

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.06.014
文章编号: 1005-8982(2020)06-0072-08

新型冠状病毒肺炎流行病学特点 和治疗药物研究进展

孙晨¹, 江亚南², 赵继敏²

(1. 郑州大学医学院 临床医学系, 河南 郑州 450001; 2. 郑州大学基础医学院
病理生理学系, 河南 郑州 450001)

摘要: 严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)于2019年12月在中国武汉被发现。由于该病毒具有较强的传染性, 爆发了以湖北省为中心, 借助春运快速波及至全国的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情。认清疫情变化规律和了解临床针对性的药物研发进展, 对疫情控制具有重要意义。该文从SARS-CoV-2的特性、COVID-19疫情的流行病学表现、治疗药物研发和应用等进行综述。

关键词: 新型冠状病毒肺炎/肺炎, 病毒性; 新型冠状病毒/冠状病毒感染; 流行病学; 抗病毒药
中图分类号: R563.1; R181.1 **文献标识码:** A

Overview on epidemiological characteristics and research of therapeutic drugs of COVID-19

Chen Sun¹, Ya-nan Jiang², Ji-min Zhao²

(1. Department of Clinical Medicine, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450001, China; 2. Department of Pathophysiology, School of Clinical Medicine, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450001, China)

Abstract: SARS-CoV-2 was discovered in Wuhan, China in December 2019. Due to the strong infectivity of this novel coronavirus, the epidemic situation took Hubei Province as the center and quickly spread to the whole country with the help of the huge population flow during the Spring Festival. It is of great significance to recognize the change of epidemic disease and understand the research and development progress of clinically targeted drugs for controlling COVID-19. This article reviews and evaluates the characteristics of SARS-CoV-2, the epidemiological manifestations of COVID-19, the research and application of therapeutic drugs, etc.

Keywords: coronavirus pneumonia/pneumonia; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2/coronavirus infection; epidemiology; antiviral drugs

2020年1月, 世界卫生组织(WHO)、中国疾病预防控制中心及国内外科学家从武汉市不明肺炎患者样本内分离, 并经基因测序发现一种从未在人类中出现的 β 冠状病毒属病毒, 研究人员将其命名为2019新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)^[1]。2020年2月11日国际病毒分类委员会将新型冠状病毒的正式分类名定为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-

CoV-2)。作为感染人类的第7种冠状病毒, SARS-CoV-2不同于SARS-CoV和MERS-CoV, 其传播能力强, 波及范围广, 自新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-19, COVID-19)爆发以来, 迅速蔓延至全国多个省市及世界多个国家, 对人类生命健康造成威胁。为了更深入地了解COVID-19, 本文从SARS-CoV-2的特性、COVID-19的流行病学表现、治疗药物研发和应用等进行综述。

收稿日期: 2020-02-28

[通信作者] 赵继敏, E-mail: zhaojimin@zzu.cn; Tel: 13523065017

1 冠状病毒与 SARS-CoV-2

冠状病毒作为自然界广泛存在的一大类病毒,具有冠状外表囊膜,基因组为阳性单股正链 RNA,属于套式病毒目、冠状病毒科、冠状病毒属。其中,冠状病毒科分为3个属,即 α 、 β 、 γ 属。对人类致病的冠状病毒主要集中在 β 冠状病毒属,如 SARS-CoV、MERS-CoV,近期对 COVID-19 患者样本进行基因测序发现的 SARS-CoV-2 也属于 β 冠状病毒属。2003 年以来,在 SARS-CoV 的天然贮存宿主 BATS1-4 中陆续发现了大量可能感染人类,并造成严重急性呼吸综合症的冠状病毒(SARSr-CoV),SARS-CoV-2 属于 SARSr-CoV,是造成 COVID-19 流行的病因。其他冠状病毒对人类也有传染性,如 MERS-CoV 通过直接接触骆驼传播给人类^[2-3]。

2 冠状病毒的天然宿主和中间宿主

多种冠状病毒的发现与溯源研究证实,作为世界上携带病毒最多的动物之一,蝙蝠是多种冠状病毒,如 SARS-CoV、MERS-CoV、猪急性腹泻综合征冠状病毒(SADS-CoV)的主要自然宿主^[4];也是许多其他病毒的自然宿主,如埃博拉病毒、马尔堡病毒、狂犬病毒、亨德拉病毒、尼帕病毒等,其携带的某些病毒可跨物种传播至家畜并造成严重疾病。石正丽的团队^[5]和 HU 等^[6]的团队证实 SARS-CoV 通过中间宿主果子狸传播给人类。通过基因组测序发现从患者和骆驼身上分离到的 MERS-CoV 序列完全相同;血清学数据表明,在人感染发生之前,MERS-CoV 已在骆驼中传播,以上病毒来源研究证实,骆驼可能是 MERS-CoV 的中间宿主,传染人类的直接媒介^[7]。尚无证据显示 SADS-CoV 可进一步跨物种感染人。

2.1 SARS-CoV-2 的天然宿主

2020 年 1 月 22 日,王伟等^[8]指出,蛇是最有可能携带 SARS-CoV-2 的野生动物,有最大可能性是其宿主。然而 SARS 和 MERS 病毒的传递是在哺乳动物之间进行的,蛇不是哺乳动物,这一结论受到了一些学者的质疑。紧接着石正丽的团队^[9]通过临床样本测序、结构蛋白序列分析等实验,从分子水平揭示 SARS-CoV-2 与 SARSr-CoV 使用相同的受体 ACE2 进入细胞,基因组水平研究发现序列相似度达 79.5%,同源性为 96%,由此认为蝙蝠是最有可能携带 SARS-CoV-2 的野生动物。SARS-CoV-2 在 Nsp7 和 E 蛋白中与蝙蝠 SARS 样冠状病毒(Bat-SL-CoVZC45)表现

出 100% 的氨基酸相似性^[10]。以上研究均证实 SARS-CoV-2 与蝙蝠冠状病毒密切相关,其天然宿主可能是蝙蝠。

2.2 SARS-CoV-2 的中间宿主

北京大学朱怀球的团队^[11]利用基于深度学习算法开发了病毒宿主预测,比较所有病毒在脊椎动物上的感染性模式来预测病毒的潜在宿主。结果显示蝙蝠和水貂可能是 SARS-CoV-2 的 2 个候选感染库,水貂病毒表现出与 SARS-CoV-2 更接近的感染模式。目前,除了哺乳动物和鸟类以外,尚未有充足证据证明其他宿主中存在 β 冠状病毒,这一结论有待进一步验证。2020 年 2 月 7 日,华南农业大学研究团队^[12]发现穿山甲中 β 冠状病毒的阳性率为 70%,分离的病毒株与目前感染人的毒株基因组有 99% 的序列相似性。紧接着,管轶等^[13]通过基因组测序发现穿山甲相关冠状病毒属于 SARS-CoV-2 相关冠状病毒的两个亚谱系,其相似性提示穿山甲应被认为是 SARS-CoV-2 可能的中间宿主。穿山甲可能是 SARS-CoV-2 的潜在中间宿主,但尚未复制合适的 SARS-CoV-2 动物模型,其传播机制还有待进一步阐述,故仍需要更多的工作来确定 SARS-CoV-2 的中间宿主。

3 COVID-19 流行病学特点和表现

3.1 爆发时间特点及疫源地

秋冬季节为病毒感和呼吸道疾病的高发季节,如 SARS 爆发于 2002 年 11 月, MERS 爆发于 2012 年 9 月。湖北省武汉市出现不明原因的肺炎是从 2019 年 12 月起开始的,爆发初期的大多数患者与华南海鲜市场接触有关,符合冠状病毒感染的时间特点。

3.2 传染源

目前所见传染源主要是 SARS-CoV-2 感染的肺炎患者,无症状感染者也可能携带 SARS-CoV-2,成为传染源,因此,对这一部分人进行医学隔离 14 d 显得尤为重要^[14]。疫情早期,传染源的流动性呈现快、远、广的特点。

3.3 病原体致病机制

2020 年 1 月 21 日, XU 等^[15]对病毒传染人的分子作用通路的研究成果表明, SARS-CoV-2 通过刺突(Spike, S)蛋白与人 ACE2 蛋白的识别和结合来感染人的呼吸道上皮细胞,其致病原理与 SARS 冠状病毒类似,由于 SARS-CoV-2 与 ACE2 蛋白的结合自由能很强,故具有很强的传染力。

3.4 疫情流行趋势

初始阶段的评估显示, SARS-CoV-2 具有与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 相似或略强的传播能力, 但致死率 (截至 2020 年 2 月 3 日, 致死率为 2.1%) 低于 SARS (9.3%) 和 MERS (34.4%)。SARS-CoV-2 的基本繁殖数量 (R0) 是病毒最初可传播性的一个指标, 在 2019 年 12 月 12 日开始流行时, 估计为 4.50 ~ 4.92。假设疫情不再复发, 则在疫情开始后 75 ~ 80 d, R0 将下降到 1 以下, 说明疫情将在 3 个月内逐渐消失。与 SARS-CoV 和 MERS-CoV (0.7) 相比, SARS-CoV-2 的 R0 (目前平均估计值在 2.24 ~ 3.58, 并且显著大于 1) 与 SARS (最初 R0 为 2.9, 继而 2.0 ~ 3.5, 隔离后降至 0.4) 相似^[16-18] (见表 1)。还有研究也得出相似的结论, 即 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 具有类似的传播能力, 输入病例之后出现持续人际传播的概率为 0.37^[19]。

3.5 疫情流行过程

自 2019 年 12 月以来, 武汉市陆续发现病毒性肺炎病例, 增长趋势较大, 由于中国正面临春节旅游高峰, 疫情正向其他省份及境外蔓延。武汉是全国主要的交通枢纽之一, 人口超过 1 100 万, 受春运的影响,

表 1 3 种冠状病毒流行病学特征对比 (截至 2020 年 2 月 3 日)

冠状病毒	感染例数	死亡例数	致死率 /%	R0
SARS-CoV	8 273	775	9.30	2.00 ~ 3.50
MERS-CoV	2 494	858	34.40	0.70
SARS-CoV-2	17 205	361	2.10	2.24 ~ 3.58

加速了 SARS-CoV-2 的传播, 其他地区多数感染患者是与武汉相关的输入性病例。境外很快发现人传人的证据, 该病例的 SARS-CoV-2 潜伏期可能为 3 d 或更短^[20], 甚至出现了亚洲以外地区获得的无症状传染的 COVID-19 病例^[21]。发病例数在 2020 年 1 月初开始迅速上升。综合近期的数据, 对国内确诊、治愈出院、死亡和新增确诊病例进行统计。2020 年 1 月 30 日后, 肺炎确诊率逐渐下降, 治愈出院率逐渐上升, 死亡率处于波动状态 (见图 1)。截至 2020 年 2 月 29 日, 中国内地肺炎确诊率仍在增加; 由于 2 月 12 日后更改统计口径, 将临床诊断患者纳入确诊病例, 按照之前的统计口径, 核酸检测确诊病例为 1 508 例, 因此疫情在 2 月 4 日达到峰值, 自 2 月 4 日后, 新增确诊病例逐渐下降, 增长趋势放缓 (见图 2)。

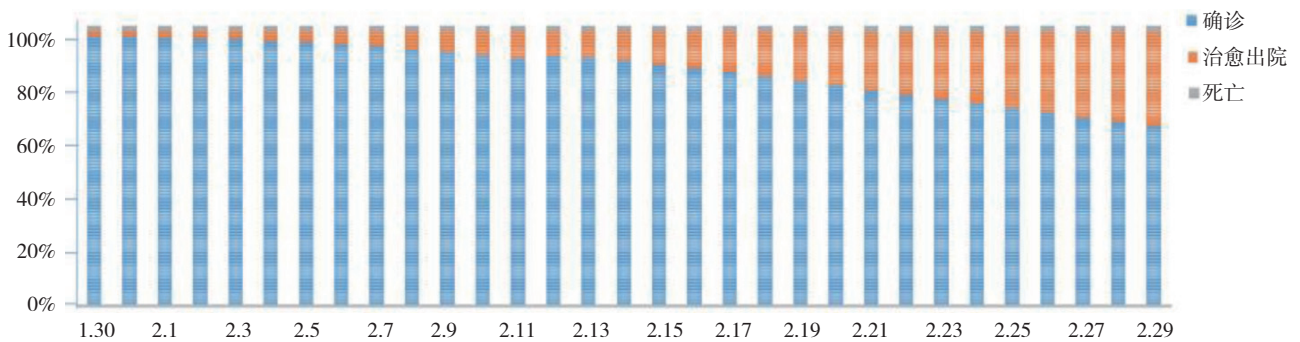


图 1 中国内地确诊率、治愈出院率、死亡率统计图 (截至 2020 年 2 月 29 日)

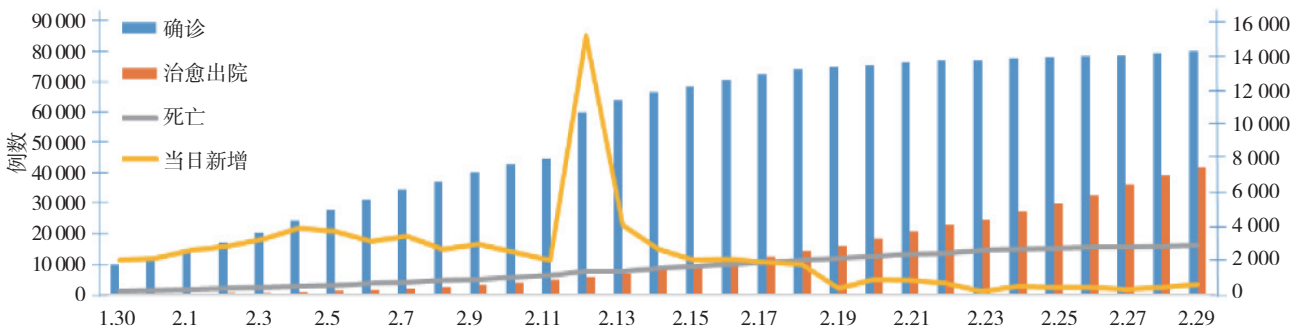


图 2 中国内地肺炎疫情趋势图 (截至 2020 年 2 月 29 日)

3.6 传播途径

3.6.1 飞沫和接触传播 冠状病毒主要存在于呼吸道,经呼吸道飞沫传播和接触传播是目前报道的主要传播途径^[22]。传染性飞沫和体液很容易污染人结膜上皮,眼睛暴露于 SARS-CoV-2 可能会引起急性呼吸道感染^[23]。

3.6.2 气溶胶传播 早期,中国疾病预防控制中心流行病学首席专家吴尊友、北京大学第一医院王贵强等接受采访表示,理论上气溶胶传播 SARS-CoV-2 是有可能的。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[22]将气溶胶传播纳入传播途径中,这一变化对从流行病学角度防治 COVID-19 至关重要。

3.6.3 粪口传播 武汉、深圳等地研究人员在肺炎确诊患者的粪便中检测出 SARS-CoV-2 核酸阳性。研究表明,细胞表面受体 ACE2 不仅在 II 型肺泡上皮细胞中表达,而且在食管上皮细胞及回肠和结肠的吸收性上皮细胞中也被发现, SARS-CoV-2 的肠道症状可能与侵袭表达 ACE2 的肠上皮细胞有关,消化系统可能是 SARS-CoV-2 感染的潜在途径^[24]。这提示该病毒有可能存在粪口传播。近期,钟南山的团队表示,已经在患者粪便和尿液中分离出活体病毒,这一研究极大支持了粪口传播的可能性。

3.6.4 母婴传播 冠状病毒在血液中核酸检测的阳性率并不高,2020 年 2 月 7 日中华医学会王贵强表示,支持母婴传播的数据还不充分,分娩过程中产妇的分泌物等与新生儿接触传播可能性更大,母婴传播尚待进一步研究。

3.7 发病人群特点

SARS-CoV-2 具有较强的传染性。通过早期确诊患者的性别和病史分析,对 2020 年 1 月 1 日—2020 年 1 月 20 日武汉市 99 例肺炎患者的流行病学调查统计,以及近日对武汉市 138 例 COVID-19 住院患者流行病学分析均得出相似的结论:免疫力低下男性更易感,老年人及有基础疾病者感染后病情较重,年龄较大患者更容易发生潜在的合并症和呼吸困难^[25-26]。由于患者样本量较小,数据仅供参考。由于 MERS-CoV 对孕妇易感,而 SARS-CoV-2 与 MERS-CoV 致病潜力相似,研究人员推测 SARS-CoV-2 有可能增加孕产妇严重感染的风险,但目前缺乏妊娠期感染数据^[27]。为了更好地预防 COVID-19,国家卫生健康委员会指出,儿童和孕产妇是 COVID-19 的易感人群,婴儿也可以被 COVID-19 感染^[28]。截至 2020 年 2 月 5 日,最小的确

诊患者是出生仅 30 h 的新生儿,最大是 90 多岁的老年人,因此《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)》^[29]修改为人群是普遍易感的。

4 临床表现

早期对 99 例武汉市 COVID-19 患者的临床特征分析^[25],及近日对武汉市 138 例 COVID-19 住院患者临床症状分析^[26]表明,肺炎患者常见症状为发烧、咳嗽、肌肉酸痛、淋巴细胞减少等,少数患者出现头痛和腹泻,大约 1/3 患者存在合并症,胸部 CT 图像显示绝大部分患者双侧肺受累,而上呼吸道体征和症状不明显。钟南山等^[30]通过对 31 个省/直辖市 1 099 例实验室确诊患者的数据分析发现,存在无明显肺部影像学异常的确诊患者,表明肺炎或不是必要临床表现,重症患者(包括血氧饱和度、呼吸频率、血白细胞/淋巴细胞计数和胸部 X 射线/CT 表现)预示着较差的临床结局。《法医学杂志》官网发布的病逝患者尸体解剖报告提示,COVID-19 主要引起以深部气道和肺泡损伤为特征的炎症反应,肺部严重的渗出性反应和大量黏稠的分泌物,可能是患者死亡的直接原因^[31]。

5 治疗药物研发进展

与 SARS 和 MERS 一样, SARS-CoV-2 也会导致严重的呼吸道疾病。目前,尚无针对这种疾病的特异性治疗方法,寻找能够对抗 SARS-CoV-2 的药物刻不容缓。中国科学院药物研究所针对已上市药物及“高成药性化合物数据库”“药用植物来源化合物成分数据库”进行药物筛选,发现蛋白酶抑制剂利托那韦、洛比那韦等 30 种可能对 SARS-CoV-2 有治疗作用的药物、活性天然产物和中药^[32]。国内外正在开展多项随机临床对照试验,研究克力芝、瑞德西韦、氯喹等药物对 COVID-19 的疗效^[33]。

5.1 蛋白抑制剂的研究进展

5.1.1 克力芝 一种抗 HIV 药物,由 2 种蛋白酶抑制剂利托那韦和洛比那韦组成,可能对 SARS-CoV-2 有治疗作用^[33]。研究通过同源建模,发现相对于木瓜蛋白酶,利托那韦和洛比那韦更适合与冠状病毒内肽酶 C30 (CEP-C30) 结合,其中利托那韦与 CEP-C30 的结合最优,认为克力芝对 COVID-19 的治疗作用可能主要是与利托那韦对 CEP-C30 的抑制作用有关,进而阻断其增殖周期,其具体机制尚不清楚。这提示接下来对于 COVID-19 的药学研究应集中于研究利托那

韦如何阻断这一过程及 CEP-C30 的催化机制等。

5.1.2 格瑞弗森 一种从红藻中提取的凝集素,能够与 HIV 糖蛋白 120 和 SARS 病毒 S 蛋白等多种病毒糖蛋白表面的寡糖相结合。刺突蛋白抑制剂格瑞弗森对于 COVID-19 治疗或预防的效果和递送途径需要进一步评估,目前正在进行 I 期临床试验。

5.1.3 阿比朵尔、达芦那韦 阿比朵尔是一种抗病毒药物,适用于流感病毒引起的流行性感,同时对其他呼吸道病毒的感染可能也有治疗作用。达芦那韦是一种艾滋病病毒 (HIV-1) 蛋白酶抑制剂,用于治疗成人 HIV 感染,常与利托那韦一起使用。中国工程院李兰娟团队^[34]进行的体外细胞实验显示,阿比朵尔能有效抑制冠状病毒和细胞的病变效应,达芦那韦能显著抑制病毒复制,效率达 280 倍。阿比朵尔已列入国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[22]。目前 2 种药物正在进行临床 III 期实验,观察疗效。

5.1.4 氨溴索(沐舒坦) 一种呼吸道润滑祛痰药,促使呼吸道表面活性物质的形成,调节浆液性与黏液性物质的分泌,促进代谢,改善纤毛运动,增强呼吸道分泌物的清除作用。2003 年,ACE2 被鉴定为 SARS 冠状病毒的功能性受体。与 SARS-CoV 相同,SARS-CoV-2 通过相同的细胞表面受体 ACE2 进入宿主细胞。ACE2 结合剂氨溴索,有望成为用于 COVID-19 的治疗药物^[15]。

5.1.5 奥司他韦 奥司他韦作用于流感病毒表面的神经氨酸酶,通过抑制其活性阻止病毒颗粒释放,切断其扩散链。目前还没有证据表明,抗流感病毒药物奥司他韦能够治疗 SARS-CoV-2 感染。WHO 及各国研究人员正在研究其治疗病毒感染的可能性。

5.1.6 跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (TMPRSS2) 抑制剂 TMPRSS2 抑制剂可能用于肺炎治疗。病毒进入宿主细胞,依赖于细胞蛋白酶对冠状病毒 S 蛋白的启动,蛋白酶的选择可以决定人畜共患的可能性。SARS-CoV-2 的传播可能依赖于 TMPRSS2 对 S 蛋白的激活,TMPRSS2 抑制剂阻止 SARS-CoV-2 进入,可有效抑制其传播^[35]。美国华盛顿大学 LUCAS 等^[36]认为,溴己新对 TMPRSS2 蛋白酶的抑制作用最强,目前已在国际上批准上市。卡莫司他可阻断 TMPRSS2 的活性,在日本被批准用于人类,今后应当考虑卡莫司他治疗 COVID-19 的可能性。

5.1.7 巴瑞克替尼 (Baricitinib) 2020 年 2 月 4 日,英国伦敦帝国学院 RICHARDSON 等^[37]研究发现,作

为一种 JAK1/2 酪氨酸激酶抑制剂,Baricitinib 可用于治疗对甲氨蝶呤响应不足的中重度类风湿关节炎,预计能够降低病毒感染肺细胞的能力。

5.1.8 亲环蛋白抑制剂 亲环蛋白抑制剂可能用于 COVID-19 的治疗。亲环蛋白是一种普遍存在的宿主蛋白,在蛋白质折叠和 T 细胞活化中有重要作用,参与 RNA 病毒如丙型肝炎病毒和西尼罗河病毒复制,这也可能适用于 SARS-CoV-2。免疫抑制剂环孢素 A 与亲环蛋白 A 形成复合物,阻止病毒的核衣壳蛋白与人亲环蛋白 A 结合,阻断 T 细胞活化。有研究表明,联用干扰素和环孢素 A 能显著抑制多种冠状病毒在人类支气管和肺部的复制,缓解组织损伤^[38]。

5.2 抗疟药

磷酸氯喹是一种广泛在抗疟疾和自身免疫性疾病中使用的药物,也是潜在的广谱抗病毒药物,被美国食品药品监督管理局批准上市^[39]。磷酸氯喹通过增加病毒/细胞融合所需的内体 pH 来阻断病毒感染。对 Vero E6 细胞的加药时间分析表明,磷酸氯喹在 SARS-CoV-2 感染的进入和进入后阶段均起作用。磷酸氯喹口服后广泛分布于肺及整个身体,90% 最大效应浓度值可以达到临床的要求。其除了抗病毒活性外,还具有免疫调节活性,可在体内协同增强其抗病毒作用,是一种便宜、安全的药物,使用长达 70 多年。因此其可能在临床上适用于 COVID-19。

5.3 止泻药

5.3.1 洛哌丁胺 洛哌丁胺具有在低浓度范围 [半数有效浓度 (EC₅₀) 3 ~ 8 μmol/L] 抑制 MERS-CoV、SARS-CoV 和人冠状病毒 229E (HCoV229E) 复制的抗病毒活性,已经获得 WHO 批准。药物动力学研究表明,口服洛哌丁胺能很好地从肠道吸收,超过 1% 药物进入体循环^[38]。

5.3.2 硝唑尼特 已经获批治疗腹泻的硝唑尼特表现出抑制 MERS-CoV 等冠状病毒核衣壳蛋白表达的抗病毒活性。洛哌丁胺、硝唑尼特可能为治疗 SARS-CoV-2 等人畜共患病冠状病毒感染患者提供新的选择。

5.4 核酸合成抑制剂

5.4.1 瑞德西韦 一种腺苷类似物,可整合到新生的病毒 RNA 链中,取代病毒复制过程中延长聚合酶链所需的结构相似的核苷,终止链的延长,从而起到抗病毒作用。瑞德西韦最近被公认为是针对培养细胞、小鼠和非人类灵长类动物模型中的多种 RNA 病

毒(包括 SARS-CoV, MERS-CoV)感染的抗病毒药物。在非人灵长类动物中可达到其工作浓度即 EC₅₀ 0.77 μmol/L,还可以有效抑制人肝癌 Huh-7 细胞中的病毒感染。Science 报道了瑞德西韦用于 COVID-19 治疗的可能性^[40]。NEJM 杂志发布了首例应用瑞德西韦治疗的结果,患者最初为轻症,第9天进展为肺炎,随后用瑞德西韦治疗,治疗后该患者病情获得快速好转^[41]。目前还需进行随机对照临床实验明确该药和其他药物协同治疗 COVID-19 患者是否有效和安全。目前正在开展对 COVID-19 的 III 期临床随机双盲对照实验,不同于先前的分组 1:1,即1份治疗用药,1份对照组,这次分组采用 2:1,参与研究的患者有 66% 的机会使用瑞德西韦,这种分组方式可能使重症患者得到很好的救治。

5.4.2 利巴韦林 作为一种肌苷单磷酸脱氢酶抑制剂,利巴韦林可阻断肌苷酸转化为鸟苷酸,抑制核酸从头合成。利巴韦林已在临床上与干扰素(IFN)联合用于治疗 SARS-CoV、MERS-CoV、呼吸道合胞病毒、丙型肝炎病毒感染患者,同时应注意其不良副作用^[42]。这款药物能否对新冠病毒产生足够的活性尚未确定。

5.4.3 吉西他滨 作为胞嘧啶核苷衍生物,吉西他滨能够抑制从头合成必需的核糖核苷酸还原酶,阻止嘧啶生物合成。其体外实验显示具有抗流感病毒、MERS-CoV 和 SARS-CoV 的活性^[38]。这个化疗药物能否抑制新冠病毒有待进一步研究。

5.4.4 法匹拉韦 一种已经获批上市的用于治疗禽流感病毒、甲型 H1N1 流感病毒和埃博拉病毒感染的鸟嘌呤类似物,其作用靶点是病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶。目前,这款药的抗病毒疗法已经进入临床试验阶段。

5.5 IFN

IFN 被美国食品药品监督管理局批准用于丙型肝炎的治疗。体外研究表明,IFN-β 1a(EC₅₀ 1.37 IU/ml)可能比 IFN-α、IFN-γ 更有效,与 IFN-γ 联合使用对 SARS-CoV 有协同作用。IFN 联合利巴韦林也曾因治疗效果好被广泛使用^[38]。

5.6 单克隆抗体的抗病毒作用

首次报告 SARS-CoV 特异性人类单克隆抗体 CR3022 可以与 SARS-CoV-2 RBD 有效结合,其表位在 SARS-CoV-2 RBD 中不与 ACE2 结合位点重叠。因此,CR3022 有望被单独或与其他中和抗体联合开发,作为候选疗法用于预防和治疗 COVID-19。一些

针对 SARS-CoV 进入细胞的受体 ACE2 结合位点最有效的 SARS-CoV 特异性中和抗体(m396, CR3014)未能结合 SARS-CoV-2 的 S 蛋白,而 CR3022 却能够产生很强的结合,表明 CR3022 是目前比较有潜力成为抗 SARS-CoV-2 的药物^[43]。

5.7 恢复期患者血清的治疗作用

来自恢复期 COVID-19 患者的血清能够阻止 SARS-CoV-2 的进入^[35],因此,“康复者血浆治疗”或可适用于病情进展较快、重型和危重型患者^[22]。

5.8 发挥中药优势,寻找对症中药

中药曾在 SARS 期间发挥重要作用。金银花中的 microRNA-2911(miR-2911)能够调控哺乳动物靶基因的表达,在多种流感病毒基因组具有结合位点,能够抑制甲型 H1N1 流感病毒;H5N1、H7N9 型禽流感病毒在小鼠模型中的复制,降低感染引起的死亡率,并且在金银花煎剂中稳定存在^[44-45]。在此次公布的 SARS-CoV-2 的基因组上,已经发现了 179 个可能的 miR-2911 结合位点。黄柏、大青叶、中国绿茶中富集与金银花中相同高浓度的 miR-2911。因此,金银花、黄柏、大青叶等能够用于 COVID-19 的预防与早期治疗。对于成人病毒性肺炎,痰热清注射液在治疗有效率、胸片改变时间、平均住院天数方面有优势。针对此次疫情,国家卫生健康委员会推荐,根据中医辨证施治的原则和指导,处于医学观察期乏力伴有发热患者,可选择使用清肺排毒汤、金银花颗粒、连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊、防风通圣丸、血必净注射液等中成药^[22]。

5.9 疫苗研发进展情况

疫苗是抵御冠状病毒等一系列传染病的有效手段,疫苗研发一直是社会各界关注的发展方向。2020 年 1 月 23 日,PAULES 等^[46]表明,候选疫苗有望在 3 个月后展开人体临床试验。2020 年 2 月 3 日,李兰娟等分离到 8 株 SARS-CoV-2 毒株,相比 SARS 极大地缩短了疫苗研制时间。WHO 总干事谭德塞 2020 年 2 月 11 日表示,疫苗有望在 18 个月内准备就绪,目前仍需竭尽全力防控病毒。

6 建议与展望

自 SARS 爆发以来,南京市采取一系列措施积极做好传染病预防工作,优化医疗资源,将公共卫生医疗中心作为定点收治传染病患者的医疗机构,进行集中救治,做到有备无患,预防为主,被称为南京“小

汤山”。随着武汉疫情蔓延,全国各地纷纷加快了“小汤山”模式医院、隔离病房等集中收治新冠患者医疗机构的建设,加快防疫基础设施的建设步伐。今后应当进一步提高面对突发公共卫生事件的管理能力,强化我国公共卫生体系建设,落实预防为主方针;加强病毒长期化研究,加快药物研发和临床应用,科学研究服务于防控疫情大局;培养忧患意识,防患于未然,从根本上完善公共卫生及重大疫情管理体制,争取尽快打赢疫情阻击战。

参 考 文 献:

- [1] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 727-733
- [2] SHI Z L, GUO D Y, ROTTIE P J M. Coronavirus: epidemiology, genome replication and the interactions with their hosts[J]. *Virologica Sinica*, 2016, 31(1): 1-2.
- [3] CUI J, LI F, SHI Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17(3): 181-192.
- [4] ZHOU P, FAN H, LAN T, et al. Fatal swine acute diarrhea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin[J]. *Nature*, 2018, DOI: 10.1038/s41586-018-0010-9.
- [5] SHI Z L, ZHANG S Y, WANG L F, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor[J]. *Nature*, 2013, 503(7477): 535-538.
- [6] HU B, ZENG L P, YANG X L, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus[J]. *PLoS Pathogens*, 2017, DOI: 10.1371/journal.ppat.1006698.
- [7] ESAM I A, SHERIF A K, SUHA A F, et al. Evidence for Camel-to-Human Transmission of MERS Coronavirus[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 2499-2505.
- [8] JI W, WANG W, ZHAO X F, et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human[J]. *Journal of Medical Virology*, 2020, DOI: 10.1002/jmv.25682.
- [9] 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, DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [10] ZHANG Y Z, WU F, ZHAO S, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. *Nature*, 2020, DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- [11] ZHU H Q, GUO Q, LI M, et al. Host and infectivity prediction of Wuhan 2019 novel coronavirus using deep learning algorithm[J]. *bioRxiv*, 2020, DOI: 10.1101/2020.01.21.914044.
- [12] 华南农业大学. 华南农业大学发现穿山甲为新型冠状病毒潜在中间宿主 [EO/BL]. (2020-02-07) [2020-03-02]. <https://www.scau.edu.cn/2020/0207/c1300a219015/page.htm>.
- [13] LAM T, SHUM M, ZHU H C, et al. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China[J]. *BioRxiv*, 2020, DOI: 10.1101/2020.02.13.945485.
- [14] HOEHL S, RABENAU H, BERGER A, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China[J]. *NEJM*, 2020, DOI: 10.1056/NEJMc2001899.
- [15] XU X T, CHEN P, WANG J F, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. *Science China Life Sciences*, 2020, DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [16] SHEN M W, PENG Z H, XIAO Y N, et al. Modelling the epidemic trend of the 2019 novel coronavirus outbreak in China[J]. *bioRxiv*, 2020, DOI: 10.1101/2020.01.23.916726.
- [17] ZHAO S, LIN Q Y, RAN J J, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak[J]. *bioRxiv*, 2020, DOI: 10.1101/2020.01.23.916395.
- [18] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(2): 145-151.
- [19] THOMPSON R N. 2019-20 Wuhan coronavirus outbreak: intense surveillance is vital for preventing sustained transmission in new locations[J]. *bioRxiv*, 2020, DOI: 10.1101/2020.01.24.919159.
- [20] PHAN L T, NGUYEN T V, LUONG Q C, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in vietnam[J]. *N Engl J Med*, 2020, DOI: 10.1056/NEJMc2001272.
- [21] ROTHE C, SCHUNK M, SOTHMANN P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany[J]. *NEJM*, 2020, DOI: 10.1056/NEJMc2001468.
- [22] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版) [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-03-02]. <http://www.nhc.gov.cn/zyyji/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [23] LU C W, LIU X F, JIA Z F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored[J]. *Lancet*, 2020, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5201.
- [24] ZHANG H, KANG Z J, GONG H Y, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes[J]. *bioRxiv*, 2020, DOI: 10.1101/2020.01.30.927806.
- [25] CHEN N S, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [26] WANG D W, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020, DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [27] FAVRE G, POMAR L, MUSSO D, et al. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies[J]. *Lancet*, 2020, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30311-1.

- [28] WEI M, YUAN J P, LIU Y, et al. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China[J]. JAMA, 2020, DOI: 10.1001/jama.2020.2131.
- [29] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. (2020-02-05) [2020-03-02]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [30] ZHONG N S, GUAN W J, NI Z Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. MedRxiv, 2020, DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974.
- [31] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 19-21.
- [32] 中国科学院上海药物研究所. 中国科学院上海药物研究所和上海科技大学联合研究团队发现一批可能对新型肺炎有治疗作用的老药和中药[EB/OL]. (2020-01-25) [2020-03-02]. http://www.simm.ac.cn/xwzx/kydt/202001/t20200125_5494417.html.
- [33] LIN S, SHEN R N, GUO X S, et al. Molecular modeling evaluation of the binding abilities of ritonavir and lopinavir to Wuhan pneumonia coronavirus proteases[J]. bioRxiv, 2020, DOI: 10.1101/2020.01.31.929695.
- [34] 新京报. 李兰娟团队在汉发布重大抗病毒研究成果[EB/OL]. (2020-02-04) [2020-03-02]. <http://www.bjnews.com.cn/news/2020/02/04/684375.html>.
- [35] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, KRÜGER N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells[J]. bioRxiv, 2020, DOI: 10.1101/2020.01.31.92.9042.
- [36] LUCAS J, HEINLEIN C, KIM T, et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis[J]. Cancer discovery, 2014, 4(11): 1310-1325.
- [37] RICHARDSON P, GRIFFIN I, TUCKER C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease[J]. Lancet, 2020, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
- [38] JULIE D, ROBIN G, JASON K, et al. Middle east respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome: current therapeutic options and potential targets for novel therapies[J]. Drugs, 2017, 77: 1935-1966.
- [39] YAN Y, ZOU Z, SUN Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model[J]. Cell Res, 2013, 23: 300-302.
- [40] COHEN J. Can an anti-HIV combination or other existing drugs outwit the new coronavirus[J]. Science, 2020, DOI: 10.1126/science.abb0659.
- [41] HOLSHUE M, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the united states[J]. NEJM, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [42] MOMATTIN H, AL-ALI A Y, AL-TAWFIQ J A. A systematic review of therapeutic agents for the treatment of the middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)[J]. Travel Medicine and infectious Disease, 2019, DOI: 10.1016/j.tmaid.2019.06.012.
- [43] 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[J]. bioRxiv, 2020, DOI: 10.1101/2020.01.28.923011.
- [44] ZHANG C Y, ZHOU Z, LI X H, et al. Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses[J]. Cell Research volume, 2015, 25: 39-49.
- [45] ZHANG C Y, CHEN Z L, LIANG H W, et al. An Ebola virus-encoded microRNA-like fragment serves as a biomarker for early diagnosis of Ebola virus disease[J]. Cell Research volume, 2016, 26: 380-383.
- [46] PAULES C, MARSTON H, FAUCI A. Coronavirus infections—more than just the common cold[J]. JAMA, 2020, DOI: 10.1001/jama.2020.0757.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 孙晨, 江亚南, 赵继敏. 新型冠状病毒肺炎流行病学特点和治疗药物研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(6): 72-79.