

抗病毒藥物治療：藥物作用及抗藥性機制

高全良

台大醫學院醫事技術學系

台大醫院檢驗醫學部

摘要

近年來已有多種抗病毒藥物被研發出來，並廣泛使用於臨床之治療上。茲舉幾種抗病毒藥物說明如下：(A)干擾病毒附著於細胞表面有(1)pleconaril：可與一些小 RNA 病毒(rhinovirus, enterovirus)之病毒殼蛋白(VP)接合而影響病毒與細胞之接觸及往後之脫殼；(2)基因重組 CD4：可與 HIV 之外套膜接合而干擾病毒附著於淋巴球。(B)干擾病毒之脫殼與成熟有 amantadine 及 rimantadine：可抑制 influenza A virus。(C)干擾核酸早期之轉錄及轉譯有(1)ribavirin：可抑制多種病毒之生長如 respiratory syncytial virus, influenza virus, adenovirus, HIV, HCV 等；(2)antisense oligonucleotide：可抑制多種病毒之生長。(3)reverse transcriptase 抑制劑：有 nucleoside analog 如 zidovudine (AZT)、didanosine(ddI)、zalcitabine(ddc)、stavudine(d4T)、lamivudine(3TC)等及 nonnucleoside analog: nevirapine、delavirdine 等被用於 HIV 之治療。(D)干擾病毒核酸之合成有 acyclovir、ganciclovir、foscarnet、vidarabine、idoxuridine、trifluridine 等用於疱疹病毒之治療。(E)抑制病毒組裝成熟有 protease 抑制劑：如 saquinavir、indinavir、ritonavir、AG1343、VX-478 等用於 HIV 等之治療。(F)抑制病毒之釋出如 zanamavir 及 GS4071 用於 influenza A、B virus 之治療。雖然有許多抗病毒藥物陸續被有效使用於臨床，但近年來抗藥性病毒也日見浮現。抗藥性產生之原因主要是病毒之基因產生突變而使得抗病毒藥物喪失其作用之標的物所致。例如對 acyclovir 產生抗藥性之 HSV，主要是病毒之 thymidine kinase 基因 或 DNA pol gene 發生突變所致。而 HIV reverse transcriptase 或 protease 之變異亦是導致抗藥性之主因。其他病毒抗藥性將於本文中說明。

**關鍵詞：抗病毒藥物作用機制(Mechanism of antiviral agent action)
病毒抗藥性(Viral anti-drug resistance)**

聯絡人：高全良 通訊處：台北中山南路 7 號 台大醫院檢驗醫學部

前言

多年來病毒感染症一直為臨床上重要之課題，雖然有許多病毒感染症，到目前為止仍一直沒有有效之抗病毒藥物來治療，但由於科學家之努力，近年來已有多種抗病毒藥物被研發出來，並廣泛使用於愛滋病毒(HIV)、疱疹病毒(Herpes virus)、B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)及流性感冒病毒(influenza virus)等所引起之感染症之治療上¹。一個有效之抗病毒藥物必需具有能夠容易到達身體內受病毒感染之組織及器官等部位，在細胞外或細胞內都均能維持其有效成份之穩定度及效性，能抑制病毒之生長而不破壞宿主細胞之正常功能等特性。由於病毒需依靠活細胞才能繁殖。其過程雖然因病毒不同，而有其特殊性，但一般而言，約可分成幾個步驟依序進行，分別為(1)附著於細胞表面；(2)穿入細胞；(3)脫去病毒外殼釋出病毒核酸；(4)核酸早期之轉錄及轉譯病毒調控蛋白之合成；(5)核酸之複製；(6)晚期病毒結構蛋白之合成；(7)組裝成完整之病毒顆粒；(8)由細胞釋放出病毒顆粒。了解病毒之繁殖步驟後，即可針對每一步驟設計研發有效之抗病毒藥物以供臨床上使用。

抗病毒藥物作用機制

茲舉幾種已在臨床上使用或研發中之抗病毒藥物之抗病毒機制說明如下：

(A) 干擾病毒附著於細胞表面之藥物

- (1) Pleconaril²⁻⁴：可與一些小 RNA 病毒科中之 rhinovirus 及 enterovirus 之病毒殼蛋白(VP)接合，形成蛋白立體空間之改變，因而影響病毒與細胞之接觸及往後之脫殼步驟。
- (2) 基因重組可溶性 CD4⁵：可與 HIV 之外套膜接合而干擾病毒附著於淋巴球。

(B) 干擾病毒之脫殼步驟之藥物

- (1) amantadine 及 rimantadine：其作用為抑制 influenza A virus 之 M2 膜蛋白所扮演 ion channel 之功能，使得 pH 無法降低，因而使 influenza A virus 無法順利脫去外殼，進而不能進行後續之複製工作。此些藥物也被發現會抑制 avian influenza 之病毒組裝及成熟。

(C) 干擾核酸早期之轉錄及轉譯病毒調控蛋白之合成之藥物

- (1) Ribavirin：為一種 nucleoside analog，在實驗上可抑制多種病毒之生長如 respiratory syncytial virus, influenza virus, adenovirus, HIV, HCV 等。其作用機制具多樣性。首先此藥進入細胞後會被細胞之酵素轉變為含單磷、雙磷及三磷化合物。其中單磷化合物可抑制細胞內 IMP dehydrogenase 之作用而減少細胞內 GTP 之產量，因而使得病毒複製之原料減少而不利於病毒之繁殖。另外此藥物之三磷化合物亦會抑制病毒 mRNA 之 capping 使病毒無法生長。同時也會抑制 influenza virus 之 RNA dependent RNA polymerase 之作用。
- (2) Antisense oligonucleotide⁶：有許多病毒 mRNA 相對應之短核酸序列被

合成出來，被發現與病毒之 precursor mRNA，mRNA 或 genomic RNA 接合後會抑制病毒之生長，此類藥物大多仍屬研發階段。但 1998 年美國 FDA 首度許可第一種依據 antisense 原理設計之藥物，fomivirsen(Vitravene)⁷⁻⁸，用於 cytomegalovirus 所引起之視網膜炎之治療上。

(3) Reverse transcriptase 抑制藥物：有 nucleoside analog 如 zidovudine(AZT)；didanosine(ddI)、zalcitabine(ddc)、stavudine(d4T)、lamivudine(3TC) 及 nonnucleoside: nevirapine; delavirdine 等用於 HIV 之治療。此些藥物在細胞內被轉化成三磷化物可抑制 HIV 之 reverse transcriptase 使得病毒之 RNA 無法反錄成 DNA，同時其三磷化物亦會被引入新 DNA 中而中斷 DNA 之繼續合成。

(D) 干擾病毒核酸之合成之藥物

Nucleoside analog (acyclovir、ganciclovir、vidarabine、valacyclovir、famciclovir、cidofovir; idoxuridine、trifluridine 等)及 nonnucleoside (foscarnet 等)被用於疱疹病毒之治療。此些藥物作用於病毒之機制大多是抑制病毒之 DNA polymerase 及被引入病毒新合成之 DNA 中使病毒無法完成複製。此些藥物之作用，有部份需在細胞中先被活化後，才能成爲有效抑制病毒生長之藥物。例如 acyclovir 在進入細胞後會被 virus specific thymidine kinase 轉化成單磷化合物，然後再由 cellular kinase 轉化成雙磷及三磷化物。此 acyclovir 之三磷化物會很容易被病毒之 DNA polymerase 放入新合成的病毒 DNA 分子中。由於 acyclovir 三磷化物缺乏 3' hydroxyl，因此使得病毒 DNA 無法繼續加長，而其生長受到了抑制。Acyclovir 三磷化物另外亦可抑制 DNA polymerase 之作用，使病毒之複製受到影響。Ganciclovir、valacyclovir、famciclovir 與 acyclovir 相類似，均需先由病毒之酵素作用後，再續由細胞內之細胞酵素轉化成可抑制病毒 DNA polymerase 之有效三磷化物，此類藥物均具有較高選擇性抑制病毒而對細胞之作用較少。其他 nucleoside analog (如 vidarabine、idoxuridine、trifluridine 等)則係完全依靠細胞內之細胞酵素轉化成有效之成份。至於 foscarnet 則不需經過病毒或細胞酵素之活化，本身即可與 DNA polymerase 結合而抑制其功能，使病毒無法複製。

(E) 抑制病毒組裝成熟之藥物

Protease 抑制劑⁹：如 saquinavir、indinavir、ritonavir、AG1343、VX-478 等用於 HIV 等之治療。除 HIV 外，針對 enterovirus、rhinovirus 及 herpes virus protease 而設計之抗病毒藥物正在研發測試中。

(F) 抑制病毒由細胞釋出之藥物

如 zanamavir^{2,10} 及 GS4071 可抑制 influenza A、B virus 之 neuraminidase 而阻礙病毒由細胞之釋出。

除上述各種抗病藥物外，干擾素亦爲一種有效之抗病毒藥物。干擾素抗病毒之作用機制相當複雜，在細胞內干擾素會啓動一些酵素系統而分解 mRNA、抑制蛋白之合成、抑制病毒核酸之轉錄等，最後使病毒之生長受到抑制。

病毒抗藥性

雖然有許多抗病毒藥物陸續被有效使用於臨床，但近年來抗藥性病毒也日見浮現。抗藥性產生之原因主要是病毒之基因產生突變而使得抗病毒藥物喪失其作用之標的物所致。茲舉數例說明如下：

- 1、HSV 之 thymidine kinase 基因發生突變，無法將 acyclovir，ganciclovir 等在細胞內轉化成有效之成份，因此對這些藥物產生抗藥性。如果 HSV 之 DNA pol 基因發生突變，使得 foscarnet 或 acyclovir，ganciclovir 無法對其作用，因而產生抗藥性¹¹。
- 2、VZV 之抗藥性報告較少，但亦有類似 HSV 之 thymidine kinase 基因或 DNA pol 基因發生突變，而對 acyclovir 等產生抗藥性¹¹。
- 3、CMV 之 UL97 基因發生突變可產生對 ganciclovir 抗藥性。如 DNA pol gene 突變，則會對 ganciclovir 或 foscarnet 產生抗藥性¹¹⁻¹²。
- 4、Influenza A virus 之 M2 蛋白基因突變，則會對 amantadine 或 rimantadine 產生抗藥性¹¹。
- 5、HIV reverse transcriptase 或 protease 基因之變異亦是導致抗藥性產生之主因^{9,11}。
- 6、HCV 之 non-structural 5A and envelope gene2-glycoprotein 之基因變異會使 HCV 對 interferon 產生抗藥性¹⁴。

爲了克服病毒抗藥性之問題，除針對抗藥性機制研究出不易形成抗藥性之抗病毒藥物外，亦發展出複方療法(combination therapy)¹³，俗稱雞尾酒療法。其原理爲同時使用作用於相同病毒標的物之兩種不同藥物或作用在病毒不同部位之兩種藥物一起治療。除有相加或加成效果外，亦可當病毒對其中一種藥物產生抗藥時，仍有另外一種有效之藥物存在，因此可增加治療之成功率。此種療法在 HIV 感染時被廣泛使用。其原理爲同時使用 HIV 反錄酵素之 nucleoside 及 nonnucleoside inhibitor 兩種藥物(ZDV+ddI，ZDV+ddc，ZDV+3TC，d4T+ddI)，或使用作用在病毒不同部位之兩種藥物(如反錄酵素及 protease 之抑制物；ZDV+3TC+indinavir，ZDV+ddI+ indinavir，ZDV+ddC+ritonavir)一起治療。此法治療效果常較單獨使用一種抗病毒藥物爲佳。此些經驗也被嘗試使用其他病毒之治療上，如 ribavirin+ α interferon 用於 HCV 之治療等。

結語

目前抗病毒藥物在臨床上應用，雖已有不錯之成效。但面對尚有許多病毒仍然無有效之抗病毒藥物治療以及抗藥性病毒株之日漸出現，科學家唯有繼續努力去克服此問題。未來之發展可藉由幾個方向進行 (1)繼續研發新藥：除傳統找尋新藥外，可藉電腦三度立體空間去設計一些新藥物。(2)發展有效之藥物植入技

術使藥物在體內之利用率可提高。(3)進行複方療法設計及臨床試驗以找尋更有效之治療模式。

參考文獻

- 1、Bean B. Antiviral therapy: current concepts and practices. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 146-182.
- 2、Fox JL. Promising new antivirals, antibacterials but no blockbusters. *ASM News* 1999; 65: 801-803.
- 3、Kaiser L, Crump CE, Hayden FG. In vitro activity of pleconaril and AG7088 against selected serotypes and clinical isolates of human rhinoviruses. *Antiviral Res* 2000; 47: 215-220.
- 4、Schiff GM, Sherwood JR. Clinical activity of pleconaril in an experimentally induced coxsackie virus A21 respiratory infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 20-6.
- 5、Ascota ep, Fletcher CV. Agents for treating human immunodeficiency virus infection. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 2251-2267.
- 6、Field AK. Viral targets for antisense oligonucleotides: a mini review. *Antiviral Research* 1998; 37: 67-81.
- 7、Fox JL. FDA approves first antisense drug-for CMV retinitis. *ASM News* 1998; 64:678-679.
- 8、Nichols WG, Boeckh M. Recent advances in the therapy and prevention of CMV infections. *J Clin Virol* 2000; 16: 25-40.
- 9、Patick AK, Potts KE. Protease inhibitors as antiviral agents. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 614-627.
- 10、Walker JB, Hussey EK, Treanor JJ et al. Effects of the neuraminidase inhibitor zanamavir on otologic manifestation of experimental human influenza. *J Infect Dis* 1997; 176: 1417-1422.
- 11、Field AK, Biron KK. "The end of innocence" revisited: resistance of herpesviruses to antiviral drugs. *Clin Microbiol Rev* 7: 1-13, 1994.
- 12、Eric A. Resistance of human cytomegalovirus to antiviral drugs. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 286-297.
- 13、Cohen Stuart James WT, Boucher Charles AB, Cooper DA et al. Summary of the III international symposium on combined antiviral therapy. *Antiviral Research* 1998; 38: 75-93.
- 14、Polyak SJ, Gerotto M. The molecular basis for responsiveness to anti-viral therapy in hepatitis C. *Forum (Genova)* 2000; 10: 46-58.