

新型冠状病毒肺炎病理机制及治疗药物研究进展

朱绮霞¹, 刘青光², 李红霞^{1,3}

(西安交通大学第一附属医院: 1.医务部; 2.肝胆外科; 3.消化内科, 陕西西安 710061)

摘要: 新型冠状病毒肺炎已构成全球大流行。其病原体严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)传播力强, 人群普遍易感。病毒通过细胞受体血管紧张素转换酶2进入靶细胞, 经跨膜丝氨酸蛋白酶2激活棘突蛋白, 可引起多器官损害。目前尚无特异性治疗药物, 但已开展多项评估与研究。当前我国疫情得到有效控制, 但境外感染人数迅速增加, 境外疫情形势严峻, 全球疫情防控工作面临巨大挑战。为有效预防和治疗新型冠状病毒肺炎, 本文对新型冠状病毒肺炎的病原学、病理机制、临床表现和治疗药物研发等问题进行了综述。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 严重急性呼吸综合征冠状病毒2; 病理机制; 治疗药物

中图分类号: R511

文献标志码: A

Advances in research on pathological mechanism and therapeutic drugs for coronavirus disease 2019

ZHU Qixia¹, LIU Qingguang², LI Hongxia^{1,3}

(1. Department of Medical Administration; 2. Department of Hepatobiliary Surgery;

3. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of

Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT: Coronavirus disease 2019 has become a pandemic. The transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is strong, and the population is generally susceptible. The virus enters target cells via angiotensin-converting enzyme 2 as a cellular receptor. Spike protein is activated by serine protease TMPRSS2. The virus can cause damage to multiple organs, and there are currently no specific drugs for this virus. However, several assessments and studies have been carried out. At present, the epidemic situation in China has been effectively controlled. However, the number of infections abroad has increased rapidly. Therefore, the epidemic situation in foreign countries is still very serious. The global epidemic prevention and control work is facing huge challenges. In order to effectively prevent and treat coronavirus disease 2019, this article reviews the etiology, pathological mechanism, pathological manifestations, and development of therapeutic drugs for coronavirus disease 2019.

KEY WORDS: coronavirus disease 2019; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; pathological mechanism; therapeutic drug

收稿日期: 2020-03-23 修回日期: 2020-04-30

通信作者: 李红霞, 主任医师. E-mail: hongxia1105@126.com

新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, "NCP"),简称“新冠肺炎”,WHO将其命名为2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19),其病原体为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。截至目前,已报告确诊患者292 142例,死亡12 784例,全球病死率约为4.38%,且确诊病例数仍在不断增加。其中,中国确诊患者81093例,死亡3270例。

1 新型冠状病毒病原学特点

SARS-CoV-2属于 β 冠状病毒属,包膜单股正链RNA病毒,颗粒呈大致球形或多形性,直径80~120nm,其核酸和核衣壳蛋白紧密包装在病毒体中,多数病毒体外面有脂质双层膜^[1]。膜表面存在棘突,棘突宽约7nm,长约23nm,棘突蛋白由S1和S2亚基两部分组成,当S1亚基解离时,S2构象发生变化^[1]。SARS-CoV-2已进化出两种亚型:L亚型和S亚型,L亚型较S亚型更为普遍,且这两种病毒亚型在地域及人群分布中的比例相差较大,L型可能比S型更具侵袭性且更易传播扩散^[2]。目前认为,蝙蝠可能为SARS-CoV-2的宿主,穿山甲为潜在中间宿主,穿山甲携带的Pangolin-CoV与SARS-CoV-2的基因相似度达91.02%^[3]。该病毒已在患者鼻拭子、咽拭子、痰液、支气管肺泡灌洗液、血液、粪便、尿液、泪液和结膜分泌物中被检测到^[4-6],且鼻部的病毒载量高于咽喉部^[7]。

2 新型冠状病毒肺炎病理机制

细胞受体血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)和跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane serine proteinase 2, TMPRSS2)共表达是SARS-CoV-2进入宿主细胞的关键因素。SARS-CoV-2与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)具有79.5%的核苷酸同源性^[8],使用相同的细胞受体ACE2进入靶细胞,并利用TMPRSS2激活棘突蛋白^[9]。冠状病毒采用多亚基复制与转录机制,由一组非结构蛋白组装而成,RNA依赖性RNA聚合酶可催化病毒RNA的合成,促进病毒的复制。另有研究发现,SARS-CoV-2棘突蛋白可与宿主细胞上的受体CD147结合,从而介导病毒入侵^[10]。研究发现,COVID-19重症患者体内出现细胞因子风暴综合征^[11],该综合征可能是患者发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的重要因素,而ARDS与患者死亡相关^[12]。SARS-CoV-2感染人体后,在体内诱发细胞因子风暴,CD4⁺的T淋巴细胞被激活为病理性Th1细胞,并产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子,进而诱导CD14⁺、CD16⁺的炎性单核细胞过度激活,高度表达白介素-6,加剧炎症反应,部分患者可快速进展为ARDS和败血性休克,引起多器官功能衰竭,导致急性死亡^[13]。

SARS-CoV-2通过细胞受体ACE2进入靶细胞,ACE2在人体组织中的表达和分布决定了SARS-CoV-2可能的感染途径和受累器官。研究发现,人体肺、气管、食道、回肠、结肠、肝脏、胰腺、心脏、肾脏、膀胱、睾丸均有ACE2表达,这提示SARS-CoV-2可能侵袭呼吸、消化、循环、泌尿和生殖等系统。

2.1 呼吸系统 研究发现,II型肺泡细胞(type II alveolar cell, AT2)可表达高水平ACE2,AT2还可高度表达与病毒繁殖和传播密切相关的基因^[14],提示SARS-CoV-2可能引起大量AT2

受损,进而诱导肺炎。ACE2还可少量表达于I型肺泡细胞、支气管上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞和巨噬细胞^[14]。此外,ACE2可在鼻黏膜上皮细胞中表达,表达水平与AT2相当^[7]。COVID-19病理观察结果提示,COVID-19主要引起深部气道和肺泡损伤为特征的炎性反应,从而导致进行性呼吸衰竭^[15]。另有组织学检查显示,双肺弥漫性肺泡损伤伴细胞纤维黏液样渗出,均有透明膜形成,均可见到以淋巴细胞为主的间质性单核细胞炎性浸润,肺泡内腔中出现多核巨细胞,表现出病毒感染引起的细胞病理变化^[16]。

2.2 消化系统 研究发现,ACE2在食管上皮细胞、回肠和结肠吸收性肠上皮细胞中高度表达,且ACE2在回肠和结肠部位的表达水平高于肺和食管^[17]。吸收性肠上皮细胞被病毒侵袭破坏后,引起吸收不良、肠分泌不平衡、肠神经系统激活导致患者腹泻,这提示COVID-19患者出现的消化道症状可能与表达ACE2的肠上皮细胞受到侵袭有关^[17-18]。ACE2在胆管细胞中显著表达,表明COVID-19可能直接与ACE2⁺的胆管细胞结合从而导致肝功能异常^[19]。FAN等^[20]发现,50.7%的COVID-19患者表现出不同程度的肝功能损害,在重症患者中肝损害更为常见,主要表现为LDH、AST等升高。肝活检标本显示中度微血管脂肪变性、轻度肝小叶活动性炎症^[16]。ACE2可在胰腺外分泌腺和胰岛组织中表达,COVID-19重症患者存在轻度胰腺损伤的现象,主要表现为胰腺局灶性肿大或胰管扩张,16.41%的重症患者淀粉酶和脂肪酶水平升高,7.46%的重症患者胰腺影像学发生改变^[21]。

2.3 循环系统 研究发现,血管内皮细胞、动脉平滑肌细胞、心肌细胞可表达ACE2,这提示当病毒存在于血液中或出现毒血症时,心脏存在被SARS-CoV-2感染的高风险^[17]。

2.4 泌尿系统 研究发现,肾近端小管上皮细胞、膀胱尿路上皮细胞可高表达ACE2^[17]。DIAO等^[22]研究发现,27.06%的COVID-19患者出现急性肾衰竭,并通过免疫组织化学检测到SARS-CoV-2病毒核壳蛋白抗原在肾小管中积累,这可能是导致急性肾小管损伤的原因。另有研究认为,急性肾损伤可能与病毒的直接作用、缺氧和休克有关^[23]。

2.5 生殖系统 WANG等^[24]发现,ACE2在精原细胞、支持细胞及间质细胞中特异表达,并且ACE2阳性的细胞表达更多与病毒复制和传播相关的基因,表达较少与精子发生相关的基因,这提示睾丸可能被SARS-CoV-2感染,从而造成男性生殖功能障碍。

2.6 神经系统 MAO等^[25]发现,重症患者存在神经系统症状,表现为急性脑血管疾病、意识障碍和骨骼肌损伤,提示SARS-COV-2可能通过血源性或逆行性神经元途径进入中枢神经系统,或因病毒感染介导的有害免疫反应导致神经系统受损。

3 新型冠状病毒肺炎的临床表现

多数患者具有发热、咳嗽、肌肉酸痛或乏力,恶心、呕吐和腹泻症状少见。重症患者存在轻度胰腺炎^[21],还可发生细菌和真菌的合并感染^[26]。多数危重患者出现器官功能受损,表现为ARDS、急性肾损伤、心脏损伤、肝功能不全、气胸^[27]。研究发现,高龄、中性粒细胞增多、器官与凝血功能障碍、合并症是COVID-19成年患者的死亡危险因素^[12,28]。儿童患者症状较轻,最常见的症状是发热、咳嗽和咽部红斑,约15.8%的儿童为无症状感染^[29]。多数患者淋巴细胞减少,这可能是由于病毒消耗了大量免疫细胞,并抑制了人体的细胞免疫功能。

能, T淋巴细胞的损伤是导致患者病情恶化的重要因素^[26]。绝大多数患者出现肺部CT异常^[30], 主要表现为毛玻璃样混浊或双侧斑片状阴影。COVID-19患者常见并发症包括脓毒症、ARDS、心力衰竭、休克等^[23,28]。此外, COVID-19患者使用机械通气会加重肺泡细胞的损伤, 肺泡细胞损伤后, 组织中释放转化生长因子- β 促进肺部修复, 而病毒感染常导致该通路过度活化, 从而导致肺纤维化的发生, 故肺纤维化可能是COVID-19患者的并发症之一^[30]。

4 新型冠状病毒肺炎治疗药物

COVID-19已在全球范围内广泛传播, 但目前对COVID-19患者以支持治疗和对症治疗为主, 尚无特异性治疗药物。

4.1 现有药物对SARS-CoV-2的潜在抑制作用 多项研究对现有药物的抗病毒作用进行了评估与研究。通过评估利巴韦林、喷昔洛韦、硝唑胺、萘莫司他、氯喹、瑞德西韦、法维吡韦和洛匹那韦对SARS-CoV-2的体外抑制作用发现, 氯喹、瑞德西韦、洛匹那韦在体外对SARS-CoV-2具有很好的控制作用^[31-32]。氯喹可通过提高病毒与细胞融合所需细胞内环境的PH值及改变冠状病毒细胞受体的糖基化修饰发挥抗病毒作用, 已用于COVID-19的临床治疗^[33]。羟氯喹的安全性优于氯喹, 一项针对羟氯喹的临床试验研究结果表明, 羟氯喹与阿奇霉素联用治疗组鼻咽拭子病毒转阴率为100%, 同时研究者建议在口服的基础上, 可将羟氯喹做成口鼻喷雾剂使用^[34]。瑞德西韦可通过作用于RNA依赖性RNA聚合酶阻断病毒RNA的合成^[35], 需通过临床试验验证其疗效。洛匹那韦是一种人类免疫缺陷病毒1型感染的蛋白酶抑制剂, 洛匹那韦与利托那韦合用, 可延长血浆半衰期, 一项随机对照试验结果提示, 口服洛匹那韦-利托那韦对重症患者无明显疗效^[36]。法维吡韦是一种RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂, 为广谱抗流感病毒药物, 阿比多尔是一种治疗流感的抗病毒药物, 以未经抗病毒治疗的普通患者为研究对象的一项多中心随机对照试验发现, 法维吡韦的7日临床治愈率高于阿比多尔, 并可有效降低发热及咳嗽发生率, 法维吡韦可作为治疗普通患者的首选药物^[32]。巴瑞替尼是一种酪氨酸蛋白激酶抑制剂, 可能通过抑制蛋白激酶来阻断病毒进入及细胞内病毒颗粒组装^[37]。

4.2 广谱抗病毒药物 XIONG等^[38]发现, 二氢乳清酸脱氢酶抑制剂来氟米特和特立氟胺可通过干扰病毒复制和免疫调节两种途径发挥广谱抗病毒作用, 并设计候选药物S312和S416, S416细胞试验的抗病毒作用比氯喹的活性强60余倍, 比瑞德西韦强45倍, 是目前已报道的体外抑制活性最强的候选化合物。SHEAHAN等^[39]发现核苷酸类似物 β -D-N4-羟基胞嘧啶核苷可通过诱导目标病毒产生错误突变而发挥广谱抗病毒作用。氯硝柳胺是一种抗蠕虫药, 具有广谱抗病毒作用, 在体外对SARS-CoV-2具有非常强的抗病毒活性, 环索奈德用于治疗哮喘和变应性鼻炎, 可通过作用于病毒核酸内切酶发挥抗病毒活性^[40]。

4.3 特异性治疗药物 通过识别SARS-CoV-2感染、复制等过程中的关键靶点, 可用于设计并开发特异性药物。ZHANG等^[41]合成针对SARS-CoV-2棘突蛋白的多肽粘合剂, 该多肽粘合剂通过与受体结构域结合, 从而阻止病毒与ACE2相互作用。抗CD147人源化抗体美珀珠单抗可竞争性抑制棘突蛋白与CD147的结合, 阻断病毒入侵宿主细胞^[10]。SARS-CoV-2的S2

亚基在介导病毒与宿主细胞融合并进入的过程中发挥关键作用,多肽融合抑制剂EK1以S2亚基HR1结构域为作用靶点,防止病毒感染^[42]。SARS-CoV-2主蛋白酶在病毒翻译过程中起重要作用,ZHANG等^[43]开发了其抑制剂 α -酮酰胺,动物药代动力学特征显示出明显的肺部倾向性和通过吸入途径给药的适应性。CHIEN等^[44]证明了活性三磷酸形式的索非布韦、阿洛夫定、齐多夫、替诺福韦艾拉酚胺等核苷酸类似物,能与RNA依赖性RNA聚合酶结合,抑制酶活性,从而阻断核酸延伸和病毒复制,提示核苷酸类似物可作为SARS-CoV-2的潜在治疗药物。

4.4 其他可能有效的治疗药物 ZHOU等^[13]提出识别和治疗过度炎症,如使用靶向粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子或白介素-6的抗体阻断炎症因子风暴,可改善患者预后。Kevzara是一种白介素-6的受体阻滞剂,通过靶向结合受体可抑制该受体介导的炎性信号,从而发挥抗病毒作用。对于高炎症反应的危重患者,可选择类固醇、免疫球蛋白、选择性细胞因子阻滞剂和酪氨酸激酶抑制剂进行治疗^[11-12]。LIN等^[45]提出,静脉注射免疫球蛋白联合低分子肝素抗凝治疗是治疗COVID-19重症及危重患者的重要策略之一,并建议在出现淋巴细胞明显减少、炎症因子广泛升高、凝血指标异常时,应使用该治疗方法。

5 小 结

COVID-19疫情已构成全球大流行,且由于病毒的变异性,存在许多不确定和未知因素。SARS-CoV-2是一种新型病原体,目前尚未完全了解其病理机制,但通过临床实践和相关研究,已筛选出一些具有潜在疗效的现有治疗药物,并已开展临床试验评估其疗效。同时,多项研究提出SARS-CoV-2感染和复制等过程涉及的关键靶点,针对关键靶点开发特异性治疗药物的相关研究也在进行当中。随着对病毒结构的不断解析,对致病机制认识的不断深入,将进一步促进特异性药物的研发工作,进而用于患者治疗,阻止SARS-CoV-2的感染与传播。

参考文献:

- [1] LIU C, YANG Y, GAO YZ, et al. Viral architecture of SARS-CoV-2 with post-fusion spike revealed by cryo-EM[J]. *BioRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.972927>.
- [2] TANG XL, WU CC, LI X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2[J]. *Natl Sci Rev*, 2020. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
- [3] ZHANG T, WU QF, ZHANG ZG. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(8):1346-1351.
- [4] YOUNG BE, ONG SWX, KALIMUDDIN S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore[J]. *JAMA*, 2020, 323(15):1488-1494.
- [5] XIA JH, TONG JP, LIU MY, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection[J]. *Med Virol*, 2020, 92:589-594.
- [6] WANG WL, XU YL, GAO RQ, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens[J]. *JAMA*, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.3786.

- [7] WU C, ZHENG SF, CHEN Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, in the nasal tissue[J]. Med Rxiv, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20022228>.
- [8] ZHOU P, YANG XL, WANG XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579:270-273.
- [9] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, KRÜGER N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells[J]. BioRxiv, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>.
- [10] WANG K, CHEN W, ZHOU YS, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein[J]. BioRxiv, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
- [11] MEHTA P, MCAULEY DF, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. LANCET, 2020, 395(10229):1033-1034.
- [12] WU CM, CHEN XY, CAI YP, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA Intern Med, 2020. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [13] ZHOU YG, FU BQ, ZHENG XH, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients[J]. Natl Sci Rev, 2020.<https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.
- [14] ZHAO Y, ZHAO ZX, WANG YJ, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV[J]. BioRxiv, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.
- [15] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. 法医学杂志, 2020,36(1):19-21.
- LIU Q, WANG GS, QU GQ, et al. Gross Examination report of a COVID-19 death autopsy[J]. J Fore Med, 2020, 36(1):19-21.
- [16] XU Z, SHI L, WANG JY, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8:420-22.
- [17] ZOU X, CHEN K, ZOU JW, et al. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection[J]. Front Med, 2020.DIO: 10.1007/s11684-020-0754-0.
- [18] ZHANG H, KANG ZJ, GONG HY, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: A bioinformatics 2 analysis based on single-cell transcriptomes[J]. BioRxiv, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>.
- [19] CHAI XQ, HU LF, ZHANG Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection[J]. BioRxiv, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
- [20] FAN ZY, CHEN LP, LI J, et al. Clinical features of COVID-19-related liver damage[J].

MedRxiv, 2020.<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>.

[21] LIU FR, LONG X, ZOU WB, et al. Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection[J]. MedRxiv, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029181>.

[22] DIAO B, FENG ZQ, WANG RS, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection[J]. MedRxiv, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.

[23] WANG DW, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11):1061-1069.

[24] WANG ZP, XU XJ. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection, in spermatogonia, leydig and sertoli cells[J]. Cells, 2020, 9(4):920.

[25] MAO L, WANG MD, CHEN SH, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study[J]. MedRxiv, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>.

[26] CHEN NS, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223):507-513.

[27] YANG XB, YU Y, XU JQ, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study[J]. Lancet Respir Med, 2020.[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

[28] ZHOU F, YU T, DU RH, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395(10229):1054-1062.

[29] LU XX, ZHANG LQ, DU H, et al. SARS-CoV-2 infection in children[J]. N Engl Med, 2020, 382:1663-1665.

[30] SUN PF, QIE SY, LIU ZG, et al. Clinical characteristics of 50466 patients with 2019-nCoV infection[J]. J Med Virol, 2020, 92(6):612-617.

[31] WANG ML, CAO RY, ZHANG LK, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. Cell Res, 2020, 30(3):269-271.

[32] CHEN C, ZHANG Y, HUANG JY, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial[J]. MedRxiv, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.

[33] GAO JJ, TIAN ZX, YANG X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies[J]. BioSci Trends, 2020, 14(1):72-73.

[34] GAUTRET P, LAGIER JC, PAROLA P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial[J]. Int J Antimicrob

- Agents, 2020.<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- [35] GAO Y, YAN LM, HUANG YC, et al. Structure of RNA-dependent RNA polymerase from 2019-nCoV, a major antiviral drug target[J]. *BioRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.993386>.
- [36] CAO B, WANG YM, WE DN, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19[J]. *New Engl J Med*, 2020.DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
- [37] RICHARDSON P, GRIFFIN I, TUCKER C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):E30-E31.
- [38] XIONG R, ZHANG LK, LI SL, et al. Novel and potent inhibitors targeting DHODH, a rate-limiting enzyme in de novo pyrimidine biosynthesis, are broad-spectrum antiviral against RNA viruses including newly emerged coronavirus SARS-CoV-2[J]. *BioRxiv*, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.03.11.983056>.
- [39] SHEAHAN TP, SIMS AC, ZHOU ST, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 and multiple endemic, epidemic and bat coronavirus[J]. *BioRxiv*, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.03.19.997890>.
- [40] JEON S, KO M, LEE J, et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs[J]. *BioRxiv*, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.03.20.999730>.
- [41] ZHANG GW, POMPLUN S, LOFTIS AR, et al. The first-in-class peptide binder to the SARS-CoV-2 spike protein[J]. *BioRxiv*, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.03.19.999318>.
- [42] XIA S, ZHU Y, LIU MQ, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020.<https://doi.org/10.1038/s41423-020-0374-2>.
- [43] ZHANG LL, LIN DZ, SUN XYY, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors[J]. *Science*, 2020, 368(6489):409-412.
- [44] CHIEN M, ANDERSON TK, JOCKUSCH S, et al. Nucleotide analogues as inhibitors of SARS-CoV-2 polymerase[J]. *BioRxiv*, 2020.<https://doi.org/10.1101/2020.03.18.997585>.
- [45] LIN L, LU LF, CAO W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection--a review of immune changes in patients with viral pneumonia[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1):727-732.

(编辑 卓选鹏)