



新冠肺炎口服药莫诺皮拉韦到半夏素拟设 ---读《深度 | 新冠口服药马上来了》

汪帆一

Recommended: 王德奎 (Wang Dekui), 绵阳日报社, 绵阳, 四川 621000, 中国, y-tx@163.com

摘要: 从新冠肺炎口服药“莫诺皮拉韦”到最早用于治疗前列腺癌和转移性乳腺癌的有关雄激素性脱发与新冠发病机理具有潜在关联性的“普克鲁胺”研究的延伸, 是四川绵阳市三台县和盐亭县的涪江及梓江等流域, 生长的野生半夏药材, 也类似重庆酉阳县大山里的黄花蒿和大头黄花蒿抗疟疾效果更好一样---这些地方的半夏药材和其他地方不同, 也许由于生长的环境土壤、地理位置、气候、能吸收到的化学成分等不同, 自然进化演变出的类似分子生物折迭球蛋白, 折迭结构也许也有多种角度和不同方法的差别。

[汪帆一. 新冠肺炎口服药莫诺皮拉韦到半夏素拟设---读《深度 | 新冠口服药马上来了》. *Academ Arena* 2021;13(10):48-56]. ISSN 1553-992X (print); ISSN 2158-771X (online). <http://www.sciencepub.net/academia>. 7. doi: [10.7537/marsaaj131021.07](https://doi.org/10.7537/marsaaj131021.07).

关键词: 新冠口服药、半夏素、双盲研究、生物安全

【0、引言】

2021年9月28日上海“观察者”网, 转载发表《纽约时间》华人资讯网主笔詹涓(大雾拦江)的文章:《深度 | 新冠口服药马上来了》。其中说: 2021年6月44岁的米兰达·凯利检出了新冠阳性, 在确诊当天她的病情迅速恶化, 由于呼吸困难, 她被送去了急诊室。

凯利是一名注册护士助理, 患有糖尿病和高血压。随后她46岁的丈夫乔也被确诊为阳性。焦虑和恐慌的还有家里五个十几岁的孩子, 担心没人照顾。于是同意参加住家附近的美国西雅图的弗雷德·哈钦森癌症研究中心组织的一项跨国研究---旨在测试一种专门新冠的抗病毒药物。参加试验者服药: 每天吃两次, 每次四粒。但并不被告知参试者分到的是活性药物还是安慰剂? 但一周之内凯利夫妇的症状有所好转。不到两周, 他们痊愈了。

凯利说: “我不知道我们是否得到了真正的药物, 但我感觉我们应该是分进了测试组。考虑到我的各种病史, 再加上刚刚确诊时我病得那么重, 我觉得康复得非常快。”凯利夫妇可能为全球对抗新冠疫情做出了贡献---如果说, 去年的抗疫重点是开发疫苗, 那么今年很多研究的重点就是生产新的抗病毒药物来对抗这种已夺去450多万人生命的疾病。疫苗的目的是预防感染, 但它们只是抗击新冠病毒所需武器的一部分。而一种可以减轻症状、加快康复并可在家服用的药片, 将是一项重大进展, 它能减轻医院的负担, 同时有望进一步降低新冠的重症率和死亡率。

凯利夫妇在西雅图参加的是, 德国制药巨头默

克公司和它的美国合作伙伴等开发的一种名为莫诺皮拉韦(Molnupiravir)的药物。

那么“莫诺皮拉韦”口服片药, 与我国中药抗新冠肺炎疫情的“连花清瘟配方、板蓝根配方”等口服药有什么不同呢? 生物安全关乎人民生命健康, 关乎中华民族永续发展, 也是影响乃至重塑世界格局的重要力量。传统生物安全问题和新型生物安全风险相互叠加, 境外生物威胁和内部生物风险交织并存, 要加强对抗微生物药物使用和残留的实验样本、实验动物、实验活动废弃物的管理。要说的只是, 中药抗新冠肺炎等口服药, 都公布有主要采用的材料名称。而“莫诺皮拉韦”没有, 它主要公布的是一些治疗新冠肺炎病毒的科学大原理。

原因也许如《21世纪新物理》一书“第五部分行动中科学”中所说: 物理学的基本思想应用于生物分子学研究, 不仅是近代物理学的主要生长领域之一, 同时也进一步显示出物理学原理对理解大自然的基础作用。物理学最终支配生命组织中的过程, 在这个意义上, 物理学是认知医学的基础。这一领域的跨学科特性意味着, 除去物理学家、生物学家以及医学研究者之外, 还必须对相关生物问题有透彻的理解。不过由于与生物相关研究的极端复杂性, 即使在解决这些问题上取得一点小进展, 也会带来大的收益。人们有可能制备出用于刻模、药物的化学封装及传递的结实的聚合物纳米结构细管。但随着人类基因组的揭示和蛋白质组时代的出现, 生物物理学界目前仍受到阐明大量相互作用蛋白的结构与功能这个任务的挑战。

【1、莫诺皮拉韦治疗原理点滴】

早在 2021 年 3 月 8 日新华社北京新媒体专电就有报道，由德国制药公司默克公司与美国里奇巴克生物医药公司，合作研发的新冠病毒口服药“莫那比拉韦”有望成为医治新冠肺炎患者的特效药。

报道称，今年 1 月默克公司停止对两种新冠候选疫苗进行研究，同时继续对两种治疗新冠肺炎的药物进行研究，其中就包括“莫那比拉韦”的药物。这一药物的 IIa 阶段试验——一种产品要经过 3 个阶段的药物试验后，才能获得批准上市——是在 202 名出现新冠肺炎症状的非住院患者中进行的。对于季节性流感，医生有时会开出像达菲和瑞乐沙之类的口服抗病毒药物，但研究人员尚未找到能对抗新冠病毒的类似药物。这项研究的首席研究员、北卡罗来纳大学医学教授威廉·菲舍尔说：“如果得到进一步研究的支持，在新冠病毒持续在全球传播和发展的情况下，这款药物可使中度到重度新冠肺炎住院患者，死亡或出现呼吸道问题的风险降低 50% 以上”。

那么“莫诺皮拉韦”新冠口服药对变种有效的治疗原理，简要地说到底是什么？默克药厂传染病和疫苗负责人格罗布勒说，由于“莫诺皮拉韦”针对的不是定义了变种之间区别的刺突蛋白，这种药物应该在新冠病毒继续进化的过程中同样有效。据介绍，“莫诺皮拉韦”的目标是病毒自我复制所必需的聚合酶，它的工作原理是在病毒的遗传密码中引入错误，让其无法复制。

新华社的报道说：体外和临床数据均表明，刺突蛋白突变不会影响“莫诺皮拉韦”的抗病毒活性，并表明“莫诺皮拉韦”具有治疗 SARS-CoV-2 变种的潜力，特别是在初期即接受治疗时。实验中的“莫诺皮拉韦”可望治疗在家的患者，有部分病毒专家形容，其角色类似是治疗流行感冒的特敏福（Tamiflu）。有别于其他药物攻击病毒表面的刺突蛋白，“莫诺皮拉韦”可攻击新冠病毒内部用于自我繁衍的部分，从而抑制病毒继续增生。

北京同仁堂洛杉矶医疗中心的任丽萍医师认为，这一年来新冠病毒之所以这么严重，主要原因就是没有药物能够尽早治疗。如果有口服药出现，就能把新冠病毒扼杀在摇篮里，患者就不会出现像现在这么严重的症状，民众也不会那么恐慌——新冠疫情爆发一年多以来，外国政府授权的药物只有瑞德西韦，治疗方法非常有限，因为瑞德西韦在早期使用效果非常好，但因为它是静脉注射药，需要到医院等固定场所使用。加上很多新冠患者早期无症状，往往检查出来已经不属于早期感染阶段。

“莫诺皮拉韦”去年 5 月开始研发，主要针对治疗流感病毒。后来发现对抑制新冠病毒有效。“莫诺皮拉韦”这款口服抗病毒药，它与其它针对新冠病毒药物的靶向不同，像瑞德西韦等药物针对的是病毒

表面刺突上的 S 蛋白，而“莫诺皮拉韦”是攻击病毒用以复制的那部分。最重要的是，这是一款口服剂，人们可以在家服用该药，一个疗程只有 5 天，以目前的试验结果来看，效果显著——“莫诺皮拉韦”口服药，通过阻断病毒的复制来降低病毒浓度，动物试验证明可以在 24 小时之内杀死病毒。口服药临床使用非常方便，医师开处方后，患者在家就可以服用。

【2、新冠口服药莫诺皮拉韦到半夏素片从何说起】

2021 年 9 月 25 日在北京中关村举办的第二届全球科学与生命健康平行论坛上，中科院院士、中国疾病预防控制中心主任高福教授说：“虽然新冠病毒被叫做 COVID-19，但很可能 20 年前、30 年前甚至 50 年前它已经在某个地方藏匿着”。

那么是否可能 20 年前、30 年前甚至 50 年前某个地方，已经开始琢磨新冠病毒口服药和经验的储备呢？最近的报道是，2021 年 7 月中旬，南美洲国家巴拉圭国家公共卫生和社会福利部正式授予“普克鲁胺”紧急使用授权，用于医院系统新冠住院患者的治疗。

开拓药业创始人、董事长童友之博士在接受媒体采访时介绍，去年新冠疫情发生后，开拓药业与苏州大学的研究者在讨论中发现一个很有意思的现象，当时新冠患者男性居多，而且发病相对较重，女性发病少且症状较轻，而且小朋友患病较少。于是他们猜想，雄激素水平与新冠疾病进展之间可能存在某种联系。

在 2020 年 2 月开拓药业与苏州大学，收集了 1339 例新冠患者的临床数据，对背后的机制进行分析。这项临床前研究发现，“普克鲁胺”作为雄激素受体拮抗剂，能够降低新冠病毒进入人体宿主细胞的两个关键蛋白 ACE2 和 TMPRSS2 的表达。而去年 6 月美国布朗大学教授、Applied Biology 公司的 Andy Goren 博士，发表了有关雄激素性脱发与新冠发病机理具有潜在关联性的研究结果，也为早期药物干预新冠治疗提供科学依据。在 7 月 6 日世界卫生组织更新的新冠患者护理指南，已将白细胞介素-6 受体拮抗剂纳入可使用药物名单。这是世卫组织自 2020 年 9 月推荐使用皮质类固醇以来，再次确认对治疗新冠有效的药物。世卫组织推荐同时使用白细胞介素-6 拮抗剂和皮质类固醇治疗新冠重症患者，可以降低死亡风险。

那什么是“普克鲁胺”？对新冠病毒治疗有效吗？巴拉圭医院首家使用的“普克鲁胺”口服片，是抗雄性激素剂，其作用机制为：与前列腺癌细胞内的雄性荷尔蒙受体结合，影响睾酮对受体的激活作用，最早用于治疗前列腺癌和转移性乳腺癌。白细胞介素-6 是由人体所分泌的一种功能广泛的细胞因子，通过与受体相结合，对免疫系统、神经系统、细胞生长和新陈代谢进行调节，同时也参与炎症反应和发热

反应，并与类风湿性关节炎等多种自体免疫性疾病、多发性骨髓瘤，以及前列腺癌的发病机理和病程密切相关。

再说“莫诺皮拉韦”是一款 RNA 聚合酶抑制剂，为核苷类似物 N4-羟基胞苷(NHC)的口服前体药物，口服进入血液后代谢生成 NHC，病毒的 RNA 聚合酶会错误使用 NHC-三磷酸，而不使用三磷酸胞苷或三磷酸尿苷作为催化底物。NHC 会使病毒 RNA 复制掺入大量 A 和 G，从而导致 RNA 产物发生突变。包含诱变产物的 RdRp-RNA 复合物的结构分析表明，NHC 可以与 RdRp 活性中心的 G 或 A 形成稳定的碱基对，从而使该药物逃避校对并让病毒合成突变的 RNA。这种两步诱变机制可能适用于各种病毒聚合酶，因此“莫诺皮拉韦”可能具有广谱抗 RNA 病毒的活性。美国 II 期临床试验显示：给药第 5 天，在有症状的非住院患者中，“莫诺皮拉韦”组患者咽拭子样本病毒传染力为 0.85%(1/117)，安慰组为 11.1%(6/54)。

2021 年 4 月 15 日默克决定，推进 800mgBID 剂量“莫诺皮拉韦”在治疗轻中度 COVID-19 患者的 III 期双盲研究。但默克已经放弃针对住院重症患者的 II 期试验。此前市场认为该药物可能存在的基因毒性，可能是阻碍该款药物上市的障碍，但通过目前的临床数据看，相关副作用在可接受范围内。从“莫诺皮拉韦”到最早用于治疗前列腺癌和转移性乳腺癌的有关雄激素性脱发与新冠发病机理具有潜在关联性的“普克鲁胺”研究的延伸，是四川绵阳市三台县和盐亭县的涪江及梓江等流域，生长的野生半夏药材，也类似重庆酉阳县大山里的黄花蒿和大头黄花蒿抗疟疾效果更好一样---这些地方的半夏药材和其他地方不同，也许由于生长的环境土壤、地理位置、气候、能吸收到的化学成分等不同，自然进化演变出的类似分子生物折迭球蛋白质，折迭结构也许也有多种角度和不同方法的差别。

1971 年中国从菊科植物黄花蒿叶中提取分离到的一种具有过氧基团的倍半萜内酯类化合物，其中青蒿素化学结构的确定，是天然药物化学中十分重要的一环。屠呦呦提出用乙醚的沸点为 34.6 度提取青蒿素，提取物抗疟作用率达 95%到 100%。青蒿素及其衍生物是恶性疟原虫磷脂酰肌醇-3-激酶的强效抑制剂。青蒿素分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$ ，相对分子质量 282.34。而为了找到有效治疗新冠肺炎的药物，青蒿素复方药物能用于新冠肺炎的治疗吗？

有人说，这只存在理论可能---青蒿素类药物在抗炎和免疫调节作用等方面，均有体现。这主要是通过抑制致病性 T 细胞活化，抑制 B 细胞活化和抗体产生，以及扩大调节性 T 细胞来进行的。关于青蒿素用于系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎以及关于免疫调节的研究，基本都是动物研究，还没有在

人体身上得到验证。目前围绕青蒿素复方药物治疗新冠肺炎的临床应用，正在积极开展联合研究中。这对中药莲花清瘟产品等中成药，有辅助治疗新冠的作用---不像以前只是凭着经验认为有用，而是通过建立动物模型、有了细胞系，用冠状病毒感染后对中药进行筛选，经历基础研究到临床试验转化的进步。

治疗疟疾的青蒿素是否可以“一药两用”，这不但要看转阴率，还必须全方位进行基因观察，临床上证实有效才能走出去。由此，防治新冠肺炎病毒中药里，也出现类似青蒿素拟设“半夏素”的联系---咳嗽作为一种古老疾病的记载，中华民族已有 4000 多年历史---半夏厚朴汤，是张仲景在《金匮要略》中治疗梅核气的，原文是：“妇人咽中如有炙脔，半夏厚朴汤主之”。这里的炙脔，就是说咽喉中像有一块烤肉，吞之不下，吐之不出，堵塞在咽喉部位，就类似于现在所说的梅核气。这个病人自觉痰粘难出，也是如有炙脔的意思。

引起“莫诺皮拉韦”到半夏素片拟设话题，还有我们注意的是有一件事。我们的一个朋友叫赵光荣，他是 1965 年考上北京石油学院的，毕业分配在新疆油田工作。他爱人叫张秀华，是盐亭三星乡人，与赵光荣结婚后也到了新疆油田工作。他们夫妇退休后，从新疆回绵阳安家。四五年前有一次我们一些朋友到他们家作客，张秀华告诉大家，不久前她得的咳嗽毛病才治好。一问，她说吃的是“半夏止咳糖浆”。原来一年前，她得了咳嗽的毛病，找遍绵阳和成都的医院，花了两万多元钱，都没有治好。有朋友告诉她，吃“半夏止咳糖浆”试试。果然她花了 20 多元钱，不到半个月时间，咳嗽毛病就治住了。大家都感到惊奇。一些人听了决定也试试---因为极少的时候也会遇到咳半声嗽。到绵阳老百姓药房，三台的太极集团出厂的“半夏止咳糖浆”才 9 元钱一瓶，就买来，有时想咳嗽时，就喝它两口（瓶上标注的约一小格），半年时间确实感到有效果。

当然也有人推荐给别的熟人---当时她咳嗽的毛病很厉害，但她吃后的效果不如张秀华，后来还是吃西药治住的。一年多后，我们再到绵阳药房去买三台的“半夏止咳糖浆”，已买到 18 元多一瓶，品牌不仅有太极集团三台的，也有太极集团南充出厂的。事情过后，我们一直在想，中医药治病是科学的，它辨证论治，论述的人体生理、病理，以及疾病的诊断、治疗和预防等，有着一套完整的理法方药。并且针对患者的细致，有的要结合当地的气候、物候，以及临床时辰，“寒热、阴阳、表里、虚实”，医生通过四诊拟定不同证型的治疗药物，和治疗反馈不断调整用药，使药物适应于不同个体，以期达到最好疗效。这实际类似一种“大数据、云计算”的信息技术 (IT)。它需要医生个人，要有丰富的实践

经验和更多专业知识。

从 2020 年以来医治新冠肺炎病毒暴露其能掩盖的弱点看，目前的疫苗会将灭活新冠病毒或者它的刺突蛋白引入体，触发抗体的产生，但是刺突蛋白的关键部分，即负责附着细胞的受体结合域(RBD)，通常隐藏在较大蛋白质的折叠中，这使得免疫系统很难发现 RBD，并产生抗体。现在，疫苗设计者已经分离出 RBD，并将其连接到一种合成的纳米颗粒上。这似乎能产生强大的抗体反应。

因为未来疫苗的起点设计蛋白在当下，已经有一种全新概念的疫苗正以意想不到的速度出现---它不再使用天然蛋白的组分激活免疫系统，而是将人工设计蛋白用作免疫原。理解和还原蛋白质结构原本是研发这类疫苗的最大阻碍，但人工智能的崛起一举打破了这一壁垒。在可预见的时间内，更高效、安全和廉价的疫苗很可能出现在每个人身边的诊所中。至少，基于此技术的新新冠疫苗和药剂已经在路上。

例如，利用某些蛋白质在空间上的排列特性，还可以让蛋白组装成空心笼子的形状，这种结构或材料称为蛋白笼。笼子中间可以包装 DNA 和 RNA，可以做蛋白分选，或者把药物分子包裹在里面，称为蛋白笼形结构。实际上，病毒就可以看成是一种天然的蛋白笼子，蛋白构成外壳，里面圈着核酸。可以想象到的任何材料，理论上都可以用蛋白来做。而且用蛋白这种生物大分子制造的材料，有时会比常规材料特性更优，比如生物兼容性好、易于通过化学修饰改变其特性等。

又如设计环状多肽不太受氨基酸侧链的限制，可以在环状的侧链上进行很多改造，引入多种非天然氨基酸，设计一个非天然氨基酸基团，这个基团可以特异性地结合到组蛋白去乙酰化酶(HDAC，是一类重要的染色体结构修饰酶，也是药物靶点)的催化活性位点上。相当于有一个桩子，这个桩子可作为药物的前体，继续延伸。延伸出来的多肽可以提供更好的选择特异性，因为多肽可以和蛋白其他地方形成相互作用，进一步提升结合的特异性。加了非天然氨基酸之后，可以实现原来无法实现的功能，这是引入非天然氨基酸的比较好的地方。

【3、三台半夏与治新冠肺炎病毒口服药拟设】

具有抗病毒肽活性的拟设定制分子半夏素，研究多种拟肽候选物之间不同的分子特征如何？以及为什么会影响抗病毒活性和选择性？拟设半夏素为定制医治新冠肺炎病毒的药物，即拟设半夏素蛋白质纳米颗粒是一种核苷类似物前体，是一种广谱抗病毒药。半夏素会被细胞代谢成一种三磷酸核苷，半夏素产生的核苷酸类似物是能够被 RNA 依赖的 RNA 聚合酶识别的聚合酶。因为冠状病毒的复制机理是：

A、冠状病毒要通过表面上的 S 蛋白，与宿主细胞上的受体结合，这样才能进入细胞。人体的免疫系统发挥作用，就是制造病毒结合性抗体，阻止冠状病毒进入人体细胞。

B、冠状病毒进入人体细胞之后，它首先要进行病毒蛋白的合成和剪切，然后复制出下一代的病毒 RNA，这一阶段病毒要用到病毒蛋白酶来帮助自己合成剪切蛋白，这是可以利用来设计抗病毒药物的第一个关键点。

C、母病毒将自己的 RNA 序列信息转录到下一代病毒，然后形成完整的病毒，再释放到人体细胞外部。这一阶段病毒要利用 RNA 复制酶来完成转录和复制 RNA 的使命，这是可以利用来设计抗病毒药物的第二个关键点。所以半夏素拟设定制之初，是要阻断新冠肺炎病毒的 RNA 复制酶发挥作用。因此半夏素在细胞中要能表现出体外活性；与病毒蛋白酶抑制剂相比，半夏素可能不容易产生耐药性。

这里聚合酶是 RNA 自我复制时候的酶，对新冠病毒这样的 RNA 病毒来说，经聚合酶完成 RNA 的复制，就是繁殖的核心。

如果类似于半夏素代谢生成的三磷酸核苷，被聚合酶当作一个普普通通的核苷酸，加入了 RNA 链，但假的 RNA 复制，会卡住进行不下去，病毒的繁殖就停止了---这是理想的情况---半夏素竞争，主要是三磷酸腺苷(ATP)，但不同的聚合酶对它的选择性不一样。

如人线粒体聚合酶的选择性就非常强，是不是放半夏素就能马上中止 RNA 链延长，就得看病毒本身的聚合酶对半夏素代谢生成的三磷酸核苷的识别度的高低。如果被识别出来，就会停止病毒复制。

这里缺点在于核苷类似物类的抗病毒药，有一个普遍的弱点，它们依赖酶的识别，但病毒又变异得很快，万一酶变异了不识别它们了就会产生耐药性。这时候在原来的基础上，再搞结构改造做个新的药物很麻烦---这类药，有一个研究思路，是用天然的核苷做结构改造。

拟设半夏素定制的时候就是想这样改的，左边是一种天然有细胞毒性的核苷，右边是半夏素；可以看到主要差别，在碱基和核糖链接的碳氮键上，半夏素改成了碳碳键，加了个氰基。

以前做结构改造，都不考虑这个 1 号位的，给它加基团，就特别不稳定---碱基和糖很容易就分，而碳碳键很稳定，而 R 基里面氰基抗病毒效果最好。2019 年 12 月以来，全球多地出现新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病例，且数量激增，疫情严峻。这时的“需求”和“市场”驱动，还不是科技驱动，不需要太多顶级的分子生物结构化学研究型人才，但关键的是生产出来的医治新冠肺炎病毒的药物能缓解疫情；能卖出去，就可以扩大再生产，甚至产业升级。国内中

医药参与了疫情防控，效果确实也彰显了中医药的独特优势。

COVID-19 重症症状，与中医胸痹症极为吻合。而半夏素也是治疗胸痹症的要药。该方或其化裁方，在多地新冠肺炎诊疗方案，也曾被推荐过，中西医结合也治愈过多名新冠肺炎重症患者。

以上拟设半夏素为定制医治新冠肺炎病毒的药物，主要是对它的现代药理作用进行分析，为其防治 COVID-19 提供理论依据，为未来治疗 COVID-19 提供临床参考——尽管充满定制分子的未来超出人们的想象，但就像纳米颗粒新蛋白质本身会自发折叠一样，我们祝愿充满这类分子的一天会顺势而来。针对新冠肺炎病毒，拟设定制分子半夏素合成肽模拟物，成为可对抗新冠肺炎病毒之一的药品，原理之一是类肽类，刺穿病毒的保护层，导致其分解和失活。

除了抗体和白细胞外，免疫系统还使用肽类来对抗其他病原体和病毒——合成肽类，可以加强这种防御，但不会在体内持续很长时间，因此应研究开发稳定的肽模拟物。拟设如果实验能成功治疗新冠肺炎病毒感染的动物，这些小合成分子结果的拟肽类的模拟物是半夏素，是否可能以治愈或预防 COVID-19 多种感染呢？

抗菌肽是机体天然免疫的重要组成部分，经丝氨酸蛋白酶 3 切割产生有活性的 LL-37 表达，其活性作用受到体内、体外多种因素的影响。LL-37 除了直接杀菌作用外，还能调节免疫和炎症介质的释放、引起免疫细胞分化及趋化、伤口愈合、细胞因子和组氨酸释放、中和内毒素和抗肿瘤。在体内，诸如 LL-37 之类的抗菌肽，有助于控制病毒、细菌、真菌、癌细胞甚至寄生虫。

但是肽类物质会被酶迅速清除，因此它们不是理想的候选药物。相反，称为类肽类的更小、更稳定的分子中，模拟 LL-37 的关键生物物理特性类肽类，很容易制造，而且与肽类不同，它们不会被酶迅速降解，因此它们的使用剂量要低得多。肽类由氨基酸的短序列组成，侧链与分子骨架中的碳原子相连，这种结构很容易被酶分解。

在拟肽中，侧链与分子骨架中的氮原子相连，形成抵抗酶解的结构。与其他类型的肽模拟物不同，它们需要费力的、多步骤的有机化学来生产；使用自动合成仪和现成的化学品制造拟肽既简单又便宜，制作拟肽类化合物几乎就像在面包机中制作面包一样。

拟设以半夏素开发拟肽作为临床候选物来预防或治疗病毒感染的拟肽序列，被设计为比以前的版本对人的毒性更小。在实验室培养皿中，这些化合物灭活了导致 COVID-19 的严重急性呼吸综合征冠状病毒。进行额外的实验，以确认在小鼠中测试

拟肽对新冠肺炎病毒感染涉及整个身体，通过静脉注射进行这项测试，并观察向肺部的输送情况。在针对流感、感冒病毒以及乙型和丙型肝炎的实验室培养皿研究中，取得的结果在体外研究中，发现其中两种拟肽是迄今为止针对中东呼吸综合征和较早的 SARS 冠状病毒鉴定出的最有效的抗病毒药物。其他实验室在测试拟肽作为气道和肠道的抗真菌剂，以及隐形眼镜、导管和植入的髋关节和膝关节的抗感染涂层，这些广谱化合物的工作原理，似乎它们刺穿并破坏病毒包膜，并与病毒的 RNA 或 DNA 结合。这种多管齐下的机制，具有灭活病毒的优势。

这与标准抗病毒药物不同，后者会减慢病毒复制但仍允许病毒感染细胞。它还降低了病原体产生耐药性的可能性。如果成功，可以使用拟肽作为预防措施。例如在航空旅行之前，保护乘客免受 COVID-19 的侵害。然而能有效治疗这些感染的抗严重急性呼吸综合征冠状病毒的药物很少。开发抗病毒药物的标准方法，包括识别独特的病毒靶标，然后设计针对该靶标的药剂。抗菌肽 (AMP) 是潜在抗病毒药物的新来源，已显示抗菌肽通过破坏病毒包膜使许多不同的包膜病毒失活。然而抗菌肽作为抗菌疗法的临床开发，受到许多因素的阻碍，特别是它们作为肽类物质的酶不稳定结构。

检查拟设半夏素定制 AMPs 的拟肽模拟物的抗病毒潜力，这些拟肽具有对蛋白酶不敏感的独特优势，并且还表现出更高的生物利用度和稳定性。冷冻电镜可视化显示病毒包膜破坏，类似于 AMPs 对其他病毒的活性所观察到的破坏。这些结果表明共同的或仿生的机制，可能是由于病毒包膜和宿主细胞膜的磷脂头基组成之间的差异，因此这类拟设半夏素定制分子的广谱抗病毒药物，也许作为安全有潜力。

【4、三台半夏的过去与现在】

在新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案中，中成药和中药汤剂里很多用到了半夏这味药——半夏奇异，是像放大的“新冠肺炎病毒”模型，中医药工作者们都知道这是一味有毒的化痰药，多炮制后应用，有法半夏、清半夏、姜半夏等品种。

“半夏止咳”传奇在绵阳境内开花，也许这里的“半夏”有酉阳的“黄花蒿”类似的生化现象——在实际应用中，半夏曾出现和虎掌南星、水半夏弄混的情况，其实三者的来源和功效是不同的，不能混用。而从来源、炮制与功效等方面认识，半夏因其是农历五月间成熟，恰好是夏季过了一半，故名。但在绵阳三台等地区的半夏，本地俗名叫“麻芋子”，也是宜适生态种植的地域。

“麻芋子”呈类球形，直径 1~1.5cm。表面周围密布麻点状根痕；下面钝圆。质坚实，断面洁白，富粉性。气微，味辛辣、麻舌而刺喉。麻芋子喜生

于潮湿肥沃的沙质土上，多见于房前屋后、山野溪边及林下。夏、秋季均可采挖，洗净泥土，除去外皮和须根，晒干或烘干。具有镇吐、催吐、镇咳、祛痰、抗生育、抗早孕、抗心律失常、抗实验性溃疡、抗硅肺、促使外周淋巴细胞分裂等作用。对治疗食道癌、胃癌、舌癌、皮肤癌和恶性淋巴瘤，取得较好疗效也有报道。

因为生用半夏有毒，含刺激性成分，易使人呕吐、咽喉肿痛、失音，所以多炮制后使用。目前半夏为治疗新型冠状病毒肺炎中医国家新处方清肺排毒汤的 21 味中药材之一，但没有像沃尔斯和曹龙兴等分子生物结构化学家，定制分子折叠球蛋白质的防治新型新冠纳米颗粒药物那样，单独作基因测序、筛选、动物实验——这也是中药材使用中的普遍现象。当然新冠肺炎防治的中药半夏，作有化学成分分析：

内含 3-乙酰氨基-5-甲基异唑等 60 多种成分，及 16 种氨基酸和多种无机元素。其中所含的草酸钙针晶，为半夏的刺激性成分之一，经炮制后，晶形发生变化，含量急剧下降，刺激性明显减弱。另含琥珀酸、丁基乙烯基醚、苯甲醛、半夏蛋白、姜辣醇、胰蛋白酶抑制剂等。半夏中提取的多糖，具有较强的网状内皮系统激活活性，能增强网状内皮系统吞噬功能和分泌作用，抑制肿瘤的发生和增殖。甲醇提取的半夏多糖组分具有多形核白细胞诱导能力，由此推测，半夏可能是通过活化多形核白细胞，导致肿瘤破坏的细胞反应。

用于新冠肺炎防治的中药汤剂，是根据不同患者的主要症状分别选用上述炮制品的。由于炮制方法不同，半夏炮制品的功效也各有特色。炮制品有：生半夏、清半夏、姜半夏、法半夏等。法半夏和姜半夏，如果是较完整的类球形饮片，应在临用前适当捣碎，又不必捣成粉末，其储存时间以不超过两周为宜。因为半夏饮片破碎后，久存容易导致有效成分损失和变质。其次各种半夏的炮制品，都不宜和川乌、草乌、附子同用。尽管经过炮制减毒，但法半夏、清半夏、姜半夏仍属于有毒中药品种，每日最大用量为 9 克。阴虚燥咳、血证、热痰、燥痰应慎用。妊娠期妇女忌用，肝功能异常慎用。长期久用，有出现肝功能异常和血尿的问题。

从 2020 年起新冠肺炎病毒疫情大流行，到 2021 年 8 月上海观察者网出现“‘与病毒共存’的现状，和‘动态清零’的策略并不矛盾”的争论。人类是一个休戚与共的命运共同体；国际社会应该守望相助、同舟共济。而拟设半夏素为定制医治新冠肺炎病毒的药物，在绵阳市早就有一批学者在研究讨论。

太极集团四川天诚制药有限公司在三台县灵兴镇，有生产“半夏止咳糖浆”的企业，但重大科技成果，是需要国家的力量才能完成的。例如，拟设三台的“麻芋子”，能制造出治“新冠肺炎病毒”的有效药

品，太极集团虽然是国内有名制药大企业，然而对“麻芋子”内有效成分的全基因组序列测试；细胞内新冠肺炎病毒 mRNA 携带编码蛋白的基因组序列测试，在绵阳和成都的大学、科研院所，无可讳言，还是缺乏基因测试人才、设备工具和巨额经费，是不能单独完成的。

即“麻芋子”对消灭新冠肺炎病毒的有效成分即使有，完成这种大量的科学测试和动物实验、临床试验，需要大量的经费的投入。即使太极集团是国内有名制药大企业，没有国家的全国组织、调配和动员更多大商家的资金捐献，光靠光靠中国科技城绵阳要建成类似“硅谷”式高科技的生产治“新冠肺炎病毒”有效药品基地，是不可能的。

2021 年 3 月著名学者、绵阳市就业创业服务中心的刘文传主任，出版的《李珣研究》新书，引发了国内外华人学者对定制医治新冠肺炎病毒的药物的关注——李珣（公元 896--960），回族先民，著名药物学家。唐末五代十国时前蜀梓州郪江镇（今四川三台郪江镇）人。李珣写的《海药草本》一书，是我国最早透露远古巴蜀存在“盆塞海”和盆塞海洋文明的第一人。还可以说李珣是中国历史上，第一个改变古代传统儒家教育“修身”、“齐家”、“治国”、“平天下”的顺序，反过来为“平天下”、“治国”、“齐家”、“修身”的人——李珣是公元 960 年去世的，死后 1061 年居然本土刘文传主任想起了他，要让他的“海药”成就的贡献，再发光发挥今天的作用——刘文传主任写的《李珣研究》类似挖出一个“三星堆”——李珣写《海药本草》一书，对“海药”的认识有何难度？

2020 年以来我国与世界遭遇了百年未有的突如其来的新冠肺炎疫情肆虐，我国在短时间内中医诊疗提出的诊疗方案，就取得了不错的效果——对新冠肺炎轻症患者，中医药像生脉饮、参脉注射液、独参汤，一两天后血氧饱和度波动了，再过两三天基本达标，完全可以把它拿下来的这类例子很多。那么我国还能不能像 2015 年获得诺贝尔生理学或医学奖的屠呦呦教授，发现治疗疟疾的新药青蒿素类似走向世界的“海药”，造福全人类，再次拿出治疗的新冠肺炎病毒疫情的“海药”——这里“海”，是出口到全世界类似的大海，不是仅“海外”。因为我们认为这个“海”字，还有类似招呼人的谐音字“嗨”。

绵阳市三台、盐亭等境内解放前后出生的农村孩子，难忘小时候一群孩子在河坝挖麻芋子的事情。我们上世纪 50 年代开始读小学，虽然语文课本也才一角多钱，但家里仍然有困难，放学后或假期，挖麻芋子等中药材，晒干后卖给中药房成为一件常事。麻芋子是野生的，特别是河坝在收割后的麦地和红苕地里很多，但也分散。有小孩发现较集中地点后，就会喊：“嗨！这里多，快来”。在地里干活的大人看见了也会喊：“嗨！快来，孩子们”。久而久之，

小伙伴把挖的药材麻芋子，开玩笑说成是挖“嗨药”。如今很多专家对李珣的“海药”说不清楚；李珣去世1061年来的学者研究，绝大多数口口声声不离说李珣是“波斯商人后裔”、“祖籍波斯”、李波斯；更有说他是“外族人”。而对三台等地的农村孩子，这只弹指一挥间---60多年过去刘文传主任居然来告诉回民药物学家李珣，他的家乡梓州已经是叫出名的“三台县”。也有回民告诉李珣出生地，是古时郾国郾王城，现叫作郾江镇---它被边缘化得和三台县城潼川镇的繁荣不可同言而语。

李珣原本的《海药本草》一书，都说是到南宋末年已散佚，后来人都是靠北宋巴蜀医药学家唐慎微的《证类本草》书中，对《海药本草》的辑录来发挥；唐慎微编成本草史上划时代的巨著《经史证类备急本草》（简称《证类本草》）。唐慎微，是四川人，使唐慎微的书，具有李珣原书类似的巴蜀远古盆塞海的多彩特色，被部分官方人士赏识，才组织人员修订成为地方官刊本的。但官方在中原是大本营，5000多年来官宣定位是“农耕文明”，不想承认时空阶梯在“农耕文明”之前，官宣还有“远古巴蜀盆塞海山寨城邦海洋文明”。

李珣的《海药本草》一书，划时代揭开中华文明史存在时空阶梯的“农耕文明”和“盆塞海山寨城邦海洋文明”之争的序幕。阿拉伯百年翻译运动的历史，在确定为约公元830年至930年这期间，也正是衔接五代十国时前蜀梓州郾江镇回族学者李珣写书《海药本草》时期。由此我们再三不懈收集、整理巴蜀古郾国郾江等地区李珣家族的传说，从其回族商业经营与翻译运动挂钩的片段，深感李珣的工作不是他一个人在五代十国后期完成的《海药本草》一书的，他只是反映致力于东西方科技文化交流“翻译运动”的一个缩影；是超前欧洲文艺复兴反映中国先人心声的一朵浪花---其实在阿拉伯古史上，阿拉伯人在伊斯兰时代之前，甚至伊斯兰时代之初，科学文化水平低下。

为啥说李珣是我国最早透露远古巴蜀存在“盆塞海”和盆塞海洋文明的第一人？因为一般说的“海”，是指大洋大海这种“原生海”，但李珣的《海药本草》一书本意的“海”，还特指包含“盆塞海”的“海”。《海药本草》一书后来的失落，也与这个扩大的“海”含义---透露远古巴蜀存在“盆塞海”和盆塞海洋文明有关。三台县，是以县西三台山得名。三台历史悠久，在春秋战国时期还有郾王国，国都在今三台县郾江镇。传闻远古巴蜀盆塞海山寨城邦时，郾国都城郾江镇主要从事远古联合国的青铜器等生产制造、发放销售、回收。

这部分先民早来往于郾国和阿拉伯地区---来来往往，“郾”同音于“妻”，与妻子回娘家的习俗相似，也许“郾国”得名，就源于郾王城住着的是大多数家

庭是远古联合国上层的内亲，掌握着贵重交易品的制造、发放和远洋贸易。但在远古盆塞海遇自然灾害不断，并于涸后随着权力中心的转移，和在人类第二次分散向世界各地的迁徙转移时期，郾王城的大部分能工巧匠和生意人，成为指导指引一批一批的蜀人，并跟随进入缅甸，沿印度的恒河水，横穿印度出海进入波斯湾，再沿海峡到达阿拉伯半岛和幼发拉底河流域，以及又从埃及和两河流域渡过地中海，先后在克里特岛和西西里岛等，去复制“远古联合国”的巴蜀盆塞海山寨立足起的城邦文明和海洋文明的向导。

《山海经》卷第十六书中，除“有赤国郾氏，有双山”外，还有记载“有赤国妻氏，有双山”的经文，即“妻”也作“郾”。有注释说：“赤国妻氏：游牧国犬戎氏族。双山：指双山部落。译文：有一个西周之国，是姬姓的古老国家。有一个叫府谷的集镇，那里是叔均的部落。北方地区有一个海则部落，海则部落是姜嫄地区的部落国。海则的北面是台玺部落，酋长是叔均。叔均创立了台玺并兼并了海则部落国，开始建立国家。包括有游牧国的犬戎氏族，有双山氏族”。

“赤国”指远古回族先民会“红铜”生产、制造。“犬戎氏族”---这也是指最早从远古巴蜀盆塞海山寨城邦郾国，转移搬迁出去的那部分人，走得不很远，又回迁的回族先民。他们已经成为类似的放牧民族，但没有忘记“用铜壶烧水泡茶喝”的习惯。

“双山氏族”---这是指三台县临近盐亭的“西陵国”---在盐亭螺祖故里和盘古故里的玉龙镇境内，有著名的“衣落山”，因分有“大衣落”山和“小衣落”山，而称为“双山”---它们之所以著名，是从古至今在盐亭，家喻户晓衣落山《金二伯射黄帝》的传说，还有传闻汉代天文学家落下闳，是盐亭地区西陵氏金二伯的后代---传说金二伯就叫“金落下”，不但会冶金制造青铜像，而且会观天象。

【5、研制抗新冠肺炎病毒口服药为啥难】

为啥我们只能拟设半夏素为定制医治新冠肺炎病毒的药物？前面前言里我们说过：行动中的科学最基本的思想就在于应用。但如传统生物安全问题和新型生物安全风险相互叠加，境外生物威胁和内部生物风险交织并存，要加强对抗微生物药物使用和残留的实验样本、实验动物、实验活动废弃物的管理。所以即使像定制医治新冠肺炎病毒的药物研究环境、条件要求也是非常之高的。

而且像医治新冠肺炎病毒药物的“双盲实验”，也是有点很“残酷”的---美国西雅图的弗雷德·哈钦森癌症研究中心组织的测试新冠的抗病毒药物“莫诺皮拉韦”中，分进测试组的测试者凯利说：“我不知道我们是否得到了真正的药物？”这里即使凯利口服的是“莫诺皮拉韦”，一周之内凯利夫妇的症状

有所好转，不到两周，他们痊愈了，是一种幸运。但如果“莫诺皮拉韦”治疗不成功，就是一种“伤害”。其次，更不说吃的是“安慰剂”的测试者，也许因新冠肺炎病毒性很强，就只能是死亡——为测试作牺牲。当然也可以只做动物类的“双盲实验”，但终究是一种权宜之计。所以研制成功的被认可的抗新冠肺炎病毒口服药不是一般个人、研究所、大学、企业等就能够得到国家批准的行为。

所以有报道说，新冠大流行已经持续了一年半，美国政府在疫苗上投入了 185 亿美元，这一策略以创纪录的速度产生了至少五种有效的产品。但政府在药物上的投资要小得多，只有 82 亿美元左右。其他一些病毒，包括流感病毒、HIV 病毒和丙型肝炎病毒，都可以用一片简单的药片来治疗。但尽管进行了一年多的研究，目前还没有这样的药物可以在新冠病毒感染肆虐之前治疗患者。

2021 年 6 月美国政府启动了一个名为“疫情抗病毒项目”的新项目，该项目投资超过 30 亿美元用于开发治疗新冠的抗病毒药物。美国国家过敏和传染病研究所所长安东尼·福奇博士是该项目的关键支持者，他说他希望未来病人在感染了新冠时，可以迅速获得口服药物。福奇向《纽约时报》解释说，“我早上醒来，感觉不太好，嗅觉和味觉都消失了，喉咙痛。我打电话给我的家庭医生说，‘我得了新冠，请给我开个处方。’”福奇对抗病毒药物研究的支持源于他 30 年前抗击艾滋病疫情的亲身经历。在 20 世纪 90 年代，他的研究所研制出了治疗艾滋病的首批抗病毒药物，“蛋白酶抑制剂”可以阻断一种重要的病毒蛋白质，并可以终生抑制病毒。

当然科学的应用除了资金、设备、材料、人员和市场、产品等投入外，也还有像 25 岁时的爱因斯坦，在没有资金、设备、材料、人员和市场、产品等有形投入外，从理论、线索、头脑知识等上的投入。即使像屠呦呦提出用乙醚的沸点为 34.6 度提取青蒿素，提取物抗疟作用率达 95% 到 100%，证明青蒿素及其衍生物是恶性疟原虫磷脂酰肌醇-3-激酶的强效抑制剂，获得 2015 年诺贝尔生理学或医学奖，也还不是大规模地生产出投入市场的化学药物产品。其中搞结晶的、测结构的、改进结构的、做后期构效关系的、以及发明辅药的，都不是屠呦呦。但是，屠呦呦首次提出了正确的提取方法，在这个工作中做出了至关重要的贡献，获奖也是实至名归。

所以像中医过去战胜重症急性呼吸综合征那样，在奋战新冠肺炎病毒的过程中，把传统中医的方法、技巧、经验和智慧重新发扬光大，三台县灵兴镇生产半夏止咳糖浆的企业，顶头上司是国内有名的太极集团四川天诚制药有限公司。拟设三台的“麻芋子”要能制造出治“新冠肺炎病毒”有效药物的应用，还有一段路要走，但应继续努力。

目前全球正在开发几十种新冠抗病毒治疗方法。默克能生产“莫诺皮拉韦”，因为是最接近终点的大型制药公司。默克的这款名为“莫诺皮拉韦”口服片药，来自埃默里大学的实验室。2013 年这里的研究人员想要找到一种治疗马脑炎病毒感染的抗病毒药物，马脑炎病毒感染是美洲人类和动物公共卫生的主要威胁。广泛测试证实，这种广谱抗病毒药物能够抑制多种 RNA 病毒的复制，包括流感病毒、多种冠状病毒和呼吸道合胞病毒。埃默里团队与迈阿密 Ridgeback 生物治疗公司合作，在小鼠身上进行了令人印象深刻的实验，默克公司于是找到他们，开始将这种药物用于新冠的人体临床试验。

一项小型试验观察了“莫诺皮拉韦”的试验显示，在治疗进入第五天时，在服用“莫诺皮拉韦”的参与者鼻咽拭子中就已经检测不到病毒，但在服用安慰剂的参与者中仍有 11% 发现病毒。因此，该试验表明，“莫诺皮拉韦”可以减少和消除轻度新冠患者的传染性，加速病毒清除，它可能不仅有助于治疗新冠，还有助于减少其传播的机会。但它到底有多有用，需要在进一步的试验中看看会发生什么。

目前“莫诺皮拉韦”在全球还有多项试验正在进行。研究人员想要了解早期“莫诺皮拉韦”治疗是否可以减少重症患者清除病毒的时间；是否能比安慰剂更好地预防未住院患者出现重症和死亡的可能性。还有一项有趣的试验在观察它的阻断作用，想要了解阳性患者进行“莫诺皮拉韦”早期治疗是否能避免同住的家人受到感染。此前的研究已经表明，“莫诺皮拉韦”可以阻止新冠病毒在雪貂群体中传播。

美国卫生与公众服务部已经宣布，一旦默克的“莫诺皮拉韦”获得 FDA 批准用于紧急用途，将以 12 亿美元购入 170 万个疗程的药物。如果抗病毒药物被证明有效，下一个挑战将是加强分发系统，以便在患者检测呈阳性时立即将药物送到患者手中。默克公司表示，产能不是问题，到今年年底，该公司将生产超过 1000 万个疗程的药物，而且跟疫苗不同，这种药物并不需要冷链运输；关键在于将各个测试中心与诊所相连通，患者的主治医生最好能立刻收到阳性结果并出具处方。治疗新冠的首批药物可能只会对这种疾病产生有限的益处。但这将是一个良好的契机——人类早就应该集中精力研究抗病毒药物了。

也正是因循这样的理念，美国联邦政府决定斥资 12 亿美元建立研究中心，科学家将在这些研究中心开展针对冠状病毒和其他高危病原体的药物研究。即使下一代的药物在几年后才会问世，许多科学家说这项研究将是一项很好的投资。一种有效的抗病毒药物将彻底改变游戏规则。在感染后初发症状时就能在家中口服药物，这种药不仅可以减轻感染者的病情，还可以避免他们传染给其他人，这可能会

令我们摆脱这场疫情---家里的每个人，或者学校里的每个人都可以及时服药。这意味着我们可能终于将要回归正常生活。

【6、结束语】

研制抗新冠肺炎病毒口服药为啥难？即使在美国那边，主导生物实验的其实不是国家，国家也没那么多闲钱，而是各种基金会。这些基金会为啥对生物兴趣这么大呢？因为基金会背后都是财阀大佬，大佬老了，希望生物技术尽快突破给自己续命，所以投资比较猛。不过随着这几年国内制药产业的爆发，我国这边也开始注重这方面的人才。

近日有报道，英国肯特大学生物科学学院和歌德大学医学病毒学研究所的研究人员发现，当一个人感染新冠病毒时，他体内的一种特定蛋白质---CD47 蛋白决定了他感染病毒的严重程度。高水平的 CD47 蛋白会阻止有效的免疫反应，增加与疾病相关的组织和器官损伤，或导致新冠肺炎严重程度较高。高 CD47 水平也会导致高血压，这是新冠肺炎并发症（如心脏病、中风和肾脏疾病）的一个重要危险因素。研究人员可能已经确定了与严重新冠病毒感染有关的一个重要因素。目前针对上述蛋白质的治疗方法已经在开发中，他们或可找到减轻大多数重症新冠肺炎患者症状的策略。

其次干细胞生物学和再生医学的研究，报告将 CD47 描述为一种存在于人体各种细胞表面的蛋白质。它向循环免疫细胞，即巨噬细胞发出信号，不要吞噬人体细胞。人体使用这种蛋白质来保护需要保护的细胞，并帮助处理患病或老化的细胞。红细胞在年轻时其细胞表面有大量的 CD47 蛋白，但随着年龄增长会慢慢失去该蛋白，到了一定时候，老

化的红细胞表面这种蛋白质的数量就不足以抵御巨噬细胞，然后，这些老化的细胞被破坏，为全新的红细胞“让路”。

通过这种方式，人体才能不断补充或储备新鲜的血细胞。当前分子学的 CD47 蛋白的作用，是向免疫系统发出“不要吃我”的信号，阻止免疫系统的防御意外破坏健康细胞---新冠病毒感染细胞会导致细胞表面一种称为 CD47 的蛋白质水平升高。受感染细胞表面上的病毒诱导 CD47 蛋白可能会保护病毒免受免疫系统的攻击，从而使大量病毒产生，导致病情加重。根据这项研究，已知的重症新冠肺炎的风险因素包括高龄和糖尿病，这些疾病均与较高的 CD47 蛋白水平有关。

参考文献

- [1]大雾拦江，深度 | 新冠口服药马上来了，上海“观察者”网，观 2021 年 9 月 28 日。
- [2]Gordon Frasen, 21 世纪新物理学，科学出版社，2013 年 1 月，秦克诚等译；
- [3]王德奎，三旋理论初探，四川科学技术出版社，2002 年 5 月；
- [4]孔少峰、王德奎，求衡论---庞加莱猜想应用，四川科学技术出版社，2007 年 9 月；
- [5]王德奎、林艺彬、孙双喜，中医药多体自然叩问，独家出版社，2020 年 1 月；
- [6]叶眺新，中国气功思维学，延边大学出版社，1900 年 5 月；
- [7]平角，凝聚态弦物理数学初探，Academ Arena, Number 6, June 25, 2021；
- [10]平角，学自然学科学与振兴双循环，Academ Arena, Volume 13, Number 1, January 25, 2021。