

## 人新型冠状病毒 SARS-CoV-2 的研究进展

杨长明<sup>1</sup>, 郑炳义<sup>1</sup>, 王薛婷<sup>2</sup>, 胡敏煌<sup>2</sup>, 赖赛麟<sup>2</sup>, 曾子晏<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>厦门大学药学院转化医学中心 福建厦门

<sup>2</sup>庶安永康(厦门)健康产业有限公司 福建厦门

**【摘要】**新型冠状病毒 SARS-CoV-2 感染人数不断上升, 给全球人类生命安全造成严重的威胁。因此, 本文就 COVID-19 的流行病学、病毒学、感染机制、临床表现、疫苗、诊断和治疗等方面进行了总结, 并对 COVID-19 在预防和管理方面面临的挑战和前景进行了讨论。

**【关键词】**新型冠状病毒 SARS-CoV-2; 新型冠状病毒感染; 新型冠状病毒诊疗

### Current development of SARS-CoV-2

Changming Yang<sup>1</sup>, Bingyi Zheng<sup>1</sup>, Xueting Wang<sup>2</sup>, Minhuang Hu<sup>2</sup>, Sailin Lai<sup>2</sup>, Ziyang Zeng<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Translational Medicine Research Center, School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University

<sup>2</sup>Xiamen Innova Health Co., Limited

**【Abstract】** Outbreak of SARS-CoV-2 is affected worldwide with an increasing incidence and threatens life. In this review, we summarized the epidemiology, virology, infection mechanism, clinical presentation, vaccines, diagnosis and current treatment, together with the challenges and prospects of COVID-19 in prevention and management are also discussed.

**【Keywords】** Epidemiology of COVID-19; SARS-CoV-2 Variants; Vaccines of COVID-19; Theranostics of COVID-19

#### 1 前言

新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 的持续性大流行对人口结构、社会发展和经济增长产生了严重影响, 而全球连通性和人口流动性则进一步加剧了这些问题, 这导致了病毒以失控的速度在全球范围传播。COVID-19 的病原体——严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome - Corona Virus 2, SARS-CoV-2) 造成了巨大的生命和经济损失, 尽管本世纪初爆发的前两次冠状病毒 (SARS-CoV) 和中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 的病死率更高, 但 SARS-CoV-2 的传播性要高得多, 可通过社区传播和人与人的直接接触传播、呼吸道飞沫或空气传播。目前, 打破从感染者到健康人的传播链仍然是控制大流行的最有效方法, 为此, 有必要进行检测和隔离。最近的研究表明, 患有脑血管疾病、高血压、凝血功能异常和糖尿病的 COVID-19

患者症状严重, 死亡率较高, 潜在风险还包括年龄、性别、免疫抑制状况、心血管疾病、多器官功能障碍、慢性呼吸系统疾病、肾脏异常、肥胖和癌症。对于 COVID-19 未来是否会像本世纪初前两次冠状病毒一般突然消失还有待观察, 因此全面了解 COVID-19 对预防和治疗 COVID-19 具有重要的临床意义。

#### 2 病原学

SARS-CoV-2 属冠状病毒科 β 冠状病毒属, 为有包膜病毒<sup>[1]</sup>, 其具有典型球形性状, 颗粒直径为 80-120 nm<sup>[2]</sup>。SARS-CoV-2 为单股正链 RNA 病毒, 基因组大小为 29.9Kb (NC\_045512.2), G+C 碱基占比为 38%<sup>[3-5]</sup>。SARS-CoV-2 基因序列为 5'-ORF1a-ORF1b-S-E-M-N-PolyT-3', 有 6 个功能开放阅读框 (open reading frame, ORF), 5'端包含 ORF1a 与 ORF1b 2 个功能开放阅读框, 分别编码 pp1ab 与 pp1a 多聚蛋白, 可进一步剪切形成 15 种非结构蛋白 (non-structural Protein, NSP); 3'

共同第一作者: 杨长明, 郑炳义

\*通讯作者: 曾子晏

端包含 S、E、M、N 4 个功能阅读框, S、E、M、N 基因编码结构蛋白, 分别为刺突蛋白 (spike protein, S 蛋白)、包膜蛋白 (envelope protein)、膜蛋白 (membrane protein, M 蛋白) 和核衣壳蛋白 (nucleocapsid protein, N 蛋白)<sup>[5, 6]</sup>。基因测序与序列比对分析结果表明, SARS-CoV-2 与人冠状病毒 SARS-CoV 基因组相似性为 79%, 与冠状病毒 MERS 基因组相似性为 50%<sup>[4]</sup>。

SARS-CoV-2 对紫外线 UV 和热敏感, 75%酒精、含氯消毒剂等脂溶剂均可有效灭活病毒<sup>[7-10]</sup>。室温环境下, SARS-CoV-2 更容易在不锈钢、塑料、玻璃、织物等表面的存活, 其在不锈钢表面存活至少 4 d, 在塑料表面存活至少 3 d, 在玻璃表面存活至少 2 d, 在织物表面存活至少 1 d<sup>[11]</sup>。

### 3 变异毒株

表 1 SARS-CoV-2 4 种 VOC 变异毒株

| 变异毒株   | 发现国家 | 发现时间        | S 蛋白重要突变                                  | 变异特性   |
|--|------|-------------|---|--|
| Alpha 变异株 VOC 202012/01<br>(B.1.1.7 或 501Y.V1) | 美国   | 2020 年 09 月 | N501Y<br>D614G<br>P681H                   | 1) 传播性提高<br>2) 免疫逃逸潜力<br>3) 咳嗽、喉咙痛、疲劳和肌痛等症状更常见 |
| Beta 变异株 517Y.V2<br>(B.1.351)                  | 南非   | 2020 年 12 月 | K417N<br>E484K<br>N501Y<br>D614G<br>A701V | 1) 传播性提高<br>2) 免疫逃逸潜力<br>3) 确诊死亡率更高            |
| Gamma 变异株 P.1<br>(501Y.V3)                     | 巴西   | 2021 年 01 月 | K417T<br>E484K<br>N501Y<br>D614G          | 1) 传播性提高<br>2) 免疫逃逸潜力                          |
| Delta 变异株<br>(B.1.617)                         | 印度   | 2020 年 09 月 | L452R<br>T478K<br>D615G<br>P681R          | 1) 传播性提高<br>2) 免疫逃逸潜力<br>3) 致病性提高              |

2021 年 2 月, 世界卫生组织 WHO 发布了 4 个病毒“关切变异株” (variant of concern, VOC), 4 种 VOC 变异毒株的详细信息见表 1, 分别为: 1) Alpha 变异株 VOC 202012/01 (别名 B.1.1.7 或 501Y.V1); 2) Beta 变异株 517Y.V2 (别名 B.1.351); 3) Gamma 变异株 P.1 (别名 501Y.V3) 4) Delta 变异株 B.1.617<sup>[12, 13]</sup>。相比野生型 SARS-CoV-2, 病毒变异株发生多处基因突变, 如 Alpha 变异株 S 蛋白关键突变位点为 N501Y、D614G、P681H; Beta 变异株 S 蛋白关键突变位点为 K417N、E484K、N501Y、D614G、A701V; Gamma 变异株 S 蛋白关键突变位点为 K417T、E484K、N501Y、D614G; Delta 变异株 S 蛋白关键突变位点为 L452R、T478K、D615G<sup>[14-16]</sup>。这些突变导致病毒变异株入侵人体与宿主复制能力得到有效增强, 因此具有更强的传播性与感染性<sup>[17, 18]</sup>。

### 4 流行病学

病毒系统发育分析 PA (phylogenetic analysis, PA) 结果表明, SARS-CoV-2 与蝙蝠来源分离株 RaTG13、RmYN02、ZC45、ZXC21 为同一进化枝 Clade, 即 SARS-CoV-2 很有可能来源于蝙蝠; 且其中间宿主可能

为啮齿类动物, 如野鼠、海狸、豪猪等<sup>[19-21]</sup>。许多研究均在确诊患者的呼吸道标本从检测到 SARS-CoV-2, 故其传染源主要是患者。其主要传播途径为经呼吸道飞沫与密切接触传播, 在相对封闭的环境种暴露高浓度的病毒颗粒气溶胶也有可能造成感染。因此, 接触隔离应该是阻断病毒传播的有效防护措施<sup>[22, 23]</sup>。

目前, 全球累计确诊超 2 亿例 COVID-19 患者, 患者主要集中在美国、印度、巴西、英国、俄罗斯等国家<sup>[24-26]</sup>。SARS-CoV-2 感染的潜伏期一般为 1-14 d, 多为 3-7 d<sup>[27]</sup>, 儿童、青少年、中老年皆为易感人群<sup>[21]</sup>。临床 Meta 统计分析表明 COVID-19 的死亡率约 6%, 约 23%患者发展为重症。其中, 大部分重症患者集中在中老年群体, 平均年龄为 46.7 岁, 且男性患者占比 51.8%<sup>[28]</sup>。值得注意的是, 患有糖尿病、恶性肿瘤等多发病患者更容易诱发成为 COVID-19 重症患者<sup>[29]</sup>。COVID-19 患者在治愈后仍有可能再次检测到病毒, 存在一定的复发风险性<sup>[30]</sup>。

### 5 感染机制

SARS-CoV-2 感染宿主细胞机制见图 1, 病毒通过受体介导的内吞作用进入人体, 其表面 S 蛋白的受体

结合区域 RBD (receptor binding domain, RBD) 可以与人体血管紧张素转换酶 ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 受体特异性结合<sup>[31]</sup>。研究表明口腔

粘膜、舌上皮、上呼吸道鼻腔与下呼吸道肺部等组织, 均高表达 ACE2 受体, 因此更容易受到病毒感染<sup>[32-34]</sup>。

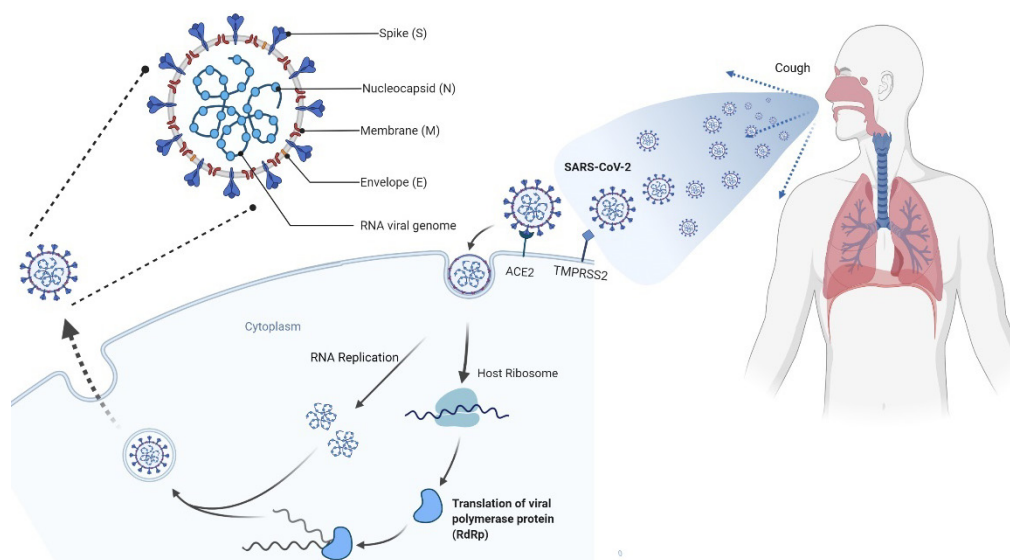


图 1 SARS-CoV-2 感染机制示意图

在病毒与宿主细胞膜融合以及入侵机体过程中, 还有一些关键的蛋白酶发挥着巨大作用, 如跨膜丝氨酸蛋白酶 TMPRSS2 (transmembrane protease serine-2, TMPRSS2)、组织蛋白酶 Cathepsin B/L 与弗林蛋白酶 Furin 等<sup>[35-37]</sup>。其中 TMPRSS2 被认为是发挥最大作用的蛋白酶, 其与 ACE2 受体共表达于上呼吸鼻腔上皮、下呼吸道肺部与支气管等组织<sup>[38, 39]</sup>。SARS-CoV-2 进入机体后, 释放遗传物质 RNA 到细胞质中, 进一步翻译成结构蛋白与 pp1ab/pp1a 多聚蛋白, 之后病毒基因组开始进行复制组装<sup>[40]</sup>。研究表明 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 RdRp (RNA-dependent RAN polymerase, RdRp) 是病毒复制的机器核心引擎, 在病毒入侵机体大量复制发挥重大作用<sup>[41]</sup>。病毒大量在机体组织大量复制, 引发严重炎症反应, 造成机体组织功能受损<sup>[42]</sup>。

## 6 临床特征

SARS-CoV-2 感染 4-14 后, 机体出现轻微、严重型、危重型等临床症状<sup>[43-45]</sup>。轻型患者最常见的临床症状表现为: 咳嗽 (46-82%)、发烧 (77-98%)、疲劳、肌痛、厌食、嗅觉异常, 亦有咽痛、头痛、流鼻涕、恶心、腹泻<sup>[46]</sup>; 严重型患者最常见的临床症状表现为: 呼吸困难、低氧血症、肺炎, 伴随机体肝酶与肌酐表达水平上升<sup>[47, 48]</sup>。危重型患者最常见的临床症状表现为: 严重呼吸衰竭、心律失常、心肌病、多器官衰竭死亡等, 伴随机体细胞因子与炎症因子表达水

平上升<sup>[49, 50]</sup>。研究表明, SARS-CoV-2 感染者约有 81% 为轻型, 14% 发展为危重症患者, 重症患者的人群集中在老年人 (>60 岁), 尤其是有并发症的患者<sup>[44, 47]</sup>。大部分患者预后良好, 但是也有多种因素影响疾病预后, 最常见的是吸烟、糖尿病、高血压、慢性肺病、恶性肿瘤、免疫抑制等因素<sup>[51, 52]</sup>。

## 7 预防疫苗

针对 SARS-CoV-2 的疫苗按照其制备工艺与预防原理, 全球研制的疫苗可以分为四大类: 灭活病毒疫苗、腺病毒载体疫苗、重组蛋白疫苗、DNA/RNA 核酸疫苗<sup>[53, 54]</sup>, 全球 COVID-19 疫苗研发现状见表 2。

灭活病毒疫苗, 是最传统、技术最为成熟的方法, 其原理是在体外培养新型冠状病毒株, 用物理和化学的方法将其灭活后使其失去致病性, 再临床回输至人体以激发刺激产生特异性抗体; 其主要特点是疫苗的成分和天然的病毒结构比较相似, 免疫应答能力比较强, 安全性相对较高, 且能够再 2-8 °C 中稳定保存 2-3 年<sup>[55, 56]</sup>。据临床试验统计, 该类疫苗接种 2 次后, 其有效保护率最高达 79.34% (COVILO/众爱可维, 中国国药中生公司)<sup>[57, 58]</sup>。

腺病毒载体疫苗, 其原理是采取经修饰改造后的 5 型腺病毒作为载体, 导入新冠病毒 S 蛋白基因, 通过生物反应器制成活载体疫苗, 进而刺激人体产生特异性抗体; 其主要特点是细胞免疫增强, 可采取单针

免疫, 且制备工艺相对简单<sup>[59, 60]</sup>。据临床试验统计, 该类疫苗接种 1 次后, 其有效保护率达 65.28% (Convidecia/克威莎, 中国康希诺公司); 美国 Johnson&Johnson 公司研制疫苗的保护率达 66.00% (Ad26.COV-S/强生疫苗)<sup>[61-63]</sup>。

重组蛋白疫苗, 其原理是体外表达新型冠状病毒的 S 蛋白, 将其注射到人体以激发免疫系统产生特异性抗体; 其主要特点是生产制备过程是蛋白表达, 无活病毒参与, 所以生产过程安全性高, 且能够在 2-8 °C 中冷藏保存<sup>[64, 65]</sup>。据临床试验统计, 该类疫苗接种 3 次后, 其有效保护率达 81.76% (ZF2001/智克威得, 中国智飞生物公司); 而美国 NovaVax 公司研制疫苗 SARS-CoV-2 rS, 则仅需接种 2 次, 其有效保护率可达 89.30%<sup>[66, 67]</sup>。

DNA/RNA 核酸疫苗, 其原理是将编码新型冠状病毒 S 蛋白的基因直接注入人体, 利用人体细胞合成病毒的 S 蛋白, 进而刺激免疫应答产生特异性抗体; 其主要特点是生产制备工艺不需要合成蛋白质与病毒, 工艺相对简单, 安全性相对较高<sup>[68-70]</sup>。据临床试验统计, mRNA 疫苗接种 2 次后, 其有效保护率达 94.10% (mRNA-1273, 美国 Moderna); 美国 Pfizer 与德国 BioNTech 合作研制 mRNA 疫苗 (BNT162B2/复必泰), 其有效保护率达 95.00%<sup>[71-74]</sup>。相比 mRNA 疫苗, DNA 疫苗仍处于临床试验阶段, 主要研发国家为日本 (AG0301) 与韩国 (Gx19)<sup>[69, 75]</sup>。

## 8 诊断检测

世界卫生组织 WHO 与中国疾病预防控制中心 CDC, 推荐核酸分子检测作为 SARS-CoV-2 的检测金

标准, 利用实时荧光定量 PCR (real time quantitative PCR, RT-PCR) 技术靶向检测病毒保守功能基因, 如 ORF1、N、E 与 S 基因<sup>[76, 77]</sup>。鉴于 RT-PCR 具有高灵敏度、特异性强、高通量等特点, 已有多个商业化核酸检测试剂盒成功上市<sup>[78-81]</sup>。据临床分析, 该类试剂盒的检测灵敏度约 70-75%, 其检测结果与样本类型、样本质量、疾病分期、疾病严重程度等因素有关。一般情况, 鼻腔采样比口腔拭子更敏感; 在疾病发展后期, 痰液和支气管肺泡灌洗液具有更高的灵敏性<sup>[82]</sup>。但是, 核酸分子检测仍存在假阴性, 尤其样本为口腔拭子。因此, 需要进行多个检测方法的比对分析, 进行综合确认<sup>[83, 84]</sup>, 国内 COVID-19 的检测诊断及代表性检测试剂盒见表 3。

血清学抗体检测也是临床常用的方法, 通过检测血液中 SARS-CoV-2 的特异性 IgM 抗体、IgG 抗体来进行辅助诊断<sup>[85, 86]</sup>。抗体检测因具有快速简便、灵敏度较高、特异性较强等优点, 也有多个商业化抗体检测试剂盒成功上市<sup>[87, 88]</sup>。除了抗体, 一些血清学指标也用来作为实验室诊断的参考, 如淋巴细胞减少、血小板减少、红细胞沉降率升高、C 反应蛋白升高等<sup>[89, 90]</sup>。

影像医学检测也是临床常用的辅助检测方法, 如胸部 CT、超声扫描<sup>[91, 92]</sup>。对于发展为肺炎的患者, 胸部 CT 可以发现双侧及周边斑片状磨玻璃影; 然而, 对于疾病早期, 超过 50% 患者应用 CT 检测后显示正常影片<sup>[48, 93]</sup>。超声扫描, 对于重症肺炎患者的肺部功能与心脏功能评估特别有帮助, 可以减少放射检查造成的伤害并且避免非必要暴露<sup>[94]</sup>。

表 2 全球 COVID-19 疫苗研发现状

| 疫苗类型    | 疫苗名称          | 病毒抗原       | 免疫策略         | 研发现状 | 研发单位 (国家)              |
|---------|---------------|------------|--------------|------|------------------------|
| 灭活疫苗    | COVILO        | SARS-CoV-2 | 接种 2 次, 肌肉注射 | 已上市  | 国药北京 (中国)              |
|         | CoronaVac     | SARS-CoV-2 | 接种 2 次, 肌肉注射 | 已上市  | 科兴中维 (中国)              |
| 腺病毒载体疫苗 | Convidecia    | S 蛋白       | 接种 1 次, 肌肉注射 | 已上市  | 康希诺 (中国)               |
|         | Ad26.COV-S    | S 蛋白       | 接种 1 次, 肌肉注射 | 已上市  | Johnson & Johnson (美国) |
| 重组蛋白疫苗  | ZF2001        | RBD 二聚体    | 接种 3 次, 肌肉注射 | 已上市  | 智飞生物 (中国)              |
|         | SARS-CoV-2 rS | VLP        | 接种 2 次, 肌肉注射 | 临床阶段 | Novavax (美国)           |
| mRNA 疫苗 | mRNA-1273     | S 蛋白       | 接种 2 次, 肌肉注射 | 已上市  | Moderna (美国)           |
|         | BNT162B2      | S 蛋白       | 接种 2 次, 肌肉注射 | 已上市  | Pfizer/BioNTch (美国)    |
| DNA 疫苗  | AG0301        | S 蛋白       | 接种 2 次, 肌肉注射 | 临床阶段 | AnGes (日本)             |
|         | GX-19         | S 蛋白       | 接种 2 次, 肌肉注射 | 临床阶段 | Genexine (韩国)          |

表 3 COVID-19 的检测诊断方法和代表性检测试剂盒

| 检测类别 | 检测方法          | 检测位点        | 优点                      | 缺点                   | 代表产品 (批号)   | 生产厂家            |
|------|---------------|-------------|-------------------------|----------------------|---|-----------------|
| 核酸检测 | 荧光定量 PCR      | ORF1ab、N 基因 | 灵敏度高特异性强金标准             | 存在假阳性、假阴             | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒 (国械注准 20203400060)           | 华大生物科技(武汉)有限公司  |
|      | 高通量测序 NGS     | 全基因组        | 全面检测流行病学进化追踪            | 耗时耗力                 | COVIDSeq Test Kit (20049393)                          | Illumina        |
| 抗体检测 | 酶联免疫吸附法 ELISA | IgM/IgG     | 灵敏度较高, 特异性较强, 人员感染风险低   | 无法进行早期诊断, 检测速度慢、步骤繁琐 | 新型冠状病毒 (2019-nCoV) IgM/IgG 抗体检测试剂盒 (国械注准 20203400567) | 北京华大吉比爱生物技术有限公司 |
|      | 胶体金免疫法        | IgM/IgG     | 快速简便                    | 无法进行早期诊断, 通量低        | 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 抗原检测试剂盒 (国械注准 20203400830)         | 广州万孚生物技术股份有限公司  |
|      | 化学发光免疫法       | IgM/IgG     | 灵敏度高, 特异性强, 自动化程度高, 高通量 | 无法进行早期诊断, 成本相对较高     | 新型冠状病毒 (2019-nCoV) IgM/IgG 抗体检测试剂盒 (国械注准 20203400497) | 迈克生物股份有限公司      |

## 9 治疗方法

在临床, 一般根据 SARS-CoV-2 入侵人体途径开发抗病毒药物, 如病毒与受体结合阻断剂、病毒与宿主包膜融合阻断剂、病毒复制阻断剂等<sup>[95]</sup>, COVID-19 的治疗方法见表 4。阿比多尔 (arbidol), 一款用于流感与其它呼吸道病毒感染的治疗药物, 体外试验表明其可通过阻断病毒 S 蛋白与人 ACE2 受体结合实现抗病毒活性; 但是, 临床试验却表明阿比多尔或许无法有效提升病毒清除率与改善患者预后<sup>[96-99]</sup>。甲磺酸卡莫司他 (Camostat mesylate), 一款用于治疗胰腺炎与反流性食管炎的药物, 其抑制 TMPRSS2 蛋白酶以阻断病毒与包膜融合活性已经在 SARS-CoV 得到证实, 近期研究结果表明甲磺酸卡莫司他也可以阻断 SARS-CoV-2 进入人肺细胞; 但是, 还需要更多的临床试验来加以验证其治疗安全性与有效性<sup>[38, 100, 101]</sup>。瑞德西韦, 其体内外抗 SARS-CoV 活性在过去已得到有效证实。一项临床研究表明其可缩短患者恢复时间, 美国 FDA 与欧盟 EU 也已批准其可作为临床治疗的选项之一。但是临床统计表明, 瑞德西韦无法改善患者死亡率, 许多临床 III 期试验正在进行以评估其治疗安全性与有效性<sup>[21, 102, 103]</sup>。法匹拉韦, 作为一款抗流感病毒药物, 国内一项临床研究表明法匹拉韦可加速病毒清除与改善患者胸部 CT 症状等疾病指标, 因此被中国批准为临床治疗候选药物; 而且, 在日本的临床试验表明, 法匹拉韦治疗轻型患者 7 d 与 14 后, 疾病改善率分别达 73.8% 与 87.8%, 而治疗重症患者 7 d 与 14 后, 疾病改善率分别达 40.1% 与 60.3%, 但是纳入这项研究的

患者人数较少, 其临床治疗有效性仍需要大规模随机对照试验进行评估<sup>[104, 105]</sup>。洛比那韦与利托那韦, 过去体外测试结果表明 2 个药物都可以显著抑制 SARS-CoV, 但临床试验表明洛比那韦与利托那韦的抗病毒活性低, 无法有效治疗患者, 英国 UK 也宣布停用洛比那韦与利托那韦<sup>[106, 107]</sup>。

康复者恢复期血浆, 其不仅可有效阻断病毒入侵而且可加速清除病毒感染细胞, 故具有较大治疗潜力<sup>[108]</sup>。在一项达 5000 例患者的临床试验, 其治疗安全性与有效性在临床得到有效证实; 而且, 采用高水平 IgG 血浆抗体治疗的治疗效果显著高于低水平 IgG 血浆抗体, 其死亡率降低了 8.9%<sup>[109, 110]</sup>。

单克隆抗体, 因其可靶向特异结合病毒抗原表位, 也被批准用于临床治疗 COVID-19<sup>[111]</sup>。中和单克隆抗体 LY-CoV555, 来源于康复者恢复期血浆, 可有效阻断病毒入侵机体, 其临床 II 期试验结果表明 LY-CoV555 在治疗 11 天后, 病毒载量降低且患者症状有效改善<sup>[112, 113]</sup>。单克隆抗体复合物 REGN-CoV2, 来源于人源小鼠与康复者恢复期血浆, 其通过与病毒 S 蛋白 2 个 RBD 位点进行特异性结合, 更全面阻断病毒感染, 临床 II/III 期试验结果表明, REGN-CoV2 治疗后, 病毒感染症状得到有效降低<sup>[114, 115]</sup>。

免疫调控因子, 因可降低患者机体细胞因子风暴与炎症反应, 在临床也广泛用于治疗 COVID-19。白细胞介素 IL-6 阻断剂, 托珠单抗 (tocilizumab) 可以降低患者死亡率与改善疾病症状; 抗炎因子促进剂, 干扰素 Interferon- $\beta$  可减轻患者呼吸道与肺部炎症症状<sup>[116-119]</sup>。

表 4 COVID-19 的治疗方法

| 治疗类别   | 代表药物或疗法       | 适应症                     | 治疗机理               | 研发现状                       | 生产厂家或研究单位         |
|--------|---------------|-------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------|
| 抗病毒治疗  | $\alpha$ -干扰素 | 病情进展较快、重症、危重症新冠肺炎患者     | 分泌抗病毒蛋白, 增强机体免疫    | 已上市<br>(国药准字 S20010031)    | 长春生物制品研究所有限责任公司   |
|        | 利巴韦林          | 病情进展较快、重症、危重症新冠肺炎患者     | 抑制病毒 mRNA 合成       | 已上市<br>(国药准字 H20103685)    | 扬子江药业集团南京海陵药业有限公司 |
|        | 磷酸氯喹          | 病情进展较快、重症、危重症新冠肺炎患者     | 干扰病毒感染体内细胞         | 已上市<br>(国药准字 H31020423)    | 上海上药中西制药有限公司      |
| 免疫治疗   | 阿比多尔          | 病情进展较快、重症、危重症新冠肺炎患者     | 抑制病毒复制             | 已上市<br>(国药准字 H20103373)    | 石药集团欧意药业有限公司      |
|        | 康复者恢复期血浆      | 病情进展较快、重症、危重症新冠肺炎患者     | 中和病毒蛋白抗原           | 临床阶段<br>(ChiCTR2000030929) | 武汉大学人民医院          |
|        | 托珠单抗          | 双肺广泛病变者及重型患者, IL-6 水平升高 | 降低患者机体 IL-6 炎症因子水平 | 已上市<br>(S20171025)         | Roche             |
| 中药治疗   | 藿香正气胶囊        | 乏力伴随肠胃不适<br>(医学观察期)     | 解表化湿, 理气和中         | 已上市<br>(国药准字 Z53021615)    | 云南白药集团股份有限公司      |
|        | 连花清瘟颗粒        | 乏力伴随发热<br>(医学观察期)       | 清瘟解毒, 宣肺泄热         | 已上市<br>(国药准字 Z20100040)    | 北京以岭药业有限公司        |
|        | 清肺排毒颗粒        | 轻型、普通型、重型患者             | 抑制病毒, 排毒           | 已上市<br>(国药准字 C20210001)    | 漳州片仔癀药业股份有限公司     |
| 血液净化治疗 | -             | 重型、危重型患者细胞因子风暴早中期患者     | 清除炎症因子, 阻断细胞因子风暴   | 临床阶段<br>(ChiCTR2000030773) | 复旦大学附属华山医院        |
| 干细胞治疗  | 间充质干细胞        | 病情进展较快、重症、危重症新冠肺炎患者     | 免疫抑制调控, 再生修复       | 临床阶段<br>(ChiCTR2000030866) | 长沙市第一医院           |

干细胞治疗作为一种新型的治疗方式, 在这次 COVID-19 重症患者的救治上也发挥着重大作用<sup>[120]</sup>。据中国临床试验注册中心 ChiCTR 备案统计, 中国共有 17 项利用干细胞治疗 COVID-19 的临床科研项目, 其临床研究结果表明: 干细胞治疗后, 患者的炎症因子水平显著降低, 促进肺部组织损伤修复, 提高了患者治愈率, 其治疗安全性与有效性得到证实<sup>[121, 122]</sup>。在 2021 年 4 月, 以中国科学院院士、国家感染性疾病临床医学研究中心为牵头, 发布了国内首个<sup>[123]</sup>, 为国内间充质干细胞治疗新冠肺炎的临床研究和临床实践提供了指导<sup>[123]</sup>。

中医药治疗 COVID-19 是中国的特色治疗方案。研究表明连花清瘟的原料(溶解在 DMSO 中作为储备溶液)在体外抑制了来自各种毒株的流感病毒的增殖, IC<sub>50</sub> 范围为 0.35 至 2 mg/mL, 而且它能抑制病毒诱导的 NF- $\kappa$ B 的活化和减轻病毒诱导的白介素-6 (IL-6), 白细胞介素 8 (IL-8), 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 干扰素- $\gamma$  诱导蛋白-10 (IP-10) 和单核细胞趋化蛋白-1

(MCP-1) 的基因表达<sup>[124]</sup>。类似的体外方法证明连花清瘟通过抑制病毒复制和减少宿主细胞释放细胞因子来发挥抗 SARS-CoV-2 活性<sup>[125]</sup>。使用 HRMS 和非靶向数据挖掘组合方法对重复治疗给药后患者血浆和尿液中的连花清瘟成分谱进行分析, 检测到 132 种连花清瘟原型和代谢物成分, 这些成分通过胃肠道吸收并在人体内进行生物转化。结合二维血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 生物色谱法筛选的数据, 确定了连花清瘟中具有潜在 ACE2 靶向能力的 8 种成分, 用于进一步的药效学评估。结果表明, 大黄酸、连翘酯苷 A、连翘酯苷 I、新绿原酸及其异构体对 ACE2 具有较高的抑制作用<sup>[126]</sup>。在最新修订完成的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版)》中, 根据患者病情、当地气候特点以及不同体质等情况应用不同中药方进行对症下药与辨证诊治, 如处于医学观察期的人群, 推荐在医师指导下使用藿香正气胶囊、金花清感颗粒、连花清瘟胶囊或疏风解毒胶囊等, 在新冠肺炎临床治疗期, 可应用清肺排毒汤、寒湿疫方、宣肺败毒方、



化湿败毒方等。多项临床实践结果表明, 中医药 COVID-19 的治疗中发挥着重要作用, 为 COVID-19 的防控带来了新的希望<sup>[127-129]</sup>。

## 10 结语

尽管世界各国为防止 SARS-CoV-2 在全球范围内传播做出了巨大努力, 但其高死亡率和人际传播依然对全球公共卫生构成了重大威胁。研究表明旨在应对和控制大流行的其他措施(例如监视、隔离和社会疏远)可以有效地使疾病增长曲线变平, 然而同时也会对经济造成重大损失, 因此我们需要完善的应急计划来开发和部署有效的检测、药物和疫苗以保护生命和限制疫情传播。这些努力需要政府、监管机构、制药公司和世界卫生组织之间的密切协调与合作, 以及新方法和临床试验设计。自冠状病毒和中东呼吸综合征冠状病毒大流行以来的科学进步加速了我们对 SARS-CoV-2 的流行病学、发病机制和诊断以及病毒感染疗法发展的理解。由于该病毒的快速诊断和药物和疫苗的开发是控制疫情的重要干预措施, 因此一篇包含该主题当前研究的评论文章可能有助于指导应对当前 COVID-19 大流行的策略。尽管这种病毒仍然存在, 但未来是光明的。

## 声明

本综述的图片是通过 BioRender 软件绘制的。作者在这项工作中不存在利益、财务或其他方面的冲突。

## 参考文献

- [1] HOSSEINI E S, KASHANI N R, NIKZAD H, et al. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies [J]. 2020.
- [2] YAO H, SONG Y, CHEN Y, et al. Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus [J]. Cell, 2020.
- [3] WU F, ZHAO S, YU B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. Nature, 2020, 579(7798): 1-8.
- [4] ROUJIAN, ZHAO, XIANG, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J].
- [5] NAQVI A, FATIMA K, MOHAMMAD T, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2020: 165878.
- [6] KADAM S B, SUKHRAMANI G S, BISHNOI P, et al. SARS - CoV - 2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights [J]. Journal of Basic Microbiology, 2021.
- [7] HEILINGLOH C S, AUFDERHORST U W, SCHIPPER L, et al. Susceptibility of SARS-CoV-2 to UV Irradiation [J]. American Journal of Infection Control, 2020.
- [8] KRATZEL A, TODT D, V'KOVSKI P, et al. Efficient inactivation of SARS-CoV-2 by WHO-recommended hand rub formulations and alcohols [J]. 2020.
- [9] GV A, VG B, CG C, et al. Considerations on water quality and the use of chlorine in times of SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in the community [J]. Case Studies in Chemical and Environmental Engineering, 2020, 2.
- [10] COMMISSION N H. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版) [J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(5): 8.
- [11] ABOUBAKR H A, SHARAFELDIN T A, GOYAL S M. Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: a review [J]. Transboundary and Emerging Diseases, 2020.
- [12] WU A, WANG L, ZHOU H Y, et al. One year of SARS-CoV-2 evolution [J]. Cell host & microbe, 2021, 29(4).
- [13] SINGH J, PANDIT P, MCARTHUR A G, et al. Evolutionary trajectory of SARS-CoV-2 and emerging variants [J]. (1743-422X (Electronic)).
- [14] KOYAMA T, PLATT D, PARIDA L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes [J]. (1564-0604 (Electronic)).
- [15] BOEHM E, KRONIG I, NEHER R A, et al. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic [J]. (1469-0691 (Electronic)).
- [16] The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants [J]. Nature Reviews Genetics.
- [17] ZHANG L, JACKSON C B, MOU H, et al. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. LID - 2020.06.12. 148726 [pii] LID - 10.1101/2020.06.12.148726 [doi] [J].
- [18] CHEN J, WANG R, WANG M, et al. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity [J]. (1089-8638 (Electronic)).

- [19] LUNDSTROM K, SEYRAN M, PIZZOL D A-O, et al. Viewpoint: Origin of SARS-CoV-2. LID - 10.3390/v12111203 [doi] LID - 1203 [J]. (1999-4915 (Electronic)).
- [20] HUANG Y, XIE J, GUO Y, et al. SARS-CoV-2: Origin, Intermediate Host and Allergenicity Features and Hypotheses [J]. *Healthcare*, 2021, 9(9): 1132.
- [21] HU B, GUO H, ZHOU P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [J]. *Nature Reviews Microbiology*.
- [22] MEYEROWITZ E A, RICHTERMAN A, GANDHI R T, et al. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2020, 174(1).
- [23] WANG P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis [J]. *Trends in Immunology*, 2020.
- [24] WOROBEY M, PEKAR J, LARSEN B B, et al. The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America [J]. *Science*, 2020, 370(6516).
- [25] CANDIDO D A-O, CLARO I A-O, DE JESUS J A-O X, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil [J]. (1095-9203 (Electronic)).
- [26] POPOVA A Y, SMIRNOV V A-O, ANDREEVA E E, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. LID - 10.3390/v13081648 [doi] LID - 1648 [J]. (1999-4915 (Electronic)).
- [27] SALIAN V S, WRIGHT J A, VEDELL P T, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2021.
- [28] LI J, HUANG D Q, ZOU B, et al. Epidemiology of COVID: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Characteristics, Risk factors and Outcomes [J]. *Journal of Medical Virology*, 2020.
- [29] BERLIN D A, GULICK R M, MARTINEZ F J. Severe Covid-19 [J]. *The New England journal of medicine*, 2020, 383(25): 2451-60.
- [30] LAFAIE L, C&LARIER T, GOETHALS L, et al. Recurrence or Relapse of COVID-19 in Older Patients: A Description of Three Cases [J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2020.
- [31] BEYERSTEDT S, CASARO E B, RANGEL R B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection [J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2021, (4): 1-15.
- [32] High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa [J]. *国际口腔科学杂志(英文版)*, 2020, (00): E051-E.
- [33] SUNGNAK W, HUANG N, B&CAVIN C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes [J]. *Nature medicine*, 2020: 1-7.
- [34] HOU Y J, OKUDA K, EDWARDS C E, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract [J]. *Cell*, 2020, 182(2).
- [35] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, PHLMANN S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells [J]. *Molecular Cell*, 2020, 78(4).
- [36] ZHAO M M, YANG W L, YANG F Y, 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 Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1).
- [37] PEACOCK T P, GOLDHILL D H, ZHOU J, et al. The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets [J]. *Nature Microbiology*, 2021: 1-11.
- [38] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor [J]. *Cell*, 2020, 181(2).
- [39] SUNGNAK W, HUANG N, B&CAVIN C, et al. SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways [J]. 2020.
- [40] V'KOVSKI P, KRATZEL A, STEINER S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2 [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2020.
- [41] HILLEN H S, KOKIC G, FARNUNG L, et al. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase [J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 1-6.
- [42] YAJING, YUANXIONG, CHENG, et al. Understanding



- SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools [J]. *中国病毒学:英文版*, 2020, (3): 266-71.
- [43] LI Q, GUAN X, WU P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia [J]. (1533-4406 (Electronic)).
- [44] EASTIN C, EASTIN T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J]. *Journal of Emergency Medicine*, 2020, 58(4): 711-2.
- [45] LAUER S A, GRANTZ K H, BI Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application [J]. *Annals of internal medicine*, 2020, 172(9).
- [46] GIACOMELLI A, PEZZATI L, CONTI F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study [J]. (1537-6591 (Electronic)).
- [47] WU Z, MCGOOGAN J M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [J]. (1538-3598 (Electronic)).
- [48] SHI H, HAN X, JIANG N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(4).
- [49] EASTIN C, EASTIN T. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [J]. *Journal of Emergency Medicine*, 2020, 58(4): 713-4.
- [50] SONG P, LI W, XIE J, et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2020, 509.
- [51] RASTOGI A. COVID-19 prognosis from a longitudinal dataset [J]. *Nature Computational Science*.
- [52] FANG X, LI S, YU H, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *Aging (Albany NY)*, 12(13).
- [53] LAZARUS J V, RATZAN S C, PALAYEW A, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine [J]. *Nature medicine*, 2020: 1-4.
- [54] LE T T, ANDREADAKIS Z, KUMAR A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020.
- [55] SANDERS B, KOLDIJK M, SCHUITEMAKER H. Inactivated Viral Vaccines [J]. Springer Berlin Heidelberg, 2015.
- [56] IVERSEN P L, BAVARI S. Inactivated COVID-19 vaccines to make a global impact [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(6): 746-8.
- [57] SAEED B Q, AL-SHAHRABI R, ALHAJ S S, et al. Side effects and perceptions following Sinopharm COVID-19 vaccination [J]. (1878-3511 (Electronic)).
- [58] XIA S, DUAN K, ZHANG Y, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials [J]. *JAMA The Journal of the American Medical Association*, 2020, 324(10).
- [59] TOTH K, WOLD W. Adenovirus Vectors for Gene Therapy, Vaccination and Cancer Gene Therapy [J]. *Current Gene Therapy*, 2013, 13(6): -.
- [60] ZHANG C, ZHOU D. Adenoviral vector-based strategies against infectious disease and cancer [J]. *Human Vaccines*.
- [61] FCZ A, XHG B, YHL C, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. 2020.
- [62] ZHU F C, LI Y H, GUAN X H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10240).
- [63] STEPHENSON K E, GARS M L, SADOFF J, et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19 [J]. *JAMA The Journal of the American Medical Association*, 2021, 325(9).
- [64] JPA B, WHCA B, USA B. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021.
- [65] GILBERT S C, LAMBE T. Recombinant protein vaccines against SARS-CoV-2 [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2021.

- [66] SY A, YAN L, PLD B, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials - ScienceDirect [J]. 2021.
- [67] KEECH C, ALBERT G, CHO I, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine [J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 383(24).
- [68] PUSHPARAJAH D, JIMENEZ S, WONG S, et al. Advances in gene-based vaccine platforms to address the COVID-19 pandemic [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 170(1).
- [69] MMS A, GMSGM B, MM C. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges - ScienceDirect [J]. *Life sciences*, 2020.
- [70] PARK J W, LAGNITON P N P, LIU Y, et al. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2021, 17(6): 1446-60.
- [71] BADEN L R, SAHLY H, ESSINK B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine [J]. *The New England journal of medicine*, 384(5): 403-16.
- [72] MAHASE E. Covid-19: Moderna applies for US and EU approval as vaccine trial reports 94.1% efficacy [J]. *BMJ*, 2020, 371.
- [73] VERGNES J N. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine [J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(16).
- [74] WALSH E E. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates [J]. *四川生理科学杂志*, 43(1): 1.
- [75] YONG B S, YOU S, JI I R, et al. Soluble Spike DNA Vaccine Provides Long-Term Protective Immunity against SARS-CoV-2 in Mice and Nonhuman Primates [J]. *Vaccines*, 9(4): 307.
- [76] TALEGHANI N, TAGHIPOUR F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art - ScienceDirect [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020.
- [77] BUSTIN S, MUELLER R, SHIPLEY G, et al. Covid-19 and diagnostic testing for SARS-CoV-2 by RT-qPCR—facts and fallacies [J]. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22(5): 2459.
- [78] BORDI L, NICASTRI E, SCORZOLINI L, et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020 [J]. *Eurosurveillance*, 2020, 25(8).
- [79] CHAN J F, YIP C C, TO K A-O, et al. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/HeL Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. LID - 10.1128/JCM.00310-20 [doi] LID - e00310-20 [J]. (1098-660X (Electronic)).
- [80] CORMAN V M, LANDT O, KAISER M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR [J]. *Eurosurveillance*, 2020, 25(3).
- [81] KONRAD R, EBERLE U, DANGEL A, et al. Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020 [J]. *Eurosurveillance*, 2020, 25(9).
- [82] Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens for COVID-19 : interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J].
- [83] TANG Y W, SCHMITZ J E, PERSING D H, et al. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges [J]. *Journal of clinical microbiology*, 2020, 58(6).
- [84] SULE W F, OLUWAYELU D O. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects [J]. *The Pan African medical journal*, 35(Suppl 2): 121.
- [85] NR A, DLC B, EN B, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape - ScienceDirect [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020.
- [86] MCDA A, CC A, HP A, et al. SARS-CoV-2 IGM and IGG rapid serologic test for the diagnosis of COVID-19 in the emergency department [J]. *Journal of Infection*, 2020, 81(5): 816-46.
- [87] DELLIÈRE S, SALMONA M, MINIER M, et al. Evaluation of the COVID-19 IgG/IgM Rapid Test from Orient Gene Biotech [J]. *Journal of clinical microbiology*, 58(8): e01233-20.

- [88] DRSCHUG A, SCHWANBECK J, HAHN A, et al. Evaluation of the Xiamen AmonMed Biotechnology rapid diagnostic test COVID-19 IgM/IgG test kit (Colloidal gold) [J]. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 2020, 10(3).
- [89] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10223).
- [90] CHEN N, 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]. *The Lancet*, 2020, 395(10223).
- [91] AI T, YANG Z, HOU H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases [J]. *Radiology*, 2020: 200642.
- [92] HUSSAIN A, VIA G, MELNIKER L, et al. Multi-organ point-of-care ultrasound for COVID-19 (PoCUS4COVID): international expert consensus [J]. *Critical care (London, England)*, 2020, 24(1): 702.
- [93] ZHAO W, ZHONG Z, XIE X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study [J]. *American Journal of Roentgenology*, 2020, 214(5): 1-6.
- [94] PENG Q Y, WANG X T, ZHANG L N. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic [J]. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(5): 849-50.
- [95] [95] BHANDARI R, KHANNA G, KUHAD A. Pharmacological insight into potential therapeutic agents for the deadly Covid-19 pandemic [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 890.
- [96] WANG X, CAO R, ZHANG H, et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro [J]. *Cell Discovery*.
- [97] ZHEN Z, ZL C, TX D, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19 [J]. *Journal of Infection*, 2020, 81(1).
- [98] LI Y, XIE Z, LIN W, et al. Efficacy and safety of lopinavir / ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial [J]. 2020.
- [99] LIAN N, XIE H, LIN S, et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective study [J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020, 26(7).
- [100] ZHOU Y, VEDANTHAM P, LU K, et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry [J]. *Antiviral Res*, 2015, 116: 76-84.
- [101] BOUROUIBA L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19 [J]. 2020.
- [102] WANG M, CAO R, ZHANG L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. *Cell Research*, 2020, 30(3): 1-3.
- [103] WILLIAMSON B N, FELDMANN F, SCHWARZ B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2 [J]. *Nature*, 2020.
- [104] CAI Q, YANG M, LIU D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study [J]. *Engineering*, 2020.
- [105] GROUP. F O S. Preliminary report of the Favipiravir Observational Study in Japan. [J]. *The Japanese Association for Infectious Diseases*, 2020.
- [106] CHEN F, CHAN K H, JIANG Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds [J]. *Journal of Clinical Virology*, 2004, 31(1): 69-75.
- [107] HORBY P W, MAFHAM M, BELL J L, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [J]. *The Lancet*, 2020, 396(10259): 1345-52.
- [108] ROBACK J D, GUARNER J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges [J]. *JAMA The Journal of the American Medical Association*, 2020, 323(16).
- [109] JOYNER M, WRIGHT R S, FAIRWEATHER D L, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients [J]. 2020.
- [110] JOYNER M J, SENEFELD J W, KLASSEN S A, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience [J]. 2020.

- [111] JAHANSHAH LU L, REZAEI N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19 [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020: 110337.
- [112] CHEN P, NIRULA A, HELLER B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19 [J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 384(3).
- [113] GROUP S. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19 [J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 384(10).
- [114] WEINREICH D M, SIVAPALASINGAM S, NORTON T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 [J]. *The New England journal of medicine*, 384(3): 238-51.
- [115] BAUM A. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters [J]. *四川生理科学杂志*, 43(1): 1.
- [116] CHAUDHRY D, SINGH P K. Tocilizumab and COVID-19 [J]. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 2020, 24(9): 741-3.
- [117] PT A, SPB C, MCD E, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy - ScienceDirect [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2020, 19(7).
- [118] PAN H, PETO R, HENAO-RESTREPO A M, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results [J]. *New England Journal of Medicine*, 2021.
- [119] SHALHOUB S. Interferon beta-1b for COVID-19 [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10238).
- [120] Stem cell therapy for COVID - 19, ARDS and pulmonary fibrosis [J]. *Cell Proliferation*, 2020.
- [121] SS A, SS B, AS C, et al. Mesenchymal stem cell therapies for COVID-19: Current status and mechanism of action [J]. *Life sciences*, 262.
- [122] JAYARAMAYYA K, MAHALAXMI I, SUBRAMANIAM M D, et al. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem-cell-derived exosomes for COVID-19 treatment [J]. *BMB reports*, 2020, 53(8).
- [123] 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎专家共识 (2021年, 北京) [J]. *传染病信息*, 2021, 34(02): 99-106 %@1007-8134 %L 11-3886/R %W CNKI.
- [124] DING Y, ZENG L, LI R, et al. The Chinese prescription lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 130.
- [125] RUNFENG L, YUNLONG H, JICHENG H, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2) [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104761.
- [126] CHEN X, WU Y, CHEN C, et al. Identifying potential anti-COVID-19 pharmacological components of traditional Chinese medicine Lianhuaqingwen capsule based on human exposure and ACE2 biochromatography screening [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1): 222-36.
- [127] XU J, ZHANG Y. Traditional Chinese Medicine treatment of COVID-19 [J]. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2020: 101165.
- [128] GU M, LIU J, SHI N N, et al. Analysis of property and efficacy of traditional Chinese medicine in staging revention and treatment of coronavirus disease 2019 [J]. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica*, 2020, 45(6): 1253-8.
- [129] LI Y, LI J, ZHONG D, et al. Clinical practice guidelines and experts' consensuses of traditional Chinese herbal medicine for novel coronavirus (COVID-19): protocol of a systematic review [J]. *Systematic Reviews*, 2020, 9(1).

收稿日期: 2022年5月20日

出刊日期: 2022年6月30日

引用本文: 杨长明, 郑炳义, 王薛婷, 胡敏煌, 赖赛麟, 曾子晏, 人新型冠状病毒 SARS-CoV-2 的研究进展[J]. *国际临床研究杂志*, 2022, 6(4): 4-15.  
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220144

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS