



# 抗艾滋病药物抗 COVID-19 的作用分析

毕铭轅, 康文\*, 孙永涛\*

(空军军医大学唐都医院传染科, 陕西 西安, 710038)

**摘要:** 2019 冠状病毒病 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 在我国迅速蔓延。尽管众多研究团队致力于寻找治疗严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 的方法, 但仍未发现相应的特效药物。由于 SARS-CoV-2 与先前发现的 SARS 冠状病毒、MERS 冠状病毒具有高度基因序列相似性, 结合以往治疗经验与试验结果, 一批抗艾滋病药物具有潜在抗病毒效应。本文通过对抗艾滋病药物应用于冠状病毒治疗的体外实验、临床试验与药物研发进展进行综述, 旨在为新型冠状病毒肺炎患者的临床治疗药物选择提供依据。

**关键词:** 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 2019 冠状病毒病; 抗艾滋病药物; 蛋白酶抑制剂; 整合酶抑制剂

## Analysis of anti-HIV reagents for the treatment of COVID-19

BI Ming-yuan, KANG Wen\*, SUN Yong-tao\*

(Infectious Diseases Department, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

**ABSTRACT:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is spreading rapidly in China. Despite numerous research teams' efforts to find a treatment for SARS-CoV-2 infection, no specific reagents have yet been proven to be effective. As the SARS-CoV-2 shares a high degree of genetic sequence similarity with previously discovered SARS-CoV and MERS-CoV, a batch of anti-HIV reagents with potential antiviral effect is found based on previous treatment experience and experimental results. This article reviews experiments in vitro, clinical trials and the latest drug development progress of anti-HIV reagents used in coronavirus treatment, in order to provide evidence as a clinical choice for the treatment of novel coronavirus pneumonia.

**KEYWORDS:** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; coronavirus disease 2019; anti-HIV reagents; protease inhibitor; integrase strand transfer inhibitors

自 2019 年 12 月在中国武汉的重症肺炎患者中发现严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 以来, 该病毒迅速传播。截至 2020 年 2 月 14 日, 已在全球 4 大洲的 25 个国家报告了 2019 冠状病毒病 (coronavirus disease 2019, COVID-19), 并已确认近 6 万例。虽然目前尚未有特效药物或疫苗被批准用于治疗 SARS-CoV-2, 但仍有许多选择来治疗或预防 SARS-CoV-2 感染, 包括疫苗、单克隆抗体、基于寡核苷酸的疗法、多肽类药物、干扰素疗法和小分子药物。然而, 新的干预措施可能需要几个月到几年的时间才能开发出来。SARS-CoV-2 与 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV)、MERS 冠状病毒 (MERS-CoV) 具有高度基因序列相似性, 在病毒复制、组装过程中, 可能和其他 RNA 病毒如 HIV 使用一些相似的蛋白功能, 通过总结对之前两种由人类冠状病毒引起的感染: 严重急性呼吸综

合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 和中东呼吸综合征 (Middle-East respiratory syndrome, MERS) 的治疗经验及既往研究结果, 部分已批准或正在开发的抗 HIV 药物或许对于临床治疗具有重要作用。本文通过对部分抗 HIV 感染的蛋白酶抑制剂及整合酶抑制剂应用于冠状病毒治疗的体外细胞实验及临床试验结果进行归纳分析, 旨在为更好地选择治疗 COVID-19 药物提供依据。

### 1 蛋白酶抑制剂

#### 1.1 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦 (lopinavir/ritonavir, LPV/r) 是较早研发出的抗 HIV 蛋白酶抑制剂, 洛匹那韦通过阻断 Gag-Pol 聚蛋白的裂解发挥抗病毒作用。利托那韦则通过抑制 CYP3A 减少洛匹那韦的代谢, 从而提高其血药浓度。既往对 SARS-CoV 的研究发现, SARS-

基金项目: “十三五”国家科技重大专项 (No. 2017ZX10202101-004-005, 2017ZX10202101-003-007, 2017ZX10202102-002-001)。

作者简介: 毕铭轅 (1996-), 男, 汉族, 陕西西安人, 博士。研究方向: 艾滋病的临床治疗和功能性治愈。

\* 通讯作者: 康文, E-mail: 82399536@qq.com; 孙永涛, E-mail: yongtaos@hotmail.com。



CoV 利用 3CLPro 蛋白酶完成多聚蛋白剪切, 3CLPro 结构中的一个类环状区域 (flap) 与多聚蛋白相结合从而发挥作用<sup>[1]</sup>, 这一过程与 HIV 蛋白酶发挥作用的机制类似。LPV/r 以替代底物的形式, 插入 3CLPro 或 HIV 蛋白酶的上述结合位点, 阻断蛋白酶与待剪切的多聚蛋白相结合, 进而使病毒颗粒装配失败<sup>[2]</sup>。尽管目前尚无研究显示 SARS-CoV-2 所利用的是何种蛋白酶, 但极可能与 3CLPro 具有高度的结构一致性。

2003 年 SARS-CoV 流行期间, 中国香港在一线治疗中尝试使用了 LPV/r, 且显示出了一定的治疗效果<sup>[3]</sup>。由于 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV、MERS-CoV 的全基因组对比有约 70% 与 40% 的序列相似性, 尤其与 SARS-CoV 中几种关键酶如 RdRp 蛋白、3CLpro 蛋白等相比, 更是有超过 90% 的相似性<sup>[4]</sup>。因此, LPV/r 或许可以作为潜在治疗 COVID-19 的药物。

Chu 等<sup>[5]</sup>的体外细胞实验表明相比于 50  $\mu\text{g/mL}$  利巴韦林, 4  $\mu\text{g/mL}$  洛匹那韦处理 48 h 即可抑制 SARS-CoV 活性, 而 1  $\mu\text{g/mL}$  洛匹那韦联合 6.25  $\mu\text{g/mL}$  利巴韦林时, 即可表现出抑制细胞病变效应。在另一项非随机分组的临床试验中也显示出 LPV/r 联用广谱抗病毒药利巴韦林的疗效要优于单独使用利巴韦林治疗<sup>[6]</sup>。Chan 等<sup>[7]</sup>在 SARS-CoV 研究中也发现和仅接受利巴韦林的队列人群比较, LPV/r 早期联合初始治疗具有较低的整体死亡率 (2.3% vs 15.6%) 和插管率 (0% vs 11%)。在另一项 SARS-CoV 研究中也证明了联合 LPV/r 的治疗可使患者急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 或死亡等不良事件的风险更低 (2.4% vs 28.8%)<sup>[8]</sup>。Hayashi 等<sup>[9]</sup>通过在 348 个美国 FDA 批准的药库中筛选抗 MERS-CoV 治疗药物, 发现洛匹那韦也可在低浓度范围内可以抑制 MERS-CoV 活性。在一项 MERS-CoV 研究中, LPV/r 与其他药物的联合应用效果也得到证实。Chan 等<sup>[10]</sup>在用 MERS-CoV 感染的狨猴进行动物实验时发现 LPV/r 联合 IFN- $\beta$ 1b 治疗也可降低感染狨猴的死亡率。

截至 2020 年 1 月 25 日, 武汉金银潭医院隔离收治的 99 名 COVID-19 患者中, 75 人接受了 LPV/r 联合其他广谱抗病毒药物, 如奥司他韦和更昔洛韦也显示出一定效果<sup>[11]</sup>。上海市公共卫生临床中心对 134 名 COVID-19 患者临床资料进行回顾性分析, 其中 52 人接受了 LPV/r 联合 IFN- $\alpha$ 2b 治疗, 相比于仅接受 IFN- $\alpha$ 2b 治疗的患者, LPV/r 并未显示出改善症状或缩短

呼吸道标本病毒核酸转阴时间的作用<sup>[12]</sup>。虽然我国在《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第五版)》中已将 LPV/r 作为推荐药物之一, 但其对 SARS-CoV-2 的有效性尚缺乏体外细胞实验证据, 对临床感染患者治疗的有效性也没有明确报道, 且由于缺乏对照组难以进行临床统计。针对这一研究难题, 武汉金银潭医院正在展开一项评价 LPV/r 联合 IFN- $\alpha$ 2b 治疗 COVID-19 住院患者的疗效和安全性的随机、开放、空白对照临床研究 (ChiCTR2000029308)<sup>[13]</sup>。

然而, 以往针对 HIV 治疗的临床研究表明, LPV/r 可能产生消化道症状、脂质代谢异常、脂质营养不良、糖耐量减低等副作用<sup>[14]</sup>, 且可能与其他药物存在药物间相互作用, 因此必须在医生指导下服用。目前也尚未有任何证据表明 LPV/r 对 SARS-CoV-2 感染具有预防作用, 因此不推荐在临床上应用其作为预防性药物。

### 1.2 达芦那韦

达芦那韦 (darunavir) 是用于治疗 HIV 感染的蛋白酶抑制剂, 主要通过选择性与 HIV-1 蛋白酶的活性位点结合, 进而阻止 Gag 与 Gag-Pol 多聚蛋白裂解, 阻止 HIV-1 病毒成熟<sup>[15]</sup>。2020 年 2 月 4 日, 李兰娟团队在体外细胞实验中发现达芦那韦在 300  $\mu\text{mol}$  浓度下, 能显著抑制病毒复制, 且与对照组相比, 抑制效率达 280 倍<sup>[16]</sup>。但不像 LPV/r, 之前未有达芦那韦应用于 SARS、MERS 的体外细胞实验, 且体外细胞实验显示达芦那韦发挥抑制病毒效应的浓度较高, 实际临床使用剂量则更高, 因此仍需更多的体外实验与临床试验来验证达芦那韦是否能应用于治疗 COVID-19。以往治疗 HIV 感染的临床试验表明达芦那韦会引起轻度、中度皮疹、脂肪重新分布、胆固醇升高及肝损伤等副作用<sup>[17]</sup>。因此, 如果未来达芦那韦能应用于治疗 COVID-19, 对于合并高血脂症、慢性乙型肝炎或丙型肝炎的患者在使用时需注意定时进行血药浓度监测, 防止严重并发症发生。

### 1.3 其他蛋白酶抑制剂

中科院上海药物研究所和上海科技大学联合小组综合利用虚拟筛选和酶学测试相结合的策略, 在 2020 年 1 月 25 日公布的抗 SARS-CoV-2 潜在药物中还涉及许多抗 HIV 感染的蛋白酶抑制剂如茚地那韦 (indinavir)、沙奎那韦 (saquinavir)、利托那韦 (ritonavir)、阿扎那韦 (atazanavir)、替拉那韦 (tipranavir) 和福沙那韦 (fosamprenavir)<sup>[18]</sup>。研究团队通过对 SARS-



CoV-2 的 Mpro 蛋白与 S 蛋白/ACE2 受体进行超大规模计算机辅助药物筛选,发现其中沙奎那韦和洛匹那韦可以很好地同 Mpro 蛋白及 SARS-CoV-2 的 S 蛋白结合,从而阻止 S 蛋白和 ACE2 受体的结合,实现同时在细胞内部和表面阻止病毒扩增<sup>[19]</sup>。

然而,由于 HIV 蛋白酶属于天冬氨酸蛋白酶家族,而 SARS-CoV、MERS-CoV 的蛋白酶属于半胱氨酸蛋白酶家族,且 HIV 蛋白酶抑制剂被优化以适应 HIV 蛋白酶二聚体催化位点的 C2 对称结构,但这两种冠状病毒蛋白酶中不存在这一类似结构,因此,HIV 蛋白酶抑制剂是否能有效抑制 SARS-CoV-2 感染仍需更充分的证据。

## 2 整合酶抑制剂

中科院上海药物研究所和上海科技大学联合小组除了筛选出部分可能对 SARS-CoV-2 感染有效的 HIV 蛋白酶抑制剂外,也筛选出两种整合酶抑制剂艾维雷韦 (elvitegravir)、拉替拉韦 (raltegravir) 作为潜在抗病毒药物<sup>[18]</sup>。华中科技大学同济医学院等联合科研团队通过计算机模拟药物筛选,还发现两种与病毒 Mpro 蛋白结合较好的 HIV 整合酶抑制剂: 比克替拉韦 (bictegravir) 和多替拉韦 (dolutegravir)<sup>[19]</sup>。然而,冠状病毒并不含有整合酶,上述结果仅为计算机模拟结果,整合酶抑制剂是否能与 Mpro 蛋白真正结合并发挥抑制病毒效果仍需体外和体内试验进一步证实。目前该联合科研团队正在积极对上述潜在抗病毒药物进行体外细胞实验验证。即使发现体外实验有效,临床剂量也需探索。以往针对抗 HIV 感染的临床试验表明整合酶抑制剂相对于核苷类药物、蛋白酶抑制剂具有更少的治疗相关不良事件发生率,报道的不良反应也仅为恶心、腹泻和头痛。因此若后续的体外细胞实验及临床试验能证明整合酶抑制剂对 SARS-CoV-2 感染具有积极效应,此类药物或许会成为比 LPV/r 等蛋白酶抑制剂更安全的抗病毒药物<sup>[20]</sup>。

## 3 总结与展望

此次新型冠状病毒肺炎的传播速度快、影响范围广,在全力救治感染患者同时,抗病毒新药物和特效药的研发工作也在积极进行。由于 SARS-CoV-2 与之前 SARS-CoV、MERS-CoV 两种冠状病毒具有高度相似的基因序列,通过总结以往治疗经验与相关抗病毒药物研究结果,发现部分抗 HIV 感染药物可能具有潜在抗病毒作用。尤其是蛋白酶抑制剂如 LPV/r 和部分

整合酶抑制剂,为治疗 COVID-19 患者提供了新的选择。尽管已有的体外实验表明蛋白酶抑制剂如 LPV/r 对 SARS-CoV-2 具有一定杀伤作用,但其发挥效应的浓度的临床剂量仍需进一步探索。目前我国在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中推荐尽早启动  $\alpha$ -IFN 雾化吸入或 LPV/r 进行抗病毒治疗,但实际临床效果仍需设计更加科学的临床试验来评判。鉴于现有研究有限和未来研究的迅速进展,本文所讨论的问题可能在今后的研究中得到相应的更新和更正。我们相信未来会有更多针对 COVID-19 治疗的药物选择。

## 参考文献:

- [1] NUKOOLKARN V,LEE VS,MALAISREE M,et al.Molecular dynamic simulations analysis of ritonavir and lopinavir as SARS-CoV 3CLpro inhibitors[J].J Theor Biol,2008,254(4):861-867.
- [2] HORNAK V,OKUA A,RIZZO RC,et al.HIV-1 protease flaps spontaneously close to the correct structure in simulations following manual placement of an inhibitor into the open State[J]. J Am Chem Soc,2006,128(9):2812-2813.
- [3] ZUMLA A,CHAN JF,AZHAR E,et al.Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options[J].Nat Rev Drug Discov,2016,15(5):327-47.
- [4] 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[J].Sci China Life Sci,2020,21.
- [5] CHU CM,CHENG VC,HUNG IF,et al.Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings[J].Thorax,2004,59(3):252-256.
- [6] CROXTALL JD,PERRY CM.Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection [J].Drugs,2010,70(14):1885-1915.
- [7] CHAN KS,LAI ST,CHU CM,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.
- [8] PÉREZ-VALERO I,ARRIBAS JR.Protease inhibitor monotherapy[J].Curr Opin Infect Dis,2011,24(1):7-11.
- [9] HAYASHI T,JEAN M,HUANG H,et al.Screening of an FDA-approved compound library identifies levosimendan as a novel anti-HIV-1 agent that inhibits viral transcription [J].Antiviral Res,2017,146:76-85.
- [10] CHAN JF,YAO Y,YEUNG ML,et al.Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- $\beta$ 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset [J].J Infect Dis,2015,212(12):1904-1913.
- [11] CHEN N,ZHOU M,DONG X,et al.Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumo-



- nia in Wuhan, China: a descriptive study[J].Lancet,2020,395(10223):507-513.
- [12] 陈军,凌云,席秀红,等.洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究[J].中华传染病杂志,2020,38:E008.
- [13] WANG C,HORBY PW,HAYDEN FG,et al.A novel coronavirus outbreak of global health concern[J].Lancet,2020,395(10223):470-473.
- [14] CARR A,SAMARAS K,THORISDOTTIR A,et al.Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study[J].Lancet,1999,353(9170):2093-2099.
- [15] BEARD EL JR.The american society of health system pharmacists[J].JONAS Healthc Law Ethics Regul,2001,3(3):78-9.
- [16] 黄琪,李兰娟院士团队发布:这两种药能有效抑制新型冠状病毒[EB/OL].(2020-02-04)[2020-02-15].http://www.cjrbapp.cjn.cn/p/157341.
- [17] ROTTY J,HOY J.New therapeutic agents in the management of HIV: an overview of darunavir for clinicians[J].Sex Health,2008,5(3):235-241.
- [18] 上海药物研究所.中国科学院上海药物研究所和上海科技大学联合研究团队发现一批可能对新型肺炎有治疗作用的老药和中药[EB/OL].(2020-01-25)[2020-02-15].http://www.simm.ac.cn/xwzx/kydt/202001/t20200125\_5494417.
- [19] LI Y,ZHANG JY,WANG N,et al.Therapeutic drugs targeting 2019-nCoV main protease by high-throughput screening[J].BioRxiv,2020.01.28.922922.
- [20] ZUMLA A,CHAN JF,AZHAR EI,et al.Coronaviruses -drug discovery and therapeutic options [J].Nat RevDrug Discov,2016,15(5):327-47.