·综 述·

新型冠状病毒肺炎中西药物治疗的研究进展

斯日古楞[1]，刘欢欢[1,2]，乌日汗[1]，郭小彬[1]，杨宏昕[1*]
（1. 内蒙古自治区人民医院药学处，内蒙古呼和浩特 010017；2. 包头医学院研究生院，内蒙古包头 014060）

摘要：新型冠状病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2，SARS-CoV-2）引发的急性呼吸道传染性疾病在全球大规模流行，严重威胁人类生命安全，全世界迫切需要安全、有效的 SARS-CoV-2 肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）治疗及预防药物。目前，主要开发的特效药物有以下 4 类：3CL 蛋白酶（3C-like protease，3CLpro）抑制剂、RNA 依赖的 RNA 聚合酶（RNA-dependent RNA polymerase，RdRp）抑制剂、单克隆抗体及雄激素受体抑制剂，用于治疗早期轻症 COVID-19 患者。本文主要梳理此 4 类药物，并总结其临床治疗效果、作用特点及机制，以期为 COVID-19 的有效药物开发及使用提供一定参考。

关键词：新型冠状病毒；新型冠状病毒肺炎；小分子口服药物；中医药；临床研究；药物研发
中图分类号：R563.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）07-0939-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.022

Progress on Chinese and western medicine for the treatment of corona virus disease 2019

Siriguleng[1], LIU Huanhuan[1,2], Wurihan[1], GUO Xiaobin[1], YANG Hongxin[1*]
（*1. Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Municipality, China; 2. Department of Pharmacy, Baotou Medical College, Baotou 014060, Inner Mongolia Municipality, China*）

Abstract: Corona virus disease 2019（COVID-19）caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）are spreading globally on a large scale, threatening the safety of human life seriously, and the world needs effective drugs against COVID-19 urgently. Recently, four oral small molecule drugs have been successfully approved for market to treat patients with early mild COVID-19, they were 3C-like protease（3CLpro） inhibitor, RNA-dependent RNA polymerase（RdRp）inhibitor, monoclonal antibody, androgen receptor inhibitor. This paper briefly summarizes these four types of drugs and reviews their clinical therapeutic effects, characteristics and mechanism of action, to provide some references for the development and usage of drugs for the treatment of COVID-19.

Key Words: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; corona virus disease 2019; oral small molecule drugs; traditional Chinese medicine; clinical trials; drug development

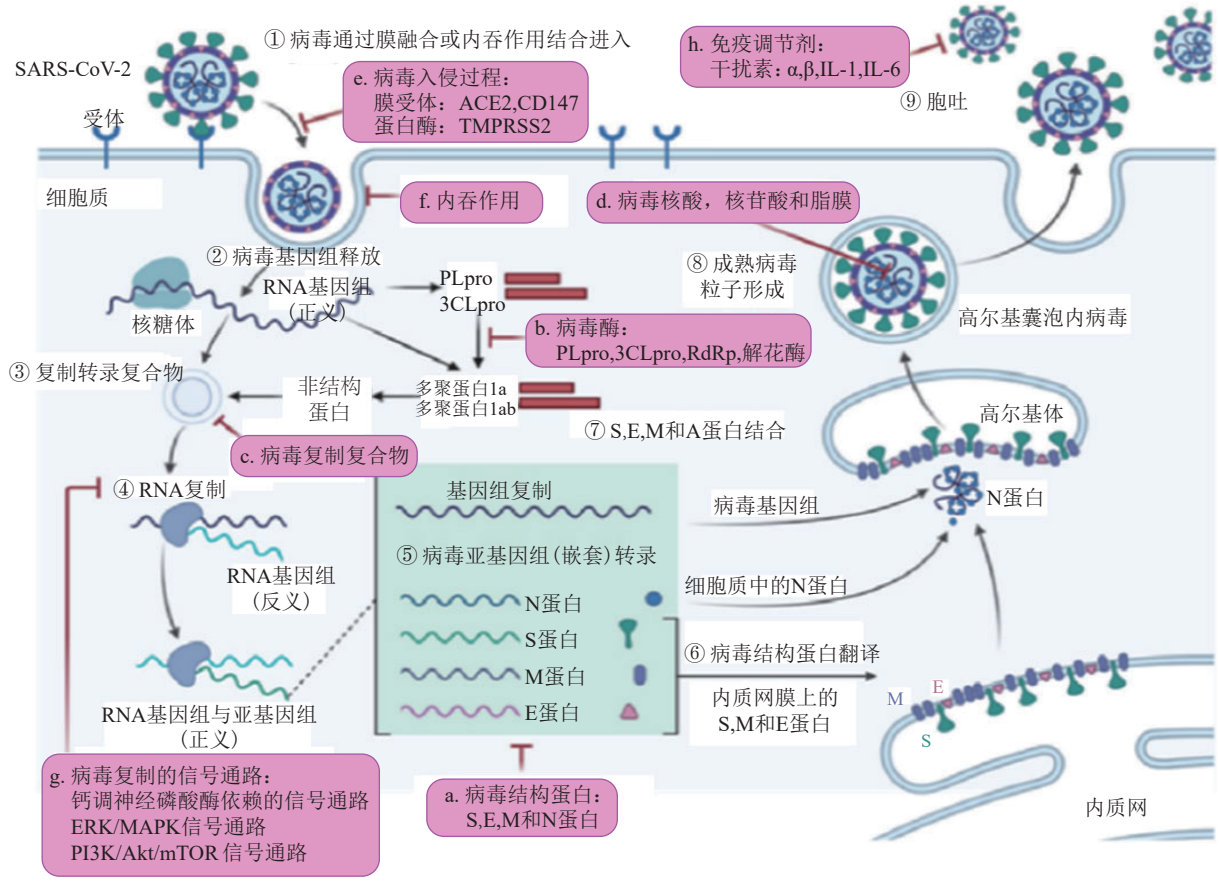
新型冠状病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2，SARS-CoV-2）引发的急性呼吸道传染性疾病在全球大规模流行，严重威胁人类生命安全，据美国约翰斯·霍普金斯大学统计结果表明，截至 2021 年 12 月，SARS-CoV-2 肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）在全球已有确诊病例约 2.69 亿，已造成约 530 万人死亡[1-3]。尤其是 SARS-CoV-2 在全球已发现 Alpha、Beta、Gamma、Delta 和 Omicron 不同类型变异株，全世界亟需高效、安全的药物以治疗和预防 COVID-19。由于小分子药物具有特异性强、安全性好等优点，现已成为 COVID-19 特效药物的开发焦点。冠状病毒完整的

收稿日期：2022-04-29
作者简介：斯日古楞，副主任药师，研究方向：临床药学。
通信作者：杨宏昕，主任药师，研究方向：医院药学。
基金项目：内蒙古自治区人民医院院内项目（201701）

生命周期中可作为靶点的分子包括病毒的结构蛋白、非结构蛋白（nonstructural protein，NSP）及病毒核酸，其中 NSP 又包括关键酶及由 NSP 构成的复制复合体。这些分子共同组成了病毒来源的 COVID-19 治疗靶点[4]，如图 1 所示[5]。目前，全球针对 SARS-CoV-2 治疗靶点较成熟的口服药物，包括 3CL 蛋白酶（3C-like protease，3CLpro）抑制剂、RNA 依赖的 RNA 聚合酶（RNA-dependent RNA polymerase，RdRp）抑制剂、单克隆抗体和雄激素受体抑制剂，II、III期临床研究结果提示，4 类药物对于 SARS-CoV-2 的预防和轻、中症患者均有较佳疗效，但又各有不同。笔者基于国内外科学文献、新闻报道及临床研究数据等信息进行汇总，将该 4 类药物及具有我国特色的中医药研发背景及历程、作用机制、临床疗效等进行阐述，以期为后续 SARS-CoV-2 治疗药物的研发提供一定借鉴和参考。

1 3CLpro 抑制剂

SARS-CoV-2 是有包膜的正义单链 RNA 病毒，其复制过程中所需要的多种蛋白因子是以两个多聚蛋白前体形式表达的，而这种多聚蛋白前体需要被病毒自身编码的蛋白酶水解才能形成成熟的功能蛋白。而 3CLpro（又称主蛋白酶）是 SARS-CoV-2 基因组编码的一种蛋白水解酶，属半胱氨酸蛋白酶，是病毒复制过程中的关键酶，其抑制作用可阻止必



ACE2：血管紧张素转化酶 2；CD147：基质金属蛋白酶诱导子；TMPRSS2：跨膜蛋白酶丝氨酸 2；PLpro：木瓜样蛋白酶；ERK：细胞外调节蛋白激酶；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶；PI3K：磷脂酰肌醇 3- 激酶；Akt：蛋白激酶 B；mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；IL-1：白细胞介素 1；→：病毒复制周期涉及的步骤；⊣：药物靶向策略

图 1 SARS-CoV-2 复制周期及药物靶向策略

Figure 1 The replication cycle of SARS-CoV-2 and drug targeting strategy

需酶如 RdRp 的形成，从而抑制病毒复制[6]，在冠状病毒的生命周期中起着至关重要的作用。由于人体中不存在与 3CLpro 同源的蛋白酶，因此其成为理想的抗 SARS-CoV-2 靶标，可通过结构优化后获得抗病毒活性强且细胞毒性极低的化合物[7]。3CLpro 的晶体结构此前已有报道，是由 300 多个氨基酸组成，包含了 3 个结构域[8]。

1.1 奈玛特韦片 / 利托那韦片 (nirmatrelvir/ritonavir)

奈玛特韦片 / 利托那韦片是辉瑞公司研发的治疗 COVID-19 的口服药，其核心抗病毒成分奈玛特韦是 SARS-CoV-2 的 3CLpro 抑制剂，与低剂量利托那韦合用有助于减缓奈玛特韦的分解代谢，使其在体内保持较高浓度[9-10]。2022 年 2 月 11 日，国家药品监督管理局按照药品特别审批程序，附条件批准奈玛特韦片 / 利托那韦片进口注册，用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的 COVID-19 轻、中症患者，例如伴有高龄、慢性肾脏疾病、糖尿病 (diabetes mellitus)、心血管疾病以及慢性肺病等重症高风险因素的患者。

关于体外抗病毒研究，Vangeel 等[11]研究表明，奈玛特韦对 SARS-CoV-2 各种变异株保持相似活性，其对 Alpha、Beta、Gamma、Delta 和 Omicron 变异株的半数效应浓度 (median effective concentration，EC_{50}) 分别为 280、140、280、210 和 140 nmol/L。奈玛特韦在健康受试者中的药峰浓度 (peak concentration，C_{max}) 为 2.21 μg/ml，药物浓度 - 时间曲线下面积 (area under the concentration-time curve，AUC) 为 23.01 μg/ml·h，药物达峰时间 (time to peak，T_{max}) 为 3.00 h，药物半衰期 (half-life，$T_{1/2}$) 为 (6.05±1.79) h。支持奈玛特韦片 / 利托那韦片的紧急使用授权 (the emergency use authorization，EUA) 主要数据来自 III 期临床研究 (EPIC-HR，NCT04960202)[12]。该研究评估了奈玛特韦片 / 利托那韦片伴发展为重症风险因素的轻、中症非住院成年患者中的有效性[13]。该临床研究主要终点为 28 d 内与 COVID-19 相关的住院率或死亡率，相对于安慰剂，患者出现症状后 5 d 内服药，奈玛特韦片 / 利托那韦片可将 COVID-19 的重症高风险患者进展为重症或死亡的风险降低 87.8%。如果患者在出现症状后的 72 h 内服药，进展为重症或死亡的风险降低 88.9%。奈玛特韦片 / 利托那韦片安全性良好，不良反应与安慰剂相似。

1.2 S-217622 (内部研发编号)

S-217622 是由日本北海道大学和盐野义制药公司共同研究开发的一种治疗 COVID-19 的口服药。2022 年 2 月，盐野义制药公司公布了 II / III 期临床研究的 II a 和 II b 期研究结果。与安慰剂组相比，S-217622 可显著降低 SARS-CoV-2 病毒滴度；连续服药 3 d 后 (即 D4)，病毒阳性比例分别下降 63%(低剂量组)、80%(高剂量组)；病毒转阴的中位时间缩短了 2 d。II b 期临床研究共 428 例轻、中症患者入组，主要在 Omicron 变异株感染者中进行。结果表明，在持续给药 3 d 后 (即 D4)，相较于对照组，SARS-CoV-2 病毒滴度快速降低；治疗组病毒阳性比例低于 10%，下降幅度大于 II a 期[12-13]。但对于 S-217622 II 期研究结果，有专业人士认为入组患者太少，结果并不能令人信服。因此，该公司正计划加速推进针对轻、中症患者的III期临床研究。

2 RdRp 抑制剂

RdRp 是病毒生命周期中的关键酶，在病毒基因组中 RdRp 序列高度保守，引起 2003 年重症急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome，SARS) 的 SARS 病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus，SARS-CoV) 与引起 COVID-19 的 SARS-CoV-2 中的 RdRp 同源性为 96%[14]。SARS-CoV-2 的 RdRp 由 NSP7、NSP8 和一个催化亚基 NSP12 构成。

2.1 瑞德西韦 (remdesivir)

瑞德西韦是由美国吉利德公司研发的一种核苷酸类似物，在细胞实验和动物模型上均显示出抗 SARS-CoV 和抗中东呼吸综合征冠状病毒 (Middle East respiratory syndrome coronavirus，MERS-CoV)

活性。2020 年 1 月，美国遵循同情用药原则，用瑞德西韦治疗美国首例 COVID-19 重症患者，2020 年 10 月 FDA 批准其上市。体外研究数据显示，瑞德西韦对当前 SARS-CoV-2 所有变异株均保持活性，其对野生型（GHB-03021/2020）、Alpha、Beta、Gamma 和 Omicro 变异株的 EC_{50} 值分别为 0.052、0.077、0.063、0.074 和 0.048 μmol/L。

在美国进行的一项Ⅲ期临床研究结果显示，瑞德西韦对于 COVID-19 轻、中及重症住院患者康复时间、临床症状改善评价指标均显著优于安慰剂组。但对于非住院患者，Ⅲ期临床研究结果显示，瑞德西韦与安慰剂组的 7 d 病毒载量的时间加权平均变化值无显著差异。瑞德西韦的主要不良反应为恶心、头痛和咳嗽，不良反应的总体发生率与安慰剂相当。

2.2 莫努匹韦（molnupiravir）

莫努匹韦是核糖核苷酸类似物 EIDD 1931（β-D-*N*4-hydroxycytidine，NHC）的生物可利用的口服异丙酯前药，由美国默沙东公司和 Ridgeback 生物制药公司联合研发，其通过抑制 RdRp 来抑制多种 RNA 病毒复制，用于治疗 SARS、MERS 和 COVID-19[15]。2021 年 11 月 4 日，英国药品和保健品管理局授权莫努匹韦用于治疗 COVID-19 轻、中症患者，是全球首个获得上市使用许可的口服抗 SARS-CoV-2 治疗药物，商品名为 Lagevrio。

Ⅰ期临床研究结果显示，莫努匹韦血药浓度增长迅速，1.75 h 快速达到 C_{max}。C_{max} 和 AUC 虽然与剂量相关，但随着剂量增加，两者并未同比例增长，说明不应以增加药物剂量作为唯一增加血药浓度的方法[16]。COVID-19 非住院患者的Ⅲ期、双盲、随机、安慰剂对照研究结果显示，对于存在危险因素且未接种疫苗的 COVID-19 成年患者，莫努匹韦早期用药可降低患者住院或死亡的风险[17]。中期分析则证实了莫努匹韦的优效性：截至 D29，莫努匹韦组任何原因住院或死亡的风险均低于安慰剂组［7.3%（28/385）*vs* 14.1%（28/385），差异为 −6.8%，95% 可信区间为（−11.3, −2.4），$P = 0.001$］[18-19]。741 例 COVID-19 轻症患者接受莫努匹韦治疗后无严重不良反应。多数不良反应为恶心、腹泻和头痛等轻型不良反应[20]。

3 单克隆抗体药物

安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗（amubarvimab/romlusevimab）是一种抗 SARS-CoV-2 的单克隆中和抗体，该药物由清华大学、深圳市第三人民医院以及腾盛博药医药技术（北京）有限公司合作研发，是我国首家获批的具有自主知识产权的单克隆中和抗体联合治疗药物，给药方式为静脉滴注。安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗通过结合病毒刺突蛋白上的高度保守表位阻断病毒进入细胞，以治疗 SARS-CoV-2 感染。在中国，安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗的联合治疗已获得用于儿童和成年患者的有条件批准。

一项安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗联合使用的Ⅱ / Ⅲ期临床研究显示，在 837 例临床进展为高风险的门诊患者中，安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗总体上较安慰剂降低了 78% 的 28 d 内住院和死亡风险。安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗组 28 d 内无死亡病例（$n = 418$），而安慰剂组出现 8 例死亡病例（$n = 418$）。在症状出现 5 d 内接受安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗治疗的受试者中，有 2%（4/196）进展到住院或死亡，而安慰剂组为 11%（21/197）（$P < 0.0001$）[21-22]。与安慰剂组相比，安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗联合治疗的患者 3 级或 3 级以上不良事件更少。

4 雄激素受体拮抗剂

普克鲁胺（proxalutamide）是由开拓药业有限公司研发的口服雄激素受体拮抗剂，普克鲁胺可降低血管紧张素转换酶 2 和跨膜丝氨酸蛋白酶 2 的活性，而该两种蛋白对 SARS-CoV-2 入侵宿主细胞起着至关重要的作用，普克鲁胺关上了病毒入侵人体的“大门”，阻止病毒入侵人体。在巴西进行的一项临床研究中，普克鲁胺将重症患者的死亡风险降低了 78%[23]。2022 年 4 月 6 日，一项关于普克鲁胺治疗 COVID-19 轻、中症非住院患者的Ⅲ期全球、多中心临床研究的关键数据结果公布，治疗周期为持

续给药 14 d，主要临床终点为截至 D28 未发生住院、吸氧或死亡的受试者百分比。普克鲁胺在伴高风险因素的受试者中（特别是中、高年龄组达到 100% 保护率），能显著降低患者的住院或死亡率。相对于对照组，普克鲁胺可显著持续降低 SARS-CoV-2 病毒载量（D3 及 D28，$P < 0.01$），并改善 COVID-19 患者相关症状 [24]。

5 中医药临床研究

中医药治疗 COVID-19 是我国医疗体系中的特色治疗方法，在所有《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》[25] 中均有推荐。中医理论认为此病属于“疫”病范畴，病因为感受“疫戾”之气。2022 年 3 月国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（第九版）》中涉及中药成方、中成药和中药注射剂，但由于中医药本身特点，每一个药品包含十几甚至几十种成分，很难明确其作用机制，高质量临床研究数据也较少。笔者总结两个中医药的临床研究数据，以供读者参考。

5.1 连花清瘟胶囊

连花清瘟胶囊于 2004 年 5 月获国家药品监督管理局批准上市，其来源为《伤寒杂病论》中的麻黄汤、桂枝汤、柴胡汤及麻杏石甘汤等著名方剂。2021 年发表在《Phytomedicine》的一篇前瞻性、随机、对照、多中心临床研究针对 284 例入组患者以 1 ∶ 1 匹配两组，比较常规治疗组与联合连花清瘟胶囊组疗效，结果显示，与常规治疗组相比，连花清瘟组的临床症状（发热、乏力、咳嗽）的消失率（91.5% *vs* 82.4%）、CT 好转率（83.8% *vs* 64.1%）和临床治愈率（78.9% *vs* 66.2%）均增高，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）[26]。但在转重症率和病毒检测两个结局指标中，连花清瘟胶囊并未展示出显著临床效果。2021 年一项针对 1 976 例 COVID-19 密接或次密接者，临床结局为隔离期或医学观察期，核酸检测阳性率的临床研究结果显示，连花清瘟组相比对照组阳性率下降（达到 76%），但该研究并非严格的双盲、随机对照临床研究。2022 年发表在《Frontiers in Pharmacology》的一项研究认为，连花清瘟中至少包含 61 种化合物，成分极其复杂。常见不良反应为胃肠道不良反应，如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、反胃，以及皮疹、瘙痒、口干、头晕等 [27]。虽然连花清瘟胶囊上市后获得一线临床医生认可，在抗病毒治疗方面有着持续的生命力，但其在安全性、有效性上仍缺乏高质量的临床研究证据，尤其缺乏双盲、安慰剂对照研究，导致结论的外推性不强。此外，相对小分子药物具有明确的靶点及药理毒理，连花清瘟胶囊抗病毒的作用机制尚未明确，因此需要在临床研究层面更严谨的研究设计。需要强调的是，连花清瘟胶囊并不能以预防 SARS-CoV-2 感染为目的进行使用 [28]。

5.2 血必净注射液

血必净注射液是以“三证三法”辨证原则和“菌毒并治”理论为指导，在古方血府逐瘀汤基础上研制而成。2021 年一项前瞻性随机对照试验探究了血必净注射液对预防 COVID-19 重症患者炎症因子风暴的效果，结果显示，与常规治疗组相比，加用血必净注射液可显著抑制白介素 -6、白介素 -8 和肿瘤坏死因子 -α 的分泌，血必净组淋巴细胞水平显著高于对照组，C 反应蛋白水平显著低于对照组。治疗 14 d 后，血必净组机械通气率、感染性休克发生率、主要临床症状改善时间、重症监护室住院天数与对照组比较，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$），但两组患者的 28 d 死亡率无显著差异 [29]。同年，一项在国内 15 省市、28 家 COVID-19 定点医院，纳入两组各 72 例 COVID-19 重症患者的多中心、前瞻性队列研究。结果显示，与常规治疗组相比，加用血必净组肺炎严重指数风险等级改善率提高 36.1%（$P < 0.001$），28 d 出院率和生存率分别提高 44.5% 和 9.8%（$P < 0.001$）[30]。血必净注射液可明显改善 COVID-19 重症患者的肺炎严重指数评分和序贯器官衰竭检测评分，但该研究非随机对照临床研究。2020 年发表《Pharmacological Research》的一项研究显示，血必净注射液不良反应发生率为 0.3%

(96 例)，均属于偶发性且非严重不良反应[31]。虽然血必净注射液应用于重症患者并得到了重症领域专家的认可和推荐，但其治疗 COVID-19 的证据仍然不足。有必要开展血必净注射液治疗 COVID-19 的随机对照、多中心、大样本研究，以进一步证实该药物的有效性和安全性。

6 结语

SARS-CoV-2 的不断变异让全球 COVID-19 疫情进一步恶化，感染和死亡人数不断上升，进一步影响了全球的经济。随着全球科研人员对冠状病毒认识的不断深入，已有多款小分子抗病毒药物进入临床研究，我国学者和药企也在该领域不断进行开发和探索，如由我国自主研发的抗体类药物安巴韦单抗 (BRII-196) 及罗米司韦单抗 (BRII-198) 等已获批上市。而对于具有我国特色的中医药来说，抗病毒机制尚未明晰，缺乏随机、对照、双盲临床研究证据，限制了中医药在治疗 COVID-19 中的应用。现有部分证据支持口服中药制剂对于 COVID-19 轻、中症患者具有较佳治疗效果，但中药注射剂证据极其有限，亟需进一步评估其安全性。本文总结了治疗 COVID-19 的小分子抗病毒药物和中药，以期为我国致力于此领域的专家学者提供一定参考。

参考文献：

[1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-273.

[2] 国家卫生健康委员会. 关于修订新型冠状病毒肺炎英文命名事宜的通知〔国卫医函(202070)号〕[EB/OL]. (2020-02-22)[2021-12-27]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/33393aa53d984ccdb1053a52b6bef810.shtml.

[3] University JH. COVID-19 dashboard by the center for systems science and engineering(CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)[EB/OL]. (2022-01-06)[2022-01-06]. https://coronavirus.jhu.edu/map.Html.

[4] Fung TS, Liu DX. Human coronavirus: host-pathogen interaction[J]. Annu Rev Microbiol, 2019, 73: 529-557.

[5] Chen N, Zhang B, Deng L, *et al*. Virus-host interaction networks as new antiviral drug targets for IAV and SARS-CoV-2[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 1371-1389.

[6] Fan K, Ma L, Han X, *et al*. The substrate specificity of SARS coronavirus 3C-like proteinase[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 329(3): 934-940.

[7] Yang H, Xie W, Xue X, *et al*. Design of wide-spectrum inhibitors targeting coronavirus main proteases[J]. PLoS Biol, 2005, 3(10): e324.

[8] Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, *et al*. Coronavirus main proteinase(3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs[J]. Science, 2003, 300(5626): 1763-1767.

[9] Dragovich PS, Prins TJ, Zhou R, *et al*. Structure-based design, synthesis, and biological evaluation of irreversible human rhinovirus 3C protease inhibitors 4 incorporation of P1 lactam moieties as L-glutamine replacements[J]. J Med Chem, 1999, 42(7): 1213-1224.

[10] Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, *et al*. An oral SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19[J]. Science, 2021, 374(6575): 1586-1593.

[11] Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, *et al*. Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern[J]. Antiviral Res, 2022, 198: 105252.

[12] ClinicalTrials.gov. 12 Studies found for: PF-07321332[EB/OL]. (2022-02-12)[2022-02-12]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=PF-07321332&cntry=&state=&city=&dist=.

[13] Pfizer Inc. Pfizer announces additional phase 2/3 study results confirming robust efficacy of novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate in reducing risk of hospitalization or death[EB/OL]. (2021-12-14)[2022-02-12]. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announcesadditional-phase-23-study-results.

[14] Chan JF, Kok KH, Zhu Z, *et al*. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 221-236.

[15] Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, *et al*. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(541): eabb5883.

[16] Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, *et al*. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis[J]. Nat

Struct Mol Biol, 2021, 28(9): 740-746.

[17] 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.

[18] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, *et al*. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients[J]. N Engl J Med, 2022, 386(6): 509-520.

[19] Merck. Merck and Ridgeback's Molnupiravir Receives U.S. FDA emergency use authorization for the treatment of high-risk adults with mild to moderate COVID-19 [EB/OL]. (2021-11-23)[2022-01-06]. https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-molnupiravir-receives-u-s-fda-emergency-use-authorization-for-the-treatment-of-high-risk-adults-with-mild-to-moderateCOVID-19/.

[20] Willyard C. How antiviral pill molnupiravir shot ahead in the COVID drug hunt [EB/OL]. (2021-10-10) [2022-01-06]. https://www.nature.com/articles/d41586-021-02783-1.

[21] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急批准腾盛华创医药技术(北京)有限公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(BRII-196)及罗米司韦单抗注射液(BRII-198)注册申请[EB/OL] (2021-12-08) [2022-01-06]. https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20211208212528103.html.

[22] Brii B. Brii Bio initiates submission of emergency use authorization filing to U.S. FDA for BRII-196/BRII-198, its monoclonal sntibody Combination therapy for non-hospitalized COVID-19 patients at high tisk of clinical progression to severe disease[EB/OL]. (2021-10-09)[2022-01-06]. http://www.briibio.com/news-detial.php?id=370#news.

[23] Cadegiani FA, McCoy J, Gustavo Wambier C, *et al*. Proxalutamide significantly accelerates viral clearance and reduces time to clinical remission in patients with mild to moderate COVID-19: results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. Cureus, 2021, 13(2): e13492.

[24] 开拓药业. 开拓药业公布普克鲁胺治疗轻中症新冠患者III期临床试验中期分析进展[EB/OL]. (2021-12-27)[2021-12-30]. https://www.kintor.com.cn/news/246. html.

[25] World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard[EB/OL]. (2022-01-06)[2022-01-06]. https://covid19.who.int/.

[26] Hu K, Guan WJ, Bi Y, *et al*. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter, prospective, randomized controlled trial[J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153242.

[27] Gong X, Yuan B, Yuan Y, *et al*. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules for the prevention of coronavirus disease 2019: a prospective open-label controlled trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 7962630.

[28] Hu C, He B, Gong F, *et al*. The adverse reactions of lianhua qingwen capsule/granule compared with conventional drug in clinical application: a meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 764774.

[29] Guo H, Zheng J, Huang G, *et al*. Xuebijing injection in the treatment of COVID-19: a retrospective case-control study[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(5): 3235–3248.

[30] Ma Q, Qiu M, Zhou H, *et al*. The study on the treatment of Xuebijing injection (XBJ) in adults with severe or critical corona virus disease 2019 and the inhibitory effect of XBJ against SARS-CoV-2[J]. Pharmacol Res, 2020, 160: 105073.

[31] 刘学松, 宋元林, 关伟杰, 等. 血必净注射液治疗重症新型冠状病毒肺炎的多中心前瞻性队列研究[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(7): 774-778.

(编辑：史琦琪)