

•专题•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202003063

www.dxhx.pku.edu.cn

新型冠状病毒检测以及相关药物研发中的基础药学知识

戚文涛, 鞠翰, 侯凌欣, 李敬, 展鹏*, 刘新泳*

山东大学药学院药物化学研究所, 化学生物学教育部重点实验室, 济南 250012

摘要: 新型冠状病毒检测以及相关药物研发中涉及到了丰富的基础药学知识, 本文进行了详细的总结, 为案例教学提供了素材。

关键词: 新型冠状病毒; 基础药学知识; 案例教学

中图分类号: G64; O6

Basic Pharmaceutical Knowledge in SARS-CoV-2 Detection and Drug Discovery

Wentao Qi, Han Ju, Lingxin Hou, Jing Li, Peng Zhan *, Xinyong Liu *

Key Laboratory of Chemical Biology (Ministry of Education), Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, P. R. China.

Abstract: Abundant basic pharmaceutical knowledge is involved in the detection of SARS-CoV-2 and the discovery and development of antiviral drugs. This paper gives detailed summary and provides rich materials for case teaching.

Key Words: SARS-CoV-2; Basic pharmaceutical knowledge; Case teaching

2019 年 12 月, 多例不明原因的肺炎病例陆续出现在我国湖北省武汉市, 并以较快的速度在短时间内蔓延至全国各地, 目前已在全球范围内爆发。截至 2020 年 6 月 9 日, 全球累计确诊 7039918 例, 累计死亡 404396 例, 其中美国疫情最为严重, 确诊病例已高达 1933560 例, 死亡 110220 例, 此外俄罗斯、英国、西班牙以及意大利累计确诊病例也已超过 20 万人^[1]。这种新型肺炎于 2020 年 2 月 11 日被世界卫生组织命名为新型冠状病毒肺炎(Coronavirus disease 2019, COVID-19)^[2], 引起该肺炎的冠状病毒也于 2020 年 2 月 12 日由国际病毒分类委员会(ICTV)命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)^[3]。2020 年 3 月 11 日, 世界卫生组织总干事谭德塞博士宣布新型冠状病毒肺炎已具有大流行的特征^[4]。药物及疫苗研发、检测技术和产品等科学研究对战胜疫情具有至关重要的作用^[5], 科研攻关的任务重大而紧迫^[6]。新型冠状病毒检测、疫苗及新药研发中涉及大量的病毒学、免疫学、生物化学、药物设计等课堂基础知识, 处处体现着学以致用, 是案例教学的绝佳素材。本文从药学专业角度(第一作者为本科生), 阐述了新型冠状病毒检测和相关药物研发方面涉及到的基础药学知识(见表 1)。

收稿: 2020-03-19; 录用: 2020-06-19; 网络发表: 2020-06-28

*通讯作者, Email: zhanpeng1982@sdu.edu.cn; xinyongllab@163.com

基金资助: 山东大学 2019 年教育教学改革研究项目(2019Y278); 2017 年山东大学齐鲁医学部本科教学改革与研究项目(qlyxjy-201743, qlyxjy-201750); 山东大学药学院 2016 年及 2017 年青年教师教研课题项目

表 1 新型冠状病毒检测以及相关药物研发中的基础药学知识对应表

病毒检测与 抗病毒治疗	具体方法或环节	应用实例或相关知识拓展	涉及到的本科基础知识点	本科相关课程
病毒的检测	核酸检测法	实时荧光 RT-PCR 检测法	PCR 技术	生物化学与分子生物学
	抗原抗体检测法	IgG 和 IgM 的含量检测	免疫球蛋白的分类及其作用	免疫学
		抗体试剂盒 抗体药物研发的现状	胶体金法的应用	元素化学
疫苗研发	常用疫苗的分类及制备	灭活疫苗、重组基因工程疫苗、腺病毒载体疫苗、核酸疫苗(mRNA 疫苗和 DNA 疫苗)及减毒流感病毒疫苗载体制成的疫苗	疫苗制备的原理和方法	免疫学
小分子药物 研究	治疗靶分子的选择、优化	血管紧张素酶 II、病毒 S 蛋白、RNA 依赖的 RNA 聚合酶、3-胰凝乳蛋白酶和木瓜样蛋白酶作为治疗靶分子	药物作用机制 靶分子与病毒的关系	药理学 药物设计学
	先导化合物的发现	瑞德西韦、法匹拉韦、氯喹和羟氯喹用于治疗新冠肺炎试验 中药活性成分及活性小分子发现	老药新用 计算机辅助药物设计	生药学 药用植物学 药物化学 药物设计学
	先导化合物的优化	硝唑尼特、瑞德西韦和法匹拉韦的前药设计	生物电子等排体替换、前药设计	药物化学
	临床前研究和临床研究	“特效药”的体外实验	体外实验与体内实验的不同	药物分析
		临床试验 同情用药	临床试验的内容和试验目的	临床药理学 药事管理学

1 病毒检测

在 2020 年 3 月 3 日发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中规定,新冠肺炎检测方法主要有一般检查、病原学检查、血清学检查和影像学检查,具体确诊时应在疑似病例的基础上满足以下证据之一:① 实时荧光 RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction)检测病毒核酸阳性;② 病毒基因测序与新冠病毒高度同源;③ 血清特异性 IgM 抗体和 IgG 抗体阳性或血清特异性 IgG 抗体由阴性转为阳性或恢复期较急性期 4 倍及以上升高^[7]。在上述检测中,实时荧光 RT-PCR 检测法和抗原抗体检测法涉及到药学基础知识。

1.1 实时荧光 RT-PCR 检测法

实时荧光逆转录聚合酶链反应,简称实时荧光 RT-PCR 检测法,是病原学检查的常用方法,该检测法是从核酸水平检测病毒,具有较高的专一性和敏感度,对浓度低的 RNA 可以进行快速扩增检测,克服了病毒分离鉴定方法耗时长等缺点^[8]。该检测法的原理可以概括为:属于 RNA 病毒的新型冠状病毒先经逆转录得到 cDNA,然后经扩增检测,通过荧光定量 PCR 得到的样本循环阈值(C_t 值),进而根据 C_t 值的大小来判断患者样本中是否含有 SARS-CoV-2。其中 C_t 值表示每个反应管内的荧光信号达到设定的阈值时所经历的循环数。当设定阈值一定时, C_t 值越高,说明扩增循环数越多,起始拷贝数便越低,也就证明起始时 cDNA 含量较低,体内的病毒 RNA 含量少;相反,如果 C_t 值低,证明该患者体内新冠病毒含量高^[9],若是 C_t 值为 0,则证明未感染病毒。这便是实时荧光 PCR 技术在本次新型冠状病毒肺炎的检测中所起到的作用。除此以外,实时荧光 PCR 技术在基因工

程研究领域(基因表达研究、单核苷酸多态性及突变分析以及转基因研究等), 肿瘤的分子诊断方面也扮演着极其重要的角色^[10]。

1.2 抗原抗体检测法

抗原抗体检测在新冠病毒肺炎检测中属于血清学检查的项目, 是一种基于蛋白水平的检测。在对抗体的检测过程中, 经常用到抗体试剂盒, 2020 年 2 月 22 日, 中国国家药品监督管理局应急审批通过了 3 家企业的 3 个新型冠状病毒检测产品, 其中包括 2 个胶体金法抗体检测试剂^[11]。山东大学联合研发团队, 已成功研发出新型冠状病毒 IgM 抗体检测试剂盒(胶体金法和免疫层析法), 最快 3 分钟内即可出结果^[12]。南开大学研究团队也成功研制出了新冠病毒 IgM/IgG 抗体联合检测试剂盒, 并已实现量产^[13]。该产品利用量子点作为信号输出的荧光免疫层析试纸条, 可在 15 分钟内完成抗体(IgG 和 IgM)检测, 其灵敏度要比较传统胶体金试纸条高许多。其中涉及的基本知识点如下:

(1) 胶体金技术。胶体金技术是以胶体金(colloidal gold)作为示踪标志物应用于抗原抗体反应的一种新型的免疫标记技术, 广泛应用于食品安全的快速检测、早期妊娠诊断、药物滥用监测以及病原体抗原抗体快速检测等方面^[14]。胶体金是由氯金酸(HAuCl_4)在还原剂(白磷、抗坏血酸、枸橼酸钠等)的作用下, 通过静电作用成为一种稳定的、颗粒大小特定的胶体。胶体金在碱性条件下是带负电的, 因此可与蛋白质分子的正电基团形成牢固的静电结合, 同时不影响蛋白质的生物特性, 因此可用于各种生物检测。

(2) 抗体的分类。人体被新型冠状病毒感染后, 便会产生特异性抗体。因此, 对疑似患者进行特异性抗体鉴定可确定是否为新冠肺炎患者, 上述抗体检测试剂盒便是利用了这一点。在确诊标准中, IgM 和 IgG 是免疫球蛋白的两种不同的种类, 除了这两种免疫球蛋白, 还有 IgA、IgD 和 IgE。IgG 是血清中含量最高的免疫球蛋白, 是最主要的抗感染抗体, 具有抗菌、抗病毒, 中和毒素和免疫调理作用, 因此血清特异性抗体检测时以 IgG 为检测标准是非常显著和有效的判定指标; IgM 是体内最大的免疫球蛋白, 是个体发育中产生最早的抗体, 受抗原刺激后, IgM 也是出现最早的抗体, 但半衰期短, 所以经常用于检测感染后的早期判断; IgA 可分为血清型和分泌型, 大部分血清型为单体, 其功能区的分布与 IgG 十分相似, 分泌型主要存在于唾液、泪液以及呼吸道、消化道和泌尿生殖黏膜表面的分泌液中; IgD 是 B 细胞的重要表面标志; IgE 是血清中含量最低的, 并可介导 I 型过敏反应。

需要指出的是, 抗原抗体反应不仅在病毒检测中起着非常重要的作用, 在药物研发中也有着不容忽视的地位。除了传统的 IgG 型药物, 近年来抗体药物研发的新进展还包括抗体药物偶联物(Antibody-drug conjugate, ADC)和双功能抗体等^[15]。如今抗体药物研发趋势呈明显上升势头, 主要作用靶点包括原癌基因 ErbB 酪氨酸激酶受体、B 淋巴细胞抗原 CD20、TNF 配体和表皮生长因子等。

以上所述的两种检测方法相比较而言各有优点和不足, 实时荧光 RT-PCR 检测法是直接检测法, 广泛应用于各种病毒的检测, 是实验室检测的“黄金标准”, 但是也会产生一些“假阳性”等检测误差; 而抗原抗体检测则是间接检测法, 其突出优点主要是检测速度快、检测便捷, 但其敏感度不如前者并且具有一定局限性, 因此目前还是两种方法联合应用。

2 疫苗研发

目前尚无针对冠状病毒的有效疫苗^[16], 包括严重急性呼吸系统综合征冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV)这两类对人类高致病性的冠状病毒^[17]。但是前期研究为当前 SARS-CoV-2 疫苗的研发提供了参考。例如, 目前在研的 SARS-CoV 疫苗主要包括灭活病毒疫苗、减毒病毒疫苗、病毒载体疫苗、亚单位疫苗和 DNA 疫苗等^[18]。同样的, 在新型冠状病毒的疫苗研制中也用到了以上几种方式, 如灭活疫苗、重组基因工程疫苗、腺病毒载体疫苗、核酸疫苗(mRNA 疫苗和 DNA 疫苗), 以及减毒流感病毒疫苗载体制成的疫苗^[18]。这涉及到免疫学中疫苗的基本原理:

① 灭活病毒疫苗是在细胞基质上对病毒进行培养,然后用物理或化学的方法使其失去致病力而保留抗原性。灭活病毒疫苗主要诱导机体产生抗体,在制备过程中需要对病毒进行大规模培养;② 减毒活疫苗的经典获得方法是将相应的野生病毒在实验室经反复传代,逐步获得对人体致病力大大降低的减毒株;当人体接种较小剂量的减毒株时,就可以引起相对较强的免疫反应;③ 病毒载体疫苗是将宿主病毒作为载体,将抗原蛋白重组到该病毒上,使抗原在宿主中进行表达并诱导产生相应的免疫应答;④ 亚单位疫苗是直接将抗原蛋白作为疫苗,虽然提高了专一性,但同时也降低了免疫原性;⑤ DNA 疫苗是将抗原蛋白的表达基因重组到质粒载体中,并在体内合成抗原蛋白从而产生抗体,这种方法反应具有持续性,但也有可能导致超敏反应。

虽然接种疫苗往往是预防疾病最有效的方法,并且已有较为完善的研制方法,但是由于变异毒株的出现,疫苗的治疗效果并不稳定,此外一些疾病对疫苗的反应速度较慢,这都凸显了疫情防控对小分子药物的迫切需求。

3 小分子药物研发

新药研发是一个漫长的过程,一般分为靶点的选择和确定、先导化合物的发现和优化、临床前研究和临床研究。先导化合物是指与靶标能相互作用的具有确定活性的化合物;得到先导化合物后对其进行修饰(电子等排、前药设计等),从而得到高效低毒靶向性的化合物;临床前研究则进一步对化合物进行剂型设计,并分析评价其药效学、药代动力学及安全性;最后进入临床研究直至上市^[19]。当前抗 SARS-CoV-2 小分子药物研发中,涉及到密集的药物化学及药物设计学知识点,具体如下。

3.1 靶点选择与确定

靶点的选择是药物设计的第一步也是关键一步。一般来说,药物在体内可能存在多个靶点,其中作用的主要靶标叫做在靶,这是药物发挥其疗效的原因,而作用于其他靶点而产生的副作用甚至不良反应的称为脱靶。因此,如果所设计药物的作用靶点不是关键靶点,那么药物的作用效果就会大打折扣。常见的作用靶点主要包括:受体、酶、离子通道、核酸以及多糖等。

抗病毒药物的靶点按照作用对象不同可以分为宿主细胞上的靶点和病毒蛋白上的靶点,根据作用于病毒侵染宿主细胞的不同步骤可分为以病毒的附着、渗透、脱膜、遗传物质合成、转录、病毒蛋白合成、病毒装配与释放的过程为靶点^[20]。目前,文献报道的可以进行新型冠状病毒肺炎新药研发的靶点有血管紧张素酶 II (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)、病毒 S 蛋白(Spike protein)、RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)、3-胰凝乳样蛋白酶(3-Chymotrypsin-like protease, 3CLpro)和木瓜样蛋白酶(Papain-like protease, PLpro)等^[21]。新型冠状病毒通过其刺突蛋白(S 蛋白)上的受体结合域(Receptor binding domain, RBD)与 ACE2 结合进入细胞,其中 S 蛋白是介导病毒识别宿主细胞受体的功能单位,促进病毒与细胞膜的融合,而磷酸氯喹能够干扰 ACE2 受体的糖基化,这可能会对病毒与受体的结合产生负面影响,进一步通过提高囊泡 pH,在临床可接受的浓度下抑制 SARS-CoV 的感染和传播^[22]。目前已有 8 个机构针对磷酸氯喹对 SARS-CoV-2 的疗效进行了临床试验^[20];RNA 依赖的 RNA 聚合酶、3-胰凝乳样蛋白酶和木瓜样蛋白酶可以参与新冠病毒的复制和翻译过程,针对这些靶点,已经开展了瑞德西韦、法匹拉韦等药物相关的试验,证明了这些药物对新冠病毒具有一定抑制作用^[23]。

3.2 先导化合物发现

先导化合物(Lead Compound)简称先导物(Lead),是具有某种生物活性和独特结构的化合物,一般可以通过化学修饰来改进活性、选择性等,先导化合物通常可以从天然产物、现有药物、活性内源性物质以及计算机靶向筛选中得到,其中计算机筛选(In Silico Screening)又称虚拟筛选(Virtual Screening),是根据预定条件在计算机上对化合物进行筛选。相比于传统筛选手段,虚拟筛选不仅大大节省了成本,同时还提高了先导化合物的发现效率,并且针对化合物分子的药代动力学性质进行了筛查,使得最终得到的活性化合物具有很好的成药性。

在疫情爆发的突发情况下,“老药新用”通常是最有效最便捷的方法,老药新用是对已知药物的潜在靶标进行识别和预测,从而发挥新的治疗用途,这也是药物化学的一种重要策略。目前注册用于治疗新冠肺炎的临床试验药物中基本上均是老药新用:① 瑞德西韦和法匹拉韦是核苷类广谱抗病毒药物,对 RNA 病毒 RdRp 有抑制作用,这两个药物目前已完成体外试验,并拥有较好抗病毒活性,目前正在进行临床试验,治疗效果被人们寄以厚望;② 恩曲他滨和丙酚替诺福韦是核苷类逆转录酶抑制剂,是用于治疗艾滋病的药物,目前也正用于新冠病毒肺炎治疗的研究^[24];③ 氯喹和羟氯喹一般用于抗疟,且具有一定的抗病毒活性,目前也正用于新冠肺炎的治疗研究^[24];④ 硝唑尼特是用于抗原虫和抗寄生虫的药物,但其在低浓度时也能有效抑制新型冠状病毒^[25];⑤ 氯硝柳胺是一种灭螺剂,其对 SARS-CoV 的复制有显著的抑制活性,目前正在进行其对新冠病毒抑制作用的体外试验^[26];⑥ 其他还有一些作用于病毒蛋白的合成、抑制病毒颗粒形成与释放的抗病毒药物也都在进行着“新用”试验^[27]。老药新用的优势就是其安全性已经经过验证,可以绕过动物安全性研究(PK/PD 和动物毒性实验)直接进入临床 II 或 III 期,此外还可以保证数量上的供应^[28]。

除了“老药新用”,计算机辅助药物设计(Computer Aided Drug Design, CADD)也是发现先导化合物的一个重要手段,可以分为直接药物设计和间接药物设计^[29]。在对抗新冠肺炎药物的中药研究中,就用到了分子对接技术。在中药筛选方面,解放军总医院的研究小组发现了 46 个能够作用于新型冠状病毒 S 蛋白与人体 ACE2 结合区域且具有较高结合能的中药活性成分^[30]。此外,山东大学及山东中医药大学也开展了基于分子对接的虚拟筛选,发现多个虚拟评价活性好的临床已有药物和实体小分子化合物^[31,32]。

3.3 先导化合物结构优化

先导化合物通常有活性不够高、选择性不够强、毒性较大等缺点,因此要进行优化,优化过程通常要遵从最小优化原则,用最微小的变化提高化合物的药理活性,同时改善药代动力学性质。先导化合物优化的主要手段有生物电子等排替换和前药设计^[33]。前药设计可以提高生物利用度和生物膜通透性,提高药物的靶向性,延长作用时间,改善水溶性等。例如,在新冠疫情中的“明星”分子如瑞德西韦、法匹拉韦和硝唑尼特均是前药设计的实例:法匹拉韦入血后被代谢成为其活性代谢物匹拉韦呋核糖核酸-5'-三磷酸酯;瑞德西韦经静脉给药入血后被代谢为腺苷核苷酸类似物 GS-441524,后被磷酸激酶转化为三磷酸活性代谢物;硝唑尼特在体内代谢为脱乙酰化活性成分后发生作用。

3.4 临床前研究和临床研究

最近常看到报道称“某特效药被验证有效”^[34],但实际上多数只是通过了体外实验,证明其具有细胞水平的抗病毒效果,并未涉及体内实验,即体内实验结果还未有定数。类似的例子还有 2020 年 2 月 26 日,浙江省疾控中心官方微信发布了一篇题为《茶水可杀灭并有效抑制细胞内新型冠状病毒复制》的文章,在网上引发热烈讨论^[35]。需要注意的是,该实验是“在体外培养细胞”的环境下,证明茶水可以抑制或灭杀病毒,但这并不等于“喝茶可以抑制或灭杀病毒”。这是由于新冠病毒感染的是肺泡上皮细胞,无法保证茶叶有效成分到达肺部,并达到有效治疗浓度,需要体内实验验证。体外实验,顾名思义指在生物活体之外的环境中的操作,比如细胞实验,其实验环境和体内环境并不相同,因此实验结果也有可能与体内实验结果不同,甚至完全相反,但是体外实验操作简单、方便,易于自动化处理,因此是临床前研究的重要手段。体内实验,是相对于体外实验而言,在生物活体中进行的实验,如动物实验、人体实验。体内实验能够更好地模拟并分析处理体内吸收、分布、代谢和排泄过程,实验结果一般较为准确,但操作过程较为复杂,耗资较大。

最近,据来自科技部联防联控机制科研攻关组的消息,一项“法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎

(COVID-19)患者的安全性和有效性的临床研究(注册号: ChiCTR2000029600)”公布了临床研究的初步结果: 研究提示法匹拉韦可能通过加快病毒清除, 达到缓解新型冠状病毒肺炎进展的疗效^[36]。这里就涉及到了药物的临床前研究和临床研究, 这是在“药学概论”及“药物设计学”等课程中涉及的基本内容。新药临床前研究内容包括处方组成、工艺、药学、药剂学、药理、毒理学六个方面。而法匹拉韦已于 2014 年 3 月在日本批准上市, 用于治疗新型和复发型流行性感冒。因此, 可直接进行针对新适应症的临床试验, 临床试验可分为 4 个阶段: ① I 期临床试验是在健康的志愿者(20–30 临床试验例)身上进行, 旨在检测药物的安全性和耐受性; ② II 期临床试验在部分患者(≥ 100 临床试验例)身上进行, 旨在确定药物的有效性; ③ III 期临床试验是通过随机和双盲对照试验的方法, 对大量患者(≥ 300 临床试验例)进行大规模的试验, 以检测药物的不良反应, 并确定其危害性; ④ IV 期临床试验是在药物上市后进行的应用研究, 为考察在广泛使用时药物的药效和不良反应(病例组数 ≥ 2000 临床试验例)^[37]。法匹拉韦和其他几种老药新用的药物目前已经上市或者在其他适应症上完成了 I 期临床试验即安全性和耐受性检测, 甚至已经通过或者跳过了 II 期临床试验, 因此在新型冠状病毒肺炎的应用上都是直接进入 III 期, 但是双盲试验不能提前揭盲, 需要 III 期临床试验结束才能得知实验结果, 这就导致了“特效药”进展缓慢的现象。可以看到, 临床试验需要标准的规程和较长的时间, 不会因为疫情的严重而任意更改, 这是基础的药学知识, 若未得到普及可能就会再次产生类似的谣言或误导, 从而产生不良影响。

有消息称, 美国政府 5 月 1 日发布了一项紧急使用授权, 允许尚处研究阶段的瑞德西韦用于新冠肺炎重症患者的治疗^[38]。这似乎违反了临床试验的标准规程, 但也可以看作是在重症患者数量巨大而医疗设备不足时“最后”的办法, 这就涉及到同情用药(Compassionate use)的相关知识。同情用药, 又称扩大使用(Expanded access)或批准前使用(Pre-approval access), 即尚处于研究阶段的药物在临床试验外给予患有严重或威胁生命疾病的患者使用。同情给药要在医生和患者双方都同意且没有其他的疗法可行时才能使用, 此外还要评估使用临床试验药物的预期风险是否高于疾病的预期风险, 因此同情给药可以视为迫不得已的用药方法, 这也反映出本次疫情对美国以及全球都产生了巨大的影响。

4 总结与展望

目前, 新型冠状病毒的检测手段正在不断完善, 新型冠状病毒肺炎疫情在中国的形势已得到有效的控制, 针对新冠肺炎的疫苗和药物的研制也不断取得进展, 在全国上下齐心协力抗“疫”的过程中, 笔者作为药学专业人员, 非常有必要从药物研发角度及时总结经验教训^[39]。

自疫情爆发以来, 相关部门即出台相应政策支持抗新冠病毒药物的研发。但药物研发有其固有的规律, 无论疾病多严重, 对新药和新疫苗的期待是多么迫切, 新药和新疫苗开发的规律也无法被逾越^[28]。加之新发未知传染病快速蔓延的特点, 新型药物和疫苗的研发往往滞后于疾病的传播, 对于疾病的控制目前还只能依靠已有药物的试验性治疗。这反映出针对传染病的药物和疫苗研发体系建设依然存在不足。特别是抗病毒药物研发的筛选环节, 由于缺乏高安全等级实验室, 无法方便快速地从临床上分离危险病原体, 以展开后续基础研究及药物筛选。这导致多数科研人员处于英雄无用武之地的局面, 严重影响了疫情暴发后的科研攻关。考虑到新发病原体的爆发在世界范围内越来越频繁, 从 SARS-CoV、MERS-CoV、埃博拉病毒、流感病毒到 SARS-CoV-2, 几乎所有的相关研究都需要在三级生物安全(BSL-3)实验室进行。因此, 建议政府部门应在高水平高校及科研机构整体布局建设高安全等级的实验室。

恩格斯说, “没有哪一次巨大的历史灾难不是以历史的进步为补偿的。”对待疫情风险最好的方

法就是防患于未然,这次疫情对基础研究、药物研发、科普教育等提出了更高的要求,这需要药学专业的学生学而不厌、教师诲人不倦、科研人员更要不懈努力,为重大疫情防控以及人类的卫生健康事业贡献智慧和力量。

参 考 文 献

- [1] [2020-06-09]. www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200609-covid-19-sitrep-141.pdf?sfvrsn=72fa1b16_2.
- [2] [2020-02-26]. <https://www.who.int/zh/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncovon-11-february-2020>.
- [3] Corman, V. M.; Landt, O.; Kaiser, M.; Molenkamp, W. L.; Goderski, G.; Romette, J. L.; Ellis, J.; Zambon, M.; Peiris, M.; Goossens, H.; *et al.* *Euro. Surveill.* **2020**, *25* (3), 2000045.
- [4] World Health Organization. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19-11 March 2020. [2020-03-11]. <https://www.who.int/zh/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- [5] World Health Organization. WHO Statement on Cases of COVID-19 Surpassing 100000. [2020-03-07]. <https://www.who.int/zh/news-room/detail/07-03-2020-who-statement-on-cases-of-covid-19-surpassing-100-000>.
- [6] 习近平. 为打赢疫情防控阻击战提供强大科技支撑. [2020-03-15]. http://www.qstheory.cn/dukan/qs/2020-03/15/c_1125710612.htm.
- [7] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版). [2020-03-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [8] 许金和, 王水良, 张胜行, 赖国祥, 兰小鹏, 吴小丽, 余宗阳. 新型冠状病毒核酸检测方法. 国际检验医学杂志:1-19. [2020-06-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20200303.1428.002.html>.
- [9] 王玉倩, 薛秀花. 生物学通报, **2016**, *51* (2), 1.
- [10] 赵焕英, 包金凤. 中国组织化学与细胞化学杂志, **2007**, No. 4, 492.
- [11] 中国新闻网. 胶体金法鉴别流感和新冠肺炎病毒对患者确诊有帮助. [2020-02-24]. <http://www.sd.chinanews.com.cn/2020/0224/70946.Html>.
- [12] [2020-02-24]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1659119684561542559&wfr=spider&for=pc>.
- [13] NKU 新媒体南开大学. 科研攻关, 南开力量! [2020-02-24]. https://mp.weixin.qq.com/s/LyQKyOO3lGxxrvn_xgdY7Q.
- [14] 何小维, 赵喜红, 刘晓云, 黄强. 中国人兽共患病学报, **2007**, No. 1, 86.
- [15] 高云华, 徐守军, 刁天喜. 中国新药杂志, **2014**, *23* (20), 2414.
- [16] 孙晨, 何秋霞, 高燕, 张磊, 李宁, 刘可春. 山东科学, **2020**, No. 2, 1.
- [17] 李明雪, 吴灿荣, 郑梦竹, 张鹏, 王亚丽, 刘洋, 项珂, 徐阳, 王琪琪, 杨月影, 等. 沈阳药科大学学报, **2020**, *37* (5), 466.
- [18] 美中药协 SAPA. 新型病原体疫苗研发对抗击 COVID-19 的启示-马里兰大学传染病和疫苗研发专家 WilburChen 教授为您解答. [2020-02-24]. https://mp.weixin.qq.com/s/O8oOSb_lRo3hI-k_2XQEIA.
- [19] 张德志, 杨帆, 陈一岳. 药学概论. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 132-135.
- [20] 美中药协 SAPA. 抗病毒药物研发的机理与挑战 SAPA 公共卫生讲座之三. [2020-02-24]. <https://mp.weixin.qq.com/s/lCiwIgSXXKjXoRF-gBTKKA>.
- [21] 王赫然, 王茜. 药学报, **2020**, *55* (3), 349.
- [22] Vincent, M. J.; Bergeron, E.; Benjannet, S.; Erickson, B. R.; Rollin, P. E.; Ksiazek, T. G.; Seidah, N. G.; Nichol, S. T. *Viol. J.* **2005**, *2*, 69.
- [23] Smith, E. C.; Blanc, H.; Surdel, M. C.; Vignuzzi, M.; Denison, M. R. *PLoS Pathog.* **2013**, *9* (8), e1003565.
- [24] 张超, 陈姝冰, 张洁, 郭颖. 药学报, **2020**, *55* (3), 355.
- [25] Wang, M.; Cao, R.; Zhang, L.; Yang, X.; Liu, J.; Xu, M.; Shi, Z.; Hu, Z.; Zhong, W.; Xiao, G. *Cell Res.* **2020**, *30*, 269.
- [26] Xu, J.; Shi, P. Y.; Li, H.; Zhou, J. *ACS Infect. Dis.* **2020**, *6* (5), 909.
- [27] 苏嘉洛, 王康泓, 杜成林. 华西医学, **2020**, *35* (3), 269.
- [28] 李敬, 姜向毅, 徐淑静, 崔清华, 杜瑞坤, 康东伟, 展鹏, 荣立军, 刘新泳. 药学报, **2020**, *55* (4), 537.

- [29] 尤启东. 药物化学. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 41-45.
- [30] 牛明, 王睿林, 王仲霞, 张萍, 柏兆方, 景婧, 郭玉明, 赵旭, 湛小燕, 张子腾, 等. 中国中药杂志, **2020**, *45* (6), 1213.
- [31] 马青云, 刘辰, 杜海涛, 张贵晟, 闫滨, 孙启慧, 刘孝云, 齐冬梅, 杨勇, 容蓉. 中草药, **2020**, *51* (6), 1397.
- [32] [2020-03-05]. <https://www.view.sdu.edu.cn/info/1003/132172.htm>.
- [33] 尤启东. 药物化学. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 27.
- [34] 长庚医管研究. 劲爆!特效药被验证有效, 疫情有救了. [2020-03-05]. https://mp.weixin.qq.com/s/QTmzrU-9a_x6AlzeudR6_g.
- [35] [2020-03-05]. https://3g.163.com/dy/article_cambrian/F6Q0Q00J0532AZFI.html.
- [36] [2020-03-05]. <https://mp.weixin.qq.com/s/i6ZimXsbPcZmWPKNuoGqpg>.
- [37] 马凤余, 张琳琳. 药事管理学. 西安: 第四军医大学出版社, 2007: 112.
- [38] 瑞德西韦获美国“紧急使用授权”治疗新冠重症患者. [2020-05-10]. <http://www.chinanews.com/gj/2020/05-02/9174094.shtml>.
- [39] 陈国强. 对疫情防控的几点思考. 健康报, 2020-03-03(008).