



ISSN 1673-5234
CN 11-5457/R

中国病原生物学杂志

ZHONGGUO BINGYUAN SHENGWUXUE ZAZHI

2024年5月第19卷第5期

(总第209期)

May. 2024 Vol. 19, No. 5

国家卫生健康委员会 主管
中华预防医学会 主办
山东省寄生虫病防治研究所



JOURNAL OF PATHOGEN BIOLOGY

中文核心期刊(基础医学类)
中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊
中国科技核心期刊
中国生物医学类核心期刊
RCCSE中国核心学术期刊
科技期刊世界影响力指数(WJCI)报告收录期刊
中国科技论文统计源期刊
《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊
《中国核心期刊(遴选)数据库》收录期刊

ISSN 1673-5234



中华预防医学会系列杂志
SERIAL JOURNAL OF CHINESE PREVENTIVE MEDICINE ASSOCIATION

5
2024

中国病原生物学杂志

二〇二四年五月

第十九卷

第五期

中华预防医学会系列杂志

- [1] Dick GWA, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus (i). isolations and serological specificity[J]. T Roy Soc Trop Med H, 1952, 46(5):509-520.
- [2] Macnamara FN. Zika virus; a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in nigeria[J]. T Roy Soc Trop Med H, 1954, 48(2):139-145.
- [3] Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities[J]. N Engl J Med, 2016, 374(22):2142-2151.
- [4] Pettersson JHO, Eldholm V, Seligman SJ, et al. How did zika virus emerge in the pacific islands and latin america? [J]. MBio, 2016, 7(5):e01239-16.
- [5] Plourde AR, Bloch EM. A literature review of zika virus[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(7):1185-1192.
- [6] Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal recessive primary microcephaly (mcp): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings[J]. Am J Hum Genet, 2005, 76(5):717-728.
- [7] Yuan L, Huang XY, Liu ZY, et al. A single mutation in the prn protein of zika virus contributes to fetal microcephaly [J]. Science, 2017, 358(6365):933-936.
- [8] Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by guillain-barre syndrome - case report, french polynesia, december 2013[J/OL]. Eurosurveillance, 2014, 19(9):20720.
- [9] Wang A, Thurmond S, Islas L, et al. Zika virus genome biology and molecular pathogenesis[J]. Emerg Microbes Infect, 2017, 6(1):1-6.
- [10] Shi Y, Gao GF. Structural biology of the zika virus [J]. TrendBiochem Sci, 2017, 42(6):443-456.
- [11] Lei J, Hansen G, Nitsche C, et al. Crystal structure of zika virus ns2b-ns3 protease in complex with a boronate inhibitor[J]. Science, 2016, 353(6298):503-505.
- [12] Roy A, Lim L, Srivastava S, et al. Solution conformations of zika ns2b-ns3pro and its inhibition by natural products from edible plants[J]. Plos one, 2017, 12(7):e0180632.
- [13] Li Z, Lang Y, Sakamuru S, et al. Methylene blue is a potent and broad-spectrum inhibitor against zika virus *in vitro* and *in vivo* [J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1):2404-2416.
- [14] Li Z, Xu J, Lang Y, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of erythrosin b and derivatives against zika virus[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(4):1662-1670.
- [15] Zu S, Li C, Li L, et al. TRIM22 suppresses zika virus replication by targeting ns1 and ns3 for proteasomal degradation[J]. Cell Biosci, 2022, 12:139.
- [16] Ayusso GM, Lima MLD, Da silva sanches PR, et al. The dimeric peptide (kkyryhlpf) 2k shows broad-spectrum antiviral activity by inhibiting different steps of chikungunya and zika virus infection[J]. Viruses, 2023, 15(5):1168.
- [17] Del rosario garcia-lozano M, Dragoni F, Gallego P, et al. Piperazine-derived small molecules as potential flaviviridae ns3 protease inhibitors. *in vitro* antiviral activity evaluation against zika and dengue viruses [J]. Bioorganic Chem, 2023, 133:106408.
- [18] Choi KH, Rossmann MG. RNA-dependent rna polymerases from flaviviridae[J]. Current OpinionStructural Biol, 2009, 19(6):746-751.
- [19] Ferreira AC, Zaverucha-do-valle C, Reis PA, et al. Sofosbuvir protects zika virus-infected mice from mortality, preventing short- and long-term sequelae[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):9409.
- [20] Julander JG, Siddharthan V, Evans J, et al. Efficacy of the broad-spectrum antiviral compound bex4430 against zika virus in cell culture and in a mouse model[J]. Antivir Res, 2017, 137:14.
- [21] Lim SY, Osuna CE, Best K, et al. A direct-acting antiviral drug abrogates viremia in zika virus-infected rhesus macaques[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(547):eaau9135.
- [22] Pattnaik A, Palermo N, Sahoo BR, et al. Discovery of a non-nucleoside rna polymerase inhibitor for blocking zika virus replication through *in silico* screening[J]. Antivir Res, 2018, 151:78-86.
- [23] Oo A, Teoh BT, Sam SS, et al. Baicalein and baicalin as zika virus inhibitors[J]. Archives of Virol, 2019, 164(2):585-593.
- [24] Yuan J, Yu J, Huang Y, et al. Antibiotic fidaxomicin is an rdp inhibitor as a potential new therapeutic agent against zika virus [J]. BMC Medicine, 2020, 18:204.
- [25] Chen Y, Chi X, Zhang H, et al. Identification of potent zika virus ns5 rna-dependent rna polymerase inhibitors combining virtual screening and biological assays[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):1900.
- [26] Coloma J, Jain R, Rajashankar KR, et al. Structures of ns5 methyltransferase from zika virus[J]. Cell Reports, 2016, 16(12):3097-3102.
- [27] Santos FRS, Lima WG, Maia EHB, et al. Identification of a potential zika virus inhibitor targeting ns5 methyltransferase using virtual screening and molecular dynamics simulations[J]. J Chem Infect Model, 2020, 60(2):562-568.
- [28] Song W, Zhang H, Zhang Y, et al. Identification and characterization of zika virus ns5 methyltransferase inhibitors [J]. Front Cell Infect Mi, 2021, 11:665379.
- [29] Qian W, Zhou GF, Ge X, et al. Discovery of dehydroandrographolide derivatives with c19 hindered ether as potent anti-zikv agents with inhibitory activities to mtase of zikv ns5[J]. EurJMedChem, 2022, 243:114710.
- [30] D S, RJ K. Zika virus structure, maturation, and receptors[J]. J Infect Dis, 2017, 216(suppl_10):S935-S944.
- [31] Yu Y, Deng YQ, Zou P, et al. A peptide-based viral inactivator inhibits zika virus infection in pregnant mice and fetuses[J]. Nat Commu, 2017, 8:15672.
- [32] Chen L. Antiviral activity of peptide inhibitors derived from the protein e stem against japanese encephalitis and zika viruses [J]. Antivir Res, 2017.
- [33] Sharma N, Prosser O, Kumar P, et al. Small molecule inhibitors possibly targeting the rearrangement of zika virus envelope protein[J]. Antivir Res, 2020, 182:104876.
- [34] Rausch K, Hackett B, Weinbren N, et al. Screening bioactives reveals nanchangmycin as a broad spectrum antiviral active against zika virus[J]. Cell reports, 2017, 18(3):804-815.
- [35] Mounce BC, Cesaro T, Carrau L, et al. Curcumin inhibits zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding[J]. Antivir Res, 2017, 142:148-157.
- [36] Yamada Y. Nucleic acid drugs-current status, issues, and expectations for exosomes[J]. Cancers, 2021, 13(19):5002.
- [37] Agrawal S, Akhtar S. Advances in antisense efficacy and delivery [J]. Trends Biotechnol, 1995, 13(6):197-199.
- [38] Bumerot D, Manoharan M, Koteliansky V, et al. RNAi therapeutics; a potential new class of pharmaceutical drugs[J]. Nat Chem Biol, 2006, 2(12):711-719.
- [39] Popik W, Khatua A, Hildreth JEK, et al. Phosphorodiamidate morpholino targeting the 5' untranslated region of the zikv RNA inhibits virus replication[J]. Virology, 2018, 519:77-85.
- [40] Perez-mendez M, Zarate-segura P, Salas-benito J, et al. siRNA design to silence the 3' utr region of zika virus[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:1-8.
- [41] Li H, Wang S, Dong X, et al. CRISPR-cas13a cleavage of dengue virus ns3 gene efficiently inhibits viral replication [J]. Mol Ther-Nucl Acids 2020, 19:1460-1469.
- [42] Abbott TR, Dhamdhare G, Liu Y, et al. Development of crispr as an antiviral strategy to combat sars-cov-2 and influenza [J]. Cell, 2020, 181(4):865-876. e12.
- [43] Chen P, Chen M, Chen Y, et al. Targeted inhibition of zika virus infection in human cells by crispr-cas13b[J]. Virus Res, 2022, 312:198707.
- [44] Pascoalino BS, Courtemanche G, Cordeiro MT, et al. Zika antiviral chemotherapy: identification of drugs and promising starting points for drug discovery from an fda-approved library [J]. Research, 2016, 5:2523.
- [45] Loe MWC, Lee RCH, Chu JJH. Antiviral activity of the fda-approved drug candesartan cilexetil against zika virus infection [J]. Antivir Res, 2019, 172:104637.

【收稿日期】 2023-11-17 【修回日期】 2024-02-03

中国标准连续出版物号: CN11-5457/R

邮发代号: 24-81

国内定价: 25.00元

2024年3月24日世界防治结核病日

你我共同努力 终结结核流行



- 肺结核是严重影响人民群众健康的重大传染病。
- 人人都有可能得肺结核。
- 咳嗽、咳痰2周以上，应怀疑得了肺结核，要及时就诊。
- 坚持规范治疗，肺结核患者可以治愈。



国家卫生健康委员会
国家疾病预防控制中心

2.5 E蛋白阻断剂 E蛋白是一种融合蛋白,它对病毒粒子的组装和病毒与靶细胞膜的融合有重要作用,ZIKV的感染始于E蛋白与宿主细胞受体的识别和结合^[30]。当前针对ZIKV E蛋白抑制剂主要有肽类和化合物类。2017年,Yu等^[31]报道了一种源自ZIKV E蛋白茎区域的合成肽,命名为Z2,可以抑制细胞和小鼠中的ZIKV复制,在幼年叙利亚地鼠肾细胞(Baby Hamster Syrian Kidney, BHK21)中的 IC_{50} 为 $1.75 \pm 0.13 \mu\text{mol/L}$,Vero细胞的 IC_{50} 为 $3.69 \pm 0.27 \mu\text{mol/L}$ 。机制研究表明,Z2肽可破坏病毒粒子膜的完整性,进而穿透胎盘屏障,抑制ZIKV在妊娠小鼠中的垂直传播;同年,Chen等^[32]也报道了一种来自日本脑炎病毒(JEV)E蛋白结构域(A424到F445)的肽(P5)可在微摩尔水平上阻断ZIKV的感染, IC_{50} 为 3.93 nmol/L ,此外,P5减少了AG6小鼠(I型和II型干扰素受体缺陷小鼠)感染ZIKV后脑和睾丸的组织病理学损伤。同年,Sharma等^[33]用基于结构的药物发现方法筛选了针对ZIKV E蛋白的市售抗病毒化合物库,对筛选出的前十个化合物进行了抗病毒实验验证,结果表明化合物F1065-0358能够有效抑制ZIKV复制, IC_{50} 为 $14.0 \mu\text{mol/L}$,机制研究结果表明,F1065-0358是通过干扰E蛋白构象重排而发挥抑制ZIKV的作用。

2.6 靶向宿主蛋白的病毒进入抑制剂 在病毒感染早期,病毒通过宿主受体介导进入细胞,因此,研究人员试图通过破坏病毒-宿主细胞相互作用或阻断介导病毒衣壳内吞的宿主细胞因子来阻止病毒进入细胞。2017年,Rausch等^[34]对抗ZIKV的化合物库进行了基于图像的高通量筛选,发现了一种抑制剂南昌霉素(Nanchangmycin),在U2O-S(人骨肉瘤细胞)细胞中对ZIKV的 IC_{50} 为 $0.1 \mu\text{mol/L}$,进一步研究发现表明南昌霉素可能通过阻断网格蛋白介导的内吞作用而发挥作用。此外,姜黄素同样被证明可通过与细胞表面的结合而发挥抑制ZIKV感染的作用^[35], IC_{50} 为 $1.90 \mu\text{mol/L}$ 。

2.7 小核酸类药物 小核酸类药物是由十几个到几十个核苷酸串联组成的短链核酸,它可直接与靶RNA结合,实现分子水平上的靶向治疗^[36]。小核酸药物是针对转录后水平的干预治疗,其有望在难以成药的特殊蛋白靶点上实现突破,具备使“不可靶向”、“不可成药”的疾病开发出靶向治疗药物的潜力,形成继小分子药物、抗体药物之后的现代新药第三次浪潮。小核酸类药物主要包括反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)^[37]、小干扰RNA(Small interfering RNA, siRNA)^[38]以及CRISPR基因编辑技术。ASO是一种单链寡核苷酸分子,因其可进行多种人工合成修饰,具有靶向性好精准和成药性好等优势,针对脊髓性肌肉萎缩症研发的反义寡核苷酸注射液诺西那生钠于2016年12月23日在美国获批,可以直接将药物输送到脊髓周围的脑脊液中改变疾病进程,目前已有多个ASO类药物获批上市。2018年,Popik等^[39]使用靶向ZIKV 5'非编码区(5'-UTR)的咪唑代修饰反义寡核苷酸(DWK-1)抑制病毒的复制,结果表明,DWK-1以剂量依赖的方式有效降低了细胞内ZIKV RNA的积累,在 $1.0 \sim 1.5 \mu\text{mol/L}$ 时病毒抑制率可以达到50%,在 $10 \mu\text{mol/L}$ 时病毒抑制率达到了95%以上,ZIKV E蛋白的表达水平降低了98%以上,同时抑制了ZIKV诱导的人肾小球足细胞和原代人视网膜内皮细胞的体外炎症基因表达。siRNA称为短干扰RNA或沉默RNA,可以通

过碱基互补配对结合目标序列,并对其进行特异性的基因沉默。2020年,Perez-Mendez等^[40]针对ZIKV的3'非编码区(3' UTR)设计了一条siRNA,并将其转染到感染ZIKV的C6/36(幼蚊细胞)细胞株中,发现其能够显著抑制ZIKV的复制和细胞的病变效应,在转染 $2 \mu\text{g}$ siRNA时,靶向组中病毒载量qPCR检测Ct值相比非靶向组最高可升高了10.11,提示该siRNA可有效抑制ZIKV核酸1000倍以上。CRISPR-Cas13系统具有靶向单链RNA分子和介导RNA切割的独特能力,目前已被用于针对艾滋病病毒、乙肝病毒、登革病毒^[41]、新冠病毒^[42]等多种病毒的研究。2022年,Chen等^[43]利用CRISPR-Cas13b系统在建立了一种抗ZIKV感染方法,在1138个ZIKV基因组候选靶点中设计了14个CRISPR RNA(crRNA),以靶向ZIKV基因组中最保守的区域。结果表明其中5条crRNA可以显著抑制ZIKV感染,病毒抑制率达到了50%以上,进一步验证了CRISPR-Cas13作为一种针对ZIKV治疗新策略的可能性。

2.8 临床批准的药物 再利用已批准药物的再利用已成为药物开发的一种重要策略。与筛选一种新抑制剂相比,药物再利用具有速度快、成本低、效率高等优点。由于它们已经被批准用于人类,重新利用的药物相比新药物可能更容易进入临床试验。2016年,Pascoalino等^[44]建立了一种基于细胞的高内涵筛选方法,从725种FDA批准的化合物中筛选出29种具有抗ZIKV活性的药物,其中22种已通过剂量-反应曲线得到证实,其中帕洛司琼(Palonosetron)、6-氮杂尿苷(6-Azauridine)、5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil)、洛伐他汀(Lovastatin)、吉他霉素(Kitasamycin)等五种化合物在人类细胞系中表现出良好的抗ZIKV活性, EC_{50} 介于 $2.3 \sim 41.7 \mu\text{mol/L}$ 之间。2019年,Loe等^[45]利用基于表型的筛选平台对美国FDA批准的1172种化合物的药物库进行高通量筛选,发现了一种血管紧张素II受体抑制剂坎地沙坦西酯对ZIKV有显著的抑制作用, IC_{50} 为 $0.003 \mu\text{mol/L}$,具体机制或为该药物在ZIKV复制阶段的后期抑制病毒RNA的产生和病毒蛋白质的合成。

3 展望

作为一种蚊媒传播的正链RNA病毒,ZIKV在2015年引起了大规模感染,虽然ZIKV感染通常不会引起任何症状或仅引起轻度自限性疾病,但也导致一些严重的神经系统疾病有关,例如小头畸形和GBS。尽管美洲的ZIKV感染病例已显著下降,但最近在印度爆发的ZIKV突显了继续开发针对这种新病原体有效治疗对策的紧迫性。过去几年,研发人员对ZIKV抑制剂的研发做出了巨大努力,发现了多种可有效抑制ZIKV的抑制剂。同时,基因治疗作为当今最前沿的生物技术之一,在治疗肿瘤、遗传性疾病、代谢疾病、预防性传染病等方面不断取得突破性进展。其中小核酸药物正在成为新药研发第三次浪潮中的佼佼者,该类药物的研究促进了抗病毒策略的发展,目前研究人员已成功利用siRNA,反义寡核苷酸以及CRISPR-Cas13系统实现了对ZIKV的抑制,基于核酸治疗的抗病毒药物有望成为新一代抗病毒药物。长远来看,除了本综述中提到的药物外,可能需要发现更多新的药物及抗病毒策略,以期有效控制下一场由ZIKV所引发的传染病疫情。

【参考文献】