

抗病毒药物的研究进展

Advances in antiviral drugs

周 誉, 哈莉莉, 王 骏

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)ZHOU Yu, HA Li-li,
WANG Jun(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)作者简介: 周誉(1985-), 女, 副主任药师, 主要
从事临床药理学技术审评工作

通信作者: 王骏, 研究员

Tel: (010) 80995812

E-mail: zhouy@cde.org.cn

摘要: 病毒是引起人类或其他动、植物产生许多严重疾病的主要病原体之一。抗病毒药物是一类专门用于治疗病毒感染的药物。虽然不同的病毒以不同的方式复制, 但感染人体具有几个共同的阶段, 包括进入、生物合成、组装和释放。同一属的病毒在蛋白质结构和序列上高度相似, 因此其可以作为抗病毒药物开发的共同靶点。本文综述了人类病毒感染的过程以及针对这些过程设计的靶向抗病毒药物, 包括靶向病毒包膜糖蛋白表面亚基(SfS)和跨膜亚基(TmS)的抑制药、靶向宿主蛋白的病毒进入抑制药、RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp)和RNA依赖性DNA聚合酶(RdDp)抑制药, 以及病毒蛋白酶抑制药, 以期开发具有潜力的抗病毒药物提供线索。

关键词: 抗病毒药物; 新型冠状病毒感染; 人类免疫缺陷病毒; 中和抗体

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.021

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)02-0254-06

Abstract: Virus are one of the main pathogens that cause many serious diseases in humans, animals and plants. Antivirals are a class of drugs specifically used to treat viral infections. Although different virus replicate in different ways, infecting the human body has several stages in common, including entry, biosynthesis, assembly, and release. Virus of the same genus are highly similar in protein structure and sequence, so they can be used as common targets for antiviral drug development. This article reviews the processes of viral infection in humans and the targeted antiviral drugs designed for these processes, including inhibitors targeting the surface subunit (SfS) and transmembrane subunit (TmS) of viral enveloped glycoprotein, viral entry inhibitors targeting host proteins, RNA-dependent RNA polymerase and RNA/DNA-dependent DNA polymerase inhibitors and virus protease inhibitors, in order to provide clues for the development of antiviral drugs for future epidemics.

Key words: antiviral drug; corona virus disease 2019; human immunodeficiency virus; neutralizing antibody

近年来, 出现新发或再发大规模病毒感染的频率日益增加, 严重威胁全球公共卫生安全^[1]。这些病毒部分属于人畜共患病毒, 在大多数情况下, 人畜共患病毒不适应新的人类宿主, 但是人类一旦感染这些病毒会导致严重疾病并且发展迅速, 治疗困难, 甚至威胁生命^[2]。例如, 丝状病毒[包括埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)、马尔堡病毒等]、冠状病毒[包括严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合

征冠状病毒 (Middle East respiratory syndrome corona virus, MERS-CoV) 等] 均为近年曾经流行的人畜共患病毒中最为致命的。由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的新型冠状病毒感染 (corona virus disease 2019, COVID-19) 病原体属于乙型冠状病毒属, 分别与 2002 年和 2012 年暴发的 SARS-CoV 和 MERS-CoV 互为近亲^[3]。随着环境和气候的变化, 人类可能面临更多新出现和重新出现的流行病毒。传统的抗病毒药物治疗可能无法及时、有效地对抗这些引起致命感染的众多亚类病毒, 因此需要通过靶向病毒生命周期中的共同依赖的靶标开发广谱抗病毒药物。

尽管不同病毒的复制方式不同, 但病毒的生命周期有几个共同的阶段, 包括进入、生物合成、组装和释放。病毒进入即病毒感染的起始, 涉及几个复杂的步骤, 全部或部分包括受体识别、表面蛋白启动、内吞作用和膜融合^[4]。膜融合过程具有共同的生物物理和生化特征, 这些保守特征已成为开发广谱抗病毒药物的重点方向。此外, 病毒表面的受体结合亚基、细胞受体、用于蛋白启动的细胞蛋白酶也是常见的治疗靶点。在病毒进入后, 病毒基因组 DNA 或 RNA 被释放到细胞质或细胞核中, 作为结构或非结构蛋白质生物合成的模板^[5]。病毒基因组被复制, 然后与病毒蛋白组装成病毒颗粒。在复制的过程中, RNA 病毒需要 RNA 依赖的或 DNA 依赖的聚合酶, 而这些聚合酶在人体内几乎很少, 因此可以作为一个理想的靶点。在病毒组装过程中, 包膜病毒表达表面蛋白并插入细胞质膜或内质网膜中。病毒颗粒由细胞膜包被, 通过出芽或细胞运输等方式被释放至细胞外间隙^[6]。病毒蛋白, 特别是包膜病毒蛋白, 在病毒释放前后需要经过病毒蛋白酶的转录后修饰, 因此也包含抗病毒靶标。本文旨在回顾上述常见靶点药物的发展情况^[7]。

1 靶向病毒包膜糖蛋白表面亚基的抗病毒药物

膜融合过程需要病毒包膜蛋白和宿主细胞成分在病毒和细胞膜之间的界面发生同源相互作用, 病毒融合前后的构象变化是融合的关键, 而这一过程就是由病毒融合蛋白, 也就是病毒包膜糖蛋白 (envelope, Env) 介导的。病毒融合蛋白有 3 种类型, 其结构特征不同但融合机制具有相似性。大多数新出现的病毒被 I 型融合蛋白包裹, 典型的 I 型融合蛋白包括甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 的血凝素 (hemagglutinin, HA) 蛋白、人类免疫缺陷病毒 (human immunode-

ficiency virus, HIV) 的 gp41, 以及 EBOV 表面的糖蛋白。I 型融合蛋白由表面亚基和跨膜亚基组成^[8]。表面亚基由 N 端结构域和受体结合结构域组成, 表面亚基对决定组织趋向性和宿主范围方面至关重要。受体结合结构域负责与宿主细胞表面的血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 结合, ACE2 是人类广泛表达的主要病毒进入受体。而 N 端结构域的功能可能在病毒表面融合蛋白的预融合或融合后的转变过程中发挥重要作用。表面亚基与受体结合这一过程可以被受体类似物竞争性地阻断^[9]。此外, 一些病毒可用糖胺聚糖、唾液酸、鞘脂和/或凝集素等辅因子与靶细胞表面对接和聚集, 以促进病毒进入和侵袭。因此, 许多含唾液酸的寡糖 (IAV 的受体) 也被发现能够有效地干扰血凝素功能并抑制 IAV 等的复制^[10]。

HIV 感染的起始步骤是由 HIV 上的 gp120 与免疫细胞 (如 T 辅助细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞) 上的 CD4 受体结合。针对 HIV 表面亚基的具有核苷酸结合结构域 (nucleotide binding domain, NBD) 的化合物 (即 NBD 系列化合物), 包括 NBD-11021 和 NBD-14270, 直接结合表面亚基上的受体结合结构域, 阻断 HIV 与 CD4 的结合^[11]。病毒表面亚基通常处于高突变压力下, 因此, 小分子抑制药以及针对病毒表面亚基的抗体抑制药很难开发成广谱药物。抗体具有特异性高、免疫原性低、半衰期长、能够放大宿主免疫应答等优点, 针对病毒表面蛋白易感位点的单克隆抗体已显示出良好的治疗效果。目前已有许多研究报道了靶向 SARS-CoV-2 病毒的受体结合结构域的中和抗体的结构和功能, 包括贝特洛维单抗、索洛维单抗、伊德维单抗等, 作为治疗轻中度 COVID-19 门诊患者的早期选择^[12]。单独使用靶向受体结合结构域的抗体经常会诱导病毒产生耐药突变, 因此, 为了减少单抗的耐药性, 最大程度地减少病毒的复制, 未来可以仿效艾滋病的鸡尾酒疗法进一步开发相应的多抗药物来治疗病毒性感染^[13]。

2 靶向病毒包膜糖蛋白跨膜亚基的病毒进入抑制药

现有的大部分抗体的靶点集中在病毒表面亚基的受体结合结构域, 该区域容易受到突变影响, 因此亟须寻找靶向病毒上的保守且功能必需的位点抑制药。I 类病毒融合蛋白的跨膜亚基结构和功能高度相似, 且跨膜亚基序列在同源属中比表面亚基更保守, 已成为泛属病毒抑制药的理想靶点。I 类融合蛋白的跨膜亚基大致分为融合肽 (fusion peptide, FP)、七肽重复-1 (heptad repeat-1, HR1)、HR2、膜近端外

区(membrane proximal external region, MPER)、跨膜区(transmembrane region, TM)和细胞质尾部(cytoplasmic tail, CT)^[14]。包膜病毒跨膜亚基进入宿主细胞的步骤如下:首先,3个HR1结构域组成的三聚体卷曲线圈,外部疏水FP暴露后插入宿主细胞膜;接下来,HR1与HR2区域相互作用,其中3个HR2螺旋以反平行的方式排列在HR1-三聚体核心的疏水凹槽中,形成一个稳定的六螺旋束(six-helix bundle, 6-HB),将病毒和细胞膜结合在一起,并为膜融合提供自由能。相比之下,Ⅱ型融合蛋白含有内部FP,其特征较少。然而,2种类型的FP都是病毒感染所必需的,并且有一些共同的特征,例如都是疏水性的,长度在15~30个氨基酸残基^[15]。

2.1 靶向FP抑制药

大多数病毒病原体含有来自宿主细胞的脂质双层包膜,并通过在细胞表面的直接融合(如HIV)或通过受体介导的内吞作用而融合。融合是由嵌入病毒中的包膜糖蛋白(融合蛋白)介导的,这依赖于将高度疏水的病毒FP插入宿主细胞膜。目前,以FP为靶点的抑制药很少,且主要处于临床前阶段。HIV-1包膜糖蛋白的FP在gp41跨膜亚基的N端包含15~20个疏水残基,是病毒进入细胞的关键组成部分。PGT151和VRC34.01是三聚体结构的特异性抗体,其与FP以及gp120-gp41界面附近的复杂聚糖等其他成分相互作用,抑制gp120和gp41亚基的构象变化来阻止病毒进入^[16]。病毒抑制肽(α 1-anti-trypsin, VIRIP)是 α -1抗胰蛋白酶的一个20个氨基酸片段,已被鉴定为靶向gp41 FP的天然HIV-1抑制药,直接靶向病毒gp41的FP来抑制HIV-1的进入。针对HIV FP的单药治疗降低了未接受治疗的HIV-1感染者的血浆病毒载量^[17]。

2.2 靶向MPER和CT抑制药

近年来,MPER已作为额外的靶标成为抗病毒抑制药开发的新的方向。MPER是靠近病毒膜的约25个残基的疏水区域,是gp41中最保守的区域之一,也是病毒感染所必需的。

大多数第1代抗HIV的中和抗体,如2F5、4E10和Z13,直接与HIV MPER相互作用。地喹氯铵(dequalinium chloride)是美国食品药品监督管理局批准的抗菌药物,通过高通量筛选发现,该药物可以通过部分插入由MPER残基形成的疏水口袋中阻断CD4诱导的构象变化特异性地抑制HIV-1包膜蛋白介导的膜融合。通过对其构效关系的研究,设计相关类似物有可能进一步提高其抗病毒效力并减少毒性。除

了小分子外,抗病毒肽类抑制药的研发也有所进展,复旦大学SU等^[6]研究发现了1个15亚基的肽类化合物F9170,通过与HIV-1包膜蛋白CT区相互作用,灭活HIV-1病毒粒子,诱导HIV-1感染细胞坏死。进一步的机制研究表明,F9170靶向HIV-1包膜蛋白胞内区LLP1结构域,多肽与包膜病毒胞内区的相互作用可能在病毒包膜上形成亲水通道,最终使得HIV-1的基因组释放,失去感染能力^[18]。在小鼠体内的安全性实验表明,该多肽具有较好的安全性。因此,F9170有望成为治疗HIV的候选药物。这些研究表明,MPER和CT是开发抗病毒抑制药的潜在治疗靶点^[19],且大部分仍处于临床前研究阶段,相关药物有待于进一步开发。

3 靶向宿主蛋白的病毒进入抑制药

3.1 受体靶向抑制药

由于受体识别是病毒感染的重要步骤,受体和辅助因子也作为治疗靶点。2007年,HIV辅助受体趋化因子受体5(chemokine receptor, CCR5)的拮抗药马拉韦罗成为首个以辅助受体为靶点治疗HIV感染的抗病毒小分子抑制药。伊巴珠单抗和PRO140单抗(leronlimab)是具有独特机制的单克隆抗体,分别作为CD4靶向后附着抑制药和CCR5靶向抑制药。伊巴珠单抗因其耐受性良好,给药频率较低以及缺乏药物相互作用等优点目前已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗当前治疗方案失败的多药耐药(multi-drug resistance, MDR) HIV感染患者。ACE2是SARS-CoV和SARS-CoV-2的受体,YING等^[20]首次报道了SARS特异性人单克隆抗体CR3022可与SARS-CoV-2受体结合结构域有效结合,在病毒进入和离开时发挥关键的免疫清除作用。SHI等^[21]团队分离并人源化了1株靶向ACE2受体的单克隆抗体h11B11,其主要通过N端表位竞争和空间冲突阻断SARS-CoV-受体结合结构域和SARS-CoV-2-受体结合结构域与ACE2的结合。上述结果表明,h11B11可能是针对SARS-CoV、SARS-CoV-2及其他逃逸变体的潜在治疗对策。

3.2 宿主蛋白酶抑制药

病毒表面蛋白通常需要宿主蛋白酶裂解才能激活其功能。因此,蛋白酶抑制药是一组很有前途的抗病毒药物。例如,HIV、IAV、MERS-CoV、SARS-CoV-2、EBOV等病毒表面蛋白上含有1个Furin蛋白酶切割位点,需要Furin蛋白酶激活表面蛋白^[22]。SARS-CoV-2上表面蛋白的活化就是通过Furin蛋白酶和跨膜蛋白酶丝氨酸2(transmembrane protease

serine 2, TMPRSS2) 在 2 个位点 (S1/S2 和 S2) 进行切割来实现, S1/S2 切割位点含有多个精氨酸残基, 有较高的可切割性。Furin 在 S1/S2 位点裂解可以导致病毒表面蛋白发生构象变化, 从而暴露受体结合结构域和/或 S2 结构域^[23]。因此, Furin 蛋白酶和跨膜蛋白酶丝氨酸 2 抑制药都表现出广泛的抗病毒活性。甲磺酸卡莫斯他是一种跨膜蛋白酶丝氨酸 2 抑制药, 对跨膜蛋白酶丝氨酸 2 有抑制作用, 可以部分阻断 SARS-CoV-2 的进入, 当与体内半胱氨酸蛋白酶组织蛋白酶 B 和 L 抑制药 E-64d 联合使用时, 达到完全抑制。因此, 宿主蛋白酶抑制药可以作为抗病毒干预的潜在靶点, 为患者提供更多的治疗选择。

4 靶向 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) 的病毒抑制药

病毒中 RdRp 可以催化 RNA 模板合成 RNA, 在大多数 RNA 病毒的基因组复制和转录过程中发挥关键作用。RNA 聚合酶在各种 RNA 病毒中具有高度保守的催化结构域, 使其成为开发广谱抗病毒药物的主要靶点。因为 DNA 或 RNA 聚合酶在细胞膜内起作用, 所以临床使用的聚合酶抑制药都是小分子。瑞德西韦 (remdesivir) 是一种腺苷酸类似物的前药, 可以在细胞内转化为三磷酸活性药物形式, 通过靶向 RNA 聚合酶来治疗 EBOV。瑞德西韦已显示出对多种病毒的广谱活性, 包括 SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2^[24]。在 COVID-19 流行期间, 若干国家批准了瑞德西韦的紧急使用授权^[25]。除了瑞德西韦外, 另外几种核苷酸类似药物——包括法维拉韦、利巴韦林、galidesivir 和 EIDD-2801 也能够有效抑制 SARS-CoV-2 的复制。与瑞德西韦一样, 这些核苷酸类似物通过靶向 RNA 链终止来抑制病毒复制, 这一机制同样需要母体化合物转化为三磷酸活性化合物来发挥作用。法维拉韦于 2014 年首次在日本获批用于抗流感治疗, 可以抑制所有类型流感病毒的感染^[26]。另一项靶向黄病毒科病毒成员之一的丙型肝炎病毒的 RNA 聚合酶抑制药也取得了巨大成功。索磷布韦是 2'-F-2'-C-甲基尿苷单磷酸的前药, 是 2013 年批准的第 1 个丙型肝炎病毒聚合酶抑制药^[27]。索磷布韦联合其他抗病毒药物治疗 1~3 个月后可以治愈大多数丙型肝炎病毒感染患者, 这标志着人类持久性病毒性传染病丙型肝炎首次被治愈。除了宿主蛋白酶等其他有希望的药物靶点外, 这个靶点可以支持抗冠状病毒治疗的鸡尾酒疗法的开发, 这种疗法可能有助于发现广谱抗病毒药物^[28]。

5 靶向 RNA 依赖的 DNA 聚合酶 (RNA-dependent DNA polymerase, RdDp) 的病毒抑制药

逆转录病毒的特点是逆转录过程, 这是病毒生命周期的关键步骤。逆转录酶负责这一过程, 其中包括合成与其 RNA 模板互补的 DNA。HIV 是一种单链 RNA 逆转录病毒, 在临床实践中, HIV 逆转录酶抑制药是“高效抗反转录病毒疗法”抗 HIV 治疗和暴露前预防的重要组成部分。靶向 HIV 逆转录酶的药物一般可以分为核苷类逆转录酶抑制药 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) 和非核苷类逆转录酶抑制药 (nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)^[29]。NRTIs 和 NNRTIs 靶向 HIV 逆转录酶催化位点附近的结合口袋, 阻断病毒从单链病毒 RNA 基因组逆转录为双链病毒 DNA 基因组。即使在病毒转录的早期, NNRTIs 也能够抑制逆转录酶起始复合物。核苷和非核苷化合物构成互补抑制药抑制 HIV 逆转录酶。除了核苷酸类似物外, 一组 NNRTIs, 如多拉韦林、依非韦伦、依曲维林、奈韦拉平和利匹韦林, 也被用于 HIV 的临床治疗。许多抗 HIV 药物, 如拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡酯, 也能够有效抑制乙型肝炎病毒的复制, 这表明 RdDp 和 DNA 依赖的 DNA 聚合酶 (DNA-dependent DNA polymerase, DdDp) 的催化结构域高度保守。同时, 丙型肝炎病毒临床药物利巴韦林在抑制 IAV、拉沙热病毒和出血热病毒感染方面同样有效^[30], 进一步证明了 RNA 和 DNA 聚合酶的催化结构域是保守的, 靶向该区域的抑制药可以作为广谱抗病毒药物。考虑到患者在长期感染病毒时面临的治疗挑战, 未来的发展可能集中在新一代具有更高生物利用度、更长的消除半衰期、更少的药物不良反应、更少的药物相互作用并对耐药毒株更有效的新型抗反转录病毒抑制药上^[31]。

6 靶向病毒蛋白酶的抑制药

病毒蛋白酶参与病毒蛋白前体的裂解, 在病毒生命周期的后期释放功能成熟的蛋白。HIV 病毒蛋白前体存在分解位点, 只能被其密切相关的病毒蛋白酶识别。第 1 种 HIV 病毒蛋白酶抑制药沙奎那韦是一种特殊的肽, 其结构高度类似于 HIV 的前体蛋白, 充当 HIV 蛋白酶过渡状态下的底物。沙奎那韦和逆转录酶抑制药联合使用可以显著降低病毒载量。SARS-CoV-2 的复制酶基因编码 2 个重叠的多蛋白 pp1a 和 pp1ab, 这是病毒复制和转录所必需的。病毒功能多肽主要是通过 33.8 kDa 的 Mpro (也称为 3c 样蛋白酶) 经广泛的蛋白水解加工从多蛋白中释放。

Mpro 是一种半胱氨酸蛋白酶,从 pp1a 和 pp1ab 的自溶分裂开始,至少在 11 个保守位点上切割消化多蛋白,抑制 Mpro 介导的蛋白水解可以阻止关键病毒酶(如 NSP12 和 NSP13)的成熟,阻断病毒复制。Mpro 在病毒生命周期中的功能重要性,加上在人类中缺乏密切相关的同源物使 Mpro 成为设计抗病毒药物的一个有吸引力的靶点。2020 年,上海科技大学饶子和团队和上海药物所蒋华良等合作者通过计算机辅助药物设计鉴定了一种 Michael 受体抑制药 N3,并测定了与该化合物配对的 SARS-CoV-2 Mpro 的晶体结构。N3 可以与 SARS-CoV-2 Mpro 高度保守的底物结合口袋结合,特异性抑制多种冠状病毒如 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的 Mpro,因此该口袋可以作为设计广谱抑制药的药物靶点。已有超过 100 种 Mpro 抑制药被报道,如小分子化药奈玛特韦是目前为止最成功的 Mpro 抑制药,从药物发现到批准上市的时间只有 22 个月(2020 年 3 月至 2021 年 12 月)。由海南先声药业有限公司研发的先诺特韦(SIM0417)于 2023 年 1 月批准上市。开发针对 Mpro 的单一抗病毒药物,或与其他潜在疗法联合使用的此类药物,有可能成为对抗冠状病毒相关疾病的第一道防线。

7 讨论

目前,高致病性病毒仍对人类健康构成严重威胁^[32],因此,医药工作者需要有效的广谱抗病毒药物来对抗将来可能引起流行病的高致病性病毒。目前抗病毒药物的研发主要分为 2 类,第 1 类靶向病毒蛋白(主要是 RdRp 和 RdDp)来阻断病毒的生命周期,但由于一些 RNA 病毒,其聚合酶高错误率而容易发生突变,有潜在的耐药风险。一些靶点如病毒表面蛋白的跨膜亚基,在大多数病毒或同一属病毒中更为保守,因此可以作为泛病毒或泛属抗病毒药物的共同靶点。而病毒表面蛋白的表面亚基突变迅速,更容易产生耐药性。虽然受体和受体模拟物可以通过上述机制克服耐药性,但其与天然宿主配体相互作用,在体内缺乏足够的安全性。因此,病毒表面亚基是一个不太理想的靶标。第 2 类靶向参与病毒生命周期的宿主蛋白(如参与病毒进入的受体)的保守位点,表现出广谱抗病毒活性,但是宿主蛋白承担着至关重要的生理功能,此类药物在体内外的选择性和安全性需要更全面的评估。广谱抗病毒药物对不同病毒种类的抑制作用不同。因此,鸡尾酒疗法包括针对聚合酶的泛病毒药物和针对病毒生命周期不同步骤的 2 种或 3 种泛病毒/家族药物应该是针对新出现病毒的可靠策略,而且这种疗法的可用性是未来应对致病性病毒暴

发的关键^[33]。同时,只有更好地了解病毒才有可能建立更加有效的措施来对抗病毒性疾病,未来也有待研发出更加有效的抗病毒药物^[34]。

参考文献:

- [1] GAO G F. From "A" IV to "Z" IKV: Attacks from emerging and re-emerging pathogens [J]. *Cell*, 2018, 172(6): 1157—1159.
- [2] MORENS D M, FAUCI A S. Emerging pandemic diseases: How we got to COVID-19 [J]. *Cell*, 2020, 182(5): 1077—1092.
- [3] COHN L B, CHOMONT N, DEEKS S G. The biology of the HIV-1 latent reservoir and implications for cure strategies [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(4): 519—530.
- [4] WRAPP D, WANG N, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260—1263.
- [5] LU L, SU S, YANG H, et al. Antivirals with common targets against highly pathogenic viruses [J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1604—1620.
- [6] SU X, WANG Q, WEN Y, et al. Protein- and peptide-based virus inactivators: Inactivating viruses before their entry into cells [J/OL]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1063. 2020-05-25 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32523582/>.
- [7] 张杰, 杨琼梁, 李欣, 等. 4 种抗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 药物在临床应用与分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(12): 1392—1397.
- [8] MERCER J, LEE J E, SAPHIRE E O, et al. SnapShot: Enveloped virus entry [J]. *Cell*, 2020, 182(3): 786—786.
- [9] CURELI F, VICTOR S M B, AHMED S, et al. Stapled peptides based on human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) potentially inhibit SARS-CoV-2 infection *in vitro* [J/OL]. *mBio*, 2020, 11(6): e02451-20. 2020-12-11 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310780/>.
- [10] YUAN S, YIN X, MENG X, et al. Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2 [J]. *Nature*, 2021, 593(7859): 418—423.
- [11] PANCERA M, LAI Y T, BYLUND T, et al. Crystal structures of trimeric HIV envelope with entry inhibitors BMS-378806 and BMS-626529 [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(10): 1115—1122.
- [12] MONTEIL V, KWON H, PRADO P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2 [J]. *Cell*, 2020, 181(4): 905—913.
- [13] BHIMRAJ A, MORGAN R L, SHUMAKER A H, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 [J/OL]. *Clin Infect Dis*, 2020: ciaa478. 2020-04-27 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338708/>.
- [14] PANTALEO G, CORREIA B, FENWICK C, et al. Antibodies to combat viral infections: Development strategies and progress [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(9): 676—696.
- [15] ANANTPADMA M, KOUZNETSOVA J, WANG H, et al. Large-scale screening and identification of novel ebola virus and marburg virus entry inhibitors [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(8): 4471—4481.

- [16] KONG R, XU K, ZHOU T, *et al.* Fusion peptide of HIV - 1 as a site of vulnerability to neutralizing antibody [J]. *Science*, 2016, 352 (6287): 828—833.
- [17] FORSSMANN W G, THE Y H, STOLL M, *et al.* Short - term monotherapy in HIV - infected patients with a virus entry inhibitor against the gp41 fusion peptide [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(63): 63re3.
- [18] COX M, PEACOCK T P, HARVEY W T, *et al.* SARS - CoV - 2 variant evasion of monoclonal antibodies based on *in vitro* studies [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(2): 112—124.
- [19] BARNES C O, JETTE C A, ABERNATHY M E, *et al.* SARS - CoV - 2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies [J]. *Nature*, 2020, 588(7839): 682—687.
- [20] YING T, DU L, JU T W, *et al.* Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies [J]. *J Virol*, 2014, 88(14): 7796—7805.
- [21] SHI R, SHAN C, DUAN X M, *et al.* A human neutralizing antibody targets the receptor - binding site of SARS - CoV - 2 [J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 120—124.
- [22] GARTEN W. *Activation of Viruses by Host Proteases* [M]. Berlin (Germany): Springer International Publisher, 2018: 205—248.
- [23] BESTLE D, HEINDL M R, LIMBURG H, *et al.* TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS - CoV - 2 in human airway cells [J/OL]. *Life Sci Alliance*, 2020, 3(9): e202000786. 2020 - 07 - 23 [2024 - 08 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703818/>.
- [24] LIANG C, TIAN L, LIU Y, *et al.* A promising antiviral candidate drug for the COVID - 19 pandemic: A mini - review of remdesivir [J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2020, 201: 112527. 2020 - 09 - 01 [2024 - 08 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563812/>.
- [25] LAMB Y N. Remdesivir: First approval [J]. *Drugs*, 2020, 80 (13): 1355—1363.
- [26] WANG Q, WU J, WANG H, *et al.* Structural basis for RNA replication by the SARS - CoV - 2 polymerase [J]. *Cell*, 2020, 182 (2): 417—428.
- [27] JÁCOME R, CAMPILLO - BALDERAS J A, PONCE DE LEÓN S, *et al.* Sofosbuvir as a potential alternative to treat the SARS - CoV - 2 epidemic [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9294.
- [28] XAVIER RUIZ F, ARNOLD E. Evolving understanding of HIV - 1 reverse transcriptase structure, function, inhibition, and resistance [J/OL]. *Curr Opin Struct Biol*, 2020, 61: 113—123. 2020 - 01 - 11 [2024 - 08 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31935541/>.
- [29] KADAM R U, WILSON I A. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(2): 206—214.
- [30] BEAUCOURT S, VIGNUZZI M. Ribavirin: A drug active against many viruses with multiple effects on virus replication and propagation [J/OL]. *Curr Opin Virol*, 2014, 8: 10—15. 2014 - 05 - 19 [2024 - 08 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24846716/>.
- [31] 刘依琳, 霍记平, 赵志刚, 等. 介绍一种口服抗新型冠状病毒肺炎药物: Molnupiravir [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(12): 1392—1397.
- [32] 周楚铭, 王媛, 赵立. 多国新型冠状病毒感染病死率及其抗病毒方案差异的比较分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22): 3869—3872.
- [33] LI G, HILGENFELD R, WHITLEY R, *et al.* Therapeutic strategies for COVID - 19: Progress and lessons learned [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(6): 449—475.
- [34] 彭静, 宋静, 栾家杰, 等. 新型冠状病毒肺炎治疗新策略: 间充质干细胞疗法 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 26(9): 1073—1079. (收稿日期 2024 - 09 - 10; 本文编辑 戴荣源)

· 科学文摘 ·

PCI 用于接受 TAVI 的冠状动脉疾病患者的临床研究

引自: LØNBORG J, *et al.* PCI in patients undergoing transcatheter aortic - valve implantation [J/OL]. *N Engl J Med*, 2024. 2024 - 08 - 31 [2024 - 11 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39216095/>.

哥本哈根大学医院 LØNBORG 团队按 1:1 的比例将患有重度症状性主动脉瓣狭窄且至少一支冠状动脉的血流储备分数 ≤ 0.80 或直径狭窄 $\geq 90\%$ 的患者随机分为试验组[接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)]和对照组(保守治疗)。所有患者均接受经导管主动脉瓣置入术(transcatheter aortic - valve implantation, TAVI)。主要终点是主要不良心脏事件。同时,评估了安全性,包括出血事件和手术并发症。

该研究共纳入 455 例患者,其中,试验组 227 例、对照组 228 例。在中位随访 2 年(四分位距:1~4 年)时,试验组和对照组分别有 60(26%)和 81(36%)例发生主要心脏不良事件,风险比为 0.71,95% 置信区间为 0.51~0.99($P < 0.05$)。试验组和对照组分别有 64 和 45 例发生出血事件,风险比为 1.51,95% 置信区间为 1.03~2.22;试验组有 7 例患者发生了 PCI 相关的并发症。

该研究提示,在接受 TAVI 的冠状动脉疾病患者中,与保守治疗相比,PCI 与主要不良心脏事件风险较低相关。

(戴荣源 摘录)