综述

新型冠状病毒肺炎治疗药物的最新研发进展

余 悦，邱晓燕，钟明康*

（复旦大学附属华山医院药剂科，上海 200040）

摘要：2019 新型冠状病毒（SARS-CoV-2）感染已造成全球性严重疫情，目前有超 600 万人死亡。尽管世界各国已经开展大范围疫苗接种，但随着病毒不断变异进化，SARS-CoV-2 感染率依旧居高不下，其治疗药物的研发迫在眉睫。近期 Paxlovid 及 bebtelovimab 两款新药成功获批上市，中美两国的新型冠状病毒肺炎诊疗指南也相应更新了治疗推荐。该文聚焦于两国新型冠状病毒肺炎诊疗指南的药物推荐，将目光锁定在近期获批的 4 款药物 Paxlovid、莫那匹韦、bebtelovimab 和安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗注射液，梳理总结其作用机制、研发进程及临床疗效的最新研究，并综合其作用特点及临床使用进行阐述和讨论，为未来抗新型冠状病毒药物的临床使用和进一步研发提供思路。

关键词：2019新型冠状病毒；新型冠状病毒肺炎；治疗药物；紧急使用授权；研发进展；临床使用

中图分类号：R978.7；R373.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2022)06-0775-10

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.002

An Update on Research Progress of Therapeutic Agents for COVID-19

YU Yue, QIU Xiaoyan, ZHONG Mingkang*

(*Dept. of Pharmacy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040*)

ABSTRACT: The SARS-CoV-2 infection has caused a serious public health threat globally with over 6 million deaths reported. Despite large-scale vaccination around the world, the infection rate remains high due to rapid mutations of the coronavirus, which warrants the development of novel therapeutic agents for the treatment of COVID-19. Treatment guidelines in both China and the U.S. have been updated on their recommendations regarding the recent authorizations of Paxlovid and bebtelovimab. This paper focuses on the four newly authorized agents, Paxlovid, molnupiravir, bebtelovimab, and amubarvimab/romlusevimab, for a review of their mechanisms, development progress, and clinical evidence. The characteristics and comparative use of the above agents are discussed to provide perspectives for current practice and future development.

Key Words: SARS-CoV-2; COVID-19; therapeutic drug; emergency use authorization; research progress; clinical use

自 2019 新型冠状病毒（以下简称“新冠病毒”，SARS-CoV-2）疫情暴发以来，至今在全球范围内已有多次大流行，危及全人类的生命安全及社会发展。尤其是奥密克戎变种（Omicron，B.1.1.529）于 2021 年 11 月 11 日首次在非洲被发现后，其传染力和致病性较之前的变种显著增强，在包括中国在内的多个国家引起新一轮疫情[1]。截至 2022 年 4 月 12 日，世界卫生组织（World Health Organization，WHO）公布的数据显示全球累计确诊病例近 5 亿，600 余万人死亡。尽管全球新冠疫苗接种已达 112 亿剂次[2]，但仍有部分地区和特殊人群暂无法接种疫苗，

收稿日期：2022-04-16

作者简介：余 悦(1994—)，女，临床药师，博士，从事临床药学和药物警戒研究。

通信作者：钟明康(1963—)，男，主任药师，博士生导师，从事临床药学和药物警戒研究。

E-mail：mkzhong_hs@126.com

并且目前市面上的疫苗对不断变化的病毒是否仍具有足够的防御力、接种后抗体能持续多久等问题尚无定论，人类亟需针对新冠病毒感染的高效治疗药物，以降低重症率和死亡率、促进患者康复、积极有效防治疫情[3]。

酶抑制剂和中和抗体药物是当前新冠病毒感染的主要治疗手段。近几个月来，由于新的奥密克戎变种来袭，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）接连对几款治疗新冠病毒感染的药物颁发了紧急使用授权，为全球疫情防治带来新希望，其中就包括已经附条件获批引进中国的口服抗病毒新药 Paxlovid［奈玛特韦（nirmatrelvir）片 / 利托那韦（ritonavir）片］。此外，美国 FDA 还紧急授权了另一款口服药莫那匹韦（molnupiravir，又称莫努匹韦）和最新靶向抗体药 bebtelovimab。美国国立卫生研究院（National Institutes of Health，NIH）新冠病毒肺炎诊疗指南中也对治疗药物的使用更新了相应推荐意见。而我国国家卫生健康委员会（以下简称“卫健委”）于 2022 年 3 月最新发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）》不仅列入了新引进的 Paxlovid，还纳入了我国首个自主知识产权的靶向抗体药 —— 安巴韦单抗（amubarvimab）/ 罗米司韦单抗（romlusevimab）注射液。本研究总结了与上述药品相关的国内外科研文献、新闻报道、临床试验数据等，对各个药品的背景及研发进展、作用机制、临床疗效等进行介绍，以期为未来抗新冠病毒药物的研发和临床使用探讨提供思路。

1　治疗靶点

潜在的新冠病毒治疗靶点主要有刺突蛋白（即 S 蛋白）阻断、血管紧张素转换酶 2（angiotensin-converting enzyme 2，ACE2）受体抑制、跨膜丝氨酸蛋白酶 2（transmembrane protease serine 2，TMPRS2）抑制以及病毒复制周期关键酶抑制[4]。目前，新冠病毒治疗药物的研发主要集中在 S 蛋白中和抗体和病毒复制周期关键酶抑制剂这两大方向。新冠病毒 S 蛋白与人体 ACE2 受体的极高亲和力为其带来强大的膜融合能力，使其更易进入宿主细胞，而 S 蛋白中和抗体能与病毒 S 蛋白在受体结合区域进行结合，阻断病毒利用 ACE2 受体与人体细胞融合的机会，从而阻断病毒进入细胞的途径[5]。而在病毒相关酶中，木瓜蛋白酶样半胱氨酸蛋白酶（papain-like protease，PLpro）、3C 样丝氨酸蛋白酶（3C-like protease，3CLpro）和 RNA 依赖的 RNA 聚合酶（RNA-dependent RNA polymerase，RdRp）均为重要靶点，参与病毒的复制转录，对这些靶点的抑制能较好地抑制病毒在人体内的活性[6—7]。

2　口服抗病毒药

2.1　Paxlovid

Paxlovid 是由美国辉瑞公司研发的口服奈玛特韦（PF-07321332，150 mg）/ 利托那韦（100 mg）复方制剂（图 1），推荐剂量为 2 片奈玛特韦（300 mg）和 1 片利托那韦（100 mg）同服，1 日 2 次，连用 5 d，12 岁及体质量 40 kg 以上轻中度新冠病毒肺炎患者可用，但中国目前仅批准用于成人患者[8—9]。其中，核心药物为奈玛特韦，它是一种结合力较强的 3CLpro 抑制剂，关于其结合模式等的计算分析已有报道[10]。3CLpro 负责裂解产生病毒存活复制所需要的结构蛋白，且结构高度保守，与人类蛋白酶同源性低，是应对新冠病毒变异株的重要靶点[11—12]。因此，奈玛特韦作为 3CLpro 抑制剂可有效阻断新冠病毒的 RNA 复制。利托那韦是经典的抗病毒药增效剂，常用于 HIV 治疗，本身对新冠病毒并无活性，主要通过对 CYP3A 酶的强效抑制来减缓奈玛特韦的代谢，从而提高后者血液浓度并延长药效[8,13]。OWEN 等详细描述了奈玛特韦的具体制备过程[14]，辉瑞公司也已对其化合物通式、类似物及制剂等在美国及国际上申请了专利（WO2021250648）保护[15]。

美国辉瑞公司于 2021 年 11 月 5 日公开了 Paxlovid 临床Ⅱ / Ⅲ期试验 EPIC-HR 的中期分析结果，并于 11 月 16 日向美国 FDA 递交了紧急使用授权申请。同年 12 月 16 和 22 日，Paxlovid 分别获得了欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）的使用建议和美国 FDA 的紧急使用授权；2022 年 1 月 18 日，Paxlovid 的体外试验结果发布，

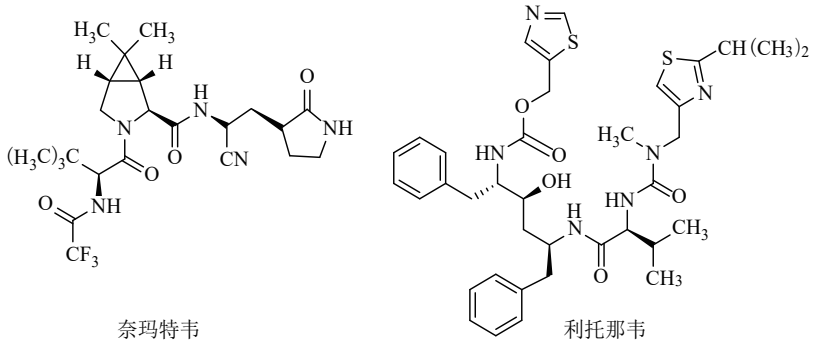


图 1 奈玛特韦和利托那韦的结构式

Fig.1 Structures of Nirmatrelvir and Ritonavir

力证其对新变种 Omicron 依然保持中和活性，并于 2022 年 2 月 11 日获得我国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）的附条件批准引进。2022 年 3 月 9 日，辉瑞宣布启动一项针对未成年患者的临床Ⅱ/Ⅲ期开放标签单臂试验（NCT05261139），以测试不同剂量 Paxlovid 在两组非住院青少年患者（6 ～ 17 岁，体质量≥ 40 kg 或为 20 ～ 40 kg）中的安全性和有效性，针对 6 岁以下患儿的临床试验也在计划中[16]。另外，辉瑞已于 3 月 3 日注册了 Paxlovid 粉剂（NCT05263921）和对比 4 种不同制剂的临床Ⅰ期试验（NCT05263895）以测试其生物利用度，预计于 5 月中下旬完成。

Paxlovid 此次获得紧急使用授权批准的证据主要来源于 EPIC-HR 的Ⅲ期临床研究（NCT04960202）[17]。该试验共纳入 2 246 名未接种疫苗的非住院并伴有高进展风险的成人患者，于确诊或起病 5 d 内完成入组，随机按 1 ∶ 1 分配到治疗组（奈玛特韦 300 mg/ 利托那韦 100 mg）或安慰剂组，主要终点为 28 d 内新冠病毒感染相关的住院率和死亡率。中期分析显示，起病 3 d 内治疗的患者因新冠病毒感染住院或死亡的风险较安慰剂组降低 89.1%（0.77% vs. 7.01%），且无患者死亡，相反安慰剂组出现 7 例死亡。试验最终结果显示 D28 时治疗组较安慰剂组因新冠病毒住院或死亡的风险降低 88.9%（0.72% vs. 6.53%），且 13 例死亡全部来自安慰剂组。次要终点分析中，起病 5 d 内治疗的患者群体 D28 时因新冠病毒住院或死亡的风险较安慰剂组下降 87.8%（0.77% vs. 6.31%），与起病 3 d 内治疗的患者结果接近；试验显示，在起病 3 d 内治疗的患者体内的病毒载量仅约为安慰剂组的 1/10。安全性方面，治疗组未见严重不良反应。

另一项临床Ⅱ/Ⅲ期试验 EPIC-SR（NCT05011513）主要针对低风险成人患者，其中期结果显示 Paxlovid 未达到自述连续 4 d 症状缓解这一主要终点，但进展为住院的风险较安慰剂组下降 70% 且无死亡例数，病毒载量也仅为安慰剂组的 1/10[18]。有关 Paxlovid 在新冠病毒住院危重患者中（RECOVERY 试验，NCT04381936）和暴露后预防（NCT05047601）的临床试验也正在进行中。

总体来说，Paxlovid 在不同风险的非住院患者中都展现出良好的病毒中和能力、临床疗效和安全性，但试验人群感染主要为德尔塔毒株。为应对新的奥密克戎变种，辉瑞于 2022 年 1 月 18 日宣布了 3 项体外试验结果，提示奈玛特韦对奥密克戎毒株的 3CLpro 蛋白依旧有较强的抑制作用：EC_{50} 为 16 nmol/L，IC_{50} 为 22 ～ 225 nmol/L，达到低纳摩尔级别，表明其对奥密克戎毒株的中和活性强[19]。

2.2 莫那匹韦

莫那匹韦（EIDD-2801/MK-4482，图 2）是由美国埃默里大学、美国 Ridgeback Biotherapeutics 公司和美国默沙东公司共同开发的一款口服前体药，商品名 Lagevrio，于 2021 年 11 月 4 日率先获得英国的上市批准，并于 2021 年 12 月 23 日紧随 Paxlovid 获得美国紧急使用授权，用于治疗轻中度

并伴高进展风险的成人患者，剂量为每次 4 粒（共 800 mg），日服 2 次，连续 5 d，在检测结果呈阳性并出现症状 5 d 内尽快服用 [20]。莫那匹韦的作用机制为靶向病毒 RNA 复制、转录所必需的 RdRP，药物进入人体后在血浆中水解为 β-D-N_4- 羟基胞苷（EIDD-1931，NHC），并进一步在细胞内磷酸化，形成活性物 NHC-TP（EIDD-1931-5'- 三磷酸盐），而 NHC-TP 会被病毒的 RdRp 认作底物合成嵌入新的 RNA 中，但不会就此终止 RNA 复制，而是引发“致死突变”使得该条 RNA 无法进一步合成病毒 [21—24]。详见图 3。

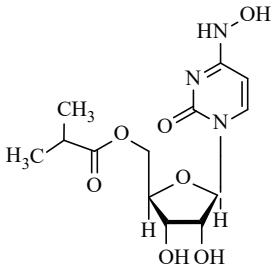


图 2　莫那匹韦的结构式

Fig.2　Structure of Molnupiravir

早在 2013 年，研发团队就发现 NHC 对多种 RNA 病毒具有抑制作用，并在 2018 年成功研发其前体莫那匹韦，克服了 NHC 生物利用度低的问题；随着 2019 新冠病毒肺炎疫情到来，莫那匹韦的研发重点从抗流感转向抗新冠病毒 [25]。与此同时，其合成路线经过几次优化，产量逐步提高，在多国拥有不同路线的专利许可 [26—28]。终于，其临床Ⅲ期试验 MOVe-OUT（NCT04575597）的中期分析结果得到英国药品监管机构的肯定，于 2021 年 11 月获批成为全球首个新冠口服药 [29]。而随着 MOVe-OUT 试验的完整结果出炉，美国 FDA 也宣布莫那匹韦获得了紧急使用授权。

MOVe-OUT 试验最终共纳入了 1 433 名轻中症非住院并伴有进展风险的成人患者，起病 5 d 内入组，以 1 ∶ 1 随机分配到治疗组和安慰剂组。其中期结果（762 名受试者）显示治疗组 D29 的全因住院或死亡率较安慰剂组低 6.8%（7.3% vs. 14.1%，P=0.001），试验最终结果差距缩小为 3%，治疗组为 6.8%，安慰剂组为 9.7%；治疗组有 1 例死亡，安慰剂组 9 例，两组不良反应发生率均约 30% [30]。不过，后续病毒学分析发现莫那匹韦对病毒的清除速率较高，服药后 D3 治疗组阳性率为 0（0/92），安慰剂组仍有 20.8%（20/96）[31]。另一项临床Ⅲ期试验 MOVe-AHEAD（NCT04939428）旨在验证莫那匹韦对于暴露后预防的有效性及安全性，此次新的病毒学结果或许已经预示着好消息。有关莫那匹韦对重症住院患者的疗效也在研究中（RECOVERY 试验，NCT04381936）。

对于新的奥密克戎变种，体外试验显示莫那匹韦在浓度 1 μmol/L 时即可中和 70.4%的奥密克戎毒株（P=0.004 3），浓度 10 μmol/L 即达到完全中和，且针对奥密克戎变种的 IC_{50} 为 0.755 6 μmol/L，展现出不错的潜力 [32]。

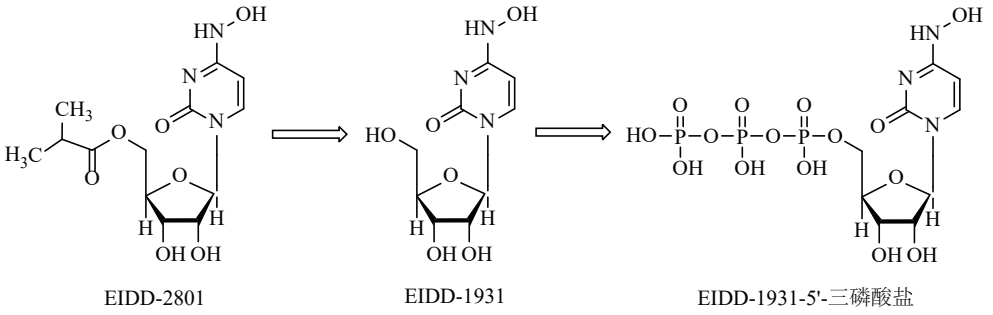


图 3　莫那匹韦及其活性代谢产物 [24]

Fig.3　Molnupiravir and Its Active Metabolites[24]

3 S 蛋白中和抗体

3.1 Bebtelovimab(LY-CoV1404)

2022 年 2 月 11 日，美国 FDA 授予美国礼来公司新单克隆抗体药 bebtelovimab 紧急使用授权，并表示该抗体对新的奥密克戎变种依然有效。该抗体药被授权用于轻中度并有风险发展为重度的成人及儿童（≥ 12 岁，体质量≥ 40 kg）患者，在检测结果呈阳性并出现症状 7 d 内尽快使用，推荐剂量为单次 175 mg，30 s 以上缓慢静脉注射[33]。

Bebtelovimab 是加拿大 AbCellera 公司与美国礼来公司合作开发的第二个新冠病毒靶向抗体，通过与 S 蛋白结合来阻断病毒细胞融合，其在 S 蛋白上的结合表位并不在关键变异点，结构保守稳定（图 4，红字标出区域为奥密克戎变异株关键变异位点，绿字标出区域为 bebtelovimab 的抗原结合片段即 Fab 段，可见 bebtelovimab 与奥密克戎毒株的结合位点并不在关键变异点上），且亲和力高[34]；其他有关合成、筛选、结构及动力学特征等信息均已有文献公开报道[35—36]。此次紧急使用授权批准主要基于临床试验 BLAZE-4（NCT04634409）的Ⅱ期试验结果。BLAZE-4 于 2020 年 11 月启动，由礼来发起，与 AbCellera、上海君实、GSK、Vir 生物联合进行多项抗体单用或联用试验，其中就包括 bebtelovimab 175 mg 单用或与 bamlanivimab 700 mg/etesevimab 1 400 mg 联用的三抗体疗法。Bebtelovimab 相关的 3 个队列共纳入 706 名轻中度非住院患者，按年龄、进展风险划分，所有患者均在检测确诊后 3 d 内入组[33]。

队列 1 共纳入 380 名未接种疫苗的低进展风险成人患者，按 1 ∶ 1 ∶ 1 随机分配到 bebtelovimab 单用、三抗体联用、安慰剂组。结果显示，D7 持续高病毒载量（主要终点）的患者比例为 bebtelovimab 单用组 14%（P=0.147），三抗体联用组 13%（P=0.098），安慰剂组 21%，差异无统计学意义；安慰剂组达到持续症状缓解的中位时间为 8 d，而 bebtelovimab 单用组和三抗体联用组依次为 6 d（P=0.003）和 7 d（P=0.289），可见 bebtelovimab 单用可显著缩短康复时长，差异具有统计学意义。三组患者进展为住院或死亡的比例均 <3%。

队列 2 为开放标签，共纳入 150 名高风险患者（包括 2 名青少年），按 2 ∶ 1 随机分配到 bebtelovimab 单用组或三抗体联用组，两组 D29 的住院率或死亡率接近（单用组 3%，联用组 4%），单用组持续缓解的中位时间为 7 d。

队列 3 为单臂开放标签，共纳入 176 名高风险患者（包括 2 名青少年）接受三抗体联用疗法，D29 住院率为 1.7%，无患者死亡，持续缓解的中位时间为 8 d。可见，高风险患者中 bebtelovimab 单用的安全性和临床效果与三抗体联用相似，且 bebtelovimab 与 bamlanivimab/etesevimab 的作用机制相仿，不错的Ⅲ期临床数据间接反映出 bebtelovimab 单用的临床潜力，等待更大样本量的高质量临床Ⅲ期安慰剂对照研究证实其有效性。

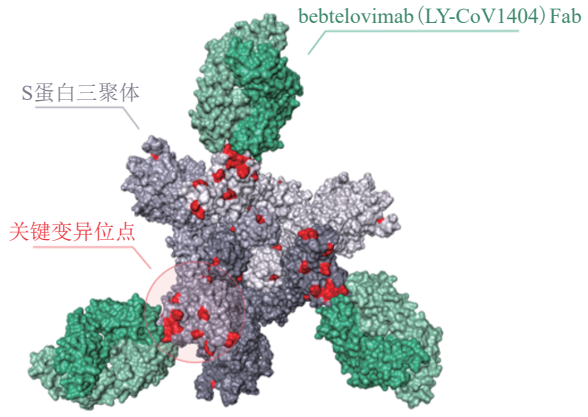


图 4 新冠病毒奥密克戎变异株与 bebtelovimab 的复合物结构俯视图[34]

Fig.4 Top View of the Complex Structure of SARS-CoV-2 Omicron Variant and Bebtelovimab[34]

尽管上述临床试验在奥密克戎毒株流行前就已完成，但体外假病毒和真病毒试验均显示 bebtelovimab 对奥密克戎及各子变异株具有完全中和活性，效力也是礼来上一款抗体 bamlanivimab 的 2 ～ 3 倍，并且很可能对未来新变异株仍然保持活性，而 bamlanivimab/etesevimab 对奥密克戎变异株已失去中和活性[36—37]。由于证据支持 bebtelovimab 单用在轻中度患者中的安全性和有效性，FDA 批准

了紧急使用授权并采纳其对新毒株有效的证明，成为目前唯一可以完全中和奥密克戎变异株的抗体药。美国政府已向礼来公司下了“大订单”，需于3月31日前交付60万剂，并可选择在7月31日前交付额外50万剂。

3.2 安巴韦单抗/罗米司韦单抗

安巴韦单抗（BRII-196）/罗米司韦单抗（BRII-198）由清华大学、深圳市第三人民医院、腾盛博药合作研发，是我国首个自主知识产权靶向新冠病毒中和抗体联合治疗药物，于2021年12月8日获得NMPA应急批准，用于轻至普通型且伴有高进展风险的成人及青少年（12～17岁，体质量≥40 kg）新冠病毒肺炎患者的治疗，剂量为两药分别1 000 mg静脉序贯滴注，不高于4 ml/min[38]。

安巴韦单抗与罗米司韦单抗的作用机制均为与S蛋白结合从而阻断病毒的细胞融合，但二者的结合表位并不重叠。安巴韦单抗的前身P2C-1F11对病毒的中和性较强，且结合表位和角度与ACE2受体一致，相当于占据了ACE2受体与S蛋白结合的机会，同时还能够促使S蛋白上的S1亚基脱落，通过双重手段阻断病毒进入细胞。罗米司韦单抗（前身P2B-1G5）的结合表位与安巴韦单抗不同，不与ACE2重合，二者联合的“抗体鸡尾酒”疗法从不同角度保障了药物对病毒的中和活性，降低了病毒变异后产生耐药或免疫逃逸的风险，可能提高对抗未来出现的变异株的治疗效率。研发团队已将P2C-1F11等抗体的结构及生产、改良和动力学数据等信息公开发表[39—43]。

2020年12月，安巴韦单抗/罗米司韦单抗被纳入美国NIH主办的一项随机双盲Ⅱ/Ⅲ期临床试验ACTIV-2（NCT04518410）中，以评估该联合疗法对有症状的非住院且伴有高进展风险的成人患者的安全性和有效性。试验共纳入837例患者，以1∶1随机分配到治疗组或安慰剂组。2021年10月4日公布的中期分析结果显示，联合疗法组较安慰剂组使患者的住院及死亡复合终点降低78%；治疗组和安慰剂组患者的住院或死亡率为2%和11%，治疗组28 d内无死亡，安慰剂组8例死亡。安全性方面，治疗组未见严重不良反应，3级或以上的不良事件率为3.8%，而安慰剂组有13.4%。2021年12月5日的最终分析数据表明，治疗组患者相较于安慰剂组的住院及死亡风险降低了80%，且28 d内无死亡，而安慰剂组有9例死亡[40]。不过，另一项临床Ⅲ期试验ACTIV-3（NCT04501978）结果显示安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法对重症住院患者的保护率与安慰剂组并无显著差异，表明该疗法在早期治疗中发挥的作用更大[44]。基于以上结果，NMPA应急批准了安巴韦单抗/罗米司韦单抗应用于轻至普通型且伴有进展风险的成年患者，并附条件批准其在青少年中的应用，等待进一步在未成年患者中应用的有效性和安全性数据。

体外假病毒试验显示安巴韦单抗对奥密克戎毒株的中和能力有所下降，但罗米司韦单抗依然保持中和活性[45—46]，再次证明二者在机制和作用上的强互补性，保证了联合疗法对病毒变异的耐受性以及中和能力。

4 讨论与展望

突如其来的新冠病毒肺炎疫情给各国医疗卫生系统带来巨大冲击，疫情初期短时间暴发的大量重症患者没有针对性特效药治疗。病毒不断迅速变异使得部分疫苗效果大打折扣，加之疫苗本身的低温运输、保存方面的要求，部分国家或地区仍无法获得足够的疫苗，疫苗接种率有待提高。因此，新冠病毒的药物治疗手段仍然不可或缺，以使不幸感染的患者减少进展为重症的风险，减轻患者及社会的医疗负担。

奥密克戎毒株是目前全球主要流行株，许多早前尝试的治疗药物逐渐被证实对其无效。本研究中总结的4款新冠特效药对于奥密克戎变种均有中和能力，其中Paxlovid被中美两国的新冠病毒肺炎诊疗指南同时推荐为一线抗病毒治疗药物[47]，足以说明其良好的临床效果和治疗收益。Paxlovid作为我国引进的首款口服新冠治疗药物，目前主要用于高风险的轻中症患者，降低住院或死亡风险。口服给药减少了患者静脉注射用药所需消耗的医疗资源和时间成本、提高了患者用药的便利性、减少静脉

注射带来的其他感染风险，也为之后常态服药的需求奠定了基础。未来若能常态化服药，可大大方便广大轻中症患者的治疗、避免患者进展为重症、减轻医院的收治压力、减少医疗资源的挤兑。国内引进 Paxlovid 后随即将其纳入国家医保报销目录，解决了患者的可负担性问题。

从数据上来看，另一款口服药莫那匹韦的临床有效性、不良反应率甚至对奥密克戎毒株中和结果都劣于 Paxlovid，美国 NIH 的新冠病毒肺炎诊疗指南也以有效性不如一线推荐药物为由将其列为替代疗法。莫那匹韦不经肝肾代谢，肝肾功能不足或有药物相互作用的患者适用，但临床前动物试验表明它可能影响骨骼及软骨的生长发育，所以不建议孕妇、哺乳期妇女及未成年患者使用 [20,24]。不过，莫那匹韦能够在 3 d 内将病毒清零，或许是辅助暴露后预防感染或传染给他人的有效手段。

由于 bebtelovimab 目前临床证据有限，NIH 指南暂将其列为替代疗法，作为首选药物效果不理想或不适用情况下的补充。随着美国 FDA 于 2022 年 2 月宣布 bebtelovimab 对奥密克戎毒株有效，而 4 月又宣布另一款抗体药 sotrovimab 无效并收回紧急使用授权后 [48—49]，NIH 于 4 月 8 日更新指南，取消了对 sotrovimab 的使用推荐 [47]。若Ⅲ期临床结果理想，bebtelovimab 有可能替代 sotrovimab 原来的位置进入推荐用药行列。安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗注射液在我国最新版新冠病毒肺炎治疗指南中也是位居 Paxlovid 之后，是指南上唯一的抗体药。不同的是，安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗有在中国患者人群使用的临床经验 [50]，或许更能反映在我国人群中的临床效果，同时该药品已纳入医保并且我国拥有自主知识产权，对患者用药和供应都能起到更好的保障作用。

对比而言，Paxlovid 作为口服药，并且是包含利托那韦这款强效 CYP3A 酶抑制剂的口服药，肝肾功能及药物相互作用等方面应比注射抗体药在实际使用上要多一些考量。严重肝肾损伤、有不可避免的 CYP3A 酶药物相互作用以及有吞咽困难或依从性差的患者，都需要考虑调整剂量或改用莫那匹韦及注射类药品。不过值得期待的是，美国辉瑞公司正在准备开展 Paxlovid 粉剂及其他剂型的临床研究，一旦成功问世便能造福吞咽困难等特殊人群，改善患者服药的便利性，让更多人群能用上特效药。此外，Paxlovid 在青少年和低龄儿童患者中的临床试验也正在筹备中，未来将会有更多未成年人用药的临床证据支持决策。莫那匹韦则可作为成人肝肾问题下 Paxlovid 的替代疗法，且可能辅助加快“转阴”，降低病毒传播机会。两款口服药都在进行住院患者及暴露后预防的临床试验，莫那匹韦需要通过新的临床证据扩充紧急使用授权范围，提高在指南中的推荐地位。相较于 Paxlovid，bebtelovimab 和安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗在各个维度，尤其是有效性、适宜性和可及性方面，暂时不占优势，但仍是两款口服药的有效补充。

随着 2022 年 4 月新变种 XE、XD 和 XF 首次在英国被发现 [51]，全球流行病株或将迎来新一波更迭，现有的疫苗和治疗药物是否还能抵挡住这一轮攻击还是未知数。尽管目前来看这些新变株相当于奥密克戎毒株的混合衍生品种，与其有很大相似度，但鉴于新变种的传播更加迅速，现有治疗药物需要加紧开展有效性试验，及时对药品做出相应调整，以充分应对新的变异株。本研究提到的 4 种药物都扛住了奥密克戎变异株的考验，希望尽快进行新的病毒试验证明其对 XE 等新变种的有效性。上述药品中，安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗对重症住院人群效果不明显，其他 3 款药品的效果仍有待研究，因而针对重症患者的药物治疗依然缺乏，在发展疫苗和针对轻中症人群药物的同时，也期待有针对重症人群的特效药出现。同时，希望更多药品能补充儿童的临床试验数据及特殊人群（如孕产妇等）中使用的真实世界数据，为更多人群中的药物使用提供参考。

在一众治疗药物中，中成药和中药方剂也在临床应用中验证了其抗击新冠病毒的作用和价值。除了在疫情初期广泛应用的连花清瘟外，卫健委新版诊疗方案中还推荐了清肺排毒汤（颗粒）等经研究证实临床有效的方剂，并根据病程不同、患者个人体质不同、

临床表征不同进行定制化处方及针灸治疗，在重型和危重型患者中还用中药注射剂有效促愈，系统全面地展现了中医药辨证施治的优势。

抗击新冠病毒是一场持久战，疫苗预防依旧是大部分人抵抗新冠病毒感染的最有力手段，但治疗药物能预防轻症转为重症、减少医疗挤兑，为将来的疫情防控常态化铺平道路，是控制新冠病毒感染必不可少的重要环节。

参考文献：

[1] KANNAN S, SHAIK S A P, SHEEZA A. Omicron (B.1.1.529) - variant of concern - molecular profile and epidemiology: a mini review [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, **25**(24): 8019-8022.

[2] WHO. WHO coronavirus(COVID-19) dashboard [EB/OL]. (2022-04-09)[2022-04-09]. https://covid19.who.int/.

[3] WHO. WHO living guideline: therapeutics and COVID-19 [EB/OL]. (2022-03-03)[2022-03-30]. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2.

[4] MURALIDAR S, AMBI S V, SEKARAN S, *et al*. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2 [J]. *Biochimie*, 2020, **179**: 85-100.

[5] 李沛霖, 刘海英. SARS-CoV-2入侵细胞相关分子结构与机制的研究进展[J]. 生命科学, 2021, **33**(3): 337-345.

[6] 张林丽, 刘　莉. 新型冠状病毒肺炎药物进展[J]. 海峡药学, 2021, **33**(1): 119-122.

[7] 戚文涛, 鞠　翰, 侯凌欣, 等. 新型冠状病毒检测以及相关药物研发中的基础药学知识[J]. 大学化学, 2020, **35**(12): 21-28.

[8] FDA. Fact sheet for healthcare providers:emergency use authorization for Paxlovid™ [EB/OL]. (2022-03-18)[2022-04-02]. https://www.fda.gov/media/155050/download.

[9] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急附条件批准辉瑞公司新冠病毒治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片组合包装进口注册[EB/OL]. (2022-02-12)[2022-04-02]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/yqyjzxd/yqyjxd/20220212085753142.html.

[10] RAMOS-GUZMÁN C A, RUIZ-PERNÍA J J, TUÑÓN I. Computational simulations on the binding and reactivity of a nitrile inhibitor of the SARS-CoV-2 main protease [J]. *Chem Commun*, 2021, **57**(72): 9096-9099.

[11] AHMAD B, BATOOL M, AIN Q U, *et al*. Exploring the binding mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 protease inhibitor through molecular dynamics and binding free energy simulations [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(17): 9124.

[12] 陈本川. 治疗新型冠病毒肺炎新药—奈玛特韦(nirmatrelvir)片与利托那韦片组合用药Paxlovid®[J]. 医药导报, 2022-03-17(知网网络首发).

[13] HULL M W, MONTANER J S G. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy [J]. *Ann Med*, 2011, **43**(5): 375-388.

[14] OWEN D R, ALLERTON C M N, ANDERSON A S, *et al*. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19 [J]. *Science*, 2021, **374**(6575): 1586-1593.

[15] CHIA C S B. Novel nitrile peptidomimetics for treating COVID-19 [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2022, **13**(3): 330-331.

[16] Pfizer. Pfizer initiates phase 2/3 study of novel COVID-19 oral treatment in pediatric participants [EB/OL]. (2022-03-09)[2022-04-05]. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-initiates-phase-23-study-novel-covid-19-oral.

[17] HAMMOND J, LEISTER-TEBBE H, GARDNER A, *et al*. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2022, **386**: 1397-1408.

[18] Pfizer. 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)[2022-04-05]. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results.

[19] Pfizer. Pfizer shares *in vitro* efficacy of novel COVID-19 oral treatment against Omicron variant [EB/OL]. (2022-01-18)[2022-04-05]. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-vitro-efficacy-novel-covid-19-oral-treatment.

[20] FDA. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for LAGEVRIO™(molnupiravir) capsules

[EB/OL]. (2022-03-30)[2022-04-08]. https://www.fda.gov/media/155054/download.

[21] GOSTINI M L, PRUIJSSERS A J, CHAPPELL J D, *et al*. Small-molecule antiviral β-D-N_4-hydroxycytidine inhibits a proofreading-intact coronavirus with a high genetic barrier to resistance [J]. *J Virol*, 2019, **93**(24): e0134-19.

[22] GORDON C J, TCHESNOKOV E P, SCHINAZI R F, *et al*. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template [J]. *J Biol Chem*, 2021, **297**(1): 100770.

[23] 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.

[24] PAINTER W P, HOLMAN W, BUSH J A, *et al*. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, **65**(5): e02428-20.

[25] PAINTER G R, NATCHUS M G, COHEN O, *et al*. Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19 [J]. *Curr Opin Virol*, 2021, **50**: 17-22.

[26] FIER P S, XU Y, POIRIER M, *et al*. Development of a robust manufacturing route for molnupiravir, an antiviral for the treatment of COVID-19 [J]. *Org Process Res Dev*, 2021, **25**(12): 2806-2815.

[27] IMRAN M, KUMAR ARORA M, ASDAQ S M B, *et al*. Discovery, development, and patent trends on molnupiravir: a prospective oral treatment for COVID-19 [J]. *Molecules*, 2021, **26**(19): 5795.

[28] STEINER A, ZNIDAR D, ÖTVÖS S B, *et al*. A high-yielding synthesis of EIDD-2801 from uridine [J]. *Eur J Org Chem*, 2020, **2020**(43): 6736-6739.

[29] Merck. Merck and Ridgeback's molnupiravir, an oral COVID-19 antiviral medicine, receives first authorization in the world [EB/OL]. (2021-11-04)[2022-04-09]. https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-molnupiravir-an-oral-covid-19-antiviral-medicine-receives-first-authorization-in-the-world/.

[30] JAYK BERNAL A, GOMES DA SILVA M M, MUSUNGAIE D B, *et al*. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients [J]. *N Engl J Med*, 2022, **386**(6): 509-520.

[31] Merck. Merck and Ridgeback to present data demonstrating that treatment with LAGEVRIO™(molnupiravir) was associated with more rapid elimination of infectious SARS-CoV-2 than placebo [EB/OL]. (2022-04-01)[2022-04-09]. https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-to-present-data-demonstrating-that-treatment-with-lagevrio-molnupiravir-was-associated-with-more-rapid-elimination-of-infectious-sars-cov-2-than-placebo/.

[32] LI P, WANG Y, LAVRIJSEN M, *et al*. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination [J]. *Cell Res*, 2022, **32**(3): 322-324.

[33] FDA. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for bebtelovimab [EB/OL]. (2022-03-30)[2022-04-02]. https://www.fda.gov/media/156152/download.

[34] AbCellera. AbCellera-discovered antibody, bebtelovimab, receives U. S. FDA emergency use authorization for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 [EB/OL]. (2022-02-11)[2022-04-03]. https://www.abcellera.com/news/bebtelovimab-receives-eua.

[35] JONES B E, BROWN-AUGSBURGER P L, CORBETT K S, *et al*. The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates [J]. *Sci Transl Med*, 2021, **13**(593): eabf1906.

[36] WESTENDORF K, ŽENTELIS S, WANG L, *et al*. LY-CoV1404(bebtelovimab) potently neutralizes SARS-CoV-2 variants [J]. *Cell Rep*, 2022, **39**(7): 110812.

[37] IKETANI S, LIU L, GUO Y, *et al*. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages [J]. *Nature*, 2022, **604**(7906): 553-556.

[38] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[EB/OL]. (2022-03-14)[2022-04-02]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/15/5679257/files/49854a49c7004f4ea9e622f3f2c568d8.pdf.

[39] GE J, WANG R, JU B, *et al*. Antibody neutralization of SARS-CoV-2 through ACE2 receptor mimicry [J]. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 250.

[40] 单思思, 王若珂, 张 绮, 等. 安巴韦单抗注射液(BRⅡ-196)及罗米司韦单抗注射液(BRⅡ-198)——中国首个自主知识产权新冠病毒中和抗体联合治疗药物[J]. 中国医

药导刊, 2022, **24**(1): 2-8.

[41] SHRESTHA L B, TEDLA N, BULL R A. Broadly-neutralizing antibodies against emerging SARS-COV-2 variants [J]. *Front Immunol*, 2021, **12**: 752003.

[42] WANG R, ZHANG Q, GE J, *et al*. Analysis of SARS-CoV-2 variant mutations reveals neutralization escape mechanisms and the ability to use ACE2 receptors from additional species [J]. *Immunity*, 2021, **54**(7): 1611-1621.

[43] JU B, ZHANG Q, GE J, *et al*. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection [J]. *Nature*, 2020, **584**(7819): 115-119.

[44] SELF W H, SANDKOVSKY U, REILLY C S, *et al*. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRⅡ-196 plus BRⅡ-198, for adults hospitalised with COVID-19(TICO): a randomised controlled trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, **S1473-3099**(21): 751-759.

[45] LIU L, IKETANI S, GUO Y, *et al*. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2 [J]. *Nature*, 2022, **602**(7898): 676-681.

[46] LUSVARGHI S, POLLETT S D, NEERUKONDA S N, *et al*. SARS-CoV-2 BA. 1 variant is neutralized by vaccine booster-elicited serum, but evades most convalescent serum and therapeutic antibodies [J]. *Sci Transl Med*, 2022, **14**(645): eabn8543.

[47] NIH. Coronavirus disease 2019(COVID-19) treatment guidelines [EB/OL]. (2022-04-08)[2022-04-09]. https://www. covid19treatmentguidelines. nih. gov/.

[48] FDA. Coronavirus(COVID-19) update: FDA authorizes new monoclonal antibody for treatment of COVID-19 that retains activity against Omicron variant [EB/OL]. (2022-02-11)[2022-04-09]. https://www. fda. gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-monoclonal-antibody-treatment-covid-19-retains.

[49] FDA. FDA updates sotrovimab emergency use authorization [EB/OL]. (2022-04-05)[2022-04-09]. https://www. fda. gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization?msclkid=40021cb7af1411ec86413f9a1bc7c7a2.

[50] 冯　昭. 让新冠终结在春光里——揭秘首款国产抗新冠特效药诞生的故事[J]. 中国品牌, 2022, (1): 54-61.

[51] NBC. XE variant: what to know about the new hybrid strain first identified in UK [EB/OL]. (2022-04-04)[2022-04-06]. https://www. nbcchicago. com/news/local/xe-variant-what-to-know-about-the-new-hybrid-strain-first-identified-in-uk/2798743/?msclkid=b56a15e5b5b411ecb526d1760ba937a3.