

新型冠状病毒感染治疗药物临床研发的考虑要点

Consideration on clinical research and development of therapeutic drugs for COVID-19

何春俐, 徐小文, 左书凝,
赵建中

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

HE Chun-li, XU Xiao-wen,
ZUO Shu-ning, ZHAO Jian-zhong

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

作者简介: 何春俐(1992-), 女, 助理研究员, 主
要从事药品技术审评工作

通信作者: 赵建中, 主任药师

Tel: (010) 80995755

E-mail: zhaojzh@cde.org.cn

摘要: 对近年来国内外部分新冠治疗药物, 包括核糖核酸(RNA)聚合酶抑制剂、主要蛋白酶(Mpro, 也称为3C-样蛋白酶, 下文称3CL蛋白酶)抑制剂和中和抗体类药物, 针对临床研发策略及试验设计的关键考虑进行了总结与分析。新冠治疗药物确证性临床试验一般采用随机、双盲、安慰剂对照的优效性试验设计, 大多数试验入组轻中度患者, 伴或不伴有高风险因素, 主要疗效指标选择适当时间点住院率或死亡率, 或适当时间内至临床症状持续恢复的时间。通过疫情期间药物研发的特点, 总结了临床研发策略的考虑与变更, 以及新型冠状病毒感染治疗新药临床试验设计的重点关注内容, 以期为新发突发重大传染病情况下药物临床研发提供参考。

关键词: 治疗药物; 新型冠状病毒感染; 临床研发; 临床试验设计

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.24.022

中图分类号: R969 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2025)24-3588-06

Abstract: To summarize and analyze clinical development strategy and the key considerations of clinical trial design of drugs for the treatment of corona virus disease 2019 (COVID-19) at home and abroad in recent years, including ribonucleic acid (RNA) polymerase inhibitors, 3CL protease inhibitors, and neutralizing antibodies, etc. In general, the confirmatory clinical trials for therapeutic drugs for COVID-19 typically adopt a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trials using a superiority design. Based on their therapeutic positioning, most trials mainly enroll patients with mild to moderate COVID-19, with or without high-risk of complications, and the primary efficacy endpoints are the proportion of patients hospitalized or mortality by an appropriate time point, or the time to sustained clinical recovery assessed over an appropriate duration. Through reviewing drug development during the COVID-19 pandemic, this paper summarized the considerations and changes for clinical research and development, as well as the focus of clinical trial design for new drugs in the treatment of COVID-19, in the context of emerging and sudden major infectious diseases, hoping to provide references for drug research and development.

Key words: therapeutic drugs; corona virus disease 2019; clinical research and development; clinical trial design

2019年底由新型冠状病毒(以下简称新冠病毒, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引发的新冠

疫情,给经济社会发展、人民生命健康造成了巨大损失。新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)为新发急性呼吸道传染病,根据世界卫生组织的数据,截至2023年8月,全球确诊新冠患者约7.6亿,超过690万人死亡^[1]。新冠病毒感染者是主要传染源。临床表现主要包括咽干、咽痛、咳嗽、发热等,重症患者多在发病5~7 d后出现呼吸困难和(或)低氧血症。多数患者预后良好,病情危重者多见于老年人、有慢性基础疾病者、晚期妊娠和围产期女性、肥胖人群等^[2]。本文通过对新冠治疗药物临床研发的回顾,分析在疫情不同阶段临床研发策略的考虑;根据部分药物案例,结合审评经验,就临床研发和试验设计的重点关注内容,从技术审评角度提出一些考虑。同时,思考在疫情突发情况下,如何结合疾病特点和临床实践开展临床研发,在有限的临床资源中,高效获得科学规范的临床试验证据。

1 临床试验背景

疫情初期通过在动物体内开展新冠病毒的药效学实验、靶点和化合物筛选等,发现了一批对新冠病毒可能有效的化合物,如氯喹、羟氯喹、克力芝等,从作用机制、动物药效学研究,甚至部分地区的小规模临床试验初步提示对新型冠状病毒感染可能有效。部分上市药物已有多年的临床用药经验,积累了安全性数据,快速进入临床研发,但后期大部分药物均未能通过大规模临床试验证明其有效性。早期全球开展了多项平台研究,持续纳入参与者,通过灵活的试验设计,在同一试验中对比不同药物,加速识别可能有效的治疗药物。其中,为抗埃博拉病毒研发的瑞德西韦,已在严重急性呼吸综合征和中东呼吸综合征领域积累了一定数据,通过平台试验等研究成为全球第一个上市的新冠治疗药物。

后续全球多个治疗药物开展了系统临床试验,陆续获批上市。目前已上市的新冠治疗药物主要是小分子直接抗病毒药物如RNA聚合酶抑制剂、3CL蛋白酶抑制剂,以及中和抗体两大类。下表总结部分国内外上市药物的关键临床试验设计要素,详见表1。从表格可以看出,确证性临床试验一般采用随机、双盲、安慰剂对照的优效性设计。根据治疗学定位,大多数试验主要入组轻中度患者,伴或不伴有高风险因素,主要疗效指标选择适当时间点住院率或死亡率,或适当时间内至临床症状持续恢复的时间。

2 临床研发的变化

临床研发随病毒株变异,疾病流行、临床表现

和预后以及人群疫苗接种状态的变化发生相应改变。早期阶段通过“老药新用”等研发策略,大量药物进入临床研发;在全球大规模流行阶段,药物研发首先以开发较快的针对特定靶点的抗体为主,后期随着病毒株变异及对疾病的进一步研究,药物研发以小分子化学药物为主,临床试验的关键要素也随之发生改变。

2.1 早期阶段临床研发

早期病毒传染性强,重症率、死亡率高,无有效治疗药物。大量药物进入临床前或临床研发阶段。部分已上市药物或在研药物因已有一定数量和暴露时间的患者数据,对药物的作用机制、安全性等有一定了解,提高了研发的成功率,注射用瑞德西韦就是通过“老药新用”的研发策略,成为首个获批上市的新冠治疗药物。该阶段全球均无临床试验技术指导原则,新药研发一定程度上参考了流行性感 冒等病毒性呼吸道感染疾病临床研发的一般经验。

2.2 以抗体为主的临床研发

各监管机构对疾病及其对公共卫生影响的认知逐渐加深,形成并发布了临床试验指导原则^[16-17],指导并推动药物研发。对临床试验的关键要素,包括总体设计、入组人群、疗效指标,形成了初步共识。临床试验可采取更灵活的设计,包括适应性设计等。临床研发策略可能会简化,例如根据非临床研究、人体药代动力学数据以及药代动力学模型等,简化探索性临床试验,如减少受试者例数等。该时期病毒在全球大规模流行,早期流行株尚未发生显著变化,重症率和死亡率依然较高。主要疗效指标方面,重度患者可选择全因死亡率或未发生呼吸衰竭的患者比例;轻中度患者可采用住院率或死亡率或至持续临床恢复的时间。

该时期药物研发以抗体为主,国内外陆续批准了数个抗体类药物,与此同时小分子化药也逐渐进入临床研发,如奈玛特韦片/利托那韦片、莫诺拉韦胶囊。确证性临床试验主要疗效指标大多为住院率或死亡率。然而,SARS-CoV-2不断变异,产生多种变异株。病毒变异株携带1处或多处突变,使其区别于原始病毒分离株或流行的主要病毒变异株。病毒变异株可能导致病毒蛋白出现氨基酸替换、插入和/或缺失。研究表明,病毒蛋白编码基因组区域的突变,会对部分治疗药物产生不利影响,尤其是结合SARS-CoV-2刺突蛋白受体结合域特定表位的单克隆抗体。抗体类药物因靶点明确,早期迅速进入临床

表1 部分上市药物的关键临床试验设计要素

Table 1 Key clinical trial design elements of some marketed drugs

作用机制	药物名称	试验分期或编号	研究人群	总体设计	治疗周期	主要疗效指标	受试者例数
RNA 聚合酶抑制剂	注射用瑞德西韦 ^[3]	ACTT-1	轻度、中度和重度成人住院患者	随机、双盲、安慰剂对照	10 d	随机后 29 d 内恢复的时间, 定义为出院且活动不受限制; 出院但活动受限和/或需要家庭氧疗; 或仍住院但无需补充氧气且不再需要持续医疗护理	1 062
	莫 诺 拉 韦 胶囊 ^[4]	Ⅲ期临床试验	伴有进展为重症高风险因素的轻度至中度患者, 5 d 内实验室确认感染 SARS-CoV-2	随机、双盲、安慰剂对照	5 d	至第 29 d 因任何原因导致住院治疗或死亡的受试者百分比	1 433
	阿兹夫定片 ^[5]	Ⅲ期临床试验	18~65 周岁中度患者	随机、双盲、安慰剂对照	最长治疗周期为 14 d	首次给药后第 7 d 临床病情改善的患者比例以及改善临床状态的中位时间	314
	氢溴酸氦瑞米德韦片 ^[6]	Ⅲ期临床试验	≥18 岁 SARS-CoV-2 检测阳性, 11 项 COVID-19 目标临床症状评分中任一项 ≥2 分	随机、双盲、安慰剂对照	5 d	至持续临床症状消失的时间 (连续 2 d 11 项 COVID-19 相关临床症状评分 = 0 分的第 1 天)	1 277
3CL 蛋白酶抑制剂	奈玛特韦片/利托那韦片	Ⅱ/Ⅲ期临床试验 (NCT04960202) ^[7]	≥18 岁, 且至少有一种进展为重症的高风险因素, 症状发作 ≤5 d	随机、双盲、安慰剂对照	5 d	截至第 28 d 发生 COVID-19 相关住院或任何原因死亡的受试者比例	2 113
		Ⅱ/Ⅲ期临床试验 (NCT05011513) ^[8]	≥18 岁无进展为重症的高风险因素, 症状发作 ≤5 d	随机、双盲、安慰剂对照	5 d	截至第 28 d 所有 COVID-19 症状和体征持续缓解时间	1 440
	先诺特韦片/利托那韦片组合包装 ^[9]	Ⅱ/Ⅲ期临床试验	≥18 岁轻中度患者, 症状发作 ≤3 d	随机、双盲、安慰剂对照	5 d	首次给药至 11 种目标 COVID-19 症状首次持续恢复的时间, 持续恢复定义为受试者 11 种目标 COVID-19 症状评分均为 0 且持续 2 d	1 208
	来瑞特韦片 ^[10]	Ⅲ期临床试验	18~75 岁 120 h 内 SARS-CoV-2 阳性, 48 h 内首次出现且随机前尚存在至少一项 COVID-19 症状/体征的患者	随机、双盲、安慰剂对照	5 d	11 项目标症状至持续临床恢复的时间, 定义为从首次服药至首次观察到 11 项目标症状/体征均恢复正常 (症状评分为 0 分) 且持续至少 3 d	1 359
	阿泰特韦片/利托那韦片组合包装 ^[11]	Ⅱ/Ⅲ期临床试验	年龄 ≥18 岁、5 d 内 SARS-CoV-2 阳性、72 h 内首次出现至少 2 个 COVID-19 目标症状且包含至少 1 个指定症状的轻型/中型患者	随机、双盲、安慰剂对照	5 d	治疗后 28 d 内至 11 项 COVID-19 目标临床症状首次持续恢复的时间, 持续恢复定义为连续 2 d 11 种 COVID-19 目标症状评分为 0 分	1 227
	Ensitrelvir ^[12]	Ⅱ/Ⅲ 期 临 床 试 验; T1221	12~70 岁 (≤18 岁体重 ≥40 kg) 患 者, 120 h 内 SARS-CoV-2 阳性且出现一种或多种症状	随机、双盲、安慰剂对照	5 d	至 5 种 COVID-19 症状恢复的时间	1 215 例患者, 其中 690 例症状出现 <72 h
中和抗体	安巴韦单抗和罗米司韦单抗 ^[13]	Ⅱ/Ⅲ 期 试 验; NCT04518410	≥18 岁实验室确诊 SARS-CoV-2 感染, 伴有进展为重度高风险因素	随机、双盲、安慰剂对照	单次给药	首次给药后 28 d 内因任何原因死亡或住院治疗	837
	Casirivimab 和 imdevimab ^[14]	I/Ⅱ/Ⅲ 期 试 验; NCT04425629	有症状的轻中度患者, 检测阳性 ≤3 d	随机、双盲、安慰剂对照	单次给药	主要终点为病毒学指标, 次要终点包括 COVID-19 相关医学就诊	665
	Bamlanivimab 和 etesevimab ^[15]	Ⅱ/Ⅲ 期 试 验; NCT04427501	伴有进展为重度高风险因素的轻中度患者	随机、双盲、安慰剂对照	单次给药	截至第 29 d 与 COVID-19 相关的住院或任何原因导致的死亡	1 035

RNA: Ribonucleic acid; COVID-19: Corona virus disease 2019.

并获批,但随着病毒变异,大量抗体疗效丧失。同时,抗体类药物给药剂量普遍较大,研发和生产成本高,药物价格高。回顾看靶向高度保守表位的抗体更可能在疫情期间保持相对稳定,此外,将结合不同表位的单克隆抗体联合使用,能更大限度的降低由于病毒变异而失去活性的风险。

2.3 以小分子化药为主的临床研究

该阶段全球药物研发以小分子化药为主。随病毒株不断变异,致病性减弱,疫苗广泛使用等,患者症状减轻,重症率和死亡率降低。缩短患者病程同样具有重要的临床价值。参照技术指导原则选择至临床症状持续恢复的时间为主要疗效指标,反映促进临床恢复的治疗目标。Ensitrivir 以该终点在日本上市,已上市奈玛特韦片/利托那韦片也开展了以临床症状持续恢复为主要疗效指标的临床试验,根据公开数据结果为阴性。国内先诺特韦片/利托那韦片、来瑞特韦片、阿泰特韦片/利托那韦片均以症状持续恢复为主要终点附条件获批上市,并开展了上市后研究。

临床实践中由于无法每日对所有 COVID-19 症状进行评估以及患者症状的异质性,应确定一定的关键症状进行评估,包括具体症状以及症状的评价方法。在不同地区不同时期,患者症状不断变化,评估的症状随疾病变化持续更新。2020 年 9 月美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)指导原则中,提供了一组 14 项可系统评估 COVID-19 的相关症状,包括鼻塞或流涕、咽痛、呼吸短促或呼吸困难、咳嗽、乏力、肌肉或全身疼痛、头痛、寒战、感觉发热或发热、恶心、呕吐、腹泻、味觉异常、嗅觉异常。2021 年 12 月英国 213 305 例患者中,常见症状为头痛 56.2%、咽痛 53.2%、流涕 51.2%、咳嗽 44.6%、肌肉痛/关节疼痛 44.6%、疲乏 43.8%、喷嚏 40.2%、发烧 29.2%^[18]。根据症状的发生频率、严重程度及其影响等,部分药物的症状评估包括 11 项症状:鼻塞或流涕、咽痛、呼吸短促或呼吸困难、咳嗽、肌肉或全身疼痛、头痛、寒战、感觉发热或发热、恶心、呕吐、腹泻。Ensitrivir 主要评估 5 种症状,分别为鼻塞或流涕、咽痛、咳嗽、感觉发热或发热、疲劳感或乏力。

3 临床试验设计的考虑

根据已上市药品的研发情况,讨论新型冠状病毒感染抗病毒治疗药物确证性临床试验设计的重点关注内容,可为新冠治疗药物的临床研发和评价提供技术指导。不同呼吸道病毒感染,在病原体、

高危人群、临床表现等方面具有一定相似性,临床试验的设计要素一定程度上可相互借鉴,对新冠治疗药物的探讨以期能为此类药物的临床研发提供参考。

3.1 试验设计

一般采用随机、双盲、安慰剂对照的优效性设计^[16-17],可减少分配、数据采集和评价的偏倚,确证试验药物的绝对疗效。疫情期间,为加快药物临床研究,确证性临床试验可采用更灵活的试验设计,如适应性 II/III 期操作无缝设计等,加快药物研发。

方案中应明确规定允许的背景治疗、禁用药物和补救治疗。国际多中心临床试验中,应关注不同地区背景治疗可能存在的差异及其对疗效评价的影响。背景治疗应标准化,并对所有用药进行监测和记录,避免因合并用药引起的偏倚。以症状恢复为主要疗效指标的试验,如使用症状缓解药物,尤其是非甾体解热镇痛药,可能影响对疗效终点的评价。应明确规定合并用药的使用条件,记录每次的用量、时间以及症状评估的时间点,并制定相应的处理策略。

3.2 试验人群

试验人群一般参照最新临床诊疗指南确定。随着对疾病认识的进一步加深,患者的分型和诊断可能出现变化,需关注该变化对临床试验完整性以及适用人群的影响。不同严重程度的患者对药物的治疗反应、预后可能不同。轻型、中型患者的安全有效性数据无法直接外推到重型及危重型患者。另外,不同严重程度的患者人群治疗目标不同。轻型和/或中型患者的治疗目标主要是降低重症率和死亡率,促进临床恢复。重型和/或危重型患者的治疗目标主要是降低死亡或严重并发症的发生。因此,临床试验应明确受试者的临床分型。另外,应注意的是,不同国家临床分型可能有差别,需关注确证性临床试验中不同地区具体的人选标准,综合考虑其适用人群。

入选人群的特征应反映药物治疗的目标。对新型冠状病毒感染,具有重症高风险的人群,如老年人、肥胖、伴有心血管疾病、呼吸系统疾病、糖尿病、慢性肾脏病等基础疾病的人群,是临床实践中对治疗药物具有更迫切临床需求的人群。因此,临床试验中适当纳入具有重症高风险的人群,有利于更好满足治疗需求。

对新型冠状病毒感染的治疗,早期给药可更好观察药物疗效。大部分临床试验中对新冠病毒感染确

诊时间和症状出现时间进行了规定,一般是随机前48~72 h。

疫情初期,人群普遍未接种疫苗,随接种普及,疫苗接种率大幅提高。因此应关注基线疫苗接种状态、试验期间疫苗接种情况的变化以及不同试验间的疫苗接种状态的不同。如为单克隆抗体,需关注药物与疫苗相互作用的可能性及其对有效性的影响。

3.3 有效性评价

临床试验应能评估试验药物对新冠感染治疗有临床意义的影响。主要疗效指标的选择与试验人群密切相关。对于重型和/或危重型患者的临床试验,主要疗效指标可选择适当时间点的全因死亡率或存活且无呼吸衰竭的患者比例^[17]。对于轻型和/或中型患者,主要疗效指标可选择适当时间点进展至重症或死亡的患者比例或症状持续恢复的时间^[17]。

全球已上市用于轻型/中型患者的治疗药物,确证性临床试验的主要疗效指标包括适当时间点住院率或死亡率,或适当的时间内至持续临床症状恢复的时间。以上指标均符合中国和美国临床试验技术指导原则的要求。初期疾病预后差,主要疗效指标选择重症率和/或死亡率,可证明药物在减少临床事件方面的获益。随病毒株变异,在重症率整体较低的情况下,可能很难在临床试验中有足够的检验效能进行统计比较^[16]。轻型和中型患者以适当时间内至临床症状持续恢复的时间为主要疗效指标,可达到促进临床恢复的治疗目标。同为呼吸道病毒的流感,确证性临床试验也是采用症状恢复作为主要疗效指标评价药物获益。以症状恢复为主要疗效指标时,应明确具体症状及其严重程度评分标准以及基线症状严重程度。由于个体症状的异质性,参与者可能仅有一部分症状,不建议将各个症状的评分相加进行疗效评价。另外,对症状评价时间的记录应精确到分和秒,以准确计算组间症状持续恢复时间的差异。同时,应关注临床症状恢复的持续性,即症状反弹情况。

4 小结与展望

本文总结了部分上市新冠治疗药物的临床研发情况,基本均进行了随机、双盲、安慰剂对照的临床试验。大多数入组轻中度患者,伴或不伴有高风险因素。初期疾病预后差,降低重症率和死亡率具有重要的临床意义,主要疗效指标选择重症率和/或死亡率,可证明药物在减少临床事件方面的获益。随病毒株变异、致病性减弱以及疫苗的使用

等,在重症率和死亡率整体较低的情况下,缩短病程并降低病毒载量具有重要的临床价值,轻型和中型患者选择临床症状恢复的时间作为主要疗效指标,可达到药物促进临床恢复的治疗目标。根据药物特点、治疗定位、病毒流行株以及疾病特征的变化,临床研发策略不断变化,研究人群、主要疗效指标等关键要素有所不同。通过总结以上案例以及国内外技术指导原则的要求,期望本文为新冠治疗领域,甚至病毒性呼吸道感染疾病领域治疗药物的临床研发和评价提供有益的技术参考。由于新冠病毒不断变异,临床表现和预后不断变化,以上观点可能会发生变化。

疫情期间临床研发策略可能会简化,如根据非临床研究、人体药代动力学数据以及药代动力学模型等,简化探索性临床试验。同时,临床试验可采取更灵活的试验设计,如平台研究和Ⅱ/Ⅲ期操作无缝设计等。在有限的临床资源中,建立应急临床平台具有重要意义。平台研究允许动态加入新治疗组,停止无效治疗组,持续纳入参与者,在同一试验中对比不同药物,加速识别可能有效的治疗药物,以推动药物研发。以上研发策略的讨论期望为其他重大公共卫生疾病领域的药物研发提供参考。

参考文献:

- [1] WHO. Coronavirus disease (COVID-19) [EB/OL]. 2023-08-09 [2025-09-05]. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)).
- [2] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [EB/OL]. 2023-01-05 [2025-09-05]. <https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/06/5735343/files/5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf>.
- [3] CDER. Lables for NDA: 214787 [EB/OL]. 2022-10-22 [2025-09-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s0001bl.pdf.
- [4] MERCK SHARP & DOHME (UK) LIMITED. 莫诺拉韦胶囊说明书 [EB/OL]. 2024-09-02 [2025-09-05]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20241227/wj202412261413.pdf>.
- [5] 河南真实生物科技有限公司. 阿兹夫定片说明书 [EB/OL]. 2022-07-28 [2025-09-05]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20230106/wj202301051035.pdf>.
- [6] 上海旺实生物医药科技有限公司. 氢溴酸氩瑞米德韦片说明书 [EB/OL]. 2023-01-31 [2025-09-05]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20240226/xy20240226042.pdf>.
- [7] CDER. Lables for NDA: 217188 [EB/OL]. 2023-05-25 [2025-09-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217188s0001bl.pdf.

- [8] U. S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Evaluation of protease inhibition for COVID - 19 in standard - risk patients (EPIC - SR) [EB/OL]. 2023 - 08 - 14 [2025 - 09 - 05]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05011513?term=NCT05011513&rank=1#study-overview>.
- [9] 海南先声药业有限公司. 先诺特韦片/利托那韦片组合包装说明书 [EB/OL]. 2023 - 02 - 07 [2025 - 09 - 05]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20230630/wj2023063012.pdf>.
- [10] 广东众生睿创生物科技有限公司. 来瑞特韦片说明书 [EB/OL]. 2023 - 03 - 21 [2025 - 09 - 05]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20240129/xy202401121532.pdf>.
- [11] 福建广生中霖生物科技有限公司. 阿泰特韦片/利托那韦片组合包装说明书 [EB/OL]. 2023 - 11 - 23 [2025 - 09 - 05]. <https://db.yaozh.com/instruct/3604898079983744.html>.
- [12] 塩野義製薬株式会社. エンシトレルビルフマル酸 [EB/OL]. 2024 - 12 [2025 - 09 - 05]. <https://zy.yaozh.com/data/pdf/00070668.pdf>.
- [13] 腾盛华创医药技术(北京)有限公司. 安巴韦单抗注射液说明书 [EB/OL]. 2024 - 05 - 22 [2025 - 09 - 05]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20240524/xy202405220365.pdf>.
- [14] CDER REVIEW. Emergency Use Authorization (EUA) for casirivimab and imdevimab [EB/OL]. 2020 - 11 - 21 [2025 - 09 - 05]. <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/cder-scientific-review-documents-supporting-emergency-use-authorizations-drug-and-biological>.
- [15] CDER REVIEW. Emergency Use Authorization (EUA) for Bamlanivimab 700 mg and Etesevimab 1400 mg IV Administered Together [EB/OL]. 2021 - 02 - 09 [2025 - 09 - 05]. <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/cder-scientific-review-documents-supporting-emergency-use-authorizations-drug-and-biological>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 新型冠状病毒肺炎抗病毒新药临床试验技术指导原则(试行) [EB/OL]. 2022 - 02 - 08 [2025 - 09 - 05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2145939b5256cc7a210c2c7830598da2>.
- [17] CDER. COVID - 19: Developing drugs and biological products for treatment or prevention guidance for industry [EB/OL]. 2023 - 11 [2025 - 09 - 05]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention>.
- [18] EKROTH A K E, PATRZYLAS P, TURNER C, *et al.* Comparative symptomatology of infection with SARS - CoV - 2 variants Omicron (B. 1. 1. 529) and Delta (B. 1. 617. 2) from routine contact tracing data in England [J/OL]. *Epidemiology and Infection*, 2022, 150: e162. 2022 - 08 - 17 [2025 - 09 - 05]. <https://doi.org/10.1017/S0950268822001297>. (收稿日期 2025 - 10 - 25)

· 科学文摘 ·

转录共抑制改变耐药性演化并提升结核分枝杆菌在肉芽肿内的清除率

引自: BOSCH B, MUNSAMY - GOVENDER V, SARATHY J, *et al.* Transcription co - inhibition alters drug resistance evolution and enhances *Mycobacterium tuberculosis* clearance from granulomas. *Nat Microbiol*, 2026, 11 (1): 180—194.

结核分枝杆菌作为结核病的病原体,至今仍是致死率最高的人类病原体。药物耐药性及生长缓慢或非复制态菌群的持续存在阻碍了治疗。利福平作为一线疗法的基石药物,通过抑制启动子逃逸阶段的转录发挥作用,但耐药突变会削弱其疗效并推动耐药性传播。本研究通过表征具有全细胞抗结核活性的 RNA 聚合酶抑制剂 AAP - SO₂,重新审视了转录周期作为抗菌靶点的价值。该抑制剂能延缓核苷酸添加周期,破坏延伸与终止过程。利福平耐药突变会扰乱这些步骤的平衡,导致适应性代价并产生可被利用的弱点。使用 AAP - SO₂抑制转录可减少利福平耐药性的演化,并对最常见耐药突变株具有特别显著的抑制效果。在离体兔肉芽肿模型中,利福平与 AAP - SO₂的联合治疗能协同杀灭非复制态结核分枝杆菌。这些发现表明,利用转录周期的功能脆弱性可有效对抗利福平耐药,并提升对顽固性结核菌群的清除效果。