

利巴韦林注射液体内抗流感病毒作用研究

高荣梅[‡], 李兴琼[‡], 何维英, 蒋建东^{*}, 李玉环^{*}

(中国医学科学院、北京协和医学院医药生物技术研究所, 北京 100050)

摘要: 利巴韦林具有广谱抗病毒活性, 对多种 DNA 或 RNA 病毒体内外都有抑制作用。本文对利巴韦林注射液的体内抗流感病毒活性进行研究, 体外实验采用细胞病变 (CPE) 法研究了利巴韦林注射液对流感病毒甲乙型的活性, 体内实验采用小鼠模型研究了利巴韦林注射液对流感病毒 A/FM/1/47 (H1N1) 鼠肺适应株感染小鼠的保护作用。结果显示, 在体外实验中, 利巴韦林注射液对所检测的 7 种病毒株均有显著的抑制活性; 在体内实验中, 利巴韦林注射液可以显著提高感染小鼠的存活率和平均生活日, 显著改善感染小鼠的肺病变和肺指数。

关键词: 流感病毒; 利巴韦林注射液; 体内抗病毒活性

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 03-0403-05

In vitro and in vivo anti-influenza virus activity of ribavirin injection

GAO Rong-mei[‡], LI Xing-qiong[‡], HE Wei-ying, JIANG Jian-dong^{*}, LI Yu-huan^{*}

(Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Ribavirin is a broad-spectrum inhibitor against several unrelated DNA or RNA viruses *in vitro* and *in vivo*. In this paper the *in vitro* and *in vivo* study of anti-influenza virus activity of ribavirin (RBV) injection had been reported. The *in vitro* antiviral activity of ribavirin injection against influenza virus A and B was studied by CPE. The *in vivo* protective action of ribavirin injection against influenza A/FM/1/47(H1N1) mouse adapted strain infected mouse was studied with mouse model. The results showed ribavirin injection has strong inhibitory activity against 7 virus strains tested *in vitro*. Ribavirin injection could significantly increase virus infected mouse survival rate and survival days and improve lung pathogen and lung index.

Key words: influenza virus; ribavirin injection; *in vitro* and *in vivo* antiviral activity

利巴韦林是嘌呤三氮唑化合物, 为鸟苷、次黄嘌呤核苷类似物, 于 1972 年被合成, 1986 被美国 FDA 批准, 以喷雾吸入治疗流感病毒和呼吸道合胞病毒感染。2001 年被 FDA 批准治疗 HCV, 其与干扰素 α 合用, 可明显增加干扰素 α 治疗丙型肝炎的疗效。利巴韦林具有广谱抗病毒活性, 对多种 RNA 或 DNA 病毒体内外都有抑制作用, 如流感病毒、丙型肝炎病

毒、乙型肝炎及西尼罗脑炎病毒、副流感病毒、麻疹病毒、呼吸道合胞病毒、拉萨热病毒、出血热汉坦病毒、甲型肝炎病毒等 RNA 病毒, 以及疱疹病毒、痘病毒、乙型肝炎病毒等 DNA 病毒^[1,2]。临床上利巴韦林常用于治疗包括流感的病毒性呼吸道感染、丙肝、手足口病、流行性腮腺炎等^[3]。

本研究考察了利巴韦林注射液的体内抗流感病毒活性, 体外实验采用细胞病变 (CPE) 法研究了利巴韦林注射液对流感病毒甲乙型共 7 个病毒株的活性, 体内实验采用小鼠模型研究了利巴韦林注射液对流感病毒 A/FM/1/47 (H1N1) 鼠肺适应株感染小鼠的保护作用。

收稿日期: 2010-01-21.

基金项目: 科技部甲型 H1N1 流感联防联控应急科研项目.

[‡]对论文贡献一致

*通讯作者 Tel: 86-10-63188423, Fax: 86-10-63017302,

E-mail: jiang.jdong@163.com

Tel: 86-10-63010984, Fax: 86-10-63017302,

E-mail: yuhuanlibj@126.com

材料与方法

细胞及病毒 MDCK 细胞 (狗肾细胞) 由本实验室传代保存。流感病毒 A/H1N1 (A/广东罗湖/219/2006), 流感病毒 A/H3N2 (A/汉防/359/95, A/江西东湖/312/2006, A/济防/15/90, A/粤防/243/72), 流感病毒 B (B/济防/13/97, B/深圳/155/2005) 和流感病毒 A/FM/1/47 (H1N1) 鼠肺适应株, 均由中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所提供, 本实验室传代保存。

试验动物 雌性昆明种小鼠, 体重 14~16 g, 购于军事医学科学院实验动物中心, 许可证号: SCXK (军) 2002-018。雌性昆明种小鼠, 体重 14~16 g, 购于中国医学科学院实验动物研究所, 许可证号: SCXK (京) 2004-00013。22.5 LD₅₀ 感染实验所用动物购自中国医学科学院实验动物研究所, 其余实验所用动物均购自军事医学科学院实验动物中心。

主要试剂和受试药物 MEM、新生牛血清 (特级) 及 L-谷氨酰胺均购自 Invitrogen 公司。利巴韦林注射液为焦作药业有限公司生产 (批号 09010922), 达菲 (oseltamivir) 原料药由中国科学院上海药物研究所提供 (批号 20090712)。

细胞毒性实验 取处于指数生长期的 MDCK 细胞铺在 96 孔板上, 细胞数为 2×10^4 /孔。然后给予受试药物, 利巴韦林注射液质量浓度为 0~20 000 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 达菲质量浓度为 0~2 000 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 37 °C 培养 48 h。MDCK 细胞的毒性试验采用 CPE 法。受试药物对细胞半数有毒浓度 (TD₅₀) 采用 Reed & Muench 方法计算。

抗流感病毒活性实验 将 MDCK 细胞接种于 96 孔板 (细胞数 2×10^5 /mL), 待细胞长成单层后感染一定量的病毒 (约 100 TCID₅₀)。37 °C 吸附 2 h 后, 用 MEM 冲洗, 换上含有不同浓度受试物 (0~500 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的维持液, 37 °C、5% CO₂ 孵育, 同时设不含受试药物的病毒对照组和正常细胞对照组。当病毒对照组的细胞病变 (CPE) 达到 4+ 时, 观察并记录各组的 CPE 结果。抗病毒的活性采用 Reed & Muench 方法进行计算。

LD₅₀ 测定方法 试验共分为 6 组 (1×10^{-2} 、 1×10^{-3} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-7}), 每组 6 只小鼠。小鼠均经乙醚麻醉, 用移液器经鼻滴入病毒液 (流感病毒 A/FM/1/47 鼠肺适应株) 40 μL , 每日观察, 共 14 d, 记录各组死亡数, 并用 Reed & Muench 法计算半数致死浓度 LD₅₀。

药物治疗实验 试验分为利巴韦林注射液组,

阳性对照药达菲组, 同时设病毒对照组和正常对照组, 每组 10 只小鼠。小鼠均经乙醚麻醉, 用移液器经鼻滴入病毒液 (流感病毒 A/FM/1/47 鼠肺适应株) 40 μL , 在感染后 2 h 给药。利巴韦林注射液采用腹腔注射, 阳性对照药达菲采取灌胃方式给药, 每日 2 次, 共 7 d。每日观察并记录每组死亡数, 共 2 周, 采用 χ^2 检验比较死亡率, Kaplan-Meier 法分析平均生活日。每批实验同时滴定病毒 LD₅₀。

肺病变、肺指数检测 试验分为利巴韦林注射液组, 阳性对照药达菲组, 同时设病毒对照组和正常对照组, 每组 8 只小鼠。感染后 4 d (1 000 LD₅₀) 或 5 d (22.5 LD₅₀) 处死小鼠, 取出鼠肺, 肉眼判断肺病变程度。0 表示无肺病变, 1~4 为每级递增 25% 的肺病变。每只小鼠称体重 (g) 和肺重 (g), 计算每只小鼠的肺指数 (肺指数 = 肺重/鼠重), 采用 t 检验比较肺指数, 并用 Ridit 法比较肺病变。

鼠肺病毒滴度测定 在感染后 4 d 取小鼠解剖, 无菌取肺, 在低温和无菌条件下分别按每个鼠肺加入 10 倍体积的细胞维持液, 乳钵研磨, 获得匀浆, 冷冻离心 (转速 3 000 r·min⁻¹)。离心后取上清液, 得到鼠肺的 1×10^{-1} 液, 再以细胞维持液作 10 倍稀释, 分别获得每个鼠肺的 1×10^{-2} 、 1×10^{-3} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-7} 和 1×10^{-8} 液。在 MDCK 细胞中滴定上述鼠肺悬液的 TCID₅₀ 值, 计算每组鼠肺的平均 TCID₅₀ 值, 并以 t 检验比较鼠肺病毒滴度结果。

计算公式死亡保护率 (%): 动物给药后与病毒对照组比较计算死亡保护率。死亡保护率 (%) = (病毒对照组死亡率 - 实验组死亡率) / 病毒对照组死亡率 $\times$ 100%。延长生命率 (%): 动物给药后与病毒对照组比较计算生命日延长率。延长生命率 (%) = (实验组平均生活日数 - 病毒对照组平均生活日数) / 病毒对照组平均生活日数 $\times$ 100%。半数有毒剂量 TC₅₀ 和半数有效剂量 IC₅₀ 采用 Reed & Muench 法计算。IC₅₀ = Antilog [A + (50 - B) / (C - B) $\times$ D] (A: log < 50% 累加抑制率的药物浓度; B: < 50% 累加抑制率; C: > 50% 累加抑制率; D: log 稀释倍数)。肺指数 = 肺重/体重; 肺指数抑制率 (%) = (对照组平均肺指数 - 给药组平均肺指数) / 对照组平均肺指数 $\times$ 100%。

结果

1 利巴韦林注射液对 MDCK 细胞的毒性

利巴韦林注射液对 MDCK 细胞的毒性结果见表 1。

2 利巴韦林注射液体外抗流感病毒 A 和 B 活性

体外抗病毒活性结果显示, 利巴韦林注射液体

Table 1 Cytopathic effect of ribavirin (RBV) injection on MDCK cells

Drug	Initial dose/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\text{TC}_{50}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\text{TC}_{0}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
RBV injection	20 000	$4\,648.5 \pm 525.6$	2 500.0
Oseltamivir	2 000	$1\,388.0 \pm 128.0$	500.0

TC_{50} : 50% Toxicity concentration; TC_0 : The maximum concentration with no toxicity

Table 2 *In vitro* anti-influenza virus A and B activities of ribavirin (RBV) injection studied by cytopathic effect (CPE)

Virus strain	Drug	$\text{IC}_{50}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	SI
A/Guangdong Luohu/219/2006	RBV injection	1.49 ± 0.09	3 119.8
	Oseltamivir	5.34 ± 0.91	259.9
A/Jifang/15/90	RBV injection	0.58 ± 0.05	8 014.7
	Oseltamivir	4.25 ± 0.34	326.6
A/Jiangxi Donghu/312/2006	RBV injection	2.66 ± 0.16	1 747.6
	Oseltamivir	0.29 ± 0.02	4 786.2
A/Hanfang/359/95	RBV injection	1.67 ± 0.10	2 783.5
	Oseltamivir	1.16 ± 0.09	1 196.6
A/Yuefang/243/72	RBV injection	28.94 ± 2.31	160.6
	Oseltamivir	0.09 ± 0.00	15 422.2
B/Jifang/13/97	RBV injection	169.8 ± 13.58	27.4
	Oseltamivir	>500	—
B/Shenzhen/155/2005	RBV injection	2.32 ± 0.18	2 003.7
	Oseltamivir	170.4 ± 0	8.1

“—”: No antiviral activity at the maximum concentration with no toxicity; IC_{50} : 50% Inhibitory concentration; SI: Selected Index, $\text{SI} = \text{TC}_{50} / \text{IC}_{50}$

外对流感病毒 A/广东罗湖/219/200、A/济防/15/90、A/汉防/359/95、B/济防/13/97 和 B/深圳/155/2005 的抑制活性明显优于达菲, 但对 A/江西东湖/312/2006 和 A/粤防/243/72 的抑制活性不如达菲 (表 2)。

3 利巴韦林注射液对流感病毒 FM1 感染小鼠的治疗效果

关于 229LD₅₀ 感染组的死亡保护率, 利巴韦林注射液 50 和 25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组与病毒对照组相比差异具有统计学意义; 达菲 20 和 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组与病毒对照组相比差异不具有统计学意义; 关于 229LD₅₀ 感染组的平均生活日, 利巴韦林注射液 50 和 25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组及达菲 20 和 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组与病毒对照组相比差异均具有统计学意义。关于 1000LD₅₀ 感染组的死亡保护率, 利巴韦林注射液 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组和达菲 80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组与病毒对照组相比差异均具有统计学意义; 关于 1000LD₅₀ 感染组的平均生活日, 利巴韦林注射液 50 和 25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组及达菲 80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组与病毒对照组相比差异均具有统计学意义。关于 22.5LD₅₀ 感染组的死亡保护率, 利巴韦林注射液 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组和达菲 40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组与病毒对照组相比差异均具有统计学意义; 关于 22.5LD₅₀ 感染组的平均生活日, 利巴韦林注射液 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组和达菲 40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组与病毒对照组相比差异均具有统计学意义。见表 3。

4 利巴韦林注射液治疗流感病毒 FM1 感染小鼠的肺指数及肺病变实验结果

关于 1000LD₅₀ 感染组的肺病变, 利巴韦林注射

Table 3 Therapeutic effect of ribavirin (RBV) injection on influenza virus FM1 infected mice ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

Infectious dose	Group	Dose/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	Death /Total	Survival prevention/%	Survivor time/d	Life lengthen/%
229 LD ₅₀	RBV injection	50	1/10	90**	$13.3 \pm 2.2^{**}$	121.7
		25	2/10	80**	$12.5 \pm 3.2^{**}$	108.3
	Oseltamivir	20	7/10	30	$10.0 \pm 2.9^{**}$	66.7
		10	6/10	40	$10.2 \pm 3.4^{**}$	70.0
	Virus control		10/10		6.0 ± 1.2	
	Mock infected control		0/10		14.0 ± 0.0	
1000 LD ₅₀	RBV injection	50	3/10	70**	$12.0 \pm 3.6^{**}$	103.4
		25	7/10	30	$10.4 \pm 3.0^{**}$	76.3
		12.5	9/10	10	7.0 ± 2.9	18.6
	Oseltamivir	80	4/10	60**	$12.3 \pm 2.5^{**}$	108.5
		40	10/10	0	7.2 ± 1.2	22.0
	Virus control		10/10		5.9 ± 1.0	
22.5 LD ₅₀	RBV injection	50	0/10	100**	$14.0 \pm 0.0^{**}$	100
		40	0/10	100**	$14.0 \pm 0.0^{**}$	100
			10/10		7.0 ± 0.8	
	Virus control		10/10		7.0 ± 0.8	
			0/10		14.0 ± 0.0	
	Mock infected control		0/10		14.0 ± 0.0	

Mean day of survivor compared to the virus control group by Kaplan-Meier Stat, ** $P < 0.01$; survival prevention compared to the virus control group by χ^2 Stat, ** $P < 0.01$

Table 4 Therapeutic effect of ribavirin (RBV) injection on lung index and lung pathogen of influenza virus FM1 infected mice ($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

Infectious dose	Group	Dose/mg·kg ⁻¹	Lung score	Mean lung index ($\times 10^2$)	Mean lung index inhibition/ %
1000LD ₅₀	RBV injection	50	0.6**	1.34 $\pm$ 0.2**	26.0
	Oseltamivir	80	0.6**	1.38 $\pm$ 0.1**	23.8
	Virus control		2.2	1.81 $\pm$ 0.3	
	Mock infected control		0.0**	0.85 $\pm$ 0.1**	
22.5LD ₅₀	RBV injection	50	0.5**	1.20 $\pm$ 0.25**	36.2
	Oseltamivir	40	0.8**	1.31 $\pm$ 0.08**	30.3
	Virus control		2.6	1.88 $\pm$ 0.54	
	Mock infected control		0.0**	0.87 $\pm$ 0.10**	

Lung scores compared to the virus control group by Ridit Test, ** $P < 0.01$; Mean lung index compared to the virus control group by t -Test, ** $P < 0.01$

液 50 mg·kg⁻¹ 组和达菲 80 mg·kg⁻¹ 组与病毒对照组相比差异均具有统计学意义; 关于 1000LD₅₀ 感染组的肺指数, 利巴韦林注射液 50 mg·kg⁻¹ 组和达菲 80 mg·kg⁻¹ 组与病毒对照组相比差异均具有统计学意义。关于 22.5LD₅₀ 感染组的肺病变, 利巴韦林注射液 50 mg·kg⁻¹ 组和达菲 40 mg·kg⁻¹ 组与病毒对照组相比差异均具有统计学意义; 关于 22.5LD₅₀ 感染组的肺指数, 利巴韦林注射液 50 mg·kg⁻¹ 组和达菲 40 mg·kg⁻¹ 组与病毒对照组相比差异均具有统计学意义。见表 4。

5 利巴韦林注射液治疗流感病毒 FM1 感染小鼠肺组织病毒滴度实验结果

以 1000LD₅₀ 感染小鼠 4 d 后取肺, 在 MDCK 细胞中滴定鼠肺悬液的 TCID₅₀ 值, 计算每组鼠肺平均 TCID₅₀ 值, 并以 t 检验比较鼠肺病毒滴度结果。结果表明 (表 5), 利巴韦林注射液 50 mg·kg⁻¹ 组和达菲 80 mg·kg⁻¹ 组与病毒对照组相比差异均具有统计学意义, 利巴韦林注射液 50 mg·kg⁻¹ 组与病毒对照组相比可以降低病毒载量 186.2 倍, 达菲 80 mg·kg⁻¹ 组与病毒对照组相比可以降低病毒载量 346.7 倍。

Table 5 Therapeutic effect of ribavirin (RBV) injection on lung virus titre of influenza virus FM1 infected mice ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Group	Dose/mg·kg ⁻¹	Virus titre [-log(TCID ₅₀)]
RBV injection	50	2.62 $\pm$ 0.75*
Oseltamivir	80	2.35 $\pm$ 0.54*
Virus control		4.89 $\pm$ 0.69
Mock infected control		0.00 $\pm$ 0.00*

Virus titre compared to the virus control group by t -Test, * $P < 0.05$

讨论

流感病毒是引起人类死亡的重要病因之一。1918 年西班牙流感甲 1 (H1N1) 大流行 2000 多万人丧生, 其死亡人数超出第一次世界大战的战亡总人数。此后人类又遭受了 3 次流感大流行, 即 1957 年首发于中

国贵州的甲 2 (H2N2) 亚型 (亚洲流感)、1968 年出现于香港的甲 3 (H3N2) 亚型 (香港流感) 和 1977 年辽宁出现的新甲流感 (H1N1) (俄罗斯流感)。此后禽流感感染人类的新变异株 H5N1 (1997) 和 H9N2 (1998) 也分别首发于中国香港和广东^[4]。因此我国也被称为流感高发区。我国人口基数大, 人群密度大, 流感若爆发后果会很严重, 因此更需要切实可行的防治措施。目前临床上应用的抗流感药物有流感病毒基质蛋白 M2 离子通道抑制剂及神经氨酸酶抑制剂, 但这两类药物的耐药问题非常严重^[5, 6], 这给临床应用带来很大的问题。目前临床上还没有先测定病毒对药物的敏感性再进行个体化用药, 这种方法对流感病毒感染的治疗不太切合实际, 因为大多流感病毒感染性疾病病程较短。利巴韦林 1986 被美国 FDA 批准, 以喷雾吸入治疗流感病毒和呼吸道合胞病毒感染, 此后又被批准用于 HCV 的治疗。目前还没有利巴韦林耐药的相关报道, 这可能与其独特的作用机制有关: ① 在细胞内被腺苷激酶磷酸化成利巴韦林单磷酸, 可干扰肌苷单磷酸脱氢酶活性, 为其竞争性抑制抑制剂, 使肌苷单磷酸不能转化成次黄嘌呤单磷酸, 影响鸟苷酸合成, 降低细胞内核苷酸库 GTP 水平, 从而阻断 RNA 的重新合成; ② 利巴韦林三磷酸可以竞争性抑制病毒 RNA 聚合酶活性, 影响病毒新生 RNA 链的合成; ③ 利巴韦林三磷酸还可掺入到病毒 RNA, 导致突变发生; ④ 利巴韦林还呈现免疫调节作用, 促进 Th0 细胞向 Th1 细胞分化, 从而增强 CD8⁺ 的 T 细胞免疫反应^[7, 8]。利巴韦林用于流感治疗的报道不是很多, 因为利巴韦林体外抗流感病毒活性确切, 但临床上关于利巴韦林抗流感病毒的疗效不是很肯定。鉴于目前流感病毒耐药严重, 进行利巴韦林抗流感病毒药效确证非常必要^[9]。因此作者进行了利巴韦林注射液体内抗流感病毒活性研究。本文在体外细胞模型中对利巴韦林注射液抗流感病毒 A1 (H1N1)、

A3 (H3N2)、B 共 7 个病毒株的抗病毒谱进行了研究, 利巴韦林注射液对 B 型流感病毒的抑制活性明显优于达菲对照组, 对 A 型流感病毒的抑制活性除 A/江西东湖/312/2006 和 A/粤防/243/72 外均优于达菲对照组, 体内动物模型对利巴韦林注射液抗流感病毒 A/FM/1/47 (H1N1) 鼠肺适应株进行了研究, 以死亡率、平均生活日、肺病变、肺指数、肺病毒滴度为观察指标, 结果表明利巴韦林注射液在低病毒量感染时与达菲相当, 在高病毒量感染时明显优于达菲对照组。但是利巴韦林也存在一定的不良反应, 可致动物畸胎, 故妊娠期禁用, 且妊娠妇女不应直接护理接受利巴韦林气雾剂治疗的患者; 而利巴韦林全身用药主要不良反应为与剂量相关的可逆性溶血性贫血, 口服偶见肝功能改变^[10]。用药期间需密切注意血象, 随时调整剂量。流感用药通常为短期用药, 长期用药如用于 HCV 的治疗更应密切监测利巴韦林的毒副作用。

References

- [1] Chen HS, Zhang XQ. Antiviral Drug and Method (抗病毒药物与方法) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2006.
- [2] Hsieh YC, Wu TZ, Liu DP, et al. Influenza pandemics: past, present and future [J]. J Formosan Med Assoc, 2006, 105: 1-6.
- [3] Liu LX, Wang Y. Advances of rabivirin clinical study [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med (现代中西医结合杂志), 2008, 17: 5542-5543.
- [4] Knipe DM, Howley PM, Martin MA, et al. Fields Virology. 5th ed [M]. Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1697-1701.
- [5] Arino J, Bowman CS, Moghadas SM. Antiviral resistance during pandemic influenza: implications for stockpiling and drug use [J]. BMC Infect Dis, 2009, 9: 8.
- [6] Monto AS. Antivirals and influenza: frequency of resistance [J]. Pediatr Infect Dis J, 2008, 27: S110-112.
- [7] Leyssen P, De Clercq E, Neyts J. Molecular strategies to inhibit the replication of RNA viruses [J]. Antiviral Res, 2008, 78: 9-25.
- [8] Sugrue RJ, Tan BH, Yeo DS, et al. Antiviral drugs for the control of pandemic influenza virus [J]. Ann Acad Med Singapore, 2008, 37: 518-524.
- [9] Chan-Tack KM, Murray JS, Birnkrant DB. Use of ribavirin to treat influenza [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1713-1714.
- [10] Al Knawy B. Ribavirin [J]. Saudi J Gastroenterol, 2001, 7: 42-43.

· 讯 息 ·

沃特世公司推出 ACQUITY UPLC H- Class 系统

沃特世 (NYSE: WAT) 公司新型的沃特世 ACQUITY UPLC H- Class 系统于 2010 年 1 月 26 日全球同步推出, 该系统在拥有耐用、可靠的 UPLC 的同时, 又具有与传统高效液相色谱技术相似的操作方法。结合了高性能、简易性与灵活性, 旨在帮助更多的实验室实现亚 2- μm (微米) 颗粒色谱柱技术所带来的科学与商业效益, 从而使其适用于更宽的行业领域、更广的应用范围和更多的用户。