

- 纹图谱研究[J]. 中成药, 2003, 25(11): 863.
- [19] 丁岗, 盛龙生, 李明慧, 等. 体外培育牛黄与天然牛黄指纹图谱的比较研究[J]. 中国天然药物, 2004, 2(5): 309.
- [20] 戴德舜, 曹进, 王义明, 等. 桂枝汤 A 部分指纹图谱的确定及比较(一)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(2): 1.
- [21] 马仁玲, 周红华, 于喜水, 等. 苦参注射液生物碱类成分指纹图谱的研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(9): 817.
- [22] 张尊建, 李茜, 余静, 等. 脉络宁注射液 HPLC/UV/MS 指纹图谱研究[J]. 中成药, 2004, 25(3): 175.

收稿日期: 2005-04-04

## 抗病毒常用药及新药的应用和作用特点

杨 芒 (浙江温州医学院附属一院, 浙江 温州 325000)

**摘要** 本文综述了临床常用抗病毒药及其新药的临床应用, 着重讨论了其临床应用的特点及注意事项。

**关键词** 抗病毒药物; 抗病毒新药; 临床应用

**中图分类号**: R978.7

**文献标识码**: A

**文章编号**: 1006-0111(2005)04-0195-03

病毒是病原微生物中最小的一种, 其核心是核糖核酸(RNA)或脱氧核糖核酸(DNA)。病毒感染性疾病是目前世界上发病率最高的疾病之一。不同的病毒感染引起不同的疾患, 需要不同的抗病毒药物治疗。抗病毒药物是近年来发展较快的令人瞩目的一大类药物, 但由于相当一部分的药物在抑制病毒复制的同时也会对正常人体细胞产生毒性, 故对不同病毒性疾病做到针对性用药显得尤为重要。

### 1 病毒结构

病毒为非细胞形态的微生物, 在宿主细胞内寄生, 通过受体机制感染人体易感细胞, 在细胞内增殖, 直接或间接引起细胞病变, 而使人体致病。有传染性的完整病毒颗粒称为病毒体, 主要由核酸及结构蛋白组成, 核酸为 DNA 或 RNA, 是病毒的基因组, 其外包以蛋白性衣壳, 核酸与衣壳共同组成核壳体, 多数小型病毒就是裸露的核壳体, 称为无囊膜病毒, 有些病毒外面还包以脂蛋白性囊膜, 称为囊膜病毒。病毒根据其核酸类型分 DNA 类病毒和 RNA 类病毒。以下按药物作用机制分述如下。

### 2 消毒药物

**2.1 碘酊、双氧水、高锰酸钾** 具有强氧化性能, 遇有机物而引起氧化作用, 直接杀灭所有的微生物(包括病毒), 为广谱杀毒剂。

**2.2 醋酸、过氧乙酸、乳酸、甲醛溶液** 能与病毒蛋白性衣壳起化学反应使其蛋白质变性而杀灭病毒。

此类药物疗效确切, 但刺激性大, 使用浓度较高, 只能用于没有破损的皮肤, 耐腐蚀性器件和空气

消毒, 不能内服。

### 3 抑制病毒基因复制药物

#### 3.1 抑制病毒 DNA 在细胞内复制的药物

**3.1.1 阿昔洛韦(ACV)** 为鸟苷类药物, 目前认为, 阿昔洛韦是治疗疱疹病毒感染的首选药。广泛用于治疗疱疹性角膜炎、生殖器疱疹、全身带状疱疹及疱疹性脑炎。阿昔洛韦在体内感染细胞内被代谢成二磷酸和三磷酸化物。而对未感染细胞则无此反应, 因此感染细胞内的三磷酸阿昔洛韦要比未感染细胞高出 40~100 倍。对包括免疫损伤者的黏膜皮肤单纯疱疹病毒(HSV)感染、水痘病毒及带状疱疹病毒感染有效, 是原发性和复发性生殖器 HSV 感染的首选药, 但对新生儿和老年人的中枢神经系统 HSV 感染效果则并不理想。

**3.1.2 万乃洛韦(VACV)** VACV 是 ACV 的前体药, 该药口服后能在胃肠道较好地吸收, 并通过水解完全转变为 ACV, 这可使 ACV 的生物利用度增加 3~5 倍, 达 65%, 而 ACV 仅为 15%, 从而较好地解决了 ACV 口服后生物利用度低的缺陷。抗 HSV-1, HSV-2。治疗带状疱疹比 ACV 更有效。对爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)均有效。另外可用来治疗玫瑰糠疹、扁平疣和肝炎。

**3.1.3 更昔洛韦(GCV)** 该药可竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶, 还可以直接插入病毒 DNA 链中, 从而阻止其延长。该药抗 EBV、CMV 的活性比 ACV 强 10~20 倍。GCV 可使 80%~90% 的艾滋病 CMV 视网膜炎获得改善或缓解。对新生儿巨细胞包涵体病有较好的疗效。还可抑制 HBV 复制缓解乙肝症状, 谷丙转氨酶(ALT)下降或复常, 但停药后易复发。应注意的是, 由于 GCV 毒性较大, 目前仅用于艾滋病、器官移植、恶性肿瘤病人严重的 CMV 感染

所致的肺炎、肠炎及视网膜炎。

**3.1.4 缙更昔洛韦** 为更昔洛韦的前体药,该药口服后能迅速吸收并水解为 GCV,生物利用度为 60%,而口服 GCV 仅为 6%~9%。用于治疗艾滋病病人发生的 CMV 视网膜炎效果良好。但应注意:此药可引起中性粒细胞减少症、贫血、胃肠道反应、发热、头痛和失眠。禁用于对更昔洛韦或缙更昔洛韦过敏者,中性粒细胞 < 500,血小板 < 25000,血红蛋白 < 80g/L 者及血透病人禁用本品<sup>[1]</sup>。

**3.2 既抑制病毒 DNA 又抑制病毒 RNA 复制的药物**

**3.2.1 利巴韦林(病毒唑)** 利巴韦林为广谱抗病毒药,是治疗流行性出血热的首选药。它通过抑制肌苷单磷酸脱氢酶阻止大多数的 RNA 和 DNA 病毒复制,肌苷单磷酸脱氢酶在合成三磷酸鸟苷时发挥重要作用,一旦缺失将导致 RNA 遗传基因发生突变。

注意:作为一种核苷类似物,因此可能会影响到胎儿。由于可能导致溶血和骨髓抑制,因此用利巴韦林治疗时和停药 1 个月内应该禁用华法林。利巴韦林应避免和逆转录病毒核苷类似物合用,否则可能会造成乳酸性酸中毒和其他线粒体毒性作用。

**3.2.2 膦甲酸钠(FOS)** 甲酸类为广谱抗病毒药,主要通过干扰或抑制生物体内的 RNA 和 DNA 聚合酶和逆转录酶等而显示抗病毒活性。用于治疗艾滋病患者伴发的巨细胞病毒视网膜炎、耐更昔洛韦的全身巨细胞病毒感染及耐阿昔洛韦的单纯疱疹病毒和带状疱疹病毒感染。与齐多夫定、干扰素类有协同作用。本品不需细胞内的磷酸化,本身即为活性化化合物,因此抗病毒作用受细胞影响小。

注意:该药口服生物利用度很差,必须静脉给药。主要以原型由肾脏排出,肾毒性为主要不良反应,与其药理作用相关,约 50% 的患者用药后血清肌酐升高,常在用药第 2 周时发生可逆性肾功能紊乱<sup>[2]</sup>。

**3.3 阻止病毒的穿入和脱壳的药物** 正二十二醇是直链饱和脂肪醇,是全新的广谱抗病毒药物,主要通过干扰病毒包膜与宿主细胞膜的融合而发挥作用。所以产生耐药的可能性小,而且不影响 DNA,潜在致畸致突变可能性小。

注意:该药只对具包膜结构的病毒有效,而对无包膜结构或有包膜但可通过细胞摄粒作用而进入宿主细胞的病毒无效,如脊髓灰质炎病毒、腺病毒、呼吸道肠道病毒等。

**3.4 使未受感染的细胞抵抗病毒感染的药物**

**3.4.1 干扰素(INF)** 其中  $\alpha$ -干扰素临床应用较

广泛,特别在治疗慢性 HBV 感染和慢性 HCV 感染中已显出确切的疗效。它是由病毒或其他诱导剂进入机体诱导宿主细胞产生的一类具有高效生物活性的蛋白质,有高度的种属特性。一般认为  $\alpha$ -干扰素主要用于抗病毒, $\beta$ 、 $\gamma$  干扰素主要用于抗肿瘤,在防治麻疹病毒方面  $\gamma$  干扰素优于  $\alpha$ -干扰素。

注意:对流感不需干扰素治疗,疱疹病毒感染以 ACV 和 VACV 的疗效优于干扰素。IFN 疗程长、副作用大、价格昂贵,在多数疾病不宜作一线药物。肌肉注射可见发热;静脉注射可出现高热、寒战、呕吐、心率增快、血压升高及肾功能损害。干扰素还能引起白细胞、血小板下降、注射部位无痛性硬结、红斑、乏力、头痛等,但停药后可恢复。

**3.4.2 胸腺素  $\alpha$ -1(Ta-1)** Ta-1 为一种人工合成的含 28 个氨基酸的多肽,具有较强的免疫调节作用,可增加 T 细胞前体和 IL-2 高亲和力受体的数量,促进 IL-2 生成,利于机体清除 HBV,减轻肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )的细胞毒作用。单用(6 个月)疗效与 IFN- $\alpha$  相当,还可减轻免疫介导的肝细胞坏死,不良反应明显较 IFN- $\alpha$  显著为轻。

**3.4.3 苦参素** 有效成分氧化苦参碱 98% 以上,是从天然植物苦豆子中提取的生物碱,可通过诱导细胞内细胞因子或干扰 HBV 而产生明显的抗病毒作用,能改善肝细胞功能,抗纤维化,调节机体免疫功能 and 促进白细胞升高的多项功能。

**3.4.4 咪喹莫特** 咪喹莫特为一新药,用于治疗由 HPV 引起的最常见性病——生殖器疣,具有很好的疗效。该药为小分子免疫调节剂,可刺激细胞介导的免疫反应,诱生细胞因子而作用,明显减少皮肤组织的 HPV 脱氧核糖核酸水平。咪喹莫特临床应用具有治愈率高、复发率低、副作用小。

注意:咪喹莫特通过皮肤吸收极少。临床上外生殖器疣病人连续用 5% 咪喹莫特乳剂局部敷药治疗时,如出现痒、烧灼感等局部反应,勿需停药,继续进行是安全的<sup>[3]</sup>。

综上所述,此类抗病毒药疗效一般均欠理想,因作用较不稳定,只有抑菌作用,最终杀灭病毒依靠机体的防御能力。

#### 4 封闭病毒基因表达而抑制病毒复制——基因疗法药物

##### 4.1 反义寡核苷酸

**4.1.1 福米韦生** 福米韦生是 FDA 批准上市的第 1 个反义药物,主要用于治疗艾滋病病人并发的巨细胞病毒(CMV)视网膜炎。约 15%~40% 艾滋病病人患有 CMV 视网膜炎,致使眼部光敏组织逐渐破

坏,最终导致失明。福米韦生抗病毒机制主要使 CMV 复制所必需的蛋白质合成受阻,从而发挥特异而强大的抗病毒作用。另外抑制 CMV 进入宿主细胞是序列非依赖性的非反义作用<sup>[4]</sup>。

注意:福米韦生于玻璃体内注射治疗 CMV 视网膜炎时,最常见的不良反应是眼内压升高和轻、中度的眼前、后房炎症反应。这些不良反应通常是暂时的,或局部使用皮质激素治疗即可逆转。

## 4.2 核苷类似药

### 4.2.1 拉米夫定

核苷类似物拉米夫定具有强有力的抑制 HBV 复制的作用,可迅速降低患者血清 HBV 浓度。其作用主要是通过抑制 HBV 多聚酶活性、阻断 HBV DNA 合成而实现的。拉米夫定为一胞嘧啶核苷类似物,在体内以三磷酸化形式与 HBV 多聚酶结合后,竞争抑制了多聚酶活性,造成 HBV DNA 链合成终止,从而抑制病毒复制。它是目前国际治疗乙肝的主药物。

注意:常见不良反应为不适和乏力,呼吸道感染、头痛、腹部不适和腹痛、恶心、呕吐和腹泻。用该药的病人必须在有乙肝治疗经验的专科医生指导下用药,不能自行停药,并须定期监测。

### 4.2.2 阿地福韦

阿地福韦是开环腺嘌呤磷酸核苷,阿地福韦在细胞内只须经二磷酸化便能转变为其活性型。DNA 合成需要脱氧腺嘌呤三磷酸(dATP)核苷酸,而阿地福韦作为 dATP 的类似物,通过竞争病毒多聚酶而进入合成中的 DNA,迫使病毒 DNA 链的合成终止。临床案例分析表明,拉米夫定治疗出现耐药性变异的患者,改用阿地福韦治疗,

患者血清 HBV DNA 显著下降<sup>[5]</sup>。

注意:对于肝硬化病人,如拉米夫定治疗后产生了耐药性变异,应立即给予阿地福韦治疗,如等转氨酶异常后再换药,可能会丧失治疗时机。

### 4.2.3 阿德福韦

是新一代的核苷类病毒药。它不仅能在细胞激酶的作用下磷酸化为活性代谢物的磷酸盐整合到病毒 DNA 链后使其发生链终止,而且其本身也可直接整合到 DNA 链中,形成 DNA 链终结子,使 DNA 链停止复制,因而具有较强的抑制复制作用。临床上对慢性乙型肝炎和对拉米夫定治疗出现耐药性的患者具有很好的疗效。

注意:服用阿德福韦治疗乙型肝炎停药后可能发生反跳现象,会使肝炎加重,严重可致命,病人不可随意停药。用药过程中注意监测肾功能及乳酸中毒的症状和体征<sup>[6]</sup>。

## 参考文献:

- [1] 安富荣,曹惠明.口服抗病毒新药-缙更昔络韦[J].中国新药与临床杂志,2003,23(6):373.
- [2] 张珍武,蔡淑清,叶进.膦甲酸纳抗病毒研究进展[J].现代医药卫生,2000,16(5):384.
- [3] 王京燕,王洪权.新的抗病毒药-咪喹莫特[J].中国性病艾滋病防治,2002,8(3):187.
- [4] 边琪,缪朝玉,楚正绪,等.第1个反义药物-福米韦生[J].中国新药与临床杂志,2002,21(5):300.
- [5] 胡国平.抗病毒新药阿地福韦[J].华西医学,2003,18(3):450.
- [6] 蒋晔,徐智儒,张晓青.抗乙肝新药阿德福韦的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2003,22(10):612.

收稿日期:2005-02-28

## 欢迎订阅《中国药理学通报》

《中国药理学通报》是由中国药理学会主办,安徽医科大学编辑出版的全国性学术性杂志。本刊主要刊登药理学研究论文,辟有论著、讲座与综述、小专论、实验方法学、新药介绍与老药新用、国内外医药学动态、研究简报、快报等专栏。

本刊荣获 2003、2005 年两届国家期刊奖百种重点期刊奖,第 1、第 2 届全国国家科委、中共中央宣传部、国家新闻出版署优秀科技期刊二等奖,第 1、第 2、第 3 届中国科学技术协会优秀期刊二等奖,第 1 届华东地区优秀期刊一等奖,第 2 届华东地区最佳期刊奖。本刊 1999、2002、2004 年分别获国家自然科学基金和中国科协资助基础性和高科技期刊专项资金资助。

本刊已被中国科学院文献情报中心中国科学引文数据库确定为医学类核心期刊;被北京大学图书馆主编《中文核心期刊要目总览》第 1、第 2 版及 2000 版,2004 版均选定为药理学类核心期刊;被国际核心期刊研究会确定为核心期刊;被国家科委科技信息研究所确定为科技论文统计源期刊即中国科技核心期刊。

本刊已被国内几乎所有相关检索期刊及国际著名检索期刊 Chemical Abstract(美国)、《PЖ》(俄罗斯)、Biochemical Abstract(美国)、Index Medicus(美国)、EMBASE/Excerpta Medica(荷兰)、Kunst and Wissen(德国)、Centre for Agriculture and Biosciences international (CAB international,英国)等收录利用。连续 9 年进入《CA 千种表》。

医师用药要懂药理,药师药研人员更要懂药理。中国药理学通报,医师药师都需要

本刊为月刊,大 16 开 128 页,彩色铜版纸印刷,每期定价 15.00 元(零售价:20 元/期),全年 180.00 元。邮发代号:26-52,请及时向当地邮局订阅,漏订读者请直接汇款至本刊编辑部(零售价:每期 20 元),免收邮寄费。地址:安徽省合肥市安徽医科大学校内《中国药理学通报》编辑部,邮编:230032,联系人:吴慧、程西望、武明静。电话:0551-5161221、5161222,电子信箱:cph@ahmu.edu.cn