

重型/危重型新型冠状病毒肺炎 关键治疗技术研究进展

潘彤彤 陈永平*

(温州医科大学附属第一医院感染内科 浙江省慢性肝病重症化精准诊治与转化重点实验室

温州医科大学肝病研究所 温州 325035)

摘要 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引发的肺炎疫情严重威胁广大人民群众身体健康和生命安全,对我国的经济发展和社会稳定产生重大影响。由于新型冠状病毒的传染性强、传播速度快、致死率较高,且尚无有效疫苗和药物来防治,少数患者迅速进展为重型、危重型甚至死亡。如何精准抗 SARS-CoV-2、阻断新冠肺炎进展并改善患者预后是当下医药卫生界的研究热点。主要围绕重型、危重型新冠肺炎最新治疗手段研究进展进行综述。

关键词 SARS-CoV-2 抗病毒药 人工肝治疗 细胞免疫疗法 肠道微生态

中图分类号 Q78

2019年12月,我国湖北省武汉市发现多起不明原因的肺炎病例。2020年1月8日初步确认了此次肺炎疫情是由一种新型冠状病毒感染引起。2月11日,国际病毒分类委员会正式将该病毒命名为“SARS-CoV-2”,并将其感染的肺炎命名为“COVID-19”。SARS-CoV-2传播速度和确诊病例数远超2003年的SARS事件。目前研究表明多数SARS-CoV-2感染患者预后良好,但少数患者病情危重,甚至死亡(病死率约13%)。危重型约占15%,多为老年人、有基础病者及肥胖者^[1]。COVID-19目前尚无有效疫苗和药物来防治,如何提高重型、危重型患者的生存率并改善预后仍是一大难题。本文对目前重型及危重型COVID-19关键治疗技术的研发情况进行总结和展望。

1 抗病毒药物研究进展

冠状病毒(Coronavirus, Cov)基因组序列大体上为“5'-ORF1a-ORF1b-S-E-M-N-3' ployA尾”。其中ORF1a编码木瓜蛋白酶样蛋白酶(Papain-like protease, PLpro)和3C样蛋白酶(Coronavirus main proteinase, 3CLpro), ORF1b编码多聚蛋白质(pp1a和pp1ab),经PLpro和3CLpro切割后产生RNA依赖性RNA聚合酶(RNA-

dependent RNA polymerase, RdRp)和解螺旋酶(Helicase)以参与病毒的转录和复制。病毒结构相关蛋白包括刺突糖蛋白(spike glycoprotein, S)、包膜蛋白(envelope protein, E)、膜糖蛋白(membrane protein, M)和核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, N),其中冠状病毒依靠其刺突蛋白(S蛋白)与宿主细胞表面受体结合而入侵细胞^[2]。

1.1 针对病毒外壳表面刺突糖蛋白(S蛋白)

S蛋白是一种I型跨膜蛋白,可介导病毒感染宿主细胞,是所有CoV共有的蛋白。S蛋白由S1和S2两个亚基组成。S1亚基通过其受体结合域(RBD)与细胞受体(血管紧张素转换酶2, ACE2)结合,随后S2亚基发生构象改变,使融合肽插入宿主细胞膜。S2亚基中的七肽重复序列1(HR1)区域形成同源三聚体配体,其表面三个高度保守疏水凹槽可与七肽重复序列2(HR2)结合,形成六螺旋(6-HB)核心结构,促进病毒膜和细胞膜紧密融合促进病毒进入细胞。本次疫情发生后的极短时间内,我国科研人员通过对SARS-CoV-2 S蛋白结构进行模拟计算,发现其RBD区与SARS病毒的RBD区域结构具有73.5%的相同序列。虽与SARS相比, SARS-CoV-2 S蛋白RBD中的四个用于与宿主细胞ACE2蛋白结合的关键氨基酸发生了改变,但与ACE2蛋白仍具备很强的结合自由能(-50.6 kcal/mol)^[3]。可

收稿日期:2020-02-07 修回日期:2020-02-15

**通讯作者,电子邮箱:13505777281@163.com

见,以 SARS 突刺蛋白为药物靶标设计 SARS-CoV-2 抑制剂可能效果不佳,但瞄准人细胞表面受体 ACE2 蛋白进行新药开发有望得到理想的抗 SARS-CoV-2 药物。

1.2 针对病毒内的关键酶

目前已在临床广泛使用的 CoV 抑制剂主要靶点是 3CLpro 和 RdRp^[4]。

针对 3CLpro:CoV 基因组编码的 3CLpro 是参与多肽翻译的蛋白酶,负责将宿主细胞内的病毒 RNA 翻译成蛋白以产生新一代病毒。饶子和院士/杨海涛教授团队在疫情发生后快速表达了 SARS-CoV-2 的 3CLs 水解酶(Mpro)并获得高分辨率晶体结构,并在此基础上综合利用计算机虚拟筛选和酶学测试技术,对已上市药物和自建的多种实体“化合物数据库”进行药物筛选,率先发现了包括茚地那韦、沙奎那韦和洛匹那韦等 30 种可能对 SARS-CoV-2 有效的治疗药物,为当前 COVID-19 临床治疗提供了用药参考。其中洛匹那韦是一种用于治疗 HIV 感染的蛋白酶抑制剂,通常以利托那韦增强型(洛匹那韦-利托那韦,即克力芝)的形式用于临床。洛匹那韦、克力芝在感染 MERS-CoV 的非人灵长类动物和 SARS 患者的非随机试验中均具有抗 CoV 活性^[5],提示其或可用于治疗 COVID-19,但要注意克力芝相关腹泻、恶心、呕吐、肝功能损害等不良反应,并关注其与其它药物的相互作用。

针对 RdRp:RdRp 是 CoV 复制-转录复合物的的重要组成部分,参与基因组和亚基因组 RNA 的产生。利巴韦林是一种具有广谱抗病毒活性的鸟苷类似物,其靶点为 RdRp,主要用于呼吸道合胞病毒引起的病毒性肺炎与支气管炎,曾是抗击 SARS 的明星药。利巴韦林是 COVID-19 诊疗方案的推荐抗病毒药,但大剂量使用会造成溶血性贫血、心脏及肝肾功能损害等严重副作用,因而限制了其临床应用。瑞德西韦(Remdesivir, RDV)是吉利德公司研发的一款新型核苷类似物抗病毒药。与克力芝联合 IFN- β 相比, RDV 在体外及动物实验中的抗病毒疗效更优,且是目前唯一能够改善肺组织病理损伤的抗 CoV 药物^[6]。根据新英格兰医学杂志发表的 Remdesivir 2 期临床实验结果,该药长期使用是安全的。更令人振奋的是,该药已经成功帮助美国首例 COVID-19 确诊患者缓解病症^[7],意味着 RDV 可能是最具潜力的抗 SARS-CoV-2 药物。目前 RDV 针对 COVID-19 的临床试验申请已获国家药监局药品审评中心受理,2 月 5 日正式在疫区启动,但研究揭盲仍需两个多月时间。

1.3 基于宿主的固有免疫响应

宿主固有的干扰素(Interferon, IFN)应答是控制病毒感染后复制的关键。IFN- α 是目前临床上抗病毒治疗的常用药,它和病毒感染细胞的特异性受体结合后激活抗病毒蛋白基因,进而合成多种抗病毒蛋白,通过切断核酸、抑制蛋白合成和装配等有效抑制病毒复制。此外,IFN- α 还具有强大的免疫调节功能,能够激活自然杀伤细胞、巨噬细胞等免疫细胞,增强宿主的免疫防御功能。 α -IFN 雾化吸入已被列入 COVID-19 诊疗方案, α -IFN 和 β -IFN 与利巴韦林和(或)克力芝等其他抗病毒药物的组合已被用于治疗 SARS 或 MERS 感染患者,也是目前 COVID-19 治疗的一大探索方向;阿尔比多通过诱导 IFN 生成,激活体内 2,5-寡聚腺苷酸合成酶(2,5'-oligoadenylate synthetase, OAS),特异性抑制蛋白脂质囊膜与宿主细胞膜的接触、黏附和融合,并阻断病毒基因穿入细胞核,从而抑制病毒核算合成,已用于治疗甲、乙型流感病毒引起的上呼吸道感染。李兰娟院士团队发现阿尔比多在体外可有效抑制 CoV 复制及病毒对细胞的病变效应,但未进行动物实验验证。

目前,上述抗病毒药物均已被注册用于抗 COVID-19 治疗的临床试验研究(表 1),且均获批上市,在人体内的代谢特征、使用剂量、潜在疗效和副作用都较为明确。但缺点在于过于广谱,不能针对性治疗 CoV,另外其副作用也不容忽视,其在抗 COVID-19 治疗中的应用价值仍需要经过进一步验证才能最终服务于患者(<http://www.chictr.org.cn>)。

2 人工肝治疗改善细胞因子风暴

Lancet 杂志刊登了 99 例 COVID-19 患者的临床特点研究,发现 SARS-CoV-2 可能主要作用于淋巴细胞,尤其是 T 淋巴细胞。病毒颗粒通过呼吸道粘膜扩散,感染其他细胞,在体内诱发细胞因子风暴(cytokine storm),血浆 IL-2、IL-7、IL-10、G-CSF、IFN- γ 、MCP 等大量产生,导致患者急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)和感染性休克快速进展,最终导致多器官功能衰竭。而即便是幸存下来的患者,也会因过度的免疫反应造成长期的肺损伤和纤维化,进而导致呼吸功能障碍和生活质量下降^[8]。对有高炎症反应的危重患者,第五版诊疗方案指出可考虑使用体外血液净化技术。李兰娟院士创建的李氏人工肝疗法针对细胞因子风暴疗效显著。人工肝系统集成血浆置换、吸附、灌流,血液/血浆滤过等技术,用

表 1 中国临床实验注册中心注册在研的抗 SARS-CoV-2 药物相关项目

Table 1 The clinical trial project of the anti-SARS-CoV-2 drugs registered by the ChiCTR

序号	注册号	注册题目	研究单位
1	ChiCTR2000029638	新型重组高效复合干扰素治疗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)肺炎的多中心临床随机对照研究	四川大学华西医院
2	ChiCTR2000029609	磷酸氯喹治疗 2019 新型冠状病毒肺炎疗效的前瞻性、开放性、多中心临床研究	中山大学附属第五医院
3	ChiCTR2000029603	比较 ASC09/利托那韦复方片和洛匹那韦/利托那韦(克力芝)对于新型冠状病毒肺炎确诊病例的疗效及安全性的随机、开放、多中心的临床研究	浙江大学医学院附属第一医院
4	ChiCTR2000029600	法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎患者的安全性和有效性的临床研究	深圳市第三人民医院
5	ChiCTR2000029580	芦可替尼联合输注间充质干细胞治疗重症新型冠状病毒肺炎患者的前瞻性、单盲、随机对照临床研究	华中科技大学同济医学院附属同济医院
6	ChiCTR2000029559	羟氯喹对新型冠状病毒肺炎的治疗疗效研究	武汉大学人民医院
7	ChiCTR2000029548	巴洛沙韦酯、法匹拉韦对比洛匹那韦/利托那韦(克力芝)在新型冠状病毒肺炎患者中的疗效和安全性的随机、对照临床研究	浙江大学医学院附属第一医院
8	ChiCTR2000029544	在接受当前抗病毒治疗下仍持续检出病毒阳性的新型冠状病毒肺炎患者中加用巴洛沙韦酯片或法匹拉韦片的疗效和安全性的随机、对照临床研究	浙江大学医学院附属第一医院
9	ChiCTR2000029542	氯喹对 2019 新型冠状病毒肺炎的临床疗效评价	中山大学孙逸仙纪念医院
10	ChiCTR2000029541	达芦那韦/考比司他或洛匹那韦/利托那韦片联合胸腺肽 $\alpha 1$ 联合治疗新型冠状病毒肺炎的随机、开放、对照临床研究	武汉大学中南医院
11	ChiCTR2000029539	洛匹那韦/利托那韦治疗武汉新型冠状病毒肺炎轻症患者的疗效和安全性随机、开放、对照的研究	华中科技大学同济医学院附属同济医院
12	ChiCTR2000029468	洛匹那韦/利托那韦(LPV/r) + 恩曲他滨(FTC)/丙酚替诺福韦(TAF)用于治疗 2019 新型冠状病毒肺炎的临床研究	四川省医学科学院·四川省人民医院急诊医学与灾难医学研究所

于清除炎症介质、内毒素及中小分子有毒有害物质,补充白蛋白、凝血因子等有益物质,调节水电解质、酸碱平衡,进而有效阻断炎症风暴、减轻肺部炎症、改善呼吸功能,并有助于恢复机体免疫和代谢稳态、改善肝肾等多脏器功能。研究表明,人工肝疗法对乙型肝炎病毒导致的炎症因子风暴的治疗安全有效,并显著改善肝功能^[9]。利用人工肝系统治疗重型、危重型 COVID-19 不失为一种有益的选择。

3 细胞免疫疗法为重型、危重型 COVID-19 治疗提供新思路

国家卫生健康委目前正在积极推进细胞免疫疗法在新型冠状病毒肺炎重型治疗方面的临床疗效研究。间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSC)疗法是将健康的干细胞移植到患者体内以修复病变细胞并重建正常细胞和组织。MSC 具有双向免疫调节功能,一方面可通过抑制 TNF- α 等促炎因子的分泌抑制病毒导致的机体过度免疫应答反应,并抑制或禁止 T 细胞反

应来预防和细胞因子风暴的产生;另一方面可通过趋化作用,显著激活调节性巨噬细胞、嗜中性粒细胞、自然杀伤细胞、树突细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等免疫细胞的机能,提高免疫应答的针对性并抵抗败血症^[10]。此外,MSC 具有自我更新和多向分化的功能,可在肺部受损部位定向分化并产生功能细胞以发挥修复功能。通过上述机制,MSC 可保护病毒感染导致的受损肺支气管上皮细胞和内皮细胞免于凋亡,并稳定肺微血管和肺泡上皮细胞屏障,改善肺部微环境,最终发挥增强机体免疫力、缓解肺炎、抗继发性感染、减轻 ARDS 及抗肺纤维化的功效。值得一提的是,MSC 具有先天性低免疫原性,进入人体不会诱发排异反应,安全性较高。临床研究发现 MSC 对于 H7N9 重型患者的肺部感染、炎症反应、肺纤维化有较好的效果。目前,全国已有四个获批的“干细胞治疗 COVID-19”应急科技攻关项目(表 2),其来源广泛,包括造血干细胞、脐带血间充质干细胞等。

表2 中国临床实验注册中心注册在研的干细胞治疗 COVID-19 相关项目

Table 2 The clinical trial project of the stem cell therapies for COVID-19 registered by the ChiCTR

序号	注册号	注册题目	研究单位
1	ChiCTR2000029606	宫血干细胞治疗新型冠状病毒肺炎急性肺损伤(肺炎)的临床研究	浙江大学医学院附属第一医院
2	ChiCTR2000029580	芦可替尼联合输注间充质干细胞治疗重症新型冠状病毒肺炎患者的前瞻性、单盲、随机对照临床研究	华中科技大学同济医学院附属同济医院
3	ChiCTR2000029572	脐带血单个核细胞治疗重症及危重症新型冠状病毒肺炎的安全性和有效性研究:随机临床对照试验	襄阳市第一人民医院
4	ChiCTR2000029569	脐带间充干细胞条件培养基治疗重症及危重症新型冠状病毒肺炎的安全性和有效性研究:随机对照临床试验	襄阳市第一人民医院

除了干细胞移植,自然杀伤细胞(Natural killer cell,NK)疗法在重型、危重型 COVID-19 治疗中也具有应用潜力。NK 细胞在抗病毒感染的第二道防线中占有重要地位。在病毒感染初期,NK 细胞主要通过自然杀伤来控制病毒感染;在机体产生了针对病毒抗原的特异性抗体后,NK 细胞还可通过 ADCC、分泌穿孔素等来杀伤感染的靶细胞,从而达到清除病毒的目的^[11]。中国科学院微生物研究所方敏课题组利用动物模型研究了 NK 细胞抗流感病毒的应用价值^[12]。NK 细胞治疗有诸多优势:(1)异体 NK 细胞不会引起移植物抗宿主病;(2)NK 细胞治疗不分泌炎症因子从而避免细胞因子释放综合症发生;(3)NK 细胞具备多种病毒杀伤途径,如执行细胞脱粒、激活凋亡途径和介导 ADCC 功能;(4)NK 细胞在体内存活周期短,不易产生长期的毒副作用^[13]。自体或异体 NK 细胞体外扩增后回输辅助治疗癌症已在日本、台湾等地临床上广泛应用,证明了其安全性和有效性。2020 年 1 月 29 日,Sorrento 制药公司与 Celularity 细胞治疗公司联合宣布启动临床合作,将名为 CYNK-001 的 NK 细胞疗法扩展用于治疗 and 预防冠状病毒感染,尤其是 SARS-CoV-2。目前温州医科大学附属第一医院已准备开展 NK 细胞输注治疗重型及危重型 COVID-19 的临床研究。

4 肠道微生态疗法应用改善预后

李兰娟院士救治 H7N9 重型患者时提出“四抗二平衡”理论:先抗病毒,再抗休克,第三是抗低氧血症以及多器官功能衰竭,第四是抗继发感染。还要两平衡,第一个平衡是维持水电解质酸碱的平衡。第二个就是微生态的平衡。肠-肺轴以及黏膜免疫系统将病毒感染对肺部与肠道的影响联系起来。大量研究表明,呼吸道病毒感染宿主后会起肠道菌群失调,致使致病菌

定植增加,益生菌数量减少。而肠道菌群失调又可降低宿主的抗病毒免疫应答水平,加重病毒感染后造成的肺损伤。此外,肠道菌群还可通过其结构成分或代谢产物等直接作用于病毒,或间接影响机体免疫反应,最终影响病毒的感染结局^[14]。而益生菌可通过调节固有免疫、维持肠壁的完整性、激活适应性免疫应答等方式增强机体的抗病毒能力^[15]。目前 COVID-19 治疗普遍存在抗生素过分应用现象,加上患者饮食不正常等原因导致肠道微生态平衡破坏,进而导致内毒素血症加重病情。建议将肠道微生态制剂的应用贯穿新型肺炎治疗,且剂量应为正常的 2~3 倍。

5 结束语与展望

2019-nCoV 感染肺炎疫情给我国疫情防控工作带来了巨大的挑战和压力。因此,在当前新型冠状病毒感染肺炎确诊病例逐步攀升、疫情不断扩散的关键时刻,在最短时间内研发可用于抗 SARS-CoV-2 感染肺炎药物、攻克重型及危重型 COVID-19 防治关键技术,已成为广大医药科研工作者的任务。本文就 SARS-CoV-2 抗病毒药研发进展和重型、危重型 COVID-19 新诊疗技术应用情况展开讨论。新药研发由于存在研发周期长、风险高、投资大等特点,笔者认为从已上市或处于临床研究阶段的药物中寻找可用于本次疫情的有效抗病毒药或是最佳选择。但临床医生需警惕抗病毒药相关毒副作用并关注药物间的相互作用以酌情调整用药剂量。细胞因子风暴是重型、危重型 COVID-19 患者病情快速进展及预后不良的主要原因,人工肝疗法及细胞免疫疗法均可有效改善炎症,且可有效减少激素使用,避免电解质紊乱、继发感染、消化道出血等副作用,有助于提高患者治愈后的生存质量。虽然细胞免疫疗法为许多束手无策的疑难重病提供新思路,但

其临床应用潜在风险仍有争议。肠道微生态疗法通过增强肠道抗病毒能力、改善内毒素血症显著改善患者预后,并在各类疾病治疗中证明了其安全性和有效性。上述新疗法都为治疗重型及危重型 COVID-19 提供了新策略。目前可于临床上治疗 COVID-19 的特免血浆已成功制备,该消息引发了社会各界的高度关注。在缺乏疫苗和特效治疗药物的前提下,采用特免血浆制品治疗 COVID-19 可能是最有效且最可及的方法,但从康复者体内得到的血清量少、抗体存在时间短,仅可用作个别危重症患者的挽救性治疗。道路虽然曲折,但笔者相信凭借科研人员的努力,集中各方科技资源和科技界的智慧,有望研发出针对 SARS-CoV-2 的特效药物并建立重型、危重型 COVID-19 综合治疗体系,打赢疫情防控这场硬仗。

参考文献

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England) 2020. doi: 10. 1016/s0140-6736 (20) 30183-5.
- [2] Zumla A, Chan Jf, Azhar Ei, et al. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2016, 15:327-347.
- [3] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*, 2020. doi:10. 1007/s11427-020-1637-5.
- [4] Riccio F, Talapatra S, Oxenford S, et al. Development and validation of RdRp Screen, a crystallization screen for viral RNA-dependent RNA polymerases. *Biology Open* 2019, 8. doi: 10. 1242/bio.037663.
- [5] Chu C M, Cheng V C, Hung I F, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 2004, 59:252-256.
- [6] Sheahan T P, Sims A C, Leist S R, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*, 2020, 11:222.
- [7] Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 2020. doi:10. 1056/NEJMoa2001191.
- [8] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* (London, England), 2020. doi:10. 1016/s0140-6736(20)30211-7.
- [9] Hassanein T I, Schade R R, Hepburn I S. Acute-on-chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices. *Current Opinion in Critical Care*, 2011, 17:195-203.
- [10] Plock J A, Schnider J T, Solari M G, et al. Perspectives on the use of mesenchymal stem cells in vascularized composite allotransplantation. *Frontiers in Immunology*, 2013, 4:175.
- [11] Nikzad R, Angelo L S, Aviles-Padilla K, et al. Human natural killer cells mediate adaptive immunity to viral antigens. *Science Immunology*, 2019, 4. doi: 10. 1126/sciimmunol. aat8116.
- [12] Zhou K, Wang J, Li A, et al. Swift and strong NK cell responses protect 129 mice against high-dose influenza virus infection. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md; 1950), 2016, 196:1842-1854.
- [13] Sivori S, Meazza R, Quintarelli C, et al. NK cell-based immunotherapy for hematological malignancies. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(10):1702.
- [14] Groves H T, Cuthbertson L, James P, et al. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9:182.
- [15] Hao Q, Dong B R, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, CD006895. doi: 10. 1002/14651858. CD006895. pub3.

Research Progress of Key Techniques for Severe/Critical Type of Novel Coronavirus Pneumonia

PAN Tong-tong CHEN Yong-ping

(Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University,
Zhejiang Provincial Key Laboratory for Accurate Diagnosis and Treatment of Chronic Liver Diseases,
Hepatology Institute of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

Abstract The pneumonia epidemic caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) seriously threatens the health and life of the general public, and has a major impact on China's economic development and social stability. Because the new coronavirus is highly contagious, spreads fast, and has a high lethality rate, there are no effective vaccines and drugs to prevent and treat it. A small number of patients have developed severe and critical illness or even died. How to accurately resist and block the progression of new coronary pneumonia, and improve the prognosis of patients is the current research hotspot in the medical and health field. This article reviews the recent advances in the latest treatments for pneumonia in severe and critically new coronavirus infections.

Key words SARS-CoV-2 Antiviral agent Artificial extracorporeal liver support Cellular immunotherapy Gut microecology