

## ·合理药物治疗·

## 抗病毒药物现状及其进展

解放军总医院临床药理药学研究室 (北京 100853) 陈迁 综述 王睿 审校

临床较多的疾病与病毒感染有关。据国外统计,约3/4的传染病由病毒引起<sup>[1]</sup>。除传染病外,还发现关节炎、糖尿病、溶血性贫血、血小板减少性紫斑及角膜结膜炎、白内障、鼻咽癌、咽炎、口腔溃疡、心肌炎等都与病毒感染有关。

一种病毒可引起多种疾病,一种病症也可由多种病毒引起,并且病毒还可随感染机体条件不同而引起不同疾病。例如,麻疹病毒在一般情况下引起麻疹,在免疫受损者可引起巨细胞肺炎,在神经系统持续感染后可引起亚急性硬化全脑炎。

病毒对机体的危害是很广泛并且严重的,所以,对于抗病毒药物的研究与开发也变得越来越重要,本文就抗病毒药物的现状及进展进行了如下概述。

一、病毒的致病机理<sup>[1]</sup>

病毒与其它微生物不同,它是一类严格的细胞内寄生的非细胞型微生物,必须在活的敏感细胞内才能生长繁殖。

(一)吸附 在敏感细胞表面有能与之相结合的受体,当病毒与敏感细胞相遇时,可以吸附到细胞表面。

(二)穿入 当病毒吸附到敏感细胞表面后,随即就进入细胞内。首先是细胞吞噬病毒,然后细胞内溶酶体酶溶解病毒的蛋白衣壳,该过程又叫“脱壳”。

(三)复制 就双股DNA来说,首先通过氢键使两条DNA链解旋成单链,接着每条长

链都以自身为模板合成另一条长链,最后新的长链与原来的一条长链通过碱基配对并列盘旋起来,称为复制。

(四)翻译 复制完成后,就开始转录成为病毒的信使核糖核酸(mRNA),然后从这种mRNA来指导译成具有一定特性的蛋白质(包括功能蛋白,各种酶和结构蛋白-病毒衣壳等)

(五)成熟 是指将细胞内分别新合成出来的核酸和蛋白质亚单位等通过一定的方式装配成为成熟的病毒体。

二、抗病毒药的作用机理<sup>[2]</sup>

(一)阻止病毒吸附细胞,从而阻止其侵入细胞 应用胎盘球蛋白或丙种球蛋白来预防麻疹、甲型肝炎和流行性腮腺炎,就是利用抗体与病毒抗原结合来阻止其吸附,从而达到预防感染的目的,阻止病毒进入细胞内的药物,如盐酸金刚烷胺(amantadine)、金刚烷乙胺(rimantadine)等。该组药物能改变细胞膜电荷而阻止病毒进入细胞,可用以预防并减轻症状、缩短病程而起防治甲型流感的作用。

(二)抑制病毒基因组的释放与转运 侵入到细胞内的病毒,如果基因组不释放,病毒就不能复制,如果药物与病毒DNA结合成一个牢固的复制物,即可阻止病毒复制。人工合成的非极性单核苷酸有这种作用。

## (三)抑制病毒基因组核酸复制

## 1. 抑制病毒基因组复制的酶

## 2. 抑制核苷三磷酸的形成与利用

## 3. 抑制 RNA 或 DNA 模板

如碘苷 (idoxuridine, 疱疹净)、三氟胸苷和阿糖胞苷 (Cytosine arabinoside, Cytarabine, Ara-C) 等选择性较低的嘧啶类; 5-卤化脱氧胞苷、阿糖胸苷 (Ara-T) 等选择性较高的嘧啶类; 阿糖腺苷 (Adenosine-<sup>2</sup>-arabinoside, Vidarabine-Ara, A)、无环鸟嘌呤 (Acyclovir) 等嘌呤类衍生物; 磷酸乙酸、磷酸甲酸等焦磷酸同类物; 以及病毒唑、(Vidarabine, Ribavirin)、吗啉胍 (Moxoxydine, ABOB) 等其他抑制病毒基因组核酸复制的药物, 在体内磷酸化成一磷酸、双磷酸及三磷酸衍生物, 抑制 DNA 的多聚过程。

(四) 抑制病毒基因组转录和转录后的修饰 阻止 RNA 合成或增加它的降解速度都是抗病毒化疗药物的作用靶点。干扰素及其诱导剂抗病毒机理之一是激活 (2-5)A 合成酶及依赖于 (2-5)A 的内核酶 L, 催化 (2'-5') 寡腺苷酸 [(2-5)A] ATP 合成, 2-5 寡腺苷酸又激活降解病毒 mRNA 的内核酶, 而阻止 RNA 的形成。病毒唑转变成三磷酸后可抑制 5' 端加帽过程, Ara-A 和病毒唑能抑制 5' 端的鸟嘌呤核苷在 N-7 部位的甲基化过程。

(五) 抑制核 RNA 转运 从核内到胞浆的聚腺苷酸化 mRNA 的转运由核膜上的酶调节, Ara-ATP 能抑制这个转运过程, 因此, mRNA 转运将是抗病毒药物有待开发的作用靶。

(六) 抑制病毒蛋白质合成与转运 病毒蛋白的合成受 mRNA 的影响, 胸腺类似物掺入到 HSV-1 DNA 中影响蛋白质合成是 mRNA 转录抑制的结果, 干扰素除激活内核酶外, 也激活蛋白激酶, 抑制了蛋白质合成的启动。GPT 类似物—5' 三磷酸 (GPPCHP) 能抑制病毒的蛋白质合成, 但不能抑制正常细胞的蛋白质合成。病毒蛋白质合成后, 加工修饰是一个关键步骤, 这表明加工修饰也是抗病毒化疗药物的作用靶点。

如甲苄噻腺 (methisazone) 和利福霉素衍生物等, 分别作用于天花、牛痘病毒和沙眼衣原体。国外用以预防天花, 并治疗全身性痘、湿疹型痘、坏疽型痘等, 有一定疗效。

(七) 抑制病毒编码酶活性 发现病毒基因组编码的酶有可能成为抗病毒药物的发展方向。一是抗病毒药物直接作用于病毒基因组复制的关键酶, 从而抑制子代病毒的生成; 另一是抗病毒化合物被病毒酶转化成活性抑制剂, 选择性抑制病毒基因组复制, 如无环鸟苷通过一系列生化过程生成三磷酸盐, 与 DGPT 竞争性抑制 DNA 聚合酶反应中的 GTP, 从而使 DNA 合成抑制。

(八) 抑制病毒装配成熟 在感染晚期, 病毒蛋白、核酸及一些大分子物质聚集装配, 形成完整的病毒体从细胞释放。乙型肝炎病毒的 P22 蛋白在装配中起作用, 因此, 抑制 P22 蛋白合成的药物就可阻止病毒装配, 近来的研究表明, 干扰素也可阻止 HIV 的芽生释放。

(九) 通过机体起抗病毒作用的物质, 有干扰素、丙胺肌苷 (isoprinosine) 等, 能抑制多种病毒的复制。近年来发现含有双链的核糖核酸是一种强有力的干扰素诱导剂。人工合成的多次黄嘌呤核苷酸—多胞嘧啶核苷酸 (简称 Poli I : C) 具同样作用, 可使人体产生足够的内源性干扰素来预防多种病毒性疾病的发生。

三、临床应用的抗病毒药物<sup>[3,4]</sup>

(一) 碘苷 (IDU, 疱疹净) 可结合入病毒 DNA, 改变基因结构与表达, 抑制多种 DNA 合成酶活性, 用于治疗浅层疱疹性角膜炎, 全身应用毒性大, 有致畸、致突变、抑制免疫功能等副作用。

(二) 三氟胸苷 (Trifluridine, TFT) 抑制病毒 DNA 合成, 用于治疗疱疹性角膜炎, 全身应用有致畸和免疫抑制作用。

(三) 阿糖腺苷 (Vidarabine, Ara-A) 抑制病毒 DNA 合成, 用于疱疹性角膜炎、疱

疹性脑膜炎、带状疱疹。

(四)阿糖腺苷单磷酸酯(Ara-Amonophosphate, Ara-AMP)为Ara-A的可溶性衍生物,抑制病毒DNA合成。适应症同阿糖腺苷。

(五)无环鸟苷(Acyclovir,AVC)抑制疱疹病毒DNAP,为DNA链伸长终止剂,适用于疱疹性角膜炎、生殖器疱疹、疱疹性脑炎、新生儿疱疹、全身性带状疱疹。

(六)丙氧鸟苷(Ganciclovir, DHPG)抑制病毒DNA的合成。适用于巨细胞病毒感染,包括视网膜炎、结肠炎及间质性肺炎。

(七)磷甲酸钠(Foscarnat, PFA)抑制疱疹病毒DNAP RT及RNAP。适用于艾滋病患者合并巨细胞病毒(CMV)性视网膜炎。

(八)环胞苷(Cyclocytidine, CC)抑制病毒DNA合成,适用于疱疹性角膜炎。

(九)肽丁胺(Phthiobuzone)作用机制尚不清楚。适用于沙眼、皮肤疱疹、唇疱疹、带状疱疹、尖锐湿疣等。

(十)叠氮胸苷(Azidothymidine Retrovir, AZT)抑制HIVRT,为DNA链伸长终止剂。用于治疗艾滋病、与艾滋病相关的综合病、HIV血清抗体阳性无症状带毒者。

(十一)三氮唑核苷(病毒唑,Ribavirin)抑制流感病毒RNAP,竞争性抑制肌苷单磷酸脱氢酶等,适用于呼吸融合病毒性细支气管炎、出血热。

(十二)金刚烷胺(Amantadine)影响病毒脱衣过程,至于细致的机理尚未弄清,用于预防及治疗早期流感甲型病毒感染。

(十三)金刚乙胺(Rimantadine)金刚烷胺类似物,适应症也与金刚烷胺相同。

#### 四、抗病毒药物的最新研究<sup>[5]</sup>

现以抗艾滋病(AIDS)病毒药物最活跃,目前已有60多个新药处于或接近临床实验阶段。

(一)2',3'-双脱氧肌苷(2',3'-dideoxyi-

nosine, DDI) DDI是一系列嘌呤、嘧啶双脱氧核苷之一,与2',3'-双脱氧腺苷(DDA)密切相关。DDA是DDI前药,前者在体内由腺苷脱氨酶的脱氨作用转化成DDI,两者抗病毒作用相似。DDI在T细胞及单核细胞培养中均可抑制HIV复制,效果不如叠氮胸苷,对细胞毒性低,故治疗指数大。DDI的作用机制为HIVRT抑制剂,口服生物利用度35%,可通过BBB,脑脊液内DDI浓度可达血清浓度的19%,对人骨髓毒性小。

(二)2',3'-双脱氧胞苷(2',3'-dideoxy cytosine, DDC) DDC亦为2',3'-双脱氧核苷之一,缺乏3'-羟基,为HIVRT抑制剂及核酸链终止剂,细胞培养内DDC抑制HIV复制的活性在所有核苷衍生物内是最强的,0.05 $\mu$ mol可完全保护宿主细胞,治疗指数为616,口服生物利用度为100%,易通过BBB,血浓度达2-6%。

(三)CD<sub>4</sub>, Soluble Recombinant(sCD<sub>4</sub>, rsCD<sub>4</sub>) sCD<sub>4</sub>分子可阻断所有HIVgpl20,防止感染新宿主细胞,使得HIV毒粒及HIV感染细胞均不能散布HIV感染,阻止疾病的进展。

(四)脱氧无环鸟苷(Descyclovir, DCV, BW515)抗疱疹病毒的首选药—无环鸟苷(ACV)的前药(Prodrug)。ACV水溶性差,口服只有20%被吸收,因此对需要较高浓度ACV才能抑制的疱疹病毒,只能静脉给药。DCV水溶性比ACV大18倍,口服吸收几乎100%,临床试用其治疗带状疱疹及病毒性乙型肝炎。

(五)溴乙稀基脱氧尿苷((E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine, BVDU)为2'-脱氧胸苷衍生物,体外实验BVDU是很强且选择性很高的抗疱疹病毒化合物, BVDU用于治疗眼疱疹感染,其效果远比IDU强,已进入Ⅲ期临床试验。

(六)Enviroxime (2-amino-1-(isopro-

pylsulfonyl)-6-benzimidazole&phenylkit on eoxime)为咪唑类衍生物,体外抗鼻病毒活性很强,其作用机制可能为抑制病毒RNA聚合酶复制复合体的生成,口服利用率低,临床依剂量口服(25mg)合并鼻喷雾(568μg),每月4次,可预防鼻病毒实验感染。

此外,正在进行临床前研究的抗病毒药还有R82150及82913, Hyporicin及Pseudohypericin, 天花粉蛋白及GLQ23, Carbovir及NSC614846, PMEA及(S)-HPMPA Oxetanocins, NeplanocinA, BVaraU, B1 OLF-62, Oxydenosine(OXT-G), 空心莲子草提出物, 欧洲刺柏提出物, 君子兰分离生物碱。

### 五、抗病毒药物治疗中存在的问题<sup>[6]</sup>

(一)由于病毒增殖与宿主细胞关系密切,虽力图采用与细胞代谢不同的环节作为治疗的着眼点,仍避免不了对细胞毒副作用问题。

(二)耐药变异株的出现已在一些疾病中出现。

(三)整合或潜伏的病毒感染治疗。

(四)病毒存在的部位难以被药物作用。

这些问题都有待人们在不断的实践中,进行摸索、研究,从而加以解决。

### 小结

1. 通过构效关系的研究,改进寻找新抗病毒的途径;

2. 建立了有效的模型和筛选系统;

3. 扩大抗病毒药物的研究范围;

4. 通过对作用机制的阐明,指导合理设计选择性高、毒性小、疗效高的药物。<sup>[7]</sup>

随着临床医学、分子生物学、免疫学以及有关药理学学科和制剂工业的发展,可望出现更多高效、低毒药物。

### 参考文献

- [1] 黄祯祥主编. 医学病毒学基础及实验技术. 科学出版社, 第一版. 1990.
- [2] 杨占秋. 抗病毒药物作用靶点的研究概况. 国外医学药学分册, 1990, 13: 103~5.
- [3] 戴自英主编. 实用抗菌药理学. 上海科学技术出版社, 第一版. 1992.
- [4] 龙焜主编. 临床药物手册. 金盾出版社. 第一版, 1992.
- [5] 陶佩珍. 抗病毒药物进展药理学进展. 1991; 15(1): 7~13.
- [6] 闻玉梅, 陆德源主编. 现代微生物学. 上海医科大学出版社. 第一版. 1991.
- [7] 陈鸿珊. 抗病毒核苷、核苷酸和嘌呤嘧啶类药物的研究进展. 国外医学药学分册, 1983; 10(5): 298~304.

## 撤药综合症及其对策

空军兰州医院药剂科(兰州 730070)

刘京霞 戴爱荣 李泱 邓延昭

合理用药是临床药学的重要任务之一,它不仅是给药剂剂量、时间和途径的设计,而且包括及时合理的停药。然而,许多药物突然停用后可能引起副反应或“反跳现象”,即撤药综合症,使本已治愈的疾病复发或导致其它的不良反应,严重的可能危及生命。因此,

合理停药和对停药反应的控制显得愈来愈重要。

撤药综合症与药物依赖性及其成瘾性密切相关,停药时,各种原因使患者对药物产生依赖性均可不同程度地引起反应。现将能引起撤药综合症的药物简介如下: