



氯喹：一种常被发现新功效的抗疟疾老药

体外实验显示对新冠病毒有良好抑制作用

本报记者 张盖伦

2月15日，科技部生物中心主任张新民在新闻发布会上提到了一种药物——磷酸氯喹。其表示，体外实验显示磷酸氯喹对新冠病毒有良好抑制作用。“目前正在北京、广东等十多家医院开展临床研究，累计入组患者超过100例。近期，湖南省也将启动磷酸氯喹的多中心临床试验，临床结果初步显示，磷酸氯喹对新冠肺炎有一定的诊疗效果。”

正如张新民所说，磷酸氯喹是一种上市多年的抗疟疾药物。要追溯它的历史，可以从奎宁说起。

1820年，法国著名药学家Pelletier和Caventou成功从金鸡纳树皮中提炼出历史上最早的抗疟疾药物——奎宁，使得奎宁成为治疗发热性疾病的首选药物。

上世纪30年代，德国科学家合成发明了与天然奎宁化学结构相近的人工合成抗疟疾药氯喹。它相比奎宁更加安全有效，因此广泛用于治疗和预防疟疾。

由于没有对药物使用剂量的安全范围进行试验和摸索，氯喹的使用剂量过大，是治疗疟疾所需的数十倍，随之而来的是严重的药物不良反应——部分病人出现眼底疾患，甚至失明。

1944年科学家在氯喹的基础上研究出一种新型抗疟疾药——羟氯喹，治疗作用与氯喹相近，但毒副作用显著减少。它跟氯喹的区别在于用羟乙基替代了氯喹中的一个乙基，正是因为这一小小的不同，使羟氯喹在人体胃肠道吸收更快，体内分布更广。

后来，一部分恶性疟疾原虫对氯喹产生了耐药性。上世纪60年代，抗氯喹恶性疟疾在东南亚严

重扩散。1964年，越南政府向中国请求帮助。于是，就有了现在国人已经熟知的“523任务”，有了后来屠呦呦发现抗疟疾药物青蒿素。

当然，老药也可以新用。氯喹还可用于治疗风湿性关节炎、肺吸虫病结缔组织病等，另可用于治疗光敏性疾患。也有研究证实氯喹在艾滋病、肿瘤方面有一定治疗效果。

那么，氯喹是怎么发挥抗病毒作用的呢？

研究表明，有如下几种机制：

1.由于氯喹可以改变内吞体的PH值，对通过内吞体途径侵入细胞的病毒感染具有显著的抑制作用，如博尔纳病毒、禽白病毒、寨卡病毒等。

2.氯喹可以通过抑制病毒基因表达影响病毒复制。体内外试验表明，氯喹能改变HIV病毒

gp120包膜的糖基化模式，抑制CD4+T细胞内HIV病毒的复制。

3.氯喹作为一种良好的自噬抑制剂，可通过影响自噬反应干扰病毒的感染和复制。

动物试验表明，应用氯喹能有效抑制禽流感H5N1鼠肺中的自噬作用，减轻肺泡上皮损伤。也有报道发现，氯喹能阻断寨卡病毒诱导的自噬现象，从而抑制病毒复制；小鼠试验中也显示氯喹能切断寨卡病毒自母胎途径垂直感染。

2004年，在关于SARS病毒的研究中，有报道显示国外科学家研究发现氯喹可抑制SARS病毒在体外复制。

从中国临床试验注册中心网站上也可看到，有多项使用氯喹/羟氯喹治疗新型冠状病毒感染的肺炎的临床试验正在进行。

只要体内有抗体，就能抵抗新冠病毒吗？

本报记者 刘园园

2月13日晚，国药集团中国生物宣布，已完成对部分康复者血浆的采集工作，开展新冠病毒特免血浆制品和特免球蛋白的制备。

据中国生物介绍，这种新冠病毒特免血浆制品，是由康复者捐献的高含价新冠病毒特异性抗

体的血浆，经过病毒灭活处理，并对抗新冠病毒中和抗体、多重病原微生物检测后制备而成的，用于新冠肺炎危重症患者的治疗。

看到这里，有些人可能认为：是不是只要我们体内有抗体，就能抵抗新冠病毒？

中国医学科学院基础医学研究所副所长、北京协和医学院免疫学系副主任黄波介绍，事实可没那么简单。

不是任何抗体都能抗病毒

黄波介绍，抗体是一种蛋白质分子，它们呈现出树杈一样的Y字形结构，树杈部分可以识别和结合抗原，这些抗原通常是异己蛋白质。

“自然界存在各种各样的异己蛋白质，抗体用来识别它们的树杈部分，也相应是各种各样的。”黄波说。

再来说说新型冠状病毒。这种病毒的核酸遗传物质位于核心，被核衣壳蛋白包裹。再外面是一层包膜，包膜上有包膜蛋白、膜蛋白和钉子蛋白——这种蛋白放大后形状类似钉子。

除了形成病毒结构的蛋白质之外，病毒的核酸遗传物质还可以指导生成不参与病毒结构的其他病毒蛋白。只是，这些病毒蛋白不存在于病毒中，而存在于被感染的细胞中。

“所有这些病毒蛋白质都属于异己蛋白质，对于任何一种异己蛋白质，机体都有可能产生专门针对它的抗体。因此，被新型冠状病毒感染的人，体内可以产生多种不同的针对病毒的抗体。”黄波说。

既然如此，是不是每种抗体都能发挥抗病毒作用？未必。

“抗体要发挥抗病毒的作用，前提条件是抗体要识别并结合病毒。而且只有识别病毒表面蛋白质的抗体，才可能有抗病毒作用。”黄波说。

这样一来，有些病毒蛋白并不存在于病毒中，针对这类病毒蛋白的抗体，是没有抗病毒作用的。另外，病毒包膜里面的病毒蛋白，抗体无法接触到，这部分抗体也不具有抗病毒效应。

中和性抗体是抗病毒主力军

那么，能发挥抗病毒作用的抗体，又是怎么工作的？

黄波介绍，新型冠状病毒让人生病，是通过病毒表面的钉子蛋白与肺部上皮细胞表面一种称为ACE2的蛋白质结合。

随后，ACE2的形状结构发生变化，病毒趁机进入细胞内。它们会利用人体细胞里的分子，通过化学反应合成新的病毒。这些新病毒

释放到细胞外，会故技重施，继续感染周围正常细胞。

但人体并不会束手就擒。人体内产生的针对钉子蛋白的抗体，可以结合病毒表面的钉子蛋白，阻断它们与ACE2结合，这样就阻断了病毒进入细胞。

“这种针对钉子蛋白的抗体，就是所谓的中和性抗体。中和性抗体通过阻止病毒入侵细胞，而发

一滴血15分钟内测出新冠病毒，但——

抗体检测还不能替代核酸检测

实习记者 代小佩

2月14日，呼吸疾病国家重点实验室对外透露，近日，在钟南山院士指导下，实验室联合多家研究机构，最新研发出新冠病毒IgM抗体快速检测试剂盒，并已在实验室和临床完成初步评价。据介绍，仅需采取一滴血就可在15分钟内肉眼观察获得检测结果，且患者的血浆稀释500至1000倍后，仍能检测出阳性条带。

抗体快速检测试剂盒与核酸试剂检测有何不同？抗体检测试剂盒有望替代核酸试剂检测吗？

测试IgM或IgG抗体浓度值

核酸检测试剂主要通过实时荧光RT-PCR和基因测序法来检验新冠病毒RNA。“该类试剂利用PCR过程大量扩增目的片段，并利用标记有荧光的特异性探针检测大量扩增的目的片段，然后利用获取的荧光信号来实时监测扩增产物，最终通过标准曲线定量测定样品中未知的核酸浓度。”丹娜(天津)生物科技有限公司首席科学家周泽奇接受科技日报记者采访时说。

与核酸类试剂检测盒不同，抗体检测方法目前主要是POCT检测和化学发光检测抗原方法。其检测方式是采集新冠肺炎患者血清或血浆，并测试其中N蛋白或S蛋白等产生的IgM或IgG抗体浓度值。

“实施核酸检测需要有专门的仪器和标准的分子检测实验室，防止检测相关人员受到待检血液或其他体液样本可能带来的传染；而且，取样或其他原因会导致PCR出现假阴性或漏检，使检测灵敏度降低。”周泽奇告诉科技日报记者。

相比之下，抗体检测方法存在多方面优势。比如POCT检测法可满足临床科室及床旁检测需求，15分钟内出结果，操作简单方便，可显著提高检测效率。“同时，用单人份试剂条可避免样本之间的交叉污染。此外，使用血清检测样本可降低医护人员暴露风险。”周泽奇说。

而抗体检测试剂采用的另一种方法——化学发光技术，可以促进早期患者的快速检测，每小时能检测几十个到几百个样本。且“该方法能检出抗体浓度呈弱阳性患者，可防止漏漏。”周泽奇表示。

除了核酸检测试剂、抗体检测试剂，还有一类

抗原检测试剂。“抗原检测试剂主要是POCT技术包括免疫胶体金法、免疫荧光层析法和高通量化学发光技术，目前被检测的抗原包括N-蛋白和S-蛋白等。”周泽奇表示，该抗原检测方法可用于早筛查、早诊断。而且，对实验室要求较低，适合基层医院的大规模筛查。

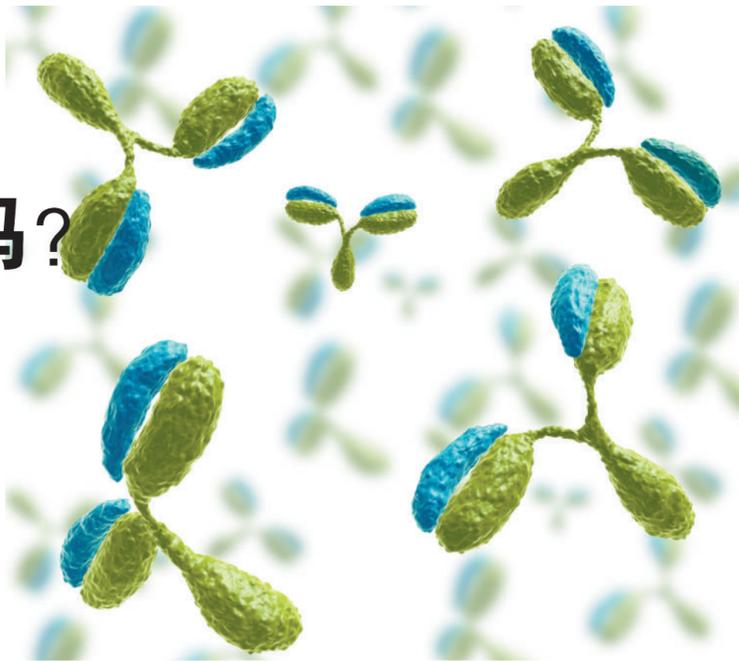
联合检测提高排查率

有人问，抗体检测试剂盒迅速高效，会替代核酸试剂检测试剂盒吗？

“替代不了。抗体检测试剂盒与核酸试剂检测盒互补，联合检测可以提高筛查排查率。”周泽奇说。

专家称，有些免疫功能较弱的病人可能抗体量很低，容易造成假阴性。在新冠病毒感染之初，如果病原体抗原含量也较低，同样会因不容易检测而导致漏检。

中国疾控中心主任、中国科学院院士高福此前接受采访时表示，“几种类型试剂结合，取长补短，一定会进一步提高新型冠状病毒肺炎病例检出率”。



抗体是一种蛋白质分子，它们呈现出树杈一样的Y字形结构，树杈部分可以识别和结合抗原。抗体要发挥抗病毒的作用，前提条件是抗体要识别并结合病毒。而且只有识别病毒表面蛋白质的抗体，才可能有抗病毒作用。

发挥保护作用，是抗体发挥抗病毒效应的主要力量。”黄波说。

针对病毒的中和抗体一旦产生，可以高效地阻断病毒进入细胞内。病毒不能进入细胞，就不能繁殖、扩增，细胞外的病毒会逐渐分解。

要充分认识抗体的复杂性

总体而言，抗体发挥作用的途径分为两类：中和性表面抗体与病毒结合，可以阻止病毒进入细胞，御敌于“国门之外”；非中和性表面抗体与病毒结合，可以介导免疫细胞吞噬、清除病毒，杀敌于“国门之内”。

黄波补充说，非中和抗体主要是介导病毒进入巨噬细胞，在早期阶段发挥抗病毒作用，但在中后期可能会导致肺部免疫损伤。

“在新冠肺炎疫情面前，抗体被寄予太多希望。但抗体并非一般理解的那样简单。对于抗体的复杂性，甚至对疾病加重的一面，我们需要有足

够的认识。”黄波说。

黄波认为，认识到这一点，对于疫苗研发也很重要。因为接种疫苗的目的，主要是让机体产生针对病毒表面蛋白的中和抗体。产生抗体容易，产生这种中和抗体却很难，这正是疫苗研发面临的巨大挑战之一。我们应持谨慎的态度，开展深入细致的工作。

一位生物研究领域的专家在接受科技日报记者采访时也表示，研究面向新型冠状病毒的药物有不同策略，如抑制病毒结合细胞，抑制病毒出细胞等，必须保障药物的有效性、特异性和安全性。

别忘了，除了钉子蛋白，冠状病毒表面还有包膜蛋白和膜蛋白。黄波介绍，后面两种蛋白可能并不介导病毒进入细胞，所以抗体与它们结合，可能不影响病毒进入细胞。但是，与它们结合的非中和抗体，可以介导机体免疫细胞对病毒颗粒的吞噬。

新冠疫情遭遇“流感季” 混合感染现象需警惕

本报记者 唐芳

近日，《中华预防医学杂志》在线发表广州市公共卫生专家的论文《在抗击新型冠状病毒肺炎疫情同时警惕季节性流感的叠加效应》，引发广泛关注。

我国流感流行高峰季节呈现南北差异，北方地区出现在秋冬季节，而南方地区通常出现在冬春季。因而，本次新冠肺炎疫情较重的南方地区还即将“遭遇”季节性流感。有人担心流感会被误诊为新冠肺炎，还有人对两种病毒会不会叠加感染产生疑惑，科技日报记者就此连线采访相关一线专家。

在临床症状上两者易混淆

上述论文认为，新冠肺炎疫情的流行走向极有可能和今年的流感流行季重叠，这引发人们对于流感被误诊为新冠病毒的忧虑。北京市救治新型冠状病毒肺炎患者的定点医院之一、北京佑安医院感染综合科主任梁连春近期接受采访时也称，今年疫情流行正好与流感重合，且初期表现非常类似。

“初筛时可能会有部分流感病人成为新冠肺炎疑似病例。”解放军总医院第一医学中心呼吸科主任解立新教授对科技日报记者说。“流感也是一种病毒性感染，多为甲型或者乙型流感病毒感染。临床上会出现发热、畏寒、全身肌肉酸痛，血常规会提示白细胞正常或者偏低、淋巴细胞数下降，重症流感胸部CT可出现磨玻璃阴影。”北京朝阳医院呼吸与危重症医学科主任医师王晶表示，流感和新冠肺炎在临床症状上比较容易混淆。

不过，“流感年年有，但今年不是流感高发期，绝大部分流感病人是轻症，因而误诊为新冠病毒的概率不会很高。”解立新解释，从流感的历史轨迹来看，每8—12年会出现一个峰值，重症流感病人增多，称为“大年”。最近一次流感流行出现在2017年年底到2018年年初。今年距离上一次流感高发期仅两年多。从去年11月底到现在，解放军总医院接诊的流感患者明显少于两年前，国内其他地方也是如此，其中重症流感病人多数，故可称为“小年”。“轻症流感往往是上呼吸道的症状比较明显，包括嗓子疼、有打喷嚏、有流鼻涕等，很少有肺炎表现；而本次新冠肺炎主要是下呼吸道症状，突出表现为咳嗽、呼吸困难，相当部分病人都会出现肺部病变。”

可能存在混合感染现象

前述论文专家认为，SARS期间和2009年甲型H1N1流行期间都存在混合感染季节性流感情况，因而推测本次新型冠状病毒与季节性流感也可能存在混合感染现象。

对此，解立新表示两种及以上病毒叠加感染在临床中较为常见。近日，中日友好医院确诊一例“三连阴”新冠肺炎患者的消息引起社会高度关注，该患者三次咽拭子检测均为阴性，最终通过肺泡灌洗液取标本，核酸检测阳性才确诊为新冠肺炎。而这位患者在住院前甲流检测是阳性。“这是一个典型的开始被诊断为流感但实际上叠加新冠肺炎感染的患者。”王晶用“对我们震动很大”来形容，一方面觉得新冠病毒的隐匿性很强，三次核酸检测皆为阴性；另一方面如果两种病毒合并流行，新冠肺炎的诊断和防治将面临更大的困难和困扰。“以往如果患者确诊为流感，一般无需继续严格筛查流行病学史，也不会单间隔离。但是疫情当下，如果这类患者叠加新冠肺炎，不尽早确诊并隔离就会隐性感染很多人。”

丹娜(天津)生物科技有限公司首席科学家周泽奇也表示，“除了新冠病毒感染与侵袭性真菌合并感染的病例外，还有与其他流感病毒、普通病毒、细菌等合并感染的可能。”

如果出现了以上合并感染的情况，周泽奇表示，检验科医师通常还会对患者做除新冠肺炎核酸检测以外的其他检测或联合检测，为临床提供参考依据。“比如用分子诊断直接检测病原体，或者用生物标记物检测方法来帮助临床治疗。”

有专家建议，在对呼吸道病例排查过程中，即使检测到季节性流感病毒阳性，如果影像学不能排除新冠肺炎，也需要进一步检测新冠病毒核酸。

王晶也表示，通过胸部CT和核酸检测能够相对有效鉴别两种病毒引起的肺炎，进行下一步对症治疗。因此符合最新新冠肺炎指南中疑似病例要求的患者务必第一时间做新冠病毒核酸检测，第五版指南认为一般间隔24小时连续两次均为阴性可排除新冠肺炎，而当前的流感核酸检测可从病原学角度相对准确地诊断流感病毒。



近日，在合肥金域医学检验实验室，检验人员展示新型冠状病毒核酸提取后的样本。 新华社发(刘玉才摄)