

瑞德西韦治疗冠状病毒感染的研究进展

靳凡¹, 谢静¹, 陈锐², 王焕玲^{1,2}

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院¹ 感染内科² 临床药理研究中心, 北京 100730

通信作者: 王焕玲 电话: 010-69158360, E-mail: wanghuanling@pumch.cn

【摘要】 2019年12月, 由2019新型冠状病毒(2019-novel coronavirus, 2019-nCoV)感染导致的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)于我国武汉暴发, 成为全球近十几年来, 继严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)和中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)之后第3次暴发的冠状病毒疫情。本次COVID-19疫情传播迅速广泛, 病毒传染性强, 但目前尚无针对2019-nCoV的特异性药物。瑞德西韦(remdesivir)属于核苷类似物抗病毒药, 在细胞实验和动物模型上均显示出抗SARS-CoV和抗MERS-CoV活性, 且在治疗埃博拉病毒感染的多中心随机对照临床试验中未见明显不良反应。因此, 该药被认为是治疗2019-nCoV感染极有潜力的药物。本文对瑞德西韦治疗CoV感染的研发历程和潜在临床应用作一综述。

【关键词】 瑞德西韦; 新型冠状病毒肺炎; 2019新型冠状病毒; 临床试验

【中图分类号】 R51 **【文献标志码】** A

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200034

Progress of Remdesivir in the Treatment of Coronavirus Infection

JIN Fan¹, XIE Jing¹, CHEN Rui², WANG Huan-ling^{1,2}

¹Department of Infection Diseases, ²Clinical Pharmacology Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Huan-ling Tel: 86-10-69158360, E-mail: wanghuanling@pumch.cn

【Abstract】 In December 2019, the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) occurred in Wuhan, China. It became the third outbreak of coronavirus infection after severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) in the past decade. COVID-19 is caused by 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infection that has spread rapidly and extensively. 2019-nCoV is highly contagious, but there is no specific antiviral drug for coronavirus at present. Remdesivir, a nucleoside analogue, showed anti-SARS-CoV and anti-MERS-CoV activities *in vitro* and in animal models, and showed no obvious adverse reaction in the multicenter, randomized, controlled clinical trial of Ebola virus infection. Remdesivir is considered to be the great promising drug for treating 2019-nCoV infection. This article reviewed the research history and potential clinical applications of remdesivir in the treatment of coronavirus infection.

【Key words】 remdesivir; coronavirus disease 2019; 2019-novel coronavirus; clinical trial

Med J PUMCH, 2020, 11(2): Epub ahead of print

2019年12月,由2019新型冠状病毒(2019-novel coronavirus, 2019-nCoV)感染导致的新冠状肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情于我国湖北省武汉市暴发。该病毒传播迅速广泛,传染性强,人群普遍易感,疫情很快成为全球关注的焦点。我国政府及卫生行政部门迅速作出反应,2020年1月20日,将COVID-19纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并按甲类传染病预防和控制。2020年1月31日,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)紧急委员会宣布中国2019-nCoV疫情构成国际关注的突发公共卫生事件(Public Health Emergency of International Concern, PHEIC),这是继2009年甲型H1N1流感、2014年西非埃博拉出血热、2014年小儿麻痹症、2016年寨卡病毒病和2019年再次宣布埃博拉出血热疫情后被确定的第6次PHEIC。针对此次疫情,除了重点防控措施外,2019-nCoV疫苗研制、抗病毒药物的筛选成为广大科研人员关注的重点。目前中国疾病预防控制中心nCoV检测团队已成功分离到2019-nCoV毒株,同时,研究人员也正夜以继日地进行抗2019-nCoV药物的筛选。

目前已知的CoV,根据病毒血清学特点和核苷酸序列分类为 α 、 β 、 γ 和 δ 属,仅 α 和 β 属感染人类。引起严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)和中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)的SARS-CoV和MERS-CoV均属于 β 属的B亚群和C亚群^[1],引起此次疫情的2019-nCoV亦属于 β 属,是SARS-CoV的近亲^[2]。尽管距离SARS-CoV疫情暴发已经过去17年,目前仍无批准用于CoV治疗的特异性抗病毒药物。

2020年1月31日权威医学期刊*N Engl J Med*报道了美国第一例COVID-19患者的诊疗过程^[3],该患者应用瑞德西韦(remdesivir)后病情出现好转,引起全球广泛关注。瑞德西韦属于核苷类似物,是RNA依赖的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)抑制剂,细胞实验和动物实验均显示出抗CoV活性^[4-6],故该药被认为是治疗2019-nCoV感染极有潜力的药物。本文对瑞德西韦治疗CoV感染的研发历程和潜在临床应用作一综述。

1 冠状病毒流行病学及形态学

1.1 流行病学

2002年11月,SARS疫情于我国广东省暴发,

自中国迅速蔓延至全球30个国家,截止2003年7月世界范围的暴发结束,共报道了8096例病例,774例死亡,病死率为9.6%^[7]。2012年6月,沙特阿拉伯报道了首例MERS-CoV感染病例,截止2019年12月底,全球共报道了2499例病例,861例死亡,病死率为34.4%^[8]。2019年12月,中国武汉出现一批不明原因肺炎患者,研究人员通过高通量测序技术从2名武汉大学中南医院疑似患者的支气管肺泡灌洗液中发现了一种未知的 β 属CoV,即2019-nCoV^[9]。截至2020年2月22日,已有27个国家报道出现2019-nCoV感染病例,其中我国确诊(包括临床确诊)感染76394例,死亡2348例,病死率为3.1%,国外确诊感染1261例。

1.2 形态学

CoV是一种带有包膜的单股正链RNA病毒^[10],不存在转录后修饰、剪切过程,而是直接通过RNA聚合酶从负链RNA上一次性转录得到信使RNA^[11]。由于CoV的宿主特异性和进入宿主细胞受病毒棘突的影响,病毒棘突的遗传变异反映了宿主物种的多样性和病毒变异^[12]。然而,CoV的RNA聚合酶在CoV的基因组内高度保守,使其成为潜在在广泛应用的药物靶标,即瑞德西韦的作用靶点^[4]。

2 抗冠状病毒药物研发策略

抗CoV药物的研发采用以下3种策略:(1)利用现有的广谱抗病毒药物;(2)利用已有的分子库和数据库,筛选可能对CoV有疗效的药物;(3)根据CoV的分子信息和病原特点开发新药^[13]。由于第1种药物治疗缺乏特异性并存在一定副作用,第3种药物研发通常需要耗费数年,因此第2种策略受到广泛重视,其中瑞德西韦即属于这一范畴。

3 瑞德西韦抗冠状病毒的实验室研究

3.1 瑞德西韦作用机制

瑞德西韦的研发经历了不断发展的过程。美国吉利德科学公司在2006年测试了30余种抗SARS-CoV的核苷类似物,发现其中12种核苷类似物具有中等抗病毒活性。然而,并未发现明确的结构-活性关系^[14]。2012年,该公司发现一种1'-氰基取代腺嘌呤核苷的核糖小分子(GS-441524)能够高效抑制丙型肝炎病毒、甲型流感病毒、呼吸道合胞病毒、SARS-CoV等多种RNA病毒^[15]。目前,GS-441524

已作为治疗猫传染性腹膜炎 (CoV 感染疾病) 的药物上市。

瑞德西韦 (即 GS-5734) 由 GS-441524 磷酸化而来, 在 GS-5734 和 GS-441524 治疗小鼠肝炎病毒 (mouse hepatitis virus, MHV, β -2a 型 CoV) 感染迟发性脑肿瘤 (delayed brain tumor, DBT) 细胞的体外研究中, 发现病毒滴度呈剂量依赖性降低。其中 GS-441524 的半数有效浓度 (50% effective concentration, EC_{50}) 为 1.1 $\mu\text{mol/L}$, 与 GS-441524 相比, GS-5734 抑制 MHV 的能力更强, 其 EC_{50} 为 0.03 $\mu\text{mol/L}$ 。众所周知多数核苷类药物在人体内的第一步磷酸化是限速步骤, 该实验结果与 GS-5734 可绕过第一步磷酸化从而活化程度更高的理论假设相符。因此, 研究者认为 GS-5734 比 GS-441524 具有更强的体外活性和更好的细胞渗透性, 能更有效地代谢成为活性三磷酸核苷 (nucleoside triphosphate, NTP)。NTP 在病毒 RNA 聚合酶引导的引物延伸中充当 RNA 聚合酶的底物, 从而终止 RNA 链的信息转录^[15]。CoV 在非结构蛋白 14 (non-structural protein 14, nsp14) 中表达核糖核酸外切酶, 且其在整个 CoV 家族中具有保守性。核苷类似物整合进病毒 RNA 时会被 CoV 的核糖核酸外切酶切出。但瑞德西韦对核糖核酸外切酶具有抗性, 这是瑞德西韦比其他核苷类似物更有效的重要原因^[16]。

3.2 瑞德西韦抗冠状病毒的细胞实验

人呼吸道上皮 (human airway epithelial, HAE) 细胞培养体系, 即液-气双相的人原代支气管细胞培养环境, 是与临床比较相关的体外肺模型之一, 能够体现人呼吸道的复杂性和生理学^[17]。2017 年 6 月, 由 Ralph Baric 领导的团队发现 GS-5734 可剂量依赖性地抑制 SARS-CoV 和 MERS-CoV 在 HAE 内的复制, 其中对 SARS-CoV 的半数抑制浓度 (50% inhibiting concentration, IC_{50}) 为 0.069 $\mu\text{mol/L}$, 对 MERS-CoV 的 IC_{50} 为 0.074 $\mu\text{mol/L}$ ^[4]。2018 年 3 月, 该团队再次发表了关于 HAE 的体外研究, 显示 GS-5734 对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的 EC_{50} 均为 0.074 $\mu\text{mol/L}$ 左右^[5]。在 SARS-CoV 和 MERS-CoV 感染 24 h 后加入 GS-5734, HAE 中的病毒滴度仍然降低, 进一步证实了 GS-5734 的延迟治疗效果^[5]。2020 年 1 月 10 日在 *Nat Commun* 上发表的一项体外研究也证明了瑞德西韦联合干扰素 β 优于洛匹那韦/利托那韦的抗 MERS-CoV 活性^[6]。2020 年 2 月 4 日, 中国科学院武汉病毒研究所发布了几种抗病毒药在 2019-nCoV 体外试验的 EC_{50} 。在几种抗病毒药物的比较中, 瑞德西韦的 EC_{50} 最低, 为

0.77 $\mu\text{mol/L}$, 其他如磷酸氯喹 EC_{50} 为 1.13 $\mu\text{mol/L}$, 硝唑尼特为 2.12 $\mu\text{mol/L}$, 那法莫司他为 22.5 $\mu\text{mol/L}$, 法匹拉韦为 61.88 $\mu\text{mol/L}$ ^[18], 提示瑞德西韦在细胞水平能有效抑制 2019-nCoV 感染, 而其在人体的作用仍有待临床验证。

3.3 瑞德西韦抗冠状病毒的动物实验

Ces1c^{-/-} 小鼠的 Ces1c 基因缺失, GS-5734 血浆稳定性在此种小鼠中增加, 研究人员分别评估了 GS-5734 的预防性给药、暴露后给药和暴露后延迟给药的效果, 给药方式为皮下注射 GS-5734 50 mg/kg \times 1 次/d 或 25 mg/kg \times 2 次/d, 可达到目标最大肺内浓度。实验结果显示, 提前 1 d 预防性给药, 可改善 SARS-CoV 引起的小鼠体重下降, 感染后第 2 天和第 5 天, 小鼠肺部病毒载量显著降低。感染后 1 d 给药, 同样可改善 SARS-CoV 感染小鼠的体重下降, 显著降低肺内病毒载量, 且与对照组相比, 肺功能得到明显改善 (即气道阻力评分降低)。感染后 2 d (即在病毒复制和肺气道上皮细胞损伤达到峰值后) 给药, 肺内病毒载量减少, 但疾病的严重程度和存活率无明显改善。因此, 该实验提示, 在 SARS-CoV 复制和肺气道上皮细胞损害高峰之前给予 GS-5734, 可改善肺功能, 减少肺内病毒载量并改善预后^[4]。但该实验仅针对 SARS-CoV 感染, 结果具有一定局限性。

2020 年 1 月, 感染 MERS-CoV 的小鼠体内实验, 证明了预防性和治疗性给予瑞德西韦均能改善肺功能、降低肺病毒载量和减少肺出血表现, 但该研究认为其有效性取决于起始病毒载量和治疗开始时间^[6]。

4 瑞德西韦抗冠状病毒的临床研究

4.1 人体药代动力学研究

瑞德西韦的人体药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 研究是在治疗埃博拉出血热的 I 期临床试验中完成的。研究受试者为健康人群, 以 3~225 mg 的瑞德西韦溶液制剂 2 h 单次静脉输注给药, 可表现出剂量相关的线性 PK 特点。静脉给药后, 瑞德西韦会进入外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 代谢成 GS-443902。30 min 内静脉输注瑞德西韦 75 mg 和 2 h 内静脉输注瑞德西韦 150 mg 相比, 第一种给药方式在 PBMC 中测得的活性代谢产物 GS-443902 的浓度更高, 故支持在后续研究中采用较短的给药时间。GS-443902 在 PBMC 内半衰期超过 35 h, 每天一次给药可维持在目标稳态浓度, 此外,

PBMC 内代谢产物的蓄积比为 2.7~3.5 倍。结合临床前数据以及人体 PK 特征, 给予瑞德西韦负荷首剂量 200 mg, 此后 100 mg×1 次/d 维持剂量可维持代谢物 GS-443902 在目标浓度以上, 这对急性感染患者的治疗至关重要。由此瑞德西韦在成人和青少年 (体重 ≥40 kg) 中的推荐给药方案为: 治疗第 1 天首次静脉输注瑞德西韦 200 mg (静脉输注 30 min 以上), 之后静脉输注瑞德西韦 100 mg×1 次/d (每次 30 min 以上) 维持 9~13 d; 推荐疗程为 10 d, 但若在治疗第 10 天病毒检测阳性, 则可继续给药 4 d, 剂量仍为 100 mg×1 次/d^[19]。

4.2 临床安全性及有效性评估

目前尚无有关瑞德西韦抗 CoV 的临床试验数据, 该药在埃博拉病毒感染中的 I 期和 II 期临床试验已经完成, 但临床结果未完全公开。

4.2.1 安全性评估

2018 年 11 月 20 日至 2019 年 8 月 9 日, 在非洲国家刚果 (金) 开展了抗埃博拉病毒药物的多中心随机对照 III 期临床试验 (randomized controlled trial, RCT), 该试验完善了瑞德西韦的人体安全性和有效性评估。共入组 681 例患者, 所有年龄段患者均接受标准治疗, 并按 1:1:1:1 的比例随机分配至静脉输注单克隆抗体 ZMapp (对照组)、抗病毒药物瑞德西韦、单克隆抗体 MAb114 和单克隆抗体 REGN-EB3 组。临床研究中被判为与瑞德西韦治疗相关的严重不良事件 (serious adverse event, SAE) 仅一例, 该患者出现低血压, 并因心脏骤停而死亡。但由于埃博拉病会短时间恶化, 所以不能完全除外疾病迅速恶化导致的患者死亡。总体来说, 瑞德西韦的使用并未显著增加 SAE 的风险, 长期使用较为安全。

4.2.2 有效性评估

患者入组后在 2 个月内接受 2 次随访, 研究主要结局指标为第 28 天病死率, 次要结局指标为入组至埃博拉病毒核酸检测结果转阴时间等, 采用逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测, 病死患者则被认为病毒未清除。研究结果显示, 瑞德西韦组患者病死率为 53%, 明显高于 MAb114 组 (35%) 和 REGN-EB3 组 (33%), 亦高于 ZMapp 对照组 (49%)^[20]。MAb114 组 (16 d) 和 REGN-EB3 组 (15 d) 的病毒核酸中位转阴时间较 ZMapp 组 (27 d) 短, 由于瑞德西韦组的病死率超过 50%, 推测病毒核酸转阴的中位时间超过 28 d。该结果提示瑞德西韦的抗埃博拉病毒疗效并不理想, 遂未继续进行瑞德西韦治疗埃博拉出血热

的深入研究。

4.3 抗 2019 新型冠状病毒的 II 期和 III 期临床试验

2020 年 1 月 31 日, *N Engl J Med* 报道了美国首例 COVID-19 患者的诊疗过程^[3]。这名患者因咳嗽发热 4 d 以及存在武汉旅游史就诊, 鼻咽拭子和口咽拭子 2019-nCoV 检测结果为阳性, 遂给予住院隔离。住院期间患者起初表现为持续性干咳和间歇性发热, 后出现腹泻、腹部不适。在住院的第 6 天, X 线显示出非典型性肺炎的特征。根据患者影像学检查结果, 临床医生给予患者吸氧治疗。综合考虑患者的临床表现, 多个样本的 2019-nCoV RNA 检测持续阳性, 以及影像学表现的发生时间和潜在的病情加重可能^[21-22], 临床医生申请了试验性抗病毒药瑞德西韦的特许用药。在住院的第 7 天晚上, 患者接受了瑞德西韦的静脉输注, 无明显不良事件。第 8 天, 患者临床症状得到改善, 不再需要吸氧, 肺部体征好转, 除了干咳和流鼻涕外其他症状缓解^[3]。但需注意的是, 该病例为个案, 尚需通过 RCT 研究确定瑞德西韦对 COVID-19 患者的安全性和有效性。

根据既往瑞德西韦对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 感染的临床前研究和人体 PK 研究, 中国的医学研究人员迅速启动了瑞德西韦治疗 2019-nCoV 感染的 III 期临床试验。根据临床试验注册网站信息, 中日友好医院曹彬教授团队牵头设计了两项瑞德西韦治疗 COVID-19 的 RCT 研究。一项是针对轻-中度 COVID-19 住院成年患者的 RCT, 另一项是针对重症 COVID-19 住院成年患者的 RCT。两项试验相互独立, 盲法均采用四盲 (包括参与者、护理提供者、研究者和结果评估者), 随机分为试验组和对照组, 试验组干预方法为: 第 1 天静脉输注瑞德西韦 200 mg 负荷剂量, 之后每天静脉输注 100 mg 维持剂量, 持续 9 d; 对照组为同等剂量安慰剂。持续观察随访 28 d。

轻-中度 COVID-19 患者的 RCT 预计入组 308 例患者, 主要结局指标为临床恢复时间, 临床恢复指体温、呼吸频率和血氧饱和度正常 (腋下温度 ≤ 36.6 °C 或口腔温度 ≤ 37.2 °C 或耳蜗/直肠温度 ≤ 37.8 °C, 呼吸频率 ≤ 24 次/min, 不吸氧情况下血氧饱和度 > 94%) 以及咳嗽缓解持续超过 72 h; 次要结局指标包括 28 d 全因死亡率、从入组至体温恢复正常/咳嗽减轻/呼吸道样本 2019-nCoV RT-PCR 结果转阴的时间、无创/有创机械通气持续时间以及药物相关不良事件等。

重度 COVID-19 患者的 RCT 预计入组 452 例患者, 主要结局指标为临床改善时间, 临床状态分为 6

个级别 [1 级, 出院; 2 级, 普通病房住院但不需要氧气支持; 3 级, 普通病房住院且需要氧气支持, 不包括高流量鼻导管供氧/无创机械通气; 4 级, ICU 或普通病房住院且需要高流量鼻导管供氧/无创机械通气; 5 级, ICU 住院且需要体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) /有创机械通气; 6 级, 死亡], 临床改善指临床状态分级下降 2 级; 次要结局指标包括患者分别在第 7、14、21 和 28 天的临床状态分级、住院时间或从入组至改良的早期预警评分 ≤ 2 分且持续 24 h 的时间、28 d 全因死亡率、有创机械通气持续时间、ECMO 持续时间、从入组至呼吸道样本 2019-nCoV RT-PCR 转阴时间以及药物相关不良事件等。

该研究已于 2020 年 2 月 5 日启动, 两项试验预计分别于 2020 年 4 月 27 日和 2020 年 5 月 1 日结束^[23-24]。

2020 年 2 月 21 日, 美国国家过敏和传染病研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) 发布了一项关于抗 2019-nCoV 多中心 II 期 RCT 采用适应性设计, 根据中期分析结果允许调整对照组的干预并允许纳入其他新药干预组, 旨在评估新型治疗药物对确诊为 COVID-19 住院成人患者的安全性和有效性。该研究将在全球多达 50 个地点开展, 允许因无效、有效或安全问题提前终止试验。试验预计时间为 2020 年 3 月 12 日至 2023 年 4 月 1 日, 入组 394 例患者, 随机给予瑞德西韦或等剂量安慰剂治疗。如果瑞德西韦被证明是有效的, 则该试验组将成为对照组, 与新的治疗药物进行比较^[25]。这种适应性临床试验可有效削减试验的开销, 降低试验对患者的不利影响。

5 结语

综上, 瑞德西韦已在体外和动物模型上显示出较好的抗 MERS-CoV 和抗 SARS-CoV 活性, 在体外亦具备抗 2019-nCoV 活性, 可作为抗 CoV 的潜在药物。治疗埃博拉出血热的多中心 RCT 研究显示瑞德西韦的安全性是可接受的, 但疗效并不理想, 而瑞德西韦在 COVID-19 患者中的安全性和有效性尚需 II 期和 III 期临床试验进一步验证。抗 CoV 药物研发困难重重, 全世界研究者应加强合作, 尽快研发出有效治疗药物用于 COVID-19 和未来可能新发的 CoV 感染疾病患者的救治。

参 考 文 献

- [1] van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans [J]. *MBio*, 2012, 3: e00473-e00412.
- [2] Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle [J]. *J Med Virol*, 2020. doi: 10.1002/jmv.25678. [Epub ahead of print].
- [3] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001191. [Epub ahead of print].
- [4] Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaal3653.
- [5] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease [J]. *mBio*, 2018, 9: e00221-e00218.
- [6] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 222.
- [7] World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [EB/OL]. http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/.
- [8] World Health Organization. MERS situation update 2019 [EB/OL]. <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks>.
- [9] Chen L, Liu W, Zhang Q, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9: 313-319.
- [10] Woo PC, Lau SK, Huang Y, et al. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009, 234: 1117-1127.
- [11] Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2005, 69: 635.
- [12] Bonavia A, Zelus BD, Wentworth DE, et al. Identification of a receptor-binding domain of the spike glycoprotein of human coronavirus HCoV-229E [J]. *J Virol*, 77: 2530-2538.
- [13] Zumla A, Chan JF, Azhar EI, et al. Coronaviruses-drug

- discovery and therapeutic options [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15: 327-347.
- [14] Chu CK, Gadhula S, Chen X, et al. Antiviral activity of nucleoside analogues against SARS-coronavirus (SARS-coV) [J]. *Antivir Chem Chemother*, 2006, 17: 285-289.
- [15] Cho A, Saunders OL, Butler T, et al. Synthesis and antiviral activity of a series of 1'-substituted 4-aza-7, 9-dideaza-adenosine C-nucleosides [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22, 2705-2707.
- [16] de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, et al. Host Factors in Coronavirus Replication [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2018, 419: 1-42.
- [17] Sims AC, Baric RS, Yount B, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs [J]. *J Virol*, 2005, 79: 15511-15524.
- [18] 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. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. [Epub ahead of print].
- [19] World Health Organization. Summaries of evidence from selected experimental therapeutics [EB/OL]. <https://www.who.int/ebola/drc-2018/treatments-approved-for-compassionate-use-update/en/>.
- [20] Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 2293-2303.
- [21] Chan JFW, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, pii: S0140-6736(20)30154-9.
- [22] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, pii: S0140-6736(20)30183-5.
- [23] Clinical Trials. Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656?term=remdesivir&draw=2&rank=1>.
- [24] Clinical Trials. Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664?term=remdesivir&draw=2&rank=2>.
- [25] Clinical Trials. Adaptive COVID-19 Treatment Trial [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705?cond=Adaptive+COVID-19+Treatment+Trial&draw=2&rank=1>.

(收稿日期: 2020-02-17)

(提前在线: 2020-02-26)