

新型冠状病毒肺炎的治疗药物及疫苗研究进展

宁文静,刘雪,罗文新*

(厦门大学公共卫生学院,国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心,福建 厦门 361102)

摘要: 新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)正在世界范围内流行. 面对疫情异常严峻的现状,目前尚缺乏疫苗和特效治疗药物. 本文对 COVID-19 治疗策略及疫苗研发的最新进展进行综述,旨在为 COVID-19 的疫苗及相关药物的研发提供参考.

关键词: 新型冠状病毒肺炎;治疗药物;疫苗

中图分类号: R 543

文献标志码: A

文章编号: 0438-0479(2020)03-0317-08

2019 年 12 月,我国湖北省武汉市发现多起病毒性肺炎病例^[1]. 目前,经相关病毒分离、基因组测序、核酸检测等,已确定该肺炎的致病原是一种从未报道过的新型冠状病毒. 2020 年 1 月 12 日,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)正式将其命名为“2019 新型冠状病毒”(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)^[2],后被国际病毒分类学委员会命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)^[3]. 2 月 11 日,WHO 将因 SARS-CoV-2 感染导致的肺炎命名为新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)^[2]. 截至 2020 年 3 月 25 日 24:00,中国累计确诊 COVID-19 病例 81 285 例,其中累计死亡 3 287 例;国外累计确诊 389 095 例,其中死亡 17 908 例^[4]. COVID-19 给全人类带来了巨大的挑战与压力^[5],继甲型 H1N1 流感病毒疫情、野生型脊髓灰质炎病毒疫情、西非埃博拉病毒疫情、巴西寨卡病毒疫情、刚果(金)埃博拉病毒疫情后,第 6 次被认定为国际关注的突发公共卫生事件.

由于目前尚缺乏针对 COVID-19 的疫苗和特效治疗药物,本文对 COVID-19 治疗的特性、现行治疗策略与疫苗研发等进行综述,以期为新药研发及临床工作者提供参考.

1 冠状病毒

1.1 冠状病毒简介

冠状病毒属于冠状病毒科,是有包膜的单股正链 RNA 病毒,分为 α 、 β 、 γ 和 δ 4 个属. 其动物宿主广泛^[5],目前发现有蝙蝠、鸟类、鼠类、家畜和家禽. 其中 α 和 β 属的冠状病毒仅感染哺乳动物,可引起人呼吸道感染或动物肠道感染,而 γ 和 δ 属的冠状病毒主要感染鸟类. 冠状病毒基因组全长约 30 kb,是目前已知的 RNA 病毒中基因组最大的病毒^[6]. 冠状病毒可引起多种动物的多系统感染,在此之前已发现有 6 种冠状病毒可以感染人类,它们主要引起人类的呼吸道感染:2 种高度致命性的冠状病毒,即严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)^[7];4 种可导致温和的上呼吸道疾病的冠状病毒,即 HCoV-NL63、HCoV-OC43、HCoV-229E 和 HCoV-HKU1. 其中,2002 年 11 月至 2003 年 7 月 11 日,WHO 共报告全世界 8 437 例 SARS 病例,病死率接近 10%^[8];而对于 MERS,2012 年首次暴发至 2019 年 10 月 31 日,WHO 共报告全世界 2 482 例确诊病例,852 人死亡,病死率高达 34.3%^[9-10]. 冠状病毒的基因组序列比对显示,不同的冠状病毒在核穿

收稿日期:2020-03-16 录用日期:2020-04-01

基金项目:厦门市科技重大专项(3502Z2020YJ02)

*通信作者:wxluo@xmu.edu.cn

引文格式:宁文静,刘雪,罗文新. 新型冠状病毒肺炎的治疗药物及疫苗研究进展[J]. 厦门大学学报(自然科学版),2020,59(3):317-324.

Citation: NING W J, LIU X, LUO W X. Research progress in therapeutic drugs and vaccine of coronavirus disease 2019[J]. J Xiamen Univ Nat Sci, 2020, 59(3): 317-324. (in Chinese)



核蛋白(nuclear shuttle protein, NSP)编码区的同一性为58%,在结构蛋白编码区的同一性为43%,其中在全基因组水平达到54%,提示非结构域蛋白更为保守,结构蛋白更加多样化。经不同冠状病毒基因组结构比后,发现SARS-CoV-2、SARS-CoV和MERS-CoV同属于 β 属冠状病毒,是近20年以来冠状病毒家族第3次大规模感染人类的人畜共患型冠状病毒^[11-12]。COVID-19常见症状为发热、干咳、肌肉酸痛、乏力甚至呼吸困难;较少病例会出现头疼、咳嗽、咯血等症状^[13-14]。病毒通过呼吸道和呼吸道外途径的传播可能有助于解释疾病的迅速传播^[15]。

1.2 冠状病毒的复制周期及致病机制

冠状病毒复制起始于其棘突(S)蛋白的附着与宿主细胞表面受体诱导的胞吞作用;病毒进入细胞并脱壳后,以病毒基因组RNA作为转录本,表达出病毒RNA聚合酶;再利用这个酶完成负链亚基因组RNA(sub-genomic RNA)的转录合成、各种结构蛋白mRNA的合成,以及病毒基因组RNA的复制;结构蛋白和基因组RNA复制完成后,在宿主细胞内质网、高尔基体上完成装配,经胞吐作用释放到细胞外,完成其生命周期^[16]。

SARS-CoV-2可导致与SARS-CoV相似的致死性急性呼吸道疾病。目前证据显示:SARS-CoV-2的快速复制可能导致人体肺组织内细胞表面受体血管紧张素转换酶2(ACE2)的表达下调并脱落,从而引起炎症反应,发生严重肺部损伤,并导致白细胞介素-1(IL-1)、干扰素- γ (IFN- γ)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、趋化因子-10(IP-10)、IL-10及IL-4的分泌增加;与SARS-CoV-2感染的非重症患者相比,重症患者血清中IL-2、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、MCP-1、肿瘤坏死因子(TNF- α)等的分泌水平更高,提示患者感染后的细胞因子风暴强弱可能与疾病的严重程度相关^[14]。然而SARS-CoV-2是通过何种机制导致炎症反应,目前尚不清楚。

1.3 结构生物学基础

冠状病毒的S蛋白是病毒体外壳上的I类病毒融合蛋白,通过识别宿主细胞受体并介导病毒与细胞膜融合,以此在病毒感染中发挥重要作用。S蛋白含有两个亚基:S1和S2,其中S1包含受体结合域(receptor binding domain, RBD),负责识别细胞的受体;S2含有两个七肽重复序列HR1和HR2,参与病毒与细胞膜的融合^[16]。S蛋白承担病毒与宿主细胞膜受体结合及膜融合功能,是宿主中和抗体的重要作用

位点以及疫苗(尤其是多肽和mRNA疫苗)、治疗性抗体、小分子和诊断开发的关键靶点。

SARS-CoV-2感染细胞的受体为ACE2,与SARS-CoV相似^[17],因此,ACE2是SARS-CoV-2侵入人体的关键。2020年2月19日,研究者利用冷冻电镜技术成功解析了SARS-CoV-2受体ACE2的全长结构,总分辨率为0.29 nm,这是世界上首次解析出ACE2的全长结构^[18]。2020年2月20日,研究者根据公开的SARS-CoV-2基因序列(GenBank:MN908947),采用冷冻电镜技术解析了SARS-CoV-2的S蛋白三聚体结构,分辨率为0.35 nm,并发现SARS-CoV-2的S蛋白与受体ACE2的结合能力是SARS-CoV的10倍~20倍^[19]。2020年3月5日,研究者首次利用冷冻电镜技术观测到天然SARS-CoV-2经灭活后的成像^[20],为SARS-CoV-2的识别、鉴定和临床相关研究提供了重要的超微影像基础。上述三项研究为进一步解析SARS-CoV-2全长ACE2与S蛋白复合物的三维结构奠定了基础,为揭示冠状病毒识别和感染提供了重要线索;同时也为揭示SARS-CoV-2的传播强度,促进COVID-19的诊断、治疗和疫苗开发等提供了重要支持。

SARS-CoV-2具有较强的传染性,严重危害人类健康和公共安全,目前还没有适用于COVID-19的特异性药物和疫苗。因此,研制有效的预防和治疗COVID-19的药物,是亟待解决的问题和需求,对预防SARS-CoV-2感染和疫情控制具有重要意义。

2 现行 COVID-19 治疗策略

2.1 老药新用

由于开发新疗法可能需要数月至数年,从“老药”中寻找潜力药物是抗击SARS-CoV-2最有效的策略。由于SARS-CoV-2与SARS-CoV和MERS-CoV的全基因组序列具有相似性,其中S蛋白(结构蛋白)是病毒入侵细胞不可缺少的一部分,其他4种非结构蛋白是病毒生命周期中的关键酶。因此,这5种蛋白被认为是开发抗病毒药物的重要靶点。目前已从抗病毒药物中筛选到一些针对SARS-CoV和MERS-CoV的有效药物,为抗SARS-CoV-2药物的临床试验提供了参考(表1)。

瑞德西韦(Remdesivir)是美国吉利德科学公司正在开发的一种RNA依赖的RNA聚合酶(RdRp)抑制剂,可以通过抑制病毒RNA的合成实现抗病毒。前期在细胞培养和动物模型中该药物对MERS-CoV和SARS-CoV表现出良好的抑制活性,并且被用于治疗埃博拉病毒感染的临床试验。

表 1 COVID-19 的治疗药物
Tab. 1 Therapeutic drugs of COVID-19

中文名称	英文名称	作用机制	适应症	针对 COVID-19 在研阶段	参考文献
瑞德西韦	Remdesivir	一种 RdRp 抑制剂,可以抑制病毒 RNA 的合成	用于 SARS 和 MERS 等疾病	两项 3 期临床试验正在进行 (NCT04252664 和 NCT04257656)	[21-22]
洛匹那韦和利托那韦	Lopinavir and Ritonavir	一种蛋白酶抑制剂,可与蛋白酶结合从而抑制其正常功能	与其他抗逆转录病毒药物联合用药,治疗人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染	临床试验正在进行 (ChiCTR2000029539)	[23-25]
磷酸氯喹	Chloroquine Phosphate	破坏细胞内运输和病毒融合	疟疾和和自身免疫性疾病	一项开放标签临床试验正在接受检验 (ChiCTR2000029609)	[26-27]
利巴韦林	Ribavirin	与进入细胞内磷酸化、竞争性地抑制病毒的三磷酸鸟苷合成,抑制病毒 mRNA 合成有关	丙肝病毒 (HCV) 和呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染	临床试验正在进行 (NCT04276688)	[28-30]
法匹拉韦	Favipiravir	广谱抗病毒剂,可选择性地抑制 RdRp	新型和复发型流感	两项临床试验正在进行 (ChiCTR2000029600 和 ChiCTR2000029544)	[31-32]
阿比朵尔	Arbidol	抑制病毒脂膜与宿主细胞的融合而阻断病毒的复制	A、B 型流感病毒引起的上呼吸道感染	多项临床试验正在进行 (NCT04260594、NCT04252885、NCT04273763 和 NCT04261907 等)	[33]

一项近期的细胞培养研究表明,这一候选药物在 Vero E6 细胞 (ATCC-1586) 中抑制 SARS-CoV-2 的半数有效浓度 (concentration for 50% of maximal effect, EC_{50}) 达到 $0.77 \mu\text{mol/L}$ ^[34]。作为同情用药,美国确诊的首例 COVID-19 患者在注射瑞德西韦药物后第 2 天,病情出现了显著改善,并且未观察到相关不良反应^[35],但其有效性还需大规模临床试验才能得到进一步验证。目前,两项 3 期临床试验已经启动 (NCT04252664 和 NCT04257656),检验瑞德西韦治疗 SARS-CoV-2 感染患者的疗效,预计在 2020 年 4 月完成。

洛匹那韦和利托那韦,中国商品名为“克力芝”,作为一款用于抗 HIV 的药物,曾在 SARS 和 MERS 流行时发挥了重要作用。作为一种 HIV 蛋白酶抑制剂,可以阻断 Gag-Pol 聚蛋白的分裂,导致产生未成熟、无感染力的病毒颗粒。SARS-CoV-2 与 HIV 都是 RNA 病毒,病毒的合成过程中可能会使用相似功能的蛋白质,因此从作用机制上克力芝有望和冠状病毒蛋白酶结合从而抑制其正常功能。目前,多家医疗机构正在就该药物组织开展临床试验 (如 ChiCTR2000029539),用于评估药物的安全性和有效性^[36]。

磷酸氯喹是一种治疗疟疾和和自身免疫性疾病的药物,也具有潜在的广谱抗病毒作用,在临床上已经有 70 年的应用历史,是一种生产成本低、人体安全的药物。病毒感染细胞需要经过胞内体过程,磷酸氯喹可通过提高细胞胞内体 pH 值阻断病毒感染和细胞融合。近日,研究发现其在细胞系中显示出对 SARS-CoV-2 的抑制能力 (EC_{50} 为 $1.13 \mu\text{mol/L}$)^[34]。它目前在一项开放标签临床试验 (ChiCTR2000029609) 中接受检验。

利巴韦林是一种获批治疗 HCV 和 RSV 感染的鸟嘌呤类似物。作为经典抗病毒药,它对 20 种 DNA 和 RNA 病毒都有明显的抑制作用,是用于治疗病毒性感染疾病的首选药。Zumla 等^[37]曾评估了该药治疗 SARS 和 MERS 患者的效果,发现在高剂量时可能导致严重贫血。目前这款药物能否对 SARS-CoV-2 具有足够的抑制活性尚未得到确定。

法匹拉韦是一种新型 RdRp 抑制剂,属于广谱抗流感病毒药物,用于治疗新型和复发型流感。此外,它还能有效抑制埃博拉病毒、黄热病 (yellow fever) 病毒、基孔肯雅病毒 (chikungunya)、诺如病毒 (norovirus) 和肠病毒 (enterovirus)。最新的一项研究表明,在体外的细胞系实验中,它对 SARS-CoV-2

的 EC_{50} 达到 $61.88 \mu\text{mol/L}$ ^[34]。目前,两项临床试验(ChiCTR2000029600 和 ChiCTR2000029544)正在招募 COVID-19 患者,以评估干扰素 α 或抗流感新药巴洛沙韦酯与法匹拉韦联用的有效性。

阿比朵尔作为一种抗病毒药物,主要用于治疗 A、B 型流感病毒引起的上呼吸道感染,通过抑制流感病毒脂膜与宿主细胞的融合从而阻断病毒的复制。李兰娟院士研究团队已初步证明:在体外实验中,阿比朵尔抑制 SARS-CoV-2 的效果达阴性对照组的 60 倍,而且细胞的病变效应被显著抑制。该药已纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》。目前已经开展了多项临床试验(NCT04260594、NCT04252885、NCT04273763 和 NCT04261907 等)用以评估阿比朵尔治疗 COVID-19 的有效性和安全性。

2.2 治疗性抗体开发

由于 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的 RBD 有很高的同源性(73%和 50%),进一步确认 SARS-CoV 抗体与 SARS-CoV-2 的 S 蛋白的交叉反应性,可能有利于尽快开发 COVID-19 的治疗性抗体。分别检测以 SARS-CoV 的 RBD 为靶标的 3 种强效中和抗体(CD3022、m396 和 CR3014)和对 MERS-CoV 特异的人单克隆抗体(m336)对 SARS-CoV-2 的 RBD 的结合能力发现:m396、CR3014 和 m336 均未显示出对 SARS-CoV-2 的 RBD 有理想的交叉结合和中和活性;但是 CR3022 却能够与 SARS-CoV-2 的 S 蛋白或 RBD 发生很强的结合,这表明 CR3022 比较有潜力成为抗 SARS-CoV-2 的抗体药物^[38]。

研究者利用 H2L2 全人源小鼠平台筛选得到单克隆抗体 47D11,可交叉中和 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2。该抗体针对 S 蛋白的 S1B 区域,可与 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 的 S1B 结合,且不与 ACE2 竞争。该平台减少了人源化过程,大大缩短药物研发周期,单克隆抗体 47D11 为 COVID-19 的预防和治疗提供了潜力,有望成为疫情防控的应急抗体制剂^[39]。

复旦大学联合上海艾跃生物科技有限公司从 COVID-19 康复患者来源的样本中分离出单 B 细胞,并利用 PCR 克隆出抗体可变区基因,发现其中有多株可识别 SARS-CoV-2 的 S 蛋白的 RBD 的抗体,并从中获得了一株能够中和 SARS-CoV-2 的全人源抗体^[40]。近日,深圳第三医院筛选获得两株能特异性阻断 SARS-CoV-2 的 RBD 和 ACE2 的结合的全人源中和抗体,为预防和治疗 COVID-19 提供了新的可能^[41]。

一项研究利用人源化抗 CD147 抗体、表面等离子

体共振和免疫电子显微镜等技术,发现 SARS-CoV-2 的 S 蛋白可通过与受体 CD147 结合的新途径侵入宿主细胞。这一发现为特定抗病毒药物的开发提供了关键目标;而 Meplazumab 作为一种人源化的抗 CD147 抗体,可以竞争性地抑制 S 蛋白和 CD147 的结合,防止病毒入侵宿主细胞^[42]。一项小型临床试验(NCT04275245)表明用 Meplazumab 治疗 COVID-19,特别是重症和危重病例,能加速病情的好转,并证明 Meplazumab 对清除 SARS-CoV-2 有明显的疗效;但结果还需要更大规模的随机、双盲、安慰剂对照试验来证实,以全面评估 Meplazumab 治疗 COVID-19 的效果和安全性^[43]。

2.3 恢复期血浆疗法(CPT)

CPT 是一种被动的免疫治疗,起作用的是恢复期患者的血浆内针对病原体的中和抗体。这一治疗策略被先后用于流感^[44]、麻疹、阿根廷出血热、寨卡病毒感染^[45]、巨细胞病毒感染、人细小病毒 B19 感染、HIV 感染、MERS^[46]、SARS 等传染性疾病的暴发期的治疗。目前没有针对 COVID-19 的特效药物或疫苗,治愈患者不断增加使得康复者血浆治疗成为可能,这也让更多重症及危重症患者看到了希望,可大幅降低重症患者病死率。目前已开展了由康复者捐献的含高效价抗 SARS-CoV-2 的血浆替代抗体的研究,该抗体经过严格的血液生物安全性检测、病毒灭活等,并对抗 SARS-CoV-2 的中和抗体、多重病原微生物检测后制备而成,用于 COVID-19 危重症患者的治疗。

首批 COVID-19 临床重症患者接受 CPT 治疗结果显示:接受治疗 12~24 h 后,实验室检测其淋巴细胞比例上升,主要炎症指标明显下降,病毒载量、血氧饱和度等重要指标均得到好转,临床体征和症状明显改善^[47]。截至 2020 年 3 月 10 日,中国生物技术服务有限公司已开通 49 处 COVID-19 康复者血浆捐献点。国家卫生健康委员会为了鼓励更多的康复者捐献血浆,计划将康复者血浆纳入综合治疗的内容,并同中宣部、科技部、中国红十字总会等部门联合制定了《进一步加强新冠肺炎康复者恢复期血浆救治工作方案》^[48]。尽管 COVID-19 康复者血浆制品具有潜在的治疗效果,但其也存在一定的局限性,血浆中的大分子蛋白或细胞因子可能导致严重的过敏反应(低血压、过敏性休克等)。符合要求的 COVID-19 康复者恢复期捐献的血浆有限,同时血液制品质量要求高、工序繁琐,还要确定献血者的抗体(IgG)浓度足够高。虽然 CPT 具有真实较好的疗效,但是仍然需要更严格、更大规模的临床试验验证。

3 在研疫苗类型及进展

疫苗是防控 SARS-CoV-2 等一系列传染病最有效的手段。目前,包括中国在内的多个国家已成功分离出 SARS-CoV-2 毒株,并开展疫苗的研发。当前全球共有 20 多种 SARS-CoV-2 疫苗正在研发阶段,多个研发技术并行推进疫苗开发,包括灭活疫苗、核酸疫苗、重组蛋白疫苗、重组病毒载体疫苗等(表 2)。

表 2 各类在研 SARS-CoV-2 疫苗

Tab. 2 Comparison of different types of SARS-CoV-2 vaccine

疫苗种类	特点	进展
灭活疫苗	由完整的病毒组成,使其致病性丧失或减弱、较安全、保存方便、生产相对简单	已开展感染性动物模型的建立
核酸疫苗	免疫保护力增强,制备简单、省时省力,同种异株交叉保护,应用较安全,产生持久免疫应答,贮存、运输方便	临床试验已开展(NCT04283461)
重组蛋白疫苗	病毒刺激机体产生具有免疫力的有效抗原而制成;制备简单、容易大量生产、成本低	获批启动展开临床试验
重组病毒载体疫苗	插入外源基因长、接种途径多,能诱导体液免疫和细胞免疫反应及易生产制备	腺病毒载体疫苗启动临床试验(NCT04313127),两项慢病毒载体疫苗启动临床试验(NCT04299724 和 NCT04276896)

灭活疫苗是一种经典的疫苗,即对病原微生物进行培养、增殖后,用理化方法灭活后制成的疫苗,是一种易于快速研究和制备的有效疫苗。其优点是消除了病毒的感染复制能力,具有较完整分子空间结构,抗原成分的空间构象比较接近原始状态;且在一般情况下,完整病毒的免疫刺激能力比蛋白分子强,因此灭活的完整病毒免疫原性相对较好。针对 SARS-CoV-2,研究者目前已完成病毒接种细胞、病毒细胞的适应性传代培养,并合作开展了感染性动物模型的建立工作;同时并行开展了检测检定方法的建立工作,完成下游纯化方法的建立,并初步建立病毒灭活疫苗的质量标准,一旦灭活疫苗筛选完成,就加速生产出合格样品申报临床试验。

mRNA 疫苗和 DNA 疫苗被称作核酸疫苗,在传染病领域是一个较新的疫苗技术。核酸疫苗的原理是将某种抗原的 DNA 或者 mRNA 基因导入到宿主细胞当中,被细胞吸收之后会进一步表达出抗原的蛋白,就可以引起体液以及细胞介导的免疫反应。美国制药公司 Moderna 基于前期 mRNA 疫苗研发基础,历时一个月已成功研制出针对 SARS-CoV-2 的 mRNA 疫苗,该疫苗携带的是 SARS-CoV-2 的 S 蛋白基因。目前第一批疫苗(mRNA-1273)已运至美国国家过敏和传染病研究所(NIAID)进行临床试验(NCT04283461)。

重组蛋白疫苗是将某种病毒的目的抗原基因构建在表达载体上,进而将已构建的可表达蛋白的载体转化到细菌、酵母或哺乳动物或昆虫细胞中,在一定的诱导条件下表达出大量的抗原蛋白,通过纯化后制备的疫苗。中国军事科学院陈薇院士团队联合地方优势企业,在埃博拉病毒疫苗成功研发的经验基础上,开展重组 SARS-CoV-2 疫苗的药学、药效学、药理、毒理等研究,快速完成了 SARS-CoV-2 疫苗设计、重组毒种构建和生产质量管理规范条件下生产制备,以及第三方疫苗安全性、有效性评价和质量复核。2020 年 3 月 16 日,该疫苗获批启动展开临床试验^[49]。

重组病毒载体疫苗是将外源保护性抗原基因插入到病毒基因组内获得重组蛋白表达的一类载体疫苗。常用的病毒载体包括逆转录病毒载体、腺病毒载体和流感病毒载体等。在埃博拉病毒疫苗和 MERS-CoV 疫苗中,病毒载体疫苗都是最常用的研发方法。尤其是埃博拉病毒疫苗中,已获批的 ERVEBO (MSD)和重组埃博拉病毒疫苗(康希诺 Ad5-EBOV)都是腺病毒载体疫苗。该技术也被用于开发禽流感病毒、RSV 等病毒的疫苗。借鉴于 SARS-CoV 和 MERS-CoV 疫苗研发经验,已有多个团队正在开展 COVID-19 重组病毒载体疫苗研制。美国生物技术公司 GeoVax Labs 利用改良型痘苗病毒安卡拉株(modified vaccinia virus Ankara, MVA)平台与病毒样颗粒(virus like particles, VLPs)技术相结合,使用 SARS-CoV-2 基因序列设计和构建了候选疫苗^[50]。针对 COVID-19,目前我国已启动多项临床试验(NCT04313127、NCT04299724 和 NCT04276896),招募 COVID-19 患者。

4 总结与展望

目前 COVID-19 正在全球流行,发病率和死亡率

正在不断攀升,疫情异常严峻,但目前缺乏特异性预防疫苗和特效治疗药物。由于开发新疗法可能需要数月至数年,基于对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 药物的开发经验,从老药中寻找潜力药物是重要策略,以尽可能降低研发成本、缩短研发周期。研制针对 COVID-19 的疫苗和特效药物,是亟待解决的问题,对预防 SARS-CoV-2 感染和疫情防控具有重要意义。在控制冠状病毒感染上,疫苗与新药研发存在种种瓶颈,如缺乏体内药效评价的动物模型,尤其是灵长类动物模型的建立,虽然科学家们已进行了大量的开发,但是很多灵长类动物模型并不能反映出冠状病毒感染的所有特征,因此参考价值有限;此外,冠状病毒具有多样性和易突变性,这决定了针对一种冠状病毒开发的药物未必适用于其他的冠状病毒。虽然前期花了数年时间开发的新药,在 SARS-CoV-2 面前,可能依旧无能为力,或效果甚微。针对冠状病毒的创新疗法开发绝非是能够一蹴而就的工作,需要大量科研人员、临床研发人员乃至患者与医务人员的共同参与。

参考文献:

- [1] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [2] 世界卫生组织官网. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak[EB/OL]. [2020-02-11]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
- [3] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Naming the 2019 Coronavirus[EB/OL]. [2020-02-05]. <https://talk.ictvonline.org/information/w/news/1300/page>.
- [4] 中国疾病预防控制中心. 新型冠状病毒肺炎疫情分布[EB/OL]. [2020-02-17]. <http://2019ncov.chinacdc.cn/2019-nCoV/>.
- [5] HUI D S, AZHAR E I, MADANI T A, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China[J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, 91: 264-266.
- [6] SU S, WONG G, SHI W F, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses[J]. *Trends in Microbiology*, 2016, 24(6): 490-502.
- [7] HEYMANN D L, SHINDO N. COVID-19: what is next for public health? [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10224): 542-545.
- [8] ZHONG N S, ZHENG B J, LI Y M, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003[J]. *The Lancet*, 2003, 362(9393): 1353-1358.
- [9] GOSTIN L O, LUCEY D. Middle East respiratory syndrome: a global health challenge[J]. *JAMA*, 2015, 314(8): 771-772.
- [10] XU J Y, JIA W X, WANG P F, et al. Antibodies and vaccines against Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2019, 8(1): 841-856.
- [11] KANG M, WU J, MA W, et al. Evidence and characteristics of human-to-human transmission of 2019-nCoV[EB/OL]. [2020-03-01]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.20019141v2.full.pdf>.
- [12] POULTER N. Lower blood pressure in South Asia? Trial evidence [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 758-760.
- [13] SONG F, SHI N, SHAN F, et al. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia [J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 210-217.
- [14] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *The Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [15] YOUNG B E, ONG S W X, KALIMUDDIN S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore [J]. *JAMA*, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204.
- [16] FUNG T S, LIU D X. Human coronavirus: host-pathogen interaction[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2019, 73: 529-557.
- [17] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579: 270-273.
- [18] YAN R, ZHANG Y, LI Y, et al. Structure of dimeric full-length human ACE2 in complex with B⁶ AT1[EB/OL]. [2020-03-01]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.951848v1.full.pdf>.
- [19] 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.
- [20] LIU C, YANG Y, GAO Y, et al. Viral architecture of SARS-CoV-2 with post-fusion spike revealed by Cryo-EM[EB/OL]. [2020-03-10]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.02.972927v1.full.pdf>.
- [21] BROWN A J, WON J J, GRAHAM R L, et al. Broad spectrum antiviral Remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase[J]. *Antiviral Research*, 2019,

- 169;104541.
- [22] 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 [J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 222.
- [23] ARABI Y M, ALOTHMAN A, BALKHY H H, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2018, 19(1): 81.
- [24] CHAN J F, YAO Y, YEUNG M L, et al. Treatment with Lopinavir/Ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset [J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2015, 212(12): 190413.
- [25] KIM U J, WON E J, KEE S J, et al. Combination therapy with Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome: a case report [J]. *Antiviral Therapy*, 2015, 21(5): 455-459.
- [26] BARNARD D L, DAY C W, BAILEY K, et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known *in vitro* SARS-CoV inhibitors for inhibition of SARS-CoV replication in BALB/c mice [J]. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 2006, 17(5): 275-284.
- [27] MADRID P B, CHOPRA S, MANGER I D, et al. A systematic screen of FDA-approved drugs for inhibitors of biological threat agents [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60579.
- [28] OMRANI A S, SAAD M M, BAIG K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2014, 14(11): 1090-1095.
- [29] FALZARANO D, DE WIT E, RASMUSSEN A L, et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques [J]. *Nature Med*, 2013, 19(10): 1313-1317.
- [30] ARABI Y M, SHALHOUB S, MANDOURAH Y, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: a multicenter observational study [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2019. doi: 10.1093/cid/ciz544.
- [31] FURUTA Y, KOMENO T, NAKAMURA T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2017, 93(7): 449-463.
- [32] JEAN S S, LEE P I, HSUEH P R. Treatment options for COVID-19: the reality and challenges [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.034.
- [33] LI G, DE CLERCQ E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 149-150.
- [34] 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.
- [35] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 929-936.
- [36] GAO K, NGUYEN D D, WANG R, et al. Machine intelligence design of 2019-nCoV drugs [EB/OL]. [2020-03-10]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927889v1>. full. pdf.
- [37] ZUMLA A I, CHAN J F, AZHAR E I, et al. Coronaviruses: drug discovery and therapeutic options [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15: 327-347.
- [38] TIAN X, 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.
- [39] WANG C, LI W, DRABEK D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection [EB/OL]. [2020-03-10]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.987958v1>. full. pdf.
- [40] BioArt 官网. 复旦大学联合艾跃生物获得首例“新冠病毒”全人源抗体 [EB/OL]. [2020-02-25]. <http://www.bioart.com.cn/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=47&id=8763>.
- [41] JU B, ZHANG Q, GE X, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection [EB/OL]. [2020-03-10]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.990770v1>. full. pdf.
- [42] WANG K, CHEN W, ZHOU Y, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein [EB/OL]. [2020-03-10]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1>. full. pdf.
- [43] BIAN H, ZHENG Z, WEI D, et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial [EB/OL]. [2020-03-10]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1>. full. pdf.
- [44] CHEN J, ZHU H, HORBY P W, et al. Specificity, kinetics and longevity of antibody responses to avian influenza A (H7N9) virus infection in humans [J]. *J Infect*, 2020, 80(3): 310-319.

- [45] CHAN J F, CHOI G K, YIP C C, et al. Zika fever and congenital Zika syndrome: an unexpected emerging arboviral disease[J]. *Journal of Infection*, 2016, 72(5): 507-524.
- [46] ARABI Y M, HAJEER A H, LUKE T, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(9): 1554-1561.
- [47] 中国生物技术股份有限公司. 重磅消息! 中国生物治疗性新冠特免血浆制品投入临床[EB/OL]. [2020-02-13]. https://www.cnbg.com.cn/content/details_12_4980.html.
- [48] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发进一步加强新冠肺炎康复者恢复期血浆救治工作方案的通知[EB/OL]. [2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202002/9cf3cdf8d1fb480e9d6d05cbda0c6a5f.shtml>.
- [49] 中华人民共和国国防部. 重组新冠疫苗获批启动临床试验[EB/OL]. [2020-03-17]. http://www.mod.gov.cn/topnews/2020-03/17/content_4862088.htm.
- [50] 武汉博沃生物科技有限公司. GeoVax Labs 宣布与武汉博沃共同开发新型冠状病毒疫苗[EB/OL]. [2020-01-28]. <http://www.bravovax.com.cn/companynews/18246.jhtml>.

Research progress in therapeutic drugs and vaccine of coronavirus disease 2019

NING Wenjing, LIU Xue, LUO Wenxin*

(State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics & National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Disease, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread worldwide. For this new infectious disease, there is no vaccine or specific medicine available yet that is effective in the prevention and treatment. In this review, we introduced the latest research progress in the treatment strategies and vaccine development for COVID-19, to supply reference for developing COVID-19 vaccines and related drugs.

Keywords: coronavirus disease 2019; therapeutic drugs; vaccine