

认识新型冠状病毒肺炎，关注疫情防控药物研发

刘昌孝^{1,2,3} 王玉丽^{1,2,4} 闫凤英^{1,3}

(1 天津药物研究院释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300301; 2 天津药物研究院现代中药研究中心, 天津 300301; 3 天津滨海食品药品监管科学研究中心, 天津 300301; 4 天津大学化工学院, 天津 300072)

摘要: 2019新型冠状病毒(2019-nCoV)于2019年在武汉被发现。由于疫情事关人民群众生命安全和身体健康, 事关经济社会发展大局, 此次疫情得到世界卫生组织高度重视。党中央和国务院将防控疫情发展当做当前头等大事。本文从对冠状病毒与新型冠状病毒发生发展的认识、新型冠状病毒的特性、疫苗预防、治疗药物应用和治疗药物研发等进行综述评价。聚焦新型冠状病毒及疫情的发展、落实预防为主方针和加强重大疫情管理, 作者基于有关认识提出有关强化我国公共卫生体系建设、守正创新和加强科学开发和应用的基础研究等方面提的建议。

关键词: 新型冠状病毒; 肺炎; 疫苗; 抗病毒药物; 公共卫生体系; 疫情管理

中图分类号: R978.7 **文章标志码:** A

Understanding novel coronavirus pneumonia, paying attention to research and development of epidemic prevention and control drugs

Liu Chang-xiao^{1,2,3}, Wang Yu-li^{1,2,4} and Yan Feng-ying^{1,3}

(1 State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China; 2 Modern Chinese Medicine Research Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China; 3 Tianjin Binhai Research Center for Food and Drug Regulatory Science, Tianjin 300301, China; 4 School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract The 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) was discovered in Wuhan in 2019, and the outbreak has received great attention from the World Health Organization (WHO), because it concerns people's life safety and health as well as the overall situation of economic and social development. The CPC central committee and the state council have made prevention and control of the epidemic a top priority. This article reviews the development of coronaviruses and novel coronaviruses, the characteristics of novel coronaviruses, the prevention of vaccines, the application of therapeutic drugs, and the development of therapeutic drugs. Focusing on the development of the new coronavirus and the epidemic situation, implementing the principle of prevention and strengthening the management of major outbreaks, the authors put forward some suggestions on strengthening the construction of China's public health system, keeping innovation and strengthening the basic research of scientific development and application.

Key words Novel coronavirus; Pneumonia; Vaccine; Antiviral drugs; Public health system; Epidemic management of infectious diseases

收稿日期: 2020-02-02

作者简介: 刘昌孝, 男, 生于1942年, 研究员, 中国工程院院士, E-mail: liuchangxiao@163.com

一个多月以来我国新型冠状病毒肺炎疫情牵动全国上下，也影响世界。防控新型冠状病毒感染的肺炎疫情是当前头等大事，事关人民群众生命安全和身体健康，事关经济社会发展大局。各级政府机关深刻学习领会习近平总书记重要指示批示和重要讲话精神，深刻认识做好疫情防控的重要性和紧迫性，把做好疫情防控作为增强“四个意识”、坚定“四个自信”、做到“两个维护”的重大任务，按照党中央部署，全面贯彻坚定信心、同舟共济、科学防治、精准施策的要求，科学认识疫情、科学有效防控、消除恐慌，尽心尽力一定能打赢疫情防控阻击战。

2012年9月27日，世界卫生组织(WHO)向194个成员国发出冠状病毒防御指南。在发给194个成员国的卫生指南中，WHO表示，卫生工作人员应对患有急性呼吸道病症，要求去过新型病毒发现地或接触过疑似及确诊病例的患者保持警惕。

进入21世纪以来，能感染人的冠状病毒3次传播，成为威胁人类健康安全的病毒疾病。2019年12月出现的新型冠状病毒，缩写为2019-nCoV，是2019年在人体中发现的冠状病毒新毒株，起源于武汉。目前，卫生部门和科研人员已经掌握了致病的病原体及其主要的传播途径。但是，对于新发现的病原体的原宿主和中间宿主并未最终确定，其所引发的传染病的认识与控制，需要一个过程。近一个月国内外专家在NEMJ和Lancet发表7篇文章^[1-7]足以反映这一新型冠状病毒研究认识的大体情况。

1 冠状病毒与新型冠状病毒的认识

从发展历史来看，早在1937年，Beaudet和Hudson从小鸡体内第一次分离到了冠状病毒。1965年Tyrrell等用人胚气管培养方法，从普通感冒患者鼻洗液中分离出一株病毒。1968年，Almeida等对这些病毒进行了形态学研究，电子显微镜观察发现这些病毒的包膜上有形状类似日冕的棘突，故提出命名这类病毒为冠状病毒。但人们对它们的认识相当有限。1975年，世界病毒命名委员会，正式命名冠状病毒科。因此其目、科、属关系已经清楚，冠状病毒属于套式病毒目、冠状病毒科、冠状病毒属，是一类具有囊膜、基因组为线性单股正链的RNA病毒，是自然界广泛存在的一大类病毒。

据科学研究所知，主要是7种冠状病毒严重感染并使人致病。有些人冠状病毒多年以前便已得到确认，有些则是在最近得以确认。第九次世界

病毒学分类委员会报告将冠状病毒科分为3个属即 α 、 β 和 γ 属。 α 属冠状病毒包括 α 属冠状病毒1、人冠状病毒229E、人冠状病毒NL63、长翼蝠冠状病毒HKU1、长翼蝠冠状病毒HKU8、菊头蝠冠状病毒HKU2和猪流行性腹泻病毒(Porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)等8个种。 β 属冠状病毒包括 β 冠状病毒1、人冠状病毒HKU1、鼠冠状病毒、家蝠冠状病毒HKU5、果蝠冠状病毒HKU9、严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndromes, SARS)相关病毒等7个种。 γ 属冠状病毒包含禽冠状病毒和白鲸冠状病毒SW1两个种。禽冠状病毒包括引起多种禽类如鸡、火鸡、麻雀、鸭、鹅、鸽子感染的冠状病毒等，其中最主要的是禽传染性支气管炎病毒(Infectious brochitisvirus, IBV)。2011年病毒分类委员会网上公布，根据冠状病毒基因遗传进化分析，冠状病毒科新增一个属， δ 属冠状病毒，包括夜莺冠状病毒HKU11、鹅口疮冠状病毒HKU12、文鸟冠状病毒HKU13等^[8-9]。基于50个冠状病毒系统发育树分析的图1显示 α 、 β 、 γ 和 δ 属冠状病毒4属冠状病毒分类概况。其中对人类致病的冠状病毒主要集中在 β 属冠状病毒，如SARS-CoV、MERS-CoV和2019-nCoV。

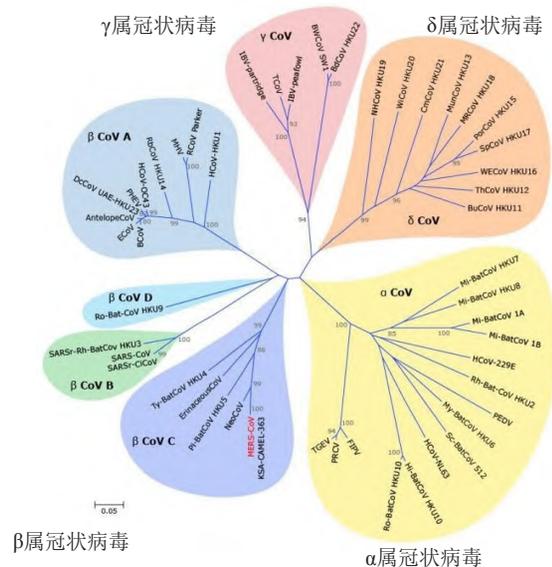


图1 利用MEGA 5.0利用RNA依赖RNA聚合酶的部分核苷酸序列，通过邻域连接方法构建了50个冠状病毒的系统发育树 (来源: Chapter 31 Coronavirus. Fenner and White's Medical Virology 2012)

Fig. 1 Phylogenetic tree of 50 coronaviruses constructed by the neighbor-joining method using MEGA 5.0 using partial nucleotide sequences of RNA-dependent RNA polymerase. from Chapter 31 Coronavirus. Fenner and White's Medical Virology 2012)

2020年1月25日,中国疾病预防控制中心(CDC)等单位通过对肺炎患者样本进行基因测序发现一种从未发现过的 β 冠状病毒属(β -coronavirus)病毒。将其命名为2019-nCoV,该病毒与中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)和严重急性呼吸综合征病毒(SARS-CoV)不同而成为可以感染人类的冠状病毒科的新成员(第七个成员),其研究结果在NEJM发表^[10]。同时NEJM还发表编者按语^[11]和代表其观点文章^[12]。感染人类的冠状病毒科的7个成员分别如下:

(1)HCoV-229E:人冠状病毒229E, HCoV是human coronavirus的缩写,表示人冠状病毒, E是envelope的首字母,表示包膜蛋白,学名是Human coronavirus 229E。

(2)HCoV-NL63:人冠状病毒NL63, NL是Netherlands的缩写,表示荷兰,学名是Human coronavirus NL63。

(3)HCoV-OC43:人冠状病毒OC43, OC是organ cultures的缩写,表示器官培养,学名是Human coronavirus OC43。

(4)HCoV-HKU1:人冠状病毒HKU1, HKU是Hong Kong University的缩写,学名是Human coronavirus HKU1。

(5)MERS-CoV:中东呼吸综合征冠状病毒, MERS 是中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome)的缩写,学名是Middle East respiratory syndrome-related coronavirus。

(6)SARS-CoV: SARS冠状病毒, SARS是severe acute respiratory syndrome的缩写,表示严重急性呼吸综合征,学名是Human SARS coronavirus。

(7)2019-nCoV: 2019-新型冠状病毒, n代表novel, 是新的意思, CoV代表coronavirus, 是冠状病毒的意思。Coronavirus是个合成词。与严重急性呼吸综合征冠状病毒同属于冠状病毒谱系B(β -coronavirus lineage B)。

2019年12月以来,湖北省武汉市持续开展流感及相关疾病监测,发现多起病毒性肺炎病例,均诊断为病毒性肺炎/肺部感染。新型冠状病毒感染的肺炎病例在武汉出现后,外界对这种病症的称呼各不相同,但都带上了“武汉(Wuhan)”这一地名。2020年1月12日,WHO正式将造成肺炎疫情的新型冠状病毒命名为“2019新型冠状病毒(2019-nCoV)”。中国官方亦称病症为“新型冠状病毒感染的肺炎”。

2 新型冠状病毒的特性

2019新型冠状病毒基因序列显示与蝙蝠中发现的冠状病毒相似,但不同于其他冠状病毒,例如严重急性呼吸系统综合症冠状病毒(SARS)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS)。2019-nCoV与严重急性呼吸系统综合症冠状病毒同属于冠状病毒谱系B(β -coronavirus Lineage B),其正式命名还需要世界病毒命名委员会确定。

朱博士等^[1]在NEJM在线发表不明原因肺炎病原学确证的原创性研究。该研究成果的发表无疑为疫情防控提供了有力的科学支持。2019-nCoV肺炎早期病例可能与中国武汉华南海鲜市场暴露史有关,推测野生动物可能为感染的最初来源,但明确的感染源头仍然不明。中国疾控中心(CDC)等在患者下呼吸道获得病毒株,获得完整基因序列,并绘制2019-nCoV与其他乙型冠状病毒基因系统发育树图。其序列为病毒溯源的后续研究提供了充分的实验数据。同时完成的病毒体外分离培养、人气管上皮细胞转染等体外试验,为证实该冠状病毒致肺炎发生提供了证据。发现该病毒与SARS-CoV或MERS-CoV不同,它在原代人气管上皮细胞中更好生长。这些足够为我们对病毒的特性提高警惕。NEJM同期发表的观点文章指出,2019-nCoV是过去20年来在人类中出现的第三种冠状病毒^[2]。SARS和MERS的冠状病毒曾大规模爆发,在感染者中造成极高病死率(分别为10%、37%),而且目前尚无特异性抗冠状病毒药物或疫苗被证实对人类有效。NEJM还发表了来自美国Iowa大学的Stanley Perlman教授的编者按,高度肯定了该研究的意义^[3]。了解基因组序列有助于开发敏感的定量RT-PCR检测技术,实现快速检测;病毒株获取将推动血清学检测,有助于评估研究在潮湿环境中人畜共患病毒感染的流行;其研究还将促进抗病毒药物、疫苗以及实验动物模型的研发。Perlman同时指出还有更多的工作要完成(如采用科赫法则确证2019-nCoV对肺炎的致病病毒、确定该病毒作为人畜共患病的最初宿主来源等)。其研究如何减少社会恐慌,有效控制社区和医院感染,也需要从SARS-CoV和MERS-CoV的传播中汲取经验。像控制SARS和MERS那样,采取社区隔离、及时诊断和严格遵守公共卫生中的普遍预防措施,出现新型冠状病毒感染时,减少2019-nCoV的传播需要全球公共卫生机构提高警惕。

中国科学家的这些工作推动了WHO对疫情作出

快速反应, WHO在1月10日发布了患者监测、标本采集和治疗指南^[4], 并提供有关疫情的最新信息。这些行动推动了多个国家和地区对来自疫区的旅客进行发热筛查, 避免病毒在世界范围内进一步传播。在NEJM文章发表前, 中国疾控中心团队已将完整基因组提交给GASAIID网站; 2019-nCoV基因组的特异性引物集和标准操作程序均已与WHO共享。中国科学院武汉病毒研究所的团队也于1月23日在bioRxiv平台上发表文章, 指出新型肺炎病毒或来源于蝙蝠, 与SARS冠状病毒一样, 通过ACE2进入细胞^[5]。

黄朝林等^[6]Lancet在线刊发了描述2019-nCoV肺炎主要疾病特征的临床研究。收集2019年12月16日—2020年1月2日期间入院的首批41例确诊感染2019-nCoV病例, 分析发现这些患者缺乏上呼吸道症状、肠道症状、淋巴细胞、非ICU患者影像学资料。在二代、三代病例逐渐增多的情况下对临床特征的总结将协助更多临床医生快速识别, 加强患者管理, 减少暴露风险, 进而协助建立疾病风险模型, 了解疾病未来潜在发展方向和制定干预措施可能产生效果。研究人员还发现在危重患者中可见细胞因子发生变化, 以便开展更多基础研究来阐明2019-nCoV影响人类免疫系统。当然门诊和社区更大规模的研究来确认2019-nCoV感染患者的完整疾病谱, 指导优化临床预防和治疗策略还有许多工作要做。Lancet还同期刊发了关于2019-nCoV的遗传分析研究。香港大学深圳医院袁国勇院士的团队聚焦于家庭聚集性病例, 通过家庭流行病学、临床、实验室和微生物学验证, 证实新型冠状病毒在医院和家庭环境中出现人际传播^[7]。

2019-nCoV的5个基因组很快被提取出来, 并被上海市公共卫生临床中心、华中科技大学武汉中心医院、武汉市疾控中心、中国疾控中心传染病预防控制所以及悉尼大学在Virological网站上发布^[13], 它们分别是 β -CoV/Wuhan/IVDC-HB-01/2019, β -CoV/Wuhan/IVDC-HB-04/2020, β -CoV/Wuhan/IVDC-HB-05/2019, β -CoV/Wuhan/WIV04/2019以及 β -CoV/Wuhan/IPBCAMS-WH-01/2019。它的RNA序列的长度大约为300000个核苷酸。

3 新型冠状病毒肺炎的疫苗预防和治疗药物发展

3.1 制定新型冠状病毒感染的肺炎防控的国家方案

WHO就新型冠状病毒肺炎疫情和预防治疗等多次举行会议进行讨论。瑞士时间1月23日中午,

WHO再次在日内瓦总部召开就新型冠状病毒召集的应急委员会会议, 与会委员就新型冠状病毒肺炎疫情进行了深入交流, 肯定中方应对新型冠状病毒疫情工作。为做好全国新型冠状病毒感染的肺炎防控工作, 切实维护人民群众身体健康和生命安全, 根据疫情形势和研究进展, 国家卫健委发布《新型冠状病毒感染的肺炎防控方案》。根据需要该防控方案已经通过了4个版本文件。

2020年1月26日官方证实, 一款抗艾滋病药物可试用治疗新型冠状病毒感染的肺炎。相关专家解释, 一些抗艾滋病药物对冠状病毒最关键的一种蛋白“3CL水解酶”具有抑制作用。国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》中推荐的治疗方式, 洛匹那韦/利托那韦在京有储备。承担救治任务的定点医院正在根据国家诊疗方案, 结合患者病情进行救治。近日有药物研究者提出利用抗SARS药物研发的经验, 开展治疗2019-nCoV肺炎的药物研究。2016年, Zumla等^[14]在发表的文章中阐明了他们的观点和发现新的抗冠状病毒的策略。

3.2 治疗药物研发的考虑

3.2.1 基于临床疗效做好老药新用

过去用于治疗冠状病毒肺炎(如SARS治疗)的干扰素、利巴韦林、以及亲环蛋白抑制剂有一定的选择可能性。但目前没有严格的临床证据, 需要分析地选择药物。这些药物已获批上市, 用于不同病毒感染的治疗, 因此其在人体内的代谢特征, 使用的剂量, 潜在的疗效和副作用都很明确, 但缺点在于这些疗法过于广谱, 不能针对性地治疗冠状病毒, 另外其副作用也不容无视。

图2给出的抗病毒药物正在或计划开展用于治疗2019-nCoV肺炎。其中5个是已经批准上市的药物(治疗艾滋病3个, 治疗流感药物2个), 未批准上市而正在临床实验的在研新药物(IND)1个。每个药物均标有药物名称、研发企业、作用靶点、实验适应症和所处的实验状态。

(1) 瑞德西韦(remdesivir)

瑞德西韦(remdesivir), 由Gilead公司开发, 是一种具有抗病毒活性的核苷类似物(图3)。Remdesivir与SARS-CoV密切相关, 在体外和动物模型中, remdesivir对SARS-CoV和MERS-CoV均有效。在HAE细胞中, 对SARS-CoV和MERS-CoV的 EC_{50} 值为74nmol/L, 在延迟脑肿瘤细胞中, 对鼠肝炎病毒的

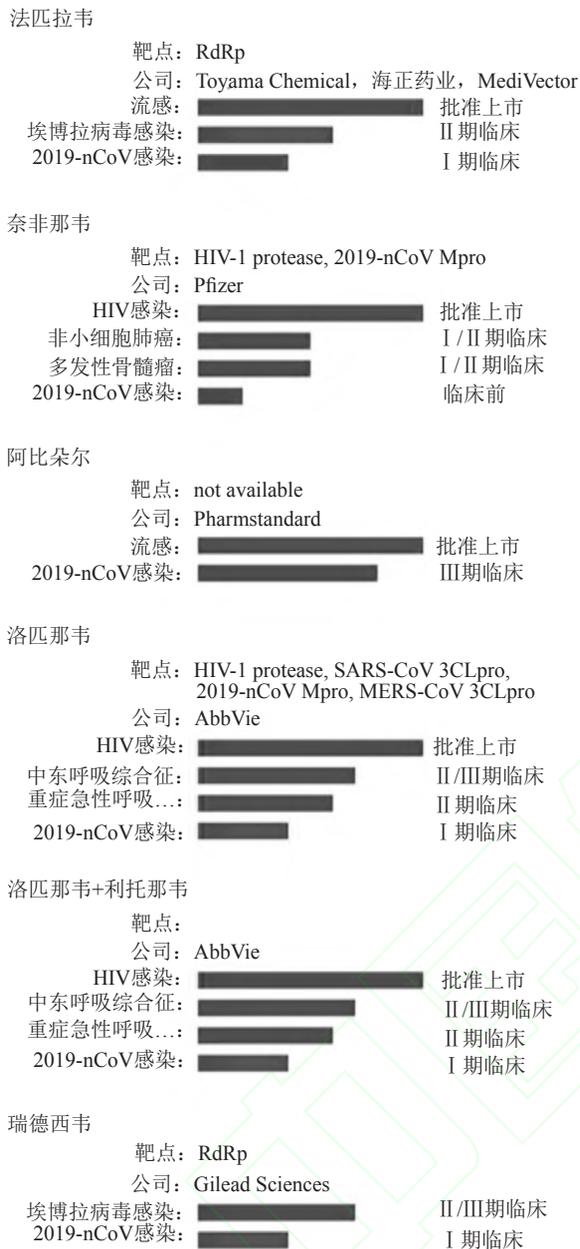


图2 正在或计划开展抗病毒药物试用于治疗2019-nCoV肺炎的一些药物

Fig. 2 Some antiviral drugs being or planning to be used in the treatment of 2019-nCoV pneumonia

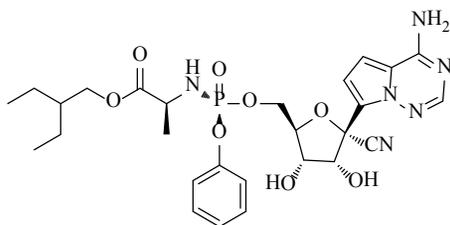


图3 瑞德西韦(remdesivir)的化学结构
Fig. 3 Chemical structure of remdesivir

EC₅₀值为30nmol/L。

Gilead公司开展治疗埃博拉病毒药物remdesivir的临床试验,在随机对照临床试验中,有ZMapp(n=169,对照组)、抗病毒药物remdesivir(n=175)、单克隆抗体组MAb114(n=174)和REGN-EB3(n=155)。在2019年8月的中期分析中,ZMapp组28d死亡率为50%,remdesivir组为53%,MAb114组为35%,REGN-EB3组为34%。两个抗体药物MAb114和REGN-EB3的治疗效果比remdesivir好。敏感性分析证实,尽管存在病例数潜在的不平衡,MAb114和REGN-EB3治疗的益处仍然存在。MAb114和REGN-EB3在降低EVD死亡率方面均优于对照组ZMapp,也优于remdesivir组。科学和伦理上健全的临床研究有助于提供应对信息。到目前,该药物已经完成了治疗埃博拉病毒的2期临床试验^[15],但作为一种在研药物,尚未在全球任何地方获得许可或批准。

Science近日报道了remdesivir用于新型冠状病毒治疗的可能性^[16]。据报道中国科学院武汉病毒研究所和北京毒物药物研究所也在进行这个“老药”的抗冠状病毒作用研究,这将为无药可治的新型冠状病毒患者提供用药的机会。总之,Gilead公司正在与美国和中国的合作研究所进行的积极沟通,讨论使用remdesivir进行治疗的可能性,与监管机构合作在内的后续计划也在进行中。

2020年1月30日,NEJM杂志以简报形式发布了首例应用remdesivir治疗的结果。尽管在治疗后,该患者病情获得快速好转,但是依然需要进行随机对照临床研究去确证该药和其他药物治疗2019-nCoV感染患者的有效性和安全性^[17]。第二天,Gilead公司发布科学战略申明,将促进与全球医药卫生监管机构和企业合作开展remdesivir抗新型冠状病毒肺炎的临床实验^[18]。

(2) 洛匹那韦/利托那韦(lopinavir-ritonavir)

洛匹那韦(lopinavir)/利托那韦(ritonavir)片(克力芝,Aluvia)是AbbVie Deutschland GmbH&Co.KG于2001年由欧盟首先批准上市的抗病毒药物,我国于2013年批准进口的,其结构式见图4~5。

借鉴临床病毒感染疾病的经验治疗,制定抗病毒治疗方案是一般考虑依据。MERS-CoV也有研究多为病例报告或回顾性研究。2016年沙特阿拉伯启动了一项临床试验(NCT02845843),研究洛匹那韦/

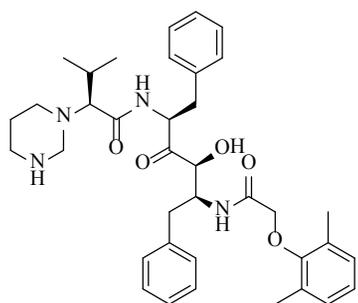


图4 洛匹那韦(lopinavir)化学结构式
Fig. 4 Chemical structure of lopinavir

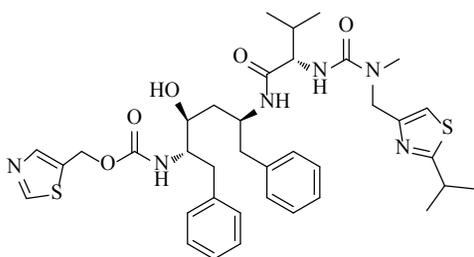


图5 利托那韦(ritonavir)化学结构式
Fig. 5 Chemical structure of ritonavir

利托那韦联合干扰素- β 1b治疗MERS-CoV感染, 目前仍在进行中^[19]。第一个针对MERS-CoV感染进行5年多的临床研究, 体外和动物研究结果表明, 洛匹那韦/利托那韦和干扰素- β 1b (IFN- β 1b)联合使用可能对MERS-CoV感染有效。本研究的目的是研究洛匹那韦/利托那韦和重组干扰素- β 1b联合提供标准支持治疗与安慰剂治疗需要住院治疗的实验室确诊MERS患者的疗效。针对艾滋病的特效药克力芝(洛匹那韦/利托那韦)可能对新冠病毒肺炎有效, 这种药物也已经进入了国家卫健委的诊疗方案(第三和第四版)。

洛匹那韦利托那韦片(克力芝)适用于与其它抗反转录病毒药物联合用药, 治疗成人的人类免疫缺陷病毒-1(HIV-1)感染。有关洛匹那韦/利托那韦的用药经验主要来自于未接受过抗反转录病毒药物治疗。基于艾滋病、丙肝、SARS和新型冠状病毒等的蛋白酶结构的相似性, 艾滋病病毒蛋白酶抑制剂利托那韦片等抗病毒药物有望成为抗击新型冠状病毒的有效药物。有关研究文献资料, 也支持这一应用。

国家卫健委等发布了“关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)”的通知, 其中抗病毒治疗方案推荐洛匹那韦和利托那韦为候选药物。

(3)氨溴索(ambroxol)

氨溴索(图6)是人们所熟知的国家基本药物, 是一种呼吸道润滑祛痰药临床上常用于急慢性支气管

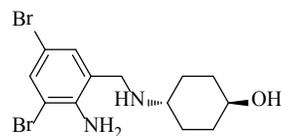


图6 氨溴索(Ambroxol)化学结构式
Fig. 6 Chemical structure of ambroxol

炎等疾病。

1978年首次在德国上市以来, 迄今已经有超过40年的应用历史。20世纪90年代国内仿制勃林格格翰氨溴索批准上市已超过20年。天津药物研究院药业有限责任公司等4家企业为氨溴索主要生产供应企业。研究表明基于该药对于呼吸性疾病治疗的临床价值, 可能有益于新型冠状病毒感染的治疗, 已经进入了国家卫健委的诊疗方案(第三和第四版)。

SARS-CoV和MERS-CoV传染病的出现, 凸显了跨物种病毒传播事件在人类社会暴发的威胁。有研究认为一种类似SARS病毒的SHC014病毒潜在致病性, 利用SARS病毒的反向遗传学系统, 研究者鉴定了一种新型冠状病毒, 其在适应小鼠的SARS病毒主链中表达出SHC014病毒的刺针蛋白(spike)。结果表明该新型冠状病毒能利用SARS的人类细胞受体, 即血管紧张素转换酶II(ACE2)的多个同源基因, 在人类呼吸道细胞中有效复制, 并在体外获得与SARS传染性相当的效果。ACE2是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)的关键分子, 也是包括肺泡上皮细胞在内的多种人体细胞表面表达的重要分子之一。2003年, ACE2被鉴定为SARS冠状病毒的功能性受体。与SARS-CoV相同, 2019-nCov通过细胞受体ACE2进入宿主细胞。为了剖析表达ACE2的细胞组成和比例, 并探索2019-nCov在消化系统中感染的潜在路径, 分析了4个具有肺、食道、胃、回肠和结肠单细胞转录组的数据集。数据表明, ACE2不仅II型肺泡上皮细胞(AT2 细胞)、食道上皮和复层上皮细胞中高表达, 而且在回肠和结肠的吸收性肠上皮细胞中也高表达。这些结果表明, 和呼吸系统一样, 消化系统是2019-nCov感染的潜在路径, 实际检测也在此类肺炎患者的粪便中发现该病毒。这项研究为2019-nCov在消化系统以及呼吸道中的潜在感染, 为治疗2019-nCov感染的提供了基础^[20-21]。通过对单细胞转录组分析, 认为消化道可能是2019-nCov潜在感染的途径。从研究者在《中国科学: 生命科学》杂志在线发文得知, 2020年1月25日, 北京大学基础医学院王月丹、初明团队通过高通量筛选, 研究发现并支持氨溴索等药物

有望用于新型冠状病毒的治疗。

本文引用4篇近几年的论文^[22-25], 讨论ACE2与SARS-CoV的关系。受体识别SARS-CoV宿主范围、跨物种感染和发病机制的主要决定因素。SARS-CoV的SPIKE蛋白中一个确定的受体结合结构域(RBD)特异性识别其宿主ACE2。不同SARS-CoV毒株的红细胞如何与几种动物物种的ACE2相互作用的最新知识。对这些RBD/ACE2相互作用的详细研究已经建立了关于宿主受体适应、跨物种感染和非典型肺炎冠状病毒未来进化的重要原则。这些原则可能适用于其他新出现的动物病毒, 包括最近出现的MERS-CoV。

北京大学基础医学院的研究团队也认为ACE2是鉴定SARS冠状病毒的功能受体。在2020年初他们通过结合ACE2分子实验认为它是新型冠状病毒感染人体细胞的过程, 采用智能药靶筛选, 发现了多种ACE2结合剂, 其中包括氨溴索, 有望成为用于2019-nCoV感染的实验治疗药物。研究还通过单细胞测序RNA-Seq技术发现2019-nCoV的受体ACE2在亚洲人群肺泡细胞中高表达, 可能更容易感染新冠病毒。仅从病毒受体方面分析, 这种ACE2高表达更为我们的氨溴索治疗新型冠状病毒肺炎的有效性提供了有价值的信息。同时全面考虑认为该药毒副作用较低, 又是一种呼吸科常用药物, 可考虑最先在临床治疗中观察抗病毒的疗效。但是我们认为此结果对我们进一步研究该药的治疗价值提供了参考, 但是最终还需要大量的实验和临床研究予以证实。

3.2.2 发挥中药优势

中医药曾在SARS期间发挥了重要作用, 因此针对此次疫情, 国家卫健委中医药专家推荐, 根据中医辨证施治的原则, 在医学观察期乏力伴有发热患者, 在医生指导下, 可选择使用金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊、防风通圣丸、血必净注射液等中成药。而对乏力伴有胃肠不适患者可使用中成药藿香正气胶囊等中成药。针对临床治疗期的不同阶段中医药专家也给出了不同中药处方和中成药等可供选择。

中国科学院上海药物研究所与上海科技大学免疫化学研究所联合应急攻关团队也认为一些中药化学成分或对新型冠状病毒感染的肺炎治疗有效, 患者临床治疗中予以关注。从药物研发角度考虑, 将一种天然药物或中药的化学成分开发成新药, 其理论基础和成药性评价和基于循证医学的临床。其研

究应用过程仍然十分艰巨和漫长。

3.2.3 尽量少用激素

在一线临床上使用的药物, 一般患者以抗病毒药物为主, 对于重型、危重型患者也会根据病情程度, 酌情短期(3~5d)使用糖皮质激素, 建议剂量不超过相当于甲泼尼龙1~2mg/(kg·d), 否则会引起激素后遗症。也可根据病情使用肠道微生物调节剂等, 以维持肠道微生态平衡, 预防继发细菌感染。在本次感染的临床实践中也已经非常谨慎的使用糖皮质激素, 不可能出现17年前SARS治疗使用糖皮质激素所造成的后遗症的问题。

黄朝林等^[6]报道, 在41位接受了经验性抗生素治疗的患者中, 有38例(93%)患者接受了抗病毒治疗(奥司他韦)。此外, 有9名(22%)患者接受了糖皮质激素治疗(该药经常用于治疗重症患者, 以减轻炎症对肺的损伤)。他们认为SARS和MERS患者的接受皮质类固醇激素对死亡率没有影响, 但会延迟病毒清除。因此根据WHO的临时指南, 不应常规全身性给予皮质类固醇激素。在这41名经实验室确认的2019-nCoV感染患者中, 极少有非ICU病例使用了皮质类固醇, 对不到一半的重症ARDS患者使用了中低剂量的皮质类固醇, 需要进一步的证据来评估系统性皮质类固醇激素治疗对2019-nCoV感染患者是否有益。2019-nCoV感染引起严重的呼吸系统疾病, 类似于严重的急性呼吸系统综合症冠状病毒, 并与入ICU和高死亡率相关。研究认为对2019-nCoV起源、流行病学、人类传播的持续时间以及疾病的临床情况的认识不足, 需要通过未来的研究来弥补^[6]。

3.3 基于基因组信息和病理特点开发新药

不同病毒治疗机制靶点也不同, 譬如SARS病毒结合的是ACE2受体, 而MERS结合的是DPP4受体。先前人们已经针对这些受体, 开发了一些在研的药物, 其安全性已经得到了评估。但它需要验证不同药物在人体中的代谢情况和副作用, 也需要依次开展动物和人类的临床试验, 观察是否安全有效。这一套流程需要耗费数年, 对于急性暴发的疾病而言, 显然“远水解不了近渴”。

研究合适的动物试验模型与临床验证的相关性十分困难。筛选的许多新药分子都没有在人体内使用的先例, 因此大规模的安全性和有效性研究必不可少。非人的灵长类动物模型所进行的开发, 对于灵长类动物模型并不能反映出冠状病毒感染的所有特征。临床试验的设计是关键。过去在SARS

和MERS 之外的冠状病毒, 只会引起极为轻微的症状。而且SARS病毒的疾病多年前绝迹后, 无新的病例出现。MERS病毒病例都非常分散。是否对于2019-nCoV肺炎也有类似的情况, 于是这些都必将给临床试验的设计带来了困难。无法有效招募到足够的患者, 无法进行变量控制, 就无法测试这些新药究竟有多好的疗效。从WHO和我国医疗管理部门制定的防治方案中药物所占比重不大, 而且应用经验不足, 结合相关理论和技术, 利用现有药物有缩短研究时间和降低研发成本的可能性。但是临床有效是金标准, 需要进行临床方案论证和科学评价疗效。对于从新药研究者和企业家的研究方向值得鼓励, 政策给与支持也是必要的。

3.4 疫苗研究开发

疫苗研发一直是被关注的发展方向。自疫情发生以来, 科研工作者对这种病毒进行研究, 目前多位学者的研究结果已经对病毒基因序列、蛋白特点、结晶结构进行了阐述, 这对于特异性疫苗的研发提供了很大帮助。中国疾病预防控制中心的研究人员已经启动了病毒疫苗的制备工作。

据报道中国疾控中心研发团队、香港大学研发团队和清华大学的生物科学家都取得一些进展, 都透露获得了疫苗的病毒种子信息, 奠定了开发新疫苗的基础。中国科学家的这些努力当然值得赞赏, 但是很遗憾的是, 针对一种全新的病毒和一场暴发式的传染病, 特效药和疫苗的研发速度都很难达到我们的预期。这背后的道理其实不难理解, 药物和疫苗研制, 从启动研究到真正量产, 就算一切顺利, 也仍然需要相当漫长的一段时间。还有上海、天津、武汉的研发机构和企业的疫苗获得研发立项, 有望获得进展。

英国皇家理工学院的专家在获得分享中国的病毒序列后, 报告有两种疫苗产品正在进行动物实验。美国国立卫生研究院与美国剑桥生物技术公司合作开发疫苗估计3个月后能进入临床的人体实验。还有美国Moderna公司等联合开发的疫苗希望在10周内将基因序列导入所形成的疫苗用于临床实验。可以这样认为, 所有新疫苗的研发均有一个复杂的过程, 均有许多科学问题需要解决才能获得突破。

4 认识与建议

4.1 落实预防为主方针, 强化我国公共卫生体系建设
党的十九大做出实施健康中国战略的重大决策部署, 强调坚持预防为主, 倡导健康文明生活方

式, 预防控制重大疾病。在党中央、国务院发布《“健康中国2030”规划纲要》中提出健康中国建设的目标和任务, 国务院公布《关于实施健康中国行动的意见》提出加快推动从以治病为中心转变为以人民健康为中心, 动员全社会落实预防为主方针, 维护人民生命安全高于一切。

目前, 我们正面临着冠状病毒性肺炎传染病疫情的挑战, 疫情发生后, 党中央、国务院高度重视。中共中央总书记习近平作出重要指示, 各地近期陆续发生新型冠状病毒感染的肺炎疫情, 必须引起高度重视, 做好疫情防控工作, 把人民群众生命安全和身体健康放在第一位, 组织力量开展防控, 坚决遏制疫情蔓延势头。

根据《国际卫生条例》定义“国际公共卫生紧急事件”是指“通过疾病的国际传播构成对其他国家的公共卫生风险”, 并可能需要采取协调一致的“国际应对措施”来处理“不同寻常”事件。2020年1月30日WHO宣布, 将新型冠状病毒疫情列为国际关注的突发公共卫生紧急事件。WHO同时强调是因为其他国家在发生的事件, 并呼吁各国共享信息与合作, 呼吁各国调动资源去发现、隔离和治疗, 以阻止疫情的传播。

公共卫生是通过社会的有组织努力来预防疾病, 延长寿命和促进健康的艺术和科学(WHO, 1988)。其工作对保证每个人都享有维持健康权利。毫无疑问, 在传染病的防治中, 公共卫生官员和专家的作用是必不可少。

政府和管理部门做好预防医学公共卫生的建设和疾控中心等公共卫生队伍的建设是实现公共卫生目标的基础。医疗卫生市场化在一定程度上影响了公共卫生事业的发展。现在重除重视慢性疾病的方向外, 高度重视传染病和新发传染病比慢性病防控更为重要。全国医学院校的公共卫生学院(系), 在传染病和新发传染病教研室或研究组并且研究力量强, 应该动员这支队伍力量参与重大的紧急公共卫生事件中, 他们的流行病学调查与专门从事治疗的医护人员定能发挥更好作用, 在今年新型肺炎这样的高危传染病中很少见到他们的行踪和听到他们的处理建议。

4.2 回顾冠状病毒研究

回顾自1937年发现冠状病毒以来的80多年历史, 可以说对该病毒的发生发展规律和危害还有许多问题并不清晰。2003年SARS防控经验和这段时间对新发传染病防控过程, 虽然有了较大的进步,

但是依然有不适应各种新发突发事件的问题。因此,在疫情结束之后,应该好好地总结经验教训,希望从根本上完善公共卫生,特别是重大疫情管理体制。同时在实施中,建立“平时”与“战时”联系,搞好演练和教育。在思想、机制、体制、舆论层面所反映的问题,值得政府管理部门(部委)、专业机构(如肩负国家赋予疾病防控的“九大职责”的各级疾控中心)、专业科研院所的工作者和科学家思考。

在美国The Scientist杂志官网上找到一条新闻“实验室制造的新型冠状病毒引发争论”^[26]。文中介绍了北卡大学的Ralph Baric在2015年11月9日发表了一项研究报告,该病毒能让小鼠感染上SARS。利用SARS病毒的反向遗传学系统产生并鉴定了一种新型冠状病毒。结果表明该新型冠状病毒能利用SARS的人类细胞受体,即血管紧张素转换酶II(ACE2)的多个同源基因,在人类呼吸道细胞中有效复制,并在体外获得与SARS传染性相当的效果。他们体内实验显示新型冠状病毒在小鼠肺中的复制具有显著的发病机制。在此基础上,美国在2015年就在SARS基础上制造出一种新型冠状病毒,可引发人类高传染性肺炎,并发表在Nature杂志上,科学界对该研究可能带给人类社会巨大风险展开争论^[27]。

4.3 加强科学开发和应用的基础研究

研发机构筛选出可能对新冠病毒有治疗作用的30种化学药物和中药活性成分清单,为尽快开发临床有效药物带来了选题信息。药物研发方面,中和抗体是主要方向。技术平台包括人单链可变区文库、免疫动物、感染康复者B细胞克隆,目前REGN3048和REGN3051进入I期临床。另一种多抗药物(SAB-301)目前已完成I期临床,安全性良好。抗体药物治疗窗窄、生产时间长、费用高,因此疫苗是预防MERS-CoV的最佳手段。其中两个抗体药物已开展临床试验。对于此次新型冠状病毒,在证明其与MERS-CoV相似性的前提下,可以将原本针对MERS-CoV的药物用到患者身上,以测试其疗效。还包括在感染区域测试疫苗的预防作用。将个例经验疗法应用及大样本临床研究相结合,也是探索应对未来冠状病毒的有效手段。通过这些研究,人类在面临下一次冠状病毒爆发时,才会有更好手段。

抗病毒药物研发中分子对接技术和信息学研究仅为辅助手段。其核心是利用减毒病毒株接种健康受试者,并测试候选药物的疗效。这种做法可以使

病毒药物研发相对可控,加速临床开发进度,但需平衡受试者的风险和大众的潜在获益,需要有关机构仔细研究并制定相应的指导原则。

4.4 坚持守正创新,疫情防控研究服务大局

2020年1月23日,WHO会议决定,暂时不将新冠肺炎疫情列入国际公共卫生紧急事件。国际紧急事件是指通过疾病的国际传播构成对其它国家的公共卫生风险并可能需要采取协调一致的国际应对措施的不同寻常的事件。可以说是对中国防控这次疫情的效果的科学肯定。一周后,WHO专家会将该疫情升格为“紧急事件”与从疫情传播的大局出发考虑是值得多方重视的。

近一个月,由于疫情的发展,不但企业商业广告兴隆,夸大产品应用优势,研发机构也希望通过疫情获得国家支持和推广“成果”。2020年1月30日科技部办公厅发布了“关于加强新型冠状病毒肺炎科技攻关项目管理的通知”^[28],明确提出承担单位和人员必须高效率高质量完成任务,要求坚持国家利益和人民利益至上,做好工作,把论文写在祖国大地上,在疫情阻击战中获得研究信息必须服务防控疫情大局,而不是放在发表研究论文上。提高知识产权保护意识,必要用专利来保护发明成果。加强项目全过程管理,形成的疫情防控成果达到共享目的。

参考文献

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] Vincent J M, Marion K, Neeltje van D A, *et al.* Novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment[J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMp2000929.
- [3] Stanley P. Another decade, another coronavirus[J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMe2001126.
- [4] Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Geneva: World Health Organization, 2020[EB/OL]. [https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-in-suspected-human-cases.tab](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-in-suspected-human-cases.tab).
- [5] Zhou P, Yang X L, Wang X G, *et al.* Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in 2 humans and its potential bat origin[J/OL]. *BioRxiv*. January 23, 2020. doi: org/10.1101/2020.01.22.914952.
- [6] Huang C L, Wang Y M, Li X, *et al.* Clinical features of

- patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [7] Chan J F, Yuan S, Kok K H, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J]. *Lancet*, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [8] 方谱县, 方六荣, 董楠, 等. 猪δ冠状病毒的研究进展[J]. 病毒学报, 2016, 31: 243-248.
- [9] 边葶蒗, 周继, 勇廖敏. 冠状病毒非结构蛋白的研究进展[J]. 中国动物传染病学报, 2013, 21(4): 67-74
- [10] Zhu N, Zhang D Y, Wang W L, *et al.* A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [11] Perlman S. Another decade, Another Coronavirus[J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMe2001126.
- [12] Munster V J, Koopmans M, van Doremalen N, *et al.* A novel coronavirus emerging in China - Key questions for impact assessment[J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMp2000929.
- [13] 武汉新型冠状病毒肺炎大事记(2019年12月-2020年1月20日) [N/OL]. <http://m.caixin.com/m/2020-01-20/101506242.html>.
- [14] Zumla A, Chan J F, Azhar E I, *et al.* Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15: 327-347.
- [15] Mulangu S, Dodd L E, Davey R T Jr, *et al.* A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics[J]. *N Engl J Med*, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1910993.
- [16] Jon Cohen. Can an anti-HIV combination or other existing drugs outwit the new coronavirus[J]? *Science*, 2020, Jan 27. doi:10.1126/science.abb0659.
- [17] Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, *et al.* First case of 2019 Novel Coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020, Jan 30. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [18] Parsey M. Gilead Sciences Statement on the Comproy's ongoing response to the 2019 novel coronavirus[EB/OL]. Company Statements, 2020, Jan 31. <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-the-company-ongoing-response-to-the-2019-new-coronavirus>.
- [19] Arabi Y M, Allothman A, Balkhy H H, *et al.* Treatment of middle east respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2018, 19 (1): 81. doi: 10.1186/13063-017-2427-0.
- [20] Zhang H, Kang Z J, Xu D, *et al.* The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes[EB/OL]. BioRxiv, 2020.01.30.927806. doi.org/10.1101/2020.01.30.927806.
- [21] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krueger N, *et al.* The novel coronavirus 2019 (2019-NCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular for entry into protease TMPRSS2 target cells[EB/OL]. BioRxiv, 2020.01.31.929042. doi.org/10.1101/2020.01.31.929042.
- [22] Hu B, Zeng L P, Yang X L, *et al.* Discovery of a rich gene pool of bat SARSrelated coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus[J/OL]. *PLOS Pathogens*, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698> November 30, 2017.
- [23] Li F. Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus[J]. *Antiviral Res*, 2013, 100(1): 246-254. doi:10.1016/j.antiviral.2013.08.014.
- [24] Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, *et al.* TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein[J]. *J Virol*, 2014, 88: 1293-1307.
- [25] Yu Y T, Chien S C, Chen I Y, *et al.* Surface vimentin is critical for the cell entry of SARS-CoV[J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23: 14. doi: 10.1186/s12929-016-0234-7.
- [26] Jef Akst. Lab-made Coronavirus triggers Debate[N/OL]. *The Scientist*, 2015, Nov 16. https://www.the-scientist.com/news-opinion/lab-made-coronavirus-triggers-debate-34502?archived_content=9BmGYHLCH6vLGNdd9YzYFAqV8S3Xw3L5.
- [27] Menachery V D, Yount B L, Debbink K, *et al.* A SARS-like cluster of circulating bat coronavirus shows potential for human[J]. *Nat Med*, 2015, 21: 1508-1513.
- [28] 科技部办公厅.关于加强新型冠状病毒肺炎科技攻关项目管理的通知[Z]. 2020年1月30日.