

抗病毒药物研究概况

上海科技出版社

上海交通大学自然杂志

湖北医学院病毒研究所

马嘉谋

陆义群

郑志明 审校

综述

病毒与细菌不同，它在细胞内需利用部分细胞功能进行自我复制，致使有选择性的抗病毒药物发展困难和迟缓。自二十多年前发现病毒编码的酶和碘苷、甲苄噻脞 (methisazone) 和金刚胺等抗病毒药物后，情况有了改观。近年来，无论是天然的抗病毒物质如干扰素，还是抗病毒化疗药物的研究都已取得了较大的进展，特别是后者的发展更快。本文就抗病毒药物的研究概况作一介绍。

病毒性呼吸道感染

金刚胺 (amantadine)

1964年报告金刚胺在组织培养和小鼠体内有抗病毒活性⁽¹⁾。1966年美国FDA批准使用本药治疗和预防甲型流感病毒，Grunert等报告在猴肾细胞、胚卵和经鼻感染的小鼠的三个实验动物模型中发现其浓度在0.2~0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时可抑制大多数甲型流感病毒的复制⁽²⁾，较高的浓度可抑制风疹病毒、副流感病毒和呼吸道合胞病毒。但是，实际上在防治甲型流感病毒感染时很少用此药。

金刚胺的作用机理还不清楚。似与干扰病毒感染的脱壳有关⁽³⁾，也有作者认为它们可通过改变细胞浆质体(endosomal) pH而影响病毒与细胞浆质体膜融合，因为融合的过程涉及血凝素HA₂的氨基末端，且依赖pH⁽⁴⁾。

对不同年龄和不同地区的研究结果表

明：它在甲型流感暴发时能提供55~80%的保护作用⁽⁵⁾。一般说来，患者都能很好耐受，但有一定副作用，其发生率约为5~10%⁽⁶⁾，但也有作者报告可达20%⁽³⁾。副作用主要是累及中神经系统的症状，患者于服药3~4天内发生失眠、轻度头痛、注意力不集中、焦虑、紧张等症状。停药后即消失。肾功能损伤的病人，血浆金刚胺水平超过1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时可伴有谵妄、幻觉和困倦⁽³⁾，也有报告可发生惊厥和昏迷⁽⁷⁾。长期应用有厌食、恶心、呕吐、便秘、尿滞留，四肢浮肿、心力衰竭和网状青斑以及其他皮肤症状等副作用。每日50 mg/kg的剂量(大约是人类常用剂量的15倍)对大鼠有胚毒和致畸作用⁽⁸⁾。孕妇除患有危及生命的流感病毒性肺炎外，不宜用此药⁽³⁾。癫痫和胃溃疡病人切忌口服，心血管、肾病或脑动脉粥样硬化者应慎用。气溶胶疗法虽易被接受，但伴有鼻炎、臭漏，最大呼吸量略微减低等不良反应，偶可引起支气管痉挛，且药味欠佳。金刚胺口服吸收良好，主要以原型在尿中排出，半衰期约为15个小时。本药抗病毒感染作用中度有效，患者服药后症状迅速消失，发热很快消退，一般病程可减少1~2天⁽⁶⁾。

金刚乙胺 (rimantadine)

金刚乙胺盐酸盐主要在苏联研究使用，而在美国此药仅是一种实验性化合物。苏联学者们认为此药比金刚胺作用强、毒性小，主要用于预防和治疗甲型流感，其作用机理与金刚胺相同。

金刚乙胺的抗病毒谱比金刚胺广，它能抑制大多数RNA病毒，包括圣路易斯脑炎、辛德皮斯和其他虫媒病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒⁽⁹⁾，特别是抗甲型流感病毒的作用比金刚胺强，也比金刚胺更易耐受，毒性作用也小。这两种药物副作用发生速率不同，其机理还不清楚，可能与药物动力学和代谢途径不同有关。如同金刚胺一样对本药的预防作用的研究大都是在青年人中进行的，最近研究结果表明金刚胺对老年人同样有效，并能耐受，但其预防作用主要发生在接受过甲型流感疫苗的老年人，由此可以说明，金刚乙胺的抗感染作用主要是由疫苗提供的，而金刚乙胺仅起辅助作用⁽⁶⁾。金刚乙胺对儿童甲型流感的作用也优于或至少等于扑热息痛。

病毒唑(三氮唑核苷, ribavirin, RV)

RV属嘌呤核苷类药物，能抑制多种DNA和RNA病毒。RV的作用机理还不清楚。可能它对不同组织的病毒有不同的作用机理。RV能迅速进入细胞，通过磷酸化作用而形成5'-单磷酸、二磷酸和三磷酸衍生物。RV单磷酸衍生物抑制次黄嘌呤核苷单磷酸变成黄嘌呤核苷单磷酸，从而抑制鸟嘌呤核苷单磷酸的合成，导致DNA和RNA的抑制，影响病毒复制。RV也可通过抑制mRNA鸟苷转移酶的活化而阻止病毒RNA的加帽过程，抑制流感病毒mRNA的合成，此机理可能是RV抗流感病毒复制的重要机制^(4,6)。该药对细胞DNA合成有一定影响，但仅在200~1000μg/ml浓度时有毒性作用⁽³⁾。RV为广谱抗病毒药物，对人类正粘病毒、副粘病毒、沙粒病毒、本扬病毒有良好的作用。而对小RNA病毒和披盖病毒则疗效不定或阴性。用药后病毒不产生耐药性。

虽报道过，RV口服吸收快速，但一般认为口服给药对甲型流感病毒感染无效，仅在喷雾给药或滴鼻给药才有作用^(4,6)。

最近报道RV气溶胶也可治疗婴儿呼吸

道合胞病毒感染。该病毒是引起婴儿严重呼吸道感染(肺炎、支气管肺炎)常见病原体，尚无其他特殊的治疗方式或免疫预防方法。口服RV常可引起造血组织的毒性作用，引起可逆性贫血，而气溶胶则无此毒性。RV对实验动物有致畸和胚毒作用，故孕妇宜慎用。RV已于1985年底被美国FDA正式批准用于合胞病毒感染。

疱疹病毒感染

疱疹病毒感染可引起许多疾病，在免疫功能受到损害的病人感染就更加严重。近年来，生殖道疱疹病毒感染有日益增高的趋势。目前的抗病毒药只对急性感染有作用，而对潜伏感染几无作用，因此需要发展更有效的抗疱疹病毒药物。

阿糖腺甙(araA)

araA是六十年代早期合成的一种抗癌药，是一种嘌呤核苷类药物。在人体它能有效地对抗各种疱疹病毒，包括单纯疱疹病毒I型(HSV-I)、单纯疱疹病毒II型(HSV-II)、带状疱疹(VZV)、巨细胞病毒(CMV)和EB病毒(EBV)。araA抗病毒活性是通过下面一个或几个机理而实现的：抑制病毒特异性DNA多聚酶；抑制病毒特异性核糖苷二磷酸还原酶或直接与疱疹病毒DNA结合，抑制病毒复制^(6,10)。关于这些机理的相对重要性仍有争论。抑制病毒核酸所需araA的浓度显然要比抑制宿主细胞DNA合成所需浓度低。

araA的溶解度低(约0.5mg/ml)，故在1升溶液中溶解的药量不应超过450mg⁽³⁾。因为araA溶解性差，故全身感染时必须静脉输几升液体，这给疱疹性脑炎和脑水肿的治疗带来困难。

给免疫缺陷的带状疱疹患者静脉注射araA(每天10mg/kg、注射5天)，可降低新病变形速率和病毒传播病，并能减轻神经痛症状，但约有20%的病人可发生胃肠道

紊乱(厌食症、恶心、呕吐和腹泻)⁽¹¹⁾,一般发生在治疗开始后数天内。每天用10~20mg/kg时,2~10%病人可产生中枢神经症状,如幻觉、震颤、运动失调、发音困难、肌阵挛、意识紊乱和昏迷等⁽¹²⁾。如与干扰素并用则副作用的发生率增加。虽然这些反应是可逆的,但可持续数周,甚至偶可致命。每天使用10~15mg/kg,则很少发生骨髓毒性,较大剂量可引起全血细胞减少和巨幼红细胞增多⁽³⁾。其他副作用有胆红质和天门冬氨酸转氨酶轻度升高、皮疹、搔痒、血栓性静脉炎和输液部位疼痛。抗利尿激素分泌紊乱是罕见的并发症。该药能引起人染色体损害。据报道在某些动物中会引起畸胎、癌症和基因突变。所以用于育龄妇女更应小心,尽可能以毒性小的药物代替⁽³⁾。

araA也可治疗单纯疱疹脑炎,其疗效取决于病人开始用药时的病情,因此需要积极争取早期诊断,早期治疗⁽⁶⁾。

araA对免疫功能抑制病人的HSV感染也有效,但仅限于40岁以下的HSV-I感染的患者,而对老年人无效⁽⁶⁾。

araA眼局部应用时无穿透性,约有11%病人在眼局部使用后产生副作用⁽⁵⁾。

无环鸟苷(ACV)

ACV是一种无环的嘌呤核苷酸类似物,由美国FDA1982年批准用于临床治疗。其抗病毒作用依赖于在感染细胞内ACV三磷酸衍生物。此过程是通过感染细胞内病毒编码的胸苷激酶(TK)起作用的。ACV三磷酸衍生物是一种HSV DNA聚合酶的强抑制剂。它可用作病毒DNA聚合酶的底物,造成病毒DNA链的早期中止。非感染细胞的转酮醇酶与ACV结合比病毒转酮醇酶差数百倍,磷酸化速度慢100万倍,所以磷酸化可提高药效而毒性小⁽¹³⁾。

ACV能有效地对抗HSV-I、HSV-II、VZV、猴痘病毒以及所有能在感染细胞内诱导转酮醇酶的病毒,EB病毒对ACV

中度敏感(此病毒虽不诱导转酮醇酶,可能与ACV同高度敏感的EBVDNA多聚酶相互作用有关),CMV对ACV有耐药作用。值得注意的是HSV也可变成对ACV耐药,其机制可能与突变使病毒转酮醇酶产量减少有关,所以有必要告诫人们不要滥用ACV,尤其是在治疗中的滥用。

口服和静脉给药均易达到治疗水平。但应避免迅速大量用药,因为有10%病人可见血中尿素和肌酐暂时增高,这与肾小管结晶沉淀有关⁽¹⁴⁾。对肾功能损害的病人,如果减慢静脉输液速度,适当稀释,减少剂量,可大大避免结晶沉积。输液部位的药物外渗可造成严重的炎症和偶致的溃疡。

口服也能抑制HSV,但吸收较低,口服ACV时仅吸收20%⁽⁶⁾,因此需要发展更有效的ACV类抗病毒药物。虽然服药后可发生恶心、呕吐,但是病人还能耐受。免疫缺陷病人有时会产生脑病、骨髓抑制和肝功能异常,但与药物的关系尚不清楚。

ACV也能有效地治疗皮肤粘膜的HSV感染,ACV局部应用治疗生殖道疱疹和免疫缺陷病人皮肤粘膜HSV感染中度有效,但以静脉注射给药疗效比较明显。

应用3%眼膏可立即引起轻度刺痛,20%患者都会发生弥漫而表浅的点状角膜病,停药后即消退⁽¹⁵⁾。泪点狭窄可能和VZV角膜葡萄膜炎的ACV局部治疗有关。未见报道对动物有致癌、致畸作用,但对胎儿或新生动物有毒性作用,故妊娠和哺乳期的妇女应慎用⁽³⁾。

2'-去甲-2'-去氧-鸟苷(DHPG;代号BIOLF-62)

是最近合成的AVC类抗病毒药物。本品对HSV-I胸苷激酶较ACV有更高的亲和力和较高的磷酸化率;细胞GMP酶将DHPG单磷酸盐磷酸化成二磷酸盐的作用效率也高于ACV,从而导致DHPG三磷酸以高浓度状态在感染细胞中聚集,以此解释何以

DHPG对HSV-II感染小鼠较ACV佳的原因(尽管在体外,ACV对HSV-II的作用与DHPG相同)。与其他胸苷类似物不同,DHPG有抗CMV、抗EBV的作用。关于DHPG抗CMV和EBV活性增强的原因还不清楚,显然不是通过胸苷激酶介导的,因为CMV或EBV都无自己的胸苷激酶。最近发现,对ACV有抵抗的病毒株对DHPG的作用敏感。最近资料表明,DHPG对动物有较大的毒性。现已对DHPG进行临床前评定,不久就可用于临床试验^(6,10)。

卤化嘧啶核苷类似物^(3,6)

5'-碘-2'-脱氧尿苷(IUDR或IDU)

IUDR是由美国FDA首先批准使用的卤化嘧啶核苷类抗病毒药。它能抑制DNA通路的酶并与掺入病毒和细胞DNA胸苷竞争。IUDR作用于DNA病毒:HSV-I、HSV-II和VZV,主要用于治疗疱疹性角膜炎,动物实验表明:眼部使用IUDR,在30分钟内角膜中即达到治疗水平,并持续4个小时。约1/4病人对眼药有不良反应。副作用有局部刺激、疼痛、接触性皮炎、角膜刺痛和云翳、眼睑炎、结膜炎、角膜上皮点状病变及泪点狭窄和闭塞。给兔眼局部使用相当于IUDR的应用剂量,有致畸作用。所以对育龄妇女使用需特别小心。在治疗人疱疹病毒感染时,IUDR不再是首选药物。

以前曾试用IUDR治疗单纯疱疹脑炎,研究表明此药对该病无效且有毒性,现不再全身用药。

三氟胸苷(TFT)^(3,10)

TFT是一种合成的卤化嘧啶类似物。本药作用方式可能是由于掺入疱疹病毒DNA,生成短DNA片段以及有缺陷的病毒蛋白质。与其他胸苷类药不同,TFT不由病毒转酮醇酶磷酸化,而是抑制脱氧胸苷的磷酸化作用。TFT对HSV-I、HSV-II、牛痘病毒及CMV(可能还有腺病毒)都有作用。

由于全身用药有骨髓抑制作用,所以

TFT作为病毒药仅用于眼部。对人的副作用与IUDR和araA相似;但较少发生。虽然有潜在的致畸作用,但眼部使用后体内吸收很少,不会出现骨髓抑制或畸胎。

E-5-2 溴乙烯-2'-脱氧尿苷(BVDU)

也是一种正在研究的合成卤化嘧啶核苷。可被HSV-I及VZV胸苷激酶选择化磷酸化(HSV-II作用较弱)。BVDU有强的体外抗病毒特性,特别是抗HSV-1和VSV,而抗HSV-II的作用较差,在大大超过抑制HSV-I和HSV-II浓度时,BVDU也可影响宿主细胞形态和DNA合成⁽¹⁶⁾。

目前对人体的作用正在评定中。口服易吸收,口服125mg1~3小时后,血浆浓度可达1~1.5μg/ml。尿中浓度比血清中高10倍。表明肾脏排泄是清除毒物的主要途径。现有证据表明,药物无基因突变性、胚胎毒性和致癌性。

其他卤化嘧啶核苷类药物⁽⁶⁾

最近已对氟碘阿糖胞苷(FIAC)、氟碘阿糖尿苷(FIAU)和2'-氟5甲基-阿糖尿苷(FMAU)进行了研究。这些药物在体外均能强烈地抑制疱疹病毒的复制,全都是有效的疱疹病毒转酮醇酶的底物。FIAC三磷酸衍生物是一种强烈的疱疹病毒DNA多聚酶抑制剂。在体内FIAC脱氢形成FIAU。静脉输注能有效地治疗免疫缺陷患者的VZV感染。这些药物也能有效地抵抗CMV感染。另一类嘧啶核苷类似物5-三氟甲基-2'-脱氧尿苷在体外和动物体内也是一个强烈的病毒抑制剂,目前在人体仅限于局部应用治疗疱疹性角膜炎。

磷甲酸钠^(4,6)

此类疱疹抗病毒药包括磷甲酸(PFA)和磷乙酸(Phosphonoacetic acid,PAA)。是一类正在研究的非核苷焦磷酸类似物。它抑制HSV DNA聚合酶比细胞聚合酶更有

效。业已报告,局部用 PFA 能有效地治疗人生殖道疱疹病毒感染。以前报告 PAA 有皮肤刺激作用。但经研究发现 3% PFA 霜无皮肤刺激作用。PAA 和 PFA 都有骨蓄积作用,虽无不良影响,但仍需进行临床试验。几种动物研究表明此类药物无致畸作用。

干扰素 (IFN) (6、18)

IFN 是一类广谱病毒蛋白质,具有相对的种特异性。IFN 已用于 VZV、CMV、H-SV、慢性肝炎病毒、乳头瘤病毒、鼻病毒的临床研究。重组 DNA 技术的应用,可显著扩大对 IFN 的研究。至于 IFN 的作用和药物副作用已有许多报道,在此不再多述。

关于如何提高抗病毒药物疗效的问题 (10、19)

抗病毒药物的疗效取决于给药时间。在 HSV-I, 唇疱疹以发疱后 8 小时排毒较多, 9~16 小时达峰值, 24 小时后病毒分离阳性率开始下降, 在发疱后第 4~5 天病毒分离率接近于零。在 HSV-II 生殖器感染, 原发性感染排毒高峰是 3~5 天⁽²⁰⁾, 二周后则难以分离到病毒。因此, 抗病毒治疗必需趁早给药。否则, 不能起到抑制病毒繁殖的作用。

其次, 从减少病损 (疱疹和疱破裂后形成的溃疡)、减轻疼痛等症状出发, 也以早期治疗为好, 一旦疱疹形成, 即或杀灭病毒, 但溃疡及伴随症状仍难以避免。

关于药物合并应用的作用研究, 目前主要限于细胞培养和动物试验中。不同作用方式药物合并应用, 其优点在于协同作用的产生和耐药性的减少。在试管中, DHPG 与 PFA, BVDU 与 PFA 有协同作用。有人合并用药后测定其对 HSV-I 豚鼠皮肤感染的效果, 结果显示, ACV 与 PFA 局部应用有协同作用, 虽未在人体进行, 但预期合并用药有临床试用前景。

参考文献

- [1] Davies WL et al; Science, 144: 63, 1964
- [2] Grunert RR et al; J Inf Dis, 36: 136, 1977
- [3] Nicholson KG; Lancet, II (8401): 503, 1984
- [4] 陶佩珍译;《国外医学药学分册》,(5): 294, 1985
- [5] LaMontagne JR et al; J Infect Dis, 138: 928, 1978
- [6] Raphael Dolin; Science, 5: 295, 1985
- [7] Ing TS et al; Can Med Asso J, 120: 695, 1979
- [8] Oxford JS et al; Pharmacal Ther, 11: 181, 1980
- [9] Zlydnikov DM et al; Rev Inf Dis, 38: 308, 1981
- [10] 张振西译;《国外医学药物分册》,(5): 295, 1985
- [11] Ross AH et al; J Inf Dis, 133: suppl A192, 1976
- [12] Marker SC et al; Arch Intern Med, 140: 141, 1980
- [13] Élion GB; Am J Med, 73: Suppl A 7, 1982
- [14] Brgden D et al; J Inf Dis, 6suppl: 3, 1983
- [15] Shiota H; Am J Med, 73 Suppl A: 307, 1982
- [16] Allandeén HS et al; Proc Natl Acad Sci USA, 78: 2698, 1981
- [17] DeClerq É et al; Br Med J, 281: 1178, 1980
- [18] Freidman RM et al; Nature, 296: 704, 1982
- [19] 张振西译;《国外医学药学分册》,(5): 298, 1985
- [20] 郑志明等; Proc Soc Exp Biol Med, 177: 332, 1984