

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20206411

· 综述 ·

新型冠状病毒肺炎药物治疗研究进展

李 毅, 崔艳慧, 潘频华, 郑智远

(中南大学湘雅医院呼吸与危重症医学科, 湖南 长沙 410008)

[摘要] 目前, 尚未有确认对新型冠状病毒肺炎有效的抗病毒治疗与疫苗预防手段。结合以往冠状病毒治疗的循证证据及临床一线治疗经验制定治疗方案, 现就新型冠状病毒肺炎药物治疗研究进展进行综述, 具体从核苷逆转录酶抑制剂、核苷类似物等抗病毒药物, 以及恢复期血浆治疗等方面进行介绍。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 新型冠状病毒; 药物治疗; 研究进展

[中图分类号] R563.1

Research progress in drug therapy for coronavirus disease 2019

LI Yi, CUI Yan-hui, PAN Pin-hua, ZHENG Zhi-yuan (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] Effective antiviral therapy and vaccine preventive measure for coronavirus disease 2019 (COVID-19) is still not ascertained at present. Combined with the previous evidence and therapeutic plan formulated based on clinical first-line therapeutic experience of COVID-19, research progress in drug therapy for COVID-19 was reviewed from the aspect of antiviral drugs such as nucleoside reverse transcriptase inhibitors and nucleoside analogues, as well as convalescent plasma therapy.

[Key words] COVID-19; SARS-CoV-2; drug therapy; research progress

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 传染性极强, 人群普遍易感, 患者以发热、乏力、干咳为主要临床表现, 老年人及有慢性基础疾病患者预后普遍较差。截至 2020 年 5 月 31 日 24 时我国累计报告确诊病例 83 017 例, 累计报告死亡病例 4 634 例^[1]; 国外累计报告确诊病例 6 174 693 例, 累计报告死亡病例 369 052 例。抗病毒药物从研发到成功应用于临床往往需要漫长的周期, 目前尚未有确认对 SARS-CoV-2 有效的抗病毒治疗与疫苗预防手段。蛋白酶抑制剂、核苷逆转录酶抑制剂、核苷类似物、干扰素、单克隆抗体、肽等是治疗病毒感染的常规有效药物^[2-3]。近期国内外科研团队利用前期抗严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 和中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS) 药物研究积累的经验开展抗

SARS-CoV-2 药物研究, 发现现有的抗病毒药物对于治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 临床潜力巨大^[4-5]。现将 COVID-19 药物治疗研究进展综述如下。

1 病原学特点

冠状病毒是 RNA 病毒, 分 α 、 β 和 γ 属。到目前为止, 共发现 7 种可感染人的冠状病毒, 其中 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1 通常会感染轻度、自限性上呼吸道感染, 即普通感冒, 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) 感染可分别引发 SARS 与 MERS, 病死率极高, 严重威胁患者生命。SARS-CoV-2 是有包膜的 β 属冠

[收稿日期] 2020-04-24

[基金项目] 国家重点研发计划 (2016YFC1304204、2018YFC1311900); 湖南省科技创新计划项目 (S2018SFYLJS0108)

[作者简介] 李毅 (1991-), 男 (汉族), 湖南省娄底市人, 博士研究生, 主要从事呼吸危重症临床与基础研究。

[通信作者] 潘频华 E-mail: pinhuapan668@126.com

病毒,与 SARS-CoV 基因序列具有 79.5% 的同源性,与蝙蝠冠状病毒的同源性为 96%^[6]。SARS-CoV-2 可在人的上呼吸道上皮细胞繁殖,与人体呼吸道上皮细胞结合受体为血管紧张素转化酶 2,能随着气溶胶播散,传染性极强。老年人和有慢性基础病患者感染后,极易进展至危重型,预后普遍较差。

2 抗病毒药物

2.1 核苷类似物 核苷类似物进入病毒感染细胞内,形成腺嘌呤或鸟嘌呤核苷类似物,竞争性抑制病毒 RNA 聚合酶等多种病毒 RNA 及蛋白合成关键酶,从而干扰、阻断病毒复制与传播^[7]。此类药物目前研究较多的是法匹拉韦(favipiravir)、利巴韦林(ribavirin)、瑞德西韦(remdesivir/GS-5734)。

2.1.1 利巴韦林与法匹拉韦 利巴韦林是一种广谱抗病毒药物,可抑制呼吸道合胞病毒、流感病毒、腺病毒等多种病毒生长。然而,研究者发现在体外试验中抑制 MERS-CoV 所需的利巴韦林浓度超过了人治疗剂量所达到的血液峰值水平^[8-9]。研究者认为,利巴韦林单药用于治疗 MERS,药物毒性造成的不良反应超过抗病毒治疗获益^[10]。一项回顾性队列研究表明,严重 MERS-CoV 感染患者采用利巴韦林和干扰素联合疗法,可显著改善患者 14 d 的生存率^[11],被认为是治疗 MERS-CoV 的潜在方法之一^[12]。目前,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》推荐利巴韦林与干扰素联合使用^[13],但联合用药的疗效还有待临床试验证实。一项 SARS 治疗的系统综述提到,高剂量利巴韦林可导致 60% 以上的患者出现溶血性贫血,75% 的 SARS 患者服用利巴韦林转氨酶升高^[14],表明长期、大剂量服用利巴韦林可引发严重溶血性贫血、肝功能损害。此外,利巴韦林还具有较强的致畸作用,妊娠期妇女禁用,临床使用时应特别关注。

法匹拉韦通过抑制 RNA 病毒复制,改善埃博拉病毒、流感病毒感染患者临床结局,降低患者病死率^[15-16]。法匹拉韦不良反应轻微,患者总体耐受性良好,已在日本上市用于流感治疗。我国一项病例对照研究发现:与克力芝相比,法匹拉韦对病毒清除时间更短^[17],能有效改善 COVID-19 患者肺部 CT 影像结果。发表在预印本平台上一项随机、多中心临床试验^[18]表明,与盐酸阿比多尔相比,法匹拉韦用药 7 d 后,能有效改善中度 COVID-19 患者临床

症状,但对于轻度、重度 COVID-19 患者两者使用效果无差异,目前该研究结果有效性正处于同行评审阶段。法匹拉韦对于 COVID-19 患者有一定疗效,副作用较利巴韦林轻微,进行大样本随机临床试验探索其治疗剂量与有效性临床意义巨大。

冠状病毒是 RNA 病毒,在非结构蛋白 14 (nsp14-ExoN)中表达 3'-5'外切核糖核酸酶,外切核糖核酸酶具有 RNA 校对功能^[19],是冠状病毒 RNA 高保真复制的必要条件。利巴韦林进入感染细胞内形成的鸟嘌呤类似物会竞争性抑制病毒 RNA 合成所依赖的 RNA 聚合酶,从而抑制病毒复制,而外切核糖核酸酶的 RNA 校对功能可去除这种抑制作用,从而导致冠状病毒对利巴韦林耐药^[20],体外试验也证实其对冠状病毒抑制作用欠佳^[19]。法匹拉韦及利巴韦林抑制病毒作用机制相似,单药使用效果可能欠佳,与能抑制外切核糖核酸酶的药物联合使用,可能是核苷类似药物发展的方向之一。

2.1.2 瑞德西韦 瑞德西韦(remdesivir/GS-5734)是一种新的腺嘌呤核苷类似物,也是一种广谱抗病毒药物。2016 年 Warren 等^[21]研究发现,在埃博拉病毒感染恒河猴模型中,持续静脉注射瑞德西韦,可显著抑制埃博拉病毒复制,降低病死率,改善动物模型临床疾病体征。Agostini 等^[22]研究者认为,瑞德西韦可以绕过外切核糖核酸酶 RNA 活性校对与监视,对冠状病毒 RNA 聚合酶发挥稳定的抑制作用。2017 年,有研究者^[23]发现瑞德西韦可以在多种体外系统中抑制 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的复制,显示出广谱抗冠状病毒活性。在 SARS-CoV 小鼠模型及 MERS-CoV 感染恒河猴模型中,瑞德西韦预防性用药及早期用药均能降低肺内病毒载量,改善感染小鼠的临床症状和呼吸功能^[22-24]。瑞德西韦对同属于冠状病毒的 SARS-CoV-2 是否有效,值得进一步探讨。

我国研究者在筛选抗 SARS-CoV-2 药物时发现,瑞德西韦在体外可以有效抑制 SARS-CoV-2 复制^[4]。同一时间,《新英格兰医学杂志》也刊文介绍了美国首例 COVID-19 确诊患者使用瑞德西韦治疗的经过,患者在起病第 11 天静脉输注瑞德西韦,给药后第二天患者双下肺啰音消失,氧合改善,在未进行氧疗的情况下血氧饱和度从 94% 提高到 96%,除了间歇性干咳和流鼻涕外,无其他临床症状^[5]。随后国内外研究者进行了一系列临床试验探索瑞德西韦对 COVID-19 疗效,一项使用瑞德西韦

同情治疗重症 COVID-19 患者的临床研究显示, 53 例 COVID-19 重症患者在接受瑞德西韦治疗后, 68% 的患者在氧气支持方面得到改善, 有创通气患者的病死率降至 18%^[25], 但此研究缺乏对照组, 有待进一步随机对照临床试验验证。我国一项多中心、完全随机试验^[26]表明, 在重症 COVID-19 患者中, 瑞德西韦组临床改善时间短于对照组, 但无统计学差异; 且使用瑞德西韦的时间距起病越近, 其临床症状改善所需时间越短。目前美国正在进行多项临床试验, 以探索瑞德西韦治疗 COVID-19 的有效性以及安全性。

2.2 蛋白酶抑制剂 目前, 最为热门的蛋白酶抑制剂是抗人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 药物克力芝。克力芝是洛匹那韦与利托那韦复方制剂, 利托那韦是 HIV 蛋白酶抑制剂, 同时可以抑制 CYP3A 介导的洛匹那韦代谢, 从而提高血浆中洛匹那韦的药物浓度, 而洛匹那韦可以阻断病毒 Gag-Pol 聚合蛋白的分裂, 导致产生未成熟的、无感染力的病毒颗粒。SARS 疫情流行期间, 香港研究者^[27]发现使用洛匹那韦/利托那韦治疗的患者, 糖皮质激素使用量和医院感染发生率降低, 患者的病毒载量减少, 外周血淋巴细胞计数增加。但洛匹那韦/利托那韦对于 SARS 的疗效, 尚缺乏大样本随机对照试验验证。de 等^[28]研究者发现, 洛匹那韦可以在体外抑制 SARS-CoV、HCoV-229E 复制, 而且还可在低浓度范围抑制 MERS-CoV 复制。在 MERS-CoV 感染的普通狨猴模型中, 洛匹那韦/利托那韦可改善动物模型病死率, 降低肺内、肺外组织中病毒载量^[29]。2016 年, 韩国研究者^[30]报道以洛匹那韦/利托那韦为基础的联合抗病毒治疗 MERS-CoV 感染的病例, 疗效显著。目前, 一项证实洛匹那韦/利托那韦联合干扰素- β 1b 对 MERS 疗效分析的多中心随机对照试验正在进行^[31]。

基于洛匹那韦/利托那韦对于冠状病毒的体内外试验循证医学证据, 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》^[13] 推荐洛匹那韦/利托那韦用于抗病毒治疗。近来韩国 1 例 COVID-19 患者给予洛匹那韦/利托那韦治疗后, 体内冠状病毒载量显著降低^[32]。但我国开展的一项多中心、随机临床试验^[33] 结果中, 洛匹那韦/利托那韦治疗组与常规治疗组在临床状况改善时间、28 日死亡率、病毒消除时间三项主要研究终点均无统计学差异; 与常规治疗相比, 重症 COVID-19 成人住院患者未观察到洛匹那韦/利托那韦治疗有益。现有研究表明, 洛匹那韦/

利托那韦在 COVID-19 治疗中作用有限。

3 磷酸氯喹

磷酸氯喹原本用于对氯喹敏感的恶性疟、间日疟以及三日疟, 后因其有免疫调节作用也用于治疗类风湿关节炎, 同时其也具有广谱抗病毒活性。Keyaerts 等^[34]研究者在筛选抗 SARS-CoV 药物时发现氯喹能体外抑制 SARS-CoV 复制。随后, 有研究者^[35]体外试验发现在 SARS-CoV 感染前预防给药与感染后给药, 均能有效抑制 SARS-CoV。de 等^[28]研究者发现氯喹在低浓度时就可抑制 MERS-CoV 复制。氯喹在体外试验中可有效抑制埃博拉病毒复制^[36], 但在埃博拉病毒感染小鼠和仓鼠模型中, 氯喹治疗不能提高感染动物存活率^[37]。进一步探索氯喹抗病毒机制发现, 氯喹主要通过快速提升内涵体 pH 值并阻止病毒与内涵体融合以发挥抗病毒作用, 同时氯喹还可干扰细胞表面受体血管紧张素转换-2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE 2) 末端糖基化, 使 SARS-CoV 与 ACE 2 结合受阻, 阻止病毒进入细胞^[35]。此外, 氯喹还具有免疫调节作用, 能够抑制肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 的产生和释放, 减轻病毒感染所导致的过度炎症损伤^[38]。

氯喹以其价格低廉、安全、抗病毒、抗炎的特性很快成为抗 SARS-CoV-2 候选药物。我国研究者证实氯喹在体外试验能显著抑制 SARS-CoV-2 复制, 并对磷酸氯喹治疗 COVID-19 的安全性、有效性进行了临床试验中期评价, 评价有效^[4], 现已将磷酸氯喹纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》推荐用药^[13]。但国外研究者对应用羟氯喹/氯喹治疗 COVID-19 的观点仍有争议。法国一项 26 人的小样本研究^[39]表明, 羟氯喹能显著降低 COVID-19 患者的病毒载量, 而且与阿奇霉素有协同作用。而 Borba 等^[40]研究认为对于重症 COVID-19 患者, 高剂量的磷酸氯喹治疗导致患者毒性反应和病死率增加, 特别是引起 QTc 间期延长, 不应推荐高剂量氯喹治疗重症 COVID-19 患者。近日, 《新英格兰医学杂志》刊登了一篇 1 446 例 COVID-19 患者的大样本观察性研究^[41], 研究认为服用羟氯喹不能降低 COVID-19 患者插管率与死亡风险, 不支持 COVID-19 患者服用羟氯喹。因此, 现阶段的研究结果暂不支持磷酸氯喹/羟氯喹用于 COVID-19 患者治疗, 尤其是对于有慢性心脏病同时服用心脏

毒性药物患者,更应慎用。对于磷酸氯喹/羟氯喹的确切疗效,还有待大样本随机对照试验证实。

4 恢复期血浆

病毒在感染人体过程中,不断激活机体免疫系统,产生大量抗病毒特异性抗体,提取患者恢复期血浆,被动免疫治疗可降低病毒感染患者体内病毒载量,缓解甚至消除患者病毒血症。SARS 疫情期间,众多研究者尝试用恢复期血浆治疗 SARS 患者,输注后可显著降低患者体内病毒载量,降低患者病死率,且有研究观察到 SARS 患者在血浆治疗康复后怀孕,所诞生的新生儿也有抗 SARS-CoV 抗体产生^[42-43]。2015 年一项 Meta 分析^[44]显示,使用恢复期血浆治疗可以降低 SARS 患者病死率,安全可靠。对于 MERS 患者,抗体含量高的恢复期血浆可降低 MERS-CoV 病毒载量,改善症状,而低抗体含量的恢复期血浆则无效果^[45]。一项大样本埃博拉病毒感染临床试验表明,输注 500 mL 中和抗体水平未知的恢复期血浆后,患者生存率与对照组相比无明显改善^[46]。Brown 等^[47]探索恢复期血浆中特异性抗体浓度与抗病毒疗效间关系,发现 100 份恢复期血浆中,15 份血浆标本中未检测到抗埃博拉病毒抗体,7 份血浆标本埃博拉病毒核酸阳性;接受较高抗体水平恢复期血浆治疗的患者,体内病毒载量显著降低,而接受较低抗体水平血浆治疗的患者,病毒载量较前无明显降低。因此,恢复期血浆中特异性抗体浓度水平与抗病毒疗效密切相关,高浓度水平抗体有利于病毒清除。在采集康复患者血浆时,应当把握好适当时机,并检测血浆中特异性抗体水平,确保获取高特异性抗体水平的恢复期血浆用于治疗。其次,康复患者血液中有可能会潜藏病毒,应强化病毒灭活操作,保障治疗安全。

多项小样本临床试验表明,康复期血浆治疗可有效改善 COVID-19 患者临床症状,无血浆输注引起的不良事件^[48-49],已推荐用于病情进展较快、重型与危重型患者的救治^[13]。康复期血浆疗法是一种古老的治疗手段,但其具体疗效与安全性还有待大样本、随机临床试验结果证实。

5 其他药物

近来,Li 等^[50]研究者在《自然药物研发评论》杂志刊文,总结了目前体内外对冠状病毒有抑制作用

的药物,包括单克隆抗体、干扰素、阿比多尔、HIV 蛋白酶抑制剂、萘莫司他、抗肿瘤药物(Tyrosine 激酶抑制剂与 Abelson 激酶抑制剂)等。其中,2019 年一项大样本随机对照试验结果表明,在降低埃博拉病毒感染患者病死率方面,单克隆抗体 MAb114、REGN-EB3 疗效均优于抗病毒药物瑞德西韦^[51]。但单克隆抗体也存在只能识别单一病毒抗原表位、研究周期长的缺陷。阿比多尔可抑制流感病毒脂膜与宿主细胞膜融合,从而阻挡病毒入侵,用于预防和治疗甲型、乙型流感病毒感染。研究表明,阿比多尔可抑制体外培养的 SARS-CoV^[52]。此外,阿比多尔对于丙型肝炎病毒、Lassa 病毒、埃博拉病毒、Taccaribe 沙粒病毒也有抑制作用^[53-54]。近来,一项 50 例小样本临床试验表明,与洛匹那韦/利托那韦组相比,阿比多尔组患者病毒消除时间更短,阿比多尔单一疗法在治疗 COVID-19 方面可能优于洛匹那韦/利托那韦^[55]。但阿比多尔用于治疗 COVID-19 患者的安全性以及疗效,还有待进一步大样本、随机临床试验验证。此外,一些中药方剂对于 COVID-19 轻症患者已初具疗效,有辅助治疗效果,对于中、重度患者的临床辅助疗效有待进一步探索。

6 小结

COVID-19 尚无特效抗病毒药物,开发新的单克隆抗体、抗病毒化合物需要较长研究周期,无法及时应对目前的诊疗要求。研究者们通过开发已证实对冠状病毒有效的生物制剂以及抗病毒药物的潜力,验证其对 COVID-19 的疗效,并评估用药安全性,以期满足 COVID-19 诊疗需求。根据目前研究结果,瑞德西韦、克力芝、磷酸氯喹对于 COVID-19 疗效欠佳,研究者们对于是否将其纳入诊疗目录尚有争议。此外,目前使用的许多抗病毒药物均具有一定的药物不良反应,如肝肾功能损害等,应当注意患者用药不良反应监测。尤其值得注意的是,SARS-CoV-2 是 RNA 病毒,容易发生病毒变异,抗病毒药物治疗中,极易发生耐药基因突变,且对于酸碱度、渗透压等很敏感,体外试验评估药物效果时要注意消除药物改变培养环境,从而抑制病毒的混杂因素。

[参考文献]

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会卫生应急办公室. 截至 5

- 月 31 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. (2020-06-01)[2020-06-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yjbm/s7860/202006/d5af6cfcb9814e03ad34b76b0fc41842.shtml>.
- [2] De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29(3): 695-747.
- [3] Asha K, Kumar P, Sanicas M, et al. Advancements in nucleic acid based therapeutics against respiratory viral infections[J]. *J Clin Med*, 2018, 8(1): 6.
- [4] 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.
- [5] Holshue ML, 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.
- [6] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [7] De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections[J]. *Chem Asian J*, 2019, 14(22): 3962-3968.
- [8] Chan JF, Chan KH, Kao RY, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Infect*, 2013, 67(6): 606-616.
- [9] Hart BJ, Dyal J, Postnikova E, et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays[J]. *J Gen Virol*, 2014, 95(Pt 3): 571-577.
- [10] Mo Y, Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East respiratory syndrome [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(12): 3340-3350.
- [11] Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11): 1090-1095.
- [12] Khalid M, Al Rabiah F, Khan B, et al. Ribavirin and interferon- α 2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: a preliminary report of two cases[J]. *Antivir Ther*, 2015, 20(1): 87-91.
- [13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知 [EB/OL]. (2020-03-04)[2020-06-01]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [14] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(9): e343.
- [15] Wang Y, Fan G, Salam A, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(10): 1688-1698.
- [16] Kerber R, Lorenz E, Duraffour S, et al. Laboratory findings, compassionate use of favipiravir, and outcome in patients with Ebola virus disease, Guinea, 2015 - a retrospective observational study[J]. *J Infect Dis*, 2019, 220(2): 195-202.
- [17] Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study[J]. *Engineering (Beijing)*, 2020. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007, Epub ahead of print.
- [18] Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [J]. *medRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432, Epub ahead of print.
- [19] Smith EC, Blanc H, Surdel MC, et al. Coronaviruses lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: evidence for proofreading and potential therapeutics[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(8): e1003565.
- [20] Smith EC, Case JB, Blanc H, et al. Mutations in coronavirus nonstructural protein 10 decrease virus replication fidelity[J]. *J Virol*, 2015, 89(12): 6418-6426.
- [21] Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys[J]. *Nature*, 2016, 531(7594): 381-385.
- [22] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, 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.
- [23] Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(396): eaa13653.
- [24] 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 U S A*, 2020, 117(12): 6771-6776.
- [25] 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.
- [26] Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1569-1578.
- [27] Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings[J]. *Thorax*, 2004, 59(3): 252-256.
- [28] de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(8): 4875-4884.
- [29] Chan JF, Yao Y, Yeung ML, 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]. *J Infect Dis*, 2015, 212(12): 1904-1913.
- [30] Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome[J]. *Antivir Ther*, 2016, 21(5): 455-459.

- [31] Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 8.
- [32] Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea; the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(6): e79.
- [33] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1787–1799.
- [34] Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323(1): 264–268.
- [35] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread[J]. *Virology*, 2005, 2: 69.
- [36] Long J, Wright E, Molesti E, et al. Antiviral therapies against Ebola and other emerging viral diseases using existing medicines that block virus entry[J]. *F1000Res*, 2015, 4: 30.
- [37] Falzarano D, Safronetz D, Prescott J, et al. Lack of protection against Ebola virus from chloroquine in mice and hamsters[J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(6): 1065–1067.
- [38] Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? [J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(11): 722–727.
- [39] Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(1): 105949.
- [40] Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(4): e208857.
- [41] Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2411–2418.
- [42] Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005, 24(1): 44–46.
- [43] Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(5): 919–922.
- [44] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis[J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(1): 80–90.
- [45] Ko JH, Seok H, Cho SY, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience[J]. *Antivir Ther*, 2018, 23(7): 617–622.
- [46] 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.
- [47] Brown JF, Dye JM, Tozay S, et al. Anti-Ebola virus antibody levels in convalescent plasma and viral load after plasma infusion in patients with Ebola virus disease [J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(4): 555–562.
- [48] Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma [J]. *JAMA*, 2020, 323(16): 1582–1589.
- [49] Salazar E, Perez KK, Ashraf M, et al. Treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with convalescent plasma [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(8): 1680–1690.
- [50] Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 149–150.
- [51] Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24): 2293–2303.
- [52] Khamitov RA, Loginova Sla, Shchukina VN, et al. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures [J]. *Vopr Virusol*, 2008, 53(4): 9–13.
- [53] Hulseberg CE, Fénéant L, Szymańska-de Wijs KM, et al. Arbidol and other low-molecular-weight drugs that inhibit lassa and Ebola viruses [J]. *J Virol*, 2019, 93(8): e02185–18.
- [54] Pécheur EI, Borisevich V, Halfmann P, et al. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses [J]. *J Virol*, 2016, 90(6): 3086–3092.
- [55] Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19 [J]. *J Infect*, 2020, 81(1): e21–e23.

(本文编辑:曾翠、左双燕)

本文引用格式:李毅,崔艳慧,潘频华,等. 新型冠状病毒肺炎药物治疗研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(10): 945–950. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206411.

Cite this article as: LI Yi, CUI Yan-hui, PAN Pin-hua, et al. Research progress in drug therapy for coronavirus disease 2019 [J]. *Chin J Infect Control*, 2020, 19(10): 945–950. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206411.