



# 新型冠状病毒信息 简报

---

第3期（2020年3月21日报）

编译制作：上海科技大学免疫化学研究所生物学大数据平台

联系人：jianglch@shanghaitech.edu.cn 蒋立春

# 内容介绍

分类	标题名称
数据统计结果	1. 2020年3月20日疫情
科研信息	2. 关于氯喹治疗预防 COVID-19 的相关临床试验汇总 3. 广东省科技厅及广东省卫生健康委磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识 4. 羟基氯喹和阿奇霉素联合使用治疗新冠病毒肺炎病人的临床试验结果 5. 关于冠状病毒疫苗的 5 个关键问题
资源介绍	6. DrugBank 关于 COVID-19 白皮书

**免责声明:**

本简报仅作为科研参考之用，不构成医疗建议，如您怀疑自己感染新型冠状病毒，请去正规医院或者咨询医生

## 1. 2020年3月20日疫情

数据来源：WHO

发布时间：2020年3月20日 00:00

链接：<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

根据 WHO 提供的数据，2020 年 3 月 20 日全球累计确诊新型冠状病毒病人 234073 例，当日新增确诊 24247 例，累计死亡 9840 例，当日新增死亡 1061。

中国累计确诊 81300 例，累计死亡 3253 例，当日新增确诊 126 例，新增死亡 11 例。

### 编者按：

大家之前可能已经关注过氯喹在新冠病毒肺炎治疗的相关报道了。以下三条简报我们将集中讲述氯喹的相关临床试验以及研究报道。

## 2. 关于氯喹治疗预防 COVID-19 的相关临床试验汇总

如表 1 所示，到 2020 年 3 月 21 日中止，我们通过检索中国临床试验注册网站，美国临床试验注册网站以及 WHO 的全球临床试验网共检索到以下 18 项临床试验。其中 14 项在中国进行，4 项目国外进行的项目中，除了韩国在进行氯喹的疗效试验，其他 3 个试验都是对氯喹/羟基氯喹的保护和预防作用进行研究。其中，英国牛津大学计划招募 10000 名受试者，计划让受试者服用氯喹 3 个月之久进行预防保护作用的研究。可惜目前这项研究的计划开始时间是 2020 年 5 月，不知道是否能提前实施。另外我们昨天简报里提到过美国将招募 1500 名全国各地的医护人员和病患接触者进行羟基氯喹的预防保护作用。最后巴布亚新几内亚的希利尔岛的医学中心计划招募 3000 多名病患接触者研究羟基氯喹的预防保护作用。

截至现在，表内的临床试验没有宣布结束或者发布结果的。

## 新型冠状病毒信息简报

临床研究注册号	注册题目 (如是英文翻译成中文)	单位	注册时间	类型
ChiCTR2000030987	法匹拉韦片联合磷酸氯喹片治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床试验方案	北京朝阳医院	2020/3/20	治疗干预
ChiCTR2000030718	磷酸氯喹用于治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床研究	武汉大学中南医院	2020/3/11	治疗干预
ChiCTR2000030054	磷酸氯喹/硫酸羟氯喹在轻症和普通型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的前瞻性开放性随机对照试验	厦门大学附属中山医院	2020/2/22	治疗干预
ChiCTR2000029992	磷酸氯喹、硫酸羟氯喹在新型冠状病毒重症肺炎(COVID-19)患者的前瞻性开放性随机对照试验	厦门大学附属中山医院	2020/2/18	治疗干预
ChiCTR2000029988	磷酸氯喹用于治疗重症新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床研究	武汉大学中南医院	2020/2/18	治疗干预
ChiCTR2000029939	磷酸氯喹片治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的单盲、随机、对照临床试验研究	中国科学院大学宁波华美医院	2020/2/16	治疗干预
ChiCTR2000029935	磷酸氯喹片治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的单臂临床试验研究	中国科学院大学宁波华美医院	2020/2/16	治疗干预
ChiCTR2000029899	硫酸羟氯喹对比磷酸氯喹治疗轻型及普通型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的有效性和安全性研究: 一项前瞻性、多中心、开放、随机对照临床研究	北京大学第三医院	2020/2/16	治疗干预
ChiCTR2000029898	硫酸羟氯喹对比磷酸氯喹治疗重型及危重型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的有效性和安全性研究: 一项前瞻性、多中心、开放、随机对照临床研究	北京大学第三医院	2020/2/16	治疗干预
ChiCTR2000029803	评价羟氯喹对新型冠状病毒(COVID-19)暴露后的密切接触者预防效果的前瞻性、随机、开放性、平行对照临床研究	武汉大学人民医院	2020/2/14	治疗干预
ChiCTR2000029741	氯喹和洛匹那韦/利托那韦片治疗轻/普通型新型冠状病毒(CoVID-19)感染者的疗效研究: 一项前瞻性、开放性、多中心随机对照临床研究	中山大学附属第五医院	2020/2/11	治疗干预
ChiCTR2000029609	磷酸氯喹治疗2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疗效的前瞻性、开放性、多中心临床研究	中山大学附属第五医院	2020/2/6	治疗干预
ChiCTR2000029559	羟氯喹对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的治疗疗效研究	武汉大学人民医院	2020/2/4	治疗干预
ChiCTR2000029542	氯喹对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床疗效评价	中山大学孙逸仙纪念医院	2020/2/3	治疗干预
NCT04307693	洛匹那韦/利托那韦和羟氯喹在中轻症COVID患者中的疗效比较	Asan Medical Center,韩国		治疗干预
NCT04303507	氯喹在医护人员中预防COVID-19的研究, 随机, 安慰剂做对照的预防性研究	oxford university, 英国	2020/3/6	预防
NCT04304053	COVID-19确诊患者的抗病毒治疗以及羟氯喹对亲密接触者的预防作用研究	Lihir Medical Centre, 巴布亚新几内亚	2020/3/5	预防
NCT04308668	羟氯喹对于SARS-COV-2病毒暴露后预防效果的研究	University of Minnesota, 美国	2020/3/20	预防

表 1. 氯喹/羟氯喹用于 COVID-19 预防和治疗的临床试验汇总 (已经撤销的临床试验略去不计)

导读: 早在今年 2 月下旬, 广东省科技厅及广东省卫生健康委磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组通过发布专家共识的方式发布了磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的建议。

### 3. 广东省科技厅及广东省卫生健康委磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识

来源: 中华结核和呼吸杂志, 网络预发表时间: 2020-02-20

链接 <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182323.htm>

#### 原文摘要

自 2019 年 12 月, 武汉暴发了一种新型冠状病毒病 (COVID-19), 迅速蔓延至我国各省市及全球 26 个国家, 防疫情势十分严峻。但是目前尚无特效药物。磷酸氯喹 (简称氯喹) 具有广泛抗病毒及抗冠状病毒的作用, 临床研究结果显示氯喹或可提高新型冠状病毒肺炎患者的救治成功率、缩短住院时间及改善预后。为指引并规范氯喹在新型冠状病毒肺炎中的使用, 广东省科技厅、广东省卫生健康委氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组经充分讨论后, 制定本专家共识, 对确诊为新型冠状病毒肺炎轻型、普通型和重型患者, 排除氯喹禁忌证后, 可以使用磷酸氯喹片每次 500 mg, 2 次/d, 疗程 10 d。

编者注：值得注意的是，该共识是根据对老药氯喹对病毒的多种可能途径的广谱抑制作用，以及体外试验\*中 SARS-CoV-2 的抑制作用（Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro 瑞德西韦和氯喹在体外能有效抑制新冠病毒 <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>）以及广东省的临床实践给出的。通过公开信息目前尚不清楚该多中心主持的相关临床试验 ChiCTR2000029609 是否已经结束。

该共识被国家卫健委发布的**新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）**

<http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf> 采纳。

\*3月9日另一篇中国科学家关于羟氯喹的体外抗 SARS-CoV-2 的文章也证明了羟氯喹的体外抗病毒活性。科学家基于这个研究给出了羟氯喹的最优用药策略（In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Clin Infect Dis. 2020 Mar 9）。

#### 4. 羟基氯喹和阿奇霉素联合使用治疗新冠病毒肺炎病人的临床试验结果

来源：international Journal of Antimicrobial Agents

链接：<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857920300996>

发布日期：2020年3月20日

法国研究者发表了一项开放臂非随机的使用羟基氯喹和阿奇霉素治疗新型冠状病毒肺炎的临床使用结果。该试验对总共 20 例 COVID-19 确诊病人给与每天 600mg 的羟基氯喹，根据临床症状给需要的病人给以抗生素阿奇霉素。连续 6 天对病人的鼻咽拭子进行病毒检测。试验以另一个中心不治疗的病人以及拒绝使用该药物的病人做为阴性对照。试验以治疗 6 天后是否仍能检测到病毒为临床试验终点。试验结果表明和对照组相比，治疗组显著降低了病毒载量，同时缩短病人带毒时间。阿奇霉素有加强羟基氯喹的作用。

编者注：这项临床试验病例非常少，仅仅提示羟基氯喹的潜在有效性。

氯喹和羟基氯喹都是治疗疟疾、斑疹疮及风湿性关节炎的老药。氯喹一般以磷酸盐形式存在，故而有时候会称为磷酸氯喹，而羟基氯喹是氯喹衍生物，在往往以硫酸盐形式存在，因为比氯喹毒性更小，从 1955 年开始替代氯喹（参考资料：[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2)）。

#### 5. 关于冠状病毒疫苗的 5 个关键问题

来源：NATURE，发布日期：2020年3月18

链接：<https://www.nature.com/articles/d41586-020-00798-8>

随着临床试验开始，冠状病毒疫苗的 5 个关键性问题

文章讲到关于新冠病毒的疫苗开发正在以惊人的速度推进，在 3 月 16 日，在美国西雅图第一批健康志愿者接种了一剂新冠病毒疫苗，开启了冠状病毒疫苗的以检测疫苗安全性的一期临床试验（编者注：该疫苗 mRNA-1273 为 mRNA 疫苗，疫苗未经过动物安全性检测，更多解读可以参考微信公众号赛先生 3 月 21 日题为“美国的新冠病毒疫苗，为何这么快就开始了临床试验？”的推送）。而这么快的进展让一些专家担心疫苗的安全性，有效性是否能由保障。本文列出了五个科学家们关注的关键问题：

1，人体是否会对冠状病毒发展出免疫（第一次接触过病毒或者疫苗后免于再次感染）

根据对同样是冠状病毒的普通感冒病毒的了解,我们推测人体应该会在一定时间内对新型冠状病毒产生免疫。但是目前在康康复病人或者动物实验中获得的数据仍不多。

### 2, 如果产生了免疫, 会维持多久

这个是个非常大的未知数。普通感冒的免疫维持的时间很短。即使人体内因为上次感染仍然由很高的抗体浓度, 还是不能保护人体免于感染。中东呼吸综合症的病人体内抗体会急速西下降。虽然研究表明 SARS 病人体内抗体可以维持 15 年, 并不清楚这些抗体是否能让这些人免于再次感染。缺乏足够的证据说明 SARS 和 MERS 的免疫会是长期的

### 3, 疫苗开发者应该看到受试者产生什么样的免疫反应

单独针对病毒衣壳蛋白的疫苗也许不够, 也许需要同时能阻断病毒其他蛋白的疫苗, 比如能让 T 细胞识别并且杀死被感染的细胞

### 4, 我们怎么知道疫苗会有效

因为时间紧迫, 很多疫苗都是同时在动物和人身上进行试验, 需要更多的动物实验来了解病毒的有效性 (注: 病毒的疫苗开发中, 不会让受试者接受特意感染接种病毒)。

### 5, 安全性会怎么样

科学家们担心疫苗会产生疾病增强的效果 (不仅不帮助接种者免于感染, 反而让疾病更严重)。不过科学家评论说动物上的试验会排除这一点。如果一期临床安全性良好, NIH 才会批准在更多的动物和人身上进行更大规模的试验。

也有科学家评论, 没法给大家接种疫苗的风险正在增加, 需要至少能在明年冬季到来时, 准备好可以实战测试的疫苗。

编者注:

我国第一个新冠疫苗几乎也同时顺利启动一期临床试验。根据央视新闻 3 月 21 日报道, 中国研制的新冠病毒疫苗已注射进人体, 志愿者有 3 组, 每组 36 人, 注射后将集中隔离观察 14 天。这款疫苗是一种重组新型冠状病毒疫苗 (腺病毒载体)。

## 6. 资源介绍: Drugbank 关于 COVID-19 白皮书

下载时间: 2020 年 3 月 20 日, 白皮书持续更新中

链接: <https://www.drugbank.ca/>

编者按: The DrugBank 数据库是一个结合了药物数据和药物靶点综合信息的生物信息学和化学信息学资源库。

最新版本的 DrugBank (2020 年 1 月 3 日发布的 5.1.5 版) 包含了 13,529 个药物实体, 其中包括 2,629 个获批的小分子药物, 1,371 个获批的生物药 (蛋白质, 多肽, 疫苗和过敏原), 131 保健品以及超过 6,354 个在研试验药物。数据库还包 5,204 个不同和这些药物相关的靶点蛋白质。数据库的每个实体会包括 200 多项数据。该数据库对学术机构免费。

为了帮助科学家加速科研, 尽快研发中治疗新冠病毒肺炎的药物和疫苗, DrugBank 数据库发布了要给 COVID-19 白皮书。这个白皮书具体内容会不断更新, 以下是我们对该白皮书的简述。



## COVID-19: 对症找药

### 利用数据驱动的模式，确认潜在的治疗药物

2019 年末爆发的 COVID-19 已经在世界范围造成了严重影响，为了寻找对抗病毒的潜在新型候选药物，人们开展了大量的研究工作，产生了大量的研究数据。在已有的工作中，已经有大量研究使用数据驱动模式来搜寻潜在的治疗方法，此类研究多数会使用到 DrugBank 一类的数据库。本文是对 COVID-19，和目前正在进行的研究，以及如何利用数据驱动模式和 DrugBank 数据库开展老药新用研究工作进行概述，帮助人们寻找更有潜力的研究治疗药物，用以对抗世界范围的 COVID-19 爆发。

#### COVID-19 爆发介绍

相对于 SARS-CoV-2，流行性感冒的传染性更高，然而根据报道，COVID-19 的死亡率大约为 3.4%，超过流感 1% 的平均死亡率。

#### 什么是 SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 是信使 RNA 病毒，属于  $\beta$  冠状病毒属 ( $\beta$ -CoV)，同属的其他常见病毒包括 SARS-CoV 和 MERS-CoV。病毒通过打喷嚏和咳嗽产生的飞沫传播，目前没有通过空气传播的证据。COVID-19 的平均潜伏期是 5.2 天。

研究人员如何利用 DrugBank 寻找抗病毒候选药物

在搜索新颖的 COVID-19 治疗药物时，研究人员借助人工智能辅助发现潜在的候选药物。通常集中在老药新用领域，利用 DrugBank 等类似的数据集，缩小搜寻空间。

老药新用是药物研发领域常用的策略，在已经获批和正在研究的药物中，寻找原始用途之外新的针对病症。

在过去，老药新用通常是源于脱靶效应（或之前不清楚的靶点）造成的意外发现。

随着人工智能和机器学习技术的发展，结合药物和化合物数据库，老药新用已经从原来的意外收获转变为数据驱动型的技术应用热点。

利用 DrugBank 提供的结构化数据，研究人员可以借助各种 AI 技术搜索治疗 COVID-19 的新颖药物。

一些例子：

- 1, [Potentially highly potent drugs for 2019-nCoV](#)
- 2, [Genomics functional analysis and drug screening of 2019 novel coronavirus in Wuhan, China](#)
- 3, [Potential inhibitors against papain-like protease of novel coronavirus \(SARS-CoV-2\) from FDA approved drugs](#)
- 4, [Simeprevir, Potential Candidate to Repurpose for Coronavirus Infection: Virtual Screening and Molecular Docking Study](#)

### 针对 COVID-19 有希望的治疗药物

尽管目前还没有冠状病毒的特效药物，医护人员还是在尝试使用其他抗病毒感染的药物，如：流感，HIV，Ebola，治疗 COVID-19。

Oseltamivir (Tamiflu) 的靶点是与流感病毒相关的特定的酶，但其被发现在减缓 SARS-CoV-2 上有一定效果。

科学家希望 Remdesivir 作为一种广谱抗病毒药物，对冠状病毒的治疗会有好的效果。当然，它在治疗 Zaire Ebola 病毒时并未起到预期的效果。

鉴于 SARS-CoV-2 是一个单链 RNA  $\beta$ -CoV，一些科学家建议将药物研发的重点集中在与病毒复制相关的酶和生物机器上。

Chloroquine，一种抗疟疾药物，也有抗炎症的效果。目前已经中国被批准用于治疗 COVID-19 引起的肺炎。

### 针对 COVID-19 正在开发的疫苗\*

与其他传染性疾病一样，预防 COVID-19 要比感染后治疗更有效率。

公司	研发主体/合作单位	技术路线	阶段	更新
Moderna	NIAID/CEPI	mRNA 疫苗 mRNA-1273	临床试验	获批临床 3 月 16 日对 第一期研究 的首位参与 者给药
CureVac	CEPI	mRNA 疫苗	临床试验 (预计)	预计晚春开 始临床试验
Inovio Pharmaceuticals	艾棣维欣/康泰生物	DNA 疫苗 INO-4800	临床前研究 (预计)	预计 4 月在美 国开展临床 前实验
Zyodus Cadila	Takis Biotech	DNA 疫苗	临床前研究 (预计)	预计 3 月底将 在老鼠开展 4 个所研发疫 苗的动物实 验
LineaRx (Applied DNA Sciences)		DNA 疫苗病 毒载体疫苗		
Sanofi	BRADA	重组蛋白疫苗	临床前研究	疫苗筛选中
强生	BRADA	AdVac® 腺病 毒载体疫苗		
GSK	三叶草生物制药	重组蛋白疫苗		
Novavax		重组蛋白疫苗	临床实验 (预计)	春季末启动 临床 1 期
Vaxil Bio		重组蛋白疫苗		
Altimmune		腺病毒载体疫 苗 (鼻喷)	临床前研究	已完成设计 和合成， 准备进行动




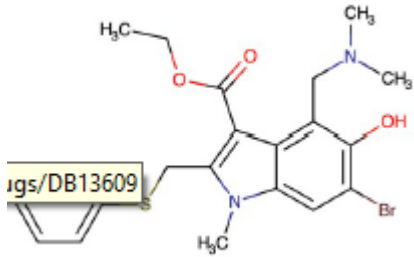
新型冠状病毒信息简报

				物实验和生产， 临床试验最早可能在8月
Vaxart		腺病毒5型 (Ad5) 载体疫苗 (口服)		
Expres2ion	CEPI	病毒载体疫苗		
Genex Biotechnology	山东省科学院生物研究所	li-Key 肽疫苗	临床实验 (预计)	预计6月开始临床实验
IBIO	北京 CC Pharming		临床实验 (预计)	夏季晚期进行动物实验
Baylor College of Medicine	New York Blood Center			
ImmunoPrecise Antibody	Talem Therapeutic			
Tonix Pharmaceuticals	Southern Research	病毒载体疫苗		
Codagenix	印度血清研究所	减毒活病毒		
Arcturus Therapeutics	杜克大学-新加坡国立医学院	mRNA 疫苗		
BioNTech	复星医药	mRNA 疫苗	临床前研究	临床前


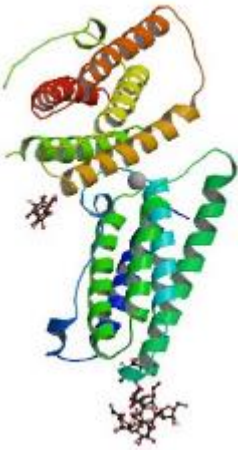
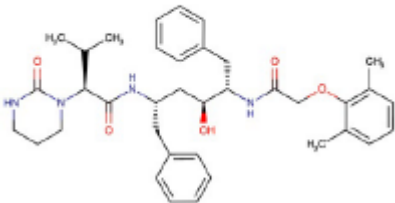
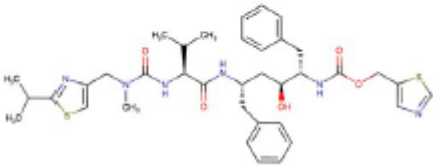
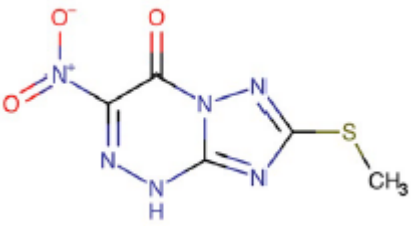
\*此表中不包括我国 3 月 17 日宣布开始一期临床的重组新型冠状病毒疫苗 (腺病毒载体) (Ad5-nCoV)，该疫苗由天津康希诺生物联合军事科学院军事医学研究院生物工程研究所开发。今天 3 月 21 日完成一期 108 例健康志愿者疫苗注射。

在研的治疗药物

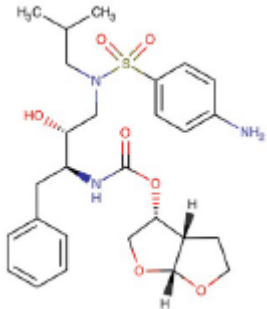
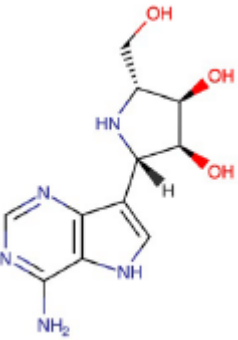
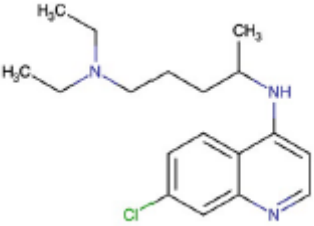
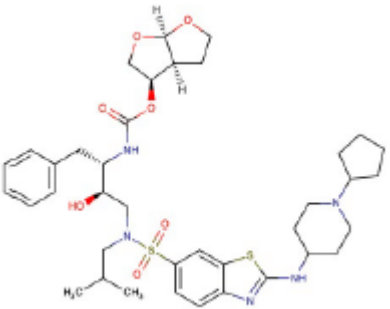
针对 COVID-19，有数个非常有希望的治疗药物正在研究。

名称	结构	介绍
Remdesivir		Remdesivir，又名 GS-5734，是一种三磷酸腺苷类似物。作为潜在的治疗 Ebola 病毒的药物，于 2016 年被首次报道。
Umifenovir		Umifenovir 是一种吡咯碱，疏水性，双活性直接抗病毒，靶向宿主的制剂。用于治疗 and 预防感冒，或其他呼吸传染病。

新型冠状病毒信息简报

<p>Favipirair</p>		<p>自 2014 年 3 月起，Favipiravir 已在日本审批通过，用于治疗抵抗性流感病历。最近在日本和中国，已在尝试用于治疗 SRAR-CoV-2.</p>
<p>Interferon Beta</p>		<p>Interferon-β 是一种疾病修饰的细胞因子制剂，最初被批准用于治疗多重硬化症。</p>
<p>*Lopinavir Ritonavir</p>	<p>Lopinavir</p>  <p>Ritonavir</p> 	<p>Lopinavir/Ritonavir 是一种联合药物，药物名为 Kaletra。它是一种蛋白酶抑制剂，于 2000 年在美国获批，用于治疗 HIV-1 感染，通常与其他抗逆转录病毒药物联用。</p>
<p>Triazavirin</p>		<p>Triazavirin 是由俄罗斯最初开发的抗病毒药物，在治疗 A、B 型流感方面非常有效，包括 H5N1.</p>

新型冠状病毒信息简报

<p>Darunavir</p>	 <p>The image shows the chemical structure of Darunavir, a protease inhibitor. It features a central chiral center with a hydroxyl group, a benzyl group, and a side chain containing a sulfonamide group and a piperidine ring.</p>	<p>Darunavir 是一种蛋白酶抑制剂，同其他 HIV 蛋白酶抑制剂，如 Ritonavir，一起，治疗 HIV-1 感染。</p>
<p>Galidesivir</p>	 <p>The image shows the chemical structure of Galidesivir, an adenosine nucleoside analog. It consists of a ribose sugar ring with three hydroxyl groups and an adenine base attached to the C5 position.</p>	<p>Galidesivir 是一种腺苷类似物，已被用于测试抵抗 Zaire Ebola 病毒。</p>
<p>Chloroquine</p>	 <p>The image shows the chemical structure of Chloroquine, a quinoline derivative. It features a quinoline ring system with a chlorine atom at the 7-position and a side chain containing a tertiary amine and a methyl group.</p>	<p>Chloroquine 作为一种潜在的治疗 COVID-19 药物，目前在中国已经开始临床实验。Chloroquine 已经被证实可以提高细胞内的 pH 值，抑制 ACE2 的糖基化，阻止病毒进入细胞。</p>
<p>TMC-310911</p>	 <p>The image shows the chemical structure of TMC-310911, a novel protease inhibitor. It is a complex molecule with multiple rings, including a piperidine ring, a sulfonamide group, and a ribose sugar derivative.</p>	<p>TMC-310911(又名 ASC-09)，是一种新开发的蛋白酶抑制剂，与 Darunavir 的分子结构非常类似。</p>

\*我们第一期 (3.19) 的简报中，一项该药物治疗 COVID-19 的临床试验中未发现该药对比安慰剂有更好的疗效。