

口服小分子抗新型冠状病毒药物的研究进展

王立¹, 张丽荣², 彭军², 凌云^{2*}

1. 河北燕达医院 呼吸与危重症医学科, 河北 廊坊 065201

2. 河北燕达医院 药学部, 河北 廊坊 065201

摘要: 新型冠状病毒肺炎是由严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 引起的急性呼吸道传染病, 是近百年来人类遭遇的影响范围最广的全球性大流行疾病。抗病毒药物是治疗新型冠状病毒感染的首选。口服小分子抗新型冠状病毒药物使用方便, 且适用于轻中症患者。目前小分子抗新型冠状病毒药物有血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 抑制剂、膜融合抑制剂、RNA 聚合酶抑制剂和 3CL 蛋白酶抑制剂。归纳了口服小分子抗新型冠状病毒药物的研究进展, 为口服小分子抗新型冠状病毒药物的研发提供思路。

关键词: 抗新型冠状病毒药物; 口服小分子; ACE2 抑制剂; 膜融合抑制剂; RNA 聚合酶抑制剂; 3CL 蛋白酶抑制剂

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)01-0224-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.039

Research progress on orally small molecule antiviral drugs against SARS-CoV-2

WANG Li¹, ZHANG Li-rong², PENG Jun², LING Yun²

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hebei Yanda Hospital, Langfang 065201, China

2. Department of Pharmacy, Hebei Yanda Hospital, Langfang 065201, China

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), which emerged in December 2019, is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection, which is the most widespread global pandemic in the past century. Antiviral drugs are the first choice for treatment of SARS-CoV-2 infection. Orally small molecule antiviral drugs against SARS-CoV-2 are convenient to use and suitable for patients with mild and moderate cases. At present, orally small molecule antiviral drugs against SARS-CoV-2 include ACE2 inhibitor, membrane fusion inhibitor, RNA polymerase inhibitor and 3CL protease inhibitor. This article focuses on research progress on orally small molecule antiviral drugs against SARS-CoV-2 to provide ideas for its drug development.

Key words: antiviral drugs against SARS-CoV-2; orally small molecule; ACE2 inhibitor; membrane fusion inhibitor; RNA polymerase inhibitor; 3CL protease inhibitor

2019 年开始出现的不明原因的肺炎患者, 经证实是由一种新型冠状病毒感染引起的以肺部病变为主的急性呼吸道传染病, 严重者可引起死亡^[1]。世界卫生组织将这种新型冠状病毒肺炎命名为新型冠状病毒肺炎 (COVID-19), 将引起 COVID-19 疫情的新型冠状病毒命名为严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)^[2]。COVID-19 是近百年来人类遭遇的影响范围最广的全球性大流行疾病^[3]。疫苗是预防 COVID-19 最有效的手段^[4], 但抗病毒药物是治疗新型冠状病毒感染的首选, 只有

彻底清除新型冠状病毒, 才能治愈新冠肺炎。血清中和抗体是新冠病毒单克隆抗体, 可以直接中和病毒, 属于蛋白质大分子, 相对分子质量都在 15 万以上, 在胃肠道容易分解, 不能口服, 需要静脉滴注, 主要用于住院的重症患者; 小分子抗病毒药的相对分子质量都在 1 000 以下, 大多数在 500 以下, 都是小分子的有机化合物, 性质稳定, 胃肠道内不分解, 可以口服^[5]。相对于需注射的血清中和抗体药物, 口服小分子抗新型冠状病毒药物使用方便, 且适用于轻中症患者, 可以为广大的门诊患者服务。

收稿日期: 2022-11-18

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20200034)

作者简介: 王立 (1979—), 男, 北京人, 主任医师, 博士, 研究方向为呼吸危重症、肺癌。E-mail: wangli_any@163.com

*通信作者: 凌云, 男, 副主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: beijinglingyun@aliyun.com

目前已有 10 余款国产小分子抗新型冠状病毒口服药在紧急研发中,市场规模一度被认为将达到上千亿人民币。

SARS-CoV-2 感染人体全过程可分为吸附、侵入易感细胞、脱壳、合成核酸和蛋白质和装配成病毒颗粒,从宿主细胞释放成病毒,所以干扰病毒入侵途径和复制过程都可以成为抗病毒药物的作用方向^[6]。抗 SARS-CoV-2 药物靶点主要有两大类,第一类是病毒入侵途径,阻断病毒包膜表面的刺突蛋白与呼吸道黏膜上皮细胞的血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 结合,以刺突蛋白为靶点,以 ACE2 抑制剂和膜融合抑制剂为主;另一类是病毒复制阶段,通过酶抑制剂阻断 SARS-CoV-2 的复制,以 RNA 聚合酶和 3CL 蛋白酶为靶点,以 RNA 聚合酶抑制剂和 3CL 蛋白酶抑制剂为主。

目前小分子抗新型冠状病毒药物有 ACE2 抑制剂、膜融合抑制剂、RNA 聚合酶抑制剂和 3CL 蛋白酶抑制剂^[6]。本文归纳了口服小分子抗新型冠状病毒药物的研究进展,为口服小分子抗新型冠状病毒药物的研发提供思路。

1 ACE2 抑制剂

SARS-CoV-2 进入人体呼吸道后,刺突蛋白与细胞膜表面的 ACE2 结合后启动感染^[7],病毒包膜和细胞膜融合,病毒入侵到宿主细胞内,病毒基因组释放到宿主细胞的细胞质中,在细胞质中进行复制^[8]。所以 ACE2 抑制剂可以阻断病毒进入宿主细胞,起到抗病毒作用^[9]。属于这一类的药物有氯喹、羟氯喹和普克鲁胺。

疫情早期,传统的抗疟疾药氯喹和羟氯喹治疗 COVID-19 首先在患者中使用,2020 年 3 月美国食品药品监督管理局 (FDA) 对该药物发布应急使用。我国在第一版新冠肺炎治疗指南中,将氯喹作为首选抗病毒药。在体外新型冠状病毒感染的实验中,氯喹和羟氯喹显示出一定抗病毒活性,其机制为减少 ACE2 末端糖基化、阻止病毒与细胞结合,是典型的 ACE2 抑制剂^[10]。后来发现氯喹和羟氯喹的疗效不明显,且不良反应较大,世界卫生组织随后暂停了其治疗 COVID-19 的治疗^[11]。

普克鲁胺是由开拓药业研发的雄激素受体拮抗剂^[12],主要用于治疗前列腺癌。COVID-19 疫情爆发后,发现男性患者重症率和死亡率均高于女性,但同时在感染 SARS-CoV-2 的前列腺癌患者中,接受普克鲁胺治疗患者的重症率普遍较低,推测其

有抗 SARS-CoV-2 的作用。后来发现普克鲁胺可以抑制病毒的 ACE2 和跨膜丝氨酸蛋白酶 2,阻止新型冠状病毒入侵宿主细胞。普克鲁胺治疗轻中症非住院新型冠状病毒患者 III 期全球多中心临床试验结果表明,普克鲁胺可有效降低 COVID-19 患者的住院率和死亡率,特别是对于服药超过 7 d 的全部患者,以及伴有高风险因素的中高龄 COVID-19 患者达到 100% 保护率,具有显著的疗效^[13]。目前普克鲁胺正在积极申请上市。

2 膜融合抑制剂

阿比多尔是一种非核苷抗病毒药,是 1993 年上市的抗流感药物,主要用于甲型、乙型流感,另外阿比多尔对 SARS-CoV-2、SARS-CoV 和中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 均有抑制作用,具有广谱抗病毒活性。阿比多尔可以有效地抑制刺突蛋白的三聚化,从而阻断病毒对细胞的黏附和进入,抑制病毒包膜与细胞膜的融合,从而阻止病毒入侵宿主细胞内^[14]。1 项对广州市第八人民医院 COVID-19 患者的回顾性分析显示,确诊患者分为阿比多尔组和未使用任何抗病毒药物的常规治疗组,口服盐酸阿比多尔片 100 mg,3 次/d,疗程 7 d,结果阿比多尔组与常规治疗组相比,咽拭子新冠病毒的转阴率、临床症状改善率和肺部感染影像学改善率无明显差别,口服阿比多尔胶囊未能促进 COVID-19 患者核酸转阴或改善症状^[15]。阿比多尔治疗 COVID-19 患者的疗效与安慰剂相当^[16],因此 FDA 停止推荐其用于治疗 COVID-19。

3 RNA 聚合酶抑制剂

RNA 依赖的 RNA 聚合酶抑制剂都是核苷类似物,是抗病毒药物中的一大类药物,种类繁多^[17]。在病毒复制过程中充当 RNA 聚合酶的底物,起到竞争性抑制作用,使病毒不能合成 RNA。新型冠状病毒、流感病毒、艾滋病病毒、丙肝病毒和埃博拉病毒都是 RNA 病毒,复制时都需要 RNA 聚合酶^[1],它们的 RNA 聚合酶抑制剂对 SARS-CoV-2 同样有抑制作用,所以一些抗新型冠状病毒药物是老药新用,属于这一类的有抗埃博拉病毒药瑞德西韦和抗丙肝病毒药阿兹夫定,老药新用可以省去安全性评价和临床前研究,上市速度可以大大加快。

目前原研开发上市的抗 SARS-CoV-2 药物有默沙东公司的莫诺拉韦 (莫努匹韦)^[18],还有更多的 RNA 聚合酶抑制剂在开发中,如君实生物的 VV116^[19]、Atea 制药的 AT-527 和歌礼制药的 ASC10

等。由于 RNA 聚合酶抑制剂会影响人体细胞 DNA 和 mRNA 的复制,有一定的细胞毒性和生殖毒性,所以此类抗病毒药应避免长时间服用,其安全性应受到人们的重视。

瑞德西韦是由吉利德公司 2016 年为治疗埃博拉病毒研制的一种新型广谱抗病毒药,是核苷类似物。2020 年发现其对 SARS-CoV-2 有明显的抑制作用。虽然 SARS-CoV-2 的核苷酸外切酶,可以将掺入病毒 RNA 的核苷类似物切出,但瑞德西韦仍对该酶产生抑制作用^[20]。临床研究结果显示,注射用瑞德西韦可以明显缩短患者症状恢复时间,改善重症患者的症状^[21]。2020 年 10 月瑞德西韦获美国 FDA 批准上市,是全球第一个上市的小分子抗 SARS-CoV-2 药物。由于瑞德西韦自身化学结构的限制,不能用于口服,只能通过静脉滴注,从而限制了其大范围使用^[22]。

阿兹夫定是我国开发的小分子口服抗新型冠状病毒药物。阿兹夫定在 2002 年由罗氏制药开发,用于治疗丙型肝炎,后来发现有抗艾滋病作用,阿兹夫定与齐多夫定、拉米夫定一样,都是传统的抗艾滋病病毒药。2020 年发现有抑制 SARS-CoV-2 的作用^[23],临床试验表明 *po* 阿兹夫定片 (5 mg) 7 d, 1 次/d, 可以显著缩短中度的 COVID-19 患者症状改善时间,提高症状改善的患者比例;从安全性来看,阿兹夫定与安慰剂相当。

莫诺拉韦是默沙东公司开发的新一代 RNA 聚合酶抑制剂,是一种高效的小分子口服抗新型冠状病毒药,于 2021 年 11 月首先在英国上市,12 月在美国上市^[24],目前国药控股与默沙东公司就莫诺拉韦签署进口经销协议,莫诺拉韦有望进入中国市场。1 项研究以 775 名轻中度 COVID-19 的成年人为对象,其中包括风险更高的肥胖、糖尿病或心脏病等基础疾病的患者。核酸检测阳性开始 *po* 莫诺拉韦 (400 mg) 5 d, 2 次/d, 治疗组的住院率为 7.3%, 对照组住院率为 14.1%, 莫诺拉韦降低一半的住院率;治疗组没有死亡,对照组有 8 例死亡;在安全性方面,莫诺拉韦与安慰剂相当^[25]。

4 3CL 蛋白酶抑制剂

3CL 蛋白酶是 SARS-CoV-2 复制所必需的酶, SARS-CoV-2 的单股正链 RNA 可直接被人体细胞的核糖体识别并翻译出多聚蛋白,3CL 蛋白酶将多聚蛋白切割为功能蛋白如 RNA 聚合酶和结构蛋白如刺突蛋白^[26],通过抑制该酶的活性,可有效干扰

病毒的复制和增殖^[27]。3CL 蛋白酶在新型冠状病毒中高度保守,与刺突蛋白相比,不容易发生突变;其活性中心的氨基酸为 SARS-CoV-2 特有,与人类蛋白酶的同源性低,对人体没有细胞毒性和生殖毒性,可以大大提高此类药的安全性,临床安全性要高于 RNA 聚合酶抑制剂。

目前 3CL 蛋白酶抑制剂为开发口服抗新型冠状病毒的重要靶点,全球上市的有帕罗韦德和日本盐野义制药的恩赛特韦^[28],全球开发的品种有歌礼制药的 ASC11、众生睿创的 RAY003、先声药业的 SIM0417 和前沿药业的 FB2001 等 10 余个品种,许多已进入 II/III 期临床试验。

帕罗韦德为辉瑞新开发的口服小分子抗新型冠状病毒药,是一种很强的 3CL 蛋白酶抑制剂^[29]。2002 年底 SARS 疫情爆发,辉瑞在 2003 年研发出一款针对 SARS 的特效药 PF-00835231,但当研究人员正准备进行临床试验时, SARS 疫情得到了控制,开发计划就此搁置。2020 年新型冠状病毒疫情爆发,辉瑞启动了口服药的研发工作。研究人员发现, PF-00835231 与 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 有相同的结合位点,后来证实就是 3CL 蛋白酶,这意味着它对新型冠状病毒同样有效,但必须静脉注射,辉瑞决定将 PF-00835231 的结构改造成口服药 PF-07321332,后被命名为奈玛特韦^[30]。

帕罗韦德 (奈玛特韦片/利托那韦片) 是两种药的组合套装,其中奈玛特韦抑制新型冠状病毒的 3CL 蛋白酶,另一种药利托那韦可以抑制人体的细胞色素 450 3A4 (CYP3A4) 酶,防止奈玛特韦被人体代谢,可以长时间维持奈玛特韦的血药浓度。帕罗韦德用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻中度 COVID-19 患者。纳入 2 246 例没有接种过新型冠状病毒疫苗并在 5 d 内有 COVID-19 症状的成人患者,或有接种史但有重症高危因素者^[31], 治疗方法为 2 片奈玛特韦 (150 mg) 和 1 片利托那韦 (100 mg), 2 次/d, 连续 5 d。4 周内治疗组有 0.7% 患者住院,无患者死亡;安慰剂组有 6.5% 的患者住院,其中 9 人死亡。治疗组与安慰剂组相比,发病 3 d 内的高危患者住院率和病死率降低了 89%;对发病 5 d 内的患者,住院率和病死率降低了 88%。临床试验表明帕罗韦德可减少住院率率和病死率,节省了住院成本和死亡成本。

由于 SARS-CoV-2 的变异主要发生在刺突蛋白上,但帕罗韦德作用位点是 3CL 蛋白酶,对所有的

变异株均有效。2021年12月FDA批准帕罗韦德在美国上市,全球的许多国家使用了帕罗韦德,2022年2月国家药品监督管理局批准帕罗韦德在我国上市,2022年3月国家卫健委出台了COVID-19诊疗方案第九版,将帕罗韦德纳入指南^[1]。目前该药品已经运送到各地的抗疫一线,供患者使用,并已纳入医保支付^[32]。

5 结语

疫情以来,新型冠状病毒从原始株已发生了5次变异,其传播力和致病性发生了很大的变化^[33]。目前的奥密克戎变异株传染性变强,毒力变弱,绝大多数是无症状的感染者和轻型病例^[34]。口服小分子抗新型冠状病毒药物不仅可以治疗轻中症患者,并防止其发展为重症;同时还有服用方便、患者依从性高的特点,可以为广大的门诊患者服务,将是抗击COVID-19疫情的重要力量。

ACE2抑制剂和膜融合抑制剂都是阻断病毒的入侵途径,从药物上市速度来看,研发此类药物比较困难;目前上市的小分子抗新型冠状病毒药物都是抑制病毒的复制过程,因此RNA聚合酶和3CL蛋白酶为小分子抗新型冠状病毒药的重要靶点,这2种酶抑制剂将是抗新型冠状病毒药物研发的重点。目前全球在研发小分子抗新型冠状病毒药有数十种,几乎全都集中在RNA聚合酶抑制剂和3CL蛋白酶抑制剂上,显示出从抑制病毒的复制过程在研发小分子抗新型冠状病毒药物上的巨大优势。随着口服小分子抗新型冠状病毒药物的开发和上市,加上新型冠状病毒疫苗的全面接种和积极防控,人类社会终有一天会战胜COVID-19疫情。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版) [EB/OL]. (2022-03-14)[2022-10-01]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downloadFiles/ef09aa4070244620b010951b088b8a27.pdf>
- [2] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 265-269.
- [3] Burke F, Fang J X. Super Virus: SARS-CoV-2 caused the COVID-19 global pandemic [J]. *Bio Evid*, 2020, 10(1): 1-2
- [4] Ren S Y, Wang W B, Gao R D, et al. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(1): 1-11
- [5] 卞金磊, 张立翱, 徐熙, 等. 治疗新冠肺炎口服小分子药物研究进展 [J]. *中国医药导刊*, 2022, 24(1): 16-26.
- [6] 刘昌孝, 伊秀林, 王玉丽. 认识新冠病毒(SARS-CoV-2), 探讨抗病毒药物研发策略 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3): 361-371.
- [7] Ren L L, Wang Y M, Wu Z Q, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(9): 1015-1024.
- [8] 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, 579(7798): 270-273.
- [9] 邓卫宁, 王利娜, 崔艳丽. 抗新型冠状病毒肺炎药物靶点的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(3): 401-404.
- [10] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 269-271.
- [11] Mehra M R, Ruschitzka F, Patel A N. Retraction-hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis [J]. *Lancet*, 2020, 395(10240): 1820.
- [12] McCoy J, Goren A, Cadegiani F A, et al. Proxalutamide reduces the rate of hospitalization for COVID-19 male patients: A randomized double-blinded placebo-controlled trial [J]. *Front Med*, 2021, 22(8): 668-698
- [13] Cadegiani F A, Zimmerman R A, Fonseca D N, et al. Final results of a randomized, placebo-controlled, two-arm, parallel clinical trial of proxalutamide for hospitalized COVID-19 patients: A multiregional, joint analysis of the Proxa-Rescue AndroCoV Trial [J]. *Cureus J Med Sci*, 2021, 13(12): e20691-e20695.
- [14] Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(2): 105998.
- [15] 温春燕, 谢志伟, 李粤平, 等. 洛匹那韦/利托那韦及阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的疗效和安全性观察 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(8): 605-609.
- [16] Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus arbidol for clinical recovery rate in moderate and severe adult COVID-19 patients: A prospective, multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 683296.
- [17] Malone B, Urakova N, Snijder E J, et al. Structures and functions of coronavirus replications-transcription complexes and their relevance for SARS-CoV drug design

- [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 21-39.
- [18] Pourkarim F, Samira P A, Haleh R. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment [J]. *Pharmacol Res Perspec*, 2022, 10(1): e00909.
- [19] Shen Y Z, Ai J W, Lin N, *et al.* An open, prospective cohort study of VV116 in Chinese participants infected with SARS-CoV-2 omicron variants [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022 11(1): 1518-1523.
- [20] Christensen P A, Olsen R J, Long S W, *et al.* Signals of significantly increased vaccine breakthrough, decreased hospitalization rates, and less severe disease in patients with Coronavirus Disease 2019 caused by the Omicron Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Houston, Texas [J]. *Am J Pathol*, 2022, 192(4): 642-652.
- [21] Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, *et al.* Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 omicron and other variants of concern [J]. *Antiviral Res*, 2022, 198: 105252.
- [22] Wang Y, Zhang D, Du G, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1569-1578.
- [23] Zhang J L, Li Y H, Wang L L, *et al.* Azvudine is a thymus-homing anti-SARS-CoV-2 drug effective in treating COVID-19 patients [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021. 6(1): 414.
- [24] Painter W P, Holman W, Bush J A, *et al.* Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(5): e02428-20
- [25] Kinga C, Paulina C, Olga T, *et al.* Molnupiravir outpatient treatment for adults with COVID-19 in a real- world setting—A single center experience [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6464-6465.
- [26] Wrapp D, Wang N, Corbett K S, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [27] Owen D R, Allerton C M N, Anderson A S, *et al.* An oral SARS-CoV-2 M (pro) inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19 [J]. *Science*, 2021, 374(6575): 1586-1593.
- [28] Sasaki M, Tabata K, Kishimoto M, *et al.* S-217622, a SARS-CoV-2 main protease inhibitor, decreases viral load and ameliorates COVID-19 severity in hamsters [J]. *Sci Transl Med*, 2022: eabq4064.
- [29] Larkin H D. Paxlovid drug interaction screening checklist updated [J]. *JAMA*, 2022, 328(13): 1290.
- [30] Zhao Y, Fang C, Zhang Q, *et al.* Crystal structures of SARS-CoV main protease in complex with protease inhibitors PF-07321332 [J]. *Protein Cell*, 2021, 22: 1-5
- [31] Kuehn B M. Rehospitalization, emergency visits after paxlovid treatment are rare [J]. *JAMA*, 2022, 328(4): 323.
- [32] 辉瑞新冠口服药在浙江投入使用, 一盒 2300 元纳入医保 [N/OL]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1728452646732962180&wfr=spider&for=pc>. [2022-03-27 19:34]
- [33] Qu P, Faraone J N, Evans J P, *et al.* Differential evasion of Delta and Omicron immunity and enhanced fusogenicity of SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 subvariants [J]. *bioRxiv*, 2022: doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.16.492158>
- [34] Eminentra. WHO: most Omicron cases are "mild" or asymptomatic, and existing vaccines need to provide protection [EB/OL]. (2021-12-03) [2022-01-11]. <https://eminentra.co.uk/who-most-omicron-cases-are-mild-or-asymptomatic-and-existing-vaccines-need-to-provide-protection/842582>.

[责任编辑 解学星]