

抗新型冠状病毒潜力药物——瑞德西韦

徐子金^{1,2}, 王平^{2*} (1.江西医学高等专科学校药学院, 江西 上饶 334000; 2.浙江工业大学药学院, 杭州 310000)

摘要: 当前, 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染引发的肺炎疫情已经发展为严重的公共卫生安全问题。针对该病毒, 目前临床上并没有针对性的抗病毒药物。瑞德西韦(remdesivir, GS-5734)是由美国吉利德科学公司(Gilead Science)研制的一种新型核苷酸类似物抗病毒药。由于瑞德西韦在抗同属冠状病毒的非典型性肺炎冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)中表现出较好的作用, 一项针对其抗 2019-nCoV 的临床试验已经在中国启动。本文就该药物的基本信息、作用机制、药动学、国内外研究现状等方面进行概述, 以为临床用药提供参考。

关键词: 新型冠状病毒; 瑞德西韦; 临床研究

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)03-0264-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.03.002

引用本文: 徐子金, 王平. 抗新型冠状病毒潜力药物——瑞德西韦[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(3): 264-268.

Potential Anti 2019-nCoV Drug: Remdesivir

XU Zijin^{1,2}, WANG Ping^{2*} (1.Department of Pharmacy, Jiangxi Medical College, Shangrao 314000, China; 2.School of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: At present, the pneumonia caused by the novel coronavirus (2019-nCoV) infection has developed into a serious public health and safety problem. Currently, there is no targeted antiviral drugs for the virus. Remdesivir (GS-5734) is a new nucleotide analogue antiviral drug developed by Gilead science. The targeted clinical trials against 2019-CoV have been launched in China as remdesivir has shown a good effect in anti SARS-CoV and MERS-CoV. In this paper, the basic information, mechanism of action, pharmacokinetics, research status in domestic and international of remdesivir are summarized in order to provide reference for clinical medication.

KEYWORDS: 2019-nCoV; remdesivir; clinical research

2019 年 12 月下旬以来, 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染引起的肺炎疫情在中国武汉呈局部爆发, 并在多省市相继发现此类病例, 针对该病的诊疗方案目前已经更新至第五版(试行)。该病作为急性呼吸道传染病已纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病, 按甲类传染病管理。目前, 临床上没有确认有效的抗病毒治疗方法, 推荐试用 α -干扰素雾化吸入、洛匹那韦/利托那韦(克力芝), 或加用利巴韦林静脉注射^[1]。其中 α -干扰素属于广谱抗病毒药物, 主要通过免疫调节发挥作用。利托那韦目前主要作为抗艾滋病毒药物, 通过干扰病毒逆转录过程中的 Gag-Pol 聚蛋白正常表达而发挥抗病毒作用, 但艾滋病毒并非冠状病毒, 与 2019-nCoV 同源性较差。利巴韦林为广谱抗病毒药, 能抑制肌苷酸-5-磷酸脱氢酶, 阻断肌苷酸转化为鸟苷酸, 从而抑制病毒的 RNA 和 DNA 合成。针对 2019-nCoV 感染引起的肺炎疫情, 寻找到疗效确切的治疗药物是当前控制疫情发展, 降低死亡率的重

点工作。

瑞德西韦(remdesivir, GS-5734)是由美国吉利德科学公司(Gilead Science)研制的一种新型核苷酸类似物抗病毒药, 是一种 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA dependent RNA polymerase, RdRp)抑制剂, 可以通过抑制病毒核酸合成而发挥抗病毒作用^[2]。瑞德西韦目前在全球并未上市, I 期和 II 期临床试验的适应证为抗埃博拉病毒(丝状病毒), III 期试验尚未开始。针对埃博拉病毒的研究表明, 瑞德西韦具有很强的抗丝状病毒效果。相关细胞和动物实验还发现, 瑞德西韦对于呼吸道合胞病毒^[3](respiratory syncytial virus, RSV)、冠状病毒^[4]、尼帕病毒^[5](Nipah virus)均有抑制效果。经体外细胞实验和动物模型实验证实瑞德西韦对非典型性肺炎冠状病毒(SARS-CoV)^[6]和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)^[7]均具有抗病毒作用, 它们同属于冠状病毒, SARS 与 2019-nCoV 同源性>85%^[1]。鉴于此, 美国率先尝试将瑞德西韦用于治疗新型冠状病

作者简介: 徐子金, 男, 博士生, 讲师 Tel: 13879319782
13634108877 E-mail: 495266114@qq.com

E-mail: cczyyxzj@163.com

*通信作者: 王平, 女, 博士, 教授 Tel:

毒的感染,取得显著疗效^[8]。通过快速审评机制,瑞德西韦治疗新型冠状病毒的临床试验已于 2020 年 2 月 6 日在武汉金银潭医院启动,以确定使用瑞德西韦治疗 2019-nCoV 感染者的安全性和有效性。本文就该药物的基本信息、作用机制、药动学、国内外研究现状等方面进行概述,以期为临床用药提供参考。

1 基本信息

瑞德西韦是一种具有广谱抗 RNA 病毒活性的 1'-氨基取代腺苷核苷酸类似物前药,化学分子式为 $C_{27}H_{35}N_6O_8P$,相对分子质量为 602.576,化学名称为 2-乙基丁基(2*S*)-2-[[[(2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基氧杂戊-2-基]甲氧基-苯氧基磷酸基]氨基]丙酸酯(2-ethyl butyl(2*S*)-2-[[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazine-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy oxolan-2-yl]methoxy-phenoxy phosphoryl] amino] propanoate),结构见图 1。瑞德西韦为注射剂,针对埃博拉病毒的 II 期临床试验中首剂量为 200 mg,每日维持剂量为 100 mg。

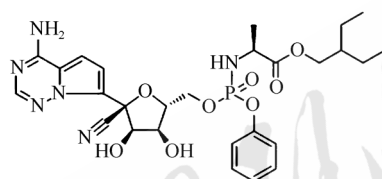


图 1 瑞德西韦结构式

Fig. 1 Structure of remdesivir

2 作用机制

针对瑞德西韦抑制埃博拉病毒的机制研究表明^[9],瑞德西韦能有效抑制埃博拉病毒依赖于 RNA 的 RNA 聚合酶(ERVO-RdRp)。瑞德西韦在体内可发生三磷酸化形成瑞德西韦三磷酸酯复合物(remdesivir-TP),作为病毒 RdRp 的底物掺入到病毒新合成的 RNA 链中,进而中断病毒的转录。进一步研究表明 remdesivir-TP 能与三磷酸腺苷(ATP)产生竞争作用。酶动力学研究表明,EBOV-RdRp 和 RSV 的依赖于 RNA 的 RNA 聚合酶(RSV-RdRp)2 种酶与 ATP 和 remdesivir-TP 的结合具有相似的酶动力学特性。ATP 对 EBOV-RdRp 和 RSV-RdRp 的选择性分别是 remdesivir-TP 的 4 倍和 3 倍。相反,remdesivir-TP 对纯化的人线粒体 RNA 聚合酶(h-mtRNAP)的选择性是 ATP 的 500 倍。对于 EBOV-RdRp,remdesivir-TP 在位置 *i* 处结合并不影响位置 *i*+1 处发生的核苷酸掺入。对于 RSV-RdRp

来说,*i*+1 处虽然产生了 6 倍的抑制作用,但 RNA 合成并没有终止。研究结果显示,2 种情况下链终止都发生了延迟,延迟出现在 *i*+5 位置,这种机制与 remdesivir-TP 的 1'-氨基取代的结构密切相关。

另外相关研究也表明,瑞德西韦抗尼帕病毒和 RSV 的机制也是通过延迟终止 RNA 合成反应^[10-11]。

3 药动学^[12]

通过检索 PubMed、Web of Science 及美国临床试验官方公布网站 <https://clinicaltrials.gov> 等数据库,未检索到人体药动学相关数据,以下数据来源于实验动物(猴子)体内药动学研究。

3.1 吸收

该药物临床给药途径为静脉注射,不存在吸收过程。

3.2 分布

在恒河猴中静脉注射 10 mg·kg⁻¹ 剂量后,瑞德西韦表现出短暂的血浆分布半衰期($t_{1/2}$ =0.39 h),药物衍生物在给药后 4 h 内分布到睾丸、附睾、眼睛和大脑。与其他组织相比,大脑中的药物浓度较低,但在给药 168 h 后仍能检测到高于血浆水平的药物。

3.3 代谢

瑞德西韦在体内三磷酸化形成瑞德西韦三磷酸酯复合物,并代谢成重要中间产物丙氨酸和三磷酸核苷,从而发挥药理作用。

3.4 排泄

未检索到相关数据

4 国内外研究现状

4.1 抗埃博拉病毒研究

埃博拉病毒是一种能引起人类和其他灵长类动物产生埃博拉出血热的烈性传染病病毒,埃博拉感染死亡率为 50%~90%^[13]。Warren 等^[12,14]以瑞德西韦为模型药物,分别进行了抗埃博拉病毒的人内皮细胞、肝细胞及巨噬细胞和恒河猴动物实验。动物实验组($n=6$)通过肌肉注射或静脉注射瑞德西韦,连续给药 12 d,每天 1 次,监测存活率(以感染后存活 28 d 为指标)、血浆病毒 RNA 和埃博拉病毒典型症状。细胞试验结果显示,瑞德西韦对埃博拉病毒、苏丹和马尔堡病毒均具有显著的抑制作用(EC_{50} =0.01~0.20 μ mol·L⁻¹),并且显示出低细胞毒性(CC_{50} 为 2~>20 μ mol·L⁻¹)。实验动物在感染埃博拉病毒的 2~4 d 内,肌肉注射瑞德西韦(3 mg·kg⁻¹)可以使存活率达到 50%,而安慰剂组没有动物存活。

感染 3 d 后静脉注射瑞德西韦($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)可使存活率达到 100%, 且血浆病毒 RNA、血小板减少, 凝血障碍和血清指标均有明显改善。Mcmullan 等^[15]和 Madelain 等^[16]也分别在细胞和动物试验证实了瑞德西韦抗埃博拉病毒的有效性。

Jacobs 等^[17]首先将瑞德西韦应用于人体, 患者为 1 名既往埃博拉病毒感染的 39 岁女性, 治愈 9 个月后出现复发并导致急性脑膜炎, 患者脑脊液中检测出病毒。在入院第 7 天, 开始接受瑞德西韦(前 3 d 剂量为 $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 4 天剂量增加至 $225 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 共治疗共 14 d)联合大剂量糖皮质激素治疗后, 患者脑脊液中病毒 RNA 缓慢下降, 至 14 d 后完全检测不到。由于此项研究为单个病例, 病毒 RNA 下降可能与大剂量糖皮质激素相关, 因此该病例并不具备太大的临床意义。

瑞德西韦抗埃博拉病毒的 II 期临床试验原计划于 2016 年 7 月—2019 年 10 月在几内亚和利比里亚开展, 但是, 由于招募的临床试验者数量严重不足(38 例), 该试验未取得预期成果^[18]。2018 年 11 月 20 日—2019 年 8 月 9 日, 一项旨在对比 ZMapp(三种单克隆抗体混合物, 对照组)、瑞德西韦、单抗 mAb114(单克隆抗体)、REGN-EB3(单克隆抗体)4 种药物对埃博拉病毒的抑制作用的临床试验在刚果进行。埃博拉病毒 RNA 检测呈阳性的任何年龄段患者均按 1:1:1:1 的比例随机分配至 4 组中。试验对比了患者死亡率和血液病毒核酸第 1 次阴性时间。结果显示, MAb114 组、REGN-EB3 组和 ZMapp 组的死亡率分别为 35.1%, 33.5%和 51.3%, 血液病毒核酸第 1 次阴性的中位天数分别为 16, 15, 27 d。试验中期, 考虑到患者死亡率情况, 将 ZMapp 组和瑞德西韦组患者分配至 MAb114 组、REGN-EB3 组。前期数据显示, 瑞德西韦组的死亡率 >50%, 估计血液病毒核酸第 1 次阴性的中位天数超过 28 d。在安全性方面, 瑞德西韦组分别出现肩部化脓性关节炎、糖尿病、脑型疟疾、中风、败血症、糖尿病高渗性昏迷、尿路感染、脑水肿、低血压等不良反应, 经药物警戒委员会裁决, 只有低血压可能与用药相关, 该患者(41 岁, 女性)最终死亡。与其他 3 种药物相比, 瑞德西韦抗埃博拉病毒的作用并未显现出明显的优势, 但其安全性和耐受性满足 II 期临床试验终点评估要求^[19]。

4.2 抗冠状病毒研究

4.2.1 抗 SARS-CoV 研究 SARS-CoV 属于冠

病毒, 由其引起的重症急性呼吸综合征是一种起病急、传播快、病死率高的传染病。Sheahan 等^[4]采用感染 SARS-CoV 的原代人气道上皮细胞和小鼠分别作为细胞模型和动物模型, 细胞试验中, 给药浓度从 $0.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 增加至 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 病毒复制呈对数减少。感染致死剂量 SARS-CoV 的小鼠在预防性或治疗性服用瑞德西韦后($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每日 2 次或 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每日 4 次), 体质量指标、肺病毒滴度指标及肺病理学指标均有所改善。Agostini 等^[6]针对 SARS-CoV 对瑞德西韦的耐药性进行了研究, 结果表明瑞德西韦在对 SARS-CoV 具有高度的活性的同时, 仍然保持很高的遗传障碍来获得耐药性, 但是耐药病毒在体外的竞争适应能力丧失, 在动物体内的致病能力发生衰减, 耐药病毒 nsP12 聚合酶发生 2 个突变, 提示其抗病毒活性可能与 nsP12 聚合酶相关。

4.2.2 抗 MERS-CoV 研究 MERS-CoV 与 SARS-CoV 同属于冠状病毒, 在临床以及实验室有许多相似之处, 这 2 种冠状病毒都会引起急性呼吸窘迫综合征。Sheahan 等^[7]对比了瑞德西韦、干扰素、洛匹那韦、利托那韦的体外抗 MERS-CoV 活性细胞。结果显示瑞德西韦对 MERS-CoV 复制具有明显的抑制作用, EC_{50} 为 $0.09 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 在 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 给药量下没有观察到的细胞毒性, 而洛匹那韦和利托那韦的 EC_{50} 值分别为 $11.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $24.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。以感染 MERS-CoV 的小鼠作为动物模型, 结果显示瑞德西韦对 MERS-CoV 感染引起的肺功能衰退、肺病毒载量、弥漫性肺泡损伤、量化细胞脱落、坏死、屏障上皮破坏和血管渗漏都有明显的改善作用。

4.2.3 抗 2019-nCoV 研究 2019-nCoV 是一种以前未知的 β -回旋病毒, 最初从人气道上皮细胞分离得到。与 MERS-CoV 和 SARS-CoV 不同, 2019-nCoV 是感染人类的冠状病毒家族中的第 7 个成员。目前 2019-nCoV 感染引发的肺炎疫情已经成为全球关注的公共卫生事件。基于瑞德西韦抗冠状病毒的前期研究基础, 首例美国患者被同情使用瑞德西韦治疗 2019-nCoV 感染。该患者咳嗽且自觉发热 4 d 后就医。体格检查及胸片检查未见异常, 常见流感病毒检查均呈阴性, 次日 2019-nCoV 检测结果为阳性, 随即收治入院。入院后, 患者出现了持续性干咳, 恶心和呕吐 2 d, 使用昂丹司琼缓解恶心症状。根据发热情况给予退热药物, 愈创甘油醚缓解咳嗽症

状。在住院第 5 日晚上(发病第 9 日)胸片检查显示左下肺叶有肺炎迹象,呼吸环境空气时的氧饱和度下降至 90%,给予万古霉素和头孢吡肟治疗。在患者住院第 6 日(发病第 10 日),胸片检查显示双下肺条索状阴影,开始吸氧治疗。住院第 7 日晚上,患者接受了瑞德西韦静脉输注,无明显不良反应。第 7 日晚上,停用万古霉素,第 8 日停用头孢吡肟。在住院第 8 日(发病第 12 日),患者临床症状得到改善。停止了吸氧治疗,患者呼吸环境空气时的氧饱和度也提高到 94%~96%,双下肺的水泡音消失,食欲好转,除了间歇性干咳和流涕外,无其他临床症状。虽然采用瑞德西韦抗 2019-nCoV 仅有 1 例临床案例,但受到广泛关注^[8]。目前,瑞德西韦抗 2019-nCoV III 期临床试验已经获批,对于其治疗的安全性和有效性值得进一步关注。

根据应对新型冠状病毒感染引起的肺炎疫情需要,2 月 6 日起,武汉金银潭医院率先开展瑞德西韦治疗新型冠状病毒的随机、双盲、对照 III 期临床研究(NCT 号: 04252664)。试验计划入组新型冠状病毒感染引起的肺炎患者 761 例,其中,轻、中症患者 308 例,重症患者 453 例。试验预期于 4 月 27 日结束。

4.2.4 抗其他病毒研究 作为广谱的抗病毒药物,瑞德西韦对其他一些病毒同样具有一定的活性。Lo 等^[5]将非洲绿猴接种致死剂量的尼帕病毒,24 h 后开始每日一次的静脉注射雷德西韦,持续 12 d。在 4 只接受治疗的动物中,有 2 只观察到轻微的呼吸症状,且接受瑞德西韦治疗的动物都存活下来,而所有对照动物都出现了严重的呼吸疾病症状并最终死于感染,这表明瑞德西韦是一种很有前景的抗尼帕病毒药物。除此之外,Lo 等^[3]还证明瑞德西韦对 RSV、胡宁病毒(Junin virus)和拉沙病毒(Lassa virus)为代表的沙粒病毒等均有抑制效果。

5 结语

冠状病毒感染分布在全世界多个地区,主要引起的人类疾病是呼吸系统感染包括流感和其他急性呼吸道病毒性疾病,是全球面临的重大公共卫生问题。据估计,下呼吸道感染每年导致超过 400 万人死亡,其中约 40%是由呼吸道病毒引起的^[20]。2003 年出现 SARS-CoV、2005 年出现甲型 H5N1 流感、2012 年出现 MERS-CoV、2013 年出现甲型 H7N9 流感以及当前出现 2019-nCoV 感染,都给全球卫生安全带来重大挑战,临床上急需有效药物的

出现。瑞德西韦开发初期目标是抗丝状病毒埃博拉病毒,II 期临床试验显示其抗埃博拉病毒效果相对单抗药物没有明显优势,但研究表明对冠状病毒具有显著的抑制作用,这也为广谱抗病毒药物研发提供一定思路。

日前,瑞德西韦已正式用于抗 2019-nCoV III 期临床试验中,由于缺乏 I 期和 II 期的抗 2019-nCoV 临床数据,因此,以下问题需特别关注:① II 期临床试验中,受试者首次使用瑞德西韦的剂量为成人 200 mg,儿童根据体重质量进行调整,然后根据病毒载量从第 2 天开始每日维持剂量为成人 100 mg,持续 9~13 d。从目前获得信息可知,此次临床试验采用相同的用法用量,由于人种差异,应密切注意该用法用量可能引起的不良反应。② II 期临床试验受试者平均年龄为 29.6 岁,而 2019-nCoV 感染引发的肺炎重症患者普遍为年龄较大且伴有其他基础性疾病的患者,因此,对于老年患者用药应密切监护,婴幼儿暂不纳入本次试验。③ 由于瑞德西韦在国内并未进行 I 期和 II 期临床试验,前期临床试验所针对的适应证为抗埃博拉病毒,即尚未有统计意义的抗 2019-nCoV 数据支持 III 期临床的安全性和有效性,因此 III 期临床试验的安全及伦理问题值得关注。另外,对于病毒的耐药性和变异性也应密切关注。

REFERENCES

- [1] 国家卫生健康委. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[S]. 2020.
- [2] BEIGEL J H, NAM H H, ADAMS P L, et al. Advances in respiratory virus therapeutics-A meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference [J]. Antivir Res, 2019. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.04.006.
- [3] LO M K, JORDAN R, ARVEY A, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses [J]. Sci Rep, 2017(7): 43395. Doi: 10.1038/srep43395.
- [4] SHEAHAN T P, SIMS A C, GRAHAM R L, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(396). Doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
- [5] LO M K, FELDMANN F, GARY J M, et al. Remdesivir (GS-5734) protects African green monkeys from Nipah virus challenge [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(494).
- [6] AGOSTINI M L, ANDRES E L, SIMS A C, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease [J]. mBio, 2018, 9(2). DOI: 10.1128/mBio.00221-18
- [7] SHEAHAN T P, SIMS A C, LEIST S R, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 222. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-1568-7>

- 019-13940-6.
- [8] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
 - [9] TCHESNOKOV E P, FENG J Y, PORTER D P, et al. Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir [J]. *Viruses*, 2019, 11(4). Doi: 10.3390/v11040326.
 - [10] JORDAN P C, LIU C, RAYNAUD P, et al. Initiation, extension, and termination of RNA synthesis by a paramyxovirus polymerase [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(2): e1006889. Doi: 10.1371/journal.ppat.1006889. eCollection 2018 Feb.
 - [11] TCHESNOKOV E P, RAEISIMAKIANI P, NGURE M, et al. Recombinant RNA-dependent RNA polymerase complex of Ebola virus [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3970. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22328-3>.
 - [12] WARREN T K, JORDAN R, LO M K, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys [J]. *Nature*, 2016, 531(7594): 381-385.
 - [13] THYS S, BOELAERT M. The origin of Ebola: Biomedical approach versus popular interpretations in Macenta, Guinea [J]. *Sante Publique*, 2017, 29(4): 497-507.
 - [14] WARREN T, JORDAN R, LO M, et al. Nucleotide prodrug GS-5734 is a broad- spectrum filovirus inhibitor that provides complete therapeutic protection against the development of Ebola virus disease (EVD) in infected non-human primates [J]. *Acm Transactions on Algorithms*, 2015, 139(3): 311-320.
 - [15] MCMULLAN L K, FLINT M, CHAKRABARTI A, et al. Characterisation of infectious ebola virus from the ongoing outbreak to guide response activities in the Democratic Republic of the Congo: a phylogenetic and *in vitro* analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(9): 1023-1032.
 - [16] MADELAINE V, BAIZE S, JACQUOT F, et al. Ebola viral dynamics in nonhuman primates provides insights into virus immuno-pathogenesis and antiviral strategies [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4013.
 - [17] JACOBS M, RODGER A, BELL D J, et al. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report [J]. *Lancet*, 2016, 388(10043): 498-503.
 - [18] 3 Studies found for: remdesivir [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=remdesivir&cntry=&state=&city=&dist=>, 2020-02-04.
 - [19] MULANGU S, DODD L E, DAVEY R J, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24): 2293-2303.
 - [20] Global Burden of Disease Collaborators, 2018. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 19 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018(18): 1121-1128.

收稿日期: 2020-02-05
(本文责编: 曹粤锋)