

DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2011.04.012

## 非核苷类抗病毒药物阿比多尔的研究进展

张菊方峰

阿比多尔(arbidol)是前苏联药物化学研究中心研制的非核苷类抗病毒药物,于1993年在俄罗斯首次上市<sup>[1]</sup>,在俄罗斯用于治疗流行性感冒(流感)已有多数<sup>[2]</sup>。目前,阿比多尔的疗效已经得到国际专家的认可和青睐,俄罗斯联邦健康保健会及发展部已将此药列为医生无偿医疗救助的处方药和急救机关必备的药物品种,并且已经在日本和欧洲一些国家上市,在中国亦已获准上市。

阿比多尔具有广谱抗病毒活性。近年来的研究<sup>[3-6]</sup>表明,阿比多尔对多种病毒包括流感病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、副流感病毒、人鼻病毒、柯萨奇病毒(CV)、腺病毒(ADV)、非典型性肺炎病毒(SARS-CoV)、汉坦病毒(HTNV)、丙肝病毒(HCV)和乙肝病毒(HBV)等均具有抑制作用。近年来的实验研究和临床应用研究都表明,阿比多尔在流感病毒和其他急性呼吸道病毒感染的预防和治疗方面均有明显的作用,是有应用前景的抗病毒药物之一。

### 1 阿比多尔的药理学特点

阿比多尔的化学名为6-溴-4-(二甲氨基)-5-羟基-1-甲基-2-(苯硫甲基)-1H-咪唑-3-羧酸乙酯盐酸盐-水合物,具有独特的药理作用和良好的安全性。其作用机制主要是通过激活体内2,5-寡聚腺苷酸合成酶(抗病毒蛋白),特异性抑制病毒脂质囊膜与宿主细胞膜的接触、黏附及融合,并阻断病毒基因穿入细胞核,从而抑制病毒DNA和RNA合成。此外,阿比多尔还可诱导IFN产生,具有免疫调节作用。体内外试验表明<sup>[7]</sup>,阿比多尔对巨噬细胞的吞噬功能具有明显的激活作用,对迟发型超敏反应和宿主抗移植反应等细胞免疫功能以及对环磷酰胺所致免疫低下小鼠的体液免疫功能均具有明显的促进作用。国内亦有研究<sup>[8]</sup>表明,正常小鼠口服阿比多尔后可诱导IFN的产生,在给药后18h达高峰,并可增强腹腔巨噬细胞的吞噬功能,促进正常和免疫低下小鼠的非特异性免疫功能,增强其体液免疫和细胞免疫功能。

有学者分别用阿比多尔100、350和1200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>对大鼠进行连续4周的长期毒性实验,发现100和350 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组大鼠的一般状况、体重、进食量、血液学、

血液生化指标、脏器重量系数和组织病理学等各项指标均无明显改变,而1200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组对大鼠生长有可逆性抑制作用<sup>[9]</sup>。国外资料<sup>[10]</sup>显示,大鼠和豚鼠以100~125 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>分别口服2和6个月;兔以50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>口服2个月和狗以25 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>口服6个月,对其一般状况和临床生化检测等均无明显影响,未出现明显毒性反应。另外,SD大鼠予阿比多尔200、400和800 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>为期4周的治疗发现<sup>[11]</sup>,除在800 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组雌、雄鼠和400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组雌鼠出现立毛外;800 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组大鼠体重不增、肝脏增大等治疗相关不良反应在停药2周后恢复正常。组织病理学检查显示由于局部刺激出现治疗相关性胃部充血改变,在经相应药物治疗2周后恢复正常。其他一般状况、体重、进食量、血液生化检查以及尸检、器官重量和组织病理学等方面则无明显变化。上述研究表明,阿比多尔的安全性较高,毒性低。

中国一项双盲RCT研究显示<sup>[12]</sup>,男性健康受试者口服阿比多尔200 mg, $T_{max}$ 为0.63 h, $t_{1/2}$ 为6.1 h。通过HPLC法对口服阿比多尔300 mg的受试者尿液分析发现的17种代谢产物中,主要代谢产物为葡糖醛苷酸阿比多尔和葡糖醛苷酸亚磺酰基阿比多尔<sup>[13]</sup>。中国2项双盲RCT研究均表明<sup>[14,15]</sup>,阿比多尔治疗流感的不良反应发生率低,安全性和耐受性良好。

### 2 阿比多尔的抗病毒作用及其机制

2.1 抗流感病毒 全世界每年有10%的人口,即约5亿人感染流感病毒<sup>[16]</sup>。流感病毒是一种有包膜的负链RNA病毒,其外层包膜嵌有3种蛋白:神经氨酸酶(NA)、植物血凝素(HA)和基质蛋白M2。NA和HA是流感病毒表面的2个高度保守的膜蛋白,在病毒复制过程中起着重要的作用。阿比多尔的作用机制是抑制HA介导的膜融合作用。Leneva等<sup>[17]</sup>对阿比多尔耐药病毒变异株的研究表明,HA2亚基的单个氨基酸替换会使阿比多尔抑制膜融合的作用减弱,因此进一步确认其作用位点位于HA2亚基。近年来,国内外研究表明,阿比多尔对H1N1、H2N2、H3N2、H9N2、

作者单位 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科 武汉,430030

通讯作者 方峰,E-mail:fangfeng56@hotmail.com

H6N1 和 H5N1 病毒均有抑制作用<sup>[2, 3, 18-20]</sup>。

阿比多尔可抑制甲型、乙型和丙型流感病毒,是目前抗丙型流感病毒的唯一药物。体外实验应用阿比多尔对甲型 H1N1 流感病毒药效学研究<sup>[18]</sup>发现,在病毒感染细胞的前、中和后期分别添加阿比多尔,各组对流感病毒增殖的抑制率无明显差异,表明阿比多尔可以通过多种途径抑制流感病毒,不仅阻止病毒的吸附与穿入,而且抑制吸附于细胞表面和进入细胞内的病毒。体内实验也表明,阿比多尔可减少流感病毒感染小鼠的肺部炎症渗出,对小鼠流感病毒感染性肺炎有明显的治疗作用。Leneva 等<sup>[19]</sup>研究显示,阿比多尔和利巴韦林在体外培养的 MDCK 细胞中 ( $IC_{50} = 28 \sim 50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 可抑制各种甲型流感病毒,包括耐金刚烷胺和奥司他韦的变异病毒株以及乙型流感病毒。阿比多尔和利巴韦林 ( $IC_{50} = 1.5 \sim 4.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 也可抑制流感病毒 A/California/04/2009 (H1N1)、A/California/07/2009 (H1N1) 和 A/Moscow/01/2009 (H1N1) swl 病毒株的复制,而金刚烷胺则无此作用。小鼠实验表明,阿比多尔和金刚烷胺在病毒感染前 96 h 预防应用效果最显著,可防止 40% ~ 50% 的动物死亡以及体重降低,并且使其存活率提高 1.3 ~ 1.5 倍,两者相比无明显差异。俄罗斯的一项动物实验证明<sup>[20]</sup>,与安慰剂组相比,口服阿比多尔可降低小鼠肺组织内病毒感染滴度,使体重保持正常,并降低死亡率,延长平均寿命。

中国一项双盲多中心 RCT 研究<sup>[14]</sup>显示,阿比多尔 200 mg,口服,每天 3 次,共 5 d,治疗流感,其疾病持续时间中位数 (72 h) 明显低于对照组 (96 h),病情缓解率高于对照组。提示在流感发病后早期使用阿比多尔可以缩短病程,减轻症状严重程度。另一项研究<sup>[15]</sup>表明,阿比多尔和利巴韦林治疗流感的总有效率分别为 91.7% 和 82.9%,两组有效率和不良反应发生率差异均无统计学意义。2004 年,俄罗斯对服役军人进行的一项研究表明<sup>[21]</sup>,预防性应用阿比多尔可以减少急性呼吸道病毒感染,还可减少病毒和细菌混合性肺炎的发生率。同时该研究指出,阿比多尔不能降低细菌性肺炎 (多为肺炎球菌肺炎) 的发生率。2009 年,在俄罗斯联邦莫斯科发现的一种新的流感病毒,与猪 A/IIV-Moscow/01/2009 (H1N1) swl 株相似,在 MDCK 细胞和鸡胚胎中分离出该病毒,血凝素效价为 1:8 ~ 1:16AE,阿比多尔对这一新的流感病毒也敏感<sup>[22]</sup>。

**2.2 抗 RSV** RSV 是有包膜的非分节段单链负股 RNA 病毒,属副黏病毒科肺炎病毒属,是引起婴儿病毒性肺炎的重要病原体。阿比多尔抑制 RSV 的作用主要是通过直接杀伤病毒和抗病毒生物合成<sup>[23]</sup>,而且随着药物与细胞预先作用时间的延长,该细胞抗 RSV 感染的能力增强,治疗指数增大。孙慧等<sup>[24]</sup>在体外培养 Hep-2 细胞的研究表明,阿比多尔  $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  即显示出抗 RSV 作用,病毒感染细胞的细胞病变效应 (CPE) 抑制率达 25% 以上。与金刚烷胺和

利巴韦林相比,阿比多尔表现出更强的抑制 RSV 效应。何静等<sup>[25]</sup>研究表明,阿比多尔在体外能明显抑制 RSV 引起的 CPE 效应,对病毒的抑制作用随药物浓度的增加而增强,认为阿比多尔可能通过多种途径发挥抗 RSV 作用,该研究提出阿比多尔可以作为防治 RSV 感染的药物,但需要进一步的体内研究证实。而目前关于阿比多尔抗 RSV 临床应用方面的研究尚未见相关报道,对于其抗 RSV 的具体机制和临床疗效仍需进行更多更深入的研究。

**2.3 抗 HCV** HCV 是一个有包膜的单股正链 RNA 病毒,与其他有包膜病毒一样,HCV 首先通过其包膜糖蛋白与一系列细胞膜受体相互作用,形成内吞体,由于胞内体和个别脂类胆固醇的酸化作用,细胞内 pH 值下降 (从 6.3 降至 5.0),进而出现膜融合,释放病毒基因组于细胞质内,启动病毒复制过程<sup>[26]</sup>。

体外实验显示<sup>[4]</sup>,阿比多尔可以预防性治疗 HCV 感染,抑制 HCV 复制。阿比多尔应用 2 周后,HCV 蛋白表达和 RNA 水平均有所降低,并且在药物移除后未出现反弹效应。阿比多尔抗 HCV 的机制可能是通过提高宿主细胞内的 pH 值,使病毒不能完成膜融合释放病毒基因组,从而有效抑制病毒感染。此外,阿比多尔可抑制 IFN- $\beta$  转录,且呈剂量依赖性,表明阿比多尔抑制 HCV 复制并不依赖于激活固有的抗病毒信号途径 (IFN 信号通路),而是对病毒细胞膜相互作用的直接效应。此外,Pécheur 等<sup>[27]</sup>指出,阿比多尔可以剂量依赖方式抑制基因型 1a、1b 和 2a 的 HCV 假病毒 (HCVpp) 进入细胞,抑制 HCV 膜融合过程;对基因型 1a HCVpp 的膜融合抑制作用更为显著。体外生化研究显示,阿比多尔的亲脂膜亲和力和不同基因型 HCV 糖蛋白的主要序列相互作用水平与其抗 HCV 活性有关。阿比多尔通过抑制 HCVpp 介导的膜融合来抑制不同基因型 HCVpp 感染细胞,这种抑制作用在 pH 值为酸性 (阿比多尔与细胞膜作用的最佳环境) 情况下最显著。该研究提出,阿比多尔主要通过改变细胞膜趋向性而抑制 HCV 进入细胞,抑制病毒与细胞膜融合和病毒复制过程等环节发挥抗 HCV 作用。

**2.4 抗 HTNV** HTNV 是一类有包膜分节段的负链 RNA 病毒,可引起 HTNV 肺综合征 (HPS) 或 HTNV 肾综合征出血热 (HFRS)。阿比多尔可改变细胞内环境抑制 HTNV 的扩增。Deng 等<sup>[28]</sup>的研究提示,在 HTNV 感染前后添加阿比多尔,其  $IC_{50}$  分别为 0.9 和  $1.2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,SI 为 17.4 和 13.0,表明阿比多尔对 HTNV 具有很高的抗病毒活性,可减轻感染组织病理学改变,降低病毒载量和病毒抗原水平,并且可以调节血清 TNF- $\alpha$  水平。

在体外培养的 Vero 细胞中,阿比多尔不仅可阻断病毒颗粒的细胞吸附,而且可抑制感染晚期的病毒复制,发挥持久的抗病毒效应。体内研究表明,阿比多尔可以抑制病毒在体内复制,并且在不同器官的抑制效率不同,可能是由于阿比多尔在组织分布不同以及 HTNV 组织嗜性不同所致。

在感染后 4 d 的动物体内未检测到病毒 mRNA 或感染性病毒颗粒,表明 HTNV 在体内的复制水平已经很低,进一步说明阿比多尔抗 HTNV 的效果显著。

**2.5 抗 CV** CV 是单股正链的小 RNA 肠病毒,是一种常见的经呼吸道和消化道感染的肠道病毒。目前已知 CV 有 30 个血清型,根据病毒对乳鼠的致病特点及对细胞的敏感性不同,将病毒分为 A 和 B 组,其中 A 组有 24 个血清型, B 组有 6 个血清型。研究显示<sup>[29]</sup>,阿比多尔可以阻止柯萨奇病毒 B5 (CVB5) 致 Hep-2 细胞病变的效应,在 CV 感染时或感染后加入阿比多尔,IC<sub>50</sub> 分别为 2.66 和 6.62 μg · mL<sup>-1</sup>。RT-PCR 检测结果也显示,阿比多尔可降低感染宿主细胞中 CVB5 RNA 水平。研究者提出,阿比多尔抗 CVB5 的作用机制不仅是阻断病毒颗粒吸附细胞,而且阻止感染后期的病毒复制,从而发挥持久的抗病毒效应。有研究表明,小鼠感染 CVB5 后有循环衰竭症状,并且在心脏和肺脏有病毒复制的证据。感染后给予口服阿比多尔 50 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>,连续 6 d,可明显提高感染小鼠的存活率,减少心肺组织中病毒的产生和释放,减轻心肺病理学异常改变。熊海蓉等<sup>[30]</sup>研究表明,阿比多尔可明显抑制 CVB3 致 CPE 效应,降低培养上清中的病毒滴度,病毒抑制率与药物浓度之间存在量效关系;与利巴韦林相比,阿比多尔抗 CVB3 的作用优于利巴韦林。

综上所述,对阿比多尔敏感的病毒包括 RNA 和 DNA 病毒,有包膜和无包膜病毒,pH 依赖和不依赖性病毒,表明阿比多尔均具有广泛的抗病毒活性。同时,阿比多尔抗病毒活性研究结果提示<sup>[4]</sup>,抗病毒环节主要定位于病毒复制周期的早期——病毒与细胞相互作用阶段。Shi 等<sup>[3]</sup>研究显示,阿比多尔对有包膜的病毒比无包膜的病毒敏感,可明显抑制甲型流感病毒和 RSV 的活性;而对无包膜的病毒包括人鼻病毒 14 型 (HRV14)、CVB3 和 ADV-7 的抑制活性较差。针对 RNA 病毒如甲型流感病毒、RSV、HRV14 和 CVB3 等,在感染前、中 and 后期分别添加阿比多尔,其 IC<sub>50</sub> 从 2.7 升至 13.8 μg · mL<sup>-1</sup>;而对于 DNA 病毒 ADV-7,则表现出选择性抗病毒效应,仅在感染后添加药物时其治疗指数 (TI) 为 5.5。此外,体外实验证明,阿比多尔在 SARS 病毒感染 GMK-AH-1 细胞的早期病毒复制过程中发挥直接抗病毒效应<sup>[5]</sup>,其具体机制及临床应用还需进一步研究。

### 3 阿比多尔的临床应用

阿比多尔用于防治流感和其他急性呼吸道病毒感染的优点在于:①对甲型、乙型和丙型流感病毒都有效;②兼具治疗和预防作用;③兼有诱导 IFN 产生等免疫增强作用;④口服使用方便;⑤毒性低、耐受性好。苏欣等<sup>[31]</sup>研究表明,阿比多尔治疗急性病毒性上呼吸道感染结束时与利巴韦林的临床症状控制率 (97.5% vs 78.8%) 和有效率 (100% vs 90.9%) 相比差异无统计学意义,但疗效优于利巴韦林,而

不良反应发生率分别为 6.1% 和 3.0%,差异无统计学意义。王孟昭等<sup>[14]</sup>通过 232 例流感患者的临床研究提示,在流感发病早期使用阿比多尔可缩短病程,减轻症状,其安全性和耐受性较好,主要不良反应为消化道症状和血清转氨酶升高。Kolobukhina 等<sup>[32]</sup>进行的一项重组 IFN α<sub>2</sub>-β (Wiferon) 和阿比多尔治疗流感患者的双盲对照研究发现,在流感发病 24 ~ 36 h 用药,两种药物均可减少流感患者的持续发热、中毒和卡他症等发生率,还具有免疫调节功能。Vasiliev 等<sup>[33]</sup>在成人流感患者中进行的双盲 RCT 研究也表明,阿比多尔和人重组 IFN-α (Viferon) 可减轻流感的发热、中毒症状和卡他症等临床症状。此外,阿比多尔还可降低流感患者感染后并发症和原有慢性疾病加重发生率<sup>[7]</sup>。

俄罗斯的阿比多尔药品说明书显示,阿比多尔可用于成人和 2 岁以上儿童,主要用于预防和治疗甲型、乙型流感和其他急性呼吸道病毒感染。在流感和其他严重呼吸道病毒感染流行期间,服用阿比多尔可减少 7.5 倍的感染风险。中国卫生部在 2010 年发布的“甲型 H1N1 流感诊疗方案”中亦推荐阿比多尔为备选的抗病毒药物之一<sup>[34]</sup>。1998 年,俄罗斯的一项研究表明<sup>[35]</sup>,在儿童急性病毒性上呼吸道感染早期使用阿比多尔疗效显著,可缩短发热期,减轻中毒症状和降低病毒分离率,且未见报道有不良反应发生。该研究指出,阿比多尔对于机体细胞免疫、体液免疫及病毒抗体的产生均无抑制效应,相反具有免疫激活作用。

乌克兰学者<sup>[36]</sup>对 68 例 6 ~ 15 岁流感或其他呼吸道病毒感染患儿进行阿比多尔治疗的 RCT 研究显示,阿比多尔可减少一般中毒症状和卡他症的发生,阿比多尔治疗组未见并发症,患儿预后良好。同时对 156 例 6 ~ 12 岁健康儿童进行预防流感和其他呼吸道病毒感染的研究表明,阿比多尔可减少儿童流感及其他呼吸道病毒感染的发生率 (减少 12% ~ 33%),缓解疾病病情 (6% ~ 22%),阿比多尔组未见并发症发生。该研究提示,阿比多尔治疗流感及其他呼吸道病毒感染有效且安全,不仅可降低病毒感染的发生率,也可缓解病情,减少并发症;还建议阿比多尔可广泛应用于儿童流感和其他呼吸道病毒感染的预防。

此外,俄罗斯医科大学、俄罗斯儿童传染病院、莫斯科公共卫生委员会和儿童医院门诊部联合对 500 例 > 6 岁儿童进行的临床研究亦表明,阿比多尔可防治其他呼吸道病毒感染,明显控制儿童呼吸系统感染,减少并发症的发生。同时,阿比多尔对患有慢性呼吸系统疾病的其他呼吸道病毒感染患儿也有防治作用<sup>[37]</sup>。而对于免疫力低下的老年人群,使用阿比多尔后可升高已降低的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平,提示对流感病毒性疾病有预防作用<sup>[38]</sup>。

阿比多尔为口服制剂,每粒 100 mg。俄罗斯国家药品说明书推荐的用法用量:2 ~ 6 岁每次 50 mg, ~ 12 岁每次 100 mg, > 13 岁及成人每次 200 mg,每天 3 次,服用 3 ~ 5 d。预防用法:流感流行期每 3 d 服 1 次,连服 3 周;接触流



感患者的高危人群每天服1次,连服2周。

#### 4 小结与展望

自2009年甲型H1N1流感病毒全球大流行以来,针对流感病毒的疫苗和抗病毒药物研究更加得到各方重视。迄今已应用于临床的抗流感病毒化学药物包括核苷类(如利巴韦林)、金刚烷胺类、NA抑制剂和病毒受体阻断剂等。其中,口服核苷类抗病毒药用于预防和治疗甲型流感效果不明显;金刚烷胺类仅对甲型流感有效;NA抑制剂是一类新上市的、目前临床上应用较广的、并对甲乙型流感病毒均有效的抗病毒药物,但价格昂贵,且在老年人、儿童及高危患者的使用经验不足。这些药物在临床使用中均有不同程度的不良反应,并易产生耐药毒株。因此,亟待开发高效、低毒和广谱的抗病毒药物。

阿比多尔是一种广谱抗病毒药,对各型流感病毒均有明显抑制作用。同时具有诱导内源性IFN产生等增强免疫功能的作用。目前,阿比多尔在中国获批的适应证主要是由甲型、乙型流感病毒引起的上呼吸道感染,甲型H1N1流感亦在此范围内。国内外多年临床试验和应用证实,阿比多尔安全性好,不良反应轻微,尚未发现耐药毒株<sup>[2, 14, 15]</sup>。与NA抑制剂相比,阿比多尔的生产成本较低,价格便宜,易被广大患者接受,具备良好的应用前景。

阿比多尔对其他一些病毒的抑制作用研究结果大多来源于体外和动物实验,对其抗病毒机制和临床应用尚待进一步深入研究。

#### 参考文献

[1] Trofimov FA, Tsyshkova NG, Bogdanova NS, et al. Synthesis of the new antiviral drug arbidol. *Khim Farm Zh*, 1993, 27(1):70-71

[2] Burtseva EI, Shevchenko ES, Leneva IA, et al. Rimantadine and arbidol sensitivity of influenza viruses that caused epidemic morbidity rise in Russia in the 2004-2005 season. *Vopr Virusol*, 2007, 52(2):24-29

[3] 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. *Arch Virol*, 2007, 152(8):1447-1455

[4] Boriskin YS, Pecheur EI, Polyak SJ, et al. Arbidol: a broad-spectrum antiviral that inhibits acute and chronic HCV infection. *Virology*, 2006, 3(1):56

[5] Khamitov RA, Loqinova Sla, Shchukina VN, et al. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Vopr Virusol*, 2008, 53(4):9-13

[6] 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. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(4):911-917

[7] Glushkov RG, Guskova TA, Krylova Llu, et al. Mechanisms of arbidole's immunomodulating action. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 1999, (3):36-40

[8] Zhou YP(周一平), Jiang JY, Chen SY, et al. Immunity modulating of arbidol hydrochloride in mice. *Herald of Medicine (医药导报)*, 2005, 24(11):989-901

[9] Zhou YP(周一平), Chen SY, Chen QY, et al. Long-term toxicity of arbidol in rats. *Chinese Journal of New Drugs (中国新药杂志)*, 2006, 15(17):1452-1454

[10] Trofimov FA, Syshkova NG, Ogdanova NS, et al. Enzurerstellung von 6-brom-5-hydroxy-4-dimethylaminomethyl-methyl-2-phenylthiomethylindol-3-karbonsaethylester-hydrochlorid-monohydrat;DD,291552,1991-07-04

[11] Wang M, Shu B, Bai WX, et al. A 4-week oral toxicity study of an antiviral drug combination consisting of arbidol and acetaminophen in rats. *Drug Chem Toxicol*, 2010, 33(3):244-253

[12] Liu MY, Wang S, Yao WF, et al. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of two formulations of arbidol: an open-label, single-dose, randomized-sequence, two-period crossover study in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther*, 2009, 31(4):784-792

[13] Wang Y, Chen X, Li Q, et al. Metabolite identification of arbidol in human urine by the study of CID fragmentation pathways using HPLC coupled with ion trap mass spectrometry. *Mass Spectrom*, 2008, 43(8):1099-1109

[14] Wang MZ(王孟昭), Cai BQ, Li LY, et al. Efficacy and safety of arbidol in treatment of naturally acquired influenza. *Acta Academiae Medicinae Sinicae(中国医科科学院学报)*, 2004, 26(3):289-293

[15] Liu HB(刘宏博), Qu WX, Li SQ, et al. Multicenter randomized double blind parallel clinical trial of influenza arbidol hydrochloride tablet in the treatment of naturally acquired. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology(中国临床药理学杂志)*, 2006, 22(6):403-405

[16] World Health Organization (WHO) (2004) World Health Organization; Influenza. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en/>

[17] Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, et al. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: Implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Ras*, 2009, 81(2):132-140

[18] Jin YQ(靳玉琴), Sun F, Zhang SQ, et al. Study about pharmacodynamics of arbidol hydrochloride on influenza virus infection. *Chinese Pharmacological Bulletin(中国药理学通报)*, 2004, 20(10):1150-1152

[19] Leneva IA, Fediakina IT, Eropkin Mlu, et al. Study of the antiviral activity of Russian anti-influenza agents in cell culture and animal models. *Vopr Virusol*, 2010, 55(3):19-27

[20] Zarubaev VV, Garshimina AV, Kalimina NA, et al. Antiviral activity of Ingavirin in experimental lethal influenza due to influenza virus B in albino mice. *Antibiot Khimioter*, 2010, 55(3-4):8-11

[21] Shuster AM, Shumilov VI, Shevtsov VA, et al. Arbidol used in the prophylaxis of acute respiratory viral infections and their complications in servicemen. *Voen Med Zh*, 2004, 325(9):44-45

[22] Lvov DK, Burtseva EI, Prilipov AG, et al. The 24 May, 2009 isolation of the first A/HIV-Moscow/01/2009 (H1N1) swl strain similar to swine A(H1N1) influenza virus from the first Moscow case detected on May 21, 2009, and its deposit in the state collection of viruses (SCV No. 2452 dated May 24, 2009). *Vopr Virusol*, 2009, 54(5):10-14

[23] Leneva IA, Sokolova MV, Fediakina IT, et al. Study of the effect of antiviral drugs on the reproduction of the respiratory syncytial virus by enzyme immunoassay. *Vopr Virusol*, 2002, 47(2):42-45

- [24] Sun H(孙慧), Yang ZQ, Xiao H, et al. Antiviral activity of Arbidol hydrochloride against respiratory syncytial virus. West China Journal of Pharmaceutical Sciences(华西药理学杂志), 2004, 19(6):427-429
- [25] He J(何静), Yang ZQ, Shi LQ, et al. Anti-viral activity of arbidol hydrochloride against respiratory syncytial virus in vitro. Medical Journal of Wuhan University(武汉大学学报医学版), 2006, 27(1):69-71
- [26] Bartosch B, Cosset FL. Cell entry of hepatitis C virus. Virology, 2006, 348(1):1-12
- [27] Pécheur EI, Lavillette D, Alcaras F, et al. Biochemical mechanism of hepatitis C virus inhibition by the broad-spectrum antiviral arbidol. Biochemistry, 2007, 46(20):6050-6059
- [28] Deng HY, Luo F, Shi LQ, et al. Efficacy of arbidol on lethal hantaan virus infections in suckling mice and in vitro. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(7):1015-1024
- [29] Zhong Q, Yang Z, Liu Y, et al. Antiviral activity of arbidol against coxsackie virus B5 in vitro and in vivo. Arch Virol, 2009, 154(4):601-607
- [30] Xiong HR(熊海蓉), Yang ZQ, Liu YJ, et al. Inhibitory effect of arbidol hydrochloride on coxsackievirus B3 group in vitro. Virologica Sinica(中国病毒学), 2005, 20(2):121-124
- [31] Su X(苏欣), Xie ZH, Shi Y, et al. 阿比多尔治疗急性病毒性上呼吸道感染的随机双盲对照临床研究. Journal of Clinical Internal Medicine(临床内科杂志), 2005, 22(10):669-671
- [32] Kolobukhina LV, Malinovskaia VV, Gatich RZ, et al. Evaluation of the efficacy of wiferon and arbidol in adult influenza. Vopr Virusol, 2008, 53(1):31-33
- [33] Vasil'ev AN, Gatich RZ, Kolobukhina LV, et al. Viferon efficacy in influenza in adult patients. Antibiot Khimioter, 2009, 54(3-4):21-25
- [34] 中国卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2010 年版). www.moh.gov.cn
- [35] Drinevskii VP, Osidak LV, Natsina VK, et al. Chemotherapeutics for treatment of influenza and other viral respiratory tract infections in children. Antibiot Khimioter, 1998, 43(9):29-34
- [36] Kramarev SA. Experience of the application of Arbidol with treatment and preventive maintenance of influenza and ORVI in children in the Ukraine. RMZH, 2003, 11(21). <http://www.arbidol.org/arbidol-treatment-and-preventive-maintenance-of-influenz.html>
- [37] Storeroom OV. Arbidol in the preventive maintenance of the influenza and other sharp respiratory virus infections in children at the age is older than 6 years. Moscow, 2002
- [38] Semenenko TA, Sel'kova EP, Gotvianskaia TP, et al. Characteristics of the immune status in specific and nonspecific prophylaxis of influenza in elderly persons. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 2005, (6):24-28

(收稿日期: 2011-06-01 修回日期: 2011-06-17)

(本文编辑:张崇凡)

### 《中国循证儿科杂志》论著文稿撰写要求

本刊论著文稿的内容应遵循以下类型医学研究报告规范撰写。

队列研究、病例对照研究和横断面研究以观察性流行病学研究报告的质量(Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology, STROBE)为标准, STROBE 原文见 [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org)。STROBE 中文解读见《中国循证儿科杂志》, 2010, 5(3):223-227

观察性研究的 Meta 分析(Meta-analysis of observational studies in epidemiology, MOOSE)报告规范原文见 *JAMA*, 2000, 283(15):2008-2012。随机对照试验 Meta 分析报告质量(the quality of reporting of Meta-analysis of randomized controlled trial, QUOROM)原文见 *Lancet*, 1999, 354(9193):1896-1900。MOOSE 和 QUOROM 中文解读见《中国循证儿科杂志》, 2010, 5(1):60-63

非劣效性和等效性随机对照试验的报告规范(Consolidated standards of reporting trials, CONSORT)原文见 <http://www.consort-statement.org>。CONSORT 中文解读见《中华流行病学杂志》, 2006, 12(27):1086-1088

非随机对照设计报告规范(Transparent reporting of evaluations with nonrandomized designs, TREND)原文见 *Am J Public Health*, 2004, 94(3):361-366。TREND 中文解读见《中华流行病学杂志》, 2006, 4(27):408-410

诊断试验准确性研究的报告规范(Standards for reporting of diagnostic accuracy, STARD)原文见 [www.stard-statement.org](http://www.stard-statement.org)。STARD 中文解读见《中华流行病学杂志》, 2006, 10(27):910-912

随机对照试验报告规范(CONSORT)原文见 <http://www.consort-statement.org>。CONSORT 中文解读见《中国循证儿科杂志》, 2010, 5(2):146-150

遗传关联性研究报告规范(STREGA)原文见 <http://www.strega-statement.org>。STREGA 中文解读见《中国循证儿科杂志》, 2010, 5(4):304-307

行为和公共卫生干预的非随机研究(TREND)原文见 *Am J Public Health*, 2004, 94(3):361-366。

中医药临床随机对照试验报告规范(CONSORT for TCM)原文见《中国循证医学杂志》, 2007, 7(8):601-605