

· 新型冠状病毒肺炎研究 ·

## 新型冠状病毒肺炎潜在治疗药物研究进展

周廉政<sup>1</sup>,张明顺<sup>2,3</sup>,吉宁飞<sup>1\*</sup>,黄 茂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科,江苏 南京 210029;<sup>2</sup>南京医科大学国家卫生健康委员会抗体技术重点实验室,<sup>3</sup>免疫学系,江苏 南京 211166

**[摘要]** 自2019年12月以来,新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情已蔓延至全国各地及部分国外地区。截至2020年2月21日,全国累计确诊人数已超7万。抗病毒药物方面,目前仍没有确认有效的药物。药物治疗已成为当前的热点话题,现结合我国已注册开展的COVID-19临床研究,将潜在有效的治疗药物及相关研究作一介绍,供临床参考和借鉴,以期临床早日用上有效药,从而提高治愈率,降低病死率,控制疫情的发展。

**[关键词]** 新型冠状病毒肺炎;COVID-19;治疗药物;临床试验

**[中图分类号]** R512.99

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)03-315-08

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200304

## Research progresses of potential therapeutic drugs for novel coronavirus pneumonia

ZHOU Lianzheng<sup>1</sup>, ZHANG Mingshun<sup>2,3</sup>, JI Ningfei<sup>1\*</sup>, HUANG Mao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; <sup>2</sup>Key Laboratory of Antibody Techniques, National Health Commission, <sup>3</sup>Department of Immunology, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

**[Abstract]** Since December 2019, the novel coronavirus pneumonia (coronavirus disease 2019, COVID-19) has spread to all provinces of China and some other regions abroad. As of February 21, 2020, the total number of confirmed cases in China has exceeded 70 000. In terms of antiviral drugs, there are still no confirmed effective drugs against COVID-19. The present study aims to introduce the potential effective drugs and related research progress, providing helpful information for improving the cure rate, reducing the mortality and controlling the development of the epidemic.

**[Key words]** novel coronavirus pneumonia; COVID-19; therapeutic drug; clinical trial

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(03):315-321, 366]

当前,新型冠状病毒,即严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引发的传染病——新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)<sup>[1]</sup>肆虐,暴发重大公共卫生事件,严重危害人类健康。截至2020年2月21日,全国累计确诊人数已超7万。全国各地及部分国外地区也出现相关病例,并且有

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81970031, 81770031);江苏省自然科学基金面上项目(BK20181497, BK20171501);新型冠状病毒肺炎疫情防控科技应急攻关第二批项目(BE2020616)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: jiningfei@163.com

医务人员和家庭聚集性感染的情况。SARS-CoV-2是已知的第7种可感染人类的冠状病毒。前6种中,4种冠状病毒(HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43)仅引起轻症呼吸道感染,只有严重急性呼吸系统综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)可引起致命的肺炎。2020年1月30日发表在《柳叶刀》的一篇文章描述了SARS-CoV-2的流行病学和基因组特征<sup>[2]</sup>。该研究通过二代测序技术和系统发育分析证明SARS-CoV-2与SARS-CoV有很大的不同,被认为是一种新型、感染

人类的 $\beta$ 冠状病毒。并通过结构分析表明 SARS-CoV-2 可能能够与人类血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 结合从而入侵人体。此外,流行病学分析表明 SARS-CoV-2 可能存在华南海鲜市场之外的未知起源地。

WHO 指出,目前尚无预防或治疗的特效药<sup>[3]</sup>。因新药研发周期漫长以及疫苗研制的不确定性,亟需在现有药物中寻找潜在有效的治疗药物。截至 2020 年 2 月 18 日,在我国“中国临床试验注册中心”注册的 COVID-19 临床研究已达 158 项,在美国国立卫生研究院下属的“临床试验注册中心”注册的有 27 项,大多以治疗为目的<sup>[4-5]</sup>。我们对目前开展的临床药物试验进行总结(表 1)。药物治疗主要包括现代化学药物治疗(西医治疗)、采用中药的我国传统医学治疗(中医治疗)和中西医结合治疗。用药方式主要有口服、注射和雾化吸入等。判断药物是否有效,必须要经过体外细胞实验、动物实验,然后是 I 期、II 期和 III 期临床试验才能证明,往往历时数年甚至数十年。目前处于疫情控制非常时期,按部就班研发不利于目前的疫情防控。因此,现阶段申请 COVID-19 注册研究的绝大多数药物,都是直接申请开展 III 期临床试验。结合上述国内外注册研究,检索了申请药物对病毒(尤其是 SARS-CoV 和 MERS-CoV)的前期研究,现将 COVID-19 潜在有效治疗药物做一综述,供临床参考和借鉴,以期对控制疫情有利。

## 1 老药新用——验证已上市药物是否能够治疗 COVID-19

### 1.1 洛匹那韦/利托那韦 (lopinavir/ritonavir)

洛匹那韦是一种人类免疫缺陷病毒 1 蛋白酶抑制剂,通常与利托那韦联合使用,通过抑制细胞色素 P450 来增加洛匹那韦半衰期。体外实验结果显示,洛匹那韦/利托那韦能够一定程度抑制冠状病毒复制<sup>[6]</sup>。在 SARS-CoV 防治过程中,洛匹那韦/利托那韦可嵌入 SARS-CoV 蛋白酶 3CL<sub>pro</sub> 蛋白结构中达到抑制病毒的目的<sup>[7]</sup>。最近一项系统综述显示,洛匹那韦/利托那韦的抗冠状病毒效果主要体现在其早期应用,能够降低患者病死率和减少糖皮质激素的用量。但是如果错过了早期治疗窗口期,晚期应用则并无显著疗效<sup>[8]</sup>。故仍需进一步探索其早期应用于 COVID-19 的临床效果。由华中科技大学同济医学院附属同济医院注册于 2020 年 2 月 3 日的“洛匹那韦/利托那韦治疗武汉新型冠状病毒肺炎轻症患者的疗效和安全性随机、开放、对照的研究”(注

册号 Chi-CTR2000029539)目前正在进行中,相信不久将看到初步的疗效评价结果。需要注意的是,有学者在临床工作中观察到,洛匹那韦/利托那韦会使一些患者病情加重,有些患者本来不发热,用药后出现发热;此外还注意到洛匹那韦/利托那韦对肝脏、心脏均有毒副作用<sup>[9]</sup>。

### 1.2 阿比多尔 (arbidol)

阿比多尔作为血凝素 (hemagglutinin, HA) 抑制剂可抑制病毒与细胞膜的融合,广泛应用于流感及感冒等的治疗。既往体外实验发现其对 SARS-CoV 具有抑制作用<sup>[10]</sup>。2020 年 2 月 4 日我国官方新闻报道,中国工程院李兰娟院士在体外实验中证实了阿比多尔对 SARS-CoV-2 的抑制效应,结果显示,阿比多尔在 10~30  $\mu\text{mol/L}$  浓度下,对 SARS-CoV-2 的抑制效率是对照组的 60 倍,并且显著抑制病毒对细胞的病变效应。业界对阿比多尔存在一定争议。作用机制上,SARS-CoV-2 通过包膜刺突蛋白 (spike, S) 识别细胞膜表面的 ACE2 和细胞膜发生融合,而阿比多尔是通过抑制 HA 蛋白来抑制流感病毒脂膜与宿主细胞的融合,SARS-CoV-2 没有 HA 蛋白,这意味着阿比多尔阻断病毒进入人体细胞膜的机制可能不成立。同时,10~30  $\mu\text{mol/L}$  的浓度远高于人体的耐受度,在人体内很难达到,体外实验与临床实际还存在鸿沟。因此阿比多尔抗 SARS-CoV-2 的机制及临床效果仍需进一步验证。目前阿比多尔的注册研究包括预防性应用于高暴露人群(注册号 ChiCTR2000029592)、单独治疗轻症 COVID-19(注册号 ChiCTR2000029621)、与其他药物的抗病毒疗效比较(注册号 ChiCTR2000029759)以及与其他药物的联合治疗(注册号 ChiCTR2000029573)等。

### 1.3 氯喹 (chloroquine)

磷酸氯喹,简称氯喹,是一种廉价、安全的药物,已有 70 多年的使用史,广泛应用于抗疟疾和治疗自身免疫性疾病。最近报道,氯喹是一种潜在的广谱抗病毒药物。氯喹可通过增加病毒/细胞融合所需内吞体的 pH 值来阻止病毒感染,以及干扰 SARS-CoV 细胞受体的糖基化<sup>[11]</sup>。Wang 等<sup>[12]</sup>最近的研究结果表明,氯喹在体外展示出很好的抗 SARS-CoV-2 活性。此外,氯喹还具有免疫调节作用,可协同增强体内抗病毒作用。中山大学附属第五医院 2020 年 2 月 11 日注册的“氯喹和洛匹那韦/利托那韦片治疗轻/普通型新型冠状病毒感染者的疗效研究:一项前瞻性、开放性、多中心随机对照临床研究”(注册号 ChiCTR2000029741)初步临床数据表明前

期使用氯喹治疗 COVID-19 的患者,5 d 内咽拭子核酸转阴率高达 50%(5/10),显著优于使用洛匹那韦/利托那韦的患者。而前期使用洛匹那韦/利托那韦治疗的患者,5 d 内咽拭子核酸转阴率仅 20%(3/15)。目前已注册的氯喹预防治疗、单药治疗、联合治疗等研究已达十余项。

#### 1.4 $\alpha$ -干扰素(interferon alpha)

干扰素分为 $\alpha$ -干扰素、 $\beta$ -干扰素和 $\gamma$ -干扰素。目前大多研究中表明 $\alpha$ -干扰素具有广谱抗病毒、提高免疫功能等作用。干扰素与细胞表面受体结合,诱导细胞产生多种抗病毒蛋白,抑制病毒在细胞内繁殖,提高免疫功能包括增强巨噬细胞的吞噬功能,增强淋巴细胞对靶细胞的细胞毒性和自然杀伤 T 细胞的功能。既往在恒河猴的研究中发现,重组人干扰素 $\alpha$ -2b 鼻腔喷雾可有效阻断或减弱 SARS-CoV-2 对恒河猴的感染<sup>[13]</sup>。 $\alpha$ -干扰素雾化也被我国推荐试用于抗病毒治疗<sup>[14]</sup>。但 $\alpha$ -干扰素在 COVID-19 中的作用尚不明确,疗效和安全性需要通过进一步的临床试验进行评估。目前以 $\alpha$ -干扰素为主的两项临床研究中,一项是评价洛匹那韦/利托那韦和干扰素 $\alpha$ -2b 联合治疗的疗效和安全性(注册号 ChiCTR2000029308),一项是比较阿比多尔及阿比多尔联合干扰素雾化这两种方案的治疗效果(注册号 NCT04254874)。

#### 1.5 伊马替尼(imatinib)和达沙替尼(dasatinib)

伊马替尼、达沙替尼属于酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗某些类型的白血病。既往研究发现,伊马替尼、达沙替尼可通过阻滞鼠科白血病病毒癌基因同源物 1(Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1, ABL1)激酶通道活性<sup>[15]</sup>、阻断冠状病毒 D 蛋白诱导的融合<sup>[16]</sup>、细胞质释放病毒颗粒<sup>[17]</sup>等途径,从而抑制 SARS-CoV-2 和 MERS-CoV 复制,而相关研究均为体外研究,尚无动物实验及临床试验的报道。我国目前已注册的 COVID-19 临床研究中也未检索到两者的存在。

#### 1.6 托珠单抗(tocilizumab)

托珠单抗临床上用于治疗风湿性疾病,可以阻断白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)通路。据中国教育新闻网 2020 年 2 月 14 日报道<sup>[18]</sup>,中国科学技术大学魏海明团队联合中科大附属第一医院徐晓玲团队通过对 33 例重症 COVID-19 患者血液 30 项免疫学指标的全面分析,发现了 SARS-CoV-2 感染致重症肺炎炎症风暴的可能关键机制:SARS-CoV-2 感染后,迅速激活炎症性 T 细胞和炎症性单核-巨噬细

胞,通过粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和 IL-6 通路,形成炎症风暴,导致严重肺部免疫损伤。炎症风暴是 COVID-19 患者向重症和危重症发展的重要因素。该联合研究团队推测托珠单抗作为抗 IL-6 受体抗体,有望阻断 COVID-19 炎症风暴,并迅速拟定救治方案。经医院伦理委员会批准后,团队迅速开展相关研究。在第一阶段的临床研究中,14 例 COVID-19 患者(其中重症 9 例、危重症 2 例),在治疗前均有两肺弥漫性病变,其中 11 例持续发热。采用“托珠单抗+常规治疗”后,11 例发热患者体温全部降至正常,至今稳定,最长已经持续 7 d;呼吸功能氧合指数均有不同程度的改善;4 例患者肺部 CT 病灶吸收好转。现有临床数据提示,此新治疗方案很可能通过阻断炎症风暴,进而阻止患者向重症和危重症转变,从而降低病死率。“托珠单抗在新型冠状病毒肺炎中的有效性及安全性的多中心、开放、随机对照临床研究”已在中国临床试验注册中心登记(注册号 ChiCTR2000029765),希望得到可喜的结果。

#### 1.7 糖皮质激素(激素)

糖皮质激素(激素)能否应用于 COVID-19 目前存在争议。2020 年 2 月 6 日 Russell 等<sup>[19]</sup>在《柳叶刀》撰写的一篇评论认为在非临床试验的情况下,激素不应该用于治疗 SARS-CoV-2 所致肺损伤或休克。2020 年 2 月 11 日 Shang 等<sup>[20]</sup>在《柳叶刀》提出,由于现有证据的方法学存在局限性,激素治疗仍然存在争议。大剂量激素对 COVID-19 的治疗具有潜在风险,如继发性感染、长期并发症和病毒清除时间延迟。然而,在危重患者中,严重的炎症反应和细胞因子相关的肺损伤可能会导致快速进展性肺炎的发生。由于缺乏明确的证据但又有迫切的临床需求,中华医学会呼吸病学分会众多专家联合制定了一份专家共识声明——《新型冠状病毒肺炎糖皮质激素使用的建议》,反对广泛使用糖皮质激素,建议对患有 COVID-19 的重症患者,谨慎使用低至中等剂量的短期激素治疗<sup>[21]</sup>。2020 年 2 月 17 日发表的全球首份 COVID-19 的病理报告指出,COVID-19 的病理特征包括肺水肿和透明膜形成,呈现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的病理改变,提示激素治疗有效<sup>[22]</sup>。因此,对于重症患者,应考虑适当使用激素治疗。

## 2 “新”药新用——验证未正式上市的药物能否治疗 COVID-19

瑞德西韦(remdesivir)是一种新的核苷类似物,

尚不是正式药物。既往做为抗埃博拉病毒药物开发,但临床试验失败。幸运的是,体外细胞实验及动物实验发现,瑞德西韦对人感染的冠状病毒和各种蝙蝠来源的冠状病毒均具有极强的体外抗病毒活性<sup>[23]</sup>。《新英格兰医学杂志》近期也发表了美国第1例 COVID-19 患者应用瑞德西韦治愈的报道<sup>[24]</sup>。以上证据引起了临床对瑞德西韦的兴趣,该药物治疗 COVID-19 患者的Ⅲ期临床试验已于2020年2月5日在武汉启动,由中日友好医院和中国医学科学院药物研究所牵头设计,在武汉市金银潭医院、武汉中心医院等武汉多家中心同时进行,采用随机、双盲、安慰剂对照形式开展。临床试验分为两个部分,分别评价瑞德西韦在 SARS-CoV-2 感染成人住院轻~中度肺炎和重症患者中的疗效与安全性(注册号分别为 NCT04252664 和 NCT04257656)。

### 3 经验治疗——前期无严格证据的经验性疗法能否奏效

#### 3.1 中药

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》指出<sup>[14]</sup>,COVID-19 属于中医疫病范畴。在已注册的临床研究中,申请的中药治疗主要包括中成药治疗以及中药注射剂治疗。中成药治疗包括各类复方中草药。莲花清瘟胶囊/颗粒的注册研究包括2项(注册号 ChiCTR2000029433、ChiCTR2000029434),采取随机对照试验评估确诊和疑似 COVID-19 患者的疗效和安全性。痰热清胶囊 (ChiCTR2000029813) 是在中医辨证基础上筛选 COVID-19 患者,采取随机对照试验,主要评估病毒核酸转阴时间。双黄连口服液 (ChiCTR2000029605)、金银花汤剂 (ChiCTR2000029822)、金叶败毒颗粒 (ChiCTR2000029755) 等也申请了相关的临床研究工作。采用的中药注射液包括血必净注射液 (ChiCTR2000029381)、痰热清注射液 (ChiCTR2000029432)、热毒宁注射液 (ChiCTR2000029589)、喜炎平注射液 (ChiCTR2000029756) 等,其中血必净注射液分别列入重型、危重型病例的其他治疗措施及中医临床治疗期推荐用药。中药治疗需要根据“辨证论治”的原则制定用药方案。

#### 3.2 恢复期血浆

既往研究表明,恢复期血浆治疗可降低重症甲型流感及 SARS-CoV 感染患者病死率<sup>[25]</sup>。冠状病毒的 S 蛋白是病毒进入易感细胞的主要结构蛋白,近 N 端的 S1 功能结构域结合病毒受体如 ACE2,近 C 端的 S2 功能结构域负责与细胞膜融合,介导病毒进入

细胞。在严重急性呼吸系统综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 患者中, S 蛋白诱导的细胞免疫应答和体液免疫应答与临床转归正相关<sup>[26]</sup>。SARS 康复患者的血清中普遍存在中和抗体, COVID-19 患者的血清中也含有能阻断病毒感染的中和抗体<sup>[27]</sup>。因此,含有抗 SARS-CoV-2 S 蛋白的高滴度中和抗体的恢复期血浆是 COVID-19 特异性治疗手段。需要注意的是,恢复期血浆的采集必须在合适的时机,保证其具有较高的中和抗体滴度。据中国新闻网报道<sup>[28]</sup>,武汉金银潭医院正在开展康复患者恢复期血浆的输入治疗,目前已显示出初步效果。江夏区第一人民医院也已开展危重患者的 COVID-19 特免血浆治疗。经临床反映,患者接受治疗 12~24 h 后,实验室检测结果显示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趋好,临床体征和症状明显好转。中国医学科学院输血研究所已开展“采集恢复期血浆治疗重症新型冠状病毒肺炎患者的研究”(注册号 ChiCTR2000029757)。

### 4 结 语

针对 COVID-19, 目前仍没有确认有效的预防或治疗药物。结合体外细胞实验、动物实验、临床研究及相关报道,最具前景的药物是瑞德西韦,此外洛匹那韦/利托那韦、阿比多尔和氯喹等也具有较好的治疗潜力。具有较高中和抗体滴度的恢复期血浆有望取得一定疗效。激素应用与否仍存在争议,根据现有资料,可推荐应用于 COVID-19 重症患者,但合适的剂量与疗程尚未知。COVID-19 暴露人群预防性用药的药物选择、剂量及疗程尚未知。上述这些药物具有治疗 COVID-19 前景的同时,也需按照“循证”的原则,在后续的研究中科学、高效地完成全部 I~Ⅲ期的临床试验,还需要补充前期基础研究,以确保对 COVID-19 患者的疗效和安全性。同时我们期待后续药物的研发。2020年2月19日我国科学家发表在预印本网站 BioRxiv 的一项研究报道了 SARS-CoV-2 受体 ACE2 的全长结构,总分辨率为 2.9 Å,这是世界上首次解析出 ACE2 的全长结构<sup>[29]</sup>。同日,《科学》的一项研究通过冷冻电镜技术解析了 SARS-CoV-2 S 蛋白三聚体结构,分辨率为 3.5 Å,并发现 SARS-CoV-2 S 蛋白与受体 ACE2 的结合能力是 SARS 病毒的 10~20 倍<sup>[30]</sup>。这两项研究为揭示冠状病毒识别和感染的分子基础提供了重要线索,同时也为后续靶向药物的筛选研发和疫苗开发等提供了重要支持。

表1 COVID-19注册临床试验中治疗药物总结

试验药物	注册号	注册日期	研究者单位	项目名称
西药				
洛匹那韦/利托那韦	ChiCTR2000029539	2020/2/3	华中科技大学同济医学院附属同济医院	洛匹那韦/利托那韦治疗武汉新型冠状病毒肺炎轻症患者的疗效和安全性随机、开放、对照的研究
ASC09F和利托那韦	NCT04261270	2020/2/7	华中科技大学同济医学院附属同济医院	A randomized,open,controlled clinical study to evaluate the efficacy of ASC09F and ritonavir for 2019-nCoV pneumonia
ASC09/利托那韦复方片	ChiCTR2000029603	2020/2/6	浙江大学医学院附属第一医院	比较ASC09/利托那韦复方片和洛匹那韦/利托那韦(克力芝)对于新型冠状病毒肺炎确诊病例的疗效及安全性的随机、开放、多中心的临床研究
达芦那韦和考比司他	NCT04252274	2020/2/5	上海市公共卫生临床中心	Efficacy and safety of darunavir and cobicistat for treatment of pneumonia caused by 2019-nCoV (DACO-nCoV)
法匹拉韦	ChiCTR2000029600	2020/2/6	深圳市第三人民医院	法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎患者的安全性和有效性的临床研究
巴洛沙韦酯	ChiCTR2000029544	2020/2/3	浙江大学医学院附属第一医院	在接受当前抗病毒治疗下仍持续检出病毒阳性的新型冠状病毒肺炎患者中加用巴洛沙韦酯片或法匹拉韦片的疗效和安全性的随机、对照临床研究
洛匹那韦/利托那韦和干扰素- $\alpha$ 2b	ChiCTR2000029308	2020/1/23	武汉市金银潭医院(武汉市传染病医院)	一项评价洛匹那韦/利托那韦和干扰素- $\alpha$ 2b联合治疗武汉新型冠状病毒肺炎住院患者的疗效和安全性随机、开放、空白对照的研究
洛匹那韦/利托那韦+恩曲他滨/丙酚替诺福韦	ChiCTR2000029468	2020/2/2	四川省医学科学院/四川省人民医院	洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)+恩曲他滨(FTC)/丙酚替诺福韦(TAF)用于治疗新型冠状病毒肺炎的临床研究
阿比多尔	ChiCTR2000029621	2020/2/7	上海交通大学医学院附属瑞金医院	盐酸阿比多尔片治疗新型冠状病毒肺炎的临床研究
氯喹	ChiCTR2000029542	2020/2/3	中山大学孙逸仙纪念医院	氯喹对2019新型冠状病毒肺炎的临床疗效评价
羟氯喹	ChiCTR2000029559	2020/2/4	武汉大学人民医院	羟氯喹对新型冠状病毒肺炎的治疗疗效研究
干扰素	NCT04254874	2020/2/5	华中科技大学同济医学院附属同济医院	A prospective,randomized controlled clinical study of interferon atomization in the 2019-nCoV Pneumonia
恢复期血浆	ChiCTR2000029757	2020/2/12	中国医学科学院输血研究所	采集恢复期血浆治疗重症新型冠状病毒肺炎患者的研究
托珠单抗	ChiCTR2000029765	2020/2/13	中国科学技术大学附属第一医院	托珠单抗在新型冠状病毒肺炎中的有效性及安全性的多中心、随机对照临床研究
瑞德西韦	NCT04252664	2020/2/5	中日友好医院	Mild/moderate 2019-nCoV remdesivir RCT
糖皮质激素	ChiCTR2000029386	2020/1/28	重庆市公共卫生医疗救治中心	糖皮质激素治疗重症新型冠状病毒肺炎的随机对照研究
PD-1抗体	NCT04268537	2020/2/13	东南大学	Immunoregulatory therapy for 2019-nCoV
免疫球蛋白	NCT04261426	2020/2/7	北京协和医院	The efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe 2019-nCoV infected pneumonia
维生素C	NCT04264533	2020/2/11	武汉大学中南医院	Vitamin C infusion for the treatment of severe 2019-nCoV infected pneumonia
甘草酸二铵肠溶胶囊	ChiCTR2000029768	2020/2/13	武汉大学中南医院	评价甘草酸二铵肠溶胶囊联合维生素C片在临床标准抗病毒治疗基础上治疗普通新型冠状病毒肺炎的有效性和安全性的随机、开放、平行对照临床研究
联合维生素C片				
沙利度胺	NCT04273529	2020/2/18	温州医科大学附属第一医院	The efficacy and safety of thalidomide in the adjuvant treatment of moderate new coronavirus (COVID-19) pneumonia

表 1 (续)

试验药物	注册号	注册日期	研究者单位	项目名称
脐带间充质干细胞	NCT04269525	2020/2/13	武汉大学中南医院	Umbilical cord(UC)-derived mesenchymal stem cells (MSCs) treatment for the 2019-novel coronavirus (nCoV) pneumonia
宫血干细胞	ChiCTR2000029606	2020/2/7	浙江大学医学院附属第一医院	宫血干细胞治疗新型冠状病毒急性性肺损伤(肺炎)的临床研究
芦可替尼联合输注间充质干细胞	ChiCTR2000029580	2020/2/5	华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科	芦可替尼联合输注间充质干细胞治疗重症新型冠状病毒肺炎患者的前瞻性、单盲、随机对照临床研究
重组细胞因子基因衍生蛋白注射液	ChiCTR2000029496	2020/2/3	中南大学湘雅二医院	一项评价重组细胞因子基因衍生蛋白注射液清除新型冠状病毒的随机、开放、平行对照研究
甲强龙+ I 型巨噬细胞抑制治疗	ChiCTR2000029431	2020/2/1	大连大学附属中山医院	以巨噬细胞为靶点抗新型冠状病毒肺炎治疗方法的临床研究
其他	达芦那韦/考比司他或洛匹那韦/利托那韦片联合胸腺肽 a1 联合治疗 (ChiCTR2000029541), 沙利度胺联合低剂量激素 (NCT04273581), 洗涤菌群移植 (NCT04251767), 盐酸溴己新 (NCT04273763), 微生态制剂 (ChiCTR2000029855), 调节肠道菌群治疗 (ChiCTR2000029849), 脐血单个核细胞 (ChiCTR2000029812), 酸注射液 (ChiCTR2000029851), 阿兹夫定片 (ChiCTR2000029855), 雾化吸入注射用重组病毒巨噬细胞炎性蛋白 (ChiCTR2000029636)			
中药				
血必净注射液	ChiCTR2000029381	2020/1/27	广州医科大学附属第一医院	血必净注射液治疗新型冠状病毒肺炎疗效的前瞻性对照研究
痰热清注射液	ChiCTR2000029432	2020/2/1	广州中医药大学第一附属医院	大剂量痰热清注射液治疗新型冠状病毒肺炎真实世界临床研究
连花清瘟胶囊/颗粒	ChiCTR2000029434	2020/2/1	河北以岭医院/武汉大学人民医院	连花清瘟胶囊/颗粒治疗新型冠状病毒肺炎随机、对照临床研究
热毒宁注射液	ChiCTR2000029589	2020/2/5	北京中医医院/天津中医药大学	热毒宁注射液治疗新型冠状病毒肺炎有效性和安全性的开放性、前瞻性、多中心临床研究
双黄连口服液	ChiCTR2000029605	2020/2/7	华中科技大学同济医学院附属同济医院	双黄连口服液治疗新型冠状病毒肺炎有效性和安全性的随机、开放、平行对照、多中心临床试验
金叶败毒颗粒	ChiCTR2000029755	2020/2/12	华中科技大学同济医学院附属同济医院	金叶败毒颗粒治疗新型冠状病毒肺炎有效性和安全性的随机、开放、平行对照临床研究
喜炎平注射液	ChiCTR2000029756	2020/2/12	武汉大学人民医院	雾化吸入喜炎平注射液治疗新型冠状病毒肺炎的临床研究
参芪扶正注射液	ChiCTR2000029780	2020/2/13	华中科技大学同济医学院附属协和医院	评价参芪扶正注射液治疗新型冠状病毒肺炎有效性和安全性的多中心、随机、开放、对照研究
抗病毒颗粒	ChiCTR2000029781	2020/2/13	华中科技大学同济医学院附属协和医院	评价抗病毒颗粒治疗新型冠状病毒肺炎有效性和安全性的多中心、随机、开放、对照研究
痰热清胶囊	ChiCTR2000029813	2020/2/14	上海市公共卫生临床中心	痰热清胶囊治疗新型冠状病毒肺炎临床试验
金银花汤剂	ChiCTR2000029822	2020/2/14	南京市第二医院	金银花汤剂在新型冠状病毒感染的患者中的治疗作用的随机对照研究
金银花口服液	ChiCTR2000029954	2020/2/17	湖北省中医院	金银花口服液治疗新型冠状病毒感染的肺炎的有效性和安全性的多中心、随机、对照、开放式临床研究
其他	新冠一号方 (ChiCTR2000029637), 新冠二号方 (ChiCTR2000029628), 清疫 4 号 (ChiCTR2000029947), 八宝丹 (ChiCTR2000029819)			

检索截止日期 2020 年 2 月 18 日, 信息来源: 中国临床试验注册中心及美国国立卫生研究院的“临床试验注册中心”(ClinicalTrials.gov)。限于篇幅, 每种药物仅介绍相关的 1 个临床试验。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生健康委员会网站. 国家卫生健康委关于新型冠状病毒肺炎暂命名事宜的通知[EB/OL]. (2020-02-07)[2020-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/z-hengcwj/202002/18c1bb43965a4492907957875de02ae7.shtml>
- [2] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224):565-574
- [3] World Health Organization. Q&A on coronaviruses [EB/OL]. (2020-02-23) [2020-02-26]. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>
- [4] 中国临床试验注册中心网站. 新型冠状病毒肺炎临床研究索引(更新至北京时间2020年2月18日下午13时20分)[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-02-21]. <http://www.chictr.org.cn/uploads/documents/2020/02/18/2a8c15fd3a41439a8de0d-e085551abfb.xlsx>
- [5] U.S. National Library of Medicine. 69 Studies found for: coronavirus [EB/OL]. [2020-02-26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=coronavirus&term=&entry=&state=&city=&dist=>
- [6] CHU C M, CHENG V C, HUNG I F, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. *Thorax*, 2004, 59(3):252-256
- [7] NUKOOLKARN V, LEE V S, MALAISREE M, et al. Molecular dynamic simulations analysis of ritonavir and lopinavir as SARS-CoV 3CL(pro)inhibitors [J]. *J Theor Biol*, 2008, 254(4):861-867
- [8] 江华,邓洪飞,王宇,等. 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] 杜斌,邱海波,詹曦,等. 新型冠状病毒肺炎药物治疗的思考[J/OL]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(2020-02-14)[2020-02-21]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181134.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0012
- [10] KRAMAREV S A, MOSHCHICH A P. The treatment of influenza and acute respiratory viral infections [J]. *Lik Sprava*, 2013, 2:99-106
- [11] VINCENT M J, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [J]. *Virology*, 2005, 2:69
- [12] WANG M, CAO R, ZHANG L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro* [J/OL]. *Cell Res*, 2020 [2020-02-21]. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
- [13] 高虹,张丽兰,魏强,等. 重组人干扰素 $\alpha$ -2b鼻腔喷雾剂预防治疗恒河猴感染 SARS-CoV 的试验研究 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2005, 19(3):207-210
- [14] 中华人民共和国卫生健康委员会网站. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yzy-gj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfef1bc54639af227f922bf6b817.pdf>
- [15] DYALL J, COLEMAN C M, HART B J, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(8):4885-4893
- [16] COLEMAN C M, SISK J M, MINGO R M, et al. Abelson kinase inhibitors are potent inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus and Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion [J]. *J Virol*, 2016, 90(19):8924-8933
- [17] SISK J M, FRIEMAN M B, MACHAMER C E. Coronavirus S protein-induced fusion is blocked prior to hemifusion by Abl kinase inhibitors [J]. *J Gen Virol*, 2018, 99(5):619-630
- [18] 中国教育新闻网. 中科大最新研究成果:“托珠单抗”有望阻断新冠肺炎炎症风暴[EB/OL]. (2020-02-14) [2020-02-21]. [http://www.eol.cn/news/dongtai/202002/t20200214\\_1711807.shtml](http://www.eol.cn/news/dongtai/202002/t20200214_1711807.shtml)
- [19] RUSSELL C D, MILLAR J E, BAILLIE J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):473-475
- [20] Shang L H, Zhao J P, Hu Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia [J/OL]. *Lancet*, 2020. (2020-02-12) [2020-02-21]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
- [21] 赵建平,胡轶,杜荣辉,等. 新型冠状病毒肺炎糖皮质激素使用的建议 [J/OL]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(2020-02-08) [2020-02-21]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180121.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007
- [22] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J/OL]. *Lancet Respir Med*, 2020 [2020-02-21]. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- [23] SHEAHAN T P, SIMS A C, GRAHAM R L, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(396):eal3653 [2020-02-21]. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3653
- [24] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J/OL]. (下转第366页)

- 2012, 287(20):16410-16423
- [7] ZHU G, QIU W, LI Y, et al. Sublytic C5b-9 induces glomerular mesangial cell apoptosis through the cascade pathway of MEKK2-p38 MAPK-IRF-1-TRADD-Caspase 8 in rat Thy-1 nephritis [J]. *J Immunol*, 2017, 198(3): 1104-1118
- [8] QIU W, ZHANG Y, LIU X M, et al. Sublytic C5b-9 complexes induce proliferative changes of glomerular mesangial cells in rat Thy-1 nephritis through TRAF6-mediated PI3K-dependent Akt1 activation [J]. *J Pathol*, 2012, 226(4):619-632
- [9] ZHANG J, LI Y, SHAN K, et al. Sublytic C5b-9 induces IL-6 and TGF-beta 1 production by glomerular mesangial cells in rat Thy-1 nephritis through p300-mediated C/EBP beta acetylation [J]. *FASEB J*, 2014, 28(3):1511-1525
- [10] ZHANG J, XIE M, XIA L, et al. Sublytic C5b-9 induces IL-23 and IL-36a production by glomerular mesangial cells via PCAF-mediated KLF4 acetylation in rat Thy-1 nephritis [J]. *J Immunol*, 2018, 201(11):3184-3198
- [11] WU Y, MA S, XIA Y, et al. Loss of GCN5 leads to increased neuronal apoptosis by upregulating E2F1- and Egr-1-dependent BH3-only protein Bim [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1):e2570
- [12] ZHAO C H, LI Y T, QIU W, et al. C5a induces A549 cell proliferation of non-small cell lung cancer via GDF15 gene activation mediated by GCN5-dependent KLF5 acetylation [J]. *Oncogene*, 2018, 37(35):4821-4837
- [13] XIAO S, LI Y, PAN Q, et al. MiR-34c/SOX9 axis regulates the chemoresistance of ovarian cancer cell to cisplatin-based chemotherapy [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3):2940-2953
- [14] YAN S, SHAN X, CHEN K, et al. LINC00052/miR-101-3p axis inhibits cell proliferation and metastasis by targeting SOX9 in hepatocellular carcinoma [J]. *Gene*, 2018, 679:138-149
- [15] WANG Q, GU X F, WANG J F. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) induces mouse precartilaginous stem cell differentiation through TGF-beta1 - CK1epsilon - beta-catenin signalling [J]. *Int J Exp Pathol*, 2018, 99(3): 113-120
- [16] BAI J, GENG W, MEI Y, et al. Effect of huaier on the proliferation of mesangial cells in anti-Thy-1 nephritis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6):2441-2452
- [17] 朱贤慧, 张蕾, 杜紫薇, 等. 大鼠神经元型一氧化氮合酶基因慢病毒载体的构建及功能测定 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(6):841-845
- [18] LI Y Q, LIU Y S, YING X W, et al. Lentivirus-mediated disintegrin and metalloproteinase 17 RNA interference reversed the acquired resistance to gefitinib in lung adenocarcinoma cells *in vitro* [J]. *Biotechnol Prog*, 2018, 34(1):196-205
- [收稿日期] 2019-07-15

(上接第321页)

- N Engl J Med*, 2020 [2020-02-21]. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
- [25] 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
- [26] DU L, HE Y, ZHOU Y, et al. The spike protein of SARS-CoV: a target for vaccine and therapeutic development [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(3):226-236
- [27] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J/OL]. *Nature*, 2020 [2020-02-21]. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
- [28] 中国新闻网. 新冠肺炎康复者血浆能否成“救命良药”? [EB/OL]. (2020-02-14) [2020-02-21]. <http://www.chinanews.com/m/gn/2020/02-14/9091096.shtml>
- [29] YAN R H, ZHANG Y Y, LI Y N, et al. Structure of dimeric full-length human ACE2 in complex with B<sup>o</sup>AT1 [J/OL]. *BioRxiv*, 2020 [2020-02-21]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.951848>
- [30] WRAPP D, WANG N, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J/OL]. *Science*, 2020 [2020-02-21]. DOI: 10.1126/science.abb2507
- [收稿日期] 2020-02-21