

文章编号: 2096-3424(2024)02-0178-07

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3424.2023.006

含氟抗病毒药物研究进展

张兰玲¹, 吴范宏^{1,2}, 吴卓^{1,2}

(1. 上海应用技术大学 化学与环境工程学院, 上海 201418;

2. 上海绿色氟代制药工程技术研究中心, 上海 201418)

摘要: 病原微生物具有发病率高、传播广、变异快等特点, 一直都是全球公共卫生安全的威胁与挑战。近几十年, 抗病毒药物的开发迅速发展, 特别是含氟抗病毒药物在对抗慢性病毒感染上取得了多项突破性进展, 同时也极大的改善了广大患者的生活质量。本文通过查阅相关文献, 从抗乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、流感病毒、人类免疫缺陷病毒和新型冠状病毒感染的含氟药物研究进展进行综述, 以期为抗病毒药物的研发和临床用药提供理论依据。

关键词: 病毒; 含氟抗病毒药物; 研究进展

中图分类号: R973 **文献标志码:** A

Research progress of fluorinated antiviral drugs

ZHANG Lanling¹, WU Fanhong^{1,2}, WU Zhuo^{1,2}

(1. School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China; 2. Shanghai Green Fluoro Pharmaceutical Engineering Technology Research Center, Shanghai 201418, China)

Abstract: Pathogenic microorganisms are always a threat and challenge to global public health security due to their high incidence, wide spread and rapid mutation. In recent decades, the development of antiviral drugs has developed rapidly. In particular, fluorine-containing antiviral drugs have made a number of major breakthroughs in the fight against chronic viral infection, and also greatly improved the quality of life of the majority of patients. In this paper, the research progress of fluorine-containing drugs against hepatitis B virus, hepatitis C virus, influenza virus, human immunodeficiency virus and corona virus disease 2019 was reviewed by reviewing relevant literature, in order to provide theoretical basis for the development and clinical use of antiviral drugs.

Key words: virus; fluorinated antiviral drugs; research progress

收稿日期: 2023-02-06

基金项目: 上海应用技术大学引进人才基金项目(27220H2102520)资助

作者简介: 张兰玲(1996-), 女, 硕士研究生。E-mail: 1289004192@qq.com

通信作者: 吴卓(1991-), 男, 博士, 讲师, 主要研究方向为氟化学有机合成。E-mail: wuzhuo@sit.edu.cn

引文格式: 张兰玲, 吴范宏, 吴卓. 含氟抗病毒药物研究进展 [J]. 应用技术学报, 2024, 24(2): 178-184.

Citation: ZHANG Lanling, WU Fanhong, WU Zhuo. Research progress of fluorinated antiviral drugs[J]. Journal of Technology, 2024, 24(2): 178-184.



病毒是一类靠寄生生存的非细胞形态的有机物种,一般由蛋白外壳、核酸、病毒酶和脂质包膜组成^[1]。病毒不仅是作为遗传物质的超显微媒介,也是导致人类、动物和植物严重疾病的主要病原体之一^[2]。部分病毒的迅速传播可能对人类的身体健康构成极大的危害,同时也将是社会公共卫生的巨大威胁。人类和病毒的斗争是一个持续的过程,在人类文明的进程中,病毒感染已经在全世界造成数百万人死亡^[3]。

近年来,得益于氟化学合成方法的持续创新发展和学者们对氟化概念的理解加深,含氟药物在医药领域发展势头十分迅猛。含氟药物在世界医药市场的占比有望大幅增长^[4]。目前有近 1/3 的临床候选药物带有氟原子;含氟药物普遍被证实具有高效性、低毒性和药效持久性等显著特点^[5]。含氟抗病毒药物已经成为小分子药物中一支重要的力量,为人类的健康贡献价值。

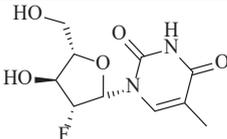
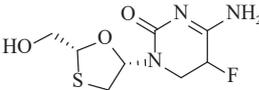
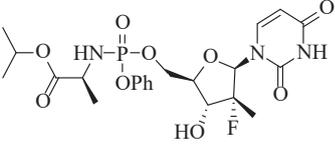
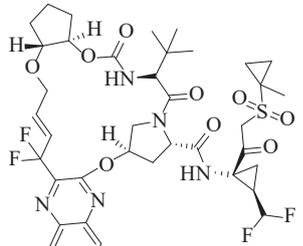
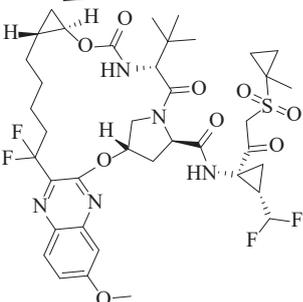
1 含氟抗肝炎药物

肝炎是一种主要由甲型、乙型和丙型肝炎病毒引起的病毒性疾病^[6-11]。其中,乙型肝炎病毒(anti-hepatitis B virus, HBV)属于嗜肝 DNA 病毒科,主要通过母婴、血液和性接触传播。其感染特点是临床表现多样,潜伏期长,这严重威胁着人类的健康、影响人们的生活质量^[7]。丙型病毒性肝炎(anti-hepatitis C virus, HCV)是一种由肝脏炎症损伤引起的、可分为急性和慢性的传染性疾病^[10],为单股正链 RNA 病毒,被感染上可致肾损伤^[11]。

目前市场上的抗肝炎病毒药物,以抗乙肝病毒和抗丙肝病毒的药物为主^[12]。如表 1 所示,代表性的含氟抗肝炎病毒药物主要包括:克拉夫定,其优点为耐受性良好、无剂量限制毒性或其他影响^[13];恩曲他滨,起初主要临床应用于治疗人免疫

表 1 含氟抗肝炎药物

Tab. 1 Fluorinated antihepatitis drugs

中文名称	英文名称	结构式	参考文献
克拉夫定	Clevudine		[13]
恩曲他滨	Emtricitabine		[14-15]
索磷布韦	Sofosbuvir		[16]
格来普韦	Glecaprevir		[17]
维昔普维	Voxilaprevir		[18]

缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 或 HBV 感染^[14-15], 其可以与克拉夫定等联合使用, 构成治疗艾滋病和乙型肝炎的复方制剂; 索磷布韦, 是首个针对丙型肝炎病毒的核苷聚合酶抑制剂^[16], 主要用于丙型肝炎患者的临床治疗, 将丙型肝炎治愈率从 50%~80% 提高到 90% 以上^[17]。上述药物在结构上有很大的相似性, 均是通过修饰核苷的碱基(通常是取代)或修饰戊糖环而衍生出核苷作为基本骨架^[18]。格来普韦和维昔普维目前都只作为复方制剂中的主要有效成分来进行临床治疗, 也被称为最新一代治疗慢性肝炎的药物。

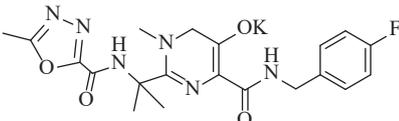
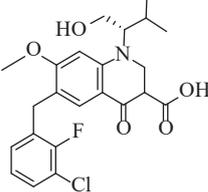
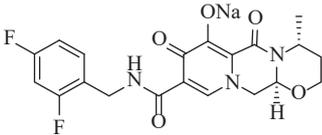
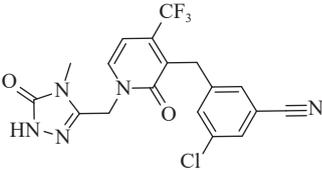
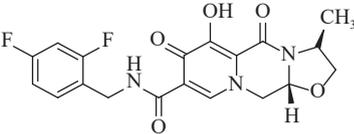
综上所述, 含氟抗 HBV 药物具有有效性、易行性及安全性等优势。值得注意的是, 含氟抗肝炎药物主要以核苷分子为基本骨架结构, 主要以单氟或者二氟的形式存在。将氟原子引入到核苷分子的糖基部分将能够提高糖苷键的耐酸、耐酶能力, 而且不易被病毒识别^[19]。随着药物学家对 HBV 认识的深入和对含氟抗 HBV 药物的足够重视, 我们有理由相信, 含氟抗 HBV 药物的开发将取得新的突破, 尤其是针对新骨架氟代抗 HBV 潜力的研究。

2 含氟抗艾滋病病毒药物

艾滋病的病原体为 HIV, 其可以感染人体免疫细胞, 致使免疫细胞的数量急剧减少^[20-22]。目前处于临床阶段的抗病毒药物中, 治疗艾滋病药物的数量仅次于抗乙肝病毒药物的, 占 28%^[23]。如表 2 所示, 2007 年, 第 1 种整合酶抑制剂、同时也是第 1 种被批准上市的含氟抗艾滋病病毒药物拉替拉韦的出现, 让 HIV 的全面抗病毒治疗从此进入了整合酶抑制剂时代, 也可以将其认为是使用氟代整合酶抑制剂抗 HIV 的开端。艾替格韦是第 2 种上市的氟代整合酶抑制剂药物, 也是第一种喹诺酮类抗艾滋病药物^[24], 但这 2 种抑制剂的原发耐药途径存在交叉^[25]。多替拉韦是葛兰素史克公司开发的用于治疗艾滋病的药物之一, 因其独特的结构特征而具有高病毒抑制率、高耐药屏障及耐受性好等优点。作为整合酶链转移抑制剂, 多替拉韦在抵抗突变菌株保持高水平的抑制活性时, 具有更显著的耐药性^[26]。卡博特韦则是第 2 代整合酶链转移抑制剂^[27-29]。以上都属于含氟整合酶抑制剂。而作为新型含氟核苷类逆转录酶抑

表 2 含氟抗艾滋病病毒药物

Tab. 2 Fluorinated anti-AIDS drugs

中文名称	英文名称	结构式	参考文献
拉替拉韦	Raltegravir		[23]
艾替格韦	Elvitegravir		[24]
多替拉韦	Dolutegravir		[26]
多拉维林	Pifeltro		[30]
卡博特韦	Cabotegravir		[27-29]

制剂,恩曲他滨的效果也十分明显,其在低浓度情况下仍对 HIV 具有强效抑制作用。含氟吡啶酮非核苷类逆转录酶抑制剂的多拉维林则是通过非竞争性抑制逆转录酶来阻断 HIV 病毒的复制^[30]。

综上所述,氟代抗艾滋病病毒药物发展非常迅速,这得益于氟原子的特殊理化性质,例如半衰期长、抗病毒能力高及水溶性低^[31]。但不可否认的是,氟代抗艾滋病病毒药物的结构较为单一,目前只有整合酶抑制剂和逆转录酶 2 种。相信在不久的将来,氟代抗艾滋病病毒药物的开发将向着新靶点、新骨架等方向发展,并有望改变传统抗 HIV 的预防与治疗方式。

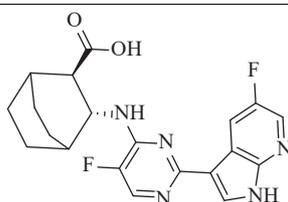
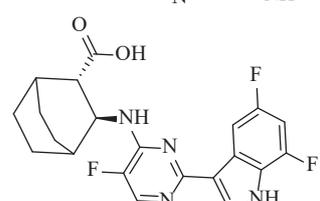
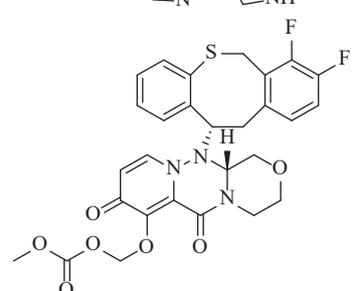
3 含氟抗流感病毒药物

流行性感冒,简称流感,是由传染性强、传播速度快的流感病毒(influenza virus, IVs)引起的急

性呼吸道疾病^[32-38]。目前,已上市或在研的含氟抗流感病毒药物并不多,主要包括:吡莫地韦、吡莫地韦生物电子等排体和巴洛沙韦酯(见表 3)。吡莫地韦是甲型流感病毒聚合酶抑制剂,可以用来治疗那些对已有抗病毒药物产生耐药性的甲型流感病毒造成的感染,具有更显著的疗效和更广泛的治疗范围^[39-40]。对吡莫地韦进行结构优化得到了 7-氟吡啶生物电子等排体^[41-42],吡啶环上氟原子的增加使其抗病毒活性更强,其还可改善代谢稳定性,并具有良好的药物动力学以及体内有效性。巴洛沙韦玛波西酯通过抑制流感 RNA 聚合酶中的内切酶,进而影响 mRNA 转录,病毒复制,对甲型和乙型流感病毒均表现出很强的抑制活性^[43-45]。含氟抗流感病毒药物在增强药物的抑制活性、改善代谢稳定性和药代动力学方面已体现出一定的优势。

表 3 含氟抗流感病毒药物

Tab. 3 Fluorinated antiinfluenza drugs

中文名称	英文名称	结构式	参考文献
吡莫地韦	Pimodivir		[39-40]
吡莫地韦生物电子等排体	Bioisostere		[41-42]
巴洛沙韦玛波西酯	Baloxavir marboxil		[43-45]

4 含氟抗新型冠状病毒药物

寻找有效的抗新冠病毒的药物也已成为当下医药学家的重要课题之一^[46-49],含氟药物分子在这一过程中表现不俗,且部分已经开始在临床中得到应用^[50-59]。如表 4 所示,法匹拉韦作为典型的靶向性 RNA 病毒含氟药物分子,其化学结构中的核

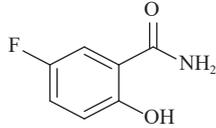
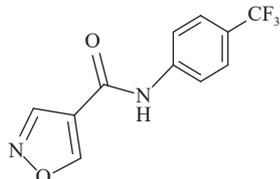
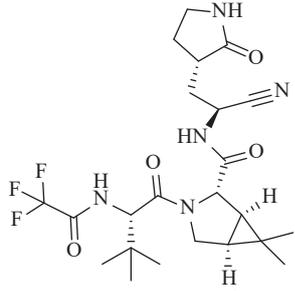
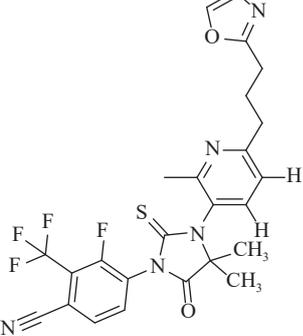
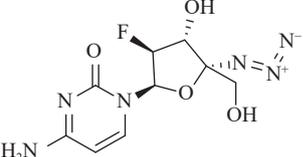
苷碱基在细胞内经过一系列酶促反应,可形成核苷酸类似物,从而抑制病毒的 RNA 聚合酶^[50]。法匹拉韦与嘌呤核苷最大的区别就是外源性氟原子的引入,这个细微的变化促使其能够更好的模仿腺嘌呤核苷酸和鸟嘌呤核苷酸掺入到病毒新生 RNA 链中,从而诱导子代病毒 RNA 发生变化,这使其与其它抗病毒药物相比,其产生耐药性的概

率更低,药物选择性也更强^[51];但其最终的治疗效果仍需进一步的临床试验验证。来氟米特是一种具有抗增殖活性的异噁唑类衍生物,能抑制二氢乳酸合成酶,通过抑制嘧啶的全程生物合成,从而直接抑制淋巴细胞和B细胞增殖,主要用于成人风湿关节炎和狼疮性肾炎的治疗^[52]。来氟米特的主要结构特点是其苯酰胺基团上连接了一个强大的疏水基团,即三氟甲基,通过这一基团和一些疏水活性位点的相互作用,来氟米特可以抑制二氢硼酸脱氢酶^[53]。帕罗韦德的出现为新冠感染的治疗带来了新希望^[54]。美国Ⅲ期临床研究表明,Paxlovid可降低SARS-CoV-2在体内繁殖的能力,大大降低死亡率^[55]。Paxlovid是全球唯一专门针

对新冠病毒研发、高度有效并且获批的口服小分子新药,用于治疗患有轻度至中度新冠感染的成人患者,这些患者有严重的高危因素,如老年患者、慢性肾脏病及糖尿病等^[56]。Paxlovid之所以能发挥作用得益于Nirmatrelvir中存在抑制新冠病毒(SARS-CoV-2)中的某种蛋白酶,该蛋白酶可称3C蛋白酶(3CLpro)或nsp5蛋白酶^[57]。该酶失活可抑制病毒的复制^[58]。Nirmatrelvir中的三氟乙酰基使药代动力学性质更优,且从合成角度分析也便于工业生产^[59]。除了上述3种药物,还有一些含氟抗新冠药物已经处于临床研究阶段,例如开拓药业的普克鲁胺(Proxalutamide)(如表4所示),是一种雄激素受体(AR)拮抗剂和降解剂,去年底

表 4 含氟抗新冠病毒药物

Tab. 4 fluorinated anti coronavirus drugs

中文名称	英文名称	结构式	参考文献
法匹拉韦	Favipiravir		[50-51]
来氟米特	Leflunomide		[53]
帕罗韦德	Nirmatrelvir		[57-59]
普克鲁胺	Proxalutamide		/
阿兹夫定	Azvudine		/

关于治疗新冠轻中症患者的 III 期全球多中心临床试验结果显示未达到统计学显著性, 后续或有较大调整。阿兹夫定(Azvudine)正在中国、巴西、俄罗斯开展 III 期临床试验, 预计很快将公布临床数据。但不管是单氟法匹拉韦还是三氟来氟米特、帕韦罗德药物对于抗 COVID-19 的有效性和安全性还需要更多的临床试验去佐证, 但是有理由相信含氟抗冠状病毒药物的研究将成为一个不可忽视的热点领域。

5 结 语

含氟抗病毒药物所表现出来的优异性已经被越来越多的药物学家发现并得到认可。同时含氟药物在临床治疗上应用比例呈现上升趋势。但如果能够针对氟原子或含氟基团在抗病毒药物中所发挥的药理活性进行系统性的研究, 使得改良后的药物能得到更好的药效, 这既是机遇也是挑战。含氟抗病毒药物必将成为未来小分子药物中一支重要的力量, 为人类的健康贡献价值。

参考文献:

- [1] 徐淑静, 丁当, 刘新泳, 等. 浅谈广谱抗病毒药物研发的普适性策略[J]. 药学学报, 2022 (5): 1289-1300.
- [2] 夏璐, 王栋涵, 徐盟龙, 等. 细胞自噬在冠状病毒感染中作用机制的研究进展[J]. 河南农业大学学报, 2022, 56 (2): 180-187.
- [3] 王江, 徐轶, 陈俊峰. 流感病毒实验室检测方法研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30 (2): 303-311.
- [4] 刘栓栓, 王晶, 许斌, 等. 近 5 年美国 FDA 批准上市含氟药物研究进展[J]. 药学进展, 2016 (10): 783-794.
- [5] 韩俭, 杨小荣, 赵素英, 等. 含氟药物的研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22 (1): 67-69.
- [6] 赵方诺. 氟原子在药物设计中的主要应用以及引入方法[J]. 国际公关, 2019 (7): 247-248.
- [7] 林雅丽, 袁文钦, 陈林林, 等. 抗乙型肝炎病毒药物的活性及其机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47 (11): 2880-2889.
- [8] 蒙洋, 红云. 甲型肝炎疫苗研究进展[J]. 江西化工, 2020 (4): 94-95.
- [9] TENG Y, XU Z C, ZHAO K T, *et al.* Novel function of SART1 in HNF4 α transcriptional regulation contributes to its antiviral role during HBV infection[J]. *Journal of Hepatology*, 2021, 75 (5): 1072-1082.
- [10] 单保程, 潘猛, 朴红心. 慢性乙型肝炎药物治疗研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36 (14): 2221-2224.
- [11] 刘志威, 陈友鹏, 何京, 等. 代谢综合征对丙型肝炎病毒感染患者肝纤维化进程的研究[J]. 新医学, 2019, 50 (9): 691-695.
- [12] 贺珍凤, 臧林泉. 抗乙型肝炎病毒药物研究进展与发展趋势[J]. 医药导报, 2021, 40 (11): 1568-1571.
- [13] FABRIZI F, DONATO F M, MESSA P. Association between hepatitis C virus and chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis[J]. *Annals of Hepatology*, 2018, 17 (3): 364-391.
- [14] 张贵琴, 王志敏, 郑爱萍. 核苷类抗乙型肝炎病毒药物研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2013, 40 (1): 8-13.
- [15] 颜波. 中国西部人群恩去他滨药代动力学研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [16] 项波, 周毅骏, 金巧菲, 等. 索磷布韦/维帕他韦治疗慢性丙型肝炎疗效及安全性分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31 (9): 824-827.
- [17] 高燕菁. 抗丙型肝炎病毒常用药物[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19 (12): 12-15.
- [18] FUNG S, KWAN P, FABRI M, *et al.* Tenofovir disoproxilfumarate (TDF) vs emtricitabine (FTC) /TDF in lamivudine resistant hepatitis B: a 5-year randomised-study[J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 66 (1): 11-18.
- [19] 陈志强, 董俊兴. 抗乙型肝炎病毒药物研究进展[J]. 中国药学, 2000, 35 (7): 435-437.
- [20] 孙俊, 汪林芬, 张祖英. 人类免疫缺陷病毒/艾滋病患者接受高效抗逆转录病毒治疗联合中医药治疗后血常规结果临床分析[J]. 中医临床研究, 2020 (20): 10-13.
- [21] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13 (2): 203-226.
- [22] 武瑞君, 魏巍, 桑晓冬. 全球抗病毒药物研发进展与展望[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42 (10): 125-132.
- [23] 杨周宁. 2020 年全球抗病毒药物研发现状及趋势 [EB/OL]. [2020-04-21]. <https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20200421/content-1105771.html>.
- [24] 黄举, 刘宏民, 刘明亮. 第一个喹诺酮类抗 HIV 药物埃替格韦[J]. *国外医药*, 2013 (4): 157-160.
- [25] 谢小慧, 于凤婷, 张霞, 等. HIV-1 整合酶抑制剂耐药研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26 (8): 900-902.
- [26] GALLANT J, LAZZARIN A, MILLS A, *et al.* Bictegravir, emtricitabine, and tenofovirafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial[J]. *The Lancet*, 2017, 390 (10107): 2063-2072.
- [27] 江韵, 聂鲁. 人类免疫缺陷病毒整合酶链转移抑制剂: 卡博特韦[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021 (3): 36-39.
- [28] SMITH S J, ZHAO X Z, BURKE J T R, *et al.* Efficacies of cabotegravir and bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants[J]. *Retrovirology*, 2018, 15 (1): 0037.
- [29] DELELIS O, CARAYON K, SAIB A, *et al.* Integrase

- and integration: biochemical activities of HIV-1 integrase[J]. *Retrovirology*, 2008 (5) : 0011.
- [30] 王燕军, 王钝. 多拉韦林 [J]. *中国药物化学杂志*, 2019, 29 (3) : 249-249.
- [31] 张寅生. 生物电子等排体二氟甲基在药物化学中的应用及其化学合成方法进展 [J]. *药学学报*, 2021, 56 (8) : 2182-2196.
- [32] NAIR H, BROOKS W A, KATZ M, *et al.* Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Lancet*, 2011, 378 (9807) : 1917-1930.
- [33] 疾病预防控制局. 2019 年全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. [2020-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s6873/202004/b1519e1bc1a944fc8ec176db600f68d1.shtml>.
- [34] World Health Organization. Influenza (Seasonal) [EB/OL]. [2018-12-14]. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- [35] SHIN W, SEONG B L. Noval antiviral drug discovery strategies to tackle drug-resistant mutants of influenza virus strains[J]. *Expert Opin Drug Dis*, 2019, 14 (2) : 153-168.
- [36] SAMBALA E Z, NGCOBO N, MACHINGAIDZE S, *et al.* A global review of seasonal influenza vaccine introduction: analysis of the WHO/UNICEF joint reporting form[J]. *Expert Review of Vaccines*, 2019, 18 (8) : 859-865.
- [37] 袁明, 孙蓉, 刘长青, 等. 抗流感病毒药物研究进展 [J]. *赤峰学院学报 (自然科学版)*, 2020, 36 (12) : 48-53.
- [38] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (Flu) . Frequently Asked Flu Question-s 2018-2019 Influenza Season [EB/OL], 2018. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm>.
- [39] SMEE D F, BARNARD D L, JONES S M. Activities of JNJ63623872 and oseltamivir against influenza A H1N1pdm and H3N2 virus infections in mice[J]. *Antiviral Research*, 2016 (136) : 45-50.
- [40] CLARK M P, LEDEBOER M W, DAVIES I, *et al.* Discovery of a novel first-in-class, orally bioavailable azaindole inhibitor (VX-787) of influenza PB2[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57 (15) : 6668-6678.
- [41] HEO Y A. Baloxavir: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78 (6) : 693-697.
- [42] 李佳悦, 刘洋. 巴洛沙韦 [J]. *中国药物化学杂志*, 2019, 29 (5) : 411.
- [43] 陈本川. 抗流感病毒新药: 巴洛沙韦玛波西酯 (Baloxavir marboxil) [J]. *医药导报*, 2019, 38 (4) : 533-539.
- [44] O'HANLON R, SHAW M L. Baloxavir marboxil: the new influenza drug on the market[J]. *Current Opinion In Virology*, 2019 (35) : 14-18.
- [45] HAYDEN F G, SUGAYA N, HIROTSU N, *et al.* Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents[J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379 (10) : 913-923.
- [46] 邓小博, 马欢欢, 俞荣, 等. 新冠病毒感染后细胞免疫研究进展 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022 (10) : 1590-1595.
- [47] LAI C C, SHIH T P, KO W C, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19) : the epidemic and the challenges[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, 55 (3) : 105924.
- [48] SUN X R, XIN Y C, WEI D, *et al.* Progress in clinical diagnosis and treatment of new coronavirus pneumonia[J]. *浙江医学*, 2021, 43 (5) : 567-571.
- [49] HUANG L, YAO Q, GU X, *et al.* 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study[J]. *Lancet*, 2021, 398 (10302) : 747-758.
- [50] FURUA Y. Nitrogenous heterocyclic carboxamide derivatives or salts thereof and antiviral agents containing both [P]. 2003.
- [51] 深圳市第三人民医院 (国家感染性疾病临床医学研究中心) 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第二版) 》 [EB/OL]. [2020-02-28]. https://www.sz.gov.cn/cn/xxgk/zfxxgj/zwdt/content/post_6747662.html.
- [52] 深圳市第三人民医院. 临床试验显示法匹拉韦抗病毒疗效优于克力芝 [EB/OL]. [2020-02-15]. https://www.sz.gov.cn/cn/xxgk/zfxxgj/zwdt/content/post_6731113.html.
- [53] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan[J]. *The Lancet*, 2020, 395 (10223) : 497-506.
- [54] FISHBANE S, HIRSCH J S, NAIR V. Special considerations for Paxlovid treatment among transplant recipients with SARS-CoV-2 infection[J]. *American journal of kidney diseases*, 2022, 79 (4) : 480-482.
- [55] MAHASE E. COVID-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness. , company report [J]. *British Medical Journal*, 2021 (375) : n2713.
- [56] 王欢, 张铖. 口服新型冠状病毒肺炎治疗新药—Paxlovid[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022 (2) : 13-17.
- [57] FDA. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (eua) of covid-19 convalescent plasma for treatment of covid-19 in hospitalized patients, 2020 [EB/OL]. [2021-1-31] <https://www.fda.gov/media/141478/download>.
- [58] 张竞文, 胡欣, 赵紫楠, 等. 新冠病毒治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片的作用机制和临床研究情况 [J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57 (10) : 845-850.
- [59] BETHANY H. The Path to Paxlovid[J]. *ACS Central Science*, 2022, 8 (4) : 405-407.

(编辑 张永博)