

## 瑞德西韦治疗新型冠状病毒肺炎的最新研究进展

刘志瑞, 肖典\*, 周辛波

国家应急防控药物工程技术研究中心 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850

**【摘要】** 瑞德西韦(Remdesivir)是吉利德科学公司研发的新型新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)治疗药物,其通过抑制严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)的RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp)发挥抗病毒作用。2020年10月22日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准瑞德西韦用于成人及儿科(12岁以上且体质量至少40 kg)新冠肺炎住院患者的治疗。最新研究表明,出现新冠肺炎症状7 d内使用瑞德西韦,可降低轻中度的高风险非住院新冠肺炎患者重症率和死亡率达87%。2022年1月21日,FDA扩大批准瑞德西韦用于轻中度症状的高风险成人及儿科(12岁及以上且体质量至少40 kg)非住院患者。同时,FDA增加了儿科紧急使用授权(EUA),将适用人群拓展至包括体质量介于3.5至40 kg或12岁以下的儿科(体质量至少3.5 kg)住院或高风险非住院患者。瑞德西韦对目前所有SARS-CoV-2变异株(包括奥密克戎)均保持高抑制活性。本文就瑞德西韦的基本信息、作用机制、最新临床研究进展等信息作一概述。

**【关键词】** 瑞德西韦;RNA依赖性RNA聚合酶;新型冠状病毒肺炎;奥密克戎;变异株

**【中图分类号】** R978.7

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)05-0006-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.05.002

### Latest research progress of Remdesivir for the treatment of corona virus disease 2019

LIU Zhi-rui, XIAO Dian\*, ZHOU Xin-bo

National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China

**【Abstract】** Remdesivir is a drug for the treatment of corona virus disease 2019 (COVID-19) developed by Gilead Sciences, which plays its antiviral role by inhibiting the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). On October 22, 2020, Food and Drug Administration (FDA) approved Remdesivir for use in adults and pediatric patients (12 years of age and older and weighing at least 40 kg) for the treatment of patients hospitalized with COVID-19. A new research showed that, among patients with symptom within the previous 7 days, the risk of COVID-19-related hospitalization or death was 87% lower in the Remdesivir group than in the placebo group. On January 21, 2022, FDA approved a supplemental application to New Drug Application (NDA) for Remdesivir expanding the approved uses to include the treatment of COVID-19 in non-hospitalized adults and pediatric patients (12 years of age and older and weighing at least 40 kg), who have mild-to-moderate COVID-19, and are at high risk for progression to severe COVID-19. At the same time, FDA authorized an Emergency Use Authorization (EUA) for the emergency use of Remdesivir for the treatment of COVID-19 in pediatric patients weighing 3.5 kg to less than 40 kg or pediatric patients less than 12 years of age weighing at least 3.5 kg, who are hospitalized, or non-hospitalized and have mild-to-moderate COVID-19, and are at high risk for COVID-19 progression. Remdesivir remains active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. This review summarizes the basic information, mechanism of action and the latest clinical research progress of Remdesivir.

**【Key words】** Remdesivir; RNA-dependent RNA polymerase; corona virus disease 2019; Omicron; variants

随着新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)疫情的全球大流行,以及如奥密克戎(Omicron)等变异株的不断

出现,全球疫情防控仍持续面临高压。截至2022年3月,全球新冠肺炎确诊人数累计超过4.8亿,死亡

\*通信作者:肖典,博士研究生,副研究员,研究方向:新药研发。E-mail:be\_xiaodian@163.com

病例累计超过 600 万<sup>[1]</sup>。同时,严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)突变株具有传播速度快、毒力强和容易免疫逃逸等特点<sup>[2-5]</sup>。以 2021 年底在南非出现的奥密克戎变异株为例,其传播速度是德尔塔(Delta)变异株的 2 倍,已成为传染性最强突变株<sup>[6]</sup>。面对变异株,新冠肺炎疫苗保护率下降,抗体类药物的活性降低<sup>[7-9]</sup>。研究数据显示,2 剂阿斯利康公司 AZD1222 疫苗对德尔塔变异株的保护率为 44%,对奥密克戎变异株的保护率仅为 5%<sup>[10-11]</sup>;SARS-CoV-2 中和抗体 Bamlanivimab/Etesevimab 与 Casirivimab/Imdevimab 治疗方案均对奥密克戎变异株无效<sup>[12-14]</sup>。临床亟需对各种变异株均能保持活性的抗病毒药物。

瑞德西韦(Remdesivir,研发代号:GS-5734)是吉利德科学公司研发的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)抑制剂类抗病毒药物,于 2020 年 10 月 22 日在美国上市(商品名:Veklury®)。RNA 病毒的转录及基因组复制过程均需要由 RdRp 来主导完成<sup>[7,15]</sup>。因此,RdRp 抑制剂类药物具有广谱的抗 RNA 病毒活性。瑞德西韦对一系列 RNA 病毒家族,如丝状病毒、副粘病毒、肺炎病毒、直角皮层病毒等,亦有较强的活性<sup>[16]</sup>。同时由于 SARS-CoV-2 的 RdRp 结构高度保守,所以瑞德西韦对包括奥密克戎在内的各种变异株均有较强的抑制活性。本文就瑞德西韦的基本信息、作用机制、最新临床研究进展等信息作一概述。

## 1 基本信息

瑞德西韦具有单磷酸核苷衍生物类的结构特征,分子式为  $C_{27}H_{35}N_6O_8P$ ,相对分子质量为 602.58,其化学结构式见图 1。剂型为粉针剂,静脉滴注给药,每日给药 1 次,首次给药剂量为 200 mg,随后每次给药剂量为 100 mg。

## 2 作用机制

冠状病毒属于套式病毒目冠状病毒科的冠状病毒属,是一类具有囊膜、基因组为线性单股正链的 RNA 病毒,在自然界中广泛存在。在冠状病毒的成熟粒子中,并不存在 RNA 病毒复制所需的 RdRp,而当

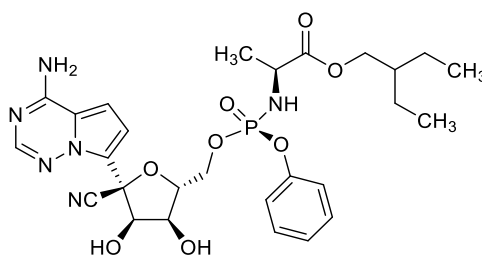


图1 瑞德西韦的化学结构式

冠状病毒进入宿主细胞后,以病毒基因组 RNA 模板进行翻译,表达出病毒 RdRp 并完成病毒 RNA 的复制。瑞德西韦是一种前体药物,本身无抗病毒活性。进入人体后,瑞德西韦被靶细胞摄入并被胞内酶系水解,磷酸胺键和磷酸酯键断裂后释放出瑞德西韦单磷酸(Remdesivir monophosphate, RMP)的结构片段。RMP 在体内发生连续的磷酸化,代谢生成瑞德西韦三磷酸(Remdesivir triphosphate, RTP; 研发代号:GS-443902)<sup>[17]</sup>。因 RTP 与腺嘌呤核苷三磷酸(adenine nucleoside triphosphate, ATP)的结构类似,被新表达的病毒 RdRp 错误识别,掺入到新合成的病毒 RNA 后阻断其复制过程,达到治疗目的<sup>[17-19]</sup>。瑞德西韦的体内转化过程见图 2<sup>[11,18]</sup>。

## 3 对各种变异株的体外活性

当前所有关注的 SARS-CoV-2 变异株均在刺突蛋白(S-蛋白)的不同位置上显示突变<sup>[13]</sup>。而刺突蛋白是疫苗诱导的抗体与抗体类药物的主要靶标。随着其突变的累积,疫苗的保护率降低,抗体类药物的活性也难以保持。序列分析显示,奥密克戎变异株具有最长的进化路线<sup>[10,20-22]</sup>,在其刺突蛋白中有超过 30 个突变位点,仅在受体结合域中的突变就有 15 个,均明显多于德尔塔变异株(图 3)<sup>[22-23]</sup>。

瑞德西韦靶向高度保守的 RdRp,在所有已知的关注变异株中,尚未发现任何可显著改变 RdRp 的重大基因变化<sup>[5,24-25]</sup>,瑞德西韦保持了对当前所有关注的 SARS-CoV-2 变异株活性。细胞活性数据显示,瑞德西韦对野生型(GHB-03021/2020)、阿尔法(Alpha)、贝塔(Beta)、伽马(Gamma)、奥密克戎变异株的半最大效应浓度( $EC_{50}$ )值分别为:0.052、0.077、0.063、0.074、0.048  $\mu M$ <sup>[5]</sup>。

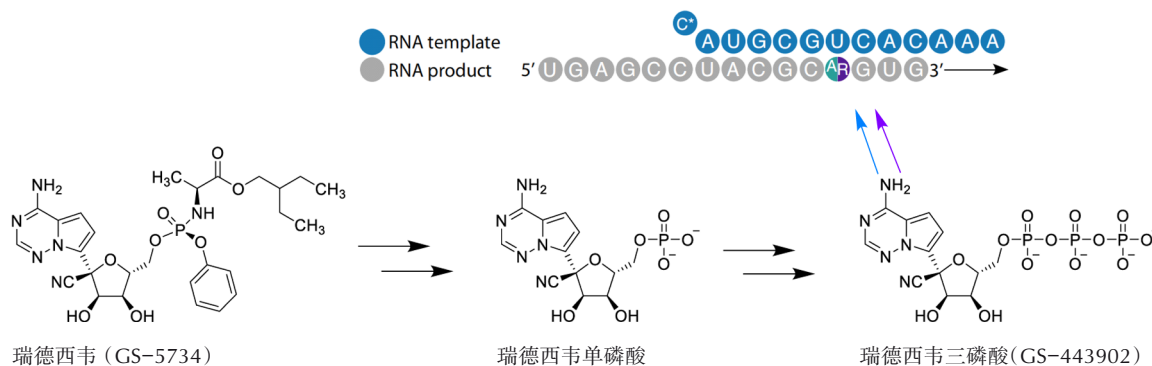


图2 瑞德西韦的体内转化过程

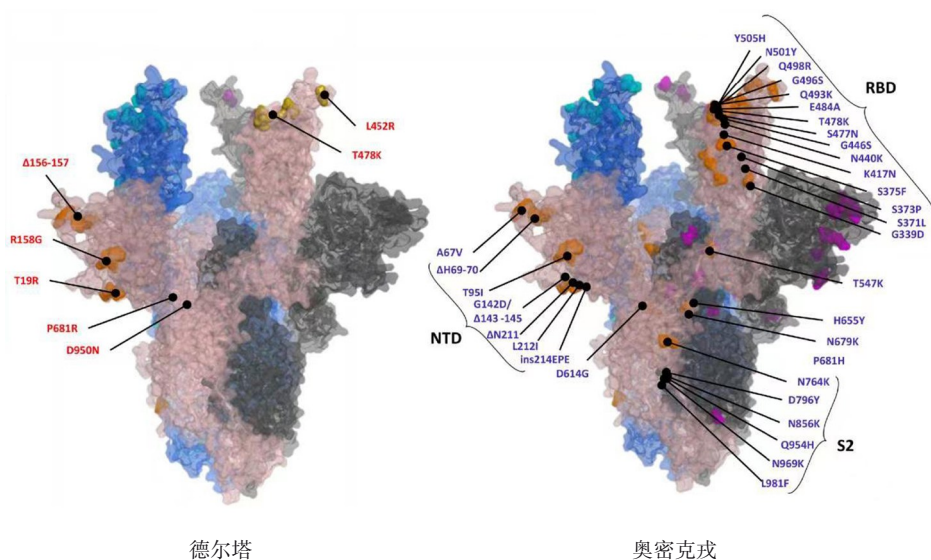


图3 奥密克戎与德尔塔变异株的变异位点差异<sup>[21]</sup>

## 4 临床研究进展

瑞德西韦作为全球关注的新冠肺炎治疗药物,在ClinicalTrials.gov网站中查询到的临床试验共有138项,其中重要的临床试验相关信息见表1。

### 4.1 对住院患者的临床研究进展

2020年4月29日,瑞德西韦的3项临床研究数据被公布<sup>[26-28]</sup>:在中国开展的Ⅲ期临床试验(NCT04257656)、美国国立卫生研究院过敏与传染病研究所发起的Ⅲ期ACTT-1试验(NCT04280705)、吉利德科学公司开展的Ⅲ期SIMPLE试验(NCT04292899)。其中,支撑瑞德西韦上市的是随机、双盲、安慰剂对照的ACTT-1试验数据。该试验对轻度、中度及重度新冠肺炎患者进行分组( $n=1062$ ),分别接受瑞德西韦或安慰剂治疗。试验结果显示,瑞德西韦组( $n=541$ )康

复时间的中位数为10 d;安慰剂组( $n=521$ )康复时间的中位数为15 d。同时,在治疗第15天,临床症状改善的评价指标方面瑞德西韦组也显著优于安慰剂组<sup>[12,28-29]</sup>。基于此,FDA于2020年10月22日,批准了瑞德西韦的上市许可<sup>[29]</sup>。

瑞德西韦虽已成功上市,但其临床试验数据仍存在争议。如由世界卫生组织(World Health Organization, WHO)组织的团结试验(solidarity trial, NCT04315948)和在中国开展的试验(NCT04257656)未能证实其实临床效果<sup>[26,30]</sup>。在团结试验方案中,对来自全球30个国家的超过11 000例患者进行了随机分组,其中2750例接受瑞德西韦治疗,以总体死亡率、通气时间及住院时间等作为主要观察终点,结果瑞德西韦组均未显著改善<sup>[30]</sup>。但有研究人员对上述试验回顾性分析后认为:WHO的团结试验设计优先考虑广泛使用,在实



施过程中采取简化程序,即便是已超负荷运转的医院也能参与,其规范性难以保证<sup>[12]</sup>。同时最新的临床试验(NCT04292730)数据提示,以鼻咽病毒载量作为评价指标或许并不可靠<sup>[31]</sup>。

#### 4.2 对非住院患者的最新临床研究进展

2021年12月22日,吉利德科学公司公布了瑞德西韦最新Ⅲ期临床试验(PINETREE试验,NCT04501952)数据<sup>[31]</sup>。该试验为随机、双盲、安慰剂对照试验。共招募了562例7 d内出现新冠肺炎症状的具有高风险因素(如年龄≥60岁、肥胖、某些基础疾病)的受试者,并随机分为两组。试验组( $n=279$ )接受瑞德西韦治疗(第1天200 mg,第2天和第3天各100 mg,静脉注射);对照组( $n=283$ )接受安慰剂治疗(静脉注射)。两组之间的人口统计学和基线临床特征差异无统计学意义。入组患者中,白人比例为80.4%,黑人比例为7.5%,美洲印第安人或阿拉斯加土著比例为6.4%,西班牙裔或拉丁裔的比例为41.8%;女性比例为47.9%;入组平均年龄为50岁,18岁以下患者占1.4%,60岁或以上患者占30.2%,平均体质指数(body mass index, BMI)为31.0;最常见的并存疾病为糖尿病(61.6%)、肥胖(55.2%)和高血压(47.7%);出现新冠肺炎症状的中位持续时间为5 d,从SARS-CoV-2筛查到确诊的中位时间为2 d。评价指标包括身体检查、不良事件报告、血液检测和病毒载量检测(鼻咽拭子),主要终点指标为与新冠肺炎相关的住院率或全因性死亡率。次要终点指标为第14天和第28天时,与新冠肺炎相关的医疗就诊率或全因性死亡率,第7天SARS-CoV-2病毒载量,与新冠肺炎相关的临床症状变化情况。试验结果显示,在为期28 d的临床试验中,试验组有2例(0.7%)、对照组有15例(5.3%)为新冠肺炎相关的住院或全因性死亡病例,与对照组相比,试验组由于新冠肺炎导致住院或全因性死亡的风险降低了87%。在新冠肺炎相关的医疗就诊率或全因性死亡率方面,试验组246例中有4例(1.6%),对照组252例中有21例(8.3%),由新冠肺炎导致的医疗就诊或全因性死亡风险降低了81%。测量第7天SARS-CoV-2病毒载量,试验组的平均值由每毫升( $6.31 \pm 1.75$ )  $\log_{10}$  copies下降至( $4.11 \pm 1.36$ )  $\log_{10}$  copies;对照组的平均值由每毫升( $6.28 \pm 1.79$ )  $\log_{10}$  copies下降至( $4.06 \pm 1.19$ )  $\log_{10}$  copies,试验组与对照组的7 d病

毒载量的时间加权平均变化值无显著性差异。试验全程无死亡病例。

在安全性方面,试验组279例患者中有118例(42.3%)、对照组283例患者中有131例(46.3%)出现不良事件。其中,试验组有34例(12.2%)、对照组有25例(8.8%)出现与试验方案相关的不良事件。试验组有5例(1.8%)、对照组有19例(6.7%)患者出现严重不良事件。两组患者中最常见的非严重不良事件是恶心、头痛和咳嗽。瑞德西韦治疗新冠肺炎的不良事件发生率总体与安慰剂组相当。

## 5 临床应用

2022年1月21日,基于PINETREE试验的临床数据,FDA扩大了瑞德西韦的批准范围,批准其用于轻中度症状高风险成人及儿科(12岁及以上且体质量至少40 kg)非住院患者<sup>[32]</sup>。同时,FDA扩大了儿科紧急使用授权(Emergency Use Authorization, EUA)范围,拓展至包括处于疾病进展高风险中的非住院儿科患者(体质量介于3.5至40 kg;或12岁以下且体质量至少3.5 kg)<sup>[33]</sup>。

2022年4月1日,美国国立卫生研究院官方网站更新了最新版《新型冠状病毒肺炎治疗指南》<sup>[12]</sup>:①对轻症患者,优先推荐使用辉瑞公司的奈玛特韦片/利托那韦片组合包装(商品名:Paxlovid)和吉利德科学公司的瑞德西韦;以上2个药物不可及的情况下,可用礼来公司的单抗Bebtelovimab或默沙东公司的Molnupiravir;②对重症患者,优先推荐使用瑞德西韦,然后是礼来公司的JAK抑制剂Baricitinib。同时规定了瑞德西韦的临床使用剂量:①对轻症患者,第1天静脉注射瑞德西韦200 mg,第2、3天静脉注射100 mg;②对重症住院的成年患者,第1天静脉注射瑞德西韦200 mg;随后每日静脉注射100 mg,连续4 d或直至出院。

## 6 小结

当前,疫情正在全球肆虐,抗疫斗争任重而道远。瑞德西韦作为第1个上市的新冠肺炎治疗药物,适用人群广泛以及对各突变株保持抑制活性。同时,瑞德西韦为小分子类药物,具有价格及产能优势,能够满

表1 瑞德西韦已完成和正在进行的主要临床试验相关信息

注册号	受试药物	试验阶段	受试者例数	试验内容	开始时间	预计完成时间	试验状态	试验结论
NCT04257656	瑞德西韦	Ⅲ期	237	评价瑞德西韦治疗重症新型冠状病毒肺炎患者的临床效果	2020年2月	2020年4月	已完成	样本量限制,无统计学意义
NCT04280705	瑞德西韦	Ⅲ期	1062	评价瑞德西韦治疗新型冠状病毒肺炎成人住院患者的安全性和有效性	2020年2月	2020年5月	已完成	康复时间,瑞德西韦组为10 d,安慰剂组15 d
NCT04292899	瑞德西韦	Ⅲ期	408	评价瑞德西韦治疗重症新型冠状病毒肺炎患者的临床治疗效果	2020年3月	2020年6月	已完成	瑞德西韦治疗5 d与10 d之间疗效无显著性差异
NCT04292730	瑞德西韦	Ⅲ期	584	静脉输注瑞德西韦与标准治疗中度新型冠状病毒肺炎患者的疗效比较	2020年3月	2020年6月	已完成	瑞德西韦治疗10 d时与标准治疗比较无显著性差异;治疗5 d疗程时有显著性差异
NCT04330690	瑞德西韦	Ⅱ期	2900	评价瑞德西韦治疗急诊科住院新型冠状病毒肺炎患者的安全性和有效性	2020年3月	2022年5月	未完成	-
NCT04315948	瑞德西韦、羟基氯喹、洛匹那韦、干扰素	Ⅲ期	11 330	评价多种药物对新型冠状病毒肺炎成人住院患者的安全性和有效性	2020年3月	2023年3月	招募受试者	总死亡率、通气时间、住院时间瑞德西韦组与对照组无显著性差异
NCT04501952	瑞德西韦	Ⅲ期	562	评价瑞德西韦治疗轻、中度高风险非住院新型冠状病毒肺炎患者的临床效果	2020年9月	2021年5月	已完成	瑞德西韦组较安慰剂组降低重症率和死亡率达87%

注:-表示无数据

足我国的战略保障需求。当然,瑞德西韦的临床应用也存在一些限制因素,如需静脉注射给药等。2022年2月11日,国家药品监督管理局按照药品特别审批程序,附条件批准口服新冠肺炎治疗药物——奈玛特韦片/利托那韦片组合包装进口注册,用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新冠肺炎患者<sup>[34]</sup>。Ⅲ期临床研究表明,奈玛特韦片/利托那韦片组合包装能将新冠肺炎患者住院率及死亡风险降低89%<sup>[35]</sup>,效果与瑞德西韦相当。同时由中国科学院上海药物研究所等单位共同研发的口服新冠肺炎治疗药物VV116也已在乌兹别克斯坦获得EUA,正在准备该项目的国际多中心Ⅱ/Ⅲ期临床研究。希望瑞

德西韦等小分子新冠肺炎治疗药物能早日为我国新冠肺炎患者带来福音。

### 【参考文献】

- [1] 新型冠状病毒肺炎疫情实时大数据报告 [EB/OL]. (2022-03-31) [2022-04-01]. [https://voice.baidu.com/act/newpneumonia/newpneumonia/?from=osari\\_aladin\\_banner#tab4](https://voice.baidu.com/act/newpneumonia/newpneumonia/?from=osari_aladin_banner#tab4).
- [2] Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England [J]. Science, 2021, 372(6538): eabg3055.
- [3] Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence [J]. Lancet, 2021, 397(10273): 452-455.
- [4] Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant [J]. BMJ, 2021, 372: n296.
- [5] Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, molnupi-

- ravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern [J]. *Antiviral Res*, 2022, 198: 105252.
- [6] Gowrisankar A, Priyanka TMC, Banerjee S. Omicron: a mysterious variant of concern [J]. *Eur Phys J Plus*, 2022, 137(1): 100.
- [7] Cohen J. Omicron sparks a vaccine strategy debate [J]. *Science*, 2021, 374(6575): 1544-1545.
- [8] Wilhelm A, Wiedera M, Grikscheit K, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies [EB/OL]. (2021-12-13) [2021-04-01]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.07.21267432v4.full.pdf>.
- [9] U.S. Department of Health and Human Services. ASPR pauses allocation of bamlanivimab and etesevimab together, etesevimab alone, and REGEN-COV [EB/OL]. (2021-12-31) [2022-04-01]. <https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/therapeutics/update-23Dec2021/Pages/default.aspx>.
- [10] Singhal T. The emergence of Omicron: challenging times are here again! [J]. *Indian J Pediatr*, 2022, 89(5): 490-496.
- [11] Kokic G, Hillen HS, Tegunov D, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 279.
- [12] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [EB/OL]. (2021-12-23) [2022-01-19]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [13] Yu X, Wei D, Xu W, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 Omicron variant to antibody neutralization elicited by booster vaccination [J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 4.
- [14] Zhang L, Li Q, Liang Z, et al. The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant Omicron [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1-5.
- [15] McCallum M, Czudnochowski N, Rosen LE, et al. Structural basis of SARS-CoV-2 Omicron immune evasion and receptor engagement [J]. *Science*, 2022, 375(6583): 864-868.
- [16] Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in Rhesus monkeys [J]. *Nature*, 2016, 531(7594): 381-385.
- [17] Posthuma CC, Te Velthuis AJW, Snijder EJ. Nidovirus RNA polymerases: complex enzymes handling exceptional RNA genomes [J]. *Virus Res*, 2017, 234: 58-73.
- [18] Jiang Y, Yin W, Xu HE. RNA-dependent RNA polymerase: structure, mechanism, and drug discovery for COVID-19 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 538: 47-53.
- [19] Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, et al. A Structural view of SARS-CoV-2 RNA replication machinery: RNA synthesis, proofreading and final capping [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1267.
- [20] Yang Q, Syed AAS, Fahira A, et al. Structural analysis of the SARS-CoV-2 Omicron variant proteins [J]. *Research (Wash D C)*, 2021, 2021: 9769586.
- [21] Shah M, Woo HG. Omicron: a heavily mutated SARS-CoV-2 variant exhibits stronger binding to ACE2 and potentially escapes approved COVID-19 therapeutic antibodies [J]. *Immunol Front*, 2022, 12: 830527.
- [22] Lupala CS, Ye Y, Chen H, et al. Mutations on RBD of SARS-CoV-2 Omicron variant result in stronger binding to human ACE2 receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 590: 34-41.
- [23] Majumdar S, Sarkar R. Mutational and phylogenetic analyses of the two lineages of the Omicron variant [J]. *J Med Virol*, 2021, 94(5): 1777-1779.
- [24] Khateeb J, Li Y, Zhang H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 244.
- [25] Kumar S, Chande A, Sharma A. Current status of therapeutic monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 [J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(9): e1009885.
- [26] Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1569-1579.
- [27] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19): 1813-1826.
- [28] Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19 [J]. *JAMA*, 2020, 324(11): 1048-1057.
- [29] Food and Drug Administration. Frequently asked questions for Veklury (remdesivir) [EB/OL]. (2022-01-21) [2022-04-01]. <https://www.fda.gov/media/137574/download>.
- [30] WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO solidarity trial results [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(6): 497-511.
- [31] Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(4): 305-315.
- [32] Food and Drug Administration. FDA takes actions to expand use of treatment for outpatients with mild-to-moderate COVID-19 [EB/OL]. (2022-01-21) [2022-04-01]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-actions-expand-use-treatment-outpatients-mild-moderate-covid-19>.
- [33] Food and Drug Administration. Remdesivir EUA letter of authorization [EB/OL]. (2021-12-31) [2022-04-01]. <https://www.fda.gov/media/137564/download>.
- [34] 王欢, 张铨. 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, 20(2): 13-17.
- [35] ClinicalTrials.gov. 12 studies found for: PF-07321332 [EB/OL]. (2022-02-12) [2022-02-12]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=PF-07321332&cntry=&state=&city=&dist=>

收稿日期: 2022-04-04      本文编辑: 任洁