

布林西多福韦治疗双链DNA病毒感染的药理与临床研究进展

曹玢旺, 王洪权*, 王保刚*

军事科学院军事医学研究院微生物流行病学研究所, 病原微生物生物安全国家重点实验室, 北京 100071

摘要: 布林西多福韦(BCV)是西多福韦(CDV)的长脂肪侧链衍生物,是核苷类DNA聚合酶竞争性抑制剂。BCV结构中脂质部分的引入增加了细胞摄取和口服生物利用度,使其在保持广谱抗双链DNA(dsDNA)特性的基础上有效提高了抗病毒活性。临床试验表明BCV对多种dsDNA病毒表现出良好的治疗效果,并被美国食品药品监督管理局批准用于全年龄段天花的治疗。BCV不是有机阴离子转运蛋白-1(OAT-1)的底物,肾毒性降低,腹痛、腹泻等胃肠道症状以及血清转氨酶升高是其常见的不良反应。就BCV的作用机制、药动学、临床疗效和安全性研究进行综述,为抗dsDNA病毒药物研发及合理用药提供参考。

关键词: 布林西多福韦; 西多福韦; 双链DNA病毒; 有机阴离子转运蛋白-1; 合理用药

中图分类号: R978.7; R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)05-1131-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.05.025

Research progress on pharmacology and clinical assessment of brincidofovir in treatment of dsDNA virus infection

CAO Binwang, WANG Hongquan, WANG Baogang

State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medicine Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100071, China

Abstract: Brincidofovir (BCV) is a lipid conjugate of cidofovir (CDV), a competitive inhibitor of viral DNA polymerase. The lipid conjugation results in oral bioavailability, higher intracellular concentrations of active drug, maintained broad-spectrum, and increased antiviral potency against double-stranded DNA (dsDNA) viruses. Clinical trials have shown that BCV can be effective against multiple dsDNA viruses, and it has been approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of smallpox in all age groups. Unlike CDV, BCV is not a substrate for the organic anion transporter-1 (OAT-1) which explains the lack of nephrotoxicity observed. Gastrointestinal symptoms such as abdominal pain and diarrhea and elevated serum transaminases are common adverse effects of BCV. This paper provides an overview of the mechanism of action, pharmacokinetic properties, clinical effects, and safety of BCV, which can provide reference for the development of anti-dsDNA virus drugs and rational use of BCV.

Key words: brincidofovir; cidofovir; dsDNA virus; organic anion transporter-1 (OAT-1); rational use drug

常见的能够引起人类感染的DNA病毒多为双链DNA(dsDNA)病毒,包括人疱疹病毒(HHV)、多瘤病毒(PY)、腺病毒(AdV)和正痘病毒(OPXV)等。大部分dsDNA病毒通常潜伏在人体内,当人体免疫力低下时可重新激活而造成感染^[1],导致严重甚至致命的疾病。例如接受造血干细胞移植(HSCT)患者血浆中往往会检测出多种dsDNA病

毒,其中仅AdV相关感染死亡率就高达50%~70%^[2-4]。天花病毒(VARV)是OPXV的一种,传染性强,致死率高,在20世纪造成3~5亿人死亡^[5]。虽然世界卫生组织(WHO)在1980年宣布人类彻底消灭了天花,但VARV作为潜在的生物武器会引起严重的公共卫生及生物安全问题^[6-7]。2022年由猴痘病毒(MPXV)导致的猴痘疫情在全球范围内的暴

收稿日期: 2022-10-20

基金项目: 病原微生物生物安全国家重点实验室开放研究基金资助项目(SKLPBS1818)

第一作者: 曹玢旺,女,研究生,研究方向为抗病毒药物。E-mail: cbw915305780@163.com

*共同通信作者: 王洪权,研究员,研究方向为抗病毒药物。E-mail: bjwanghq@163.com

王保刚,助理研究员,研究方向为抗病毒药物。E-mail: wbq024@126.com

发引起了广泛关注^[8]。可见由dsDNA病毒导致的疾病严重威胁人类健康,然而当前用于治疗dsDNA病毒感染的药物有限。

布林西多福韦(brincidofovir,BCV)是利用长脂肪侧链修饰策略设计合成的西多福韦(cidofovir,CDV)的前体药物,脂质侧链通过模拟溶血磷脂酰胆碱(LPC)结构特点,使其易于通过生物膜,并有很好的血浆稳定性^[9]。与此同时,该前药降低了其肾毒性^[10-11]。BCV进入细胞后,在磷脂酶C作用下,酯键发生断裂并释放母体药物CDV,然后通过细胞激酶,经过两步磷酸化过程得到其活性代谢产物二磷酸西多福韦(CDV-DP)^[12]。CDV-DP可模拟天然核苷参与dsDNA病毒的复制,进而抑制dsDNA病毒DNA聚合酶活性以发挥抗病毒活性^[13]。美国食品药品监督管理局(FDA)于2021年6月4日批准BCV用于天花治疗,是第1个适用于所有年龄段患者的抗天花病毒药物^[14]。此外,BCV对包括AdV、巨细胞病毒(CMV)在内的几乎所有dsDNA病毒显示出良好的抗病毒活性,相较于CDV,活性增加了12~4 250倍^[15-16]。目前BCV已完成多项抗dsDNA病毒治疗的II期或III期临床试验,并显示出良好的疗效。最值得注意的是BCV在动物模型中显示出抗MPXV活性^[17],且被美国疾病预防控制中心(CDC)推荐为治疗猴痘的药物之一^[18]。本文对BCV的体内外抗病毒活性、药动学性质、临床疗效和安全性等进行综述,以期为抗dsDNA病毒药物研发、进一步临床研究及合理用药提供依据。

1 体内外药效学评价

1.1 体外抗病毒活性

BCV已在体外细胞模型中显示出对多种dsDNA病毒的抗病毒活性。研究表明,BCV结构中脂质侧链的引入增加了细胞摄取的同时有效增强了抗病毒活性,相较于CDV,BCV胞内发挥抗病毒作用的活性代谢产物CDV-DP浓度可增加100倍^[11]。这可能是抗病毒活性提高的原因之一。

1.1.1 抗OPXV 研究者将CDV作为阳性对照,以5种E9L基因型(BSH74、SOM77、JPN51、UNK52、BRZ66)VARV病毒株感染非洲绿猴BSC-40肾细胞进行活性研究,BCV以 $0.005\sim 10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作用3d后,通过对空斑进行计数得到空斑减少50%时的药物浓度,以确定药物活性。结果显示,BCV具有良好的抗VARV活性,半数有效浓度(EC_{50})为 $0.05\sim 0.21\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,相比于CDV($1.37\sim 28.45\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),BCV抗病毒活性平均提高了97倍^[19]。针对痘苗病

毒(VACV)、牛痘病毒(CPV),Kern团队^[20]使用 $0.06\sim 200\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BCV,作用3d后通过空斑减少实验对抗病毒活性进行了测定,结果显示BCV能够在人包皮成纤维细胞(HHF)系中有效降低VACV病毒滴度,抑制病毒复制, EC_{50} 为 $0.2\sim 1.2\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,明显低于50%细胞病变浓度(CC_{50} , $31\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),说明BCV可在该细胞系中安全应用。另1项体外抗VACV试验结果显示,BCV同样在CV-1细胞模型中显示出相当活性, EC_{50} 为 $0.7\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[21]。此外,以MK2、Vore76细胞为模型,BCV对MPXV也显示出抗病毒活性^[22]。

1.1.2 抗人疱疹病毒 研究表明BCV能在体外有效抑制CMV及单纯疱疹病毒(HSV)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、HHV-6等HHV^[23]。研究者通过空斑减少实验,以HHF为细胞模型并以 $0.03\sim 100\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的BCV对CMV的3个实验室分离株(AD169、Towne和Davis株)、4个临床分离株(Toledo、Coffman、C8805/37-1-1和CR9209/1-4-4株)以及4个耐更昔洛韦(GCV)病毒株(759^rD100、GDG^rP53、1117^r、C8914-6株)和2个耐磷酸衍生物(PFA)病毒株(VR4760^r、VR4955^r株)、HSV-1(E-377、F和HL-3株)、HSV-2(G、MS和SR株)及VZV(Ellen株)进行了活性研究。结果显示,抗HSV-1的 EC_{50} 为 $0.009\sim 0.06\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,抗HSV-2的 EC_{50} 为 $0.01\sim 0.08\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。值得注意的是,BCV对CMV(VR4955^r株)和VZV发挥抗病毒作用的有效浓度可达 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (0.9 、 $0.4\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),对VZV的抗病毒活性相较于CDV($0.5\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)提高了1 250倍^[23]。与此同时,BCV抗HHV-6(6A或6B)活性由DNA杂交试验测定。以HHV-6A感染的HSB-2细胞或HHV-6B感染的Molt-3细胞为研究模型,加入BCV后孵育7d并通过DNA探针以确定病毒的复制情况。结果显示,2种基因型HHV-6对BCV(HHV-6A: $0.003\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;HHV-6B: $0.007\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)具有相似敏感性且均明显高于CDV(HHV-6A: $2.7\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;HHV-6B: $5.4\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[23]。Beadle等^[24]以CMV及HSV-1感染MRC-5人肺成纤维细胞或HHF,并分别通过测定DNA复制减少及空斑减少情况得到BCV的抗病毒活性数据,除上述研究所提到的CMV病毒株,BCV在该试验对另外3种病毒株(C8708/17-1-1、C9208/3-3-1、C9208/5-4-2株)也显示出抗病毒活性,虽然相较于CDV,BCV的细胞毒性略有增加,但抗病毒活性的显著提高使选择指数(SI)呈指数增加(CMV: 1×10^5 ;HSV-1: 5×10^6)。

1.1.3 抗AdV Hartline团队^[25]利用空斑减少实验发现,针对5种常见血清型的AdV,BCV同样表现出了较好的体外抑制作用。在这项实验中,研究者将 $0.03\sim 100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BCV加入到感染AdV的HFF细胞中,并于14 d后对空斑进行计数。结果显示,与CDV($0.5\sim 6.2\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)比较,BCV对AdV-3(GB株 $0.01\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、AdV-5(adenoid 75株, $<0.009\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、AdV-7(Gomen株, $0.2\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、AdV-8(Trim株, $0.3\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)以及AdV-31(1315/63株, $0.28\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的抗病毒活性提高了33~690倍。此外,A549细胞系也是抗AdV活性研究良好的细胞模型^[26]。

1.1.4 抗PY BK病毒(BKV,即人多瘤病毒1)生长缓慢的特点使测试周期延长,对此,研究者通过定量PCR检测的方法连续7 d监测加入BCV后WI-38细胞中BKV(Gardner株)复制情况,以得到活性数据,结果显示BCV的 EC_{50} 为 $14.7\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,相比于CDV,SI提高60倍^[27]。JC病毒是另一常见PY病毒,研究者以JC病毒感染SVG细胞并加入浓度为 0.01 、 0.03 、 0.07 、 0.10 、 $1.0\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BCV,作用7 d后通过DNA杂交技术测得JC病毒DNA复制减少情况以确定BCV抗JC病毒活性。结果显示,BCV抑制JC病毒复制的能力呈剂量相关,当BCV浓度为 $0.07\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,JC病毒载量下降57%;而浓度为 $0.10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时下降60%,说明BCV可有效抑制JC病毒^[28]。

1.2 抗正痘病毒动物模型

可感染人类并引起相应疾病的OPXV包括VARV、MPXV、CPXV和VACV,体外实验证明BCV对OPXV显示出良好的抗病毒活性^[19-22]。目前BCV已被FDA批准用于抗VARV的治疗^[14]。VARV感染后死亡率高或造成严重后遗症^[5],因此,以人为对象评估BCV治疗VARV感染的有效性是违背伦理的。鼠痘病毒(ECTV)、兔痘病毒(RPV)、MPXV、CPXV和VACV与VARV相比,具有相似的基因组结构和抗原特性^[29-31]。对此,可根据“动物法则”开展BCV在OPXV感染动物模型中的有效性试验,进而根据试验结果预测其在人体的有效性。

Quenelle等^[32]以鼻内感染CPXV和VACV(WR)的BALB/c小鼠(每个治疗组15只)为动物模型初步评价了BCV的有效性。无论是感染前5 d还是感染后3 d内ig给予小鼠单剂量BCV $12.5\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 均可显著降低模型小鼠的死亡率。感染前5 d每日施以 $5\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 直至感染当天的给药方

案可产生相同治疗效果,而感染后3 d内以该给药方案进行治疗时,抗病毒效果相对降低。针对VACV,感染后1 d进行BCV治疗同样提高了小鼠生存率^[32]。研究者同样测得CPXV及VACV在主要感染脏器(肝、脾、肾脏)中的病毒滴度下降2~3个对数级^[32]。

ECTV感染所形成的鼠痘模型是评价天花病毒治疗药物的良好模型,Parker等^[33]发现提供完全保护使小鼠(A/Ncr)免于死亡所需的BCV剂量与ECTV的感染剂量呈正相关。相同治疗时间(连续5 d),以高病毒剂量(每只500~5 000 PFU,鼻内感染)感染小鼠,ig给予 $8\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BCV使小鼠全部存活,而 $2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 治疗组小鼠存活率仅为10%。当攻毒剂量为50 PFU时,使用 $2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ BCV可为87%小鼠提供保护,而低病毒剂量5 PFU感染, $2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 治疗剂量的保护率可达100%。Zaitseva等^[34]利用鼻内途径感染IHD-J-Luc VACV(10^5 PFU)的BALB/c或BALB/c nu/nu小鼠进一步评估了给药时间及剂量对BCV治疗效果的影响,结果显示感染后第1天或第2天开始,间隔1 d ig给予3次剂量为 $20\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的BCV进行治疗时,所有小鼠均存活,并且主要感染脏器中的病毒载量大大降低,保护效力可达100%,而 5 、 $2.5\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组小鼠的死亡率均有不同程度的增加。由此可见,早期给予高剂量BCV可更好地发挥抗正痘病毒作用。兔痘模型也是评估抗正痘病毒药物良好的动物模型,多由新西兰白兔皮内注射RPV^[35-36]。Rice团队应用兔痘模型对BCV预防性治疗的有效性进行了测试,结果显示无论高剂量($5\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 $10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每天2次; $20\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天1次),还是低剂量($1\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天2次),感染前1 d连续5 d施以BCV治疗均显示出生存优势,其中高剂量组可明显缓解临床症状^[35]。当延迟治疗至感染后4~5 d时,BCV仍可改善模型兔的相关症状并降低死亡率^[35-36]。该研究结果进一步说明治疗初期施以高剂量BCV的有效性并且使用BCV进行干预有足够的治疗窗口。

在1项BCV联合天花疫苗治疗C57BL/6小鼠ECTV感染的试验中,发现BCV不仅未对疫苗接种后形成的保护性免疫造成影响,还可减少疫苗的不良不良反应^[37]。此外,BCV同样不会对固有免疫应答造成影响且不会阻止免疫功能的恢复。在这项研究中,接受BCV治疗并存活模型兔血清中均可检测到中和抗体,并且出现临床治疗指征后立即用药的动物体内抗体滴度最低,说明BCV此时发挥了良好

的抗病毒作用^[38]。

研究发现,感染初期给予高剂量BCV也可发挥良好的抗MPXV作用。Hutson团队以草原犬鼠(prairie dog)为动物模型,并以间隔48 h给予20、5、5 mg·kg⁻¹的给药方案在感染前1 d、感染当天或感染后1 d进行抗病毒治疗。3个给药组的存活率分别为57%、43%、29%,而安慰剂组仅为14%^[39]。BCV抗MPXV活性在信号传导及转录激活蛋白1缺陷的C57BL/6小鼠中也得到了证实^[17]。

2 药动学特点

BCV口服后可被快速吸收,平均3 h即可达到最高血浆药物浓度($C_{\max}$),且 $C_{\max}$ 及药时曲线下面积(AUC)在一定剂量范围(儿童2~4 mg·kg⁻¹、成人100~200 mg·kg⁻¹)内随给药剂量增加而成比例增加^[1, 10]。当健康志愿者口服治疗量(200 mg)BCV时,血浆中BCV的 $C_{\max}$ 为480 ng·mL⁻¹,CDV的 $C_{\max}$ 为(43±26)ng·mL⁻¹^[1, 14]。此外,与静脉注射CDV相比,口服BCV后血浆中CDV的浓度大为降低且达峰时间($t_{\max}$)明显延长,使CDV不足以在肾脏积聚,这可能是BCV肾毒性降低的部分原因^[1, 10]。

BCV的口服生物利用度受多种因素影响。HSCT术后患者口服BCV(3 mg·kg⁻¹)后的 $C_{\max}$ 明显低于健康志愿者(2 mg·kg⁻¹),而这些患者多有移植抗宿主病(GVHD)和(或)病毒感染所致胃肠道损伤,由此推测胃肠道功能完整可能会对BCV的口服生物利用度产生影响^[40]。与此同时,在服用相同剂量的情况下,不同剂型BCV的口服生物利用度略有差异,分别为混悬液16.8%、片剂13.4%^[14]。

此外,高脂饮食会对BCV的吸收产生不利影响,因此,为达到较好吸收效果,BCV宜在空腹状态下并以单剂量口服方式给药^[1, 14]。体外研究显示BCV的血浆蛋白结合率>99%,且不受肝功能状态的影响^[10]。相比于CDV,BCV在主要感染脏器(肝脏、肺和脾脏)的药物浓度明显增加,最重要的是BCV可透过血脑屏障,具有治疗中枢神经系统感染的潜在优势^[41-42]。

BCV主要经肝脏代谢,并转化为氧化代谢物CMX103和CMX064以及水解代谢物CDV,最后通过粪便和尿液进行清除,而其自身并不直接通过尿液进行排泄^[1, 10, 14]。

3 临床评价

3.1 抗AdV

AdV是免疫低下患者常见感染之一,特别是接受HSCT的患者,感染多发生在HSCT术后100 d

内,感染率为5%~47%,其中儿童具有更高的感染风险^[3, 4, 43-45]。AdV感染通常进展迅速,若出现播散性疾病,患者死亡率高达50%~70%^[3-4],因此,早期预防性治疗显得尤为重要。但是,目前尚无用于治疗AdV感染的药品。

CDV对AdV表现出良好的抗病毒活性,但抗病毒效果依赖于患者免疫功能的恢复情况,使其在免疫重建前不能发挥很好的抗病毒作用^[46]。免疫重建是控制感染以及提高HSCT术后生存率的关键,而HSCT受者免疫功能的恢复会出现延迟,极大影响了患者的生存及预后^[47-48]。在1项使用BCV及CDV治疗AdV感染的HSCT接受者的研究中,共41例患者接受治疗,结果显示即使在淋巴细胞减少期(淋巴细胞绝对计数≤300个·μL⁻¹),即免疫重建前对HSCT接受者进行BCV治疗也可有效控制AdV血症且清除病毒速度优于CDV($P<0.01$),同时拥有良好的耐受性^[49]。此外,BCV还可作为CDV治疗失败时的挽救治疗药物,病毒学应答(VR)率甚至达到100%^[49-50]。

Michael等^[51-52]利用BCV分别对26、48例患有无症状AdV血症的成年和儿童HSCT接受者进行预防性治疗并评估了有效性。结果表明,相比于每周200 mg的单次口服给药组以及安慰剂组,每周口服2次、每次100 mg的给药方式可使多数患者出现快速、持续的VR(治疗结束时血浆病毒载量相比基线下降≥99%或随访期间病毒载量低于检测限值,该检测限值为100 copies·mL⁻¹)。尤其是基线病毒载量≥1 000 copies·mL⁻¹的患者,该给药方式抗病毒效果明显,患者在治疗1周后的血浆病毒载量呈对数下降,且VR率相比安慰剂组有显著性提高(86% vs 25%)。在后续研究中,发现血浆病毒载量与患者死亡率呈正相关,产生VR患者的存活率更高^[49, 53-54]。与此同时,相比成年HSCT术后AdV感染者,每周2次连续12周口服100 mg BCV可以对儿童,尤其是具有高水平病毒血症(基线病毒载量≥1 000 copies·mL⁻¹)的儿童患者表现出更好的治疗效果,全因死亡率较成年患者明显降低(42% vs 69%)^[54-55]。因此,每周口服2次、每次100 mg的给药方式施以BCV在预防性治疗AdV感染中有明显疗效,可防止患者进展为播散性病毒血症并降低患者死亡率。

关于BCV在播散性AdV血症中疗效,Paolino等^[40]报告了首个口服BCV成功治愈儿童播散性AdV血症的案例。前8周口服2 mg·kg⁻¹剂量进行治

疗,后续给予 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药频次为每周2次。BCV治疗5周后病毒载量明显降低且患者在治疗过程中的淋巴细胞绝对计数始终 $\leq 300\text{ 个}\cdot\mu\text{L}^{-1}$,说明该例患者在免疫功能恢复前就对BCV显示出良好的反应性。另1项回顾性研究中也分析了抗病毒治疗的效果,队列中所有3例以口服方式接受每周2次100 mg BCV治疗的播散性AdV感染者均产生了VR,包括CDV治疗失败的患者^[56]。Grimley等^[57]同样对有效性进行了评估,以100 mg(体质量 $>50\text{ kg}$)或 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (体质量 $<50\text{ kg}$)的剂量每周口服2次BCV来治疗纳入的16例具有AdV相关播散性疾病的HSCT患者,其中位治疗时间为54 d,结果显示半数以上患者治疗后的病毒载量低于检测下限($<2\text{ lg copies}\cdot\text{mL}^{-1}$),相关死亡率($<35\%$)与既往文献相比明显下降。虽然BCV对播散性AdV血症有较好治疗效果,但仍建议每周口服2次100 mg BCV进行早期预防性治疗,以改善患者预后及提高生存率。

3.2 抗人疱疹病毒

3.2.1 CMV CMV是免疫低下患者dsDNA感染的另一常见病原体^[58]。治疗CMV感染的主要抗病毒药物包括GCV、膦甲酸钠(FOS)和CDV。但3种药物具有较大不良反应,GCV以及FOS耐药问题日益严重^[59]。BCV是针对CMV开发的新型治疗药物,目前已完成CMV相关的II期和III期临床研究。

II期临床试验是1项在评估BCV预防性治疗CMV感染有效性的多中心、安慰剂对照研究,所纳入的230例成年HSCT术后CMV血清学阳性患者以3:1比例被随机分配为5组,分别接受不同剂量BCV或匹配的安慰剂。受试者均于移植后开始接受治疗9~11周并持续至第13周。前3组每周口服1次,剂量分别为40、100、200 mg;其余2组每周口服2次,剂量分别为100、200 mg。单剂量100 mg,每周2次的给药方案可维持其母体药物CDV浓度于发挥抗CMV作用的水平以上。抗病毒活性结果显示,与安慰剂组比较,该给药方案可有效降低患者CMV事件(CMV疾病或血浆中CMV-DNA拷贝水平 $>200\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$)的发生率,差异具有显著性($P<0.01$)。尤其是针对基线时未检测到CMV-DNA的患者,该治疗剂量效果最佳($P<0.001$)。此外,研究过程中并未发现CMV耐药相关的突变^[60]。在另1项II期临床试验中,BCV作为替代药物,可有效控制HSCT接受者耐GCV(UL97突变型)CMV病

毒株的感染^[61]。综上,II期临床试验显示BCV是预防HSCT相关CMV感染潜在的抗病毒药物且以单剂量100 mg、每周2次的给药方案最佳。

在随后进行的III期临床试验中,同样以HSCT术后CMV血清学阳性且无CMV病毒血症患者作为受试对象,施以BCV进行抗病毒治疗直至移植后的第14周,给药方案为每次口服给药100 mg,每周2次^[62]。并在HSCT术后15周内每周进行1次血浆病毒载量测定,此后每3周进行1次测定直至第24周。在随访过程中发现,452例受试者中,相较于安慰剂组,BCV治疗停止时(第14周)患者CMV感染率下降(24.4% vs 38.3%)。但随着停药时间延长,BCV抗病毒作用优势不再显著。移植后第24周,BCV并未改善CMV的感染情况,治疗组与安慰剂组的CMV感染率比较,差异已无统计学意义(51.2% vs 52.3%),对此还需要进一步临床试验。

3.2.2 其他疱疹病毒 阿昔洛韦及GCV分别是治疗HSV、VZV以及HHV-6B感染的一线药物,但随着耐药的增加,需开发新型抗病毒药物^[63-64]。其中BCV已在体外试验以及动物试验中表现出优异的抗HSV、VZV以及HHV-6B活性^[23, 65-66]。在1项单中心临床试验中,评价了4例耐阿昔洛韦HSV或耐GCV的CMV感染者接受BCV治疗后的疗效,除1例CMV感染者,其余患者均出现VR^[61]。此外,1项纳入30例HSCT接受者的回顾性研究中,使用BCV进行预防性治疗后,HSV感染率仅为0.6%,并且并未检测出VZV,说明BCV可能是HSV和VZV感染潜在的预防性药物^[67]。与此同时,BCV对HHV-6B表现出一定的预防效果,患者感染发生率及相关临床症状的严重程度均降低^[68]。

3.3 抗其他双链DNA病毒

BKV感染是免疫低下患者,尤其是肾移植患者术后常见的并发症,患者感染后会出血性膀胱炎、BKV相关性肾病^[69]。BCV已在人原代肾小管上皮细胞以及人胚肺成纤维细胞中体现出良好抗BKV活性,相比于CDV,其抗病毒活性分别提高了400倍和800倍^[27, 70]。

Genovefa等^[71]评估了5例BCV治疗BKV相关性肾病的潜在疗效,患者每周2次接受剂量为100 mg的BCV,持续治疗6个月,结果显示6个月时已不能从尿液检测出BK病毒,血浆中的病毒载量也明显降低(自6.2降至 $-3.3\text{ lg copies}\cdot\text{mL}^{-1}$),说明BCV作为抗BKV药物是有效的,患者肾功能得到改善,且未出现额外的肾功能损伤。此外,BKV感染治疗过

程中往往需要减少免疫抑制剂的使用,而利用BCV进行抗病毒治疗时可不伴随免疫抑制剂的减少^[72]。

4 安全性评价

BCV具有剂量限制性,每周总剂量为200 mg(若体质量<50 kg则每周总剂量不超过4 mg·kg⁻¹)时患者耐受性良好^[52, 60, 62]。临床评价结果表明,腹痛、腹泻等胃肠道症状是BCV临床使用过程中常见的不良事件,目前相关机制尚未阐明^[49, 52, 73]。胃肠道毒性可能是母体药物CDV在肠道上皮细胞中浓度过高所致^[74]。此外还有研究发现BCV可抑制Wnt信号通路,而该信号通路在消化上皮细胞的发育和更新中发挥重要作用,这也可能与胃肠道症状出现有关^[75-76]。

此外,由于HSCT患者易出现GVHD,往往伴随着免疫抑制剂使用量的增加。而GVHD相关胃肠道症状与BCV所致胃肠道不良事件通常不易区分。若该不良事件由BCV所致,过量使用免疫抑制剂会增加其他感染性疾病的风险;但如果胃肠道不良事件确由GVHD造成,却误认为与BCV相关,则会因治疗不及时而引发更为严重,甚至致命的GVHD相关并发症^[62, 77]。综上,需明确胃肠道不良事件是何原因导致的。致癌抑制因子2(ST2)及再生胰岛衍生蛋白3α(REG3α)已被证明是胃肠道GVHD的生物标志物,可有效预测急性GVHD,该生物标志物有望用于鉴别胃肠道GVHD及BCV所致胃肠道不良事件^[78-80]。

肝毒性是BCV应用过程中的另一不良反应,可导致转氨酶和胆红素升高,严重情况下需停止用药^[81]。这是由于BCV中长脂肪链易在肝脏细胞色素P450酶介导下发生末端甲基的ω-氧化,使药物在肝脏中蓄积所致^[82]。

另外,BCV是有机阴离子转运多肽(OATP)1B1/1B3的底物,当与环孢霉素等(OATP)1B1/1B3抑制剂同时使用时则会因竞争性抑制导致自身代谢受阻,最终增加血浆药物浓度,进而增加不良反应的发生率^[62, 83]。因此,应尽量避免同时使用这类药物。但BCV却不是有机阴离子转运蛋白-1(OAT-1)的良好底物,该转运蛋白与CDV的肾毒性有关,这也就解释了BCV缺乏肾毒性的原因^[10]。临床试验也证实利用BCV治疗期间并未表现出肾毒性^[49, 60]。

5 结语与展望

全球范围内,DNA病毒引起的疾病是人类健康的巨大威胁,尤其是dsDNA病毒感染所致疾病,具

有较高的发病率和死亡率。需要开发新型抗病毒疗法,以提高药物疗效、扩大抗病毒范围、改善用药间隔和安全性。

BCV作为非环状CDV的长脂肪链修饰前体药物,在胞内磷脂酶C和细胞激酶作用下转化为活性代谢产物CDV-DP并模拟天然核苷酸抑制dsDNA病毒复制。体外试验已显示出广谱抗dsDNA病毒活性且活性相较母体药物CDV显著增加。HSCT术后患者往往易感染多种dsDNA,BCV的使用对预防患者术后感染以及提高生存率发挥了重要作用。但部分临床试验(如抗CMV临床评价)由于所纳入患者的疾病严重程度较高,可能会低估BCV的治疗效果,制定纳入、排除标准重新对BCV进行临床评价是有必要的。此外,BCV可作为治疗非UL54基因突变CMV耐药株以及耐阿昔洛韦的HSV病毒株感染的替代药物。由此可见,BCV在开发为广谱抗dsDNA病毒药物中体现了巨大潜力。此外,针对口服BCV会产生胃肠道不良反应问题,开发其非口服制剂以增加耐受性是有效的新药研发策略。根据ClinicalTrials.gov网站信息显示,目前注射用BCV已开展针对AdV^[84]和肾移植术后BK病毒^[85]感染患者的临床II期试验。

此次猴痘疫情已被WHO定义为国际关注的突发公共卫生事件(PHEIC)。而人类对包括MPXV和VARV在内的OPXV缺乏免疫。针对这一问题,疫苗和抗病毒药物是有效的预防和治疗手段。当前可用于预防MPXV的疫苗为JYNNEOS,该疫苗是以正痘病毒为基础设计的减毒活疫苗,其在孕妇和儿童等特殊人群中的安全性尚未得到验证,仍需研发新型疫苗以提高安全性及有效性^[86]。

对于抗病毒药物,目前仍缺少正式批准的抗MPXV治疗药物。新药研发具有研发周期长、投入大、风险高等特点,药物再利用是缩短研发周期、节约研发成本、提高研发成功率的有效手段,是应对新发突发传染病疫情的有效手段。例如新型冠状病毒疫情期间,采用药物再利用手段开发的抗病毒药物如瑞德西韦、阿兹夫定等在抗新冠病毒治疗中发挥了重要作用^[87]。BCV已被FDA批准用于全年龄段天花治疗,鉴于MPXV与VARV的相似性,基于药物再利用开展BCV治疗猴痘的适应症研究具有很好的开发前景,有望开发成为安全、有效的抗MPXV药物,值得进一步深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Painter W, Robertson A, Trost L C, et al. First pharmacokinetic and safety study in humans of the novel lipid antiviral conjugate CMX001, a broad-spectrum oral drug active against double-stranded DNA viruses [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(5): 2726-2734.
- [2] Hill J A, Mayer B T, Xie H, et al. The cumulative burden of double-stranded DNA virus detection after allogeneic HCT is associated with increased mortality [J]. *Blood*, 2017, 129(16): 2316-2325.
- [3] Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(3): 441-462.
- [4] Echavarria M. Adenoviruses in immunocompromised hosts [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(4): 704-715.
- [5] Muhlemann B, Vinner L, Margaryan A, et al. Diverse variola virus (smallpox) strains were widespread in northern Europe in the viking age [J]. *Science*, 2020, 369(6502): eaaw8977.
- [6] Henderson D A. Bioterrorism as a public health threat [J]. *Emerg Infect Dis*, 1998, 4(3): 488-492.
- [7] Henderson D A, Inglesby T V, Bartlett J G, et al. Smallpox as a biological weapon: Medical and Public Health Management Working Group on civilian biodefense [J]. *JAMA*, 1999, 281(22): 2127-2137.
- [8] WHO. 2022 Monkeypox Outbreak: Global Trends [EB/OL]. (2022-12-13) [2022-12-15]. https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/.
- [9] Hostetler K Y. Alkoxyalkyl prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates enhance oral antiviral activity and reduce toxicity: Current state of the art [J]. *Antiviral Res*, 2009, 82(2): A84-A98.
- [10] Tippin T K, Morrison M E, Brundage T M, et al. Brincidofovir is not a substrate for the human organic anion transporter 1: A mechanistic explanation for the lack of nephrotoxicity observed in clinical studies [J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(6): 777-786.
- [11] Aldern K A, Ciesla S L, Winegarden K L, et al. Increased antiviral activity of 1-*O*-hexadecyloxypropyl- [2-⁽¹⁴⁾C] cidofovir in MRC-5 human lung fibroblasts is explained by unique cellular uptake and metabolism [J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 63(3): 678-681.
- [12] Cihlar T, Chen M S. Identification of enzymes catalyzing two-step phosphorylation of cidofovir and the effect of cytomegalovirus infection on their activities in host cells [J]. *Mol Pharmacol*, 1996, 50(6): 1502-1510.
- [13] Magee W C, Hostetler K Y, Evans D H. Mechanism of inhibition of vaccinia virus DNA polymerase by cidofovir diphosphate [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(8): 3153-3162.
- [14] Chimerix Inc, 2021. TEMBEXA® [EB/OL]. (2021-07) [2022-12-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214460s000,214461s000lbl.pdf.
- [15] Lanier R, Trost L, Tippin T, et al. Development of CMX001 for the treatment of poxvirus infections [J]. *Viruses*, 2010, 2(12): 2740-2762.
- [16] Chemaly R F, Hill J A, Voigt S, et al. *In vitro* comparison of currently available and investigational antiviral agents against pathogenic human double-stranded DNA viruses: A systematic literature review [J]. *Antiviral Res*, 2019, 163: 50-58.
- [17] Stabenow J, Buller R M, Schriewer J, et al. A mouse model of lethal infection for evaluating prophylactics and therapeutics against monkeypox virus [J]. *J Virol*, 2010, 84(8): 3909-3920.
- [18] CDC. Treatment information for healthcare professionals [EB/OL]. (2022-10-31) [2022-12-15]. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/treatment.html>.
- [19] Olson V A, Smith S K, Foster S, et al. *In vitro* efficacy of brincidofovir against variola virus [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(9): 5570-5571.
- [20] Kern E R, Hartline C, Harden E, et al. Enhanced inhibition of orthopoxvirus replication *in vitro* by alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(4): 991-995.
- [21] Buller R M, Owens G, Schriewer J, et al. Efficacy of oral active ether lipid analogs of cidofovir in a lethal mousepox model [J]. *Virology*, 2004, 318(2): 474-481.
- [22] Hostetler K Y. Synthesis and early development of hexadecyloxypropyl-cidofovir: An oral antipoxvirus nucleoside phosphonate [J]. *Viruses*, 2010, 2(10): 2213-2225.
- [23] Williams-Aziz S L, Hartline C B, Harden E A, et al. Comparative activities of lipid esters of cidofovir and cyclic cidofovir against replication of herpesviruses *in vitro* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(9): 3724-3733.
- [24] Beadle J R, Hartline C, Aldern K A, et al. Alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir exhibit multiple-log enhancement of antiviral activity against cytomegalovirus and herpesvirus replication *in vitro* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(8): 2381-2386.
- [25] Hartline C B, Gustin K M, Wan W B, et al. Ether lipid-ester prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates: Activity against adenovirus replication *in vitro* [J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(3): 396-399.
- [26] Gordon Y J, Araullo-Cruz T P, Johnson Y F, et al.

- Isolation of human adenovirus type 5 variants resistant to the antiviral cidofovir [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996, 37(13): 2774-2778.
- [27] Randhawa P, Farasati N A, Shapiro R, et al. Ether lipid ester derivatives of cidofovir inhibit polyomavirus BK replication *in vitro* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(4): 1564-1566.
- [28] Jiang Z G, Cohen J, Marshall L J, et al. Hexadecyloxypropyl-cidofovir (CMX001) suppresses JC virus replication in human fetal brain SVG cell cultures [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(11): 4723-4732.
- [29] Gubser C, Hue S, Kellam P, et al. Poxvirus genomes: A phylogenetic analysis [J]. J Gen Virol, 2004, 85(Pt 1): 105-117.
- [30] Lefkowitz E J, Wang C, Upton C. Poxviruses: Past, present and future [J]. Virus Res, 2006, 117(1): 105-118.
- [31] Gilchuk I, Gilchuk P, Sapparapu G, et al. Cross-neutralizing and protective human antibody specificities to poxvirus infections [J]. Cell, 2016, 167(3): 684-694.
- [32] Quenelle D C, Collins D J, Wan W B, et al. Oral treatment of cowpox and vaccinia virus infections in mice with ether lipid esters of cidofovir [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(2): 404-412.
- [33] Parker S, Touchette E, Oberle C, et al. Efficacy of therapeutic intervention with an oral ether-lipid analogue of cidofovir (CMX001) in a lethal mousepox model [J]. Antiviral Res, 2008, 77(1): 39-49.
- [34] Zaitseva M, McCullough K T, Cruz S, et al. Postchallenge administration of brincidofovir protects healthy and immune-deficient mice reconstituted with limited numbers of T cells from lethal challenge with IHD-J-Luc vaccinia virus [J]. J Virol, 2015, 89(6): 3295-3307.
- [35] Rice A D, Adams M M, Lampert B, et al. Efficacy of CMX001 as a prophylactic and presymptomatic antiviral agent in New Zealand white rabbits infected with rabbitpox virus, a model for orthopoxvirus infections of humans [J]. Viruses, 2011, 3(2): 63-82.
- [36] Rice A D, Adams M M, Wallace G, et al. Efficacy of CMX001 as a post exposure antiviral in New Zealand white rabbits infected with rabbitpox virus, a model for orthopoxvirus infections of humans [J]. Viruses, 2011, 3(1): 47-62.
- [37] Parker S, Crump R, Foster S, et al. Co-administration of the broad-spectrum antiviral, brincidofovir (CMX001), with smallpox vaccine does not compromise vaccine protection in mice challenged with ectromelia virus [J]. Antiviral Res, 2014, 111: 42-52.
- [38] Grossi I M, Foster S A, Gainey M R, et al. Efficacy of delayed brincidofovir treatment against a lethal rabbitpox virus challenge in New Zealand white rabbits [J]. Antiviral Res, 2017, 143: 278-286.
- [39] Hutson C L, Kondas A V, Mauldin M R, et al. Pharmacokinetics and efficacy of a potential smallpox therapeutic, brincidofovir, in a lethal monkeypox virus animal model [J]. MSphere, 2021, doi: 10.1128/mSphere.00927-20.
- [40] Paolino K, Sande J, Perez E, et al. Eradication of disseminated adenovirus infection in a pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipient using the novel antiviral agent CMX001 [J]. J Clin Virol, 2011, 50(2): 167-170.
- [41] Quenelle D C, Lampert B, Collins D J, et al. Efficacy of CMX001 against herpes simplex virus infections in mice and correlations with drug distribution studies [J]. J Infect Dis, 2010, 202(10): 1492-1499.
- [42] Ciesla S L, Trahan J, Wan W B, et al. Esterification of cidofovir with alkoxyalkanols increases oral bioavailability and diminishes drug accumulation in kidney [J]. Antiviral Res, 2003, 59(3): 163-171.
- [43] Ison M G, Hayden R T. Adenovirus B19 [J]. Microbiol Spectr, 2016, doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0020-2015.
- [44] Sandkovsky U, Vargas L, Florescu D F. Adenovirus: Current epidemiology and emerging approaches to prevention and treatment [J]. Curr Infect Dis Rep, 2014, 16(8): 416.
- [45] Pinchoff R J, Kaufman S S, Magid M S, et al. Adenovirus infection in pediatric small bowel transplantation recipients [J]. Transplantation, 2003, 76(1): 183-189.
- [46] Lugthart G, Oomen M A, Jol-van D Z C, et al. The effect of cidofovir on adenovirus plasma DNA levels in stem cell transplantation recipients without T cell reconstitution [J]. Biol Blood Marrow Transpl, 2015, 21(2): 293-299.
- [47] Feuchtinger T, Lucke J, Hamprecht K, et al. Detection of adenovirus-specific T cells in children with adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation [J]. Br J Haematol, 2005, 128(4): 503-509.
- [48] Heemskerk B, Lankester A C, van Vreeswijk T, et al. Immune reconstitution and clearance of human adenovirus viremia in pediatric stem-cell recipients [J]. J Infect Dis, 2005, 191(4): 520-530.
- [49] Hiwarkar P, Amrolia P, Sivaprakasam P, et al. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant [J]. Blood, 2017, 129(14): 2033-2037.

- [50] Meena J P, Phillips R S, Kinsey S. Brincidofovir as a salvage therapy in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplant [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 41(7): e467-e472.
- [51] Michael G, Vinod K P, Joanne K, et al. Twice-weekly brincidofovir (CMX001) shows promising antiviral activity in immunocompromised transplant recipients with asymptomatic adenovirus viremia [J]. *Biol Blood Marrow Transpl*, 2014, 20(2): S93.
- [52] Grimley M S, Chemaly R F, Englund J A, et al. Brincidofovir for asymptomatic adenovirus viremia in pediatric and adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: A randomized placebo-controlled phase II trial [J]. *Biol Blood Marrow Transpl*, 2017, 23(3): 512-521.
- [53] Florescu D F, Pergam S A, Neely M N, et al. Safety and efficacy of CMX001 as salvage therapy for severe adenovirus infections in immunocompromised patients [J]. *Biol Blood Marrow Transpl*, 2012, 18(5): 731-738.
- [54] Brundage T M, Vainorius E, Chittick G, et al. Brincidofovir decreases adenovirus viral burden, which is associated with improved mortality in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant recipients [J]. *Biol Blood Marrow Transpl*, 2018, 24(3): S372.
- [55] Prasad V K, Papanicolaou G A, Marón G M, et al. Treatment of adenovirus (AdV) infection in allogeneic hematopoietic cell transplant (allo HCT) patients (pts) with brincidofovir: Final 36 week results from the advise trial [J]. *Biol Blood Marrow Transpl*, 2017, 23(3): S57-S58.
- [56] Ramsay I D, Attwood C, Irish D, et al. Disseminated adenovirus infection after allogeneic stem cell transplant and the potential role of brincidofovir — case series and 10 year experience of management in an adult transplant cohort [J]. *J Clin Virol*, 2017, 96: 73-79.
- [57] Grimley M, Marón G, Prasad V, et al. Preliminary results from the AdVise study evaluating brincidofovir (CMX001, BCV) for the treatment of disseminated and high-risk adenovirus (AdV) infection [J]. *Biol Blood Marrow Transpl*, 2015, 21(2): S108-S109.
- [58] Chen K, Cheng M P, Hammond S P, et al. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(16): 2159-2175.
- [59] Papanicolaou G, Kurtzberg J, Westervelt P, et al. Experience with CMX001, a novel antiviral drug, for cytomegalovirus infections in stem cell transplant patients [J]. *Biol Blood Marrow Transpl* 2010, 17(2): S273-S274.
- [60] Marty F M, Winston D J, Rowley S D, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(13): 1227-1236.
- [61] El-Haddad D, El C F, Vanichanan J, et al. Brincidofovir (CMX-001) for refractory and resistant CMV and HSV infections in immunocompromised cancer patients: A single-center experience [J]. *Antiviral Res*, 2016, 134: 58-62.
- [62] Marty F M, Winston D J, Chemaly R F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of oral brincidofovir for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transpl*, 2019, 25(2): 369-381.
- [63] Manichanh C, Olivier-Aubron C, Lagarde J P, et al. Selection of the same mutation in the U69 protein kinase gene of human herpesvirus-6 after prolonged exposure to ganciclovir *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Gen Virol*, 2001, 82(Pt 11): 2767-2776.
- [64] Emilie F, Sonia B, Sophie D, et al. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: An update from a ten-year survey in France [J]. *Antiviral Res*, 2014, 111: 36-41.
- [65] Prichard M N, Kern E R, Hartline C B, et al. CMX001 potentiates the efficacy of acyclovir in herpes simplex virus infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(10): 4728-4734.
- [66] Bonnafeous P, Bogaert S, Godet A N, et al. HDP-CDV as an alternative for treatment of human herpesvirus-6 infections [J]. *J Clin Virol*, 2013, 56(2): 175-176.
- [67] Lee Y J, Neofytos D, Kim S J, et al. Efficacy of brincidofovir as prophylaxis against HSV and VZV in hematopoietic cell transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2018, 20(6): e12977.
- [68] Hill J A, Nichols W G, Marty F M, et al. Oral brincidofovir decreases the incidence of HHV-6B viremia after allogeneic HCT [J]. *Blood*, 2020, 135(17): 1447-1451.
- [69] Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: A review [J]. *J Infect*, 2014, 68(Suppl 1): S2-S8.
- [70] Rinaldo C H, Gosert R, Bernhoff E, et al. 1-*O*-hexadecyloxypropyl cidofovir (CMX001) effectively inhibits polyomavirus BK replication in primary human renal tubular epithelial cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(11): 4714-4722.
- [71] Genovefa P, Yovanna K, James Y, et al. BK virus-associated nephropathy (BKVN), an under-recognized cause of renal dysfunction in severely immunosuppressed hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients:

- Report of 5 cases of Bkvn and the potential role of CMX001 for treatment [J]. Biol Blood Marrow Transpl, 2013, 19(2): S302-S303.
- [72] Papanicolaou G A, Lee Y J, Young J W, et al. Brincidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(5): 780-784.
- [73] Chittick G, Morrison M, Brundage T, et al. Short-term clinical safety profile of brincidofovir: A favorable benefit-risk proposition in the treatment of smallpox [J]. Antiviral Res, 2017, 143: 269-277.
- [74] Ciesla S L, Trahan J, Wan W B, et al. Esterification of cidofovir with alkoxyalkanols increases oral bioavailability and diminishes drug accumulation in kidney [J]. Antiviral Res, 2003, 59(3): 163-171.
- [75] Salmona M, Feghoul L, Mercier-Delarue S, et al. Effect of brincidofovir on adenovirus and A549 cells transcriptome profiles [J]. Antiviral Res, 2020, 182: 104872.
- [76] Mah A T, Yan K S, Kuo C J. Wnt pathway regulation of intestinal stem cells [J]. J Physiol, 2016, 594(17): 4837-4847.
- [77] Detweiler C J, Mueller S B, Sung A D, et al. Brincidofovir (CMX001) toxicity associated with epithelial apoptosis and crypt drop out in a hematopoietic cell transplant patient: Challenges in distinguishing drug toxicity from GVHD [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(6): e364-e368.
- [78] DePriest B P, Li H, Bidgoli A, et al. Regenerating islet-derived protein 3-alpha is a prognostic biomarker for gastrointestinal chronic graft-versus-host disease [J]. Blood Adv, 2022, 6(10): 2981-2986.
- [79] Hartwell M J, Ozbek U, Holler E, et al. An early-biomarker algorithm predicts lethal graft-versus-host disease and survival [J]. JCI Insight, 2017, 2(3): e89798.
- [80] Aaron E, Stephanie G, George M, et al. Comparison of Gvhd biomarker algorithms for predicting lethal Gvhd and non-relapse mortality [J]. Biol Blood Marrow Transpl, 2019, 25(3): S53-S54.
- [81] Adler H, Gould S, Hine P, et al. Clinical features and management of human monkeypox: A retrospective observational study in the UK [J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(8): 1153-1162.
- [82] Pribut N, D'Erasmo M, Dasari M, et al. Omega-Functionalized lipid prodrugs of HIV NtRTI tenofovir with enhanced pharmacokinetic properties [J]. J Med Chem, 2021, 64(17): 12917-12937.
- [83] Niemi M, Pasanen M K, Neuvonen P J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: A genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake [J]. Pharmacol Rev, 2011, 63(1): 157-181.
- [84] ClinicalTrials.gov. A phase 2a study of IV BCV in subjects with adenovirus infection (ATHENA) [EB/OL]. (2022-11-16) [2022-12-19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04706923?term=brincidofovir&draw=2&rank=20>.
- [85] ClinicalTrials.gov. Study to confirm of the safety and tolerability of brincidofovir in subjects with BK virus infection (Viremia) after kidney transplantation [EB/OL]. (2020-02-10) [2022-12-19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05511779?term=brincidofovir&draw=2&rank=16>.
- [86] CDC. Smallpox: prevention and treatment [EB/OL]. (2022-08-08) [2022-12-08]. <https://www.cdc.gov/smallpox/prevention-treatment/>.
- [87] Sanders J M, Monogue M L, Jodlowski T Z, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review [J]. JAMA, 2020, 323(18): 1824-1836.

[责任编辑 李红珠]