

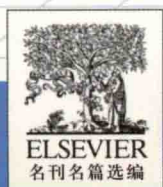


药物发现

本书文章选自 *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, *Drug Discovery Today: Disease Models*,
Drug Discovery Today: Technologies & *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*

NEW FOCUS in Life Sciences

生命科学新视野 8



科学出版社
www.sciencep.com

本书编选专家:

杜冠华 研究员

《生命科学新视野》

编选专家名单:

(按姓名汉语拼音顺序排序)

杜冠华 研究员

中国医学科学院药物研究所

高福 研究员

中国科学院微生物研究所

李葆明 教授

复旦大学神经生物学研究所

林志彬 教授

北京大学医学部基础医学院

刘斌 研究员

中国科学院北京基因组研究所

刘春明 研究员

中国科学院植物研究所

瞿礼嘉 教授

北京大学生命科学学院

王克夷 研究员

中国科学院上海生物化学与

细胞生物学研究所

席真 教授

南开大学化学学院

1 中文摘要

疾病机理

13 Mechanisms and inhibition of HIV integration

Christophe Marchand, Allison A. Johnson, Elena Semenova and Yves Pommier

HIV 整合的机制和抑制作用

21 Overcoming HIV-1 resistance to protease inhibitors

Ernesto Freire

克服 HIV-1 对蛋白酶抑制剂的耐药性

27 Mechanisms of bacterial protein toxin entry into the target cell cytosol

John R. Murphy and Robert J. Harrison

细菌毒素进入靶细胞质的机制

33 Is the mycobacterial cell wall a hopeless drug target for latent tuberculosis?

Helena I. Boshoff and Clifton E. Barry III

分支杆菌细胞壁无望成为潜伏性结核病的药物靶点?

42 Tumor necrosis factor- α inhibitors and granulomatous infectious

George S. Deepe, Jr and Robert S. Wallis

肿瘤坏死因子 α 抑制剂和肉芽肿感染

48 Could rheumatoid arthritis have an infectious aetiology?

Andrew R. Mackenzie and Janet Dawson

类风湿关节炎有传染性病因?

53 Mechanisms of inflammatory response syndrome in sepsis

Laszlo M. Hoesel and Peter A. Ward

败血病的炎症反应综合征产生机制

疾病模型

59 Models of cryptococcal meningitis

Robert A. Larsen, Madeline Bauer, Ann M. Thomas and Alejandro Sanchez

隐球菌性脑膜炎模型

66 Models for the study of respiratory syncytial virus infection and disease

James M. Stark

呼吸道合胞体病毒感染病的研究模型

72 Can animal models predict protection provided by meningococcal vaccines?

Michelle Finney, Denise Halliwell and Andrew R. Gorrington

动物模型能够预测流脑菌苗的保护作用?

77 Models of CMV infection

Katherine K. Wynn and Rajiv Khanna

巨细胞病毒感染模型

83 Models of HIV-1 disease: A review of current status

Cheryl A. Stoddart and Richard A. Reyes

HIV-1 疾病模型的现状综述



科爱传播
KE'AI COMMUNICATIONS

图字: 01-2007-3634 号

Original articles republished with translated sections

Copyright © Elsevier Ltd.

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

Elsevier 版权所有

未经允许, 本书所有内容不得以任何形式(包括复印、唱片及其他任何信息存储形式及检索系统), 通过任何手段进行传播、复制。

AUTHORIZED EDITION FOR SALE
IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

药物发现 = Drug Discovery: 英文 /
(美) 马钱德 (Marchand, C.) 等编著. —
北京: 科学出版社, 2007
(生命科学新视野; 8)
ISBN 978-7-03-019498-5

I. 药... II. 马... III. 药理学—英文
IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007)
第 116632 号

责任编辑: 田慎鹏 贾明月
责任印制: 钱玉芬
地 址: 北京市东城区
东黄城根北街 16 号 1-515
邮政编码: 100717
电子邮箱: keai@mail.sciencep.com
网 址: http://www.kbooks.cn

科学出版社 出版
双青印刷厂印刷
北新华文设计制作
定 价: 50.00 元

90 Modeling pathogen and host: *in vitro*, *in vivo* and *in silico* models of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection

P. Ling Lin, Denise Kirschner and JoAnne L. Flynn

模型病理和宿主: 潜伏结核分枝杆菌感染的体外、体内和虚拟模型

96 Advances in viral respiratory infections: new experimental models

Lida Mohtasham, Alexander Auais and Giovanni Piedimonte

病毒呼吸道感染进展: 新的实验模型

103 Models of HIV infection utilizing transgenic and reconstituted immunodeficient mice

Seth H. Pincus

利用转基因和重建免疫缺陷小鼠制备 HIV 感染模型

111 Experimental disease models of influenza virus infections: recent developments

Robert W. Sidwell and Donald F. Smee

流感病毒感染实验疾病模型的最新进展

118 Models for bacterial infectious diseases: *Helicobacter pylori*

Paolo Ruggiero, Ali Allouche, Rino Rappuoli and Giuseppe Del Giudice

幽门螺旋杆菌感染性疾病模型

技术

124 Techniques used for the discovery of therapeutic compounds: the case of SARS

Shuai Chen, Lili Chen, Kaixian Chen, Xu Shen and Hualiang Jiang

治疗性化合物的发现技术: SARS 案例

131 Prediction of blood-brain barrier permeation in drug discovery from *in vivo*, *in vitro* and *in silico* models

N. Joan Abbott

药物发现过程中药物透过血脑屏障的体内体外和计算机预测方法

治疗策略

141 Meningococcal diseases: From genomes to vaccines

Laura Serino, Stefania Bambini, Maurizio Comanducci, Mariagrazia Pizza and Rino Rappuoli

脑膜炎球菌病: 从基因组到疫苗

149 Overcoming the problem of chronic hepatitis B

James Fung, Ching-Lung Lai and Man-Fung Yuen

攻克慢性乙型肝炎的难题

155 Progress in antifungal therapy: Echinocandins versus azoles

Michael D. Nailor and Jack D. Sobel

抗真菌治疗的进展: 棘球白素与唑类比较

Source journals:

Drug Discovery Today: Disease Mechanisms ISSN 1740-6765

(Editors-in-Chief: Toren Finkel and Charles Lowenstein)

Drug Discovery Today: Disease Models ISSN 1740-6757

(Editors-in-Chief: Andrew McCulloch and Jan Tornell)

Drug Discovery Today: Technologies ISSN 1740-6749

(Editors-in-Chief: Kelvin Lam and Henk Timmerman)

Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies ISSN 1740-6773

(Editors-in-Chief: Raymond Baker and Eliot Ohlstein)

本书编选专家:

杜冠华 研究员

《生命科学新视野》

编选专家名单:

(按姓名汉语拼音顺序排序)

杜冠华 研究员

中国医学科学院药物研究所

高福 研究员

中国科学院微生物研究所

李葆明 教授

复旦大学神经生物学研究所

林志彬 教授

北京大学医学部基础医学院

刘斌 研究员

中国科学院北京基因组研究所

刘春明 研究员

中国科学院植物研究所

瞿礼嘉 教授

北京大学生命科学学院

王克夷 研究员

中国科学院上海生物化学与

细胞生物学研究所

席真 教授

南开大学化学学院

1 中文摘要

疾病机理

13 Mechanisms and inhibition of HIV integration

Christophe Marchand, Allison A. Johnson, Elena Semenova and Yves Pommier

HIV 整合的机制和抑制作用

21 Overcoming HIV-1 resistance to protease inhibitors

Ernesto Freire

克服 HIV-1 对蛋白酶抑制剂的耐药性

27 Mechanisms of bacterial protein toxin entry into the target cell cytosol

John R. Murphy and Robert J. Harrison

细菌毒素进入靶细胞质的机制

33 Is the mycobacterial cell wall a hopeless drug target for latent tuberculosis?

Helena I. Boshoff and Clifton E. Barry III

分支杆菌细胞壁无望成为潜伏性结核病的药物靶点?

42 Tumor necrosis factor- α inhibitors and granulomatous infectious

George S. Deepe, Jr and Robert S. Wallis

肿瘤坏死因子 α 抑制剂和肉芽肿感染

48 Could rheumatoid arthritis have an infectious aetiology?

Andrew R. Mackenzie and Janet Dawson

类风湿关节炎有传染性病因?

53 Mechanisms of inflammatory response syndrome in sepsis

Laszlo M. Hoesel and Peter A. Ward

败血病的炎症反应综合征产生机制

疾病模型

59 Models of cryptococcal meningitis

Robert A. Larsen, Madeline Bauer, Ann M. Thomas and Alejandro Sanchez

隐球菌性脑膜炎模型

66 Models for the study of respiratory syncytial virus infection and disease

James M. Stark

呼吸道合胞体病毒感染病的研究模型

72 Can animal models predict protection provided by meningococcal vaccines?

Michelle Finney, Denise Halliwell and Andrew R. Gorrington

动物模型能够预测流脑疫苗的保护作用?

77 Models of CMV infection

Katherine K. Wynn and Rajiv Khanna

巨细胞病毒感染模型

83 Models of HIV-1 disease: A review of current status

Cheryl A. Stoddart and Richard A. Reyes

HIV-1 疾病模型的现状综述



科爱传播
KE'AI COMMUNICATIONS

图字: 01-2007-3634 号

Original articles republished with translated sections

Copyright © Elsevier Ltd.

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

Elsevier 版权所有

未经允许, 本书所有内容不得以任何形式(包括复印、唱片及其他任何信息存储形式及检索系统), 通过任何手段进行传播、复制。

AUTHORIZED EDITION FOR SALE
IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

药物发现 = Drug Discovery: 英文 /
(美) 马钱德 (Marchand, C.) 等编著. —
北京: 科学出版社, 2007
(生命科学新视野; 8)
ISBN 978-7-03-019498-5

I. 药... II. 马... III. 药理学—英文
IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007)
第 116632 号

责任编辑: 田慎鹏 贾明月
责任印制: 钱玉芬
地 址: 北京市东城区
东黄城根北街 16 号 1-515
邮政编码: 100717
电子邮箱: keai@mail.sciencep.com
网 址: http://www.kbooks.cn

科学出版社出版
双青印刷厂印刷
北新华文设计制作
定 价: 50.00 元

90 Modeling pathogen and host: *in vitro*, *in vivo* and *in silico* models of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection

P. Ling Lin, Denise Kirschner and JoAnne L. Flynn

模型病理和宿主: 潜伏结核分枝杆菌感染的体外、体内和虚拟模型

96 Advances in viral respiratory infections: new experimental models

Lida Mohtasham, Alexander Auais and Giovanni Piedimonte

病毒呼吸道感染进展: 新的实验模型

103 Models of HIV infection utilizing transgenic and reconstituted immunodeficient mice

Seth H. Pincus

利用转基因和重建免疫缺陷小鼠制备 HIV 感染模型

111 Experimental disease models of influenza virus infections: recent developments

Robert W. Sidwell and Donald F. Smee

流感病毒感染实验疾病模型的最新进展

118 Models for bacterial infectious diseases: *Helicobacter pylori*

Paolo Ruggiero, Ali Allouche, Rino Rappuoli and Giuseppe Del Giudice

幽门螺旋杆菌感染性疾病模型

技术

124 Techniques used for the discovery of therapeutic compounds: the case of SARS

Shuai Chen, Lili Chen, Kaixian Chen, Xu Shen and Hualiang Jiang

治疗性化合物的发现技术: SARS 案例

131 Prediction of blood-brain barrier permeation in drug discovery from *in vivo*, *in vitro* and *in silico* models

N. Joan Abbott

药物发现过程中药物透过血脑屏障的体内体外和计算机预测方法

治疗策略

141 Meningococcal diseases: From genomes to vaccines

Laura Serino, Stefania Bambini, Maurizio Comanducci, Mariagrazia Pizza and Rino Rappuoli

脑膜炎球菌病: 从基因组到疫苗

149 Overcoming the problem of chronic hepatitis B

James Fung, Ching-Lung Lai and Man-Fung Yuen

攻克慢性乙型肝炎的难题

155 Progress in antifungal therapy: Echinocandins versus azoles

Michael D. Naylor and Jack D. Sobel

抗真菌治疗的进展: 棘球白素与唑类比较

Source journals:

Drug Discovery Today: Disease Mechanisms ISSN 1740-6765

(Editors-in-Chief: Toren Finkel and Charles Lowenstein)

Drug Discovery Today: Disease Models ISSN 1740-6757

(Editors-in-Chief: Andrew McCulloch and Jan Tornell)

Drug Discovery Today: Technologies ISSN 1740-6749

(Editors-in-Chief: Kelvin Lam and Henk Timmerman)

Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies ISSN 1740-6773

(Editors-in-Chief: Raymond Baker and Eliot Ohlstein)

疾病机理

13 Mechanisms and inhibition of HIV integration

Drug Discovery Today: Disease Mechanisms, Volume 3, Issue 2, Summer 2006, Pages 253-260

Christophe Marchand, Allison A. Johnson, Elena Semenova and Yves Pommier

HIV 整合的机制和抑制作用

HIV 整合酶 (IN) 是病毒复制过程中必需的酶, 是抗病毒治疗的理想靶点。这种整合酶的抑制物可能成为目前治疗艾滋病的辅助治疗药物。本文着重于 HIV 的整合机制, 对在整合前复合体形成和整合过程中病毒和细胞内的辅助因子的作用进行了综述, 同时也介绍了 HIV 整合的生物化学机制、整合酶的结构以及抑制整合的各种途径。

结论

避免病毒发生耐药性, 为病人提供可负担的、耐受性良好的艾滋病治疗方案需要全新的 HIV 抑制剂。IN 抑制剂的开发具有明确的现实意义: IN 对于病毒复制是必需的, 并且在宿主细胞中没有对应的组分。虽然整合的机制还没有完全清楚, 例如整合前复合体内部的相互作用以及整合过程中的各个环节是如何有机的协调在一起的, 然而整合酶抑制剂发展十分迅速。二酮酸类抑制剂已经进入临床试验阶段, 除此之外, 一些其它类型的抑制剂也具有良好发展前景。IN 与细胞内的辅助因子相互作用机制方面取得的研究进展为研究新的抑制 HIV 整合和复制的药物提供了机遇。获取 IN-DNA 复合体以及 IN 与其辅助因子结合物的原子 (晶体和 NMR) 结构仍是研究中的主要难点。

(徐蓓 译, 杜冠华校)

21 Overcoming HIV-1 resistance to protease inhibitors

Drug Discovery Today: Disease Mechanisms, Volume 3, Issue 2, Summer 2006, Pages 281-286

Ernesto Freire

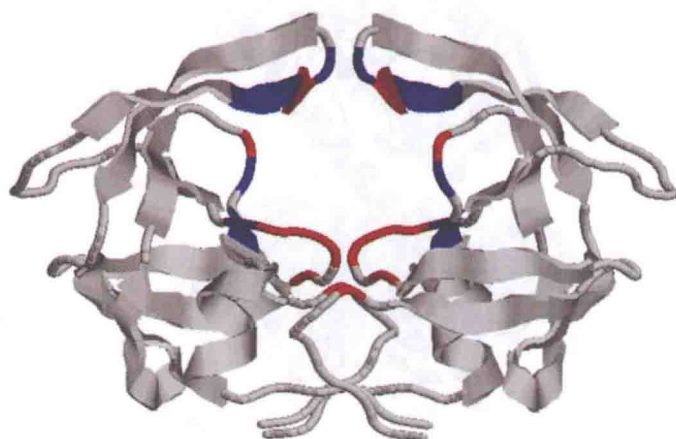
克服 HIV-1 对蛋白酶抑制剂的耐药性

蛋白酶抑制剂是治疗 I 型 HIV 病毒感染的化疗方案中的主要药物。这类药物作用显著, 然而不断出现的病毒变异却降低了它们的疗效, 因此, 临床上始终需要更新、更有效的抑制剂。理想的抑制剂应该是能够在中和野生型病毒的同时中和已产生耐药的变异型病毒, 并且具有高效性, 对人自身的靶点有高选择性, 从而将副作用降至最低。自 1995 年以来蛋白酶抑制剂的研究进展揭示了极高亲和力产生的基础以及抑制因子能够逃脱变异带来的不良效应的各种机制。

概要和结论

要达到更好的临床疗效和耐药性方面的良好性质, 蛋白酶抑制剂必须与野生型病毒有极高的亲和力, 而且病毒变异后它的作用仅有微弱的变化。现在我们已经知道对所有可能参与结合的力量都进行控制才能达到极高的亲和力, 这包括对溶剂中排斥药物的力量 and 将药物趋向至作用靶点的力量进行双向优化。蛋白酶抑制剂的这些特性可以通过用等温滴定量热仪测量候选药物的热力学特征来测定。焓和熵的变化反映了决定结合亲和力大小的力量的性质。焓能和熵能相结合在一起, 才能产生极高的亲和力。这些特性在先导物的优化阶段就可以进行评价和改良。良好的抗耐药性特征要求抑制剂能够适应突变产生的变化。适应病毒的几何变构需要药物分子结构具有柔性, 这与标准的通过构象限制来设计抑制剂的原则大相径庭。构象限制的抑制剂不能适应结合位点的几何变化, 由于范德华力和氢键作用的减弱, 结合亲和力也显著下降。在相同的情况下, 构象限制的分子较其对应的柔性分子的亲和力要更高, 这是由于构象限制的分子在结合的过程中失去的自由度较少。因此, 柔性抑制剂应以高的结合焓来补偿熵能的衰减。对于抗病毒药物或其它抗感染药物的设计, 在靶分子的保守区应有焓作用与之对应, 而可变区则对应顺应性强的结构单位。一些低亲和力的抑制剂能够逃避突变带来的效应似乎是因为焓和焓丢失量少, 而高亲和力的抑制剂却不同。对焓能进行了优化的极高亲和力抑制剂在耐药突变发生后主要会丢失焓作用。相反, 优化熵后, 抑制剂在耐药突变后主要丢失熵作用。不管怎样, 对突变敏感性低的抑制剂应增加焓能以补偿丢失的焓能, 反之亦然, 增加焓能补偿减少的熵能。焓能/熵能的补偿似是将亲和力的损失降到最低的关键。由于焓能或熵能的来源是已知的, 所以药物设计人员应在早期就应用它们进行先导物的优化。

(徐蓓 译, 杜冠华校)



27 Mechanisms of bacterial protein toxin entry into the target cell cytosol

Drug Discovery Today: Disease Mechanisms, Volume 3, Issue 2, Summer 2006, Pages 267-272

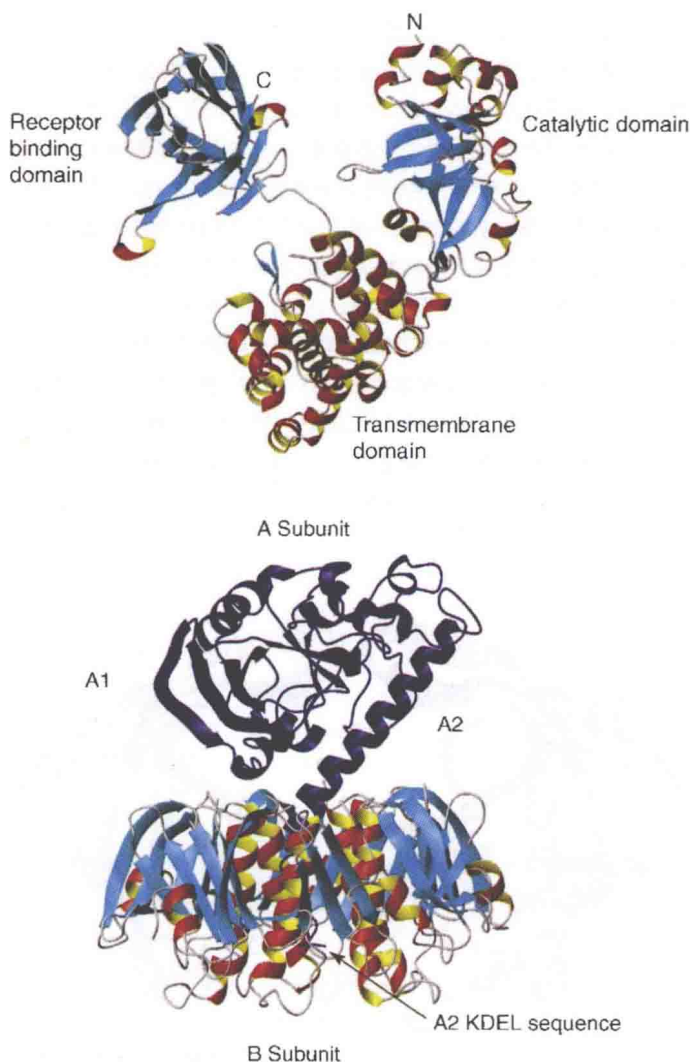
John R. Murphy and Robert J. Harrison

细菌毒素进入靶细胞质的机制

生物武器对人类的威胁引出了新的研究热点：细菌毒素及其进入细胞的机制。近年关于毒素进入细胞的研究有助于我们理解正常细胞如何通过囊泡转运蛋白以及囊泡如何透膜。这些进展引导人们确定了几个关于胞浆抵抗毒素的潜在新靶点，也有助于理解那些介导细菌毒素进入宿主的蛋白。

结论

我们前面讨论了两种含卟啉的细菌毒素蛋白——DT（白喉毒素）和CT（霍乱毒素）的研究进展，它们的C（催化）结构域是通过不同的亚细胞结构到达胞浆的（图3）。在最近几年才清楚，只有在活化的专门靶细胞因子的参与下，C结构域才能快速高效地移动。感兴趣的读者可以参读几篇优秀的综述，作者分别是Osborne、Sandvig、Tsai。他们的文章对毒蛋白的逆转运机制讨论的非常详细。有趣的是，介导C结构域入胞的宿主蛋白影响两



种神经孔转运效率（例如白喉毒素的T（结合）结构域或Sec61复合物），阻止新转位的C结构域重摄入胞或通过小孔逃离，并且使活化的C结构域在胞浆重新折叠。现在还不清楚并列小孔及非孔结构（CTF，细胞异位因子）的功能，也不清楚相关蛋白在这个过程中的作用。例如CT，位于腔内Sec61结构的受体还没有鉴定清楚，直到最近才有人开始研究细胞质中新折叠的A1肽如何运输到质膜，和腺苷酸环化酶复合靶点相互作用。也难于想象，刚刚离开EEV、结合到 β -COP或CTF复合物某一部分的再折叠活性DT的C结构域是如何立即获得进入EF-2库中的能力的。

（宫丽丽译，杜冠华校）

33 Is the mycobacterial cell wall a hopeless drug target for latent tuberculosis?

Drug Discovery Today: Disease Mechanisms, Volume 3, Issue 2, Summer 2006, Pages 237-245

Helena I. Boshoff and Clifton E. Barry III

分支杆菌细胞壁无望成为潜伏性结核病的药物靶点？

当前，将结核分枝杆菌细胞壁作为药物靶点，仍有着正反两方面评价。这是因为一线药物（如异烟肼）定向瞄准的是处于变化的中心细胞壁，但细胞在非复制期却不能合成新细胞壁。本文考虑到从不同种属细菌得到的证据，即细胞壁结构不是静止不动的，而是一个变化运动的复合体，这一结构有利于生物体生长，适应其居住的周边环境。因此，在非复制间歇期，细胞有可能受到已改造的特殊细胞壁结构的保护，以此结构作为新的化疗靶点将大有价值。然而，我们对这些结构适应性的相关细节及生理重要性却知之甚少；因此，大多数易损细胞壁药物靶向的一致性仍令人费解。

引言

半个世纪以来，人们一直希望战胜结核病，然而直到今天它仍然是致命性疾病，估计世界上有三分之一的人口处于被感染的危险中。当前的药物治疗方法主要是以处于生长期的活化组织为靶点。因此，对于那些潜伏感染的个体，急需开发出以静止期杆菌为靶点的药物。然而，已报道的多数分枝杆菌特异性药物是以分枝杆菌的细胞壁合成为靶点的。以异烟肼为例，仅定向对准活化的处于生长期的细胞壁进程，即此类药物对静止期组织收效甚微。尽管发现了以上事实，令人不解的是，临床上用于潜伏性疾病的主要预防介入药仍然是异烟肼，而且对于防止此类疾病的发展，异烟肼确有疗效。既然细胞壁合成在非复制期不大可能活跃，那么怎样用其解释显著抑制细胞壁合成可以有效治疗潜伏性疾病呢？当然，一种答案可以是异烟肼作用于杆菌从潜伏期复苏并开始合成新细胞壁的时候。另外，还有一种假说值得考虑，即生物体即使在非复制期也需要加工部分细胞壁。事实上，即使在非复制期，细胞壁结构也有可能是高度活跃的。分枝杆菌抗原作为免疫系统刺激物由结核瘤持续释放，它可能包含部分细胞壁成分，也就必定会保留细胞壁及其嵌入载体的功能。由于发现许多其他细菌的细胞壁在静止期发生翻转和重塑，那么杆菌也很可能在非生长期发生翻转和重塑。

结论

将某类脂质作为靶点是可能的,这类脂质可以维持结核中杆菌活力,但是,我们目前尚缺乏对体内细胞膜结构的认识,此类靶点仍具有难以接受的生物学高风险性。在杀菌剂研究中,人们针对利用细胞壁靶点提出了一些对策,例如有一种对策就是利用脂质修饰,因为在非复制持续期脂质修饰具有免疫原性的优点,可以潜在地促进生物存活。比如,硫脂和结核菌醇酚(dimycocerosate)已被证明可以影响小鼠生长、潜伏或宿主存活。分枝杆菌的环丙烷可以影响小鼠体内巨噬细胞促炎症反应应答和存活率。在持续免疫监控下,抑制免疫调节脂质的合成可能会改变病原体代谢的潜伏程度。然而,考虑到结核的高传染性,这条策略对免疫逃逸个体仍具有高风险性。另一策略是将病原体为适应非复制期所需要的酶作为靶标,以此开发的药物可以与现有的治疗活动期疾病的药物联合使用。使用这些药物,旨在防止结核分枝杆菌进入静止期。以大多数慢性结核病例来看,当确诊其患病时,这一策略似乎不能起到积极作用。最后,如果可以干预生物体在潜伏性疾病的潜伏期保持细胞壁完整性的能力,那么以此开发药品一定会是最好的策略。在潜伏性结核传染病中,异烟肼的预防性疗效可能是未曾预想到的这种前药多靶点作用的结果,其中可能包括维持潜伏期细胞壁结构的一个靶点。细胞壁的变化进程被用于在非复制的潜伏期维持细胞壁的完整性或对抗免疫防御,以此为靶向的药物可以与标准疗法联合使用治疗活跃的结核病例,从而在病人体内对活化复制和静止的杆菌产生双重靶向。我们很难怀疑这种高价值靶点的存在,但是,为了解释其生物化学机制,进一步的验证及鉴定尚需大量的科学投入。

(李晓秀译,杜冠华校)

42 Tumor necrosis factor- α inhibitors and granulomatous infectious

Drug Discovery Today: Disease Mechanisms, Volume 3, Issue 2, Summer 2006, Pages 295-300

George S. Deepe, Jr and Robert S. Wallis

肿瘤坏死因子 α 抑制剂和肉芽肿侵袭

肿瘤坏死因子 α 抑制剂使好几种慢性炎症疾病的治疗得以改善,包括类风湿性关节炎、银屑病、节段性回肠炎。尽管这些生物疗法一般很容易被接受,但它们会引起潜在的更严重的感染,包括肉芽肿细胞内病原体,如结核分枝杆菌和荚膜组织胞浆菌的感染。这些危险增加的基础及阻止和治疗这些感染将是我们综述里主要介绍的。

(贺晓丽译,杜冠华校)

48 Could rheumatoid arthritis have an infectious aetiology?

Drug Discovery Today: Disease Mechanisms, Volume 2, Issue 3, Autumn 2005, Pages 345-349

Andrew R. Mackenzie and Janet Dawson

类风湿关节炎有传染性病因?

目前尚未发现引起类风湿性关节炎的生物体,但是间接证据表明该疾病可能由感染引发。根据历史病案记载,类风湿关节炎

的传播与一种感染性病原体一致,并且已知有数种生物体能诱发同类风湿性关节炎类似的慢性侵蚀性的多发性关节炎。而且逆转录病毒能够诱发类风湿性关节炎的病理过程,代表了类风湿性关节炎的令人难以捉摸的病因中的最可能的候选因素。

讨论

类风湿性关节炎的病因未明,但有由感染引发的人以及动物慢性侵蚀性关节炎的历史病理档案记录,并且感染性病原体尤其是病毒能诱导免疫炎症失调,这强烈表明类风湿性关节炎有感染性的病因。古生物学研究提示类风湿性关节炎最初局限于北美洲和世界其他区域(但这很不确定)的少部分地区。随着遥远地区之间的联系逐渐频繁,类风湿性关节炎最终从上述地方传遍全球。尽管其他类似的关于传播原因的解釋亦有道理(如过敏原的传播),但传染性因素听起来更有说服力。尽管目前的资料不能排除类风湿性关节炎可能是一种慢性的反应性关节炎,但是绝大多数的反应性关节炎易发于髌髁关节,而不是像典型的类风湿性关节炎那样发生在掌指或者掌趾关节而很少累及髌髁关节,因此类风湿性关节炎不太可能是一种慢性的反应性关节炎。鉴于山羊关节炎-脑炎病毒在山羊身上的病理学表现几乎与类风湿性关节炎完全相同;并且在日本患者中人T细胞白血病-淋巴瘤病毒会产生与类风湿性关节炎无法区分的关节病,因此,引起类风湿性关节炎的感染方面的病因可能是迄今为止尚未识别的逆转录病毒。然而,为解释类风湿性关节炎在18世纪末期流行性明显增加和在现代仍未鉴定出一项致病因素,有人猜测有一种原始的外源性逆转录病毒(这种病毒随后消失了)以一种与MRL/lpr小鼠的Fas基因中ETn转座子的插入方式类似但不完全相同的方式插入人类的基因组,诱导了一个可逆转录转座的元件的转座作用。

(裴利霞译,杜冠华校)

53 Mechanisms of inflammatory response syndrome in sepsis

Drug Discovery Today: Disease Mechanisms, Volume 1, Issue 3, December 2004, Pages 345-350

Laszlo M. Hoesel and Peter A. Ward

败血症的炎症反应综合征产生机制

全身性炎症反应综合征(SIRS)和败血症常伴有复杂的、失衡的且常常是致命的免疫和炎症反应的激活。虽然发生机制尚不完全清楚,但多种感染和非感染情况均可导致败血症发生部位的高反应性炎症反应,继之发生免疫麻痹、免疫功能受损和先天性免疫反应缺陷。

概要和结论

天然免疫系统可对多种被称为全身炎症反应综合征(SIRS)的生理防御机制的初始事件产生应答。如果免疫系统的严密调节在SIRS期间发生缺陷,就可能发展为败血症和败血症休克。败血症患者早期常经历以促炎症介质(如IL-1, TNF- α)产生增多为特征的高反应阶段,继之以低免疫反应状态(免疫麻痹)。后一阶段常出现继发性感染、多器官衰竭和死亡。除了重症监护病房(ICU)常采用的标准治疗措施之外,在以生存率为指标的败血症动物模型中也可证实阻断促炎症因子的治疗益处。然而,迄今仅有3

个临床试验证实这些干预措施可降低败血症患者的死亡率。低剂量肾上腺皮质激素（抑制早期的免疫高反应性），抗凝药物阿司匹林（抑制凝血级联反应的激活）和胰岛素（维持生理性血糖水平）。

根据败血症病程中2个阶段的不同特点，在早期应用抗炎药物而晚期应用免疫促进药物可能有利于发挥治疗作用。监测循环中促炎和抗炎介质的水平可能有助于判断败血症的病程，进而帮助医生选择合适的治疗方案。近期研究的分子如高迁移率组 B1 蛋白

(HMGB1)，巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 和凋亡抑制剂可能成为败血症治疗的有益靶点，但尚需进一步研究。

总之，我们对于败血症及其基础机制的了解日益深入，但尚未为败血症休克患者带来有效的治疗策略。新的有希望的治疗靶点正在进一步研究中，可能推进更为有效的败血症和败血症休克治疗手段的开发。

(谭初兵译，杜冠华校)

疾病模型

59 Models of cryptococcal meningitis

Drug Discovery Today: Disease Models, Volume 3, Issue 1, Spring 2006, Pages 55-61

Robert A. Larsen, Madeline Bauer, Ann M. Thomas and Alejandro Sanchez

隐球菌性脑膜炎模型

隐球菌性脑膜炎鼠类动物模型的建立为抗真菌药物的评价提供了一种强有力的工具，尤其是在抗真菌药物的体外敏感性实验还不能提供令人信服的对临床反应跟踪记录的情况下。更进一步说，恰当的实验设计和严谨的动物实验能够在合并已知的与治疗反应相关的临床特征的同时，更容易地阐明联合应用抗真菌药物的效果（阳性或者阴性）。

结论

利用了新的统计学设计和分析方法的动物模型为抗真菌药物联合应用的评估提供了一种强有力的，一致的和可靠的途径。在评价药物联合应用的疗效时，我们必须借助于这些更加复杂的统计工具以获取关于药物相互作用的认识，即相对于仅应用一种药物效应是增加还是减弱了。利用95%和99%可信区间以及绘制等高线图可以得到一个直观曲线，它清晰地概括了其剂量-反应关系。对于那些在随后检测中可能具有重要价值的组合的鉴别也因此而变得更为容易。更重要的是我们要认识到目的不是治愈患有隐球菌性真菌脑膜炎的小鼠，也不可能把小鼠用的剂量直接照搬到人身上应用。因此，我们有必要知道哪一种药物组合很有发展前景以及其发挥最大活性的剂量范围。

通过在试管、动物模型或者人体中采用定量微生物终点实验，我们得以阐释体外实验、体内实验以及临床试验研究结果之间的一致性。结合了定量微生物终点法和长期临床效果的人体临床试验将会进一步加强我们对隐球菌性脑膜炎的认识，弄清楚动物模型跟体外药物敏感性试验的相关性。

(王守宝译，杜冠华校)

66 Models for the study of respiratory syncytial virus infection and disease

Drug Discovery Today: Disease Models, Volume 3, Issue 1, Spring 2006, Pages 63-68

James M. Stark

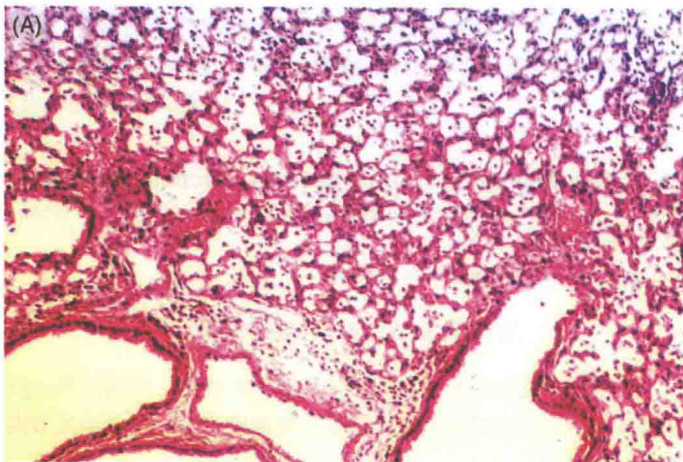
呼吸道合胞体病毒感染病的研究模型

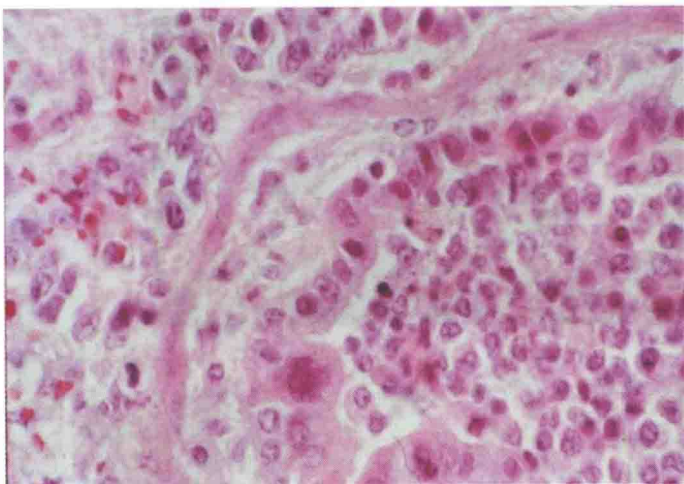
尽管呼吸道合胞体病毒感染 (RSV) 与其继发性肺损伤的发病机制尚未明了，但新近研究的进展使我们对病毒与宿主免疫应答在呼吸系统疾病的发生发展与损伤中的作用有了进一步的认识。RSV感染的动物模型与细胞培养技术均在这些进展中发挥了核心作用，并将使有效的RSV预防（疫苗与被动免疫预防）与治疗RSV感染的抗病毒药物得到进一步的发展。

结论

人们通过人类研究和体内、体外模型对RSV与RSV继发的肺疾病做了大量的研究。早期福尔马林灭活RSV疫苗的失败更大大提高了人们对于RSV与RSV介导疾病生物学特性认识的迫切性。尽管受到个体模型的限制，来自体内外模型及人类研究数据的应用还是明显提高了人们对于RSV介导肺疾病的认识。这种临床观察-模型系统-临床观察不断反复的过程还将继续对我们理解RSV在人类中的生物学活性、回答关于治疗或预防RSV感染的基本问题产生重要的作用。

(穆鑫译，杜冠华校)





72 Can animal models predict protection provided by meningococcal vaccines?

Drug Discovery Today: Disease Models, Volume 3, Issue 1, Spring 2006, Pages 77-81

Michelle Finney, Denise Halliwell and Andrew R. Gorringer

动物模型能够预测流脑菌苗的保护作用?

动物感染模型对流脑菌苗的开发和评价是有价值的,因为它可以评价病菌与整个免疫系统的相互作用。还没有完全理想的动物疾病模型来模仿人类疾病的进程,最常用的两个模型是成年小鼠或幼年大鼠的腹膜内感染模型。最近使用表达人 CD46 转基因小鼠的研究为改良模型更好地预测疫苗效能带来了希望。

结论

与天然脑膜炎球菌感染和患病相关的疾病模型的开发呈现出巨大的挑战,但是它在评价候选疫苗的保护作用上是有价值的。脑膜炎球菌疾病的动物模型为发病学的研究和疫苗的开发提供了有价值的信息。但是,所有可用的模型都存在缺点,可以明确的是,更深入地认识动物和人体的脑膜炎球菌感染性疾病仍然是必须的,尤其是基于蛋白质的血清群 B 疫苗相关的保护作用。

(贺晓丽译,杜冠华校)

77 Models of CMV infection

Drug Discovery Today: Disease Models, Volume 3, Issue 1, Spring 2006, Pages 91-96

Katherine K. Wynn and Rajiv Khanna

巨细胞病毒感染模型

疱疹病毒的特征之一就是长期存在于免疫系统细胞之中。巨细胞病毒就是典型的例子,它与哺乳动物共同进化了数百万年,因此在病毒持续感染和免疫控制之间已经达到平衡。我们概述了巨细胞病毒在不同的物种中的生物学和感染特征,及理解宿主-病毒关系可以如何被利用来解释发病机制以发展新的预防巨细胞病毒相关疾病的治疗策略

结论

人巨细胞病毒感染机理和免疫应答的研究依赖于相关模型的

应用。使用体外模型的初始研究为全面的体内研究打下了基础。不过,在对人巨细胞病毒疫苗在非人类模型中进行充分评估之前,完善当前的实验模型是非常有必要的。因此,模拟人类免疫系统的模型至关重要,并会为将来的疫苗发展提供良好的基础。

(宫丽丽译,杜冠华校)

83 Models of HIV-1 disease: A review of current status

Drug Discovery Today: Disease Models, Volume 3, Issue 1, Spring 2006, Pages 113-119

Cheryl A. Stoddart and Richard A. Reyes

HIV-1 疾病模型现状综述

当前,针对 HIV-1 感染和 AIDS 的治疗,急需更为有效的药物,针对那些会对当前已批准生产的抗逆转录病毒药物产生耐药性的病毒,尤其需要具有对抗其活性的新化合物。在抗逆转录病毒的治疗中,有 50% 以上的病人产生耐药,耐药已成为治疗失败的主要原因。HIV-1 对人类细胞具有高度的特异性,这为设计疾病模型造成了巨大的挑战。为了克服这一难题,已建立了一些模型对发病机制和新型治疗方法的有效评价进行深入研究。

引言

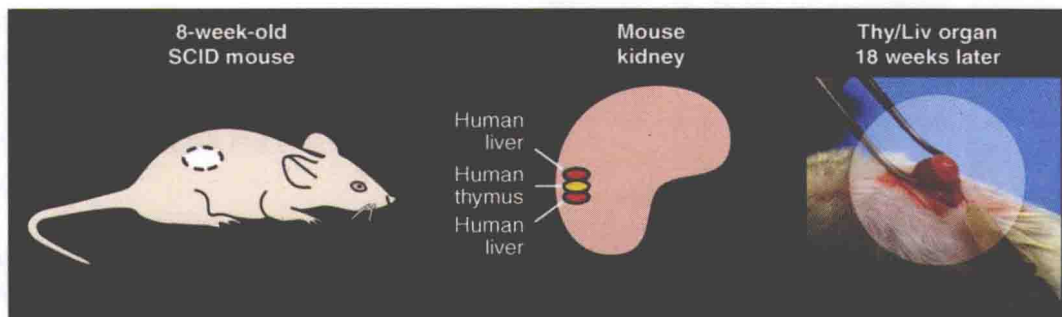
艾滋病是我们这个时代的全球灾难性传染病,当前有四千万人与 HIV-1 传染病相伴,2005 年有有五百万人新感染,三百万人死于艾滋病。病毒传播通常紧随对细胞结合病毒的暴露,其典型的传播形式如下: 1. 输入受污染的血液或者经针头注射感染。2. 性交。3. 母婴传播,婴儿受母体血液或母乳感染。HIV-1 的最初感染会引起自身限制性发热病,事实上这种病是毫无体征的。然而,外周 CD4⁺T 细胞严重的渐进性缺失和免疫缺陷会导致体重下降且难于逆转。机会性感染(肺囊虫性肺炎和分支杆菌结核病),痴呆或各种癌症的发展是艾滋病进入晚期的信号。如果不采取治疗,五到十年间, HIV-1 感染会毫无例外的致人于死地。在接受终生必要性治疗的个体中,通常的结果是药物引起毒副作用,脂质异常,病毒出现耐药性。然而,对于大部分感染 HIV-1 患者,接受了联合交替治疗及长期坚持药疗方法后, HIV-1 感染已不再是死亡判决。这篇综述除了描述各类试验模型,还阐述了基于人类临床试验中获得的 HIV-1 致病机制和治疗 HIV-1 的药物开发

结论

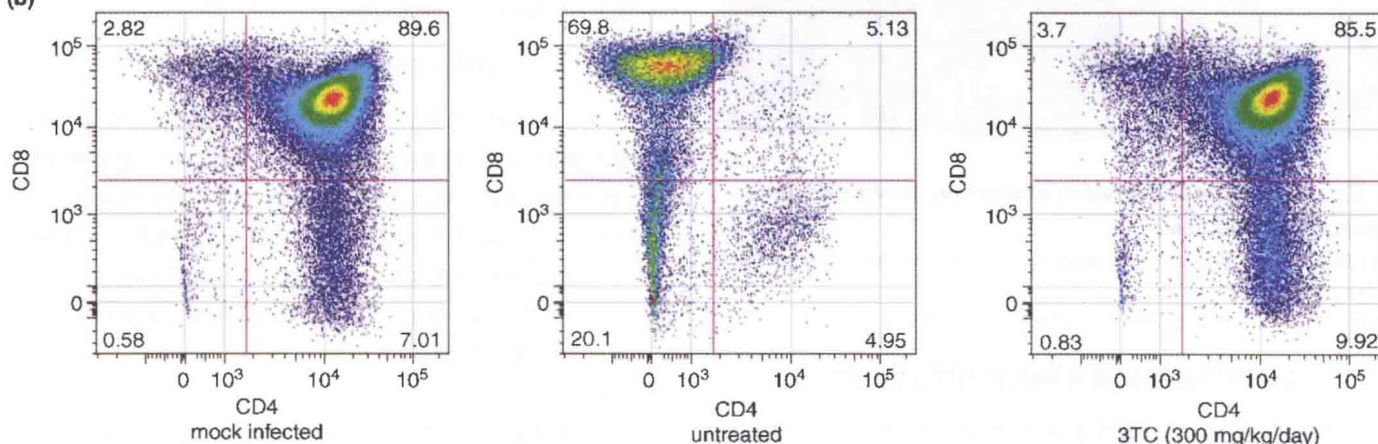
由于艾滋病毒具有高度的种属特异性,所以建立能够模拟 HIV-1 致病机制的预测性模型具有极大的挑战性。通过利用体外细胞和组织培养,可以研究细胞的趋化性、共同受体的使用、宿主遗传耐药性及 HIV-1 感染的直接或间接机制。然而,由于缺少控制或促进疾病进程的相互作用的免疫系统,限制了体外模型的效用。尽管动物模型对模拟病毒的致病机制提供了更多的复杂性,但是 HIV-1 是仅针对于人类的病原体,所以从非人类灵长类模型的 SIV 或 SHIV,或猫模型上的 FIV 获得的结果并不能确切地反映 HIV-1 与其人类宿主间的相互作用。

HIV-1 感染的人化小鼠模型具有的显著优点是使用了完整的人类病毒。这点对于评价仅以 HIV-1 基因为靶标而不会抑制其他病

(a)



(b)



毒复制的抗病毒药物具有特殊的重要性。繁殖和使用大量小鼠的能力使人们可以快速筛选抗病毒效用及安全性，获得具有统计学意义的结果。然而，免疫缺陷小鼠模型的主要缺点是无法产生病毒特异性免疫应答，亦不能产生疫苗功效。另外，人类组织或细胞的异种移植限制了病毒复制，从而阻碍了对系统感染的研究。人们试图制造可表达出必需的 HIV-1 受体和宿主细胞因子的免疫全能转基因小鼠，不幸的是并没有得到对 HIV-1 易感的动物。转入 HIV-1 原病毒或各种 HIV-1 基因的转基因小鼠模拟了特异的 HIV-1 样病症，但这些鼠并未表现出 HIV-1 的大量复制及 CD4⁺T 细胞明显减少。转入人类 CD4 和 CCR5 的转基因大鼠的分离的脾细胞出现了完整的 HIV-1 原病毒，但这种情况仅出现在静脉注射了比现实数量多得多的 HIV-1 后，同时受感染的大鼠没有显现出持续的病毒血症和免疫缺陷。

受 SIV 或 SHIV 感染的非人类灵长类模型与人类疾病、相互作用的免疫系统和免疫缺陷的发展有着极大的相似性，这使其成为了一种完美的模型。儿童和成人均有其相应的模型，也有针对粘膜(阴道和直肠)传播和疫苗功效的模型。非人类灵长类的生理机能和免疫系统已得到了良好的阐释，可以获得大量反应物(抗体，病毒分离物和分子克隆)的基质。与大多数小鼠模型相反，对使用和供应猕猴的限制影响了动物来源，从而无法得到较好的统计学上的数据源。

诚然，进一步全面研究 HIV-1 和 AIDS 的致病机制是很有必要的，改良 HIV-1 传染的实验模型是解决这一问题的关键，对预防性清除微生物试剂、有效的疫苗以及有效且安全的抗病毒药物的开发而言尤其如此。值得注意的是：我们对于 HIV-1 疾病及其治疗的很多知识都来自假说驱动的人类临床试验，其广度和试验数

量在人类研究传染病史上都是空前的。正如 McCune 解释的，人类疾病最好的模型也许是患病的人类，为了达到更接近人类的标准，需要我们设计出更实用的动物模型。

(李晓秀译，杜冠华校)

90 Modeling pathogen and host: *in vitro*, *in vivo* and *in silico* models of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection

Drug Discovery Today: Disease Models, Volume 2, Issue 2, Summer 2005, Pages 149-154

P. Ling Lin, Denise Kirschner and JoAnne L. Flynn

模型病理和宿主：

潜伏结核分枝杆菌感染的体外、体内和虚拟模型

肺结核仍然是一个十分重要的全球健康问题。但对于结核杆菌潜伏感染和病菌再激活的关键因素以及宿主免疫反应的机制了解还非常少。韦恩模型(Wayne model)是一个用于研究潜伏感染的体外模型。在这个模型中，结核分枝杆菌受到低氧处理以形成非增殖代谢状态(nonreplicating persistent state of metabolism)。应用这个模型，已经发现了一些影响新阐明的代谢途径和药物敏感性的基因组、蛋白质组因素。小鼠仍然是最常用的研究潜伏感染的体内模型。科内尔模型(Cornell model)也已开始使用，它能反映由抗生素治疗而改变的慢性感染和低、中剂量的慢性感染模型。在使用该模型的研究中，发现了 TNF、IFN、活性氮中间体、IL-10、CD4 和 CD8 在潜伏期中的作用。然而，啮齿动物模型的免疫反应很可能反映慢性感染而非潜伏感染。非人类灵长类动物模型才是唯一有真正的潜伏感染发生的模型。然而，由

于该类模型可用性有限、成本高并且需要支持,长期使用这类模型是不实际的。通过电脑模拟(即虚拟模型),我们从大量不同的研究数据中推测复杂的生物反应。数学建模可以用来预测宿主与病菌间的反应,之后再通过体内试验来验证。用于潜伏感染的模型没有一个是完美无缺的,因此复合模型的使用已经并且将会继续在结核分支杆菌潜伏和再激活的研究中发挥作用。

结论

当前,人们对潜伏的结核分支杆菌感染的免疫和致病特点知之甚少。本文简单介绍了该领域应用的体内、体外和虚拟模型。通过比较这些模型的优缺点,可以认为各种模型的结合将促进对潜伏感染的认识。目前韦恩模型将是肺结核分支杆菌非增值状态研究的主要模型。越来越多的证据表明,组织缺氧可能代表了肉芽肿某一亚群的微环境。由于实用性的原因,对于野生型和遗传变异菌株的免疫反应研究,主要应用的将仍然是啮齿类动物模型。数学模型可以用于感染的动力学过程的研究,并且可能会成为一种更常用的辅助工具。从非人灵长类模型(nonhuman primate, NHP)研究所需的费用和资源情况可以看出, NHP 可能仅适合那些无法用其它动物模型和人类流行病资料进行研究的特殊领域。NHP 模型仍然是一个不成熟的模型,它潜在的优缺点至今还不完全明确。尽管现在还没有非常完美的用于潜伏感染研究的模型,但毫无疑问,阐明从潜伏期到发病期的重要影响因子将对肺结核研究有重大贡献。

(田硕译, 杜冠华校)

96 Advances in viral respiratory infections: new experimental models

Drug Discovery Today: Disease Models, Volume 1, Issue 3, 17 December 2004, Pages 303-309

Lida Mohtasham, Alexander Auais and Giovanni Piedimonte

病毒呼吸道感染进展: 新的实验模型

目前,人们已经建立了大量的呼吸道病毒感染实验模型,这对这些高流行性传染病的新方法研究和预防性选择方面贡献巨大。此外,通过这些模型,我们已经在细胞和分子水平上明确了机体感染病毒发病的机理,以及由此而引起的宿主体内炎症反应和免疫系统变化。本文即对该领域具有广阔发展前景的新型实验模型进行了概述。

结论

在全球范围内,病毒性呼吸道感染是一种具有高发性和致死性的疾病。通过对体内和体外实验模型的应用,我们对该病慢性感染临床表现的病理过程更加明确。体外实验技术对体内实验有很大的帮助,其最显著的原因是体外模型应用广泛并且容易建立。体外模型也可以分析细胞的病变并能快速检测结果,多数模型已被详细阐明,具有可重复性。新型体外实验技术,如 DNA 微阵列,可以同时检测大量的种系和菌株。但是,大多数新的实验技术还不能广泛应用于临床,而且只有熟悉该技术的人员才能够处理样品(表 1)。

尽管体外实验应用广泛而且成本低廉,但体内实验仍然是众多病毒性呼吸道感染的研究基础。后者的最大优点在于能产生与临床相近的疾病状态,并能最大程度的接近人体内复杂的炎症通路、细胞间信息交流和抗原-宿主相互作用。然而,正如前文所述,由于

疾病模式存在差异,导致特定的呼吸道病毒在不同体内模型中难于比较,所以必须在选择种系和菌株时谨慎考虑。尽管如此,在急慢性呼吸道病毒感染的病理生理探索、抗病毒抗体及疫苗的研制以及开发治疗学的过程中,体内实验模型仍然是不可或缺的。

生物技术的发展带动了计算机预测技术的进步,该技术可以快速精确获取生物信息学的数据,并已经成功应用在呼吸道病毒蔓延的检测领域。但是,这类模型目前尚未得到充分利用,要想获得科学界的认可并被广泛使用,还需要进一步精炼和优化。综合运用文中所述模型,对于已知和新兴的呼吸道病毒感染的各个复杂的方面——从病理生理学和诊断学,到基因组学和流行病学,再到预防和治疗学,其研究都有可能很快取得显著进步。

表 1 体内模型、体外模型和计算机预测模型比较表

	体外模型	体外模型	计算机预测模型
优点	减少系统复杂性,高灵敏度,检测速度快,低成本。	接近人体复杂系统,有完善的免疫-炎症通路,能监测病毒感染的病理生理变化。	提高抗原检测的分辨率,快速基因分析和快速多样性检测。
缺点	比体内模型存在形态及功能差异;缺少神经-内分泌系统的影响;缺少免疫-炎症体系。	耗时长,高成本,需专业实验设备和专门技术人员,涉及伦理问题,呼吸道病毒有种种系差异。	成本昂贵,需专业实验设备和专门技术人员。
最佳用途	诊断和分类,病毒附着、侵入和信号传导机制,抗病毒治疗方法的设计。	抗原-宿主相互作用机制,慢性感染的后遗症,抗病毒抗体及疫苗的研制。	分析待选的疫苗菌株,应用于分子流行病学,监测靶向区域的病毒遗传多样性。

(刘睿译, 杜冠华校)

103 Models of HIV infection utilizing transgenic and reconstituted immunodeficient mice

Drug Discovery Today: Disease Models, Volume 1, Issue 1, October 2004, Pages 49-56

Seth H. Pincus

利用转基因和重建免疫缺陷小鼠制备 HIV 感染模型

用于检测抗 HIV 治疗和预防效果的动物模型还存在问题。非人类的灵长类动物模型与人类疾病非常相似,但是这些动物非常昂贵而且数量有限,其它的实验动物很难自然感染免疫缺陷病毒。因此,利用转基因动物和具有人源性细胞的免疫缺陷小鼠的再生可以用于开发 HIV 的动物模型。虽然这些模型可以活体检测抗 HIV 的药物,但是它们很难反映 AIDS 潜在的病理机制。

结论

在 HIV 隔离群中, AIDS 流行性的持续增长和抗病毒耐药性的增加促使用于治疗 HIV 感染的新方法和预防感染的疫苗与杀微生物剂的开发。并且,恒河猴和其它非人类的灵长类动物越来越少而珍贵,因此,有可能需要继续使用小动物模型来检测生理相关

系统的因素。目前生理相关模型和用于抗病毒药物筛选模型之间的对立急需解决。解决这个问题一个潜在方法可能是使用干细胞。人们已从成年人类骨髓中建立了多能间充质干细胞系。这些细胞可以在培养基中增殖,大量生长,在液氮中可以储存很长时间。当注射到宿主体内时,它们分化为室区。也许可以利用这些细胞重建重度联合免疫缺陷小鼠的免疫系统,致使它们易于感染HIV。大量的纯系细胞可以避免研究动物数量受限和难于重复Thy/Liv人鼠嵌合模型和PBL模型的问题。

(彭健豪译, 杜冠华校)

111 Experimental disease models of influenza virus infections: recent developments

Drug Discovery Today: Disease Models, Volume 1, Issue 1, October 2004, Pages 57-63

Robert W. Sidwell and Donald F. Smee

流感病毒感染实验疾病模型的最新进展

流行性感冒一直严重地威胁着公共卫生,因此,需要寻找这个疾病的模型来研究预防和治疗的模式。体外的分析方法有:新的比色测定程序,测定修饰的病毒神经氨酸酶,用于定量测定病毒基因RNA负链和极性确定病毒RNA的DNA分支技术。对于小鼠的研究重点是建立病毒诱导的脑病模型、新的疾病指标和免疫抑制。本文综述了最近两年报道的流感病毒感染的体内体外模型的重要性。

结论

流感病毒感染的体外模型包括病毒致细胞病变的定量比色法,测定修饰的病毒神经氨酸酶,用于定量测定病毒基因RNA负链和极性确定病毒RNA的DNA分支技术。1918年的流感病毒株已经应用于体内体外模型的建立,依据研究者的不同需要,每种体外模型都有其各自价值。

本文综述了流感病毒诱导的脑病小鼠模型,用于阐明与流感有关的免疫因子的基因敲除小鼠的使用,血清的 α -1-酸性糖蛋白作为疾病的检测参数的应用,以及环磷酸腺苷诱导的免疫抑制的应用。在香港发现了白鼬易于感染从已恢复病人中获取的H5N1流感病毒,从而增加了白鼬作为流感模型的可能性。一种幼年大鼠系统(rat pup system)与人类的婴儿猝死综合征非常相似,可以用于

将来的研究。比较三种大鼠对流感的易感性发现,Fischer-344和Sprague-Dawley大鼠比Brown Norway大鼠易感染已适应大鼠的病毒,另外还发现在Brown Norway大鼠中,肺泡巨噬细胞、乳酸脱氢酶的活性和总肺蛋白的含量最高,从而进一步确定了这些因子在保护动物免受流感时的作用。

(彭健豪译, 杜冠华校)

118 Models for bacterial infectious diseases: *Helicobacter pylori*

Drug Discovery Today: Disease Models, Volume 1, Issue 1, October 2004, Pages 95-100

Paolo Ruggiero, Ali Allouche, Rino Rappuoli and Giuseppe Del Giudice

幽门螺旋杆菌感染性疾病模型

有50%以上的人受到幽门螺旋杆菌的感染而患慢性胃粘膜炎症以及严重的胃和十二指肠疾病。由于当前的治疗面临病人顺应性差、细菌对抗生素的耐药性不断增强等一系列问题,人们开始研究疫苗。动物模型为发病机理和免疫反应的研究提供了条件,然而在动物体内发现的一些保护性免疫功能在临床试验中并未得到证实,保护性免疫反应的性质也尚未阐明。在研究和鉴定新的毒性因素及保护机理的过程中,体外研究和虚拟模型的使用对我们很有帮助。

结论

自从发现幽门螺旋杆菌引起慢性胃炎、胃溃疡以至胃癌这一重要的事实以来,人们投入了大量的精力来对抗这种病菌。通过体内和体外实验研究,已经找到一些与幽门螺旋杆菌的致病机理相关的抗原。其中一些抗原已经作为候选疫苗已经进行了人体试验。尽管这些抗原在动物实验中获得预期的结果,但在人体的试验中获得的结果并不令人满意。

我们需要进一步进行体内、体外研究以及通过整合的虚拟模型研究,以获得更多关于累幽门螺旋杆菌和保护免疫机制的相关知识,这将有助于我们确定候选疫苗和疫苗研究策略。对于今后疫苗的研究,开发新技术和阐明与免疫反应相关的新保护机制是十分必要的。

(田硕译, 杜冠华校)

技术

124 Techniques used for the discovery of therapeutic compounds: the case of SARS

Drug Discovery Today: Technologies, Volume 3, Issue 3, Autumn 2006, Pages 277-283

Shuai Chen, Lili Chen, Kaixian Chen, Xu Shen and Hualiang Jiang

治疗性化合物的发现技术：SARS 案例

严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV) 是导致 SARS 病的病原, 它曾在 2000 年末至 2003 年 6 月严重威胁到人类健康。迄今为止为了寻找其治疗药物, 人们利用多种技术进行了大量努力。本文中我们就这些方法技术以及它们在抗 SARS 药物研究中的应用作一归纳总结。

结论

自从 SARS 爆发那天起, 人们便在抗 SARS 治疗方面投入了大量努力。在这过去的 3 年中, 我们获得了一些关于严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV) 的宝贵知识, 包括它的种系特征和基因组组成, 还有其病毒生命周期中一些重要蛋白质的结构和功能特点。尽管诸如快速检测、控制感染、隔离、检疫等传统手段能够控制 SARS, 但是目前还没有发现有效的治疗手段和药物。本文列出了一些应用于抗 SARS 药物发现的技术。

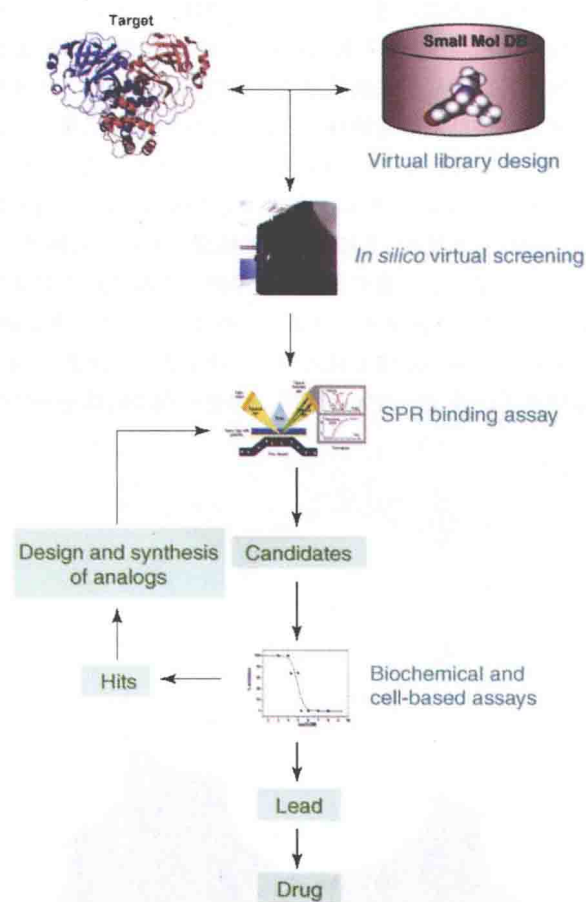
目前看来存在有两种可行的方法用来鉴定抗 SARS 病化合物。一种是利用体外生化检验法基于靶点进行药物发现, 例如筛选能够抑制 SARS-CoV 编码酶 (比如 3CLpro) 的活性或者能与其底物位点结合的抑制剂。大多数抑制剂研究都采取了这种方法。另一种以细胞为基础的测定法, 即首先测定化合物的抗病毒活性, 然后确定此活性化合物可能作用的靶蛋白。基于靶点的药物发现与后一种方法相比更加省时、方便, 因为后者必须在生物安全 3 级实验室进行操作而且筛选通量相对较低。尽管如此, 实验筛选仍然是一个漫长且费力的步骤。与此相比, 基于 SARS-CoV 编码酶 3D 结构的虚拟筛选途径能够在进入实验筛选以前可靠的缩减候选化合物的数量。在通过不同滤过标准的虚拟筛选以后, 可以购买或者合成选定目标用于进一步的酶或者细胞活性抑制测定。同时通过进一步的结构改造和生物学评价, 先导化合物的结构优化和构效关系的定量化可以体现于药物发现策略中。因此虚拟筛选是一个很好的选择, 尤其在抑制剂研究还未进入靶点或者细胞测定实验的开始阶段。

对于体外生化测定法, SPR (surface plasmon resonance, SPR) 技术能够用来确定被测化合物跟靶蛋白之间的结合, 在酶抑制测定实验之前可以应用此方法缩小筛选范围。在接下来的酶抑制性测定中, 荧光共振能量转移 (fluorescence resonance en-

ergy transfer, FRET) 法对于在有效可靠的高通量筛选 (high-throughput screening, HTS) 模式中鉴定有效的抑制剂是很有价值的, 但是它对于生色化合物具有一定局限性。然而 HPLC 法能够弥补这种弱点。所以这两种互补的技术可以结合使用以有效发现 SARS-CoV 抑制剂。与此同时, ELISA, ACE 以及其它技术也能提供关于被测化合物的结合亲和力 and 抑制活性等方面有用的信息。另外, 基于细胞的测定法能在接近生理环境的生物学体系中评价化合物的抗病毒活性和更早的揭示化合物的潜在毒性, 因而提供了一种很有吸引力的关于体外生化测定法的替代选择。

由于现代组合化学和高通量筛选 (high-throughput screening, HTS) 方法的飞速发展, 药物发现已经得以大大加速, 不同互补技术的结合使用可能成为药物发现的最佳策略。大量抗 SARS 抑制剂的成功鉴定已经证明了一个通过联合应用不同技术进行治疗性化合物研发的跨学科合作的成功范例。类似的方法能够被用于其它病毒, 比如高致病性禽流感病毒治疗药物的发现。

(王宁宝译, 杜冠华校)



131 Prediction of blood-brain barrier permeation in drug discovery from *in vivo*, *in vitro* and *in silico* models

Drug Discovery Today: Technologies, Volume 1, Issue 4, December 2004, Pages 407-416

N. Joan Abbott

药物发现过程中药物透过血脑屏障的 体内体外和计算机预测方法

在进行药物设计的过程中，要使所设计的药物定位于或避开脑组织，就需要重点考虑血脑屏障（BBB）的特性。体内模型提供了部分检测药物的血脑屏障通透率最可靠的方法，而细胞水平上的新型体外实验技术则提供了认识作用机制的方法。更宽范围的方法（细胞或非细胞水平；计算机预测模型）可以帮助预测药物的通透率，但是，研究药物进出血脑屏障各种机制还需要多种技术的联合应用。

结论

在设计定位于或者需避开脑组织的药物过程中，需要重点考虑血脑屏障的特性。药物分子的物理性质、转运机制及代谢屏障的特性决定了它能否通过血脑屏障。细胞间紧密连接限制了细胞旁路，而内皮细胞膜脂质及其他组分决定了细胞能否进行被动转运。对于不能经由脂蛋白途径转运的营养物质，由特定转运蛋白和囊泡转运机制介导，而外向转运体能帮助排出潜在的毒性物质，对脑组织清除废物有重要作用。

鉴于血脑屏障的功能极为复杂，体内模型所提供的部分方法在检测药物的血脑屏障通透性方面无疑仍是最为可靠的，在进行扩展和确证性的预测时，也不失为一种优良的实验手段。脑/血浆比率的测定是药厂常规用来反映脑组织代谢的一项指标，无论是用来反映药物在血脑屏障通透性，还是在反映脑组织间液中的游离药物浓度，其数值都不稳定。Kin 和 PS 主要反映了进入血脑屏障的动力学阶段的特征，也有助于产生预见性模拟实验的数据。脑微透析是一种有用的技术，但它很难用于检测高亲脂性的物质，另一方面，在确定组织间液中那些与预想的进入脑组织的简单路径不一致的“异常”化合物浓度方面，这种方法却是十分有效的。基因敲除和基因缺陷小鼠模型使人们在生理条件下检测到了调节血脑屏障通透性的特定转运体的作用，但是其他转运体的代偿性

上调可能会影响实验结果。

目前建立的几种脑内皮组织体外实验模型，可以帮助我们对其机制进行有效认识（尤其是对转运体功能的认识）。这些方法与用来预测胃肠道的吸收功能的 Caco-2 和 MDCK 细胞不同，由于结构之间的漏隙，目前还没有简单的用于预测血脑屏障功能的细胞系检测法。此外，最好的原代培养体系可以给予充足的营养介质，并且可以用于大规模中枢神经系统的形成过程。高覆盖方法（细胞或非细胞水平；计算机预测模型）可以帮助预测药物的通透率，但是，仍需多种技术的联合应用以涵盖药物在进入和流出血脑屏障等若干方面的机理。这其中的很多研究仍然极富挑战性。

综上所述，制药公司要预测新型化合物的血脑屏障通透率，应该考虑建立一系列平行的筛选过程，以期最大程度的结合现有的知识及观点，实现从“活性化合物”（在适当的靶点测定中观察化合物的活性）到“先导化合物”（先导化合物是一种潜在的药物的飞跃。

（刘睿译，杜冠华校）

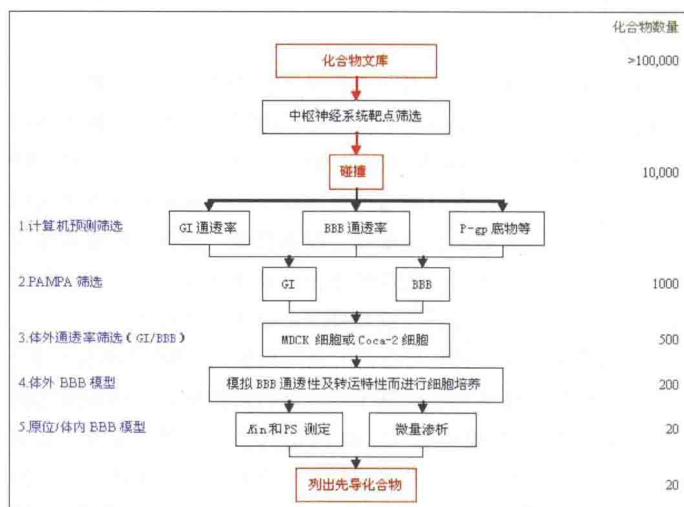


图6 新药血脑屏障通透率的预测方法。流程图说明了在中枢神经系统高通量筛选中获得活性化合物的程序，图示了筛选出最理想的透过血脑屏障的先导化合物过程。

治疗策略

141 Meningococcal diseases: From genomes to vaccines

Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volume 3, Issue 2, Summer 2006, Pages 129-136

Laura Serino, Stefania Bambini, Maurizio Comanducci, Mariagrazia Pizza and Rino Rappuoli

脑膜炎球菌病：从基因组到疫苗

从微生物的完整基因组序列可以获得有价值的信息，这种信息的应用已经改变了疫苗开发的方法途径。这种疫苗开发的新方法被命名为“反向疫苗学”（reverse vaccinology），已首次应用于脑膜炎双球菌的疫苗开发，用于鉴定新的疫苗候选物。另外，应用于疫苗发现的转录组和蛋白质组分析为有效地补充基因组研究提供了机遇，使人们对于病原体生物学及其与宿主免疫系统的相互作用有了更深入的理解。

结论

脑膜炎球菌病一直是世界范围内导致病态和死亡的一个主因，尽管已经开发了对抗人类A、C、Y和W型脑膜炎球菌的疫苗，但迄今为止，应用常规方法还没有开发出对抗人类B型脑膜炎球菌的疫苗。基因组序列为计算机设计疫苗提供了一个理想的出发点。利用计算分析的最新成果，基于基因组的方法已经用于B型脑膜炎双球菌的新的保守的表面暴露抗原的发现，这种抗原能在小鼠体内诱导产生有杀菌活性的抗体。其在人体的临床试验正在进行之中，以评价它在人类体内诱导产生抗体的保护能力。

来自基因组测序计划的信息也为DNA微阵列和蛋白质组学的补充技术奠定了基础，应用DNA微阵列和蛋白质组学技术，细菌性病原体对不同环境的应答可在全基因组水平进行探测。最近的研究表明这些技术不仅是理解病原体如何在体内环境起反应的重要工具，同时也增加了人们对发病机理的分子机制的了解。因此，这些技术有助于鉴定新的细菌毒力因素以及在新疫苗设计中重要的新型抗原。

总而言之，经过全基因组研究所产生的信息远远超出了“一次一个基因”（'one-gene-at-a-time'）的方法所得到的信息。基因组信息结合免疫应答的分子基础在理解上的进步以及新的佐剂的开发，将为甚至最具挑战性的病原体提供新的疫苗。基因组来源的疫苗新时代已开始起步。

（王海娣译，刘艾林校）

149 Overcoming the problem of chronic hepatitis B

Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volume 3, Issue 2, Summer 2006, Pages 197-202.

James Fung, Ching-Lung Lai and Man-Fung Yuen

攻克慢性乙型肝炎的难题

尽管人们在慢性乙型肝炎的治疗上已经取得了重要的进步，但

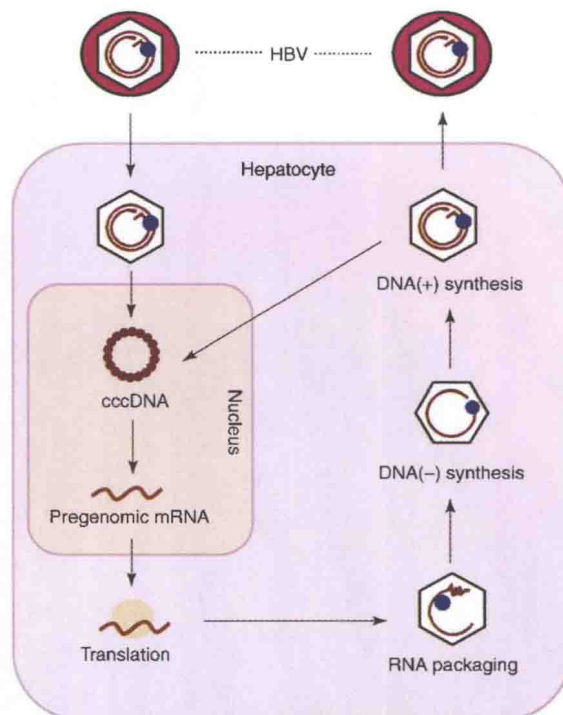
目前依然没有能完全根除乙型肝炎病毒的方法。未来治疗慢性乙肝的方法可能会包括具有更大的抗病毒潜力的药物，它们以病毒复制周期和宿主对病毒应答的不同阶段为靶点。另外，在使用更新的药物治疗慢性乙型肝炎中，联合治疗可能会成为一个重要的方面。

结论

目前有五种被认可的用来治疗慢性乙肝的药物，这个数目在近几年可能会增加，因为本文讨论的药物中，至少有三种新药已经处于III期临床试验阶段。这和十年前常规的干扰素是治疗CHB的唯一被认可的药物形成了对比。尽管如此，仍有几个突出问题需要更深入的临床研究来解决（参见突出问题）。

目前可用的疗法中仍没有能完全根除HBV的方法。对NAs的耐药性的发生以及免疫调节疗法的严重副作用，降低了长期治疗的疗效。考虑到病毒清除的缓慢速度时，这一点就表现的尤为明显，使长期治疗带有了强制性。

拉米夫定和替比夫定、拉米夫定和阿德福韦、拉米夫定和标准IFN或Peg-IFN的联合用药在抗病毒性、生物化学或血清学的效果上较之单一疗法没有显示出额外的疗效。这可能是目前可用的药物的局限性所致。然而在联合疗法中，HBV对拉米夫定的耐药性的出现更少，因此也不排除未来使用联合疗法的可能性。为获得改良的协同抗病毒效应以形成成功的联合用药，需要更新的有着不同或互补耐药谱的药物以及治疗靶点，其中恩替卡韦、替比



夫定、替诺福韦似乎很有希望。还需要更深入的研究以确定Peg-干扰素在治疗延续期所起的作用以及各种可用的药物的联合用药方法。对于目前可用的药物,需要更深入的研究以确定是否三重疗法可以产生更好的抗病毒效果或使耐药性发生率更低。这样一个用药法可包括三个NAs或两个NAs和一个已有的免疫调节剂如Peg-干扰素。也有人提议序列疗法可能会使HBV抗药性的发生相对缓慢。

治疗的最终目标应该是HBV的完全根除,不仅要靠对病毒复制的抑制,还要靠将肝细胞内的cccDNA全部消除,以防止新的HBV的形成。这一点可能可以通过延长的抗病毒疗法来实现,该疗法以HBV复制周期的不同阶段为靶点,单用或联合使用更多的新且有效药物。

(王海娣译,刘艾林校)

155 Progress in antifungal therapy: Echinocandins versus azoles

Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volume 3, Issue 2, Summer 2006, Pages 221-226

Michael D. Nailor and Jack D. Sobel

抗真菌治疗的进展:棘球白素与唑类比较

棘球白素类抗真菌药物的发现预示着真菌感染病人治疗方法

的重大进步,再加上数量不断增加的唑类药物,现今临床医师们对于抗真菌治疗药物的选择有了很大的余地。本文从活性谱、药物代谢动力学与安全性方面综合比较了棘球白素类与唑类两类药物,并且讨论了目前它们的临床作用。

结论

棘球白素类与新三唑类药物在治疗严重的真菌感染中均表现出了明显的进步,与氟康唑(FLU)、依曲康唑(ITR)相比,它们更广的活性为临床医师提供了除两性霉素B以外的选择。然而,大多数需要治疗侵袭性念珠菌病的病人仍在使用有效、安全、便宜并且可以口服的氟康唑。由于两大类药物都没有提供压倒性的优势,侵袭性念珠菌病最佳治疗方案依然是需要解决的问题,特别是对于那些危重病人而言。除念珠菌病外,棘球白素类药物在单一疗法中有一些优势,但它们与唑类药物合用的效果仍需进一步研究。棘球白素类药物最大的优势在于它们的安全性和易于服用,只是现今较高的价格抵消了这种优势,它们还具有潜在的耐药性。

(穆鑫译,杜冠华校)

