抗击新型冠状病毒肺炎的药物和治疗方案的阶段性研究进展

邢颖¹, 刘文彬^{2*}

1. 中国科学院科技战略咨询研究院, 北京 100190;

2. 中国科学院生态环境研究中心, 北京 100085

* 联系人, E-mail: liuwb@rcees.ac.cn

2020-02-28 收稿, 2020-04-02 修回, 2020-04-02 接受, 2020-04-03 网络版发表

中国科学院生态环境研究中心城市与区域生态国家重点实验室开放基金(SKLU2018-2-3)资助

摘要 2019年底, 新型冠状病毒突然肆虐, 给我国乃至世界带来严峻的公共卫生危机. 寻找能够对抗新型冠状病毒及其引起的肺炎等相关疾病的适用药物及治疗方案成为当务之急. 基于以往治疗类似疾病的认识和经验, 研究人员在最短时间提出了上百种可能的候选药物. 目前已经提出并进入临床试验的几类药物包括核苷类似物、蛋白酶抑制剂、其他化学小分子药物、生物制剂等. 结合传统中医药辨证治疗的中西医结合疗法展现了很好的治疗效果. 研究人员正在对这些在研药物的临床效果、剂量、适应性及毒副作用开展进一步的研究验证. 本文对截至2020年2月16日的医学论文数据库信息及网络资料进行了梳理, 对一个月来科研人员、制药行业、临床医生提出的潜在药物和治疗方法进行了综述, 希望为抗击新型冠状病毒提供参考.

关键词 2019-nCoV, COVID-19, 新型冠状病毒, 药物研发, 临床试验

2019年12月以来, 新型冠状病毒(简称新冠病毒)肺炎突然暴发, 并在全国乃至全球快速传播, 成为世界卫生组织的国际突发公共卫生事件. 截至2020年2月16日, 全球累计确诊新冠病毒病人69288人, 死亡1670人. 为了在短时间内找到可用于治疗新冠病毒的有效药物或疫苗, 中外科学家和医生全力以赴开展了新冠病毒的病毒结构、致病机制及流行病学研究. 一边研究, 一边治疗, 探索可以治疗新冠病毒的有效药物和治疗方案. 本文系统检索了截至2020年2月16日PubMed(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)等医学数据库的相关论文及已注册的临床试验数据库等资料, 查阅了*Lancet*、*Nature*、*N Eng J Med*等期刊、预印本平台、中文医学期刊及媒体和机构网站上发表的论文和研发信息, 综合网络及权威媒体等信息, 对科研人员、制药行业、临

床医生提出的潜在药物和治疗方法进行了综述, 希望为抗击新冠病毒提供参考.

1 新冠病毒药物开发的策略

新冠病毒药物的开发有多种策略. 中日友好医院^[1]、复旦大学^[2]、中南大学和比利时鲁汶大学^[3]、美国德州农工大学^[4]、上海交通大学^[5]等机构的学者提出了几个主要方向: 测试现有已批准或在研的抗病毒药物, 在现有化合物库中筛选候选药物, 开发新的特异性抗病毒药物以及通过大数据及人工智能方法筛选^[6]等.

截至2020年2月16日, 研究人员根据新型冠状病毒的致病机制、可能靶点, 利用多种药物筛选方法和药物库, 已经提出了上百种候选药物. 1月25日, 中国科学

引用格式: 邢颖, 刘文彬. 抗击新型冠状病毒肺炎的药物和治疗方案的阶段性研究进展. 科学通报, 2020, 65: 2326–2333

Xing Y, Liu W B. Recent research for COVID-19 drugs and therapies (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 2326–2333, doi: 10.1360/TB-2020-0194

院上海药物研究所和上海科技大学发布消息,利用虚拟筛选和酶学测试相结合的策略发现了30种可能对新冠病毒有治疗作用的药物、活性天然产物和中药(中国科学院上海药物研究所网站, http://www.simm.ac.cn/xwzx/kydt/202001/t20200125_5494417.html)。中南大学和鲁汶大学的研究团队系统梳理提出了50多种针对病毒靶点和宿主的候选药物和已有的潜在药物^[4]。北京大学(<https://hea.china.com/article/20200201/home0129458520.html>)、英国BenevolentAI公司和英国伦敦帝国理工学院^[7]的研究团队分别利用人工智能技术筛选出潜在的候选药物。

由于新药的研发往往需要数月乃至数年的时间。鉴于新冠病毒疫情暴发的紧迫性,已批准的“老药”或已获得一定临床数据的在研药物,由于其安全性可能已得到验证,只需临床验证对新冠病毒的有效性,可大大缩短开发时间,成为药物学家重点关注的对象。科学家提出应充分借鉴过去应对另外两种相似的冠状病毒,即严重急性呼吸道综合征(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)、中东呼吸综合征(Middle East Respiratory Syndrome, MERS)积累的治疗经验,重点关注那些已批准或处于开发流程的已有抗病毒药,如治疗艾滋病(human immunodeficiency virus, HIV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis virus C, HCV)和流感的药物,判断是否可能用于新冠病毒的治疗,以尽快供临床使用。德国美因茨大学和英国伦敦大学学院的研究团队2月5日在*Lancet*上发表的论文建议,利用一系列现有的针对宿主的药物和疗法用于治疗新冠病毒感染^[8]。

2 主要的候选药物类别

药物种类包括核苷类似物、蛋白酶抑制剂、生物制剂、小分子药物、传统中药等,可针对的靶标包括靶向病毒、靶向宿主等。目前所提出的候选药物均处于理论研究、体外细胞试验、动物实验及临床试验的不同阶段,在新冠病毒肺炎患者中的疗效和安全性有待进一步临床试验证实。基于最近刊发的论文信息,有较大应用前景的药物如下。

2.1 核苷类似物

研究报道的可阻断病毒RNA链合成的核苷类似物包括已批准的抗流感药法匹拉韦(Favipiravir)、治疗丙肝病毒和呼吸道合胞病毒的利巴韦林(Ribavirin)、在

研的瑞德西韦又称伦地西韦(Remdesivir)与加利司韦(Galidesivir)^[3]。其他的核苷类似物药物研究也正在推进。

研究发现,美国吉利德公司开发的核苷类广谱抗病毒药物瑞德西韦对人感染冠状病毒具有很强的体外抗病毒活性,但是其针对新冠病毒感染患者的疗效和安全性仍在临床研究中。*N Eng J Med*近期发表了美国一例新冠病毒感染患者应用瑞德西韦治愈的报道^[9],使其成为关注焦点。中日友好医院^[1]、美国德州农工大学^[4]等机构的研究人员推荐其为具有较大应用潜力的药物。中国科学院武汉病毒研究所和军事医学科学院毒物药物研究所2月4日发表在*Cell Res*上的一项合作研究发现,瑞德西韦在体外控制新冠病毒感染非常有效,体外细胞试验显示半数有效浓度(EC₅₀)(药物安全性指标,指引起50%个体有效的药物浓度,EC₅₀越低,说明药物的活性越高)为0.77 μmol^[10]。*Proc Natl Acad USA*最新的一篇论文认为,瑞德西韦可以有效预防并治疗恒河猴的MERS-CoV感染^[11]。Sheahan等人^[12]在小鼠体内实验中比较了瑞德西韦联合β干扰素和洛匹那韦/利托那韦(Lopinavir/Ritonavir)联合β干扰素对MERS-CoV的抑制效果。结果表明,瑞德西韦联合β干扰素的预防性和治疗性使用均可改善小鼠肺功能,减少肺病毒载量及严重的肺部病理改变。目前瑞德西韦于2月初开展了两项三期临床试验,预计试验的数据收集将在4月结束。2月7日,湖北省医疗救治组专家组组长、华中科技大学同济医院呼吸与危重症医学科主任赵建平在湖北省新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作例行新闻发布会上表示,瑞德西韦临床使用暂无明显的不良反应。

利巴韦林又名病毒唑,是美国艾欣制药公司研发的广谱抗病毒药物。法匹拉韦是由日本富山化学公司开发的广谱抗病毒药物,作为流感药目前刚刚在我国上市。二者与瑞德西韦一样,是RNA依赖的RNA聚合酶(RdRp)抑制剂,可通过抑制病毒RNA合成而发挥抗病毒作用^[13]。利巴韦林曾被用于探索在SARS^[14]和MERS临床治疗中的效果,并被研究人员推荐用于MERS的临床治疗^[15]。在埃博拉病毒暴发期间的一项非随机临床试验表明,法匹拉韦对高或中度病毒载量的患者有一定疗效^[16]。利巴韦林和法匹拉韦也都已经进入了针对新冠病毒的临床试验。

2.2 蛋白酶抑制剂

可能用于新冠病毒感染治疗的蛋白酶抑制剂包括

已批准用于艾滋病治疗的药物洛匹那韦/利托那韦(Lopinavir/Ritonavir)(即克力芝Kaletra)和达芦那韦/考比司他(Darunavir/Cobicistat)(即普泽力Prezcobix)、被用于治疗酒精依赖的药物双硫仑(Disulfiram)等^[3]。

泰国医生2月3日在生物学科普杂志《科学家》(*The Scientist*)上报导了利用流感药物奥司他韦和洛匹那韦/利托那韦大剂量的联用,有可能对新冠病毒重症病例有一定疗效^[17]。中山大学医学院的研究团队在一篇发表在预印本网站*BioRxiv*上的论文报道了通过同源模建构建了新型冠状病毒的两种蛋白酶——冠状病毒内肽酶C30和类木瓜蛋白酶的结构模型,发现克力芝对武汉肺炎的治疗作用可能主要是由于利托那韦对冠状病毒内肽酶C30具有抑制作用^[18]。韩国研究人员报道了韩国第三例感染患者使用克力芝治疗取得了较好效果^[19]。国家卫生与健康委员会《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第2版)》也提出可以尝试干扰素和克力芝联用的治疗方法(<http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/09/5476407/files/765d1e65b7d1443081053c29ad37fb07.pdf>)。但研究人员对克力芝的效果和毒副作用还没有取得一致意见。李兰娟院士团队2月4日宣布,艾滋病治疗药物普泽力在体外细胞实验中对新冠病毒有明显的抑制作用,建议列入国家卫生与健康委员会《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第6版)》(<http://mil.chinanews.com/gn/2020/02-04/9078596.shtml>)。美国德州农工大学的研究人员2月5日在*Chembiochem*上的论文中提出了包括以新型冠状病毒3CLpro蛋白酶为靶点的3CLpro-1蛋白酶抑制剂和新的乙烯基砜(Vinylsulfone)蛋白酶抑制剂在内的几种可能用于治疗新冠病毒的候选药物^[4]。

2.3 生物制剂

潜在的生物制剂包括单克隆抗体、干扰素、恢复期血浆、细胞疗法等。

复旦大学1月28日在*BioRxiv*在线发表的一篇论文认为, SARS-CoV特异性人类单克隆抗体CR3022可以与新冠病毒的刺突蛋白受体结合域(RBD)有效结合,这提供了一种单独或组合利用单克隆抗体的候选疗法^[20]。2月5日,德国美因茨大学和英国伦敦大学学院的研究团队在*Lancet*上发表的论文指出,新冠病毒会触发过度度和异常的非有效宿主免疫反应(或称为细胞因子风暴),而具有良好安全性的靶向白细胞介素6受体的单克隆抗体Tocilizumab,可用于抑制细胞因子风暴^[8]。不

久前美国卫生部与美国再生元(Regeneron)制药公司声明正在扩大合作,利用再生元公司的VelociSuite技术和单克隆抗体研发平台VelocImmune,开发多种单克隆抗体,使其单独或组合用于治疗新型冠状病毒。VelociSuite技术曾用来开发针对埃博拉病毒的三抗体治疗药物及治疗中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)的双抗体药物,可大大缩短药物的开发时间。

获批用于治疗乙肝^[21]和丙肝的聚乙二醇干扰素 α -2a和 α -2b可能用于刺激新冠病毒感染患者的先天性抗病毒反应而起到治疗作用^[3]。恢复期病人血浆含高滴度病毒IgG抗体。《新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案(第5版)》在危重病人治疗建议上明确指出,可利用恢复期病人的血浆对重症病人进行治疗。间充质干细胞具有独特的双向免疫调节功能,可通过分泌抑炎因子抑制病毒导致的机体过度免疫应答反应和细胞因子风暴的产生,还可通过趋化作用激活调节性免疫细胞的机能,提高免疫应答的针对性。抗新冠病毒的特异性T细胞也可能作为严重感染患者的一种辅助治疗细胞药物^[8]。

针对新型冠状病毒的生物疗法正在开展研究,已经有数种生物制剂疗法进入了临床试验。不同疗法有效性的判定、稳定性、施用时机、安全性及可能的风险,如是否会发生抗体依赖性增强效应(antibody dependent enhancement, ADE),是应该考虑的问题。

2.4 小分子药物

研究人员提出,已经获批上市用于治疗其他人类疾病的小分子药物也有可能调节新冠病毒与宿主之间的相互作用,如免疫调节剂氯喹(Chloroquine)^[10]、治疗腹泻的硝唑尼特(Nitazoxanide)^[3]、具有多种抗病毒机制的阿比多尔(Arbidol)(<http://mil.chinanews.com/gn/2020/02-04/9078596.shtml>)等,都显示出在体外对新冠病毒的抑制能力。呼吸道润滑祛痰药、潜在的ACE2结合剂盐酸氨溴索(<https://hea.china.com/article/20200201/home0129458520.html>)也被认为具有潜在应用可能。德国和英国的研究人员在*Lancet*上提出了二甲双胍(metformin)、格列酮类(glitazones)、贝特类(fibrates)、沙坦类(sartans)、阿托伐他汀(atorvastatin)和锌制剂等药物。锌和其他含金属的制剂因具有抗病毒活性、安全、便宜且易于获得,可作为单药治疗的辅助用药,或与环孢菌素(cyclosporine)、洛匹那韦/利托那韦、干扰素 β -1b、利巴韦林、瑞德西韦、单克隆抗体和抗病毒肽联合治疗^[8]。

氯喹Chloroquine是一种广泛用于治疗疟疾和类风湿性关节炎的抗疟疾和抗炎药,作为一种十分便宜且安全的药物已使用了70多年,临床使用其磷酸盐磷酸氯喹。羟氯喹作用机制与氯喹类似,但毒性大为降低。近年,氯喹被报道为潜在的广谱抗病毒药物,可通过增加病毒/细胞融合所需的细胞核内体pH来阻止病毒感染,以及干扰SARS-CoV细胞受体的糖基化。氯喹除具有抗病毒作用外,还具有免疫调节作用,可协同增强其抗病毒作用。基于氯喹抑制冠状病毒复制的机理,研究人员提出氯喹可能用于治疗SARS感染^[22],并发现其在体外对SARS病毒感染具有抑制作用^[23]。近期研究人员进一步发现,氯喹在体外对新型冠状病毒也具有明显的抑制效果,体外细胞试验EC₅₀为1.13 μmol^[10],被建议用于新型冠状病毒感染的临床预防及控制^[24]。目前,氯喹、羟氯喹都已经进入了临床试验阶段。其临床探索性应用已经表现出一定的效果。

2月4日,医疗人工智能领域的独角兽英国BenevolentAI公司和英国伦敦帝国理工学院在*Lancet*上合作发表的一篇论文指出^[7],研究人员利用BenevolentAI公司的结构化医学信息数据库和机器学习技术,从已批准的药物中筛选出了一种预计可降低病毒入侵肺细胞的药物巴瑞替尼(Baricitinib)。巴瑞替尼是美国医药巨头礼来公司(Eli Lilly)开发的JAK酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗类风湿性关节炎,研究人员建议开展临床试验以检验其对新冠病毒肺炎病人的效果。

2.5 中药

传统中医药在我国历史上的疫情防控中曾起到重要作用,为瘟疫诊治积累了丰富的临床经验。利用中医辨证治疗新冠病毒肺炎在提高患者免疫力、控制病情发展、促进快速康复上具有很大的潜力和希望。中医药还在2018年6月被世界卫生组织(WHO)纳入其最新修订的国际疾病分类第11次修订版,标志着中医药已开始走向世界^[25]。

首都医科大学附属北京中医医院和中国中医科学院广安门医院等机构的中医专家在《中医杂志》上发文,分早期、进展期、极期(危重期)、恢复期四个阶段分析了新型冠状病毒肺炎的中医临床特征与辨证,提出不同分期的治疗方案:早期应辟秽化浊、宣肺透邪;进展期应宣肺通腑、清热解毒、化痰通络;极期(危重期)应开闭固脱、解毒救逆;恢复期应清解余邪^[26]。该方案被纳入了国家卫生健康委员会印发的《新型冠状

病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第3版)》,用于指导临床实践。

同时,多地中医专家^[27-29]分别针对本病的症候特点和病机,在武汉及各地病例的临床施救中进行辨证论治,主张中医治疗宜辨病与辨证结合分期论治,提倡中医施治应该更多、更早介入并全程参与^[30],特别是危重症需要进行个体化辨证治疗^[31]。众多中医专家提出了多种中药辨证治疗和中成药治疗方案,国家和各地已发布了33个新冠病毒肺炎的中医诊治试行方案^[32],提出使用麻杏石甘汤、参附汤、四逆汤、生脉散等各种方剂用于不同阶段和辨证的治疗。多个中医辨证治疗方案和一些中成药如痰热清、喜炎平、血必净注射液等已经进入了临床试验研究。据国家中医药管理局介绍,截至2月14日,湖北省确诊病例中中医药参与率为75%,湖北以外地区参与率超过了90%。

本次疫情暴发过程中,中医药队伍积极参与临床救治,通过中药汤剂、中成药、注射液以及中医传统疗法等进行综合治疗,可明显改善患者症状,对于轻症可以缩短病程,提高治愈率,对于重症可以防止病情进一步发展,促进病情的恢复。中西医结合发挥各自优势协同治疗,普遍取得较好的效果。到2月17日,湖北以外的地区中医药治疗新冠病毒肺炎的有效率达到87%。中西医结合治疗的核酸转移时间比纯西医组显著降低,发热、咳嗽、乏力、咽干、食欲减退、心慌等10个症状比西医组明显改善,淋巴细胞、中性粒细胞等指标明显改善,且中西医结合的平均住院时间显著小于西医组。

3 进入临床试验阶段的药物

检索美国国立卫生研究院(NIH)国家医学图书馆(NLM)的临床试验信息数据库和中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>)已注册的临床试验药物信息。截至2月16日下午2时的数据显示,分别有19和80项针对新冠病毒的药物或疗法的临床试验正在开展,尚没有报告研究结果。

表1给出了美国国立卫生研究院注册的临床试验的名称、药物或疗法、试验发起机构及试验数据收集日期等信息(以临床试验阶段由快到慢为序)。数据显示,利用阿比多尔治疗的试验最多、进展最快,有3项试验,且均已进展到临床试验的第4阶段,预计主要数据将在6~7月收集完成;关于瑞德西韦的临床试验有两项,均进入第3阶段,预计主要数据将在4月结束收集,是所有试验中最早结束的。ASC09/利托那韦、洛匹那

韦/利托那韦、糖皮质激素甲泼尼龙、间充质干细胞、免疫球蛋白也分别有两项临床试验正在开展。其他进入临床试验阶段的药物和疗法还包括流感药奥司他韦、洗涤菌群移植、维生素C、达芦那韦/考比司他、

表1 新冠病毒药物或疗法临床试验项目^{a)}

Table 1 Clinical trials of novel coronavirus drugs or therapies

临床试验名称	药物或疗法(研发机构)	临床试验发起/合作机构	临床试验阶段	开始日期	主要结果评价数据收集结束日期	全部结果评价数据收集结束日期
3种抗病毒药物治疗新冠病毒肺炎的比较	阿比多尔、奥司他韦、洛匹那韦/利托那韦(雅培)	华中科技大学附属同济医院	4	2020/2/1	2020/6/1	2020/7/1
新冠病毒肺炎的干扰素雾化治疗	阿比多尔联合干扰素雾化	华中科技大学附属同济医院	4	2020/2/1	2020/6/1	2020/7/1
不同激素剂量治疗新冠病毒重症肺炎的疗效	甲泼尼龙	华中科技大学附属同济医院	4	2020/2/1	2020/6/1	2020/7/1
阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的临床研究	阿比多尔	上海交通大学医学院附属瑞金医院瞿介明	4	2020/2/7	2020/7/1	2020/12/30
瑞德西韦治疗新冠病毒肺炎轻中度患者的疗效和安全性	瑞德西韦(吉利德)	首都医科大学/中国医学科学院	3	2020/2/5	2020/4/10	2020/4/27
ASC09/利托那韦对新冠病毒肺炎的疗效	ASC09/利托那韦(歌礼、雅培)	华中科技大学附属同济医院	3	2020/2/1	2020/5/1	2020/7/1
瑞德西韦治疗新冠病毒肺炎的疗效和安全性	瑞德西韦(吉利德)	首都医科大学(中日友好医院)	3	2020/2/6	2020/4/3	2020/5/1
达芦那韦/考比司他治疗新冠病毒肺炎的疗效和安全性	达芦那韦/考比司他(强生)	上海市公共卫生临床中心	3	2020/1/30	2020/8/31	2020/12/31
羟氯喹治疗新冠病毒肺炎的疗效和安全性	羟氯喹	上海市公共卫生临床中心	3	2020/2/6	2020/8/31	2020/12/31
糖皮质激素治疗新型冠状病毒严重急性呼吸衰竭的重症患者	甲泼尼龙	北京协和医院/东南大学中大医院、武汉大学中南医院、武汉大学人民医院	2、3	2020/1/26	2020/4/25	2020/12/25
静脉注射免疫球蛋白对新冠病毒重症肺炎的疗效	免疫球蛋白静脉注射	北京协和医院/华中科技大学附属同济医院	2、3	2020/2/10	2020/4/30	2020/6/30
新冠病毒的免疫调节治疗	PD-1抗体、胸腺肽	东南大学	2	2020/2/10	2020/4/30	2020/10/31
脐带间充质干细胞治疗新冠病毒肺炎	脐带间充质干细胞	武汉大学中南医院彭志勇/拓华生物科技有限公司	2	2020/2/6	2020/4/30	2020/9/30
维生素C输液治疗严重的新冠病毒肺炎	维生素C	武汉大学中南医院彭志勇	2	2020/2/10	2020/9/30	2020/9/30
间充质干细胞治疗新冠病毒肺炎	间充质干细胞	北京302医院/浙江生创精准医疗科技有限公司、武汉火神山医院、天津海河医院、中源协和细胞基因工程股份有限公司、深圳市第三人民医院、中山大学第五附属医院	1	2020/2/1	2020/12/1	2021/12/1
洗涤菌群移植治疗新冠病毒肺炎	洗涤菌群移植	南京医科大学第二附属医院	不适用	2020/2/2	2020/4/2	2020/4/16
治愈患者的免疫球蛋白治疗急性重症新冠病毒肺炎	免疫球蛋白	武汉协和医院	不适用	2020/2/17	2020/4/30	2020/5/31
评价和比较ASC09/利托那韦和洛匹那韦/利托那韦用于新型冠状病毒感染的疗效和安全性	ASC09/利托那韦(歌礼、雅培)、洛匹那韦/利托那韦(雅培)	浙江大学第一附属医院/歌礼制药有限公司	不适用	2020/2/7	2020/5/31	2020/6/30
中药对新冠病毒感染的治疗和预防	中药颗粒	北京302医院	不适用	2020/1/22	2021/1/22	2021/1/22

a) “临床试验阶段不适用”表示该临床试验不适用于FDA定义的临床试验阶段, 包括一些设备试验或行为干涉试验

羟氯喹、PD-1抗体、胸腺肽和中药颗粒制剂等几种。

在中国临床试验注册中心注册的临床试验中,涉及化学药品39个、中药32个、生物制剂21个(由于同一项临床试验可能试验多个药品,所以药品总数多于临床试验项目数)。其中,化学药品的临床试验中,涉及氯喹、磷酸氯喹、羟氯喹、硫酸羟氯喹的共有11项临床试验;涉及洛匹那韦/利托那韦的临床试验有10项;阿比多尔或盐酸阿比多尔有3项;ASC09/利托那韦,巴洛沙韦酯、法匹拉韦、甲泼尼龙各有2项;此外还有达芦那韦/考比司他、阿兹夫定、疏辛酸、聚肌胞、甘草酸二铵肠溶胶囊联合维生素C片、芦可替尼等进入临床试验。这些药物中,上市后药物13项,临床处于探索性研究阶段有10项,临床4期阶段有3项。中药临床试验涉及多种中药辨证治法和中成药及注射剂,其中8项属于上市后药物的疗效确认,其他为探索性研究。生物制剂中,包括间充质干细胞、干扰素、胸腺肽、重组细胞因子基因衍生蛋白、免疫血浆、肠道菌群、脐血单个核细胞、抗衰活性冻干粉、PD-1、托珠单抗、重组病毒巨噬细胞炎性蛋白等制剂单用及与化学药品的联用,绝大多数处于探索性研究阶段。

4 新冠病毒药物研发的主要趋势

全球科学家和医生正在快马加鞭与病毒赛跑,全速

开展相关药物筛选和研发,测试筛选已有的广谱抗病毒药物和化学药物,开发新的特异性抗病毒药物。目前研究人员已经提出大量包括核苷类药物、蛋白酶抑制剂、利用多种机制的抗病毒药物在内的化学合成药,包括干扰素、单克隆抗体等的生物制剂。结合传统中医药辨证治疗的中西医结合疗法展现了很好的治疗效果。

由于在应对SARS-nCoV、埃博拉、MERS及艾滋病等病毒的研究中已经积累了相当经验,以及近年生物技术、医学技术的飞速发展,科学家能够比以往更加快速响应,并从不同的角度、策略提出多种潜在的治疗方案,如最初针对埃博拉病毒的瑞德西韦、用于治疗艾滋病的克立芝、以氯喹为代表的老药新用、糖皮质激素等传统疗法、以洗涤菌群移植和间充质干细胞等为代表的新兴生物疗法、相当数量的中药疗法、多种药物的联用和中西医结合的疗法等。

目前相当一部分候选药物在体外细胞试验上显示了较好的结果,后续的动物实验、毒理试验、各期人体临床试验在陆续开展中,还有一些新型药物和疗法处于理论或探索性研究阶段。经过一段时间的临床应用研究,通过对候选药物的临床效果、安全性、剂量及适应症进一步验证研究,预计更多疗效显著的药物将会胜出,而最终我们将战胜新冠病毒,还公众一个健康祥和的世界。

参考文献

- Li H, Wang Y M, Xu J Y, et al. Potential antiviral therapeutics for 2019 novel coronavirus (in Chinese). *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2020, 43: 170–172 [李辉, 王业明, 徐九洋, 等. 2019新型冠状病毒抗病毒治疗有药可期. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43: 170–172]
- Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*, 2020, 14: 69–71
- Li G D, Clercq E D. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 149–150
- Liu W, Morse J S, Lalonde T, et al. Learning from the past: Possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*, 2020, 21: 730–738
- Wang K J, Shi L M, He L, et al. New opportunity for Chinese pharmaceutical R&D: Systematic drug repurposing based on big data (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2014, 59: 1790–1796 [王可鉴, 石乐明, 贺林, 等. 中国药物研发的新机遇: 基于医药大数据的系统性药物重定位. *科学通报*, 2014, 59: 1790–1796]
- Sun T L, Pei J F. Drug design and drug information in the big data era (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2015, 60: 689–693 [孙潭霖, 裴剑锋. 大数据时代的药物设计与药物信息. *科学通报*, 2015, 60: 689–693]
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, 2020, 395: e30–e31
- Zumla A, Hui D S, Azhar E I, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: Host-directed therapies should be an option. *Lancet*, 2020, 395: e35–e36
- Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the united states. *N Engl J Med*, 2020, 382: 929–936
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*, 2020, 30: 269–271
- de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of mers-cov infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 6771–6776
- Sheahan T P, Sims A C, Leist S R, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against mers-cov. *Nat Commun*, 2020, 11: 222

- 13 Cheng Y, Liu J, Li Y, et al. Ebola virus disease: Virology, pathogenesis, therapy, and vaccines (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2014, 59: 2889–2899 [程颖, 刘军, 李昱, 等. 埃博拉病毒病: 病原学、致病机制、治疗与疫苗研究进展. 科学通报, 2014, 59: 2889–2899]
- 14 van Vonderen M G A, Bos J C, Prins J M, et al. Ribavirin in the treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Neth J Med*, 2003, 61: 238–241
- 15 Gross A E, Bryson M L. Oral ribavirin for the treatment of noninfluenza respiratory viral infections. *Ann Pharmacother*, 2015, 49: 1125–1135
- 16 Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI trial): A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in guinea. *PLoS Med*, 2016, 13: e1001967
- 17 Offord C. Combining the medications improved conditions in patients with severe 2019-nCoV infections, say doctors in Thailand. *The Scientist*, 2020. <https://www.the-scientist.com/news-opinion/flu-and-anti-hiv-drugs-show-efficacy-against-coronavirus-67052>
- 18 Lin S, Shen R N, Guo X S. Molecular modeling evaluation of the binding effect of ritonavir, lopinavir and darunavir to Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 proteases. *BioRxiv*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929695>
- 19 Lim J, Jeon S, Shin H Y, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: The application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*, 2020, 35: e79
- 20 Tian X L, Li C, Huang A L, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a sars coronavirus-specific human monoclonal antibody. *BioRxiv*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.28.923011>
- 21 Xu Z C, Zhao K T, Jiang Y A, et al. Development of antiviral drugs against hepatitis B virus (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2019, 64: 3123–3141 [徐在超, 赵凯涛, 江应安, 等. 乙型肝炎抗病毒药物研究进展. 科学通报, 2019, 64: 3123–3141]
- 22 Savarino A, Boelaert J R, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*, 2003, 3: 722–727
- 23 Vincent M J, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*, 2005, 2: 69
- 24 Colson P, Rolain J M, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55: 105923
- 25 Rong N H, Zhao Y P, Rong P J, et al. Cherish civilization roots, draw on other civilizations, be forward-thinking: Globalization of Chinese medicine (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2019, 64: 2672–2676 [荣念赫, 赵宇平, 荣培晶, 等. 不忘本来、吸收外来、面向未来——试论中医药走向世界. 科学通报, 2019, 64: 2672–2676]
- 26 Wang Y G, Qi W S, Ma J J, et al. TCM clinical characteristics and therapy with syndrome differentiation of 2019-nCoV pneumonia (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200129.1258.002.html> [王玉光, 齐文升, 马家驹, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎中医临床特征与辨证治疗初探. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200129.1258.002.html>]
- 27 Chen R, Luo Y P, Xu X H, et al. TCM treatment and typical case analysis for novel coronavirus pneumonia based on 52 cases in Wuhan area (in Chinese) *J Tradit Chin Med*, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200220.1443.002.html> [陈瑞, 罗亚萍, 徐勋华, 等. 基于武汉地区52例新型冠状病毒肺炎的中医诊治初探及典型病案分析. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200220.1443.002.html>]
- 28 Fan F Y, Fan X R, Wang X Z, et al. TCM characteristics and treatment to novel coronavirus pneumonia in Hunan (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.r.20200206.1256.004.html> [范伏元, 樊新荣, 王莘智, 等. 从“湿毒夹燥”谈湖南新型冠状病毒感染的肺炎的中医特点及防治. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.r.20200206.1256.004.html>]
- 29 Li J S, Li S Y, Xie Y. Ideas and methods of TCM syndrome differentiation and treatment for novel coronavirus pneumonia in Henan Province (in Chinese). *Acta Chin Med*, 2020, 35: 453–457 [李建生, 李素云, 谢洋. 河南省新型冠状病毒肺炎中医辨证治疗思路与方法. 中医学报, 2020, 35: 453–457]
- 30 Miao Q, Cong X D, Wang B, et al. Thought about the novel coronavirus pneumonia with TCM theory (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2020, 61: 286–288 [苗青, 丛晓东, 王冰, 等. 新型冠状病毒感染肺炎的中医认识与思考. 中医杂志, 2020, 61: 286–288]
- 31 Ma J J, Chen M, Wang Y G. Introduction of TCM treatment to novel coronavirus (2019-nCoV) (in Chinese). *Beijing J Tradit Chin Med*, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5635.R.20200207.1616.002.html> [马家驹, 陈明, 王玉光. 新型冠状病毒(2019-nCoV)综合征中医证治述要. 北京中医药, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5635.R.20200207.1616.002.html>]
- 32 Wang C C, Wu S, Jiang L J, et al. Comprehensive analysis of TCM diagnosis and treatment schemes for COVID-19 in all regions of China (in Chinese). *World Sci Technol/Mod Tradit Chin Med Mat Med*, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20200225.1702.006.html> [王传池, 吴珊, 江丽杰, 等. 全国各地区新型冠状病毒肺炎中医药治疗方案综合分析. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20200225.1702.006.html>]

Summary for “抗击新型冠状病毒肺炎的药物和治疗方案的阶段性研究进展”

Recent research for COVID-19 drugs and therapies

Ying Xing¹ & Wenbin Liu^{2*}

¹ Institutes of Science and Development, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

² Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085, China

* Corresponding author, E-mail: liuwb@rcees.ac.cn

The sudden outbreak of COVID-19 is causing a severe health crisis to China and the world. The rapid spread coronavirus worldwide highlights the urgent need to find effective drugs and therapies to fight the COVID-19 and related diseases such as acute respiratory disease. Based on the current knowledge on the structure, pathogenic mechanism and pharmacy of coronavirus and previous understanding and experience in treating similar diseases, researchers are testing and screening the approved broad-spectrum antiviral drugs and compounds, and investigating new specific drugs aiming at curing COVID-19. Facing the coronavirus pandemic, it is essential methods and strategies to review existing broad-spectrum antiviral drugs and screen possible effective medicines through some compounds database or repository of structured medical information. Till now, scientists have proposed hundreds of possible drug candidates in a short period of time.

This article summarized the potential drugs and treatments proposed by scientists, pharmaceutical industries, and clinicians through literature survey on PubMed—a medical academic database, two clinical trials databases, and internet information published before February 16th, 2020. Then a system review and analysis on the development situations and trends about COVID-19 drugs and therapies were carried out.

According to the documents published, scientists and doctors have focused on several possible categories of drugs, including: (1) Chemical compounds, such as nucleoside analogues, protease inhibitors, and other antiviral drugs with multiple mechanisms; (2) biologics, such as monoclonal antibodies, interferon, peptides, plasma of recovered patients and some new kinds of therapies; (3) traditional Chinese medicines, such as some syndrome differentiation therapies. Now, nearly 100 agents or therapies have entered into the clinic research processes and some of them have arrived at the IV phase of clinical trials.

Due to the considerable previous experiences and understands that have been accumulated in the researches on SARS-nCoV, Ebola, MERS, and AIDS, with the help of advanced biotechnology and medical technology, scientists can respond faster than ever before, and have investigated a variety of potential treatment options. For example, Remdesivir, which was originally targeted at Ebola virus, Kaletra, which has been used for the treatment of AIDS, Chloroquine, a typical drug used as antimalarial long time ago, glucocorticoids, a common therapies method used to combat SARS, washed microbiota transplantation and Mesenchymal Stem Cell, emerging biological therapies, and combination of multiple drugs or combination of traditional Chinese medicines and modern medicines, are bringing hope to treat COVID-19.

Now scientists have proposed several drug candidates (e.g., Remdesivir, Kaletra, Arbidol and Chloroquine) that could be the potential anti-coronavirus agents. All of these drugs are under study in the late phases of clinical trials. While Remdesivir and Kaletra have already shown positive effect on COVID-19 related disease at personalized level. Traditional Chinese Medicines treatment with syndrome differentiation combined with modern medicines also shows a good effect. A considerable number of candidate drugs have shown good results *in vitro* cell tests on COVID-19. Currently, the follow-up animal tests, toxicology tests, and human clinical trials are in progress at various stages.

After a period of clinical application research and further validation research on the clinical effect, safety, dosage and indications of these candidate drugs, it is expected that more drugs with significant efficacy will emerge. Finally, we will defeat COVID-19, and the public will live in a healthy and peaceful world.

2019-nCoV, COVID-19, novel coronavirus, drugs development, clinical trails

doi: [10.1360/TB-2020-0194](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0194)