

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.04.002

· 专家论坛 ·

新型冠状病毒的潜在治疗药物选择

董志^{1,2} (1. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2. 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R978.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)04-0005-02

Potential Therapeutic Drug Options for 2019 novel coronavirus

Dong Zhi^{1,2} (1. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 2. National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)于武汉暴发以来,截至2020年2月18日,已经蔓延至全球多个国家和地区,包括13个亚洲国家,9个欧洲国家,2个北美洲国家,1个大洋洲国家和1个非洲国家。全球现存病例数58 620例,其中中国57 939例;全球累计死亡1 873例,其中中国1 870例;全球累计治愈12 837例,其中中国12 721例。由于国家和政府强有力的措施和政策,以及相关专业人员的付出和辛劳,疫情已经得到控制,然而尽快确定药物治疗方案,对应2019-nCoV暴发依然至关重要。全球多个国家和地区的科技工作者夜以继日研发相关治疗药物和疫苗,但目前还没有药物或疫苗被批准用于治疗2019-nCoV。

有大量的文献分析设想了多种选择来控制或预防2019-nCoV的新感染,包括疫苗、单克隆抗体、寡核苷酸、肽、干扰素治疗和小分子药物^[1]。然而,新的干预措施也许需要几年的时间来制定。也有学者提出,洛匹那韦/利托那韦、核苷类似物、神经氨酸酶抑制剂、雷米地韦、肽(EK1)、阿比多醇、RNA合成抑制剂、抗炎药(如激素等)、中药如舒风解毒胶囊和莲花清温胶囊等,或可作为2019-nCoV的药物治疗选择^[2]。然而,这些药物对2019-nCoV的疗效和安全性仍有待临床实验进一步证实。

2019-nCoV是一种包膜、阳性、单链RNA β -冠状病毒。与急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)相似,2019-nCoV基因组编码非结构蛋白、结构蛋白和副蛋白^[1]。最新有研究指出,由2019-nCoV基因组编码的4种非结构蛋白(3-糜蛋白酶样蛋白酶、木瓜蛋白酶样蛋白酶、解旋酶和RNA依赖性RNA聚合酶)是病毒生命周期中的关键酶,在病毒进入过程中,其编码的结构蛋白尖峰糖蛋白是病毒-细胞受体相互作用所不可缺少的^[3]。因此,这5种蛋白质被认为是开发抗SARS和MERS的抗病毒药物有吸引力的靶点。对2019-nCoV基因组序列的初步分析表明,4种2019-nCoV酶的催化位点可以代表抗病毒靶点,并与相应的SARS和MERS酶具有较高的序列相似性。因此,有理由考虑现有的MERS-CoV和SARS-CoV抑制剂来对抗2019-nCoV。该文讨论了两类已在其他疾病的临床试验中测试过的已获批准的药物或实验药物的候选药物^[1]。

第一类是以病毒为对抗目标的药物。已批准的核苷类似物(法比拉韦和利巴韦林)和实验核苷类似物(雷米地韦和

加利西韦)可能具有抗2019-nCoV的潜力。在随机试验中,正在招募2019-nCoV感染患者,以评估法比拉韦加干扰素- α (ChiCTR2000029600)和法比拉韦加巴洛卡韦马博尔吉(一种已批准的针对帽依赖性内切酶的流感抑制剂)的疗效(ChiCTR2000029544)。利巴韦林是一种鸟嘌呤衍生物,已被批准用于治疗丙型肝炎病毒(HCV)和呼吸道合胞病毒(RSV),已在急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)患者中进行了评估,但其副作用,如贫血,在高剂量下可能是严重的,然而它是否能对抗2019-nCoV尚不确定。雷米地韦(GS-5734)化学结构类似于特诺福韦-阿拉芬酰胺,一种已批准的HIV逆转录酶抑制剂。雷米地韦在细胞培养和动物模型中对MERS和SARS等RNA病毒具有广谱活性,并在埃博拉病毒临床试验中进行了测试。加利西韦(BCX4430)是一种腺苷类似物,最初是为治疗丙型肝炎(HCV)开发的,目前正处于早期临床研究阶段,评估其在健康受试者中的安全性及其对黄热病的疗效,并在针对许多RNA病毒(包括SARS和MERS)的临床前研究中显示出抗病毒活性^[3]。已批准的蛋白酶抑制剂包括双硫仑、洛匹那韦和利托那韦,对MERS-CoV和SARS-CoV具有活性。据报道,双硫仑是一种治疗酒精依赖性的批准药物,在细胞培养中抑制MERS-CoV和SARS-CoV的木瓜蛋白酶,但缺乏临床证据。洛匹那韦和利托那韦最初被假设抑制SARS-CoV和MERS-CoV的3种糜蛋白酶样蛋白酶,并似乎与某试验中SARS患者的临床结果的改善有关^[3]。然而,HIV蛋白酶抑制剂是否能有效地抑制2019-nCoV的3-糜蛋白酶和木瓜蛋白酶样蛋白酶值得商榷。

第二类是以宿主为目标的药物。经批准用于治疗乙型肝炎病毒(HBV)和HCV的聚乙二醇干扰素 α 2a和 α 2b可用于刺激感染2019-nCoV患者的抗病毒反应^[1]。并已启动相关干扰素的试验,如试验批准的聚乙二醇干扰素加利西韦的抗HCV组合(ChiCTR2000029387)。然而,目前尚不清楚聚乙二醇干扰素和核苷化合物是否能协同作用于2019-nCoV。而且由于与皮下干扰素治疗相关的多种不良反应,应密切监测及评估干扰素的应用,可能需要减少剂量甚至停止治疗。批准用于其他人类疾病的小分子药物可能可调节2019-nCoV的病毒-宿主相互作用。氯喹对2019-nCoV在VeroE6细胞中具有抑制作用^[4],并正在进行一项试验(ChiCTR2000029609)

评估。经批准用于腹泻治疗的尼他唑胺也能抑制 2019-nCoV 在 VeroE6 细胞中的作用^[4]。但这些药物的抗病毒效果需要在临床研究中评估。还值得一提的是,虽然在过去的 50 年里,已经做了许多尝试来开发针对病毒感染的宿主靶向小分子,但只有 Maraviroc 获得了 FDA 对 HIV 治疗的批准。

无论如何,在短时间找到应对 2019-nCoV 的有效药物都面临着巨大的挑战。考虑到药物的安全性这一重大原则,在现有的药物中寻找可能有效的药物是最好的办法,尤其是从现有的抗病毒药中找到有效药物是最重要的战略方法之一。此外,中医药作为我国的文化瑰宝,也有很多专家提出了中药治疗思路,同时也有许多相关领域专家正在积极研究探索。相信随着对 2019-nCoV 结构和入侵机制的进一步理解,相关药物靶向治疗也会越来越多、越来越准确有效。

参考文献:

- [1] LI G D, CLERCQ E, Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19 (3): 149-150.
- [2] LU H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) [J]. Biosci Trends, 2020. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
- [3] ZUMLA A, CHAN J F, AZHAR E I, et al. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(5): 327-347.
- [4] 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.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-02-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.04.003

· 专家论坛 ·

新型冠状病毒肺炎疫情对不同人群心理的影响及心理干预的建议

魏华,李廷玉(国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿童营养与健康重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R563.1;R395

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)04-0006-02

Impact of Epidemic of corona virus disease 2019 on Different Populations and Suggestions for Psychological Intervention

Wei Hua, Li Tingyu (National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Health and Nutrition, Chongqing 400014, China)

新型冠状病毒肺炎疫情在全国迅速蔓延,给人们的生产、生活甚至生命造成了极大的影响和危害。新型冠状病毒肺炎发生突然,传播快速,除了躯体上的传播之外,疫情对不同人群的心理均可能造成不同程度的影响。无论是新型冠状病毒肺炎确诊患者、疫情防控一线医护人员、疾控人员和管理人员以及参加疫情应对的后方救援者,如现场指挥、组织管理人员、志愿者等,还是居家隔离的轻症患者(密切接触者、疑似患者)以及受疫情防控措施影响的疫区相关人群、易感人群、普通公众都可能出现心理健康问题。2020 年 1 月 27 日,国家卫生健康委员会发布《新型冠状病毒感染的肺炎疫情紧急心理危机干预指导原则》^[1],对防疫期间可能存在的心理问题提出了干预指导原则。因此,本文旨在探讨新型冠状病毒肺炎疫情对不同人群的心理影响以及提出相关心理干预的建议,以期减轻疫情所致的心理伤害。

1 不同人群的心理问题

1.1 新型冠状病毒肺炎确诊患者

新型冠状病毒肺炎确诊患者在隔离治疗期间,不能与家人接触,对疾病和家人的担忧,还要经受发热、呼吸困难或者

其他躯体症状的折磨,这些均可能对心理造成一定的影响。主要表现为悲伤、易流泪、抱怨、过分焦虑、恐惧,持续地希望得到他人的帮助或关注,坐立不安。老年患者常出现心慌、头晕、食欲下降、失眠等躯体症状。心理问题严重者可能出现乱掷、撕毁或破坏财物,用物件伤害自己或他人,甚至试图自杀等严重的行为心理问题。

1.2 疫情防控一线医护人员、疾控人员和管理人员

疫情防控一线医护人员、疾控人员和管理人员不仅承担了高强度的工作,还要面临被感染的风险,同时可能不被患者及其家属所理解,同时也有对自身和家人感染疾病的担忧,压力非常大。过度疲劳和紧张会导致焦虑、抑郁、悲伤、委屈、无助、压抑等情绪。在面对患者死亡时会出现过度的挫败或自责感。部分一线工作人员因过度繁忙,无法合理地休息,不能很好地保证自己的身体和心理健康。

1.3 受疫情防控措施影响的疫区其他相关人群、易感人群和普通公众

由于新型冠状病毒肺炎的传播及治疗手段目前尚未完全明确,这一状况易引发公众的焦虑和恐慌。受疫情防控措施影响

作者简介:魏华(1980.06-),女(苗族),博士,主治医师,主要从事儿童心理行为及发育障碍性疾病研究, E-mail: weihua6280@163.com。

通讯作者:李廷玉(1956.01-),女,硕士,主任医师,主要从事儿童营养与脑发育研究, E-mail: tyli@vip.sina.com。