

我国新冠特效药有了时间表

新冠病毒变异次数增多、变异株多国家流行，新冠肺炎疫情走势目前难以预估。在新冠疫苗取得有效防控局面的同时，对新冠病毒有效药物的需求变得越来越迫切。

我国新冠病毒有效药研发到了哪一步？有哪些候选“种子药”？日前，记者就新冠病毒有效药的研发进展等问题联系采访了相关单位。

1 应急研发二十余月，多款药物正用于救治

“我们身体里产生了很多的抗体，但不是所有抗体都具备抗病毒的功。我们的研究目标就是要挑出最强、最好的抗病毒抗体，作为抗体药物救治病人。”清华大学医学院教授、全球健康与传染病研究中心主任张林琦告诉记者，团队从恢复期患者血液分离得到的几百个抗体中，筛选到2株活性高、互补性超强的抗体。在国内外开展的临床试验中，该抗体药物展示了降低重症和死亡率78%的优异效果，并在深圳、广州、南京、扬州、莆田、厦门、郑州、黑河等地疫情中对700多例感染者开展了临床救治工作。

据介绍，我国新冠病毒药物研发任务早在2020年1月21日由科技部部署应急研发专项布局开展。2020年2月16日设立由科技部、卫生健康委、工信部、发改委、药监局、中医药局等部门组成的科研攻关组药物研发专班，组织全国优势专家团队，围绕临床救治需求，全力推进有效药物和治疗技术研发工作。

相关负责人介绍，临床救治与药物板块科研攻关应急项目已立项53项，涉及国拨经费约3.15亿元。

目前，多种由我国研发团队自主研发的新冠肺炎有效药物已经用于临床救治中。例如上面提到的筛选出两种有效中和抗体药物BR11-196和BR11-198已参与我国700余例患者的救治当中。

在北京，一种新的中和抗体也被批准为同情用药在北京地坛医院使用。该药是由北京大学谢晓亮团队与丹序生物联合开发的中和抗体DXP604，由于有高达85%的重合位点，它使得人体细胞对于新冠病毒“拒不开门”。

在国际上，我国的新冠肺炎有效药物也在抗疫一线发挥着重要作用。资料显示，开拓药业在研的新一代雄激素受体拮抗剂“普克鲁胺”已经获得巴拉圭的紧急使用授权，其前期在巴西开展的三项临床试验初步表明，普克鲁胺能够将重症患者的死亡风险降低78%。

2 多路同时推进，不同环节“拦阻”病毒

新冠病毒是一种全新的病毒，哪种药物能够打其“七寸”？哪种“拦阻”策略能够奏效？目前还没有定论。

为此，在新冠病毒药物研发过程中，我国部署了3条技术路线。相关负责人介绍，目前新冠病毒有效药的研发主要围绕阻断病毒进入细胞、抑制病毒复制、调节人体免疫系统3条技术路线开展，我国在这些技术路线上均有部署。

3条技术路线各有特点，采取不同的策略在新冠病毒感染人体的不同生理环节上实施“拦阻”。以抑制病毒复制为例，通过做一个“劣质”核苷酸去“欺骗”病毒，让它在自身复制时使用这个“劣质”材料，直接阻断复制或让病毒“自身建设”成为“烂尾工程”，就能成功阻止病毒复制。

这种小分子药物的策略使用在近50%的抗病毒药物中。

此外，甄选优质的中和抗体也是一种普遍采用的策略。研究者通过单细胞技术，在康复者中逐一考察，找到“最佳战士”，制服新冠病毒。多找几种中和抗体，配合“鸡尾酒疗法”，将对新冠病毒的变异株等产生更好的治疗效果。

3 哪种药进展最快？

那么，究竟哪种药物的研发进展最快呢？新冠特效药目前有没有具体“时间表”呢？

相关资料显示，抗体药物方面，目前进展最快的是前面提到的清华大学、深圳市第三人民医院和腾盛华创联合研发的中和抗体联合疗法。

据介绍，由美国国立卫生研究院(NIH)主导该药的Ⅲ期临床试验正在美国、巴西、菲律宾等7个国家展开，研究结果乐观，BR11-196和BR11-198的联合治疗可降低78%的住院和死亡率，最有可能率先在美国等发达国家获得紧急使用授权。

在我国，研发团队已于10月9日向国家药监局滚动提交附条件上市申报材料，有望12月底前获得批准(附条件)上市。

新冠特效药或再出“黑马”能防变异株

0.6克抗体一针，一针管一个月！

在北京地坛医院，新冠感染者接受了我国自主研发的名为DXP-604的“同情用药”。使用后患者体内病毒载量大幅下降，憋喘、味嗅觉减退等症状明显好转，部分病人已康复出院。

一线临床表现使DXP-604有望成为新冠特效药的“黑马”，更独特的是，在其他候选药大多使用“一对抗体”预防新冠病毒逃逸时，DXP-604实现了“单个抗体”就能防范变异株。

该药由北京大学谢晓亮团队与丹序生物联合开发。11月16日，记者就此独家采访了研发团队带头人——北京大学李兆基讲席教授谢晓亮。他表示，单个抗体取代“抗体对”的特点使它的生产成本将是其他候选药的三分之一以下，目前丹序已与国药集团中国生物达成合作开发意向。

新冠特效药，长啥样？

DXP-604是一种中和抗体药物，它的原型是人体里本来就有的中和抗体。在与新冠病毒过招后，患者本人的免疫机制会择优选出“会打仗”的中和抗体。

作为单细胞基因组学的开拓者，谢晓亮的实验室有着领先国际的技术优势。在全球竞速研发中，抗体药研发就像沙石淘金，翻得石头越多越可能捕获最强抗体。

北大团队在短短几个月内实现了对8000余个候选抗体的筛选。数据显示，基于超几倍筛选，北大团队筛选出多个特效候选药，DXP-604就是其中的佼佼者。

这也是为什么该药用于治疗时仅需0.6克，而且还能更少。“我们正在做爬坡实验，很有可能0.3克就够。”谢晓亮说。

病毒逃逸，怎么防？

新冠疫情反复、复杂对新冠特效药提出了应对变异的更高要求。抗体配对是一种常用策略，两个抗体与病毒的结合位点不同，当一个抗体失效时，另一个还可以抑制病毒，例如，再生元和礼来都采用了抗体对，但都有一个抗体被德尔塔株逃逸了。

“我们有一个候选药DXP-593就被德尔塔株逃逸了。”谢晓亮说，它的药效很高，反而给病毒施加了巨大的进化压力，新冠病毒的氨基酸序列发生变化，抗体失效。

逃逸代价惨痛。谢晓亮没有讳言：近一亿元的研发经费打了水漂。

怎么办？谢晓亮团队原本打算将DXP-593与DXP-604合用，但一种全新的研究方法却带来了意外惊喜，单用DXP-604就能防住变异株。

“我们最新发展了一种高通量酵母显示技术，把新冠病毒蛋白(S蛋白)受体结合域的突变点的所有4000多种可能逐一与中和抗体做了测试。”谢晓亮说，新技术能清晰显示在不同抗体药物中，新冠病毒逃逸的可能性。

真实世界中出现的“逃逸”一一被验证，例如，上述两家跨国药企“折戟”的候选药在测试结果中也显示会在德尔塔变异位点处发生逃逸。

DXP-604的测试结果令人意想不到，它给了新冠病毒一个“两难”困局：要么不变异，被DXP-604中和，要么变异“出圈”，但会变化多到很难再结合到人体细胞上。让新冠病毒落入“不变等死、变是找死”的境地是DXP-604的“杀手锏”。

为了验证结果，团队还与第三方团队合作利用假病毒平台，做了真正的突变逃逸“对战”，结果一致。

Super抗体上市计划如何？

“它就是我们要找的Super抗体。”回头看一路走来的曲折，谢晓亮总结，抗体特效药并不是全方位的越“强势”越好，太强势会让病毒变异重生，DXP-604在竞争位点上做到恰到好处，最终是“打着太极”让病毒走投无路而死。

“我们拥有了一个全谱的、能够抵抗所有RBD区单点突变的抗体，足以中和所有现存的变异株，并最大程度上不会被未来的变异株所逃逸。”谢晓亮说。

关于DXP-604的临床试验和上市时间表，谢晓亮介绍，正在开展国内Ⅱ期临床试验，已与国药集团中国生物接洽，推进海外Ⅱ/Ⅲ期临床试验。北京市已批准DXP-604作为“同情用药”在北京地坛医院临床救治，目前临床试验和“同情用药”的药物均由药明生物生产。谢晓亮表示，希望我国自主研发的新冠特效药早日面世。

(科技日报)