

抗病毒药物化学研究进展专刊

病毒性感染始终威胁着人类生命健康与公共卫生安全,给社会稳定与经济发展造成严重影响,已成为影响社会和谐发展的不容忽视的因素。一方面,一些顽固病毒如人免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 及乙型肝炎病毒 (Hepatitis B virus, HBV) 引起的艾滋病、乙肝等慢性疾病仍难以根治,长期用药造成的巨额诊疗费用给家庭、社会造成沉重经济负担,目前现有的抗病毒药物存在耐药性、毒副作用大等问题,特别是病毒基因组突变造成的耐药性使上市药物降低甚至丧失临床疗效。另一方面,季节性流感的频繁出现以及一些新出现的病毒感染性疾病的突然爆发,给社会造成极大的恐慌。进入二十一世纪以来,已经至少有 20 种病毒导致的新发传染病出现,包括季节性流感、严重急性呼吸综合征冠状病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、中东呼吸综合征病毒 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) 以及已全球蔓延的新型冠状病毒 (SARS-CoV-2)。不断变化的自然与社会环境以及病毒具有的人际间传播的能力,使得病毒性传染病往往具有相对较高的致病率与致死率。特异性的疫苗与药物被认为是抗击突发病毒疫情最重要的“武器”之一,然而,对包括 SARS-CoV-2 在内的大多数新发病毒而言,依然缺乏有效疫苗和特效药物。总之,无论对于慢性传染疾病还是突发传染疾病,高效、低毒、抗耐药性的抗病毒药物依然是未满足的重大临床需求,这正是新药研发人员的努力方向。

药物的发现有自身的规律性,从靶标结构确证、先导化合物的发现与优化到临床试验过程不仅需要投入大量的人力、物力,而且需要漫长的时间。周期长、投入大、成功率低是新药研发主要特征。无论临床需求多么迫切,突发疫情多么严重,药物的发现与临床试验都要遵循基本原理与科学方法,不以人的意志为转移。从药物化学角度看,抗病毒药物的发现通常源于以下几种途径:第一,基于化合物库或药物库的高通量或随机筛选,主要包括基于细胞水平的抗病毒表型筛选、基于蛋白水平的抑酶活性筛选;第二,基于病毒蛋白质或核酸靶标发现特异性的抑制剂,主要包括基于靶标三维结构的全新药物设计、基于靶标结构的虚拟筛选等;此外,基于病毒复制周期关键宿主因子的药物研发、老药新用也是抗病毒药物发现的重要方面,尤其是面对突发的病毒感染疫情,更体现出独特的优势。

恩格斯说:“没有哪一次极大的历史灾难不是以历史的进步为补偿。”这次 SARS-CoV-2 感染疫情以惨重的代价深刻地告诉我们,抗病毒药物的研发依然任重道远。当前疫情下抗新冠病毒药物研究取得了一系列进展,凸显了药学研究人员强大的应急科研攻关能力,这不仅需要深厚的学术积淀,经年累月的坚持与执着,更需要应急研发的智慧与悟性。因此,非常有必要总结抗病毒药物研究的成功经验,探求药物研发的内在规律,用以指导现在及未来抗病毒药物的研发。

基于以上考虑,《药学学报》本期集中刊登了 19 篇山东大学药学院刘新泳/展鹏课题组的有关抗病毒药物研究进展的综述性文章。该课题组长期从事抗病毒药物研究,承担多项国家及省部级重大课题,相关成果连续发表在 *Journal of Medicinal Chemistry*、*Acta Pharmaceutica Sinica B* 等具有重要影响力的期刊,已有多类抗艾滋病、抗流感候选药物实现了成果转化。近几年,刘新泳教授课题组从药物化学的视角总结了抗艾滋病药物新靶标及其小分子抑制剂的前沿进展,连续发表于药学学报 [2018, 53 (3): 356-374; 2019, 54 (4):

620-628; 2018, 53 (5): 691-700; 等]。主编的专著《基于靶标的抗艾滋病药物研究》已于 2020 年 2 月出版。

在本期专刊中,刘新泳教授课题组根据国内外抗病毒药物研究领域的新动向,参阅了大量最新研究资料,结合多年来抗病毒药物研究的经验和心得,继续从药物化学的视角,总结了针对其他各种不同病毒药物研究新进展及相关的药物发现策略,涵盖冠状病毒、乙肝病毒、丙肝病毒、流感病毒、埃博拉病毒、呼吸道合胞病毒、肠病毒、西尼罗病毒、登革病毒、腺病毒、寨卡病毒、人巨细胞病毒、疱疹病毒、痘病毒、基孔肯雅病毒、诺如病毒。具体地,李敬等根据近期抗新冠病毒药物研究新动向,精选抗冠状病毒药物的研究案例,总结药物发现策略,有望为抗 SARS-CoV-2 药物的快速发现提供新思路。马悦和魏粉菊等分别从 HBV 的衣壳蛋白和 RNase H 及其他靶标两个方面入手,对抗乙肝病毒药物的前沿进展进行了系统性的总结。宋淑等精选近几年具有代表性的研究实例,总结了丙型肝炎病毒 (Hepatitis C virus, HCV) 生命周期中发挥重要作用的靶标的小分子抑制剂的前沿进展。随着流感病毒生物学特征的深入研究以及药物发现筛选技术的迅猛发展,新一代抗流感药物靶点及其抑制剂被陆续发现。修思雨等精选近几年最具代表性的研究实例,总结了抗流感药物新靶标及其小分子抑制剂的研究进展。埃博拉病毒 (Ebola virus, EBOV) 具有高度传染性,可引起严重出血热的爆发,其致死率高达 90%。然而目前仍然缺乏相应的疫苗、生物制剂和特异性的小分子抑制剂。任玉洁等结合埃博拉病毒生物学的相关内容,详细介绍了靶向病毒复制过程不同阶段的小分子化合物。呼吸道合胞病毒 (Respiratory syncytial virus, RSV) 可以引发下呼吸道感染。由于针对 RSV 的抗病毒药物在疗效、经济性与安全性等方面存在不足,徐淑静等精选典型研究案例,总结了不同靶点 RSV 抑制剂的研究进展。近年来肠病毒 (Enterovirus 71, EV71) 感染呈现频繁流行的态势并发展为重要的公共健康问题,以手足口病的持续爆发为代表。陶昱岑等精选国内外近年来 EV71 抑制剂研究的实例,总结了抗 EV71 药物研究进展,为研发新型抗 EV71 药物提供参考。西尼罗病毒 (West Nile virus, WNV) 是一种由库蚊传播的黄病毒,人群普遍易感,梁瑞鹏等根据西尼罗病毒的主要靶点,总结了西尼罗病毒抑制剂研究的新进展。登革病毒 (Dengue virus, DENV) 感染能够引发登革热、登革出血热和登革休克综合征等多种症状。迄今为止尚无治疗登革病毒感染的特异性药物上市。候凌欣等结合抗登革病毒研究的最新进展,从蛋白酶抑制剂、病毒多聚酶抑制剂、病毒侵入抑制剂、病毒复制相关宿主因子抑制剂、衣壳蛋白抑制剂以及核酸抑制剂等几个方面综述了抗登革病毒药物研究新进展。腺病毒 (Adenovirus, Adv) 是儿童和成人急性呼吸道、胃肠道及泌尿道等部位感染的常见病原体,在免疫功能低下的患者中可引起严重甚至致死性感染,对人类的健康造成极大的威胁。孙彦莹等结合腺病毒的致病机制以及生物学特征,精选近几年最具代表性的研究实例,总结了抗腺病毒的前沿进展。寨卡病毒 (Zika virus, ZIKV),作为一种由蚊虫传播的黄病毒,感染后期会导致严重的神经系统并发症,对孕妇和婴幼儿的影响尤为显著。李卓等总结了近几年抗寨卡病毒感染药物研究的新进展,并对该领域的研究趋势进行了展望。目前的抗人巨细胞病毒 (Human cytomegalovirus, HCMV) 感染药物存在活性中等、生物利用度差等问题,李敬等结合 HCMV 的致病机制和生物学特征以及新的药物设计策略,精选近几年最具代表性的研究实例,总结了抗 HCMV 药物的新靶标及其研究进展。目前临床使用最广泛的抗疱疹病毒 (Herpes virus, HV) 药物为阿昔洛韦及其衍生物,但耐药性问题的出现迫使人们不断寻找新的抗疱疹病毒药物。魏文秀等总结了近年来在抗疱疹病毒药物研究领域的代表性研究

成果。痘病毒 (Poxvirus) 是已知病毒粒子中最大且结构最复杂的病毒。近年来随着对正痘病毒生物结构和复制周期的深入了解,发现了一些高效低毒的新型小分子抑制剂,张涛等详细介绍了针对不同靶点的痘病毒抑制剂的研究进展。基孔肯雅热是由基孔肯雅病毒 (Chikungunya virus, CHIKV) 引起的在全球范围内广泛传播的虫媒传染病。目前尚无相应的疫苗或抗病毒药物。姜向毅等总结了最近出现的以及经典的基孔肯雅病毒抑制剂,并且概述了发现这些小分子化合物的药物化学策略。诺如病毒 (Norovirus, NoV) 是引起全球急性胃肠炎爆发的主要病原体,由于缺乏合适和成熟的动物筛选模型和体外细胞培养模型,抗 NoV 病毒研究进展缓慢。董悦等精选代表性研究实例,总结了抗 NoV 药物及其疫苗的最新进展。

此外,广谱抗病毒药物可以通过靶向对病毒复制至关重要的宿主蛋白,作用于多种病毒或同一病毒的多种基因型,发挥广谱抗病毒作用、并减少耐药性的发生。黄天广等精选近几年具有代表性的研究实例,从药物化学的角度总结了具有特定优势结构和靶向病毒生命周期中特定靶标的广谱抗病毒药物的最新进展。天然产物是抗病毒药物发现的重要源泉,付志鹏等总结了近十年来具有抗病毒活性的天然产物,为药物开发提供有潜力的先导化合物。

编者按