

从武汉源起的新型冠状病毒引发的疫情仍在持续。现当务之急便是找药。寻药之路变为一场抗击新冠病毒疫情背后的攻坚战役。SARS时期的寻药经验今天还有用吗?新冠药物研究进展怎样?药企动作如何?哪些难点待解?成为一系列重要的问题。

自病毒基因序列公布的那日起,世界范围内的抗新冠病毒药物搜寻工作便开始了。2月15日,科技部生物中心主任张新民介绍,目前从7万多个药品中选定100种药物进行病毒活性试验。其中,磷酸氯喹已入组患者超过100例,各地也进行多种药物入组。

从克力芝到瑞德西韦,从上市老药到未上市新药……一个多月的时间,一场和病毒争分夺秒的“战疫”轰轰烈烈地打响,而到底哪一种药才能一击而中,却尚未揭晓答案。

## 新冠病毒解药何来?

# 一场医药界的隐形“战疫”

### 战疫之始

17年前,第一例非典病例在广东发现后,科学家们用了四个多月时间对非典冠状病毒基因成功测序。17年后,新型冠状病毒基因成功测序的时间缩短到了一个月内。那么,在寻找对抗病毒的有效药物之路上,又有什么变化?

战胜对手之前,先要了解对手。一位曾参与过非典药物筛选和本次新冠病毒药物筛选的知名免疫专家告诉记者,比起17年前的“非典时期”,药物筛选的进程已经显著加快。

“当时许多工作需要依赖人工,现在更多的工作交给了计算机”,上述专家提到,“应对SARS时人们没有这么好的工具。当时做免疫工作虽然也有生物信息学的计算,但工具比较简陋。软件的运算能力很差,建模精度都没有现在好,可供选择的药物也没有现在多。虽说非典时期也用到了最近提到的药物利巴韦林。但可以说现在的条件比当时好多了”。

寻药的关键在于什么?上述知名免疫专家表示,针对一种病毒进行药物筛选和研制的前提是对病毒的基因序列、蛋白结构和感染模式要有了解,进而选择一个在病毒复制、感染和发病过程中起关键作用的靶标分子,把它作为药物的靶标,从而在药库里筛选能够抑制靶点的候选药物。

这位专家还表示,就病毒本身,以上提到的各方面都已经有了有一定了解。现阶段数据分析工作更主要,包括对基因测序数据、结构计算数据等数据的分析。目前在实验方面,主要还是在细胞层面上做,对于更详细的分子结构。目前还有一些结构需要深入。

早在1月27日,美国德克萨斯农工大学药物搜索中心主任刘文设研究团队即在chemrxiv上发布论文,提出3种可用于治疗新冠病毒感染患者的候选药物。刘文设告诉记者,由于SARS病毒与新冠病毒在基因序列上存在高度相似性,所以药学家们会从SARS病毒入手去找或许能够抗新冠病毒的药。

“我们发现,在SARS病毒中发现的RdRp跟新冠病毒里发现的RdRp,其96%的序列都是一样的,基本可以认为是同一个酶。”刘文设表示。相比刘文设团队将注意力集中在RdRp上,上海科技大学饶子和/杨海涛课题组则更关注3Clpro(主蛋白酶)。他们发现,新冠病毒的3Clpro与SARS的相似度也达到了96%。作为中国科学院院士,饶子和同样曾经参与过抗击非典的“战疫”。

### 老药新用

遗憾的是,每个人都翘首以盼的冠状病毒“特效药”尚未被确定。据记者了解,有望控制或预防2019-nCoV新发感染的几种方法包括:疫苗、单抗、寡核苷酸、多肽、干扰素、小分子药物等治疗方法。但多名专家接受记者采访后表示,新的治疗方法可能需要数月乃至数年筹备,因此从“老药”中寻找潜力药物是重要策略。

1月25日,北京大学基础医学院王月丹和初明团队宣布,在了解新型冠状病毒2019-nCoV的功能性受体后,采用自主研发的人工智能靶标筛选系统,重点针对2674种已上市药物以及1500种中药提取物进行了药物筛选,发现多种潜



在药物有望治疗新型冠状病毒感染肺炎,其中包含了常用药物沐舒坦等。

一位接近该研究团队的专家告诉记者,该团队根据中科院公布的新冠状病毒的受体ACE2通过计算机筛选药物。

因为新型冠状病毒是通过棘突的S蛋白与细胞表面的ACE2受体结合,从而入侵细胞,该团队筛选的药物沐舒坦可以通过和ACE2这个分子然后结合,干扰其与新型冠状病毒S蛋白的结合。这样新型冠状病毒就感染不了宿主细胞,进而起到抑制病毒的效果,但这仍然需要临床验证。

2月4日,《CellResearch》发表了一篇作者为武汉病毒所多名研究员的文章,该文章介绍了瑞德西韦和氯喹在体外细胞实验中有效抑制新冠病毒的情况。王宇歌提出,2016年Nature关于瑞德西韦埃博拉临床前试验的文章显示,给予恒河猴3.3mg/kg体重,可实现100%生存率,因此对于临床人体用药而言这个浓度具有很好的可行性。

### 一丝曙光

正是这款并没有在任何地区上市的瑞德西韦,在此前很长一段时间,被认为是抗击新冠肺炎的曙光。瑞德西韦只是一款在研药,其开发公司吉利德(Gilead)在对记者的回复邮件中明确提出,瑞德西韦没有在世界任何国家上市。但武汉新冠肺炎发生以后,它却被国内外不少专家学者及研究机构视为可能抗击新冠病毒的重要武器。

2020年1月27日,德克萨斯A&M大学化学学院刘文设研究团队在ChemRxiv上发布了一篇研究论文,提出了3种可用于治疗新型冠状病毒感染患者的候选药物,其中就包含了瑞德西韦。

王宇歌在接受记者采访时明确表示,“病毒感染是有自限性的(即发生发展到一定程度后能自动停止,并逐渐恢复痊愈,并不需特殊治疗,只需对症治疗或不治疗,靠自身免疫就可痊愈),个案感染者用药后症状改善的情况不能说绝对是瑞德西韦在起作用。”

“对于新冠病毒感染肺炎这样的急性传染病来说,最重要的是看病毒感染本身——是不是把人体内的病毒数量减少了,即减少了病毒的拷贝数。”王宇歌告诉记者,虽然现在针对新冠病毒没有兼顾灵敏度和特异性的检测方法,但是目前正使用的咽拭子核酸检测仍然值得尝试,“看服药以后能不能将病毒的拷贝数降低或者消除。”

2月7日,湖北省医疗救治组专家、华中科技大学同济医院呼吸与危重症医学科主任赵建平曾在新闻发布会上表示,瑞德西韦是目前体外抗病毒活性最强的药物,但还需要通过临床试验验证,目前,该药物没有明显的不良反应。

### 新的方案

在抗击新冠肺炎的寻药之路上,不少抗HIV病毒药物在此次抗新冠病毒感染的救治过程中也被尝试性的使用过。而抗HIV病毒药物最开始被提到,源于新冠肺炎专家组成员、北京大学第一医院呼吸和危重症医学科主任王广发。因为曾到武汉了解疫情情况,王广发也因此被感染,但很快康复。在接受媒体采访时,他提到,一种抗艾滋病毒的药物对自己很有效。这种药名为“洛匹那韦利托那韦片”,在国家卫健委公布的诊疗方案中也提到了这种药,被推荐用于抗病毒治疗。

同样被感染的专家,还包括武汉金银潭医院副院长黄朝林。在1月23日,他住进了医院的隔离病房。同一天,他成为了其中一名“试药人”。目前,黄朝林还在康复过程当中。

四川省人民医院新冠肺炎治疗科研攻关课题组负责人、急诊医学与灾难医学研究所副所长江华接受采访时表示,通过对抗病毒治疗发展的历史梳理可以发现,整个抗病毒治疗领域的飞跃发展都得益于抗HIV药物的重要突破。

江华介绍,通过从已有的抗病毒药物数据库查找,他们最终把目标放在了抗艾滋病的核苷类似物(NRTI)上面。RNA(核糖核酸)病毒要合成新病毒,要利用人体自身产生的核苷酸去合成病毒基因。

“最终,我们选择了恩曲他滨、丙酚替诺福韦这两个抗艾滋病的药物。这两个药物的特性是副作用极低,抗病毒效率很高。至此,一个三种药物结合的新治疗方案得以出炉。”

### 行业波澜

随着相关研究发现一些药物对抑制新冠病毒有用,甚至列入诊疗方案,国内医药行业掀起波澜。

以磷酸氯喹为例,2月4日科技部生物中心副主任孙燕荣表示,发现了磷酸氯喹、法匹拉韦以及中成药中具有抗病毒活性的药物。

精华制药董秘回复记者称,虽然精华制药不曾生产过磷酸氯喹,但企业有该款药物的生产批文。也时刻关注关于该款药物在应对新型冠状病毒方面的研究进展,而企业内部已经着手研究关于磷酸氯喹生产事项。

同时,博瑞制药董秘王征野向媒体表示,一周左右第一批仿制瑞德西韦就会完成制剂。

在公告中,博瑞医药称在瑞德西韦的原料药和制剂开发生产中已发生的成本预计约为500万元,后续进一步放大生产,预计还需要投入约1000万元。公告还显示,博瑞医药在完成瑞德西韦原料药的仿制和制剂生产后,需经过药物临床试验、药品审批等多个环节。若瑞德西韦最终转化为产品投入市场,需要获得Gilead公司作为专利权人的授权。

这场寻药战役,在没有锁定最终特效药时,显然远未完结。(据《成都商报》)