

抗病毒药物

作用方式和人类病毒感染的化学治疗

陈 鸿 珊 等译

8.1

人 民 卫 生 出 版 社

Antiviral Drugs

Mode of Action and Chemotherapy

Viral Infections of Man

Yechiel Becker

1976

抗 病 毒 药 物

作用方式和人类病毒感染的化学治疗

Y. Becker 著

陈 鸿 珊 等译

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

北 京 通 县 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米32开本 5 $\frac{1}{2}$ 印张 111千字

1980年1月第1版第1次印刷

印数：1—23,600

统一书号：14048·3801 定价：0.50元

译者的话

抗病毒药物的研究,近30年来广泛筛选了不少合成和天然物质,但由于病毒寄生在宿主细胞内,繁殖过程与细胞代谢密切相关,使病毒病的治疗难度较大。近年来病毒分子生物学的研究进展,对病毒复制过程和细胞相互作用的了解,使病毒化疗的可能性被更多的医药科研工作者所认识和证实。我国病毒病临床治疗试验和抗病毒药物实验室科研工作,日渐增多,也受到人们的重视。

1976年出版的病毒学专集第十一期“抗病毒药——作用方式和人类病毒感染的化学治疗”一书,从病毒分子生物学角度、系统综述了过去25年中,国外发现的实验室和临床试用的主要抗病毒药物,重点说明药物的结构和阻断干扰病毒繁殖的作用机制,以及1974年以前临床试用药物的情况,是一本简明的参考书籍。

由于我们水平有限,译文中难免有不妥之处,敬希读者批评指正。

本书在翻译过程中得到蔡胜勇、刘玉珍、滕立等同志大力协助,此致谢意。

序

抗菌素研究的发展，使很多微生物引起的人类疾病得以消除，因而病毒成为突出的病原。寻找在感染机体中特异地抑制病毒繁殖的抗病毒物质是和病毒病斗争的一条途径。Yechiel Becker 的专题论著为过去 25 年研究的合成和天然抗病毒药物作了系统的综述。本书根据药物阻断或干扰病毒复制周期的分子阶段来编写，尤其着重于作用机制。目前认为对人类有效的几种抗病毒药物也列为一章。作者还列入很多抗病毒物质的分子结构图，这将是有用的参考资料。

Joseph L. Melnick

前 言

“只要一个人在这门学问中是有能力的,并且不断学习和研究,那末,新的疑点和难题将会发生,从而产生新的见解。”

Moses Maimonides*

(“论气喘”的最后一章)

写一篇关于抗病毒物质综述的想法,是由于需要对这一领域的研究现况有清楚的了解。近十年来,分离和合成了大量有抗病毒活性的物质。这些化合物用于研究病毒分子生物学,解答了很多问题,大大地增长了我们的病毒学知识。但是,仅有少数几种化合物可被认为对人类病毒病有效,而且即便这样,对于它们的临床应用仍有保留意见。本专著的目的在于对详细研究过的大部分抗病毒物质,着重于作用方式方面加以综述。

遗憾的是本文不可能叙述已报导的有抗病毒活性的全部化合物。读者如有兴趣可参考由纽约科学院组织的8次国际化疗会议会报,会上讨论了抗病毒物质。最近发表的一些文章和章节,详细地涉及抗病毒物质的各个方面(1~17)。对本专著仅作简短介绍的那些题目,读者可查阅这些书刊以进一步参考和得到更详尽的资料。

文献综述完成于1974年5月。此后发表的某些有关材料现也包括在本书内。

* Moses Maimonides(1135~1204)著的“论气喘”,以阿剌伯文写成,1300年由 Benveniste 在西班牙译成希伯来文。摘录选自最后一章,本章对医学的一般观点和哲理有简要的陈述。

目 录

第一章 动物病毒的分子生物学研究和抗病毒药

物	1
一、病毒和抗病毒药	1
二、哺乳动物病毒和其特性	2
三、真核细胞内病毒复制的分子程序	5
四、抗病毒药物和分子程序的关系	7
五、有效的抗病毒药物	8

第二章 病毒吸附、穿入和脱衣壳的抑制剂

一、干扰病毒吸附的化合物	10
(一) 硫酸多糖	10
1. 琼脂提取物——硫酸多糖	10
2. 肠粘多糖	10
3. 肝素和透明质酸(天然粘多糖)	11
4. 多聚间苯三酚磷酸盐的作用(酸性聚合物)	14
5. 聚阴离子的作用(肝素样化合物)	14
二、干扰病毒穿入的化合物	15
(一) 金刚烷胺	15
1. 构成	15
2. 对粘病毒的抑制作用	15
3. 耐金刚烷胺的流感病毒 A ₂ 株	16
4. 作用方式	17
5. 对风疹病毒的抑制作用	17
6. 对 RNA 肿瘤病毒的抑制作用	17
7. 对假狂犬病毒的抑制作用	18

8. 对淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒 (LCM) 的抑制作 用	18
(二) 金刚烷胺的衍生物	19
1. α -甲基-1-金刚烷-甲胺盐酸盐	19
2. 金刚烷胺-3'-吡咯烷	19
3. 氨基乙基金刚烷	19
4. 金刚烷胺螺旋衍生物	20
(三) 氯喹	20
1. 结构和作用方式	20
2. 对粘病毒复制的作用	20
第三章 对病毒酶和亲代基因组转录的抑制剂	21
一、对 RNA 肿瘤病毒依赖于 RNA 的 DNA 多 聚酶 (逆转录酶) 的抑制剂	21
(一) 病毒酶的特性	21
(二) 利福霉素	21
1. 利福霉素和其衍生物的性质	21
2. 利福平对 RNA 肿瘤病毒逆转录酶的作用	23
3. 利福霉素的作用方式	26
(三) 曲张链菌素	26
1. 抗菌素的性质	26
2. 对逆转录酶的作用	29
(四) 远霉素 (偏端霉素)	29
1. 抗菌素的性质	29
2. 远霉素 A 及其衍生物对逆转录酶的作用	31
3. 抗菌素的作用方式	31
(五) 硅钨酸盐——一种杂聚阴离子	31
(六) 梯络龙盐酸盐	33
(七) 崖椒醇宁——一种苯并氮杂菲生物碱	33
二、与病毒结合的依赖于 DNA 或 RNA 的 RNA	

多聚酶的抑制剂	33
(一) 曲张链菌素对痘苗病毒结合的依赖于 DNA 的 RNA 多聚酶的作用	33
(二) 依赖于粘病毒 RNA 的 RNA 多聚酶	34
(三) 水泡性口炎病毒 (VSV) 结合的 RNA 多聚酶	34
三、亲代 DNA 转录的抑制	34
(一) 环状-3',5'-腺苷单磷酸 (环 AMP)	34
1. 抗病毒活性	34
(二) α -鹅膏菌素	34
1. 结构和作用方式	34
2. 抗病毒活性	34
第四章 病毒 mRNA 译制过程的抑制剂	36
一、抑制病毒 mRNA 和细胞核蛋白体的相互作 用	36
(一) 干扰素——哺乳动物细胞的产物	36
1. 干扰现象的性质	37
2. 干扰素的提纯	37
3. 干扰素诱导剂	39
4. 作用方式	40
5. 对干扰素敏感的病毒	42
(二) 异丙肌苷	44
二、影响新生病毒多肽链的抗病毒化合物	44
(一) 对-氟苯丙氨酸 (FPA)	44
1. 对 RNA 病毒的作用	44
2. 对 DNA 病毒的作用	45
(二) 氨基酸的新类似物	45
(三) 干扰蛋白质合成的抗菌素	46
三、抑制病毒蛋白质合成的抗病毒化合物	47
(一) 碱性蕊香红	47

(二)光神霉素·····	47
四、病毒结构多肽前体的抑制剂·····	47
(一)氯化锌·····	47
(二)蛋白酶抑制剂·····	47
第五章 病毒 RNA 基因组合成的抑制剂 ·····	48
一、影响依赖于病毒 RNA 的 RNA 多聚酶功能 的抑制剂·····	49
(一)胍和 2-(α -羟苄基)苯并咪唑 (HBB)·····	49
1. 分子结构·····	49
2. 抑制病毒复制·····	50
3. HBB 和胍抗小 RNA 病毒的活性·····	51
4. HBB 和胍的耐药性和赖药性·····	52
(二)HBB 和胍的衍生物·····	53
(三)D-青霉胺·····	54
二、抑制病毒 RNA 多聚酶的药物·····	55
(一)枝霉粘毒素·····	55
1. 来源和结构·····	55
2. 抗病毒活性·····	55
3. 枝霉粘毒素的作用方式·····	56
三、影响病毒 RNA 多聚酶聚合核苷酸作用的抑 制剂·····	57
(一)病毒唑 (Virazole)——鸟嘌呤核苷单磷酸生物合 成抑制剂·····	57
1. 结构和组成·····	57
2. 抗病毒活性·····	57
3. 作用方式·····	57
(二)腐草霉素·····	58
(三)表二噻嘧啶·····	58
(四)珠囊壳素·····	58

(五) 蛹虫草菌素·····	58
1. 组成·····	58
2. 抗病毒活性·····	59
第六章 抑制病毒 DNA 的复制·····	59
一、引起亲代病毒 DNA 降解的抑制剂·····	60
(一) 喜树碱·····	60
1. 分子结构·····	60
2. 抗病毒活性·····	61
3. 抗病毒作用方式·····	61
(二) 链霉黑素·····	61
1. 作用方式·····	61
2. 抗病毒活性·····	63
(三) 染料·····	63
二、与 DNA 合成有关的酶过程的抑制剂·····	63
(一) 嘌呤和嘧啶类核苷·····	63
1. 阿糖胞苷 (Ara-C)·····	63
2. 阿糖腺苷 (Ara-A)·····	69
3. 木糖腺苷 (Xyl-A)·····	70
(二) 羟基脲 (Hu)·····	71
1. 抗病毒和抗细胞作用·····	71
2. 羟基脲的作用方式·····	74
三、作用于病毒 DNA 多聚酶的抑制剂·····	74
四、掺入病毒 DNA 分子的病毒 DNA 合成抑制	
剂·····	74
(一) 卤代脱氧核苷类·····	74
1. 5-碘-2'-脱氧尿苷 (IUdR, 碘苷)·····	74
2. 5'-乙基-2'-脱氧尿苷·····	78
3. 5'-三氟甲基-2'-脱氧尿苷 (F ₃ TdR)·····	78
4. 5'-氨基-2',5'-二脱氧-5-碘尿苷 (AIU)·····	79

五、核苷酸生物合成中抑制酶的阶段	79
(一)6-氮尿嘧啶核苷 (6-氮尿苷)	79
1. 结构	79
2. 作用方式	79
3. 抗病毒活性	80
(二)3-脱氮尿苷及 3-脱氮胞苷	80
六、作用于病毒 DNA 的抑制剂	80
(一)远霉素(偏端霉素)	80
1. 分子结构	80
2. 作用方式	80
3. 抗病毒活性	80
(二)光神霉素	81
1. 作用方式	81
2. 抗病毒活性	81
(三)放线菌素 D	81
第七章 影响晚期病毒 mRNA 及晚期病毒蛋白质的抗病毒物质	82
一、靛红- β -缩氨基硫脲 (IBT)	82
(一)分子结构和组成	82
(二)抗病毒活性	82
(三)抗病毒作用方式	83
二、利福平及其衍生物	84
(一)分子结构	84
(二)抗痘病毒活性	84
第八章 抑制感染细胞内病毒膜形成的物质	84
一、2-脱氧-D-葡萄糖	85
(一)抗病毒活性	85
1. 抑制单纯疱疹病毒的作用	85
2. 对 SV ₄₀ 病毒转化地鼠肾细胞的作用	85

3. 对有膜病毒的作用·····	85
4. 对粘病毒的作用·····	85
(二) 抑制病毒引起的细胞融合·····	86
二、D-葡萄糖胺·····	86
第九章 诱生病毒的抗病毒物质 ·····	86
一、在伯基特淋巴瘤细胞中诱生 EB 病毒·····	87
二、多瘤病毒的诱生·····	87
三、RNA 肿瘤病毒的诱生·····	87
第十章 抑制病毒转化细胞的抗病毒物质 ·····	88
一、利福霉素·····	88
(一) 结构·····	88
(二) 影响细胞转化和病灶形成·····	88
(三) 对癌细胞的作用·····	88
(四) 对哺乳动物细胞中依赖于 RNA 的 DNA 多聚酶活 性的作用·····	89
(五) 对肿瘤发生的作用·····	89
二、曲张链菌素·····	89
(一) 分子结构·····	89
(二) 对病灶形成的作用·····	89
(三) 对白血病发生的作用·····	90
第十一章 人类病毒感染的化学治疗 ·····	90
一、预防药·····	91
(一) 甲红硫脲·····	91
1. 体内活性·····	91
2. 天花病人的治疗·····	92
3. 人类其它型痘病毒感染的治疗·····	92
4. 治疗方式和副作用·····	92
(二) 金刚烷胺盐酸盐·····	92
1. 体内作用·····	92

2. 人群预防·····	93
二、治疗药物·····	93
(一) 碘苷 (5-碘-2'-脱氧尿嘧啶核苷, IUdR) ·····	93
1. 动物体内的作用·····	93
2. 病人的治疗·····	94
3. 副作用·····	95
(二) 阿糖胞苷·····	95
1. 动物体内的作用·····	95
2. 病人的治疗·····	95
3. 毒性·····	95
(三) 阿糖腺苷·····	96
第十二章 总结·····	96
参考文献·····	101

第一章 动物病毒的分子 生物学研究和抗病毒药物

一、病毒和抗病毒药

19 世纪末 20 世纪初期，巴斯德和一些科学家曾怀疑有光学显微镜看不到的感染因子存在。这些因子被称为“病毒”（意为毒物）。此后病毒确从患病的和健康的动物中分离出来，并进行了大量的形态学、分子学、生物化学等性的研究。自从发现病毒符合柯克氏假说作为致病因子以后，这些研究活动与细菌病原菌的研究及抗菌素的发现应用和发展相符合。

抗菌素在医学上的应用有助于与许多微生物作斗争，使人类细菌性感染的发病率和程度显著下降。抗菌素的发展开始是在实验观察中发现真菌分泌物可以抑制细菌。当时并不了解它们的作用机制，以后经过广泛的研究，才发展新合成的化合物，效果比最初的天然产物还好。

抗菌素研究的发展使很多人类细菌性疾病减少，病毒才成为人类突出的病原。自从病毒能在体外培养以来^[18]，过去的 25 年中，从两条途径同病毒感染作斗争。一是发展疫苗，其中含有灭活的或活的不致病的病毒，注射于健康人体，使产生中和抗体，预防致病病毒入侵而致病。二是寻找抗病毒物质，特异地抑制感染机体中病毒的繁殖以治疗病毒病。半个世纪以来，有效的疫苗成功的消除了一些病毒病，对人

类幸福作出了很大贡献。但寻找抗病毒药物以治疗严重的病毒病是否能成功，仍在病毒学家和医学家的争论中。

过去 15 年对哺乳动物病毒的研究说明，病毒严格地寄生于细胞内，抗病毒物质的发展要利用病毒复制时的分子和生化过程。这些过程只有少数是病毒基因组所特有的，而且与宿主细胞很相近。所以抑制病毒复制的化合物也影响正常细胞的代谢过程。即使药物真正能治疗病毒病，用抗病毒药物还有一个困难是药物影响宿主机体的能力。

为了找到对病毒有特异作用而对宿主细胞完全无害的抗病毒药物，必须了解病毒不同于细胞的特异过程。本文将综述抗病毒物质在分子水平阻断或干扰不同病毒复制周期的知识。这里首先简短介绍细胞内病毒的特异分子过程，希望病毒复制周期表有助于不熟悉分子病毒学，但有志于发展有前途的新抗病毒药的人们。

二、哺乳动物病毒和其特性

病毒是含有一种核酸的颗粒：核糖核酸（RNA）或脱氧核糖核酸（DNA）。在感染细胞内病毒颗粒（毒粒）脱壳后，病毒基因组的遗传信息才表现出来^[20~22]。表 1 列出大多数人类致病病毒不同病毒组的基本特性^[19]。

病毒分为两大类：脱氧核糖核酸（DNA）病毒和核糖核酸（RNA）病毒。核酸内含有的病毒基因数关系到病毒基因组的大小。分析病毒的核酸，结构蛋白的性质和病毒复制的细胞部位导致病毒系统分类法的发展^[19]。但是分类系统不能说明不同病毒组的性质，即病毒颗粒中酶的存在和结构蛋白的性质。分类中补充这些或其它新的资料，可能有助于了解研究抗病毒物质的要求。不同组病毒毒粒中存在的病毒特

异酶，可能指出抗病毒物质作用的部位。〔痘类病毒依赖于DNA的RNA多聚酶，RNA肿瘤病毒依赖于RNA的DNA多聚酶，粘病毒(正或副)依赖于RNA的RNA多聚酶，呼肠病毒依赖于RNA的RNA多聚酶〕

表 1 人类病毒^{〔19〕}

组	病 毒	主 要 特 征
对人类致病的 DNA 病毒		
痘病毒	痘苗病毒天花病毒	含有5~7.5%双链DNA,分子量 1.0×10^6 ;G+C含量35~40%;砖形或卵圆形的复杂粒子,170~250×300~325nm,沉降系数约5000S;浮力密度(CsCl)1.1~1.33g/cm ³ ;有数层带有侧体有或无囊膜;具有特征的面式样,含有RNA多聚酶,在细胞质病灶内繁殖
疱疹病毒	单纯疱疹病毒水痘病毒EB病毒(与传染性单核细胞增多症和伯基特氏淋巴瘤联合)巨细胞病毒	含有双链DNA,分子量54~92×10 ⁶ ;G+C含量57~74%;病毒颗粒直径约100~150nm,衣壳为20面体,有162个空壳粒,直径100nm,有一层含脂质的膜,因此对脂溶剂敏感;DNA约为病毒颗粒重量的7%,浮力密度(CsCl)为1.27~1.29g/cm ³ ;病毒发育从核内开始,进入细胞浆时包上蛋白质膜而成熟;能形成核内包涵体
腺病毒	腺病毒	含有双链DNA,分子量20~25×10 ⁶ ;G+C含量48~57%;20面体,对称,立体裸露粒子,直径70~90nm,有252个子粒,每个子粒直径为7nm,顶角子粒在抗原性上不同于其它子粒,并带一丝状突起物;抗乙醚,浮力密度(RbCl)1.34g/cm ³ ,沉降系数为795S;病毒在核内装配,本属中某些成员能凝集不同动物的血细胞
乳头瘤病毒	人类乳头瘤病毒	含有双链环状DNA,G+C比例49%,分子量约5×10 ⁶ ;病毒粒子直径53nm,衣壳裸露,由72个歪斜排列的子粒组成,沉降系数为280~300S,浮力密度(CsCl)1.34g/cm ³ .在核内装配成熟,有几种病毒与神经氨酸酯敏感受体起血凝反应,抗乙醚,耐酸,耐热

组	病 毒	主 要 特 征
对人类致病的RNA病毒		
肠道病毒	脊髓灰白质炎 1 型 脊髓灰白质炎 2 型 脊髓灰白质炎 3 型 柯萨奇病毒 A 柯萨奇病毒 B 艾柯 (Echo) 病毒 脑心肌炎病毒 (Col. sk; 门戈)	含有20~30%单链RNA, 分子量约 2.1×10^6 , G 24~28: A 25~29: C 22~26: U 23~27; 20面体立体对称的颗粒, 直径20~30nm, 沉降系数150~160S 浮力密度 (CsCl) 1.3~1.35 g/cm ³ ; 天然存在的蛋白质外壳, 沉降系数为80S, 裸露, 耐酸 (pH3), 抗乙醚, 5~60°C 30分钟灭活; 病毒在胞浆内合成, 为肠道的原有栖居者
鼻病毒	人鼻病毒	含有约30%单链RNA, 分子量 $2.4 \sim 2.8 \times 10^6$; G 20~24; A 26~34; C 20~28; U 22~26; 立体裸露颗粒, 可能是20面体对称, 直径20~30nm, pH3, 酸不稳定, 耐乙醚, 氯化镁使有些病毒稳定, 浮力密度 (CsCl) 1.38~1.43g/cm ³ , 沉降系数140~150S, 生长最高温度低, 在胞浆内繁殖, 为呼吸道的原有栖居者
呼肠病毒	呼肠病毒	含有10~20%分为几个节片的双链RNA, 总分子量约 15×10^6 ; G + C 含量42~44% 20面体立体对称衣壳, 通常裸露, 但有伪膜 可能来自宿主, 浮力密度 (CsCl) 1.31~1.38 g/cm ³ , 沉降系数630S, 衣壳直径75~80nm, 有两层衣壳, 抗脂溶剂, 病毒在胞浆内合成和成熟, 并形成包涵体, 有时包涵体中含有结晶非列的病毒颗粒
粘病毒 (正粘病毒组)	流感病毒	含约1%单链RNA, 分子量约 $2 \sim 4 \times 10^6$; G 17~21: A 20~23: C 23~27: U 3~36; 衣壳螺旋对称, 直径9~10nm, 可能分为六个分开的节片; 有膜粒子直径90~120nm, 球形或长形, 具有特征性的表面突出物; 血球凝集于神经氨酸酶敏感的受体; 具有神经氨酸酶; 含脂质和碳水化合物, 对乙醚敏感, 耐热, 不耐酸, 核衣壳在核内形成, 以芽生方式成熟, 对放线菌素D敏感; 常有遗传重组, 容易发生抗原变异