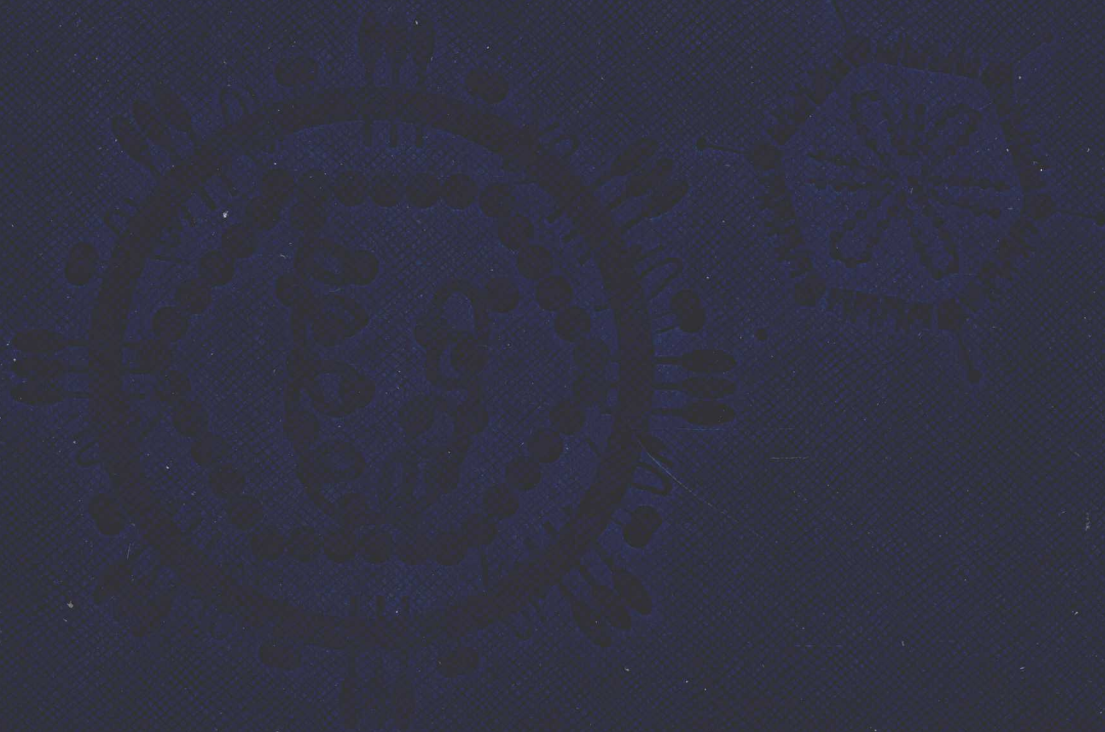


ANTIVIRUS DRUG: METHODS AND APPLICATIONS

抗病毒药物 及其研究方法

第二版

陈鸿珊 张兴权 主编



中国医药出版社

013042731

R978
06-2

抗病毒药物 及其研究方法

陈鸿珊 张兴权 主编



第二版

R978
06-2



化学工业出版社

· 北京 ·



北航

C1650940

187850210

本书由国内外多位药物研发领域的专家和学者编写。从新药研发与应用的有关方面入手,介绍了病毒学和病毒分子生物学的基本知识,抗病毒药物效果及其作用机制和临床应用评价的最新进展,并着重在药物筛选、药效研究的技术方法和统计学处理等方面做了详细的阐述。

本书反映了抗病毒药物研发的全景,从一定高度阐述了现状,可供从事抗病毒药物研发及相关领域的技术人员参考。

ISBN 978-7-122-15588-7



图书在版编目(CIP)数据

抗病毒药物及其研究方法/陈鸿珊,张兴权主编. —2版.
—北京:化学工业出版社,2013.5
ISBN 978-7-122-15588-7

I. ①抗… II. ①陈…②张… III. ①抗病毒药-研究方法
IV. ①R978.7-3

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第244200号

责任编辑:杨燕玲 周旭
责任校对:陈静

文字编辑:张春娥
装帧设计:刘丽华

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装订:三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张47½ 字数1192千字 2013年5月北京第2版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:198.00元

版权所有 违者必究

编写人员名单

主 编	陈鸿珊	张兴权				
副 主 编	陶佩珍	陈昌杰				
编 委	陈鸿珊	张兴权	陶佩珍	陈昌杰	彭宗根	
	王 琳	李玉环	李卓荣	李 眉	赵锦铭	
编写人员	(以姓氏笔画为次序)					
	王 琳	王世文	王秋娣	石 琦	田 婵	
	田 鹏	朱大岭	刘 艳	刘岱青	汤仲明	
	杜加亮	何迎春	李 眉	李太生	李长贵	
	李玉环	李卓荣	李河民	杨 娟	张 钊	
	张兴权	张智清	张磊亮	陈昌杰	陈鸿珊	
	范 江	杭长寿	金 奇	郑青山	赵锦铭	
	袁力勇	郭巨涛	陶佩珍	彭宗根	董小平	
	程鲁榕	强来英				

再版序言

病毒性疾病约占感染性疾病总数的四分之三，但迄今可用于抗病毒治疗的药物却为数寥寥。基于对病毒基因组结构与功能的解析，近6年来，研发新的抗病毒药物已有较大进展。此外，通过深入研究病毒与宿主细胞的相互作用以及宿主抗病毒免疫的诸多因子，抗病毒药物研发在这些新的领域又出现了创新性的切入点。本专著的特点为既介绍了传统的抗病毒药物，又及时地将抗病毒药物研究的新进展融入内容中。通过阅读本专著，读者可在学习病毒学理论与知识的基础上，了解多种抗病毒药物研发的路线与技术，最后，还可根据不同病毒的种类选读需要学习的内容。因此，本专著是一本理论联系实际应用的重要参考书。

本书的出版发行将对我国抗病毒药物研发事业起到重要的推动作用。

中国工程院院士 闻玉梅

2013.1

第一版序一

病毒病是主要的感染性疾病，与烈性传染病和恶性肿瘤密切相关，并不断发现新的人畜共患的病毒病，严重危害人类健康，迫切需要防治措施。抗病毒药物的研究近年来受到广泛关注，已有数十种抗病毒药物在临床应用，阐明了药物的作用靶点和机制，但仍未能控制和根治病毒病，21世纪将是进一步深入发展的时代。抗病毒药物是多学科协作研究的成果，需要跨学科综合知识，本书作者为长期从事抗病毒药物科学研究的各学科资深专家和在国外工作多年的学者，知识渊博，经验丰富。本书涉及分子病毒学、分子药理学和药物学的基础理论以及药效研究的方法和技术，介绍了国内外抗病毒药物的最新进展，也包括新药研发的原则和要求。本书内容新颖实用，是一本系统全面的专著，是我国广大医药科研和临床工作者以及师生的专业参考书。本书的出版将有力地促进我国抗病毒药物的研究和开发工作。

中国工程院院士 曾毅

2004年12月6日

第一版序二

许多感染性疾病由于疫苗和药物研究的成功已能得到很好的控制。但是病毒性疾病仍在全世界广泛存在，并严重危害人民健康。例如艾滋病、病毒性肝炎，还有一些突如其来的新病毒病，例如 SARS。面对这些疾病的挑战，世界各国医药专家正在努力寻找防治病毒病的新药，而新药的研发是建立在对疾病病原及发病机理的分子生物学的了解的基础上。病毒学的分子生物学研究进展很快，抗病毒药物的研究也取得了相当大的进展，但还远远不能满足防治病毒病的需要，有些病毒病尚无药治疗。因而寻找新型的毒性小的抗病毒药物是当前国际上研究的重大领域之一。抗病毒药的研发涉及多种学科和技术，需要出版有关专门书籍，推动该领域的发展，而我国尚缺乏这方面的专著。陈鸿珊教授是我国抗病毒药研究的老前辈，她抓住机遇，与她的同事们共同努力，邀请有关专家撰写文章，主编《抗病毒药物及其研究方法》一书，内容丰富、新颖，既有基础理论、前沿信息，又有实际应用技术方法，对从事抗病毒药物研究和应用的医药工作者、研究生和大学生是一本非常有用的参考书。特此作序，祝贺本书出版。

中国工程院院士 刘耕陶

2004 年 12 月 6 日

再版前言

《抗病毒药物及其研究方法》一书是2006年由化学工业出版社出版的医药专业的参考书，得到了国家科学技术学术著作出版基金资助。本书介绍了抗病毒药物的基础知识、病毒病的病原和诊断防治方法、抗病毒药物种类、临床应用和研发要求，系统全面地反映了该领域的最新进展，出版后受到了广大医药教学、科研和临床工作者的欢迎。

六年来生命科学发展迅速，病毒学和病毒病的防治技术和方法日新月异，对抗病毒药物的筛选、评价和研发要求日益严格。为此，本书编委会建议再版，经化学工业出版社讨论同意进行修订。新版的编写队伍增添了新生力量，体现老中青三结合。编委会也由7人增加至11人。编写内容除每章增加了新进展，包括2011~2012年文献外，新增6章。

新版修订后的内容新颖，希望尽快出版，以赶上时代变化，及时报道新资料，为广大医药界贡献力量。

由于化学工业出版社领导和编著作者及编委会成员的共同努力，本版才得以顺利出版，谨致谢意。由于编著者水平有限，书中难免有疏漏和不妥之处，敬请广大读者批评指正，至为感谢！

陈鸿珊

2012年12月

第一版前言

病毒病是当前人类最重要的多发常见的感染性疾病,有些病毒传染性强,传播快,可引起人群大流行,如 SARS,流感和甲型、戊型肝炎等;有些病毒形成慢性感染,迁延不愈,如艾滋病病毒感染后病毒不断繁殖,损伤机体免疫功能,使患者继发感染而死亡;慢性乙型和丙型肝炎发展成肝硬化和肝癌;疱疹病毒类病毒潜伏于神经或淋巴细胞内反复发作。不少病毒感染人畜共患,以动物为传染源,如狂犬病、Ebola 和禽流感病毒等传染人死亡率高,疯牛病等朊病毒致人类慢病毒病。由于病毒变异和重组以及诊断技术的发展,新病毒和病毒病不断发现,危害严重。病毒疫苗是预防病毒感染的有效措施,已成功地消灭了天花和脊髓灰质炎,降低了乙型肝炎、麻疹、乙型脑炎、出血热和狂犬病等的发病率。但因病毒变异,流感疫苗必须每年更新,艾滋病和丙型肝炎疫苗尚未研究成功,绝大多数病毒由于抗原型别繁多,或抗原性差,或缺乏培养方法至今尚无疫苗。抗病毒药物的应用是防治病毒病的重要措施。

病毒在细胞内繁殖,复制机制特殊,研究技术复杂,以致抗病毒药物发展较迟,第 1 代的抗疱疹病毒药物碘苷和抗流感病毒药物金刚烷胺 1962 年才开始在临床应用。20 世纪后期分子病毒学、药理学和药物学的发展,艾滋病和合并的病毒病的治疗的迫切需要,大大促进了抗病毒药物的研究。40 余年来,药物作用的靶位逐步阐明,新技术不断发现,新型药物陆续上市,病毒病的治疗已可起到缓解病情、延长生命的作用。抗病毒药物研究受到国际上的重视,将成为 21 世纪众所瞩目的热点。我国抗病毒药物研究起步虽早,但力量分散,进展缓慢。近来因病毒性肝炎、艾滋病、SARS 和禽流感等的流行,引起广泛关注。抗病毒药物研究和开发为一系统工程,涉及多学科和多门技术,国内尚缺乏有关的书籍,为此特邀请有关专业知识精湛、经验丰富的专家学者,共同编辑本书,以供参考。

由于本书涉及面广,作者来自国内外,书稿多次修改调整,经化学工业出版社编辑人员鼎力支持,多方协助;部分作者增补最新资料,使本书得以出版,谨致以衷心感谢。

由于编者知识局限,经验不足,水平有限,本书定有不少疏漏错误之处,敬请专家、读者批评指正。

陈鸿珊

2004 年 4 月 16 日

再版编者的话

《抗病毒药物及其研究方法》初版自 2006 年出版后，受到了读者好评。原因是过去二十几年里，病毒生物学，特别是病毒分子生物学的长足进展，并由此导致抗病毒感染药物的研究及临床应用突飞猛进，在缺少相关专著的前提下，《抗病毒药物及其研究方法》应时问世，自然吸引了读者的眼光。如今，6 年过去了，抗病毒药物的研究仍保持着强劲的发展势头，因此，本书再版势在必行。

与本书初版相比，第二版对医用病毒学基础理论和抗病毒药物研究技术的新进展做了较全面的介绍。增写了抗病毒药物研发的新内容，特别是增添了抗病毒药物药代动力学和药物相互作用两章。本版不仅对抗流感病毒、乙型和丙型肝炎病毒及艾滋病病毒的新药作了详尽的介绍，而且对药物的使用原则特别是个性化用药作出解读，如抗 HIV 药物的联合使用、用药的时机、药物的选择以及药物预防等。此外，新版也对一些散发的病毒病如天花病毒感染和朊病毒等作了介绍，虽然这些病毒的治疗药物尚在研究之中。

参加本书编写的人员既有德高望重的中老年科学家，也增添了不少后起的青年才俊。作为本书主编之一，我对所有参写和编审人员表示衷心的感谢。陈鸿珊教授老当益壮，耄年犹勤，呕心沥血玉成此书。我为与恩师再次携手主编本书感到荣幸。

诚然，本书肯定有不足之处，敬请专家、学者指正。

张兴权

2012 年 12 月

目录

第1篇 病毒学基础

1

第1章	对人类致病的病毒的结构、分类和命名	陈昌杰 / 3
第2章	病毒病及其发病机制	田 鹏 刘岱青 / 20
第3章	病毒感染及免疫	朱大岭 范 江 / 32
第4章	病毒的复制和抗病毒药物的分子作用靶点	陈昌杰 陶佩珍 / 43
第5章	病毒病的预防和疫苗	李河民 刘艳 杜加亮 李长贵 袁力勇 / 62
第6章	病毒实验条件和安全防护	王秋娣 强来英 / 78
第7章	抗病毒药实验研究和临床评价的设计与统计分析	杨娟 何迎春 郑青山 / 95
第8章	病毒基因突变和耐药性的产生	张兴权 / 134
第9章	抗病毒药物药物基因组学	陈昌杰 / 147
第10章	抗病毒药物的发展	陈鸿珊 王琳 / 167

第2篇 抗病毒药物的研发

183

第11章	药效学：筛选和评价	李玉环 张兴权 陶佩珍 / 185
第12章	抗病毒药物药学研究及注册的技术要求	李眉 / 206
第13章	抗病毒药物的药代动力学总论	汤仲明 / 241
第14章	非临床毒理学研究及注册申请技术要求	程鲁榕 / 270
第15章	临床评价和药物相互作用	李太生 / 290
第16章	抗病毒药物的药代动力学相互作用	汤仲明 / 297

第3篇 抗病毒药物的种类

341

第17章	抗病毒化学合成药物	王琳 李卓荣 / 343
第18章	细胞因子和基因工程药物	张智清 张钊 / 368
第19章	抗病毒中药、植物药和动物药及其成分	陈鸿珊 王琳 彭宗根 / 387
第20章	抗病毒微生物药物	陶佩珍 / 409

第4篇 病毒病和抗病毒药物的应用

435

第21章	天花和牛痘病毒感染及其药物	金 奇 张磊亮 / 437
------	---------------	---------------

第 22 章	疱疹类病毒感染及其药物	陈鸿珊 / 451
第 23 章	流感病毒和呼吸道病毒感染及其药物	陶佩珍 / 478
第 24 章	艾滋病及抗艾滋病病毒药物	张兴权 / 510
第 25 章	肝炎病毒感染及其药物	彭宗根 郭巨涛 / 545
第 26 章	病毒性出血热及其药物	王世文 杭长寿 / 580
第 27 章	肠道病毒感染及其药物	赵锦铭 / 601
第 28 章	肿瘤病毒感染、治疗药物及其研究	张兴权 / 622
第 29 章	朊病毒感染及其药物	田婵 董小平 / 635

第 5 篇 抗病毒药物研究方法

645

第 30 章	抗天花和牛痘病毒药物研究方法	金 奇 张磊亮 / 647
第 31 章	疱疹类病毒及其药物研究方法	陈鸿珊 / 655
第 32 章	抗流感和呼吸道病毒药物的研究方法	陶佩珍 / 673
第 33 章	抗艾滋病病毒药物研究方法	张兴权 / 684
第 34 章	抗肝炎病毒药物研究方法	彭宗根 郭巨涛 / 699
第 35 章	抗病毒性出血热药物研究方法	王世文 杭长寿 / 715
第 36 章	肠道病毒感染及抗病毒药物的研究方法	赵锦铭 / 723
第 37 章	朊病毒病诊断与药物研究方法	石琦 董小平 / 737

第1篇

病毒学基础

第 1 章

对人类致病的病毒的结构、分类和命名

1.1 病毒的分类和命名

1.1.1 病毒的组织体系

1.1.2 分类系统

1.1.3 病毒的命名

1.1.4 病毒分类依据

1.2 与人类感染有关的病毒科、属和种

1.2.1 DNA 病毒

1.2.2 RNA 病毒

1.2.3 亚病毒

1.3 结语

1.3.1 病毒分类的综合

1.3.2 病毒分类的复杂性

参考文献

关于病毒 (virus) 的定义, 随着科学的发展以及对病毒本质认识的不断深化而有不同的含义。一般认为病毒一词是指那些在化学组成和繁殖方式上不同于其他微生物, 只能在宿主细胞内进行复制的一类最小的微生物。它只有一种类型的核酸——DNA 或 RNA 作为遗传信息, 经过基因复制与表达产生子代病毒核酸和蛋白质, 然后再装配成完整的病毒颗粒。然而, 随着 1971 年发现了一种只含有小分子量 RNA 而不含蛋白质的类病毒 (viroid), 以及拟病毒 (virusoid) 和只含蛋白质无核酸的朊毒体 (prion) 等亚病毒的发现, 对原有病毒含义提出了异议, 有人提出这样的概念: 病毒是一类具有生命特征的遗传单位, 或称为具有细胞感染性的亚显微粒子。

现已知, 从原虫、细菌到高等动植物都有病毒感染, 已报道的病毒种类有 5000 种以上, 各种病毒都有各自的宿主, 随着自然条件的变迁, 病毒在自然界和生物体内可能发生变异, 从而可引起不常见宿主疾病, 1997 年中国香港曾发生禽流感病毒 (H5N1) 引起的人类疾病即为典型事例。

由于病毒的复制和寄生的特性, 在病毒分类上曾经有不少争议, 也不断有新的提议提出。病毒的分类也是随着科学的发展以及对病毒本质认识的深化而不断完善的。最初, 曾根据病毒对组织的亲和力、临床症状等进行分类。1950 年, 第五届国际微生物学会议提出有关病毒分类的 8 项标准, 包括: ①形态和繁殖方式; ②化学结构和物理性质; ③免疫性能; ④对理化因子的敏感性; ⑤传播方式; ⑥对宿主、组织和细胞的亲和力; ⑦病理变化; ⑧临床

征象。1958 年 Andrewes 等主张按病毒的理化特性分类,对病毒分类工作的发展起到了很大的推动作用。1971 年 Wildy 发表了《病毒的分类和命名》(classification and nomenclature of viruses),总结了 1966~1970 年间国际病毒命名委员会对病毒分类和命名的工作,具有划时代意义,将病毒分为 RNA 病毒和 DNA 病毒两大类。近代病毒分类主要根据病毒的核酸型、毒粒的大小、形态、衣壳对称性、有无囊膜、对脂溶剂的敏感性以及媒介宿主种类等进行。

1.1 病毒的分类和命名

1.1.1 病毒的组织体系

1950 年,第五届国际微生物学会议提出有关病毒分类的 8 项标准。1966 年,在莫斯科举行的国际微生物学代表会议上成立了国际病毒命名委员会(International Committee on Nomenclature of Viruses, ICNV),它是国际上病毒分类和命名的权威机构,所有的病毒分类和命名均以该组织公布的文件为准。1971 年 Wildy 发表了 ICNV 第一份报告《病毒的分类和命名》(Classification and Nomenclature of Viruses),1973 年将 ICNV 改名为国际病毒分类委员会(International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV),1976 年、1979 年、1982 年、1991 年各公布了 ICTV 的一份报告,沿用了界、门、纲、目、科、属、种的生物分类框架,将病毒分类起始于“目”。1991 年,ICTV 报告中承认了一个病毒目:单分子负链 RNA 病毒目(Mononegavirales),包括 3 个病毒科:副黏病毒科(Paramyxoviridae)、丝状病毒科(Filoviridae)和弹状病毒科(Rhabdoviridae)。1998 年,Mayo 和 Pringle 报告 1997 年病毒的分类中又列出了另一病毒目:单分子正链 RNA 病毒目(Nidovirales),包括冠状病毒科(Coronaviridae)和动脉炎病毒科(Arteriviridae),并将波尔那病毒科(Bornaviridae)列入单分子负链 RNA 病毒目。2000 年公布的 ICTV 第七份报告中列出的所有病毒:有 3 个病毒目,69 个科,9 个亚科,243 个病毒属,1550 个种,及 2404 个临时种。现最新的报告中(2009 年发布),有 6 个病毒目,87 个科,19 个亚科,348 个病毒属,2288 种病毒被确认,还有约 3000 种尚未分类的病毒类型。在此报告中,值得注意的是原疱疹病毒科,由于其病毒的多样性及复杂性,已由疱疹病毒科(Herpeviridae)升格为疱疹病毒目(Herpesvirales)。现 6 个病毒目是:尾噬菌体目(Caudovirales),疱疹病毒目(Herpesvirales),单分子负链 RNA 病毒目(Mononegavirales),单分子正链 RNA 病毒目(Nidovirales),小 RNA 病毒目(Picornavirales),芜菁黄花叶病毒目(Tymovirales)。

1.1.2 分类系统

ICTV 资料对病毒的分类命名系统自上而下分为 6 个层次:目(order)、科(family)、亚科(subfamily)、属(genus)、组(group)、种(species)。分类命名的英文分别在各类病毒的名字后作后缀,如:目(virales)、科(viridae)、亚科(virinae)、属(virus)、组(virus)和种(virus),尚有一些目前还不能归类的病毒(unassigned)。相当数量病毒科也未能归入适当的病毒目(unassigned),而成为与目并行的科。同种病毒还可有不同的血清型(serotype)及不同实验室分离到的病毒株(strain)之间的差异,通常在病毒种名后注明。如以带状疱疹病毒为例,ICTV 的分类层次为 herpesvirales>herpesviridae>alpha-herpesvirinae>

varicellovirus>varicella zoster virus (带状疱疹病毒)。在此 varicellovirus 是属名, 而 varicella virus 是种名。ICTV 的病毒资料库经常更新, 目前的版本是 2009 年首发, 而继续更新于 2011 年 8 月 24 日的第 10 版 (ICTV Master Species List, 2009, Version 10)。

除 ICTV 分类法外, 尚有巴尔的摩分类法 (以诺贝尔奖得主 David Baltimore 命名), 根据病毒的核酸类型、单双链及复制方式分类, 将病毒分为 7 大类, 亦被广泛采用。

1.1.3 病毒的命名

兼顾历史及现代科技发展, 病毒的命名有多种形式。以病毒的形态特征命名, 如轮状病毒 (rotavirus) 和杆状病毒 (rod shape virus); 以症状和病理命名, 如登革热病毒 (Dengue fever virus) 和脊髓灰质炎病毒 (poliomyelitis virus); 以病毒的感染部位命名, 如鼻病毒 (rhinovirus) 和肠道病毒 (enterovirus); 以传播媒介命名, 如蜱传播脑炎病毒 (Tick-borne encephalitis virus); 以症状加地点命名, 如日本乙型脑炎病毒 (Japanese B encephalitis virus) 和克里米亚-刚果出血热病毒属 (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus); 以地名命名, 如柯萨奇病毒 (Coxsackie virus) 和夏威夷因子 (Hawaii agent); 或以人名命名, 如 Epstein-Barr 病毒 (Epstein-Barr 或 EB 病毒, EBV)。一种病毒也可有多种名字, 如带状疱疹病毒 varicella-zoster virus 又被称为 chickenpox virus、varicella virus、zoster virus、human herpes virus type3 (HHV-3)。

1.1.4 病毒分类依据

1.1.4.1 病毒的结构与形态

20 世纪 30 年代电子显微镜问世, 它的 10 万倍放大能力使科学家能直接观察病毒颗粒。1935 年, Stanley 首次获得烟草花叶病毒的结晶。自此后, 病毒的结构逐渐被揭示。与寄生虫、真菌、细菌、立克次体、支原体和衣原体相比, 病毒的体积更小 (毒粒直径为 60~450nm)、结构更简单。除去朊病毒 (prion) 外, 所有病毒都是由核酸和包裹核酸的蛋白质衣壳组成, 一些病毒在壳外有脂质膜, 膜表面存在由糖蛋白组成的刺突。核酸和蛋白质衣壳合称为核衣壳 (nucleocapid), 如无外膜, 核衣壳即为病毒颗粒 (virus particle, virion)。换言之, 毒粒是指完整的具有感染性的病毒颗粒, 即核衣壳 (无膜病毒) 或核衣壳加外膜 (有膜病毒)。毒粒的组成由病毒基因组所编码。遗传经济学原理决定病毒编码的重复性单位 (如壳粒) 以特定的方式排列成稳定的对称结构。几乎所有的病毒只有一种对称, 或为螺旋对称, 或为二十面体对称。但痘病毒除外, 为混合对称。

(1) 病毒的结构 病毒的结构有以下几部分 (模式图见图 1-1)。

① 核酸 核酸是病毒的遗传信息, 是病毒的基因组。一种病毒只含有一种核酸形式, 要么是核糖核酸 (RNA), 要么是脱氧核糖核酸 (DNA)。病毒基因组可以是线性或环状, 多为单体。一些病毒基因组可为多片段, 如流感病毒基因组即有 8 个片段。病毒基因组可含 3~400 个基因, 一些基因可表达病毒结构蛋白或非结构调节蛋白, 例如 HIV 有 3 个结构基因, 即 *env*、*gag* 和 *pol*, 分别编码结构蛋白、核心蛋白和各种各样的酶蛋白。HIV 的 7 个非结构基因是 *vif*、*vpr*、*tat*、*rev*、*vpu*、*nef* 和 *vps*, 分别编码 2 种调节蛋白和 5 种附属蛋白。病毒核酸中的碱基除了标准的尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤外, 有的碱基可有修饰, 如胞嘧啶成 5-羟甲基胞嘧啶、尿嘧啶成 5-羟甲基尿嘧啶、胸腺嘧啶成 5-二羟