

抗疱疹病毒感染药物的研究进展

赵雪¹, 唐海^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天士力控股集团有限公司 天士力研究院, 天津 300410

摘要: 疱疹病毒感染类疾病高发, 可形成终生感染, 给人类健康和财产安全带来了极大的损失。然而, 临床上批准常用的治疗疱疹病毒感染的药物仅几种核苷类似物, 这些药物的应用往往还会引发耐药性和不良反应。因而, 克服抗疱疹病毒药物存在的问题, 探索新型的抗疱疹病毒药物迫在眉睫。总结了临床常用抗疱疹病毒感染药物、靶向病原体的抗疱疹病毒抑制剂和靶向宿主的抗疱疹病毒抑制剂, 介绍了联合用药抗病毒新型策略, 以期为科研人员在抗疱疹病毒药物方面的研究提供参考。

关键词: 抗疱疹病毒感染药物; 抑制剂; 靶向病原体; 靶向宿主; 联合用药

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-2086-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.045

Research progress on anti-herpesvirus drugs

ZHAO Xue¹, TANG Hai²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tasly Academy, Tasly Holding Group. Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: The high incidence of herpesvirus infection can lead to life-long infection, which brings great loss to human health and property safety. Only few nucleoside analog drugs are approved for the treatment of herpesvirus infections, and long-term use of these drugs often leads to drug resistance and adverse action. Overcoming the problems of anti-herpesvirus drugs and exploring new types of anti-herpesvirus drugs is urgent. This article summarizes commonly used anti-herpesvirus infection drugs in clinical practice, anti-herpesvirus inhibitors targeting pathogens, anti-herpesvirus inhibitors targeting hosts, and new strategies for combination therapy of antiviral drugs, hoping to provide reference for researchers in the research of anti-herpesvirus drugs.

Key words: anti-herpesvirus drug; inhibitor; target pathogen; target host; combination therapy

疱疹病毒感染类疾病高发, 可形成终生感染, 给人类健康和财产安全带来了极大的损失。疱疹病毒是一种双链 DNA 包膜病毒, 感染率高, 可在被感染的宿主中建立终生潜伏期, 并且可以由多种因素导致重新激活^[1], 再激活后还可以引发多种并发症, 包括脑炎、神经系统疾病、胃肠道疾病等^[2]。疱疹病毒包括单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1)、单纯疱疹病毒 2 型 (HSV-2)、水痘带状疱疹病毒 (VZV)、人巨细胞病毒 (HCMV)、人疱疹病毒 6 型、人疱疹病毒 7 型、EB 病毒 (EBV) 和卡波西肉瘤疱疹病毒 (KSHV) ^[3]。目前尽管已经研发出了针对疱疹病毒感染较为有效的疫苗, 但是药物治疗仍是唯一较为可靠的治疗方法^[4]。然而, 临床上批准常用的治疗

疱疹病毒感染的药物仅包括阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦等几种核苷类似物^[5], 这些药物的应用往往还会引发耐药性和不良反应^[6], 因而, 克服抗疱疹病毒药物存在的问题, 探索新型的抗疱疹病毒药物迫在眉睫。本文总结了临床常用抗疱疹病毒感染药物、靶向病原体的抗疱疹病毒抑制剂和靶向宿主的抗疱疹病毒抑制剂, 介绍了联合用药抗病毒新型策略, 以期为科研人员在抗疱疹病毒药物方面的研究提供参考。

1 临床常用抗疱疹病毒感染药物

1.1 核苷类似物

目前, 核苷类似物是临床批准的用于疱疹病毒感染的主要药物, 通过抑制 DNA 聚合酶来干扰病

收稿日期: 2023-04-23

作者简介: 赵雪 (1999—), 女, 硕士研究生, 从事抗疱疹病毒仿制药盐酸伐昔洛韦片开发。E-mail: 2048310766@qq.com

*通信作者: 唐海 (1980—), 男, 教授研究员级高级工程师, 从事缓控释制剂、靶向制剂、药物制剂新技术研究。E-mail: tsl-tanghai2020@tasly.com

毒复制,从而发挥抗疱疹病毒作用^[7]。阿昔洛韦是治疗疱疹病毒感染的主要药物,伐昔洛韦是阿昔洛韦的前药,与阿昔洛韦相比,其生物利用度有了明显提高^[8];更昔洛韦及其前药缙更昔洛韦主要用于治疗巨细胞病毒感染^[9];泛昔洛韦是第二代嘌呤核苷类似物,在体内转化成三磷酸喷昔洛韦来发挥抗病毒作用^[10]。核苷类抗病毒药物具有良好的治疗效果,但长期使用会出现耐药性,这也是临床应用面临的巨大问题。

1.2 核苷酸类似物

核苷酸类似物对 DNA 病毒具有较好的抑制作用。核苷酸类似物西多福韦是一种广谱 DNA 病毒抑制剂,被美国食品药品监督管理局批准用于抗巨细胞病毒感染。此外西多福韦还可抑制 EBV 感染相关肿瘤的生长^[11]。核苷酸类似物具有较好的临床疗效,但耐药性、不良反应同样限制了它的应用。

1.3 焦磷酸类似物

磷甲酸钠是一种无机焦磷酸盐,对 HSV、VZV 感染表现出较好的疗效。更重要的是,它也是唯一批准用于治疗对服用阿昔洛韦或更昔洛韦之后产生耐药性的患者。由于其显著的肾毒性、电解质紊乱、生殖器溃疡等不良反应,患者耐受性较差^[12]。

2 靶向病原体的抗疱疹病毒抑制剂

病毒通过利用多种自身物质实现自我复制,因而开发针对病原体本身的抗疱疹病毒抑制剂来阻断疱疹病毒感染将会是一种有效策略。

2.1 病毒 miRNA 抑制剂

病毒 MicroRNA (miRNA) 在其生命周期中具有重要意义,在疱疹病毒感染的潜伏期、疱疹病毒的再激活过程中,miRNA 都发挥着重要作用^[13],因此,可以通过调节 miRNA 的功能来抑制疱疹病毒复制^[14]。KSHV 感染具有致癌性,KSHV 编码的 miRNA 能够促进癌细胞的生存和繁殖,病毒 miRNA 将是抗病毒感染的重要靶点。有报道了反义寡核苷酸对 KSHV 病毒 miRNA 的特异性抑制作用,研究人员以病毒 miRNA 为靶点,利用纳米颗粒 Cdots 传递 miRNA 抑制因子 LNA 寡核苷酸抑制病毒细胞增殖,从而发挥抗病毒作用。将 Cdots 装载 anti-miR-K1 LNA、anti-miR-K4 LNA、anti-miR-K11 LNA 3 种抑制因子递送至 KSHV 感染的细胞中,从而发挥特异性抑制作用^[15];目前,有多种 miRNA 在单纯疱疹病毒感染期间表达,有实验人员重点研究了 miR-H6-5p 对 HSV-1 感染早期阶段的

作用,实验通过构建 miR-H6-5p 海绵、抑制剂来阻断 miR-H6-5p 的功能,进而实现了对病毒复制的抑制作用^[16]。以上研究证明了靶向病毒 miRNA 开发有效的 miRNA 靶向抑制剂是一种很有前途的抗病毒治疗方法。

2.2 病毒 EBNA1 潜伏蛋白抑制剂

EBV 是一种能够引发人类癌症的 γ 疱疹病毒^[17]。EBV 编码的潜伏蛋白 EBNA1 在 EBV 进入和感染宿主细胞中发挥关键作用,靶向 EBV 潜伏蛋白 EBNA1 的抑制剂可用来阻断 EBV 感染。实验检测了小分子化合物 LB7 对 EBNA1 的抑制活性,其化学结构见图 1,通过选择性地阻断 EBNA1 与 DNA 的结合来发挥抗病毒靶向活性^[18];有研究鉴定了 P83、P84 和 P85 3 种多肽抑制剂能够干扰 EBNA1 的 DNA 结合和转录^[19]。因此,对 EBNA1 的靶向研究为临床抗 EBV 感染提供了重要方向,同时为其他 EBV 潜在蛋白特定抑制剂的探索引发重要思考。EBNA1 的 mRNA 包含 1 个富 g 序列的稳定 G4 结构,G4 结构与 HSV-1 复制相关,目前 G4 相关配体可作为研究病毒感染生命周期的重要工具,将 G4 配体开发成抗病毒药物具有重要意义。1 种研究较为广泛的 G4 配体 BRACO-19(图 1)可以抑制 HSV-1 复制^[20];另 1 项研究显示,小分子吡啶 TMPyP4 与 G4 相互作用可以抑制 HSV-1 DNA 的复制,具有特异性抗病毒活性^[21]。以上证据证明了 EBNA1 在抗病毒治疗中的临床意义。

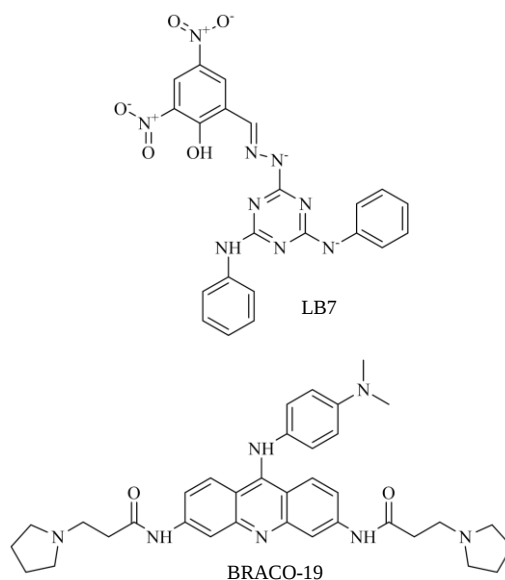


图 1 抑制剂 LB7、BRACO-19 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of inhibitors LB7 and BRACO-19

2.3 病毒 ICP0 蛋白抑制剂

HSV-1 主要引发口面部感染, 其原发性感染通常是无症状的, 再激活最常见的表现就是在初始感染部位产生水泡性病变, 并且 HSV-1 感染还是引起发达国家单纯疱疹病毒脑炎的主要病因。HSV-1 编码 1 种具有泛素连接酶活性的 ICP0 蛋白, 它在病毒基因表达和阻断抗病毒反应过程中发挥重要作用, 有研究人员在 KU-CMLD 文库中筛选出了几种小分子 ICP0 蛋白抑制剂, 确定了一种 3,4,5-芳基取代的异唑小分子化合物 A 以 ICP0 依赖的方式抑制 HSV-1 感染, 进而实现抗病毒作用^[22], 这项研究对于开发具有抗病毒活性的 HSV-1 ICP0 小分子抑制剂具有重要意义。

2.4 病毒 G 蛋白偶联受体抑制剂

G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 是参与病毒感染的一类关键病毒蛋白质, 也是最重要的药物作用靶点之一。疱疹病毒编码 ORF74、US27、US28、UL33 和 UL78 等多种 vGPCRs^[23]。US28 通过与相应配体结合来调节病毒活性, 研究开发了新型配体与 CCL2 和 CCL4 竞争 US28 结合^[24]。该配体可作为靶向 US28 受体的新型抗 HCMV 感染抑制剂, 这为新型抗 HCMV 治疗提供了重要手段。随着对纳米技术的深入研究, 与传统药物相比, 纳米制剂具有更好的靶向性, 可以作为研究 vGPCRs 的重要工具。1 项研究开发了一种与 US28 细胞内部靶向结合的纳米体 VUN103, 结果显示, 纳米体 VUN103 与 US28 相互作用, 抑制了 US28 介导的信号通路, 同时 VUN103 在细胞内表达时还表现出治疗潜力^[25]。总而言之, vGPCRs 可以被认为是有吸引力的药物靶点, 设计靶向 vGPCRs 的抑制剂将是抗疱疹病毒研究中的关键。

2.5 病毒蛋白酶抑制剂

病毒蛋白酶对于其自身的生存是必不可少的, 因此, 它可以作为一种重要的药物靶点, 通过特异性靶向抑制病毒蛋白酶从而中断病毒的复制。目前人类疱疹病毒已经进化到利用病毒编码的外切酶进行重组来实现病毒基因组复制、适应新宿主和逃避宿主免疫调节^[26]。病毒外切酶将是开发新型抗病毒药物的重要靶点。甲型疱疹病毒是疱疹病毒科的大包膜双链 DNA 病毒, 包括 HSV-1、HSV-2、VZV 等几种人类重要疱疹病毒, 当前 USP 去泛素化酶在调节病毒感染等方面发挥关键作用, 已经成为新型的抗甲型疱疹病毒感染的药物靶点。目前已

经开发了多种 USP 抑制剂, 有研究证实了多种抑制剂通过抑制 USP 实现干扰甲型疱疹病毒复制的效果^[27], 这为抗疱疹病毒感染潜在靶点的开发提供了重要依据。HCMV 终止酶复合物由大终止酶亚基 pUL56、小终止酶亚基 pUL89 和 pUL51 组成, 在 HCMV 复制过程中, 终止酶通过切割 DNA 将基因组包裹在包膜内, 从而发挥至关重要的作用, 因此, 终止酶可以成为抗疱疹病毒理想靶点。莱特莫韦 (letermovir) 是一种喹唑啉类分子, 通过与终止酶结合实现特异性靶向 HCMV 复制过程, 目前, 在 III 期临床试验中已证明了莱特莫韦的抗 HCMV 感染活性^[28]。

3 靶向宿主的抗疱疹病毒抑制剂

随着宿主细胞功能对病毒感染的重要性日益得到了解, 病毒操纵多种宿主细胞因子和细胞通路来促进其复制, 它可能为耐药性的发展提供了更高的屏障, 是一种有前景的抗病毒策略。

3.1 宿主蛋白抑制剂

膜转运蛋白 ABC 参与了 HCMV 复制过程, 在膜完整性、细胞内信号转导和脂质代谢中发挥多种作用, 因而, 它可以作为抗 HCMV 感染的新型靶点。通过研究发现, 第 2 代 ABC 转运蛋白抑制剂伐司朴达 (valspodar) 可以抑制 HCMV 感染, 限制病毒在不同细胞中的复制和传播^[29], 伐司朴达可以作为一种安全有效的新型抗病毒感染抑制剂。在病毒生命周期中, 溴末端外结构域 (BET) 蛋白对病毒复制具有关键作用, BET 蛋白组包括 BRD2、BRD3、BRD4 和 BRDT, 有证据表明, 靶向宿主 BET 蛋白 BRD4 的小分子抑制剂具有抗疱疹病毒感染的潜力^[30]。已有研究显示, 热休克蛋白 90 (Hsp90) 是早期病毒感染阶段的重要宿主蛋白因子, 研究人员合成了一系列 Hsp90 抑制剂, 其可以对病毒的复制起到干扰作用^[31]。综上所述, 针对病毒复制所需要的宿主细胞蛋白质的抗病毒药物的开发是一种有前景的抗病毒疗法。

3.2 宿主蛋白酶抑制剂

病毒利用细胞蛋白酶获取自身所需物质实现入侵、脱壳、组装、释放扩散过程。因而, 研究者既可以研究开发靶向病毒蛋白酶的疱疹病毒抑制剂, 也可以研究靶向病毒生命周期所需要的宿主蛋白酶抑制剂。蛋白酶体是 HSV 成功感染所必需的宿主细胞成分, 硼替佐米是一种蛋白酶抑制剂, 临床上用于抗肿瘤治疗, 有实验研究结果报道, 硼替

佐米通过干扰 HSV 脱壳释放并引发感染的过程,从而表现出抗病毒作用,并且硼替佐米在实现抗 HSV 感染效果的情况下又表现出较低细胞毒性^[32],此实验研究为硼替佐米抗 HSV 感染提供了临床依据。HSV 感染会引发几种信号通路的改变,有研究证明了 HSV-1 感染通过 Ras-GRF2 的多泛素化和蛋白酶体降解抑制宿主细胞中的 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路。MG132 是蛋白酶体的可逆和细胞膜渗透性抑制剂,通过抑制 Ras-GRF2 的蛋白酶体降解来激活 ERK 信号表现出抗 HSV-1 活性^[33],此研究结果表明 MG132 蛋白酶体抑制剂的作用机制以及对 HSV-1 的治疗适用性,阐述了蛋白酶抑制剂可能是治疗 HSV-1 的新型宿主策略。宿主蛋白激酶与病毒生命周期是密切相关的,激酶在调节重要细胞活动中发挥关键作用。DNA 病毒通过操纵宿主蛋白激酶来获得自身的复制所需。靶向宿主激酶进行疱疹病毒抑制剂的发现可能会使得有更广泛的抗病毒药物被开发和批准,这些药物可以减轻病毒耐药性的影响。目前,宿主蛋白激酶药物靶点包括蛋白激酶 C (PKC)、酪氨酸蛋白激酶 2 (CK2)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、丝裂原活化蛋白激酶激酶 (MAP2K、MAPKK、MEK)、细胞外信号调节激酶 (ERK)、周期蛋白依赖激酶 (CDK)、TEK 受体酪氨酸激酶和蛋白激酶 B (PKB) 等^[34]。染料木素是一种酪氨酸蛋白激酶抑制剂,无细胞毒性浓度的染料木素可以完全抑制 HSV-1 的复制^[35],由此可以为临床设计出蛋白抑制剂类抗疱疹病毒药物提供依据。有研究证明了蛋白依赖性激酶 9 (CDK9) 抑制剂 FIT-039 (化学结构见图 2) 的抗病毒活性,在不影响宿主细胞的细胞周期过程和细胞增殖的情况下,抑制了 HSV-1、HSV-2 等病毒在培养细胞中的复制^[36],实验结果显示 FIT-039 有潜力作为临床上一种抗病毒药物。因此,为了克服抗病毒药物的耐药性,开发靶向宿主蛋白激酶的抗病毒抑制剂是必要的。

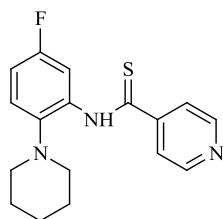


图 2 FIT-039 的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of FIT-039

3.3 宿主细胞代谢途径抑制剂

宿主细胞代谢途径可以协调病毒复制,病毒通过操纵多种细胞代谢途径来促进其复制扩散,并且还能利用宿主脂质代谢来产生病毒包膜成分。

线粒体在发挥信号转导、代谢、免疫应答、细胞周期和凋亡等功能中是不可或缺的, HCMV 在复制过程中利用相关的线粒体通路来满足病毒代谢的需求。有研究评估了鱼藤酮 (复合物 I)、抗霉素 (复合物 III) 和寡霉素 (ATP 合成酶)、二甲双胍电子传递链 (ETC) 抑制剂通过靶向宿主细胞线粒体 ETC 产生抗病毒效果的发展潜力,结果显示, ETC 抑制剂干扰了 HCMV 的复制^[37], 靶向宿主线粒体的 ETC 抑制剂可能是具有前景的抗病毒感染新疗法。线粒体酶 GLS1 编码肾 (k 型) 谷氨酰胺酶 (KGA) 和谷氨酰胺酶 C (GAC), KGA 和 GAC 参与 EBV 相关致癌细胞能量代谢和细胞增殖,有实验研究发现, KGA 和 GAC 参与了谷氨酰胺转化为谷氨酸和 α -酮戊二酸的形成过程, EBV 及其相关癌症通过利用此细胞代谢过程来支持自身细胞增殖和生存,因此,靶向谷氨酰胺分解过程会是一种抗病毒感染的有效策略,研究通过使用 KGA 和 GAC 变构抑制剂 BPTES 处理 EBV 感染细胞,结果表明其可以实现抑制感染细胞增殖并诱导细胞死亡的目的^[38],这也为 EBV 感染引发的相关癌症的治疗提供依据。目前已经证明 γ 疱疹病毒通过利用宿主胆固醇代谢和脂肪酸合成途径促进复制,他汀类药物可以通过抑制胆固醇代谢途径来抑制 DNA 病毒复制,低密度脂蛋白 (LDL) 能够携带胆固醇, LDL 受体 (LDL-R) 介导胆固醇代谢发挥抗病毒作用, LDL-R 的表达抑制了 γ 疱疹病毒的复制^[39]。肝脏 X 受体 (LXR) 是一种转录因子,实验研究发现它限制了促进脂肪酸和胆固醇合成的所需基因的表达^[40],因此,靶向宿主代谢途径未来将会是一种有潜力的抗疱疹病毒感染治疗方法,通过宿主代谢途径的了解可能为抗病毒感染提供更多的靶点。

4 联合用药抗疱疹病毒策略

联合用药由于可以同时靶向与病毒复制相关的宿主靶点和病毒自身靶点,联合用药和单一疗法相比有多种优点,使用多种药物通常会减少抑制病毒所需的每种药物的数量,从而减少潜在的不良反应和潜在的成本,另一个优点是减少了病毒同时对每种药物产生耐药性的机会。因此,联合用药具有进一步研究的潜力。

已有研究证明阿昔洛韦与西多福韦或阿门美韦可以联合使用^[41]，它们作用于不同靶点，有效防止病毒耐药性。但联合用药的一个潜在并发症是药物-药物相互作用的存在，有研究使用 DOE 统计软件来分析药物-药物相互作用，DOE 软件没有检测到这 3 种抗疱疹病毒药物在剂量上任何显著的药物-药物相互作用，并且阿昔洛韦、西多福韦和阿门美韦在该系统中联用于治疗 HSV-1 感染时表现出加性关系，联合使用也不会对细胞产生毒性^[42]。越来越多研究表明，靶向宿主激酶（CDK）以及靶向病毒蛋白激酶（vCDK）的激酶抑制剂（PKI）可以克服当前抗病毒药物的耐药性和不良反应，在此基础上，有研究报道了针对几种不同 PKI 的协同作用，结果显示一种 vCDK 同源物 pUL97 抑制剂（MBV）和一种 CDK7 特异性抑制剂（LDC4297、

吡唑三嗪类）表现出强大的协同抗 HCMV 感染潜能，更重要的是实验验证了所有 vCDK/pUL97+CDK7 抑制剂组合都有真实的药物协同作用^[43]。与单一用药相比，联合用药可以实现在达到最佳治疗效果的同时来减少用药剂量。近几年，纳米技术在多个领域都有所应用，有课题组研究了聚阴离子碳硅烷树状大分子（PCD）G2-S16 和 G2-S24P 的抗 HCMV 感染活性，结果证明了 PCD 纳米颗粒能够抑制 HCMV 感染。实验还研究了将 PCD 与更昔洛韦联合使用，结果显示 PCD 与更昔洛韦联合使用时表现出更强的病毒感染抑制作用^[44]。因此联合用药策略在抗疱疹病毒感染方面具有广泛的应用前景，值得深入研究。

抗疱疹病毒感染的研究策略、作用机制、抑制剂及其相关功能见表 1。

表 1 抗疱疹病毒感染药物的研究策略、作用机制、抑制剂、功能
Table 1 Research strategies, mechanisms of action, inhibitors, and functions of anti-herpesvirus drugs

研究策略	作用机制	抑制剂	功能
靶向病原体	靶向抑制病毒 miRNA	LNA 寡核苷酸抑制因子；miR-H6-5p 抑制剂	通过调节 miRNA 的功能来抑制疱疹病毒复制
	靶向抑制病毒 EBNA1 潜伏蛋白	LB7 小分子化合物；P83、P84 和 P85 多肽抑制剂；G4 配体 BRACO-19；小分子吡啶 TMPyP4	干扰 EBNA1 潜伏蛋白与 DNA 结合和转录
	靶向抑制病毒 ICP0 蛋白	ICP0 蛋白抑制剂	阻断 HSV-1 编码的具有泛素连接酶活性的 ICP0 蛋白的功能
	靶向抑制病毒 G 蛋白偶联受体	纳米体 VUN103	抑制病毒编码的 US28 介导的信号通路
	靶向抑制病毒蛋白酶	HCMV 终止酶复合物；莱特莫韦	与终止酶特异性结合实现靶向 HCMV 复制的过程
靶向宿主	靶向抑制宿主蛋白	伐司朴达；BET 蛋白 BRD4 小分子抑制剂；Hsp90 抑制剂	通过与宿主蛋白结合限制病毒在不同细胞中的复制与传播
	靶向抑制宿主蛋白酶	硼替佐米；MG132；染料木素；FIT-039	干扰 HSV 脱壳释放并引发感染的过程
	靶向抑制宿主细胞代谢途径	ETC 抑制剂；KGA 和 GAC 变构抑制剂 BPTES；LDL-R；LXR	阻断细胞代谢途径抑制其复制扩散，并干扰病毒包膜成分的产生
联合用药	靶向作用于多个靶点	阿昔洛韦、西多福韦和阿门美韦联合使用；vCDK/pUL97+CDK7 抑制剂；PCD、更昔洛韦联合使用	同时作用于与病毒复制相关的宿主靶点和病毒自身靶点，表现出更强的抗病毒作用

5 结语

目前临床上所用的抗疱疹病毒药物效果较好，但长期使用会出现一定的耐药性，因此，开发新型

药物至关重要。本文归纳的病毒靶向和宿主靶向的疱疹病毒感染抑制剂以及联合用药的新型药物策略，为临床抗疱疹病毒药物的开发提供了依据，但

目前对病毒-宿主相互作用了解还不够全面,同时这些新型抑制剂的应用也具有一定的局限性,靶向病原体抗病毒抑制剂直接针对病毒本身,安全性较高,但病毒结构复杂,设计相应的靶向抑制剂难度大,不同病毒基因型差异较大,无法实现广谱抗病毒,并且长期使用还会出现耐药性。与靶向病原体抗病毒策略相比,宿主因子不受病毒基因组调控,靶向宿主可以克服病毒耐药性,并有望实现广谱抗病毒作用,但是靶向宿主因子带来了相应的细胞毒性。联合用药可以实现抗病毒协同作用,减少不良反应,降低耐药性的发生,但是也要考虑药物之间的拮抗作用,联合用药可能会影响药物的体内过程,因而开发新型抗疱疹病毒感染药物极具挑战性。不过,这些应用的局限性并不是难以跨越的障碍,相信通过今后的深入研究,可以找到合理的方式来克服当前面临的困难,开发出有效的抗疱疹病毒感染药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gershon A A, Breuer J, Cohen J I, *et al.* Varicella zoster virus infection [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15016.
- [2] Kennedy P, Gershon A A. Clinical features of varicella-zoster virus infection [J]. *Viruses*, 2018, 10(11): 609.
- [3] Tayyar R, Ho D. Herpes simplex virus and varicella zoster virus infections in cancer patients [J]. *Viruses*, 2023, 15(2): 439.
- [4] Asada H. Recent topics in the management of herpes zoster [J]. *J Dermatol*, 2023, 50(3): 305-310.
- [5] 魏文秀, 荆兰兰, 刘新泳, 等. 抗疱疹病毒药物化学研究新进展 [J]. *药学报*, 2020, 55(4): 575-584.
- [6] 张雅丽, 苏文哲, 马超锋, 等. 抗水痘-带状疱疹病毒药物的耐药研究进展 [J]. *中华预防医学杂志*, 2023, 57(2): 259-267.
- [7] 黄岭, 张伊萌, 张晓花, 等. 抗耐药疱疹病毒药物的研究进展 [J]. *中国药师*, 2017, 20(7): 1289-1292.
- [8] To E E. Cell and tissue specific metabolism of nucleoside and nucleotide drugs: Case studies and implications for precision medicine [J]. *Drug Metab Dispos*, 2023, 51(3): 360-368.
- [9] Martson A G, Edwina A E, Kim H Y, *et al.* Therapeutic drug monitoring of ganciclovir: Where are we? [J]. *Ther Drug Monit*, 2022, 44(1): 138-147.
- [10] Kausar S, Said K F, Ishaq M U R M, *et al.* A review: Mechanism of action of antiviral drugs [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2021, 35: 356494083.
- [11] Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel therapeutics for epstein(-)barr virus [J]. *Molecules*, 2019, 24(5): 997.
- [12] Kim S H. Current scenario and future applicability of antivirals against herpes zoster [J]. *Korean J Pain*, 2023, 36(1): 4-10.
- [13] Dass D, Dhotre K, Chakraborty M, *et al.* miRNAs in herpesvirus infection: Powerful regulators in small packages [J]. *Viruses*, 2023, 15(2): 429.
- [14] Grey F. Role of microRNAs in herpesvirus latency and persistence [J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(Pt 4): 739-751.
- [15] Ju E, Li T, Liu Z, *et al.* Specific inhibition of viral microRNAs by carbon dots-mediated delivery of locked nucleic acids for therapy of virus-induced cancer [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(1): 476-487.
- [16] Huang R, Zhou X, Ren S, *et al.* Effect of loss-of-function of the herpes simplex virus-1 microRNA H6-5p on virus replication [J]. *Virol Sin*, 2019, 34(4): 386-396.
- [17] Cui X, Snapper C M. Epstein barr virus: Development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 734471.
- [18] Thompson S, Messick T, Schultz D C, *et al.* Development of a high-throughput screen for inhibitors of epstein-barr virus EBNA1 [J]. *J Biomol Screen*, 2010, 15(9): 1107-1115.
- [19] Jiang L, Xie C, Lung H L, *et al.* EBNA1-targeted inhibitors: Novel approaches for the treatment of epstein-barr virus-associated cancers [J]. *Theranostics*, 2018, 8(19): 5307-5319.
- [20] Artusi S, Nadai M, Perrone R, *et al.* The herpes simplex virus-1 genome contains multiple clusters of repeated G-quadruplex: Implications for the antiviral activity of a G-quadruplex ligand [J]. *Antiviral Res*, 2015, 118: 123-131.
- [21] Artusi S, Ruggiero E, Nadai M, *et al.* Antiviral activity of the G-quadruplex ligand TMPyP4 against herpes simplex virus-1 [J]. *Viruses*, 2021, 13(2): 196.
- [22] Deschamps T, Waisner H, Dogramatzis C, *et al.* Discovery of small-molecule inhibitors targeting the E3 ubiquitin ligase activity of the herpes simplex virus 1 ICP0 protein using an *in vitro* high-throughput screening assay [J]. *J Virol*, 2019, 93(13): e00619-19.
- [23] Vischer H F, Siderius M, Leurs R, *et al.* Herpesvirus-encoded GPCRs: Neglected players in inflammatory and proliferative diseases? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(2): 123-139.
- [24] Amarandi R M, Luckmann M, Melynys M, *et al.* Ligand-selective small molecule modulators of the constitutively active vGPCR US28 [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 155: 244-254.
- [25] De Groof T, Bergkamp N D, Heukers R, *et al.* Selective

- targeting of ligand-dependent and -independent signaling by GPCR conformation-specific anti-US28 intrabodies [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4357.
- [26] Wright L R, Wright D L, Weller S K. Viral nucleases from herpesviruses and coronavirus in recombination and proofreading: Potential targets for antiviral drug discovery [J]. *Viruses*, 2022, 14(7): 1557.
- [27] Ming S L, Zhang S, Wang Q, *et al*. Inhibition of USP14 influences alphaherpesvirus proliferation by degrading viral VP16 protein via ER stress-triggered selective autophagy [J]. *Autophagy*, 2022, 18(8): 1801-1821.
- [28] Perera M R, Wills M R, Sinclair J H. HCMV antivirals and strategies to target the latent reservoir [J]. *Viruses*, 2021, 13(5): 817.
- [29] Parsons A J, Cohen T, Schwarz T M, *et al*. Valspodar limits human cytomegalovirus infection and dissemination [J]. *Antiviral Res*, 2021, 193: 105124.
- [30] Groves I J, Sinclair J H, Wills M R. Bromodomain inhibitors as therapeutics for herpesvirus-related disease: All BETs are off? [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 329.
- [31] Li F, Jin F, Wang Y, *et al*. Hsp90 inhibitor AT-533 blocks HSV-1 nuclear egress and assembly [J]. *J Biochem*, 2018, 164(6): 397-406.
- [32] Schneider S M, Pritchard S M, Wudiri G A, *et al*. Early steps in herpes simplex virus infection blocked by a proteasome inhibitor [J]. *mBio*, 2019, 10(3): e00732-19.
- [33] Ishimaru H, Hosokawa K, Sugimoto A, *et al*. MG132 exerts anti-viral activity against HSV-1 by overcoming virus-mediated suppression of the ERK signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6671.
- [34] Roskoski R J. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2022 update [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106037.
- [35] Yura Y, Yoshida H, Sato M. Inhibition of herpes simplex virus replication by genistein, an inhibitor of protein-tyrosine kinase [J]. *Arch Virol*, 1993, 132(3-4): 451-461.
- [36] Yamamoto M, Onogi H, Kii I, *et al*. CDK9 inhibitor FIT-039 prevents replication of multiple DNA viruses [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8): 3479-3488.
- [37] Combs J A, Monk C H, Harrison M, *et al*. Inhibiting cytomegalovirus replication through targeting the host electron transport chain [J]. *Antiviral Res*, 2021, 194: 105159.
- [38] Krishna G, Soman P V, Valiya V M. Upregulation of GLS1 isoforms KGA and GAC facilitates mitochondrial metabolism and cell proliferation in epstein-barr virus infected cells [J]. *Viruses*, 2020, 12(8): 811.
- [39] Aurubin C A, Knaack D A, Sahoo D, *et al*. Low-density lipoprotein receptor suppresses the endogenous cholesterol synthesis pathway to oppose gammaherpesvirus replication in primary macrophages [J]. *J Virol*, 2021, 95(17): e64921.
- [40] Lange P T, Schorl C, Sahoo D, *et al*. Liver X receptors suppress activity of cholesterol and fatty acid synthesis pathways to oppose gammaherpesvirus replication [J]. *mBio*, 2018, 9(4): e01115-18.
- [41] Chono K, Katsumata K, Suzuki H, *et al*. Synergistic activity of amenamevir (ASP2151) with nucleoside analogs against herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus [J]. *Antiviral Res*, 2013, 97(2): 154-160.
- [42] Greeley Z W, Giannasca N J, Porter M J, *et al*. Acyclovir, cidofovir, and amenamevir have additive antiviral effects on herpes simplex virus TYPE 1 [J]. *Antiviral Res*, 2020, 176: 104754.
- [43] Wild M, Hahn F, Bruckner N, *et al*. Cyclin-dependent kinases (CDKs) and the human cytomegalovirus-encoded CDK ortholog pUL97 represent highly attractive targets for synergistic drug combinations [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2493.
- [44] Relano-Rodriguez I, Espinar-Buitrago M S, Martin-Canadilla V, *et al*. Nanotechnology against human cytomegalovirus *in vitro*: Polyanionic carbosilane dendrimers as antiviral agents [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 65.

[责任编辑 解学星]