

DOI:10.13350/j.cjpb.230423

• 综述 •

## 抗汉坦病毒药物研究进展\*

张欠欠<sup>1\*\*</sup>, 张凯玄<sup>1</sup>, 郑煦暘<sup>2</sup>, 连建奇<sup>2</sup>

(1. 延安大学医学院, 陕西延安 716000; 2. 空军军医大学第二附属医院传染科)

**【摘要】** 汉坦病毒(Hantavirus, HTNV)作为病毒性出血热的重要病原体,是全球公共卫生的重要威胁。欧亚大陆的肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)和美洲的汉坦病毒心肺综合征(hantavirus cardiopulmonary syndrome, HCPS)是由HTNV所导致的两种严重疾病,且目前尚无特异性抗汉坦病毒药物。虽然直接抗病毒药物的研发近年取得长足进步,索磷布韦、维帕他韦等药物已经进入临床并取得显著疗效,但HTNV领域相关研究仍然较为有限。本文结合抗病毒药物研究进展,对现有抗HTNV药物,在研抗HTNV药物和抗HTNV药物的潜在靶点等方面的研究进展进行综述。

**【关键词】** 汉坦病毒;治疗药物;药物靶点;综述

**【中图分类号】** R373

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)04-0482-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Apr;18(4):482-485.]

**Research progress of anti-hantavirus drugs**

ZHANG Qian-qian<sup>1</sup>, ZHANG Kai-xuan<sup>1</sup>, ZHENG Xu-yang<sup>2</sup>, LIAN Jian-qi<sup>2</sup> (1. *Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, China*; 2. *Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University*)

**【Abstract】** Hantavirus is a serious threat to global public health, as an important pathogen of viral hemorrhagic fever, The hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Eurasia and the Hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS) are two serious diseases caused by the hantavirus, and no antiviral drugs specific for hantavirus have been used in clinical practice. Although considerable progress has been made in the research and development of direct antiviral drugs such as Sofosbuvir and Velpatasvir in recent years with remarkable efficacy, relevant studies in the field of Hantavirus are still limited. In this paper, we reviewed the existing antiviral drugs, drug development and potential drug targets for Hantavirus.

**【Key words】** hantavirus; antiviral drugs; drug targets; review

\*\*\* 汉坦病毒(Hantavirus, HTNV)是一类重要的人类病原体,属布尼亚病毒目。目前汉坦病毒科已有7个属48个种,其中对人体致病的有9种<sup>[1]</sup>。汉坦病毒的传播主要由啮齿动物引起。在亚洲传播较为广泛的是HTNV和汉城病毒(SEOV),这两种病毒均可导致肾综合征出血热(HFRS),总病死率达2.89%<sup>[2]</sup>,而在美洲分布的辛诺柏病毒(SNV)和安第斯病毒(ANDV)可引起汉坦病毒心肺综合征(HCPS),病死率可达40%<sup>[3]</sup>。值得关注的是,我国HFRS病例占全球较大比例<sup>[4-6]</sup>(图1)。索磷布韦、维帕他韦、达卡他韦等直接抗病毒药物以及由格卡瑞韦和派仑他韦构成的复合药物艾诺全等已经被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染,这些药物显著提高了丙肝治疗效果。但是,目前HFRS和HCPS患者仍以液体疗法和对症支持治疗为主,市场上尚无抗汉坦病毒的特异性药物。因此,研发高效的抗汉坦病毒药物成为亟待解决的问题。

**1 现有用于治疗HTNV感染的药物及治疗效果**

**1.1 利巴韦林** 利巴韦林(Ribavirin, RBV)是一种对多种RNA和DNA病毒均具有抵抗作用的核苷类广谱抗病毒药物,该药物的抗病毒机制主要是抑制肌苷单磷酸脱氢酶(IMPDH)的活性,IMPDH作为DNA复制中GTP合成的关键酶,当其活

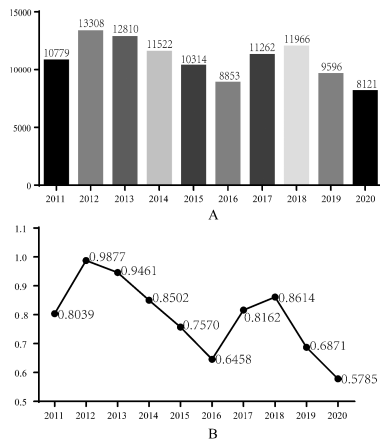
性受到抑制时,病毒的合成将会减少<sup>[7]</sup>。体外和体内研究均表明RBV具有抗HTNV的活性,并且在我国已用于治疗HFRS<sup>[8]</sup>。Rusnak等<sup>[9]</sup>研究发现在HFRS早期,静脉给予RBV能够减轻肾功能不全的程度。Huggins等<sup>[10]</sup>在242例中国HFRS患者开展的静脉注射RBV的双盲实验表明,与安慰剂组相比,采用RBV治疗的患者死亡率明显降低。但是,在俄罗斯开展的RBV治疗由普马拉病毒(PUUV)引起的HFRS的临床试验结果表明,静脉给予RBV后患者血浆病毒载量未发生改变<sup>[11]</sup>。Mertz等<sup>[12]</sup>观察了RBV对心肺器HCPS的治疗效果,发现RBV并没有减轻患者的临床症状和降低病死率。

**1.2 法匹拉韦** 法匹拉韦(6-氟-3-羟基-2-吡嗪甲酰胺, Favipiravir, T-705)属核苷类似物。T-705在细胞内经过磷酸核糖基化后成为活性形式T-705-RTP(T-705核呋喃糖基5'-三磷酸酯),该活性形式被依赖RNA的RNA聚合酶(RdRp)识别

\* **【基金项目】** 陕西省科技厅重点研发计划项目(No. 2021SF-230);榆林市科技局项目(No. CXY-2020-064)。

\*\* **【通讯作者(简介)】** 张欠欠(1978-),女,陕西富平人,研究生,副教授,研究方向:病原微生物致病与防治研究。  
E-mail: zhangqianyd@163.com

并作为底物抑制 RdRp 活性。由于各种类型的 RNA 病毒的 RdRp 催化结构域较为保守, T-705 具有较广泛的抗病毒活性。研究表明 T-705 在体外能抑制 SNV 和安第斯病毒(ANDV)的复制<sup>[13]</sup>。Safronetz 等<sup>[14]</sup>报道在由 SNV 和 ANDV 感染所导致的临床症状出现之前时,口服 T-705 仍可对 HCPS 进行预防。T-705 可抑制 HTNV,其活性有可能较 RBV 高,且产生的细胞毒性较小,且在使用 T-705 治疗时,通过添加少量的 RBV 加以辅助,可显著改善 HFRS 患者的症状<sup>[15]</sup>。同时, T-705 在人体中展现了较好的耐受性,目前临床试验还未出现明显的不良反应<sup>[4]</sup>。



注: A 2011-2020 年中国肾综合征出血热发病例数; B 2011-2020 年中国肾综合征出血热发病率变化趋势(1/10 万)。(数据来源:中国疾病预防控制中心,作者自行整理)

图 1 2011-2020 年中国肾综合征出血热发病例数及发病率变化趋势图

A The incident cases of HFRS from 2011-2020 in China B The incidence of HFRS from 2011-2020 in China (1/10 万). (Data: Chinese Center for Disease Control and Prevention)

Fig. 1 Trend chart of HFRS cases and incidence from 2011 to 2020 in China

**1.3 乳铁蛋白** 乳铁蛋白(Lactoferrin, LF)是一种铁结合糖蛋白,具有抗菌、抗病毒、抗炎和抗肿瘤等作用。LF 主要有 3 种抗病毒机制:第一,阻断病毒入胞;第二,抑制病毒在宿主细胞中的复制;第三,阻断糖胺多糖病毒受体,从而阻止病毒与宿主细胞的相互作用。Murphy 等<sup>[16]</sup>的研究表明,通过 LF 预处理的 Vero E6 细胞在感染 HTNV 后形成空斑的数量减少。在随后的研究中,通过对 ICR 鼠使用 LF 以及 RBV 预处理并感染 HTNV,发现了两种药物的协同抗病毒作用,提供了 LF 和 RBV 在体内抗 HTNV 作用的证据,这是首个关于 LF 对抗 HTNV 作用的报道。

## 2 潜在的抗 HTNV 药物

**2.1 氯喹** 氯喹(chloroquine, CHQ)是具有抗疟疾和抗病毒作用的 9-氨基喹诺酮,通过改变内吞体的 pH,破坏包括酸性水解酶在内的几种酶,并抑制新合成蛋白质的翻译后修饰,从而影响病毒入胞。在体外,CHQ 展现出较广谱的抗病毒作用,包括抑制丙型肝炎病毒、甲型和乙型流感病毒、SARS 冠状病毒等。Vergote 等<sup>[17]</sup>在 Vero E6 细胞进行了 CHQ 抗 HTNV 的体外实验,通过腹腔和皮下两种不同的给药途径评估了 CHQ 在叙利亚仓鼠模型中的抗 ANDV 作用,结果表明 CHQ 可显著抑制 ANDV 的复制,并具有延迟发病发作及延长动物存活时间的作用。在新生 C57BL/6 小鼠感染 HTNV 的实验中,CHQ

只显示出预防感染的作用,而没有治疗作用。

**2.2 格瑞弗森** 格瑞弗森(Griffithsin, GRFT)是一种从红藻中提取的糖蛋白类凝集素,能与多种病毒膜蛋白上的糖链相结合,是迄今为止发现的最有效的病毒抑制剂之一。其抗病毒作用的可能机制是 GRFT 与病毒粒子刺突蛋白的直接相互作用。HTNV 刺突是含有 Gn-Gc 二聚体的四聚体,位于病毒表面。在病毒的包膜糖蛋白中, Gn 带有多个 N 连接的糖基化位点,并可被药物所接近,表明它可能成为 GRFT 的主要靶点。Shrivastava-Ranjan 等<sup>[18]</sup>在体外评估了 GRFT 及三聚体(3mGRFT)的抗 HTNV 作用,发现 GRFT 和 3mGRFT 均可显著抑制病毒入胞和复制。

**2.3 其他药物** 巴洛沙韦(baloxavir marboxil, BXM)。BXM 是一种新型抗流感病毒药物,2018 年 2 月在日本获得了全球首次批准用于治疗甲型或乙型流感病毒感染。该药物在体内能够转变为活性形式巴洛沙韦酸(BXA),BXA 靶向 RdRpPA 亚基的核酸内切酶结构域,抑制病毒 RdRp 的加帽活性,从而阻断病毒的复制周期。Ye 等<sup>[19]</sup>的研究发现 BXA 可能与 HTNV LP 的核酸内切酶结构域结合并发挥抑制作用。因此改进 BXA 化合物可能会产生更有效的 HTNV 抑制剂。

5,6-二氯-2-苯基-苯并三唑是一种对 RNA 和 DNA 病毒具有选择性的有机化合物,对人类呼吸道合胞病毒(HRSV)具有抗病毒作用。Sanna 等<sup>[20]</sup>评估了 5,6-二氯-2-苯基-苯并三唑对 HTNV 的作用,发现该化合物可抑制 HTNV 的复制,显著降低 Vero E6 细胞培养上清的病毒载量,其体外的抗 HTNV 活性远强于 RBV。

1-β-D-呋喃糖基-3-乙炔基-[1, 2, 4]三唑(1-beta-d-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4]triazole, ETAR)是一种由 1, 2, 4-三唑-β-核糖苷合成的新型核苷类似物,其在细胞中磷酸化为 5'-三磷酸,降低了细胞内 GTP 水平,从而影响病毒 RdRp 的功能,干扰病毒复制。Chung 等<sup>[3]</sup>的研究表明,腹腔给药 ETAR 可为 HTNV 感染的 ICR 乳鼠提供保护作用,与利 RBV 比,其对 ICR 乳鼠的保护作用与 RBV 相似,且未增加 HTNV 基因组的突变频率。

## 3 HTNV 药物作用的潜在靶点

**3.1 26S 蛋白酶体** 26S 蛋白酶体是一个 2.5-MDa 的复合物,在蛋白-蛋白酶体途径的执行端起作用,泛素化后的死亡受体 5(DR5)被 26S 蛋白酶体降解,使 DR5 无法运送到细胞表面,从而导致 DR5 无法与肿瘤坏死因子相关性凋亡诱导配体(TRAIL)结合,进而抑制细胞凋亡。26S 蛋白酶体已被证明是某些肿瘤和自身免疫性疾病的药物靶点。Carles Solà-Riera 等<sup>[21]</sup>的研究表明,细胞感染 HTNV 后 TRAIL 表达上调,但 DR5 依赖 26S 蛋白酶体大量降解,使 DR5 无法与 TRAIL 相结合,强烈抑制 TRAIL 介导的细胞凋亡,表明 26S 蛋白酶体与 HTNV 感染密切相关。目前以 26S 蛋白酶体为靶点的姜黄素已经在肿瘤相关研究中显示出良好治疗作用<sup>[22]</sup>,同时姜黄素本身对登革热病毒和丙型肝炎病毒等多种病毒表现出抗病毒活性,提示其可能成为治疗 HTNV 感染的一种潜在药物。

**3.2 线粒体抗病毒信号蛋白** 细胞内线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)可被 RIG-I 样受体(RLR)的活性形式激活并诱发下游免疫反应,抑制病毒感染。作为一种线粒体膜蛋白,MAVS 含有一个跨膜结构域(TM),缺失 TM 结构域的不完整 MAVS

不能定位于线粒体,失去激活抗病毒信号通路的功能,因此 TM 结构域可能成为药物靶点。Kell 等<sup>[23]</sup>研究发现,通过 MAVS 的 RLR 信号传导是控制 HTNV 复制所必须的。糖代谢过程中产生的乳酸盐能够直接与 MAVS 跨膜(TM)域结合并阻止 MAVS 聚集,充当关键的代谢产物,负责糖酵解介导的 RLR 信号传导抑制,而乳酸脱氢酶 A(LDHA)能够催化形成乳酸盐,LDHA 失活则可保护小鼠免受 HTNV 感染<sup>[24]</sup>。

**3.3 ncRNA** MicroRNAs(MiRNAs)是一种与 mRNA 直接结合发挥调控作用的非编码 RNA,宿主细胞 miRNAs 能够与 RNA 病毒的基因组相整合,阻碍病毒基因组的翻译,已证实能够影响 HTNV 感染的 miRNA 主要有 miR-146a, miR-145-5p 等。例如,HTNV 感染可诱导 miR-146a 的表达,抑制 NF-κB 介导的免疫反应,从而有利于 HTNV 的复制<sup>[25]</sup>。对双酚 A (BPA)能够诱导 miR-146a 的表达,可能对病毒感染产生影响<sup>[26]</sup>。包装在外泌体中的 miR-145-5p 通过直接靶向病毒基因组和刺激干扰素-β 产生来发挥抗 HTNV 作用<sup>[27]</sup>。有研究证明槲子苷可通过上调外泌体 miR-145-5p 保护细胞免受脂多糖引起的炎症损伤,也可有效抑制 H1N1 流感病毒介导的细胞损伤,并减轻病毒引起的急性炎症反应<sup>[28]</sup>,为外泌体 miR-145-5p 作为 HTNV 感染干预靶点提供了线索。

**4 展望**

目前针对 HTNV 感染的药物治疗已有多方面的探索,根据现有药物作用的环节做一归纳(表 1)。

**表 1 HTNV 药物治疗策略**  
**Table 1 Therapeutics Against HTNV**

机制 Mechanism	药物 Drug	作用靶点 Target	适应症 Indication	参考文献 Reference
阻止病毒入胞	法匹拉韦	RdRp	HCPS	[12]
	乳铁蛋白	HTNV GP	HFRS	[15]
	5,6-二氯-2-苯基-苯并三唑	HTNV GP	HFRS	[21]
	格瑞弗森	ANDV/SNV GP	HCPS 和 HFRS	[19]
	人类免疫血浆	HTNV/ANDV GP	HCPS 和 HFRS	[16]
抑制病毒复制	氯喹	机制不明	HCPS 和 HFRS	[18]
	ETAR	RdRp	HCPS 和 HFRS	[3]
	利巴韦林	RdRp	HCPS 和 HFRS	[7]
	巴洛沙韦	RdRp	HCPS 和 HFRS	[20]
	姜黄素	26S 蛋白酶体	HCPS 和 HFRS	[23]
	双酚 A	miR-146a	HCPS 和 HFRS	[27]
	槲子苷	miR-145-5p	HCPS 和 HFRS	[29]

虽然 HTNV 的生物学和抗病毒药物研究取得了一系列进展,获得了一些有效的抗病毒候选药物,但相关药物研发与应用仍然面临诸多挑战。1)HTNV 种类较多,目前缺少对人体致病的几种 HTNV 都有确切抗病毒效应证据的药物;2)目前尚未找到最适合能够进行抗 HTNV 药物体内作用研究和评价的动物模型;3)目前对 HTNV 感染的分子机制了解尚不十分清楚,许多潜在靶点尚未得到开发;4)HTNV 感染属自然疫源性疾病,发病地域比较特异,大规模多中心临床试验不易开展,在一定程度上阻碍了抗 HTNV 药物的研发。目前提出的抗病毒药物本身也存在一些缺点,比如一些病毒 RNA 多聚酶抑制剂活性不够高且存在毒副作用;病毒侵入抑制剂尽管在体外能够表现出一定的抗 HTNV 活性,但缺少有效的体内抗病毒效

果评估,很难应用于 HTNV 感染的临床治疗。此外有些药物特异性较低且抗病毒治疗仅在早期感染阶段才有效。

针对以上不足和挑战,建议抗 HTNV 药物研发可以从以下几个角度考虑。一方面,加强基于靶点的高通量筛选,并从已知其他病毒抑制剂和化合物库中寻找 HTNV 抑制剂。候选药物 5,6-二氯-2-苯基-衍生物在体外所展现出的抗病毒活性远高于现用抗 HTNV 药物 RBV,这也许会是一个较好的起点。另一方面,探索新的药物作用途径,例如通过将 miRNA 与纳米材料相结合以吸入的方式用于治疗相关疾病。另外,可在 HTNV 引起疾病的高发地域(疫源地)组织专项多中心临床研究,如相关地区条件不完全具备则可通过中心实验室检测、派驻专业人员等手段解决。加强抗 HTNV 药物的研发与应用,不仅对 HTNV 本身引起的疾病防控有重要意义,更有可能成为病毒性出血热类疾病药物研究的重要突破口,有望成为抗病毒治疗领域新的增长点。

**【参考文献】**

[1] Koehler FC, Di Cristanziano V, Spath MR, et al. The kidney in hantavirus infection-epidemiology, virology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and management [J]. Clin Kidney J, 2022, 15(7):1231-1252.

[2] Jiang H, Du H, Wang LM, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016(6):1.

[3] Chung DH, Kumarapperuma SC, Sun Y, et al. Synthesis of 1-beta-D-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4] triazole and its in vitro and in vivo efficacy against Hantavirus [J]. Antiviral Res, 2008, 79(1):19-27.

[4] Dheerasekara K, Sumathipala S, Muthugala R. Hantavirus infections-treatment and prevention [J]. Curr Treat Options Infect Dis, 2020(1):1-12.

[5] Mayor J, Torriani G, Rothenberger S, et al. T-cell immunoglobulin and mucin (TIM) contributes to the infection of human airway epithelial cells by pseudotype viruses containing Hantaan virus glycoproteins [J]. Virology, 2020(543):54-62.

[6] Ning T, Wang L, Liu S, et al. Monitoring neutralization property change of evolving hantaan and seoul viruses with a novel pseudovirus-based assay [J]. Virol Sin, 2020, 36(1):104-112.

[7] Szabo R. Antiviral therapy and prevention against hantavirus infections [J]. Acta Virol, 2017, 61(1):3-12.

[8] Avsic-Zupanc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections [J]. Clin Microbiol Infect, 2019(21S):e6-e16.

[9] Rusnak JM, Byrne WR, Chung KN, et al. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea [J]. Antiviral Res, 2009, 81(1):68-76.

[10] Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome [J]. J Infect Dis, 1991, 164(6):1119-27.

[11] Malinin OV, Platonov AE. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus [J]. Infect Dis (Lond), 2017, 49(7):514-520.

[12] Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, et al. Placebo-controlled,

