

冠状病毒与新型冠状病毒结构

冠状病毒属于套式病毒目（Nidovirales）、冠状病毒科（Coronaviridae）、冠状病毒属（Coronavirus），是许多家畜、宠物包括人类疾病的重要病原，引起多种急慢性疾病。冠状病毒属的病毒是具**囊膜**（envelope）、**基因组**为线性单股正链的 **RNA 病毒**，是自然界广泛存在的一大类**病毒**。到目前为止，大约有 15 种不同冠状病毒株被发现，能够感染多种哺乳动物和鸟类，有些可使人发病。冠状病毒引起的人类疾病主要是呼吸系统感染（包括**严重急性呼吸综合征**，SARS）。冬季和早春是该病毒疾病的流行季节。冠状病毒是成人普通感冒的主要病原之一，儿童**感染率**较高，常见的人冠状病毒（包括 229E、NL63、OC43 和 HKU1 型），通常会引起轻度或中度的上呼吸道疾病，如感冒。症状主要包括流鼻涕、头痛、咳嗽、咽喉痛、发热等，有时会引起肺炎或支气管炎等下呼吸道疾病，心肺疾病患者、免疫力低下人群、婴儿和老年人中较为常见。主要是上呼吸道感染，一般很少波及下呼吸道。另外，还可引起婴儿和新生儿**急性肠胃炎**。冠状病毒也是成人**慢性气管炎**患者急性加重的重要病原。病毒的生长多位于**上皮细胞**内，也可以感染肝脏、肾、**心脏**和眼睛，在另外的一些细胞类型（例如**巨噬细胞**）中也能生长。冠状病毒可以发生重复感染，表明其存在有多种血清型（至少有 4 种已知）并有抗原的变异，其免疫较困难，尚无特异的预防和治疗药物。人冠状病毒可对人造成普通感冒，严重急性呼吸综合征（SARS）和中东呼吸综合征（MERS），在**流行病学特征**上存在一定差异。

在全球，10%~30%的上呼吸道感染由 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1 四类冠状病毒引起，在造成普通感冒的病因中占第二位，仅次于鼻病毒。感染呈现季节性流行，每年春季和冬季为疾病高发期。潜伏期 2-5 天，人群普遍易感。主要通过人与人接触传播。

SARS 由人感染 SARS-CoV 引起，首先出现在我国广东省部分地区，之后波及我国 24 个省、自治区、直辖市和全球其他 28 个国家和地区。2002 年 11 月至 2003 年 7 月全球首次 SARS 流行中，全球共报告**临床诊断**病例 8096 例，死亡 774 例，病死率 9.6%。SARS 的潜伏期通常限于 2 周之内，一般约 2~10 天。人群普遍易感。SARS 病人为最主要的传染源，症状明显的病人传染性较强，潜伏期或治愈的病人不具备传染性。自 2004 年以来，全球未报告过 SARS 人间病例。

MERS 是一种由 MERS-CoV 引起的病毒性呼吸道疾病，于 2012 年在沙特阿拉伯首次得到确认。自 2012 年起，MERS 在全球共波及中东、亚洲、欧洲等 27 个国家和地区，80% 的病例来自沙特阿拉伯，病死率约 35%。潜伏期最长为 14 天，人群普遍易感。单峰骆驼是 MERS-CoV 的一大宿主，且为人间病例的主要传染来源，人与人之间传播能力有限。^[1]

根据[系统发育树](#)，冠状病毒可分为四个属： α 、 β 、 γ 、 δ ，其中 β 属冠状病毒又可分为四个独立的亚群 A、B、C 和 D 群。

α 属冠状病毒包括人冠状病毒 229E、人冠状病毒 NL63、长翼蝠冠状病毒 HKU1、长翼蝠冠状病毒 HKU8、菊头蝠冠状病毒 HKU2 和猪流行性腹泻病毒（Porcine epidemic diarrhoea virus, PEDV）等 8 个种、猪传染性胃肠炎病毒（Transmissible gastroenteritis virus, TGEV）、[犬冠状病毒](#)（Canine coronavirus, CCoV）和猫冠状病毒（Feline coronavirus, FCoV）。

β 属冠状病毒包括人冠状病毒 HKU1、鼠冠状病毒、家蝠冠状病毒 HKU5、果蝠冠状病毒 HKU9、严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndromes, SARS）相关病毒等 7 个种、牛冠状病毒（Bovine coronavirus, BCoV）、人冠状病毒 OC43、马冠状病毒（Equine coronavirus, ECoV）、[猪血凝性脑脊髓炎病毒](#)（Porcine haemagglutinating encephalomyelitis, PHEV）以及犬呼吸道型冠状病毒（Canine respiratory coronavirus, CrCoV）等；鼠冠状病毒则包括有鼠肝炎病毒（Mouse hepatitis virus, MHV）、大鼠冠状病毒和鸟嘴海雀病毒。严重急性呼吸综合征（SARS）相关病毒包括 SARS 病毒和其他类似 SARS 病毒。

γ 类冠状病毒主要包括禽冠状病毒如[鸡传染性支气管炎病毒](#)（Infectious bronchitis virus, IBV）、白鲸冠状病毒 SW1（Beluga whale coronavirus SW1, BWCoV-SW1）。禽冠状病毒包括引起多种禽类如鸡、火鸡、麻雀、鸭、鹅、鸽子感染的冠状病毒，其中最主要的是[禽传染性支气管炎病毒](#)。

δ 属冠状病毒包括夜莺冠状病毒（Bulbul coronavirus HKU11, BuCoV HKU11）、鹅口疮冠状病毒（Thrush coronavirus HKU12, ThCoV HKU12）、文鸟冠状病毒（Thrush coronavirus HKU12, ThCoV HKU12）、亚洲豹猫冠状病毒《Asian Leopard Cats Coronavirus, ALCCoV》、中国白鼬冠状病毒（Chinese ferret-badger Coronavirus, CFBCoV）、猪 δ 冠状病毒（Porcine Delat coronavirus, PDCoV）、绣眼鸟冠状病毒（White-eye Coronavirus, WECoV）、麻雀冠状病毒（Sparrow Coronavirus, SPCoV）、鹊鸲冠状病毒（Magpie robin Coronavirus, MRCoV）、夜鹭冠状病毒（Night heron Coronavirus, NHCoV）、野鸭冠状病毒（Wigeon Coronavirus, WiCoV）、黑水鸡冠状病毒（Common Moorhen Coronavirus, CMCoV）。

尽管第一个冠状病毒在 20 世纪 30 年代就被发现，但是冠状病毒真正被引起重视是在 2002~2003 年 SARS 冠状病毒（SARS-CoV）导致的“非典”疫情波及多个国家和地区，引起了社会的恐慌后。在此之前，对冠状病毒的研究多限制在兽医领域。 γ 属的 IBV 引起的鸡传染性支气管炎在鸡群中具有高度传染性，是重要的呼吸道疾病之一，对家禽的养殖业危害很大。

冠状病毒**病毒粒子**呈不规则形状，直径约 60-220nm。病毒粒子外包着脂肪膜，膜表面有三种糖蛋白：**刺突糖蛋白**（S, Spike Protein，是受体结合位点、溶细胞作用和主要抗原位点）；**小包膜糖蛋白**（E, Envelope Protein，较小，与包膜结合的蛋白）；**膜糖蛋白**（M, Membrane Protein，负责营养物质的跨膜运输、新生病毒出芽释放与病毒外包膜的形成）。少数种类还有**血凝素糖蛋白**（HE 蛋白，Haemagglutinin—esterase）。冠状病毒的核酸为非节段单链（+）RNA，长 27-31kb，是 **RNA 病毒** 中最长的 RNA 核酸链，具有**正链 RNA** 特有的重要结构特征：即 RNA 链 5' 端有甲基化“帽子”，3' 端有 PolyA“尾巴”结构。这一结构与真核 mRNA 非常相似，也是其**基因组** RNA 自身可以发挥翻译模板作用的重要结构基础，而省去了 RNA—DNA—RNA 的转录过程。冠状病毒的 RNA 和 RNA 之间重组率非常高，病毒出现变异正是由于这种高重组率。重组后，RNA 序列发生了变化，由此核酸编码的**氨基酸**序列也变了，氨基酸构成的蛋白质随之发生变化，使其**抗原性**发生了变化。而抗原性发生变化的结果是导致原有疫苗失效，免疫失败。

冠状病毒成熟粒子中，并不存在 RNA 病毒复制所需的 RNA **聚合酶**（Viral RNA polymerase），它进入**宿主细胞**后，直接以**病毒基因组** RNA 为翻译模板，表达出病毒 **RNA 聚合酶**。再利用这个酶完成负链亚基因组 RNA（sub-genomic RNA）的转录合成、各种结构蛋白 mRNA 的合成，以及病毒基因组 RNA 的复制。冠状病毒各个结构蛋白成熟的 mRNA 合成，不存在转录后的修饰剪切过程，而是直接通过 RNA 聚合酶和一些**转录因子**，以一种“不连续转录”的机制，通过识别特定的，TRS），有选择性的从负义链 RNA 上，一次性转录得到构成一个成熟 mRNA 的全部组成部分。结构蛋白和基因组 RNA 复制完成后，将在宿主细胞内质网处装配（assembly）生成新的冠状病毒颗粒，并通过高尔基体分泌至细胞外，完成其生命周期。

当前共发现 7 种可感染人类的冠状病毒，分别是 **HCoV-229E**、**HCoV-OC43**、**SARS-CoV**、**HCoV-NL63**、**HCoV-HKU1**、**MERS-CoV** 和 SARS-CoV-2。

HCoV-229E

发现时间：1965 年

发现者：英国学者 Hamre 等

类别：α 属冠状病毒

感染症状：通常会引起轻度或中度的上呼吸道疾病，如感冒。症状主要包括流鼻涕、头痛、咳嗽、咽喉痛、发热等，有时会引起肺炎或支气管炎等下呼吸道疾病，心肺疾病患者、免疫力低下人群、婴儿和老年人中较为常见。^[1]

HCoV-OC43

发现时间：1967 年

发现者：McIntosh 等

类别：β 属冠状病毒 A 亚群

感染症状：通常会引起轻度或中度的上呼吸道疾病，如感冒。症状主要包括流鼻涕、头痛、咳嗽、咽喉痛、发热等，有时会引起肺炎或支气管炎等下呼吸道疾病，心肺疾病患者、免疫力低下人群、婴儿和老年人中较为常见。^[1]

SARS-CoV

发现时间：2003 年 4 月

发现者：9 个国家的 13 个实验室通力合作研究的结果

类别：β 属冠状病毒 B 亚群^[1]

感染症状：引起**严重急性呼吸综合征**。症状较为严重，通常包括发热、畏寒和身体疼痛，甚至发展为肺炎。潜伏期 1~16 天，常见为 3~5 天。起病急，传染性强，以发热为首发症状，可有畏寒，体温常超过 38℃，呈不规则热或弛张热，稽留热等，热程多为 1~2 周；伴有**头痛**、肌肉酸痛、全身乏力和**腹泻**。起病 3~7 天后出现干咳、少痰，偶有血丝痰，肺部体征不明显。病情于 10~14 天达到高峰，发热、乏力等感染中毒症状加重，并出现频繁咳嗽，气促和呼吸困难，略有活动则气喘、心悸，被迫卧床休息。这个时期易发生呼吸道的**继发感染**。病程进入 2~3 周后，发热渐退，其他症状与体征减轻乃至消失。肺部炎症改变的吸收和恢复则较为缓慢，体温正常后仍需 2 周左右才能完全吸收恢复正常。轻型患者临床症状轻。重症患者病情重，易出现呼吸窘迫综合征。儿童患者的病情似较成人轻。有少数患者不以发热为首发症状，尤其是有近期手术史或有基础疾病的患者。

病死率：10.88%（916/8422）^[14-15]。

^[5]

HCoV-NL63

发现时间：2004 年 4 月

发现者：荷兰学者 van der Hoek L 等

类别：α 属冠状病毒

感染症状：通常会引起轻度或中度的上呼吸道疾病，如感冒。症状主要包括流鼻涕、头痛、咳嗽、咽喉痛、发热等，有时会引起肺炎或支气管炎等下呼吸道疾病，心肺疾病患者、免疫力低下人群、婴儿和老年人中较为常见。^[1]

HCoV-HKU1

发现时间：2005 年 1 月

发现者：中国香港学者 Patrick C.Y.Woo

类别：β 属冠状病毒 A 亚群

感染症状：通常会引起轻度或中度的上呼吸道疾病，如感冒。症状主要包括流鼻涕、头痛、咳嗽、咽喉痛、发热等，有时会引起肺炎或支气管炎等下呼吸道疾病，心肺疾病患者、免疫力低下人群、婴儿和老年人中较为常见。^[1]

MERS-CoV

发现时间：2012 年 9 月

发现者：沙特学者阿里·扎基（Ali M.Zaki）

类别：β 属冠状病毒 C 亚群^[1]

感染症状：引起中东呼吸综合征。临床可表现为无症状或轻度呼吸道症状，也可发展为严重的急性呼吸道症状甚至死亡。典型临床症状为发热、咳嗽和气短。肺炎也是常见的临床表现，但并非所有病例均会出现。病例也有报道出现腹泻等胃肠道症状。病情严重时会导致呼吸衰竭，需在重症监护室使用呼吸机辅助呼吸。老年人、免疫缺陷人群和慢性病患者（如癌症、慢性肺病和糖尿病患者）在感染病毒后更易出现严重症状。

病死率：34.4%（866/2519）^[16]。

^[6]

SARS-CoV-2

发现时间：2019 年 12 月 31 日明确是冠状病毒；2020 年 1 月 3 日分离毒株，1 月 7 日报告地方和国家疾控中心及联合国。^[17]

发现者：中国学者

类别：β 属冠状病毒

感染症状：引起新型冠状病毒肺炎。基于目前的流行病学调查，潜伏期 1-14 天，多为 3-7 天。以发热、干咳、乏力为主要表现。少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状。重症患者多在发病一周后出现呼吸困难和/或低氧血症，严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。值得注意的是重型、危重型患者病程中可为中低热，甚至无明显发热。轻型患者仅表现为低热、轻微乏力等，无肺炎表现。从目前收治的病例情况看，多数患者预后良好，少数患者病情危重。老年人和有慢性基础疾病者愈后较差。儿童病例症状相对较轻。^[18]

理化特性：

人冠状病毒对热较为敏感，病毒在 4℃ 合适维持液中为中等稳定，-60℃ 可保存数年，但随着温度的升高，病毒的抵抗力下降，如 HCoV-229E 于 56℃ 10 分钟或者 37℃ 数小时即可使丧失感染性，SARS-CoV 于 37℃ 可存活 4 天，56℃ 加热 90 分钟、75℃ 加热 30 分钟能够灭活病毒。

人冠状病毒不耐酸不耐碱，病毒复制的最适宜 PH 值为 7.2。

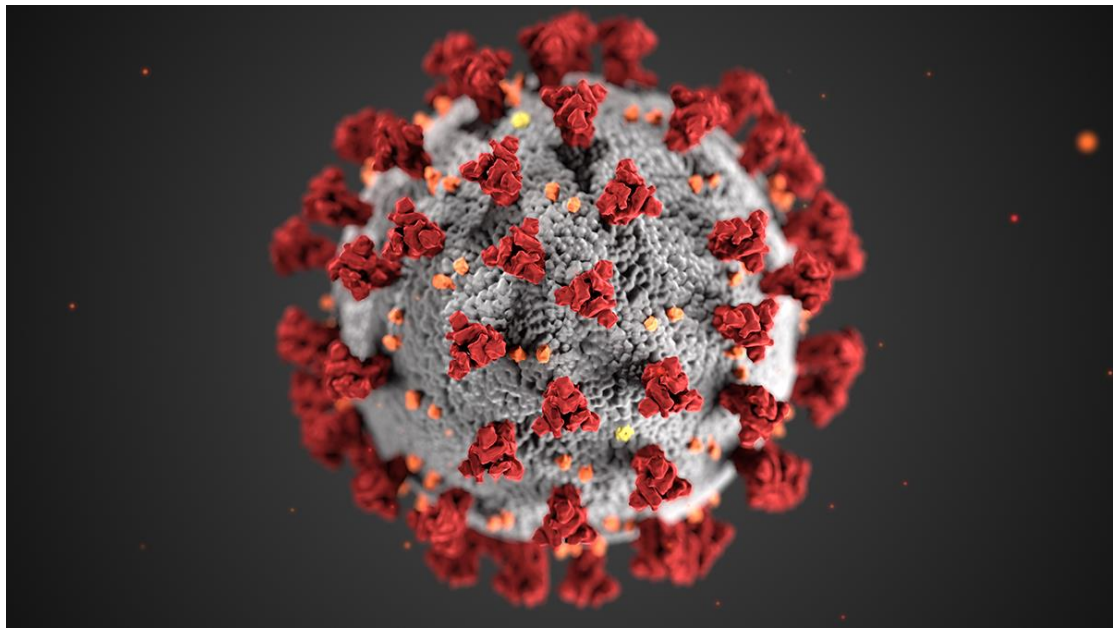
人冠状病毒对有机溶剂和消毒剂敏感，[75%酒精](#)、乙醚、氯仿、甲醛、[含氯消毒剂](#)、过氧乙酸和紫外线均可灭活病毒。

人冠状病毒中 **SARS-CoV** 于室温 24℃ 条件下在尿液里至少可存活 10 天，在腹泻病人的痰液和粪便里能存活 5 天以上，在血液中可存活约 15 天，在塑料、玻璃、马赛克、金属、布料、复印纸等多种物体表面均可存活 2-3 天。

2019 新型冠状病毒（2019-nCoV，引发新型冠状病毒肺炎 COVID-19）是目前已知的第 7 种可以感染人的冠状病毒，其余 6 种分别是 [HCoV-229E](#)、[HCoV-OC43](#)、[HCoV-NL63](#)、[HCoV-HKU1](#)、[SARS-CoV](#)（引发[重症急性呼吸综合征](#)）和 [MERS-CoV](#)（引发[中东呼吸综合征](#)）。

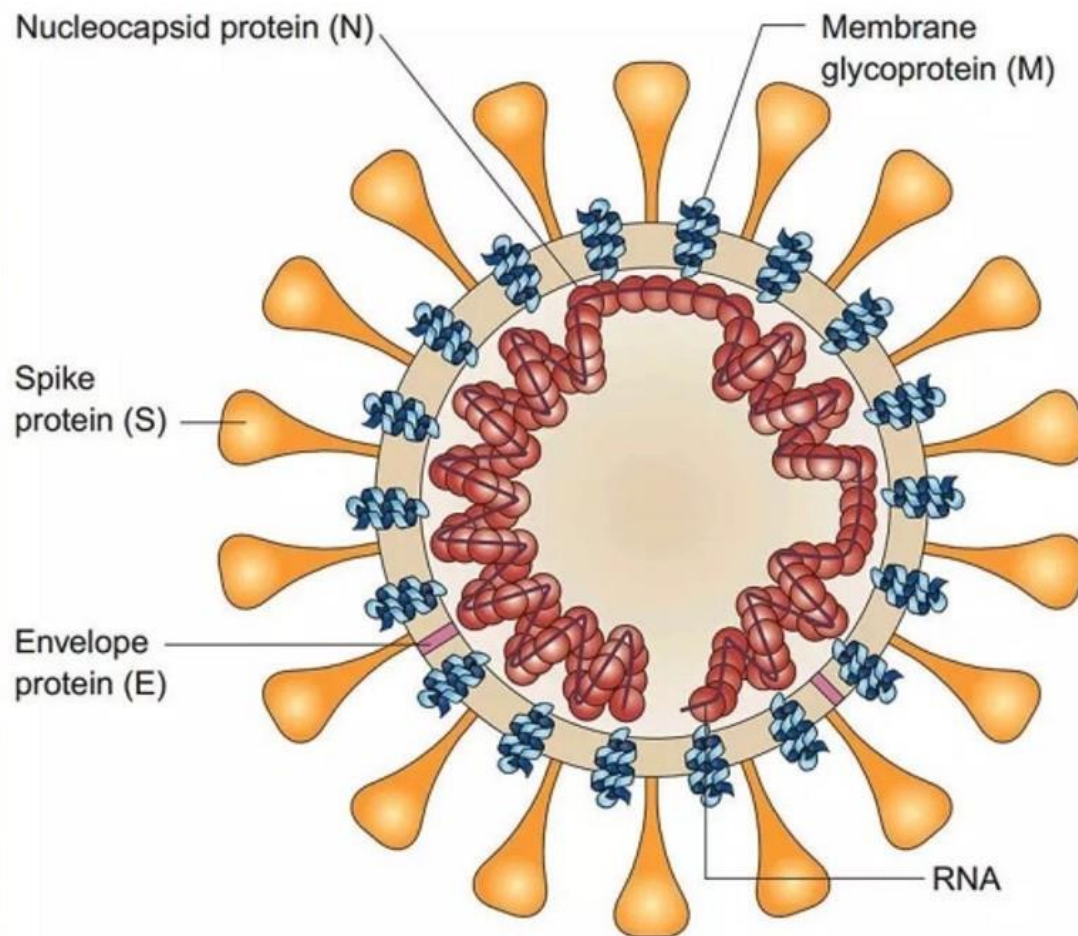
从外部来看，新冠病毒形状并不规则，但大部分呈球状颗粒，直径约为 60-220 奈米。新冠病毒颗粒和其它冠状病毒一样，表面有许多排列整齐的刺突，看起来很像皇冠上面的刺突。

下面是美国疾病预防控制中心 用透射电子显微镜拍摄的新冠病毒颗粒图。



新冠病毒颗粒照片

从生物结构来看，新冠病毒颗粒是由五种成分构成：一个 RNA 基因链条和四种蛋白质。颗粒的最外层是刺突糖蛋白（S，Spike Protein），刺突下面由小包膜糖蛋白（E，Envelope Protein）和膜糖蛋白（M，Membrane Protein）构成的病毒包膜，包膜里面藏着的核心是一个由 RNA 基因链条和核衣壳蛋白（N，Nucleocapsid Protein）构成的螺旋折叠结构。下面是摘自 joinn-lab.com 的新冠病毒生物结构图。



SARS-CoV-2-19 Biology Structure

下面我们对新冠病毒的五种成分作一些简单介绍。

1. S 蛋白，刺突糖蛋白（S, Spike Protein）

新冠病毒的刺突糖蛋白（S 蛋白，S, Spike Protein）是一种结构蛋白，分子量约为 180000-200000，由 1200-1500 个氨基酸组成，包含 21-35 个 N-糖基化位点。多个 S 蛋白以三聚体的形式在冠状病毒表面形成特殊的刺突型花冠结构。

S 蛋白的主要功能是与人体细胞表面的血管紧张素转化酶 2 (ACE2 酶) 结合，让冠状病毒颗粒融合到细胞内部，进行复制，生产更多的下一代病毒颗粒。

ACE2 酶在人体各器官中具有普遍的表达，其中包括肺部、消化系统、心脏、动脉和肾脏等。ACE2 酶的表达也会随着年龄的增长而增加，在心血管疾病患者中也相对较高。这些 ACE2 酶在不同人群中的表达量有可能解释为什么 COVID-19 的病情严重程度在人群中有很大的差异。

2. E 蛋白，小包膜糖蛋白（E, Envelope Protein）

新冠病毒的小包膜糖蛋白（E 蛋白，E, Envelope Protein）是病毒颗粒包膜的组成部分。

E 蛋白的主要功能是保护病毒内部的 RNA 基因链条。

3. M 蛋白，膜糖蛋白 (M, Membrane Protein)

新冠病毒的膜糖蛋白 (M 蛋白, M, Membrane Protein) 也是病毒颗粒包膜的组成部分。

M 蛋白参与下一代病毒颗粒的组装和释放，对其他结构蛋白(S、E、N 蛋白)的结构稳定和功能表达有重要作用。

4. N 蛋白，核衣壳蛋白 (N, Nucleocapsid Protein)

新冠病毒的核衣壳蛋白 (N 蛋白, N, Nucleocapsid Protein) 病毒 RNA 基因链条结合构成的螺旋折叠结构，

N 蛋白在病毒复制过程中发挥重要作用。

5. RNA 基因链

新冠病毒的 RNA 基因链是一条复合在 N 蛋白之中的 RNA 链条，由 29891 个(约三万个)，核苷酸串联而成。其中，核苷酸 G 与核苷酸 C 约占 40%。

新冠病毒的 RNA 基因链的主要功能是保存新冠病毒的遗传密码，用于制作下一代病毒颗粒。

新冠病毒的 RNA 基因链包含下列 5 个基因片段：

S 蛋白基因，用于表达 S 蛋白的氨基酸序列。

E 蛋白基因，用于表达 E 蛋白的氨基酸序列。

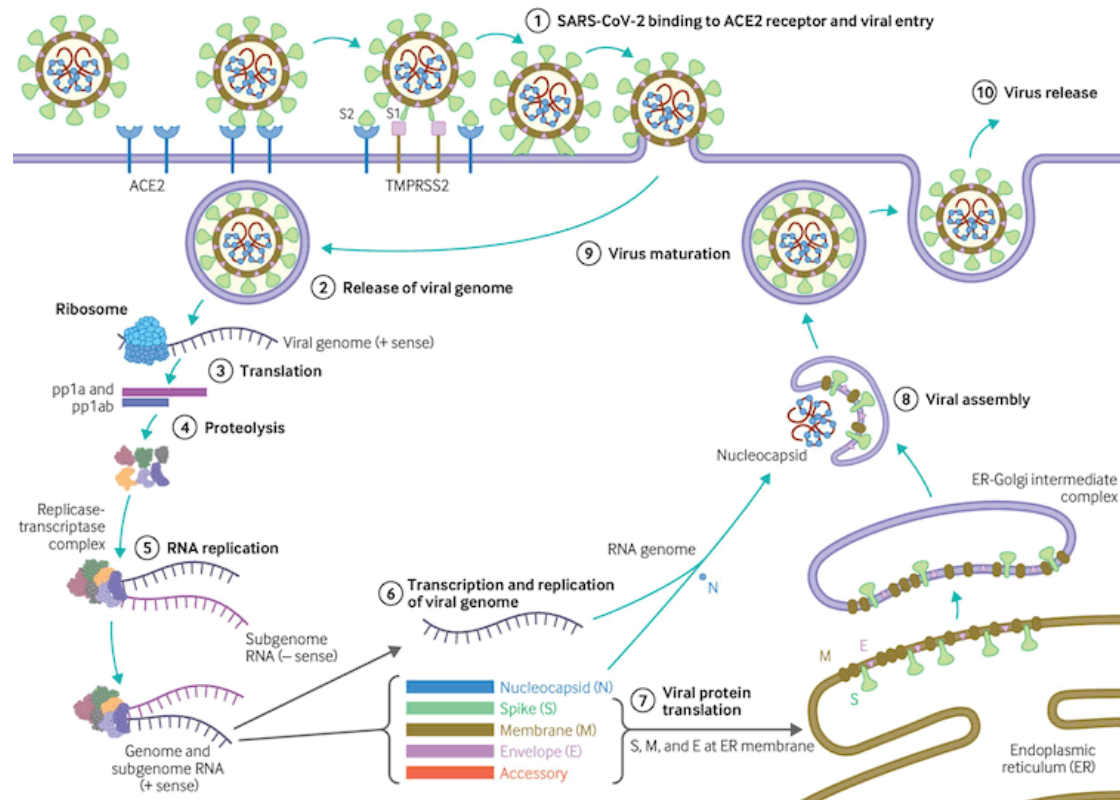
M 蛋白基因，用于表达 M 蛋白的氨基酸序列。

N 蛋白基因，用于表达 N 蛋白的氨基酸序列。

其它基因，用于引导下一代病毒颗粒的复制过程。

新冠病毒感染过程

新冠病毒感染过程可以分成四个阶段：对接，融入，复制，释放。下面是一张摘自 bmj.com 的新冠病毒感染过程图。



新冠病毒感染过程 (bmj. com)

1. 病毒对接

新冠病毒进入人体以后，必须遇到表面有血管紧张素转化酶 2(ACE2 酶)的细胞才能引发其感染过程，而这样的细胞人体各器官中普遍存在，其中包括肺部、消化系统、心脏、动脉和肾脏等，这是新冠病毒感染力强的主要原因。

当新冠病毒遇到表面有 ACE2 酶的细胞以后，便开始了对接阶段。在这个阶段，新冠病毒 S 蛋白末端 (RBD, Receptor Binding Domain) 与 ACE2 酶的末端产生了结合。

S 蛋白末端 (S1) 与 ACE2 酶结合后，末端脱离 S 蛋白，进而使得 S 蛋白底部 (S2) 与细胞表面的跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (TMPRSS2 酶) 结合。

新冠病毒与 TMPRSS2 酶结合后，便开始了融入阶段。

2. 病毒融入

在融入阶段，细胞表面产生变化，将新冠病毒颗粒包上一层薄膜，然后卷入细胞内部。

当新冠病毒融入细胞以后，病毒的包膜被降解成各种氨基酸小分子，暴露出病毒的 RNA 基因链和 N 蛋白的复合体。

接着，N 蛋白也被降解成各种氨基酸小分子，病毒的 RNA 基因链便成功的融入人体细胞之中，和细胞内许许多多正常的 RNA 基因链混合在一起，等待细胞的蛋白生产机制，进入复制阶段。

3. 病毒复制

人体的全部基因都保存在细胞核内部的染色体之中，这些基因会以 RNA 链条的形式，释放到细胞核外部。以供细胞的蛋白生产机制对其进行复制、转录、翻译，然后生产许多各种与基因相对应的蛋白。

当新冠病毒的 RNA 基因链混入人体细胞后，细胞的蛋白生产机制也会对其进行复制、转录、翻译，然后生产出许多新冠病毒所需的 4 种蛋白，S 蛋白，E 蛋白，M 蛋白，和 N 蛋白，因为新冠病毒的 RNA 基因链有表达这些蛋白的基因片段。

新冠病毒的 RNA 基因链还利用了细胞内质网（ER，Endoplasmic Reticulum），让 S 蛋白，E 蛋白，和 M 蛋白组合成新的新冠病毒包膜。

与此同时，新冠病毒的 RNA 基因链也被复制成新的链条，与新产生的 N 蛋白构成复合体，进入新的病毒包膜。

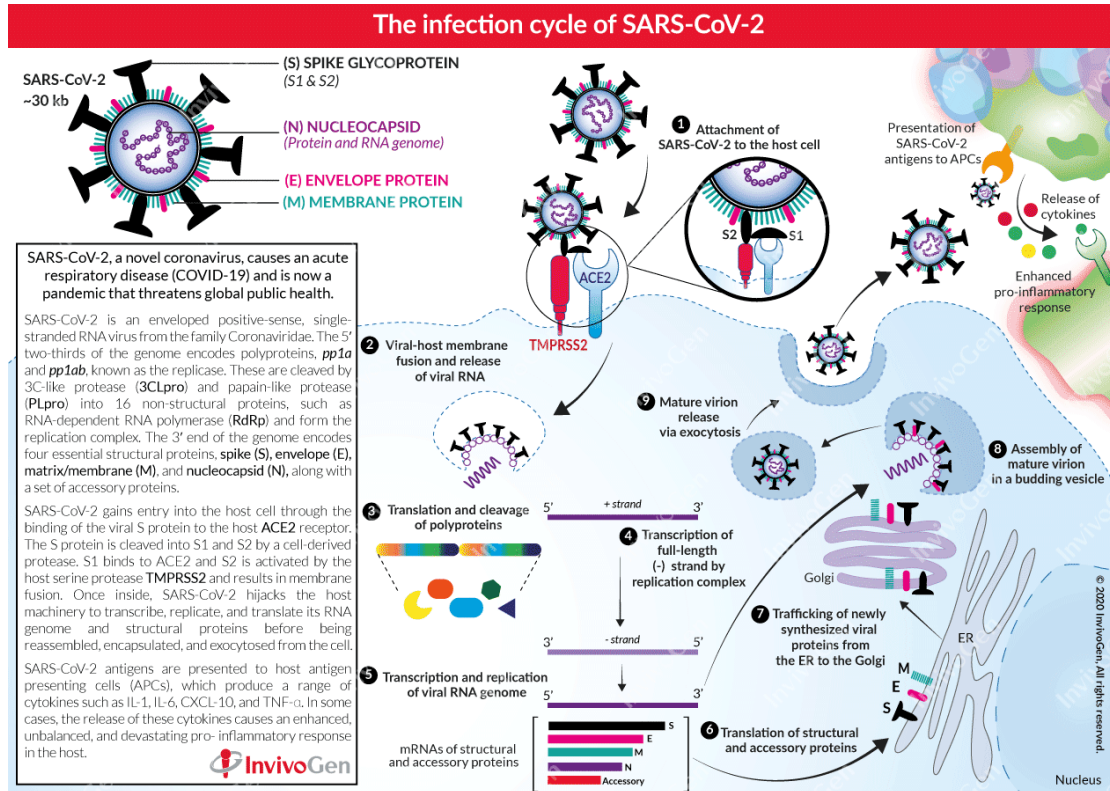
至此，一个新一代的病毒颗粒便复制完了，进入释放阶段。

由于新冠病毒 RNA 基因链依然保留在细胞之中，细胞的蛋白生产机制将会连续不断地复制出成千上万的新病毒颗粒。

4. 病毒释放

新冠病毒的释放阶段比较简单，当一个新病毒颗粒成熟后，通过高尔基体分泌至细胞外，进而感染新的细胞。

下面是另外一张摘自 invivogen.com 的新冠病毒感染过程图。



新冠病毒感染过程（invivogen.com）

病毒疫苗类型

病毒疫苗有：全病毒疫苗、病毒载体疫苗、核酸疫苗、蛋白疫苗

一、全病毒疫苗

全病毒疫苗又可以细分成两个小类：减毒活疫苗（Weakened Virus），灭活疫苗（Inactivated Virus）。

1. 低毒活疫苗 - 减毒活疫苗（低毒活疫苗）是改造后毒性很小，但是仍有活性的新冠病毒。

减毒活疫苗的工作机制如下：

**** 先将野生新冠病毒的基因进行改造，将其毒性减少到最小，但保全其活性和整体结构。**

**** 然后将改造后的低毒性病毒颗粒，输入人体。**

**** 这些低毒性病毒仍然具有活性，能够像野生新冠病毒一样，融入人体细胞，复制出更多的低毒性病毒。**

**** 人体内大量的低毒性病毒，能够导致人体内的抗原呈递细胞(Antigen-Presenting Cell) 对其识别。**

**** 一旦抗原呈递细胞能够识别这种低毒性病毒，并将病毒的特征肽展示给辅助 T 细胞 (T-Help Cell)。**

**** 辅助 T 细胞将进一步刺激并激活杀伤 T 细胞 (Killer T-Cell)， 识别和杀死被病毒感染的细胞，形成细胞免疫。**

**** 更重要的是辅助 T 细胞将刺激 B 细胞增殖，产生中和抗体或者可标记病毒抗原的抗体， 最终消灭病毒，形成体液免疫。**

2. 灭活疫苗 - 灭活疫苗（无活性疫苗）是改造后无活性的新冠病毒。 灭活疫苗的工作机制如下：

**** 先将野生新冠病毒的基因进行改造，灭掉活性，但保全其整体结构。然后将改造后的无活性病毒颗粒，输入人体。**

**** 这些无活性病毒不能够像活病毒一样，在人体细胞内进行大量复制， 只能在体液中流动。**

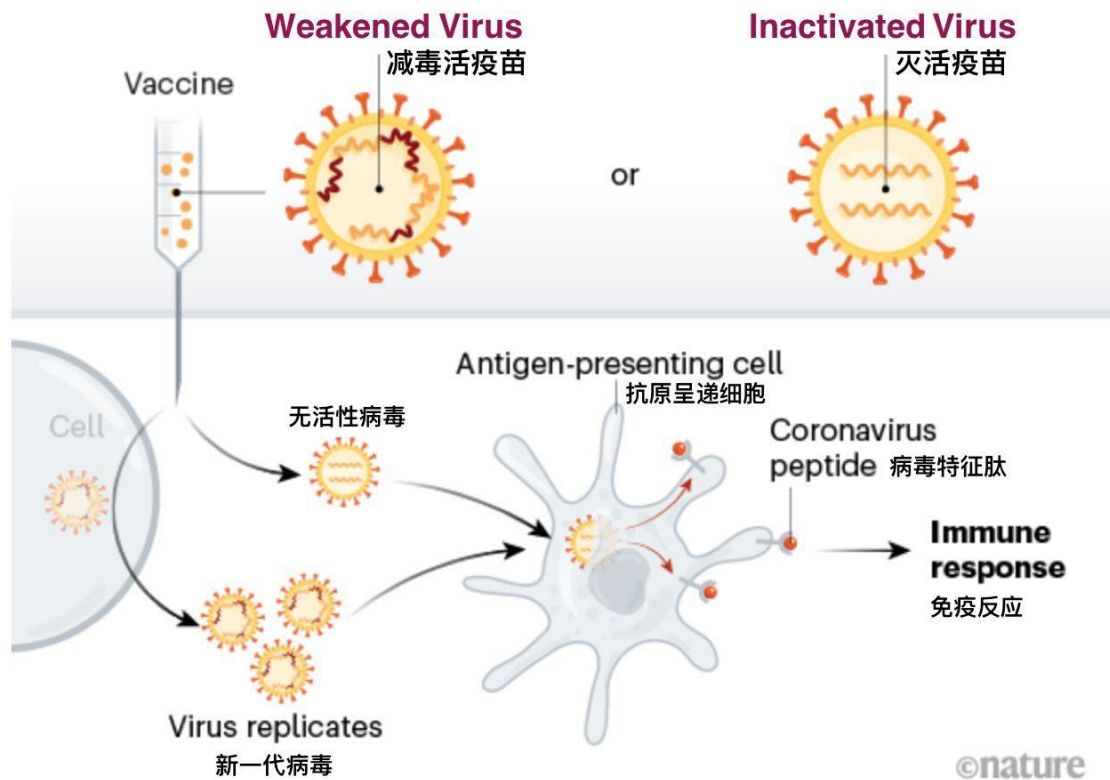
**** 体液中这些无活性病毒，能够导致人体内的抗原呈递细胞（APC）对其识别。**

**** 一旦抗原呈递细胞能够识别这种无活性病毒，并将病毒的表面特征展示给辅助 T 细胞 (T-Help Cell)。**

**** 辅助 T 细胞将进一步刺激并激活杀伤 T 细胞 (Killer T-Cell)， 识别和杀死被病毒感染的细胞，形成细胞免疫。**

**** 更重要的是辅助 T 细胞将刺激 B 细胞增殖，产生中和抗体或者可标记病毒抗原的抗体， 最终消灭病毒，形成体液免疫。**

下面是一张摘自 Nature 杂志的全病毒疫苗工作机制示意图。



全病毒疫苗工作机制

二、病毒载体疫苗

病毒载体疫苗又可以细分成两个小类：复制型病毒载体疫苗

(Replicating Viral Vector) ， 非复制型病毒载体疫苗

(Non-Replicating Viral Vector) 。

1. 复制型病毒载体疫苗 - 复制型病毒载体疫苗是改造后的有活性的流感病毒，其表面带有新冠病毒的 S 蛋白。减毒活疫苗的工作机制如下：

- 先将新冠病毒的 S 蛋白基因移植到低毒的流感病毒内部，使其表面长出 S 蛋白，并保留其活性。
- 然后将改造后的流感病毒颗粒，输入人体。

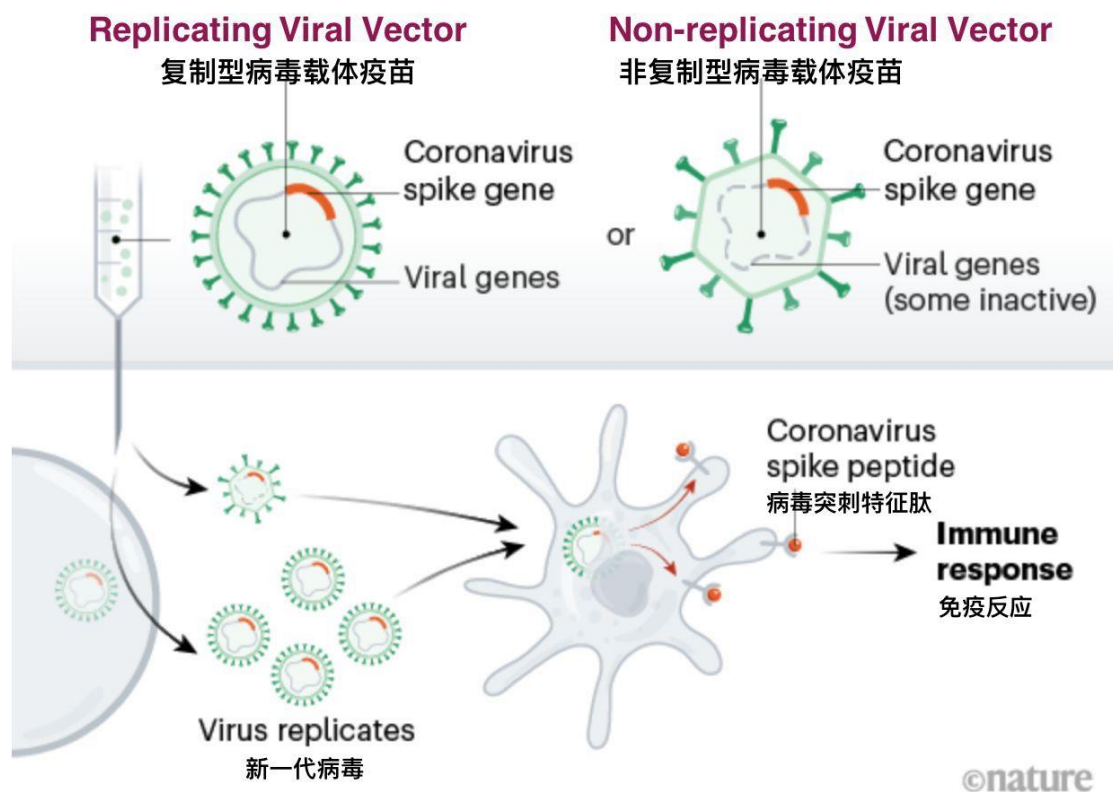
- 这些流感病毒仍然具有活性，能够融入人体细胞，复制出更多带有 S 蛋白的流感病毒。
- 人体内大量的带有 S 蛋白流感病毒，能够导致人体内的抗原呈递细胞（Antigen-Presenting Cell）对其识别。
- 一旦抗原呈递细胞能够识别这些 S 蛋白，并将其特征肽展示给辅助 T 细胞（T-Help Cell）。
- 辅助 T 细胞将进一步刺激并激活杀伤 T 细胞（Killer T-Cell），识别和杀死被病毒感染的细胞，形成细胞免疫。
- 更重要的是辅助 T 细胞将刺激 B 细胞增殖，产生中和抗体或者可标记病毒抗原的抗体，最终消灭病毒，形成体液免疫。

2. 非复制型病毒载体疫苗 - 非复制型病毒载体疫苗是改造后的有无活性的腺病毒，其内部带有新冠病毒的 S 蛋白基因。非复制型病毒载体疫苗的工作机制如下：

- 先将新冠病毒的 S 蛋白基因移植到低毒的腺病毒内部，并灭掉其活性。
- 然后将改造后的无活性流感病毒颗粒，输入人体。
- 这些无活性病毒不能够像活病毒一样，融入人体细胞内复制新的病毒。但内部的新冠病毒的 S 蛋白基因会被人体细胞复制出更多的新冠病毒的 S 蛋白。

- 体液中这些大量的新冠病毒的 S 蛋白，能够导致人体内的抗原呈递细胞（APC）对其识别。
- 一旦抗原呈递细胞能够识别这种 S 蛋白，并将它的特征展示给辅助 T 细胞（T-Help Cell）。
- 辅助 T 细胞将进一步刺激并激活杀伤 T 细胞（Killer T-Cell），识别和杀死被病毒感染的细胞，形成细胞免疫。
- 更重要的是辅助 T 细胞将刺激 B 细胞增殖，产生中和抗体或者可标记病毒抗原的抗体，最终消灭病毒，形成体液免疫。

下面是一张摘自 Nature 杂志的病毒载体疫苗工作机制示意图。



病毒载体疫苗工作机制

二、 核酸疫苗

核酸疫苗又可以细分成两个小类：DNA 疫苗， mRNA 疫苗。

1. DNA 疫苗 - DNA 疫苗是用新冠病毒的 S 蛋白基因制成的 DNA 链条。

DNA 疫苗的工作机制如下：

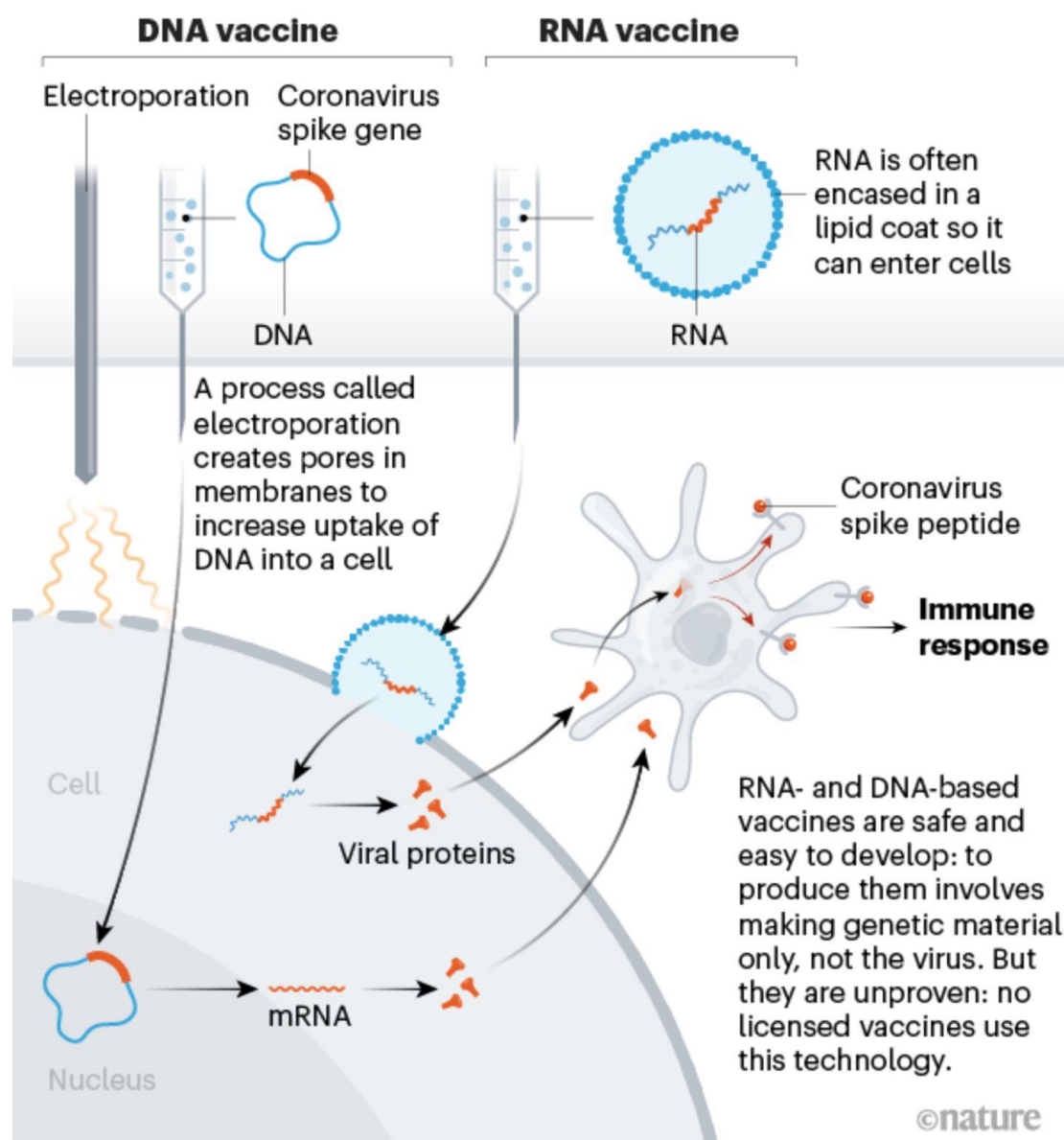
- 先将新冠病毒的 S 蛋白基因制成 DNA 链条。
- 然后将这些 DNA 链条，输入人体。
- 接着使用电穿孔（Electroporation）技术，瞬时提高细胞膜的通透性， 帮助 DNA 链条融入人体细胞， 并进入细胞核。
- 这些 DNA 链条会复制出 mRNA，退出细胞核， 并制造出更多的新冠病毒的 S 蛋白。
- 人体内大量的带有 S 蛋白流感病毒， 能够导致人体内的抗原呈递细胞（Antigen-Presenting Cell）对其识别。
- 一旦抗原呈递细胞能够识别这些 S 蛋白， 并将其特征肽展示给辅助 T 细胞（T-Help Cell）。
- 辅助 T 细胞将进一步刺激并激活杀伤 T 细胞（Killer T-Cell）， 识别和杀死被病毒感染的细胞， 形成细胞免疫。
- 更重要的是辅助 T 细胞将刺激 B 细胞增殖， 产生中和抗体或者可标记病毒抗原的抗体， 最终消灭病毒， 形成体液免疫。

2. RNA 疫苗 - RNA 疫苗是用新冠病毒的 S 蛋白基因制成的 RNA 链条，

并包裹在脂质中 。 RNA 疫苗的工作机制如下：

- 先将新冠病毒的 S 蛋白基因制成 RNA 链条，并将其包裹在脂质中。
- 然后将这些 RNA 链条，输入人体。
- 这些 RNA 链条利用其外表的脂质，融入人体细胞。
- 进入人体细胞后，并制造出更多的新冠病毒的 S 蛋白。
- 人体内大量的带有 S 蛋白流感病毒，能够导致人体内的抗原呈递细胞（Antigen-Presenting Cell）对其识别。
- 一旦抗原呈递细胞能够识别这些 S 蛋白，并将其特征肽展示给辅助 T 细胞（T-Help Cell）。
- 辅助 T 细胞将进一步刺激并激活杀伤 T 细胞（Killer T-Cell），识别和杀死被病毒感染的细胞，形成细胞免疫。
- 更重要的是辅助 T 细胞将刺激 B 细胞增殖，产生中和抗体或者可标记病毒抗原的抗体，最终消灭病毒，形成体液免疫。

下面是一张摘自 Nature 杂志的核酸疫苗工作机制示意图。



核酸疫苗工作机制

四、蛋白疫苗

蛋白疫苗又可以细分成两个小类：重组蛋白疫苗，病毒外壳疫苗（Virus-Like Particle, VLP）。

1. 重组蛋白疫苗 - 重组蛋白疫苗是根据新冠病毒的 S 和 M 蛋白基因，人工组合而成的 S 和 M 蛋白。重组蛋白疫苗的工作机制如下：

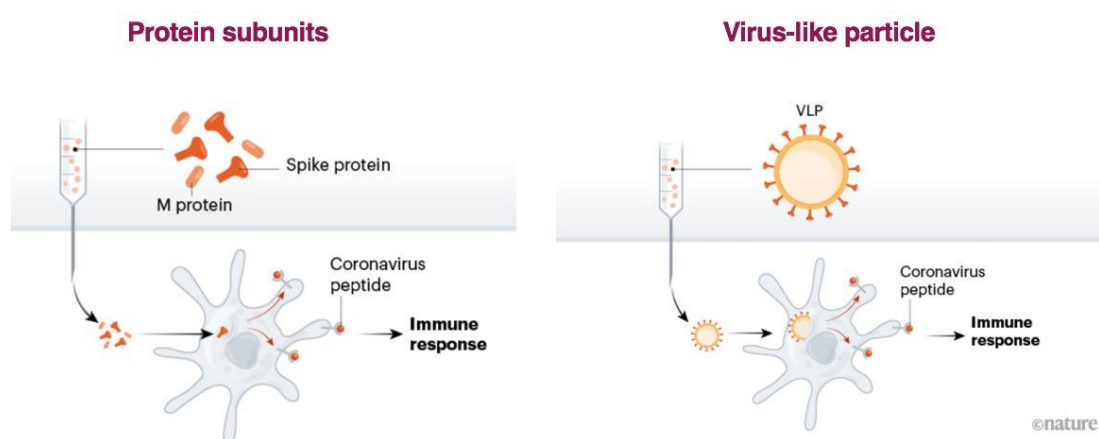
- 先根据新冠病毒的 S 和 M 蛋白基因，人工合成 S 和 M 蛋白。
- 然后将这些 S 和 M 蛋白混合体，输入人体。
- 人体内的这些 S 和 M 蛋白，能够导致人体内的抗原呈递细胞（Antigen-Presenting Cell）对其识别。
- 一旦抗原呈递细胞能够识别这些 S 和 M 蛋白，并将其特征肽展示给辅助 T 细胞（T-Help Cell）。
- 辅助 T 细胞将进一步刺激并激活杀伤 T 细胞（Killer T-Cell），识别和杀死被病毒感染的细胞，形成细胞免疫。
- 更重要的是辅助 T 细胞将刺激 B 细胞增殖，产生中和抗体或者可标记病毒抗原的抗体，最终消灭病毒，形成体液免疫。

2. 病毒外壳疫苗 - 病毒外壳疫苗是去掉了基因的新冠病毒外壳。病毒外壳疫苗的工作机制如下：

- 先将新冠病毒内部的基因和 N 蛋白，保留病毒外壳。
- 然后将这些病毒外壳，输入人体。
- 这些病毒外壳，没有活性，不会制造出新的新冠病毒。
- 人体内的新冠病毒外壳，能够导致人体内的抗原呈递细胞（Antigen-Presenting Cell）对其识别。
- 一旦抗原呈递细胞能够识别这些病毒外壳 S 蛋白，并将其特征肽展示给辅助 T 细胞（T-Help Cell）。

- 辅助 T 细胞将进一步刺激并激活杀伤 T 细胞（Killer T-Cell），识别和杀死被病毒感染的细胞，形成细胞免疫。
- 更重要的是辅助 T 细胞将刺激 B 细胞增殖，产生中和抗体或者可标记病毒抗原的抗体，最终消灭病毒，形成体液免疫。

下面是一张摘自 Nature 杂志的蛋白疫苗工作机制示意图。



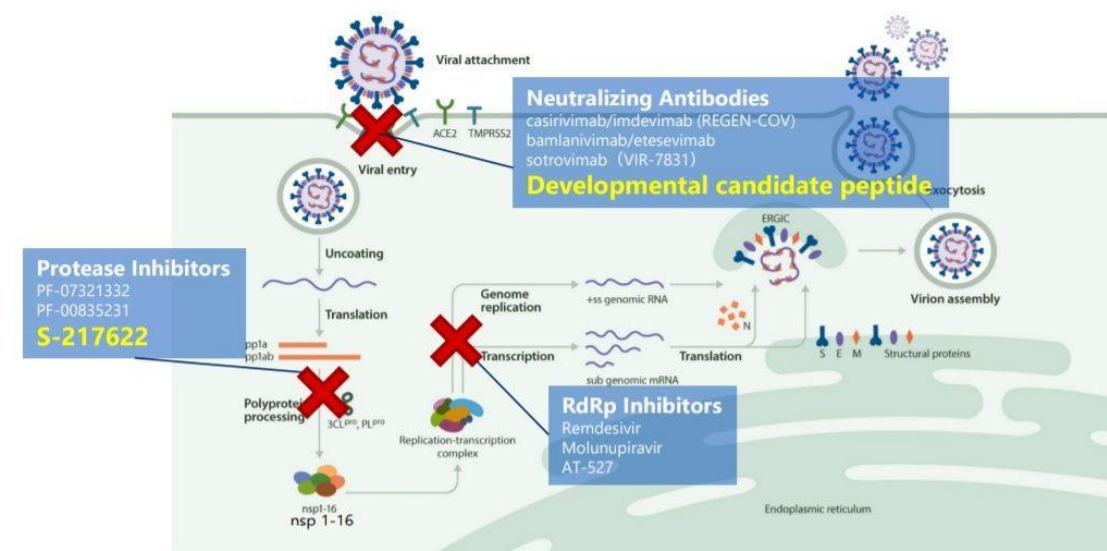
蛋白疫苗工作机制

抗新冠病毒药物

药物名称	公司	获批组织和地区
AT-527	罗氏（美国）	
Chloroquine 氯喹	抗疟疾药	停止使用，效果不佳且副作用较大
Dapagliflozin	阿斯利康（英国）	降糖药
Favipiravir 法匹拉韦	富山化工（日本）	抗流感药
Lenzilumab	Humanigen	美国拒绝紧急使用
Lopinavi 洛匹那韦	雅培（美国）	抗艾滋病药
Molnupiravir 莫努匹韦	默沙东（美国）	英国
Paxlovid 帕克洛维德	辉瑞（美国）	

Proxalutamide 普克鲁胺	开拓药业（中国）	巴拉圭
Remdesivir 瑞德西韦	吉利德（美国）	日本，欧盟，美国
S-217622	盐野义（日本）	
Saccovid	默沙东（美国）	终止开发
Sarilumab	赛诺菲（美国）	抗风湿药
Tocilizumab	大阪大学（日本）	抗风湿药

抗新冠病毒小分子药物主要靶点： 下图展示了新冠病毒入侵人体细胞和复制过程， 以及小分子药物阻断这个过程的几个主要靶点。



抗新冠病毒小分子药物主要靶点

1、**AT-527 是美国罗氏（Roche）和 Atea 共同开发的治疗新冠病毒药物， 代号为 AT-527。**

AT-527 研发时刻表：

2021 年 04 月??日,罗氏启动了针对未住院轻中症患者的三期临床试验，计划入组 1386 人。

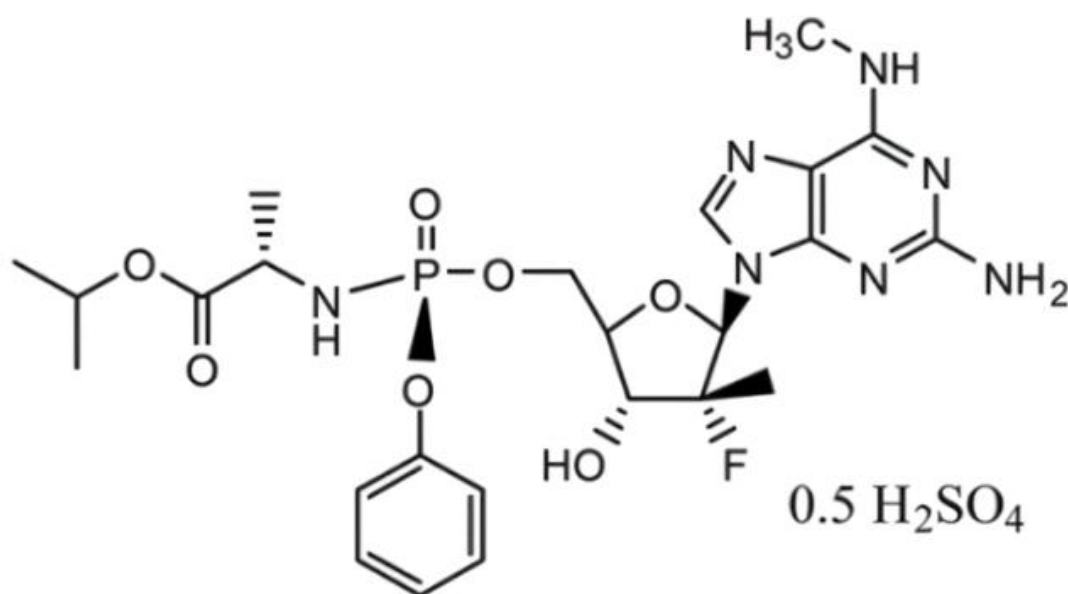
2021 年 06 月 30 日,据公布的 62 例患者中期分析显示,AT-527 从第 2~8 天迅速降低病毒载量，

到第 14 天约 47%的患者显示病毒清除，高于对照组的 22%。

2021 年 10 月??日,关键 II 期临床试验没有达到主要终点,在第 29 天, AT-527 治疗组

SARS-CoV-2 病毒载量较基线的变化与安慰剂组相比并未明显降低。
2021 年 11 月??日,罗氏决定,终止与 Atea 在 AT-527 项目上的合作。
2021 年 11 月??日, Atea 表示,仍在进行 III 期试验。

AT-527 的分子结构: AT-527 是一种抗病毒小分子药物,分子结构如下:



罗氏（美国）- AT-527 分子结构

AT-527 的工作机制: AT-527 可以靶向包括 RNA 依赖性 RNA 聚合酶（RdRP）在内的两种对病毒 RNA 复制和转录至关重要的聚合酶, 因此对新冠病毒具有独特的双重抑制机制。

2、**莫努匹韦**, 又叫莫那皮纳伟, (Molnupiravir) 是美国默沙东（默克, Merck）和 Ridgeback 公司研发的治疗新冠病毒药物。代号为 MK-4482, EIDD-2801, MOVE-OUT。

莫努匹韦的研发时刻表:

????年??月??日，埃默里大学 (Emory University) 的非营利公司 DRIVE (Emory Drug Innovation Ventures at Emory) 开发，作为委内瑞拉马脑炎病毒的一种可能疗法。

2015 年??月??日，DRIVE 的首席执行官乔治·佩特恩特 (George Painter)

将它提供给田纳西州纳什维尔范德比尔特大学 (Vanderbilt University)

的病毒学家马克·丹尼森 (Mark Denison)，以测试对冠状病毒的作用。

2020 年 04 月 06 日，提前终止 III 期临床实验。

2020 年 10 月 01 日，提前终止 III 期临床实验。

2021 年 10 月 11 日，向美国食品药品监督管理局提交了紧急使用授权申请。

2021 年 10 月 25 日，欧洲药品管理局启动滚动审评。

2021 年 10 月 27 日，宣布将与发展中国家分享药物的配方，全球 105 个低收入国家可以廉价生产、仿制。

2021 年 11 月 04 日，英国获批上市。

莫努匹韦口服胶囊：



默沙东（美国）- 莫努匹韦

口服胶囊

莫努匹韦 III 期临床实验数据：

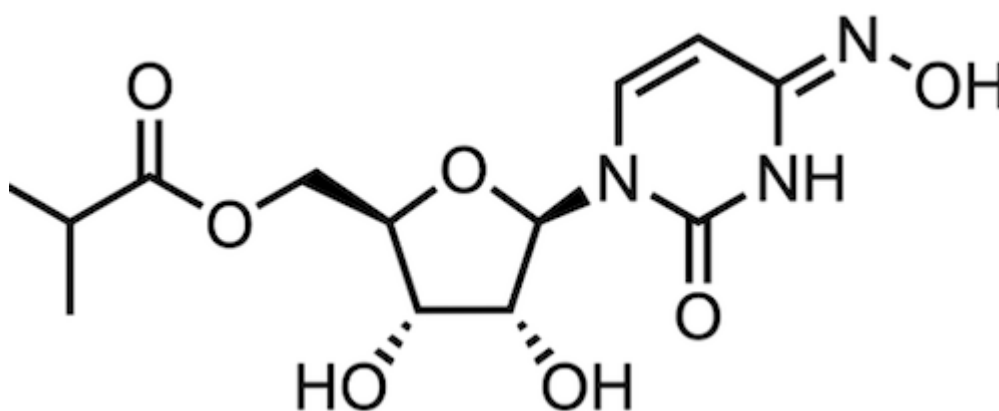
****原计划招募 1550 名患者，但是由于提前终止，最终招募 775 名受试者。**

****受试者中，拉美人群占 55%、欧洲人群占 23%、非洲人群占 15%，且约 80%受试者为 Delta、Gamma 和 Mu 等突变株感染。**

****试验将主要指标设置为随机分组后 29 天内住院或病死的患者百分比， 结果发现：**
Molnupiravir 组与对照组的病重或死亡率分别为 7.3%(28/385) 和 14.1%(53/377)($p=0.0012$)。试验中共 8 名受试者死亡，但全部在对照组。也就是说， 将进展为重症或死亡的几率降低了 50%，且将死亡率拉低至 0%。

**** 莫那比拉韦组和安慰剂组不良事件发生率相当，分别为 35%和 40%； 药物相关不良事件的发生率也不相上下，分别为 12%和 11%。**

莫努匹韦的分子结构： 莫努匹韦是一种抗病毒小分子药物，分子结构如下：

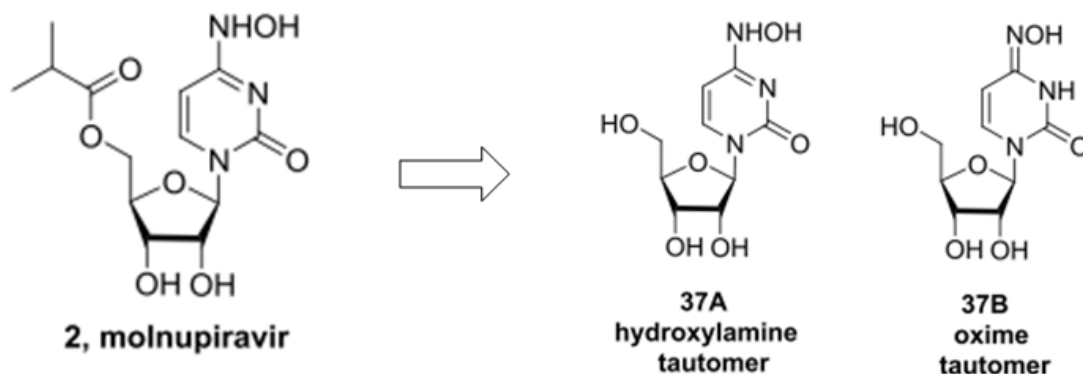


默沙东

(美国) - 莫努匹韦分子结构

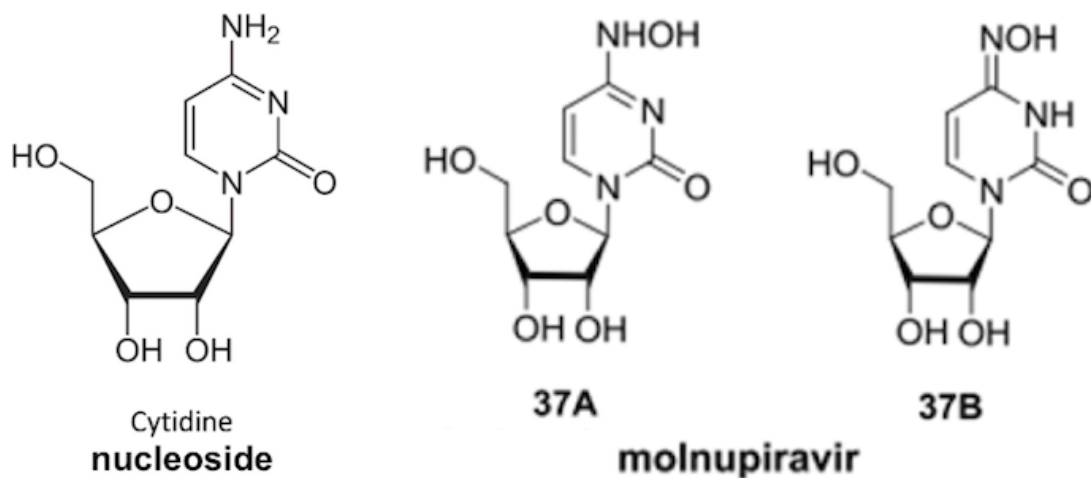
莫努匹韦的工作机制： 莫努匹韦的主要作用，是抑制新冠病毒自带的 RNA 聚合酶 (RdRp: RNA-dependent RNA polymerase)。其工作机制如下：

1. 莫努匹韦是一种前药，可在体内转化为代谢物 β -D-N4-羟基胞苷 (NHC: 37A/37B) 两种互变异构分子：



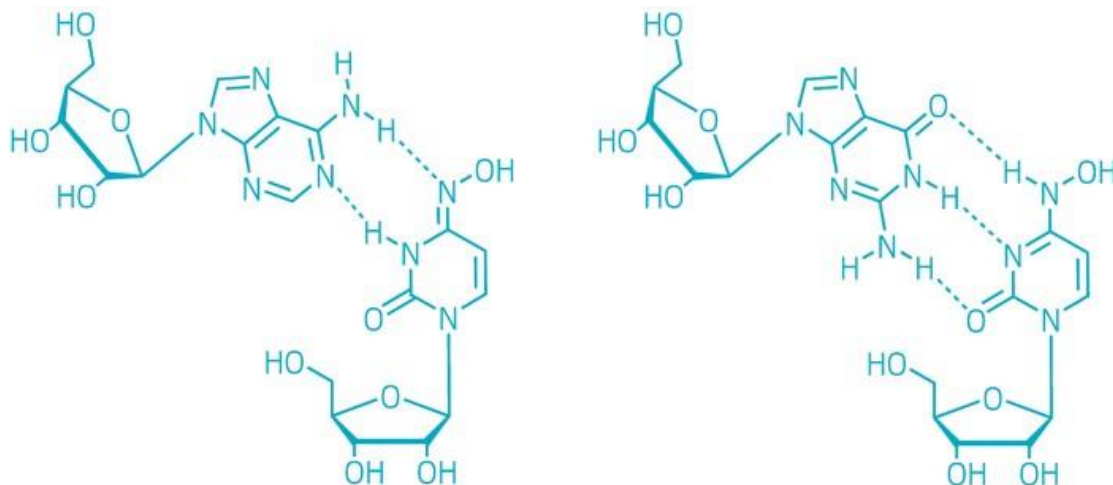
莫努匹韦代谢物 - NHC: 37A/37B

2. 莫努匹韦代谢物 NHC: 37A/37B 是核苷(Nucleosides)类似物，下面是 Cytidine 核苷 和 NHC: 37A/37B 对比图：



莫努匹韦代谢物 - 核苷类似物

3. 莫努匹韦代谢物 NHC: 37A/37B 两种互变异构分子分别模仿了核苷 U (Uridine) 和 C (Cytidine)，利用氢键与核苷 A (Adenosine) 和 G (Guanosine) 形成碱基互补配对：

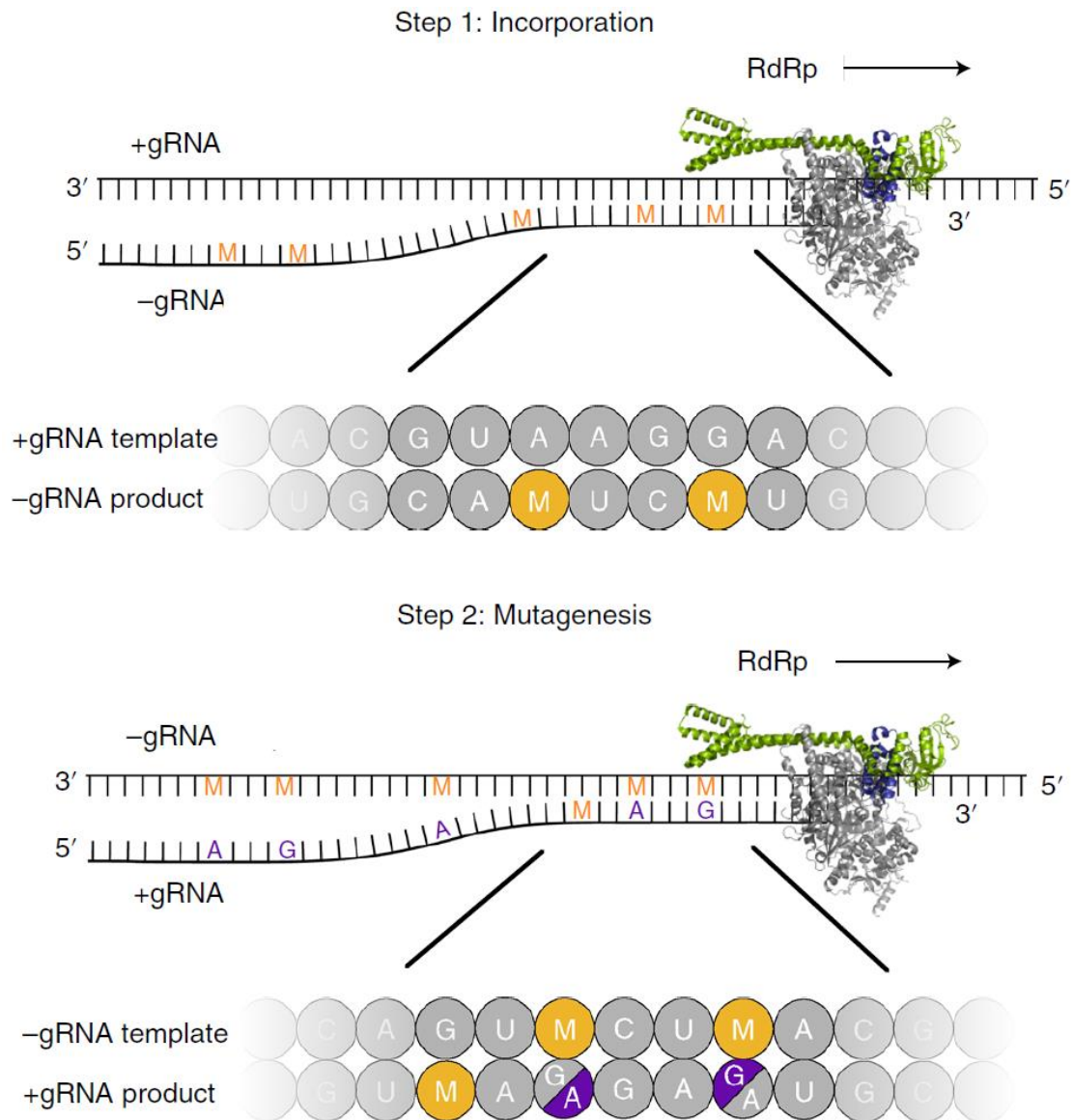


莫努匹韦 - A/G 碱基互补配对

4. 莫努匹韦代谢物 NHC: 37A/37B 和人体正常的核苷一样，在体内会进一步三磷酸化，形成核苷酸类似物 MTP (Molnupiravir TriPhosphate)，使其能够被 RNA 聚合酶当作正常的核苷酸使用。

5. 三磷酸化的莫努匹韦代谢物 MTP，将导致病毒的 RNA 在复制过程中产生突变。当被感染的细胞对新冠病毒的 RNA 进行复制时，新冠病毒自带的 RNA 聚合酶 (RdRp) 会错误地把 MTP 当作人体正常的核苷酸 UTP/CTP 编入 RNA，从而复制出有突变的病毒 RNA。

三磷酸化的莫努匹韦代谢物 MTP 导致病毒的 RNA 突变的过程如下图所示：



莫努匹韦 - RNA 复制突变

5.1. 首先，当新冠病毒自带的 RNA 聚合酶（RdRp）对病毒 RNA 进行 反向 RNA 模板转录时，三磷酸化的莫努匹韦代谢物 MTP(M)被当作核苷酸 UTP/CTP(U/C)，和核苷酸 ATP/GTP (A/G) 互补配对，编入 RNA 模板中。

5.2. 然后，当新冠病毒自带的 RNA 聚合酶（RdRp）对病毒 RNA 模板进行 正向 RNA 转录时，RNA 模板里的三磷酸化的莫努匹韦代谢物 M 会被还原成核苷酸 A/G。但是，新的三磷酸化的莫努匹韦代谢物 M 又会被当作核苷酸 U/C，和核苷酸 A/G 互补配对， 编入 RNA 复制品中。

由于细胞中，核苷酸 U/C 的数量大于三磷酸化的莫努匹韦代谢物 M， 因此，只有少量的三磷酸化的莫努匹韦代谢物 M 会被复制到病毒 RNA 中。 但是，病毒的 RNA 中少量的三磷酸化的莫努匹韦代谢物 M，也会让它形成突变。

6. 含有莫努匹韦代谢物突变的病毒 RNA，会导致功能丧失，无法复制出下一代新的病毒。简单地说，莫努匹韦工作机制是，诱使新冠病毒自带的 RNA 聚合酶将其置入病毒的基因中，从而使病毒基因突，无法复制新的病毒，达到控制病毒的目的，

莫努匹韦的其它用途： 由于莫努匹韦的靶点，病毒自带的 RNA 聚合酶（RdRp）结构不易发生改变，而且这种酶的形状和作用机制在冠状病毒和埃博拉病毒等丝状病毒中都是相似的。因此，理论上这种药物还可被用于对抗其它的 RNA 病毒（例如呼吸道合胞病毒）。

莫努匹韦的安全性：虽然莫努匹韦是针对新冠病毒自带的 RNA 聚合酶（RdRp）的特殊结构而设计的，但是它也有可能与人体的正常 RNA 聚合酶发生结合，从而导致人体正常 RNA 的突变。当然正常的 RNA 聚合酶有一种修补机制，能把一些突变消除掉。但是如果消除不彻底，正常 RNA 的突变，会导致人体病变，甚至引起遗传缺陷。在临床试验中，女性和男性都被告知在服药期间和服药后至少四天内，要么禁欲，要么采取避孕措施。育龄妇女也需要怀孕测试呈阴性才能开始服用这种药物。

3. 辉瑞（美国） - Paxlovid

Paxlovid 是美国辉瑞（Pfizer）开发的治疗新冠病毒药物。 Paxlovid 的主要成分是 PF-07321332 小分子，旨在阻断新冠病毒的主蛋白酶的活性。 Paxlovid 含有低剂量利托那韦（Ritonavir），有助于减缓 PF-07321332 的代谢或分解， 使其在体内以更高的浓度保持更长时间的活性，以帮助对抗病毒。

Paxlovid 的研发时刻表:

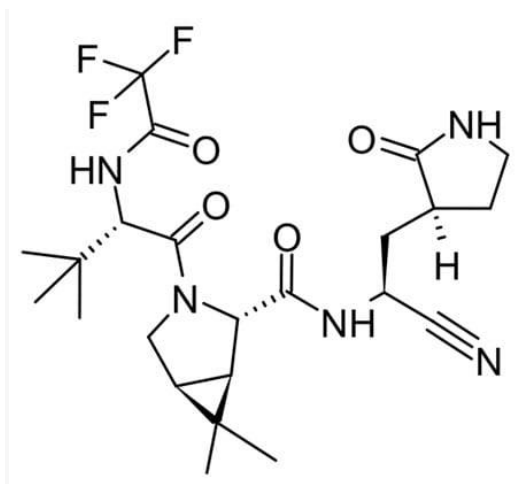
2021 年 09 月 01 日，启动一项 II/III 期试验。

2021 年 11 月 05 日，辉瑞发布消息称，与安慰剂相比，其新冠口服试验药物在出现症状后的三天内服用，

能将轻度和中度成年患者住院或死亡概率降低 89%。

2021年11月16日,辉瑞与药品专利联盟(MPP)签署协议,将授权给仿制药产商生产 Paxlovid, 提供给 95 个国家,覆盖全球约 53%的人口。

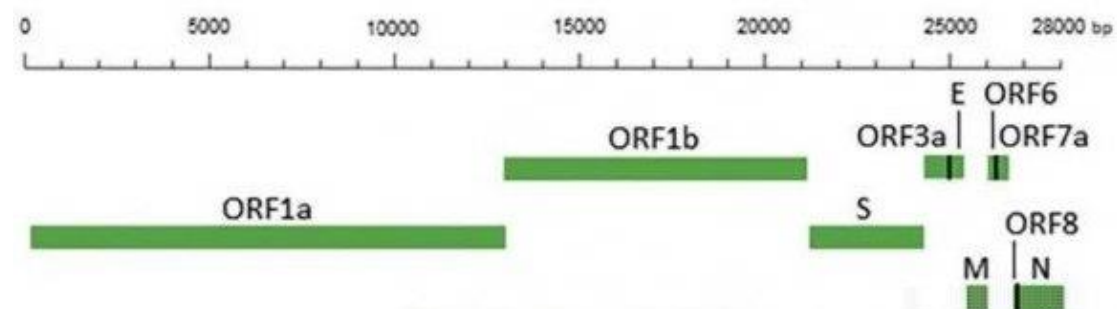
PF-07321332 的分子结构: PF-07321332 是一种抗病毒小分子药物, 分子结构如下:



辉瑞（美国） - Paxlovid 分子结构

PF-07321332 的工作机制：PF-07321332 的主要作用，是抑制新冠病毒自带的主蛋白酶（M^{pro}: Main protease）。其工作机制如下：

1. 新冠病毒的 RNA，包含有 10 个基因，排列为：ORF1a, ORF1b, S, ORF3a, E, M, ORF6, ORF7, ORF8, M。

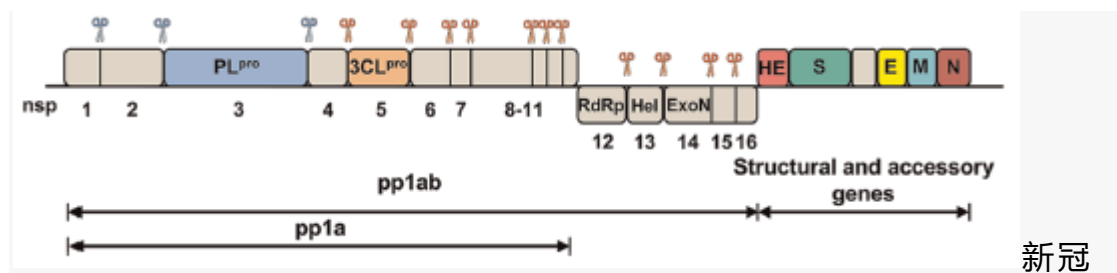


新冠病毒的 RNA 包含有 10 个基因

2. 新冠病毒进入人体细胞后，其 RNA 中的前两个基因，ORF1a/ORF1b 将被首先表达出两条多聚蛋白前体 pp1a（Replicase Polyprotein 1a）和 pp1ab（Replicase Polyprotein 1ab）。

3. 两条多聚蛋白前体 pp1a/pp1ab，将被主蛋白酶（M^{pro}, M^{pro}: Main protease）和木瓜样蛋白酶（PL^{pro}, PL^{pro}: Papain Like proteases）切割，产生多个非结构蛋白。这些非结构蛋白参与了病毒 RNA 和四个结构蛋白（envelope/E 蛋白、membrane/M 蛋白、spike/S 蛋白和 nucleocapsid/N 蛋白）的产生，进而完成新一代病毒的制造。

主蛋白酶 M^{pro} 也被称为 3CL^{pro}（3C-Like protease），因为其切割位点的特异性与微小 RNA 病毒（picornavirus）的 3C 蛋白酶（3C protease）很相似。



新冠

病毒基因切割后的序列

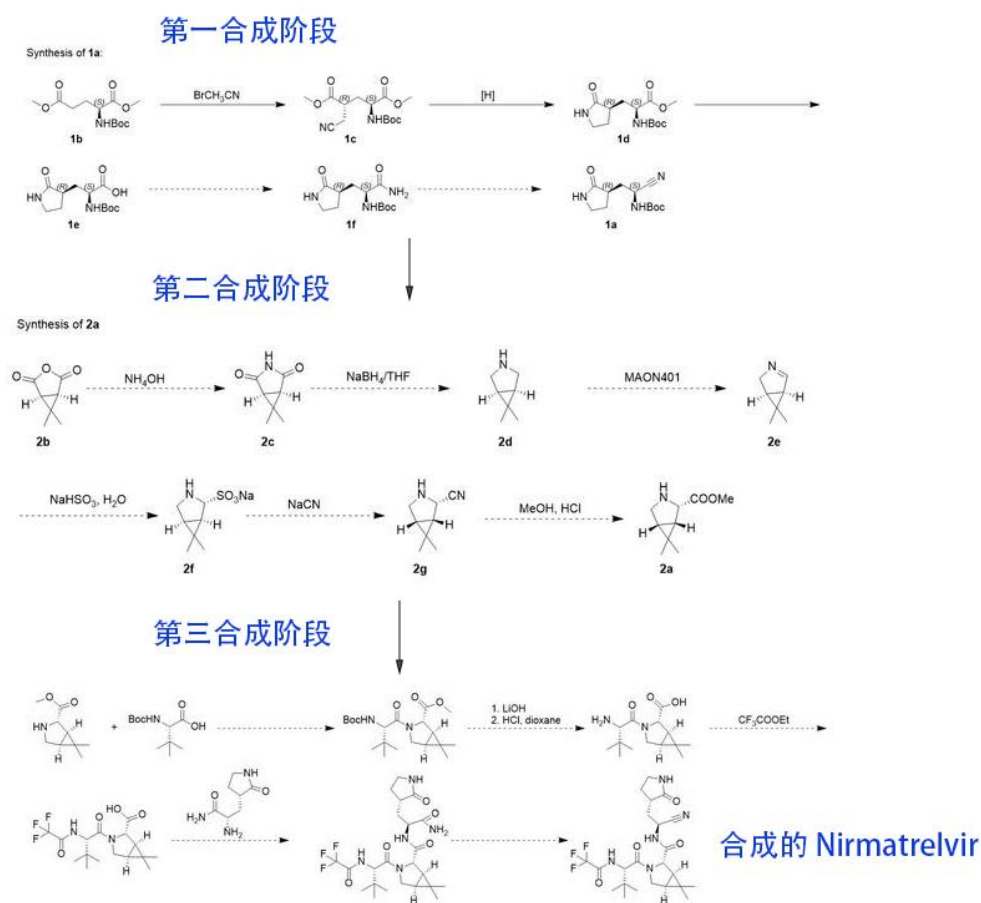
4. PF-07321332 进入人体后，将会与主蛋白酶 M^{pro} 结合，干扰其蛋白切割功能，进而阻断新一代病毒的制造。

主蛋白酶（M^{pro}: Main protease），又称 3C 样蛋白酶（3CL^{pro}），抑制剂的特点：

- ** 这个靶点在冠状病毒属高度保守。
 - ** 其催化活性中心氨基酸序列与人类蛋白酶同源性低，降低了安全性风险。
 - ** 有丰富的蛋白酶药物研发的经验，如 HCV 蛋白酶抑制剂和 HIV 蛋白酶抑制剂已有经典案例可以作为参考。
 - ** 其晶体复合物已经被阐明，易于进行基于结构的药物设计和优化。
- 与 S 蛋白相比，非药物诱导突变的概率低。

辉瑞药 Paxlovid 成分有 2 个：1 片 Nirmatrelvir (150mg) 和 1 片 Ritonavir (100mg)

辉瑞药 Paxlovid 成分之一：Nirmatrelvir 的合成过程

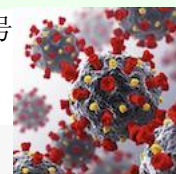


4. 开拓药业（中国）- 普克鲁胺（Proxalutamide）

普克鲁胺（Proxalutamide）是中国开拓药业开发的治疗新冠病毒药物。代号为 GT0918。

普克鲁胺的研发时刻表：

2018 年 05 月 06 日，普克鲁胺片 III 期临床试验研究者会议在苏州召开，试验将普克鲁胺作为雄激素受体（AR）拮抗剂，针对前列腺癌和乳腺癌。



2020 年 08 月 22 日，开拓药业宣布，在巴西开展的临床试验完成首例受试者入组。

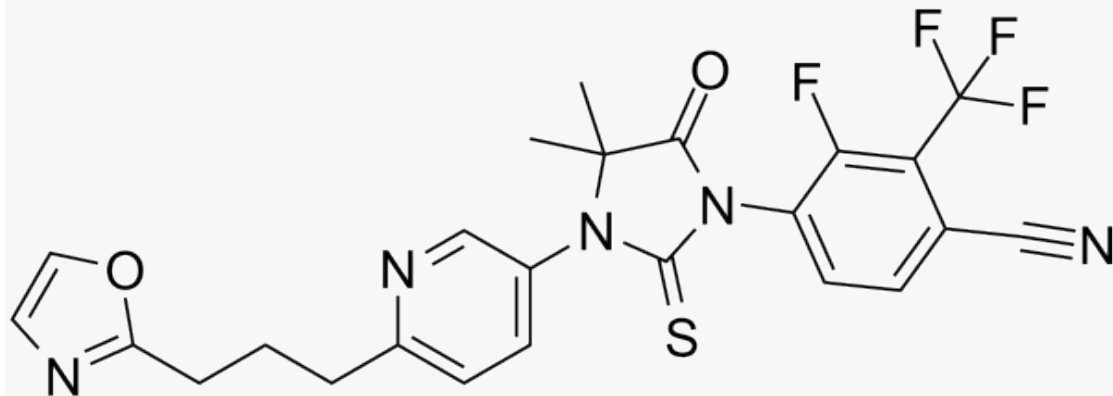
2020 年 12 月 11 日，开拓药业宣布，在巴西进行的临床研究初步结果，显示

普克鲁胺治疗 COVID-19 患者有突出的效果及良好的安全性。

2021 年 07 月 16 日，巴拉圭正式授予普克鲁胺紧急使用授权，用于新冠住院患者的治疗。

2021 年 10 月 04 日，普克鲁胺在美国的 III 期临床试验完成首例患者入组及给药。

普克鲁胺的分子结构： 普克鲁胺是一种小分子药物，分子结构如下：



开拓药业（中国） - 普克鲁胺分子结构

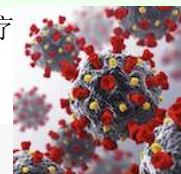
普克鲁胺的工作机制： 普克鲁胺有两个工作机制：

1. 制新冠病毒进入细胞的两个重要蛋白质，一个叫 ACE2，一个叫 TMPRSS2。普克鲁胺可以调节这两个蛋白质的水平，让它下降，这样的话会阻止病毒从细胞外进入到细胞内进行复制。

2. 普克鲁胺可以抑制的炎症分子风暴来降低死亡风险。

5. 吉利德（美国） - 瑞德西韦（Remdesivir）

瑞德西韦（Remdesivir）是美国吉利德科技公司（Gilead Science）研发的治疗新冠病毒药物。代号为 Veklury，GS-5734。



瑞德西韦的研发时刻表：

2011 年 07 月 22 日，申请国际专利，编号为 WO2012012776A1。

20??年??月??日，瑞德西韦在临床试验上用于治疗埃博拉病毒感染，结果疗效非常好。

20??年??月??日，对于呼吸道合胞病毒、冠状病毒、尼帕病毒、以及亨德拉病毒有抑制效果。

20??年??月??日，经动物实验证实对非典型性肺炎冠状病毒（SARS-CoV）

和中东呼吸综合症冠状病毒（MERS-CoV）均产生抗病毒作用。

2020 年 01 月 31 日，《新英格兰医学杂志》介绍了瑞德西韦在抗新型冠状病毒时展现出较好的疗效。

2020 年 02 月 03 日，瑞德西韦治疗新型冠状病毒的临床试验在北京中日友好医院启动。

2020 年 04 月 29 日，美国福奇表示，瑞德西韦一项随机双盲对照试验中显示出了疗效。

该试验共招募了来自全球多个国家的 1063 名新冠肺炎患者。初步结果表明：

瑞德西韦治疗组的康复时间中位数为 11 天，而安慰剂对照组的康复时间中位数为 15 天。

2020 年 05 月 01 日，美国瑞德西韦发放了治疗新冠肺炎的紧急使用授权，

用于治疗疑似或确诊新冠肺炎的重症患者，包括成年人和儿童。

2020 年 05 月 07 日，日本批准了瑞德西韦作为新冠肺炎治疗药物，将被用于重症患者治疗。

2020 年 07 月 03 日，欧盟委员会批准医疗机构使用瑞德西韦治疗新冠肺炎。

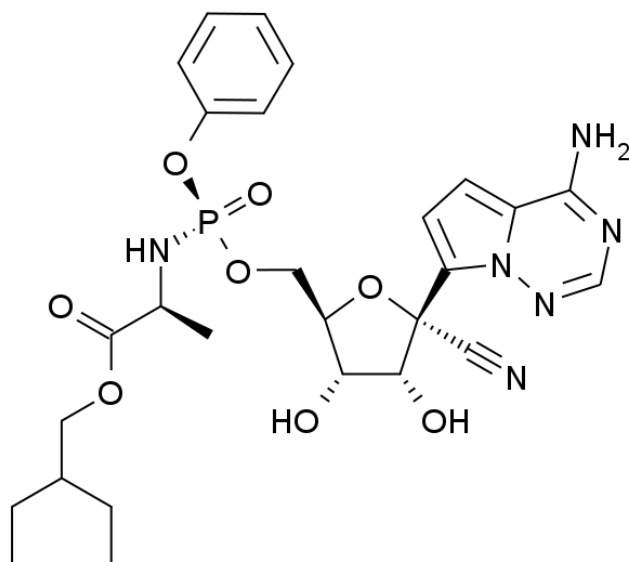
2020 年 10 月 08 日，ACTT-1 的 3 期试验结果表明，瑞德西韦的疗效优于安慰剂，可加快五天恢复并减少疾病进展。

2020 年 10 月 22 日，美国批准瑞德西韦用于治疗新冠住院患者。

2020 年 11 月 20 日，世界卫生组织声明：不论新冠住院患者病情多严重，都不建议使用瑞德西韦进行治疗，

因为尚无证据表明该药能提高患者生存率或降低患者对呼吸机的需求等。

瑞德西韦的分子结构： 瑞德西韦是一种抗病毒小分子药物，分子结构如下：

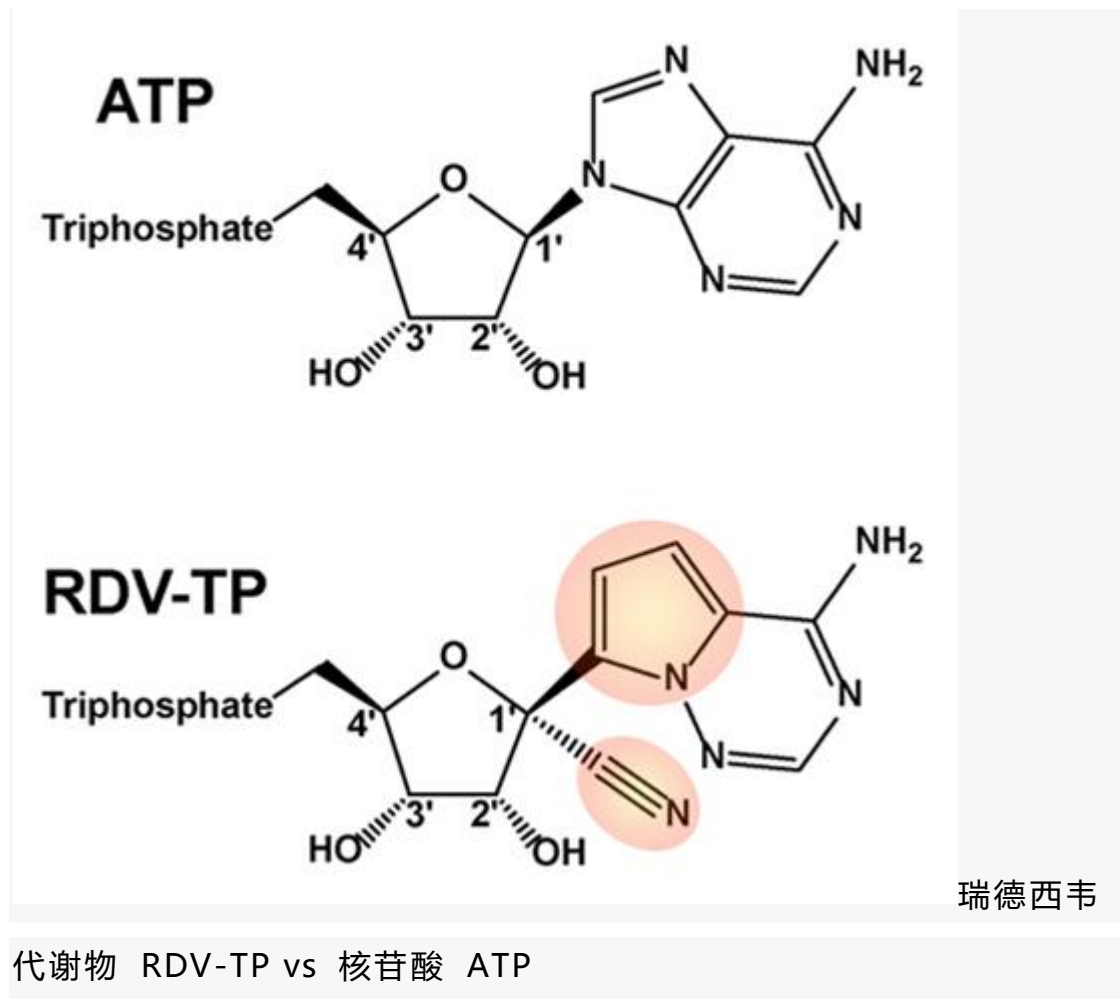


吉利德（美国）- 瑞德西韦分子结构

瑞德西韦的工作机制： 瑞德西韦的主要作用，是抑制新冠病毒自带的 RNA 聚合酶（RdRp: RNA-dependent RNA polymerase）。其工作机制如下：

瑞德西韦是一种前药，可在体内转化为代谢物，进一步三磷酸化，形成核苷酸类似物 RDV-TP（RTP: Remdesivir TriPhosphate）。

2. 三磷酸化的瑞德西韦代谢物 RTP（RDV-TP），与人体正常的核苷酸 ATP（Adenosine TriPhosphate）非常相似：



3. 三磷酸化的瑞德西韦代谢物 RTP，将导致病毒的 RNA 在复制过程中提前终止。当被感染的细胞对新冠病毒的 RNA 进行复制时，新冠病毒自带的 RNA 聚合酶（RdRp）会错误地把三磷酸化的瑞德西韦代谢物 RTP 当作人体正常的核苷酸 ATP 编入 RNA。一旦 RTP 编入 RNA 后，它的 CN 基团会阻碍 RNA 聚合酶编入下一个核苷酸，终止复制过程。

4. 如果新冠病毒自带的 RNA 聚合酶（RdRp）无法复制出新的完整的 RNA，新冠病毒将无法，无法复制出下一代新的病毒。

5. 简单地说，瑞德西韦工作机制是，诱使新冠病毒自带的 RNA 聚合酶将其混入 RNA 复制过程，使其提前终止，达到控制病毒的目的，

瑞德西韦的其它用途： 由于瑞德西韦的靶点，新冠病毒自带的 RNA 聚合酶（RdRp）结构不易发生改变，而且这种酶的形状和作用机制在其它 RNA 病毒中都是相似的。因此，理论上这种药物还可被用于对抗其它的 RNA 病毒。

瑞德西韦的安全性： 虽然莫努匹韦是针对新冠病毒自带的 RNA 聚合酶（RdRp）的特殊结构而设计的，但是它也有可能与人体的正常 RNA 聚合酶发生结合，从而导致人体正常 RNA 的复制过程提前终止，引起人体病变。

6. 盐野义（日本） - S-217622

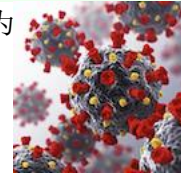
S-217622 是日本盐野义（Shionogi）开发的治疗新冠病毒药物，代号为 S-217622。

S-217622 研发时刻表：

2020 年 10 月??日，开始新冠病毒小分子药物的研发。

2021 年 07 月 26 日，盐野义爆出他们的小分子将在日本本土开展临床 I 期试验。

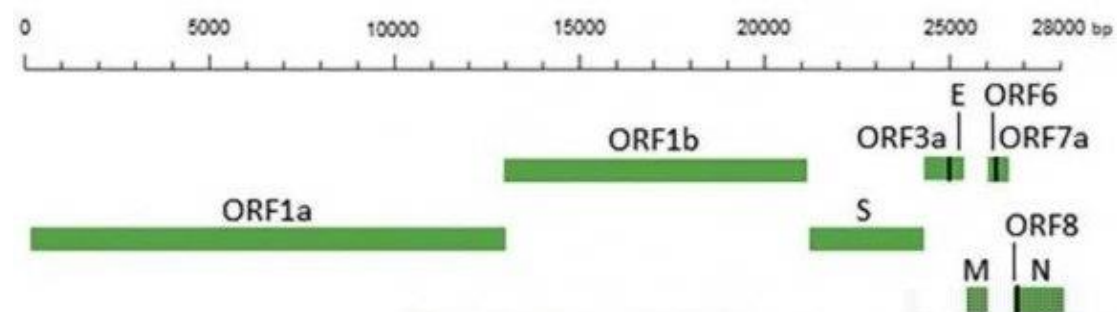
2021 年 09 月 28 日，盐野义报道将在日本进行大型 II/III 期临床试验。



S-217622 的分子结构： 尚未公布。

S-217622 的工作机制： S-217622 的主要作用，是抑制新冠病毒自带的主蛋白酶（M^{pro}: Main protease），又称 3C 样蛋白酶（3CL^{pro}）。其工作机制如下：

1. 新冠病毒的 RNA，包含有 10 个基因，排列为：ORF1a, ORF1b, S, ORF3a, E, M, ORF6, ORF7, ORF8, M。

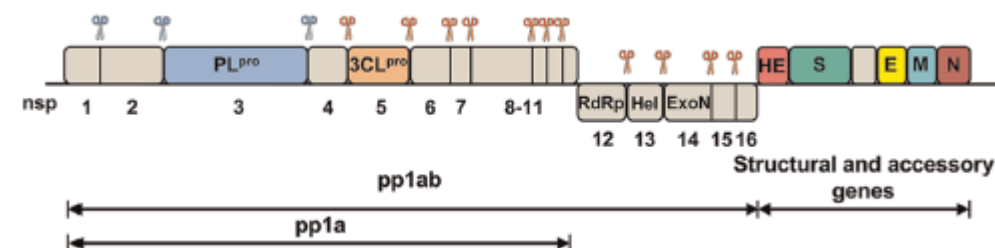


新冠病毒的 RNA 包含有 10 个基因

2. 新冠病毒进入人体细胞后，其 RNA 中的前两个基因，ORF1a/ORF1b 将被首先表达出两条多聚蛋白前体 pp1a（Replicase Polyprotein 1a）和 pp1ab（Replicase Polyprotein 1ab）。

3. 两条多聚蛋白前体 pp1a/pp1ab，将被主蛋白酶（M^{pro}, Mpro: Main protease）和木瓜样蛋白酶（PL^{pro}, PL^{pro}: Papain Like proteases）切割，产生多个非结构蛋白。这些非结构蛋白参与了病毒 RNA 和四个结构蛋白（envelope/E 蛋白、membrane/M 蛋白、spike/S 蛋白和 nucleocapsid/N 蛋白）的产生，进而完成新一代病毒的制造。

主蛋白酶 M^{pro} 也被称为 3CL^{pro}（3C-Like protease），因为其切割位点的特异性与微小 RNA 病毒（picornavirus）的 3C 蛋白酶（3C protease）很相似。



新冠病

毒基因切割后的序列

4. S-217622 进入人体后，将会与主蛋白酶 M^{pro} 结合，干扰其蛋白切割功能，进而阻断新一代病毒的制造。

主蛋白酶 (M^{pro} : Main protease)，又称 3C 样蛋白酶 ($3CL^{pro}$)，抑制剂的特点：

这个靶点在冠状病毒属高度保守。

其催化活性中心氨基酸序列与人类蛋白酶同源性低，降低了安全性风险。

有丰富的蛋白酶药物研发的经验，如 HCV 蛋白酶抑制剂和 HIV 蛋白酶抑制剂已有经典案例可以作为参考。

其晶体复合物已经被阐明，易于进行基于结构的药物设计和优化。

与 S 蛋白相比，非药物诱导突变的概率低。

7. 中国在研抗新冠药物

北京化学工业大学药

千金藤素 (cepharanthine)

MF: $C_{37}H_{38}N_2O_6$ MW 606.7

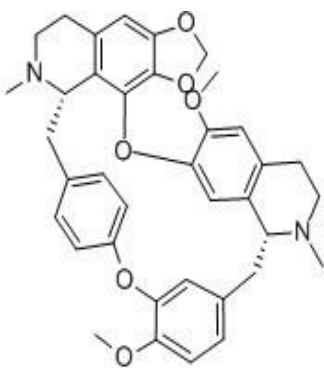
毒性：低度，LD50 为 1900 mg/kg

溶解性：不溶于水，可溶于乙醚和苯酮

来源：来源单一，只能从千金藤提取

价格：相对

药效：实验室药效结果好，未临床试验



广州市朝利良生物科技有限公司

单宁酸/鞣酸 (tannic acid)

MF: $C_{76}H_{52}O_{46}$ MW 1701.2

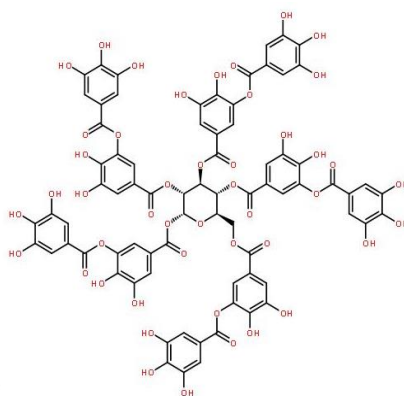
毒性：极微，基本无毒，LD50 为 6000 mg/kg

溶解性：溶于水，易于用药

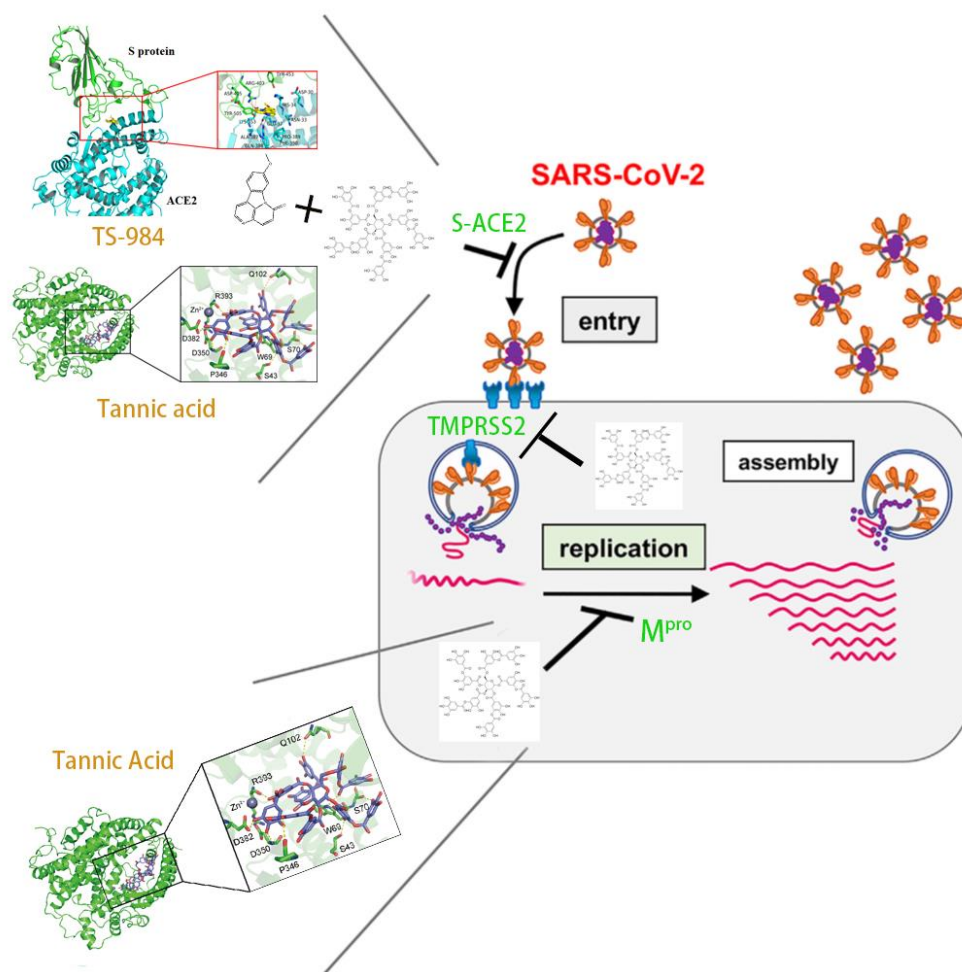
来源：来源广，五倍子、茶叶、山楂、
柿子、香蕉等多类水果蔬菜

价格：极便宜

药效：实验室药效结果好，未临床试验



单宁酸与 TS-984 联合用药

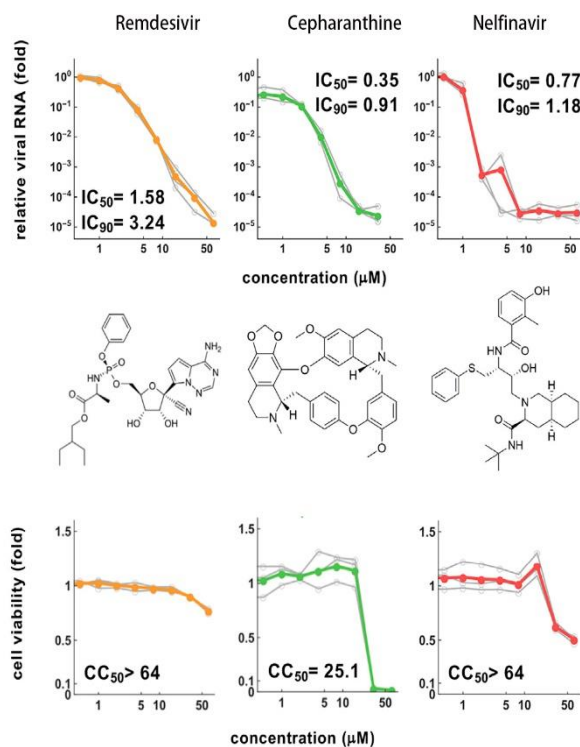


部分抗新冠病毒药物的 IC₅₀ 及 CC₅₀

Table 1. Nirmatrelvir IC₅₀, IC₉₀, and CC₅₀ against clinically relevant SARS-CoV-2 variants in HeLa-ACE2 cells (n=6).

	Nirmatrelvir			Remdesivir			EIDD-1931		
Variant	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	0.21	0.72	>10	0.54	2.34	>20	10.33	26.61	>10
(mouse-adapted) MA-SARS-CoV-2/WA1	0.13	0.27	>10	0.50	1.20	>20	8.30	>10	>10
SARS-CoV-2 Alpha variant (B.1.1.7)	0.12	0.24	>10	0.61	1.02	>20	9.6	>10	>10
SARS-CoV-2 Beta variant (B.1.617.2)	0.23	0.78	>10	0.60	1.09	>20	>10	>10	>10
SARS-CoV-2 Delta variant (B.1.617.2)	0.17	1.17	>10	0.69	2.16	>20	12.79	7.7	>10
SARS-CoV-2 Omicron variant (B.1.1.529)	0.07	0.19	>10	0.76	2.01	>20	10.44	8.1	>10

	Nirmatrelvir			Remdesivir			EIDD-1931		
Variant	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	0.04	0.05	>10	0.05	0.06	>20	1.12	3.33	>10
(mouse-adapted) MA-SARS-CoV-2/WA1	0.02	0.03	>10	0.02	0.02	>20	0.76	3.55	>10
SARS-CoV-2 Alpha variant (B.1.1.7)	0.02	0.05	>10	0.04	0.05	>20	0.60	1.23	>10
SARS-CoV-2 Beta variant (B.1.617.2)	0.12	0.14	>10	0.03	0.05	>20	2.35	5.42	>10
SARS-CoV-2 Delta variant (B.1.617.2)	0.07	0.13	>10	0.02	0.03	>20	1.81	4.65	>10
SARS-CoV-2 Omicron variant (B.1.1.529)	0.02	0.05	>10	0.02	0.09	>20	0.25	0.60	>10



IC100: 2.5 μ M

