

埃博拉病毒相关药物的研究进展

张蕊^[通讯作者] 刘祚铭 王子豪 陈紫昕 石欣雨 陈小静

(沈阳药科大学 110016)

[摘要]: 埃博拉病毒是一种传染性极强、致死率极高的丝状病毒,由于埃博拉病毒并没有在大众中被广泛感染,所以人们对埃博拉病毒的了解非常少。本文主要综述了埃博拉病毒相关药物的研发进展,以及相关的治疗思路,旨在提高普通大众对公共卫生事件的警惕性。同时,我们也将阐述埃博拉病毒的感染机制,丰富大家对相关知识的认识。

[关键词]: 埃博拉病毒; 单克隆抗体; Mab114; 抗病毒药物

1 常见的埃博拉病毒的治疗手段

1.1 国外常见的针对埃博拉病毒的药品

埃博拉病毒(EVD)感染引起的出血热是非洲国家地区疫情严重的主要原因,其的发病机制尚不清楚。截至2015年,尚无经批准的治疗方法。2014年,世界卫生组织(WHO)发布了关于感染埃博拉病毒患者的治疗药物优先顺序、类别的文件。文件指示,A类药物包括抗体鸡尾酒 ZMapp、法匹拉韦、TKM-100802 和干扰素。

^[1]法匹拉韦(Favipiravir)是一种基于代谢拮抗原理的嘌呤核苷酸类似物,也是一种广谱抗病毒药物,于2020年在日本上市。

2020年10月14日,抗体混合药物 Inmazeb 获得美国食品药品监督管理局(FDA),这是FDA批准的首款治疗埃博拉病毒感染的药物。遵从三抗体鸡尾酒疗法, Inmazeb 由三种单克隆抗体(atoltivimab、mafivimab、odesivimab-ebgn)组成,可与埃博拉病毒表面表达的糖蛋白结合,阻断病毒粘附、进入细胞。^[2]作为一种生物药物,单克隆抗体(MAb)似乎已成为成为有效治疗埃博拉病毒感染的一大趋势。2020年12月22日, Ebanga(活性成分为ansuvmab-zykl)获得FDA批准上市,是目前继 Inmazeb 后第二款埃博拉药物,也是唯一一款冻干形式的单次注射埃博拉病毒药物。^[3]

默沙东疫苗产品 Ervebo (V920) 是一种 rVSV ΔG-ZEBOV-GP 疫苗。这款疫苗先后于2019年11月、12月及2020年2月在欧盟、FDA、4个首批非洲国家获得批准,用于18岁以上人群预防扎伊尔型埃博拉病毒(Ebola Zaire),也是全球首个获批的埃博拉疫苗。^[4]

自2014年埃博拉病毒大爆发,人类对EVD防治的探索迅速推进,对相关药物的有效性和安全性测试也从未停止。

目前, INMAZEB (REGN-EB3) 已被证实具有明显疗效,并获得美国食品和药物管理局(USFDA)批准(2020年10月),用于治疗埃博拉病毒感染,目前以 Inmazeb 品牌上市销售。REGN-EB3 是三种完整的人单克隆抗体(mAbs)的集合,包括 atoltivimab, mafivimab 和 odesivimab, 它们在不同的位点同时与埃博拉病毒糖蛋白(GP)结合,提供了强有力的病毒中和作用,阻断病毒的附着,最终阻止病毒的进入,但会引发发热、寒颤、心动过速等不良反应。^[5]Mab114 及其衍生物 Ebanga (ansuvmab-zykl) 也在 PALM 试验中表现出明显疗效。Mab114 是从埃博拉病毒(EBOV)幸存者的记忆 B 细胞中获得的人免疫球蛋白单克隆抗体,通过阻止 GP 与宿主细胞受体蛋白结合发挥药效,其不良反应为发热、心动过速、超敏等,目前以 Ebanga 品牌上市销售。^[6]有研究显示,小分子抑制剂 Remdesivir (GS-5734) 是腺苷核苷类似物的前药,是一种有效的广谱抗病毒分子。这种药物也对埃博拉病毒感染具有一定治疗作用,但其作用不如 REGN-EB3 和 mAb114 显著。^[7]此外,已有相关疫苗应用于临床。例如,埃博拉病毒 d 疫苗(即 Ervebo 疫苗)已于2021年在几内亚和刚果民主共和国(DRC)推出。

1.2 国内常用的治疗手段

在中国,中草药(TCM)长期以来被用来治疗各种流行性感冒、病毒性感染。比如,银翘片常用来治疗风热感冒,具有疏风解表、清热解毒的作用。麻杏石甘汤为一种解表剂,在临床试验观察到对患者肺部毒热阻塞 100%有效。在埃博拉病毒感染以及亚洲禽流感的治疗上,都可以考虑采用传统中草药。^[8]

2. 埃博拉病毒对人体的影响

据现在的研究表明,埃博拉病毒通过体液的途径传播,而不通过空气的形式传播。埃博拉病毒在感染人体后会机体会产生强烈的反应,临床表现为腹泻、高热、呕吐、出血等症状。埃博拉病毒

主要侵染人体的免疫细胞,如巨噬细胞、肝细胞等,通过抑制天然免疫和获得性免疫应答反应,增加血管通透性,引起肝脏等多脏器损伤从而使人体的免疫功能受到严重的侵害。A 在感染初期,体内的免疫细胞分泌的淋巴因子等物质无法杀死埃博拉病毒,于是在埃博拉病毒感染人体的后期,感染者体内会产生严重的细胞因子风暴。细胞因子风暴是细胞因子指机体在感染微生物以后引起体液中多种细胞因子如 IL-1,IL-6,IL-8,IL-12 等迅速大量产生的现象。而埃博拉病毒的感染者大多死于细胞因子风暴所造成的脏器衰竭,以及全身炎症反应综合征。

埃博拉病毒主要作用于富含巨噬细胞的淋巴组织、内皮细胞和肝细胞等,产生系统性炎症反应和免疫抑制,导致血管损伤、凝血和免疫系统损伤等。主要病理变化是皮肤、粘膜和脏器的出血。且多个内脏器官可见局灶性坏死,其中肝脏和淋巴组织最为严重。同时在淋巴结和脾脏中可见广泛的淋巴细胞耗竭、坏死和凋亡。^[9]

总结与展望

目前,人们对于埃博拉病毒还没有很好的治疗手段,相关药品部分投入到应用中。埃博拉病毒对人体造成的伤害和影响是非常大的,因此我们应该在提高警惕的同时,还应该要加大对相关药物研发的投入力度。可以采取抗病毒治疗,可采用瑞德西韦、法匹拉韦等药物,或 ZMapp、RNA 聚合酶抑制剂等。或者可以采取对症治疗和支持性治疗,为患者实施补液治疗,包括口服或静脉输液,以保证其体内电解质和酸碱度平衡,同时维持好生命体征的正常水平。我们相信随着科技的不断进步,我们一定可以发现更好的治疗手段。

参考文献

- [1]Jadav SS, Kumar A, Ahsan MJ, Jayaprakash V. Ebola virus: current and future perspectives. *Infect Disord Drug Targets*. 2015;15(1):20-31. doi: 10.2174/1871526515666150320162259. PMID: 25910510.
- [2]Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006 -. Inmazeb. 2021 Jan 18. PMID: 33497162.
- [3]Lee A. Ansuvmab: First Approval. *Drugs*. 2021 Apr;81(5):595-598. doi: 10.1007/s40265-021-01483-4. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33751449; PMCID: PMC7983082.
- [4]Wolf J, Jannat R, Dubey S, Troth S, Onorato MT, Collier BA, Hanson ME, Simon JK. Development of Pandemic Vaccines: ERVEBO Case Study. *Vaccines (Basel)*. 2021 Feb 25;9(3):190. doi: 10.3390/vaccines9030190. PMID: 33668698; PMCID: PMC7996233.
- [5]Markham A. REGN-EB3: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 11:1 - 4.
- [6]Aschenbrenner DS. Monoclonal antibody approved to treat Ebola[J]. *Am J Nurs*, 2021, 121:22.
- [7]Mulangu S, Dodd LE, Davey Jr RT, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:2293 - 2303.
- [8]Furuyama W, Marzi A. Ebola Virus: Pathogenesis and Countermeasure Development. *Annu Rev Virol*. 2019 Sep 29;6(1): 435-458. doi: 10.1146/annurev-virology-092818-015708. PMID: 31567063.
- [9]徐鹤峰,胡桂学.埃博拉病毒概述[J]. *中国人兽共患病学报*, 2020, 36(10):864-872.