

葛沐子,伍一军. 伊维菌素用于新型冠状病毒肺炎防治的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(6): 128-136.
Ge MZ, Wu YJ. Can ivermectin be used in the prevention and treatment of COVID-19? — A review study [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(6): 128-136.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.06.020

伊维菌素用于新型冠状病毒肺炎防治的研究

葛沐子,伍一军*

(中国科学院动物研究所分子毒理学实验室,北京 100101)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 是由新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染引发的高传染性和高感染率的疾病,导致全球数百万人死亡。除了利用疫苗进行预防外,研发能够治疗或缓解新型冠状病毒肺炎的有效药物极为迫切。但病毒的高突变率导致目前研发的疫苗和药物有效性降低甚至完全无效。大环内酯类化合物伊维菌素 (ivermectin) 是一种常用的抗寄生虫药物,但它具有包括抗炎、抗病毒、抗肿瘤在内的多种药理作用。近期研究表明,伊维菌素有抑制 SARS-CoV-2 感染及缓解症状的作用。本文基于对伊维菌素和 SARS-CoV-2 互作的生物信息学分析、实验室细胞模型验证和动物实验研究结果以及流行病学数据研读,分析伊维菌素用于抗 SARS-CoV-2 感染的可行性与改进策略,认为有必要深入开展相关动物实验研究和临床应用疗效评价,并考虑采用联合用药策略提高其防治效果。

【关键词】 伊维菌素;新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;联合用药;预防;治疗
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 06-0128-09

Can ivermectin be used in the prevention and treatment of COVID-19? — A review study

GE Muzi, WU Yijun*

(Laboratory of Molecular Toxicology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

【Abstract】 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an extremely infectious disease with a high infection rate that is caused by infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). This disease, which can cause severe respiratory symptoms and lung damage, has killed millions of people worldwide since the COVID-19 pandemic began. In addition to the necessity for vaccine prevention to control this pandemic, there is also an extremely urgent need to develop drugs that can effectively inhibit SARS-CoV-2 infection or treat symptomatic COVID-19. However, the high mutation rate of the SARS-CoV-2 virus has led to frequent failures of the vaccines and drugs that have been developed to date. Ivermectin, a macrolide compound, is a commonly used anti-parasitic drug, and it also has a variety of pharmacological effects, including anti-inflammatory, anti-viral, and anti-tumor effects. Recent studies have shown that ivermectin may inhibit SARS-CoV-2 infection or relieve COVID-19 symptoms. The feasibility of an improved strategy of ivermectin use against SARS-CoV-2 infection, based on a bioinformatics analysis of the interaction between ivermectin and SARS-CoV-2 receptors, cell model validation, animal infection model studies, and epidemiological data, is discussed in this review article. The existing research data are insufficient, so it remains necessary to perform a clinical efficacy evaluation for determining whether ivermectin can be used clinically for the treatment of COVID-19 caused by SARS-CoV-2

[作者简介] 葛沐子 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 分子毒理学。E-mail: gmz8k8k@126.com
[通信作者] 伍一军 (1963—), 男, 博士, 博士生导师, 教授, 研究方向: 分子毒理学。E-mail: wuyj@ioz.ac.cn

infection. In addition, a strategy of drug combination could be adopted to improve the effect of ivermectin on the inhibition of SARS-CoV-2 and the treatment of COVID-19.

【Keywords】 ivermectin; SARS-CoV-2; COVID-19; drug combination; prevention; therapy

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) (以下简称“新冠肺炎”), 是由新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染引发的高传染性疾病。其感染的初始症状主要包括发烧、咳嗽、肌痛、疲劳, 疾病后期出现呼吸困难, 严重的会发展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 或多脏器衰竭 (multiple organ failure, MOF)^[1]。研究发现, SARS-CoV-2 感染可加重已有的基础性疾病 (如心血管疾病、糖尿病), 并导致更严重的靶器官损伤^[2]。在病理方面, 新冠肺炎患者的尸检和活检报告显示肺部表现为严重水肿, 并伴有组织渗出液, 局灶性反应性增生, 肺细胞和肺泡巨噬细胞受损以及片状细胞浸润^[3]。由于新冠肺炎的高传染性, 需要采取有效措施抑制其传播。

目前应对新冠肺炎主要是依靠疫苗预防以及药物治疗。在预防方面, 由于疫苗研发周期较长且作用滞后, 以及新毒株的不断出现, 疫苗的有效性难以保证。在治疗方面, 暂无确证有效的药物被研发出用于新冠肺炎的治疗。此外, 疫苗研发由于病毒株的突变导致疫苗实际效用呈现降低趋势^[4], 这些使得全球疫情控制遭遇困难, 迫切需要新的药物防治策略。

1 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的药物治疗现状

1.1 新冠肺炎的防治策略

针对新冠肺炎的防治措施主要有以下几个方面: 预防其病原 SARS-CoV-2 的感染; 阻断 SARS-CoV-2 在患者体内的增殖; 对因 SARS-CoV-2 感染导致的组织器官损伤给予对症治疗。在预防病毒感染方面, 开展了 SARS-CoV-2 的基础生物学的研究, 已知该病毒属于单链正向 RNA 病毒, 其基因组序列与其他冠状病毒种类相似, 与重症急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 约有 80% 的相似性, 与中东呼吸综合征冠状病毒 (middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) 有 50% 左右的相似性^[5]。由于 RNA 病毒具有易突变的特性, SARS-CoV-2 目前已出现大量的变异株。由于 SARS-CoV-2 的刺突蛋白中的 D614 G 位点突变、ORF7a 基因的

缺失、nsp1 基因缺失等突变, 导致现在的流行病毒株从基因组水平到蛋白质结构都已发生了改变^[6-7]。

在阻断 SARS-CoV-2 体内增殖方面, 早期开发的抗体药物在新冠肺炎发展初期使用可以降低重症率和死亡率, 例如: 中和抗体 LY-CoV555 对降低新冠肺炎的死亡率有一定效果^[8], 但后期病毒基因组变异, 德尔塔株 (delta strain) 流行 (目前又出现 omicron 变种), 抗体药物治疗新冠肺炎的有效率显著下降。实际上, 抗体疗法同疫苗一样, 亦受限于病毒变异性的影响。

当因感染 SARS-CoV-2 导致组织器官出现损伤时, 临床上常根据损伤器官的特点给予对症治疗, 例如: 用糖皮质激素治疗肺部乃至全身的炎症^[9]、用已获治愈新冠肺炎患者康复期血浆治疗 SARS-CoV-2 感染的重症患者^[10]、用体外膜肺氧合技术 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 救治急性呼吸衰竭患者^[11]等。但这些措施的效果并不十分确切, 甚至会让患者留下严重的后遗症 (例如, 大剂量激素治疗引起骨质疏松症、库欣综合征等)^[12], 临床上迫切需要更为有效的化疗药物, 以便在病毒造成严重损伤之前将其从体内清除或使其失活。

采用相对广谱的抗病毒药物是应对新冠肺炎传染的重要策略之一^[13-14]。新冠肺炎治疗的化学药物的研发目前主要有两种途径: 一是从头研发新药, 但新药研发周期长, 能否应对不断突变的流行毒株存疑。另外, 新药研发难度大, 失败风险高。有报道美国默沙东公司研发的药物莫努匹拉韦 (molnupiravir) 可使新冠肺炎患者住院/死亡率降低 50%^[15], 但其代谢物 β -d-N4-羟基胞苷 (β -d-N4-hydroxycytidine) 可被宿主细胞通过核糖核苷酸还原酶代谢为 2'-脱氧核糖核苷形式进而掺入宿主细胞的 DNA^[16], 其安全性存在很大隐患, 且售价高昂。此外, 先后有包括瑞德西韦 (remdesivir) 和利巴韦林 (ribavirin) 在内的多种药物已经完成测试或尚在测试中^[17-18]。这些化疗药物在理论上可以通过不同机制来抑制病毒的感染和增殖, 但遗憾的是, 到目前为止, 所得到的实验结果都不太理想 (对大多数患者无效或者存在严重的副作用等)^[17-18]。除了研

发新药外,“老药新用”的概念也同样适用于新冠肺炎的治疗药物的开发。一种曾经被美国 FDA 批准用于抗寄生虫病的“老药”伊维菌素(ivermectin)从一开始就受到(不同寻常的)关注,有研究者报道了伊维菌素对抗 SARS-CoV-2 的相关实验效果^[19-21],体外药物实验显示伊维菌素对新流行的奥密克戎变异株也有较好的抑制作用^[22]。这些研究给出的结果虽然是比较初步的研究数据,但提示伊维菌素有可能用于新冠肺炎的防治。

2 伊维菌素药物的特点及其用于新冠肺炎防治的可行性

2.1 伊维菌素简介

伊维菌素是一种十六元大环内脂化合物,它是阿维菌素(avermectin)家族的一员。阿维菌素来源于土壤中的放线菌 *Streptomyces avermitilis* 的发酵产物,并非单一化合物,目前在医学及动物医学临床上应用的阿维菌素类药物有 8 种,分别是伊维菌素(ivermectin)、阿维菌素(abamectin)、多拉菌素(doramectin)、依普菌素(eprinomectin)、莫西菌素(moxidectin)和司拉菌素(selamectin)。这 8 种药物通常是含不同比例的 4 种主要成份(A1a、A2a、B1a 和 B2a)和 4 种次要成分(A1b、A2b、B1b 和 B2b)的混合物^[23],其中伊维菌素是 22,23-二氢阿维菌素 B1a 和 B1b 的混合物,已经被美国 FDA 批准用于抗寄生虫病的治疗。除了作为驱虫剂和杀虫剂,伊维菌素也被认为具有抗病毒和抗疟等多种药理作用^[24-26]。伊维菌素的作用谱广、效用高且较为安全,自 1987 年以来,该药物在动物疾病与人类疾病的治疗中一直被广泛应用^[27]。

2.2 伊维菌素作为药物的作用特点

伊维菌素的抗寄生虫作用机制研究最为透彻,它能够与谷氨酸门控氯离子通道特异性结合,使氯离子大量流入细胞,细胞处于持续超极化状态,导致动作电位形成减少,从而导致进一步功能阻断。最终表现为全身运动麻痹,进食也会受到影响,从而使寄生虫死亡^[28]。由于谷氨酸门控氯离子通道只存在于无脊椎动物中,而脊椎动物体内无此作用靶点,所以对哺乳动物的毒性较小^[23]。

除了抗寄生虫作用以外,伊维菌素还被证明具有治疗癌症的潜在用途^[29]。其通过诱导癌细胞程序性死亡(主要是凋亡),在处理 HeLa 细胞后,直接能检测到细胞色素 c 从线粒体的释放^[30],凋亡相关的形态变化也伴随发生,包括染色质凝聚、核断裂、

DNA 断裂和凋亡小体形成等。而凋亡的诱发能够使得受病毒感染的细胞死亡,破坏病毒复制周期^[31]。前期 FDA 批准的 12 种抗新冠药物中,就有多种可作用于调节程序性细胞死亡的过程^[32]。这暗示着伊维菌素或具备抗 SARS-CoV-2 感染的潜力。FDA 批准伊维菌素作为抗寄生虫化疗药使用时,成人的使用剂量为 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$,有报道伊维菌素的最高使用剂量达 1700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[33],半衰期约 18 h。这些数据表明,伊维菌素对人体的毒性低,使用安全。

3 伊维菌素应用于新冠肺炎防治的实验研究

3.1 伊维菌素抗 SARS-CoV-2 感染的研究

已知伊维菌素具有广谱抗病毒活性^[19],可通过抑制靶向宿主核转运蛋白(importin α/β 1 protein, IMP α/β 1)的功能抑制病毒的胞内复制^[34]。病毒通过其表面的刺突蛋白(spike protein)与宿主细胞膜上的血管紧张素转化酶 2 号(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体蛋白结合进入细胞后,可利用胞内“非结构蛋白 5 号(non-structural protein 5, NS5)”抑制宿主的抗病毒反应以增强自身感染能力。理论上,如果可以抑制或者阻断 NS5 入核,就可以有效地减少病毒增殖^[35]。IMP α/β 1 核转运蛋白是核转运过程的关键蛋白。伊维菌素可以解离预先形成的 IMP α/β 1 异二聚体,并通过与 IMP α 重复序列结合来影响 IMP α 的热稳定性和 α -螺旋度,导致 IMP α 蛋白无法形成^[34]。由于缺少核转运蛋白 IMP α/β 1,整合酶和 NS5 等无法入核,缺少相应的组件,RNA 病毒就无法在胞内进行有效增殖,进而可被宿主的抗病毒反应清除,具体详见图 1。

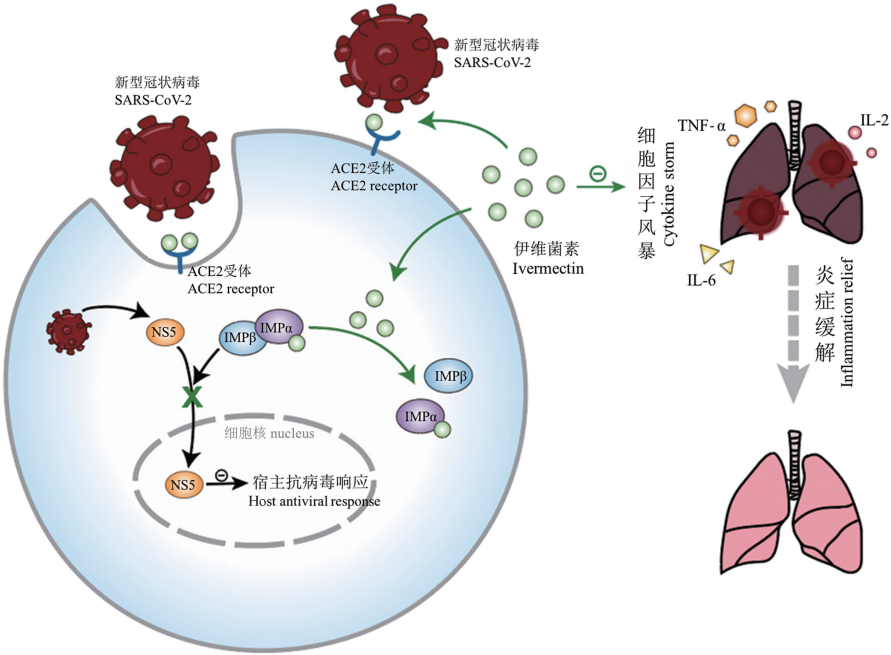
除了直接抑制病毒的有效增殖外,伊维菌素还可能通过间接作用产生广谱抗病毒活性。已知伊维菌素是细胞内核法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)的配体,与后者特异性结合,以依赖于 FXR 的方式改变细胞对胰岛素的敏感性,导致血清中的胆固醇和葡萄糖水平降低^[36],而后者作为重要的细胞能量供给组成,其含量降低可影响病毒增殖效率。最近的相关研究揭示,SARS-CoV-2 在复制过程中如果抑制细胞糖酵解途径的限速酶,复制可被完全阻断,而抑制 ATP 合成却达不到相同的效果,说明该病毒在宿主细胞内复制过程中主要利用糖酵解途径供给能量^[37],提示伊维菌素有可能通过

抑制细胞葡萄糖水平从而间接抑制 SARS-CoV-2 的增殖。

生物信息学分析也证明伊维菌素很可能有抑制 SARS-CoV-2 的作用。利用生物信息技术对 SARS-CoV-2 重要药物靶点受体结合区 (receptor binding domain, RBD) 和伊维菌素结构的结合能力的预测分析发现,伊维菌素可停靠在细胞膜上 ACE2 蛋白的第 91 位亮氨酸和第 378 位组氨酸区域。伊维菌素与 SARS-CoV-2 的刺突蛋白和细胞膜的 ACE2 蛋白复合物 (spike-ACE2 complex) 的结合能值为 -18 kcal/mol,结合常数为 5.8×10^{-8} [38]。已知 ACE2 是可以与 SARS-CoV-2 结合的主要靶点,所以伊维菌素很可能干扰 SARS-CoV-2 刺突蛋白与细胞膜的附着,阻止病毒感染 (参见图 1)。另一项研究用伊维菌素 (20 $\mu\text{mol/L}$) 处理人卵巢癌细胞株后通过蛋白质组学分析发现,有 52 个与 SARS-CoV-2 相关的蛋白表达水平受到调控 [21],提示伊维菌素可通过扰动病毒的响应而抑制病毒感染。但这只是

从组学层面的分析,实际对 SARS-CoV-2 的作用效果还需要进一步实验验证。

通过对伊维菌素抗 SARS-CoV-2 的体外抑制实验发现,伊维菌素确实具有抗 SARS-CoV-2 的效果。例如:利用表达细胞表面信号淋巴细胞激活分子 (signaling lymphocytic activation molecule, SLAM) 的猴肾细胞进行的体外抗病毒测试的结果显示,单剂量伊维菌素能够使 SARS-CoV-2 (澳大利亚分离株) 在 Vero/hSLAM 细胞中的复制总量降低 5000 倍 [20]。然而,这一研究结果的临床应用存在疑问。经测试,伊维菌素对 SARS-CoV-2 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 比该药物的最大血浆浓度 (C_{max}) 高 35 倍,若要在 SARS-CoV-2 的主要侵染器官肺部达到 IC_{50} 所需的药物浓度,则必须将伊维菌素的使用剂量提高到目前推荐使用剂量的 25 倍以上 [39],这很可能会出现严重的副作用甚至导致机体的损伤。此外,该研究测试所用细胞系为肾细胞,并不是 SARS-CoV-2 侵染的主要靶细胞。到目前为止,尚未见有关伊维



注:伊维菌素与细胞表面 ACE2 受体结合抑制 SARS-CoV-2 病毒进入细胞,并通过抑制靶向宿主核转运输入蛋白 IMP α/β 抑制病毒 NS5 蛋白入核,阻止其发挥抑制宿主抗病毒响应的功能;此外,伊维菌素可通过抑制细胞因子风暴缓解炎症反应。

图 1 伊维菌素抗新冠肺炎的可能机制

Note. Ivermectin binds to the receptor ACE2 on the cell surface to inhibit SARS-CoV-2 entry into the cell, and blocks the translocation of viral NS5 protein to nucleus by inhibiting host IMP α/β heterodimer which is responsible for protein nuclear import to prevent the inhibitory action of the virus on the host antiviral response. In addition, ivermectin alleviates the inflammatory response by inhibiting the so-called cytokine storm induced by the virus.

Figure 1 Mechanisms of action of ivermectin against COVID-19

菌素抗 SARS-CoV-2 的效果在肺细胞系中的测试报道^[20]。

3.2 伊维菌素可能具有防治新冠肺炎的作用

有报道伊维菌素可以有效降低轻症和重症新冠肺炎患者的死亡率^[40-41]。相较于安慰剂组和药物联用组(解热药和抗组胺药及抗生素联合使用),伊维菌素组的患者鼻拭子转阴时间较短,中位数为 4 d,而药物联用组中位数为 7 d;且伊维菌素组的患者死亡率同样显著低于药物联用组,在随机回访出院 20 d 的病人中未发现明显并发症患者^[41]。提示伊维菌素对新冠肺炎的治疗具有一定的效果。

已有研究表明,伊维菌素很可能对 SARS-CoV-2 感染有预防作用。研究者从使用包括伊维菌素在内的药物进行常规预防性化疗(prophylactic chemotherapy, PCT)的国家收集数据,并将这些国家分为 3 个类别:不使用任何 PCT 的国家;使用不含伊维菌素 PCT 的国家;以及使用含伊维菌素 PCT 的国家,比较新冠肺炎在不同组别之间的发病率。结果表明,伊维菌素使用组新冠肺炎的发病率明显低于其他两组,提示伊维菌素很可能有预防 SARS-CoV-2 感染的作用^[42]。此外,在这个研究中有一个很有趣的现象,使用含伊维菌素 PCT 的国家总人口百分比范围广泛(30%~90%),但这些国家新冠肺炎发病率却没有明显差异,即使是较低治疗覆盖率的国家,新冠肺炎的发病率也没有显著上升,且任何一国给药时间范围或间隔不同也没有导致明显差别。即便是在不同剂量(150~200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)的接受者中,新冠肺炎的发病率也未见显著差异^[40]。这说明伊维菌素很有可能在较低的血药浓度下就能发挥作用,这个浓度远低于其他研究认为的对患者具有较大副作用的药物浓度。如果这项实验的结论正确,将给伊维菌素应用于新冠肺炎的预防提供非常好的思路,但是这个推测缺乏有力的实验证据和具体机制分析。如果后续的研究能够证明较低的伊维菌素血药浓度就能抑制 SARS-CoV-2 的复制水平,将进一步证实这种假设。

3.3 伊维菌素可在新冠肺炎治疗中发挥其抗炎作用

新冠肺炎的发展分为 3 个阶段:首先是早期 SARS-CoV-2 感染阶段,而后是病毒增殖导致肺部局部炎症阶段,少数患者会过渡到最后的全身性炎症阶段,其中最后阶段病症最为严重,会引起肺外全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response

syndrome, SIRS),在这一阶段,肺组织产生大量的炎症因子,如:IL-1、IL-6、IL-12、IFN- γ 和 TNF- α 等。这些炎症因子在病情较重的患者中显著升高,并导致全身组织器官损伤^[43]。在此过程中,SARS-CoV-2 表面的刺突蛋白可以通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进炎症发生和细胞凋亡^[44]。

研究表明,伊维菌素具有抗炎作用,在体内和体外均可以减少 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的产生^[21],并抑制脂多糖诱导的 NF- κB ^[45],减轻炎症反应(参见图 1)。在小鼠实验中,剂量为 2 mg/kg 的伊维菌素可抑制气道中的粘液分泌过多的症状,并减少免疫细胞的募集以及支气管肺泡中细胞因子和 IgE/IgG1 的产生^[39]。这表明伊维菌素不仅在整体水平上具有抗炎作用,而且在 SARS-CoV-2 的主要感染器官肺部组织也具有抗炎作用。相关作用机理的研究显示,伊维菌素在胶质瘤细胞中可作为 AMPK 激活剂抑制 AKT/mTOR 通路^[46]。mTOR 通路调控先天性免疫反应,在炎症因子的产生中起至关重要的作用^[47]。伊维菌素很可能通过该机制下调炎症因子的表达,减少 SIR 损伤。这一推测也得到实验证实:对特异性皮炎模型小鼠给予伊维菌素可以降低 T 细胞激活、增殖和细胞因子的产生^[48]。

在由 SARS-CoV-2 感染诱导产生的诸多炎症因子中,只有 TNF- α 和 IFN- γ 的组合能诱导炎症细胞自噬,而采用二者的特异性中和抗体治疗可减少感染小鼠的淋巴组织增生和细胞因子休克。伊维菌素可以有效下调 TNF- α 因子生成,减少炎症细胞自噬,而在治疗寄生虫感染时,伊维菌素可以诱导体内 IFN- γ 水平上调^[49]。TNF- α 和 IFN- γ 需要以组合形式起作用的特性使得伊维菌素很容易呈现抑制炎症的效果。

4 伊维菌素用于新冠肺炎防治存在的问题及应对措施

4.1 目前研究的局限

关于伊维菌素在新冠肺炎的防治方面已有一些研究报道,但仍然有很多问题未得到答案。首先是伊维菌素用于新冠肺炎治疗的临床实验调查存在不足,例如:病例样本量小,一个实验组只纳入 3~4 个患者;设计对照不完善,未将老年患者和青年患者区别统计。另外,由于临床上大部分患者都会同时接受多种药物治疗,或者同时存在其他的辅助治疗方式,所以即使伊维菌素单变量组显现出一定的优势,也很难排除是由于伊维菌素与其他药物治疗

方式相互作用或共同作用导致的结果。同时,相关报道都是回溯性研究,研究者通过医院提供的数据进行分析,而对具体操作的实际情况可能不够了解,这也降低了分析结果的可信度。

其次是药物使用剂量方面的问题。有报道证明伊维菌素在体外对 SARS-CoV-2 有抑制效果,所用浓度为 $5\text{ }\mu\text{mol/L}$ ^[20],如果要在人体中达到这一浓度,则需要口服约 1000~1200 mg 伊维菌素,而在人体(健康志愿者)中测试的剂量(单次剂量)仅为 100~120 mg^[50]。大剂量给予伊维菌素会导致不良反应,甚至可能引发严重副作用,如:共济失调或癫痫发作等^[50]。虽然有研究表明伊维菌素在低剂量下也可能具有较高药理活性^[42],但还缺少进一步的实验数据的支持。然而,一项对 280 名新冠肺炎患者的回顾性研究给出了伊维菌素临床用量的参考,调查发现,接受伊维菌素治疗的患者总体死亡率明显低于对照组^[51],所用剂量($200\text{ }\mu\text{g/kg}$)为该药被推荐用于寄生虫病治疗的安全剂量。但这项调查中患者也同时接受其他药物治疗,所以伊维菌素应用于新冠肺炎治疗的剂量仍有待进一步研究,就现有数据来看,更高的剂量并不增加安全风险但可能有助于改善伊维菌素的防治效果^[52-54]。

目前的研究进展已可以通过改进给药途径来提高有效血药浓度。由于呼吸道是 SARS-CoV-2 感染的主要部位,可以通过改进肺部给药途径,使伊维菌素药物在呼吸道和肺部沉降^[55]。但这种想法的应用很大程度上受药代动力学参数限制,如:高细胞毒性和低溶解性等。针对这些问题,可以采用新的给药策略来提高伊维菌素的生物利用度,如:采用脂质体系统并用纳米材料作载体递送伊维菌素,可有效降低过高血药浓度造成的细胞毒性^[19]。已有研究将伊维菌素制成脂质体和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)纳米粒子,后者在通过口服途径给药时可以穿过肠上皮屏障^[56]。这种策略原本是针对寨卡病毒设计的,但在对新冠肺炎治疗中同样具有应用价值^[57]。伊维菌素有广谱抗病毒的药理活性,这在其他冠状病毒感染的动物实验中已有研究报道^[58],预期在阻止 SARS-CoV-2 感染方面也有较好效果,甚至有可能对 SARS-CoV-2 的变种都有效。

在实验动物研究方面,主要是在金仓鼠(Syrian hamster)上做的研究,发现伊维菌素虽然不能减少感染鼠的肺部病毒载量,但可降低肺部炎症反应,

减轻肺部病理损伤及缓解相关症状^[59]。另一个也是在金仓鼠上的实验显示,伊维菌素不能减少 SARS-CoV-2 的 beta 变异株(B. 1. 351)在感染鼠的肺部病毒载量也不能减轻肺部病理损伤^[60]。需要注意的是实验中伊维菌素给药方式为 0.4 mg/kg 皮下注射而不是灌胃。目前可能由于 SARS-CoV-2 的高危特性及研究条件的限制(例如:需要 P3 实验室^[61]等),还未见有在常规实验动物(例如:小鼠、豚鼠等)上开展的伊维菌素抗 SARS-CoV-2 的实验研究报告。为了避开 SARS-CoV-2 的操作条件限制,有研究者尝试以小鼠肝炎病毒(mouse hepatitis virus, MHV)^[62]及蝙蝠冠状病毒(bat coronavirus RaTG13)^[63]等作为抗新冠肺炎研究的替代模型,但这并未得到大多数学者认可。期待 SARS-CoV-2 的动物实验以更合适的方式进行,以便获得的研究数据更可靠且更具有临床应用价值。

4.2 联合用药或可更有效应对新冠肺炎

SARS-CoV-2 的高突变性使其容易产生对所用药物的抵抗。近年来,越来越多的研究表明,联合用药的策略有利于延缓机体对药物耐受性的发生^[64]。所以,伊维菌素与其他具有抗冠状病毒作用的药物,如:氯喹(chloroquine)或羟氯喹(hydroxychloroquine)联用,可望在获得更好治疗效果的同时能够抑制耐药毒株的产生。已知羟氯喹是一种抗疟疾药,是氯喹的类似物,也是一种免疫调节剂。有报道称羟氯喹和氯喹均能在体外抑制 SARS-CoV-2^[65],研究发现,羟氯喹比氯喹更加有效,且急性毒性更低^[66]。事实上,羟氯喹可通过抑制病毒进入宿主细胞而起到一级屏障作用,而伊维菌素可以减少细胞内的病毒复制,有可能因此加强羟氯喹的抗病毒作用^[67]。羟氯喹的生产成本低廉且药物安全性高;伊维菌素同样安全性高、耐受性良好且没有严重的药物不良反应^[68]。二者对 SARS-CoV-2 突变株都可能起到良好的抑制作用。此外,到目前为止,尚未发现这两种药物存在药物间相互作用使药效降低的现象^[50]。综上,伊维菌素与羟氯喹/氯喹联合用于抗 SARS-CoV-2 感染很可能会有良好效果,但其可行性需要进一步验证。

除氯喹外,多西环素(doxycycline)也可与伊维菌素联用发挥更好的作用。前已述及伊维菌素的体外实验有效剂量为体内最大允许使用浓度的 35 倍,但如果将伊维菌素与多西环素联用,则可以在二者较低的剂量(浓度)下使轻中症患者较快康复^[69]。

5 总结与展望

本文从新冠肺炎的发生与发展特征出发,综述了伊维菌素抗 SARS-CoV-2 感染和用于新冠肺炎防治的实验研究进展,并对将伊维菌素应用于新冠肺炎防治的可能性、相关实验研究的局限性及联合用药的预期效果进行了分析和讨论。

到目前为止,新冠肺炎尚未得到有效遏制。尽管已经有大量的实验和临床研究开展,但由于病原 SARS-CoV-2 的高突变率导致变异株不断出现,疫苗防效降低,新疫苗的开发及新药的研发遇到困难。而在应对真菌和细菌感染时采用的“老药新用”和“多药联用”策略也使得我们更多关注对已有药物的筛选。伊维菌素由于其安全性、有效性、作用机制多样性、价格相对低廉等特性成为很好的抗新冠肺炎的候选药物,如何进一步开展伊维菌素抗 SARS-CoV-2 的动物实验和临床药效试验以及研究如何让伊维菌素与其他药物合理联用以产生更好的防治新冠肺炎的效果是摆在相关研究者面前亟待解决的问题。在应用动物实验时,或应考虑采用非人灵长类实验动物^[70]代替小鼠进行进一步的药物研究,以促进实验药物更加快速地进入临床,减少直接对病人联合用药造成的潜在不良影响。

参考文献:

[1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.

[2] Ma Y, Lu D, Bao L, et al. SARS-CoV-2 infection aggravates chronic comorbidities of cardiovascular diseases and diabetes in mice [J]. *Animal Model Exp Med*, 2021, 4(1): 2-15.

[3] Soleimanpour S, Yaghoubi A. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2021, 20(1): 23-44.

[4] Jia Z, Gong W. Will mutations in the spike protein of SARS-CoV-2 lead to the failure of COVID-19 vaccines? [J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(18): e124.

[5] Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: a review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection [J]. *Genomics*, 2021, 113(1): 1221-1232.

[6] Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus [J]. *Cell*, 2020, 182(4): 812-827.

[7] Benedetti F, Snyder GA, Giovanetti M, et al. Emerging of a SARS-CoV-2 viral strain with a deletion in nsp1 [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 329.

[8] Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(3): 229-237.

[9] Almeida MQ, Mendonca BB. Adrenal insufficiency and glucocorticoid use during the COVID-19 pandemic [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2020, 75: e2022.

[10] Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, et al. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: systematic review [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(9): 1475-1483.

[11] Kowalewski M, Fina D, Słomka A, et al. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation-a narrative review [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 205.

[12] Guarnotta V, Ferrigno R, Martino M, et al. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 22(4): 703-714.

[13] Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(43): 26955-26965.

[14] Hussien MA, Abdelaziz AEM. Molecular docking suggests repurposing of brincidofovir as a potential drug targeting SARS-CoV-2 ACE2 receptor and main protease [J]. *Netw Model Anal Health Inform Bioinforma*, 2020, 9(1): 56.

[15] Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, et al. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(1): 100770.

[16] Zhou S, Hill CS, Sarkar S, et al. β -d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells [J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(3): 415-419.

[17] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease [J]. *mBio*, 2018, 9(2): e00221-e00318.

[18] Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11): 1090-1095.

[19] Croci R, Bottaro E, Chan KW, et al. Liposomal systems as nanocarriers for the antiviral agent ivermectin [J]. *Int J Biomater*, 2016, 2016: 8043983.

[20] Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro* [J]. *Antiviral Res*, 2020, 178: 104787.

[21] Li N, Zhao L, Zhan X. Quantitative proteomics reveals a broad-spectrum antiviral property of ivermectin, benefiting for COVID-19 treatment [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4): 2959-2975.

[22] Delandre O, Gendrot M, Jardot P, et al. Antiviral activity of repurposing ivermectin against a panel of 30 clinical SARS-CoV-2 strains belonging to 14 variants [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(4): 445.

[23] El-Saber Batiha G, Alqahtani A, Ilesanmi OB, et al.

- Avermectinderivatives, pharmacokinetics, therapeutic and toxic dosages, mechanism of action, and their biological effects [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 13(8): 196.
- [24] Martin RJ, Robertson AP, Choudhary S. Ivermectin: an anthelmintic, an insecticide, and much more [J]. Trends Parasitol, 2021, 37(1): 48–64.
- [25] Tang M, Hu X, Wang Y, et al. Ivermectin, a potential anticancer drug derived from an antiparasitic drug [J]. Pharmacol Res, 2021, 163: 105207.
- [26] Foley DH, Bryan JH, Lawrence GW. The potential of ivermectin to control the malaria vector *Anopheles farauti* [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2000, 94(6): 625–628.
- [27] González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, et al. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans-a mini-review [J]. AAPS J, 2008, 10(1): 42–46.
- [28] Arena JP, Liu KK, Paress PS, et al. The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity [J]. J Parasitol, 1995, 81(2): 286–294.
- [29] Jiang L, Wang P, Sun YJ, et al. Ivermectin reverses the drug resistance in cancer cells through EGFR/ERK/Akt/NF- κ B pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 265.
- [30] Kobayashi Y, Banno K, Kunitomi H, et al. Current state and outlook for drug repositioning anticipated in the field of ovarian cancer [J]. J Gynecol Oncol, 2019, 30(1): e10.
- [31] Shojaei S, Suresh M, Klionsky DJ, et al. Autophagy and SARS-CoV-2 infection: a possible smart targeting of the autophagy pathway [J]. Virulence, 2020, 11(1): 805–810.
- [32] WHO. Table of therapeutics against COVID-19 as 21st March 2020 WHO [EB/OL]. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/keyaction/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1, 2020–05–21/2021–11–20.
- [33] Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects [J]. J Clin Pharmacol, 2002, 42(10): 1122–1133.
- [34] Jans DA, Wagstaff KM. The broad spectrum host-directed agent ivermectin as an antiviral for SARS-CoV-2? [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 538: 163–172.
- [35] Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α / β 1 heterodimer [J]. Antiviral Res, 2020, 177: 104760.
- [36] Jin L, Feng X, Rong H, et al. The antiparasitic drug ivermectin is a novel FXR ligand that regulates metabolism [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1937.
- [37] Bojkova D, Klann K, Koch B, et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets [J]. Nature, 2020, 583(7816): 469–472.
- [38] Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2 [J]. In Vivo, 2020, 34(5): 3023–3026.
- [39] Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Accinelli RA. Antiviral and anti-inflammatory properties of ivermectin and its potential use in COVID-19 [J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2020, 56(12): 831.
- [40] Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19 [J]. Clin Pharmacol Ther, 2020, 108(4): 762–765.
- [41] Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19 [J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2020, 56(12): 828–830.
- [42] Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin [J]. Int J Antimicrob Agents, 2021, 57(1): 106248.
- [43] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal [J]. J Heart Lung Transplant, 2020, 39(5): 405–407.
- [44] Li F, Li J, Wang PH, et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(12): 166260.
- [45] Zhang X, Song Y, Ci X, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice [J]. Inflamm Res, 2008, 57(11): 524–529.
- [46] Liu J, Liang H, Chen C, et al. Ivermectin induces autophagy-mediated cell death through the AKT/mTOR signaling pathway in glioma cells [J]. Biosci Rep, 2019, 39(12): BSR20192489.
- [47] Weichhart T, Hengstschläger M, Linke M. Regulation of innate immune cell function by mTOR [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(10): 599–614.
- [48] Ventre E, Rozières A, Lenief V, et al. Topical ivermectin improves allergic skin inflammation [J]. Allergy, 2017, 72(8): 1212–1221.
- [49] Shimogawara R, Hata N, Schuster A, et al. Hookworm-related cutaneous larva migrans in patients living in an endemic community in Brazil: immunological patterns before and after ivermectin treatment [J]. Eur J Microbiol Immunol (Bp), 2013, 3(4): 258–266.
- [50] Carlosama-Rosero Y. Ivermectin in COVID-19. Argumentum ad ignorantiam? [J]. Rev Clin Esp (Barc), 2020, 220(7): 457–458.
- [51] Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, et al. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: The ivermectin in COVID nineteen study [J]. Chest, 2021, 159(1): 85–92.
- [52] Mayer MA, Krolewiecki A, Ferrero A, et al. Safety and efficacy of a MEURI program for the use of high dose ivermectin in COVID-19 patients [J]. Front Public Health, 2022, 10: 813378.
- [53] Behera P, Patro BK, Padhy BM, et al. Prophylactic role of ivermectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection among healthcare workers [J]. Cureus, 2021, 13(8):

- e16897.
- [54] Buonfrate D, Chesini F, Martini D, et al. High-dose ivermectin for early treatment of COVID-19 (COVER study): a randomised, double-blind, multicentre, phase II, dose-finding, proof-of-concept clinical trial [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2022, 59(2): 106516.
- [55] Formiga FR, Leblanc R, de Souza Rebouças J, et al. Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19 [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 758–761.
- [56] Surnar B, Kamran MZ, Shah AS, et al. Orally administrable therapeutic synthetic nanoparticle for zika virus [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(10): 11034–11048.
- [57] Surnar B, Kamran MZ, Shah AS, et al. Clinically approved antiviral drug in an orally administrable nanoparticle for COVID-19 [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3(6): 1371–1380.
- [58] Arévalo AP, Pagotto R, Pórfido JL, et al. Ivermectin reduces *in vivo* coronavirus infection in a mouse experimental model [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7132.
- [59] de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, et al. Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin [J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(8): e14122.
- [60] Foo CS, Abdelnabi R, Vangeel L, et al. Ivermectin does not protect against SARS-CoV-2 infection in the Syrian hamster model [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(3): 633.
- [61] 林凯丽, 刘梅轩, 麻昊然, 等. 动物生物安全三级实验室应急管理经验交流 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(9): 76–79.
- [62] Körner RW, Majjouti M, Alcazar MAA, et al. Of mice and men: the coronavirus MHV and mouse models as a translational approach to understand SARS-CoV-2 [J]. *Viruses*, 2020, 12(8): 880.
- [63] Liu K, Pan X, Li L, et al. Binding and molecular basis of the bat coronavirus RaTG13 virus to ACE2 in humans and other species [J]. *Cell*, 2021, 184(13): 3438–3451.
- [64] Fischbach MA. Combination therapies for combating antimicrobial resistance [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2011, 14(5): 519–523.
- [65] Yao X, Ye F, Zhang M, et al. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 732–739.
- [66] Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance [J]. *New Microbes New Infect*, 2020, 35: 100684.
- [67] Patrì A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(6): e221.
- [68] Sanz-Navarro J, Feal C, Dauden E. Treatment of human scabies with oral ivermectin. Eczematous eruptions as a new non-reported adverse event [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2017, 108(7): 643–649.
- [69] Mahmud R, Rahman MM, Alam I, et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(5): 3000605211013550.
- [70] 黄涛, 张海涛, 李志雄, 等. 非人灵长类动物在病毒感染模型中的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(2): 248–255.

[收稿日期]2021-12-10