

抗新型冠状病毒药物研究进展*

郑梦竹^{1#}, 李明雪^{2#}, 吴灿荣¹, 杨月影², 王亚丽², 顾小霞¹,
项珂², 徐阳², 陈丽霞^{2△}, 张勇慧^{1△}, 李华^{1△}

¹华中科技大学同济医学院药学院, 武汉 430030

²沈阳药科大学无涯创新学院, 沈阳 110016

关键词: SARS-CoV-2; 化学药物; 疫苗; 抗体; 中药

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

2019 年底爆发的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)肺炎疫情对广大人民的身体健康和生命安全造成了严重的威胁, 世界卫生组织于 2020 年 1 月 30 日宣布其为国际关注的突发公共卫生事件。截止 2020 年 3 月 2 日, 我国国内确诊 SARS-CoV-2 感染肺炎患者 80174 例, 死亡 2915 例, 确诊病例数远超过 2003 年的严重急性呼吸综合征(SARS)。由于 SARS-CoV-2 感染传播速度快, 传染性强, 目前还没有特效治疗药物。本文详细综述了目前抗 SARS-CoV-2 药物的研究进展, 以期为进一步的药物研发提供参考。

1 SARS-CoV-2

2020 年 2 月 12 日, 国际病毒分类委员会宣布在中国武汉市爆发的新型冠状病毒的正式分类名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。同日世界卫生组织(WHO)宣布, 由这一病毒导致的疾病正式命名为 COVID-19。SARS-CoV-2 属于 β 属冠状病毒, 是一种有囊膜的单链 RNA 病毒, 研究表明其是感染人类的冠状病毒家族的第七个成员^[1]。与严重急性呼吸综合征病毒(SARS-CoV)及中东呼吸综合征病毒(MERS-CoV)相似, SARS-

CoV-2 基因组可编码非结构蛋白, 如 3C 样蛋白酶(3CLpro)、木瓜样蛋白酶(PLpro), 及结构蛋白, 如刺突蛋白(Spike, S)和辅助蛋白。前期研究报道 SARS-CoV-2 的自然宿主可能是蝙蝠^[2], 而中间宿主目前尚无定论。由华南农业大学, 岭南现代农业科学与技术广东省实验室沈永义教授、肖立华教授等联合开展的最新研究表明, 穿山甲可能为 SARS-CoV-2 的潜在中间宿主^[3]。目前已有证据表明 SARS-CoV-2 能够持续人传人, 其引发的肺炎传播途径主要有接触传播和飞沫传播两种, 此外还可能存在粪-口传播途径^[4]。SARS-CoV-2 感染以发热、乏力、干咳为主要表现, 严重者可能发展为如急性呼吸窘迫综合征等严重后果^[5]。值得注意的是, 根据钟南山院士团队的研究报道, 在 1099 例 COVID-19 病例中, 只有 43.8% 在早期出现了发热症状^[6]。而近期陆续有相关临床研究发现, SARS-CoV-2 感染累及的不仅只有呼吸系统, 除了典型的肺部感染症状之外, 危重患者还存在肝脏、心脏、肾脏等多器官受损的表现, 甚至出现功能衰竭^[7-10]。上海复旦大学附属中山医院樊嘉院士、蔡加彬博士团队, 与复旦大学生物医学研究院蓝斐团队及新格元生物科技公司通力合作, 研究成果在 bioRxiv 发表。他们的研究表明, SARS-CoV-2 有可能会损伤胆管细胞, 提示新冠病毒感染患者的肝功能异常可能是由于胆管细胞损伤引起的, 但是也有可能是药物引起的肝细胞损伤^[7]。

2 抗 SARS-CoV-2 化学药物

结构蛋白 S 蛋白是介导病毒入侵细胞不可或缺的部分。非结构蛋白 3CLpro、PLpro 和 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRp)是病毒生命周期中的关键酶。PLpro 在病毒基因组复制及逃避宿主抗病毒天

* 重大新药创制十三五重大专项(No. 2019ZX09721001-004-007); 国家自然科学基金(No. U1803122, No. 81773637, No. 81773594, No. U1703111); 华中科技大学 2020 年自主创新研究基金新型冠状病毒肺炎应急科技攻关专项(No. 2020kfyXGYJ037)

共同第一作者

郑梦竹, 女, 1990 年生, 医学博士, E-mail: mengzhu_zheng@hust.edu.cn

李明雪, 女, 1995 年生, 药理学硕士, E-mail: 2936111029@qq.com

△ 通讯作者, Corresponding author, E-mail: syzylx@163.com(陈丽霞); zhangyh@mails.tjmu.edu.cn(张勇慧); hua_li@hust.edu.cn(李华)

然免疫中发挥重要作用,其不仅具有蛋白水解酶活性,还具有去泛素化酶(DUB)活性。Plpro 可利用其蛋白水解酶活性及 DUB 活性,通过一系列分子机制逃避宿主抗病毒免疫反应,抑制干扰素表达,它是除 3CLpro 之外,另一个冠状病毒感染人类所必需的重要蛋白^[11]。通过对 SARS-CoV-2 基因组(GenBank ID: MN908947.3)序列进行分析,表明 3CLpro、PLpro、RdRp 的催化位点具有高度的保守性,并且与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 中的酶具有高度的序列相似性^[12-13]。此外,蛋白结构分析结果显示 SARS-CoV-2、SARS-CoV 和 MERS-CoV 病毒酶的药物结合口袋可能具有保守性^[13]。有研究报道,S 蛋白、3CLpro、PLpro、RdRp 是开发抗 SARS-CoV-2 药物的重要靶点。除此之外,已有的 MERS 和 SARS 病毒抑制剂也可能通过“老药新用”的途径用于治疗 SARS-CoV-2 感染。

SARS-CoV-2 基因组序列与 SARS-CoV 具有 70% 的序列同源性,在致病机制上 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 是否同样具有相似性呢? 前期研究报道 SARS-CoV 通过 S 蛋白与宿主细胞受体血管紧张素转化酶 II (ACE2) 结合而侵入机体,ACE2 是 SARS-CoV 的功能受体^[14]。针对此次新型冠状病毒,研究人员首先比较了 SARS-CoV-2、SARS-CoV 和 MERS-CoV 的 S 蛋白的宿主受体互作区(receptor binding domain, RBD),结果显示在 RBD 区域中,SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 比较相似,但与 MERS-CoV 差别较大,因而排除了 S 蛋白与 DPP4 (dipeptidyl peptidase 4) 互相作用感染人的可能^[2]。已经证明 SARS-CoV S 蛋白与 ACE2 相互作用的 5 个关键氨基酸,在 SARS-CoV-2 中有 4 个发生了改变^[2]。值得注意的是,变化后的氨基酸在整体性上完美地维持了 SARS-CoV 的 S 蛋白与 ACE2 蛋白相互作用的原结构构象。与 SARS-CoV 和 ACE2 的作用相比,SARS-CoV-2 的新结构与 ACE2 互相作用的能力由于丢失少数氢键而有所下降,但是仍然能达到很强的结合自由能(-50.6 kcal/mol)^[2]。该结果表明,SARS-CoV-2 同样可能通过 S 蛋白与人 ACE2 相互作用来感染人的呼吸道上皮细胞。因此,ACE2 蛋白是 SARS-CoV-2 感染的关键分子,武汉病毒研究所石正丽团队的研究已报道 ACE2 是 SARS-CoV-2 感染细胞必不可少的蛋白^[15]。来自美国得克萨斯大学奥斯汀分校的 McLellan 团队报道了 SARS-CoV-2 S 蛋白的冷冻电镜结构^[16]。他们的研究发现,SARS-CoV-2 S 蛋白和 ACE2 的结合强度约为 15 nM,是 SARS-CoV 与 ACE2 结合

强度的 10 到 20 倍^[16]。西湖大学周强实验室利用冷冻电镜技术,世界上首次成功解析出 ACE2 的全长结构,随后他们进一步解析出 ACE2 全长蛋白与 SARS-CoV-2 S 蛋白受体结合结构域的复合物结构,该研究成果为理解冠状病毒侵染细胞提供了更多的线索^[17]。清华大学王新泉课题组和张林琦课题组通过 X 射线衍射技术,解析出了 SARS-CoV-2 S 蛋白 RBD 与人受体 ACE2 蛋白复合物的晶体结构,结构分析确定了 SARS-CoV-2 RBD 中对 ACE2 结合至关重要的残基,证明其中大多数高度保守或者和 SARS-CoV RBD 中的残基具有相似的侧链特性^[18]。中国科学院微生物研究所与广大科技工作者共享了 SARS-CoV-2 S 蛋白 RBD 和人受体 ACE2 复合物的 2.5 埃分辨率晶体结构,首次揭示了 S 蛋白与受体 ACE2 在原子层面上的相互作用^[19]。这一系列成果互相验证、互为补充,揭示了 SARS-CoV-2 入侵人体细胞的第一步。以上述蛋白为靶标,很可能得到理想的抗 SARS-CoV-2 药物。

2.1 处于临床前研究阶段的潜在抗 SARS-CoV-2 药物

此部分我们主要综述各个研究团队的初步研究结果,提示一些目前处于临床前研究的药物具有潜在的抗 SARS-CoV-2 作用,这些化合物的药效值得进一步研究。

2.1.1 针对抗病毒靶点研究的潜在抗 SARS-CoV-2 药物 在疫情发生后,饶子和/杨海涛团队快速表达了 SARS-CoV-2 的 3CL 水解酶(Mpro)并获得了其高分辨率晶体结构(PDB ID: 6LU7)。在此基础上,该团队综合利用计算机虚拟筛选与酶学测试技术,重点针对已上市药物以及自建的多种实体“化合物数据库”进行了药物筛选,发现了包括 HIV 治疗药物卡非佐米、洛匹那韦、利托那韦等在内的 30 种可能对 SARS-CoV-2 有效的治疗药物,该项成果为临床治疗提供了用药参考,为后续抗 SARS-CoV-2 药物研发提供了思路^[20]。

李华/陈丽霞/李行舟团队利用生物信息学和结构基因组学的方法系统分析了 SARS-CoV-2 基因编码的蛋白质,并将其基因序列与 SARS-CoV、MERS-CoV 等冠状病毒基因序列进行了比对,通过同源建模的方法构建了 19 个新型冠状病毒蛋白和 1 个人类宿主蛋白的同源结构,为进一步发现特异性靶向 SARS-CoV-2 的化合物提供了理论基础^[21]。该研究团队通过基于人工智能的药物虚拟筛选,从 FDA 批准的 ZINC 药物数据库、自建的中药和天然产物数据库(含常见抗病毒抗炎中药成分)中筛选,得到了一系列与靶点具有高亲和力的化合物。

筛选到的化合物包括一些抗病毒药,如利巴韦林、缙更昔洛韦、胸腺嘧啶核苷等;抗菌药物,比如头孢吡胺、柳氮磺吡啶、苯乙西林等;抗哮喘药,如孟鲁司特、非诺特罗、普萘洛尔等;保肝药,如水飞蓟宾,以及橙皮苷、黄芩苷、穿心莲内酯及其衍生物等天然产物。上述药物抗 SARS-CoV-2 的作用还值得进一步研究^[21]。

此外,本团队的研究还发现人类的弗林蛋白酶(Furin)可能是治疗 COVID-19 的新靶点,研究小组进一步针对 Furin 进行计算机虚拟筛选,发现一些已上市药物,包括伊立替康、苏拉明、磷酸氟达拉滨、洛美沙星、羟苡巴脲、伊马替尼等,以及一些天然产物,包括来源于茶叶的 ECCG,有抗病毒作用的一些类黄酮、穿心莲内酯及其衍生物等,经预测对 Furin 有很高亲和力,这些药物抗 SARS-CoV-2 的作用值得进一步研究^[22]。上述这些潜在抗 SARS-CoV-2 化合物均由计算机虚拟筛选得到,还需要进一步的体外和体内实验来验证它们的抗 SARS-CoV-2 活性。

中科院上海药物研究所徐志建和朱维良研究团队建立了基于 SARS Mpro 结构的同源模型,并把 1903 种小分子药物与模型进行对接。根据对接分数及与已知 Mpro 配体结合模式的 3 D 相似性,有 4 种药物被选出进行结合自由能计算。他们的研究结果显示,通过 MM/GBSA 和 SIE 方法均筛选出奈非那韦(nelfinavir),其结合自由能分别为 -24.69 ± 0.52 kcal/mol 和 -9.42 ± 0.04 kcal/mol,奈非那韦可能是 SARS-CoV-2 Mpro 的潜在抑制剂^[23]。

格瑞弗森(Grifithsin, GRFT)是一种源自红藻的凝集素,可与各种病毒糖蛋白(包括 HIV 糖蛋白 120 和 SARS-CoV S 糖蛋白)表面的寡糖结合。研究表明 Grifithsin 特异性与 SARS-CoV S 糖蛋白结合并抑制病毒进入细胞^[24]。Grifithsin 的凝胶或灌肠剂已经在 I 期临床研究中用于预防 HIV 感染,但若用于治疗或预防 SARS-CoV-2,仍然需要重新评估它的效力和递送系统。尽管如此,格瑞弗森仍然具有一定程度的研究价值。

2.1.2 针对炎症风暴以及抗氧化机制的潜在抗 SARS-CoV-2 药物 温州医科大学附属第一医院夏景林团队发现沙利度胺片(Thalidomide,反应停)治疗 COVID-19 有初步疗效^[25]。该研究对患者用药前后的细胞因子水平进行测定,结果显示,经反应停治疗后患者 IL-2、6、10 以及干扰素 γ (INF- γ)均明显下降,免疫功能指标显著改善^[25],提示反应停能够抑制炎症因子释放,减弱炎症因子风暴。此外,该

研究还提示反应停具有提高免疫功能、镇静安眠的作用,还可消除抗病毒药引起的呕吐、腹泻,以及抗血管生成,减轻肺纤维化^[25]。

武汉大学中南医院重症医学科主任彭志勇教授及其团队正在进行大剂量维生素 C 治疗 COVID-19 的临床试验。他们认为,无论是 SARS、MERS,还是现在的 COVID-19,患者致死的主要原因都是急性呼吸窘迫症,以及其他多器官功能衰竭导致的并发症。在病毒引起氧化应激增加,患者出现急性呼吸窘迫症等多器官功能衰竭的情况下,维生素 C 等抗氧化剂可能可以发挥积极的作用^[26]。由于此临床试验还未完成,目前尚无直接证据证实大剂量维生素 C 治疗 COVID-19 的临床有效性。

2.1.3 其他处于临床前研究阶段的潜在抗 SARS-CoV-2 药物 新发与再现传染病研究所所长徐建青带领科研团队研制出一款广谱抗病毒喷剂(名称:抗病毒喷剂),可用于应急病房职业防护,目前已通过伦理审查,首批药物于 2020 年 1 月 26 日送入上海市公共卫生临床中心的应急病房使用。该喷剂直接通过喉咙给药,可起到预防效果,因目前尚无法大规模生产,只能用于一线医护人员^[27]。

Galidesivir(BCX4430)是一种腺苷类似物,最初为抗丙肝病毒开发,目前正在进行早期临床研究,评估其在健康受试者中的安全性和对黄热病的疗效。Galidesivir 在临床前研究中显示了对多种 RNA 病毒,包括 SARS 和 MERS 的抗病毒活性^[28-29],推测其对 SARS-CoV-2 也具有潜在的应用价值。

2.2 进入临床试验的潜在抗 SARS-CoV-2 药物

通过检索中国临床试验注册中心发现,截至 3 月 2 日已经有超过 300 项与 COVID-19 有关的临床试验在该平台进行了注册。表 1 列举了这些试验中涉及到的一些化学药物,在此我们仅对其中目前正在临床使用的化学药物进行详细的阐述。

武汉金银潭医院黄朝林报道了洛匹那韦/利托那韦片(商品名:克力芝)联合治疗 SARS-CoV-2 感染肺炎的随机对照试验^[5]。洛匹那韦是人类免疫缺陷病毒 1(HIV-1)蛋白酶抑制剂,通常与利托那韦联合使用。根据洛匹那韦/利托那韦片之前对 SARS-CoV 感染患者具有“实质性的临床益处”的结果,推测采用该疗法也可能对 SARS-CoV-2 感染的患者有效。克力芝的临床试验在华中科技大学同济医学院附属同济医院及武汉市金银潭医院进行。然而,李华等团队的研究表明克力芝并没能对接到很好的新冠病毒靶点,结合近期临床研究的效果,克力芝的临床疗效有待进一步确认^[21]。

表 1 COVID-19 临床研究

Table 1 Clinical research for COVID-19

药物名称	注册题目
洛匹那韦/利托那韦	洛匹那韦/利托那韦治疗武汉新型冠状病毒肺炎(COVID-19)轻症患者的疗效和安全性随机、开放、对照的研究
达芦那韦/考比司他或洛匹那韦/利托那韦片联合胸腺肽 $\alpha 1$	达芦那韦/考比司他或洛匹那韦/利托那韦片联合胸腺肽 $\alpha 1$ 联合治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的随机、开放、对照临床研究
氯喹	氯喹对 2019 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床疗效评价
巴洛沙韦酯、法匹拉韦	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(COVID-19)患者中的疗效和安全性的随机、对照临床研究
羟氯喹	羟氯喹对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的治疗疗效研究
芦可替尼	芦可替尼联合输注间充质干细胞治疗重症新型冠状病毒肺炎患者的前瞻性、单盲、随机对照临床研究
阿比多尔	阿比多尔用于新型冠状病毒(SARS-CoV-2)高暴露风险人群暴露后预防的临床研究
法匹拉韦	法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的安全性和有效性的临床研究
ASC09/利托那韦复方片	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(COVID-19)确诊病例的疗效及安全性的随机、开放、多中心的临床研究
甘草酸二铵肠溶胶囊	评价甘草酸二铵肠溶胶囊联合维生素 C 片在临床标准抗病毒治疗基础上治疗普通型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的有效性和安全性的随机、开放、平行对照临床研究
硫辛酸注射液	硫辛酸注射液在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)重型及危重型患者中的有效性及安全性的多中心、随机对照临床研究
阿兹夫定片	阿兹夫定片治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的随机、开放、对照临床试验
维生素 C	大剂量维生素 C 治疗重型及危重型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的观察性研究
戈诺卫	评价戈诺卫联合利托那韦以及中西医结合方案治疗新型冠状病毒感染(COVID-19)患者的疗效及安全性的开放、对照临床研究
特力阿扎维林	特力阿扎维林治疗 2019 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究
曲尼司特	新型 NLRP3 炎症小体抑制剂曲尼司特用于新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗的临床研究
苏拉明钠	评价注射用苏拉明钠在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的疗效和安全性的临床研究
双喹达莫	(商品名:潘生丁 Persantine)防治新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床多中心研究
来氟米特	来氟米特对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗的多中心、随机、双盲、对照性临床试验
双氢青蒿素哌喹	双氢青蒿素哌喹治疗轻型/普通型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床疗效评价
盐酸杰克替尼片	盐酸杰克替尼片治疗重型和急性加重期新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者过度炎症反应有效性和安全性的单臂、开放、单中心临床研究
达诺瑞韦钠片	评价达诺瑞韦钠片联合利托那韦治疗新型冠状病毒感染患者(COVID-19)的疗效及安全性的随机、开放、对照临床研究
吸入用乙酰半胱氨酸溶液	吸入用乙酰半胱氨酸溶液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床应用研究
吡非尼酮	吡非尼酮治疗武汉新型冠状病毒感染(COVID-19)重型及危重型患者的疗效和安全性随机、开放、空白对照的研究
枸橼酸铍钾胶囊	一项评价枸橼酸铍钾胶囊治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者疗效及安全性的随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究

瑞德西韦(Remdesivir, GS-5734)(图 1)是一种核苷酸类似物,能够抑制 RdRp 的合成,从而抑制病毒复制,起到抗病毒作用。它是一款在研的广谱抗病毒药物。瑞德西韦由 Gilead(吉利德制药)研发,从开始研发到现在已将近 10 年。在体外和动物模型中,瑞德西韦已被证实对 SARS 和 MERS 的病毒病原体均有活性,因此瑞德西韦对 SARS-CoV-2 也可能有效。李华等团队利用分子对接技术,表明瑞德西韦可能是 SARS-CoV-2 宿主细胞表面 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶(TMPRSS2)的抑制剂,可阻止病

毒和宿主细胞膜的融合^[21]。Jon Cohen 曾在 Science 发表评论,称瑞德西韦可能更适合冠状病毒的治疗^[30]。随后《新英格兰医学杂志》(NEJM)报告了在美国确认的首例 SARS-CoV-2 感染病例,并描述了该病例的鉴定、诊断、临床过程和管理,包括患者在病情第 9 天表现为肺炎时的最初轻度症状^[31]。该文指出美国医生将瑞德西韦用于首例确诊患者的治疗中,这名患者的临床症状出现了显著改善^[31]。同时,中国科学院武汉病毒研究所与军事医学科学院毒物药物研究所联合公布,称发现了三种“老药

物”——瑞德西韦、氯喹、利托那韦在细胞水平对 SARS-CoV-2 具有较好的抑制作用^[32]。研究表明,瑞德西韦作用于 Vero E6 细胞 SARS-CoV-2 的半数有效浓度 EC_{50} 为 $0.77 \mu\text{mol/L}$,选择指数 SI 大于 129,该结果提示瑞德西韦在细胞水平能有效抑制 SARS-CoV-2 的感染,但其在人体中的作用还需进行临床验证^[33]。日前研究人员在 MERS-CoV 感染的非人类灵长类动物恒河猴模型中测试了瑞德西韦的治疗功效。结果显示,瑞德西韦的感染前给药能够预防 MERS-CoV 感染,感染后给药能改善恒河猴的症状^[34]。无论在动物感染 MERS-CoV 之前或之后使用瑞德西韦,均有明显的临床益处,包括临床体征减少、肺部病毒复制减少以及肺部病变的存在和严重程度降低等^[34]。这些数据表明,瑞德西韦是有前途的抗 MERS 药物,可考虑在临床试验中应用,也可以考虑将其用于更广泛的冠状病毒感染。目前,瑞德西韦正在武汉市金银潭医院、武汉市肺科医院、武汉协和医院、武汉同济医院等开始 III 期临床试验,其最后的效果还须等到试验结束,通过对其病毒学证据、临床指标、影像学指标等进行综合评估来判断。

李兰娟院士团队发现阿比朵尔和达芦那韦两种药物能有效抑制 SARS-CoV-2(图 1)。阿比朵尔的主要适应症是 A 类、B 类流感病毒引起的流行性感冒,同时对其他一些呼吸道病毒感染可能也具有抗病毒活性。阿比朵尔的抗病毒作用机制为抑制流感病毒脂膜与宿主细胞的融合,从而阻断病毒的复制。同时它还能通过诱导干扰素的产生,显著活化巨噬细胞的吞噬功能,提高机体免疫力。达芦那韦是一种 HIV-1 蛋白酶抑制剂,原用于艾滋病的治疗。初步体外细胞实验测试结果显示,与未经药物处理的对照组比较, $10\sim 30 \mu\text{mol/L}$ 的阿比朵尔能有效抑制冠状病毒,抑制效率达 60 倍,并显著抑制病毒所引起的细胞改变; $300 \mu\text{mol/L}$ 达芦那韦能显著抑制病毒复制,抑制效率达 280 倍^[35]。但上述仅为体外细胞实验的结果,还需要经过动物实验和人体的临床研究。在国家卫生健康委员会 2 月 19 日发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》中,阿比朵尔成为推荐治疗药物,达芦那韦未被提及。但近期也有研究提示,未发现阿比多尔具有改善 COVID-19 患者症状或缩短其呼吸道标本病毒核酸转阴时间的作用,其有效性仍有待进一步临床研究确认。

法匹拉韦(Favipiravir, T-705)(图 1)是一种鸟嘌呤类似物,能够有效地选择性抑制 RNA 病毒的

RdRp,法匹拉韦不仅对多种类型和亚型的流感病毒有效,还能有效抑制埃博拉病毒(Ebola)、黄热病(yellow fever)病毒、基孔肯雅病毒(chikungunya)、诺如病毒(norovirus)、和肠病毒(enterovirus)^[36-38]。在 Vero E6 细胞中,法匹拉韦对 SARS-CoV-2 的半数有效浓度 EC_{50} 为 $61.88 \mu\text{mol/L}$ ^[33]。在由国家感染性疾病临床医学研究中心、深圳市第三人民医院(南方科技大学第二附属医院)开展的法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎的临床试验中,根据试验组和对照组共 80 例的初步结果显示,法匹拉韦治疗组尚未发现明显的不良反应,其副作用明显低于克力芝组,患者依从性好^[38],其抗病毒疗效优于克力芝组^[39]。在武汉大学中南医院牵头开展的法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎的多中心临床研究中,已有 88 例患者完成了疗程为 7 d 的临床观察,阶段性结果显示,试验组治疗 7 d 的临床恢复率优于对照组,治疗第 6 天咳嗽缓解率达 93.2%,显著高于对照组的 68.2%^[40]。目前,正在进行后续的临床观察和结果分析。鉴于法匹拉韦的安全性好、疗效明确、药品可及,科研攻关组已正式向医疗救治组推荐,建议尽快纳入诊疗方案。目前,法匹拉韦正在武汉开展大规模临床研究,在近日发布的《军队支援湖北医疗队新型冠状病毒感染疾病诊疗方案(试行第一版)》中,法匹拉韦榜上有名。

利巴韦林(Ribavirin)(图 1)俗称病毒唑,是一种鸟嘌呤衍生物,原用于治疗丙型肝炎病毒(HCV)和呼吸道合胞病毒(RSV)的感染。该药已经在 SARS 和 MERS 患者中进行了评估,但高剂量使用时其可能有致严重贫血等副作用,并且它是否具有足够抗 SARS-CoV-2 的效力,目前尚不明确^[41-42]。在第五版新型冠状病毒诊疗方案中纳入了利巴韦林,但随后国家卫生健康委员会便发布通知,鉴于大剂量利巴韦林的安全性,调整其用法用量。第六版诊疗方案中虽然还有利巴韦林,但是建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用。在第七版诊疗方案中同样有此建议。

前期研究报道,氯喹(图 1)对 SARS-CoV-2 的半数有效浓度 EC_{50} 为 $1.13 \mu\text{mol/L}$,选择指数 SI 大于 88,说明氯喹在细胞水平能有效抑制 SARS-CoV-2^[33]。李华等的团队研究发现,氯喹分子对接预测的可能的靶点为 Nsp3b 或者 E-Channel^[21]。目前有关氯喹治疗 COVID-19 的临床试验已在多家医院展开,与氯喹结构高度相似的羟氯喹的临床试验也已开始进行。磷酸氯喹是氯喹的磷酸盐化合物,是一种治疗疟疾的药物,已经在临床上使用超过

70年。基于前期的临床研究结果,可以明确磷酸氯喹治疗 COVID-19 具有一定的疗效^[43]。在 2020 年 2 月 17 日举行的国务院联防联控机制新闻发布会上,科技部生物中心副主任孙燕荣介绍说磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎有效,并且没有发现与药物相关的严重不良反应。专家组一致认为,该药用于广泛人群治疗的安全性是可控的^[43]。在 2020 年 3 月 6 日的国务院联防联控机制举行新闻发布会上,宣布磷酸氯喹已成为 COVID-19 的临床救治用药,

在华中科技大学同济医学院附属协和医院西院区的 760 位患者中,已有 285 人次使用磷酸氯喹作为治疗药物,目前尚未发现明显不良反应^[44]。钟南山院士指出磷酸氯喹目前还算不上特效药,但是从现有苗头来看,是值得探讨的药^[45]。他表示“磷酸氯喹是老药,短期使用来看,没有太大的副作用。相当一部分患者能够在 15 天内使得病毒转为阴性。与其他药物对比,发热症状、病毒消失,副作用不是很大,个别会出现腹泻。很个别会出现耳鸣,停药后就会停止”^[45]。

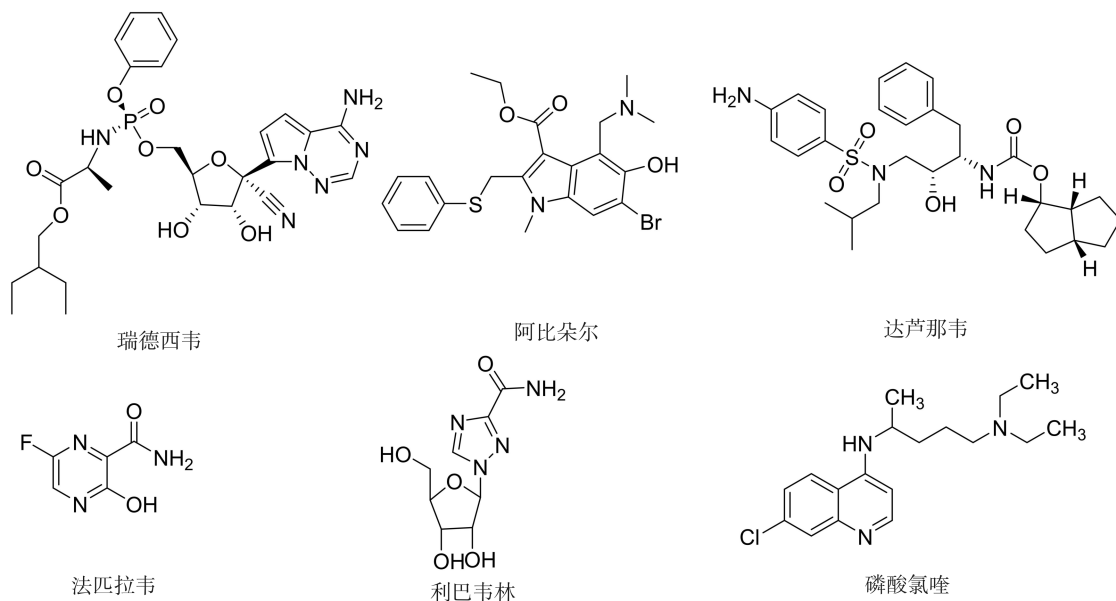


图 1 潜在的抗 SARS-CoV-2 药物

Fig. 1 Potential anti-SARS-CoV-2 drugs

3 SARS-CoV-2 的疫苗研制

2020 年 1 月 2 日,中国科学院武汉病毒研究所获得了 SARS-CoV-2 的全基因组序列,1 月 5 日,该新型冠状病毒被成功分离,并于 1 月 9 日按标准完成国家病毒资源库入库^[46-47]。1 月 11 日,受国家卫生健康委员会指定,武汉病毒所向世界卫生组织提交和发布了 SARS-CoV-2 基因组序列信息^[46]。中国疾病预防控制中心、同济大学附属东方医院转化医学平台与斯微(上海)生物科技有限公司、香港大学、美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)、美国强生公司等全球多家医药机构和公司均积极参与疫苗的研发(表 2)。据科技部生物中心主任张新民介绍,由于 SARS-CoV-2 疫苗研发难度比较大,周期比较长,为了确保尽早研发成功,并行安排了多条技术路线,包括灭活疫苗、重组蛋白疫苗、核酸疫苗等,目前部分疫苗品种已进入动物实验阶段。

重组蛋白疫苗是指把病毒的目的抗原基因构建于表达载体上,将已构建的表达蛋白载体转化入细

菌、酵母、哺乳动物或昆虫细胞,在一定的诱导条件下,表达出大量的抗原蛋白,经纯化后制备成的疫苗。中科院微生物研究所研究员严景华介绍,中科院承担的工作是制备重组蛋白疫苗,目前疫苗进展非常顺利,现已经在动物体内进行测试,还要进行安全性评价。核酸疫苗是指将编码某种抗原蛋白的外源基因(DNA 或 RNA)直接导入到动物体细胞内,并利用宿主细胞的表达系统合成抗原蛋白,进而诱导宿主产生对该抗原蛋白的免疫应答,从而达到预防和治疗疾病的目的。中国疾控中心、上海同济大学医学院和上海生物技术公司斯微生物正在共同研发 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗,他们公布消息表示在 2020 年 2 月 10 日开始动物实验。2020 年 2 月 24 日,美国生物制药公司 Moderna 宣布已将第一批快速研发的试验性 SARS-CoV-2 疫苗 mRNA-1273 运往美国国家过敏与传染病研究所(National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID),用于计划中的 I 期临床研究。2 月 25 日, NIAID 在 ClinicalTrials.gov 上公布了该 I 期临床研究。灭活

疫苗是指对病毒或细菌进行培养后,用加热的方法或使用化学剂将其灭活制备而成的疫苗。关于灭活疫苗的制备,中国生物相关负责人称,目前已经完成病毒接种细胞及病毒细胞的适应性传代培养,并合作开展了感染性动物模型的建立工作^[48],同时并行开展了检测检定方法的建立,完成了下游纯化方法的建立,并已初步建立病毒灭活疫苗的质量标准,目前计划今年9月中下旬生产出合格样品申报临床试验^[48]。腺病毒载体疫苗是指以病毒为载体,将保护性抗原基因重组入病毒基因组,然后采用能表达保护性抗原基因的重组病毒制成的疫苗。在此方面,我国已于2020年2月5日完成了抗原基因的DNA质粒的构建,2月12日在细胞水平上证实了抗原蛋白的成功表达,2月15日获得重组腺病毒载体候选疫苗株,预计于2月28日前开展动物实验^[45]。2月22日,浙江省科技厅副厅长宋志恒宣布,第一批疫

苗已经产生抗体,并进入动物实验阶段,重组腺病毒载体疫苗的研究,已经开始重组病毒的培养,将于近期开展动物实验^[49]。

在3月6日的国务院联防联控机制新闻发布会上,国家卫生健康委员会科技发展中心主任郑忠伟介绍了目前国内科研部门采取的5条技术路线推进疫苗研发:灭活疫苗目前已进展到动物攻毒和动物毒理研究阶段;基因工程重组的亚单位疫苗目前进入到实验动物的有效性和安全性研究阶段;腺病毒载体疫苗目前处于动物实验的有效性和安全性研究阶段;减毒流感病毒载体疫苗目前已进入实验动物的有效性和安全性研究阶段;核酸疫苗,目前全球没有类似的人用疫苗上市。李兰娟院士曾说“疫苗成功研制至少还要三个月”,随后她又解释说“三个月”仅是初期研发的时间,SARS-CoV-2疫苗真正走向市场还有很长的路。

表2 SARS-CoV-2疫苗研发的相关进展

Table 2 Advances in SARS-CoV-2 vaccine development

研究团队	研究进展
中国疾病预防控制中心	成功分离出 SARS-CoV-2 病毒,正在筛选种子毒株,目前已进入动物试验阶段
国药集团旗下的国药中生研究院	启动了 SARS-CoV-2 基因工程疫苗研发,现已完成基因序列合成,正在进行重组质粒构建和工程菌筛选工作
同济大学附属东方医院转化医学平台与斯微(上海)生物科技有限公司合作	依托“上海张江国家自主创新示范区干细胞战略库与干细胞技术临床转化平台”课题子任务——mRNA 合成平台成果,快速推动 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗研发。该项目近期已紧急完成立项备案
美国休斯敦贝勒医学院	与美国得克萨斯大学、美国纽约血液中心以及中国上海复旦大学合作开发疫苗
美国国家卫生研究院(NIH)	正在研究针对 COVID-19 的疫苗
Novavax	将使用重组纳米粒子技术开发一种抗击 SARS-CoV-2 的候选疫苗
彼得·杜赫提感染与免疫研究所(The Peter Doherty Institute for Infection and Immunity)	成功培育出 SARS-CoV-2 的实验室生长样本,成为除中国外全球首个复制出该病毒的实验室。该发现意味着科研人员现在可以设计抗体测试,能够在未出现症状的患者体内检测 SARS-CoV-2,将推动 SARS-CoV-2 疫苗的研发
美国强生公司	宣布研发 SARS-CoV-2 疫苗,新疫苗的研发采用了跟埃博拉疫苗相同的技术,会通过注射来激发人体免疫反应,预计还需至少 8 个月才能投入量产
香港大学微生物学系的袁国永教授	初步研制出 SARS-CoV-2 疫苗,新疫苗是基于小组先前开发的抗流感病毒的喷鼻式疫苗,并用 SARS-CoV-2 的表面蛋白进行了修改
伦敦帝国理工学院粘膜感染和免疫学教授罗宾·沙托克团队	团队在 14 d 内研制出了疫苗,动物实验已经开始,如果进展顺利,2020 年夏天将进行人体临床试验
珠海丽凡达生物技术有限公司	其于春节期间完成研制的首批 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗标准样品,已于 2 月 1 日交付国家相关权威单位进行动物试验和药效验证。13 日,在单次免疫 12 天的小鼠血清中,研究人员检测到了目标抗体的产生
巴斯德研究所(Pasteur Institute)的法国科学家	正在对麻疹疫苗进行改良,以抵抗新型冠状病毒,但预计此改良疫苗不会在大约 20 个月内准备就绪
天津大学生命科学学院黄金海教授团队	成功研发出 SARS-CoV-2 口服新型防治制剂,其以食品级安全酿酒酵母为载体,以 SARS-CoV-2 S 蛋白为靶点产生抗体
美国制药公司 Moderna	成功研制出针对 SARS-CoV-2 的人体疫苗,将第一批疫苗送到美国国家过敏和传染病研究所(NIAID),预计最快将在四月底进入临床试验阶段
以昆士兰大学教授查普尔为首的澳大利亚科学家团队	基于一种“分子钳”的技术研发了一种新型冠状病毒疫苗,下一步将进行动物试验
葛兰素史克(GSK)联手三叶草生物制药有限公司	合作研发新型冠状病毒候选疫苗“COVID-19S-三聚体”

4 抗 SARS-CoV-2 抗体

研究报告 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 的 S 蛋白受体结合域(RBD)具有 73% 的相似性,据此推测已发现的 SARS-CoV 抗体可能可以用于治疗 SARS-CoV-2 感染。有研究结果显示 SARS-CoV 特异性人单克隆抗体 CR3022 能够与 SARS-CoV-2 的 RBD 有效结合,因此,CR3022 有可能被开发成为单独或与其他中和抗体组合用于预防和治疗 SARS-CoV-2 感染的候选疗法^[50]。

中国科大生医部魏海明教授/徐晓玲团队提出,炎症风暴可能是 SARS-CoV-2 感染致重症肺炎的关键机制,他们推测抗白介素 6(IL-6)受体的单抗类药物——托珠单抗可以阻断 COVID-19 炎症风暴,并迅速拟定了“托珠单抗+常规治疗”的新治疗方案^[51]。在第一阶段的临床研究中,14 例 COVID-19 患者在治疗前均有两肺弥漫性病变,其中 11 例患者持续发热。采用“托珠单抗+常规治疗”的新治疗方案治疗后,11 例发热患者体温全部降至正常,至今稳定,最长已持续超过 7 d;呼吸功能氧合指数均有不同程度的改善;4 例患者肺部 CT 病灶吸收好转^[51]。根据现有的临床数据提示,该治疗方案很可能通过阻断炎症风暴,进而阻止患者向重症和危重症转变,从而降低死亡率^[51]。周琪院士在新闻发布会上表示“初期实验的 20 个病人中,其中 19 个重症,1 个危重,都是在 1 d 之内体温下降,两星期内 19 位病人出院,1 位危重转成重症”。他表示托珠单抗进入了武汉地区,目前已在 14 家定点医院开展临床研究。孙燕荣指出“托珠单抗已经在武汉前线应用于治疗重症患者,截至 3 月 5 号,已经有 272 位重症患者使用托珠单抗进行救治。”

恢复期血浆被认为是治疗如 SARS、MERS 和 Ebola 等传染性疾病的潜在疗法。恢复期血浆是使用从病毒性疾病中康复的患者身上采集的全血或血浆,并在疾病爆发期间用于治疗。在目前没有特定的疫苗或药物可用于治疗疾病的情况下,采用这种恢复期血浆治疗 SARS-CoV-2 感染是比较可行的方法。国药中国生物已完成对部分康复者血浆的采集工作,正在开展 SARS-CoV-2 特免血浆制品和特免球蛋白的制备。经过严格的血液生物安全性检测,病毒灭活,抗病毒活性检测等,已成功制备出用于临床治疗的特免血浆,在中国生物武汉生物制品研究所、国药集团武汉血液制品有限公司、武汉市江夏区第一人民医院、武汉血液中心、中科院武汉病毒研究所、中国食品药品检定研究院的紧密合作下,投

入临床救治重症患者^[52]。截至目前,武汉市江夏区第一人民医院、武汉金银潭医院等多家医院共对 11 位重症患者进行恢复期血浆治疗,治疗后患者临床症状明显改善,各项检测指标全面向好,没有明显不良反应。科技部生物中心主任张新民表示,处于恢复期的患者血浆中,存在大量的保护性抗体,可以用于对重症患者的治疗。在 2 月 17 日召开的国务院联防联控机制新闻发布会上,国家卫生健康委员会医政医管局监察专员郭燕红介绍说“新型冠状病毒肺炎康复者恢复期血浆治疗是对重症和危重症非常有效的一个重要手段,目前在临床上,通过现有病例的治疗,已经显示出很好的疗效”。2 月 19 日,国家卫生健康委员会正式发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》,在方案中明确提出“康复者血浆治疗:适用于病情进展较快、重型和危重型患者”。

5 抗 SARS-CoV-2 的中医药

越来越多的研究表明中药具有抗病毒作用。中国科学院上海药物所和武汉病毒所初步发现中成药双黄连口服液在体外细胞实验中能够抑制 SARS-CoV-2,但是否对病人有效,需要进一步验证^[53]。目前,上海公共卫生临床中心、华中科技大学附属同济医院已经对双黄连口服液开展临床研究。针对此次疫情,国家卫生健康委员会中医药专家根据中医辨证施治的原则,在确诊患者临床治疗期的不同阶段提供了不同的中药处方和中成药等用于选择。比如在医学观察期乏力伴有发热患者,可使用金花清感颗粒、连花清瘟胶囊(颗粒)、疏风解毒胶囊(颗粒)和防风通圣丸(颗粒)等中药制剂;而对于乏力伴有胃肠不适患者可使用中成药藿香正气胶囊(丸、水、口服液)等。湖北省中医院巴元明等专家研制的组方 4(即湖北省中医院“肺炎 1 号”)正式公布,应用于全省 SARS-CoV-2 感染肺炎疑似、临床诊断病例及确诊病例治疗^[54]。广东省药监局、卫健委、中医药管理局发布通知,疫情期间允许广东省新型冠状病毒肺炎定点救治医院直接调剂使用透解祛瘟颗粒(曾用名“肺炎 1 号方”)。专家提示,该方仅限于治疗轻症确诊病例和疑似病例,不可当作预防方使用^[55]。广州市科技局局长王桂林表示,截至 2 月 14 日 17 时,广州市第八人民医院运用肺炎 1 号治疗确诊病人 184 例。广州市第八人民医院中医科主任谭行华表示,肺炎 1 号方总有效率达到 94.21%。广州呼吸健康研究院杨子峰教授在广东省疫情防控新闻发布会上表示,连花清瘟胶囊/颗粒、六神胶囊/丸、血必净注射液对普通冠状病毒 229E 和 SARS-CoV-2 诱

导的 TNF- α 、IL-6、MCP-1 和 IP-10 等炎症因子过度表达有良好抑制作用^[56]。华中科技大学同济医学院附属同济医院光谷院区中医药特色治疗小分队在同济医院全院推出 3 个中药协定处方,其中,“新型冠状病毒肺炎 1 号方(进展期不发热方)”主要适用于无发热且肺部炎症进展的重症危重症患者,“新型冠状病毒肺炎 2 号方(进展期发热方)”主要适用高热不退且肺部炎症进展的重症危重症患者,“新型冠状病毒肺炎 3 号方(恢复期方)”主要适用于乏力气短的恢复期患者,目前 3 个中药协定处方已在同济医院全院推广^[56]。

在此次疫情当中,华中科技大学同济医学院附属同济医院研发的金叶败毒颗粒也被一线医疗人员用于 COVID-19 的防治。“非典”期间,金叶败毒颗粒也曾用于 SARS-CoV 感染的预防和治疗^[57]。武汉新型冠状病毒肺炎诊疗专家组以及湖北省医疗专业组等专家根据临床实践,总结出“阿比多尔+金叶败毒颗粒”的用药方案,作为一般患者隔离期的推荐用药,被湖北省卫生健康委员会列入新型冠状病毒肺炎的防控药品之一^[57]。

2 月 17 日国家中医药管理局科技司司长李昱介绍,清肺排毒汤在治疗新型冠状病毒肺炎中取得良好临床疗效。自 1 月 27 日国家中医药管理局启动“中医药防治新型冠状病毒肺炎有效方剂临床筛选研究”,对山西、河北、黑龙江、陕西四省使用清肺排毒汤治疗 SARS-CoV-2 感染的肺炎患者^[58]。在取得 214 例临床有效数据的情况下,2 月 6 日国家卫生健康委员会、国家中医药管理局联合发文向全国推荐使用清肺排毒汤^[58]。目前,已经有 10 个省 57 个定点医疗机构的 701 例使用清肺排毒汤的确诊病例纳入观察^[58]。其中,130 例治愈出院,51 例症状消失,268 例症状改善,212 例症状平稳没有加重^[58]。这些数据直观地显示出清肺排毒汤对治疗 COVID-19 具有良好的临床疗效和救治前景。第六版诊疗方案已将清肺排毒汤作为通用方案推广。

四川省药品监督管理局和四川省中医药管理局联合下发通知:疫情期间,同意西南医科大学附属中医医院申报的“清肺排毒合剂(新冠 1 号)”、成都中医药大学附属医院(四川省中医院)申报的“银翘藿朴退热合剂(新冠 2 号)”、“荆防藿朴解毒合剂(新冠 3 号)”,在全省 205 家新型冠状病毒感染的肺炎定点救治医院直接调剂使用,无需向省药品监督管理局提出调剂申请;非四川省定点医院申请调剂使用的,省药品监督管理局予以快速审批^[59]。

在 SARS-CoV-2 感染患者的治疗过程中发现,

有些早期病情较轻的患者在后期病情反而迅速加重,出现多器官功能衰竭,对患者生命造成严重威胁。目前认为细胞因子风暴是造成患者病情加重的主要原因。细胞因子风暴是在外界刺激下,机体产生的一种过度免疫反应。当病毒攻击机体时,刺激分泌产生大量的炎症因子,比如白细胞介素、干扰素等,随着炎症因子的渗出,在组织、器官中多种细胞因子会异常升高,对免疫系统造成干扰,导致机体产生过度免疫应答反应,进而导致多器官损伤,严重则可能导致死亡。近期有较多研究分别报道了一些可防治细胞因子风暴的中药,如双黄连口服液^[60]、血必净注射液^[61]、热毒宁注射液^[62]、痰热清注射液^[63]、清瘟败毒饮^[63]、黄连解毒汤^[64]、麻杏石甘汤^[65]、清开灵口服液^[66]、岗藿抗感汤^[67]、宣肺透解剂^[68]等。

中国工程院院士张伯礼指出,对 COVID-19 中度、轻度患者,经过中药治疗容易痊愈,中度患者向重症转化明显减少;对重度、危重度患者,可以稳定血氧饱和度、改善呼吸困难,具有一定的辅助治疗作用;对没有传染性,可以出院的恢复期患者,康复后期的中药治疗,可以避免一些后遗症。这几个方面都体现了中医药的优势,采用中西医结合进行治疗是个好办法^[69]。目前采用中西医结合疗法进行治疗,取得了一些经验,但还需要优化中医诊疗方案,提高救治疗效,降低死亡率。

6 结论

2019 年 12 月底,一场猝不及防的新型冠状病毒 SARS-CoV-2 肺炎疫情,打乱了中国人平静的生活。自疫情爆发以来,举国上下众志成城投入战“疫”。然而对于 SARS-CoV-2,目前尚无特异有效的抗病毒药物。在严峻的疫情形势下,在最短时间内研发可用于 COVID-19 的药物是广大科研人员的重要任务。完全创新的药物存在投资大、相对研发周期长、风险高等特点,因此对于此次疫情,从已上市的或处于临床研究阶段的药物中寻找抗 SARS-CoV-2 的药物或许是更快的途径。此外,中医西医各有所长,各有侧重,优势互补,协同取效,中西协同救治病患尤为重要。我们应当充分发挥中医药的优势,制定完善中西医结合诊疗方案,充分地发挥中医药在新型冠状病毒肺炎防治中的作用。相信凭借科研人员的不懈努力,集结各方科技资源,最终会研发出抗 SARS-CoV-2 的治疗药物和疫苗。

参 考 文 献

[1] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from pa-

- tients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8):727-733.
- [2] 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]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3):457-460.
- [3] 华南农业大学. 从穿山中分离出的毒株与新冠毒株相似度达99% [EB/OL]. (2020-02-07) [2020-03-03]. <https://baijia-hao.baidu.com/s? id=165785622240152851&wfr=spider&for=pc>.
- [4] 研究发现:除飞沫传播、接触传播,新冠肺炎还存在粪-口传播 [EB/OL]. (2020-02-02) [2020-03-03]. http://news.xhby.net/index/202002/t20200202_6489527.shtml.
- [5] 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.
- [6] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 02. doi:10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
- [7] Chai X Q, Hu L F, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection [J]. *bioRxiv*, 2020, 02. doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766. [Epub ahead of print].
- [8] Anti-2019-nCoV Volunteers, Li Z, Wu M, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients [J]. *medRxiv*, 2020, 02. doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212. [Epub ahead of print].
- [9] Zou X, Chen K, Zou J W, et al. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection [J]. *Front Med*, 2020, 03. doi:10.1007/s11684-020-0754-0. [Epub ahead of print].
- [10] Zhang H, Kang Z J, Gong H Y, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection; a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes [J]. *bioRxiv*, 2020, 01. doi:https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806. [Epub ahead of print].
- [11] Báez-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]. *Antiviral Res*, 2015, 115:21-38.
- [12] Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3):149-150.
- [13] Liu W, Morse J S, Lalonde T, et al. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV [J]. *Chembiochem*, 2020, 02. doi:10.1002/cbic.202000047. [Epub ahead of print].
- [14] Li W, Moore M J, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. *Nature*, 2003, 426(6965):450-454.
- [15] Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798):270-273.
- [16] Wrapp D, Wang N S, Corbett K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *bioRxiv*, 2020, 02. doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.11.944462. [Epub ahead of print].
- [17] Yan R H, Zhan Y Y, Li Y N, et al. Structure of dimeric full-length human ACE2 in complex with B0 AT1 [J]. *bioRxiv*, 2020, 02. doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.17.951848. [Epub ahead of print].
- [18] Lan J, Ge J W, Yu J F, et al. Crystal structure of the 2019-nCoV spike receptor-binding domain bound with the ACE2 receptor [J]. *bioRxiv*, 2020, 02. doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.19.956235. [Epub ahead of print].
- [19] 国家微生物科学数据中心. 全球冠状病毒组学数据共享与分析系统 [EB/OL]. (2020-02-08) [2020-03-03]. <http://nmdec.cn/#/resource/detail? no=NMDCS0000001>.
- [20] 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) [2020-03-03]. http://www.simm.cas.cn/xwzx/kydt/202001/t20200125_5494417.html.
- [21] Wu C R, Liu Y, Yang Y Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 02. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>. [Epub ahead of print].
- [22] Wu C R, Yang Y Y, Liu Y, et al. Furin, a potential therapeutic target for COVID-19 [J]. *ChinaXiv*, 2020, 02. doi:10.12074/202002.00062. [Epub ahead of print].
- [23] Xu Z J, Peng C, Shi Y L, et al. Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCoV main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation [J]. *bioRxiv*, 2020, 01. doi:https://doi.org/10.1101/2020.01.27.921627. [Epub ahead of print].
- [24] O'Keefe B R, Giomarelli B, Barnard D L, et al. Broad-spectrum *in vitro* activity and *in vivo* efficacy of the antiviral protein griffithsin against emerging viruses of the family Coronaviridae [J]. *J Virol*, 2010, 84(5):2511-2521.
- [25] 温医大附一院老药新用, 反应亭用于治疗新冠肺炎初见成效 [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-03-03]. <http://wzrbw.cmstop.cn/p/117888.html>.
- [26] 中南医院:正在进行大剂量维C治疗新冠肺炎临床试验 [EB/OL]. (2020-02-13) [2020-03-03]. <http://news.sina.com.cn/o/2020-02-13/doc-iimxyqvz2658275.shtml>.
- [27] 上海研制出抗新型冠状病毒喷剂目前只供应一线医护人员 [EB/OL]. (2020-01-28) [2020-03-03]. <https://news.china.com/domestic/945/20200128/37743995.html>.
- [28] Julander J G, Bantia S, Taubenheim B R, et al. BCX4430, a novel nucleoside analog, effectively treats yellow fever in a Hamster model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11):6607-6614.
- [29] Taylor R, Kotian P, Warren T, et al. BCX4430-A broad-spectrum antiviral adenosine nucleoside analog under development for the treatment of Ebola virus disease [J]. *J Infect Public Health*, 2016, 9(3):220-226.
- [30] Cohen J. Can an anti-HIV combination or other existing drugs outwit the new coronavirus? [J]. *Science*, 2020, 01. doi:10.1126/science.abb0659. [Epub ahead of print].
- [31] 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, 382(10):929-936.
- [32] 武汉病毒研究所等发现:3种药物对新型冠状病毒有较好抑制作用 [EB/OL]. (2020-01-29) [2020-03-03]. http://www.cas.cn/zt/sszt/kjgzbd/mtbd/202001/t20200129_4732980.shtml.
- [33] 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.
- [34] de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 02. doi:10.1073/pnas.1922083117. [Epub ahead of print].
- [35] 李兰娟院士团队:阿比朵尔、达芦那韦可抑制新型冠状病毒 [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-03-03]. <https://news.sina.com.cn/o/2020-02-04/doc-iimxxste8825069.shtml>.
- [36] Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2017, 93(7):449-463.
- [37] Furuta Y, Gowen B B, Takahashi K, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor [J]. *Antiviral Res*, 2013, 100(2):446-454.
- [38] De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections [J]. *Chem Asian J*, 2019, 14(22):3962-3968.
- [39] 深圳市三医院. 临床试验显示,法匹拉韦抗病毒疗效优于克力芝 [EB/OL]. (2020-02-14) [2020-03-03]. <http://www.szdsyy.com/News/0a6c1e58-e3d0-4cd1-867a-d5524bc59cd6>.

- html.
- [40] 科研攻关组药物专班. 法匹拉韦安全性好、疗效明确、药品可及! [EB/OL]. (2020-03-07) [2020-03-07]. https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_6379049.
- [41] 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.
- [42] Ramirez-Olivencia G, Estébanez M, Membrillo F J, et al. Use of ribavirin in viruses other than hepatitis C[J]. *EnfermInfecc Microbiol Clin*, 2019, 37(9):602-608.
- [43] 抗疟药磷酸氯喹,有效[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-03]. <https://news.sina.com.cn/o/2020-02-18/doc-iimxyqvz3722076.shtml>.
- [44] 磷酸氯喹已成为临床救治用药,285人使用目前未发现不良反应[EB/OL]. (2020-03-06) [2020-03-06]. <https://baijia-hao.baidu.com/s? id=1660399708218844641&wfr=spider&.for=pc>.
- [45] 广东省举行疫情防控新闻发布会[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-03]. <http://finance.eastmoney.com/a/202002181387953853.html>.
- [46] 武汉病毒所/生物安全大科学中心揭示新型冠状病毒(2019-nCoV)或来源于蝙蝠[EB/OL]. (2020-02-03) [2020-03-03]. http://www.whiov.ac.cn/kjyz_105338/202002/t20200203_5496985.html.
- [47] Zhou P, Yang X L, Wang X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):270-273.
- [48] 多个技术并行推进疫苗研发:不会成为“马后炮”[EB/OL]. (2020-02-17) [2020-03-03]. <https://news.163.com/20/0217/16/F5JPR146000189FH.html>.
- [49] 新冠病毒疫苗重大突破[EB/OL]. (2020-02-23) [2020-03-03]. <http://tech.ifeng.com/c/7u9E3QfPJA>.
- [50] Tian X L, Li C, Huang A L, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody[J]. *bioRxiv*, 2020. 01. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.28.923011>. [Epub ahead of print]
- [51] 中国科大新冠肺炎研究认识“炎症风暴”产生机理并发现有效阻断药物[EB/OL]. (2020-02-23) [2020-03-03]. http://difang.gmw.cn/ah/2020-02/19/content_33571058.htm.
- [52] 中国生物:康复者血浆制品投入临床,患者体征症状明显好转[EB/OL]. (2020-02-14) [2020-03-03]. http://www.xinhuanet.com/politics/2020-02/14/c_1125573091.htm.
- [53] 中科院初步发现双黄连口服液可抑制新型冠状病毒还需大量试验[EB/OL]. (2020-02-01) [2020-03-03]. <https://tech.sina.com.cn/roll/2020-02-01/doc-iimxyqv9423656.shtml>.
- [54] 湖北省中医院药方“肺炎1号”正式公布[EB/OL]. (2020-02-23) [2020-03-03]. <http://www.chinanews.com/sh/2020/02-23/9093527.shtml>.
- [55] 广东省药品监督管理局,广东省卫生健康委员会,广东省中医药局.关于透解祛瘟颗粒(曾用名“肺炎1号方”)临床使用有关规定的通知[EB/OL]. (2020-02-16) [2020-03-03]. http://mpa.gd.gov.cn/xwdt/tzgg/content/post_2888221.html.
- [56] 中医药抗疫深度全过程介入救治,参与救治确诊病例占85.2%[EB/OL]. (2020-02-20) [2020-03-03]. <http://news.hexun.com/2020-02-20/200348061.html>.
- [57] 同济专家解读新冠肺炎一线防治用药金叶败毒颗粒[EB/OL]. (2020-02-17) [2020-03-03]. <http://news.iresearch.cn/yx/2020/02/315901.shtml>.
- [58] 国家中医药管理局:清肺排毒汤治疗新冠肺炎疗效良好[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-03]. <http://news.hexun.com/2020-02-18/200331716.html>.
- [59] 新冠1号、2号、3号中药制剂获批四川205家医院可用[EB/OL]. (2020-02-12) [2020-03-03]. <https://news.163.com/20/0212/19/F576HSCO00018AOR.html>.
- [60] 高亚东,双黄连口服液(仅适用于儿童)联合重组人干扰素 α -2b治疗小儿病毒性肺炎55例[J]. *医药导报*, 2018, 37(S1):10-12.
- [61] 刘琳,黄超发,汪浩,等.分析血必净用于治疗老年重症肺部感染对患者凝血机制及炎症因子的影响[J]. *中外医疗*, 2019, 38(30):44-46.
- [62] 常秀娟,张帅,江益平,等.从细胞因子风暴探讨热毒宁注射液抗大鼠急性肺损伤作用机制[J]. *中草药*, 2015, 46(2):236-239.
- [63] 田有忠,王东雁,刘守亮,等.清瘟败毒饮与痰热清注射液治疗甲型H1N1流感病毒性肺炎[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(2):260-263.
- [64] 戴锡珍,高淑娟.“黄连解毒汤”体外抗内毒素作用的实验研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2000, 5(5):31-32.
- [65] 余峰,崔敏娟,黄金城,等.中药协同治疗小儿肺炎合并全身炎症反应综合征的机制研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(5):276-278.
- [66] 周雪梦,陆春妮,开元宝,等.清开灵和双黄连口服液体内抗禽流感病毒作用[J]. *中草药*, 2011, 42(7):1351-1356.
- [67] 吕肖肖,刘小虹,刘建博,等.岗藿抗感汤联合达菲治疗病毒性肺炎的临床疗效观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(1):16-21.
- [68] 郝钰,史利卿,段丽颖,等.宣肺透解剂对流感病毒性肺炎小鼠肺部炎症及炎症相关细胞因子的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(4):198-201.
- [69] 危险!病毒存活可达5天,出现这些症状必须去医院! [EB/OL]. (2020-02-05) [2020-03-03]. <http://www.chinanews.com/sh/2020/02-05/9080134.shtml>.

(2020-03-04 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。