

· 综述 ·

抗病毒药物研究进展及其在军事方面的应用

陆顺超^a, 阎 澜^b (海军军医大学: a. 基础医学院学员六大队学员十七队, b. 药学院军特药研究中心, 上海 200433)

[摘要] 病毒感染威胁着人类健康, 目前现有的抗病毒药物存在耐药性、毒副作用大等问题, 因此, 研发新型抗病毒药物仍是临床的迫切需求。针对多种不同抗病毒药物的研究和临床使用情况, 根据药物不同的作用特点, 分别介绍 DNA 多聚酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、神经氨酸酶抑制剂、广谱抗菌药等临床常用及新型抗病毒药物, 并简要介绍抗病毒药物在军事领域的应用。

[关键词] 抗病毒药物; 免疫治疗; 基因治疗

[中图分类号] R373 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)03-0201-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.002

Progress on anti-viral drugs and the application in military

LU Shunchao^a, YAN Lan^b (a. Company 17 of Cadet Battalion 6, College of Basic Medical Sciences, b. Military Special Drug Research Center, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Virus infection threatens human health. At present, the existing antiviral drugs have several problems including drug resistance and side effects. Thus, the study of new antiviral drugs has still become an urgent need in clinical practice. In this paper, some clinical commonly used and new antiviral drugs such as DNA polymerase inhibitor, reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, integrase inhibitor, neuraminidase inhibitor, broad-spectrum antibacterial drugs and so on, were classified according to the different characteristics of antiviral drugs. This review also briefly introduced the application of antiviral drugs in military field.

[Key words] anti-viral drugs; immunotherapy; gene therapy

病毒感染是人类面临的巨大挑战, 如 DNA 病毒引起的水痘、疱疹、乙型肝炎等, RNA 病毒导致的疾病包括严重急性呼吸系统综合征 (SARS)、中东呼吸综合征 (MERS)、甲型肝炎、乙型脑炎、麻疹、获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 等。全球每年死于乙肝病毒 (HBV)、丙肝病毒 (HCV)、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的人数分别约为 60 万、50 万和 200 万人^[1]。2014 年西非埃博拉病毒感染暴发, 截至 2016 年 3 月 27 日, 疫情共计造成 28 646 人感染, 11 323 人死亡^[2]。2016 年 9 月 29 日, WHO 通报马尔代夫和新喀里多尼亚暴发通过蚊媒感染的寨卡病毒疫情, 巴西寨卡病毒感染者高达 150 万人, 新生儿小头症疑似病例增至 3 894 例。

病毒对人类健康产生巨大威胁, 然而, 现有抗病毒药物只能在病毒复制各环节发挥抑制作用, 阻断病毒繁殖, 并不能直接杀灭病毒。对于一些常见、具

有地域或季节流行特征的病毒, 必须使用疫苗进行预防。临床治疗病毒感染性疾病时, 除了抗病毒药物, 还需提高患者自身免疫系统功能, 以增强对病毒的清除。本文对临床常用及近 20 年来研发的抗病毒药物及新型治疗方法作一综述。

1 临床常用的抗病毒药物

1.1 DNA 多聚酶抑制剂 (DNA polymerase inhibitor)

1.1.1 阿昔洛韦

阿昔洛韦 (aciclovir, ACV, 无环鸟苷) 是一种合成的嘌呤核苷类似物, 是目前众多抗病毒药物中比较有效的抗 I 型和 II 型单纯疱疹病毒 (herpes simple virus, HSV) 药物。其三磷酸盐能选择性抑制病毒 DNA 多聚酶, 常作为治疗初发和复发性皮肤、黏膜、外生殖器 HSV 感染以及免疫缺陷者发生 HSV 脑炎的首选药物。对水痘、带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 和 EB 病毒 (Epstein-Barr virus) 等其他疱疹病毒也有效。常见不良反应有斑疹、头疼、胃肠道功能紊乱。与青霉素类、头孢菌素类和丙磺舒合用, 可致血药浓度升高。

[作者简介] 陆顺超, 本科生, Email: 969636444@qq.com

[通讯作者] 阎 澜, 博士, 副教授, 研究方向: 抗感染化疗药物的发现及作用机制研究, Email: ylan20001228@sina.com

1.1.2 更昔洛韦

更昔洛韦(ganciclovir)对 HSV 和 VZV 的抑制作用与阿昔洛韦相似,但对巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)抑制作用较强,约为阿昔洛韦的 100 倍。主要不良反应是骨髓抑制,表现为白细胞下降(粒细胞减少)、血小板减少,因此用药全程必须每周检测血常规,与可能抑制骨髓的药物联用时可导致毒性增大。

1.2 逆转录酶抑制剂(reverse transcriptase inhibitors)

1.2.1 齐多夫定

齐多夫定(zidovudine, AZT)为脱氧胸苷衍生物,是第一个上市的抗 HIV 药,也是治疗 AIDS 的首选药。对 HIV-1 和 HIV-2 都有活性,是国内目前常用的高效抗逆转录病毒治疗(HARTT)常见联合用药中的一种,常与拉米夫定或去羟肌苷合用,不可与司他夫定合用,二者相拮抗。可显著降低 HIV 从感染孕妇到胎儿的子宫转移发生率,用于 HIV 阳性怀孕妇女及其新生儿。不良反应有骨髓抑制、贫血、胃肠道反应等;大剂量可引起焦虑、精神错乱和震颤。需要注意的是,联合使用多种具有骨髓抑制的药物可致血小板减少、血红蛋白减少,可增加 HIV 患者的死亡风险^[3]。

1.2.2 拉米夫定

拉米夫定(lamivudine, 3TC)在体内代谢生成拉米夫定三磷酸盐发挥抗病毒作用,用于治疗慢性乙肝。也可与司他夫定或齐多夫定合用,治疗 HIV 感染。口服生物利用度超过 80%,不受食物影响。拉米夫定大部分以药物原型经肾排泄,占总清除率的 70%左右,肾功能不全患者不建议使用该药物。主要不良反应有头痛、失眠、胃肠道不适等。

1.2.3 恩曲他滨

恩曲他滨(emtricitabine, FTC)是由美国 Gilead Sciences 公司研制的新型核苷类逆转录酶抑制剂,能特异性抗 HIV-1、HIV-2 和 HBV,临床主要与其他抗病毒逆转录药物合用于 3 个月以上小儿与成人 HIV 感染的治疗^[4]。Hirt 等^[5]研究发现,孕妇分娩前 FTC400 mg/d 的药物暴露量高于其他成人 FTC 稳态时(200 mg/d)的暴露量;FTC 具有较好的胎盘透过率,新生儿分娩后给予 1 mg/kg 或出生 12 h 后给予 2 mg/kg,其体内血药浓度即可达到有效治疗浓度。因而该药能有效用于阻断 HIV 在分娩时的母婴传播。

1.2.4 奈韦拉平

奈韦拉平(nevirapine, NVP)作为 HIV-1 初治患者抗逆转录疗法的初始联合方案之一,首选是“维

乐命”即奈韦拉平缓释片(viramune XR 400 mg)。单独使用可导致病毒迅速产生耐药性。与阿巴卡韦(abacavir, ABC)合用需谨慎,两药均可致特异性过敏反应。不良反应包括中毒性表皮坏死,以皮疹为特点的过敏和器官衰竭;胃肠道反应常见恶心、呕吐;也可出现疲劳、头痛、肌关节痛等症状。

1.3 蛋白酶抑制剂(proteaseinhibitors)

1.3.1 沙奎那韦

沙奎那韦(saquinavir)是一种类肽,单药治疗仅显示出有限、短暂的抗病毒活性。因此,常与其他核苷类抗 HIV 药物联合使用,常见联用的如:沙奎那韦+齐多夫定+扎西他滨。与西地那非、核苷逆转录酶抑制剂、匹莫齐特、阿司咪唑、特非那定、麦角衍生物、西沙必利合用,会导致重度心律失常、神经毒性或其他毒性;与利福平合用,会引起严重的肝毒性。常见用药不良反应有腹泻、恶心等。

1.3.2 利托那韦

利托那韦(ritonavir)口服吸收能有效抑制天冬氨酸蛋白酶,阻断该酶促使产生形态学上成熟 HIV 颗粒所需的聚蛋白,从而使 HIV 颗粒保持在未成熟的状态,能够抑制细胞色素 P450 酶 CYP 3A 和 CYP 2D6。常见不良反应有疲乏、胃肠道症状、神经功能失调等。

1.4 整合酶抑制剂

1.4.1 拉替拉韦

拉替拉韦(raltegravir)利用抑制整合酶的功能来达到治疗艾滋病的目的。我国于 2013 年 3 月批准 400 mg 的拉替拉韦钾片(商品名:艾生特)上市,与恩曲他滨替诺福韦片(舒发泰)联用作为艾滋病暴露后的早期阻断药。常见不良反应有腹泻、恶心、头痛等。

1.4.2 埃替拉韦

埃替拉韦于 2012 年 8 月由美国 FDA 批准,其作用机制与拉替拉韦相同。一项为期 96 周、随机、双盲的对照试验^[6]表明,埃替拉韦每日服用 1 次的疗效不亚于拉替拉韦每日服用 2 次,且耐受性良好,可提高患者依从性。该药目前还未进入中国市场。

1.5 神经氨酸酶抑制剂(neuraminidase inhibitor)

1.5.1 奥司他韦

奥司他韦(oseltamivir)通过抑制病毒神经氨酸酶阻止成熟的流感病毒脱离宿主细胞以此抑制病毒传播。病毒感染后 24 h 内服用奥司他韦的患者,病程可减短 30%~40%,病情会减轻 25%,作为预防用药,奥司他韦对流感病毒暴露者的保护率在 80%~90%之间。主要不良反应是胃肠道紊乱,如

恶心、呕吐,与食物同服可有效缓解此类不良反应。

1.5.2 扎那米韦

扎那米韦(zanamivir, GR121167X, GG167)为口腔吸入粉剂,用于治疗流感病毒感染,以及季节性预防社区内A型和B型流感。对金刚烷胺和金刚乙胺耐药的病毒株也有作用。常见不良反应有鼻部不适、腹泻、恶心、咳嗽等。

1.6 广谱抗菌药

1.6.1 利巴韦林

利巴韦林(ribavirin, 别名: virazole、三唑核苷、病毒唑)是一种人工合成的鸟苷类衍生物。对呼吸道合胞病毒、流行性出血热病毒、丙型肝炎病毒有效。采用PEG-IFN α 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎,能明显改善患者的临床症状和肝功能指标,提高HCV RNA阴转率,降低炎症因子水平^[7]。常见不良反应有贫血、乏力等,大剂量应用可致心脏毒性。临床常有利巴韦林预防或治疗普通感冒的错误用法。

1.6.2 聚乙二醇干扰素 α -2a

聚乙二醇干扰素 α -2a(peginterferon α -2a)是长效干扰素,临床用于治疗成人慢性乙肝和未接受过其他抗病毒治疗的慢性丙肝患者。常见不良反应为疲劳、发热、寒战、疼痛、恶心、腹泻等。同时,干扰素联合利巴韦林仍是国内目前标准的丙型肝炎抗病毒治疗方案,尤其对于广大农村地区的慢性丙型肝炎患者,高剂量普通干扰素(未PEG化的IFN,疗效较短)联合利巴韦林48周治疗,仍是常用的治疗方案^[8]。

2 抗病毒治疗的新进展

2.1 CCR5 抑制剂

HIV感染淋巴细胞时,必须同时与细胞表面的两种膜蛋白相互结合:CD4以及两种趋化因子受体之一,即CCR4或CCR5,其中以后者为常见的类型。该受体在细胞膜上形成7个跨膜结构域,然而 Δ 32突变体的存在导致了DNA链编码的错误,造成“移码突变”,致使CCR5无法与细胞膜外的HIV相结合。因此,有些个体携带两个CCR5 Δ 32等位基因的纯合子对HIV有着天然的抵抗力。在德国,有研究组把CCR5基因缺陷供者的骨髓造血干细胞移植给一位患有白血病的AIDS患者,其主要目的是治疗白血病。经过2年多的观察,接受骨髓移植的患者体内HIV转阴,在随后的相关临床试验中,AIDS患者接受不含CCR5的T细胞,虽然不能清除病毒,但可使CD4⁺T细胞计数明显增加^[9]。美

国FDA在2007年批准的药物马拉韦罗(maraviroc)的靶点正是CCR5,阻止了HIV与T细胞的识别结合。

2.2 免疫治疗

近年来逐渐成熟的细胞免疫疗法、免疫检查点抑制剂等新技术的出现,使得免疫治疗进入了一个新的阶段,成为抗病毒感染治疗的又一新方向。

2.2.1 新型病毒的疫苗

针对埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)的重组水疱性口炎病毒载体疫苗(rVSV-ZEBOV),通过临床I期、II期研究,其免疫原性和安全性得到了肯定^[10-13],不仅可以用于埃博拉出血热的预防,还可作为治疗性疫苗在接触EBOV后使用^[14-15]。

寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)感染导致的新生儿小头畸形和格林-巴利综合征已成为全球公共卫生面临的又一巨大挑战,对于该病毒的疫苗尚未批准使用。目前有希望进入临床的一种疫苗是由美国俄亥俄州立大学、德克萨斯州立大学等科学家协同研发,通过将减毒重组水疱性口炎病毒(rVSV)作为载体,表达ZIKV prM-E-NS1多蛋白的病毒载体疫苗,单针免疫便可诱导小鼠产生针对ZIKV的特异性体液和细胞免疫,并能有效对抗ZIKV的攻击。该研究小组于2018年8月在*Nature Communication*发文表示:减毒rVSV共表达PRM、E和NS1是一种很有前景的抗ZIKV感染的候选疫苗,并强调了NS1蛋白在ZIKV特异性细胞免疫应答中的重要作用,进一步的细胞免疫检测结果发现,共表达NS1的重组mtdVSV在BALB/c小鼠中可诱发ZIKV特异性T细胞免疫反应^[16]。

2.2.2 靶向Toll样受体家族的配体或药物

TLR7作为Toll样受体家族的成员之一,可以识别病毒的mRNA,介导抗病毒的天然免疫反应^[17]。R837和R848是TLR7特异性的配体,Hemmi等^[18]研究表明这些配体能通过TLR7活化多种免疫细胞,从而发挥抗病毒作用。Martin等^[19]研究结果显示呼吸道合胞病毒(RSV)刺激BALB/c小鼠后,NF- κ B被活化,TLR7的表达上调,同时细胞因子亦被释放,RSV感染RAW264.7细胞,可通过诱导TLR3及TLR7的活化,诱导激活I型干扰素的产生,从而产生抗病毒免疫反应。不过目前还没有针对该受体的药物,因此,类似的模式识别受体家族是潜在的药物受体靶点。

2.2.3 病毒储库激活免疫

抗逆转录病毒疗法(ART)极大改善了对艾滋病的疗效,然而艾滋病依然不能被彻底治愈。究其

原因,是由于 HIV 的潜伏感染细胞在患者体内构成的潜伏储库。处于潜伏状态的 HIV 多以 cDNA 的形式整合进入宿主基因组中,难以受到高效 ART 药物的作用。因此,如果把 HIV 病毒从潜伏状态激活,使其可以被免疫系统识别,这将会成为免疫治疗 AIDS 的新方向之一。此前,北卡罗来纳大学的课题组在 *Molecular Therapy* 上发文表示找到了一个用免疫疗法清除人体内存留的 HIV 病毒的方法。研究表明,体外扩增的接受过 ART 的患者的 HIV 特异性 T 细胞,可以清除用伏立诺他(潜伏期逆转剂)处理过的 HIV 病毒潜伏细胞^[20]。目前该团队针对其人体安全性正在做进一步研究。

2.2.4 抗 HIV 组合抗体

3BNC117、10-1074 这两款抗体由美国洛克菲勒大学 Nussenzweig 团队在 2011 年研发并在 *Nature* 发表:HIV 阳性受试者中有 15 名在接下来的 6 周内停止 ART 治疗,并接受 3 种抗体的组合治疗^[21]。研究发现在对 3BNC117、10-1074 两种抗体敏感的 9 例患者中,可有效控制 HIV 平均 21 周,部分患者可达 30 周以上,相对于只接受广谱中和抗体(bNAbs)的患者,接受组合抗体治疗的患者未出现耐药性问题。常见的副作用是小部分患者出现轻度疲劳,除此之外,受试者没有出现明显的严重不良反应和副作用。该研究表明,在缺乏抗逆转录病毒药物的情况下,抗 HIV 单克隆抗体 3BNC117 和 10-1074 可以在携带对抗体敏感的病毒的患者体内维持长期的抑制效果^[21]。

2.3 新型直接抗 HCV 病毒药物

针对 HCV 的治疗,过去的标准治疗方案是长效干扰素(Peg-IFN)联合利巴韦林(RBV)。然而,随着无干扰素及联合利巴韦林的直接抗病毒药物(DAAs)全口服方案在国内获批,慢性丙肝患者的治疗选择正在逐渐增多。

2.3.1 NS5A 靶点的聚合酶抑制剂

代表药物为达卡他韦(DCV)片剂,属于核苷类抑制剂,通过与 RNA 聚合酶中 NS5A 氮端发生交互作用,抑制病毒的 RNA 复制作用及病毒粒子组合作用。轻、中、重度肝功能损害患者及肾功能不全患者均无需调整 DCV 的剂量。

2.3.2 NS5B 靶点的聚合酶抑制剂

通过抑制 HCV 编码所需要的 NS5B 聚合酶抑制病毒的复制,代表药物有索非布韦(SOF)片剂,属于核苷酸类似物。约 80% 从肾脏排泄,15% 从粪便排泄,由此可知 SOF 使用时需监测肾功能。对于严重肾脏损伤,或终末期肾病(ESRD)的慢性丙型肝炎

炎(CHC)患者,尚无 SOF 推荐使用剂量。SOF 在用药 12~24 周后明显耐受,故目前含 SOF 的方案疗程为 12 周。

3 抗病毒药物在军事方面的应用

军队人员组成特殊,多为青壮年;工作特殊,要面临各种自然灾害的抢险救援及作战任务等;环境特殊,部队驻地多为边境、山区、高原等环境恶劣的地区,疾病的发生发展与驻地的环境息息相关;管理特殊,实行严格的集体生活管理制度。传染性疾病一旦发生,容易传播,同时卫生工作容易进行,所以提前预防是部队避免疾病的重要手段之一。

病毒感染是危及军人生命和战斗力的因素之一,目前军队抗病毒防治以广谱抗病毒药物为主。我军目前按规定配发至师以下部队的抗病毒药物为利巴韦林,而该药单独使用对病毒的抑制作用非常有限。最近几年的非战争军事行动中,抗病毒药物的重要性和地位正在慢慢提升,因此,尽早研发新一代广谱抗病毒药物尤其重要。

3.1 JK-05

JK-05 是一类 RNA 聚合酶的抑制剂,由四环制药公司和军事医学科学院研制的广谱抗病毒药物,是中国首种抗埃博拉药物。动物实验表明,JK-05 对一系列 RNA 病毒和多种腺病毒及双链病毒表现出一定的疗效。目前 JK-05 已取得军队特需药品批件,有望成为我军新一代广谱抗病毒药物。

3.2 安洁抗病毒洗手液

由军事医学科学院疾病预防和控制研究所研发,北京安洁优科技有限公司生产。该产品属于季铵盐类消毒剂,对脊髓灰质炎病毒、肠道 EV71 病毒和包膜流感病毒的杀灭率可达 99.99% 以上,对于一般常见病毒的杀灭率平均可达 90% 以上。此类药物使用方便,便于携带,对在病毒疫情暴发地区的驻军人员可以起到良好的保护作用。

4 国外广谱抗病毒药物的研发进展

4.1 DRACO

这是美国麻省理工学院的科学家利用细胞的天然防御和抵御感染能力研发的一种抗病毒药物,其机制是将蛋白激酶(PKR)和凋亡蛋白酶活化因子 1(APAF-1)连接,释放破坏性酶,促使已感染细胞凋亡,阻止感染继续。研究人员共测试 15 种病毒,包括造成普通感冒的鼻病毒、登革热以及其他几种出血热病毒,发现 DRACO 均有较好的抗病毒作用。目前该药仍处于试验阶段,有望成为新一代广谱抗

病毒药物。

4.2 法匹拉韦

法匹拉韦(favipiravir)是一种RNA依赖的RNA聚合酶(RdRp)抑制剂类广谱抗病毒药物。由日本福山化学研制,并于2014年3月在日本被批准用于新发或复发流感的治疗。目前,美国正在进行该药物针对流感的Ⅲ期临床研究。此外,法匹拉韦对埃博拉病毒、沙粒病毒、黄热病病毒、西尼罗病毒、甲病毒、肠道病毒和里夫特裂谷热病毒都有很好的杀灭和抑制作用,是一个很有前途的广谱抗病毒药物^[22]。目前,国内已有企业开展法匹拉韦的仿制,如山东齐鲁药业有限公司,并且已经申报了该药的晶型专利^[23]。

5 总结

病毒是引起感染性疾病的主要元凶,传播快、变异迅速。即使是在科学技术飞速发展的今天,病毒感染性疾病仍是发达国家和许多发展中国家面临的最大困惑之一。预防疫苗的接种和阻断病毒传播的消毒等措施仍然是控制病毒性疾病传播的最有效手段。虽然抗病毒药物的总体数量在增长,但多是从抑制病毒复制的角度研发的。从提高人体固有免疫系统功能,增强T细胞对病毒的识别和清除角度出发,开展免疫治疗不失为治疗病毒感染性疾病的有效手段。如何实现病毒的根除以及解决抗病毒药物耐药等问题仍然是科研工作者在进行抗病毒药物的研发时面临的主要难题。

【参考文献】

[1] MARTINEZ J P, SASSE F, BRÖNSTRUP M M, et al. Antiviral drug discovery: broad-spectrum drugs from nature[J]. Nat Prod Rep, 2015, 32(1):29-48.

[2] WANG Y X, LI J X, HU Y M, et al. Ebola vaccines in clinical trial: the promising candidates[J]. Human Vacc Immunother, 2017, 13(1):153-168.

[3] 杜红, 赵柳红, 覃忠于, 等. HIV感染/AIDS住院患者高效抗逆转录病毒治疗中发生骨髓抑制致死的影响因素[J]. 中国药房, 2015, 26(35):4951-4954.

[4] 陈美钦, 王长连. 核苷类抗病毒药群体药动学研究及应用[J]. 海峡药学, 2016, 28(7):4-7.

[5] DÉBORAH H, SAIK U, ELISABETH R, et al. Population pharmacokinetics of emtricitabine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates[J]. Antimicrob Agent, 2009, 53(3):1067-1073.

[6] ELION R, MOLINA J M, RAMÓN ARRIBAS LÓÓPEZ J, et al. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection[J]. J AIDS, 2013, 63(4):494-497.

[7] 杨庆坤, 龙燕, 陈典颜, 等. PEG-IFN α -2a 和利巴韦林联合自拟中药复方治疗慢性丙型肝炎的临床疗效[J]. 重庆医学, 2017, 46(32):4533-4536.

[8] 戴兆东, 经继生, 赵伟. 普通干扰素联合利巴韦林治疗 1b 型丙肝患者疗效分析[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(6):1002-1004.

[9] KAMATA M, LIU S, LIANG M, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells bearing an anti-HIV transgene by a lentiviral vector carrying an internal murine leukemia virus promoter [J]. Human Gene Therap, 2010, 21(11):1555-1567.

[10] REGULES J A, BEIGEL J H, PAOLINO K M, et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine[J]. N Engl J Med, 2017, 376(4):330-341.

[11] SHUCHMAN M. Ebola vaccine trial in west Africa faces criticism[J]. Lancet, 2015, 385(9981):1933-1934.

[12] Agnandji S T, Huttner A, Zinser M E, et al. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe [J]. N Engl J Med, 2016, 374(17):1647-1660.

[13] MEDAGLINI D, HARANDI A M, OTTENHOFF T H M, et al. Ebola vaccine R&D: filling the knowledge gaps [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(317):317ps24.

[14] FELDMANN H, JONES S M, DADDARIO-DICAPRIO K M, et al. Effective post-exposure treatment of Ebola infection [J]. PLoS Pathogens, 2007, 3(1):e2.

[15] JACOBS M, AARONS E, BHAGANI S, et al. Post-exposure prophylaxis against Ebola virus disease with experimental antiviral agents; a case-series of health-care workers [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(11):1300-1304.

[16] LI A Z, YU J Y, LU M J, et al. A Zika virus vaccine expressing premembrane-envelope-NS1 polyprotein [J]. Nat Commun, 2018, 9:3067.

[17] 李静, 戎庭军, 张铭键, 等. TLR7 的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2015(2):315-317.

[18] HEMMI H, KAISHO T, TAKEUCHI O, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway [J]. Nat Immunol, 2002, 3(2):196-200.

[19] MARTIN H J, LEE J M, WALLS D, et al. Manipulation of the toll-like receptor 7 signaling pathway by epstein-barr virus [J]. J Virol, 2007, 81(18):9748-9758.

[20] SUNG J A, PATEL S, CLOHOSEY M L, et al. HIV-specific, Ex vivo expanded T cell therapy: feasibility, safety, and efficacy in ART-suppressed HIV-infected individuals [J]. Molecul Ther, 2018, 26(10):2496-2506.

[21] MENDOZA P, GRUELL H, NOGUEIRA L, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression [J]. Nature, 2018, 561(7724):479-484.

[22] 赵旭, 周辛波, 钟武, 等. 抗病毒药物——法匹拉韦[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(4):16-20.

[23] SHI F, LI Z, KONG L, et al. Synthesis and crystal structure of 6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide [J]. Drug Discov Ther, 2014, 8(3):117-120.

[收稿日期] 2019-01-14 [修回日期] 2019-04-16

[本文编辑] 李睿旻