T 淋巴细胞分类中,CD4⁺ 代表 T 辅助细胞,而 CD8⁺ 代表 T 抑制细胞和 T 杀伤细胞。CD4⁺ T 淋巴细胞是 HIV 感染的主要靶细胞,而其本身又是免疫反应的中心细胞,CD8⁺ T 淋巴细胞是免疫反应的效应细胞,CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞计数升高表明机体

免疫功能增强^[11]。本研究结果显示,联合组患者治疗后淋巴细胞计数、CD4⁺ T 淋巴细胞计数、CD8⁺ T 淋巴细胞计数均高于 LPV/r 组和 INF-α 组,表明患者免疫保护性细胞因子增多,联合治疗更易形成免疫系统清除病原体。在治疗有效性方面,LPV/r 联合 INF-α 能够缩短患者核酸转阴时间,提高患者肺部影像学检查改善率,由此提示联合用药有助于促进患者康复。

经临床药师结合患者个体情况综合评估,3 组肝功能异常、关联性评价、严重程度分级及出院转归比较,差异均无统计学意义(P>0.05);联合组肝功能异常人数多于 INF-α 组,但与 LPV/r 组比较无差异,3 组均未发生 3 级以上的肝功能异常。有研究显示,新型冠状病毒感染引起的肝功能损伤多为继发性损伤,病毒入侵人体后激活机体炎症因子风暴,这可能是引起肝功能损伤的主要原因之一^[12]。因此,临床应用 LPV/r 治疗时可给予甘草酸等保肝药物。此外,本研究表明,LPV/r 组、INF-α 组和联合组 ADR 总发生率分别为 32.22%、12.22%、37.78%,LPV/r 组与联合组最常见的为累及消化系统,主要表现为腹泻、恶心和呕吐,其次为皮疹/瘙痒。与 INF-α 组比较,LPV/r 组和联合组腹泻、消化系统不良反应总人数及 ADR 总人数均较多;LPV/r 组与联合组各项 ADR 人数比较无差异。提示临床上联合 LPV/r 和 INF-α 治疗新型冠状病毒感染时应注意其对消化系统的损伤,及时给予相应措施以减轻不良反应。分析原因,新型冠状病毒感染初期会伴有腹泻症状,因此,临床上在使用 LPV/r 治疗时应严密监视腹泻等发生情况,及时给予蒙脱石散、活菌制剂等对症治疗,必要时停药处理。

综上所述,在使用 LPV/r 的基础上联合 INF-α 治疗新型冠状病毒感染时,可缩短单一用药治疗时的核酸转阴时间,提高患者肺部影像学检查改善率,但与单用 INF-α 比较,联合用药的 ADR 人数有所增加,因此,临床联合用药时应注意其安全性。本研究仅纳入了 2020 年 1 月 28 日至 6 月 17 日出院的患者,6 月 17 号以后出院及仍在院治疗的患者信息并未纳入本研究,可能存在偏倚,后期应扩大样本量,收集更多患者数据进一步深入探讨。(下转第 212 页)

- dex; a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(7):503-508.
- [8] SVIKLĀNE L, OLMANE E, DZĒRVE Z, et al. Fatty liver index and hepatic steatosis index for prediction of non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1):270-276.
- [9] 吴婷婷, 赖鹏, 王云, 等. 肝脂肪变性指数与社区人群空腹血糖受损风险的相关性研究[J]. *徐州医科大学学报*, 2021, 41(6):443-447.
- [10] CICERO A F, D'ADDATO S, REGGI A, et al. Hepatic steatosis index and lipid accumulation product as middle-term predictors of incident metabolic syndrome in a large population sample: data from the brisighella heart study [J]. *Intern Emerg Med*, 2013, 8(3):265-267.
- [11] 张红钢, 詹松标. 代谢综合征患者内脏脂肪指数、脂肪肝指数和胰岛素抵抗指数水平及其预测价值[J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19(4):329-332.
- [12] WANG C, CAI Z, DENG X, et al. Association of hepatic steatosis index and fatty liver index with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(14):3280-3289.
- [13] YOUNOSSI Z M, YILMAZ Y, YU M L, et al. Clinical and patient-reported outcomes from patients with non-alcoholic fatty liver disease across the world: data from the global non-alcoholic steatohepatitis (NASH)/non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) registry[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(10):2296-2306.
- [14] ZUO R, YE L F, HUANG Y, et al. Hepatic small extracellular vesicles promote microvascular endothelial hyperpermeability during NAFLD via novel-miRNA-7 [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):396.
- [15] JIANG F, CHEN Q, WANG W, et al. Hepatocyte-derived extracellular vesicles promote endothelial inflammation and atherogenesis via microRNA-1 [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1):156-166.
- [16] DEFRONZO R A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(7):1270-1287.
- [17] DI PINO A, DEFRONZO R A. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(6):447-467.
- [18] ANTUNA-PUENTE B, DISSE E, RABASA-LHORET R, et al. How can we measure insulin sensitivity/resistance? [J]. *Diabetes Metab*, 2011, 37(3):179-188.
- [19] LOMONACO R, BRIL F, PORTILLO-SANCHEZ P, et al. Metabolic impact of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(4):632-638.
- [20] SIMON A, GARIEPY J, CHIRONI G, et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk [J]. *J Hypertens*, 2002, 20(2):159-169.

(收稿日期:2023-06-03 修回日期:2023-10-11)

(上接第 207 页)

参考文献

- [1] 曾子明, 孙晶晶. 基于用户注意力的突发公共卫生事件舆情情感演化研究: 以新冠肺炎疫情为例 [J]. *情报科学*, 2021, 39(9):7-9.
- [2] 郭丽娅, 王玉光, 刘建, 等. 2019 新型冠状病毒与严重急性呼吸综合征冠状病毒及中东呼吸综合征冠状病毒相关肺炎研究进展 [J]. *心脑血管病杂志*, 2020, 39(5):6-10.
- [3] 刘玉梅. 阿比多尔联合 α -干扰素雾化吸入治疗新冠肺炎效果及对核酸、抗体 IgM 转阴率影响 [J]. *医学理论与实践*, 2021, 12(36):15-19.
- [4] 秦怡文. 《新型冠状病毒感染重症诊疗方案(试行第四版)》发布 [J]. *中医药管理杂志*, 2023, 31(2):1-5.
- [5] 谢金洲. 药品不良反应与监测 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004:399-400.
- [6] 张鹏, 蒋忠胜, 温小凤, 等. 高效抗反转录病毒治疗 HIV 感染者和 AIDS 患者发生不和谐反应的影响因素及改用洛匹那韦利托那韦的疗效研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 36(20):2426-2429.
- [7] CHEN F, CHAN K H, JIANG Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds [J]. *Elsev Pub Health Emerg Collect*, 2004, 31(1):85-96.
- [8] LING Y, LI Z, YUAN K, et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells [J]. *J Virol*, 2004, 78(20):11334-11339.
- [9] GUO W, MING F, DONG Y, et al. A survey for COVID-19 among HIV/AIDS patients in two districts of Wuhan, China [J]. *Social Science Electron Pub*, 2020, 16(8):23-28.
- [10] LIN S, SHEN R, GUO X, et al. Molecular modeling evaluation of the binding abilities of ritonavir and lopinavir to Wuhan pneumonia coronavirus proteases [J]. *CSHL*, 2020, 36(112):369-373.
- [11] 王妍妮, 索涛, 范慧, 等. 洛匹那韦/利托那韦联合 α -干扰素治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2020, 7(8):1-6.
- [12] 赵磊, 赵鹏, 张大伟, 等. 洛匹那韦/利托那韦联合干扰素治疗新型冠状病毒肺炎的疗效 [J]. *传染病信息*, 2021, 34(2):15-18.

(收稿日期:2023-06-19 修回日期:2023-11-03)