

新型冠状病毒肺炎潜在治疗药物——洛匹那韦/利托那韦

苏铮^{1,2}, 樊士勇^{2*}

(1.沈阳药科大学 制药工程学院,沈阳 110016;2.国家应急防控药物工程技术研究中心 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所,北京 100850)

【摘要】新型冠状病毒即严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)是2019年12月在中国首次发现的一种新型病毒,其在全国范围内快速传播,造成了严重的新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)疫情。目前尚没有针对性的药物或疫苗可用于临床防治。洛匹那韦/利托那韦复方制剂(lopinavir and ritonavir compound, LPV/r;商品名:克力芝)是由艾伯维公司研发的一种临床已用于治疗人类免疫缺陷病毒1型感染的蛋白酶抑制剂,有临床研究证明其可显著降低SARS冠状病毒感染患者的死亡率。研究表明LPV/r可通过结合冠状病毒的3C样蛋白酶发挥抗冠状病毒作用。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第六版)已推荐将其作为COVID-19治疗的试用药物,目前有13项基于LPV/r的干预治疗临床试验正在开展。本文就LPV/r的基本信息、作用机制和临床试验等情况作一概述。

【关键词】洛匹那韦/利托那韦;严重急性呼吸综合征冠状病毒2;3C样蛋白酶

【中图分类号】 R563;R978.7

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)02-0056-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.02.012

Potential therapeutic drug for corona virus disease 2019 — lopinavir/ritonavir

SU Zheng^{1,2}, FAN Shi-yong^{2*}

(1.School of Pharmaceutical, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2.National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

2019年12月,中国湖北省武汉市首次发现新型冠状病毒即严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染的肺炎病例,随后其在中国其他省份和世界部分国家陆续出现。截至2020年2月19日,此次突发疫情的防控形势依旧严峻,中国已累计超过7.4万余确诊病例。其中湖北省重症率约25%,非湖北省重症率接近10%,全国住院平均死亡率2.8%。SARS-CoV-2作为一种新型病毒,短时间内难以开发出针对性的防治药物及疫苗。

SARS-CoV-2是一种单股正链RNA病毒,属于巢病毒目冠状病毒科正冠状病毒亚科。正冠状病毒亚科可分为 α 、 β 、 γ 和 δ 四种属,SARS-CoV-2属于 β

属病毒,同属可感染人类的冠状病毒有中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)、严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)等。将SARS-CoV-2基因组同SARS-CoV和MERS-CoV进行比对发现,SARS-CoV-2与两者分别有70%和40%的序列同源性。有学者利用计算机分子对接方法发现SARS-CoV-2与SARS-CoV在感染人的分子作用通路上有一定的相似性^[1-2]。

洛匹那韦/利托那韦复方制剂(lopinavir and ritonavir compound, LPV/r,商品名:克力芝)是美国艾伯维公司研发的蛋白酶抑制剂,在2000年被美国

作者简介:苏铮,男,博士在读;研究方向:新药的设计与合成;E-mail: Szclimber1@163.com

*通信作者:樊士勇,男,助理研究员;研究方向:新药的设计与合成;E-mail: fansy@bmi.ac.cn

食品药品监督管理局批准用作人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)感染者的抗逆转录病毒药物。虽然 LPV/r 的主要适应证为 HIV-1 感染, 但已有临床数据表明 LPV/r 可显著降低 SARS-CoV 感染患者的死亡率, 既往对治疗 SARS-CoV 及 MERS-CoV 感染患者均有治愈案例的报道。LPV/r 也是目前首个被报道尝试用于 SARS-CoV-2 感染临床治疗的抗 HIV-1 药物。在国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中提到基于 LPV/r 的成人患者治疗方案: 洛匹那韦/利托那韦(200mg/50mg, 每粒), 每次 2 粒, 每日 2 次, 疗程不超过 10 d。已有的机制研究表明, 其可以通过有效结合冠状病毒的 3C 样蛋白酶(3C-like protease, 3CLpro) 从而发挥抗病毒效果。目前有 13 项基于 LPV/r 的干预治疗临床试验正在开展, 以验证其对 SARS-CoV-2 感染肺炎的疗效。本文对 LPV/r 的基本信息、作用机制、临床前研究、主要临床试验情况等作一概述。

1 基本信息

LPV/r 有效成分包括 LPV(200 mg) 和低剂量的 RTV(50 mg)。LPV/r 在 2000 年被 FDA 批准用于成人及 2 岁以上儿童的 HIV-1 感染的治疗, 2008 年被国家食品药品监督管理局批准用于我国艾滋病的二线治疗。其化学结构如图 1 所示。

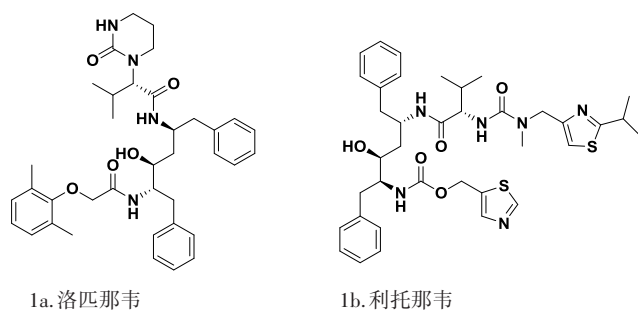


图1 洛匹那韦/利托那韦有效成分的化学结构

2 作用机制

2.1 抗 HIV

HIV 蛋白酶属于天冬氨酸蛋白酶, 其作用是将 Gag 及 Gag-Pol 基因产物裂解为病毒复制所需的结

构蛋白和酶类。LPV 和 RTV 均为拟肽类蛋白酶抑制剂, 其中 LPV 可以阻断 Gag-Pol 多聚蛋白的分裂, RTV 可以作用于 HIV 的天冬氨酸蛋白酶, 通过抑制 HIV 蛋白酶使该酶无法处理 Gag-Pol 多聚蛋白的前体。两者联合发挥作用, 导致病毒复制最终产生的是不具有感染能力和再生能力的非成熟形态的 HIV 颗粒。同时, RTV 还对 LPV 具有协同作用, RTV 可通过抑制肝脏中的主要肝药酶 CYP3A, 减少 LPV 在肝脏中的降解, 从而提高 LPV 的血药浓度, 延长其半衰期^[3-4]。

2.2 抗冠状病毒

3CLpro 也称为主要蛋白酶, 是 MERS-CoV 及 SARS-CoV 完成生命周期所必需的酶^[5]。Nukoolkarn 等^[6]通过计算机进行 SARS-CoV 3CLpro 与 LPV/r 分子学对接, 结果表明当 LPV 和 RTV 分别结合 SARS-CoV 3CLpro 的活性位点时, 可观察到 flap 区域闭合; 同时, 通过计算 LPV 和 RTV 与残基间氢键占有率及氢键数量, 分析了复合物之间的相互作用, 发现 SARS-LPV 作用体系中存在 6 个氢键、SARS-RTV 作用体系中存在 7 个氢键。虽然目前还没有直接证据证明 LPV/r 可有效抑制冠状病毒, 但已有研究表明 3CLpro 是 LPV 的新结合靶点, LPV/r 有望通过抑制 3CLpro 达到抗冠状病毒作用^[7]。

另有研究发现, SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 在 3CLpro 编码上具有 96% 显著序列同源性, 2 种病毒之间差异氨基酸残基主要显示在蛋白表面上。由于两者之间的极小结构变化(从丙氨酸/A 到丝氨酸/S)理论上很难改变小分子抑制剂同活性位点的结合能力, 故理论上 LPV 不但能与 SARS-CoV 3CLpro 有效结合, 同时也可能对 SARS-CoV-2 具有类似的抑制活性^[8-10]。

3 临床前药效学研究

Dayer 等^[11]通过计算机模拟分子对接及生理条件下分子动力学实验, 研究了 9 种蛋白酶抑制剂对 SARS 的抑制活性。这些蛋白酶抑制剂包括 LPV、RTV、替普那韦(tipranavir, TPV)、沙奎那韦(saquinavir, SQV)、奈非那韦(nelfinavi, NFV)、茚地那韦(indinavir, IDV)、迪瑞那韦(darunavir, DAR)、阿扎那韦

(atazanavir, ATV)和安瑞那韦(amprenavir, APV)。在这9种蛋白酶抑制剂中,LPV、RTV、APV、TPV和SQV显示出了良好的结合能力,其中LPV具有最高的结合能 $[-413.99 \pm 29.31] \text{ kJ/mol}$ 和与酶活性位点的最大相似性(66.67%)。Nukoolkarn等^[6]的计算机分子对接研究结果也与此结论相吻合。

Chen等^[12]在体外细胞实验中证实,LPV在fRhK-4和Vero-E6细胞系上均显示出一定的抗SARS-CoV活性。在不加人血清的情况下,LPV对SARS-CoV两种实验室毒株的半数最大效应浓度(EC_{50})在48h分别达到2~4 $\mu\text{g/mL}$ 和4~8 $\mu\text{g/mL}$ 。Chu等^[13]在2004年通过体外病毒药敏实验证实,LPV(4 $\mu\text{g/mL}$)同利巴韦林(50 $\mu\text{g/mL}$)在孵育48h后可以有效抑制SARS-CoV的细胞病变作用,证明两者在抑制SARS-CoV时具有协同作用。

在Chan等^[14]2015年发表的一项临床前药效学研究中,12只接种MERS-CoV的猕猴通过非盲法随机分为对照组、霉酚酸酯(MMF)治疗组(腹腔注射给药)、LPV/r治疗组(口服给药)以及IFN β -1b治疗组(静脉注射给药)。实验结果显示,MMF治疗组在尸检中肺部病毒载量最高,LPV/r治疗组的肺部病毒载量最低。LPV/r治疗和IFN β -1b治疗的动物比未治疗的动物有更好的预后,主要表现为平均临床得分高(对照组比治疗组临床评分低50.9%~95.0%),体重减轻程度小,放射学结果显示LPV/r治疗组具有最小肺浸润以及尸检肺中(降低0.59~1.06 \log_{10} copies/GAPDH, $P < 0.05$)和肺外(肾脏组织中降低0.11~1.29 \log_{10} copies/GAPDH, $P < 0.05$)平均病毒载量最低。

4 临床试验

Chan等^[15]在2003年公布的一项以LPV/r治疗SARS-CoV的多中心回顾性对照组别研究中显示,对于以LPV/r作为首要疗法的患者组的死亡率和插管率(分别为2.3%和0%)远低于接受标准疗法的对照患者组(分别为15%和11%)($P < 0.05$),而以LPV/r作为拯救疗法的患者组同对照组患者无明显差别。此次研究共有81例受试患者,选取可分析的患者75例。75例患者被分为2个亚组,44例将LPV/r作为首要疗法给药,31例作为拯救疗法给药。根据年龄、性别、并

发症、乳酸脱氢酶峰值水平和静脉滴注甲泼尼龙比率分别检索出576例和329例患者作为历史对照组。LPV/r给药方式为每12h口服一次(LPV 400 mg/RTV 100 mg),并根据患者个体情况给药10~14d不等。该研究证明LPV/r对于SARS-CoV感染初期及症状较轻的患者具有比标准疗法更好的治疗效果,但是对于症状较重的患者,其治疗效果同标准疗法无明显差异。值得一提的是这项数据同2020年1月Sheahan等^[16]发表的一项MERS-CoV动物实验数据相吻合,该实验对比了瑞德西韦+IFN β 与LPV/r+IFN β 对感染MERS-CoV小鼠的治疗效果,其中LPV/r+IFN β 可改善小鼠肺功能,但不会减少病毒复制或严重的肺部病理状况。这也在侧面证明了LPV/r对出现严重肺损伤的重症患者可能无法达到有效的治疗效果。

Chu等^[13]在2004年报道的一项研究结果显示,对41例SARS-CoV感染患者使用LPV/r作为首要疗法治疗3周(口服给药,LPV 400 mg/RTV 100 mg,每日2次)其不良临床结果(2.8%,急性呼吸窘迫综合征或死亡)远低于历史对照的111例仅接受利巴韦林治疗的患者(28.8%)($P < 0.001$)。这一结果也同Chan等^[15]在2003年公布的数据相吻合。

Kim等^[17]在2016年报道了1例64岁的韩国男性MERS-CoV感染患者,入院第4天开始LPV/r(口服给药,LPV 400 mg/RTV 100 mg,每日2次)、利巴韦林(口服给药,2.0 g,每日3次,随后给药剂量为1.2 g)和Peg-IFN α -2a(皮下注射给药,180 mg/0.5 mL)。抗病毒治疗开始后逐渐退热,2d后无发热。血清标本PCR结果为阴性。每隔1天对患者痰标本进行MERS-CoV分析,在抗病毒治疗6d后达到呼吸道标本病毒学清除。

Arabi等^[18]在2018年报道了一项临床研究,该研究旨在利用LPV/r联合IFN β -1b治疗MERS-CoV感染患者(NCT02845843),并于2020年更新其研究方案及统计学报告。本次更新后的方案为干预组给予LPV/r联合IFN β -1b。其中LPV/r给药方式为每12h口服LPV 400 mg/RTV 100 mg,持续给药14d(与抗HIV剂量相同)。对于不能口服药物的患者,将通过预先存在或新放置的鼻胃管每12h以5 mL悬浮液的形式给予LPV/r(LPV 400 mg/RTV 100 mg),持续给药14d。IFN β -1b以皮下注射0.25 mg/mL的方

式隔天给药,持续 14 d(共 7 剂)。但该临床试验目前并没有相关结果的报道^[18-19]。

基于以上 LPV/r 对 SARS 等冠状病毒的临床研究结果,由于 SARS-CoV 同 SARS-CoV-2 序列上的高度相似,尤其在 LPV/r 发挥抗冠状病毒的作用靶点 3CL-pro 编码达到 96% 的序列同源性,这为将其快速用于临床抗 SARS-CoV-2 感染治疗提供了一定的科学依据。截至 2020 年 2 月 4 日,已有 SARS-CoV-2 感染患者通过服用 LPV/r 及其他抗病毒药物后治愈。其

中 1 例泰国 71 岁女性患者在服用 LPV/r+奥司他韦后,在 48 h 后病毒检测呈阴性。另外 3 例患者由河南省卫生健康委员会宣布经 LPV/r 等药物治愈(包括 ASC09/RTV 复方制剂)。这些研究作为积极信号给人们带来了抗击 SARS-CoV-2 的希望。但其真正的治疗效益评估仍待科学规范的临床研究确认,目前抗 SARS-CoV-2 相关干预性临床试验已开展 72 项,其中以 LPV/r 作为干预治疗开展的临床试验共有 13 项,临床试验具体情况参见表 1。

表 1 LPV/r 在中国开展的抗 COVID-19 临床试验

注册号(注册时间)	注册题目	研究设计	干预措施	单位
ChiCTR2000029400 (2020/01/29)	中医药治疗新型冠状病毒感染的肺炎临床对照研究	非随机对照试验	A 组($n=20$): 中医药治疗方案; B 组($n=20$): LPV/r; C 组($n=20$): 中医药治疗方案+ LPV/r	中国中医科学院
ChiCTR2000029387 (2020/01/28)	普通型新型冠状病毒感染的肺炎治疗策略随机对照研究	随机平行对照试验	A 组($n=40$): 利巴韦林 + IFN α -1b; B 组($n=40$): LPV/r + IFN α -1b; C 组($n=40$): 利巴韦林 + LPV/r+ IFN α -1b	重庆市公共卫生医疗救治中心
ChiCTR2000029386 (2020/01/28)	糖皮质激素治疗重度新型冠状病毒肺炎的随机对照研究	随机平行对照试验	干预组($n=28$): *LPV/r+ α -干扰素(每次 500 万单位,每日 2 次)+甲泼尼龙[1~2mg/(kg·d), 静脉滴注]; 对照组($n=14$): *LPV/r + α -干扰素(用法同干预组)(不使用激素)	重庆市公共卫生医疗救治中心
ChiCTR2000029308 (2020/01/23)	一项评价洛匹那韦/利托那韦和干扰素 α -2b 联合治疗武汉新型冠状病毒肺炎感染住院患者的疗效和安全性随机、开放、空白对照的研究	随机平行对照试验	干预组($n=80$): *LPV/r + IFN α -2b; 对照组($n=80$): 标准治疗	武汉市金银潭医院(武汉市传染病医院)
ChiCTR2000029468 (2020/02/02)	洛匹那韦/利托那韦(克力芝)+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	非随机对照试验	试验组($n=60$): LPV/r+FTC+TAF; 对照组($n=60$): LPV/r	四川省医学科学院·四川省人民医院
ChiCTR2000029496 (2020/02/02)	一项评价重组细胞因子基因衍生蛋白注射液清除新型冠状病毒的随机、开放、平行对照研究	随机平行对照试验	干预组 A($n=60$): 内科常规治疗的基础上给予重组细胞因子基因衍生蛋白注射液雾化组(每次 20 μ g, 每日 2 次); 干预组 B($n=60$): 内科常规治疗的基础上给予 *LPV/r; 干预组 C($n=60$): 内科常规治疗的基础上给予重组细胞因子基因衍生蛋白注射液(用法同 A 组)及 *LPV/r; 对照组: 内科常规治疗	长沙市第一医院, 中南大学湘雅二医院
ChiCTR2000029539 (2020/02/03)	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	随机平行对照试验	干预组($n=164$): 标准治疗 + LPV/r; 对照组($n=164$): 标准治疗	华中科技大学同济医学院附属同济医院

续表1 LPV/r在中国开展的抗COVID-19临床试验

注册号(注册时间)	注册题目	研究设计	干预措施	单位
ChiCTR2000029541 (2020/02/03)	达芦那韦/考比司他或洛匹那韦/利托那韦片联合胸腺肽 α -1联合治疗新型冠状病毒肺炎的随机、开放、对照临床研究	随机平行对照试验	干预组 A(n=40): 达芦那韦/考比司他片(800mg/150mg, 每日1片, 随餐同服)+胸腺肽 α -1(1.6 mg 皮下注射隔日1次)+常规治疗, 共14 d; 干预组 B(n=40): ^a LPV/r +胸腺肽 α -1(用法同A组)+常规治疗, 共14 d; 干预组 C(n=20): 胸腺肽 α -1(用法同A组)+常规治疗, 共14 d	武汉大学中南医院
ChiCTR2000029548 (2020/02/04)	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	随机平行对照试验	干预组 A(n=10): 巴洛沙韦酯(每次80mg, 第1、4天给药, 未改善患者于第7天再给药, 最多给药3次); 干预组 B(n=10): 法匹拉韦(口服, 每次600 mg, 每日3次, 第1天首次给药1600 mg 最多14 d); 干预组 C(n=10): ^a LPV/r(给药14 d)	浙江大学医学院附属第一医院
ChiCTR2000029573 (2020/02/04)	评价重组细胞因子基因衍生蛋白注射液联合阿比多尔、洛匹那韦/利托那韦在新型冠状病毒感染患者中的有效性和安全性的多中心、随机、开放性、阳性对照临床研究	随机平行对照试验	干预组 A(n=100): 阿比多尔(口服, 每次200mg, 每日3次); 干预组 B(n=100): 重组细胞因子基因衍生蛋白注射液(雾化吸入, 每次20g, 每日2次); 同时予以阿比多尔(用法同A组); 干预组 C(n=100): LPV/r(口服, 每次LPV 500mg/RTV 100mg, 每日2次); 干预组 D(n=100): 阿比多尔(用法同A组); 干预组 E(n=100): 重组细胞因子基因衍生蛋白注射液(用法同B组); 同时予以LPV/r(用法同C组); 干预组 F(n=100): 重组细胞因子基因衍生蛋白注射液(用法同B组); 同时予以阿比多尔(用法同A组)	浙江大学医学院附属第一医院
ChiCTR2000029603 (2020/02/06)	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	随机平行对照试验	干预组 A(n=80): 标准治疗+ASC09/RTV; 干预组 B(n=80): 标准治疗+LPV/r	浙江大学医学院附属第一医院
ChiCTR2000029741 (2020/02/11)	氯喹和洛匹那韦/利托那韦片治疗轻/普通型新型冠状病毒感染者的疗效研究: 一项前瞻性、开放性、多中心随机对照临床研究	随机平行对照试验	干预组 A(n=56): 磷酸氯喹; 干预组 B(n=56): LPV/r	中山大学附属第五医院
ChiCTR2000029759 (2020/02/12)	评价ASC09/利托那韦复方片、洛匹那韦/利托那韦和阿比多尔对于新型冠状病毒肺炎患者的疗效及安全性的随机、开放、多中心临床研究	随机平行对照试验	干预组 A(n=20): ASC09/RTV(300mg/100mg, 口服, 每日2次, 给药14 d), 予以 α -干扰素雾化吸入治疗; 干预组 B(n=20): ^a LPV/r(给药14 d); 予以 α -干扰素雾化吸入治疗; 干预组 C(n=20): 阿比多尔(口服, 200mg/次, 每日3次, 给药14d); 予以 α -干扰素雾化吸入治疗	重庆医科大学附属第二医院

注:^a LPV/r 剂量用法均为LPV 200 mg/RTV 50 mg, 口服, 每次2片, 每日2次; FTC表示恩曲他滨; TAF表示丙酚替诺福韦; IFN表示干扰素

5 结语

虽然目前缺乏针对 SARS-CoV-2 的有效治疗手段,但基于 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 在 LPV/r 靶点基因编码上极高的序列同源性,以及 LPV/r 治疗 SARS-CoV 及 MERS-CoV 的临床研究结果,笔者认为 LPV/r 有可能成为治疗 SARS-CoV-2 的有效药物。同时,也有临床研究数据显示,LPV/r 对重症患者治疗效果不佳,这可能由于重症患者通常会出现肝功能异常问题,而 LPV 在抑制肝脏代谢的过程中会加重患者肝脏损伤程度。因此,对于重症患者需要辅助其他药物进行治疗。目前,瑞德西韦、ASC09/RTV 等其他一些潜在的治疗药物也正在积极开展相关的临床试验。

【参考文献】

- [1] Xu X T, Chen P, Wang J F, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J/OL]. *Sci China Life Sci*, (2020-02-05) [2020-02-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5841.Q.20200121.1917.002.html>.
- [2] World Health Organization: Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim Guidance [R/OL].(2020-02-13) [2020-02-13].<https://apps.who.int/iris/handle/10665/178529>.
- [3] Meyers T, Sawry S, Wong J Y, et al. Virologic failure among children taking lopinavir/ritonavir containing first line antiretroviral therapy in South Africa[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(2):175-179.
- [4] Aweeka F T, Hu C, Huang L, et al. Alteration in cytochrome P4503A4 activity as measured by a urine cortisol assay in HIV-1-infected pregnant women and relationship to antiretroviral pharmacokinetics[J]. *HIV Med*, 2015, 16(3):176-183.
- [5] Rahman M M, Hosen M B, Howlader M Z H, et al. Lead molecule prediction and characterization for designing MERS-CoV 3C-like protease inhibitors: An in silico approach [J]. *Curr Comput Aided Drug Des*, 2019, 15(1):82-88.
- [6] Nukoolkarn V, Lee V S, Malaisree M, et al. Molecular dynamic simulations analysis of ritonavir and lopinavir as SARS-CoV 3CL (pro) inhibitors [J]. *J Theor Biol*, 2008, 254(4): 861-867.
- [7] 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.
- [8] Búez-Santos Y M, St. John S E, Mesecar A D. The SARS-coronavirus papain-like protease: Structure, function and inhibition by designed antiviral compounds [J]. *Antivir Res*, 2015, 115:21-38.
- [9] Lee T W, Cherney M M, Huitema C, et al. Crystal structures of the main peptidase from the SARS coronavirus inhibited by a substrate-like aza-peptide epoxide [J]. *J Mol Biol*, 2005, 353(5):1137-1151.
- [10] Zhou P, Yang X L, Wang X G, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [J]. *bioRxiv*, 2020, 1: 914-952.
- [11] Dayer M R, Taleb-Gassabi S, Dayer M S. Lopinavir: A potent drug against coronavirus infection: Insight from molecular docking study [J]. *Arch Clin Infect Dis*, 2017, 12(4): e13823.
- [12] Chen F, Chan K H, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds [J]. *J Clin Virol*, 2004, 31(1): 69-75.
- [13] Chu M C, Cheng V C, Hung I F, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. *Thorax*, 2004, 59(3):252-256.
- [14] Chan J F, Yao Y, Yeung M L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β_{1b} improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(12):1904-1913.
- [15] Chan K S, Lai S T, Chu C M, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: A multicentre retrospective matched cohort study [J]. *Hong Kong Med J*, 2003, 9(6):399-406.
- [16] Sheahan T P, Sims A C, Leist S R, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferon β against MERS-CoV [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 222.
- [17] Kim U J, Won E J, Kee S J, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome [J]. *Antivir Ther*, 2016, 21(5): 455-459.
- [18] Arabi Y M, Allothman A, Balkhy H H, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon β -1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2018, 19(1): 81.
- [19] Arabi Y M, Asiri A Y, Assiri A M, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon β -1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2020, 21(1): 1-8.

收稿日期:2020-02-20 本文编辑:周园