

• 指南解读 •

2020 年《系统性硬化症和 COVID-19 大流行：世界硬皮病基金会对患者管理的初步建议》解读



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

崔洁涵¹, 杨林¹, 汪晓平¹, 何晶晶², 彭晓欣¹, 冯星¹, 马隽^{3, 4}, 刘爱京^{1, 3*}

【摘要】 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 仍在世界范围内流行, 系统性硬化症 (SSc) 患者因常继发间质性肺疾病且广泛使用激素及免疫抑制剂而在疫情期间应受到关注, 其一旦感染则面临着疾病恶化甚至死亡的风险。因此世界硬皮病基金会 (WSF) 针对 COVID-19 大流行提出了 SSc 患者的管理建议, 本文通过对该建议进行解读与评析, 对目前 SSc 合并 COVID-19 治疗手段进行了总结与展望, 为 SSc 患者在 COVID-19 大流行下的临床治疗提供参考。

【关键词】 硬皮病, 系统性; 新型冠状病毒肺炎; 系统性硬化症; 间质性肺疾病; 治疗

【中图分类号】 R 593.25 R 512.99 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.445

崔洁涵, 杨林, 汪晓平, 等. 2020 年《系统性硬化症和 COVID-19 大流行: 世界硬皮病基金会对患者管理的初步建议》解读 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (17): 2218-2223, 2229. [www.chinagp.net]

CUI J H, YANG L, WANG X P, et al. Interpretation of Systemic Sclerosis and the COVID-19 Pandemic: World Scleroderma Foundation Preliminary Advice for Patient Management [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (17): 2218-2223, 2229.

Interpretation of Systemic Sclerosis and the COVID-19 Pandemic: World Scleroderma Foundation Preliminary Advice for Patient Management CUI Jiehan¹, YANG Lin¹, WANG Xiaoping¹, HE Jingjing², PENG Xiaoxin¹, FENG Xing¹, MA Jun^{3, 4}, LIU Aijing^{1, 3*}

1.Department of Rheumatology and Immunology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

2.Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

3.Hebei Research Center for Stem Cells Medical Translational Engineering, Shijiazhuang 050000, China

4.Department of Anatomy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

*Corresponding author: LIU Aijing, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: laj111@126.com

【Abstract】 Currently, COVID-19 continues to overwhelmingly hit almost all the countries of the world. It is noteworthy that patients with systemic sclerosis are considered to be a group at risk for disease deterioration and even death when they get infected COVID-19 due to the co-morbidity of interstitial lung disease and widespread use of glucocorticoids and immunosuppressive agents. In this case, the World Scleroderma Foundation put forward recommendations for the management of patients with SSc. We introduced and interpreted these recommendations, with a summary of present treatment strategies for SSc patients with COVID-19, aiming to provide more options for clinical management of these patients.

【Key words】 Scleroderma, systemic; COVID-19; Systemic sclerosis; Interstitial lung disease; Treatment

自 2019 年 12 月以来, 一系列不明原因的肺炎病例开始流行并迅速蔓延, 通过研究者们对患者下呼吸道样本进行深度测序分析, 一种新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 被发现并命名^[1]。国际病毒分类委员会根据基因测序等方面的分类学研究将该病毒命名为新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-

CoV-2)^[2]。SARS-CoV-2 感染主要影响肺泡和肺间质水平, 其临床表现与 SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome coronavirus) 极为相似, 重症患者可出现急性呼吸窘迫综合征, 需要在 ICU 住院和氧疗^[1]。但由于 SARS-CoV-2 是一种新出现的病毒, 目前尚无特效治疗药物。

系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 又称为硬皮病, 是一种以局部皮肤或全身多个器官纤维化为特征的自身免疫性疾病, 可累及机体包括皮肤、心、肺、肾脏、消化道在内的多个器官, 这些重要脏器的损伤常有较高致死率^[3]。间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 是 SSc 的常见表现之一, 也是导致其预后不良和死亡的首要原因, 当出现 SARS-CoV-2 感染时其死亡的风险更高^[4]。SSc 的治疗依赖于非选择性免疫抑制剂, 包括具有细胞毒性、促凋亡或抑制细胞活

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20190552)

1.050000 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院风湿免疫科

2.050000 河北省石家庄市, 河北医科大学

3.050000 河北省石家庄市, 河北省干细胞医学转化工程研究中心

4.050000 河北省石家庄市, 河北医科大学解剖教研室

*通信作者: 刘爱京, 主任医师, 教授, 博士生导师;

E-mail: laj111@126.com

本文数字出版日期: 2021-02-08

化的药物^[5]。

在 COVID-19 患者中,白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 作为关键的细胞因子,是 SARS-CoV-2 感染激发炎症风暴的重要通路,可引起肺免疫过度反应,造成急性肺损伤甚至死亡^[6]。与 SSc 治疗相似,为了控制炎症性 ILD 及其演变,国内采用了抗细胞因子策略,如抗 IL-6 疗法^[6-7]。因此,对于 SSc 患者如何实现有效的保护策略,在 SARS-CoV-2 感染后如何根据不断更新的指南优化治疗方案,对临床医生来说是一个巨大的挑战。本文结合 SSc 与 COVID-19 的相关研究,对世界硬皮病基金会 (World Scleroderma Foundation, WSF) 关于患者管理的初步建议进行解读,旨在为 SSc 患者在 COVID-19 大流行下的临床治疗提供参考,并结合文献对 SSc 合并 COVID-19 (SSc-COVID-19) 治疗现状进行了回顾与展望。

1 初步建议

在 WSF 积极组织及策划下,来自风湿病学、病毒学和临床免疫学等不同专业的专家们,共同对 SSc 患者和临床医生关于 SARS-CoV-2 感染的主要临床实际问题进行了解答,总结如下。

1.1 SSc 患者感染 COVID-19 的风险高 SSc 患者常出现 ILD,需接受免疫抑制治疗,故 WSF 认为 SSc 具有感染 SARS-CoV-2 且病情迅速进展的高风险^[4, 7]。

1.2 SSc 患者需要视症状而定是否行核酸检测 对于核酸检测,WSF 不建议对所有 SSc 患者进行检测。无 COVID-19 症状的患者在疫情消退和政府取消严格的规定之前,应减少去医院或诊所就诊的次数^[4],但也要评估病情风险,患者本人无法判断时可进行远程医疗咨询。如若患者处于高风险人群中,应遵循国家公民防疫行为准则^[8],根据当地及国家权威医疗机构的意见及流程进行检测。

若 SSc 患者出现 SARS-CoV-2 感染的症状和体征,如全身不适、头痛、腹泻等,应及时进行诊断性检测(鼻和咽拭子)^[4]。在等待结果期间,建议对该患者及其密切接触者进行隔离。此外,应通过网络或电话与患者保持密切随访或追踪。

若 SSc 患者出现急速恶化的呼吸困难和低碳酸性低氧血症,应接受住院治疗并进行鼻拭子复测、血清学和支气管肺泡灌洗液的检测^[4]。

1.3 SSc 患者不应随意停用免疫抑制剂,目前尚无有效的辅助性用药 目前 SSc 患者的治疗主要依赖于免疫抑制剂的应用,但考虑到应用免疫抑制剂是否使患者更易感染 SARS-CoV-2,WSF 建议应根据患者的具体情况在与临床医生进行风险及获益评估后再决定是否停用免疫抑制剂。无特殊情况建议继续接受免疫抑制剂治疗以避免疾病复发;如患者有 SARS-CoV-2 感染症状或其家庭成员感染,应暂停免疫抑制剂治疗^[4]。

从 1 例局限性 SSc 患者感染 SARS-CoV-2 的个案治疗结局来看,患者因出现低热、咳嗽、头痛及鼻拭子结果阳性,推迟了 1 次/月的免疫抑制剂治疗,并未发展为严重 ILD^[9]。因此建议 SARS-CoV-2 阳性的 SSc 患者可暂时中断免疫抑制剂治疗,同时要密切监测器官功能(肺、心和肾)

【专家说】 世界硬皮病基金会 (WFS) 于 2009-11-12 在瑞士成立,旨在促进系统性硬化症 (SSc) 的临床研究并为 SSc 患者提供更优化的治疗方案,进而改善 SSc 患者生活质量。SSc 患者及相关卫生专业人员是其重要组成部分。目前,新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 仍在世界范围内流行,人群普遍易感,传染性较强,虽然国内目前有上市疫苗但安全性及有效性尚待大量临床研究证实,而 SSc 患者常继发间质性肺炎,在应用激素及免疫抑制剂治疗过程中感染 COVID-19 的风险更高。故 WFS 在多学科不同专业的专家们共同参与下提出了 SSc 患者在 COVID-19 期间的管理指南,本文是对此指南的首次解读,有一定创新性,对 SSc 患者和临床医生关于 SARS-CoV-2 感染的主要临床问题总结出四点初步建议。但由于目前 SSc 合并 COVID-19 (SSc-COVID-19) 患者的临床报道较少,尚缺乏大规模临床研究证实,本文作者基于当前 COVID-19 患者治疗药物的临床研究回顾展望了 SSc-COVID-19 的治疗现状,较全面地总结了目前的治疗药物,拟为基层医务人员及专科临床医生在疫情期间对 SSc 患者的治疗提供参考。

SSc 是一种复杂且累及多脏器的风湿性疾病,以血管损伤、器官纤维化和免疫系统功能损伤为主要特征,其病因尚不明确且缺乏有效的治疗。目前全世界约有 250 万人患该病,其临床表现多样,如雷诺现象、肢端或面部肿胀、皮肤增厚、呼吸系统及消化系统症状等,而间质性肺疾病 (ILD) 是最常见的肺部受累形式,预后差,故早期诊治尤为重要。当前疫情下多地采取封城措施,SSc 患者到医院就诊难度增加,诊疗机会减少,一旦出现发热及呼吸困难等表现与 COVID-19 感染不易鉴别,如合并 COVID-19 其治疗尚无明确指南,故对基层全科医生来说具有极大挑战性。因此,该解读对全科医生在提高 SSc-COVID-19 认识及加强防治等方面提供了更多的措施及方案,对控制疾病进展、减少病死率来说有非常重要的意义。

以决定最佳的实时治疗方案。虽然以上为个例缺乏循证依据,临床决策上仍应慎重权衡 SSc 合并 ILD 的严重程度、疾病进展和复发的风险以及潜在 COVID-19 合并 ILD 的进展风险。

对于辅助性药物,目前尚无有效的临床试验证实 SSc 患者使用氯喹、羟氯喹或其他辅助治疗具有预防作用。WSF 建议 SSc 患者日常生活中要采取国际预防措施,如戴口罩、规范洗手和控制社交距离来防止和减缓传播。

1.4 若 SSc 患者存在其他基础疾病,感染 SARS-CoV-2 后预后较差 在当前 COVID-19 流行期间,SSc 患者的风险分层显得至关重要。目前,65 岁以上 SSc 患者以及有心血管疾病、慢性呼吸系统疾病或糖尿病等基础疾病的患者更易患上严重疾病。因此,WSF 建议在肺炎早期应密切监测这些共病患者,一旦疾病进展,建议在其基础状况尚未恶化时尽早住院治疗。虽然目前 SSc 患者的治疗结局尚无定论,但共患糖尿病、高血压、心血管疾病和其他慢性肺部疾病等的患者预后通常不佳^[4]。

2 SSc-COVID-19 患者治疗药物的研究展望

由于目前对 SARS-CoV-2 的认识有限,临床医生正在

从重症急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS)、中东呼吸综合征 (middle east respiratory syndrome, MERS) 和埃博拉等疾病中逐渐了解到 COVID-19 的特征^[10]。SARS-CoV-2 是一种单链 RNA 正链包膜 β 冠状病毒, 其基因组编码与 SARS 和 MERS 类似, 分为非结构蛋白、结构蛋白和辅助蛋白^[10]。非结构蛋白包括 3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶、木瓜蛋白酶样蛋白酶、解旋酶和 RNA 依赖性 RNA 聚合酶^[10]。结构蛋白包括刺突糖蛋白, 刺突糖蛋白是介导病毒入侵细胞不可缺少的部分, 而其他 4 个非结构蛋白在病毒增殖中起到关键性作用^[11]。因此, 这 5 种蛋白是开发抗病毒药物的重要靶标^[11]。随着对 SARS-CoV-2 的深入了解, 越来越多的药物研究也将进入临床试验阶段, 但因为 SSc-COVID-19 患者的临床报道有限, 以下对 SSc-COVID-19 患者治疗药物的研究展望大多是基于当前 COVID-19 患者治疗药物的临床研究, 相信随着 SSc-COVID-19 患者的临床研究逐渐增多, 药物治疗的循证数据将越来越充分。

2.1 抗病毒药物 对 SARS-CoV-2 基因组序列的分析表明, 上述 4 种 SARS-CoV-2 酶的催化位点具有高度保守性, 与 SARS 和 MERS 中的酶具有高度相似性, 结合蛋白质的结构分析推测目前的 MERS 和 SARS 抑制剂可用于 COVID-19^[12]。因此, 有学者认为已经获批和在研的核苷类似物、蛋白酶抑制剂和干扰素 (interferon, IFN) 可能具有治疗 COVID-19 的潜力^[13], 同理, 抗病毒药物也可能是 SSc-COVID-19 患者潜在的治疗手段之一。

2.1.1 核苷类似物 核苷类似物进入病毒感染的细胞内, 可以干扰并阻断病毒的复制与传播, 治疗药物包括法匹拉韦、利巴韦林、瑞德西韦和 Galidesivir^[11]。利巴韦林是一种广谱抗病毒药物, 主要用于治疗呼吸道合胞病毒感染以及与 IFN 联合使用治疗丙型肝炎。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第八版)》(简称: 第八版诊疗方案) 中仍建议利巴韦林与 IFN 联合应用^[14]。多项研究证明瑞德西韦对冠状病毒有治疗作用, 包括 SARS-CoV 和 MERS-CoV^[15-17], 目前该药同样应用于 SARS-CoV-2 感染的患者。美国对首例 COVID-19 患者于住院第 7 天应用了瑞德西韦, 临床症状得到明显改善^[18]。尽管临床试验提示瑞德西韦可显著缩短患者的康复时间^[19], 但重症患者的症状改善则与其无明显关系^[20], 故其疗效有待大量临床试验进一步考证。目前尚无 SSc-COVID-19 患者应用核苷类似物后的临床报道。

2.1.2 蛋白酶抑制剂 参照我国第八版诊疗方案, 目前已批准的蛋白酶抑制剂包括二硫氟仑、洛匹那韦 / 利托那韦及阿比多尔^[13-14]。现有临床试验已经开始研究洛匹那韦 / 利托那韦和阿比多尔等蛋白酶抑制剂在 COVID-19 患者中的疗效。一项 II 期临床试验评估了联合应用 IFN β -1b、洛匹那韦 / 利托那韦和利巴韦林治疗轻中度 COVID-19 患者的疗效和安全性, 结果表明早期三联抗病毒治疗在缓解症状、缩短住院时间及安全性方面优于单用洛匹那韦 / 利托那韦^[21]。但也有研究发现使用洛匹那韦 / 利托那韦不能缩短临床症状的改善时间, 对重症患者并无获益^[22]。1 例以指端溃疡和炎症性关节炎为主要表现的 SSc 患者并发 COVID-19, 每天接受洛匹那韦皮下注

射, 未发现严重不良反应且有利于疾病的好转^[23]。但我国第八版诊疗方案中并不推荐单独使用洛匹那韦 / 利托那韦^[14]。另外有研究发现阿比多尔对改善外周血氧饱和度、血细胞沉降率及胸部 CT 影像等方面有显著作用^[24], 目前尚无应用于 SSc-COVID-19 患者的临床报道, 仍需更多大样本多中心的临床试验进一步证实其疗效。

2.1.3 IFN IFN 是一类具有广谱抗病毒、抗肿瘤、抑制细胞增殖和调节免疫作用的蛋白质, 可分为 I 型、II 型 III 型, 根据其蛋白质一级结构的不同, 又可分成 α 、 β 、 γ 三种不同的类型, 其中 I 型 IFN (IFN-I) 主要为 α / β IFN, 在机体控制病毒感染方面起重要作用。关于 IFN 的应用, SALLARD 等^[25]建议使用 IFN-I 作为 COVID-19 患者的治疗方法。通过临床试验发现 IFN-I 和 IFN β -1a 可降低 COVID-19 患者的死亡率和出院率^[26-27], IFN β -1b 能有效缩短重症患者的临床改善时间且无严重不良反应^[28]。同样, 在 SSc 小鼠模型中注射 IFN-I 可使小鼠皮肤炎症、血管病变和纤维化明显减少^[29], 故推测 IFN 是治疗 SSc-COVID-19 患者的潜在可选药物之一。

2.2 氯喹及其衍生物 自过去 70 年以来氯喹及其衍生物一直作为疟疾的一线药物使用^[30], 研究发现其可通过改变病毒与细胞融合所需的 pH 值阻止病毒进入靶细胞^[31]。在 COVID-19 的中后期, 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 IL-6 的浓度和疾病严重性相关, 氯喹可通过抑制以上炎症因子的产生和释放, 减少免疫病理损伤^[32]。目前, COVID-19 临床研究中主要用到的氯喹衍生物是磷酸氯喹和羟氯喹, 以上衍生物的治疗作用与氯喹相近, 但药物不良反应明显减少, 吸收更快, 体内分布更广。

氯喹作为已获批的免疫调节剂, 对 SARS-CoV-2 有抑制作用^[31], 我国第八版诊疗方案^[14]推荐用法: 18~65 岁成人, 体质量 50 kg 以上者 500 mg/次、2 次/d, 疗程 7 d; 体质量 50 kg 及以下者第 1、2 天 500 mg/次、2 次/d, 第 3~7 天 500 mg/次、1 次/d。需要注意的是心脏病患者慎用, 用药前必须检查心电图, 禁止同时使用喹诺酮类、大环内酯类抗生素及其他可能导致 QT 间期延长的药物。羟氯喹作为氯喹的衍生物, 临床上已有效用于治疗某些自身免疫性疾病, 如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、肾病综合征等, 但有研究发现 SARS-CoV-2 感染的患者应用氯喹后有死亡风险^[33], 近期多个临床试验报道羟氯喹对 COVID-19 治疗没有明显效果^[34-35]。故推测 SSc-COVID-19 患者的临床治疗中并不推荐应用氯喹及其衍生物。

2.3 细胞因子靶向治疗

2.3.1 托珠单抗 (tocilizumab, TCZ) 如前文所述, IL-6 作为关键的细胞因子, 是 SARS-CoV-2 感染后激发炎症风暴的重要通路, TCZ 则是一种针对 IL-6 受体的人源化单克隆抗体, 其作用正是阻断 IL-6 信号通路抑制人体的免疫系统, 避免人体免疫细胞攻击正常组织器官, 可有效阻断细胞因子风暴从而降低病死率, 阻止患者向重症和危重型转变。TCZ 作为抗 IL-6 药物已被写入我国第八版诊疗方案^[14], 推荐用法: 静脉输注 (4~8 mg/kg), 输注时间 >1 h, 12 h 后必要时可重复

给药,总量<800 mg。支气管肺泡灌洗液检测有助于肺疾病的诊断以及判断感染的性质,如合并肺部真菌及细菌严重感染则禁用TCZ。WSF认为对于已接受TCZ治疗的SSc患者,不应再增加TCZ剂量;对于SSc-COVID-19轻型患者亦可加用TCZ治疗^[4]。MIHAI等^[9]报道的1例SSc合并ILD患者并发轻型COVID-19,其在感染前后均接受了TCZ治疗且并无严重不良反应。同样有研究发现TCZ可显著改善重症患者的临床症状、降低C反应蛋白并提高淋巴细胞数目^[36],但在使用的过程中需进一步权衡患者感染及非特异性炎症状态,避免感染加重。

2.3.2 其他 类似药物还有利妥昔单抗(rituximab, RTX)、肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂及Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂^[37],从3例SSc-COVID-19患者应用RTX的个例观察中发现,应用RTX有利于疾病的好转^[23]。有研究发现TNF- α 水平与全身炎症有关,严重的SARS-CoV-2感染患者中TNF- α 升高^[38],目前有指南中也提到可采用TNF- α 雾化吸入治疗COVID-19,推荐程度为低级别^[39]。JAK抑制剂是一类针对JAK不同亚型(JAK1、JAK2、JAK3和酪氨酸激酶2)的小分子药物。其抗炎作用与调控促炎M1巨噬细胞的激活状态有关^[40]。其中芦可替尼通过阻断IL-21途径或JAK1/2可能是SSc患者的一种潜在治疗策略^[41]。近期也有研究发现JAK抑制剂可改善COVID-19患者的临床症状^[42]。但在危重型患者中常合并细菌或真菌感染,使用细胞因子靶向治疗时需慎重,其安全性亦需更多的临床试验证实。

2.4 血管活性药 血管活性药是通过调节血管舒缩状态,改变血管功能和改善微循环灌注而达到抗休克的目的。有研究证实,感染SARS-CoV-2的患者应用作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的药物并无不良影响^[43]。最近一项纳入了25个研究的Meta分析比较了COVID-19患者接受和未接受血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)的预后,发现使用RAAS抑制剂与患者的死亡率和病情严重程度无关^[44],另外一项纳入了16个研究的Meta分析也发现RAAS抑制剂可改善COVID-19患者的预后^[45]。对于SSc-COVID-19患者,目前血管活性药对血管和肾脏受累的治疗并没有变化,血管活性药如ACEI/ARB可作为SSc-COVID-19患者的治疗药物继续应用。

2.5 糖皮质激素(glucocorticoid, GS) GS是机体内极为重要的一类调节分子,其对机体的生长、发育、代谢以及免疫功能等起着重要调节作用,临床常见的GS类药物有泼尼松、甲泼尼松、倍他米松、丙酸倍氯米松、泼尼松龙、氢化可的松、地塞米松等。我国第八版诊疗方案^[14]中建议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 d)使用GS。建议剂量相当于每天甲泼尼龙0.5~1.0 mg/kg,不宜采取大剂量冲击疗法,较大剂量的GS会因免疫抑制作用延缓对冠状病毒的清除。故与以往SARS和MERS一样,GS不被常规推荐,最近研究也考虑其可能造成肺部损伤对于SSc-COVID-19患者要慎用皮质类固

醇^[46],目前其安全性仍需要大量临床试验证实。

2.6 抗凝药 COVID-19患者临床表现为明显的凝血异常、抗磷脂抗体和多发性梗死^[47]。研究发现COVID-19患者中最常见的凝血异常是D-二聚体的升高,D-二聚体>1 000 μ g/L的患者死于感染的可能性几乎是低D-二聚体患者的20倍^[48],故有学者认为,早期应用低分子肝素抗凝治疗非常重要^[49]。且抗磷脂抗体可在危重疾病和各种感染的患者中短暂出现,这些抗体的存在亦会导致血栓性事件,因此WSF建议SSc-COVID-19患者住院期间预防性抗凝治疗。但抗凝剂量及抗凝疗程目前尚无统一结论。

2.7 干细胞疗法 近日,国务院联防联控机制科技攻关组启动了干细胞治疗COVID-19临床研究应急攻关项目。其中对于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的研究居多。MSCs具有免疫调节及再生修复的功能,在抑制炎症的同时还能修复损伤的肺组织,且不会导致机体出现排斥反应^[50-51];另外MSCs通过静脉输注后首先到达肺组织,保护肺泡上皮细胞防止纤维化,进而改善肺功能^[52],且应用于COVID-19患者不会产生严重的不良反应^[53]。因此,MSCs移植可作为治疗COVID-19的一种新型有效手段。同时其也是治疗SSc的有效方法之一,已有研究报道应用MSCs可改善SSc患者的皮肤厚度及溃疡恢复^[54]。目前尚无MSCs应用于SSc-COVID-19患者的临床研究,推测其可作为SSc-COVID-19患者最具潜力的治疗方法或治疗组合之一,但因MSCs存在不同组织来源、不同培养条件和冻存等处理因素,可能无法预测其治疗效果,故应长期监测患者的预后以获得更多的临床治疗数据。

2.8 恢复期血浆 除了现有的药物,目前恢复期血浆已成功用于COVID-19患者暴露后的预防和治疗,这意味着从康复患者体内提取的携带重要抗体的血清被注入新感染者体内,此种治疗方法可中和病毒从而减少病毒载量和进一步的并发症发生^[55]。故推测在降低病毒载量和提高生存率方面,恢复期血浆是临床获益的,其有望降低COVID-19患者的发病率和死亡率^[55]。但关于恢复期血浆治疗COVID-19的标准用量、有效性、安全性以及血浆和抗体之间的相关性,尚需更多临床试验的数据证实。对于SSc-COVID-19患者,恢复期血浆同样面临上述问题且目前尚无相关临床试验报道。

2.9 疫苗 开发COVID-19疫苗是目前所有SARS-CoV-2研究人员的最终目标。潜在的候选疫苗包括mRNA(Messenger RNA)疫苗和灭活疫苗的相关研究正在如火如荼的进行^[56-57],有学者认为目前并不局限于单一类型疫苗,即使一种疫苗有效,也应继续开展其他疫苗的研发及临床试验,且对候选疫苗的受试者要长期随访^[58]。SSc-COVID-19患者接种疫苗后是否产生免疫反应及其安全性和有效性仍需大量临床实验证实。

2.10 规律间隔成簇短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) 近年来,CRISPR基因编辑无疑是最引人注目的前沿技术之一。对于一些无药可医的遗传疾病,其开启了全新的治疗方向。而随着COVID-19疫情突然暴发,CRISPR在传染病领域的应用也迅速引起了许多学者的兴趣。利用CRISPR技术对病毒基因组进行定向敲除可以直接抑制病毒复制^[59]。但目前仍存在一些技

术限制^[60],尚未有应用于SSc-COVID-19患者的临床试验研究。

3 结语

在COVID-19大流行期间,几乎每个国家均采取了隔离、消毒、保持社交距离、限制旅客入境等预防措施来控制疫情。根据既往的文献报道及研究成果^[9-14],以及COVID-19流行以来进行的临床研究,目前洛匹那韦^[23]、TCZ^[9]、RTX^[23]、JAK抑制剂^[41-42]、RAAS抑制剂^[44-45]以及低分子肝素预防性抗凝药^[48]均有报道应用于SSc-COVID-19患者的治疗,但是上述药物的临床效果尚缺乏大规模临床研究证实。另外,推测IFN以及干细胞疗法可作为SSc-COVID-19患者的潜在治疗手段,未来的研究重点应放在恢复期血浆的应用和疫苗的研发上,这对临床医生来说将是巨大的挑战,即使疫苗研发成功,产品批准上市,疫苗和获批药物的有效性也可能因病毒突变或产生耐药性而降低,其安全性尚待更多的临床研究加以证实。

作者贡献:崔洁涵、刘爱京负责文章构思与设计、论文撰写与修改;杨林、汪晓平、何晶晶负责文献资料收集整理;彭晓欣、冯星负责文献质量控制;马隽负责文章审核与修改;刘爱京负责文章可行性分析,并对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30183-5.
- [2] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5 (4): 536-544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- [3] DENTON C P, KHANNA D. Systemic sclerosis [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10103): 1685-1699. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 30933-9.
- [4] MATUCCI-CERINIC M, BRUNI C, ALLANORE Y, et al. Systemic sclerosis and the COVID-19 pandemic: World Scleroderma Foundation preliminary advice for patient management [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (6): 724-726. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217407.
- [5] KOWAL-BIELECKA O, FRANSEN J, AVOUAC J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (8): 1327-1339. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
- [6] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10229): 1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30628-0.
- [7] D&APOS, ANTIGA L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic [J]. *Liver Transpl*, 2020, 26 (6): 832-834. DOI: 10.1002/lt.25756.
- [8] 国家卫生健康委疾控局.《公民防疫行为准则》科普版[EB/OL] (2020-10-14) [2021-01-14]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7934td/202010/eaef96a9e09a4650ba54536e0c0ed9ce.shtml>.
- [9] MIHAI C, DOBROTA R, SCHRÖDER M, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (5): 668-669. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217442.
- [10] LI G D, DE CLERCQ E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19 (3): 149-150. DOI: 10.1038/d41573-020-00016-0.
- [11] ZUMLA A, CHAN J F, AZHAR E I, et al. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15 (5): 327-347. DOI: 10.1038/nrd.2015.37.
- [12] MORSE J S, LALONDE T, XU S Q, et al. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV [J]. *ChemBioChem*, 2020, 21 (5): 730-738. DOI: 10.1002/cbic.202000047.
- [13] DE CLERCQ E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections [J]. *Chem Asian J*, 2019, 14 (22): 39.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版) [J]. *中国医药*, 2020, 10: 1494-1499. <http://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhongguoyao202010002>.
- [15] DE WIT E, FELDMANN F, CRONIN J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (12): 6771-6776. DOI: 10.1073/pnas.1922083117.
- [16] TEJERO H, MONTERO F, NUÑO J C. Theories of lethal mutagenesis: from error catastrophe to lethal defection [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2016, 392: 161-179. DOI: 10.1007/82_2015_463.
- [17] SHEAHAN T P, SIMS A C, GRAHAM R L, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9 (396): eaal3653. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
- [18] HOLSHUE M L, 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.
- [19] BEIGEL J H, TOMASHEK K M, DODD L E, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (19): 1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
- [20] WANG Y M, ZHANG D Y, DU G H, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10236): 1569-1578. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 31022-9.
- [21] HUNG I F, LUNG K C, TSO E Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10238): 1695-1704. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 31042-4.
- [22] CAO B, WANG Y M, WEN D N, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (19): 1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
- [23] AVOUAC J, AIRÓ P, CARLIER N, et al. Severe COVID-19—associated pneumonia in 3 patients with systemic sclerosis

- treated with rituximab [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020; annrheumdis-annrheu2020-217864. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217864.
- [24] NOJOMI M, YASSIN Z, KEYVANI H, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20 (1): 954. DOI: 10.1186/s12879-020-05698-w.
- [25] SALLARD E, LESCURE F X, YAZDANPANAH Y, et al. Type I interferons as a potential treatment against COVID-19 [J]. *Antiviral Res*, 2020, 178: 104791. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
- [26] WALZ L, COHEN A J, REBAZA A P, et al. JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21 (1): 47. DOI: 10.1186/s12879-020-05730-z.
- [27] DAVOUDI-MONFARED E, RAHMANI H, KHALILI H, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64 (9): e01061-01020. DOI: 10.1128/AAC.01061-20.
- [28] RAHMANI H, DAVOUDI-MONFARED E, NOURIAN A, et al. Interferon β -1b in treatment of severe COVID-19: a randomized clinical trial [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106903. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106903.
- [29] DELANEY T A, MOREHOUSE C, BROHAWN P Z, et al. Type I IFNs regulate inflammation, vasculopathy, and fibrosis in chronic cutaneous graft-versus-host disease [J]. *J Immunol*, 2016, 197 (1): 42-50. DOI: 10.4049/jimmunol.1502190.
- [30] SAVARINO A, DI TRANI L, DONATELLI I, et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine [J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6 (2): 67-69. DOI: 10.1016/S1473-3099 (06) 70361-9.
- [31] WANG M L, CAO R Y, ZHANG L K, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. *Cell Res*, 2020, 30 (3): 269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [32] JANG C H, CHOI J H, BYUN M S, et al. Chloroquine inhibits production of TNF- α , IL-1 β and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45 (6): 703-710. DOI: 10.1093/rheumatology/kei282.
- [33] EKTORP E. Death threats after a trial on chloroquine for COVID-19 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (6): 661. DOI: 10.1016/s1473-3099 (20) 30383-2.
- [34] SELF W H, SEMLER M W, LEITHER L M, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324 (21): 2165-2176. DOI: 10.1001/jama.2020.22240.
- [35] GROUP R C, HORBY P, MAFHAM M, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (21): 2030-2040. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926.
- [36] XU X L, HAN M F, LI T T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (20): 10970-10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
- [37] COPAESCU A, SMIBERT O, GIBSON A, et al. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146 (3): 518-534.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.001.
- [38] CHEN G, WU D, GUO W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (5): 2620-2629. DOI: 10.1172/JCI137244.
- [39] JIN Y H, CAI L, CHENG Z S, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) [J]. *Mil Med Res*, 2020, 7 (1): 4. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6.
- [40] LESCOAT A, LELONG M, JELJELI M, et al. Combined anti-fibrotic and anti-inflammatory properties of JAK-inhibitors on macrophages in vitro and in vivo: perspectives for scleroderma-associated interstitial lung disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 178: 114103. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114103.
- [41] RICARD L, JACHET V, MALARD F, et al. Circulating follicular helper T cells are increased in systemic sclerosis and promote plasmablast differentiation through the IL-21 pathway which can be inhibited by ruxolitinib [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78 (4): 539-550. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214382.
- [42] GOZZETTI A, CAPOCHIANI E, BOCCHIA M. The janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 [J]. *Leukemia*, 2020, 34 (10): 2815-2816. DOI: 10.1038/s41375-020-01038-8.
- [43] REYNOLDS H R, ADHIKARI S, PULGARIN C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (25): 2441-2448. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975.
- [44] ZHANG G Y, WU Y, XU R, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on disease severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis [J]. *J Med Virol*, 2020. DOI: 10.1002/jmv.26695.
- [45] PIROLA C J, SOOKOIAN S. Estimation of renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS)-inhibitor effect on COVID-19 outcome: a Meta-analysis [J]. *J Infect*, 2020, 81 (2): 276-281. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.052.
- [46] RUSSELL C D, MILLAR J E, BAILLIE J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 473-475. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30317-2.
- [47] ZHANG Y, XIAO M, ZHANG S L, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (17): e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575.
- [48] ZHOU F, YU T, DU R H, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30566-3.
- [49] LI T, LU H, ZHANG W. Clinical observation and management of COVID-19 patients [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9 (1): 687-690. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327.

- group [J]. *Circulation*, 1993, 88 (3): 837-845. DOI: 10.1161/01.cir.88.3.837.
- [32] DURAN E K, ADAY A W, COOK N R, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (17): 2122-2135. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.059.
- [33] TOTH P P, PHILIP S, HULL M, et al. Hypertriglyceridemia is associated with an increased risk of peripheral arterial revascularization in high-risk statin-treated patients: a large administrative retrospective analysis [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42 (10): 908-913. DOI: 10.1002/clc.23241.
- [34] RIDKER P M, STAMPFER M J, RIFAI N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease [J]. *JAMA*, 2001, 285 (19): 2481-2485. DOI: 10.1001/jama.285.19.2481.
- [35] MEADE T, ZUHRIE R, COOK C, et al. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2002, 325 (7373): 1139. DOI: 10.1136/bmj.325.7373.1139.
- [36] HIRAYAMA S, MIIDA T. Small dense LDL: an emerging risk factor for cardiovascular disease [J]. *Clin Chimica Acta*, 2012, 414: 215-224. DOI: 10.1016/j.cca.2012.09.010.
- [37] ZHEN Q N, YAO N, CHEN X J, et al. Total body adiposity, triglycerides, and leg fat are independent risk factors for diabetic peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr Pract*, 2019, 25 (3): 270-278. DOI: 10.4158/EP-2018-0459.
- [38] CALLAGHAN B C, CHENG H T, STABLES C L, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11 (6): 521-534. DOI: 10.1016/S1474-4422 (12) 70065-0.
- [39] VAN ACKER K, BOUHASSIRA D, DE BACQUER D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics [J]. *Diabetes Metab*, 2009, 35 (3): 206-213. DOI: 10.1016/j.diabet.2008.11.004.
- [40] SMITH A G, SINGLETON J R. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27 (5): 436-442. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.04.003.
- [41] 李东风, 章秋. 三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值对老年糖尿病患者周围神经病变的预测价值研究 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23 (29): 3690-3694.
- [42] PADILLA A, DESCORBETH M, ALMEYDA A L, et al. Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity [J]. *Brain Res*, 2011, 1370: 64-79. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.11.013.
- [43] MCCALL K D, HOLLIDAY D, DICKERSON E, et al. Phenylmethimazole blocks palmitate-mediated induction of inflammatory cytokine pathways in 3T3L1 adipocytes and RAW 264.7 macrophages [J]. *J Endocrinol*, 2010, 207 (3): 343-353. DOI: 10.1677/JOE-09-0370.
- [44] VINCENT A M, CALLAGHAN B C, SMITH A L, et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets [J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7 (10): 573-583. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.137.
- (收稿日期: 2020-12-18; 修回日期: 2020-12-28)
(本文编辑: 杨允利)

(上接第 2223 页)

- [50] WANG Y, CHEN X D, CAO W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15 (11): 1009-1016. DOI: 10.1038/ni.3002.
- [51] NAJAR M, RAICEVIC G, FAYYAD-KAZAN H, et al. Immune-related antigens, surface molecules and regulatory factors in human-derived mesenchymal stromal cells: the expression and impact of inflammatory priming [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2012, 8 (4): 1188-1198. DOI: 10.1007/s12015-012-9408-1.
- [52] LENG Z K, ZHU R J, HOU W, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia [J]. *Aging Dis*, 2020, 11 (2): 216-228. DOI: 10.14336/AD.2020.0228.
- [53] LIU S, PENG D Y, QIU H J, et al. Mesenchymal stem cells as a potential therapy for COVID-19 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1): 169. DOI: 10.1186/s13287-020-01678-8.
- [54] CHRISTOPEIT M, SCHENDEL M, FÖLL J, et al. Marked improvement of severe progressive systemic sclerosis after transplantation of mesenchymal stem cells from an allogeneic haploidentical-related donor mediated by ligation of CD137L [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (5): 1062-1064. DOI: 10.1038/sj.leu.2404996.
- [55] ROJAS M, RODRÍGUEZ Y, MONSALVE D M, et al. Convalescent plasma in COVID-19: Possible mechanisms of action [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19 (7): 102554. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102554.
- [56] SAHIN U, MUIK A, DERHOVANESSIAN E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses [J]. *Nature*, 2020, 586 (7830): 594-599. DOI: 10.1038/s41586-020-2814-7.
- [57] XIA S L, DUAN K, ZHANG Y T, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials [J]. *JAMA*, 2020, 324 (10): 951-960. DOI: 10.1001/jama.2020.15543.
- [58] WENDLER D, OCHOA J, MILLUM J, et al. COVID-19 vaccine trial ethics once we have efficacious vaccines [J]. *Science*, 2020, 370 (6522): 1277-1279. DOI: 10.1126/science.abf5084.
- [59] NGUYEN T M, ZHANG Y, PANDOLFI P P. Virus against virus: a potential treatment for 2019-nCoV (SARS-CoV-2) and other RNA viruses [J]. *Cell Res*, 2020, 30: 189-190.
- [60] ABBOTT T R, DHAMDHARE G, LIU Y X, et al. Development of CRISPR as an antiviral strategy to combat SARS-CoV-2 and influenza [J]. *Cell*, 2020, 181 (4): 865-876.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.020.
- (收稿日期: 2020-12-23; 修回日期: 2021-01-20)
(本文编辑: 杨允利)