

DOI:10.12405//j.issn.2097-1486.2022.01.006

新冠病毒肺炎疫情后 治疗病毒性疾病药物研发趋势与策略

杜冠华^{1,2*}, 宋俊科², 杜立达³, 张雯², 秦雪梅¹

1. 山西大学 生物医药与大健康研究院, 山西 太原 030006

2. 中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所, 北京 100050

3. Department of Surgery, University of Toronto, 多伦多 M5G 2C4

摘要:人类认识病毒性疾病历史甚久,明确的文字记载也有近2000年时间。几千年来,中医学在文献中记载了病毒性疾病,基于防治经验积累形成治疗传染性疾病的专著,描述了病毒及其感染疾病的特征,积累了有效的防治方法,发现了有效的治疗药物,创建了早期的疫苗接种预防策略;几千年来,西方医学也有大量关于病毒性疾病传播导致人口大量减少的记载。人类认识病毒的物质状态和生物特性大约有100年历史,由此产生的疫苗,有效控制了数种病毒性疾病的传播,甚至消灭了天花。人类明确病毒的基本结构才有半个多世纪,以抑制病毒复制为目的的抗病毒药物研究开始兴起,发现了数十个抗病毒药物,形成了基于靶点的抗病毒药物研发模式,引导过去几十年全球药物研发的方向。然而,已有病毒性疾病多数尚未消灭,新发病毒性疾病不断出现,疫苗的缺乏和滞后使防控措施局限;仅仅针对病毒复制研发的药品数量和治疗效果都有限。从策略上分析,清除体内病毒,阻断病毒感染,抑制病毒致病,控制疾病发展,促进病体修复的药品依然缺乏,将成为防治病毒性疾病药品研发的新趋势。

关键词:病毒;病毒性疾病;抗病毒药物;防治病毒性疾病药品

中图分类号:R978

文献标志码:A

文章编号:2097-1486(2022)01-0055-16

Trends and strategies of drug discovery for the treatment of viral diseases after the outbreak of COVID-19

DU Guanhua^{1,2}, SONG Junke², DU Lida³, ZHANG WEN², QIN Xuemei¹

1. Institute of Biomedicine and Health, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of

Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

3. Department of Surgery, University of Toronto, Toronto M5G 2C4, Canada

Abstract: Humans have experienced a long history to know the viral diseases with a clear written record for nearly 2000 years. For thousands of years, viral diseases have been recorded in the literature of traditional Chinese medicine. And monographs on the treatment of infectious diseases have been formed based on the prevention and treatment experience, describing the characteristics of viruses and their infectious diseases. Traditional Chinese medicine has accumulated effective prevention methods and discovered effective therapeutic drugs, creating an early vaccination prevention strategy. For thousands of years, Western medicine also has abundant records of the spread of viral diseases leading to massive population reductions. Humans have known the physical state and biological characteristics of viruses for about 100 years. The resulting vaccines have effectively controlled the spread of several viral diseases and even eliminated smallpox. It has

* 通信作者

基金项目:国家自然科学基金(82141204)

收稿日期:2022-04-16;修回日期:2022-06-17

only been more than half a century that the basic structure of viruses has been clarified by humans. During this period, research on antiviral drugs for the purpose of inhibiting virus replication began to rise, and dozens of antiviral drugs were discovered. As a result, a target-based antiviral drug research and development model has been formed, which has guided the direction of global drug research and development in the past few decades. However, most of the existing viral diseases have not been eliminated, and new viral diseases continue to emerge. The lack of related vaccines or the lag in research and development limit the prevention and control of related epidemics. The number of drugs developed against viral replication is small, and their therapeutic effects are limited. From a strategic analysis, there is still a lack of drugs to eliminate viruses in the body, block virus infection, inhibit virus pathogenesis, control disease development, and promote disease body repair, which will become a new trend in the research and development of drugs for the prevention and treatment of viral diseases.

Key words: virus; viral diseases; antiviral drugs; drugs for the prevention and treatment of viral diseases

新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2, 简称新冠病毒)以及新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19, 简称新冠肺炎)的全球大流行,影响着每个人生活,使人们对病毒有了更深的认识和理解。面对病毒性疾病,我们如何通过科技的手段,研发出有效的药物,控制疫情传播,抑制病情发展,治疗感染病人,是一个重要的紧迫的历史性课题。

1 对病毒的认识

病毒是目前发现的最小的微生物,病毒感染人后产生的疾病称为病毒性疾病。早在2000年前(公元25—55年),东汉光武年间,就有记载士兵于南阳感染了一种名为“虏疮”的疾病,这是对天花病毒感染病例最早的纪录,也是对病毒病最早的记录^[1]。此后,我国多次发生病毒性疾病,在疾病防治过程中也形成了有特色的中医药治疗瘟疫疾病的医学理论。

人们认识病毒,起始于十九世纪。十九世纪九十年代,俄罗斯科学家德米特里·伊凡诺夫斯基(Dmitri Ivanovsky)证明了感染烟草花叶病的物质比细菌还小^[2]。此后荷兰植物学家马丁努斯·威廉·拜耶林克(Martinus Willem Beijerinck)证明这种病原只有在活细胞内才能复制生存,所以就命名为病毒(virus)^[3]。几乎同时,德国学者弗里德里希·勒夫勒(Friedrich Loeffler)和保罗·弗罗施(Paul Frosch)分离出第一种人畜共患的传染病口蹄疫的病毒^[4]。此后,越来越多的病毒被报道。

1935年,经过实验认为,病毒的本质就是蛋白质。同期,英国学者证明病毒含有当时认为核酸中才含有的磷,认为病毒是一种核蛋白。1952年,才

证实了DNA是病毒的遗传物质。此后关于病毒研究取得系列突破。1949年,约翰·富兰克林·恩德斯(John Franklin Enders)利用单层细胞培养繁殖脊髓灰质炎病毒取得成功。1953年,乔纳斯·索尔克(Jonas Salk)研发了脊髓灰质病毒减毒活疫苗^[5]。

1953年,DNA双螺旋结构理论奠定了分子病毒学研究基础,基本认识了病毒基因组的结构和功能和表达调控机制;病毒蛋白质结构、功能以及合成的方式;病毒的感染、繁殖和致病机理。

病毒是结构最简单、形态最微小的微生物。一个完整的病毒称为病毒体,由核心和衣壳构成的核衣壳是其基本结构。病毒没有生命过程所需的必须元件,根据是否具有包膜分为包膜病毒和裸露病毒;根据核酸状态分为七类:双链DNA病毒、单链DNA病毒、双链RNA病毒、单正链RNA病毒、单负链RNA病毒、单链RNA反转录病毒、双链DNA反转录病毒。

新冠病毒属于具有包膜的单正链RNA病毒^[6]。其外由膜蛋白(M)、包膜蛋白(E)和刺突蛋白(S)附着的磷脂双分子层构成,其内是核衣壳蛋白(N)包裹遗传物质RNA组成的核衣壳,核衣壳蛋白能够保护RNA不被宿主破坏。

人类发现病毒的时间并不长,认识病毒的结构和本质还不到100年时间。但在发现病毒之前,西方就等多次爆发病毒性传染病,每次都导致众多人员死亡,人口大幅减少。就在认识了病毒以后的时间里,也发现了一系列重要的致病性病毒。1884年,发现了狂犬病病毒(rabies virus, RV),并研发了狂犬病疫苗^[7]。1908年,发现脊髓灰质炎病毒,后来又研发了脊髓灰质炎疫苗^[8]。1933年,发现流行性感病毒,简称流感病毒^[9]。1937年,发现黄热

病病毒^[10]。1943年,发现天花病毒,该病毒已于1980年在全球消灭^[11]。这是人类抗击病毒的巨大胜利,这一伟大成就依赖于疫苗的应用和全球的合作。近年来又发现了系列新的致病病毒,如严重急性呼吸系统综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)病毒,中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)病毒,还有目前正流行的新冠病毒^[12]。

可以看出,病毒是自然界存在的微生物,有些可以感染人类,导致人类机体受到损伤,形成病毒性疾病,严重危害人民生命健康。

2 抗病毒药物研发与病毒性疾病治疗

2.1 古代对病毒性疾病的认识和防控

人类认识病毒虽然仅有100多年的历史,认识病毒结构也只有不到一个世纪,但对病毒性疾病的认识历史却是非常悠久。中国传统医学早在2000多年以前就认识到了病毒性疾病特点和发病的规律,并在实践中进行了药物治疗的研究,积累了丰富的经验,在我国病毒性疾病流行时发挥治疗作用,并形成了治疗瘟疫的医药学体系。

同样,在西方历史上,对病毒性疾病的记载也有悠久的历史,而且多次病毒性疾病的流行,都导致了重大的灾难^[13]。在近代医学发展过程中,由于认识到了病毒的本质,病毒性疾病的防控有了进步,在治疗药物研发方面也有了突破性的进展。

病毒性疾病的防治有其特殊规律。由于病毒性疾病具有传染性,预防传染就成为重要的措施。除了物理隔离和环境消杀的方法之外,预防传染的有效办法就是使用疫苗。疫苗可以预防疾病,在中国古代就已经认识,中华民族的先祖们很早就把握了病毒传染的特点和致病规律,并采用“鼻苗法”等方法预防天花^[14]。鼻苗法就是用天花患者痘痂制备成干粉,通过鼻腔少量吸入,引起正常人的轻度感染,从而免于严重或致命的感染,这就是人痘。这种方法也传到西方并得到应用,直到18世纪,英国人爱德华·詹纳(Edward Jenner)发现了牛痘疫苗,才替代了人痘的方法^[15]。现在围绕病毒性疾病的预防,人们仍然寄希望于疫苗。但是,事实证明,并不是所有病毒都可以获得终生免疫的疫苗,人类与病毒的斗争还要持续下去。

物理隔离和环境消杀的方法是阻止病毒传播的有效措施,疫苗是预防病毒感染后导致疾病的重要措施,但是在没有疫苗或疫苗效果不理想时,一旦感

染了病毒,就可以导致病毒性疾病,而对于病毒性疾病,药物治疗就成了必须的选择。

2.2 古代对于病毒性疾病的治疗

对于治疗病毒感染性疾病,中国传统医学积累的丰富药物治疗经验,需要我们进一步开发和利用,特别是随着对病毒的认识不断深入,对药物的认识也应该更深入,传统医学也应该随着科学认识的变化不断进步。在传统用药基础上,根据对病毒研究和认识的不断深入,进一步研究中药作用的规律和特点,在防治新型病毒性疾病中一定能够发挥重要的作用。明代名医吴有性(字又可,1572~1672年间),也是著名的传染病学家,在面对新型传染病传播时就曾指出“守古法不合今病,以今病简古书原无明论……”,提倡不断更新知识和认识,根据对疾病的认识进行治疗方法的探索,达到更好的治疗效果^[16]。

西方医学基于对病毒的认识,在认识病毒的同时认识到了疫苗的作用并进行疫苗研发,达到预防的目的,同时也投入大量资源研发治疗病毒性疾病的药物。经过近一个世纪药物研发的积累,研发了一批能够有效抑制病毒在体内复制的药物,称之为抗病毒药。

2.3 现代抗病毒药物研发现状

治疗病毒性感染性疾病,现代医药学家针对病毒致病过程的认识,开始了以消灭病毒为目标的抗病毒药物研究,其研究的策略是消灭导致疾病的源头,即病毒。这是有效的办法,引领了半个多世纪的世界药物研究方向。但是,从治疗疾病的目的来看,单纯的抗病毒药物对于治疗病毒性感染性疾病从战略上依然是非常片面的。

经过半个多世纪的努力,在抗病毒药物研究方面取得了巨大成就,到目前为止,全球研发成功的抗病毒药物已有70多种,其作用机制主要是围绕着病毒复制过程的不同靶点设计的。

自1963年第一种抗病毒药物碘昔(idoxuridine)获得批准以来^[17],目前临床应用的抗病毒药物可分为10多类,主要用于治疗9种人类病毒性疾病。即艾滋病毒(human immunodeficiency virus, HIV),乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV),疱疹病毒(herpes virus, HV),流感病毒(influenza virus, IV),人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV),水痘一带状疱疹病毒(varicella-zoster virus),呼吸道合胞病毒(Respiratory syncytial virus,

RSV)以及人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)。由此可见,现有药物能够治疗的病毒性疫病还是非常有限的。

从药物的作用机制分析,目前临床应用的抗病毒药物主要作用于病毒复制相关靶点,主要包括以下类型:

逆转录酶抑制剂,又分为核苷类(NRTIs),如齐多夫定、去羟肌苷、司他夫定等^[18-20];非核苷类(NNRTIs)如奈韦拉平、利匹韦林等^[21-22];蛋白酶抑制剂,如沙奎那韦等^[23];整合酶抑制剂,如拉替拉韦、埃替拉韦、多替拉韦^[24];入胞抑制剂,如帕利珠单抗、免疫球蛋白等。

还有一大类药物是核苷类衍生物,是改构的病毒复制原料。这些原料可以在病毒复制过程中整合到病毒中,使新复制的病毒失去功能,如碘苷,核苷类似物(阿糖腺苷、恩替卡韦、替比夫定),焦磷酸盐类似物(膦甲酸钠),无环鸟苷类似物(阿普洛韦,更昔洛韦等),无环核苷磷酸酯类似物(西多富韦、阿德福韦酯)。此外,还有一些药物能够通过选择性抑制某种病毒代谢酶发挥治疗作用,流感病毒的神经氨酸酶抑制剂,如扎那米韦、奥司他韦、金刚烷胺、利巴韦林等。

从现代抗病毒药物的发展和应用,到对病毒性疾病的认识,我们可以认为,除了病毒自身的特点之外,病毒引起的疾病具有其特殊性,一是新病毒出现难以预测,一些新的病毒性疾病会不断出现;二是病毒性疾病的病理表现有其特殊性,不同病毒引起的疾病不同;三是现有药物作用的局限性,主要集中在抑制病毒在宿主体内的复制过程,既不能杀灭已经存在的病毒,也不能治疗病毒引起的疾病;四是现有药物研发策略为通过抑制某一靶点发挥作用,而病毒是会发生变异的,当靶点发生变异,药物效果就会减弱,而且通过单靶点抑制病毒的作用也是有限的;五是研发策略重病毒轻疾病,导致治疗效果具有局限性。

3 新冠病毒肺炎流行期间抗病毒药物研发现状

2020年以来,由新冠病毒 SARS-CoV-2 引起的新冠病毒肺炎,世界卫生组织命名为 COVID-19,开始在全球流行。在 COVID-19 传播以后,全世界就开始了针对新冠病毒的疫苗研究和治疗药物研究。经过艰苦努力,全球多家疫苗研发成功,一些新技术得到充分应用。我国的疫苗研发同时取得成功,并

迅速应用到广大民众。在研究疫苗的同时,药物研究也受到极大关注,仅 2020 年全球正式登记的临床药物研究就达到 2000 多项^[25],人们期盼着防治 COVID-19 的药物出现。特别是经过大规模人群注射疫苗以后,仅证明疫苗可以减少感染新冠病毒后的重病率和死亡率,而没有达到完全控制新冠病毒感染的目标,这种情况的出现,对药物研究提出了新的要求。

到 2022 年 3 月底,全球已有数种针对 COVID-19 的药物得到不同国家批准上市^[26-27],其中包括中国批准了 3 种中药制剂和一种国外批准的药物进口。疫情期间,防治新冠病毒肺炎的药物研发主要表现在以下特点。

3.1 基础研究进展迅速,促进药物研发

围绕新冠病毒感染疾病,全球具有研究能力的实验室多数都开展了病毒研究和相关防控措施的研究,大量新技术新方法得到应用,为防控疫情传播和药物研究奠定了良好基础。由于病毒研究需要特殊的防护条件,一些不具备病毒实验条件的实验室也采用多种技术方法,开展了大量的机制方面的研究。

新冠病毒相关靶点研究奠定药物发现基础。病毒基因和靶点相关研究进展迅速,新冠病毒出现后,很短时间就确定了病毒的基因,并报道了与病毒复制相关的新靶点 3CLpro,成为研究新冠病毒药物的热点^[28]。同时通过信息学等技术方法,系统评价了不同新冠病毒复制相关的药物靶点,包括已知并成药的靶点和尚没有药物的靶点,这些靶点有些是各种病毒共有的靶点,有些是新冠病毒所特有的(见表 1)。

新冠病毒感染者病理研究有进展。在疫情期间,围绕受感染患者的病理变化进行了多项研究,证明了新冠病毒引起的疾病不仅仅是肺炎,而且累及全身多器官,尤其是因新冠病毒感染死亡患者的解剖学研究,进一步展示了病理变化的特点,为药物治疗提供了重要信息^[48]。

基于计算机虚拟筛选和理性设计的研究广泛开展。由于计算机技术的迅速发展和长期积累,在新冠病毒感染疾病出现以后,科学家就开始了紧张的计算机药物筛选工作,从靶点与化合物分子的对接,到 AI 技术的应用,发现了大批理论上能够与某些靶点结合的化合物,为防治 COVID-19 提供了大量化合物与病毒靶点相互作用的信息,为药物研究提供了可供参考的数据^[49-50]。

基于病毒的药物筛选受到重视。采用病毒培养或细胞感染病毒的方法,开展抗病毒药物筛选是有

表1 新冠病毒相关药物研发靶点

Table 1 Novel Coronavirus-related drug development targets

分类	靶点
结构蛋白 (structure proteins, SPs)	刺突糖蛋白(spike (S) glycoprotein) ^[29] 包膜蛋白(envelope (E) protein) ^[30] 膜蛋白(membrane (M) protein) ^[31] 核衣壳蛋白(nucleocapsid (N) protein) ^[32]
非结构蛋白 (non-structural proteins, NSPs)	3C样蛋白酶(3C-like protease, 3CLpro) ^[33] 木瓜样蛋白酶(papain-like protease, PLpro) ^[34] RNA依赖性RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) ^[35] RNA解旋酶(RNA helicase) ^[36] 鸟嘌呤-N7甲基转移酶(guanine-N7 methyltransferase) ^[37] 鸟苷酸内切酶(uridylate-specific endoribonuclease) ^[38] 2'-O-甲基转移酶(2'-O-methyl transferase) ^[39]
宿主靶点 (host targets)	血管紧张素转换酶2受体(angiotensin-converting enzyme II receptor, ACE2) ^[40] 跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane serine protease 2, TMPRSS2) ^[41] 弗林蛋白酶(furin) ^[42] 组织蛋白酶L(cathepsin L) ^[43] AP2-关联的蛋白激酶1(AP2-associated protein kinase 1, AAK1) ^[44] 细胞周期蛋白G相关激酶(cyclin G-associated kinase, GAK) ^[45] 磷酸肌醇3-磷酸5-激酶 (phosphatidylinositol-3-phosphate/phosphatidylinositol 5-kinase, PIKfyve) ^[46] 双孔通道(two-pore channel, TPC2) ^[47]

效的途径,在国内具备病毒实验条件并获得新冠病毒的实验室多数进行了药物筛选工作,发现了一批能够在分子水平和细胞水平抑制病毒复制,保护细胞的药物和化合物,奠定了后续研究的基础^[51]。

实验动物模型建立。由于新冠病毒的特殊性,并不是所有的动物都能够在感染病毒后出现与人类感染病毒后一致的疾病,因此,建立新冠病毒感染的动物模型就成为药物研究的迫切需求。实验动物研究人员通过艰苦探索,建立了新冠病毒感染的小动物(小鼠)和大动物(猴)的 COVID-19 模型,为评价药物有效性提供了条件,解决了新药研发的关键问题^[52-53]。

3.2 临床研究受到重视,老药新用成为潮流

面对新的传染性疾疾病,医护人员同样也是面对新的问题,所有治疗都需要进行探索,医护人员根据自己的专业知识,采取适当的方法,在临床实践中进行探索。新冠肺炎疫情出现,医护人员同样需要探索治疗的措施,其中药物的应用就需要在已有知识的基础上,选择适当的药物进行治疗。

对于抗病毒药物,由于病毒是新的,并没有针对新冠病毒研发的有效药物,因此大批已经在临床上用于其他病毒性疾病的药物,受到人们的重视,开始在临床病人身上使用。这种研究模式通常称为老药

新用,在新冠病毒感染的疫情早期,老药新用成了备受关注的治疗药物的探索策略。

值得关注的是在新冠病毒感染疾病传播期间,这些药物的临床应用并不是盲目的,而是首先进入了临床的有效性研究,这种现象是临床应急应用药物的理智思考和科学探索。尽管这种临床观察组织方式还没有达到理想的状态,但毕竟是认识的进步。曾经在疫情期间进行临床评价的抗病毒药物有:核苷类抗病毒药物利巴韦林(ribavirin)^[54]、复合型蛋白酶抑制剂柯立芝(洛匹那韦/利托那韦)^[55]、通过激活体内2,5-寡聚腺苷酸合成酶(抗病毒蛋白)对多种病毒有效的阿比多尔(arbidol)^[56]、作用于流感病毒的神经氨酸酶抑制剂奥司他韦(oseltamivir)^[57]等,由此可见,新冠病毒确实具有其特殊性。这些药物的临床疗效观察在全世界都有研究,包括世界卫生组织(WHO)组织的 Solidarity 临床实验,就选择了羟氯喹和洛匹那韦(lopinavir)等药物^[58],遗憾的是,已经上市的抗病毒药物,竟然没有通过临床试验发现对新冠肺炎有效的药物。

除了抗病毒药物外,一些通过计算机筛选获得的其他药物,也被临床用于治疗新冠病毒感染,典型的例子是抗疟原虫的药物氯喹和羟氯喹,被大肆宣扬并用于 COVID-19 病人^[59]。这种情况,就是不考

虑这个已知药物不适合用于 COVID-19 的药理学特点,仅根据其抗新冠病毒的研究资料依据也不够充分。

当然,通过积极的临床探索,也为临床治疗提供了有益的证据,包括药物的对症治疗,多种药物组合的合理方案,中医药的治疗等,有效提高了临床治疗的效果。

3.3 抗病毒成为主要目标,候选药再定位进入临床研究

面对新发传染病,采用老药新用策略发现有效药物,在新发疾病传播时具有重要意义。老药新用的研究策略不仅用在老药的研究,在新冠病毒出现后,一些尚未上市的候选药物也受到广泛的重视,应用于抗新冠病毒感染的临床试验中。

从正在临床进行研究的药物中寻找抗病毒药物,和老药新用一样,可以有效节省大量的临床前研究时间和费用,特别是有些药物已经经过临床安全性观察,具有更多的科学数据的支撑。对于从候选药物中发现用于新发疾病的药物,同样需要有坚实的科学研究基础,包括有效性和安全性的研究,以及相关的作用机制的研究,以达到支持临床试验的效果。

在 COVID-19 流行期间,进入临床研究的候选药物很多,其中影响较大的如瑞德西韦(remdesivir)等^[60-62],一批正在进行其他病毒性疾病或其他疾病临床试验的药物,通过抗新冠病毒研究获得一定治疗效果后,也进入了 COVID-19 的临床试验研究。在候选药物中筛选抗新冠病毒药物,开展临床研究,可以认为是一条简捷的新药研发道路,可以减少更多的安全性和其他相关研究,可以快速发现新的药物。但是,这些药物的临床研究结果也不理想,这与新发的传染性治疗特点有关,很多临床试验由于患者入组困难等原因,无法获得最终的结果。另一方面,临时突击性的研究,其科学数据的积累和对药物药效及作用机制的认识也存在不足。

3.4 面对新发传染疾病,科学导向至关重要

尽管目前疫情依然存在,但经过两年的全世界防治 COVID-19 药物研发的积极探索,也为我们提供了值得借鉴的经验和教训。面对威胁人民健康的传染性疾病的持续干扰,我们更应该用理智的思考,探索科学的研究策略,积极进行药物研发方案的设计,高效推动防治药物的研发。

虽然突发传染病给人们造成突然袭击,作为应对疾病的药物应用和研究,更要充分利用现有的技

术方法,开展科学细致的研究,通过扎实的工作提升研发效率。对于老药新用,除了对症治疗的探索性选择外,更需要根据疾病的特点和已经认识的药物作用,科学选择合适的药物。在药物选择过程中,不仅要针对适应症或症状表现,同时还要考虑到患者总体病理变化特点,有效避免可能出现的不良反应。

对于进入临床研究的药物的选择,仍然需要由临床前研究数据和资料的支撑,尽管对临床前资料的评价可能因为审查人员的知识结构、经验积累和思维方法的不同会有一定偏差,但充分的科学数据,特别是能够预判临床效果的科学数据,还是必须要积累的。也就是说,新适应症的临床研究要有科学的依据。

抗新冠病毒药物研究更重要的环节是临床研究。目前我国的医院几乎都在饱和运行状态,能够掌握临床研究科学内涵,把握临床研究机能,了解临床研究要求的科研人员少,总体研究能力较弱,尤其是在应对新发传染性疾病的特殊环境下,保证临床研究质量就成了艰巨的任务。对药物的临床试验研究,从方案的设计,研究者选择,病情变化的把控,试验过程的规范化管理,数据的存储和处理等等复杂问题,到最终结果的判断,都需要严谨和科学的研究。

4 抗病毒药物与病毒性疾病治疗的局限性分析

长期以来,人们把病毒感染性疾病治疗完全寄托在抗病毒药物,而抗病毒药物的研发又集中在单靶点的作用,这一抗病毒药物研发的策略不仅成为抗病毒药物研发主流,而且也成为治疗病毒性疾病的指导思想。事实上,这种基于靶点抑制病毒复制为目标的抗病毒药物策略是片面的,甚至误导了抗病毒药物研发的方向,也误导了对病毒感染性疾病的治疗策略。

4.1 基于靶点的抗病毒药物作用的局限性

目前临床应用的抗病毒药物几乎全是作用于不同靶点药物,主要有以下类型:抑制病毒吸附和进入的药物,有抗艾滋病药物马拉韦罗(maraviroc)^[63]和恩夫韦地(enfuvirtide)^[64]。抑制病毒脱壳的药物,有抗甲型流感病毒的金刚烷胺(amantadine)与金刚乙胺(rimantadine)。抑制病毒基因表达的药物,有抗丙型肝炎药物波西匹韦(boceprevir)^[65]和西咪匹韦(simeprevir)^[66]等。抑制病毒基因组复制的聚合酶抑制剂,如分别用于抗疱疹病毒、HIV、HBV 以及

HCV的核苷和核苷酸类似物,还有抗HCV非核苷RNA聚合酶抑制剂。抑制病毒成熟的药物,如抑制HIV蛋白酶的沙奎那韦(saquinavir)^[23]和利托那韦(ritonavir)^[67]等,还有抑制病毒释放的神经氨酸酶抑制剂等。

到目前为止,全球上市的抗病毒药物有70余种,分析这些药物,具有以下特点:第一,靶向病毒生命过程的某一个环节,有明确的作用靶点,发挥抑制病毒的作用;第二,同一类型的药物具有特定的适应症,有特定的病毒选择性;第三,同一种病毒有多个不同环节的药物靶点,并有多种药物,如抗HIV的药物;第四,现有药物多数不能完全有效治愈病毒感染性疾病。这些特点也是人类抗病毒感染药物研发的巨大挑战。

目前抗病毒药物对于病毒性疾病的治疗发挥了积极作用,但同时也存在明显的局限性。首先,是针对致病病毒的局限性,目前药物治疗的病毒性疾病也只有流感病毒、疱疹病毒、艾滋病毒、肝炎病毒等少数几种病毒引起的相应疾病,缺乏广谱的抗病毒药物。其次,药物作用的局限性,由于这些药物具有高度的病毒选择性和靶点选择性,抑制病毒的作用有明显的局限性,甚至长期使用还会出现病毒的耐药性,影响治疗效果。

4.2 抗病毒药物治疗病毒感染性疾病作用局限性

病毒可以导致人类患病,危害人类的身体健康和生命安全,因此抗病毒药物是人类维护自身健康和生命安全的必然选择。根据抗病毒药物的应用特点,可以将目前的抗病毒药物分为外用抗病毒药物和体内抗病毒药物。

外用抗病毒药也就是我们通常使用的消毒剂,这些外用消毒剂可以有效消除环境中病毒的传播和致病能力,达到阻断病毒传播的目的。实际上,病毒在自然环境中是不会复制的,只有进入宿主体内,借助宿主细胞内的复制功能,实现病毒的复制,危害宿主细胞的功能和结构,导致宿主产生疾病。目前我们应用的这些体外消毒剂清除病毒传播和感染能力是可靠的,但是仍然有明显的不足,一是对环境的影响,第二是人体消毒的应用。在病毒性疾病传播的时期内,环境消毒需要大量的消毒剂。尽管目前的消毒剂能够有效控制病毒的传播,但有效、安全,环境友好而且经济的消毒剂依然是防控病毒传播的重大需求。对于病毒传播期间的特殊场合和高危人群,能够对环境消毒又能够对人体敏感部位,如口腔、鼻腔等易感部位进行病毒消杀,甚至可以体内使

用的病毒消杀剂,具有重要的价值和意义。

体内使用抗病毒药物的目的是治疗病毒感染性疾病。这些抗病毒药物研发的主要目的是清除体内的病毒,但是目前的抗病毒药物在治疗病毒性疾病方面,也具有明显的局限性。除前面讨论的对病毒的局限性外,对于病毒感染性疾病治疗的局限性更为突出,直接影响药物的应用和疾病的治疗。首先,目前这些药物都是针对病毒复制、传播或致病过程的靶点发挥干扰作用,对于已经感染的病毒和已经复制的病毒并没有清除或破坏的能力,因此有些感染病人虽然长期使用抗病毒药物,但体内依然携带病毒,治疗效果具有明显的局限性。其次,病毒感染引起的疾病有多种病理变化,包括细胞、组织、器官的功能性病变或结构性病变,而所述抗病毒药物对机体的病理变化过程没有影响,在使用抗病毒药物时,并不能达到理想的治疗效果。

4.3 病毒性疾病的 治疗药物的 药效评价

根据以上分析,由病毒感染引起的疾病,都是发生在感染病毒人体的病理变化,因此治疗病毒性疾病的药物应该具备的基本药理作用有三个方面。

第一,促进机体内病毒的清除。这是抗病毒药应具备的基本作用,病人使用药物以后,能够迅速使体内的病毒消失。根据病毒在体内复制和致病的过程,药物应该具有多方面的作用,才能够发挥更好的清除病毒的作用。从抑制病毒复制的方面看,可以选择多靶点干预病毒的复制过程,才能够达到更好的效果。这也是联合用药(复方制剂或鸡尾酒疗法)的基础,以达到尽可能抑制病毒复制的目的。而对于已经存在于体内的病毒的清除,目前还没有有效的药物,只能依赖机体的作用清除这些病毒。能够提高机体清除病毒能力的药物也是治疗病毒性疾病的重要需求。

第二,抑制病毒诱导疾病。病毒性疾病是由病毒诱导产生,这取决于病毒与宿主靶细胞接触后导致的宿主细胞的病变过程。药物如能够阻断病毒致病环节,就不会有疾病的发生,这是治疗病毒性疾病的重要靶点。但到目前为止,还没有这样的药物用于临床。

第三,治疗病毒性疾病。评价治疗病毒性疾病的药物的药效,除了评价病毒的存在情况外,更重要的是缓解病人的病情,促进机体的恢复。治疗病毒性疾病既与病毒引起疾病的过程有关,也与机体在感染过程中的病理变化有关。因此,这类药物应能够促进病变部位(组织或器官)修复,快速缓解病毒

引起机体病变出现的病理表现和症状。例如新冠病毒感染的患者,会出现发热,咳嗽,肺部病变。理想的药物不仅是能够促进患者病毒检测转阴,更重要的是解除症状,促进机体恢复健康。

病毒性疾病治疗药物的研发,应该从以上三个方面进行探索,评价在这些方面的药物作用,作为抗病毒性药物的主要药效学指标,研发更好的药物。

4.4 治疗病毒性疾病药物的基本要求

作为治疗病毒性疾病的药物,应具备的基本条件是治疗的有效性和使用的安全性。这类药物的基本条件包括多个方面:

(1)抑制病毒复制。这是控制病毒性疾病发展的重要条件,也是治疗的基本要求。

(2)拮抗病毒与宿主细胞的接触和致病。拮抗病毒致病过程,可以使感染者机体处于无病变状态。药物可以通过两个途径发挥作用,一是阻断病毒进入宿主细胞,这是控制疾病发生的重要环节;二是通过阻断病毒致病过程的关键环节,使病毒虽然存在,但不会引起疾病。这类药物具有重要临床价值,特别是对于无症状感染者,是非常迫切的需求。

(3)促进病毒清除。体内病毒的清除,可以通过药物的直接作用,即通过使药物与病毒直接接触使病毒被清除,例如中和抗体;或者通过间接途径,如提高感染病毒宿主的清除病毒的能力清除病毒,彻底解除导致疾病的根源。

(4)促进病变组织的恢复。这是针对疾病发挥的治疗作用,对于病毒性疾病,发病以后,病理的变化往往并不受病毒控制,病情在不断发展。药物应能够针对性的治疗疾病的变化,解除出现的症状,达到治愈的目的。

(5)安全性。对于药物而言,有效性是药物的基本属性,安全性是药物的相对条件。治疗病毒性疾病的药物在安全性方面的要求与其他药物一样要保证病人用药后能够受益,又有其特殊性。对于感染病毒的一般人员,特别是无症状感染者,虽然受到病毒侵袭的威胁,但鉴于这类人群多数为健康者,对药物的安全性要求也最高,决不能因为使用药物引起机体的伤害。而对于一些已经发病或病情较重的感染者,特别要注意药物不能有病变器官方面的损伤作用,以免使病情加重。对于药物引起的副作用或不良反应,对不同的病人有不同的要求,其目的达到最佳的治疗效果。

一个治疗病毒性疾病的药物,在符合第五条的

基础上能够符合其他部分条件,就可能成为有价值的临床药物。

5 治疗病毒性疾病药物研发的策略

研发治疗病毒性疾病的药物,要根据病毒性疾病的特点,研发不同使用目的或不同使用人群的药物。这些药物可以有多种类型,但目标都是为了有效控制疾病传播,减轻病理变化,保证人体健康。

人类对病毒的认识仅有一百多年的时间,而抗病毒药物的研发和应用的时间更短,可以认为,我们对病毒的了解和抗病毒药物的研究,还处于初级阶段,需要我们深入研究,以获得更充分的知识。在当前情况下,探讨治疗病毒性疾病药物的研发策略,对于防治病毒性疾病是重要的探索。

5.1 预防病毒感染的药物

预防病毒感染,最理想的药物是疫苗,所以疫苗的研发是防控病毒性疾病的重要武器。但是,疫苗的研发需要时间,而且由于病毒具有变异的特点,疫苗的作用也会受到影响,因此,研发预防病毒感染的药物也是重要的任务。

对于病毒流行期间,预防病毒感染的药物应该包括直接杀灭或清除病毒的物质,在保障对人的机体安全的前提下,体内外消杀病毒的药物具有重要的临床价值。

5.2 抑制病毒致病的药物

病毒是普遍存在的微生物,对于可以导致人类疾病的病毒,防控病毒致病就成为重要的措施。由于我们对病毒致病的机制尚不完全了解,药物的研发也就具有极大的局限性。

有研究证明,在同样病毒环境下,并不是所有的人都感染病毒。而在感染病毒的人中,更是有多数人员没有疾病发生。这种现象提示,人体具有防治病毒感染和抑制病毒致病的能力,认识这种能力,通过药物的调控,提升每个人抵抗病毒感染和致病的能力,就可以达到保证人类安全的目的。

根据目前的认识,研发能够控制病毒感染和致病的药物,主要调节宿主的机体状态和抗病能力,这不仅仅是机体免疫功能的问题,一些病毒结合的靶点的认识,也是药物研发的重要途径。例如新冠病毒与宿主的ACE2受体的结合,目前认为是SARS-CoV-2侵入宿主和致病的关键环节^[68-69],虽然目前还没有发现有效的药物,这类药物依然有必要进行研究,尤其是在作用机制方面的研究,是发现药物的基础。

5.3 促进清除体内病毒的药物

机体感染病毒以后,就成为病毒生存和增殖的环境,病毒通过大量复制而对机体产生危害。因此,对于感染病毒的人员,无论是否出现疾病的症状,清除体内的病毒是治疗病毒性疾病的基本要求。

清除机体内的病毒,主要依赖机体自身的抗病毒能力,激发和提升机体抗病毒能力是清除病毒最有效办法。但是,对于机体清除病毒的机制和条件,目前还没有充分的认识,简单地以免疫力来解释还不能满足对疾病过程的认识。

药物清除机体内病毒主要有三个途径,一是通过抑制病毒在体内的复制,有效减少体内病毒量,抑制病毒可能对机体产生的危害。目前研发的抗病毒药物,主要都是集中在这个方面,通过病毒复制相关的靶点发挥阻断病毒复制。这类药物在临床上已经应用多年,确实能够抑制病毒,最终多数可以实现清除机体内的病毒。二是药物针对性的促进机体对病毒清除能力,对感染的病毒进行清除。机体清除病毒实际上是病毒最终清除的途径,但这方面的药物仍在研究和探索中。目前使用的干扰素(interferon, IFN)就是通过提高机体清除病毒能力而发挥抗病毒的作用。但 IFN 类的药物虽然是广谱的抗病毒药物,但其治疗作用的效果和针对性还不能满足临床需要。三是直接清除病毒的药物,这类药物可以在体内与病毒直接结合,使病毒失去致病能力并能够促进病毒从体内清除。这类药物临床应用还非常有限,如中和抗体,就能够发挥这种作用。

促进体内清除病毒的药物是目前抗病毒药研发的主要方向,也是抗病毒药物研究发展的方向之一。但随着对病毒性疾病的深入认识,新型的治疗药物将会出现,并能够产生更好的治疗效果。

5.4 促进病毒感染致病机体恢复的药物

病毒的危害在于导致人的机体的病理状态,所有抗病毒的目的都是为了保护人的机体健康和治疗由于病毒引起的疾病。到目前为止,围绕病毒感染性疾病研发的药,主要还集中在抑制病毒复制等方面,而对于病毒性疾病的治疗药物,由于对病理机制认识的不足,还缺少更广泛的研究和开发。

病毒性疾病除了致病因素明确外,对于致病的机制和过程目前仍缺乏深入的认识,因此相关药物研发也存在着明显的不足。围绕病毒性疾病的病理过程研究特异性抑制病情发展,促进机体恢复的药物,也是治疗病毒性疾病的重要策略。

5.5 治疗病毒性疾病的综合效果评价

治疗病毒性疾病的药物具有其特殊性,判断药物的临床价值,主要根据药物在临床上发挥的治疗作用和用药的安全性进行综合评价。鉴于目前临床应用的小分子抗病毒药物作用的局限性,作用机制的单一性,致使现有药物的作用有较高选择性,治疗作用受到了明显的限制。面对新发病毒性疾病,寻找广谱抗病毒药物,多途径治疗疾病的药物是重要的研究方向。

从应用药物的角度分析,治疗病毒性疾病的药物可以根据病情发展过程选择合适的药物,以达到最佳的治疗效果。尤其是对于感染早期的药物,对于控制病毒传播和疾病发展具有重要价值,是应该重点研发的内容。

根据病毒性疾病的特点和治疗的需求,新药研发需要进行策略调整。重点研发综合性治疗的药物。如基于多靶点的广谱抗病毒药,应对新发病毒性疾病的治疗需要。研发作用病毒性不同感染过程的药物,提高临床用药的针对性和有效性。研发提升机体抗病毒能力的药物,抵抗病毒传播。新型药物的研发将为病毒性疾病的治疗提供物质基础。

6 基于病毒靶点的抗病毒药物研发

基于病毒靶点研发抗病毒药物是当前抗病毒药物研发的主流方向,也是当前临床应用的抗病毒药物的主要类型。面对新型病毒感染,基于病毒靶点的药物研发要突出重点。

6.1 靶点的发现与确证

到目前为止,科学家已经认识了病毒复制过程中的多个靶点,并围绕这些靶点进行了药物研究,取得积极进展,但仍然有两个方面需要关注。一是还没有成功研发出药物的已知靶点,需要进一步研究和确证。这类靶点还有一些,可以通过对靶点功能研究,确定靶点的成药性,通过现代技术方法获得可以作用于靶点的药物,通过评价药物作用的效果,特别是对病毒复制和病毒性疾病模型的治疗作用,开发作用于这些靶点的药物;也可以直接通过现代技术方法发现作用于靶点活性化合物,利用活性化合物,评价化合物和靶点的成药性。二是病毒复制过程尚未发现的靶点,可以采用现代分子生物学技术方法和计算机相关技术方法,探讨病毒治病过程中发挥作用的可能存在的靶点。新靶点的发现,不仅有利于研发新型药物,对于认识病毒致病机制也具

有重要作用。

可以认为,我们对于病毒的认识还很不全面,通过系统深入研究,有可能发现更多的适合于研发抗病毒药物的新靶点。通过基于新靶点的药物的发现,实现有效控制病毒传播和导致疾病的目标。

6.2 药物与靶点的相互作用

基于靶点发挥作用的药物,是通过药物与靶点相互作用,影响靶点功能而发挥抗病毒作用。在药物研发中需要考虑的是靶点的有效性和靶点的变异性。有些靶点在病毒感染致病过程中的作用并不是主要的,当应用药物阻断该靶点或该靶点参与的通路时,病毒可以通过不同方式形成代偿性旁路,导致药物不能发挥作用。另外就是病毒的变异导致药物作用的改变。我们知道病毒变异是普遍和常见的现象,如果这种变异发生在药物作用的靶点上,可能导致药物与靶点的相互作用发生变化,使药物作用减弱或丧失。

因此,开发作用于多靶点的药物或多药联合应用的药物对于治疗病毒性疾病具有重要意义。作用于多靶点的药物需要有靶点选择,要能够使药物作用的不同的靶点发挥出联合作用,产生更优的治疗效果。如果是以阻断病毒复制为目标,可以选择转录酶、蛋白酶、聚合酶等不同复制环节的关键,通过抑制这些酶活性,更彻底的抑制病毒复制,又能够避免耐药的产生,可以产生更好的效果。特别是选择作用范围更宽的药物靶点,包括抑制病毒进入细胞的靶点,抑制疾病发展的靶点等,使药物通过这些靶点发挥治疗病毒性疾病的协调作用,将成为药物研发的重要方向。

联合用药是一个复杂的药理学问题,既关系到多种药物与靶点的相互作用,也关系到不同药物与不同靶点之间的关系。如何选择不同作用靶点和机制的药物联合使用,需要进行病毒性疾病治疗靶点组学研究,探讨有效的靶点组合和药物组合。

6.3 药物的药效学评价

药物临床前药效学评价是非常重要的研究内容,也是关系到临床研究成败的基础。在新冠病毒肺炎出现以后,药物研究受到广泛重视,为此国家食品药品监督管理局新药审评中心2021年12月发布了《抗新冠病毒肺炎炎症药物非临床药效学研究评价技术指导原则(试行)》《抗新冠病毒化学药物非临床药效学研究评价技术指导原则(试行)》《抗新冠病毒中和抗体类药物非临床研究技术指导原则(试行)》,尽管这些原则不是在经过研发成功药物评价

经验积累基础上制定的,指导原则的题目也显示出对病毒性疾病治疗药物的局限性认识,但对抗新冠病毒感染疾病治疗药物的研究给出了政府的基本原则。

如何进行临床前药效学研究是需要不断探索的科学研究过程,无论是对于病毒还是病毒引起的疾病,我们都还认识的很有限,需要深入研究。药物研发是在对疾病认识的基础上进行的治疗探索,需要更复杂的条件和研究,才能够获得合理和科学的认识。

就目前的药物评价,在临床前研究阶段,应该在三个层面观察药物的作用,一是药物对病毒复制过程不同环节的作用,以确定药物的作用靶点和作用强度等;二是药物对细胞感染病毒的影响,评价药物对细胞的保护作用 and 细胞内病毒复制的影响;三是建立感染病毒的动物模型,通过动物模型评价药物作用。除此之外,药物临床前研究内容还有很多,需要进行综合评价。特别需要注意的是不同作用机制的药物评价方法也不同,选择合适的评价方法,才能够获得准确的结果。

6.4 安全性与有效性

治疗病毒性疾病药物的有效性和安全的关系前已讨论,但在安全性评价过程中,除了需要符合一般药物安全性研究的要求外,特别需要关注的是感染病毒人员的病情的特殊性和药物作用的安全性,特别是病毒性疾病对肝功能、肾功能的影响,都会影响到药物安全性。而对于控制病毒致病环节的药物,由于使用药物的多为健康人员,对药物的安全性要求就更高,特别是精神神经系统、生殖系统、免疫系统的影响,需要特别关注。

7 基于宿主功能的抗病毒药物研发

前已述及,人体自身具有抵抗病毒感染能力,这种能力包括抑制病毒侵袭、阻止病毒引起疾病、控制疾病发展等不同层面。

7.1 提高人体抗病毒能力的药物

对于抵抗病毒感染的能力,目前一般认为是机体免疫力。实际上对于机体抗病毒能力的认识还是非常有限的,即便是归结到机体免疫力,而对于这种免疫力的认识也是非常局限的。这也就是药物研发的难点所在。

目前经常使用的干扰素可以认为是广谱抗病毒药物,是通过提高宿主抗感染能力发挥抗病毒作用^[70]。但是,干扰素的作用却并非对所有病毒都可

以产生理想的效果,其作用原理以及作用的特点仍需要研究。

有人提出广谱免疫调节剂或抗病毒免疫激活剂的概念,希望研发能够激发机体先天抗病毒能力,在病毒传播期间给予药物,通过提高机体抗病毒能力达到防控病毒性疾病效果。这种探索是有意义的,也是可行的途径。

7.2 提高人体自身清除病毒能力的药物

病毒性疾病多数是自限性疾病,多数情况下,病毒在人体内最终会消失(除致死性疾病外),进入人体内的病毒最终是被机体清除的。可以认为,人的机体具有清除病毒的能力,但这种能力并不是在病毒感染时都能够发挥出来。如果通过药物的作用,提高人机体内清除病毒的能力,清除体内的病毒,病毒性疾病就可以有效控制并及时治疗了。

对于作用机制尚不明确的药物研发,需要相关基础研究和密切细致的观察,尤其是临床经验的积累,具有重要的指导意义。通过科学实验和合理的实验方法,可以寻找提高人体清除病毒能力的药物,而药物的研究也有利于深入认识病毒性疾病的发生发展过程。

7.3 抑制病毒致病及促进损伤机体修复的药物

到目前为止,临床上还没有明确能够抑制病毒致病的药物,这类药物的研发具有极大的难度,因为病毒的致病机制是复杂的,目前认识还非常有限,而且不同病毒的致病机制也不尽相同,这为药物研发增加了难度。从治疗策略上,中药的治疗原则和组方原则具有积极的意义,围绕患病过程研发药物,阻断疾病的发展是有可能的。例如新冠病毒引起的疾病,最初认为是肺炎,但经过大量病人的观察,可能引起的疾病是多方面的,肺炎仅仅是一种表现。在病理认识上,曾认为新冠病毒感染在临床上可发展为高炎症应答(Hyperinflammatory Response, HIR)所导致的重症肺炎^[71-72]。这种重症肺炎与其他因素引起的肺炎是不是存在差异,也为治疗药物的有效性研究提出新的要求。阻断致病过程,抑制病情发展,对于治疗是重要的。

病毒损伤机体后,受损伤的组织器官修复是治疗的最后环节,也是病人恢复健康的重要阶段。这类药物可以是共性的药物,任何能够促进机体修复的药物都可以使用。但对于病毒性疾病,还要考虑病毒致病的特点,特殊病毒引起的疾病,可能需要具有选择性的药物进行治疗。这类药物研发的领域更为宽阔。

8 病毒感染性疾病治疗药物研发与新技术应用

以上从多个方面探讨了治疗病毒感染性疾病药物研发的策略和基础,探讨了新药研发的优势和不足,分析了新药研发的条件和需求。可以看出,我们目前研发病毒感染性疾病的治疗药物既有明显的优势,也有明显的不足。在实际工作中,应用现有技术方法,通过创新型研究,获得有效的治疗药物。

8.1 应用信息学技术和 AI 技术,设计新型药物

近年来,信息技术发展迅速,人工智能(AI)技术也在药物研究领域开始应用,面对病毒感染性疾病,可以应用信息学技术,整合两个方面的信息和数据,开展药物设计,形成研发的目标^[73]。

一是现代科学研究获得的各种数据,包括病毒和宿主相关的靶点数据、临床病例数据、临床应用药物数据、化合物相关数据等,利用计算机现有的分析和计算功能,将这些相关数据应用于药物的设计,寻找符合研发策略的物质进行开发。利用现代科研的大量数据,设计能够发挥特殊作用的大分子药物将会有更独特的优势,这类药物可能具有更高的选择性,可以表现出更显著的特异性。尽管目前还有很多没有认识的内容,包括靶点或机制,也可以通过AI技术进行靶点结构以及功能的预测,提高药物前期设计的成功率。

二是历史积累的文献资料和相关数据,通过信息学技术对这些数据进行分析,从中发现有治疗病毒性疾病的药物相关信息,在信息分析的基础上,结合现代研究结果,发现或形成新的开发药物的目标。比如通过方剂规律探索多靶点治疗药物的设计方案,形成新的治疗药物;或通过对临床用药的信息的分析和比对,发现具有特定作用的物质或成分,奠定新药研发基础。

8.2 物质制备与评价

现代化学技术发展迅速,对于小分子药物,在设计的基础上,可以通过先进的化学合成的方法,如组合化学方法、固相合成方法、生物合成方法等等,获得研发需要的物质。

药物研发在物质基础方面还涉及更广泛的领域,包括手性技术、晶型技术、材料科学、纳米技术等等,合理应用这些技术,发挥各种技术的优势和特点,就可以获得优质的药物,提高研发的效率。

药物治疗病毒性肺炎的疗效评价是至关重要的过程,前面已经进行了比较系统的论述。但在实际

工作中,根据药物设计的总体要求,根据物质制备过程的特点,选择合理的实验方法,配合物质基础研究的不同环节,进行有效性评价。非临床评价在新药研发过程中具有重要的意义,虽然其目标是预测物质的临床效果,提高临床研究的成功率,而同时还要对病毒性疾病的发生发展过程进行研究,对药物治疗的理论进行研究,才能够推动新药的研发。

药物治疗作用的评价技术方法近年来发展迅速,分子生物学技术、各种组学技术、成像技术等,都得到了广泛应用。但是,对于病毒感染性疾病治疗药物的评价,特别重要的是病毒操作环境条件,也为药物研发提出更高要求。

8.3 临床研究

新药研发最终的成败取决于临床研究的结果,临床研究的水平和质量也决定了药物疗效评价的可靠性。

新药的临床研究是一个非常复杂的过程,临床研究方案设计的合理性,试验过程的规范性,数据处理的科学性,都影响药物作用的评价。我国在临床研究方面还缺乏经验,研究能力也有待提高,但对新药临床结果的要求却在不断提高,使新药研究难度不断增加。

临床研究影响因素很多,研究的方法也有很多,如常用的随机、双盲、安慰剂对照的多中心实验,一般认为是目前新药临床研究中比较合理和科学的方法。此外还有很多的方法可以采用,如前瞻性、随机、开放标签、盲终点实验、真实世界实验等等。在众多的实验方法中,只要条件允许,采用相对严格,过程更严谨的方法对于评价药物是至关重要的。

特别是对病毒性疾病治疗药物的临床研究,干扰因素更加复杂,获得高质量的研究数据和可靠的研究结果,需要从多方面加强研究和管理,达到准确评价的目标。

9 展望

一场尚未结束的新冠病毒肺炎疫情影响了全世界,在全球各种模式防控新冠病毒,抗击 COVID-19 疫情过程中,药物研究始终受到广泛的关注。尽管到目前为止,还没有理想的药物出现,但大量研究积累的经验教训,为我们研发新型药物提供了可供参考的信息。同时,也可以让我们冷静理智地思考新药研发的策略、科学和技术问题,将会促进我们研发新型抗病毒和治疗病毒性疾病的药物。

围绕至今仍然威胁人民安全的新型冠状病毒肺

炎疫情,药物研发仍在积极进行,但是合理的策略和科学的研究支撑以及研究的方式仍需要在实践中完善。由于该病毒的强传播性,准确把握病毒特点,从药物的角度探索防控需要进行治疗管理,从科学严谨的态度和方案开展相关药物研究,开发出作用于不同阶段、不同人群的有效安全的药物,是我们面临的艰巨的任务,相信经过医药科技和各界人员的共同努力,特别是在我国科学防控政策指导下,一定能够战胜疫情,并取得多方面的收获。

参考文献:

- [1] 李经纬. 记载天花最早文献的辨证[J]. 广东医学(祖国医学版), 1964, (2): 35-38. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.1964.02.015.
- [2] LUSTIG A, LEVINE AJ. One hundred years of virology [J]. *J Virol*, 1992, 66(8): 4629-4631. DOI: 10.1128/JVI.66.8.4629-4631.1992.
- [3] BOS L. 100 years of virology: from vitalism via molecular biology to genetic engineering [J]. *Trends Microbiol*, 2000, 8(2): 82-87. DOI: 10.1016/s0966-842x(99)01678-9.
- [4] WITZ J. A reappraisal of the contribution of Friedrich Loeffler to the development of the modern concept of virus [J]. *Arch Virol*, 1998, 143(11): 2261-2263. DOI: 10.1007/s007050050458.
- [5] LOSEY L, OGDEN E, BISLAT F, et al. The CORE Group Polio Project: An Overview of Its History and Its Contributions to the Global Polio Eradication Initiative [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2019, 101(4_Suppl): 4-14. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0916.
- [6] HADI J, DUNOWSKA M, WU S, et al. Control Measures for SARS-CoV-2: A Review on Light-Based Inactivation of Single-Stranded RNA Viruses [J]. *Pathogens*, 2020, 9(9): 737. DOI: 10.3390/pathogens9090737.
- [7] WIKTOR T. Virus Vaccines and Therapeutic Approaches [M]. Rhabdoviruses. CRC Press, 2018: 99-112.
- [8] EGGERS HJ. Milestones in early poliomyelitis research (1840 to 1949) [J]. *J Virol*, 1999, 73(6): 4533-4535. DOI: 10.1128/JVI.73.6.4533-4535.1999.
- [9] WOZNIAK-KOSEK A, KEMPINSKA-MIROSLAWSKA B, HOSER G. Detection of the influenza virus yesterday and now [J]. *Acta Biochim Pol*, 2014, 61(3): 465-470. DOI: 10.18388/abp.2014_1865.
- [10] SOPER FL. The Newer Epidemiology of Yellow Fever [J]. *Am J Public Health Nations Health*, 1937, 27(1): 1-14. DOI: 10.2105/ajph.27.1.1.

- [11] SIMMONS BJ, FALTO-AIZPURUA LA, GRIFFITH RD, *et al.* Smallpox: 12,000 years from plagues to eradication; a dermatologic ailment shaping the face of society [J]. *JAMA Dermatol*, 2015, 151(5): 521. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.4812.
- [12] LIU J, XIE W, WANG Y, *et al.* A comparative overview of COVID-19, MERS and SARS: Review article [J]. *Int J Surg*, 2020, 81: 1-8. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.07.032.
- [13] 薛永磊. 极简人类瘟疫史[J]. 中国海关, 2020, (02): 34-37.
- [14] 高明明. 中国古代消毒与防疫方法简述[J]. 安徽中医学院学报, 1995, (03): 8-9.
- [15] MORGAN AJ, PARKER S. Translational mini-review series on vaccines: The Edward Jenner Museum and the history of vaccination [J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 147(3): 389-394. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03304.x.
- [16] 刘宁. 试论吴有性《温疫论》在温病学中的贡献[J]. 北京中医, 1996, (1): 48-49.
- [17] BURNS RP. A Double-Blind Study of Idu in Human Herpes Simplex Keratitis [J]. *Arch Ophthalmol*, 1963, 70(3): 381-384. DOI: 10.1001/archophth.1963.00960050383020.
- [18] DE CLERCQ E. The nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors in the treatment of HIV infections (AIDS) [J]. *Adv Pharmacol*, 2013, 67: 317-358. DOI: 10.1016/B978-0-12-405880-4.00009-3.
- [19] BHANA N, ORMROD D, PERRY CM, *et al.* Zidovudine: a review of its use in the management of vertically-acquired pediatric HIV infection [J]. *Paediatr Drugs*, 2002, 4(8): 515-553. DOI: 10.2165/00128072-200204080-00004.
- [20] LEA AP, FAULDS D. Stavudine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical potential in HIV infection [J]. *Drugs*, 1996, 51(5): 846-864. DOI: 10.2165/00003495-199651050-00009.
- [21] DE BETHUNE MP. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection; a review of the last 20 years (1989-2009) [J]. *Antiviral Res*, 2010, 85(1): 75-90. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.09.008.
- [22] BARDSLEY-ELLIOT A, PERRY CM. Nevirapine: a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection [J]. *Paediatr Drugs*, 2000, 2(5): 373-407. DOI: 10.2165/00128072-200002050-00005.
- [23] KITCHEN VS, SKINNER C, ARIYOSHI K, *et al.* Safety and activity of saquinavir in HIV infection [J]. *Lancet*, 1995, 345(8955): 952-955. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90699-1.
- [24] SERRAO E, ODDE S, RAMKUMAR K, *et al.* Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of "me-too" HIV-1 integrase inhibitors [J]. *Retrovirology*, 2009, 6(1): 25. DOI: 10.1186/1742-4690-6-25.
- [25] BUGIN K, WOODCOCK J. Trends in COVID-19 therapeutic clinical trials [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(4): 254-255. DOI: 10.1038/d41573-021-00037-3.
- [26] LAMB YN. Nirmatrelvir Plus Ritonavir: First Approval [J]. *Drugs*, 2022, 82(5): 585-591. DOI: 10.1007/s40265-022-01692-5.
- [27] SYED YY. Molnupiravir: First Approval [J]. *Drugs*, 2022, 82(4): 455-460. DOI: 10.1007/s40265-022-01684-5.
- [28] MODY V, HO J, WILLS S, *et al.* Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 93. DOI: 10.1038/s42003-020-01577-x.
- [29] HENDERSON R, EDWARDS RJ, MANSOURI K, *et al.* Controlling the SARS-CoV-2 spike glycoprotein conformation [J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2020, 27(10): 925-933. DOI: 10.1038/s41594-020-0479-4.
- [30] DEY D, BORKOTOKY S, BANERJEE M. In silico identification of Tretinoin as a SARS-CoV-2 envelope (E) protein ion channel inhibitor [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2020, 127: 104063. DOI: 10.1016/j.complbiomed.2020.104063.
- [31] ZHENG Y, ZHUANG MW, HAN L, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 299. DOI: 10.1038/s41392-020-00438-7.
- [32] PENG Y, DU N, LEI YQ, *et al.* Structures of the SARS-CoV-2 nucleocapsid and their perspectives for drug design [J]. *Embo J*, 2020, 39(20): e105938. DOI: 10.15252/embj.2020105938.
- [33] TAHIR UL QAMAR M, ALQAHTANI SM, ALAMRI

- MA, *et al.* Structural basis of SARS-CoV-2 3CL (pro) and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants [J]. *J Pharm Anal*, 2020, 10(4): 313-319. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.009.
- [34] FU Z, HUANG B, TANG J, *et al.* The complex structure of GRL0617 and SARS-CoV-2 PLpro reveals a hot spot for antiviral drug discovery [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 488. DOI: 10.1038/s41467-020-20718-8.
- [35] TIAN L, QIANG T, LIANG C, *et al.* RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitors: The current landscape and repurposing for the COVID-19 pandemic [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 213: 113201. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113201.
- [36] HABTEMARIAM S, NABAVI SF, BANACH M, *et al.* Should We Try SARS-CoV-2 Helicase Inhibitors for COVID-19 Therapy? [J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(7): 733-735. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.024.
- [37] SELVARAJ C, DINESH DC, PANWAR U, *et al.* Structure-based virtual screening and molecular dynamics simulation of SARS-CoV-2 Guanine-N7 methyltransferase (nsp14) for identifying antiviral inhibitors against COVID-19 [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(13): 4582-4593. DOI: 10.1080/07391102.2020.1778535.
- [38] HONG S, SEO SH, WOO SJ, *et al.* Epigallocatechin Gallate Inhibits the Uridylate-Specific Endoribonuclease Nsp15 and Efficiently Neutralizes the SARS-CoV-2 Strain [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(21): 5948-5954. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c02050.
- [39] EL HASSAB MA, IBRAHIM TM, SHOUN AA, *et al.* In silico identification of potential SARS COV-2 2'-O-methyltransferase inhibitor: fragment-based screening approach and MM-PBSA calculations [J]. *RSC Adv*, 2021, 11(26): 16026-16033. DOI: 10.1039/d1ra01809d.
- [40] OZ M, LORKE DE, KABBANI N. A comprehensive guide to the pharmacologic regulation of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), the SARS-CoV-2 entry receptor [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107750. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107750.
- [41] BARGE S, JADE D, GOSAVI G, *et al.* In-silico screening for identification of potential inhibitors against SARS-CoV-2 transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 162: 105820. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105820.
- [42] KAUR U, CHAKRABARTI SS, OJHA B, *et al.* Targeting Host Cell Proteases to Prevent SARS-CoV-2 Invasion [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(2): 192-201. DOI: 10.2174/1389450121666200924113243.
- [43] ZHAO MM, YANG WL, YANG FY, *et al.* Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 134. DOI: 10.1038/s41392-021-00558-8.
- [44] LI H, ZHOU Y, ZHANG M, *et al.* Updated Approaches against SARS-CoV-2 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(6): e00483-00420. DOI: 10.1128/AAC.00483-20.
- [45] SOLIMANI F, MEIER K, GHORESCHI K. Janus kinase signaling as risk factor and therapeutic target for severe SARS-CoV-2 infection [J]. *European Journal of Immunology*, 2021, 51(5): 1071-1075. DOI: 10.1002/eji.202149173.
- [46] THARAPPEL AM, SAMRAT SK, LI Z, *et al.* Targeting Crucial Host Factors of SARS-CoV-2 [J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(11): 2844-2865. DOI: 10.1021/acinfed.0c00456.
- [47] D'AMORE A, GRADOGNA A, PALOMBI F, *et al.* The Discovery of Naringenin as Endolysosomal Two-Pore Channel Inhibitor and Its Emerging Role in SARS-CoV-2 Infection [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1130. DOI: 10.3390/cells10051130.
- [48] VON STILLFRIED S, BÜLOW RD, RÖHRIG R, *et al.* First report from the German COVID-19 autopsy registry [J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2022, 15: 100330. DOI: 10.1016/j.lanepe.2022.100330.
- [49] WANG H, JIA S, LI Z, *et al.* A Comprehensive Review of Artificial Intelligence in Prevention and Treatment of COVID-19 Pandemic [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 845305. DOI: 10.3389/fgene.2022.845305.
- [50] FLORESTA G, ZAGNI C, GENTILE D, *et al.* Artificial Intelligence Technologies for COVID-19 De Novo Drug Design [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3261. DOI: 10.3390/ijms23063261.
- [51] YUN C, LEE HJ, LEE CJ. Small Molecule Drug Candidates for Managing the Clinical Symptoms of COVID-19: a Narrative Review [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2021, 29(6): 571-581. DOI: 10.4062/biomolther.2021.134.
- [52] BAO L, DENG W, HUANG B, *et al.* The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice [J]. *Nature*, 2020, 583(7818): 830-833. DOI: 10.1038/

- s41586-020-2312-y.
- [53] DENG W, BAO L, LIU J, *et al.* Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques [J]. *Science*, 2020, 369(6505): 818-823. DOI: 10.1126/science.abc5343.
- [54] TONG S, SU Y, YU Y, *et al.* Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(3): 106114. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106114.
- [55] CAO B, WANG Y, WEN D, *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
- [56] NOJOMI M, YASSIN Z, KEYVANI H, *et al.* Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 954. DOI: 10.1186/s12879-020-05698-w.
- [57] CHIBA S. Effect of early oseltamivir on outpatients without hypoxia with suspected COVID-19 [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2021, 133(7-8): 292-297. DOI: 10.1007/s00508-020-01780-0.
- [58] ZHANG R, MYLONAKIS E. In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon beta-1a differed from standard care for in-hospital mortality [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(2): JC17. DOI: 10.7326/ACPJ202102160-017.
- [59] FERNER RE, ARONSON JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19 [J]. *BMJ*, 2020, 369: m1432. DOI: 10.1136/bmj.m1432.
- [60] WANG Y, ZHANG D, DU G, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1569-1578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
- [61] MCCREARY EK, ANGUS DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19 [J]. *JAMA*, 2020, 324(11): 1041-1042. DOI: 10.1001/jama.2020.16337.
- [62] YOUNG B, TAN TT, LEO YS. The place for remdesivir in COVID-19 treatment [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(1): 20-21. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30911-7.
- [63] MACARTHUR RD, NOVAK RM. Reviews of anti-infective agents; maraviroc; the first of a new class of antiretroviral agents [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(2): 236-241. DOI: 10.1086/589289.
- [64] LALEZARI JP, HENRY K, O'HEARN M, *et al.* Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(22): 2175-2185. DOI: 10.1056/NEJMoa035026.
- [65] POORDAD F, MCCONE J, Jr., BACON BR, *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(13): 1195-1206. DOI: 10.1056/NEJMoa1010494.
- [66] ROSENQUIST A, SAMUELSSON B, JOHANSSON PO, *et al.* Discovery and development of simeprevir (TMC435), a HCV NS3/4A protease inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(5): 1673-1693. DOI: 10.1021/jm401507s.
- [67] HSU A, GRANNEMAN GR, BERTZ RJ. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1998, 35(4): 275-291. DOI: 10.2165/00003088-199835040-00002.
- [68] ALI A, VIJAYAN R. Dynamics of the ACE2-SARS-CoV-2/SARS-CoV spike protein interface reveal unique mechanisms [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14214. DOI: 10.1038/s41598-020-71188-3.
- [69] BOURGONJE AR, ABDULLE AE, TIMENS W, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *J Pathol*, 2020, 251(3): 228-248. DOI: 10.1002/path.5471.
- [70] HIJANO DR, VU LD, KAUVAR LM, *et al.* Role of Type I Interferon (IFN) in the Respiratory Syncytial Virus (RSV) Immune Response and Disease Severity [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 566. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00566.
- [71] GUSTINE JN, JONES D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19 [J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(1): 4-17. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
- [72] FUNK CD, ARDAKANI A. A Novel Strategy to Mitigate the Hyperinflammatory Response to COVID-19 by Targeting Leukotrienes [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1214. DOI: 10.3389/fphar.2020.01214.
- [73] LV H, SHI L, BERKENPAS JW, *et al.* Application of artificial intelligence and machine learning for COVID-19 drug discovery and vaccine design [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(6): bbab320. DOI: 10.1093/bib/bbab320.



杜冠华,男,研究员;博士,博士生导师;国际欧亚科学院院士,国务院政府特殊津贴专家;担任中国药理学会党委书记、国际基础与临床药理学联合会(IU-PHAR)执行委员会委员、亚太药理学家联盟(APFP)执行委员会委员、中国晶体学会药物晶体学专业委员会名誉主任委员、国家科技重大专项“重大新药创制”总体专家组专家、中国药典委员会委员, Pharmacological Research—Modern Chinese Medicine 杂志主编,以及 Pharmacology & Therapeutics,《中国药理学报》《医药导报》《中国药理学通报》等杂志副主编;目前主要从事药物发现、高通量药物筛选、神经和心脑血管药理学研究;主持完成国家科技部“1035 计划”筛选

平台建设项目、国家自然科学基金重点项目、“863 计划”和国家科技重大专项等国家重大重点项目;在国内刊物发表论文 802 篇,获授权国家发明专利 71 项、国际发明专利 2 项,主编学术著作 13 部;以第一完成人获得国家科技进步二等奖 2 项、省部级科技进步二等奖以上 5 项,取得新药证书 6 项;曾获全国优秀科技工作者、北京市优秀教师、北京市教育先锋。E-mail:dugh@imm.ac.cn

(责任编辑:赵云波)