DOI: 10.16016/j.1000-5404.202002233



新型冠状病毒肺炎治疗药物的研究现状及对策建议

邹全明,李海波,曾 浩 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)药学与检验医学系微生物与生化药学教研室,国家免疫生物制品工程技术研究中心

[摘要] 自新型冠状病毒(SARS-CoV-2)疫情发生以来,国内外多家研究机构投入到抗新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎,coronavirus disease 2019,COVID-19)的药物研发中。目前主要采取老药新用的策略,筛选抗新冠病毒和抑制过度免疫反应的候选药物,相关研究已经取得了重要进展。本文在综述已经纳入国家卫健委印发的新型冠状病毒肺炎诊疗方案中以及在体外已经证实对新型冠状病毒具有抑制作用的药物研发和临床应用的现状的基础上,对未来新冠肺炎治疗药物的研究对策提出建议:①从"老药新用"策略向创新药物研发转变;②构建可靠的体内外药物筛选模型;③建立新冠肺炎药物研发的协同创新机制;④有序开展新冠肺炎的药物临床试验;⑤建立冠状病毒研发的长效机制。

[关键词] 新型冠状病毒;新冠病毒肺炎;治疗药物;药物研发
[中图法分类号] R563.106; R978.7 [文献标志码] A

Current status and countermeasures for development of drugs to treat coronavirus disease 2019

ZOU Quanming, LI Haibo, ZENG Hao Department of Microbiology and Biochemical Pharmacy, National Engineering Research Center of Immunological Products, Faculty of Pharmacy and Laboratory Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] Since the outbreak of the epidemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), or 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) provisionally, many research institutions at home and abroad have involved in the research and development (R&D) of drugs against coronavirus disease 2019 (COVID-19). At present, the strategy of new use of old drugs is used to screen candidate drugs which inhibit the virus or excessive immune response, and the related researches have made important progress. This article reviewed current status of development and clinical application of those drugs which have been included in the diagnosis of novel coronavirus-infected pneumonia and treatment protocols which have been shown to inhibit the virus *in vitro*. In addition, we have following suggestions for future researches on the development of novel drugs against COVID-19: ① from "new use of old drugs" strategy to innovative drug R&D; ② building reliable models for screening drugs *in vitro* and *in vivo*; ③establishing a

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(31670936);重庆市新型冠状病毒感染肺炎疫情应急科技攻关专项(2020)

[作者简介] 邹全明,博士,教授,博士生导师。担任国务院学位委员会学科评议组药学组成员、第十届国家药典委员会委员。主持"十二五"国家科技支撑计划、国家高技术研究发展计划(863计划)、国家科技重大专项等国家及军队重大、重点课题12项。成功主持研制世界首个预防胃病的幽门螺杆菌疫苗并获1类新药证书,获国家技术发明二等奖。主持研究的国际首个五组分金黄色葡萄球菌疫苗已开展Ⅱ期临床试验。以第一发明人获国家发明专利授权25项,国际PCT专利4项。目前正在主持研制的原创疫苗5个。以通信作者发表并被SCI收录的论文80余篇,其中在《柳叶刀》(*Lancet*)发表论著1篇。主要从事临床微生物、临床免疫、分子免疫学、生物制药方面的研究。E-mail:qmzou2007@163.com
李海波,博士,副教授,硕士生导师,主要从事微生物与生化药学方面的研究。E-mail:lihaibo@tmmu.edu.cn
曾 浩,博士,教授,博士生导师,主要从事微生物与生化药学方面的研究。E-mail: zeng1109@163.com

[网络首发] https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1126.R.20200310.1745.001.html

synergistic innovation mechanism for drug R&D against COVID-19; ④conducting clinical trials of the drugs in order; ⑤ establishing a long-term mechanism for drug R&D against COVID-19.

[**Key words**] severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; coronavirus disease 2019; therapeutic drug; drug development

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (31670936) and the Scientific and Technological Tackling Project of Chongqing Emergency for COVID-19 (2020). Corresponding author: ZOU Quanming, E-mail: qmzou2007@163.com; LI Haibo, E-mail: lihaibo@tmmu.edu.cn; ZENG Hao, E-mail: zeng1109@163.com

通常新药的研发分为临床前研究和临床试验两个阶段。临床前研究阶段包括靶点的确定、先导化合物的发现和优化、制剂、中试生产工艺及质量控制等开发,而临床试验研究主要考察候选药物的人体安全性和有效性,新药从研发到上市平均需要12~15年的时间[1]。因此,从头开始研究抗新冠病毒药物难以对本次疫情防控产生直接作用,唯有采用"老药新用"策略,即从现有上市药物中寻找对新冠病毒有效的药物,才有望快速应用于临床[2-3]。由于上市药物的安全性以及药代动力学性质已经在临床应用中得到充分验证,而药代动力学性质和毒性问题是导致药物研发失败的两大主要原因[4-5],采用老药新用的策略通常可以提高药物发现的成功率,并且大大缩短药物研发的时间周期[6]。

目前,新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎,coronavirus disease 2019, COVID-19)的感染侵袭机制尚不完全明确,可能的机制是新冠病毒通过与细胞上的血管紧张素转换酶2(ACE2)结合感染人体[7-8],造成机体损伤,可能与诱导过度免疫反应有关,导致"自我攻击",造成多器官损伤[9]。目前药物的研发主要从抗病毒和抑制过度免疫反应两方面入手,经过科学家和临床工作者的共同努力,现在有部分药物已经纳入新型冠状病毒肺炎诊疗方案中,并对新冠肺炎初步显示出良好的临床疗效。

1 新冠肺炎治疗药物的研究现状

1.1 化学药

1.1.1 洛匹那韦/利托那韦(lopinavir/ritonavir)

洛匹那韦/利托那韦(商品名:克力芝)由艾伯维公司开发,属于蛋白酶抑制剂[10],2000年在美国首度获批用于HIV感染的治疗,2008年在中国批准上市。

在2020年1月22日下发的新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第2版)中提出,目前尚无有效抗新冠病毒药物,可试用洛匹那韦/利托那韦。1月23日,北京大学第一医院的王广发教授表示洛匹那韦/利托那韦对他个人的新冠病毒感染有效。1月24日,全国新型冠状病毒感染的肺炎医疗救治专家组成员卢洪洲教授也表示在临床观察中发现洛匹那韦/利托那韦对新型冠状病毒肺炎具有治疗效果。2月1日,武汉金银潭医院启动洛匹那韦/利托那韦治疗新冠病毒肺炎的临床试验(编号NCT04255017)。2月21日,《中华传染病杂志》发表了题为"洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究"的论文,认为洛匹那韦/利托那韦对新冠病毒肺炎治疗有效性仍有待进一步临床研究确认[11]。不过,在2月19日发布的新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第6版)中,洛匹那韦/利托那韦仍然作为抗病毒药物推荐使用。

1.1.2 磷酸氯喹(chloroquine phosphate)

磷酸氯喹在临床上主要用于抗疟以及风湿病的治疗[12],既往研究也发现它具有广谱的抗病毒作用[13-14],在临床上使用已经超过70年。

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开展联合研究[15],发现磷酸氯喹在细胞水平上能有效抑制新冠病毒的感染(半数有效浓度EC_{50}=1.13 μmol/L;半细胞毒性浓度CC_{50}>100 μmol/L,选择指数SI>88.50)。随后,科技部组织专家集体攻关,在临床上进一步确认了磷酸氯喹对新冠病毒感染治疗的有效性,并且治疗过程中未发现和药物相关的明显严重不良反应。基于以上研究结果,在新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第6版)中,磷酸氯喹已经被推荐用于新冠病毒的抗病毒治疗。

1.1.3 阿比多尔(arbidol)

阿比多尔是苏联药物化学研究中心开发的非核苷类抗病毒药物,对许多包膜和非包膜病毒均显示出活性[16-17]。阿比多尔于1993年在俄罗斯首次上市,目前主要在俄罗斯和中国使用,在西方国家并未获批上市。

2020年2月4日,李兰娟院士团队宣布,体外细胞实验显示阿比多尔在10~30 μmol/L浓度下,与药物未处理的对照组比较,能有效抑制新冠病毒达到60倍,并且显著抑制病毒对细胞的病变效应。2月7日,盐酸阿比多尔治疗新冠病毒肺炎的疗效和安全性的临床试验开始启动(NCT04260594),采用随机,开放,多中心的研究形式。在新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行

第6版)中,阿比多尔也已经被推荐用于新冠病毒的抗病毒治疗。

1.1.4 达芦那韦(darunavir) 达芦那韦是一种蛋白酶抑制剂类抗病毒药物,可阻止HIV在体内成熟和繁殖[18],在临床主要作为艾滋病的治疗药物。达芦那韦由Prezista公司开发,2006年获批在美国上市,目前还没有在中国上市。

除阿比多尔之外,在2020年2月4日李兰娟院士公布的对新冠病毒具有体外抑制作用还包括达芦那韦。达芦那韦在300 μmol/L浓度下,能显著抑制病毒复制,与未用药物处理组比较,抑制效率达280倍。目前,达芦那韦治疗新冠病毒肺炎的疗效和安全性的临床试验已经完成注册(NCT04260594),但截至现在还没有进行受试者的招募。此外,达芦那韦并未纳入新型冠状病毒肺炎诊疗方案。

1.1.5 羟氯喹(hydroxychloroquine) 羟氯喹也是一种抗疟药,结构和作用机制与氯喹类似,但毒性比氯喹更低[19]。1955年首次用于系统性红斑狼疮治疗,并对风湿性疾病也有治疗作用,之前也有报道羟氯喹具有抑制HIV和登革病毒的作用[20-21]。

2020年2月13日,中国科学院上海药物所陈凯先院士表示羟氯喹在体外具有很好的抗新型冠状病毒活性。2月18日,武汉大学人民医院发布消息称患者在使用羟氯喹药物后,症状出现好转。中科院上海药物所、上药集团已经在上海市公共卫生临床中心启动了羟氯喹治疗新冠肺炎的临床试验(NCT04261517),但截至现在还没有进行受试者的招募。至今,羟氯喹还未被纳入新型冠状病毒肺炎诊疗方案中。

1.1.6 法匹拉韦(favipiravir) 法匹拉韦是RNA依赖的RNA聚合酶(RdRp)抑制剂,一种广谱抗流感病毒药物[22],由富山化学工业株式会社开发。该药于2014年获日本的条件性许可。由于其特定的作用机制,它对埃博拉病毒、黄热病病毒、诺如病毒等均有抑制作用[23-25]。

2020年2月4日,*Cell Research*上发表文章称法匹拉韦对新冠病毒具有良好的体外抑制作用(EC_{50}=61.88 μmol/L)[15]。国务院联防联控机制新闻发布会于2月15日表示,法匹拉韦治疗新冠肺炎的临床试验入组患者达到70例(含对照组),初步显示了较明显的疗效和较低的不良反应,在治疗后第3~4天,用药组的病毒核酸转阴率显著高于对照组。2月16日,法匹拉韦获得国家药品监督管理局药品注册批件,适应证为用于成人新型或复发流感的治疗(仅限于其他抗流感病毒药物治疗无效或效果不佳时使用)。至今,法匹拉韦还未被纳入新型冠状病毒肺炎诊疗方案中。

1.1.7 瑞德西韦(remdesivir) 与法匹拉韦作用机制相同,瑞得西韦也能够抑制依赖RNA的RNA合成酶(RdRp)[26],属于核苷酸类似物前药,由美国吉利德公司开发的广谱抗病毒候选药物[27-28],目前并未在国内外上市。

2020年1月31日发表在《新英格兰医学杂志》上的一篇文章称,美国一名新冠病毒感染患者接受瑞德西韦治疗后,临床症状明显改善,氧饱和度也恢复到了94%~96%,目前已宣布治愈[29]。2月4日,*Cell research*上发表文章称在测试的6种抗病毒药物中,瑞得西韦具有最强的新冠病毒体外抑制作用(EC_{50}=0.77 μmol/L)[15]。目前,针对瑞得西韦治疗新冠病毒肺炎的临床研究(编号NCT04252664,NCT04257656)已经启动,该试验是一项3期、随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究,为期85 d,面向新型冠状病毒感染的轻、中度患者,计划入组患者270名。如果初步研究的结果表明瑞德西韦治疗新冠病毒感染的潜在安全性和有效性,吉利德公司会将这种试验性药物向更多患者开放。

1.2 *抗体药物*

1.2.1 托珠单抗(tocilizumab) 细胞因子风暴是新冠肺炎患者死亡的重要原因[30],而IL-6是引发细胞因子风暴中的关键因子[31]。托珠单抗是一种抗IL-6受体的单克隆抗体,可与溶解型和膜结合型IL-6受体特异性结合,阻断IL-6介导的信号转导,从而降低炎症反应[32]。在新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)中,对于双肺广泛病变者及重型患者,且实验室检测IL-6水平升高者,推荐可试用托珠单抗治疗。

1.2.2 人C5α药单克隆抗体 BDB-001注射液是针对人C5α分子的单克隆抗体药物,由德国InflaRx公司研发,授权德丰瑞在中国境内使用、开发和销售该药物。补体C5α分子是急性感染、组织损伤炎症早期出现的最强因子,被公认为是广谱炎性放大器,BDB-001能特异性结合C5α,从而阻断C5α与受体结合,抑制炎症级联反应[33]。BDB-001并不是直接作用于病毒,而是改善病毒导致补体过度激活引起的肺损伤。

2020年2月7日,国家药品监督管理局签发关于BDB-001注射液用于冠状病毒感染所致相关疾病治疗的《药物临床试验批件》。BDB-001注射液已经获得树兰(杭州)医院、中国人民解放军中部战区总医院等多家医院伦理委员会批准,即将开展Ib期临床试验,而李兰娟院士是主要研究者之一。

1.2.3 其他单抗药物 2020年1月29日,药明生物宣布,公司通过一体化生物制药能力和技术赋能平

台,紧急推动多个通过国际合作引进的新冠病毒中和抗体开发。初步研究表明,这些来自全球生物技术公司的抗体可有效中和新冠病毒,该项目预计将于2个月内完成首批抗体样品生产,供应临床前毒理试验和初步人体临床试验。最近,该公司并没有公布其项目研究进展情况。

1.3 中成药

1.3.1 双黄连口服液 2020年1月31日,中国科学院上海药物所和武汉病毒所开展联合研究,发现中成药双黄连口服液可抑制新型冠状病毒。2月7日,双黄连口服液在上海公共卫生临床中心、华中科技大学附属同济医院启动临床研究(ChiCTR2000029605)。同时,上海药物所与相关企业洽谈并达成合作协议,将共同开展双黄连口服液的后续研发工作,深入开展双黄连抗病毒疗效研究。然而,至今双黄连口服液并未纳入新型冠状病毒肺炎诊疗方案中。

1.3.2 其他中成药 除了双黄连口服液外,广东多个医疗以及科研机构还开展了其他已上市的中药抗新冠肺炎病毒的体外药学研究,发现连花清瘟和六神胶囊丸等5个中成药在体外实验中有抑制新冠病毒的作用。

1.4 新冠病毒感染恢复期血浆抗体制品

新冠病毒特免血浆制品是由康复者捐献的含高效价新冠病毒特异性抗体的血浆,经病毒灭活处理和检测合格后,可用于新冠肺炎危重患者的治疗[34]。新冠特免血浆治疗属于被动免疫,相比疫苗,特点是发挥作用快,输入后立即可获得免疫力。在当前缺乏特效药和疫苗的情况下,采用特免血浆治疗新冠病毒感染是比较理想的方法。另外,血浆制品治疗已经用于流感、SARS和埃博拉感染患者的治疗[35-37],并取得了比较好的治疗效果,工艺技术也比较成熟[38]。

中国生物从2020年1月20日开始便启动新冠病毒特免血浆制品的科研攻关。首期2月8日在江夏区第一人民医院对3名危重患者的新冠特免血浆治疗结果显示,患者接受治疗12~24 h后,实验室检测主要炎症指标明显下降,淋巴细胞比例上升,血氧饱和度、病毒载量等重点指标全面转好,临床体征明显好转。陆军军医大学国家免疫生物制品工程技术研究中心承担了重庆市"应急治疗新冠病毒制品——特异性人免疫球蛋白抗体制备研究"等课题,建立了恢复期血浆抗新冠病毒特异性抗体质量控制技术,首先用于西南地区9例重症及危重患者的免疫治疗,取得良好效果。

在国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第6版)》中也明确提出康复者血浆治疗适用于"病情进展较快、重型和危重型患者"。

2 新冠肺炎治疗药物研究对策的建议

虽然针对新冠肺炎药物的研发已经取得了一定的进展,但对于当前和未来的抗新冠病毒新药研发的对策有以下建议。

2.1 从"老药新用"策略向创新药物研发转变

新冠肺炎疫情暴发之后,为了快速寻找有效药物并立即应用于临床,"老药新用"无疑是最理想的研发策略。然而,由于这些药物并不是针对新冠病毒研发的,临床治疗效果必定存在局限性。在目前国内疫情已经基本控制的形势下,为了寻找到更为有效的新冠肺炎治疗药物,建议针对新冠病毒的感染机制和特征结构,采取高通量筛选、基于结构的药物设计和合理药物设计等策略[39-41],开展新冠肺炎创新药物的研究。

2.2 构建可靠的体内外药物筛选模型

新冠病毒体内外感染模型的成功构建是药物研发的关键[42]。目前,虽然已经建立了新冠病毒的细胞感染模型,但新冠病毒感染的动物模型,特别是与人体感染接近的动物模型尚未建立。当前新冠肺炎药物的研究基本上都是只要在体外对病毒有抑制作用,就跳过动物体内研究和临床试验,直接应用于临床治疗。然而,根据以往的研究经验,由于体内外环境的不同和药物代谢的影响,只有不到1%的体外有效的药物被证明是体内有效[43]。因此,建立可靠的药物筛选模型和测试平台对后期药物研发至关重要。

2.3 建立新冠病毒肺炎药物研发的协同创新机制

病原体的种子资源是药物研发的基础。虽然正在开展新冠肺炎药物研究的工作非常多,但是完成初步药效评价的为数不多,主要原因是新冠病毒的药物评价必须在高生物安全等级的P3实验室进行,目前国内只有少数单位具备相应的资质和能力。由于未建立新冠病毒药物研究的开放和共享机制,甚至在新冠肺炎暴发的初期,出现了抢发论文、抢发新闻、成果纠纷等不良现象,延缓了抗新冠病毒药物研发的进度。因此,建议建立一个国家层面的测试平台,统筹药物筛选需求,以整合资源提升新药研发的效率。

2.4 有序开展新冠病毒肺炎的药物临床试验

目前,以新冠肺炎注册的药物临床试验已经超过100个,导致临床试验受试者紧缺。出现这种现象的原因,一是科学家和临床工作者都正在为寻找新冠肺炎治疗的药物做出努力,试图解决新冠肺炎治疗困难的问题;二是并没有建立新冠肺炎药物研发的统筹机制。建议下一步对正在开展临床试验的药物进行科学评估,有序开展新冠肺炎的药物临床试验。

2.5 建立冠状病毒研发的长效机制

当前参与新冠肺炎药物研究的热情高涨,但是疫情结束后是否能坚持长期科研存在疑问。2004 年“非典”疫情结束后,相关的研究工作大多停止,新药研发的进度也非常缓慢。鉴于新药研发投入大、周期长,亟待建立长效机制,对于从事新冠肺炎药物研究的相关人员,在人才政策、科研条件和经费支持上给予适度倾斜,避免一窝蜂上、潮水般退。建议成立以“国家队”为中心的具有生物安全保障能力的细胞、动物测试平台,协同以多学科小团队/课题组为前端研究的长期攻关模式,展开新药研发,万一疫情重来时方可从容应对。

参考文献:

[1] HUGHES J P, REES S, KALINDJIAN S B, *et al*. Principles of early drug discovery[J]. Br J Pharmacol, 2011, 162(6): 1239-1249. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x.

[2] ZUMLA A, CHAN J F, AZHAR E I, *et al*. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(5): 327-347. DOI: 10.1038/nrd.2015.37.

[3] SACHS R E, GINSBURG P B, GOLDMAN D P. Encouraging new uses for old drugs[J]. JAMA, 2017, 318(24): 2421-2422. DOI: 10.1001/jama.2017.17535.

[4] VAN DE WATERBEEMD H, GIFFORD E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2(3): 192-204. DOI:10.1038/nrd1032.

[5] FERREIRA L L G, ANDRICOPULO A D. ADMET modeling approaches in drug discovery[J]. Drug Discov Today, 2019, 24(5): 1157-1165. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.03.015.

[6] PANTZIARKA P, PIRMOHAMED M, MIRZA N. New uses for old drugs[J]. BMJ, 2018, 361: k2701. DOI: 10.1136/bmj.k2701.

[7] RICHARDSON P, GRIFFIN I, TUCKER C, *et al*. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease[J]. Lancet, 2020, 395(10223): e30-e31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.

[8] GRALINSKI L E, MENACHERY V D. Return of the coronavirus: 2019-nCoV[J]. Viruses, 2020, 12(2): E135. DOI: 10.3390/v12020135.

[9] ZUMLA A, HUI D S, AZHAR E I, *et al*. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option [J]. Lancet, 2020, 395(10224): e35-e36. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30305-6.

[10] CVETKOVIC R S, GOA K L. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection[J]. Drugs, 2003, 63(8): 769-802. DOI: 10.2165/00003495-200363080-00004.

[11] 陈军, 凌云, 席秀红, 等. 洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38: E008. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200210-00050.
CHEN J, LING Y, XI X H, *et al*. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia[J]. Chin J Infect Dis, 2020,38: E008. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200210-00050.

[12] BIJKER E M, BASTIAENS G J, TEIRLINCK A C, *et al*. Protection against malaria after immunization by chloroquine prophylaxis and sporozoites is mediated by preerythrocytic immunity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(19): 7862-7867. DOI: 10.1073/pnas.1220360110.

[13] DELVECCHIO R, HIGA L M, PEZZUTO P, *et al*. Chloroquine, an endocytosis blocking agent, inhibits zika virus infection in different cell models[J]. Viruses, 2016, 8(12): E322. DOI: 10.3390/v8120322.

[14] MIZUI T, YAMASHINA S, TANIDA I, *et al*. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(2): 195-203. DOI: 10.1007/s00535-009-0132-9.

[15] WANG M L, CAO R Y, ZHANG L K, *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. Cell Res, 2020. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.

[16] KADAM R U, WILSON I A. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(2): 206-214. DOI: 10.1073/pnas.1617020114.

[17] PÉCHEUR E I, LAVILLETTE D, ALCARAS F, *et al*. Biochemical mechanism of hepatitis C virus inhibition by the broad-spectrum antiviral arbidol[J]. Biochemistry, 2007, 46(20): 6050-6059. DOI: 10.1021/bi700181j.

[18] GHOSH A K, DAWSON Z L, MITSUYA H. Darunavir, a conceptually new HIV-1 protease inhibitor for the treatment of drug-resistant HIV[J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(24): 7576-7580. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.09.010.

[19] BEN-ZVI I, KIVITY S, LANGEVITZ P, *et al*. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 42(2): 145-153. DOI: 10.1007/s12016-010-8243-x.

[20] WANG L F, LIN Y S, HUANG N C, *et al*. Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery[J]. J Interferon Cytokine Res, 2015, 35(3): 143-156. DOI: 10.1089/jir.2014.0038.

[21] SPERBER K, LOUIE M, KRAUS T, *et al*. Hydroxychloroquine treatment of patients with human immunodeficiency virus type 1[J]. Clin Ther, 1995, 17(4): 622-636. DOI: 10.1016/0149-2918(95)80039-5.

[22] FURUTA Y, GOWEN B B, TAKAHASHI K, *et al*. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor[J]. Antiviral Res, 2013, 100(2): 446-454. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015.

[23] OESTEREICH L, LÜDTKE A, WURR S, *et al*. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model[J]. Antiviral Res, 2014, 105: 17-21. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.02.014.

[24] FURUTA Y, TAKAHASHI K, SHIRAKI K, *et al*. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections[J]. Antiviral Res, 2009, 82(3): 95-102. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.02.198.

[25] ROCHA-PEREIRA J, JOCHMANS D, DALLMEIER K, *et al*. Favipiravir (T-705) inhibits *in vitro* Norovirus replication[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 424(4): 777-780. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.034.

[26] TCHESNOKOV E P, FENG J Y, PORTER D P, *et al*. Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir[J]. Viruses, 2019, 11(4): E326. DOI: 10.3390/v11040326.

[27] 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[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020: 201922083. DOI: 10.1073/pnas.1922083117.

[28] AGOSTINI M L, ANDRES E L, SIMS A C, *et al*. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease[J]. mBio, 2018, 9(2): e00221-18. DOI: 10.1128/mbio.00221-18.

[29] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.

[30] PEDERSEN S F, HO Y C. SARS-CoV-2: a storm is raging[J]. J Clin Invest, 2020: 137647. DOI: 10.1172/JCI137647.

[31] CONTI P, RONCONI G, CARAFFA A, *et al*. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(2): 1. DOI: 10.23812/CONTI-E.

[32] ZHANG C, WU Z, LI J W, *et al*. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020: 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.

[33] BARRATT-DUE A, THORGERSEN E B, EGGE K, *et al*. Combined inhibition of complement C5 and CD14 markedly attenuates inflammation, thrombogenicity, and hemodynamic changes in porcine Sepsis[J]. J Immunol, 2013, 191(2): 819-827. DOI: 10.4049/jimmunol.1201909.

[34] ZHOU B P, ZHONG N S, GUAN Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection[J]. N Engl J Med, 2007, 357(14): 1450-1451. DOI: 10.1056/NEJMc070359.

[35] VAN GRIENSVEN J, EDWARDS T, DE LAMBALLERIE X, *et al*. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea[J]. N Engl J Med, 2016, 374(1): 33-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1511812.

[36] BURNOUF T, RADOSEVICH M. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma[J]. Hong Kong Med J, 2003, 9(4): 309; author reply 310.

[37] WONG V W, DAI D, WU A K, *et al*. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma[J]. Hong Kong Med J, 2003, 9(3): 199-201.

[38] FLETCHER T E, FISCHER W A 2nd, JACOB S T. Convalescent plasma for Ebola virus disease[J]. N Engl J Med, 2016, 374(25): 2499-2500. DOI: 10.1056/NEJMc1602284.

[39] BAJORATH J. Integration of virtual and high-throughput screening[J]. Nat Rev Drug Discov, 2002, 1(11): 882-894. DOI: 10.1038/nrd941.

[40] BLUNDELL T L. Structure-based drug design[J]. Nature, 1996, 384(6604 Suppl): 23-26. DOI: 10.1038/384023a0.

[41] LOUNNAS V, RITSCHEL T, KELDER J, *et al*. Current progress in structure-based rational drug design marks a new mindset in drug discovery[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2013, 5: e201302011. DOI: 10.5936/csbj.201302011.

[42] PICAZO E, GIORDANETTO F. Small molecule inhibitors of Ebola virus infection[J]. Drug Discov Today, 2015, 20(2): 277-286. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.12.010.

[43] ROSTAMI-HODJEGAN A, TUCKER G T. Simulation and prediction of *in vivo* drug metabolism in human populations from *in vitro* data[J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6(2): 140-148. DOI: 10.1038/nrd2173.

(**收稿**:2020-02-29;**修回**:2020-03-04)

(编辑 张 维)