·抗新型冠状病毒药物研究专栏·

新型冠状病毒肺炎临床治疗药物最新研究进展

顾觉奋
(中国药科大学生命与科学学院，南京 210009)

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019,COVID-19)正在世界范围内流行。作为冠状病毒,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)和严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)都通过人血管紧张素转化酶2(ACE2)受体侵入宿主细胞。面对疫情异常严峻的现状,目前尚缺乏疫苗和尚无特异性针对该病毒的抗病毒药物,临床上仍以支持治疗和对症治疗为主。本文简单介绍了新型冠状病毒和 ACE2 的关系及作用机制,总结了潜在抗新型冠状病毒治疗药物的最新临床疗效,及其相关药物可能的作用机制,以便充分了解 COVID-19 的发展过程和药物研究方向,为后续探讨 COVID-19 药物治疗和疫苗研发提供思路。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;新型冠状病毒;最新临床研究进展;治疗药物;作用机制
[中图分类号] R978.7 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)02-0154-08

The latest progress in research on clinical therapeutic agents of COVID-19

GU Jue-fen
(*Institute of Life Science and Technology*, *China Pharmaceutical University*, *Nanjing* 210009, *China*)

[**Abstract**] COVID-19 has been becoming popular all over the worldwide. As a coronavirus, both SARS-CoV-2 and SARS-CoV invade host cells through ACE2 receptor. Facing the extremely severe epidemic situation of COVID-19, there is a lack of vaccine and specific antiviral drug for this virus at present. Clinically, supportive treatment and symptomatic treatment are still the main measures. The roles of COVID-19 and ACE2 in SARS-CoV-2 were briefly introduced in this article. The results of the latest clinical trials of potential anti-COVID-19 drugs and the possible mechanisms of action of related drugs were summarized, in order to fully understand the development process of COVID-19 and direction of drug research thus to provide ideas for further study of COVID-19 drug therapy and vaccine development.

[**Key words**] COVID-19;SARS-CoV-2;latest clinical research progress;therapeutic drug;mechanism of action

自 2019 年 12 月发现新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者起,至今新型冠状病毒(SARS-CoV-2)疫情已扩散至 126 个国家。据美国约翰·霍普金斯大学最新统计数据,截至 2021 年 1 月 20 日,全球 COVID-19 确诊已超 9 513 万例,累计死亡超 203 万例,多国面临疫情二次暴发难题！新冠病毒感染所引起的疫情对人类健康造成严重威胁,目前尚无特异性针对该病毒的抗病毒药物,临床上仍以支持治疗和对症治疗为主。本文简单介绍了冠状病毒和人血管紧张素转化酶 2(ACE2)的关系及作用机制,总结了潜在 COVID-19 治疗药物的最新临床疗效及抗病毒作用和潜力,及其相关药物可能的作用机制,以便充分了解 COVID-19 的发展过程和药物研究方向,为后续探讨 COVID-19 药物治疗和疫苗研发提供思路。

1 SARS-CoV-2 的结构与受体 ACE2 的关系

1.1 结构 SARS-CoV-2 是 2019 年在人体分离出来的新型病毒株,WHO 于 2020 年 1 月 12 日发布了针对疑似新型冠状病毒感染造成严重急性呼吸道感染的临床处置指南[1]。

[作者简介] 顾觉奋,女,教授,主要从事微生物制药教学与研究。E-mail:juefengu@126.com。

SARS-CoV-2 粒子表面分布刺突样蛋白,在显微镜下能观察到明显凸起的棒状粒子,形状并不规则。直径约 60 ~ 220 nm,这种刺突样形状能使其在宿主细胞内复制的速度加快。病毒就是裸露的核壳体,即核衣壳蛋白(N,nucleocapsid protein)。病毒表面具有外包膜结构,上面有 3 种蛋白:刺突蛋白(S,spike protein,长钉糖蛋白)、包膜蛋白(E,envelope protein)和膜蛋白(M,membrane protein),如图 1 所示。

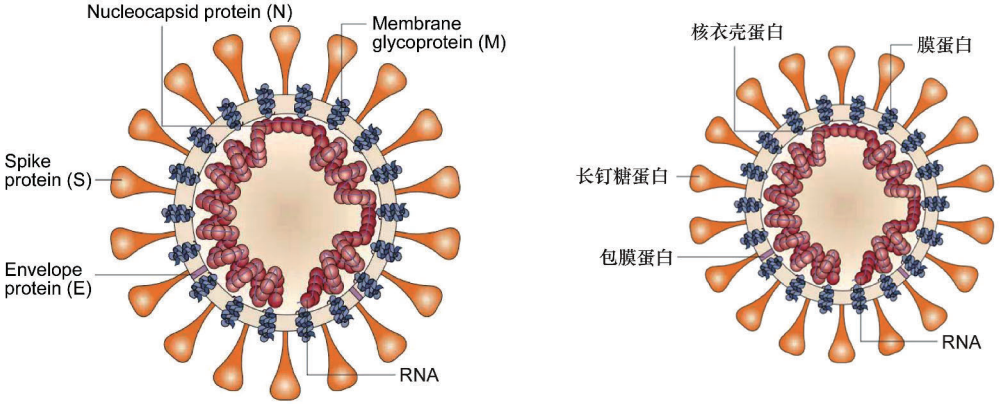


图 1 SARS-CoV-2 结构示意图

1.2 SARS-CoV-2 与受体 ACE2 的关系 所有冠状病毒都是通过附着在受体 ACE2 的表面,从而入侵人体细胞[2]。新冠病毒表面有密密麻麻的突起,其入侵人体主要是通过一个受体(receptor)简称 ACE2,它是由蛋白质构成的一种酶。这些凸起的棒状粒子使 SARS-CoV-2 能够更稳地附着在 ACE2 的表面(见图 2)。

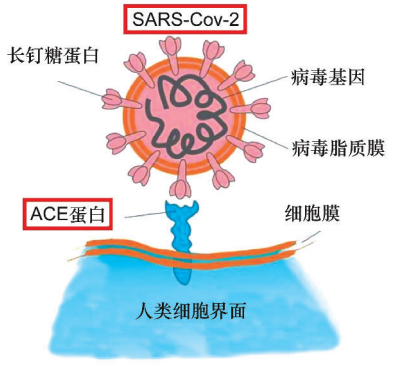


图 2 SARS-CoV-2 附着在 ACE2 的表面示意图

ACE2 不仅存在于肺部,而是遍布于人体全身包括动脉、心脏、肾脏还有肠道等各种脏器,这就解释了为什么病毒的攻击点,除了肺部,还有全身各种脏器。

中国科学家找到强效新冠中和抗体,就是从结构研究中发现了具有较强新冠病毒特异性中和活性的特定人类单克隆中和抗体,此中和抗体 CB6 能识别与 SARS-CoV-2 受体结合区域中 ACE2 结合位点重叠的表位,进而通过空间障碍和直接的界面-残基,竞争干扰病毒/受体的相互作用。

2 临床治疗 COVID-19 的药物及其作用机制

2.1 洛匹那韦/利托那韦 洛匹那韦(lopinavir)/利托那韦(ritonavir)的复方制剂商品名为克力芝(Kaletra),洛匹那韦和利托那韦均为 HIV-1 的蛋白酶抑制剂。前者分子式为 $C_{37}H_{48}N_4O_5$,分子量 628.80。其作用机制是通过阻止 HIV 病毒复制过程中的 gap-pol 多聚蛋白的裂解,导致产生未成熟的病毒颗粒,组装错误,阻挠产生成熟子代具有传染性的病毒粒子[3]。利托那韦分子式为 $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$,分子量 720.95。通过抑制 HIV 蛋白酶使其无法处理 gag-pol 多聚蛋白的前体,导致产生非成熟的病毒颗粒,从而终止新的感染周期。

由于洛匹那韦经肝脏 CYP3A4 代谢,单用生物利用度差,利托那韦可抑制 CYP3A 介导的洛匹那韦代谢,从而提高洛匹那韦的血药浓度,发挥协同作用提高抗病毒治疗效果[4]。与利托那韦两者复合成复方制剂。

国家卫健委 2020 年 2 月 22 日发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》[5],患者可试用洛匹那韦/200 mg 利托那韦 50 mg 抗病毒治疗。同时据新闻报道,有医学专家介绍称洛匹那韦/利托那韦片对某些确诊感染了 COVID-19 的患者病情有效,至于确切疗效有待后续研究予以证实。

2.2 干扰素 β-1b、洛匹那韦/利托那韦和利巴韦林 由诺华/雅培(Novartis/Abbott)公司研发的干扰素

β-1b(interferon beta-1b,IFN β-1b)、洛匹那韦/利托那韦和利巴韦林(三氮唑核苷,ribavirin)三联治疗方案,2020 年 5 月 9 日香港六大公立医院以及香港大学联合的一项研究报告发表在《柳叶刀》上,报告显示,干扰素 β-1b、洛匹那韦/利托那韦和利巴韦林的"三联疗法"在 COVID-19 早期治疗中有效且安全。

该研究认为,早期三重抗病毒治疗在缓解轻至中度 COVID-19 患者的症状、缩短病毒脱落、减轻症状和促进轻中度症状 COVID-19 患者出院方面,比单独使用洛匹那韦-利托那韦更为安全和有效。以干扰素 β-1b 为基础的三重抗病毒治疗可能成为未来临床研究的方向,他们也提出,有必要进一步检验干扰素 β-1b 与其他药物联用或单独使用对于治疗 COVID-19 的效果。

干扰素 β-1b 是由效应 T 细胞产生的一种淋巴因子,是低分子糖蛋白,具有广泛的抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用,主要作用于细胞分裂的间期,抑制 DNA 复制。病毒进入细胞后诱导宿主细胞产生的反映物质,其从细胞内释放出来后能促使其他细胞抵抗病毒的感染。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》中指出,为了提高新冠病毒患者呼吸道黏膜的病毒清除效果,可采用 IFN-α 雾化吸入疗法措施。有报道曾在中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)以及严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)的体外研究中发现,IFN-α 以及 IFN-β 对冠状病毒均有抑制效果,其中,IFN-β1b 型对 MERS-CoV 的抗病毒效果最佳。

利巴韦林为 1-β-*D*-呋喃核糖基-1*H*-1,2,4-三氮唑-3-羧酰胺,三氮唑核苷,分子式 $C_8H_{12}N_4O_5$,分子量 244.21,是抗非逆转录病毒药。作用机制是进入细胞内磷酸化,竞争性地抑制病毒的三磷酸鸟苷合成,进而抑制病毒 mRNA 的合成。

袁国勇团队 2020 年 5 月 8 日发表在《柳叶刀》的临床试验表明,干扰素 β-1b、洛匹那韦、利托那韦和利巴韦林治疗轻中度 COVID-19 患者的疗效和安全性[6]。该研究报道了多中心、前瞻性、开放性、随机Ⅱ期临床试验,香港的 6 家医院收治的 127 例 COVID-19 成人患者参与临床试验,其中 86 例随机接受联合治疗,41 例接受对照治疗。联合治疗组与对照组均是每 12 h 服用 1 次 400 mg 洛匹那韦和 100 mg 利托那韦连续 14 d。另联合治疗组隔日接受 3 剂 800 万 IU 的干扰素 β-1b。

研究的主要终点为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2RT-PCR 鼻咽拭子阴性。结果联合治疗组明显短于对照组的 12 d。不良反应包括恶心和腹泻,联合治疗组未报告严重不良反应,两组间无差异。研究期间没有患者死亡。

2.3 瑞德西韦 瑞德西韦(remdesivir,RDV,GS-5734)是吉利德(Gilead)公司研发的氰基取代的腺苷酸类似物前药,是一款新型核苷类似物抗病毒药。分子式:$C_{27}H_{35}N_6O_8P$,分子量:602.576。本品进入细胞内部转换为活性代谢物 GS-443902,以三磷酸形式(remdesivir-TP)与 ATP 竞争结合,抑制 RdRp 功能,瑞德西韦的作用机制是直接整合进 SARS-CoV-2 的 RNA 链中,产生错误的 RNA,从而阻断 RNA 复制,同时抑制 SARS-CoV-2 修复酶对 RNA 的修复作用,最终导致 RNA 链终止延迟[7]。病毒要利用 RNA 复制酶来完成转录和复制 RNA 的使命,当初设计阻断埃博拉病毒的 RNA 复制酶发挥作用,而埃博拉病毒的 RNA 复制酶与 SARS-CoV-2 是类似的,因此瑞德西韦在细胞实验中能表现出体外活性。与病毒蛋白酶抑制剂相比,专家认为瑞德西韦可能不容易产生耐药性。动物实验中,使用恒河猴作为模型,静脉给药 GS-5734,其活性形式在外周血单核细胞(PBMC)中能够持续存在(半衰期为 14 h),还能够扩散到包括睾丸、眼睛和大脑等病毒复制的部位[8]。目前,研究证明瑞德西韦抑制 SARS-CoV-2 体外实验的 EC_{50} 为 0.77 μmol·L^{-1},而埃博拉病毒的 EC_{50} 值在 0.12 μmol·L^{-1} 左右[9]。

中国科学院上海药物研究所、浙江大学医学院、清华大学等单位的研究题为"Structural Basis for the Inhibition of the RNA-Dependent RNA Polymerase from SARS-CoV-2 by Remdesivir"(瑞德西韦抑制 SARS-CoV-2 中 RNA 依赖的 RNA 聚合酶的结构基础)。SARS-CoV-2 的复制依赖 RNA 聚合酶(RdRp),是瑞德西韦抗病毒药物的靶点。Yin 等[10]报道了 SARS-CoV-2 RdRp 的低温电子显微镜结构,包括 2.8 Å 分辨率的 apo 形式和 2.5 Å 分辨率的 50 碱基模板引物 RNA 和瑞德西韦复合物。研究表明,部分双链 RNA 模板插入 RNA 聚合酶的中心通道,瑞德西韦共价结合在第一个复制碱基对的引物链上,从而导致链终止增长。

COVID-19 如今正在全球肆虐,《新英格兰医学杂志》报道:临床试验表明瑞德西韦可显著缩短 COVID-19 患者的康复时间,但不能降低死亡率。Beigel 等[11]报道相关研究结果,题为"瑞德西韦治疗 COVID-19 的

初步报告”。这项初步的临床研究中,来自美国、日本、意大利、法国、加拿大、西班牙、荷兰和奥地利的研究人员描述了接受瑞德西韦治疗重症 COVID-19 住院患者的临床结果。相关研究结果于 2020 年 4 月 10 日发表在 NEJM 期刊上,论文标题为“Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19”(瑞德西韦用于重度 COVID-19 患者)。

Sheahan 等[12]报道一小群患有重度 COVID-19 患者的临床结果,观察到瑞德西韦与洛匹那韦、利托那韦、干扰素联合治疗冠状病毒的疗效比较。Grein 等[13]的临床研究报道了治疗 COVID-19 的安全性和有效性的最佳数据,68% 的患者氧气支持状态有了改善,中位随访 18 d 的总死亡率为 13%。

2.4 阿比朵尔 阿比朵尔是由前苏联药物化学研究中心研制开发的非核苷类抗病毒药物,分子式:$C_{22}H_{25}BrN_{203}S\cdot HCl\cdot H_2O$,分子量:531.89。临床主要用于治疗 A,B 型流感病毒的感染,本品毒性较小,选择性好[14]。阿比朵尔的作用机制主要是通过影响流感病毒的血凝素(HA)构象,抑制流感病毒脂膜与宿主细胞融合,阻止病毒进入宿主细胞而发挥抗病毒作用,还能诱导人体的干扰素产生间接抗病毒作用[15],与上述几种药物机制不同。本品目前已被我国纳入第六版诊疗方案,应用于新型冠状病毒肺炎的治疗[16]。

2020 年 2 月 4 日,中国工程院院士李兰娟团队在武汉公布治疗新型冠状病毒感染的肺炎的最新研究成果。本品在 10 ~ 30 $mmol\cdot L^{-1}$ 浓度下,与对照组比较,能抑制冠状病毒达到 60 倍。该药已在浙江省新型冠状病毒感染的肺炎患者中使用,但提醒患者用此处方药一定要在医生指导下服用。

2.5 法匹拉韦 法匹拉韦是由日本富山化学公司开发的鸟嘌呤类似物抗流感病毒药物,已获批上市,分子式:$C_5H_4FN_3O_2$,分子量:157.02。本品能选择性抑制 RNA 聚合酶,干扰病毒复制和转录[17],法匹拉韦的作用机制与多种抗病毒药物相似,在体内和体外选择性并强烈影响病毒复制发挥作用[18]。作为抗新型冠状病毒感染的潜在药物,其并没有被纳入诊疗方案中,目前正在开展相关临床试验。如 Glenmark Pharmaceuticals 公司公布了法匹拉韦在治疗 COVID-19 轻度至中度患者的Ⅲ期临床试验结果良好。国务院联防联控机制 2020 年 3 月 17 日举行发布会,生物中心主任张新民介绍,法匹拉韦已完成临床研究,显示出良好临床疗效,未出现明显不良反应[19]。

2.6 磷酸氯喹 磷酸氯喹(chloroquine phosphate)分子式:$C_{18}H_{32}ClN_3O_8P_2$,分子量:515.87,是用于疟疾的常用药物和抗炎药,也是一种自身免疫疾病的治疗药,还具有潜在抗病毒作用。在 2003 年就有关于氯喹抗 SARS 病毒的相关报道,其作用机制可能通过干扰病毒受体 ACE2 糖基化,在复制和感染过程中抑制核内体的酸化,影响病毒和受体的结合及体内 pH 值病毒感染和细胞融合发挥抗病毒作用[20]。氯喹和羟氯喹因在新冠疫情暴发之前就被发现对于 SARS 病毒有抑制作用,曾用于抗击埃博拉病毒、MARS 等病毒[21],中国科学院武汉病毒研究所/生物安全大科学研究中心与军事科学院军事医学研究院国家应急防控药物工程技术研究中心联合研究,早期研究发现,并以题为《瑞德西韦和磷酸氯喹能在体外有效抑制新型冠状病毒(2019-nCoV)》的论文发表在《Cell Research》上[22]。

氯喹药动学性质良好,口服后在体内分布广泛,可进入肺部,且与洛匹那韦、瑞德西韦等抗病毒药物作用机制不同、药效互补,可联合用药增加疗效、减少耐药性。但需要注意其在体内消除慢,单剂量给药后数月还能在排泄物中检测到原形药及代谢物,在使用时应重视在体内蓄积产生的不良反应,主要是视网膜病变[23],还应联合其他药物,尽量缩短疗程,增加用药安全性。

由于羟氯喹在人体试验阶段治疗过程中并不能起到预防作用,也不能使病毒转阴,未能获批。鉴于该药毒性较大,效果又没那么显著,已经迅速被医生们舍弃。

2.7 中药治疗新冠病毒感染可能有效的药物 中药是广泛应用于抗击流感的中成药物,例如连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊、清热止咳颗粒、六神丸、清开灵颗粒等,临床上进行了相关研究验证其在抗击新冠病毒中的实际价值,不仅具有广谱抗病毒作用,且安全性良好。《诊疗方案》所推荐的中成药中金花清感颗粒,其解热与抗病毒双重作用能有效改善 COVID-19 患者的临床症状。人们采用网络药理学及分子对接技术,进一步对金花清感颗粒中潜在的活性成分进行探讨,并分析其可能的作用机制,对其中所含的化学成分、作用靶标及其关键药效成分与 ACE2 的结合能力进行了研究。结果表明金花清感颗粒中芒柄花黄素、豆甾醇、β-谷甾醇、去甲脱水淫羊藿黄素为潜在的抗 COVID-19 活性成分。

中医具有整体观与辨证施治的优势,对疫病在悠久历史长河中积累了一系列行之有效的治疗方法。国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行)》第3版至第7版中,成方制剂与中药处方对COVID-19患者的应用,如甘草甜素(glycyrrhizin)、甘草酸二铵复方(diammonium glycyrrhizinate)、清肺排毒汤(Qingfei paidu decoction)[24]等都被应用于临床,且取得良好的临床疗效。清肺排毒汤是通过多个成份、多个环节、多靶点协同作用对COVID-19起到了调控作用,并已证实适用于轻型、普通型、重型COVID-19的通用方剂,具速效、安全等特点。

2020年5月27日钟南山、李兰娟、张伯礼院士等领衔,连花清瘟胶囊临床治疗COVID-19数据披露[25]:该研究是目前首个被《Phytomedicine》报道的中药治疗新冠病毒感染的前瞻性、多中心、开放标签的随机对照试验。主要成分包括连翘、金银花、苦杏仁等,这些成分已被证明可以阻止SARS-CoV-2与其人类受体结合,另一种成分广藿香也被证明可提高胃肠道抗病毒和改善腹泻等。本方组成中,金银花、连翘、甘草、黄芩、玄参、桔梗、淡竹叶、柴胡等多种药材提取有效成分具有抗流感病毒或呼吸道合胞病毒(respiratory syncytical virus)作用。研究纳入了284例患者(连花清瘟胶囊治疗组和对照组各142例),被随机分配接受单独的常规治疗或常规治疗与连花清瘟胶囊的组合,结果表明,联合应用连花清瘟胶囊口服14 d可显著提高COVID-19临床症状的改善率,肺部影像学病变得到了明显改善,症状的持续时间明显缩短,从而提高了临床治愈率。临床数据显示,中国武汉所有COVID-19患者收治医院、方舱医院普遍应用连花清瘟,成为国家卫健委诊疗方案、也是各省治疗方案推荐次数最多的中药胶囊。连花清瘟胶囊对于发热、乏力、咳嗽等症状的治疗作用明显,且安全性较高,没有出现严重不良反应。

研究结论认为:从安全性和有效性角度可以考虑使用连花清瘟胶囊改善COVID-19的临床症状。但连花清瘟胶囊治疗在降低重症病例转化率和病毒检测转阴率方面没有明显差异,能促治愈但转阴作用不大。

3 疫苗、抗体与抗体药物的研发

3.1 重组腺病毒Ad5为载体的新冠疫苗通过Ⅱ期临床研究后立即进入Ⅲ期国际临床试验 在全球新冠病毒严峻的疫情下,研发有效的疫苗迫在眉睫。2020年3月,陈薇院士团队发表在《柳叶刀》研究报道[26],对复制缺陷型人腺病毒5型(Ad5)载体新冠病毒疫苗进行了单中心、开放标签的非随机Ⅰ期临床试验,结果显示Ad5新冠病毒疫苗在健康成年人体内能迅速激发免疫应答且安全性和耐受性良好。在此基础上,Ⅱ期临床试验首次采用随机大规模的人群对照临床研究,进行了疫苗的免疫原性和安全性评价,旨在确定候选疫苗的最佳有效使用剂量[27]。Ⅰ期和Ⅱ期临床试验证明了疫苗的有效性和安全性,6月份开始在特定人群中接种。Ⅲ期临床试验目前正在有效推进,由于国内疫情得到了有效控制,需要跨出国门推进Ⅲ期临床试验,进行更大规模的疫苗有效性和安全性评价。

Ⅲ期试验结果出来之后,产能也会同步跟上,在后续疫苗投产应用时,能以更低的价格让中国百姓在需要的时候,第一时间获得接种,有望无缝对接。

3.2 新冠病毒的中和抗体 中国科学家找到强效新冠中和抗体。2020年5月26日,《自然》杂志在线发表中国科学家研究成果论文《以SARS-CoV-2受体结合位点为靶点的人类中和抗体》,Shi等[28]发表中和抗体临床前研究成果。他们发现了2种具有较强SARS-CoV-2特异性中和活性的特定人类单克隆中和抗体。其中对CB6的结构研究发现,CB6能识别与COVID-19受体结合区域中ACE2结合位点重叠的表位,从而通过空间障碍和直接的界面-残基竞争干扰病毒/受体的相互作用,这说明CB6的抗体在恒河猴动物实验中能够显著阻止病毒感染,显示出预防和治疗潜力,具有进行临床试验的意义。

君实生物和中国科学院微生物研究所是全球范围内较早研究新冠病毒中和抗体的团队之一。君实生物也与美国礼来制药签订合作协议。礼来制药首席科学官Daniel Skovronsky博士表示[29]:“能与君实生物合作礼来欣感自豪,CB6能保护恒河猴免受COVID-19感染,表明了它在人类中作为预防使用的潜力,如果CB6开发为COVID-19的潜在治疗药物,我们将尽快在受病毒感染者中推进该药”。

3.3 高活性中和抗体 到目前为止,全球正在研制的有100多种COVID-19疫苗,北京大学谢晓亮教授团队表示:“我们的专长是单细胞基因组学,而不是免疫学或病毒学。当我们意识到单细胞基因组方法可以有效地找出中和抗体时,我们异常兴奋!康复者的血浆在其体内产生了针对病毒的抗体,能够让人体的防御系统去攻击病毒”。他们利用高通量单细胞测序技术,从新冠病毒肺炎康复期患者血浆

中成功筛选出多个高活性中和抗体[30]。其作用机制是利用人体免疫系统产生的中和抗体来抑止病毒感染细胞,小鼠体内试验结果,病毒载量在 5 d 后减少了 2 500 倍,说明这种药物是有疗效的。

鉴于中国没有足够的新冠患者试验样本可供测试,因此,临床测试将在其他国家进行,期盼即使没有疫苗,也能用一种有效的药物来阻止疫情的大流行。

3.4 特异性全人源单克隆抗体 新冠病毒目前尚无特效药物,故亟须开发安全、有效的病毒抗体。单抗药物生产周期长、成本高,被用于治疗癌症和免疫性疾病较多,治疗病毒感染的单抗甚至极少。有一类被称为"纳米抗体"的新型抗体,其分子量仅为单抗的 1/10,且生产成本低、性质稳定,逐渐受到制药行业青睐。

上海复旦大学基础医学院应天雷团队[31]研究了一系列抗新冠病毒全人源纳米抗体,可靶向新冠病毒受体结合区上的 5 类不同表位,首次发现 COVID-19 特异性人单克隆抗体 CR3022 具有治疗 COVID-19 的可能。该成果已发表于《Cell-Host and Microbe》。研究发现 CR3022 可与 SARS-CoV-2 RBD 有效结合,CR3022 的表位与 SARS-CoV-2 RBD 中的 ACE2 结合位点没有重叠[32]。该抗新冠病毒全人源纳米单抗可与其他中和抗体联合开发用于预防和治疗 COVID-19 感染的候选疗法具有一定的潜力[32]。

目前临床上使用的抗 SARS-CoV-2 的各类潜在药物见表 1。

表 1 正在临床使用或研发中的各类抗 SARS-CoV-2 的潜在药物

药品名称	分类	临床疗效	作用机制	研发公司/单位
洛匹那韦/利托那韦(lopinavir/ritonavir)	HIV 蛋白酶抑制剂	北京大学第一医院只用了 1 d 体温就好转,具有广谱抗病毒作用,且安全性良好	阻止 HIV 病毒复制过程中的 gap-pol 多聚蛋白的裂解,阻挠产生具有传染性的成熟子代病毒粒子	雅培公司
干扰素 β-1b、洛匹那韦/利托那韦和利巴韦林(ribavirin)	HIV 蛋白酶抑制剂/非逆转录病毒药	三剂联用比单独使用洛匹那韦-利托那韦更为安全和有效	干扰素 β-1b 作用于细胞分裂的间期,抑制 DNA 复制,能促使其他细胞抵抗病毒的感染。利巴韦林进入细胞内磷酸化,竞争性地抑制病毒的三磷酸鸟苷合成,抑制病毒 mRNA 合成	诺华/雅培公司
瑞德西韦(remdesivir)	氰基取代的腺苷酸类似物前药	具有治疗新冠肺炎最强武器的潜力,减少重症组向危重组恶化	直接整合进 COVID-19 的 RNA 链中,产生错误的 RNA,阻断 RNA 复制,抑制 COVID-19 修复酶对 RNA 的修复作用,导致 RNA 链终止延迟	吉利德公司
法匹拉韦(favipiravir)	选择性抑制 RNA 聚合酶	2014 年被用于紧急治疗抗埃博拉病毒,效果较好	选择性抑制 RNA 聚合酶,干扰病毒复制和转录	日本富山公司
阿比朵尔(arbidol)	非核苷类抗病毒药	10 ~ 30 微摩尔浓度下,与药物未处理的对照组比较,能有效抑制冠状病毒达到 60 倍,对细胞的病变效应	抑制流感病毒脂膜与宿主细胞融合,阻止病毒进入宿主细胞发挥抗病毒作用	前苏联药物化学研究中心
磷酸氯喹(chloroquine phosphate)	上市多年的抗疟疾药	曾有效,临床效果一般,已发现有不良反应,被舍弃	干扰病毒基因表达和内体 pH 值发挥抗病毒作用	凯普生物公司
甘草酸二铵复方(diammonium glycyrrhizinate)	中药制品,抗乙型肝炎病毒的药物	具有较强的抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用,患者服药后 1 ~ 3 d 体温就正常,大大缩短病程	中药甘草有效成分的提取物,具有抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用,抗病毒提高免疫力,提高排毒功能	中国浙江天瑞
清肺排毒汤(Qingfei Paidu Decoction)	中医的经典方剂(多种中药合成的一种复方制剂)	治疗新冠病毒肺炎轻型、普通型和重型患者都有一定的作用	中药复方通过多成分、多靶标协同作用,有发汗平喘,调和营卫,和解少阳,健脾化湿,清热解毒,生津之效	华森制药

续表 1

药品名称	分类	临床疗效	作用机制	研发公司/单位
连花清瘟胶囊(Lianhua Qingwen capsule)	由大青叶、黄芩、牛蒡子、玄参、天花粉、淡竹叶、连翘、桔梗、柴胡、广藿香等 16 味制成中药胶囊	具有清瘟解毒、宣肺泄热等作用,对流感热毒袭肺引起的发热、恶寒、肌肉酸痛、咳嗽、头痛等症状有治疗效果,改善 COVID-19 的临床症状	主要成分可阻止新冠病毒与人类受体结合,另一种成分广藿香被证明可改善腹泻及提高胃肠道抗病毒能力	北京以岭药业
重组腺病毒 5 型载体新冠疫苗(recombinunt adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine)	新冠病毒疫苗	通过Ⅰ期和Ⅱ期临床,为Ⅲ期临床试验确定了最佳疫苗剂量,重组新冠疫苗对已经发生变异的新冠病毒能够完全覆盖	证明了重组腺病毒 Ad5 新冠病毒疫苗的免疫原性和安全性	中国陈薇院士团队
新冠病毒中和抗体(neutralizing antibody of new coronavirus)	新冠病毒抗体	恒河猴动物实验能显著抑制病毒感染,具有临床转化的价值,与礼来制药签订合作,递交临床试验申请并启动临床研究	CB6 识别了与 SARS-CoV-2 受体结合区域(RBD)中 ACE2 结合位点重叠的表位,从而通过空间障碍和直接的界面-残基竞争干扰病毒/受体的相互作用	清华大学研发团队
高活性中和抗体(potent neutralizing antibodies)	新冠病毒抗体	小鼠体内试验,5 d 后病毒载量减少了 2 500 倍。鉴于试验样本不足,临床测试将在其他国家进行	康复患者的体内产生了针对病毒的抗体,能够让人体的防御系统去攻击病毒。利用人体免疫系统产生的中和抗体阻止病毒感染细胞	北京大学谢晓亮团队
人单克隆抗体 CR3022(human monoclonal antibodies CR3022)	新冠病毒抗体	研究表明,抗新冠全人源纳米单抗具有单独或与其他中和抗体联合开发用于预防和治疗 COVID-19 感染的候选疗法的潜力	CR3022 可与 2019-nCoV RBD 有效结合,CR3022 的表位与 2019-nCoV RBD 中的 ACE2 结合位点没有重叠	复旦大学应天雷教授团队

4 小结与展望

WHO 宣布 SARS-CoV-2 暴发为国际关注的突发公共卫生事件,随着 COVID-19 持续大流行已成为全球性危机,SARS-CoV-2 已扩散至全世界 216 个国家和地区。据 WHO 统计数据显示,截至美东时间 2021 年 1 月 20 日,全球累计确诊 COVID-19 患者超 9 513 万例,累计死亡超过 203 万例,包括美国、巴西等美洲地区首当其冲。美国疾控中心预计:8 月 15 日前美国新冠死亡病例将超 16.4 万[33],但事实上目前早已超过了 39.7 万。

当前多种药物正在进入临床试验,有望对疫情得到有效控制。除抗新冠病毒药物外,疫苗、抗体类药物都备受关注,尤其是陈薇院士团队研发的重组新冠疫苗,创“4 个第一”的新冠疫苗(全球第一个进入临床研究阶段的新冠疫苗,全球第一个临床数据在《柳叶刀》上公布,108 人全部产生了抗体,向世界第一次公布了Ⅱ期临床研究的数据,国内第一个进入临床获得专利权的新冠疫苗)对已经发生变异的新冠病毒能够完全覆盖,目前已经获得俄罗斯和巴基斯坦批准开展Ⅲ期临床试验。清华研发团队、北大谢晓亮团队研发的中和抗体以及复旦应天雷教授团队研发的全人源纳米单抗,均已经处于临床试验或递交临床试验申请阶段,或联合开发用于预防和治疗 COVID-19 感染的候选疗法,如表 1 所示。

9 月 16 日,土耳其卫生部药品和医疗器械局批准中国科兴控股生物技术有限公司旗下北京科兴中维生物技术有限公司(简称“科兴中维”)研发的一款新冠病毒灭活疫苗克尔来福,在土耳其境内进行随机、双盲、对照的Ⅲ期临床研究。试验人数 1.3 万人,其中包括 1 200 名医护人员[34]。全球科学与生命健康论坛 2020 年 9 月 18 日在北京中关村举行,科技部部长王志刚透露[35],疫情发生以来,中国科技界和科研人员全力投入疫情防控科研攻关。中国并行推进灭活疫苗、腺病毒载体疫苗、重组蛋白疫苗、核酸疫苗、减毒流感疫苗等 5 条技术路线研发,目前已有 11 款疫苗进入临床试验阶段,其中 4 款进入Ⅲ期临

床试验。病毒无国界,需要同舟共济、守望相助,才能共渡难关。期望高活性中和抗体药物在不久能投入使用,并及时应对可能在冬季暴发的病毒[36-37]。

在这场无烟的战役中,我国以举国之力对决重大疫情,无数勇士前仆后继,以"人类命运共同体"共克时艰,在各方努力下,在2~4个月里,把一个大流行病给控制住,我们从大战中总结了经验教训。未来1~2年乃至更长的时间里,人类还将与变异的病毒作长期的斗争,中华民族一定会继续以"科技抗疫"化险为夷,转危为机,战胜病毒。

[参 考 文 献]

[1] World Health Organization: Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim Guidance[EB/OL]. [2020-01-12]. https://www.mokadou.com/p/609.

[2] 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,doi.org/10.1101/2020.01.31.929042.

[3] CROXTALL JD, PERRY CM. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection[J]. *Drugs*, 2010, 70(14):1885-1915.

[4] 腾讯网. 冠状病毒治疗药物研究进展[EB/OL]. [2020-05-28]. https://xw.qq.com/cmsid/20200217A00C7V00.

[5] 中国政府网. 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[EB/OL]. [2020-02-22]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/23/content_5471832.htm.

[6] HUNG IFN, LUNG KC, EUGENE YK, *et al*. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2020, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.

[7] TCHESNOKOV EP, FENG JY, PORTER DP, *et al*. Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir[J]. *Viruses*, 2019, 11(4):326.

[8] 凤凰网. 瑞德西韦治疗新冠综述:埃博拉试验中死亡率高,但仍值得期待[EB/OL]. [2020-03-09]. http://www finance.ifeng.com/c/7uhnleF7Xu8.

[9] MCMULLAN LK, FLINT M, CHAKRABARTI A, *et al*. Characterisation of infectious Ebola virus from the ongoing outbreak to guide response activities in the Democratic Republic of the Congo: a phylogenetic and *in vitro* analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019,19(9):1023-1032.

[10] YIN WC, MAO CY, LUAN XD, *et al*. Structural base for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir[J]. *Science*, 2020, DOI: 10.1126/science.abc1560.

[11] BEIGEL JH, TOMASHEK KM, DODD LE, *et al*. Remdesivir for the treatment of Covid-19——preliminary report[J]. *N Engl J Med*, 2020, doi:10.1056/NEJMoa2007764.

[12] SHEAHAN TP, SIMS AC, LEIST SR, *et al*. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1-14.

[13] GREIN J, OHMAGARI N, SHIN D, *et al*. Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020,382(24):2327-2336.

[14] 搜狐网. 为什么说阿比多尔是抗新冠病毒的潜在有效药?[EB/OL]. [2020-02-07]. https://www.sohu.com/a/371293161_100191057.

[15] 腾讯网. 李兰娟院士团队最新成果,阿比朵尔、达芦那韦能有效抑制冠状病毒[EB/OL]. [2020-02-04]. https://www.xw.qq.com/cmsid/20200204A0P8QH00.

[16] 新华网. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)及解读[EB/OL]. [2020-02-19]. http://www.xinhuanet.com/health/2020-02/19/c_1125596339.htm.

[17] 搜狐网. 抗流感新药可能成为新冠肺炎的克星,刚刚获批上市[EB/OL]. [2020-02-17]. https://www.sohu.com/a/373792757_114930.

[18] BIOFOUNT网. 法匹拉韦三磷酸(T-705)核糖基三磷酸对流感病毒RNA聚合酶的作用机理[EB/OL]. [2020-06-01]. https://www.bio-fount.com/cn/content/275.html.

[19] 财经网. 国务院联防联控机制3月17日举行发布会[EB/OL]. [2020-03-17]. https://baijiahao.baidu.com/s?id=1661600941217584267&wfr=spider&for=pc.

[20] Al-BARI MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017,5(1):e00293.

[21] MEHRA MR, DESAI SS, RUSCHITZKA F, *et al*. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis[J]. *Lancet*, 2020, doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6.

[22] 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.

[23] 腾讯网. 科技部青睐的新冠候选药磷酸氯喹有没有致命性风险?[EB/OL]. [2020-02-28]. https://xw.qq.com/cmsid/20200228A0OHV200?ivk.

[24] 吴昊, 王佳琪, 杨雨薇, 等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索"清肺排毒汤"抗新型冠状病毒肺炎作用机制[J]. 药学学报, 2020,55(3): 374-383.

[25] HU K, GUAN WJ, ZHONG NS, *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*, 2020, DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153242.

[26] ZHU FC, LI YH, WEI C, *et al*. Safety, tolerabitily, and immunogenicity of a recombinunt adenovirus type-5 Vectored COVID-19Vaccine[EB/OL]. [2020-05-22]. https://doi.org/10.1016/S0140-6736.

[27] ZHU FC, GUAN XH, LI TH, *et al*. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*,2020, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31605-6.

[28] SHI R, SHAN C, DUAN X. *et al*. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2[J]. *Nature*,2020, DOI:10.1038/s41586-020-2381-y.

[29] BIOTECH网. 共抗疫情《自然》杂志刊登君实生物新冠中和抗体阶段性研究成果[EB/OL]. [2020-05-27]. http://www.acnnewswire.com/press-release/simplifiedchinese/59239.

[30] CAO YL, SU B, XIE SN, *et al*. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patient's B cells[J]. *Cell*, 2020,182(1):73-84.

[31] WU YL, LI C, YING TL, *et al*. Identification of human single-domain antibodies against SARS-CoV-2[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(6):891-893.e5.

[32] TIAN XL, LI C, HUANG A, *et al*. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 382-385.

[33] 新浪网. 美疾控中心预计:8月15日前美国新冠死亡病例将超16.4万[EB/OL]. [2020-07-24]. https://k.sina.com.cn/article_1686546714_6486a91a0200155kj.html?from=health.

[34] 搜狐网. 13000名志愿者接种!中国研发的新冠疫苗在土耳其启动第三期临床试验[EB/OL]. [2020-09-16]. https://m.sohu.com/a/419224384_162758.

[35] 腾讯网. 科技部部长:中国已有11款新冠疫苗进入临床试验,其中4款进入三期[EB/OL]. [2020-09-18]. https://new.qq.com/rain/a/20200918A04H5U.

[36] 白佳坤,马晓阳,李霄鹤,等. 新型冠状病毒治疗靶点及药物研究进展[J]. 今日药学,2020,publish ahead of print.

[37] 金翔,俞庆龄,张璐楠,等. 针对新型冠状病毒的DNA疫苗研究进展[J]. 中国新药杂志,2020,29(21):2425-2433.

编辑:杨青/接受日期:2020-08-25