

# 核苷类抗病毒药物西多福韦的研究进展

房舒舒<sup>1,2\*</sup>, 张 帅<sup>1,2</sup>, 曹国颖<sup>2#</sup> (1. 北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191; 2. 北京医院药学部, 北京 100730)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-3022-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.48

**摘要** 目的: 关注核苷类抗病毒药物西多福韦的研究进展。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 对西多福韦的作用机制、药理学、临床研究、耐药性、不良反应和前体药物等进行归纳和总结。结果与结论: 西多福韦通过降低病毒DNA的稳定性, 抑制其延长, 从而发挥抗病毒作用。西多福韦能有效治疗疱疹病毒、人乳头瘤病毒、腺病毒等病毒感染以及宫颈上皮内瘤变和牛痘病毒引起的传染性软疣等。选择性西多福韦耐药菌株罕见, 且耐药程度较轻。西多福韦最常见的不良反应是剂量限制性肾毒性, 发生率较高。西多福韦的前体药物Brincidofovir抗病毒作用强, 肾毒性低, 对多种病毒DNA和逆转录病毒有强效抵抗作用, 有望成为新型核苷类抗病毒药物。

**关键词** 西多福韦; 前体药物; Brincidofovir; 核苷类抗病毒药物

非环状核苷类似物西多福韦是胞嘧啶核苷磷酸基甲醚衍生物, 具有广谱抗病毒活性, 有效抑制病毒DNA的合成, 从而发挥抗病毒作用。1996年, 西多福韦注射液被美国食品与药品管理局(FDA)正式批准为艾滋病患者巨细胞病毒(CMV)性视网膜炎的治疗用药, 目前已被临床广泛用于CMV性视网膜炎的治疗和其他病毒(疱疹病毒、乳头瘤病毒、腺病毒、多瘤病毒和痘病毒等)的感染<sup>[1]</sup>。西多福韦最主要的不良反应为肾毒性, 这也是西多福韦限制剂量使用的主要原因。新型广谱抗病毒脂质体Brincidofovir是西多福韦的前体药物, 在体内对多种DNA病毒和逆转录病毒有强效抗病毒作用, 国外正在进行Brincidofovir抗CMV和腺病毒的Ⅲ期临床试验<sup>[2]</sup>。Brincidofovir化学名为十六烷丙氧基西多福韦, 是一种西多福韦和脂质的联合体, 具有可口服、抗病毒作用强和低肾毒性等优点, 但对人体一些迅速增殖的细胞如造血干细胞等有一定损害。笔者查阅近年来国内外相关文献, 就西多福韦的研究进展进行归纳和总结, 以期为其临床应用提供参考。

## 1 作用机制

西多福韦是单磷酸胞嘧啶核苷的类似物, 需在体内转化为磷酸盐等活性形式, 在体内吸收进入细胞后, 在酶的作用下转化为活性代谢物, 包括单磷酸酯、二磷酸酯和磷酸胆碱盐等。西多福韦的磷酸化作用主要利用宿主细胞内的酶而非病毒的酶<sup>[3]</sup>。西多福韦二磷酸酯通过竞争性抑制胞嘧啶, 整合于病毒DNA链, 使病毒DNA稳定性降低, 从而抑制其延长, 发挥抗病毒作用。连续2个西多福韦分子整合入DNA链中会引起DNA链终止延长。Magee WC等<sup>[4]</sup>研究由牛痘病毒DNA聚合酶催化的反应和西多福韦在细胞内的活性代谢物西多福韦二磷酸发挥作用的方式。研究使用不同的引物-模板对和纯化的牛痘病毒DNA聚合酶, 观察到西多福韦掺入至正在合成的DNA链中并且与模板的鸟嘌呤碱基配对; 西多福韦-终结引物也是脱氧单磷酸加成的模板, 但2个西多福韦分子同时参加DNA复制的反应产物却不被用于下一轮合成; 牛痘病毒聚合酶的校对和核酸外切酶活性可以把西多福韦从引物3'末端切除, 但是DNA在倒数第2个3'残基承载着西多福韦, 完全可以

抵抗核酸外切酶的攻击; 通过抑制核酸外切酶校对的活性, 西多福韦的错误掺入也可促进病毒复制过程中容易出错的DNA的合成, 以降低病毒DNA的稳定性。

## 2 药动学

吴剑波等<sup>[5]</sup>研究给予人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性患者静脉滴注西多福韦后, 药物的血浆半衰期( $t_{1/2}$ )为2.6 h, 西多福韦二磷酸酯和胆碱复合物的 $t_{1/2}$ 分别为17.0、48.0 h, 较长的半衰期是其在体内抗病毒作用持久的主要原因。西多福韦主要经肾脏代谢, 24 h内90%的药物成分经肾小管分泌排泄, 具有一定的肾毒性<sup>[6]</sup>。西多福韦口服吸收不佳, 生物利用度 $<5.3\%$ , 只推荐静脉给药, 标准剂量为5 mg/kg, biw或1 mg/kg, biw。西多福韦的生物利用度及药动学研究数据显示, 西多福韦单用或与丙磺舒(静脉推注西多福韦前口服丙磺舒2 g, 推注后2、8 h各口服1 g)联用, 西多福韦的生物利用度均介于5%~20%, 血浆清除率分别为(179.0 ± 23.1)、(148.0 ± 38.8) g/L, 肾脏清除率分别为(150.0 ± 26.9)、(98.6 ± 27.9) ml/min; 西多福韦二磷酸盐的 $t_{1/2}$ 为17 h, 胆碱加成物的生物半衰期 $>48$  h, 稳态表观分布容积分别是(537 ± 126)、(410 ± 102) L/kg<sup>[7]</sup>。

Aitken SL等<sup>[8]</sup>研究同种异体造血干细胞移植患者血管内西多福韦药动学和安全性的试验显示, 6位接受造血干细胞移植且确诊为多瘤病毒家族成员BK病毒或腺病毒感染的患者, 给予丙磺舒2 g, 3 h后给予3位患者西多福韦5 mg/kg+0.9%氯化钠注射液(NS)100 ml, 通过尿道导管膀胱灌注给药, 患者药物耐受性差, 调整剂量; 给予另3位患者西多福韦2.5 mg/kg+NS 50 ml, ivgtt, 滴注时间2 h。测得西多福韦表观分布容积、清除率和半衰期分别为19.5 L、5.6 L/h和2.8 h。

## 3 临床研究

西多福韦最早用于治疗艾滋病患者CMV性视网膜炎, 对人乳头瘤病毒(HPV)16和腺病毒具有抑制作用。HPV16引起的上皮细胞增殖是广泛皮肤病变的重要原因, 其治疗难点为复发率较高。韩芳等<sup>[9]</sup>关于西多福韦抑制人宫颈癌细胞CaSki内HPV16作用的相关研究中, 研究对象是人宫颈癌细胞CaSki(HPV16阳性)、C-33A(HPV16阴性)和人胚肺成纤维细胞HEL, 质量浓度分别为130.00、65.00、32.50和16.25 μg/ml的西多福韦作用于CaSki细胞48 h后, 采用聚合酶链式反应(PCR)和技术蛋白质印迹法(Western blot)监测用药后E6和E7的信使RNA(mRNA)和蛋白水平。结果显示, 各质量浓度西多福

\* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 010-85133631。E-mail: 780741589@qq.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 010-85133631。E-mail: Caogy\_10@126.com

韦处理细胞内E6和E7的蛋白水平均下降;130.00 μg/ml西多福韦处理细胞内E6和E7的mRNA水平抑制率最大,分别达(33.38±8.00)%和(28.32±2.73)%;质量浓度为130.00、32.50 μg/ml的西多福韦处理细胞内E6和E7的蛋白水平抑制率最大,达98.92%和97.46%。结果还显示,西多福韦质量浓度>125.00 μg/ml时,可有效抑制宫颈癌细胞中的HPV16病毒;西多福韦质量浓度>500 μg/ml时,会对正常细胞产生毒副作用。Stier EA等<sup>[10]</sup>研究显示,西多福韦特异性抗HPV感染,对正常组织影响较小。Stragier I等<sup>[11]</sup>局部给予4例患者西多福韦治疗复发性HPV相关病变,第1周每日局部使用1%西多福韦乳剂,qd,连续5 d,第2周停药,重复该治疗周期至所有皮肤损伤消失,其中无反应的患者于5个周期后停止治疗,腹股沟和肛周使用1%西多福韦乳剂后4 h用清水洗净。同时,给予患者西多福韦注射液2.5 mg/ml,之后观察期为14 d,重复治疗3个周期。每个治疗周期两种西多福韦的总剂量均≤1 mg/d。结果显示,3例患者有效,皮肤损伤全部消失;另1例患者在治疗第1周期时显示有效,4个周期后出现新病灶。

研究人员尝试研发西多福韦的外用凝胶剂型,已完成I、II期临床试验,但临床数据并不充分。西多福韦凝胶治疗宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅲ级有较好疗效。Snoeck R等<sup>[12]</sup>的研究纳入15例经过活检确诊为CIN Ⅲ级的患者,平均年龄32.5岁,阴道镜下给予1%西多福韦凝胶1 g,tid,隔日使用,治疗开始后10~25 d,手术移除宫颈并进行组织学检查和HPV-PCR。结果显示,7例患者的组织学检查显示治疗有效,其中4例患者HPV-PCR显示效果真实;5例患者部分有效,上皮层表层的CIN II~Ⅲ级皮肤损伤消失,但腺体深处有持续性损伤,其中1例患者子宫颈内膜有1个焦点病变,1例患者在腺体颈部有持续性CIN Ⅲ级皮肤损伤,1例患者CIN I级轻度不典型增生,2例患者未显示组织学差异。西多福韦对正常上皮细胞无毒性,患者治疗前后测量病变细胞凋亡指数未见明显差异,凋亡指数介于1%~3%,显示其对正常组织无毒副作用。虽然西多福韦外用凝胶剂型尚未研发成功,但其凝胶剂型具有较大的临床意义。

西多福韦对牛痘病毒引起的传染性软疣有效。Ibarra V等<sup>[13]</sup>的研究给予1例HIV感染患者9个疗程的西多福韦注射液,5 mg/ml,biw,其顽固性软疣得到有效缓解。西多福韦注射液还可用于抗1型单纯疱疹病毒(HSV)和HSV-2腺病毒感染,但由于具有一定的细胞毒性,只能作为二线用药,不能作为预防用药<sup>[14]</sup>。

#### 4 耐药性

临床分离出对西多福韦产生抵抗作用的菌株比较罕见<sup>[15]</sup>。病毒DNA聚合酶的UL54基因突变可能会导致耐药性的发生,但西多福韦发挥作用并不依赖于病毒酶,所以蛋白激酶的基因突变不会影响西多福韦的功效<sup>[16]</sup>。当临床出现对其他核苷类抗病毒药物耐药时,可推荐使用西多福韦。西多福韦肾毒性较高,未广泛应用于CMV感染,因此选择性西多福韦耐药菌株罕见,且耐药程度较轻,一般由于长期使用更昔洛韦(GCV)所致。James SH等<sup>[17]</sup>的研究发现了一种新的耐药突变,在Brincidofovir选择性抑制病毒的作用下产生,突变的CMV的DNA聚合酶发生突变,导致病毒对西多福韦产生抵抗作用。当Brincidofovir的浓度逐渐增加且使用时间超过10个月,野生型CMV病毒株AD169会扩散至人包皮成纤维细胞中,由此产生的突变菌株Brincidofovir(R)对西多福韦和Brincidofovir不敏感。对Brincidofovir(R)病毒株进行基因型分析,通过测定编码CMV的DNA聚合酶UL54和UL97激酶的

基因排序,显示在UL54的542号位点有1个突变,导致天冬氨酸变成丙氨酸。拥有新型突变的D542E的重组病毒是通过细菌人工染色体介导的标记转移实验产生的,表型耐药分析表明D542E突变体对Brincidofovir的耐药性超过对西多福韦的耐药性,但不抵抗膦甲酸钠(FOS)和GCV<sup>[17]</sup>。

#### 5 不良反应

西多福韦最常见的不良反应是剂量限制性肾毒性,发生率达59%,严重时会造成不可逆的肾毒性。Patil AJ等<sup>[18]</sup>研究发现,西多福韦还存在中性粒细胞减少、代谢性酸中毒和眼内压降低等不良反应。西多福韦是人体阴离子转运体的底物,阴离子的转运体将西多福韦聚集在肾小管,使肾脏中的药物浓度高于其他组织而引起药物肾毒性。局部使用或病灶内注射药品最常见的不良反应是局部炎症,严重时会导致患者中断给药。Collette DC等<sup>[19]</sup>报道的1例慢性肾功能不全患者局部使用西多福韦后发生急性肾功能肾衰。HPV病毒引起的复发性呼吸道乳头状瘤(RRP)是一种良性的气管上皮肿瘤。Broekema FI等<sup>[20]</sup>的研究纳入31篇文献的188例患者使用西多福韦治疗RRP的不良反应发生情况,结果显示2.7%的患者在病灶局部注射西多福韦发生了非典型增生,平均年龄55岁(28~77岁),其中2例患者西多福韦累积剂量为30.0 mg和83.5 mg,并在患者体内发现了HPV亚型。但由于RRP疾病本身有约2%的恶变率,故研究认为西多福韦没有促进RRP非典型增生的不良反应。

Tjon P等<sup>[21]</sup>纳入11个国家16家医院的275例RRP患者随访4.3年的西多福韦不良反应的调查显示,患者病灶内注射西多福韦的总次数为1 323次,人均4.8次,西多福韦的质量浓度为5~75 mg/ml,每次最大给药剂量与病变程度相关,范围为20~375 mg。患者使用西多福韦前后比较,其中性粒细胞数( $P=0.748$ )、表皮生长因子受体( $P=0.457$ )和尿蛋白( $P=0.337$ )差异均无统计学意义;肌酐浓度升高,差异具有统计学意义( $P=0.029$ ),可是用药后出现肌酐浓度升高的患者数量并无统计学意义( $P>0.05$ )。结果提示,患者使用西多福韦与肌酐浓度升高、中性粒细胞减少等不具有相关性,但临床仍然需要对使用西多福韦的患者进行肾功能监测;为了减少肾毒性,常常在静脉滴注西多福韦的同时给予大量NS,并在使用前口服丙磺舒片2 g,使用后2、8 h各口服1 g。丙磺舒可以阻滞近端小管对药物的再吸收,保护小管上皮细胞<sup>[22]</sup>。

#### 6 前体药物

西多福韦有较高的脂溶性和稳定性,Brincidofovir是西多福韦的前体药物,经过生物体内转化后才具有药理作用的化合物,但Brincidofovir并非典型的前体药物,在血浆中保持原型,直接将药物释放至靶向细胞,可在细胞内产生高水平的西多福韦和其活性形式西多福韦二磷酸酯,抑制DNA聚合酶,致病毒DNA链延长终止,从而发挥强大的抗病毒活性作用。Brincidofovir的I期临床试验提示,其在健康受试者中的单剂量范围为0.25~2.00 mg/kg,多剂量范围为0.1~1.0 mg/kg,口服吸收迅速,给药后2~3 h达血浆药物浓度峰值。Brincidofovir口服生物利用度高,健康受试者的耐受剂量达2 mg/kg,在成人体内的药物总剂量可达140 mg<sup>[23]</sup>。

Brincidofovir可在体内缓慢释放西多福韦,使抗病毒的作用时间显著延长<sup>[24]</sup>。韩明等<sup>[24]</sup>研究显示,Brincidofovir在动物模型中有抗牛痘病毒、兔痘病毒和鼠痘病毒等活性。Brincidofovir几乎对所有正痘病毒有抗病毒活性,稳定性高且不易产生耐药性。Brincidofovir对西多福韦产生耐药性的病毒仍有较强的抗病毒活性,使病毒数量降至1%以下。Brincidofovir

是西多福韦和脂质的联合体,可以口服给药。Rinaldo CH 等<sup>[25]</sup>关于 Brincidofovir 对人近端肾小管上皮原代培养细胞发生 BKV-Dunlop 感染的研究显示,细胞发生感染后 2 h 给予 Brincidofovir 和西多福韦,感染后 72 h 采样,Brincidofovir 降低细胞外 BKV 病毒 DNA 负荷量的 90% 有效浓度 (EC<sub>90</sub>) 的滴定量为 0.31 μmol/L,而西多福韦为 143 μmol/L;感染后 48、72 h,0.31 μmol/L 的 Brincidofovir 能使基因混合物的表达减少 70% 和 90%;西多福韦浓度为 Brincidofovir 400 倍的水平时,Brincidofovir 仍有快速和持久抑制病毒增殖的效果。Brincidofovir 与西多福韦结构和药理机制相似,但肾毒性比西多福韦小,其他不良反应尚未完全确定<sup>[26]</sup>。Brincidofovir 不是人体阴离子的转运体底物,超过 20 项动物毒理学研究表明,动物使用 Brincidofovir 后的肾功能没有药物相关性变化。长期使用西多福韦会产生病毒耐药性,应尽量避免与有肾毒性的药物(如氨基糖苷类和两性霉素 B 等)联用。目前,Brincidofovir 已经在动物模型中显示可以渗透至中枢神经系统,故可能产生神经毒性<sup>[16]</sup>。

## 7 结语

西多福韦在国外上市较早,且在临床用于多种病毒感染的治疗,但尚未获得我国的临床批准。西多福韦能有效治疗疱疹病毒、人乳头瘤病毒和腺病毒等病毒感染以及宫颈上皮内瘤变和牛痘病毒引起的传染性软疣等,选择性西多福韦耐药菌株罕见,且耐药程度较轻,但口服利用度低,不良反应明显,通过对西多福韦进行结构修饰得到其前体药物 Brincidofovir,抗病毒作用强,肾毒性低,对多种病毒 DNA 和逆转录病毒有强效抵抗作用,有望成为新型核苷类抗病毒药物。

## 参考文献

[1] 康尧杰,刘世喜.复发性呼吸道乳头状瘤辅助治疗新进展[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2015,15(4):294.

[2] 曹瑞源,钟武.抗埃博拉病毒小分子抑制剂的研究进展[J].国际药学研究杂志,2015,42(1):49.

[3] Schleiss MR, Mcvov MA. Overview of congenitally and perinatally acquired cytomegalovirus infections: recent advances in antiviral therapy[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004,2(3):389.

[4] Magee WC, Hostetler KY, Evans DH. Mechanism of inhibition of vaccinia virus DNA polymerase by cidofovir diphosphate[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2005, 49 (8) : 3 153.

[5] 吴剑波,郑家润.西多福韦的药理、毒理及其在皮肤科的应用[J].国外皮肤性病学期刊,2005,31(1):3.

[6] Sharland M, Luck S, Griffiths P, et al. Antiviral therapy of CMV disease in children[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 697(7):243.

[7] 余小红,李晓祥,李德刚,等. HIV/AIDS 感染型的巨细胞病毒视网膜炎药物治疗研究[J].安徽医药,2012,16(3):385.

[8] Aitken SL, Zhou J, Ghantaji SS, et al. Pharmacokinetics and safety of intravesicular cidofovir in allogeneic HSCT recipients[J]. *J Antimicrob Chemoth*, 2015, 59(7):393.

[9] 韩芳,陆巧妮,徐力昆,等.西多福韦对人宫颈癌细胞 CaSki 内人乳头瘤病毒 16 抑制作用研究[J].中国医药生物技术,2014,9(5):347.

[10] Stier EA, Goldstone SE, Einstein MH, et al. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women[J]. *AIDS*, 2013,27(4):545.

[11] Stragier I, Snoeck R, Declercq E, et al. Local treatment of HPV-induced skin lesions by cidofovir[J]. *J Med Virol*, 2002,67(2):241.

[12] Snoeck R, Noel JC, Muller C, et al. Cidofovir, a new approach for the treatment of cervix intraepithelial neoplasia grade III (CIN III)[J]. *J Med Virol*, 2000,60(2):205.

[13] Ibarra V, Blanco JR, Oteo JA, et al. Efficacy of cidofovir in the treatment of recalcitrant molluscum contagiosum in an AIDS patient[J]. *Acta Derm Venereol*, 2000,80(4):315.

[14] 郭芳,王得新. I 型和 II 型单纯疱疹病毒感染的抗病毒治疗[J].中国现代神经疾病杂志,2011,11(5):499.

[15] Marshall BC, Koch WC. Antivirals for cytomegalovirus infection in neonates and infants: focus on pharmacokinetics, formulations, dosing, and adverse events[J]. *Paediatr Drugs*, 2009,11(5):309.

[16] Upadhyayula S, Michaels MG. Ganciclovir, foscarnet and cidofovir: antiviral drugs not just for cytomegalovirus [J]. *JPIDIS*, 2013,2(3):286.

[17] James SH, Price NB, Hartline CB, et al. Selection and recombinant phenotyping of a novel Brincidofovir and cidofovir resistance mutation in human cytomegalovirus[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2013, 57(7) : 3 321.

[18] Patil AJ, Sharma A, Kenney MC, et al. Valganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients[J]. *Clin Ophthalmol*, 2010,50(4):111.

[19] Collette DC, Zechel MA. Novel treatment of atypical human papillomavirus-associated epithelial hyperplasia with cidofovir[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2011,69(9):2383.

[20] Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008,265(8):871.

[21] Tjon P, Ilmarinen T, Van den heuvel ER, et al. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 RRP patients[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(5):1 679.

[22] Lynch JR, Fishbein M, Echavarría M. Adenovirus[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011,32(4):494.

[23] Painter W, Robertson A, Trost LC, et al. First pharmacokinetic and safety study in humans of the novel lipid antiviral conjugate brincidofovir, a broad-spectrum oral drug active against double-stranded DNA viruses[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2012,56(5):2 726.

[24] 韩明,张丽华.抗天花药物研究进展[J].北方药学,2015,12(5):114.

[25] Rinaldo CH, Gosert R, Bernhoff E, et al. 1-O-hexadecyloxypropyl cidofovir (Brincidofovir) effectively inhibits polyomavirus BK replication in primary human renal tubular epithelial cells[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2010, 54(11):4 714.

[26] Ross SA, Novak Z, Pati S, et al. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2011,11(5):466.

(收稿日期:2016-01-19 修回日期:2016-06-07)

(编辑:陶婷婷)