

老药新用研究助力新型冠状病毒肺炎治疗的再思考和建议*

吴鹏飞, 王芳, 陈建国[△]

华中科技大学同济医学院基础医学院药理学系, 武汉 430030

关键词:新型冠状病毒肺炎; 老药新用; 药物重定位; 药物开发

中图分类号: R978.7 **DOI:** 10.3870/j.issn.1672-0741.2020.02.001

老药新用也称药物重定位,指对已批准上市药物(含撤市药物)在原有适应症之外拓展新的适应症,以增加其治疗学用途的药物研究策略,因其可节约新药从头开发所需的时间和资源,在突发性传染病、罕见病、难治性疾病的药物研发中扮演着关键“助推器”角色。在当前寻找新型冠状病毒肺炎的特异性治疗药物过程中,老药新用扮演着主力军的角色,目前进入临床试验的药物磷酸氯喹、阿比多尔等多为上市老药。这些老药的抗病毒功能重定位大多依据针对新冠病毒预测靶点的虚拟筛选。本文从老药新用研究的现状和一般策略出发,对其在新型冠状病毒肺炎治疗中的应用进行思考,并提出一系列建议,以期更加合理高效地利用临床资源,并降低研究失败率,为发现更好的抗新冠肺炎可用药物提供助力。

1 老药新用:药物开发的快速“助推器”

除传统意义上的老药外,已进入临床试验阶段但尚未批准上市的候选新药以及安全性良好但后期临床试验失败的“废药”也是药物重定位研究的范畴。因发明普萘洛尔(心得安)和西咪替丁闻名世界的诺贝尔医学奖获得者、苏格兰药理学家 James Black 曾说过:“最丰硕的新药发现资源常常从老药开始”。据估算,欧美发达国家从头开发新药的平均成本为 20~30 亿美金,从开始研究到进入临床应用的周期在 13~15 年以上,新药开发项目中有幸进入临床研究阶段的比例只有 10%,而其中又有接近 62%会在临床二期研究阶段失败,45%在临床三期

研究阶段失败^[1-3]。因此新药开发是一条曲折、昂贵且风险极高的漫漫长路。相对于新药研究需投入大量的资源和时间,老药因其临床研究数据资料较为齐全,来自安全性方面的药物失败风险无疑大大降低,通过审批进入临床试验的时间会缩短很多,相对于新药从头开发高达几十亿美金的成本,老药新用的成本只有十分之一左右^[4]。因此,发掘老药的新用途具有从头开发新药无法比拟的时效优势。近年来老药新用研究得到各国政府、非盈利性组织和学术机构的高度关注。美国国立卫生研究院国家转化科学促进中心(National Center for Advancing Translational Sciences, NCATS)和英国医学研究理事会(Medical Research Council, MRC)都已投入大量经费寻找经典老药的新靶点和新用途,美国 FDA 建立了多个计算机筛选上市药物的公用数据库^[5]。

老药新用对以下几类疾病的药物发现有特别的意义:一类是突发性传染病,如本次新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP)。因疫情紧迫,从上市药物中寻找可用药物可解燃眉之急,且突发性传染病因没有稳定的发病人群,疫情过后新药开发往往“无人问津”,通过老药功能重定位找到治疗特效药具有更高的性价比。第二类是其新药开发不符合医药经济学市场规律的疾病,如患病人数少的罕见病^[6]。因其市场需求少、研发成本高,多数药企不愿进行“孤儿药”的新药开发,但通过对经典老药的功能重定位可能寻找到其治疗罕见病的“二次生命”,如经典老药普萘洛尔就被批准为治疗罕见病婴儿血管瘤的“孤儿药”。第三类是缺乏明确有效靶标信息的难治性疾病,如精神疾病、神经退行性疾病等。由于其发病机制未明,缺少导向合理药物设计的有效靶标。而基于临床线索发现了一些老药的新用途,如在抗流感药金刚烷胺的使用中,发现其能改

* 国家自然科学基金委创新研究群体项目(No. 81721005);国家自然科学基金面上项目(No. 81473198, No. 81673414)

吴鹏飞,男,1985年生,副教授, E-mail: wupengfeipharm@foxmail.com

[△] 通讯作者, Corresponding author, E-mail: chenj@tjmu.edu.cn

善帕金森病的症状;在静脉全麻药氯胺酮的使用中发现了其快速持久的抗抑郁作用。这些发现不但具有重要的临床意义,对疾病机制的再认识也有重大的科学价值。

从药物发现史来看,老药新用的发现主要有3个途径:一是以临床发现为导向的老药新用,通过追踪意想不到的药物效果和副作用来实现。如在扁桃体切除术中发现止痛药阿司匹林出现引起止血困难的副作用,为阿司匹林用于预防血栓提供了线索;在西地那非作为降血压药的临床试验中发现其促勃起的副作用,最终诞生了治疗男性勃起功能障碍的明星药——伟哥;在降血压药米诺地尔的应用过程中发现其引起多毛症的副作用,最终将其应用于脱发的治疗。二是以药物经典机制治疗学价值再发现为导向。如蛋白激酶 AMPK 是口服降糖药二甲双胍的代谢靶点,被发现在肿瘤防治和炎症调控中具有重要作用,带来了二甲双胍老药新用研究的热潮;基于对氧化应激在肌萎缩侧索硬化症(渐冻人)运动神经元病理性死亡中作用的认识,治疗心脑血管疾病的抗氧化剂依达拉奉被批准用于治疗肌萎缩侧索硬化症。三是以老药新发现的药理作用为导向。例如因致畸被撤市的镇静药沙利度胺(反应停),因其抗血管生成作用和免疫调节作用的发现,被重新应用于多发性骨髓瘤的治疗;抗疟老药氯喹因其免疫调节作用,成为治疗自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮等的重要药物。这些研究途径很大程度是被动的,具有一定的偶然性和运气成分。事实上,缺少合理的系统化研究策略一直是开展老药新用和药物功能重定位的制约因素。近年来,以分子生物学和生物信息学的快速发展为契机,药物相关生命科学基础研究如药物基因组、药物转录组、药物蛋白质组、结构生物学、化学生物学等都取得快速发展,加上脑科学、分子生物学、表观遗传学等带来对疾病机制认识的不断深入,使基于数据库和计算分析为基础的老药新用研究发展极为迅速。通过网络药理学发现老药新用的干预靶点,并借助计算机分子对接虚拟筛选数据库中调控靶点的最佳老药,已逐渐成为药物重定位研究的主流趋势^[7-8]。

2 老药新用助力抗 NCP 药物开发的研究现状和思考

NCP 疫情已成为本世纪来最重要的公共卫生事件之一。目前仍然没有针对新型冠状病毒的特效药。疫情发生以来,科技工作者迅速开展抗病毒的药物研究,从针对其他疾病的老药中发现了多种潜在的抑制新型冠状病毒候选药物,包括:阿比多尔

(抗流感病毒药)、奈非那韦(抗艾滋病毒药)、克力芝(抗艾滋病毒药)、沙奎那韦(抗艾滋病毒药)、达芦那韦(抗艾滋病毒药)、瑞得西韦(抗埃博拉病毒药,尚未上市)、磷酸氯喹(抗疟疾药)、硝唑尼特(抗寄生虫药)、黏菌素(抗生素)、戊柔比星(抗癌药)、艾替班特(遗传性血管水肿的特效药)、倍他司汀(美尼尔综合征治疗药)等^[9-12]。这些候选药物研究思路来自3个方面:一是基于新型冠状病毒预测靶点的理论计算,将结构生物学预测的重要靶点蛋白和上市老药的结构数据库进行分子对接,虚拟筛选和预测靶点相互作用的老药;二是基于体外细胞实验筛选其抗病毒效果;三是基于在前期上市药物中对同为冠状病毒的 SARS 病毒和 MERS 病毒的老药新用研究积累,目前很多抗新型冠状病毒候选药,如洛匹那韦、氯喹、甲氟奎、羟氯喹等都有关于抗 SARS 和 MERS 冠状病毒的研究报道^[13-15]。需要注意的是,和目前大多数通过计算机辅助老药虚拟筛选有所不同,由于缺乏新型冠状病毒的有效药物靶标信息,其关键蛋白和小分子之间相互作用的位点信息也多源于计算,尚缺少进一步的实验验证,难免带有不确定性,也给有效的药物设计带来了变数,可能形成虚拟筛选和药物发现间的“转化鸿沟”。

从抗病毒药物的药理学机理来看,抗病毒药并不像化学消毒剂那样直接“杀死”病毒,这是由于病毒在体内外具有完全不同的生存状态。在体外,病毒的传染性决定其生命力,因此介导其感染宿主的蛋白外壳是化学消毒剂的主要作用靶点;在体内,病毒的增殖性决定其生命力,其进入细胞脱壳获得复制性,增殖并再释放是其造成危害的主要来源,因此抗病毒药的作用点主要在阻止其进入细胞、阻止其在胞内脱壳获得复制性、阻止其复制、阻止复制后的病毒蛋白修剪成熟或阻止其从细胞内释放这几个环节。目前多数尝试用于治疗 NCP 的老药也属于抗病毒药,如阻止流感病毒借助血凝素进入细胞的阿比多尔,阻止艾滋病毒通过蛋白酶修剪成熟的克力芝,阻止流感病毒借助神经氨酸酶出芽释放的奥司他韦。然而,新型冠状病毒和上述这些病毒具有多大程度的生物学相似性还有待深入研究,而这些相似性则很大程度上决定了它们在 NCP 治疗中的临床应用前景。

磷酸氯喹是一种使用了近 80 年的抗疟疾药物,后来因发现其具有免疫调节作用而成为治疗系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的常用药。体外实验显示其抑制 NCP 的 EC₉₀ 为 6.9 μmol/L^[9],且部分临床试验发现其对 NCP 的重症化率、病程以及核酸转

阴时间等指标有改善作用。目前关于磷酸氯喹或其同类药物羟氯喹治疗 NCP 的临床试验仍有多达十余项正在进行中。关于磷酸氯喹抗 NCP 的机制目前还不清楚,可能和其抑制病毒复制和减少炎症反应有关。值得注意的是,氯喹是一种常用的自噬抑制剂。自噬指细胞内溶酶体降解自身细胞器和其他大分子的过程,相对于主要降解短半衰期蛋白质的泛素-蛋白酶体系统,自噬主要降解细胞器和长半衰期蛋白。研究表明,包括人类冠状病毒在内的多种病毒均可利用细胞的自噬机制为自身的复制和释放提供有利条件^[16-17]。氯喹可通过破坏溶酶体内的酸性环境,抑制溶酶体介导的自噬过程,这可能也是其抗 NCP 的药理机制之一,值得进一步研究探讨。

3 对老药新用助力 NCP 治疗的若干建议

3.1 除筛选直接抗病毒药物外,应重点发掘用于降低细胞因子风暴的药物,以降低 NCP 的重症率和死亡率

目前开展的抗 NCP 老药新用研究主要以从上市药物中虚拟筛选潜在的抗病毒药为切入点。临床发现,NCP 的发病进程中,非特异性免疫细胞通过正反馈机制引起炎症细胞因子(如 IL-6、IL-10、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等)在组织器官中的急剧升高,进而造成对肺部细胞尤其是毛细血管内皮细胞的攻击和损伤,形成的“细胞因子风暴”是导致 NCP 患者重症化和死亡的重要原因^[18-19]。发掘可用于减轻细胞因子风暴的经典老药,对降低 NCP 重症率和死亡率有重要意义。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》提出对双肺广泛病变及重型 NCP 且实验室检测 IL-6 水平升高者,试用托珠单抗(临床用于治疗类风湿关节炎的生物药)拮抗 IL-6,阻断“细胞因子风暴”,这一免疫治疗有重要的临床意义。除抗体类药物的免疫治疗,其他一些临床经典药物也可能在降低细胞因子风暴中发挥作用。由于巨噬细胞的炎性活化与其胞内活性氧信号水平密切相关^[20-21],大剂量应用临床常用抗氧化剂,如维生素 C、维生素 E、N-乙酰半胱氨酸等可能产生抑制 NCP 患者体内巨噬细胞活化的作用。青藤碱(中成药正清风痛宁的主要成分)具有强大的抗炎作用,对多种模型中的巨噬细胞活化及炎症因子产生有强大的抑制作用^[22-24]。此外,临床用于预防哮喘发生的老药——色甘酸钠,可通过对巨噬细胞等非特异性免疫细胞的膜稳定作用,减少早产儿支气管肺发育不良所伴的肺部促炎因子升高^[25-26],也可能对预防细胞因子风暴产生积极效果。由于色甘酸钠是安全性最高的呼吸科常用药物之一,其不良反应发生率

极低,有研究发现其还具有抗病毒作用^[27],临床应注意评估其在 NCP 治疗中的潜在价值。

3.2 新型冠状病毒受体 ACE2 蛋白在 NCP 进程中可能扮演“两面人”的角色,以其作为药物靶标需避免影响其生理功能

研究发现血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)是新型冠状病毒进入 II 型肺泡细胞等人体细胞的主要受体,新型冠状病毒和 ACE2 的结合力远强于 SARS 病毒^[28],ACE2 在肺泡细胞中基因表达水平的高低与病毒感染的风险及危重程度存在相关。阻断病毒进入细胞是抗病毒药的常用策略,因此有研究通过计算机虚拟筛选可能影响病毒与 ACE2 结合,从而阻止病毒进入细胞的药物,发现祛痰药盐酸氨溴索等有望成为靶向 ACE2 的抗 NCP 药。需要注意的是,ACE2 在正常心血管生理功能的维持中有着重要作用,它可通过下游的血管紧张素-(1-7)和 Mas 受体等产生舒张肺部血管等有益效应。关于 SARS 病毒的研究报道提示病毒和 ACE2 结合后会降低其舒张肺部血管等生理功能,引起血管紧张素 II 缩血管功能亢进和肺动脉高压,这可能和病毒引起急性肺功能衰竭有关^[29]。因此,ACE2 在 NCP 的发生中可能扮演着“两面人”的角色,既可能是早期“开门揖盗”的祸首,又可能是晚期“奋力扑火”、保护肺血管功能的功臣。以 ACE2 为靶点筛选药物,应在阻断其与病毒结合的同时,注意避免影响其正常的生理功能。经典的降血压药 ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂都不直接作用于 ACE2,不能直接阻断 ACE2 与冠状病毒的结合。ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂的长期使用都会引起 ACE2 表达水平的升高^[30-32],理论上有可能增加新型冠状病毒感染风险的可能性,但也有可能改善由于 ACE2 的正常功能被病毒破坏,造成的血管紧张素 II 功能亢进所带来的心血管风险,但这一设想需要更充分的临床数据支持。三氮脒(diminazene aceturate, DIZE)是一种使用超过 60 年的抗寄生虫药,被广泛用于治疗动物和人的寄生虫病,如锥虫病、巴贝斯虫病、非洲昏睡病、肉芽肿性阿米巴脑炎等。近年发现其具有直接激活 ACE2 的作用,对改善由于 ACE2 功能下降所引起的肺损伤,如肺动脉高压等可能有较好作用,但其对 ACE2 和新型冠状病毒的结合是否有阻断作用或易化作用,目前还不清楚,应尽快开展实验研究确证。

3.3 在风险可控、收益可行的前提下,NCP 老药新用研究应采取“审批从严,应用从权”的临床研究策略,注重观察临床真实世界中的药物效应

“中国临床试验注册中心”网站可见,截止 2020

年2月24日,已有230项NCP治疗相关的临床试验项目注册,其中绝大多数为老药新用的临床试验研究,药物包括磷酸氯喹、重组人粒细胞集落刺激因子、曲尼司特、维生素C、来氟米特、双氢青蒿素、双嘧达莫、益生菌制剂、咳速停糖浆、咳清胶囊、金银花汤剂、八宝丹、金叶败毒颗粒等。然而,如此数量巨大的临床试验研究大多缺乏统一的框架和标准,不仅可能存在伦理学方面的问题(某些研究中的对照组仅给予常规治疗但不进行抗病毒治疗),也可能带来研究资源效力的问题^[33],即由于没有严格的研究参数标准、缺乏安慰剂对照和不能进行严格的随机分组,无法得出确切的结论。且临床研究资源过于分散会导致资源浪费,部分值得深入研究的药物由于样本量不足而不能确定是否有效。事实上,从目前NCP治疗的临床研究项目看,有些项目进入临床试验的依据并不充分,部分研究同质化程度很高。考虑到临床资源的稀缺性,针对NCP老药新用的临床研究应减少同质化研究,在审批环节加强统筹规划,对研究项目的例数、采用的研究方法和参数标准等采取“审批从严”的临床研究策略。此外,对于中成药、抗氧化剂、呼吸科常用的止咳祛痰药等,在有合理的用药目的(如对症治疗、增强免疫力、并发症治疗等)和风险可控(药物不良反应低)的前提下,应优先应用于临床,在应用的真实情境中观察其临床收益。

此外应注意加强NCP治疗中的真实世界临床研究。真实世界研究是指在真实临床、社区或家庭环境下,获取多种数据,从而评价某种治疗措施对患者健康真实影响的研究,包括观察性真实世界研究和试验性真实世界研究。目前全力抢救病人且临床资源紧张的背景,并不是开展严格随机对照试验的理想环境,而NCP患者尤其是重症患者常常伴有多种基础性疾病,又存在疾病共存、特殊人群用药、联合用药、依从性较低等诸多复杂的临床真实环境问题。经过全国医护人员一个多月的紧张救治,在NCP患者人群中已经产生了庞大的临床治疗数据,包括用药方案、基础病联合用药、治疗效果等。对于这些病例资料,通过设计实用性的真实世界研究方案,如注册登记研究、病例对照研究、队列研究(前瞻性、回顾性或双向性)等,分析药物对于NCP治疗预后的影响,可能会有意想不到的重要临床发现。例如对治疗中采用了N-乙酰半胱氨酸雾化吸入或氨溴索等药物祛痰治疗的NCP患者,进行肺炎预后数据的对照研究,分析不同祛痰药对NCP治疗预后的影响;通过设计方案分析重症NCP患者基础病用药

对真实世界中NCP治疗预后的影响等,都可能会有重要发现。

参 考 文 献

- [1] Scannell J W, Blanckley A, Boldon H, et al. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(3): 191-200.
- [2] Akhondzadeh S. The Importance of Clinical Trials in Drug Development[J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2016, 8(4): 151.
- [3] Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates[J]? *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(8): 711-715.
- [4] Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? [J]. *Nature*, 2016, 534(7607): 314-316.
- [5] Li J, Zheng S, Chen B, et al. A survey of current trends in computational drug repositioning[J]. *Brief Bioinform*, 2016, 17(1): 2-12.
- [6] Power A, Berger A C, Ginsburg G S. Genomics-enabled drug repositioning and repurposing: insights from an IOM Roundtable activity[J]. *JAMA*, 2014, 311(20): 2063-2064.
- [7] Yella J K, Yaddanapudi S, Wang Y, et al. Changing Trends in Computational Drug Repositioning[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(2): 57.
- [8] Arakelyan A, Nersisyan L, Nikoghosyan M, et al. Transcriptome-Guided Drug Repositioning[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(12): 677.
- [9] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 269-271.
- [10] Xia S, Zhu Y, Liu M, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, doi:10.1038/s41423-020-0374-2.
- [11] Lin S, Shen R, Guo X. Molecular Modeling Evaluation of the Binding Abilities of Ritonavir and Lopinavir to Wuhan Pneumonia Coronavirus Proteases [J]. *bioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.01.31.929695.
- [12] Liu X, Wang X J. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines [J]. *bioRxiv*, 2020, doi:10.1101/2020.01.29.924100.
- [13] de Wilde A H, Jochmans D, Posthuma C C, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58: 4875-4884.
- [14] Momattin H, Al-Ali A Y, Al-Tawfiq J A. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) [J]. *Travel Med Infect Di*, 2019, 30: 9-18.
- [15] Dyal J, Gross R, Kindrachuk J, et al. Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome: current therapeutic options and potential targets for novel therapies [J]. *Drugs*, 2017, 77: 1935-1966.
- [16] Mao J, Lin E, He L, et al. Autophagy and viral infection[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1209: 55-78.
- [17] Fung T S, Liu D X. Human coronavirus: host-pathogen interaction[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2019, 73: 529-557.
- [18] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [19] Wan S X, Yi Q J, Fan S B, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [J]. *medRxiv*, 2020, doi:10.1101/2020.02.10.20021832.
- [20] Rendra E, Riabov V, Mossel D M, et al. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes [J]. *Immunobiology*, 2019, 224(2): 242-253.
- [21] West A P, Brodsky I E, Rahner C, et al. TLR signaling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial

- ROS[J]. *Nature*, 2011, 472(7344): 476-480.
- [22] Liu W, Zhang Y, Zhu W, et al. Sinomenine inhibits the progression of rheumatoid arthritis by regulating the secretion of inflammatory cytokines and monocyte/macrophage subsets [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2228.
- [23] Wang Y, Fang Y, Huang W, et al. Effect of sinomenine on cytokine expression of macrophages and synoviocytes in adjuvant arthritis rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 98(1-2): 37-43.
- [24] Qiu J, Wang M, Zhang J, et al. The neuroprotection of Sinomenine against ischemic stroke in mice by suppressing NLRP3 inflammasome via AMPK signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 492-500.
- [25] Holian A, Hamilton R, Scheule R K. Mechanistic aspects of cromolyn sodium action on the alveolar macrophage: inhibition of stimulation by soluble agonists [J]. *Agents Actions*, 1991, 33(3-4): 318-325.
- [26] Viscardi R M, Hasday J D, Gumpper K F, et al. Cromolyn sodium prophylaxis inhibits pulmonary proinflammatory cytokines in infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(5): 1523-1529.
- [27] Han D, Wei T, Zhang S, et al. The therapeutic effects of sodium cromoglycate against influenza A virus H5N1 in mice [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(1): 57-66.
- [28] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [29] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. Lessons from SARS; control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2 [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84(10): 814-820.
- [30.] Vuille-dit-Bille R N, Camargo S M, Emmenegger L, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors [J]. *Amino Acids*, 2015, 47(4): 693-705.
- [31] Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications [J]. *J Hypertens*, 2012, 30(2): 375-383.
- [32] Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker [J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(1): 15-21.
- [33] Maxmen A. More than 80 clinical trials launch to test coronavirus treatments [J]. *Nature*, 2020, 578(7795): 347-348.
(2020-03-08 收稿)

声 明

本文内容已经过同行评议,以优先出版方式在线发表,可作为有效引用数据。由于优先发表的内容尚未完成规范的编校流程,故本文最终以印刷版及基于印刷版的网络版为准。

特此声明。

《华中科技大学学报(医学版)》编辑部