

# 新型冠状病毒(2019-nCoV)治疗药物体内外研究及药物研发进展



开放科学  
(OSID)

宋杲,成梦群,魏贤文\*

(普洱市人民医院,普洱665000)

**摘要:**2019年12月以来,中国湖北省武汉市陆续发现了多例新型冠状病毒感染的肺炎患者,随着疫情的蔓延,中国其他地区及境外也相继发现了此类病例。2020年1月12日,世界卫生组织(WHO)将该新病毒暂定命名为2019新型冠状病毒(2019-nCoV)。2019-nCoV是继SARS冠状病毒(SARS-CoV)、MERS冠状病毒(MERS-CoV)之后发现的一种具有高传染性且可以引起重症呼吸道疾病的新病毒,临床尚无特效治疗药物。本文结合临床治疗、体内外的研究对相关指南推荐的治疗药物及药物研发进展进行综述,旨在为2019-nCoV病毒感染的肺炎患者的临床治疗提供借鉴。

**关键词:**肺炎;新型冠状病毒(2019-nCoV);体内外研究;药物;重定位

**中图分类号:**R373.1 R978.7 **文献标识码:**A

## 1 新型冠状病毒(2019-nCoV)

2019年12月以来,中国湖北省武汉市发现多起病毒性肺炎病例,其新型病毒再次进入视野成为全球关注的焦点。2020年1月10日,通过实验室的全基因组序列检测及病原核酸检测,本次不明原因的病毒性肺炎病例的病原体呈现典型的冠状病毒形态,且不同于以往发现的6种冠状病毒(含SARS、MERS)<sup>[1]</sup>。2020年1月12日,世界卫生组织(WHO)将该新病毒暂定命名为2019新型冠状病毒(2019 Novel Coronavirus, 2019-nCoV),病毒的正式命名将由国际病毒分类委员会(The International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)根据病毒命名指导原则给出<sup>[2]</sup>。

冠状病毒(Coronaviruses, CoVs)是人类和脊椎动物的重要病原体,有从动物传播到人的可能性,可感染人及多种野生动物(如蝙蝠、骆驼等)的呼吸、胃肠、肝及中枢神经系统<sup>[3,4]</sup>。已知以往感染人类且致病的CoVs共6种,其中SARS-CoV、MERS-CoV两种可引起重症呼吸道综合征,另外四种HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43在一般人群中可能引起轻症呼吸道疾病。2019-nCoV属于 $\beta$ 属的新型冠状病毒,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,

常为多形性,直径60~140nm。研究显示,其基因特征与SARS-CoV和MERS-CoV有一定区别,与蝙蝠SARS样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45)同源性达85%。

目前,尚无2019-nCoV感染有效、特异的临床治疗方案<sup>[5]</sup>。许多治疗药物选择都来自SARS、MERS等感染临床治疗经验。截止目前,《武汉协和医院处置2019新型冠状病毒感染策略及说明》、《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》救治方案中推荐了几个可能有效治疗2019-nCoV感染的药物,如洛匹那韦/利托那韦、I型干扰素、阿比多尔等。相关药物研发在当下也取得了一定进展,如瑞德西韦、奈非那韦等小分子药物以及大分子单抗药物CR3022等都有望成为用于预防和治疗2019-nCoV感染的候选药物。因此,本文结合临床治疗、体内外的研究对相关指南推荐的治疗药物及药物研发进展进行综述,旨在为2019-nCoV病毒感染的肺炎患者的临床治疗提供借鉴。

## 2 治疗药物体内外研究

### 2.1 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦(Lopinavir/ritonavir, LPV/r)主要成分为蛋白酶抑制剂洛匹那韦,主要通过阻断Gag-Pol聚蛋白的裂解产生抗病毒作用。利托那韦可抑制CYP3A介导的洛匹那韦代谢,提高其血药浓度。2019-nCoV与SARS-CoV、MERS-CoV全基因组对比有约70%与40%的序列相似性,尤其与SARS-CoV中的几种关键酶相比,如RdRp蛋白、3CLpro蛋白更是有着超过90%的相似性<sup>[6]</sup>。目前

收稿日期:2020-02-02; 接受日期:2020-02-10

作者简介:宋杲(1992-),男,汉族,硕士研究生,主要从事抗感染临床药学工作,E-mail:387925693@qq.com

\*通讯作者:魏贤文(1971-),男,硕士研究生导师,主任医师,主要从事神经疾病抗感染工作,E-mail:1400160387@qq.com

LPV/r与SARS-CoV有明确结合位点<sup>[7]</sup>,可以推断,LPV/r用于2019-nCoV治疗可能是当下较好的选择<sup>[8]</sup>。

### 2.1.1 体外研究

体外抗SARS-CoV活性所需洛匹那韦的剂量为4 $\mu$ g/mL,而当1 $\mu$ g/mL洛匹那韦联合6.25 $\mu$ g/mL的利巴韦林时,体外效应表现为抑制细胞病变效应<sup>[9]</sup>。另一项研究在348个美国FDA批准的药物库中筛选抗MERS-CoV治疗药物,洛匹那韦也可在低微摩尔范围内抑制MERS-CoV活性<sup>[10]</sup>。

### 2.1.2 抗CoVs相关研究

一项评价LPV/r和干扰素- $\alpha$ 2b联合治疗2019-nCoV新型冠状病毒感染住院患者的疗效和安全性随机、开放、空白对照的临床研究正在进行(注册号:ChiCTR2000029308)。

既往抗CoVs研究显示,LPV/r联合利巴韦林或干扰素方案有着显著抗病毒作用,尤其早期联合初始治疗可改善CoVs感染患者的临床结局。SARS-CoV研究中,和仅接受利巴韦林的配对队列人群比较,LPV/r早期联合初始治疗具有较低的整体死亡率(2.3% vs 15.6%)和插管率(0% vs 11%)<sup>[11]</sup>。其疗法在另一项SARS研究中也得到证明,可使患者急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)或死亡等不良事件的风险更低(2.4% vs 28.8%)。同样的,与激素的联用也取得同样结果,早期联用LPV/r可减少激素用量及院内感染风险,且鼻咽拭子中病毒载量在第10d已检测不出其水平,而未联合治疗组检测到病毒载量为 $1.9 \times 10^7$ 拷贝/mL<sup>[9]</sup>。MERS-CoV研究中,其联合应用也得到证实。一项动物研究报道了LPV/r联合干扰素- $\beta$ 1b治疗可降低感染MERS-CoV狒猴的死亡率<sup>[12]</sup>。此外,一项名为MIRACLE(NCT02845843)的RCT临床研究正在进行,旨在评估LPV/r联合IFN- $\beta$ 能否改善MERS-CoV患者的临床结局<sup>[13]</sup>。

LPV/r为我国《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》推荐药物之一,临床应用中要注意其相关腹泻、恶心、呕吐、肝功能损害等不良反应,以及注意药物相互作用。基于以往证据,LPV/s对2019-nCoV可能有效,尤其早期初始联合治疗,但需要RCT证据支持。

## 2.2 I型干扰素

I型干扰素(I-IFN)主要包括IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\kappa$ 、 $\lambda$ 等。目前,临床主要用于抗CoVs病毒的干扰素为IFN- $\alpha$

与IFN- $\beta$ 。

### 2.2.1 体外研究

目前,I-IFN在恒河猴胚肾细胞(fRhK-4)、猴肾细胞(Vero-E6)等细胞模型中被证实具有抗病毒作用<sup>[14]</sup>。在被感染的短尾猴研究中,与未治疗的短尾猴相比,IFN- $\alpha$ 预防性治疗可显著降低SARS病毒的复制和排泄,I型肺泡上皮的病毒抗原的表达和肺损伤<sup>[15]</sup>。值得关注的是,在MERS-CoV体外模型中,IFN- $\beta$ 效价可能优于IFN- $\alpha$ 2b和IFN- $\alpha$ 2a,其IC<sub>50</sub>值分别为1.37U/mL、21.4U/mL和160.8U/mL<sup>[16]</sup>。

### 2.2.2 抗CoVs相关研究

既往CoVs研究表明,单用I-IFN治疗效果甚微。Adedeji A O等<sup>[17]</sup>在CoVs治疗策略中提出I-IFN的联合治疗具有协同作用。目前,一项评价IFN- $\alpha$ 1b联合其他治疗药物治疗普通型新型冠状病毒感染肺炎的治疗策略RCT临床研究正在进行(注册号:ChiCTR2000029387)。

I-IFN是针对病毒感染的先天免疫应答的早期产物,早期干预治疗方案在CoVs治疗中取得一定成效<sup>[18,19]</sup>。Al-Tawfiq J A等<sup>[20]</sup>对5名患者应用I-IFN治疗效果评价,结果显示,该疗法对感染初期患者有效,但对于那些已经合并多种并发症或症状较重的患者作用甚微。Omran AS等<sup>[21]</sup>对这种早期治疗方式的作用时间进行了分析,结果显示,其早期介入干预治疗可显著提高MERS-CoV感染患者发病的前中期(14d)生存率,但是对后期(28d)生存率没有显著提高。

目前有证据表明IFN- $\beta$ 体外具有较强的抗CoVs作用<sup>[22]</sup>。体外研究显示,IFN- $\alpha$ 在1000 IU/mL浓度时开始具有抗SARS-CoV作用,而重组人IFN- $\beta$ 1a此时可强效抑制SARS-CoV活性<sup>[23]</sup>。在MERS-CoV研究中,IFN- $\beta$ 具有较高的体外抑制细胞活性(IC<sub>50</sub>=1.37 U/mL)<sup>[24]</sup>。一项回顾性研究显示<sup>[22]</sup>,IFN- $\beta$ 1a干预治疗MERS感染患者的病死率较IFN- $\alpha$ 2a低(64% vs 85%),但统计学无显著差异( $P=0.24$ )。

I-IFN的联合疗法在SARS-CoV和MERS-CoV中得到应用,如I-IFN联合利巴韦林或LPV/r等,其联合治疗方案也在《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》中推荐。基于以上证据,I-IFN联合应用策略可能在2019-nCoV临床治疗中发挥一定作用。

## 2.3 阿比多尔

阿比多尔(arbidole, ARB)体内外广谱抗病毒活

性已被证实<sup>[25-27]</sup>。CoVs属于囊膜病毒,理论上ARB具有抗CoVs作用。纪晓光等<sup>[28]</sup>以利巴韦林作为阳性对照药,观察ARB体外抗SARS-CoV作用,结果显示ARB的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为7.14μg/mL,治疗指数(TI)为1.77(对照组:IC<sub>50</sub>为66.1μg/mL, TI>6.1)。关文达等<sup>[29]</sup>建立MERS-CoV感染非洲绿猴肾细胞模型,结果显示,ARB和连花清瘟胶囊的半数有毒浓度(TC<sub>50</sub>)分别为36.78μg/mL和4023.27μg/mL,其体外抑制的最低浓度分别为4μg/mL和900μg/mL, TI分别为2.19和0.47。但在小鼠模型中,ARB处理MERS-CoV感染小鼠后的病毒滴度与对照组差异无统计学差异(P>0.05)。

目前暂无阿比多尔(ARB)抗CoVs人体内研究。《武汉协和医院处置2019新型冠状病毒感染策略及说明》中指出ARB联合其他治疗方案,对少数2019-nCoV感染患者可能有效。但目前证据仅证明ARB体外有抗CoVs活性,其治疗2019-nCoV作用需RCT研究支持。

### 3 相关药物研发

#### 3.1 免疫治疗

##### 3.1.1 恢复期血浆

从恢复期患者身上采集血浆可以作为治疗2019-nCoV感染的潜在治疗方法<sup>[30]</sup>。既往研究表明,恢复期血浆(Convalescent plasma, CP)治疗能够降低重症甲型流感及SARS-CoV感染患者病死率<sup>[31]</sup>。Arabi等<sup>[32]</sup>分析了CP治疗的可行性,认为CP具有治疗MERS-CoV感染的潜力。但临床上针对CP有效性与安全性的可用证据非常有限,其获取的困难也一定程度限制了其用于临床治疗。有研究报告<sup>[33]</sup>,合适的采集时机是保证其具有较高中和抗体滴度的关键。

##### 3.1.2 特异性单/多克隆抗体

2019-nCoV疫情的缓解可能赖于特异性单/多克隆抗体(Monoclonal/Polyclone antibodies, AB)的研发。目前,针对SARS-CoV、MERS-CoV的AB已在体外实验和动物模型中进行了多项研究,其结果表明,注射单/多克隆抗体(AB)可以降低CoVs感染风险<sup>[34-36]</sup>。基于2019-nCoV和SARS-CoV中受体结合域(RBD)有较高的相似性,有学者指出这可能对针对2019-nCoV的疫苗和治疗性抗体开发的关键点。应天雷团队<sup>[37]</sup>对大量的AB进行测试,首次报告SARS-CoV特异性人类单克隆抗体CR3022可以与2019-nCoV RBD有效结合(6.3 nM的Kd),有望成为用于预防和治疗2019-nCoV感染的候选

疗法。

#### 3.2 药物重定位研究

针对CoVs的药物重定位研究,发现其新用途的研发是应对2019-nCoV最实用、有效的策略。基于CoVs的功能,其主要蛋白酶(Major protease, M-pro)被认为是对抗2019-nCoV的潜在药物靶标<sup>[2,38,39]</sup>。

陆涛,陈亚东教授课题组利用基于结构的药物设计方法进行了2019-nCoV的药物筛选工作。①以3CL水解酶为研究靶点,将已报道的对2019-nCoV有较好抑制作用的RDV和LPV/r等“老药物”作为参比,对DrugBank(版本5.1.5,2020年1月3日发布)包含13491种药物进行计算筛选。②利用基于结构的药物筛选,寻找能够阻断S-蛋白与宿主靶点ACE2相互作用的抑制剂。该课题组通过以上两种策略,获得了多个潜在活性的小分子。

Xu Z等<sup>[40]</sup>根据SARS的M-pro结构构建同源模型,将1903个小分子药物与之对接,通过对比M-pro配体相似性选择出4种药物进行结合自由能计算,结果表明,奈非那韦(Nelfinavir, NFV)有最低结合自由能(-24.69±0.52至-9.42±0.04kcal/mol)。可作为2019-nCoV治疗的潜在抑制剂之一。

Liu W S等<sup>[41]</sup>建议使用瑞德昔韦(Remdesivir, RDV)作为抗2019-nCoV的潜在抑制剂。RDV不能被nsp14-ExoN切除,具有极强的体外抗病毒活性<sup>[42,43]</sup>。SARS-CoV、MERS-CoV体外研究显示,其半数有效浓度(EC<sub>50</sub>)均为0.07μM,相比之下,LPV/r的EC<sub>50</sub>分别为8μM和17μM。动物实验表明<sup>[44]</sup>,预防性和早期使用RDV能够明显降低SARS-CoV、MERS-CoV感染小鼠的肺组织病毒载量水平,同时改善肺功能、肺组织病理损伤。目前,RDV针对2019-nCoV感染的一项III期RCT临床研究已于2020年2月5日启动(NCT04252664)。

### 4 结语

人畜共患疾病持续、严重地威胁着全球健康安全,武汉疫情是一个鲜明的提醒。截止2020年2月4日15时,全国确诊人数已超20479例,死亡病例数426例,不断攀升的确诊数字背后,是对2019-nCoV肺炎有效防治的迫切希望。但致病性流行暴发新型病毒的药物研发一直是人类亟待解决的重大问题,目前还没有正式批准的药物来治疗2019-nCoV。当下至关重要是在通过隔离感染人群、控制传染源等疫情防控手段切断病毒传播的同时,充分利用目前有限的治疗药物证据制定预防、控制和制止病毒

传播的药物应用战略,并积极通过药物研发及临床资料的积累开发有效、特异的创新治疗新型冠状病毒药物。冠状病毒相关治疗药物的研发定会进一步为人民安全保驾护航。

#### 参考文献:

- [1] Zhu N, Zhang D Y, Wang W L, Li X W, Yang B, Song J D, Zhao X, Huang B Y, Shi W F, Lu R J, Niu P H, Zhan F X, Ma X J, Wang D Y, Xu W B, Wu G Z, Gao G F, Tan W J. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020[DB/OL]. DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] Chen Y, Liu Q, Guo D. coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis[J]. *J Med Virol*, 2020[DB/OL]. DOI: 10.1002/jmv.25681.
- [3] Chen Y, Guo D. Molecular mechanisms of coronavirus RNA capping and methylation[J]. *Virol Sin*, 2016, 31(1):3-11.
- [4] Cui J, Li F, Shi Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3): 181-192.
- [5] World Health Organization: Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 2020[DB/OL].
- [6] Xu X T, Chen P, Wang J F, Feng J N, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020 [DB/OL]. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>.
- [7] Nukoolkarn V, Lee V S, Malaisree M, Aruksakulwong O, Hannongbuac S. Molecular dynamic simulations analysis of ritonavir and lopinavir as SARS - CoV 3CLpro inhibitors[J]. *J Theor Biol*, 2008, 254(4): 861-867.
- [8] 江华, 邓洪飞, 王宇, 刘展, 孙明伟. 洛匹那韦/利托那韦 (LPV/r) 用于 2019 新型冠状病毒肺炎的治疗可能性: 基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价[J] *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(2): 182-186.
- [9] Chu M C, Cheng V C C, Hung I F N, Wong M M L, Chan K H, Chan K S, Kao R Y T, Poon L L M, Wong C L P, Guan Y, Peiris J S M, Yuen K Y. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings[J]. *Thorax*, 2004, 59(3): 252-256.
- [10] De Wilde A H, Jochmans D, Posthuma C C, Jessika C. Zevenhoven-Dobbe, Nieuwkoop S V, Bestebroer T M, Bernadette G. van den Hoogen, Neyts J, Snijder E J. 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 Ch*, 2014, 58(8): 4875-4884.
- [11] Que T L, Wong V C W, Yuen K Y. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study[J]. *Hong Kong Med J*, 2003, 9(6): 399-406.
- [12] Chan J F W, Yao Y, Yeung M L, Deng W, Bao L L, Jia L L, Li F D, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai J P, Chu H, Zhou J, Chen H L, Qin C, Yuen K Y. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- $\beta$ 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a non-human primate model of common marmoset[J]. *The J Inf Dis*, 2015, 212(12): 1904-1913.
- [13] Arabi Y M, Asiri A Y, Assiri A M. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon -  $\beta$ 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 1-8.
- [14] Stockman L J, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(9): e343.
- [15] Haagmans B L, Kuiken T, Martina B E, Fouchier R A M, Rimmelzwaan G F, Amerongen G V, Riel D V, Jong T D, Itamura S, Chan K H, Tashiro M T, Osterhaus A D M E. Pegylated interferon -  $\alpha$  protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques[J]. *Nat Med*, 2004, 10(3): 290-293.
- [16] Hart B J, Dyal J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson R F, Olinger G G, Frieman M B, Holbrook M R, Jahrling P B, Hensley L. Interferon -  $\beta$  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.
- [17] Adedeji A O, Sarafianos S G. Antiviral drugs specific for coronaviruses in preclinical development [J]. *Curr Opin Virol*, 2014, 8: 45-53.
- [18] Zhao, Z. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respirator syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China [J]. *J Med Microbiol*, 2003, 52(8): 715-720.
- [19] Loutfy M R, Blatt L M, Siminovitch K A, Ward S, Wolff B B, Lho H, Pham D H, Deif H, LaMere E A, Chang M, Kain K C, Farcas G A, Ferguson P, Latchford M, BSc, Levy G, Dennis J W, Lai E K Y, Fish E N.

- Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study [J]. *JAMA*, 2003, 290(24):3222-3228.
- [20] Al-Tawfiq J A, Momattin H, Dib J, Memish Z A. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 20:42-46.
- [21] Omrani A S, Saad M M, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidarous A Y, Almakhlafi G A, Albarrak M M, Memish Z A, Albarrak A M. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 14(11): 1090-1095.
- [22] Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, Mushtaq A. IFN- $\alpha$ 2a or IFN- $\beta$ 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(7):2129-2132.
- [23] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr H. Treatment of SARS with human interferons [J]. *Lancet (North American Edition)*, 2003, 362(9380):0-294.
- [24] Chan J F, Chan K H, Kao R Y, To K K, Zheng B J, Li C P, Li P T, Dai J, Mok F K, Chen H, Hayden F G, Yuen K Y. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Infect*, 2013, 67(6):606-616.
- [25] Blaising J, Lévy P L, Polyak S J, Stanifer M, Boulant S, Pécheur E I. Arbidol inhibits viral entry by interfering with clathrin-dependent trafficking [J]. *Antivir Res*, 2013, 100(1):215-219.
- [26] Blaising J, Polyak S J, Pécheur E I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update [J]. *Antivir Res*, 2014, 107:84-94.
- [27] Shi L, Xiong H, He J, Deng H, Li Q, Zhong Q, Hou Q, Cheng L, Xiao H, Yang Z. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo [J]. *Arch Virol*, 2007, 152(8):1447-1455.
- [28] 纪晓光, 赵艳红, 张敏. 阿比多尔抗 SARS 病毒的体外实验研究 [J]. *解放军药学报*, 2004(4):274-276.
- [29] 关文达, 杜秋伶, 江海明, 赵金存, 杨子峰. 阿比多尔与连花清瘟胶囊对中东呼吸综合征冠状病毒的体内外抑制作用比较 [J]. *广东医学*, 2018, 039(023):3454-3458.
- [30] Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco C, Catalano L, Liumbruno G M, Grazzini G. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? [J]. *Blood Transfusion*, 2016, 14(2): 152.
- [31] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie J K, Cleary P, Khaw F M, Lim W S, Makki S, Rooney K D, Nguyen-Van-Tam J S, Beck C R. 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]. *The J Infect Dis*, 2015, 211(1): 80-90.
- [32] Arabi Y M, Fowler R, Balkhy H H. Proceedings of the Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus research initiative workshop, September 9 - 10 2015 in Riyadh, KSA [J]. *J Infect and Public Heal*, 2016: S187603411630017X.
- [33] Griensven J V, Edwards T, Lamballerie X D, Semple M G, Gallian P, Baize S, Horby P W, Raoul H, Magassouba N, Antierens A, Lomas C, Faye O, Sall A A, Fransen K, Buyze J, Ravinetto R, Tiberghien P, Claeys Y, Crop M D, Lynen L, Bah E I, Smith P G, Delamou A, Weggheleire A D, Haba N. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1):33-42.
- [34] Luke T, Wu H, Zhao J, Channappanavar R, Coleman C M, Jiao J A, Matsushita H, Liu Y, Postnikova E N, Ork B L, Glenn G, Flyer D, Defang G, Raviprakash K, Kochel T, Wang J, Nie W, Smith G, Hensley L E, Olinger G G, Kuhn J H, Holbrook M R, Johnson R F, Perlman S, Sullivan E, Frieman M B. Human polyclonal immunoglobulin G from transchromosomal bovines inhibits MERS-CoV in vivo [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(326):326ra21-326ra21.
- [35] Beigel J H, Voell J, Kumar P, Raviprakash K, Wu H, Jiao J A, Sullivan E, Luke T, Davey R T J. Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase I randomised, double-blind, single-dose-escalation study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(4): 410-418.
- [36] 陈顺达, 杨洋, 郭洁茹. 中东呼吸综合征治疗药物研究进展 [J]. *药物流行病学杂志*, 2016, (9):586-590.
- [37] Tian X L, Li C, Huang A L, Xia S A, Lu S C, Shi Z L, Lu L, Jiang S B, Yang Z L, Wu Y L, Ying T L. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody [J]. *bioRxiv*, 2020 [DB/OL]. doi: 10.1101/2020.01.28.923011.
- [38] Li Y, Zhang J, Wang N, Li H B, Shi Y, Guo G, Liu K Y, Zeng H, Zou Q M. Therapeutic Drugs Targeting 2019-nCoV main protease by high-throughput screening [J].

- bioRxiv, 2020 [DB/OL]. doi: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.28.922922>.
- [39] Liu X, Wang X J. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines[J]. bioRxiv, 2020[DB/OL].doi: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.29.924100>.
- [40] Xu Z, Peng C, Shi Y, Zhu Z D, Mu K J, Wang X Y. Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCoV main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation[J]. bioRxiv, 2020[DB/OL].doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.921627>.
- [41] Morse J S, Lalonde T, Xu S, Liu W S. Learning from the past: Possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV [J]. 2020 [DB/OL]. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11728983.v1>.
- [42] Brown A J, Won J J, Graham R L, Dinnon III K H, Sims A C, Feng J Y, Cihlar T, Denison M R, Baric R S, Sheahan T P. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase[J]. Antivir Res, 2019, 169: 104541.
- [43] Jordan P C, Stevens S K, Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections [J]. Antivir Chem Chemoth, 2018, 26: 2040206618764483.
- [44] Sheahan T P, Sims A C, Leist S R, Schäfer A, Won J, Brown A J, Montgomery S A, Hogg A, Babusis D, Clarke M O, Spahn J E, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng J Y, Cihlar T, Jordan R, Denison M R, Baric R S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1-14.

## Research Progress on Novel Coronavirus (2019-nCoV) Related Drugs In *Vitro*/*Vivo*

SONG Gao, CHENG Mengqun, WEI Xianwen\*

(Puer People's Hospital, Puer 665000, China)

**Abstract:** Since December 2019, Wuhan City, Hubei Province, China, has successively discovered multiple cases of patients with pneumonitis infected by a new type of coronavirus. With the spread of the epidemic, other cases in China and abroad have also been found. On January 12, 2020 the World Health Organization (WHO) tentatively named the new virus 2019 New Coronavirus (2019-nCoV). 2019-nCoV is a new virus with high infectivity and lethality found after SARS-CoV and MERS-CoV, and there is no clinically effective treatment. This article reviews the three drugs recommended by relevant guidelines and their drug development progress in combination with clinical treatment and *in vivo* and *in vitro* research, with the aim of providing reference for the current 2019-nCoV clinical treatment.

**Key words:** Pneumonia; Novel coronavirus(2019-nCoV); *In vitro* and *in vivo* research; Drug; Relocation

\* Corresponding author : WEI Xianwen, E-mail: 1400160387@qq.com