

第二十五章

抗病毒药的临床应用

学习目标

1. 掌握抗病毒药的分类及代表药物。掌握阿昔洛韦、利巴韦林、齐多夫定、干扰素的药理作用、临床应用及主要不良反应。
2. 熟悉各类抗病毒药的药理作用特点及主要不良反应。
3. 了解各类抗病毒药的疗效评价。

目 录

第一节 概述

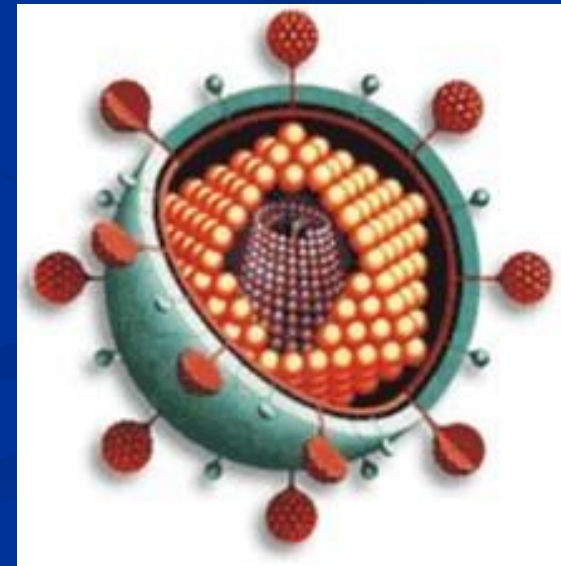
第二节 常用抗病毒药

第三节 抗肝炎病毒药

第四节 抗艾滋病病毒药

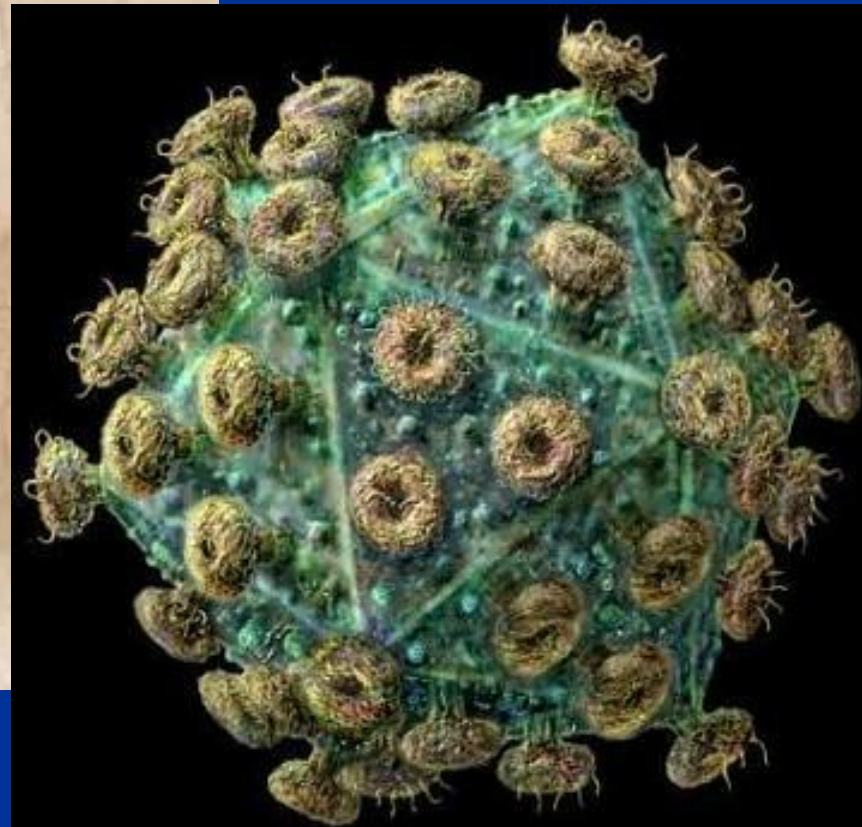
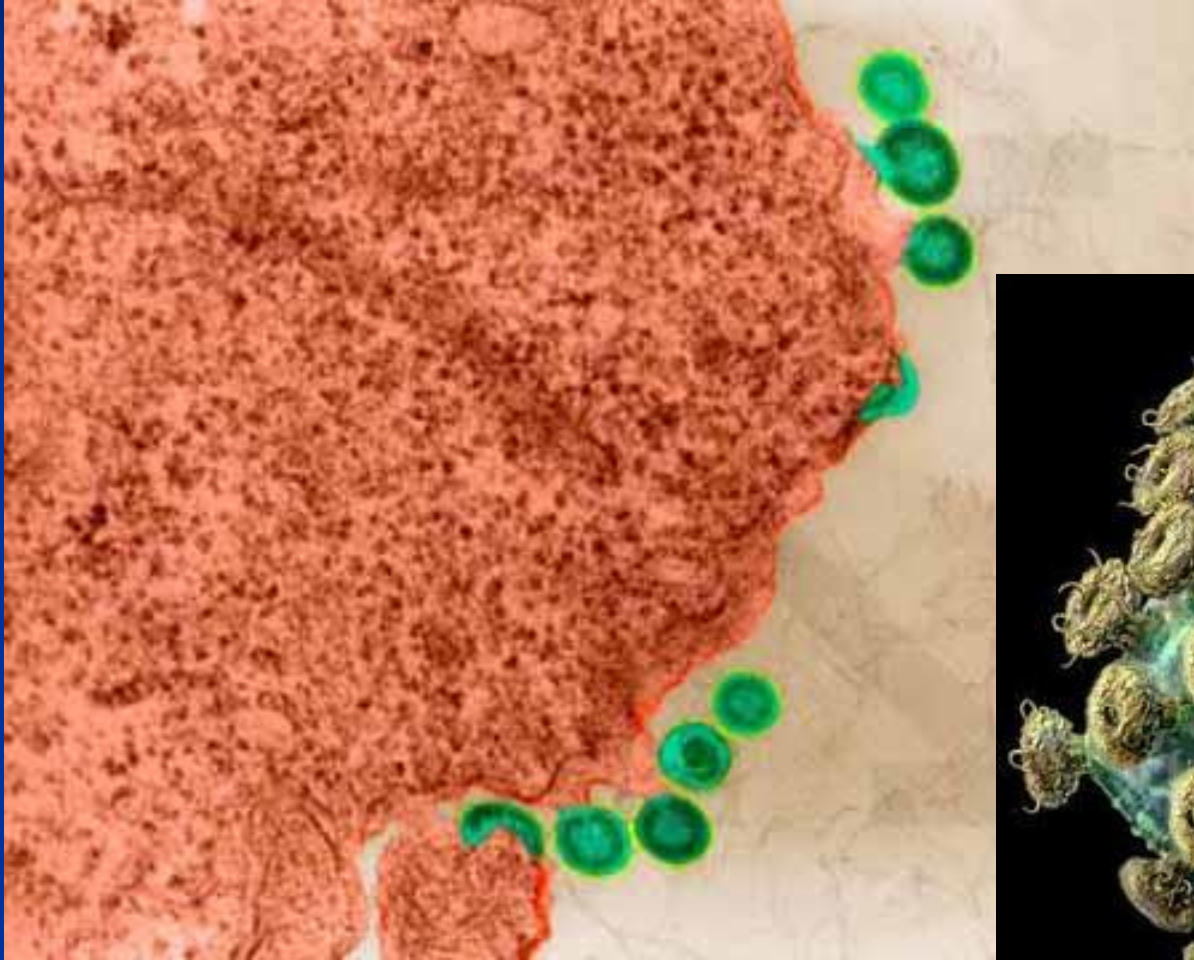
第一节 概述

- 病毒在宿主细胞内繁殖，是病原微生物中最小的一种，体积微小，结构简单，不具有细胞结构，其核心是RNA或DNA，外壳是蛋白质。
- 在病毒基因调控下合成病毒核酸和蛋白质，然后在胞质内装配为成熟的感染性病毒体，从细胞释出后感染其他细胞。
- 多数病毒缺乏酶系统，不能自营生活，必须依靠宿主的酶系统才能繁殖。病毒核酸有时整合与细胞，不易消除，给药物研制造成很大困难。



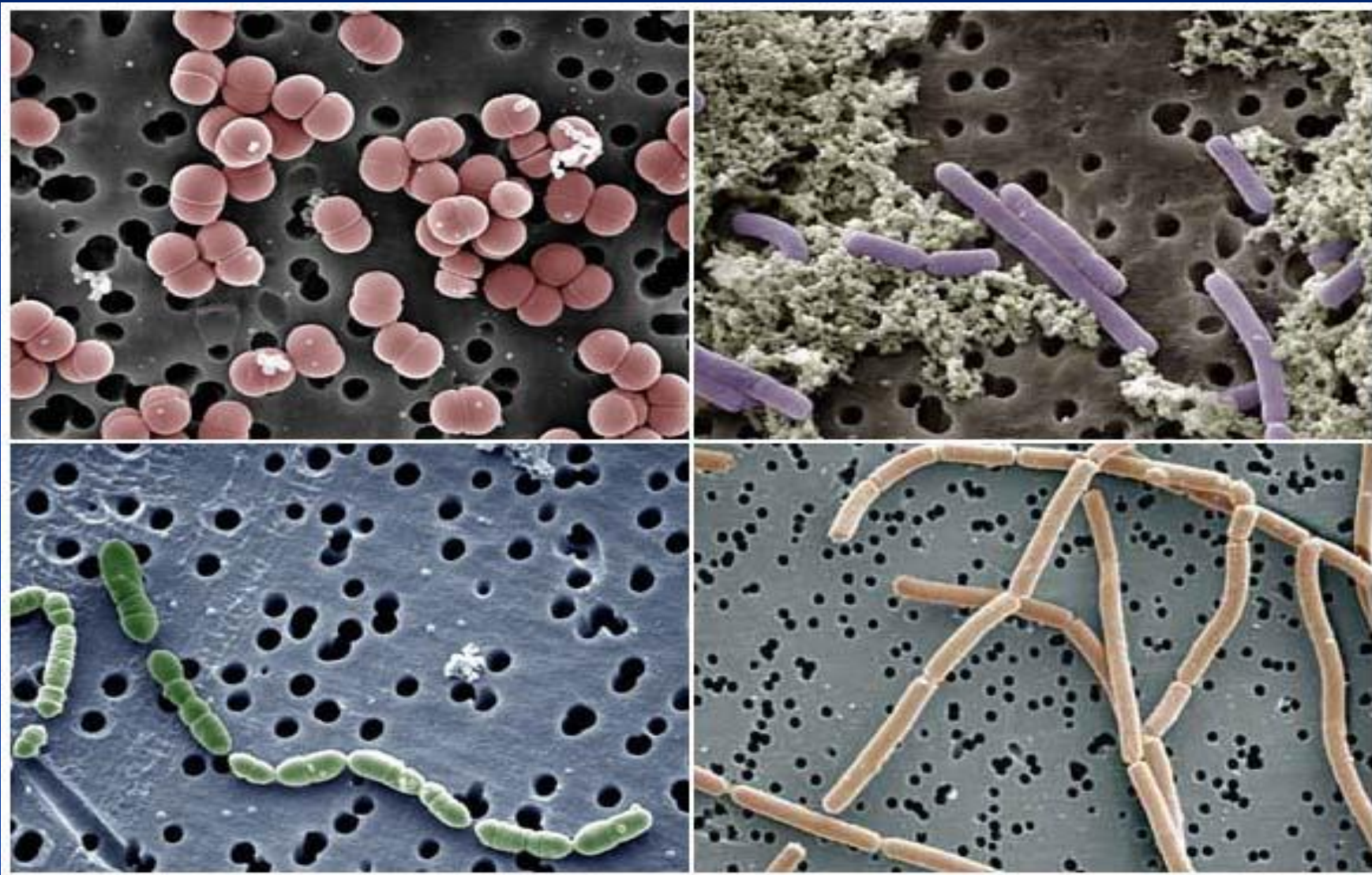
第一节 概述

T淋巴细胞中的艾滋病病毒



第一节 概述

肝炎病毒

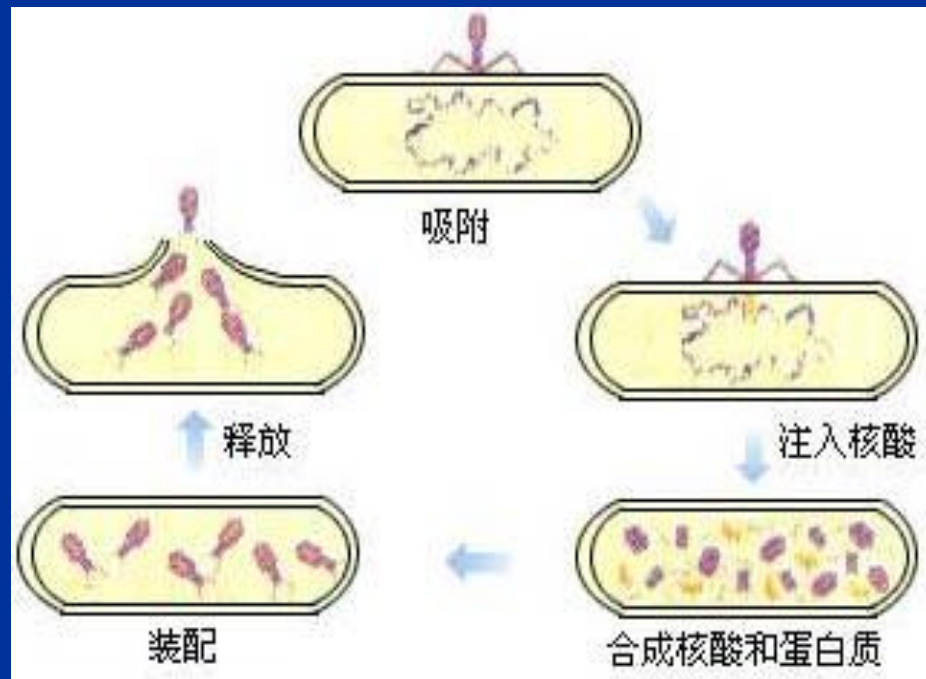


第一节 概述

- 上世纪80年代医学家发现的人免疫缺陷病毒(HIV)所致艾滋病是危害性极大、死亡率很高的传染病。
- 1991年至今新发现的人类传染性病毒有庚型肝炎病毒，人疱疹7~8型病毒，引起成人呼吸窘迫综合征的Sin Nombre病毒，巴西出血热Sabia病毒和委内瑞拉出血热Guanarito病毒等。
- 病毒与肿瘤、某些心脏病、先天性畸形等也有一定关系

研究抗病毒药物的困难

- 因为病毒没有自己的代谢系统，必须依靠宿主细胞进行复制
- 某些病毒又极易变异



抗病毒药的发展现状

- 抗病毒药物的发展远没有抗细菌、抗寄生虫及抗真菌药物的快。
- 目前还没有真正能完全治愈病毒感染疾病的药物。随着病毒分子生物学和病毒宿主细胞相互作用的深入研究，抗病毒药将有新的发展
- 对病毒性疾病的治疗至今仍缺乏专属性强的药物。



第二节 常用抗病毒药

一、抗疱疹病毒药

二、抗流感病毒药



第三节 抗肝炎病毒药

- 干扰素
- 拉米夫定
- 阿德福韦
- 恩替卡韦
- 替比夫定



第四节 抗艾滋病病毒药

- 一、核苷反转录酶抑制药
- 二、非核苷反转录酶抑制药
- 三、蛋白酶抑制药



抗疱疹病毒药

- 阿昔洛韦
- 伐昔洛韦
- 更昔洛韦
- 膦甲酸钠
- 阿糖腺苷
- 碘苷



抗流感病毒药

■ 利巴韦林

■ 金刚烷胺

■ 奥塞米韦

■ 扎那米韦



核苷反转录酶抑制药

- 齐多夫定
- 司他夫定
- 扎西他滨
- 阿巴卡韦
- 去羟肌苷



非核苷反转录酶抑制药

- 代表药奈韦拉平(nevirapine)，与HIV-1的RT结合，阻断HIV复制，对HIV-2及人类DNA多聚酶无活性。单用本品病毒易快速产生耐药性，因此应与至少两种以上抗RT药物联合应用于治疗HIV-1感染，亦可单独用于预防HIV-1母婴传播。常见而不良反应有皮疹、肝功能异常。其他常见不良反应有恶心、疲劳、发热、头痛、嗜睡、呕吐，腹泻、腹痛和肌痛。



蛋白酶抑制药

- 近年来HIV蛋白酶已成为抗HIV药物的另一作用靶位，抑制该酶可导致生成无感染性的不成熟病毒颗粒，从而抑制病毒复制。
- 代表药有沙喹那韦、利托那韦、奈非那韦、茚地那韦和安泼那韦等。该类药物与核苷类合用可有效地抑制HIV复制，并减少不良反应。



阿昔洛韦 (acyclovir, ACV)

【药动学】

口服吸收率低约15%~30%，血浆蛋白结合率低，为9%~23%，易透过生物膜分布至全身组织，脑脊液中浓度可达血浆浓度的50%。体内大部分药物以原型自尿排泄，部分在肝代谢，还有部分随粪便排出。

正常人 $t_{1/2}$ 为2.5h；无尿者可延长到19.5h。

阿昔洛韦 (acyclovir, ACV)

【药效学】

ACV具有广谱抗疱疹病毒活性。

对Ⅰ、Ⅱ型单纯疱疹病毒有效，并为其首选治疗药物；对带状疱疹病毒疗效亦佳。此外，对EB病毒（人类疱疹病毒）、巨细胞病毒体外试验证明也有效

阿昔洛韦 (acyclovir, ACV)

【临床应用】

用于防治HSV1和HSV2的皮肤或黏膜感染，如：疱疹性角膜炎、疱疹性口炎、生殖器疱疹、全身带状疱疹及疱疹性脑炎；

与免疫调节剂（ α -干扰素）联合应用治疗乙型肝炎有效，与齐多夫定合用治疗AIDS可使患者症状有明显改善。

阿昔洛韦 (acyclovir, ACV)

【不良反应】

ACV不良反应较少，常见恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应及头痛、头晕、关节痛；偶见皮疹、发热、乏力、失眠、咽痛、肌痉挛、淋巴结肿大；尚有出血、血细胞减少、出汗、血尿、低血压等。

滴眼及外用可有局部轻微疼痛。

静脉滴注偶至血尿素氮及肌酐水平升高，大量饮水、减少剂量或停药能很快恢复；部分患者可发生静脉炎。免疫缺陷患者用药后偶见肝功能异常、转氨酶升高及骨髓抑制。ACV可引起急性肾衰竭。肾损害患者接受ACV治疗时，可造成死亡。

阿昔洛韦 (acyclovir, ACV)

【药物相互作用】

- 与膦甲酸钠合用能增强本药对HSV的抑制作用。
- 与更昔洛韦、膦甲酸、干扰素合用具有协同或相加作用。
- 与齐多夫定合用可引起肾毒性，表现为深度昏睡和疲劳。
- 与丙磺舒合用可使本品的排泄减慢，半衰期延长，体内药物量蓄积。
- 与肾毒性药物合用可加重肾毒性，特别是肾功能不全者更易发生。



更昔洛韦 (ganciclovir)

【药效学】

对HSV和水痘带状疱疹病毒抑制作用与ACV相似，但对CMV抑制作用较ACV强约100倍。用于艾滋病患者器官移植、恶性肿瘤时严重的CMV感染性肺炎、肠炎及视网膜炎等。骨髓抑制不良反应的发生率较高。

【临床应用】

用于巨细胞病毒感染的治疗和预防，也可适用于单纯疱疹病毒感染。

更昔洛韦 (ganciclovir)

【不良反应】

主要不良反应是血象变化，表现为白细胞下降（粒细胞减少）、血小板减少，用药全程每周测血象一次。其他不良反应尚有发热、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、厌食、稀便、瘙痒、出汗、视觉变化、继发感染等。

【禁忌证】

对本药和阿昔洛韦过敏者禁用。严重中性粒细胞或血小板减少者禁用。

【注意】

- (1) 儿童、妊娠期妇女及哺乳期妇女使用应权衡利弊。
- (2) 不可肌注，不能快速给药或静脉推注。
- (3) 用药期间定期监测血常规。



利巴韦林 (ribavirin, RBV 病毒唑)

【药动学】

口服吸收迅速，1~1.5h血药浓度达峰值，生物利用度约50%， $t_{1/2}$ 为27~36h，体内少量被代谢，大部分以原型从尿中排出。

【药效学】

RBV具广谱抗病毒活性，对多种病毒：
呼吸道合胞病毒、流感病毒、HSV等有抑制作用。

利巴韦林 (ribavirin, RBV)

【临床应用】

可用于婴幼儿呼吸道合胞病毒性肺炎，甲、乙型流感，副流感病毒以及小儿腺病毒性肺炎，流行性出血热，甲型及丙型肝炎，皮肤HSV感染，麻疹及上呼吸道病毒感染，流行性结膜炎，呼吸道病毒引起的鼻炎、咽炎，带状疱疹和生殖器疱疹。与干扰素合用治疗丙型肝炎。

利巴韦林 (ribavirin, RBV)

【不良反应】

口服或静脉给药时可出现食欲减退、胃部不适、轻度腹泻和便秘等胃肠道反应，偶见皮疹、眩晕、头痛和血清胆红素增加等，停药后可自行消失。大剂量或长期用药可引起贫血、网织红细胞增多和白细胞减少。吸入给药有时会损伤肺功能。**有致畸作用，孕妇禁用。**



金刚烷胺 (amantadine)

- 血浆 $t_{1/2}$ 约20h。
- 能特异性地抑制甲型流感病毒，用于预防和治疗甲型流感，对乙型流感则无效。应在发病后24～48h内服用，在甲型流感流行期服用本品可防止50%～90%接触者发病。
- 亦用于帕金森病的治疗。
- 不良反应常见轻度和短暂的神经症状，如头痛、激动、震颤、语言不清、共济失调、失眠、眩晕和昏睡；胃肠道反应有恶心、呕吐、腹泻，厌食；偶有皮疹和直立性低血压；肾功能不良者剂量稍大可出现中枢神经毒性，并有致畸作用。
- 孕妇、1岁以下婴儿、哺乳期妇女，以及严重的心血管、肝肾疾病患者，癫痫或精神病患者应禁用本药。
- 长期使用不宜突然停药。



干扰素 (interferon, IFN)

从混合的人白细胞、淋巴细胞株提取而得，具有抗病毒、抗肿瘤和双向调节免疫功能的作用。也可从重组DNA技术制得。

IFN分IFN- α (白细胞干扰素)、IFN- β (成纤维细胞干扰素)、IFN- γ (免疫干扰素) 3种，其中以 α 干扰素抗病毒能力最强。临床应用的是人IFN，它又分天然IFN (nIFN) 和重组IFN (rIFN)。

干扰素 (interferon, IFN)

【药动学】

IFN口服无效，可皮下、肌肉或静脉注射，也可局部滴鼻、滴眼应用，在某些体液（如唾液、血清和尿）和肌肉组织中很易失活。肌肉注射后5h、皮下注射后8h血药浓度达峰值，肌肉注射后 $t_{1/2}$ 为8h。不易进入脑脊液。主要从尿中排出。

干扰素 (interferon, IFN)

【药效学】

干扰素是病毒进入机体后诱导宿主细胞产生的效应蛋白，这种蛋白被称为“抗病毒蛋白”。它从细胞内释放出来后，促使其他细胞产生某些酶类而具有抗病毒感染的能力。此外，干扰素能增强自然杀伤细胞（NK细胞）、T细胞的抗病毒活性，激活与增强巨噬细胞的吞噬活力而调节免疫功能。

干扰素 (interferon, IFN)

【临床应用】

用于治疗流感、呼吸道病毒感染、小儿病毒性肺炎及病毒性脑膜炎，并可用于各型肝炎的治疗，如乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎，并用于单纯疱疹、带状疱疹、血细胞病毒感染、风疹、麻疹、水痘、狂犬病、流行性脊髓灰质炎及各种恶性肿瘤的治疗。鞘内注射能预防中枢神经系统的感染，对呼吸道病毒感染、流行性出血性结膜炎也有预防作用。还可用于尖锐湿疣，慢性宫颈炎的治疗。

干扰素 (interferon, IFN)

【不良反应】

少数患者可出现发热、寒战、乏力、肌痛、厌食，注射部位出现红斑。还可致白细胞和血小板减少、低血压和转氨酶升高。大量长期使用可引起中枢神经系统的毒性。禁用于过敏体质、严重心脏病、肾功能不良、中枢神经系统功能紊乱者。

在实验动物中证明有致畸作用，故孕妇禁用。

注意：与茶碱合用可能引起茶碱中毒



齐多夫定

为脱氧胸苷衍生物

【药动学】

口服吸收迅速，生物利用度为52%~75%。给药后4h脑脊液浓度可达血浆浓度的50%~60%。血浆蛋白结合率为34%~38%。主要在肝代谢， $t_{1/2}$ 为1h，大部分经肾排泄。

齐多夫定

【药效学】

竞争性地抑制病毒RNART，并能阻断病毒繁殖。其对病毒RT的亲合力比对正常细胞DNA聚合酶约强100倍，从而显示高选择性的抗病毒作用。

【临床应用】

用于AIDS和AIDS相关综合征，为治疗AIDS的首选药。对人T细胞I型病毒、EBV和HBV也有效，但对其他病毒无效。

齐多夫定

【不良反应】

主要不良反应为骨髓抑制，可表现为巨细胞性贫血、中性粒细胞和血小板减少等，发生率与剂量和疗程有关。治疗初期常出现头痛、恶心、呕吐、肌痛，继续用药可自行消退。其他不良反应有近端肌肉病变。动物实验有致突变作用。大量应用时可抑制中枢神经系统，可有肝功能异常。用药期间应定期查血象。

齐多夫定

【药物相互作用】

- (1) 对乙酰氨基酚、阿司匹林、苯二氮卓类、西咪替丁、保泰松、吗啡、磺胺药等都抑制ZDV的葡萄糖醛酸化，而降低消除率，应避免合用。
- (2) 与阿昔洛韦合用可引起神经系统毒性，如昏睡、疲劳等。
- (3) 丙磺舒抑制ZDV的代谢，并减少肾排泄，可引起中毒危险。

齐多夫定

【用法与注意事项】

- 成人常用量：1次200mg，每4h 1次。有贫血的患者：可按1次100mg给药。
- 骨髓抑制患者、有肝病危险因素者、肌病及肌炎患者长期使用本药时应慎用。在用药期间要进行定期血液检查。嘱咐患者在使用牙刷、牙签时要防止出血。叶酸和维生素B₁₂缺乏者更易引起血象变化。进食高脂食物，可降低ZDV的口服生物利用度。



单纯疱疹病毒

- 单纯疱疹病毒感染是单纯疱疹病毒（HSV）引起的传染病。人类单纯疱疹病毒分为两型，即 HSV-I 和 HSV-II。
- I型主要引起生殖器以外的皮肤、黏膜（口腔黏膜）和器官（脑）的感染。II型主要引起生殖器部位皮肤黏膜感染。
- 病毒经呼吸道、口腔、生殖器黏膜以及破损皮肤进入体内，潜居于人体正常黏膜、血液、唾液及感觉神经节细胞内。当机体抵抗力下降时，如发热、胃肠功能紊乱、月经、妊娠、病灶感染和情绪改变时，体内潜伏的HSV被激活而发病。



带状疱疹病毒 (水痘-带状疱疹病毒 VZV)

- VZV没有动物储存宿主，人是唯一自然宿主。皮肤是病毒的主要靶器官。
- VZV感染人有两种类型，即原发感染水痘和复发感染带状疱疹。
- 水痘是具有高度传染性的儿童常见疾病，好发于2～6岁。
- 带状疱疹是成人、老年人或有免疫缺陷和免疫抑制患者常见的一种疾病，由潜伏病毒被激活所致。
- 常见类型：不全型带状疱疹(顿挫型)、大疱型带状疱疹、出血性带状疱疹、坏疽型带状疱疹、播散型带状疱疹



EB病毒 (人类疱疹病毒)

- 是多种恶性肿瘤（如鼻咽癌）的病因之一
- 主要感染人类口咽部的上皮细胞和B淋巴细胞
- 本病分布广泛，多呈散发性，亦可引起流行。
- 病毒携带者和病人是本病的传染源。经口密切接触为主要传播途径，飞沫传播虽有可能，但并不重要。
- 发病以15~30岁的年龄组为多，6岁以下多呈不显性感染。全年均有发病，似以晚秋初冬为多。一次得病后可获较持久的免疫力



巨细胞病毒 (CytomegalovirusCMV)

- 亦称细胞包涵体病毒，由于感染的细胞肿大，并具有巨大的核内包涵体得名。
- CMV在人群中感染非常广泛。中国成人感染率达95%以上，通常呈隐性感染，多数感染者无临床症状，但在一定条件下侵袭多个器官和系统可产生严重疾病。可侵入肺、肝、肾、唾液腺、乳腺和其他腺体，引起以生殖泌尿系统，中枢神经系统和肝疾患为主的各系统感染，从轻微无症状感染直到严重缺陷或死亡。
- 多核白细胞和淋巴细胞可长期或间隙地自唾液、乳汁、汗、血液、尿液、精液、子宫分泌物等处排出病毒。通常口腔，生殖道，胎盘，输血或器官移植等多途径传播。
- 对人类的危害性很大应积极预防其发生。

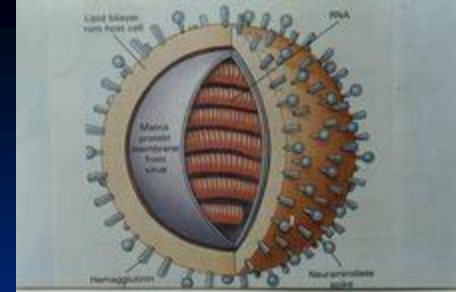


呼吸道合胞病毒

- 是一种RNA病毒。经空气飞沫和密切接触传播。多见于新生儿和6个月以内的婴儿。潜伏期3~7日。婴幼儿症状较重，可有高热、鼻炎、咽炎及喉炎，以后表现为细支气管炎及肺炎。少数病儿可并发中耳炎、胸膜炎及心肌炎等。成人和年长儿童感染后，主要表现为上呼吸道感染。
- 合胞病毒肺炎，是一种小儿常见的间质性肺炎，多发生于婴幼儿。由于母传抗体不能预防感染的发生，出生不久的小婴儿即可发病，但新生儿较少见。治疗以支持和对症疗法为主，有继发细菌感染时，可用抗菌药治疗。



流行性感冒病毒



- 是一种造成人、狗、马、猪及禽类等患流行性感冒的RNA病毒。
- 人流感病毒分为甲（A）、乙（B）、丙（C）三型，是流行性感冒（流感）的病原体。
- 甲型流感病毒抗原性易发生变异，多次引起世界性大流行。例如1918—1919年的大流行中，全世界至少有2000万～4000万人死于流感；乙型流感病毒对人类致病性较低；丙型流感病毒只引起人类不明显的或轻微的上呼吸道感染，很少造成流行。

