

DOI:10.13350/j.cjpb.221023

• 综述 •

## SFTSV 感染的抗病毒药物研究进展\*

于立娟<sup>1</sup>, 蔡文清<sup>2</sup>, 徐海韵<sup>2</sup>, 翟静<sup>1\*\*</sup>

(1. 山东第一医科大学基础医学院, 山东济南 250062; 2. 山东第一医科大学公共卫生与健康管理学院)

**【摘要】** 严重发热伴血小板减少综合征(SFTS, severe fever and thrombocytopenia syndrome)是由一种新型布尼亚病毒 SFTS 病毒(severe fever and thrombocytopenia syndrome Virus, SFTSV)引起的传染病。由于 SFTS 的病死率可高达 30%, 因此需要对 SFTS 进行有效的针对性治疗。近年来针对 SFTS 抗病毒药物的研究表明, 利巴韦林和法维吡拉韦的疗效较好。目前在体外试验和动物模型中, 法维吡拉韦对 SFTS 的疗效明显高于利巴韦林。其它的药物, 包括六氯酚、钙通道阻滞剂、2'-氟-2'-脱氧胞苷、咖啡酸、阿莫地喹和干扰素也有有效的对 SFTSV 的增殖起到抑制作用。研究显示钙通道阻滞剂硝苯地平除了在体内、外的疗效外, 还能降低临床病死率。本文对以上几种抗 SFTSV 药物研究进行了总结, 并讨论抗 SFTSV 药物开发的最新进展。

**【关键词】** SFTS; SFTSV; 抗病毒治疗; 药物; 综述

**【中图分类号】** R978.7

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)10-1223-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Oct.; 17(10):1223-1228.]

### Research progress of antiviral drugs for SFTSV infection

YU Li-juan<sup>1</sup>, CAI Wen-qing<sup>2</sup>, XU Hai-yun<sup>2</sup>, ZHAI Jing<sup>1</sup> (1. School of Basic Medical Sciences, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250062, China; 2. School of Public Health and Health Management, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences)

**【Abstract】** Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an infectious disease caused by a new Bunya virus SFTS virus (SFTSV). Because the mortality of SFTS is as high as 30%, it is necessary to carry out effective and targeted treatment for SFTS. In recent years, studies on SFTS antiviral drugs have shown that Ribavirin and Favipiravir are promising candidates. However, the efficacy of Favipiravir on SFTS is significantly higher than ribavirin *in vitro* and animal models at present. The effectiveness of other drugs, including Hexachlorophenol, calcium channel blocker, 2'-fluoro-2'-deoxycytidine, Caffeic acid, Amodiaquine and Interferon, in inhibiting SFTSV has also been reported. Studies have shown that in addition to the efficacy of Nifedipine, a calcium channel blocker, *in vitro* and *in vivo*, retrospective clinical data show that Nifedipine reduces the case fatality rate by 5-fold. This paper summarizes the research of several anti-SFTSV drugs, and discusses the latest progress in the development of antiviral drugs against SFTSV.

**【Key words】** SFTS; SFTSV; antiviral treatments; drugs; review

\*\*\*严重发热伴血小板减少综合征(severe fever and thrombocytopenia syndrome, SFTS)是由 SFTS 病毒(severe fever and thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)引起的一种新的蜱传传染病, SFTSV 是一种新型布尼亚病毒, 根据国际病毒分类委员会(ICTV)先前的命名法归类为痰病毒属、布尼亚病毒科。然而, 根据 ICTV 的新的命名法, SFTSV 已被归类为半阳病毒属、苯那病毒科, 并重新命名为淮阳山半阳病毒。SFTSV 是一种负链 RNA 病毒, 其基因组由 3 个片段组成, 分别为大片段(L)、中片段(M)和小片段(S)。L 和 M 片段分别编码 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RNA dependent RNA polymerase, RdRp)和糖蛋白前体(Gn 和 Gc), S 片段编码核蛋白和核蛋白非结构蛋白。SFTSV 的 RdRp 负责病毒复制, 是治疗性抗病毒药物核苷类似物的主要作用靶点。Gn 和 Gc 呈现在病毒颗粒表面的蛋白, 因而是中和抗体的作用靶点。2011 年, 湖北和河南省的一些患者出现发热、血小板减少、白细胞减少和多器官功能障碍, Yu 等<sup>[1]</sup>从这些患者体内首先分离到了 SFTSV。随后, 病毒也从日本和韩国的病人中分离出来<sup>[2-3]</sup>。此外, 越南<sup>[4]</sup>和中国新

疆<sup>[5]</sup>也报道了该病的发生, 表明 SFTSV 可能在亚洲分布比较广泛。人类感染主要通过蜱虫叮咬, 但通过密切接触猫、狗等动物以及患者也可传染<sup>[6-8]</sup>。在日本和韩国, SFTS 的病死率在 6%~30%, 死亡率约为 30%<sup>[9-10]</sup>。尽管世界卫生组织将 SFTS 列入急需研究和开发治疗方法的疾病<sup>[11]</sup>, 但是截至目前仍没有可用的针对性治疗方法。一些 SFTS 的建议治疗方法包括类固醇脉冲疗法<sup>[12]</sup>、血浆置换<sup>[13]</sup>和使用抗病毒药物<sup>[14]</sup>, 然而它们的有效性尚不明确。

SFTSV 可感染多种细胞, 包括 L929、Vero E6、Vero 和

\* **【基金项目】** 山东省卫生科技发展计划基金项目(No. 2017ws256); 山东省中医药科技发展计划项目(No. 2015-157); 2021 年泰安市科技创新发展项目(No. 2021NS135); 国家级大学生创新创业训练计划项目(No. 202110439112)。

\*\* **【通讯作者】** 翟静, E-mail: jingzhai66@163.com

**【作者简介】** 于立娟(1981-), 女, 山东高唐人, 博士, 讲师, 主要从事医学分子病毒学相关研究。  
E-mail: jianke1995@163.com

DH82 细胞<sup>[1]</sup>。抗病毒药物可能对多种病毒的感染有效,因而通过检测已知的对其他病毒有效的化合物,筛选有效的抗

SFTSV 药物的思路是可行的(表 1)。而测试临床批准的抗病毒药物则被认为是最合理高效的研究方案<sup>[15]</sup>。

表 1 抗 SFTSV 药物在细胞模型中的疗效研究  
Table 1 Efficacy of anti-SFTSV drugs in cell culture models(*in vitro*)

化合物	细胞	SFTSV 毒株	IC <sub>50/90/99</sub>	CC <sub>50</sub>	参考文献
利巴韦林	Vero	中国株(HB29)	IC <sub>99</sub> = 263 μmol/L	>1,929 μmol/L	Shimojima et al. ,2014
	Huh7		IC <sub>99</sub> = 83 μmol/L		
	U2OS		IC <sub>99</sub> = 78 μmol/L		
	Vero	日本株(SPL030)	IC <sub>99</sub> = 424 μmol/L	>1,929 μmol/L	
	Huh7		IC <sub>99</sub> = 63 μmol/L		
	U2OS		IC <sub>99</sub> = 73 μmol/L		
Favipiravir	Vero	日本株(SPL030)	IC <sub>90</sub> = 176 μmol/L	>2,000 μmol/L	Shimojima et al. ,2015
		韩国分离株	IC <sub>50</sub> = 15.1-35.7 μmol/L	>128 μmol/L	Lee et al. ,2017
		日本分离株	IC <sub>50</sub> = 40.1 μmol/L	>100 μmol/L	Baba et al. ,2017
		中国株(HB29)	IC <sub>50</sub> = 49.7 mol/L	>320 μmol/L	Smee et al. ,2018
		日本株(SPL010)	IC <sub>50</sub> = 6 μmol/L, IC <sub>90</sub> = 22 μmol/L	>1,000 μmol/L	Tani et al. ,2016
六氯酚	Vero, Huh7	中国株(HB29)	IC <sub>50</sub> = 1.3 mol/L	24.3 μmol/L	Yuan et al. ,2019
			IC <sub>99</sub> = 7.5 mol/L		
硝苯地平	Vero	中国株	IC <sub>50</sub> = 1.412 μmol/L	96.92 μmol/L	Li et al. ,2019
2'-氟-2'-脱氧胞苷	Vero	中国株(HB29)	IC <sub>90</sub> = 3.7 μmol/L	>320 μmol/L	Smee et al. ,2018
咖啡酸	Huh7, 5, 1-8	中国株(HB29)	IC <sub>50</sub> = 48 μmol/L	7.6 mM	Ogawa et al. ,2018
阿莫地喹	Vero	日本分离株	IC <sub>50</sub> = 19.1 μmol/L	>100 μmol/L	Baba et al. ,2017
IFN $\gamma$	Vero	日本株(SPL030)	IC <sub>90</sub> = 12 ng/ml	>2,000 ng/mL	Shimojima et al. ,2015

评价抗病毒药物在治疗 SFTSV 感染中的作用,需要有效的动物模型。然而成年小鼠和仓鼠对 SFTSV 的感染并不敏感<sup>[16]</sup>,非人类灵长类动物模型仅显示轻度的人类 SFTS 相似的症状<sup>[17]</sup>。只有几种免疫缺陷或未成熟的动物模型可用<sup>[18]</sup>。 $\alpha/\beta$  干扰素受体缺陷( $\alpha/\beta$  interferon receptor, IFNAR<sup>-/-</sup>)小

鼠<sup>[19-20]</sup>,缺乏编码信号转导子和转录激活子 2(signal transducer and the activator of transcription, STAT2)的基因的小鼠和叙利亚仓鼠(-/-)<sup>[21]</sup>皮下接种 SFTSV 后易受感染,新生小鼠和大鼠进行脑内接种 SFTSV 时易受感染<sup>[22]</sup>(表 2)。本文拟就抗 SFTSV 治疗性药物开发的最新进展进行综述。

表 2 抗 SFTSV 药物在动物模型中的疗效研究  
Table 2 Efficacy of anti-SFTSV drugs in animal models(*in vivo*)

化合物	动物模型	给药剂量(次/天)	治疗时间	毒株	病毒接种量	存活率(%)	参考文献
利巴韦林	STAT2 <sup>-/-</sup> -hamster	75 mg/kg/day (twice)	Day 1-11	Chinese strain(HB29)	50PFU/s. c.	0	et al. ,2017
	IFNAR <sup>-/-</sup> -C57BL/6	25 mg/kg/day (once)	Day 0-5	Japanese strain(SPL010)	10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	70	Tani et al. ,2016
		100 mg/kg/day (once)	Day 0-5			66	
		60 mg/kg/day (once)	Day 0-5			100	
Favipiravir	IFNAR <sup>-/-</sup> -C57BL/6	300 mg/kg/day (once)	Day 0-5	Japanese strain(SPL010)	10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	100	Tani et al. ,2016
		300mg/kg/day (once)	Day 4-9			83	
		300mg/kg/day (once)	Day 5-10	53			
		120mg/kg/day (twice)	Day 0-4 Day 4-8 Day 5-9	Japanese strain(SPL010)	10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	Tani et al. ,2018	
		100mg/kg/day (twice)	Day 0-8	Chinese strain(HB29)	3 PFU	Smee et al. ,2018	
硝苯地平	STAT2 <sup>-/-</sup> -hamster	300mg/kg/day (twice)	Day 1-11	Chinese strain(HB29)	50 PFU	100	Gowen et al. ,2017
	C57BL/6	50mg/kg/day (once)	Day 0-10	Chinese strain	105 TCID <sub>50</sub>	100	Li et al. ,2019
2'-氟-2'-脱氧胞苷	IFNAR <sup>-/-</sup> -C57BL/6	50mg/kg/day (twice)	Day 0-8	Chinese strain(HB29)	3 PFU	80	Smee et al. ,2018
IFN- $\gamma$	3 days old ICR	0.5μg/animal (once)	Day-1	Unknown	1.5×10 <sup>3</sup> TCID <sub>50</sub>	25	Ning et al. ,2019
		0.05μg/animal (once)				25	
		0.5μg/animal (once)	Day+1	Unknown	1.5×10 <sup>3</sup> TCID <sub>50</sub>	0	

## 1 几种抗 SFTSV 感染的药物

1.1 利巴韦林(Ribavirin) 利巴韦林是一种核苷酸类似物,具

有广谱的抗病毒活性,如呼吸道感染合胞病毒、流感、麻疹、疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒、拉萨病毒和丙型肝炎病毒。利巴

韦林可以口服、静脉注射或通过雾化器给药<sup>[23]</sup>。利巴韦林可通过间接的作用(肌苷一磷酸脱氢酶抑制和免疫调节等)和直接的(干扰RNA加帽、抑制聚合酶活性和致死突变等)作用于病毒<sup>[24]</sup>。

Shimajima等<sup>[25]</sup>报道了利巴韦林在细胞系猴肾来源的Vero、人肝癌来源的Huh7和人骨肉瘤-衍生U2OS细胞使用的疗效。在SFTSV感染细胞前或感染时用利巴韦林处理,在Huh7、Vero和U2OS细胞的99%的抑制浓度(IC<sub>99</sub>)分别为263、83和78 μmol/L(表1)。然而,当接种后3 d再用利巴韦林处理细胞,抑制作用显著降低,表明利巴韦林可作为SFTSV接触后的预防药物可预防SFTS,报道也提到利巴韦林作为治疗SFTS患者的联合疗法的一部分是有效的。另一项研究也观察到利巴韦林可抑制SFTSV复制,这项研究使用韩国SFTSV毒株感染Vero细胞24和48 h后以利巴韦林处理,50%的抑制率浓度(IC<sub>50</sub>)范围为3.69~8.72 μg/ml<sup>[26]</sup>。

Shimajima等<sup>[27]</sup>调查了利巴韦林与干扰素联合使用时的疗效。干扰素和利巴韦林单独使用时显示出剂量依赖性的抑制作用。IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 和IFN $\gamma$ 的IC<sub>90</sub>分别为29 U/ml、24 U/ml,和12 ng/ml,利巴韦林为43 μg/ml(表1)。当以IC<sub>90</sub>浓度的干扰素与利巴韦林联合使用时,显著的增强了抑制作用,降低了>3 log<sub>10</sub>病毒滴度。这项研究证明利巴韦林与干扰素或其它药物联合使用,可通过不同作用机制抑制SFTSV的复制。然而动物实验表明,利巴韦林对致死性SFTSV的保护作用是有限的<sup>[18,20]</sup>(表2)。中国卫生部根据体外研究结论批准使用利巴韦林治疗SFTS<sup>[28]</sup>。然而,接受和未接受利巴韦林治疗的SFTS患者死亡率相似<sup>[29]</sup>。研究共包括311例患者,其中54例死亡;接受利巴韦林治疗的患者治疗后,与未接受治疗的患者相比,血小板计数没有增加,病毒载量也没有减少。此外,接受利巴韦林治疗的患者血小板计数比未接受治疗的患者还低。

**1.2 法维吡拉韦(Favipiravir)** 法维吡拉韦是由日本Toyoma公司研发合成的,具有广泛的抗各种RNA病毒的活性,包括流感病毒、沙粒病毒、布尼亚病毒、西尼罗河病毒、黄热病病毒和口蹄疫病毒<sup>[30]</sup>。法维吡拉韦在宿主细胞中通过宿主酶转化为其活性形式核糖咪唑啉基-5-三磷酸来发挥抑制病毒RNA聚合酶的作用。如表1、2所示,法维吡拉韦显著抑制SFTSV体外复制<sup>[20,31]</sup>和体内复制<sup>[32-33]</sup>。此外,法维吡拉韦(22 μmol/L)在Vero细胞中的IC<sub>90</sub>显著低于利巴韦林(263 μmol/L)<sup>[25]</sup>。

Tani等使用动物模型对法维吡拉韦在体内的疗效进行了研究(表2)。以60或300 mg/(kg·d)的剂量连续5 d通过腹腔注射(i. p.)给药,可完全保护小鼠免受SFTSV的死亡感染,仅导致体重的轻微减轻;而用25或100 mg/(kg·d)剂量的利巴韦林(i. p.)治疗的小鼠中有40%体重减轻和死亡,但病死率降低。在感染后3 d之内开始治疗时,所有法维吡拉韦治疗的小鼠均存活下来,而在感染后4 d和5 d治疗的小鼠的存活率分别为83%和50%<sup>[20]</sup>。这些结果表明,法维吡拉韦可用于预防SFTSV感染使用,也可用于感染后治疗使用。

一般来说,法维吡拉韦是通过口服给药使用的。小鼠模型实验中,口服法维吡拉韦(p. o.)的疗效与腹腔注射的对照组疗效相似。此外,在STAT2基因敲除的仓鼠模型中,法维吡拉韦治疗[300或150 mg/(kg·d)]可提供抵御致命SFTSV攻击的

保护<sup>[18]</sup>。在治疗剂量为120和200 mg/(kg·d)的p. o感染模型中,感染后4 d内使用法维吡拉韦治疗的小鼠均存活下来<sup>[32]</sup>。

**1.3 六氯酚(Hexachlorophene)** Yuan等<sup>[34]</sup>筛选了一个FDA批准的包含1528种化合物的药物库,初筛确定了5种浓度<10 μmol/L时对SFTSV复制有抑制作用的药物;包括两种抗细菌和抗真菌的消毒剂(六氯酚和三氯生),一种用于晚期实体器官肿瘤的雷戈拉非尼,一种治疗免疫性血小板减少紫癜和再生障碍性贫血的血小板生成素受体(C-Mpl)的C-甘露糖基化小分子拮抗剂,以及抗原虫药剂(溴喹啉)。其中六氯酚有效性最佳,其IC<sub>50</sub>(1.3±0.3) μmol/L、噬斑减少(2.6±0.14) μmol/L和50%细胞毒性浓度(CC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>,18.7)均低于其他4种抗病毒药物(表1)。此外,研究表明六氯酚干扰SFTSV进入宿主细胞,但不影响病毒与细胞的黏附及病毒的传染性。六氯酚通过结合到SFTSV Gc糖蛋白结构域I和III之间的疏水口袋,从而干扰病毒与宿主的细胞膜融合。

**1.4 钙离子通道阻断剂(Calcium channel blockers,CCBs)** 钙离子通道阻滞剂(Calcium channel blockers,CCB)可降低细胞内钙离子浓度,广泛用于治疗各种心血管疾病,包括高血压、心绞痛和室上性心动过速心律失常。盐酸贝尼地平 and 硝苯地平是两种较常用的CCB,在体外实验中可通过抑制SFTSV病毒进入细胞后的内化和基因组复制发挥作用<sup>[35]</sup>。这种抑制机制不影响病毒的结合、融合、出芽。体外研究结果还表明,盐酸贝尼地平或硝苯地平通过减少病毒诱导的Ca<sup>2+</sup>内流来抑制SFTSV的复制。在C57BL/6小鼠和小鼠模型中进一步分析了这两种CCB的抗SFTSV效应(表2),结论显示治疗后被感染的人源化小鼠的体内病毒载量降低、血小板计数增加,并且死亡率降低。

硝苯地平是中国最广泛使用治疗高血压和动脉粥样硬化的药物之一。因此,Li等<sup>[35]</sup>对一项包含2087例SFTS患者的队列进行了回顾性临床调查研究,包括83例在入院前和入院期间接受硝苯地平治疗的患者,48名入院前接受非硝苯地平治疗但住院期间未服用硝苯地平的患者,以及249名从未服用硝苯地平的普通SFTS患者。在过去的10年中,硝苯地平治疗组死亡率3.6%,明显低于普通SFTS治疗组死亡率(19.7%)和非硝苯地平治疗组(20.8%)。与利巴韦林治疗组相比,病毒载量高(>10<sup>6</sup>拷贝/mL)的患者的死亡率在硝苯地平治疗组仅占2.4%,明显低于一般SFTS患者(29.0%)和非硝苯地平治疗的SFTS患者(34.5%)。并且一种与死亡密切相关的出血性症状咯血,在硝苯地平治疗组中发生频率较低。盐酸贝尼地平或硝苯地平在细胞和动物模型中,对SFTSV增殖有明显的抑制作用,服用硝苯地平还可提高宿主的病毒清除率和临床康复状况。

**1.5 IFN- $\gamma$**  IFN- $\gamma$ 是II型干扰素家族的唯一成员。它通过调节抗原处理和递呈途径刺激巨噬细胞和树突状细胞诱导直接抗菌活性。最初认为活化的T细胞和活化的自然杀伤细胞是IFN- $\gamma$ 的唯一相关来源;然而,Thale等<sup>[36]</sup>证实某些条件下,巨噬细胞和树突状细胞在体外被刺激也可以产生IFN- $\gamma$ 。由于IFN- $\gamma$ 可以通过STAT1信号直接刺激某些潜在的抗病毒蛋白的表达,因此它在病毒感染中也起着重要的作用。

Ning 等<sup>[22]</sup>使用酶联免疫吸附试验证明 SFTSV 感染引起的严重 SFTS 患者血清中大量 IFN- $\gamma$  的产生。并且 IFN- $\gamma$  在培养细胞中表现出强大的抗 SFTSV 活性。此后,他们在哺乳期小鼠体内的模型评估了 IFN- $\gamma$  作为抗 SFTSV 的药物的疗效。在 SFTSV 感染前应用 IFN- $\gamma$  治疗可显著降低死亡率,约 25% 的小鼠免于致死性感染,而所有未经治疗的小鼠在 SFTSV 感染后 13 d 内死亡。当在 SFTSV 感染后给予 IFN- $\gamma$  时,100% 的老鼠死于病毒感染,说明 IFN- $\gamma$  的治疗意义可能是在预防环节。

**1.6 咖啡酸(Caffeic Acid,CA)** 咖啡酸是一种与咖啡相关的多酚类化合物,可在包括咖啡豆在内的多种植物中发现。绿原酸是一种咖啡酸酯,已被证实具有多种生物学效应,包括抑制癌细胞增殖和抗病毒特性<sup>[37]</sup>。

Ogawa 等<sup>[38]</sup>证实,在使用人肝癌细胞 Huh7 的衍生物 Huh7.5.1-8 细胞的体外试验中,CA 表现为剂量依赖性的抑制 SFTSV 活性。CA 对 SFTSV 抑制作用的 IC<sub>50</sub> 为 48  $\mu\text{mol}/(\text{Lol} \cdot \text{L})$ ,其 CC<sub>50</sub> 为 7.6 mmol/L(表 1)。在 SFTSV 接种前用 CA 预处理细胞可有效降低感染后 72 h 感染细胞上清液中的病毒拷贝数,而在 SFTSV 接种后用 CA 处理细胞时的抑制效果则显著降低。因此,作者推测 CA 主要作用于病毒颗粒或影响 SFTSV 感染的早期阶段。

**1.7 阿莫地喹(Amodiaquine)** 阿莫地喹是一种新型化合物,通常作为抗疟药物使用。据报道,阿莫地喹对埃博拉病毒<sup>[39]</sup>、登革热病毒<sup>[40]</sup>和寨卡病毒<sup>[41]</sup>等具有抗病毒活性,但阿莫地喹对疟疾和这些病毒的抑制作用机制尚不清楚。

Baba 等<sup>[31]</sup>研究了阿莫地喹及其他卤素分子(氟、溴和碘)衍生物对 SFTSV 体外复制的影响。所有衍生物也显示出抗 SFTSV 的活性,氟、溴和碘的 IC<sub>50</sub> 分别为 36.6  $\mu\text{mol}/(\text{Lol} \cdot \text{L})$ 、31.1  $\mu\text{mol}/(\text{Lol} \cdot \text{L})$ 、15.6  $\mu\text{mol}/(\text{Lol} \cdot \text{L})$ (表 1)。在所测试的化合物中,阿莫地喹被鉴定为一种选择性的 SFTSV 复制抑制剂。阿莫地喹的 CC<sub>50</sub> 和 IC<sub>50</sub> 分别 >100  $\mu\text{mol}/(\text{Lol} \cdot \text{L})$  和 19.1  $\mu\text{mol}/(\text{Lol} \cdot \text{L})$ ,其 IC<sub>50</sub> 低于利巴韦林[40.1  $\mu\text{mol}/(\text{Lol} \cdot \text{L})$ ]和法维吡拉韦[25.0  $\mu\text{mol}/(\text{Lol} \cdot \text{L})$ ]。

**1.8 2'-氟-2'-脱氧胞苷(2'-Fluoro-2'-deoxycytidine)** 2'-氟-2'-脱氧胞苷(2'-FdC)是一种核苷抑制剂类抗癌药物。它在体外可抑制多种 RNA 和 DNA 病毒,如博尔纳病毒、拉萨病毒、克里米亚-刚果出血热病毒、流感病毒和疱疹病毒<sup>[37]</sup>。

Smee 等<sup>[33]</sup>证实 2'-FdC 对包括 SFTSV 的多种布尼亚病毒具有抗病毒活性。在体外试验中,2'-FdC 对 SFTSV 的 IC<sub>90</sub> 为 3.7  $\mu\text{mol}/(\text{Lol} \cdot \text{L})$ (表 1),该值远低于同一研究中的利巴韦林[49.7  $\mu\text{mol}/(\text{Lol} \cdot \text{L})$ ]和 Tani 等<sup>[20]</sup>研究中的法维吡拉韦[22  $\mu\text{mol}/(\text{Lol} \cdot \text{L})$ ]。在使用 IFNAR<sup>-/-</sup> 小鼠的体内研究中,100 mg/(kg · d)的 2'-FdC 治疗可 100% 预防 SFTSV 感染导致的死亡(表 2)。然而,所有接受 2'-FdC 治疗的小鼠在接种 SFTSV 后体重显著下降,而法维吡拉韦治疗的小鼠体重几乎没有减轻,这表明法维吡拉韦在控制感染期间的发病率方面比 2'-FdC 更有效,100 mg/(kg · d)的 2'-FdC 或法维吡拉韦可显著降低血清中的病毒滴度。

## 2 展望

自 SFTSV 被发现以来,其流行病学、病毒学特征及药物治疗研究备受关注。利巴韦林是一种广谱抗病毒药物,在中国被

推荐用于 SFTS 患者<sup>[28]</sup>。利巴韦林的体内、外研究<sup>[20,25-27]</sup>显示其在 SFTS 治疗中效果显著,但也有局限性。Liu 等<sup>[29]</sup>进行的临床研究表明,利巴韦林不能降低 SFTS 患者的死亡率;Li 等<sup>[42]</sup>报道,利巴韦林对病毒滴度低的早期患者或暴露个体的预防性治疗是有效的。由于利巴韦林可能引起贫血和高淀粉酶血症等不良事件,因而用药时需密切监测患者状况。在体外和体内研究中,法维吡拉韦表现出比利巴韦林更高的效力<sup>[20,32]</sup>。同时,在动物模型中 SFTSV 感染后使用法维吡拉韦仍然有效<sup>[18,32]</sup>,表明其作为治疗 SFTS 患者的有效药物的方面还是很有潜力的。临床上针对 COVID-19 的治疗也使用了法维吡拉韦<sup>[43]</sup>。此外,静脉给药是可取的,因为症状严重的 SFTS 患者可能难以口服药物。在筛选 FDA 批准的药物库时,发现六氯酚(一种抗菌化合物)在体外有抑制 SFTSV 活性<sup>[34]</sup>。由于六氯酚对实验动物和人类具有急性和亚急性神经毒性<sup>[44]</sup>,因此必须进行进一步的体内和体外研究才能证实其在临床应用的可行性。CCBs 是一种控制心脑血管疾病的药物,已被证明具有显著的抗 SFTSV 效果。硝苯地平显著降低了患者的病死率<sup>[35]</sup>。硝苯地平是心脏病患者的持续用药,但普遍认为以前瞻性的方式评估硝苯地平对于 SFTSV 感染患者的疗效。在临床上,由于过量的服用 CCBs 有高风险的副作用,如水肿、生命损害和死亡等,因此需要仔细考虑感染患者的健康状况。IFN- $\gamma$  在体内、外显示了良好的抗 SFTSV 功效<sup>[22]</sup>。由于 IFN- $\gamma$  是 FDA 批准的药物,因此它被推荐为 SFTS 临床抗病毒药物单独使用或与其他药物联合使用<sup>[27]</sup>。Baba 等<sup>[31]</sup>证实阿莫地喹和其他卤素分子在体外可有效抑制 SFTSV 的增殖。阿莫地喹作为广泛使用的一种抗疟药物,服用成本较低,因此体内实验评估其抗病毒活性也很有必要。2'-FDC 被认为是治疗 SFTS 的可行的候选药物。尽管 2'-FDC 在体外比法维吡拉韦更有效的抑制 SFTSV,但其体外效力弱于法维吡拉韦<sup>[33]</sup>。2'-FDC 的给药方案也应进一步研究明确。CA 在体外对 SFTSV 有抑制作用。虽然目前该作用机制不明,但普遍认为 CA 与病毒颗粒相互作用以显示出抑制作用<sup>[38]</sup>。

由于上述所有药物均对 SFTSV 的复制有抑制作用,因此应考虑与某些具有不同作用机制的药物进行联合治疗。SFTSV 在东南亚的蜱和哺乳动物间循环传播,表明较难避免感染 SFTSV 的风险。考虑对有症状前暴露的个体施用抗 SFTS 的抗病毒药物,但药物的适用对象肯定是对有 SFTS 相关症状的患者。SFTS 属于病死率高的病毒性出血热疾病类别。最近报告 SFTS 病例,患者感染了猫的 SFTSV,而猫可能感染了蜱的 SFTSV<sup>[8]</sup>。因此,开发抗病毒药物并被批准用于 SFTS 患者具有现实意义。

## 【参考文献】

- [1] Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China[J]. N Engl J Med, 2011, 364(16): 1523-1532.
- [2] Kim KH, Yi J, Kim G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012 [J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(11): 1892-1894.
- [3] Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan[J]. J Infect Dis, 2014, 209(6): 816-827.

- [4] Tran XC, Yun Y, An L, et al. Endemic severe fever with thrombocytopenia syndrome, Vietnam[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(5):1029-1031.
- [5] Zhu L, Yin F, Moming A, et al. First case of laboratory-confirmed severe fever with thrombocytopenia syndrome disease revealed the risk of SFTSV infection in Xinjiang, China[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1):1122-1125.
- [6] Gai Z, Liang M, Zhang Y, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(2):249-252
- [7] Niu G, Li J, Liang M, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among domesticated animals, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(5):756-763.
- [8] Kida K, Matsuoka Y, Shimoda T, et al. A case of cat-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2019, 72(5):356-358.
- [9] Choi SJ, Park SW, Bae IG, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in South Korea, 2013-2015[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(12):e0005264.
- [10] Kato H, Yamagishi T, Shimada T, et al. Epidemiological and clinical features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan, 2013-2014 [J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(10):e0165207.
- [11] World Health Organization. Annual Review of Diseases Prioritized Under the Research and Development Blueprint, 2017. Available online at: <http://www.who.int/blueprint/what/research-development/2017-Prioritization-Long-Report.pdf?ua=1>
- [12] Nakamura S, Azuma M, Maruhashi T, et al. Steroid pulse therapy in patients with encephalopathy associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(5):389-392.
- [13] Yoo JR, Kim SH, Kim YR, et al. Application of therapeutic plasma exchange in patients having severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(4):902-909.
- [14] Saijo M. Pathophysiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome and development of specific antiviral therapy[J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(10):773-781.
- [15] De Clercq E and Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29(3):695-747.
- [16] Jin C, Liang M, Ning J, et al. Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(25):10053-10058.
- [17] Jin C, Jiang H, Liang M, et al. SFTS virus infection in nonhuman primates[J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(6):915-925.
- [18] Gowen BB and Hickerson BT. Hemorrhagic fever of bunyavirus etiology: disease models and progress towards new therapies[J]. *J Microbiol*, 2017, 55(3):183-195.
- [19] Liu Y, Wu B, Paessler S, et al. The pathogenesis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in alpha/beta interferon knockout mice: insights into the pathologic mechanisms of a new viral hemorrhagic fever[J]. *J Virol*, 2014, 88(3):1781-1786.
- [20] Tani H, Fukuma A, Fukushi S, et al. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. *mSphere*, 2016, 1(1):e00061-e00015.
- [21] Yoshikawa R, Sakabe S, Urata S, et al. Species-specific pathogenicity of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus is determined by anti-STAT2 activity of NSs[J]. *J Virol*, 2019, 93(10):e02226-18.
- [22] Ning Y, Mo Q, Feng K, et al. Interferon- $\gamma$ -directed inhibition of a novel high-pathogenic phlebovirus and viral antagonism of the antiviral signaling by targeting STAT1[J]. *Front Immunol*, 2019(10):1182.
- [23] Snell NJ. Ribavirin - current status of a broad spectrum antiviral agent[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2001, 2(8):1317-1324.
- [24] Graci JD and Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses[J]. *Rev Med Virol*, 2006, 16(1):37-48.
- [25] Shimojima M, Fukushi S, Tani H, et al. Effects of ribavirin on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2014, 67(6):423-427.
- [26] Lee MJ, Kim KH, Yi J, et al. In vitro antiviral activity of ribavirin against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(4):731-737.
- [27] Shimojima M, Fukushi S, Tani H, et al. Combination effects of ribavirin and interferons on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection[J]. *Virol J*, 2015, 12(1):181-185.
- [28] Ministry of Health and People's Republic of China Guideline for prevention and treatment of severe fever with thrombocytopenia syndrome (2010 version) [J]. *Chinese J Clin Infect Dis*, 2011, 4(1):193-194.
- [29] Liu W, Lu QB, Cui N, et al. Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in china who had severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(9):1292-1299.
- [30] Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, et al. T-705 (favipiravir) and related compounds; novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections[J]. *Antiviral Res*, 2009, 82(3):95-102.
- [31] Baba M, Toyama M, Sakakibara N, et al. Establishment of an antiviral assay system and identification of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus inhibitors[J]. *Antivir Chem Chemother*, 2017, 25(3):83-89.
- [32] Tani H, Komeno T, Fukuma A, et al. Therapeutic effects of favipiravir against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a lethal mouse model; dose-efficacy studies upon oral administration[J]. *PLoS ONE*, 2018, 13(10):e0206416.
- [33] Smee DF, Jung KH, Westover J, et al. 2'-Fluoro-2'-deoxycytidine is a broad-spectrum inhibitor of bunyaviruses in vitro and in phleboviral disease mouse models[J]. *Antiviral Res*, 2018, 160(1):48-54.
- [34] Yuan S, Chan JFW, Ye ZW, et al. Screening of an FDA-approved drug library with a two-tier system identifies an entry inhibitor of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. *Viruses*, 2019, 11(4):E385-392.
- [35] Li H, Zhang LK, Li SF, et al. Calcium channel blockers reduce severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) related fatality[J]. *Cell Res*, 2019, 29(9):739-753.

- [36] Thale C, Kiderlen AF. Sources of interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) in early immune response to *Listeria monocytogenes* [J]. Immunobiology, 2005, 210(9): 673-683.
- [37] Takayama IM and Saijo M. Antiviral drugs against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection [J]. Front Microbiol, 2020, 11(1): 150-159.
- [38] Ogawa M, Shirasago Y, Ando S, et al. Caffeic acid, a coffee-related organic acid, inhibits infection by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro [J]. J Infect Chemother, 2018, 24(8): 597-601.
- [39] Sakurai Y, Kolokoltsov AA, Chen CC, et al. Two-pore channels control Ebola virus host cell entry and are drug targets for disease treatment [J]. Science, 2015, 347(6225): 995-998.
- [40] Boonyasuppayakorn S, Reichert ED, Manzano M, et al. Amodiaquine, an antimalarial drug, inhibits dengue virus type 2 replication and infectivity [J]. Antiviral Res, 2014, 106(1): 125-134.
- [41] Balasubramanian A, Teramoto T, Kulkarni AA, et al. Antiviral activities of selected antimalarials against dengue virus type 2 and Zika virus [J]. Antiviral Res, 2017, 137(1): 141-150.
- [42] Li H, Lu Q, Bin XB, et al. Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2017: a prospective observational study [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(10): 1127-1137.
- [43] Shashank J, Jalil P, Abdul A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 [J]. Int J Infect Dis, 2021, 102(2): 501-508.
- [44] Ramu J, Konak T, Paule MG, et al. Longitudinal diffusion tensor imaging of the rat brain after hexachlorophene exposure [J]. Neurotoxicology, 2016, 56(1): 225-232.

【收稿日期】 2022-05-24 【修回日期】 2022-08-15

(上接 1211 页)

- [13] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(6): 895-902.
- [14] Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, et al. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010-2014 [J]. Pediatrics, 2017, 139(5): e20164244.
- [15] Li G, Liang Q, Shi J, et al. Safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in 2 to 70 year old healthy people in China: A phase III double blind, randomized clinical trial [J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(3): 699-703.
- [16] Zhu A, Liu J, Ye C, et al. Characteristics of seasonal influenza virus activity in a subtropical city in China, 2013-2019 [J]. Vaccines (Basel), 2020, 8(1): 108.
- [17] 方潮, 陈学军, 周明明, 等. 2016年九家儿童医院肺炎链球菌感染的临床特征及分离株药物敏感性分析 [J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(8): 582-586.
- [18] Smith AM, Huber VC. The unexpected impact of vaccines on secondary bacterial infections following influenza [J]. Viral Immunol, 2018, 31(2): 159-173.
- [19] Committee on infectious diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020 [J]. Pediatrics, 2019, 144(4): e20192478.
- [20] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018年CHINET中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10.

【收稿日期】 2020-05-26 【修回日期】 2020-07-20

(上接 1222 页)

- [35] Rattananarithikul R, Harrison BA, Panthusiri P, et al. Illustrated keys to the mosquitoes of Thailand I. Background; geographic distribution; lists of genera, subgenera, and species; and a key to the genera [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2005, 36(Suppl 1): 1-80.
- [36] 董学书. 云南省的传疟媒介及其有关的生态习性 [J]. 中国寄生虫病防治杂志, 2000, 13(2): 69-72.
- [37] Guerra CA, Snow RW, Hay SI. A global assessment of closed forests, deforestation and malaria risk [J]. Ann Trop Med Parasitol, 2006, 100(3): 189-204.
- [38] Save Cambodias Wildlife. The Atlas of Cambodia: National Poverty and Environment Maps [M/CD]. Phnom Penh: Save Cambodias Wildlife, 2006.
- [39] Zhang C, Luo C, Yang R, et al. Morphological and molecular identification reveals a high diversity of *Anopheles* species in the forest region of the Cambodia-Laos border [J]. Parasit Vectors, 2022, 15(1): 94.
- [40] Chhim S, Piola P, Housen T, et al. Malaria in Cambodia: A retrospective analysis of a changing epidemiology 2006-2019 [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(4): 1960.
- [41] Trung HD, Van Bortel W, Sochantha T, et al. Malaria transmission and major malaria vectors in different geographical areas of Southeast Asia [J]. Trop Med Int Health, 2004, 9(2): 230-237.
- [42] Trung HD, Bortel WV, Sochantha T. Behavioural heterogeneity of *Anopheles* species in ecologically different localities in Southeast Asia: a challenge for vector control [J]. Trop Med Int Health, 2005, 10(3): 251-262.
- [43] Kwansomboon N, Chaumeau V, Kittiphanakun P, et al. Vector bionomics and malaria transmission along the Thailand-Myanmar border: a baseline entomological survey [J]. J Vector Ecol, 2017, 42(1): 84-93.
- [44] Marcombe S, Maithaviphet S, Bobichon J, et al. New insights into malaria vector bionomics in Lao PDR: a nationwide entomology survey [J]. Malar J, 2020, 19(1): 396.

【收稿日期】 2020-05-27 【修回日期】 2020-08-11