

新型冠状病毒基因组学研究进展

王莹^{1,2}, 沈泓^{3,4}, 高雯雯^{1,2}, 郑金琪^{3,5}, 武雅文^{1,2}, 刘程智^{1,2}, 郑成³, 龚青³, 陈碧莲^{3,5*}, 陈欢^{1,2*}

(1.浙江省微生物技术与生物信息学研究重点实验室, 杭州 310012; 2.浙江天科高新技术发展有限公司, 杭州 310012; 3.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052; 4.国家药监局药品微生物检测与预警重点实验室, 杭州 310052; 5.浙江省药品接触材料质量控制研究重点实验室, 杭州 310052)

摘要: 目的 对新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的基因组研究进展进行综述, 以期在疫情防控相关研究提供参考。方法 结合国内外最新研究报道, 从 SARS-CoV-2 基因组结构和进化机制等方面, 对 SARS-CoV-2 的研究进展进行归纳与整理。结果与结论 基于基因组序列的遗传进化分析, 病毒基因组现阶段没有发生显著的变异和重组, 但在人际传播和感染过程中病毒可能发生一定的适应性进化, 这对检测和药物研发可能存在影响。未来需要对覆盖全球的患者病毒分离株和野外动物携带病毒株进行基于全基因组测序和进化分析, 监控病毒变异和解析适应性进化机制, 这有助于疫情防控。

关键词: 新型冠状病毒; 基因组; 进化分析

中图分类号: R968 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)05-0525-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.05.002

引用本文: 王莹, 沈泓, 高雯雯, 等. 新型冠状病毒基因组学研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 525-529.

Advances in Genomics Research of Novel Coronavirus

WANG Ying^{1,2}, SHEN Hong^{3,4}, GAO Wenwen^{1,2}, ZHENG Jinqi^{3,5}, WU Yawen^{1,2}, LIU Chengzhi^{1,2}, ZHENG Cheng³, GONG Qing³, CHEN Bilian^{3,5*}, CHEN Huan^{1,2*} (1. Key Lab of Zhejiang Provincial Microorganism Information Science Study, Hangzhou 310012, China; 2. Zhejiang Tianke High Technology Development Co., Ltd., Hangzhou 310012, China; 3. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China; 4. NMPA Key Laboratory for Testing and Risk Warning of Pharmaceutical Microbiology, Hangzhou 310052, China; 5. Key Laboratory of Drug Contacting Material Quality Control of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the advance in the research of the 2019 Novel Coronavirus(SARS-CoV-2), with a view to providing reference for research related to outbreak prevention and control. **METHODS** On the basis of the latest domestic and foreign articles, the progress of genomics research of SARS-CoV-2 were summed up. **RESULTS & CONCLUSION** Evolutionary analysis based on genomic sequences suggested that the virus may evolve adaptively during the process of human-to-human transmission and infection, which may affect the effectiveness of current detection and diagnosis. It is suggested that the whole genome-based evolutionary analysis of large-scale virus isolates and wild animals carrying virus strains should be carried, and the adaptive evolution mechanisms of virus variation should be monitored and analyzed, which can provide research basis for epidemic prevention and control.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; genome; evolutionary analysis

冠状病毒是 RNA 病毒, 具有高突变率特征, 可导致人和动物呼吸系统感染和肠道轻度感染。但是, 2002—2003 年在中国暴发了严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS), 而引起该疾病是一种高致病性的冠状病毒, 即严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)。2012 年, 在中东国家爆发了中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS), 也是由一种高致病性的冠状病毒, 即中东呼吸综合征冠状病毒(Middle

East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)引起的^[1]。2019 年 12 月, 中国武汉出现了一种新的冠状病毒, 该新型冠状病毒在人与人迅速传播和蔓延, 确诊病例在多个国家出现。根据中国疾病预防控制中心(Chinese Center for Disease Control and Prevention, CDC)于 2020 年 2 月 25 日 24 时发表的疫情数据, 中国累计确诊的新型冠状病毒肺炎病例共有 77 779 例, 疑似 2 824 例, 死亡 2 666 例。新型冠状病毒疫情暴发, 严重危害全球人类健康, 国内外科研工作者对新型冠状病毒

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LGN20C050001, LGN19C010001)

作者简介: 王莹, 女, 硕士, 工程师 Tel: (0571)56892193 E-mail: wy5692@tkgeneclub.com 共同第一作者: 沈泓, 女, 博士, 工程师 Tel: 13588192261 E-mail: 20015113@qq.com *通信作者: 陈欢, 男, 博士, 研究员 Tel: (0571)56021327 E-mail: chenhuany7809@gmail.com 陈碧莲, 女, 主任中药师 Tel: (0571)86459402 E-mail: zsyonly@hotmail.com

进行了一系列研究。本文在国内外近期研究的基础上,综述了新型冠状病毒基于基因组学信息的进化和药物研发等研究进展,以期为病毒的检测和诊断、药物和疫苗开发提供参考。

1 新型冠状病毒基于基因组信息的分类和命名

1.1 新型冠状病毒的命名

2020年1月12日,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)暂时将该新型冠状病毒命名为2019-nCoV,2020年1月30日又建议该新型冠状病毒肺炎命名为“2019-nCoV 急性呼吸疾病(2019-nCoV acute respiratory disease)”。中国国务院于2020年2月8日将新型冠状病毒感染的肺炎统称为“新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia)”,简称为“新冠肺炎(NCP)”。

2020年2月11日,国际病毒分类委员会(International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)正式将新型冠状病毒(2019-nCoV)命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。同时,WHO将新型冠状病毒肺炎疾病命名为Coronavirus Disease 2019(COVID-19)。

1.2 基因组特征

SARS-CoV-2基因组大小约29.8 kb,含有14个ORFs,可编码27个蛋白。病毒基因组在5'端有2个开放阅读框orf1a和orf1b,可编码2个多聚蛋白,pp1a和pp1b。基因组的3'端可编码4个结构蛋白:刺突糖蛋白(S)、小包膜蛋白(E)、基质蛋白(M)和核衣壳蛋白(N),以及8个辅助蛋白(3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b和orf14)^[2]。与SARS-CoV相比较,该病毒的orf1ab、刺突糖蛋白、orf7a和orf8等基因序列中共有17处非同义突变^[3]。在蛋白水平,该病毒与SARS-CoV等相似度高,但也存在着一定的差异,如SARS-CoV的8a蛋白未存在于SARS-CoV-2中,见图1^[2,4]。

虽然SARS-CoV-2与SARS-CoV基因组序列核酸相似性<80%,但是基于7种保守型非结构蛋白序列分析结果表明,该病毒仍然属于严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(severe acute respiratory syndrome-related coronaviruses, SARSr-CoV)^[5]。根据ICTV的病毒分类原则,ICTV的冠状病毒研究小组(Coronavirus Study Group, CSG)认为该病毒和SARS-CoV属于同种病毒,均为SARSr-CoV^[6]。

冠状病毒多在动物中发现,但可通过发生基

因组水平的突变后感染人类^[7]。SARS-CoV-2是感染人类的冠状病毒家族中的第7个成员^[8]。基于基因组序列的进化分析,与SARS-CoV和MERS-CoV一样,SARS-CoV-2属于正冠状病毒亚科、beta冠状病毒属^[2]。虽然毒性与MERS-CoV和SARS-CoV相比较弱^[9],但SARS-CoV-2具有在人间传播的高风险,且潜伏期长^[10]。

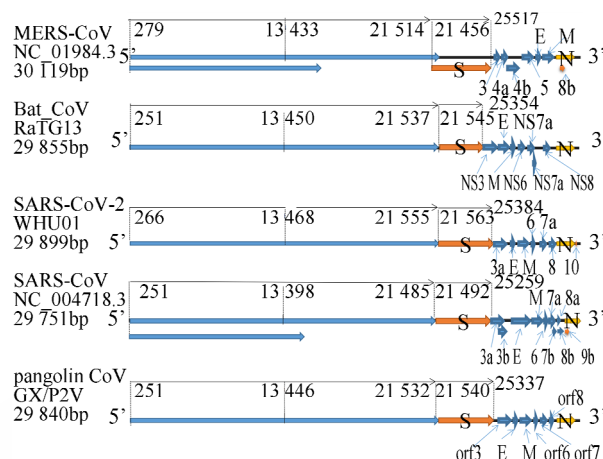


图1 SARS-CoV-2和SARSr-CoVs基因组结构比较

Fig. 1 Genomic structure comparison of SARS-CoV-2 and SARSr-CoVs

2 基于基因组学的适应性进化研究

2.1 基因组突变及重组分析

全基因组序列分析可为病毒的适应性进化提供重要证据,也是检测和诊断、疫苗开发和药物研发的重要研究基础。根据全球流感数据库(GISAID, <https://www.gisaid.org>)、中国的新型冠状病毒信息库(<https://bigd.big.ac.cn/ncov>)等数据,近100条SARS-CoV-2基因组序列被公开发表。全球范围内的科研工作者基于SARS-CoV-2的基因组序列,对病毒变异和进化机制研究取得一定的进展。

冠状病毒具有高遗传多样性,可通过中间宿主发生变异和重组后,感染人类^[7]。作为典型的RNA病毒,冠状病毒每个位点的平均变异率约为 10^{-4} 个,重组发生的频率在冠状病毒中也处于较高水平^[11]。在传播和感染过程中,SARS-CoV-2同样可能通过基因组变异、重组,发生适应性进化^[3]。

值得注意的是,冠状病毒的刺突糖蛋白是参与受体结合、宿主特异性识别的关键蛋白。SARS-CoV-2感染和传播机制与SARS-CoV一样,它们的刺突糖蛋白都是以人类细胞的血管紧张素

转换酶 II (angiotensin converting enzyme II, ACE2) 作为受体^[4-5]。但是, SARS-CoV-2 的刺突糖蛋白基因序列发生了插入突变, 使得该病毒的刺突糖蛋白与已报道的其他 beta 冠状病毒的刺突糖蛋白序列间相似性较低。然而, 该变异导致其受体结合域发生的变化却没有最终阻碍该蛋白与 ACE2 的结合^[5,7], 反而相比于 SARS-CoV, SARS-CoV-2 的刺突糖蛋白与 ACE2 结合的亲和力更高, 这也部分解释了为什么其具有更高传染性^[12]。也有报道认为 SARS-CoV-2 的刺突糖蛋白是 SARS-CoV 与某种未知冠状病毒发生重组的结果, 有助于病毒对人感染^[13]。

2.2 SARS-CoV-2 变异监测研究

此外, 各国的科学家也利用全基因组测序技术来监控 SARS-CoV-2 的变异。目前, 对从不同患者分离毒株的基因组比较分析发现, 各病毒株间的相似性高达 99.8%~100%, 特别是早期的分离株间仅存在 5 个碱基的差异^[5,7], 且在同一患者体内分离的病毒株核酸相似性>99.99%, 蛋白水平更是接近 100%^[14], 揭示 SARS-CoV-2 基因组现阶段没有发生明显的变异和重组。

Xiong 等^[15]采用早期发表的 24 株 SARS-CoV-2 毒株全基因组序列, 分别基于全基因组、多聚蛋白(P)、刺突糖蛋白(S)和核衣壳蛋白(N)序列进行分析, 进化树分析显示在 P、S 和 N 蛋白序列中分别有 22, 4 和 2 个变异位点, 揭示 SARS-CoV-2 的核苷酸替换频率分别是 1.05×10^{-2} (N)、 5.34×10^{-3} (S)、 1.69×10^{-3} (P)和 1.65×10^{-3} (全基因组)。虽然该分析采用的基因组数据偏少, 覆盖范围小, 但初步说明了 SARS-CoV-2 变异频率不低于其他冠状病毒。疫情得到遏制之前, SARS-CoV-2 在人际传播过程中还是会出现一定比例的变异, 而这些变异可能会影响病毒的毒性和感染能力, 同样也可能影响现有检测和诊断等技术手段的准确性。

基于 SARS-CoV-2 不同分离株的比较基因组分析, 发现不同患者分离株、同一患者不同组织分离株之间, 仍然存在一定水平的变异。如果这些变异发生在关键基因, 会影响病毒的传播, 在人类细胞中增殖等进程。因此, 还需要大规模地对不同患者的分离毒株的基因组数据进行分析来揭示病毒适应性进化机制, 监控病毒传播和变异。

3 基于基因组学的疫苗和药物研发探索与进展

3.1 药物研发关键靶点

目前, 刺突糖蛋白是冠状病毒疫苗和药物研发的关键靶点, 疫苗包括全长刺突糖蛋白疫苗、病毒载体疫苗、DNA 疫苗、重组刺突蛋白疫苗和重组 RBD 蛋白疫苗; 而基于刺突糖蛋白的抗病毒药物主要包括 RBD-ACE2 阻滞剂、刺突糖蛋白裂解抑制剂、融合核心阻滞剂、中和抗体、刺突糖蛋白抑制剂和小干扰 RNA^[16]。冠状病毒的木瓜样蛋白酶(papain-like protease, PLpro)和 3-胰凝乳蛋白酶(3 chymotrypsin-like protease, 3CLpro)在病毒基因组复制和转录中发挥重要作用, 也被认为是抗冠状病毒感染药物研发的重要靶点^[17-18]。虽然缺乏临床证据, 但是双硫仑在细胞培养试验中可抑制 MERS-CoV 和 SARS-CoV 中的 PLpro; 而洛匹那韦和利托那韦等蛋白酶抑制剂, 可抑制 MERS-CoV 和 SARS-CoV 中的 3CLpro^[19]。

基于比较基因组学等分析, 刺突糖蛋白和 PLpro、3CLpro 同样有望成为 SARS-CoV-2 病毒抗体和疫苗研发的重要靶点^[20-21]。SARS-CoV-2 中的刺突糖蛋白 3D 结构的解析揭示该病毒与受体 ACE2 的结合能力是 SARS-CoV 的 10~20 倍, 进一步说明刺突糖蛋白是 SARS-CoV-2 药物筛查、新药设计和疫苗研发的关键靶点^[12]。虽然研发中的冠状病毒药物和疫苗, 在体外试验初步证明有效, 但是缺乏进一步临床试验数据, 如瑞德西韦^[22]。药物研发人员可以通过在当前 SARS-CoV-2 疫情暴发中进行后期临床研究, 进一步确定药物的有效性和安全性。目前中国正在进行涉及瑞德西韦的临床研究, 美国 NIH 也已启动瑞德西韦治疗 COVID-19 的临床试验^[23]。此外, 药物研发人员还需密切关注病毒基因组变异, 为 SARS-CoV-2 和未来可能的冠状病毒疫情防治提供有效的治疗手段。

3.2 基于基因重组技术及动物模型的疫苗研发进展

病毒疫苗可作为储备, 有效遏制疫情暴发。

北京协和医学院、中国疾控中心和中国医学科学院研究团队^[24]构建了感染 SARS-CoV-2 的 hACE2 小鼠模型, 进一步推进了疫苗研发的进程。现阶段已有 22 家国内外机构^[25]的 SARS-CoV-2 疫苗项目处于研发中, 部分机构已完成了早期的研究, 开始动物试验, 有望在数月内进入临床试验阶段。研发中的疫苗包括 mRNA 疫苗、DNA 疫苗、重组

蛋白疫苗、病毒载体疫苗等，见表 1。

表 1 动物试验研发阶段的疫苗汇总表

Tab. 1 Summary table of vaccines in animal testing

研发机构	研发进展	疫苗类型
中国疾控中心等	动物实验	mRNA 疫苗
中国科学院微生物研究所	动物实验	重组蛋白疫苗
Moderna	动物实验	mRNA 疫苗
康泰生物等	动物实验	DNA 疫苗

3.3 经验疗法的临床应用

由于新药研发中的时间限制，基于与其他病毒治疗的相同靶标，首选推荐临床抗病毒药物或免疫调节类药物“老药新用”，其次是研发中药物的临床试用，见表 2，包括阿扎那韦^[21]、洛匹那韦联合利托那韦^[26]、法匹拉韦、利巴韦林、瑞德西韦、病毒 RdRp 聚合酶抑制剂、干扰素 α -2a 和 α -2b、氯喹、硝唑尼特等^[19]，均被建议用于 COVID-19 的治疗。针对 SARS-CoV-2 的特异性和有效性的单克隆抗体正在研发中，联合瑞德西韦，被认为是最有希望应用于 COVID-19 治疗的方案^[27]。李璐等^[28]为儿童、孕妇、老年患者等 SARS-CoV-2 感染的特殊人群推荐了可选的治疗方案，例如洛匹那韦/利托那韦可应用于孕妇病毒感染治疗。对于有效的、针对临床可能起到积极作用的药物，都需要通过进一步安全性和有效性评价。

表 2 潜在治疗新型冠状病毒肺炎药物

Tab. 2 Potential drugs for COVID-19

药物名称	英文名称	药物信息
洛匹那韦/利托那韦	Lopinavir/Ritonavir	已批准治疗 HIV 感染药物
巴瑞替尼	Baricitinib	已批准治疗类风湿关节炎药物
瑞德西韦	Remdesivir	实验中的核苷类似物
法匹拉韦	Favipiravir	已批准治疗流感的核苷类似物
利巴韦林	Ribavirin	已批准的抗病毒核苷类似物
病毒 RdRp 聚合酶抑制剂	Galidesivir	实验中核苷类似物
聚乙二醇化干扰素 α -2a 和 α -2b	Pegylated interferon α -2a and α -2b	已批准治疗 HBV 和 HCV
氯喹	Chloroquine	已批准的免疫调节剂
硝唑尼特	Nitazoxanide	已批准治疗腹泻药物
阿比多尔	Arbidol	已批准的非核苷类药物
达芦那韦考比司他	Darunavir and Cobicistat	已批准治疗 HIV 感染药物

3.4 抗病毒疫苗和药物研发的制约因素

抗病毒药物和疫苗研发受到病毒暴发时间和病毒变异等因素的限制^[29-30]，主要体现在：①冠状病毒在鉴别出病原体后的短时间内，难以研发

出可以应用于临床试验的候选药物；② II 期和 III 期临床试验都需要在疫情暴发期开展，但是通常当前期研发工作完成后，疫情已经得到有效控制，无法进行后期研究；③冠状病毒具有变异性，研发中药物或疫苗有失效的风险。因此，近几十年中，虽然冠状病毒(SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2)出现了数次暴发，但是针对冠状病毒感染的疫苗和药物研发还是进展缓慢，迄今为止并没有获得批准上市的特效药物或疫苗。

4 结语与展望

基于遗传进化分析，SARS-CoV-2 现阶段没有出现显著的基因组变异、重组。但是，仍需要大规模的、覆盖全球范围的患者分离病毒株的遗传变异分析，以解析致病机制、传染途径等。目前虽然有多种抗病毒和调节免疫的“老药”被建议用于 COVID-19 的治疗，但是并不是特效药，希望可开发出广谱抗冠状病毒的新药，避免如 SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 等冠状病毒疫情再次暴发。

REFERENCES

- [1] CUI J, LI F, SHI Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(3): 181-192. Doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- [2] WU A, PENG Y, HUANG B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus(2019-nCoV) originating in China [J]. Cell Host Microbe, 2020. Doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
- [3] WEI X, LI X, CUI J. Evolutionary perspectives on novel coronaviruses identified in pneumonia cases in China [J]. Nat Sci Rev, 2020. Doi: 10.1093/nsr/nwaa009/5717501.
- [4] WU F, ZHAO S, YU B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. Nature, 2020. Doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- [5] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. Nature, 2020: 1-4. Doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [6] GORBALENYA A E, BAKER S C, BARIC R S, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses-a statement of the Coronavirus Study Group [J]. bioRxiv, 2020. Doi: 10.1101/2020.02.07.937862.
- [7] HABIBZADEH P, STONEMAN E K. The novel coronavirus: a bird's eye view [J]. Int J Occup Environ Med, 2020, 11(2): 65-71. Doi: 10.15171/ijoom.2020.1921.
- [8] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. N Eng J Med, 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [9] MUNSTER V J, KOOPMANS M, DOREMALEN N V, et al. A novel coronavirus emerging in China - key questions for impact assessment [J]. N Eng J Med, 2020. Doi: 10.1056/NEJMp2000929.
- [10] CHAN J F W, YUAN S, KOK K H, 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. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)30154-9.
- [11] SU S, WONG G, SHI W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses [J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(6): 490-502.
- [12] WRAPP D, WANG N, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV Spike in the prefusion conformation [J]. 2020. Doi: 10.1101/2020.02.11.944462.
- [13] JI W, WANG W, ZHAO X, et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human [J]. *J Med Virol*, 2020. Doi: 10.1002/jut.22099.
- [14] 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. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
- [15] XIONG C, JIANG L, CHEN Y, et al. Evolution and variation of 2019-novel coronavirus [J]. *bioRxiv*, 2020. Doi: 10.1101/2020.01.30.926477.
- [16] DU L, HE Y, ZHOU Y, et al. The spike protein of SARS-CoV-A target for vaccine and therapeutic development [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(3): 226-236. Doi: 10.1038/nrmicro2090.
- [17] JO S, KIM S, SHIN D H, et al. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2020, 35(1): 145-151. Doi: 10.1080/14756366.2019.1690480.
- [18] PILLAIYAR T, MANICKAM M, NAMASIVAYAM V, et al. An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: Peptidomimetics and small molecule chemotherapy [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(14): 6595-628. Doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01461.
- [19] LI G, DE CLERCQ E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Trends Microbiol*, 2020. Doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.
- [20] QIU T, MAO T, WANG Y, et al. Identification of potential cross-protective epitope between 2019-nCoV and SARS virus [J]. *J Gene Genomic*, 2020. Doi: 10.1016/j.jgg.2020.01.003.
- [21] BECK B R, SHIN B, CHOI Y, et al. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (2019-nCoV), Wuhan, China through a drug-target interaction deep learning model [J]. *bioRxiv*, 2020. Doi: 10.1101/2020.01.31.929547.
- [22] XU Z J, WANG P. Potential anti 2019-nCoV drug: Remdesivir [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2020, 37(3): 264-268.
- [23] ROUTH J. NIH clinical trial of remdesivir to treat COVID-19 begins [N]. National Institutes of Health, 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins>.
- [24] BAO L, DENG W, HUANG B, et al. The pathogenicity of 2019 novel coronavirus in hACE2 transgenic mice [J]. *bioRxiv*, 2020. Doi: 10.1101/2020.02.07.939389.
- [25] 郝翰. 22 家机构 17 个新冠疫苗项目正在研发, 谁将是疫情解药? [N]. 动脉网, 2020-02-19. <https://vcbeat.top/ZjYwNGFIMTA4MzlkNDViMzU1Yzk4OWE5NGZIOGY0YzY=>.
- [26] GRUBER C C, STEINKELLNER G. Wuhan coronavirus COVID-19-what we can find out on a structural bioinformatics level [C]. 2020-2-25. <https://innophore.com/2019-ncov/>.
- [27] COHEN J. Can an anti-HIV combination or other existing drugs outwit the new coronavirus [N]. *Science*. 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/can-anti-hiv-combination-or-other-existing-drugs-outwit-new-coronavirus>.
- [28] LI L, CHEN N, KONG L M, et al. Antiviral therapeutics for 2019 novel coronavirus infection in special populations [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2020, 37(3): 257-263.
- [29] MOMATTIN H, AL-AL A Y, AL-TAWFIQ J A. A Systematic review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2019, 30: 9-18. Doi: 10.1016/j.tmaid.2019.06.012.
- [30] XU J, JIA W, WANG P, et al. Antibodies and vaccines against Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 841-856.

收稿日期: 2020-02-19

(本文责编: 曹粤锋)