

流行性感 冒重症化机制研究及治疗进展

邹迁达 包佳琪 郑书发 陈瑜

摘要 流行性感 冒,简称流感,是当前备受关注的一项公共卫生问题。流感病毒的易变异性使其抗原性、毒力和药物敏感性不断改变,且流感感染后出现细菌共感染。加之宿主自身免疫反应与遗传易感性的不同,部分流感易重症化,其病死率之高,仍是临床面临的重大挑战。本文对病毒及宿主因素在流感重症化中的作用,以及抗病毒与免疫辅助治疗有关文献进行综述,旨在为重症流感提供应对策略。

关键词 流行性感 冒 重症 发病机制 药物治疗

中图分类号 R511

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.002

流行性感 冒(influenza),简称流感,是常见的急性呼吸道疾病,可引起流感世界大流行与季节性流行。20世纪以来全球曾暴发多次流感大流行,包括1918年西班牙流感(H1N1)、1957年亚洲流感(H2N2)、1968年香港流感(H3N2)和2009年猪流感(H1N1pdm09),造成当时大量人口的发病与死亡。而据最新统计,每年有29万~65万人死于季节性流感相关的呼吸系统疾病^[1]。由此可见,流感给全球带来了巨大的社会经济负担。大多数流感以轻微的上呼吸道表现为主且多为自限性,然而少数患者病情进展迅速,可并发重症肺炎、多脏器衰竭甚至死亡。病毒与宿主因素在流感重症化中的作用仍是当下的研究热点,相应的以抗病毒为主、免疫调节为辅的治疗策略也备受关注。本文就流感重症化机制及其治疗进展做如下综述。

一、流感重症化机制

1. 病毒因素

(1)表面抗原变异:抗原漂移和抗原转换是流感病毒逃避宿主免疫攻击,引起流感流行的重要因素。流感病毒表面抗原基因的点突变称为抗原漂移,通常引起季节性流行。研究显示,流感病毒血凝素蛋白(haemagglutinin, HA)受体结合区上的一些点突变可增强病毒与人类下呼吸道 α -2,3唾液酸受体的亲和力,使之更易附着于肺泡上皮细胞,其中HA

D222G突变在H1N1pdm09重症感染中的检出率较高^[2]。甲型流感病毒可发生抗原转换,即不同亚型病毒的基因片段重配成为新亚型。由于人群普遍缺乏对新型重组病毒的免疫力,若其能够在人群中传播将引发世界大流行^[3]。此外,不同于低致病性流感病毒,一些高致病性毒株HA(H5、H7)裂解位点附近插入多个碱性氨基酸,能够被宿主细胞中普遍存在的弗林蛋白酶(furin)所识别、裂解,从而增强病毒的复制能力^[4]。

(2)RNA聚合酶变异:流感病毒RNA聚合酶由碱性聚合酶1(basic polymerase 1, PB1)、碱性聚合酶2(basic polymerase 2, PB2)、酸性聚合酶(acidic polymerase, PA)3个亚基组成,是影响病毒毒力与宿主适应性的重要因素。PB1基因第二个可读框编码PB1-F2蛋白,该蛋白能够诱导细胞凋亡、抑制宿主早期免疫应答以及提高继发细菌性肺炎的概率。H1N1和H5N1中PB1-F2 N66S突变可延迟宿主体内干扰素的激活并加重肺部免疫病理损伤,是导致这两种流感高病死率的原因之一。PB2中E627K和D701N突变是禽流感病毒跨种属感染哺乳动物的重要因素,多项动物实验提示这些突变能够增强H5N1、H7N7和H7N9的毒力与宿主适应性。PA具有核酸内切酶活性,参与流感病毒起始转录的“CAP-snatching”过程。反向遗传实验发现其多个突变位点与各型流感病毒聚合酶活性提高有关,如I550L(H1N1pdm09)、N409S(H7N9)、G631S(H5N1)、K338R(乙型流感病毒)等^[5]。

(3)耐药相关变异:基质蛋白2(matrix protein 2, M2)S31N和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)H275Y是两个常见的耐药突变,分别导致流感病毒对金刚烷

基金项目:“十三五”国家科技重大专项基金资助项目(2017ZX10103008)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院检验科、浙江省临床体外诊断技术研究重点实验室

通讯作者:陈瑜,主任医师,博士生导师,电子信箱:chenyuzy@zju.edu.cn

类和神经氨酸酶抑制剂 (neuraminidase inhibitors, NAIs) 的敏感度下降。H3N2 和 H1N1pdm09 流感病毒对金刚烷类耐药率 >99%。自 H1N1pdm09 流感病毒取代 NAIs 耐药的季节性 H1N1 流感病毒进入全球流行之后,目前 NAIs 耐药率 <2%,然而仍有少部分耐药毒株在社区散发流行的情况报道。另外,免疫功能低下患者在长期抗病毒治疗过程中易出现耐药突变,可致预后不佳。H7N9 禽流感患者治疗过程中可出现继发性耐药(如 R292K),导致病毒载量再次上升,疾病进展^[3]。印度一项最新的研究显示,27.3% 感染 H1N1pdm09 死亡病例中检测到 H275Y 耐药突变株,而轻症病例中未发现该突变^[6]。由此可见,耐药突变对流感疾病重症化及不良预后的影响值得重视。

(4) 病毒细菌共感染:流感感染后肺上皮细胞坏死脱落,呼吸道物理屏障受损,鼻咽部的定植菌得以进入肺部引发二重感染。Li 等^[7]发现甲型流感病毒表面蛋白 NA 能够激活生长转换因子(transforming growth factor- β , TGF- β)进而上调宿主细胞表面纤连蛋白、整合素等黏附受体表达,使得细菌得以大量附着于呼吸道表面,随后增殖播散,进一步加重肺部感染。流感侵袭后,损伤的宿主细胞在修复过程中还可表达亚乙基化聚糖(asialylated glycans)、 $\alpha 5\beta 1$ 整合蛋白等顶端受体,为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等细菌提供结合位点^[8]。此外,流感病毒能够影响宿主对细菌的固有免疫应答。研究发现机体在流感感染早期产生的 I 型干扰素可抑制吞噬细胞识别与杀伤细菌,同时还可降低辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)及白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、IL-2、IL-23 对细菌的清除作用^[9]。近年来,细菌共感染在流感重症患者中的发生率有所上升,是死亡相关的独立危险因素,其中检出率位列前五的分别为肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、曲霉菌和流感嗜血杆菌^[10]。

2. 宿主因素

(1) 免疫反应:流感病毒入侵后被机体固有免疫系统所识别,进而激活下游信号通路,释放一系列促炎性细胞因子及趋化因子引发免疫应答。这些促炎因子随即招募中性粒细胞、单核-吞噬细胞、淋巴细胞等到达感染部位以对抗流感病毒。大量免疫细胞浸润可造成组织损伤与器官功能障碍,通常在随后得以修复。然而,部分患者体内过激的免疫反应,如“细胞因子风暴”,将导致严重的免疫病理损伤。流

感重症病例中可观察到单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、 γ 干扰素诱导单核因子(monokine induced by γ interferon, MIG)、巨噬细胞炎性蛋白-1 β (macrophage inflammatory proteins, MIP-1 β)、 γ 干扰素诱导蛋白-10(interferon γ -inducible protein-10, IP-10)、IL-6、IL-8、IL-10、等炎性因子水平显著升高。此外,大量细胞/趋化因子溢入循环系统可引发全身性反应,如脓毒血症甚至多脏器衰竭^[11]。

(2) 遗传易感性:近来,研究人员通过高通量测序筛选出许多与流感重症化相关的宿主基因。干扰素诱导的跨膜蛋白 3(interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3)是一直以来的研究热点,其单核苷酸多态性位点 rs12252-C 可使该蛋白截短从而削弱机体抑制病毒复制的能力。有研究者对 IFITM3rs12252 与流感相关的文献进行 Meta 分析发现,T > C 突变可增加流感感染风险(重症流感:OR = 1.69, 95% CI: 1.23 ~ 2.33, $P = 0.001$; 轻症流感:OR = 1.46, 95% CI: 1.13 ~ 1.87, $P = 0.004$)。此外,该基因的多态性是白种人轻、重症流感和东亚人流感重症化的危险因素^[12]。Lee 等^[13]发现 IFITM3rs12252 CC 基因型、Toll 样受体 3(toll-like receptors 3, TLR3)rs5743313 CC 基因型、衰变加速因子(decay-accelerating factor, CD55)rs2564978 TT 基因型与流感病死率升高相关。其中,同时携带 IFITM3 CC 基因型和 TLR3 CC 基因型患者的死亡风险升高近 10 倍。Chen 等^[14]通过全基因关联分析发现,rs4820294/rs2899292 GG 单体型与半乳糖凝集素基因(lectin galactoside-binding soluble 1, LGALS1) mRNA 高表达有关,是 H7N9 感染的潜在保护因素。此外,在小规模研究中也发现了相关易感基因,有的能够影响病毒复制,如 TMPRSS2(rs2070788)、SERPINE1(rs6092);有的参与了先天免疫调控,如 IL-1A(rs17561)、IL-1B(rs1143627)、IL-10(592C、1082A)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)(238A、308G)、干扰素调节因子-7(interferon regulatory factor-7, IRF-7)杂合复合突变等^[15]。

二、治疗研究进展

1. 抗病毒治疗

(1) 用于临床的抗病毒药物:目前临床上广泛使用的抗病毒药物是 NAIs,其以 NA 为靶点阻止子代病毒释放,对甲、乙型流感病毒均有效。一项针对

H1N1pdm09 住院患者的 Meta 分析显示,与未接受抗病毒治疗比较,NAIs 治疗组的死亡风险下降;与延迟治疗比较,早期治疗(发病 48h 内)可显著降低病死率^[16]。对重症流感来说,早期治疗能够降低 ICU 病死率,且在发病 5 天内予以 NAIs 治疗仍可从中获益。目前,重症流感抗病毒治疗的最佳持续时间及剂量仍存在争议,普通流感 NAIs 推荐疗程为 5 天,而有关重症病例的临床数据有限。有研究显示重症患者的病毒排毒时间延长,提示抗病毒时间可能需要加长^[17]。一项不同剂量奥司他韦治疗重症流感的多中心研究显示,双倍剂量组与标准剂量组在病毒清除率、重症监护时长、机械通气时长及病死率方面比较无明显优势^[18]。结合上述研究及专家共识,重症流感应尽早开始抗病毒治疗,其疗程可依据临床症状及病毒清除情况予适当延长,高剂量 NAIs 可能无法提供额外的临床效益。NAIs 主要包括 4 类:①扎那米韦(zanamivir)为吸入制剂,是首个批准使用的 NAIs;②奥司他韦(oseltamivir)为口服给药,是目前临床上一线抗流感药物;③帕拉米韦(peramivir)为静脉给药,主要用于重症流感或无法胃肠给药患者的治疗;④拉尼米韦(laninamivir)为吸入制剂,目前仅在日本批准用于临床^[3]。

金刚烷胺(amantadine)和金刚乙胺(rimantadine)属于 M2 离子通道阻滞剂,能够阻止甲型流感病毒 RNA 进入宿主细胞核进行复制转录。金刚烷类对乙型流感病毒无效,目前流行的甲型流感病毒对其耐药率 >99%,故不推荐单独使用。阿比朵尔(arbidol)可抑制流感病毒复制早期的膜融合以阻止病毒进入宿主细胞,另外它也具有一定免疫调节功能,目前主要在俄罗斯用于流感的治疗^[19]。

(2)研究中的抗病毒药物:以流感病毒感染不同阶段为靶标的新药物正处于研发或临床试验阶段,有望在不久的将来为治疗重症流感提供有效途径。DAS181(fludase)是一种唾液酸酶重组蛋白,能够裂解宿主细胞表面唾液酸受体以阻碍病毒吸附,对 H1N1pdm09、H5N1 以及奥司他韦耐药株等均具有抑制活性。II 期临床试验示 DAS181 可显著降低患者体内病毒载量并缩短排毒时间^[20]。硝唑尼特(nitazoxanide)最初用于寄生虫病的治疗,近年来研究发现其能够阻止流感病毒表面蛋白 HA 的成熟从而抑制病毒复制。该药在体外实验中可与 NAIs 协同作用于耐药毒株。II b/III 期临床试验发现硝唑尼特可缩短患者流感样症状持续时间^[21]。VX-787 是一种仅针

对甲型流感病毒 PB2 帽子结合位点的抑制剂,可以阻碍病毒核酸转录。临床研究示该药能有效缩短流感病毒排毒时间和症状持续时间,减轻疾病严重程度^[19]。Baloxavir marboxil(S-033188)可抑制流感病毒 PA 亚基核酸内切酶活性以抑制病毒转录与复制。近期公布的 III 期临床试验显示该药治疗组流感样症状缓解时间较安慰剂组显著缩短,病毒效价下降速度较奥司他韦治疗组快。另一项针对重症流感高危人群的 III 期临床试验正在进行中(NCT02949011)^[22]。VIS410 是一种靶向 HA 的单克隆抗体,其在小鼠实验中可有效改善肺部 H7N9 的清除,限制病毒扩散进而减轻急性肺损伤,在重症流感中具有一定治疗前景。目前一项有关 VIS410 与奥司他韦在需要给氧治疗的 H1N1pdm09 流感患者中的疗效评估正在开展(NCT03040141)^[23]。

2. 免疫调节治疗

(1)用于临床的免疫调节剂:糖皮质激素作为常见的免疫抑制剂用于治疗重症流感,但目前对其临床疗效评价褒贬不一。有研究认为糖皮质激素可以改善临床症状,但大多数研究显示它似乎并没有带来太多益处。Yang 等^[24]对已发表的 19 项临床研究分析发现,糖皮质激素治疗与流感患者机械通气和重症监护时间延长、继发感染概率增加以及病死率升高有关。H7N9 感染合并肺炎的研究显示,高剂量糖皮质激素组(>150mg/d 甲泼尼龙或其他等剂量激素)患者 30 天及 60 天病死率高于对照组,且病毒排毒时间延长;而中低剂量糖皮质激素组(25~150mg/d 甲泼尼龙或其他等剂量激素)与对照组比较差异无统计学意义^[25]。另一项回顾性分析显示^[26],在合并肺炎且 PaO₂/FaO₂ < 300mmHg 的 H1N1pdm09 流感患者中,中、低剂量糖皮质激素可降低 30 天及 60 天死亡风险。糖皮质激素主要用于重症流感的治疗且目前有关研究多为回顾性分析,故存在一定偏倚,如患者基础情况、治疗起始时机、激素种类及剂量等。De-laney 等^[27]对 607 例重症 H1N1pdm09 流感患者研究发现,糖皮质激素治疗会增加病死率(OR = 1.82, 95% CI: 1.21 ~ 2.74, P = 0.004),而经过统计模型控制时依性混杂后该差异消失(OR = 0.96, 95% CI: 0.28 ~ 3.28, P = 0.950)。因此,进一步研究需扩大样本量,控制基线与混杂因素,为糖皮质激素在重症患者中的临床应用提供科学依据。静脉免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)具有调理吞噬和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)作用,常用

于严重急性呼吸综合征(SARS)、中东呼吸综合征(MERS)、埃博拉病毒病等重症感染性疾病的治疗,也应用于重症流感。香港一项随机对照研究表明,H1N1pdm09感染的重症患者发病5天内予以超免疫球蛋白(H-IVIg)治疗可有效降低病毒载量及患者病死率。

(2)研究中的免疫调节剂:现有的免疫调节剂在重症流感中也可起到一定辅助作用。核素受体超家族中的过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)具有 α 、 β 和 γ 3种亚型,最初用于脂质与葡萄糖代谢的调节,近年来发现其具有炎症抑制作用。动物实验发现,PPAR- α 激动剂如吉非贝齐和PPAR- γ 激动剂,如噻唑二酮类和黄酮类异甘草素,可下调流感感染小鼠肺部细胞/趋化因子表达水平,提高存活率。鞘氨醇-1-磷酸1亚型(sphingosine-1-phosphate 1, S1P1)是一类参与固有免疫应答的重要信号分子。H1N1pdm09感染雪貂实验发现,S1P1受体激动剂可减轻流感症状和肺部免疫病理损伤,且与奥司他韦联用效果更为显著。各类非甾体类抗炎药也被证实在流感感染中起到免疫调节作用。尼美舒利可抑制H5N1禽流感病毒复制以及受感染细胞中的炎症反应。塞来昔布、美沙拉嗪与扎那米韦的三联疗法可降低H5N1感染小鼠体内炎症因子水平,提高存活率。大环内酯类抗生素除了抗菌作用以外,还可下调体内炎症因子水平,抑制信号转导,以及调节免疫细胞功能。一项多中心研究显示,接受奥司他韦-阿奇霉素联合治疗的患者血浆中IL-6、IL-8、IL-17、IL-18、MIG和C反应蛋白水平显著降低,同时体外实验也证实联合给药可有效降低IL-6和IL-8水平,而病毒载量下降趋势比较差异无统计学意义。此外,还有一些抗氧化剂、抗TNF制剂、他汀类药物及中草药在体外实验中表现出一定潜在免疫调节能力,它们在重症流感中的疗效有待进一步临床验证。

综上所述,流感病毒可造成每年的季节性流行和多次暴发流行,特别是重症化的流感仍是当前临床面临的棘手问题。充分认识流感病毒与宿主因素在疾病重症化中的机制,从监测病毒变异、控制细菌共感染、干预免疫调控、识别宿主易感基因等多方面着手,对防治重症流感具有重要指导意义。目前,靶向流感病毒感染不同阶段的抗病毒药物,以及现有免疫调节剂在重症流感中的免疫调控作用的研究均取得较大进展。今后仍需进一步开展相关临床验证,积极探索

流感重症化机制并予以针对性治疗,为应对重症流感提供最优策略。

参考文献

- 1 Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, *et al.* Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285-1300
- 2 Chan PK, Lee N, Joynt GM, *et al.* Clinical and virological course of infection with haemagglutinin D222G mutant strain of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus [J]. *J Clin Virol*, 2011, 50(4): 320-324
- 3 Paules C, Subbarao K. Influenza [J]. *Lancet*, 2017, 390(10095): 697-708
- 4 Nao N, Yamagishi J, Miyamoto H, *et al.* Genetic predisposition to acquire a polybasic cleavage site for highly pathogenic avian influenza virus hemagglutinin [J]. *MBio*, 2017, 8(1): e02298-e02216
- 5 Rodriguez-Frandsen A, Alfonso R, Nieto A. Influenza virus polymerase: functions on host range, inhibition of cellular response to infection and pathogenicity [J]. *Virus Res*, 2015, 209: 23-38
- 6 Tandel K, Sharma S, Dash PK, *et al.* Oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) pdm09 virus associated with high case fatality, India 2015 [J]. *J Med Virol*, 2018, 90(5): 836-843
- 7 Li N, Ren A, Wang X, *et al.* Influenza viral neuraminidase primes bacterial coinfection through TGF- β -mediated expression of host cell receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(1): 238-243
- 8 McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12: 252-262
- 9 Jia L, Xie J, Zhao J, *et al.* Mechanisms of severe mortality-associated bacterial co-infections following influenza virus infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 338
- 10 Martin-Loeches I, J Schultz M, Vincent J, *et al.* Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(1): 48-58
- 11 Betakova T, Kostrabova A, Lachova V, *et al.* Cytokines induced during influenza virus infection [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(18): 2616-2622
- 12 Prabhu SS, Chakraborty TT, Kumar N, *et al.* Association between IFITM3 rs12252 polymorphism and influenza susceptibility and severity: a Meta-analysis [J]. *Gene*, 2018, 674: 70-79
- 13 Lee N, Cao B, Ke C, *et al.* IFITM3, TLR3, and CD55 gene SNPs and cumulative genetic risks for severe outcomes in Chinese patients with H7N9/H1N1pdm09 influenza [J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(1): 97-104
- 14 Chen Y, Zhou J, Cheng Z, *et al.* Functional variants regulating LGALS1 (Galectin 1) expression affect human susceptibility to influenza A (H7N9) [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 8517
- 15 Ciancanelli MJ, Abel L, Zhang SY, *et al.* Host genetics of severe influenza: from mouse Mx1 to human IRF7 [J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 38: 109-120
- 16 Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, *et al.* Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a Meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(5): 395-404

(下转第108页)

展,但还需要进一步研究证实。

参考文献

- 1 Wang H, Wolock TM, Carter A, *et al.* Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980 – 2015: the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *The Lancet HIV*, 2016, 3(8): e361 – e387
- 2 Borjabad A, Morgello S, Chao W, *et al.* Significant effects of antiretroviral therapy on global gene expression in brain tissues of patients with HIV – 1 – associated neurocognitive disorders[J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(9): e1002213
- 3 Sakoda ME, Fazeli PL, Ellis RJ, *et al.* Higher cystatin C levels are associated with neurocognitive impairment in older HIV + adults[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 74(3):243 – 249
- 4 Williams DW, Veenstra M, Gaskill PJ, *et al.* Monocytes mediate HIV neuropathogenesis: mechanisms that contribute to HIV associated neurocognitive disorders[J]. *Current HIV Res*, 2014, 12(2):85 – 96
- 5 Cantres Rosario, Yisel M, Hernandez, *et al.* Interacting partners of macrophage – secreted cathepsin B contribute to HIV – induced neuronal apoptosis[J]. *Aids*, 2015, 29(16):2081 – 2092
- 6 Enrique López, Steiner AJ, Smith K, *et al.* Diagnostic utility of the HIV dementia scale and the international HIV dementia scale in screening for HIV – associated neurocognitive disorders among Spanish – speaking adults [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2017, 24(6):1 – 10
- 7 Xu H, Ding S, Hu X, *et al.* Reduced efficiency of functional brain network underlying intellectual decline in patients with low – grade glioma[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 543:27 – 31
- 8 杨馨,杨峥嵘. HIV 相关神经认知功能障碍的研究进展[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2016, 43(5):333 – 337
- 9 聂静敏,蔡卫平,郭朋乐,等. 人类免疫缺陷病毒相关神经认知障碍的发病机制及治疗进展[J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(4):251 – 253
- 10 Fields JA, Serger E, Campos S, *et al.* HIV alters neuronal mitochondrial fission/fusion in the brain during HIV – associated neurocognitive disorders[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 86:154 – 169
- 11 Calcagno A, Di PG, Bonora S. Treating HIV infection in the central nervous system[J]. *Drugs*, 2017, 77(2):145 – 157
- 12 Sohrab SS, Suhail M, Ali A, *et al.* Consequence of HIV and HCV co – infection on host immune response, persistence and current treatment options[J]. *Virusdisease*, 2018, 29(5):19 – 26
- 13 Reddy PVB, Gandhi N, Samikkannu T, *et al.* HIV – 1 gp120 induces antioxidant response element – mediated expression in primary astrocytes: role in HIV associated neurocognitive disorder[J]. *Neurochemi Inte*, 2012, 61(5):807 – 814
- 14 Antinori A, Arendt G, Becker JT, *et al.* Updated research nosology for HIV – associated neurocognitive disorders[J]. *Neurology*, 2016, 13(11):1789 – 1799
- 15 Reddy VY, Zhang QY, Weiss SJ. Pericellular mobilization of the tissue – destructive cysteine proteinases, cathepsins B, L, and S, by human monocyte – derived macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(9):3849 – 3853
- 16 Xu J, Wang H, Ding K, *et al.* Inhibition of cathepsin S produces neuroprotective effects after traumatic brain injury in mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 1:187873
- 17 Lecaille F, Kaleta J, Brömme D. Human and parasitic papain – like cysteine proteases: their role in physiology and pathology and recent developments in inhibitor design [J]. *Chem Rev*, 2002, 102(12):4459 – 4488
- 18 Laspiur JP, Anderson ER, Ciborowski P, *et al.* CSF proteomic fingerprints for HIV – associated cognitive impairment [J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 192(1):157 – 170
- 19 Luthra K. Antiviral activity of cystatin C against HIV [J]. *Indian J Med Res*, 2015, 141(4):383 – 384
- 20 Kazmierski WM, Kenakin TP, Gudmundsson KS. Peptide, peptidomimetic and small – molecule drug discovery targeting HIV – 1 Host – cell attachment and entry through gp120, gp41, CCR5 and CXCR4 [J]. *Chem Biol Drug Design*, 2010, 67(1):13 – 26
- 21 (收稿日期:2018 – 11 – 30)
- 22 (修回日期:2018 – 12 – 27)
- 23 (上接第 8 页)
- 17 Hu Y, Lu S, Song Z, *et al.* Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance [J]. *Lancet*, 2013, 381(9885):2273 – 2279
- 18 South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2013, 346:f3039
- 19 Hussain M, Galvin H, Haw TY, *et al.* Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management [J]. *Infect Drug Resist*, 2017, 10:121 – 134
- 20 Moss RB, Hansen C, Sanders RL, *et al.* A phase II study of DAS181, a novel host directed antiviral for the treatment of influenza infection [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(12):1844 – 1851
- 21 Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, *et al.* Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double – blind, randomised, placebo – controlled, phase 2b/3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(7):609 – 618
- 22 Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, *et al.* Baloxavir Marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10):913 – 923
- 23 Baranovich T, Jones JC, Russier M, *et al.* The hemagglutinin stem – binding monoclonal antibody VIS410 controls influenza virus – induced acute respiratory distress syndrome [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(4):2118 – 2131
- 24 Yang JW, Fan LC, Miao XY, *et al.* Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and Meta – analysis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(10):956 – 963
- 25 Cao B, Gao H, Zhou B, *et al.* Adjuvant corticosteroid treatment in adults with influenza A (H7N9) viral pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(6):e318 – e328
- 26 Li H, Yang S, Gu L, *et al.* Effect of low – to – moderate – dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A (H1N1) pdm09 viral pneumonia [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, 11(4):345 – 354
- 27 Delaney JW, Pinto R, Long J, *et al.* The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A (H1N1) pdm09 – related critical illness [J]. *Crit Care*, 2016, 20:75
- 28 (收稿日期:2019 – 02 – 16)
- 29 (修回日期:2019 – 02 – 22)