

抗病毒药及其临床应用

浙江医科大学药理教研室 耿宝琴

控制病毒感染的理想方法是预防,多种病毒疾病如麻疹、风疹、流行性腮腺炎、脊髓灰白质炎及狂犬病已可用疫苗防止。但对一些严重的病毒感染如疱疹脑炎、新生儿疱疹,播散性水痘一带状疱疹(VZV)和细支气管炎等,尚缺乏有效的疫苗控制,加上流感病毒抗原成分不断变化,如鼻病毒有90种不同抗原的毒株,难以制备一种疫苗有效地防止。因而迫切需要发展有效而安全的抗病毒药进行防治。

一、重要抗病毒药

1. 抗疱疹病毒的药物:主要有疱疹净、三氟甲尿苷、阿糖腺苷及无环鸟苷。

(一) 疱疹净(碘苷 IUdR, Iododeoxyuridine)

1959年由美国 Prusoff 合成,抗病毒机制与其立体结构与胸苷相似有关,即胸苷上的甲基范德瓦斯半径与本药上碘的半径相似,前者为 2.0 \AA , 后者为 2.15 \AA , 因此可以作为酶的同程序底物结合到 DNA 中去,而影响病毒的复制。疱疹净用后病毒颗粒虽仍能合成,但感染力大为降低。它主要局部用于疱疹性角膜炎的治疗,迅速促进其愈合。因毒性较大,不用作全身疱疹病毒感染的治疗。

(二) 三氟甲尿苷, (Trifluridine)⁽¹⁾

与疱疹净相似主要局部应用治疗疱疹性角膜炎,但效果较优,特别当存有阿米巴样角膜溃疡时更佳。因可抑制骨髓,故不作全身应用。

抗病毒机制:本药在细胞内经磷酸化相继形成一、二及三磷酸衍生物,后者和

dTTP 竞争地与 DNA 聚合酶结合,掺入 DNA,此外它形成一磷酸衍生物后还可抑制 TMP 合成酶,故作用较强。在受染的眼上皮细胞中,病毒可以诱导胸苷激酶的活性,从而使本药更多地进入受染细胞。

(三) 阿糖腺苷(Vidarabine, Ara-A)

是一个有效的抗疱疹病毒药,可以局部及全身应用。临床主要用以治疗疱疹性角膜炎、疱疹脑炎、VZV 和新生儿疱疹。对乙型肝炎的效果报告不一,有谓可短暂地抑制该病毒的复制。但对生殖器疱疹、疱疹性龈口炎及巨细胞病毒感染无效。

抗病毒机制:本药在细胞内形成三磷酸衍生物(Ara-ATP)后与疱疹病毒的 DNA 聚合酶结合而影响其复制,对病毒 DNA 聚合酶的亲和力大于细胞的,显示一定的选择性。亦可抑制 mRNA 和 tRNA 的甲基化。

本药可有恶心、呕吐及腹泻等轻度不良反应,高浓度可致体重下降、震颤或骨髓抑制等。小鼠长期应用曾引起肝、肾肿瘤。

Ara-A 水溶性小,制成的溶液剂可作静脉滴注用,但对疱疹脑炎患者原已有脑水肿者不利。目前制成一磷酸阿糖腺苷(Ara-AMP)溶解度增加,可肌注。

(四) 无环鸟苷(Acyclovir, ACV)⁽⁶⁾

具有较强的抗疱疹病毒活性,毒性不大。主要用于防治生殖器疱疹,治疗皮肤粘膜疱疹,新生儿疱疹和 VZV,在治疗疱疹脑炎时效优于阿糖腺苷,临床曾试用于慢性乙型肝炎,可使病毒复制暂降低,但效远不如干扰素或阿糖腺苷。

抗病毒机制:本药先被病毒的胸苷激酶

激活成一磷酸衍生物，然后在宿主细胞内再经细胞激酶进一步形成二及三磷酸衍生物。后者选择地抑制疱疹病毒的 DNA 聚合酶，且掺入 DNA 后，中断 DNA 链复制，因 ACV 不具有3'的 -OH 基团。再者杂有 ACV 的 DNA 与 DNA 聚合酶结合得非常牢固，阻止其发挥功能。

本药结晶可存积肾小管引起肾损害，大剂量可出现可逆性的骨髓毒性，由于能掺入人的 DNA 可致突变，体外试验发现 ACV 易使病毒出现抗药性，但临床上仅见于有严重免疫缺陷的病人。

2. 抗流感病毒甲型的药物

(一) 金刚胺 (Amantadine)

主要用以防治甲型流感病毒感染的病人。早期(在感染后的72小时内)治疗可减轻症状和缩短病程。预防用药的有效率为70—90%。老年人用后易出中枢反应，如妄想、幻觉等。

(二) Ramantadine (RMD)

应用同金刚胺，优点是作用较强，中枢神经系统反应少。其抗病毒机制可能有以下几方面：(1) 与宿主细胞膜作用，改变表面电荷，阻止病毒进入或脱壳。(2) 被溶酶体摄取提高 pH 值，病毒颗粒和溶酶体融合与 pH 有关，从而阻止病毒脱壳。(3) 与病毒 M-蛋白质作用，阻止其发挥编码蛋白质功能。但这种功能与病毒的进入和脱壳有关。(4) 抑制 RNA 的转录。

(三) 病毒唑(三氮唑核苷, Virazole, Ribavirin)

本药是广谱抗病毒药，除了对粘病毒及副粘病毒中的流感病毒、副流感工型病毒、呼吸道合胞病毒有明显抑制作用外，尚能抑制鼻病毒、腺病毒等。它主要抑制受染细胞中鸟苷酸的生物合成，而影响病毒核酸的合成。临床用于流感病毒甲及乙型感染的治疗，但目前认为对呼吸道合胞体病毒感染更

有效。合胞体病毒是婴儿细支气管炎的主要病因，该病的特点是易引起哮喘急性发作。一般认为约有50%病人以后有哮喘发作，75%病人在患病后12个月显示肺功能异常。临床报道应用病毒唑气雾剂后很快获得临床症状和动脉氧水平改善。由于本药吸湿性大，气雾颗粒可能沉着于呼吸通道导致阻塞，使用时须予监护⁽¹⁾。

二、抗病毒的临床应用

1. 疱疹病毒引起的疾病⁽²⁾：单纯疱疹病毒 (HSV) 可引起疱疹性角膜炎、生殖器疱疹、疱疹脑炎及新生儿疱疹等，兹分述之。

(一) 疱疹性角膜炎：这种感染是角膜致盲的常见原因。局部应用类固醇激素会使病情恶化，但使用抗病毒药能促进愈合。三氟甲尿苷、阿糖腺苷或疱疹净均可选用。前二者疗效相仿，但优于疱疹净，且局部付反应亦少。

(二) 生殖器疱疹：本病有初发和复发二种，大多数病人为初次发作，症状较复发者为重，有人一年内可反复发作多次。无环鸟苷是唯一能治疗该病的抗病毒药，可减轻症状及症候。口服 ACV 200mg/次，5次/日，共10天，明显减少病毒脱壳、新损害的出现和愈合时间，但不影响其复发率⁽³⁾。另有报道认为如果病人确系初次感染，复发率可显著降低。对具有广泛生殖器损害或伴全身症状的初发者，建议以 ACV 5 mg/kg，静注，q8h。局部应用 ACV (用聚乙二醇配成 5% 油膏) 对外部病灶可能有益，但不能用于粘膜病灶，因溶剂有刺激性。ACV 对复发者疗效较差。

(三) 疱疹脑炎：该病可见于任何年龄，症状有急性发热、头痛、意识丧失和抽搐。它是一种破坏性感染，如不治疗，死亡率达 70%，且仅 10% 病人恢复后可维持正常生活。1977 年选用阿糖腺苷治疗后死亡率降到 50—54%。1983 年应用 ACV 10 mg/kg，

q·8h 静注共10天后死亡率降至19%，且一半恢复正常生活，而阿糖腺苷仅13—15%恢复正常生活⁽⁶⁾。

(四) 新生儿疱疹：如同疱疹脑炎，未经处理的严重患儿死亡率高达65%，仅10%患儿可正常发育。病毒由母亲传播，出生后5~17天可获临床诊断。应用阿糖腺苷15 mg/kg/日静注使死亡率降低到38%，目前美国正在进行多中心地比较 ACV 和阿糖腺苷的效果。

(五) VZV：水痘是原发的 VZV 感染而带状疱疹是 VZV 复发的结果，它们在免疫功能损害者中易扩散且病死率高。ACV 及阿糖腺苷均可有效地阻止病毒扩散，加速皮肤愈合及减轻症状，但以 ACV 为优。对严重免疫受抑者应用的剂量是 ACV 500 mg/M²，q8h 静注；阿糖腺苷 10 mg/kg/日静注。

2. 流感：目前仍是世界上的一个重要的公共卫生问题。流感疫苗可每年一次用于高危人群的预防，有效率约70%，有人建议辅以金刚胺增加效果。单用金刚胺(口服100 mg/日×5日)预防甲型流感的有效率为91%，单用等效量的 RMD 为85%⁽⁴⁾。金刚胺口服或 RMD 气雾、口服用以早期治疗甲型流感时，仅能减轻症状、缩短病程，不影响病毒的脱壳。

3. 乙型肝炎⁽⁸⁾：已用于治疗乙型肝炎的抗病毒药有干扰素类、阿糖腺苷及 ACV。以长期用干扰素效较好。如持续用白细胞干扰素 2—10 mu (百万单位)/日一周后，改为隔日一次或每周 3 次，可连用 5~6 个月以上。当慢性乙肝病人处于低水平病毒复制或非复制时，干扰素等疗效不佳。Ara-A 的作用较干扰素快，但停药后消失亦快，不易产生持久的抑制乙肝病毒(HBV)复制效果。目前多采用长期多疗程，即开始用 10~15 mg/kg/日一周后，改为 5—8 mg/kg/日

维持。ACV 治疗乙肝可使 HBV 复制标志暂时降低，但疗效远不如前二者。用法：10~15 mg/kg/日，静脉滴注，20 天为一疗程，可连续 3 个疗程。

三、目前研究中较有希望的抗病毒药⁽¹⁰⁾

1. Trisodium Phosphonoformate (Foscarnet, PFA)，结构式 (NaO)₂ PO CO₂Na，是一广谱抗病毒药，能对抗多种疱疹病毒(HSV-1, -2, EBV, VZV, CMV) 和 HIV、HBV，它亦是选择性地抑制病毒核酸聚合酶而起作用。临床试用于 CMV 感染者效较好，特别适用于伴爱滋病或免疫功能低下的患者。但局部用于皮肤粘膜疱疹的效较差，用后可能会长期积于骨中⁽⁹⁾。

2. 溴乙烯去氧尿苷(Bromovinyluridine, BVUD)，亦是掺入病毒 DNA 中发挥对抗作用，对 HSV-1 及 VZV 病毒效较好，口服治疗带状疱疹时，24 小时即可停止病灶发展，尚未见明显毒性反应。局部治疗眼部 HSV 及 VZV 感染亦获良效。

3. 叠氮胸苷(AZT)，在体内磷酸化后，由 HIV 的逆转录酶将其整合到单 DNA 链上，从而中断 DNA 复制。临床用于爱滋病者，发现用安慰剂的 137 人中 19 人死亡，而用 AZT 的 145 人中仅 1 人死亡，且较少发生机会性感染。该药正在扩大临床试用中。

参 考 文 献

- [1] Nahata M. C. Drug Intell. and Pharma. 21:399 1987
- [2] Corey L. et al. New Engl. J. Med. 314: 749, 1986
- [3] Reichman R. C. et al. JAMA 251:2103, 1984
- [4] Dolin R. et al. New Engl. J. Med. 307: 580, 1982
- [5] Skoldenberg B. et al. Lancet 2:707, 1984
- [6] Hirsch M. S. et al. Scientific Amer. 256:76, 1987
- [7] Gallo R. C. Scientific Amer. 256:47, 1987
- [8] 汪俊韬，临床肝胆病杂志 3, 130, 1987
- [9] Oberg BO. Pharmac. Ther. 40:213, 1989
- [10] Landry M. L. et al. Pharmac. Ther. 40:287, 1989