

# Review of Acyclovir Studies and Applications

Jiashu Jiang Jilin Huang Cheng Guan Weichao Kuang Chunyan Liao

Henan Lingrui Biological Pharmaceutical Co., Ltd., Xinyang, Henan, 465550, China

## Abstract

Acyclovir is a clinical front-line antiviral drug, and since it has been launched in 1981, it has been widely used in the treatment of herpes virus infection because of its high efficiency and low toxicity. With the development of clinical application research, its treatment field expands and its derivatives deepens. In addition, its adverse reactions should be continuously concerned in clinical applications.

## Keywords

acyclovir; virus; clinical application Yang

## 阿昔洛韦研究及应用综述

姜家书 黄吉林 管成 匡维超 廖春燕

河南羚锐生物药业有限公司, 中国·河南 信阳 465550

## 摘要

阿昔洛韦为临床一线抗病毒药物, 1981年上市以来, 因其高效、低毒而广泛应用于疱疹病毒感染的治疗。随着临床应用研究的发展, 其治疗领域不断拓展, 对其衍生物的研究亦逐渐深入。此外, 在临床应用中应对其不良反应予以持续关注。

## 关键词

阿昔洛韦; 病毒; 临床应用

## 1 引言

病毒是人们日常生活中易感染的一种病原微生物, 病毒不具有典型的细胞结构, 其结构组成与细胞有较大差异, 病毒通常为蛋白质外壳包裹核心的结构, 核心为脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)。

病毒寄生生存于宿主细胞中, 病毒的传代复制有赖于其寄生的宿主细胞的代谢。抗病毒药物通常通过破坏病毒复制过程中的环节而发挥抗病毒作用。核苷类抗病毒药为临床应用较为广泛的抗病毒药物。1962年, 第一种核苷类抗病毒药典苷(Idoxuridine)面世, 此后发展中, 研究人员结合临床实践不断对其进行结构修饰, 至今核苷类抗病毒药物已成为临床抗病毒治疗中不可或缺的药物, 其中较为常用的是阿昔洛韦。

阿昔洛韦(Acyclovir), 化学名为9-(2-羟基乙氧甲基)鸟嘌呤9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine, 由英国Burroughs Wellcome公司研发, 其属于开环型鸟苷类抗病毒药, 具有抗病毒谱广且作用效果强的优点。阿昔洛韦对疱疹病毒(herpes

virus)、巨细胞病毒(cytomeglo virus)及艾泼司坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus)等引起的感染均有显著疗效。

## 2 作用机理

抗病毒药物可通过两个途径起作用, 一是阻断病毒的核酸链; 二是抑制病毒的多聚酶<sup>[1]</sup>。

### 2.1 阻断病毒核酸链

宿主细胞为病毒复制提供其所需要的原料, 原料主要为核苷酸类物质, 其可被病毒的DNA或RNA的合成所利用。大部分病毒可利用核苷激酶分步转化, 首先利用胸腺嘧啶核苷激酶(TK)将RNA的胸腺嘧啶核苷转化为单磷酸胸腺嘧啶核苷, 然后通过细胞激酶的作用, 再将前次转化所得的单磷酸核苷进一步转化为二磷酸和三磷酸核苷而被病毒利用。核苷类抗病毒药物可作为病毒复制的原料, 在病毒特异的胸腺嘧啶核苷激酶或类似酶的催化作用下, 转化为磷酸化的核苷类药物, 其可进一步掺入合成的病毒DNA或RNA链中, 从而阻断病毒核酸的复制。

### 2.2 抑制病毒多聚酶

病毒的核心为脱氧核糖核酸或核糖核酸, 病毒的复制依赖病毒本身的脱氧核糖核酸或核糖核酸聚合酶。因此, 通过干扰病毒脱氧核糖核酸或核糖核酸聚合酶与病毒复制模板和

【作者简介】姜家书(1976-), 男, 中国河南信阳人, 本科, 工程师, 从事化学药品开发研究。

引物的结合,可有效抑制病毒聚合酶的活性,影响病毒 DNA 的合成,进而抑制病毒的增殖。部分核苷类抗病毒药可与细胞内三磷酸脱氧核苷或三磷酸核苷竞争结合病毒脱氧核糖核酸或核糖核酸聚合酶,通过上述途径起到预期作用。

### 3 临床应用

阿昔洛韦于 1981 年上市,在全球近百个国家销售,是目前世界销售量最大的抗病毒药物。阿昔洛韦主要给药途径为口服给药,口服情况下生物利用度约为 15%,阿昔洛韦代谢稳定,约十分之一在肝脏内代谢,大部分以原型经肾脏排出体外。阿昔洛韦目前临床应用主要有 6 种主要剂型,针剂和片剂为最常见剂型,此外,还有软膏剂、霜剂、眼膏、滴眼剂。

阿昔洛韦临床上主要用于单纯疱疹病毒感染及带状疱疹的治疗,也可用于免疫缺陷者水痘的治疗。阿昔洛韦对单纯疱疹病毒 1 型和 2 型 (herpes simple virus, HSV-h HSV-2) 具有很高的活性,其对疱疹病毒具有高度的选择性和抑制作用,对 HSV 的毒性比对宿主细胞的毒性强 300-3000 倍,其抗病毒活性比阿糖腺苷强 160 倍,比碘苷强 10 倍。此外,阿昔洛韦对水痘-带状疱疹 (varicella zoster virus, VZV)、巨细胞病毒 (cytomegalo virus, CMV) 均有一定的抑制作用。阿昔洛韦可以单独用药,也可以联合用药。据报道,临床证明,单磷酸阿糖腺苷与阿昔洛韦联合使用治疗带状疱疹较两种药物单独使用疗效更好<sup>[2]</sup>。但是,需要注意的是,阿昔洛韦和其他药物联合使用时,需要有明确的适应症以及联合使用时对药物的生物利用度有无影响。其他国家有报道单剂量阿昔洛韦和丙戊酸钠合用导致阿昔洛韦口服生物利用度降低<sup>[3]</sup>。

阿昔洛韦还适用于治疗眼科、皮肤科等疾病。另外,它与干扰素合用可治疗乙型肝炎。近年来临床报道,使用阿昔洛韦治疗乙型肝炎抗原阳性的慢性肝炎患者,结果显示患者乙肝病毒 DNA 多聚酶活性降低。

### 4 不良反应

阿昔洛韦的毒性较小,外用或口服都较为安全。阿昔洛韦常见的不良反应包括骨髓抑制和肾毒性,此外,用药期间常见不良反应包括胃肠道反应及头晕、头疼等。使用阿昔洛韦静脉注射给药患者常见的不良反应还包括注射部位的炎症反应及皮疹或荨麻疹,也有部分具有免疫系统疾病患者出现抽搐、肌肉震颤等不良反应。大多数病人通过调整剂量或暂

停用药后,在短期内可得到改善和恢复。

国家药物不良反应信息通报 2006 年第 11 期以及 2009 年第 19 期都重点提到要警惕阿昔洛韦的急性肾功能损害,建议加强阿昔洛韦临床用药监测,促进阿昔洛韦临床合理应用。因此,各诊疗机构及使用者在应用阿昔洛韦过程中,要注意药物不良反应的监测,合理用药。

### 5 结语

理想的药物治疗是在发挥治疗最佳治疗作用的同时最大程度减少或者避免其不良反应。阿昔洛韦 (acyclovir) 作为抗病毒的一线药物,临床已应用多年;但由于其水溶性、脂溶性性能均不理想,造成其口服给药或外用给药时吸收均较为一般,产品生物利用度较低。实践中,可通过改性改变其亲水性能或亲脂性能得到阿昔洛韦衍生物增加其生物利用度。已实现的途径中,增加亲水性能可在阿昔洛韦分子中引入羧基 (COOH),增加亲脂性能可在阿昔洛韦分子中引入棕榈酰基,如 Lilia MB 等<sup>[4]</sup>利用阿昔洛韦分子中的羟基与 N-苄氧羰基-L-缬氨酸缩合,再经 Pd/C 氢化脱苄氧羰基制得第一代核苷类抗病毒前药伐昔洛韦 (valaciclovir, VACV),增大了阿昔洛韦的水溶性,与其原药相比,伐昔洛韦的口服生物利用度也大大提高。

阿昔洛韦及其衍生物研究已开展多年,但仍具有广阔的前景,此外,阿昔洛韦剂型的拓展也是重要研究方向之一, Masstmo Fresta 等<sup>[5]</sup>开展了阿昔洛韦脂质体作为体内眼科给药系统的研究。中国对阿昔洛韦的衍生物研究较多,而对其新剂型开发应用的研究较少见于报道,随着制剂技术的不断提高,未来可以作为中国研究者的重要研究方向。

### 参考文献

- [1] 周伟澄.高等药物化学选论[M].北京:化学工业出版社,2006.
- [2] 李卫红,范团起.阿昔洛韦联合单磷酸阿糖腺苷治疗带状疱疹了4例疗效观察[J].山东医药,2009,5(15):98.
- [3] Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, et al. Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal antiviral transport [J]. Pharmacol Exp Ther, 2002,30(9):18-24.
- [4] Gao Hongwu, Mitra, Ashim K. Regioselective synthesis of acyclovir and its various prodrugs [J]. Synthetic Communications, 2001,31(9):1399-1419.
- [5] Masstmo Fresta, Anna Maria Panico, Claudio Bucolo. Claudia Giannavola and Giovanni Puglisi [J]. Pharm. Pharmacol, 1999(51):565-576.