

新型冠状病毒药物的研究进展

王彬 高伟 李政

(广东药科大学 药学院 广东 广州 510006)

摘要 由新型冠状病毒引起的新型冠状病毒疫情自爆发以来,在全球范围内迅速蔓延,对全球公共健康构成极大威胁.尽管已有大量药物处于临床研究阶段,但新型冠状病毒药物的研发仍然面临诸多挑战,目前尚无特效药物;因此,尽快发现有效的治疗药物对于降低死亡率、缓解全球医疗资源紧张至关重要.本文总结分析了新型冠状病毒药物研究动向,旨在为未来相关研究提供参考.

关键词 新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;治疗;药物研究

中图分类号 R914.4

文献标识码 A

0 引言

新型冠状病毒肺炎的爆发是由新的冠状病毒 2019-nCoV(2019 novel Coronavirus)引起的,现已被正式命名为严重急性呼吸综合征相关冠状病毒 SARS-CoV-2(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2),这一疫情对全球公共健康构成极大威胁.截至 2020 年 5 月 7 日,该病已传播到 200 多个国家,全球确诊病例超过 359 万例,确诊死亡人数超过 24.7 万人^[1].如果不能有效控制疫情,其导致的连锁反应可能给全球卫生系统带来重大压力,并对全球经济产生深远影响.

1 冠状病毒简介

冠状病毒分为四类,即 α 、 β 、 γ 和 δ .其中, β 类冠状病毒包括急性呼吸综合征病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV)、中东呼吸综合征病毒(Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV)和 COVID-19 病毒(SARS-CoV-2).与 SARS-CoV 及 MERS-CoV 相似,SARS-CoV-2 入侵下呼吸道系统引起病毒性肺炎,但也可能影响胃肠、心脏、肾脏、肝脏等,导致多器官衰竭^[2,3]. β 类冠状病毒基因组编码多种结构蛋白,包括诱导宿主免疫应答的糖基化 S 蛋白.S 蛋白通过与宿主细胞表面膜上的血管紧张素转换酶 2(Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合,介导了 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 对宿主细胞的侵袭^[4,5].此外,病毒基因组还编码几种非结构蛋白,包括 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRp)、冠状病毒主蛋白酶(3CLpro,又称 Mpro)和木瓜蛋白酶(PLpro)^[6,7].病毒基因组进入宿主细胞后,释放单链 RNA,并利用宿主细胞将其翻译,再由病毒蛋白酶 3CLpro 和 PLpro 将其切割成结构蛋白^[6,7].RdRp 负责合成全长 RNA 模板,得到更多的病毒基因组 RNA^[8].结构蛋白和基因组 RNA 复制完成后,将在宿主细胞内完成装配,经胞吐作用释放到细胞外,完成病毒复制的生命周期.因此,针对其生命周期的相关靶标,阻断冠状病毒入侵、复制等过程的药物,将有望成为潜在的冠状病毒治疗药物.

2 新冠肺炎潜在治疗药物

2.1 新型冠状病毒抑制剂

2.1.1 阻止病毒入侵小分子药物.氯喹及其结构类似物,如羟氯喹、阿莫地喹、帕马喹、伯喹或甲氟喹等,一

收稿日期:2020-05-13

基金项目:广东省重点领域研发计划项目(2019B020201002);广东省普通高校新冠肺炎疫情防控科研专项(2020KZDZX1127, 2020KZDZX1128);广东药科大学“创新强校工程”项目(2018KTSCX111)资助

通信作者:李政,男,汉族,博士,副教授,研究方向:新药设计与合成,E-mail:li.zheng.sky@163.com.

一直被用作抗疟疾的主要药物,但在临床应用中发现其可以对抗多种病毒感染. 氯喹通过提高病毒和细胞融合所需的 pH 值,以及干扰 SARS-CoV-2 细胞受体的糖基化抑制病毒感染^[9];氯喹除具有抗病毒作用外,还具有免疫调节作用,可协同增强其体内抗病毒作用^[9]. 此外,氯喹能改变 M 蛋白的成熟,干扰病毒的组装和出芽^[10]. 在体外研究中,氯喹能有效抑制 SARS-CoV-2 对 Vero E6 细胞的感染($EC_{50} = 1.13 \mu\text{M}$; $CC_{50} > 100 \mu\text{M}$, $SI > 88.50$),对 SARS-CoV-2 的 EC_{90} 值为 $6.90 \mu\text{M}$ ^[9]. 因此,氯喹是一种廉价、安全的药物,在临床上治疗新冠肺炎有潜在的应用价值. 随后, Yao 课题组发现羟基氯喹($EC_{50} = 0.72 \mu\text{M}$)体外活性比氯喹($EC_{50} = 5.47 \mu\text{M}$)更优,且毒副作用更低^[11]. 替考拉宁通过特异性抑制组织蛋白酶 L 的活性,可显著抑制埃博拉病毒、SARS-CoV 和 MERS-CoV 对细胞的侵袭^[12]. 近期研究表明,替考拉宁能有效地阻止 S-HIV-luc(2019-nCoV-Spike-pseudoviruses)病毒进入细胞质,其 IC_{50} 为 $1.66 \mu\text{M}$ ^[12]. 尽管对野生型病毒体外和体内复制的抑制作用仍有待确定,这些初步结果表明替考拉宁具有潜在抗病毒活性^[12].

Arbidol(阿比朵尔)目前在俄罗斯和中国被用作抗病毒药物,据报道其对多种病毒有抑制作用. 根据中国国家生物技术发展中心在新闻发布会上的通报,该药已被列入中国国家卫生委员会公布的第六版《治疗与诊断方案》中用于新冠肺炎的潜在治疗方案. Sofosbuvir 是一种抗病毒药物,临床用于治疗丙型肝炎. 据报道,该药具有体外抗 SARS-CoV 活性,表明其对 SARS-CoV-2 可能也具有潜在抑制活性,然而目前尚无临床结果报道^[13]. Nafamostat 是一种抗凝剂,能够有效抑制 MERS-CoV. 当前研究表明,该药对 SARS-CoV-2 具有抑制作用($EC_{50} = 22.50 \mu\text{M}$, $CC_{50} > 100 \mu\text{M}$)^[9]. 氯硝柳胺是 FDA 批准的驱虫药,其对多种病毒具有较好的抑制活性,如有效抑制 SARS-CoV、MERS-CoV、Zika 病毒、丙型肝炎病毒和人类腺病毒等的入侵,表明其对 SARS-CoV-2 也可能具有潜在抑制活性^[14].

2.1.2 蛋白酶抑制剂. 在冠状病毒复制过程中,病毒的主要蛋白酶是 3-糜蛋白酶样半胱氨酸蛋白酶(3CLpro). Mpro 的共晶复合物结构现已公开,可用于高通量虚拟筛选和基于结构的药物设计.

Lopinavir 和 Ritonavir 是用于治疗 and 预防艾滋病的药物, Lin 课题组通过预测其与 SARS-CoV-2 蛋白酶的相互作用,表明 lopinavir 和 ritonavir 对新冠肺炎的治疗作用可能源自其对冠状病毒内肽酶 C30 的抑制作用^[15];目前已有多个临床试验用于评估 lopinavir 和 ritonavir 在新冠肺炎中的治疗作用. Zhang 课题组^[16]以 1.75 \AA 的分辨率测定了 Mpro 的晶体结构,并用该结构指导了一系列 α -酮酰胺抑制剂的优化,以改善先导化合物的药代动力学性质. Macchiagodena 课题组^[17]基于虚拟筛选、对接和分子动力学研究,确定了抑制 SARS-CoV-2 的先导化合物. Ton 课题组^[18]开发了新型深度学习平台(DD),能够在短时间内对数十亿分子的化合物库进行基于靶标结构的虚拟筛选,将 DD 应用于 ZINC15 文库中 13 亿个化合物的虚拟筛选,确定了 SARS-CoV-2 Mpro 蛋白的 1000 多个潜在抑制剂. Tahir-ul-Qamar 课题组^[19]通过同源建模对含有 32297 种潜在抗病毒天然产物化合物库进行筛选,分析揭示了 9 种可能作为潜在基于 Mpro 抗 SARS-CoV-2 的先导分子,可用于进一步优化和药物开发.

2.1.3 RNA 依赖性. RNA 聚合酶(RdRp)抑制剂 Remdesivir(GS-5734)是 C-腺苷核苷类似物 GS-441524 的单磷酸前药,该候选药物能抑制 SARS-CoV、MERS-CoV 和 bat-CoV 病毒的感染. Remdesivir($EC_{50} = 0.77 \mu\text{M}$; $CC_{50} > 100 \mu\text{M}$; $SI > 129.87$)在低微摩尔浓度下可阻断 SARS-CoV-2 对 Vero E6 细胞的入侵,并显示出高选择性^[9]. 在体内, Remdesivir 对 SARS-CoV 具有预防和治疗作用;在 MERS-CoV 感染的 Ces1c^{-/-}-hDPP4 小鼠模型中,使用 remdesivir 治疗能改善小鼠肺功能、降低肺部病毒载量^[20]. 在接种 MERS-CoV 12 h 后, Remdesivir 干预减轻了病情,降低了肺部病毒复制,肺部病变好转^[21]. Remdesivir 也能抑制小鼠肝炎病毒(MHV),其 EC_{50} 与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 相近^[22]. Gilead 正在对 remdesivir 开展随机对照临床试验,以评价静脉注射 remdesivir 治疗 SARS-CoV-2 的疗效(NCT04252664 和 NCT04257656)^[23]. 此外,中国正在开展 favipiravir 临床试验,以评价 favipiravir 治疗 SARS-CoV-2 的疗效(ChiCTR2000029544, ChiCTR2000029600)^[24]. Zhang 课题^[23]组实验结果表明, Ribavirin 可以用于治疗 SARS-CoV-2,并推荐与干扰素联合使用. 然而,没有评估它们治疗新冠肺炎的临床安全性和有效性.

2.1.4 其它抗病毒药物. Mycophenolate(MAP)是一种抗肿瘤药和抗病毒药物. 根据英国国家处方, MAP 用于预防肾移植中的急性排斥反应,通常与皮质类固醇和环孢素联合使用. 体外研究表明, MPA 对

MERS-CoV 和 SARS-CoV 的木瓜蛋白酶均有靶向作用^[25,26],MPA 对病毒有很强的抑制作用,并且 IC_{50} 值很低^[27,28]. MPA 可以与干扰素 β (IFN- β) 联合使用,Wong 课题组^[29]将这种方法应用于 MERS-CoV 感染的猕猴,结果发现,这些猕猴体内的病毒载量很高,同时还伴有更严重甚至致命的疾病. 根据 Mo 课题组^[30]的论述,MPA 治疗 MERS-CoV 还没有进行临床试验. 在 Al Ghamdi 课题组^[31]的研究中,8 个病人接受 MPA 治疗,其中 7 个结合 IFN- β . 所有 8 名患者都存活了下来,但是 Mo 的综述指出,这组患者的急性生理和慢性健康评估分数低于联合多种抗病毒药物的患者. 总之,现有的少量文献表明 MPA 具有潜在的抗 SARS-CoV-2 活性,然而,这种病毒抑制剂及其衍生物还没有进行体内试验. Nitazoxanide 具有广谱抗病毒活性(流感病毒、呼吸道合胞病毒、轮状病毒),这种广谱抗病毒活性作用机制是干扰病毒复制,由于其广谱抗病毒活性,Nitazoxanide 被用于流感和其他急性呼吸道感染的治疗^[32]. 在体外实验中,Nitazoxanide 表现出很强抗 SARS-CoV-2 的活性($EC_{50} = 2.12 \mu\text{M}$)^[9]. 尽管 Nitazoxanide 体外抗 SARS-CoV-2 的活性令人鼓舞,显然需要更多的数据来确定其抗 SARS-CoV-2 的作用. Wang 课题组^[9]根据其潜在的体外抑制活性,建议评估该药体内抗 SARS-CoV-2 的活性.

2.2 抗体

2.2.1 单克隆抗体. SARS-CoV 和 MERS-CoV 的单克隆抗体(mAbs)特异作用于 S 蛋白的 S1 亚单位,特别是受体结合域(RBD)^[33]. 因此,SARS-CoV-2-RBD 有望成为研制 SARS-CoV-2 单克隆抗体的关键靶点. 研制抗 SARS-CoV-2 单克隆抗体的快速方法之一是评价现有的具有交叉中和活性的 SARS-CoV 抗体. SARS-CoV-S-RBD 特异性中和单克隆抗体能够交叉中和 bat-SL-CoV,如 bat-SL-CoV-W1V1 和 batSL-CoV-SHC014,表明其也可能交叉中和 SARS-CoV-2. 世卫组织已将一系列单克隆抗体列为治疗新冠肺炎的潜在候选药物,但在体内外中和 SARS-CoV-2 的能力仍有待证实.

重组人源化单克隆抗体 Bevacizumab 可以阻止血管内皮生长因子(VEGF)与内皮受体 Flt-1 和 KDR 的结合,在美国被批准用于多种癌症,该药在中国进行治疗新冠肺炎的临床试验评估(NCT04275414). Eculizumab 是人源化单克隆 IgG 抗体,与蛋白 C5 结合并阻止形成膜攻击复合物(MAC). 该药正在进行治疗 SARS-CoV-2 的临床试验评估(NCT04288713). REGN3048 是由 Regeneron 课题组^[34]发现的单克隆抗体,可以与 MERS-CoV 的 S 蛋白结合. 目前正在进行一期临床试验(NCT03301090).

2.2.2 多克隆抗体. 据 Mair Jenkins 课题组^[35]的研究,8 项研究数据表明恢复期血浆治疗 SARS 的有效性. Shen 课题组^[36]确诊的 SARS-CoV-2 和 ARDS 危重患者,接受 SARS-CoV-2 特异性抗体(IgG)治疗,血浆治疗后 12 d 内病毒载量下降并呈阴性. 4 例 ARDS 在输血后 12 d 得到缓解,3 例在治疗后 2 周内脱离机械通气. 5 例患者中,3 例出院,2 例输血 37 d 后病情稳定. 由于这项研究样本量小,无法得出有效的结论. FDA 批准同情用药使用康复患者血浆治疗 SARS-CoV-2 危重患者.

SAB-301 是一种多克隆 IgG 免疫球蛋白,由染色体牛的高免疫血浆产生^[37]. 在 1 期的临床试验中,健康受试者单次注射 SAB-301 50 mg/kg 似乎是安全且耐受性良好,单剂量药代动力学(PK)显示,在浓度-时间曲线(AUC_{0-24})下,最大浓度和最大面积呈相对线性关系^[37]. SAB-301 纯化免疫球蛋白能否中和 SARS-CoV-2 尚不清楚.

2.3 生物反应调节剂

生物反应调节剂(Biological response modifiers, BRM)是通过作用于疾病致病过程中的重要的治疗靶点而与宿主免疫系统相互作用和修饰的物质^[38]. 现已被确立为治疗恶性肿瘤、移植排斥反应以及多种免疫相关的治疗药物,还可以用于预防传染病. 它们包括能够增强宿主防御机制的免疫刺激剂,以及能够阻止免疫反应负面作用的化合物.

2.3.1 抗菌肽. 抗菌肽(Antimicrobial peptides, AMPs)也称为宿主防御肽,可在感染过程中作为宿主固有免疫系统的一部分产生. 这些肽是由许多组织和细胞类产生的一大类分子,包括植物、无脊椎动物、脊椎动物、真菌和细菌. 大多数 AMPs 由相对较小($<10 \text{ kda}$),主要由 6-50 个氨基酸残基组成,这使其具有两亲性、净正电荷、形状各异等结构特性,有利于其作用于微生物表面. 因此,AMPs 表现出抗包膜病毒以及细菌和真菌的活性. 然而,这些肽也表现出广泛的抗非包膜病毒的活性,并且在病毒感染的多个过程中起作用. 防御素

是 AMPs 的一类,1986 年首次报道其有抗病毒活性. 体外实验表明防御素对 HIV、甲型流感病毒、人腺病毒、人乳头状瘤病毒、RSV、单纯疱疹病毒和 SARS-CoV 都有一定的作用. 然而,在病毒感染的动物模型的体内相关研究较少. 小鼠 β -防御素缺陷小鼠模型显示,防御素通过抑制病毒复制以外的机制,保护小鼠免受流感感染^[39]. 现有多个制药公司考虑将 Brilacidin(防御素候选药物)用于治疗新冠肺炎,其在多个临床研究中均具有抗菌、抗炎和免疫调节作用.

2.3.2 Interferon- α . 2003 年 SARS 爆发期间,通过动物研究表明重组人 IFN- α 2b 喷雾剂通过抑制病毒复制可用于治疗感染 SARS-CoV 的恒河猴^[40]. 进一步的临床研究表明,重组人 IFN- α 2b 喷雾剂能有效降低呼吸道合胞病毒、流感病毒、腺病毒和 SARS-CoV 的感染率^[40]. 在《新型冠状病毒感染性肺炎诊治标准(第四版)》中,中国卫生委员会专家也将 IFN- α 喷雾剂列为新冠肺炎的治疗选择之一. 我国开展临床试验评估了重组人 IFN- α 滴鼻剂对医务人员感染 SARS-CoV-2 的预防作用(NCT04320238).

2.3.3 抗炎疗法. (1) 非甾体类和皮质类固醇类抗炎药. 非甾体类抗炎药(Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)通过抑制环氧合酶(COX-1/COX-2)发挥作用. 皮质类固醇参与了许多关键的生理过程,包括免疫反应和炎症,免疫功能受到抑制的癌症患者通常应用低剂量的类固醇治疗. 非甾体抗炎药吲哚美辛具有较强抗冠状病毒的活性,显著抑制病毒复制,保护宿主细胞免受病毒的损伤. 在剂量为 1 mg/kg 时,对人 SARS-CoV 也观察到类似药理活性,表明其对 SARS-CoV-2 可能具有潜在作用^[41]. 在 MERS-COV 和 SARS-CoV 爆发期间,皮质类固醇被广泛使用,皮质类固醇也被用于治疗新冠肺炎患者. 然而,世界卫生组织建议谨慎使用皮质类固醇.

(2) IL-6 受体抑制剂. IL-6 在严重或危重新冠肺炎患者的肺部炎症反应中发挥重要作用. 初步研究表明,IL-6 受体抑制剂 Tocilizumab(Actemra)在新冠肺炎治疗中发挥了作用^[42]. 意大利药品管理局(AIFA)3 月 19 日宣布启动一项二期临床研究(TOCIVID-19),旨在评估 tocilizumab 治疗新冠肺炎患者的疗效和安全性^[43]. Sarilumab(Kevzara)是一种单克隆抗体,通过结合和阻断 IL-6 受体抑制 IL-6. 美国正开展临床实验评估 Sarilumab 治疗新冠肺炎患者的疗效和安全性^[44].

(3) IL-1 受体抑制剂. 现已证实,IL-1 的过度表达是 SARS-CoV 感染的一个标志物在新冠肺炎中,病毒与 TLRs 结合,促进 pro-IL-1 的形成和炎性小体的活化. 这种炎性小体活化对调节固有免疫系统至关重要,为特异性免疫反应奠定了基础. 作为炎性小体活化的一部分,IL-1 β 随之出现,并介导肺部炎症和纤维化,从而引起受感染宿主的呼吸道并发症. 大鼠模型显示 IL-1 受体拮抗剂降低受感染动物趋化因子的表达^[45]. Kritas 课题组^[46]首次表明 IL-1 家族的抗炎细胞因子可能抑制冠状病毒引发的炎症反应. 但目前尚缺乏进一步的证据支持. 总之,尽管感染冠状病毒患者的 IL-1 明显升高,但目前尚无证据表明 IL-1 受体拮抗剂在新冠肺炎治疗中的作用.

2.3.4 其它药物. Tacrolimus(FK506)是一种免疫抑制剂,主要用于异体器官移植,降低器官排斥的风险. 其作用机制主要是抑制参与 IL-2 生成的神经蛋白. IL-2 是一种促进 T 细胞生长和增殖的细胞因子,是人类适应性免疫反应的重要组成部分. 研究人员首次将其作为抑制冠状病毒复制的潜在^[47]结果表明,在无毒、低微摩尔浓度下,FK506 可有效抑制 SARS-CoV、HCoV-NL63 和 HCoV-229E 的病毒复制,使病毒滴度降低到无法检测的水平^[48]. 然而迄今为止,这种免疫抑制剂及其衍生物还没有在人体中开展过临床试验.

2.4 中医药

有记载的文献表明,利用中医药预防传染病的传播可以追溯到几千年前古老的中医实践中,SARS 和 H1N1 流感临床研究的成功初步表明中医药经验是值得探讨的方法. 其中,最常用的中草药包括黄芪、甘草、防风、白术、金银花和连翘.

以岭药业研发团队借鉴我国历代医家治疗外感热病的用药经验,如《伤寒论》中“麻杏石甘汤”、《瘟疫论》中的“大黄”、《温病条辨》中的“银翘散”,组成了莲花清瘟胶囊的基础配方. Li 课题组^[49]证明莲花清瘟胶囊通过抑制病毒复制和减少宿主细胞释放细胞因子而发挥其体内药效. 中国工程院院士王永炎和李连达等多名专家,经过半年的努力,从《伤寒论》《瘟疫论》《温病条辨》等中医典籍的百余古方借鉴经验,筛选出有效治疗方剂“金花清感方”. 金花清感颗粒是一种有效治疗甲型 H1N1 流感中成药,主要由玉叶金花、金银花、竹叶、

甘草、连翘、苦桔梗等中草药提取物制成。有文献报道,金花清感颗粒具有抑制 SARS-CoV-2 活性。在新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)中,中国国家卫生委员会专家将莲花清瘟胶囊和金花清感颗粒列为新冠肺炎的治疗用药。最近,莲花清瘟胶囊和金花清感颗粒已被批准用于治疗新冠肺炎。

血必净注射液是在中医治疗原则指导下,由经典方血府逐瘀汤裁化而来的中药注射制剂。主要由当归、川芎、赤芍、丹参、牙线红花等五种中草药提取物制成,血必净注射液于 2004 年获得中国食品药品监督管理局(CFDA)批准,目前已被证实具有抗 SARS-CoV-2 作用^[50]。最近,血必净注射液也被批准用于治疗新冠肺炎。

3 总结与展望

尽管曾爆发 MERS-COV 和 SARS-CoV 的感染,但全世界对新冠肺炎爆发准备明显不足,新冠肺炎已导致全世界数十万人死亡。为了降低对人类生活和全球医疗系统的巨大影响,有必要齐心协力,共同开发有效的药物和疫苗,以应对新型冠状病毒和其他高致病性病毒爆发。考虑到临床药物开发过程昂贵的研发成本和漫长的时间周期,新冠肺炎的爆发进一步凸显了开发相对广谱抗病毒药物的价值,以及应用人工智能等创新方法促进药物发现的重要性。目前的药物再利用策略已成为控制 SARS-CoV-2 感染的首选方案之一。本文概述了冠状病毒形态,以及冠状病毒抑制剂、抗体、生物反应调节剂和相关中成药,重点阐述了应对新冠病毒感染和控制细胞因子风暴相关药物的现有进展,以期对未来相关药物研究提供参考。

参 考 文 献

- [1] WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard[EB/OL]. <https://covid19.who.int>.
- [2] Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses[J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(6): 490-502.
- [3] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [4] 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.
- [5] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ace2 and tmprss2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280.
- [6] Ziebuhr J, Snijder E J, Gorbalenya A E. Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales[J]. *J Gen Virol*, 2000, 81(4): 853-879.
- [7] Báez-Santos Y M, St. John S E, Mesecar A D. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds[J]. *Antivir Res*, 2015, 115: 21-38.
- [8] Deval J, Jin Z, Chuang Y-C, et al. Structure(s), function(s), and inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase of noroviruses[J]. *Virus Res*, 2017, 234: 21-33.
- [9] 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.
- [10] Devaux C A, Rolain J, Colson P, et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19[J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2020: 105938-105938.
- [11] Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)[J]. *Clin Infect Dis*, 2020.
- [12] Zhang J, Ma X, Yu F, et al. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV[J]. *bioRxiv*, 2020.
- [13] Elfiky A A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19[J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117477.
- [14] Xu J, Shi P Y, Li H, et al. Broad spectrum antiviral agent niclosamide and its therapeutic potential[J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(5): 909-915.
- [15] Lin S, Runnan S, Guo X. Molecular modeling evaluation of the binding abilities of ritonavir and lopinavir to wuhan pneumonia coronavirus proteases[M]. 2020.
- [16] Zhang L, Lin D, Sun X, et al. X-ray structure of main protease of the novel coronavirus SARS-CoV-2 enables design of α -ketoamide inhibi-

- tors[J]. *bioRxiv*,2020.
- [17] Macchiagodena M, Pagliai M, Procacci P. Inhibition of the main protease 3cl-pro of the coronavirus disease 19 via structure-based ligand design and molecular modeling[J]. *arXiv: Biomolecules*,2020.
- [18] Ton A T, Gentile F, Hsing M, et al. Rapid identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease by deep docking of 1.3 billion compounds[J]. *Mol Inform*,2020.
- [19] Ul Qamar M T, Alqahtani S M, Alamri M A, et al. Structural basis of SARS-CoV-2 3CL(pro) and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants[J]. *J Pharm Anal*,2020.
- [20] 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]. *Nat Commun*,2020,11(1): 222.
- [21] 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*,2020,117(12): 6771-6776.
- [22] 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):1-6.
- [23] Zhang C, Huang S, Zheng F, et al. Controversial treatments: An updated understanding of the coronavirus disease 2019[J]. *J Med Virol*,2020.
- [24] Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)[J]. *Nat Rev Drug Discov*,2020,19(3): 149-150.
- [25] Lin M, Moses D C, Hsieh C, et al. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes[J]. *Antivir Res*,2018,150: 155-163.
- [26] Cheng K W, Cheng S C, Chen W Y, et al. Thiopurine analogs and mycophenolic acid synergistically inhibit the papain-like protease of Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. *Antivir Res*,2015,115: 9-16.
- [27] Chan J F, Chan K H, Kao R Y, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. *J Infect*,2013,67(6): 606-616.
- [28] Shen L, Niu J, Wang C, et al. High-throughput screening and identification of potent broad-spectrum inhibitors of coronaviruses[J]. *J Virol*,2019,93(12):1-6.
- [29] Wong S S, Yuen K Y. The management of coronavirus infections with particular reference to SARS[J]. *J Antimicrob Chemother*,2008,62(3): 437-441.
- [30] Mo Y, Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome[J]. *J Antimicrob Chemother*,2016,71(12): 3340-3350.
- [31] Al Ghamdi M, Alghamdi K M, Ghandoor Y, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia[J]. *BMC Infect Dis*,2016,16: 174-180.
- [32] Rossignol J F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. *J Infect Public Health*,2016,9(3): 227-230.
- [33] Jiang S, Du L, Shi Z J E M, et al. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies[J]. *Emerg Microbes Infect*,2020,9(1): 275-277.
- [34] De Wit E, Feldmann F, Okumura A, et al. Prophylactic and therapeutic efficacy of mAb treatment against MERS-CoV in common marmosets[J]. *Antiviral Res*,2018,156: 64-71.
- [35] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie J K, 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.
- [36] 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.
- [37] Beigel J H, Voell J, Kumar P, et al. Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase 1 randomised, double-blind, single-dose-escalation study[J]. *Lancet Infect Dis*,2018,18(4): 410-418.
- [38] Lacoma A, Mateo L, Blanco I, et al. Impact of host genetics and biological response modifiers on respiratory tract infections[J]. *Front Immunol*,2019,10: 1013-1019.
- [39] Park M S, Kim J I, Lee I, et al. Towards the application of Human defensins as antivirals[J]. *Biomol Ther (Seoul)*,2018,26(3): 242-254.
- [40] Shen K L, Yang Y H. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue[J]. *World J Pediatr*,2020: 1-3.
- [41] Xu T, Gao X, Wu Z, et al. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS CoV-2 in vitro and canine coronavirus in vivo[J].

bioRxiv,2020,20:1-7.

- [42] Effective Treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab[EB/OL]. <https://sfar.org/download/Effective-treatment-of-severe-covid-19-patients-with-tocilizumab/>.
- [43] Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19) [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092?term=tocilizumab&cond=covid-19&draw=2&rank=1>. (2020-04-24).
- [44] A study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (COVACTA)[EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615?term=tocilizumab&cond=covid-19&draw=2&rank=2>. (2020-04-24)
- [45] Miura T A,Wang J,Holmes K V,et al. Rat coronaviruses infect rat alveolar type I epithelial cells and induce expression of CXC chemokines[J]. *Virology*,2007,369(2): 288-298.
- [46] Kritas S K,Ronconi G,Caraffa A,et al. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation; new anti-inflammatory strategy[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*,2020,34(1):1-5.
- [47] Carbajo-Lozoya J,Müller M A,Kallies S,et al. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506[J]. *Virus Res*,2012,165(1): 112-117.
- [48] Carbajo-Lozoya J,Ma-Lauer Y,Malešević M,et al. Human coronavirus NL63 replication is cyclophilin A-dependent and inhibited by non-immunosuppressive cyclosporine A-derivatives including Alisporivir[J]. *Virus Res*,2014,184: 44-53.
- [49] Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2)[J]. *Pharmacol Res*,2020,156: 104761.
- [50] Chen G,Gao Y,Jiang Y,et al. Efficacy and Safety of Xuebijing injection combined with Ulinastatin as adjunctive therapy on sepsis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*,2018,9: 743-749.

Research Progress of New Coronavirus Drugs

WANG Bin GAO Wei LI Zheng

(School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Abstract Since the outbreak of the novel coronavirus disease COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, this disease has spread rapidly around the globe. Although a large number of drugs are in clinical research, the research and development of new coronavirus drugs still face many challenges, and there are currently no specific drugs; therefore, finding effective therapeutic drugs as soon as possible is critical to reducing mortality and easing global medical resources. This article summarizes and analyzes the research trends of SARS-CoV-2 virus drugs, and aims to provide reference for future related research.

Key words ARS-CoV-2; COVID-19; treatment; drug research