

# 治疗巨细胞病毒感染的药物研究进展

尹晶\*,胡坚<sup>#</sup>(天津市儿童医院,天津 300134)

中图分类号 R94 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0282-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.47

**摘要** 目的:为治疗巨细胞病毒(CMV)感染提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对治疗CMV感染的药物研究信息进行归纳和总结。结果与结论:治疗CMV感染的新药包括马立巴韦、Cyclopropavir、Letermovir、Brincidofovir、来氟米特、青蒿素衍生物等。前期临床观察显示,上述药物能够预防和治疗移植患者CMV感染、对多重耐药CMV有效,且毒副作用小、耐受性好、给药方便,但部分临床观察效果不佳,可能与给药剂量有关,关于CMV感染药物的最佳有效剂量的相关研究正在进行。治疗CMV感染新药的出现给临床治疗带来希望。

**关键词** 巨细胞病毒;马立巴韦;Cyclopropavir; Letermovir; Brincidofovir; 来氟米特;青蒿素

巨细胞病毒(CMV)感染是由CMV引起的先天性和后天性感染,感染CMV后的临床表现和转归与个体的免疫功能状态密切相关,免疫功能缺陷者因输血或器官移植等感染CMV或CMV再活化后,可表现为单个或多个脏器受累。CMV感染已成为影响移植存活和患者预后的重要因素之一,有效预防

和治疗CMV感染是确保器官移植成功的关键。目前,临床应用的抗病毒药物主要为靶向病毒DNA聚合酶,其毒副作用较大,且近年来耐药CMV感染增多,为临床治疗带来困难。笔者查阅近年来国内外相关文献,对CMV感染的治疗新药马立巴韦(Maribavir)、Cyclopropavir(CPV)、Letermovir(AIC246)、

- ing of the different effects of Wuzhi tablet on the absorption and first-pass intestinal and hepatic metabolism of tacrolimus (FK506)[J]. *Int J Mol Med*, 2010, 27(1): 114.
- [16] 李嘉丽,王雪丁,王长希,等. CYP3A5\*3基因型联合五酯片干预他克莫司用药的前瞻性研究[C]//第十二次全国临床药理学学术会议会议论文集. 武汉:中国临床药理学学会, 2010:286.
- [17] Hou Q, Han W, Fu X. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and berberine in a child with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(10):1 861.
- [18] Guo Y, Chen Y, Tan Z, et al. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P<sub>450</sub> in humans[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(2):213.
- [19] Fredj NB, Chaabane A, Chadly Z, et al. Tacrolimus therapeutic drug monitoring in Tunisian renal transplant recipients: effect of post-transplantation period[J]. *Transpl Immunol*, 2013, 28(4):198.
- [20] Stratta P, Quaglia M, Cena T, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(5):671.
- [21] Han SS, Kim DH, Lee SM, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus according to body composition in recipients of kidney transplants[J]. *Kidney Res Clin Prac*, 2012, 31(3): 157.
- [22] Størset E, Holford N, Midtvedt K, et al. Importance of hematocrit for a tacrolimus target concentration strategy[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(1):65.
- [23] Rodrigo E, de Cos MA, Sanchez B, et al. High initial blood levels of tacrolimus in overweight renal transplant recipients[J]. *Transpl P*, 2005, 37(3):1 453.
- [24] Hebert MF, Zheng S, Hays K, et al. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum[J]. *Transpl*, 2013, 95(7):908.
- [25] 张关敏,李良,陈文倩,等. 他克莫司在中国肾移植患者中的群体药动力学研究[J]. *药学学报*, 2008, 43(7): 695.
- [26] O'Seaghda CM, McQuillan R, Moran AM, et al. Higher tacrolimus trough levels on days 2-5 post-renal transplant are associated with reduced rates of acute rejection[J]. *Clin Transpl*, 2009, 23(4):462.
- [27] 周金生,冯少青,陈元俊. 初步探讨他克莫司对肝移植受者的治疗窗浓度及其与年龄、性别的关系[J]. *药学与临床研究*, 2008, 16(2):137.
- [28] Velicković-Radovanović R, Mikov M, Paunović G, et al. Gender differences in pharmacokinetics of tacrolimus and their clinical significance in kidney transplant recipients [J]. *Gen Med*, 2011, 8(1):23.
- [29] Wolbold R, Klein K, Burk O, et al. Sex a major determinant of CYP3A4 expression in human liver[J]. *Hepatology*, 2003, 38(4):978.
- [30] Wrighton SA, Brian WR, Sari MA, et al. Studies on the expression and metabolic capabilities of human liver cytochrome P4503A5 (HLp3) [J]. *Mol Pharmacol*, 1990, 38(2):207.
- [31] Pan Q, Metselaar HJ, de Ruiter P, et al. Calcineurin inhibitor tacrolimus does not interfere with the suppression of hepatitis C virus infection by interferon-alpha[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(4):520.

\* 主治医师,硕士。研究方向:儿科学。电话:022-58914903。E-mail: yinjingemail@163.com

<sup>#</sup>通信作者:主任医师,硕士。研究方向:儿科学。电话:022-58914903。E-mail: h1957\_7591@126.com

(收稿日期:2015-02-09 修回日期:2015-03-18)  
(编辑:陶婷婷)

Brincidofovir (CMX-001)、来氟米特 (Leflunomide)、青蒿素衍生物作一综述,旨在为CMV感染的药物治疗提供参考。

## 1 耐药机制

CMV感染的一线治疗药物更昔洛韦的耐药性,是由于编码病毒激酶的基因UL97突变<sup>[1]</sup>,UL97蛋白激酶是人类CMV表达的一种丝氨酸/苏氨酸激酶,可将更昔洛韦磷酸化,使其具有活性。UL97突变后,更昔洛韦将保持非磷酸化的失活状态。CMV感染的治疗药物另一耐药原因是编码CMV的DNA聚合酶的基因UL54突变,UL54是所有有效的系统抗病毒药的靶点基因,其突变可以单独发生或与UL97突变同时出现<sup>[2-3]</sup>,由此可致对西多福韦(Cidofovir)、膦甲酸(Foscarnet)的耐药,或与更昔洛韦的交叉耐药。

## 2 治疗CMV感染的新药

### 2.1 马立巴韦

马立巴韦为口服苯并咪唑核苷,在体外对CMV具有抗病毒活性,为UL97蛋白激酶抑制剂,其他抗病毒药物在CMV复制过程中起促进作用。Gill RB等<sup>[4]</sup>的研究显示,在CMV感染早期,UL97蛋白位于受感染细胞的细胞核中心位置,随后迁移至亚核区域,再充满整个细胞核,当此激酶活性被马立巴韦抑制后,其蛋白在核内的扩张和再分布延迟,进而抑制了细胞核的重组和细胞浆中复合物的组装。Drew WL等<sup>[5]</sup>的研究从临床分离16个分别对更昔洛韦、西多福韦和膦甲酸耐药的CMV病毒株,检测发现所有病毒株对马立巴韦敏感,而从实验室分离的对马立巴韦高度耐药的病毒株,对其他3种抗病毒药物敏感。马立巴韦和其他抗病毒药物之间没有交叉耐药,验证了其作用机制的不同。马立巴韦的生物利用度较高(约40%),呈线性药动力学表现,给药后1~3 h达到峰浓度( $c_{max}$ ),半衰期( $t_{1/2}$ )约为5~6 h,尿排泄率<3%。对健康受试者和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者给予单剂量马立巴韦(50~1 600 mg),除味觉障碍外,未观察到其他药品不良反应<sup>[6]</sup>。在II期临床试验中,马立巴韦降低了干细胞移植患者CMV感染率,但III期临床试验显示给予干细胞移植患者马立巴韦100 mg, bid不能达到预防CMV感染的目的<sup>[7-8]</sup>。Winston DJ等<sup>[9]</sup>的多中心、双盲、随机对照试验将303例肝移植患者(受体CMV血清学阴性,供体CMV血清学阳性)分为两组,分别口服马立巴韦100 mg, bid和更昔洛韦1 000 mg, tid预防CMV感染,结果显示,马立巴韦耐受性良好,药品不良反应更小,但试验剂量并不足以预防高危肝移植患者CMV感染。马立巴韦蛋白结合率高,血浆中游离药物浓度比总药物浓度低100倍,当给药剂量≤200 mg时,其游离药物浓度<30 ng/ml;根据药动力学模型推测,当剂量达到400 mg, bid时,才能使游离马立巴韦浓度达到控制CMV感染的程度<sup>[6]</sup>。因此,临床试验马立巴韦预防移植患者CMV感染失败的主要原因可能由于剂量不足<sup>[6]</sup>。法国移植中心对12例伴有耐药的CMV感染的移植患者(3例骨髓移植、9例实体器官移植)给予马立巴韦≥800 mg/d,结果显示,50%患者病毒载量明显下降<sup>[10]</sup>。

马立巴韦与更昔洛韦联用的抗病毒效果不确定,可能由于马立巴韦抑制更昔洛韦磷酸化,拮抗更昔洛韦的抗病毒作用所致。Chou S等<sup>[11]</sup>的研究显示,对药物敏感的CMV感染,

马立巴韦与更昔洛韦联用不比单用更昔洛韦更有效,反而可能拮抗更昔洛韦,但当UL97突变致CMV对其中一种药物耐药时却出现不同结果:对于耐更昔洛韦的UL97突变菌株,不能磷酸化更昔洛韦,马立巴韦是否能拮抗更昔洛韦并无意义;UL97 L397R突变,对马立巴韦耐药而不被抑制,可磷酸化更昔洛韦并对其敏感;UL27突变等其他原因致马立巴韦耐药时,与更昔洛韦联用的抗病毒活性将会低于更昔洛韦单用。

### 2.2 CPV

CPV是一种亚甲基环丙烷鸟苷类似物,动物实验与体外试验发现其对CMV等多种疱疹病毒有效。CPV需要病毒UL97激酶磷酸化后才具有活性,进而抑制DNA合成<sup>[12]</sup>。然而,CPV是比更昔洛韦更好的UL97激酶底物,体外试验显示其抗CMV效果约是更昔洛韦的10倍,同时具有更低的毒性<sup>[13]</sup>。Chou S等<sup>[14]</sup>的研究发现,CPV耐药与UL97突变有关,但在导致更昔洛韦耐药的7个典型UL97突变中,CPV耐药主要与UL97 H520Q突变相关,因此CPV对诸多耐更昔洛韦的CMV感染仍保留良好的抗病毒活性。James SH等<sup>[15]</sup>的体外试验发现,用CPV处理CMV感染的细胞后,细胞形态发生变化,并确定其与缺乏UL97激酶有关,进一步分析显示,CPV抑制了UL97激酶活性。由此可见,CPV的作用机制复杂,既可能被UL97激酶蛋白磷酸化,又可抑制该酶的正常功能。

### 2.3 AIC246

AIC246的作用机制独特,是端粒酶抑制剂。Lischka P等<sup>[16]</sup>的研究显示,AIC246对CMV具有高度选择性,对其他疱疹病毒和人类病毒病原体无效,是一种特效的抗CMV药物。端粒酶复合物的端粒延长是病毒特有的功能,在人体正常组织中其活性受抑制,因此不会出现与靶点相关的副作用。AIC246吸收迅速,平均达峰时间( $t_{max}$ )1.5 h, $t_{1/2}$ 约为10 h,CMV野生株和耐药株对其均敏感,具有良好的耐受性,对造血干细胞移植和实体器官移植患者CMV感染均有效。Kaul DR等<sup>[17]</sup>报道了首例临床应用AIC246治疗CMV感染,患者为接受肺移植并发多重耐药CMV感染,累及消化道、呼吸道和视网膜,对所有DNA聚合酶抑制剂无反应,予以AIC246治疗3个月后CMV感染获得缓解。Stoelben S等<sup>[18]</sup>的多中心、开放性研究中,将27例并发CMV活化复制的移植患者随机分组:AIC246 40 mg, bid组;AIC246 80 mg, qd组;标准治疗组,各组分别接受为期14 d的治疗后。与治疗前相比,各组治疗后CMV拷贝数均明显下降,AIC246组较标准治疗组病毒清除率高,但AIC246两组间各项指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示可每日1次给药。同时发现,AIC246不会与其他药物相互作用,联用免疫抑制剂时,无需调整剂量。

### 2.4 CMX-001

CMX-001是一种口服无环核苷磷酸酯,在小肠被吸收后作为磷脂在体内转运。CMX-001通过易化和被动扩散方式穿过靶细胞膜,在胞内 $t_{1/2}$ 较长。进入细胞后,CMX-001脂质断裂,胞内的激酶将其磷酸化,变为西多福韦二磷酸酯<sup>[19]</sup>,但CMX-001非离子转运体底物,不在肾脏近曲小管浓缩,无肾毒性。CMX-001对多种ds-DNA病毒有抗病毒活性,CMX-001在体外对CMV及耐药CMV的抗病毒活性约为西多福韦的400倍<sup>[20]</sup>。Marty FM等<sup>[21]</sup>的研究显示,造血干细胞患者接受



CMX-001 100 mg,每周2次治疗能降低CMV感染率,其最常见的药品不良反应为腹泻,与剂量正相关,未发现骨髓抑制和肾毒性。与西多福韦相比,CMX-001具有更好的生物利用度、更长的 $t_{1/2}$ 和更轻的药品不良反应。

## 2.5 来氟米特

来氟米特是一种免疫抑制剂,被美国食品与药物管理局(FDA)批准用于治疗类风湿关节炎。Waldman WJ等<sup>[22]</sup>于1999年首次报道了来氟米特对CMV的抗病毒活性,随后的一系列相关研究显示出来氟米特对CMV感染有效。Avery RK等<sup>[23]</sup>的研究纳入17例耐药CMV感染的移植患者给予来氟米特治疗,14例患者CMV被清除,其中9例患者的病毒获得长期抑制。Lu CH等<sup>[24]</sup>的研究报道了2例CMV感染患者经过来氟米特治疗,随来氟米特剂量的增加,1例患者的病毒获得长期抑制,且对多重耐药的CMV有同样的抑制效果。成纤维细胞和内皮细胞是CMV常见的靶细胞,菌斑实验显示其经过来氟米特处理后能减少CMV产生;Northern印迹、免疫组化、DNA斑点印迹和生化酶学分析等一系列研究发现,来氟米特不干扰CMV早/晚期的基因转录,不抑制相应蛋白表达,但影响病毒核酸组装<sup>[22]</sup>。

丙二腈胺类药物FK778是一种免疫抑制剂,其结构与来氟米特的活性代谢产物A771726相似,但 $t_{1/2}$ 较短。Evers DL等<sup>[25]</sup>的研究发现,FK778的抗病毒机制与免疫抑制机制相似,抑制蛋白酪氨酸磷酸化和细胞嘧啶从头合成,区别于来氟米特的抗病毒机制。

## 2.6 青蒿素衍生物

青蒿素是经典的抗疟药,其衍生物具有抗病毒活性,主要作用于病毒复制周期的早期,可能是通过直接作用于CMV的即刻早期蛋白或早期蛋白干扰复制,或是与受感染细胞的调节蛋白结合来降低CMV即刻早期蛋白或早期蛋白的表达,起到抑制作用<sup>[26]</sup>。

青蒿酯是青蒿素的水溶性单体衍生物,对疱疹病毒、肝炎病毒、HIV等具有抗病毒活性<sup>[27-28]</sup>。目前,青蒿酯对CMV的作用尚缺乏系统评估,临床研究结论也不一致:Gantt S等<sup>[29]</sup>的研究显示青蒿酯对CMV无效;Chou S等<sup>[30]</sup>的研究发现青蒿酯对CMV有一定的抑制作用;Germi R等<sup>[31]</sup>的研究报道了5例并发CMV感染的移植患者(2例干细胞移植,3例实体器官移植),青蒿酯对3例轻度CMV感染患者有效,降低了2例严重CMV感染并发肺损伤的重症患者的血液和肺泡中的病毒载量,但综合临床指标评定其无效;Wolf DG等<sup>[28]</sup>的研究报道了6例异体干细胞移植并发CMV感染的患者接受青蒿酯治疗,初始剂量200 mg,bid(第1天),维持剂量100 mg,qd(第2~28天),其中2例患者完成了全程治疗,均在第7天出现病毒载量明显下降,显示出青蒿酯高效的抗病毒活性,其中1例在接受移植后很快获得免疫重建,且病毒载量偏低,另1例患者为去T细胞移植,病毒载量 $>106$  copies/ml,突变CMV株感染的病毒生长缓慢,倍增时间延长,是否导致病毒对青蒿酯敏感有待于进一步验证,其余4例患者对CMV的抑制效果不明显。

青蒿素二聚体衍生物相较于单体衍生物,对CMV的抑制效果更好,毒性更小<sup>[26,32]</sup>,二聚磷酸二苯酯被认为是其对CMV抑制作用较强的二聚体衍生物。二聚磷酸二苯酯对单纯疱疹病毒

和疱疹病毒科嗜淋巴细胞病毒属的成员EB病毒无明显抑制作用,对CMV相对特异。二聚磷酸二苯酯在体外对CMV的抑制作用不可逆,但并不通过抑制宿主细胞的生长实现。二聚磷酸二苯酯相较于更昔洛韦,对CMV病毒的抑制程度明显高于对病毒DNA复制的抑制程度<sup>[26]</sup>,但在CMV感染后期加入二聚磷酸二苯酯并无抑制作用,提示其对病毒复制早期的抑制可能间接影响了复制后期。

青蒿素衍生物与更昔洛韦对CMV有协同作用,两者联用可减少更昔洛韦的剂量,从而降低更昔洛韦的骨髓毒性<sup>[33]</sup>。

## 3 结语

预防和治疗CMV感染是改善移植患者预后的重要因素,但药物的相关毒性、多重耐药株的出现都影响了对CMV感染的有效治疗。近年来发现的多种针对CMV感染的新药与抗病毒药物作用机制不同,前期临床观察显示能够预防和治疗移植患者CMV感染、对多重耐药CMV有效,且毒副作用小、耐受性好、给药方便,但部分临床观察效果不佳,可能与给药剂量有关,关于治疗CMV感染药物的最佳有效剂量的相关研究正在进行。治疗CMV感染新药的出现给临床治疗带来了希望。

## 参考文献

- [1] Sedlak RH, Castor J, Susan M, *et al*. Rapid detection of human cytomegalovirus UL97 and UL54 mutations directly from patient samples[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(7):2354.
- [2] Fischer L, Laib SK, Jahn G, *et al*. Generation and characterization of a GCV resistant HCMV UL97-mutation and a drug sensitive UL54-mutation[J]. *Antiviral Res*, 2013, 100(3):575.
- [3] Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation[J]. *Drugs*, 2010, 70(8):965.
- [4] Gill RB, James SH, Prichard MN. Human cytomegalovirus UL97 kinase alters the accumulation of CDK1[J]. *J Gen Virol*, 2012, 93(8):1743.
- [5] Drew WL, Miner RC, Marousek GI, *et al*. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet[J]. *J Clin Virol*, 2006, 37(2):124.
- [6] Wang LH, Peck RW, Yin Y, *et al*. Phase I safety and pharmacokinetic trials of 1263W94, a novel oral anti-human cytomegalovirus agent, in healthy and human immunodeficiency virus-infected subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(4):1334.
- [7] Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, *et al*. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(4):284.
- [8] Marty FM, Boeckh M. Maribavir and human cytomegalovirus-what happened in the clinical trials and why might the drug have failed[J]. *Curr Opin Virol*, 2011, 1(6):555.

- [ 9 ] Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, *et al.* Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients; a randomized, double-blind, multicenter controlled trial[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(11): 3 021.
- [10] Alain S, Revest M, Veyer D, *et al.* Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(4): 1 603.
- [11] Chou S, Marousek GI. Maribavir antagonizes the antiviral action of ganciclovir on human cytomegalovirus[J]. *Antimicrob Agents CH*, 2006, 50(10): 3 470.
- [12] Gentry BG, Kamil JP, Coen DM, *et al.* Stereoselective phosphorylation of cyclopropavir by pUL97 and competitive inhibition by maribavir[J]. *Antimicrob Agents CH*, 2010, 54(8): 3 093.
- [13] Gentry BG, Gentry SN, Jackson TL, *et al.* Phosphorylation of antiviral and endogenous nucleotides to di and triphosphates by guanosine monophosphate kinase[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(1): 43.
- [14] Chou S, Bowlin TL. Cytomegalovirus UL97 mutations affecting cyclopropavir and ganciclovir susceptibility[J]. *Antimicrob Agents CH*, 2011, 55(1): 382.
- [15] James SH, Hartline CB, Harden EA, *et al.* Cyclopropavir inhibits the normal function of the human cytomegalovirus UL97 kinase[J]. *Antimicrob Agents CH*, 2011, 55(10): 4 682.
- [16] Lischka P, Hewlett G, Wunberg T, *et al.* In vitro and in vivo activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246[J]. *Antimicrob Agents CH*, 2010, 54(3): 1 290.
- [17] Kaul DR, Stoelben S, Cober E, *et al.* First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(5): 1 079.
- [18] Stoelben S, Arns W, Renders L, *et al.* Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a phase 2a study[J]. *Transpl Int*, 2014, 27(1): 77.
- [19] Painter W, Robertson A, Trost LC, *et al.* First pharmacokinetic and safety study in humans of the novel lipid antiviral conjugate CMX001, a broad-spectrum oral drug active against double-stranded DNA viruses[J]. *Antimicrob Agents CH*, 2012, 56(5): 2 726.
- [20] Ciesla SL, Trahan J, Wan WB, *et al.* Esterification of cidofovir with alkoxyalkanols increases oral bioavailability and diminishes drug accumulation in kidney[J]. *Antiviral Res*, 2003, 59(3): 163.
- [21] Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, *et al.* CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(13): 1 227.
- [22] Waldman WJ, Knight DA, Lurain NS, *et al.* Novel mechanism of inhibition of cytomegalovirus by the experimental immunosuppressive agent leflunomide[J]. *Transplantation*, 1999, 68(6): 814.
- [23] Avery RK, Mossad SB, Poggio E, *et al.* Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes[J]. *Transplantation*, 2010, 90(4): 419.
- [24] Lu CH, Tsai JH, Wu MZ, *et al.* Can leflunomide play a role in cytomegalovirus disease prophylaxis besides its anti-rheumatic effects[J]. *Antivir Ther*, 2014, 20(1): 93.
- [25] Evers DL, Wang X, Huong SM, *et al.* Inhibition of human cytomegalovirus signaling and replication by the immunosuppressant FK778[J]. *Antiviral Res*, 2005, 65(1): 1.
- [26] He R, Park K, Cai H, *et al.* Artemisinin-derived dimer diphenyl phosphate is an irreversible inhibitor of human cytomegalovirus replication[J]. *Antimicrob Agents CH*, 2012, 56(7): 3 508.
- [27] Sellar RS, Ward KN, Thomson KJ, *et al.* Evidence for clinical activity of artesunate in multidrug-resistant herpes simplex infection following HSCT[J]. *Bone Marrow Transpl*, 2012, 47(11): 1 482.
- [28] Wolf DG, Shimoni A, Resnick IB, *et al.* Human cytomegalovirus kinetics following institution of artesunate after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Antiviral Res*, 2011, 90(3): 183.
- [29] Gantt S, Huang ML, Magaret A, *et al.* An artesunate-containing antimalarial treatment regimen did not suppress cytomegalovirus viremia[J]. *J Clin Virol*, 2013, 58(1): 276.
- [30] Chou S, Marousek G, Auerochs S, *et al.* The unique antiviral activity of artesunate is broadly effective against human cytomegaloviruses including therapy-resistant mutants[J]. *Antiviral Res*, 2011, 92(2): 364.
- [31] Germi R, Mariette C, Alain S, *et al.* Success and failure of artesunate treatment in five transplant recipients with disease caused by drug-resistant cytomegalovirus[J]. *Antiviral Res*, 2014, 101(1): 57.
- [32] Arav-Boger R, He R, Chiou CJ, *et al.* Artemisinin-derived dimers have greatly improved anti-cytomegalovirus activity compared to artemisinin monomers[J]. *Plos One*, 2010, 5(4): e10 370.
- [33] 欧阳雁红, 李宝山, 欧阳雁玲. 临床药师参与救治多脏器功能损害并巨细胞病毒感染患者的实践[J]. *中国药房*, 2014, 25(18): 1 716.

(收稿日期:2015-02-10 修回日期:2015-05-17)

(编辑:陶婷婷)