

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002462

新型冠状病毒特点及临床诊治进展

胡 婷, 黄文祺, 孙 航

(重庆医科大学附属第二医院病毒性肝炎研究所, 重庆 400010)

【摘要】自 2019 年 12 月以来,新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)引起的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)暴发流行,且快速向全国各地范围内传播。世界卫生组织及党中央和国务院高度重视此次事关人民群众生命安全及社会经济发展的重大疫情。2019-nCoV 是 β 属的一种新型冠状病毒,该病毒潜伏期长且传染力强。我国已将 COVID-19 定义为乙类传染病,但是采取甲类传染病的预防和控制措施。本文聚焦 2019-nCoV 及疫情的发展,将对 2019-nCoV 特点、COVID-19 的临床特征、2019-nCoV 与孕妇、新生儿、儿童及药物治疗等方面进行阐述。

【关键词】新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;抗病毒药物

【中图分类号】R575.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-18

Characteristics and progress of clinical diagnosis and treatment on 2019 novel coronavirus

Hu Ting, Huang Wenqi, Sun Hang

(Institute of Viral Hepatitis, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Since from December 2019, the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) has spread rapidly. The World Health Organization (WHO), the CPC Central Committee and the State Council pay highly attention to this major epidemic that threatens people's life and influences socio-economic development. 2019-nCoV is a kind of novel coronavirus of β genus, which has a long incubation period and strong infectivity. COVID-19 has been defined as class B infectious diseases in China, but measures of class A infectious diseases have been taken to prevent and control. This article focuses on the development of 2019-nCoV and the epidemic situation, and will elaborate on the characteristics of 2019-nCoV, the clinical characteristics of COVID-19, and the relationship between 2019-nCoV and pregnancies, neonates, children and drug treatment.

【Key words】2019 novel coronavirus; coronavirus disease 2019; antiviral drugs

2019 年 12 月初,武汉市开始出现不明原因的肺炎病例^[1-3],该病从武汉迅速蔓延到全国各地,引起了政府和各级卫生行政部门的高度重视。2020 年 1 月 3 日,研究人员在 1 名患者的支气管肺泡灌洗液样本中检测到 1 种新型冠状病毒,高通量测序发现其为 1 种新的 β 冠状病毒,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将其命名为新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV),类似于严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)^[4-5]。2020 年 1 月 30 日 WHO 宣布,新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情为国际关注的突发公共卫生事件。

越来越多的证据表明,2019-nCoV 在医院和家庭环境中通过人与人之间进行传播^[6-7]。2019-nCoV 主要通过飞沫和接触传播,春节前后大范围的人口流动,加剧了人与人之间的传播,在 1 个多月时间内,2019-nCoV 遍布全国,确诊和疑似患者数目日益增加。

1 2019-nCoV 的特点

1968 年,Almeida 等用电子显微镜观察病毒的包膜上有形似棒状粒子的棘突,形似“皇冠”,故命名为冠状病毒。1975 年正式命名冠状病毒科,冠状病毒属于套式病毒目冠状病毒科冠状病毒属。冠状病毒是单股正链 RNA 病毒,具有囊膜,广泛存在于人类、多种哺乳动物(猪、牛、老鼠和蝙蝠等)及鸟类,可导致呼吸系统、消化系统及神经系统疾病^[8-9]。 β 属冠状病毒主要导致人类致病,如急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndromes, SARS)冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼

作者介绍:胡 婷, Email: 13883116324@163.com,

研究方向:药物性肝损伤。

通信作者:孙 航, Email: 300613@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81871608)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200618.1654.058.html>

(2020-06-20)

吸综合征(middle east respiratory syndrome, MERS)冠状病毒(MERS-CoV)及 2019-nCoV, 可导致严重的呼吸系统疾病^[10]。

2019-nCoV 可以感染人类, 但是不同于 SARS CoV 和 MERS-CoV^[5]。2019-nCoV 是一种具有包膜的、单股正链 RNA 的 β 属冠状病毒(肉瘤病毒亚属正冠状病毒亚科)的第 7 个成员^[9]。2019-nCoV 看似有别于其他冠状病毒, 但又与其他冠状病毒相关, 如 SARS CoV 和 MERS-CoV^[4-5, 11]。目前的研究表明, 2019-nCoV 与蝙蝠类 SARS-like-CoVZXC21 的同源性约为 89%, 与人 SARS CoV 的同源性约为 82%^[12]。2019-nCoV 依赖病毒表面的 S 蛋白与人体细胞表面的血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme, ACE2)相互作用, 进而感染人的呼吸道上皮细胞, 因此有极强的感染人的能力^[13]。

早期 2019-nCoV 肺炎患者可能与武汉市华南海鲜市场暴露史有关, 推断最初感染来源可能为野生动物, 但仍不清楚具体的感染源头。研究发现, 2019-nCoV 在原代人气道上皮细胞中生长更好, 这与 2019-nCoV 或 MERS-CoV 不同^[9]。过去 20 年, 2019-nCoV 是人类中出现的第 3 种冠状病毒^[14]。中国科学院武汉病毒研究所发现, 2019-nCoV 可能来源于蝙蝠, 与 SARS 冠状病毒一样, 通过 ACE2 进入细胞^[8]。袁国勇院士团队关注家庭聚集性病例, 通过对家庭流行病学、临床、实验室和微生物学的验证, 证实 2019-nCoV 在医院和家庭环境中出现人际传播现象^[15]。

应对 COVID-19 的关键是了解 2019-nCoV 的受体识别机制, 因为该机制调节其传染性、致病性和宿主范围。2019-nCoV 和 SARS-CoV 识别相同的受体——人 ACE2 (human ACE2, hACE2)^[16-17]。与 SARS-CoV 受体结合域 (receptor-binding domain, RBD) 相比, 2019-nCoV RBD 中的 hACE2 结合脊具有更紧密的构象, 而且 2019-nCoV RBD 中的几个残基变化稳定了 RBD/hACE2 界面上的 2 个病毒结合热点^[18]。2019-nCoV RBD 的这些结构特征增强了其与 hACE2 结合的亲和力。此外, 研究发现与 2019-nCoV 密切相关的蝙蝠冠状病毒 RaTG13 也使用 hACE2 作为其受体, 2019-nCoV、SARS-CoV 和 RaTG13 在识别 hACE2 方面的差异为 2019-nCoV 潜在的动物传人提供了线索^[18]。这些研究为 2019-nCoV 靶向受体识别的干预策略提供了指导。

2 COVID-19 的临床特征

钟南山团队对 1 099 例 COVID-19 确诊患者的临床特征进行了回顾性研究, 具体见表 1^[19]。这些结果印证了此前的一些报道, 如家族聚集性发病、无症状感染者传播等, 因此, 不能排除“超级传播者”的存在。在 COVID-19 患者中, 不发热的患者比 SARS-CoV 或 MERS-CoV 感染者要多, 如果监测重点只关注是否发热, 这类感染者可能会被遗漏。因此, 本研究团队建议, 在卫生措施方面, 还应考虑做好胃肠道分泌物传播途径的防御。

此外, 研究表明高龄、淋巴细胞减少和 D-二聚体水平升高是重症肺炎的危险因素^[20]。淋巴细胞减少提示 2019-nCoV 可能主要攻击人体的免疫系统, 特别是 T 淋巴细胞, 这与 SARS-CoV 的作用相似^[21]。2019-nCoV 损害免疫系统后, 很难通过立即形成中和抗体来阻止病毒复制。据报道, 2019-nCoV 与 ACE2 结合的方式与 SARS-CoV 相同, 导致肺动脉受损, 造成广泛的肺泡终末毛细血管广泛栓塞^[8]。这些变化最终导致 D-二聚体增加。临床医生应密切关注这些指标, 及早识别高危患者。需要更多的研究来探索危重患者的临床特征和治疗选择。

该病传染性强, 可迅速发展为重症肺炎、ARDS、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和死亡^[20]。COVID-19 危重患者的死亡率较高, 死亡患者的生存期可能在 ICU 入院后 1~2 周, 合并 ARDS 的老年患者(大于 65 岁)死亡风险增加^[22]。因此临床医生的当务之急是早期发现和治疗病情最严重的患者。

3 2019-nCoV 与孕妇、新生儿和儿童

妊娠期妇女由于其特殊的生理状况, 属于 2019-nCoV 易感人群^[23]。一旦怀疑或确认孕妇感染了 2019-nCoV, 分娩就变得复杂和具有挑战性。有效的产科治疗是必需的, 也是优化母婴预后的关键。分娩时机的确定、剖宫产指征的评估、预防感染的产房准备、麻醉类型的选择和新生儿的管理都应

表 1 COVID-19 的临床特征

COVID-19 临床特征	具体情况
临床症状	发热和咳嗽是最常见的症状, 腹泻和呕吐很少见。部分患者至少有 1 种潜在疾病(如高血压、慢性阻塞性肺疾病)。值得注意的是, 很多患者疾病早期不发热, 部分患者早期影像学无异常
流行病学特点	发病年龄: 患者中位年龄为 47.0 岁; 男性感染多于女性感染, 儿童感染较少见。疫区史、接触史; 大部分患者有与武汉人接触史; 小部分患者有最近去武汉旅游史; 极少患者有与野生动物接触史
传播途径	除飞沫传播和接触传播外, 在采集的 62 例患者粪便中发现 4 例 2019-nCoV 核酸检测阳性。另有 4 名患者的胃肠道、唾液、尿液中检测到阳性反应
实验室检查和影像学检查	淋巴细胞减少、血小板减少及白细胞减少。C 反应蛋白水平升高, 但丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酸激酶和 D-二聚体水平升高的情况较少。CT 检查提示为肺炎; 最典型的放射学表现是毛玻璃样阴影和双侧斑片状阴影, 极少患者的影像学表现无明显变化
治疗措施	氧疗、机械通气、静脉抗生素、奥司他韦及全身应用糖皮质激素, 重症患者可采用体外膜肺氧合(extra-corporeal membrane oxygenation, ECMO)
并发症	住院期间最常见的并发症是肺炎; 其次是急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和休克, 提示并非所有患者都发展成肺炎
预后	重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者入院、需有创通气和死亡的比例分别为 5.00%、2.18%和 1.36%

慎重^[23]。

新生儿的免疫系统不发达,易感染 2019-nCoV。新生儿可能通过与病毒感染患者或病毒携带者的密切接触而感染 2019-nCoV^[24]。新生儿感染 2019-nCoV 的诊断见表 2^[25]。符合可能感染标准且病毒检测阳性的,确认感染 2019-nCoV。抗病毒药物对 2019-nCoV 的疗效尚不确定。抗菌药物只开给可能或确诊为细菌感染的患者;应避免经验性使用或过度使用。对以肺完全混浊为表现的新生儿 ARDS,可采用大剂量肺表面活性物质替代、一氧化氮吸入和低频振荡通气。一些疑难病例可试用静脉注射糖皮质激素或免疫球蛋白。危重新生儿如有必要,可实施连续性肾脏置换和 ECMO^[25]。

研究发现,相较于目前所有已报告的病例数量,确诊感染的婴儿数量相对较少^[26]。这可能是由于婴儿暴露风险较低,或症状不明显而识别不足,而并非婴儿不易感。所有婴儿患者均属于家庭聚集性感染^[26]。疾病防控应注意家庭聚集性病情,监测或评估已感染家庭的婴儿状况,以确保婴儿患者得到及时诊断。回顾性研究武汉儿童医院 2019-nCoV 感染的确诊病例,发现儿童 2019-nCoV 感染多有密切接触史;危重型病例少见;无症状感染比例较高^[27]。

4 COVID-19 的治疗

2019-nCoV 基因组序列结果表明,2019-nCoV 病毒酶的催化位点具有高度保守性,与 SARS 和 MERS 病毒酶具有高水平的序列相似性。此外,对蛋白结构的分析显示,2019-nCoV、SARS 和 MERS 病毒酶的蛋白质结合“口袋”可能具有保守性。因此,一个合理的推测是对已有的 MERS 和 SARS 抑制剂“老药新用”,可能用于治疗 2019-nCoV,见表 3^[28]。

研究表明,2019-nCoV S 蛋白膜外的结构域与 ACE2 的亲合力较强,比 SARS-CoV 对应 S 蛋白区域的结合能力高 10~20 倍^[29]。这种高亲和力可能是 2019-nCoV 更容易发生人传人的原因^[15]。然而,尽管这 2 种病毒的受体结合域非常相似,研究中测试的 3 种针对 2019-nCoV 的抗体都无法结合 2019-nCoV 的受体结合域。因此依旧需要基于 2019-nCoV,开发有效的抗体,设计和筛选小分子药物,更精准地指导疫苗设计和抗病毒药物研发。

研究人员发现,安眠药物的使用与病情改善显著相关,且患者生存率明显提高^[30]。近期研究报道,新药 EIDD-2801 可抑制包括 2019-nCoV 在内的多种 RNA 病毒的复制,可能被用于治疗 2019-nCoV。EIDD-2801 的生物活性形式可改善肺功能,防止体质量减轻并减少肺中的病毒量^[31-32]。EIDD-2801 对多种冠状病毒的效力和口服生物利用度凸显了其作为 2019-nCoV 和其他未来人畜共患型冠状病毒的有效抗病毒剂的潜在效用^[31-32]。

5 展望

2019-nCoV 以人传人的方式引发了疫情的快速传播,严格和及时的流行病学措施是遏制疫情快速传播的关键。COVID-19 暴发给患者的父母和其他家庭成员带来心理压力,因此,应该让社会工作者和心理学家参与其中。由于劳累过度、医疗资源短缺、患者的不良结局或其他不利经历,医疗服务提供者还将承受巨大的心理压力。在疫情暴发的情况下,工作人员的身心健康至关重要,应该为工作人员提供足够的心理支持。如何迅速发现治疗 COVID-19 的有效方法是研究人员面临的重大挑战。由于已有抗病毒药具有已知的安

表 2 新生儿感染 2019-nCoV 的诊断

新生儿感染诊断指标	具体表现
临床症状	至少有 1 种临床症状,包括体温不稳定、活动不足、进食困难或呼吸急促
影像学检查	胸片显示异常表现,包括单侧或双侧毛玻璃样阴影,多发小叶或亚段的实变区
流行病学特点	患者家属或照顾者在发病前 14 d 内,已被诊断为 2019-nCoV 感染,与可能或确诊的 2019-nCoV 患者有过密切接触,与不明原因肺炎患者有过密切接触,在疫区居住或旅行,曾在动物市场或与野生动物有过密切接触

表 3 “老药新用”治疗 2019-nCoV 的潜在候选药物

药物名称	药物情况
靶向病毒的药物	法匹拉韦 是一种已经获批上市治疗流感病毒感染的鸟嘌呤类似物。最新研究表明,在体外的细胞系实验中,它对 2019-nCoV 的 EC ₅₀ 达到 61.88 μmol/L。目前,这款抗病毒疗法已经进入临床试验治疗 2019-nCoV 患者
	利巴韦林 是一种获批治疗丙肝病毒和呼吸道合胞病毒的鸟嘌呤类似物。这款药物能否对 2019-nCoV 具有足够的活性尚未得到确定
	瑞德西韦 是一种腺嘌呤类似物的药物前体,这款在研药物的结构与获批 HIV 逆转录酶抑制剂替诺福韦阿拉芬酰胺类似。最近的研究表明,瑞德西韦在细胞系中抑制 2019-nCoV 的 EC ₅₀ 达到 0.77 μmol/L。目前,2 项Ⅲ期临床试验已启动,用于检验瑞德西韦治疗 2019-nCoV 感染患者的疗效
	Galidesivir (BCX4430) 是一款最初开发治疗丙肝病毒的腺嘌呤类似物;在临床前研究中表现出对多种 RNA 病毒的活性,其中包括 SARS 和 MERS
靶向宿主的药物	聚乙二醇化干扰素 α-2a、α-2b 已获得批准治疗乙肝病毒和丙肝病毒感染。可能被用于刺激 2019-nCoV 感染患者的先天抗病毒反应。临床试验已经启动,检验已经获批治疗丙肝病毒的聚乙二醇化干扰素与利巴韦林构成的组合疗法,治疗 2019-nCoV 感染患者的疗效和安全性
	氯喹 是一种免疫调节剂,在细胞系中显示出对 2019-nCoV 的抑制能力 (EC ₅₀ 为 1.13 μmol/L);目前在一项开放标签临床试验中接受检验

全性特征,以及对相关冠状病毒的活性,将这些药物“老药新用”可能是近期治疗 COVID-19 的重要策略。除了上述提到的候选药物以外,多项临床试验已经在中国展开,如乌米诺韦和奥司他韦等。

17 年前的 SARS 持续了近 6 个月的时间。我国在重大传染病防控方面已经有了长足的进步。我们应该对在前线夜以继日奋战的医护人员和科研工作人员抱有信心,携手应对,万众一心攻克难关。

参 考 文 献

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497–506.
- [2] Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 401–402.
- [3] Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 91: 264–266.
- [4] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224): 565–574.
- [5] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727–733.
- [6] Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10225): 689–697.
- [7] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(13): 1199–1207.
- [8] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin[J]. *bioRxiv*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1101/2020.01.22.914952v2.
- [9] de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group[J]. *J Virol*, 2013, 87(14): 7790–7792.
- [10] Perlman S. Another decade, another coronavirus[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 760–762.
- [11] Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia[J]. *Respirology*, 2018, 23(2): 130–137.
- [12] Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 221–236.
- [13] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 457–460.
- [14] Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 692–694.
- [15] Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 514–523.
- [16] Li F, Li W, Farzan M, et al. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor[J]. *Science*, 2005, 309 (5742): 1864–1868.
- [17] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus[J]. *Nature*, 2003, 426(6965): 450–454.
- [18] Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y.
- [19] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. *N Engl J Med*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [20] Wang Y, Zhou Y, Yang Z, et al. Clinical characteristics of patients with severe pneumonia caused by the 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *medRxiv*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1101/2020.03.02.20029306.
- [21] 于雪莹, 张迎春, 韩呈武, 等. 240 例 SARS 患者 T 淋巴细胞及活化亚群的变化[J]. *中国医学科学院学报*, 2003, 25(5): 542–546.
- [22] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*. 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [23] Qi H, Luo X, Zheng Y, et al. Safe delivery for COVID-19 infected pregnancies[J]. *BJOG*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/1471-0528.16231.
- [24] Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, et al. Outbreaks of human coronavirus in a pediatric and neonatal intensive care unit[J]. *Eur J Pediatr*, 2008, 167(12): 1427–1434.
- [25] Wang J, Qi H, Bao L, et al. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020, 4(4): 258–259.
- [26] Wei M, Yuan J, Liu Y, et al. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China[J]. *JAMA*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.2131.
- [27] 马耀玲, 夏胜英, 王 敏, 等. 115 例新型冠状病毒感染儿童的临床特点分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003016.
- [28] Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 149–150.
- [29] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, 367 (6483): 1260–1263.
- [30] Hu L, Chen S, Fu Y, et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 patients in Wuhan, China[J]. *medRxiv*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20037721>.
- [31] Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5883.
- [32] Toots M, Yoon JJ, Cox RM, et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(515): eaax5866.

(责任编辑: 冉明会)