

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.005

法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎的可行性分析*

张竞文^{1,2}, 胡欣², 金鹏飞^{2Δ}

(1. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 2. 北京医院药理学部·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究所·药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730)

摘要:目的 探讨法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床可行性。方法 针对从已上市/已进入临床研究的药物中挖掘出的、可能具有抗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)作用的药物之一法匹拉韦,结合其作用机制、临床应用史和临床疗效及安全性试验进行可行性分析。结果与结论 法匹拉韦为国内首个在疫情期间批准上市的抗病毒药物,适应证为成人新型或再次流行的流感。经可行性分析,其对多种RNA病毒疗效显著,且不良反应也较少,从理论上对SARS-CoV-2也有作用,但有待更大规模的临床试验进行验证。

关键词:新型冠状病毒;严重急性呼吸综合征;新型冠状病毒肺炎;法匹拉韦;可行性

中图分类号:R978.7

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0020-05

Feasibility of Favipiravir in the Treatment of the Coronavirus Disease 2019

ZHANG Jingwen^{1,2}, HU Xin², JIN Pengfei²

(1. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing, China 100191;

2. Department of Pharmaceutical Science, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Drug Clinical Risk and Personalized Medication Evaluation, Beijing, China 100730)

Abstract: Objective To investigate the clinical feasibility of favipiravir in the treatment of the coronavirus disease 2019(COVID-19).

Methods Favipiravir is one of the drugs that may have anti-severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2(SARS-CoV-2) effects discovered from the drugs on the market or in the clinical research, the feasibility analysis of favipiravir was carried out through its mechanism of action, clinical application history, clinical efficacy and safety test. **Results and Conclusion** Favipiravir is the first antiviral drug approved to be marketed in China during the COVID-19 epidemic, and its indication is novel or re-prevalent influenza in adults. According to the feasibility analysis, it has a significant effect on a variety of RNA viruses with few adverse reactions, and it also has a theoretical effect on the SARS-CoV-2, but it needs to be verified in a larger clinical trial.

Key words: severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2; severe acute respiratory syndrome; coronavirus disease 2019; favipiravir; feasibility

*基金项目:国家自然科学基金[81303216]。

第一作者:张竞文,女,在读硕士研究生,研究方向为医院药学,(电子信箱)jingwen@bjmu.edu.cn。

Δ通信作者:金鹏飞,男,博士研究生,主任药师,硕士研究生导师,研究方向为医院药学、药物分析,(电话)010-85133620(电子信箱)j790101@163.com。

Science (New York, N. Y.), 2020. (2020-02-15) [2020-03-05]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.944462v1>.

[15] MOMATTIN H, AL-ALI AY, AL-TAWFIQ JA. 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, 30: 9-18.

[16] 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.

[17] LIM J, JEON S, SHIN HY, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR [J]. Journal of Korean Medical Science, 2020, 35(6): e79.

[18] 陈军, 凌云, 席秀红, 等. 洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究[J/OL]. 中华

传染病杂志, 2020, (2020-02-22) [2020-03-05]. <http://rs.yiggle.com/yufabiao/1182592.htm>.

[19] 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]. (2020-02-18) [2020-03-05]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm.

[20] 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]. (2020-02-04) [2020-03-05]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm.

[21] LI X, WU T, JIANG Y, et al. Lopinavir/ritonavir based treatment: Implications for HIV precision therapy [J]. Cytokine, 2018, 110, 204-212.

[22] PATEL K, LINDSEY J, ANGELIDOU K, et al. Metabolic effects of initiating lopinavir/ritonavir-based regimens among young children: 7-year follow-up of the IMPAACT P1060 trial [J]. AIDS, 2018, 32(16), 2327-2336.

(收稿日期:2020-02-25;修回日期:2020-03-08)

2019年12月,由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染导致的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在我国武汉暴发,随着疫情的蔓延,目前已传播至全球超过70个国家,且仍在不断增长。我国乃至世界各地的研究团队都在致力于研究针对COVID-19的有效治疗方案。2020年2月15日,以成人流感为主要适应证的法匹拉韦(favipiravir)正式获得国家药品监督管理局的有条件批准上市^[1]。作为首个在这次疫情期间批准上市的抗病毒药物,法匹拉韦引起了各界的高度关注,关于其治疗COVID-19的临床试验也迅速在全国多家中心启动^[1]。本研究中对法匹拉韦的作用机制及临床应用进行系统评价,并对其治疗COVID-19的可行性进行分析,为临床的药物治疗提供参考。

1 法匹拉韦研发进程及作用机制

1.1 研发进程

法匹拉韦是核苷类广谱抗病毒药物,最早由日本富士山化工制药公司开发,2009年被日本富士胶卷控股公司收购,2014年3月在日本批准上市,用于治疗新型和复发型流感^[2]。研究表明,除流感病毒外,法匹拉韦对其他多种RNA病毒如埃博拉病毒、布尼亚病毒等均有抑制作用^[3]。2014年,在抗击埃博拉病毒疫情中,发现法匹拉韦在降低埃博拉病毒早期感染者死亡率方面有积极作用^[4]。2020年2月15日,法匹拉韦片在我国上市,获批适应证为治疗成人新型或再次流行流感,仅限于其他抗流感病毒药物治疗无效或效果不佳时使用。法匹拉韦还获得《药物临床试验批件》,开展以COVID-19为适应证的临床试验,并允许临床在现阶段小范围内给药治疗COVID-19^[1]。

1.2 抗病毒作用机理

法匹拉韦的化学式为 $C_5H_4FN_3O_2$,相对分子质量为157.10,化学名为6-氟-3-羟基吡嗪-2-甲酰胺^[5]。科学家首先发现的是与法匹拉韦结构类似的2种吡嗪甲酰胺类似物——T1105和T1106,它们都具有抗病毒活性,但其极性较大,不易溶于水,成药性差^[6],经过结构改造,制备成了成药性更好的法匹拉韦。法匹拉韦及其衍生物的化学结构^[7]见图1。研究显示,在病毒复制的各个阶段,用法匹拉韦治疗流感病毒感染的细胞均可明显降低病毒滴度,但在病毒颗粒释放阶段却无法发挥药物作用^[8-9]。可见,法匹拉韦是在病毒感染细胞的增殖阶段通过阻断病毒的复制中间体而发挥作用。进一步研究发现,法匹拉韦在病毒复制中“扮演”了嘌呤碱基的角色^[10],并分离鉴定出了具有生物活性的法匹拉韦核苷三磷酸化物——法匹拉韦RTP(favipiravir-ribofuranosyl-5'-triphosphate, favipiravir-RTP)。检测病毒滴

度后,可以确定除法匹拉韦RTP外,其他形式的法匹拉韦均不能抑制流感病毒RNA聚合酶的活性^[11]。故确定法匹拉韦是一种前药,本身没有抗病毒活性,在体内可被宿主细胞酶磷酸核糖基化生成具有生物活性的法匹拉韦RTP(见图2),被当作嘌呤掺入早期病毒RNA中,或竞争性抑制病毒RNA依赖的RNA聚合酶^[12],阻断RNA的复制和转录,从而对病毒产生抑制作用。

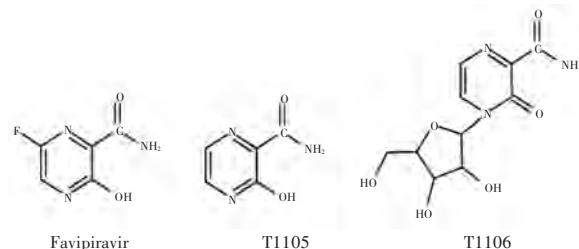


图1 法匹拉韦及其衍生物的化学结构

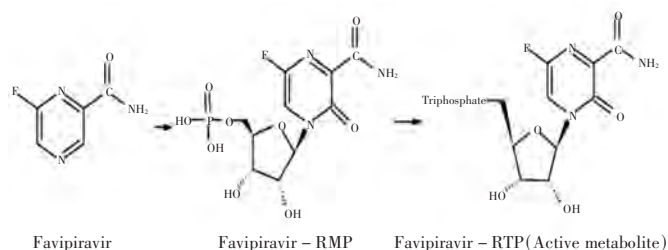


图2 法匹拉韦的活化过程

另有研究表明,法匹拉韦RTP还可渗入病毒基因,通过诱发致命性的突变而发挥抗病毒作用^[13]。在对许多种核蛋白克隆进行序列分析后发现,发生突变的基因数量都明显增长,核蛋白基因编码信息也明显改变,但不能分离出任何抗法匹拉韦的突变克隆。目前有研究者认为,法匹拉韦的作用机制几乎可以发生在任何不同种属病毒感染的细胞中,从而发挥广谱抗病毒功能^[14]。

2 法匹拉韦临床研究

2.1 抗甲型、乙型流感病毒

抗流感病毒经典药物如M2离子通道抑制剂、神经氨酸酶抑制剂等,均非直接作用于病毒复制,疗效有限^[15]。而法匹拉韦直接抑制病毒RNA复制,目前已在我国与日本上市用于流感的治疗^[1]。在法匹拉韦抗流感病毒的体内、体外试验中,TAKAHASHI等^[16]将法匹拉韦与奥司他韦的疗效进行对比,结果表明,法匹拉韦对甲型H1N1流感病毒的抑制作用明显优于奥司他韦。在国际多中心Ⅲ期临床试验中,以甲型、乙型成人流感患者作为研究对象,以奥司他韦作为对照,法匹拉韦组和奥司他韦组表现出相似的抗病毒疗效^[2]。在病毒滴度极大或病毒增殖速度过快时,法匹

拉韦抗病毒的作用会降低。SMEE 等^[17]在研究中建议,治疗严重流感病毒感染时,法匹拉韦与神经氨酸酶抑制剂联用可保证治疗效果。

2.2 抗其他致病性 RNA 病毒

在抗埃博拉病毒的多个体外试验、动物试验中,法匹拉韦都体现了良好的抗病毒作用。2015年2月公布的一项关于法匹拉韦治疗埃博拉病毒感染者的多中心非随机临床试验中,法匹拉韦对聚合酶链反应(PCR)检测为高度或中度病毒载量的患者疗效较好^[18]。沙粒病毒可导致无菌性脑炎、病毒性出血热等严重疾病^[19]。在沙粒病毒的体外试验中发现,与安慰剂组或利巴韦林组比较,法匹拉韦可更有效地抑制病毒滴度^[20]。发热伴血小板减少综合征病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)是常见的布尼亚病毒^[15],病死率较高,目前无特异性抗病毒药物及预防性疫苗。HIDEKI 等^[21]在体外试验中发现,法匹拉韦的抗病毒作用明显,且不影响细胞活性。此外,法匹拉韦对黄病毒、狂犬病毒也呈现了良好的抑制作用,但这些研究尚停留在体外试验和动物试验阶段。加强临床研究,对于 RNA 病毒的攻克有重大意义。

3 SARS-CoV-2 致病机制及临床治疗

3.1 致病机制

SARS-CoV-2 属 β 属冠状病毒,与蝙蝠体内检测到的 β 冠状病毒相似,是感染人类的冠状病毒家族第 7 个成员^[22]。研究者将 SARS-CoV-2 基因序列与已知感染人类的冠状病毒进行比较,发现其与严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒(SARS-CoV)的同源性很高,相似性约为 70%,与中东呼吸综合征(MERS)冠状病毒(MERS-CoV)的相似性约为 40%^[23]。基因序列差异主要在开放阅读框 1a/b(open reading frame, ORF1a/b)和编码 S-蛋白的 spike 基因上,这是冠状病毒与宿主细胞作用的关键蛋白^[23]。

冠状病毒颗粒包含 4 种主要的结构蛋白,分别为纤突蛋白(spike, S)、囊膜蛋白(membrane, M)、小包膜蛋白(envelope, E)、核蛋白(nucleocapsid, N)^[24]。病毒体与宿主细胞的初始附着是通过 S 蛋白与其受体间的相互作用而开始的。与 SARS-CoV 类似, SARS-CoV-2 通过 S 蛋白与呼吸道上皮细胞表面的 ACE2 受体结合,随后病毒包膜蛋白与细胞膜融合而入侵人体,病毒将遗传物质释放入细胞内,进而复制倍增,引起一系列病理改变。

3.2 临床治疗方案

因 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 同源性较高,当

前部分治疗方案借鉴了 SARS 期间的方案。目前对于 COVID-19 尚无特异性抗病毒药物,治疗方案多以缓解症状、预防继发感染、减少并发症及器官功能支持为主。为了在短时间内满足临床防治 COVID-19 的迫切需求,国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[25]、北京协和医院《北京协和医院关于“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案(V2.0)》^[26]以及华中科技大学同济医学院附属同济医院《新型冠状病毒肺炎诊疗快速指南》^[27]等,均针对 COVID-19 的药物治疗给出了意见,推荐的抗病毒药物主要有 α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、硫酸氯喹、阿比多尔等,但均未提及法匹拉韦。2020年2月26日,军队前方专家组《军队支援湖北医疗队新型冠状病毒感染疾病诊疗方案(试行第一版)》^[28]首次推荐了法匹拉韦,其可行性值得探讨。

4 法匹拉韦治疗 COVID-19 的可行性

4.1 临床抗病毒应用史

法匹拉韦虽在我国刚上市,但在日本已有数年抗流感病毒治疗的历史,疗效确切,安全性好。至今,研究者们仍在不断挖掘其对抗其他多种 RNA 病毒的治疗潜力,如埃博拉病毒、布尼亚病毒等。本次 COVID-19 疫情中,法匹拉韦亦被临床专家用于小范围同情给药,在已开展的小规模初步临床研究中呈现出了较好的结果^[29]。

4.2 作用机制

冠状病毒的复制周期包括侵入、复制、组装与分泌等阶段^[30]。SARS-CoV-2 进入宿主细胞后,病毒包膜与溶酶体膜融合后释放 RNA 至胞浆^[31],病毒将遗传物质以内吞方式释放至宿主细胞质中,病毒 RNA 聚合酶(RdRp)被合成^[32],该聚合酶识别冠状病毒基因组正链 RNA,并以其为模板合成负链 RNA,生成的负链 RNA 进一步复制,形成亚基因组小片段正链 RNA 和正链基因组 RNA。在胞浆内,核糖体以亚基因组小片段正链 RNA 为模板,翻译生成前体蛋白。此后,核衣壳蛋白(N)与新合成的基因组 RNA 结合而形成螺旋核衣壳,与其他结构蛋白结合而形成病毒颗粒。子代病毒由高尔基体转移至细胞膜,并释放至细胞外。理论上,对 SARS-CoV-2 生命周期任何环节予以干预都可阻断病毒的感染过程,如抑制病毒复制过程(抑制 RNA 聚合酶)或干预病毒蛋白成熟过程(蛋白酶抑制剂)等。法匹拉韦的作用靶点正是病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶^[12],其在体内活化后生成具有生物活性的法匹拉韦 RTP,竞争性地抑制 RNA 聚合酶,从根本上阻碍病毒 RNA 链的复制和转录,从而发挥抗病毒作用。

表1 国内法匹拉韦抗新型冠状病毒肺炎的临床试验

注册题目	注册号	研究类型	注册时间
法匹拉韦治疗洛匹那韦/利托那韦应答不佳的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的有效性与安全性的临床研究	ChiCTR2000030113	干预性	2020/02/23
一项评价法匹拉韦在普通型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中有效性、安全性的随机、开放、计量探索的临床研究	ChiCTR2000029996	干预性	2020/02/20
法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎患者的安全性与有效性的临床研究	ChiCTR2000029600	干预性	2020/02/06
巴洛沙韦酯、法匹拉韦对比洛匹那韦/利托那韦(克力芝)在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中的疗效和安全性的随机、对照临床研究	ChiCTR2000029548	干预性	2020/02/04
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(COVID-19)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	ChiCTR2000029544	干预性	2020/02/03

另外,因细胞中修复DNA复制错误的机制并不会修复病毒RNA,而冠状病毒的基因组较长(3万个碱基),RNA复制过程中易发生错误,故易导致SARS-CoV-2出现变异性^[33]。传统抗病毒药物对新发病毒往往不能起到及时、有效的治疗效果,而广谱抗病毒药物可作用于多种病毒或同一种病毒的多种基因型^[34]。法匹拉韦作为一种广谱抗病毒药物,很可能对SARS-CoV-2起到抑制作用。

4.3 临床疗效及安全性

中国科学院武汉病毒所和军事医学科学院毒物药物研究所检测了法匹拉韦体外抗SARS-CoV-2的活性,其半数有效浓度为61.88 μmol/L,高于其体外抗流感病毒半数有效浓度(EC₅₀:3~20 μmol/L)^[35]。由于该药之前对埃博拉病毒的抑制效果较好,仍值得进一步研究,目前正在进行治疗SARS-CoV-2的临床试验。截至2020年2月25日,中国临床试验注册中心注册的针对COVID-19的临床试验共有247个,其中涉及法匹拉韦的研究已开展5项(见表1)。深圳市第三人民医院开展的法匹拉韦临床研究中,试验组和对照组共入组80例,法匹拉韦治疗组的不良反应明显低于洛匹那韦/利托那韦(克力芝)组,且尚未发现严重不良反应,抗病毒疗效也优于克力芝组。但对于法匹拉韦治疗COVID-19疗效的确认,仍需更大样本量、更大规模的临床试验进行验证。

从安全性方面看,日本开展的Ⅲ期临床试验中,共有501例进行了安全性评价,观察到临床检验阈值异常的不良反应100例(19.96%),主要不良反应有血尿酸增加(24例,4.79%)和腹泻(24例,4.79%)等^[5]。一旦发生上述不良反应,应及时采取对症措施。法匹拉韦应用于COVID-19的治疗属“老药新用”,“老药”相比于全新结构药物,其合成工艺成熟、安全性和药代动力学数据已知,可在很大程度上避免新药研究的高失败率^[34]。

5 结语

面对COVID-19的肆虐,特效新药的研制无法一

蹴而就,利用好现有药物,有利于缩短研发时间、降低研发成本。法匹拉韦是首个在此次疫情期间批准上市的抗新型冠状病毒药物,其适应证为成人新型病毒或再次流行的流感。作为核苷类的广谱抗病毒药物,已有多个研究表明,法匹拉韦对多种RNA病毒疗效显著,而且从理论上对SARS-CoV-2也有作用。在已开展的针对COVID-19的小规模临床试验中,法匹拉韦显示出了较好的疗效和较低的不良反应。法匹拉韦治疗COVID-19的作用有待更大规模的临床试验验证,但值得期待。

参考文献:

- [1] 陈志杰. 海正药业仿制法匹拉韦上市,正进行新冠肺炎临床试验[EB/OL]. (2020-02-16)[2020-02-28]. <http://finance.sina.com.cn/stock/s/2020-02-16/doc-iimxxstf1903258.shtml>.
- [2] 魏娜,王彩霞,刘喜宝,等. 抗病毒新药法匹拉韦研究进展[J]. 医药导报,2016,35(2):168-170.
- [3] FURUTA Y, TAKAHASHI K, SHIRAKI K, et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections [J]. Antiviral Res, 2009, 82: 95-102.
- [4] NAGATA T, LEFOR A K, HASEGAWA M, et al. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic [J]. Disaster Med Public Health Prep, 2015, 9(1):79-81.
- [5] 赵旭,周辛波,钟武,等. 抗病毒药物——法匹拉韦[J]. 临床药物治疗杂志,2015,13(4):16-20.
- [6] PEREZ-PEPE M, FERNANDEZ-ALVAREZ AJ, BOCCACCIO GL, et al. Life and Work of Stress Granules and Processing Bodies: New Insights into Their Formation and Function [J]. Biochemistry, 2018, 57(17):2488-2498.
- [7] 王欢,李行舟,钟武. 法匹拉韦的合成[J]. 中国医药工业杂志,2014,45(11):1009-1012.
- [8] FERNANDEZ-CARRILLO C, PEREZ-VILAR G, DIEZ J, et al. Hepatitis C Virus Plays with Fire and yet Avoids Getting Burned. A review for Clinicians on Processing Bodies and Stress Granules [J]. Liver Int, 2018, 38(3):388-398.
- [9] MCCORMICK C, KHAPERSKY DA. Translation Inhibition and

- Stress Granules in the Antiviral Immune Response[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(10): 647–660.
- [10] WHITE JP, LLOYD RE. POLIOVIRUS UNLINKS TIAL. Aggregation and mRNA Stress Granule Formation [J]. *Journal of Virology*, 2011, 85(23): 12442–12454.
- [11] PROTTER DS, PARKER R. Principles and Properties of Stress Granules[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(9): 668–679.
- [12] 张超, 陈妹冰, 张洁, 等. 浅析注册用于新冠肺炎治疗的临床试验药物[J/OL]. *药科学报*: 1–14. (2020–02–27) [2020–02–28]. <https://doi-org-s.webvpn.bjmu.edu.cn/10.16438/j.0513-4870.2020-0151>.
- [13] BAI CQ, MU JS, KARGBO D, et al. Clinical and Virological Characteristics of Ebola Virus Disease Patients Treated With Favipiravir (T-705) — Sierra Leone, 2014[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2016, 63(10): 1288.
- [14] 张仲文. 应激颗粒及小分子化合物匹拉韦抗人肠道病毒D68研究[D]. 天津: 天津大学, 2018.
- [15] 王先堃, 孙娜, 陈志海. 匹拉韦抗病毒治疗研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(15): 1824–1827.
- [16] TAKAHASHI K, FURUTA Y, FUKUDA Y, et al. In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus[J]. *Antivir Chem Chemother*, 2003, 14(5): 235–241.
- [17] MENDENHALL M, RUSSELL A, JUELICH T, et al. T-705 (Favipiravir) Inhibition of Arenavirus Replication in Cell Culture[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, 55(2): 782–787.
- [18] SISSOKO D, LAOUENAN C, FOLKESSON E, et al. Experimental treatment with favipiravir for ebola virus disease (the JIKI trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(3): e1001967.
- [19] WHO. Lassa fever[EB/OL]. (2018–04–20) [2020–02–28]. <http://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/lassa-fever>.
- [20] HICKERSON BT, WESTOVER JB, JUNG KH, et al. Effective treatment of experimental lymphocytic choriomeningitis virus infection: consideration of favipiravir for use with infected organ transplant recipients[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(4): 522–527.
- [21] HIDEKI T, AIKO F, SHUETSU F, et al. Efficacy of T-705 (favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. *Msphere*, 2016, 1(1): e00061.
- [22] CUI J, LI F, SHI ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17: 181–192.
- [23] XU XT, CHEN P, WANG JF, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J/OL]. *Science China – Life Sciences*, 2020, 1–4(2020–03–05) [2020–03–05]. <https://kns-cnki-net.webvpn.bjmu.edu.cn/kcms/detail/11.5841.q.20200204.1852.046.html>.
- [24] FEHR AR, PERLMAN S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2015, 1282: 1–23.
- [25] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 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]. (2020–03–03) [2020–03–03]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.
- [26] 李太生, 曹玮, 翁利, 等. 北京协和医院关于“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案(V2.0)[J/OL]. *协和医学杂志*, (2020–02–27) [2020–02–28]. <https://kns-cnki-net.webvpn.bjmu.edu.cn/kcms/detail/11.5882.r.20200130.1430.002.html>.
- [27] 华中科技大学同济医学院附属同济医院救治医疗专家组. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗快速指南(第三版)[J/OL]. *医药导报*, (2020–02–27) [2020–02–28]. <https://kns-cnki-net.webvpn.bjmu.edu.cn/kcms/detail/42.1293.r.20200130.1803.002.html>.
- [28] 军队前方专家组. 军队支援湖北医疗队新型冠状病毒感染疾病诊疗方案(试行第一版)[J/OL]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43: (2020–02–25) [2020–02–28]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182686.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200224-00172.
- [29] 深圳市第三人民医院. 深圳市三医院: 临床试验显示, 匹拉韦抗病毒疗效优于克力芝[EB/OL]. (2020–02–19) [2020–02–28]. www.szdsyy.com/News/0a6c1e58-e3d0-4cd1-867a-d5524bc.
- [30] Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11: 836–848.
- [31] Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC[J]. *Nature*, 2013, 495: 251–254.
- [32] Li W, Moore MJ, Vasilieva N. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus[J]. *Nature*, 2003, 426: 450–454.
- [33] Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28: 465–522.
- [34] 李敬, 姜向毅, 徐淑静, 等. 冠状病毒抑制剂研究的药物化学策略[J/OL]. *药科学报*, (2020–02–27) [2020–02–28]. <https://kns-cnki-net.webvpn.bjmu.edu.cn/kcms/detail/11.2163.R.20200226.1713.009.html>.
- [35] 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: 1–3.

(收稿日期: 2020–03–06)