

猴痘病毒的研究及治疗进展

颜琳洁, 钟武*

军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所 国家应急防控药物工程技术研究中心, 北京 100850

【摘要】猴痘病毒是一种人畜共患病病毒,可导致一种类似天花的疾病。目前针对猴痘病毒的最佳感染控制和治疗策略尚未建立,猴痘病毒感染引起的皮肤病变消退后上呼吸道病毒DNA长时间脱落,对现行感染防控指导提出挑战。本文对当前世界范围猴痘疫情现状、流行病学和猴痘病毒感染的细胞和动物模型以及治疗猴痘的具有临床前景的抗病毒药物进行综述。

【关键词】猴痘病毒;抗病毒药物;替韦立马;布林西多福韦

【中图分类号】R978.7

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2022)11-0001-07

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2022.11.001

Research and treatment progress of monkeypox virus

YAN Lin-jie, ZHONG Wu*

National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Institute of Pharmacology & Toxicology of the Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

【Abstract】 Monkeypox virus is a zoonotic virus that causes a disease similar to smallpox. Currently, optimal infection control and treatment strategies for monkeypox virus have not been established. Monkeypox virus infection causes prolonged DNA shedding of upper respiratory tract after skin lesions subside, which challenges current infection prevention and control guidelines. This review discusses the current worldwide outbreak and epidemiology of monkeypox, the cell and animal models for monkeypox virus infection, as well as the promising antiviral drugs for the treatment of monkeypox.

【Key words】 monkeypox virus; antivirals; tecovirimat; brincidofovir

猴痘病毒(monkeypox virus, MPXV)属于痘病毒科,脊椎动物痘病毒亚科,正痘病毒属,是一种人畜共患的双链DNA病毒^[1]。MPXV于1958年首次在猴体内发现,1970年中非扎伊尔(现在的刚果民主共和国)报告了第1例人类感染MPXV的病例^[2]。2022年5月7日,英国报道了1例从尼日利亚旅游后归国的猴痘确诊病例。随后,多个国家先后通报了猴痘病例,范围横跨欧洲、美洲、非洲和亚洲。2022年7月23日,世界卫生组织宣布猴痘构成国际关注的全球突发公共卫生事件。截至2022年11月9日,全球已确诊超过7.94万例,其中49例死亡,是迄今为止非洲以外最大和最广泛的MPXV疫情。目前尚无MPXV

感染的治愈方法,只能通过支持性护理和针对临床症状给予相应的治疗。加强对猴痘疾病的认识和监督对控制猴痘的传播至关重要。通过接种疫苗、养成良好的卫生习惯以及对患者及其接触者进行自我隔离或管控隔离来控制病毒的传播。本文对猴痘流行病学和MPXV病原学、MPXV感染的细胞和动物模型以及治疗猴痘的具有临床前景的抗病毒药物进行综述。

1 猴痘流行病学

MPXV是一种人畜共患病病毒,可导致一种类似天花的疾病,但致死率较低。MPXV可以在人与动物

基金项目:国家重大新药创制科技重大专项(2018ZX09711003)

*通信作者:钟武,博士,研究员,研究方向:药物分子设计与合成研究。E-mail:zhongwu@bmi.ac.cn

和人与人之间传播,通过直接接触受感染者的血液、体液、皮肤损伤或受病毒污染的物品(如衣服和床上用品)传播,也可通过直接、长期面对面接触,或通过大量含有病毒的呼吸道飞沫传播,被认为是对人类威胁最大的正痘病毒^[3]。值得注意的是,在最近的疫情中,大多数病例发生与男男性行为相关^[4]。

人类感染 MPXV 的临床表现大部分与天花病毒感染相似,但症状轻。该疾病的潜伏期通常为 7~14 d,最长为 21 d^[4]。MPXV 感染最常以发热开始,发热通常很高,并伴有头痛、喉咙痛、身体疼痛和乏力。患者通常会出现特征性淋巴结病,最常见于腹股沟,是猴痘的一种特殊表现,可以与天花和水痘区分。大约 2 d 后出现皮肤病变,从斑疹发展至丘疹、水疱和脓疱,最后结痂、脱落留下凹陷的疤痕,发热在皮疹出现后 3 d 内消退。水疱往往集中在面部、手掌和脚底,但也集中在口腔和生殖器区域。根据以前的病例和猴痘疫情,猴痘患者在所有皮损结痂之前都被认为具有传染性^[5]。继发细菌感染或病毒扩散到其他器官可引起其他并发症,如呼吸窘迫、支气管肺炎、脑炎、角膜感染和视力丧失,以及呕吐和腹泻引起的脱水^[5]。MPXV 感染是一种自限性疾病,疾病的严重程度与接触病毒的程度、患者的健康状况及其并发症的性质有关。严重病例更常见于儿童,也会导致死亡,病死率为 1%~10%^[4]。

2 猴痘病毒病原学

MPXV 呈砖形或卵圆形,体积较大,病毒颗粒包含 1 个哑铃状核心,核心两侧凹陷处各有 1 个侧体,外面包裹一层脂质蛋白膜。MPXV 基因组是一种线性双链 DNA,长约 197 kb,基因组两端都有闭合的发夹,具有反向末端重复序列(inverted terminal repeats, ITRs)^[6]。病毒的非保守基因通常位于两端的 ITR 中,主要参与宿主范围确定和致病性的免疫调节,与病毒的免疫逃逸相关,如抑制凋亡、干扰抗原呈递和识别、克服干扰素(interferon, IFN)影响并干扰其他信号通路等。与所有正痘病毒一样,MPXV 编码病毒复制的酶和结构蛋白的基因相对保守,主要位于基因组的中心区域,编码病毒 DNA 复制、转录、组装和释放所需的所有蛋白^[4]。MPXV 在感染细胞的细胞质内而不是

细胞核内复制,这是正痘病毒与其他 DNA 病毒不同的地方,因为它们自身可以产生转录和复制所需的蛋白质。

3 猴痘病毒感染的细胞和动物模型

MPXV 可在多种细胞中培养,如 Vero、A549 132、HAP1、Hela、RK-13 细胞,在感染细胞的细胞质中可见典型的包涵体^[4]。一些动物,如兔、大鼠、松鼠、土拨鼠、小鼠和非人灵长类动物(non-human primates, NHPs)都易受 MPXV 的影响。通过静脉途径感染 MPXV,兔将出现急性疾病和全身性皮疹。土拨鼠模型与人类 MPXV 潜伏期或发病期非常相似,因此它被广泛用于 MPXV 疾病的表征和针对 MPXV 的治疗效果评估。用 MPXV 气溶胶攻击的 NHPs 可产生预期的疾病进展和 67%~100% 的致死率,因此感染 MPXV 的恒河猴和食蟹猴等 NHPs 可作为研究 MPXV 发病机制和测试疫苗和抗病毒候选药物的模型^[4]。

4 治疗猴痘的小分子抗病毒药物

在最近的一项研究中,13% 的猴痘患者需要住院治疗,迫切需要有有效的抗病毒治疗方法^[7]。抗天花病毒药物如替韦立马、布林西多福韦被初步证明在猴痘治疗中具有潜在疗效。

4.1 替韦立马

4.1.1 开发历程及作用机制 替韦立马(tecovirimat, 研发代号:ST-246)是 2005 年开发的一种正痘病毒抑制剂,化学结构式见图 1。其开发过程首先通过高通量筛选,从结构多样的 356 240 种小分子化合物库中鉴定出 759 种化合物,这些化合物浓度为 5 $\mu\text{mol/L}$ 时,在细胞水平对痘苗病毒(vaccinia virus, VACV)或牛痘病毒(cowpox virus, CPXV)的抑制率>50%^[8]。对这些初始有效的化合物进一步验证,确定了一组化学相关的化合物,半数有效浓度(EC_{50})为 0.013~5 $\mu\text{mol/L}$ ^[9]。为提高效力和代谢稳定性,基于构效关系进行结构修饰与优化,发现替韦立马对 VACV 和 CPXV 在细胞水平具有低 EC_{50} 值和良好的代谢稳定性,进一步体外研究发现,其对多种正痘病毒如天花病毒(variola virus, VARV)(包括多种天花病毒株)、VACV、MPXV、CPXV、鼠痘病毒(ectromelia virus, ECTV)等均显示出强大

的抗病毒活性, EC_{50} 范围为 $0.01 \sim 0.07 \mu\text{mol/L}$ [10-11], 并且对正痘病毒具有高度选择性, 对其他病毒科如疱疹病毒、布尼亚病毒、沙粒病毒抑制活性 $EC_{50} > 40 \mu\text{mol/L}$ [8, 11]。对来自小鼠、兔、猴和人细胞系的细胞毒性测量表明, 在所有受试细胞系中, 50% 细胞毒性浓度的中位数大于 $50 \mu\text{mol/L}$ [12-13]。

体内药效学研究发现, 在多种动物模型中, 替韦立马对每种已知的人类正痘病毒(包括 MPXV)都显示出高度有效。在非人灵长类动物中, 替韦立马对致命的天花和 MPXV 感染显示了保护效力, 病毒血症的程度和上呼吸道病毒脱落持续时间都有所减少[5]。在动物和人体临床安全性试验中, 替韦立马在推荐的人体剂量或等效剂量下被证明是安全的, 并且耐受性良好[14]。替韦立马口服胶囊制剂于 2018 年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于成人和体质量 $> 13 \text{ kg}$ 儿童的天花治疗[15]。2022 年 5 月, 美国 FDA 批准替韦立马静脉注射剂用于天花治疗。

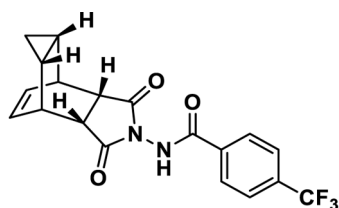


图1 替韦立马的化学结构式

替韦立马抗病毒的作用靶点是正痘病毒蛋白 VP37, 该蛋白对于用高尔基衍生膜包裹细胞内成熟病毒形成包膜病毒至关重要[8], 使病毒包膜后从细胞中释放出来, 并且已经证明对病毒传播和病毒毒力方面具有重要作用[16-17]。而且该蛋白在所有正痘病毒中高度保守, 氨基酸序列同源性约为 98%, 在人体中没有已识别的同源物[18]。正痘病毒进入细胞后, 在细胞质中复制(见图 2), 新的病毒颗粒在被称为病毒工厂的地方形成。这些未成熟病毒颗粒被膜包裹, 形成传染性细胞内成熟病毒(intracellular mature virion, IMV)。IMV 进一步被来自早期内质体或跨高尔基体网络的双层膜包裹, 形成细胞内包膜病毒(intracellular enveloped virus, IEV)。然后, 这些三重包膜颗粒通过胞吐作用被运输到细胞外, 释放病毒粒子, 从感染部位进行传播[17]。IMV 进行包膜形成 IEV 需要几种

病毒蛋白的参与, 包括 VP37 蛋白, 抑制 VP37 蛋白可阻止 IMV 形成 IEV(见图 2)[15], 从而阻止正痘病毒的包膜和出芽释放发挥抗病毒作用。有研究表明, 正痘病毒 VP37 敲除后病毒颗粒的成熟不会经过 VP37 介导的包膜步骤, 导致病毒不能在细胞培养中有效传播, 病毒株在体内明显衰减[19-20], 而且由于缺少靶点, 替韦立马对其没有作用[21]。

4.1.2 用于治疗猴痘的临床疗效 一项不完善的循证医学研究评估了猴痘患者在同情使用的原则下接受替韦立马治疗的不良反应和全身症状、病变的临床缓解情况, 共 25 个病例, 给予替韦立马治疗(剂量根据体质量计), 每 8 ~ 12 h 口服 1 次, 其中 10 例患者在治疗第 7 天皮疹消退, 23 例在治疗第 21 天皮疹和疼痛消退, 对所有 MPXV 感染患者的耐受性良好, 不良反应小[22]。

另外一项回顾性研究报告了 2018—2021 年间在英国诊断的 7 例猴痘患者的临床特征和使用抗病毒药物的反应, 其中 1 例患者接受了替韦立马治疗(600 mg, 每日 2 次, 口服, 共 2 周), 无不良反应, 与其他 6 例患者(住院 13 ~ 39 d)相比, 上呼吸道病毒脱落和患病时间较短(住院 10 d)[5]。

这 2 项研究中替韦立马均显示出治疗猴痘的良好临床前景, 由于研究的局限性包括患者数量少、缺乏对照组和选择偏倚, 还需要进一步的大规模研究来阐明抗病毒疗效、剂量和不良反应。2022 年 1 月, 替韦立马被欧洲药品管理局批准用于猴痘治疗[5]。2022 年 8 月, 美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)根据一项扩大的研究新药协议(EA-IND), 允许同情使用替韦立马治疗猴痘, 该产品仅从国家战略储备中可获得。

4.2 布林西多福韦

4.2.1 开发历程及作用机制 布林西多福韦(brincidofovir, BCV), 即十六烷氧基丙基西多福韦, 其化学结构式见图 3, 最初被命名为 CMX001, 是西多福韦(cidofovir, CDV)的前药[23]。CDV 是 1986 年发现的一种无环核苷磷酸盐, 具有广泛的抗 DNA 病毒活性, 包括腺病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、多瘤病毒、乳头状瘤病毒和正痘病毒[24]。该药物被批准用于治疗获得性免疫缺陷综合征患者的巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)视网膜炎, 由于口服生物利用度低, 需要静

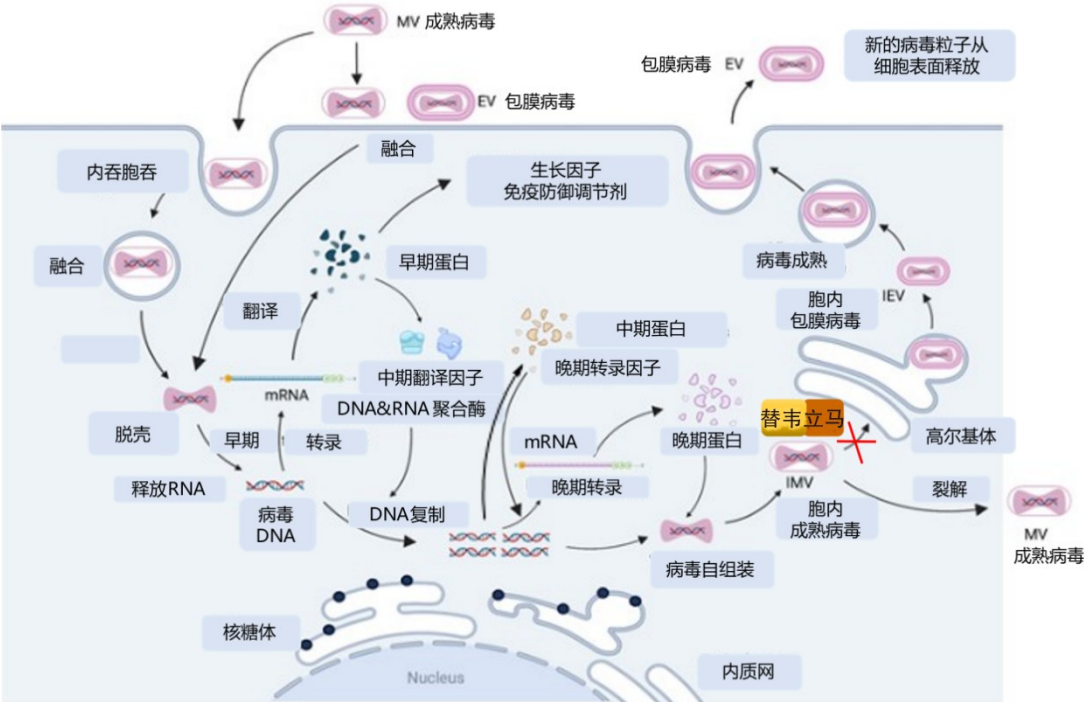


图2 替韦立马的分子作用机制

脉注射。该化合物还被开发成局部制剂,用于治疗患有广泛传染性软疣的免疫功能低下患者^[25]。

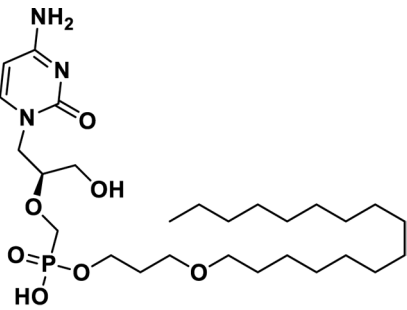


图3 布林西多福韦的化学结构式

BCV作为CDV的磷酸酯前药,细胞摄取增加并且经细胞内酶更好地转化为活性形式西多福韦二磷酸(CDVpp),因此其功效明显高于CDV^[26]。在DNA复制过程中,CDVpp掺入DNA链,在DNA合成完全阻断之前导致下一个核苷酸的掺入变慢^[27],CDVpp对DNA合成的抑制作用导致DNA结构异常使其无法被包装成病毒颗粒^[28]。在体外,BCV对VARV、VACV、MPXV和CPXV的抗病毒活性优于CDV^[29-30],对几种VACV毒株进行测试,发现BCV的效力至少比CDV高25倍。然而BCV的细胞毒性比CDV高,但其更好的疗效导致选择性指数更高^[31],使得其被允许进一步的药

物开发。
BCV已在2种遵循美国FDA天花治疗动物有效规则标准的动物模型中证明了其疗效,在病毒接种后5 d内,用BCV成功地治疗了小鼠中的ECTV气雾剂攻击^[32-33]。BCV还保护新西兰白兔免受兔痘病毒(rabbitpox virus, RPXV)皮内感染^[34]或雾化激发后的死亡^[35],在首次皮肤损伤或发热后使用BCV治疗可发挥疗效^[36],而且延迟48 h治疗也具有疗效^[37]。小鼠模型药物代谢动力学研究证明,BCV的口服生物利用度比CDV提高,并且无肾毒性,在肾脏中未观察到BCV积聚^[38]。BCV的安全性来自该药物的非天花适应证的临床试验,一项临床I期研究显示了轻微的不良反应,如胃肠道事件、可逆的转氨酶升高以及短暂的跨心肌梗死升高^[39];在感染CMV或腺病毒(adenovirus, ADV)或有感染风险的免疫功能低下成人和儿童中进行的II期和III期研究显示了相同类型的不良反应以及良好的安全性^[40]。2021年6月,美国FDA批准BCV用于治疗天花,剂量为200 mg/次,1次/周,共2剂(第1天和第8天)。此外,安全性和耐受性特征允许其用于免疫功能低下的患者和儿童(包括新生儿),是一款适用于所有年龄人群的抗天花药物^[41]。目前BCV口服片剂和混悬剂可用,静脉制剂正在开

发中。

4.2.2 用于治疗猴痘的临床疗效 BCV用在猴痘治疗中的疗效还未被验证,在动物模型的药效评估中,其表现出保护作用的趋势,但治疗效果与动物模型有关。以MPXV攻击STAT1缺陷小鼠,感染当天给予BCV治疗(第1次剂量为10 mg/kg,每48 h给药2.5 mg/kg,共14 d),所有小鼠均存活,但未使用该模型评估暴露后治疗效果^[42]。在鼻内接种MPXV的草原犬模型中,观察到与治疗开始时间相关的疗效趋势,感染前1天给药存活率为57%,感染当天给药存活率为43%,感染后1 d给药存活率为29%,但均低于其他动物模型,可能由于BCV最大血药浓度(C_{max})和药-时曲线下面积(AUC_{last})低于相同剂量的其他动物模型^[43]。

在回顾性研究中,3例MPXV感染患者在出现皮疹后约7 d开始口服BCV,每周3次,每次200 mg,在第2次治疗后上呼吸道病毒载量短暂下降,由于3例患者均出现丙氨酸氨基转移酶升高而停止治疗,但患者最终都痊愈^[5]。该研究为回顾性观察研究,具有一定的局限性,病例数量较少,很难判断BCV治疗与病程之间的关系。

4.3 其他有前景的抗正痘病毒化合物

许多化合物在体外显示出抗正痘病有活性,然而体内试验较少。核苷类似物抑制剂因具有抗痘病毒活性而被广泛研究(见图4),然而仅有3个核苷类似物在动物模型中显示出抗痘病毒活性^[14]。

North-桥亚甲基碳胸苷(N-MCT)是一种胸苷类似物,最开始被报道具有抗疱疹病毒活性,其在细胞内依赖病毒胸苷激酶(TK)形成三磷酸代谢物发挥抗病毒活性。N-MCT在呼吸道感染小鼠模型中显示出抗VACV的有效性,治疗方案为100~500 mg/kg,每日2次,具体的用量取决于使用的VACV病毒株^[44]。在经鼻感染CPXV(Brighton Red病毒株)的BALB/c

小鼠中也观察到了有效性^[45]。

4'-硫碘呋啶(4'-thioIDU)是碘呋啶(IDU)的4'-硫代衍生物,在体外也显示出抗VACV和CPXV活性,该分子对CDV或替韦立马耐药的病毒株具有抗病毒活性,其在细胞内可能被病毒胸苷激酶磷酸化^[46]。该药物在预防经鼻接种VACV或CPXV的小鼠死亡率方面非常有效,从感染后第3天,腹腔给药,每日2次,每次剂量为1.5 mg/kg,存活率为87%^[47]。

最近,KAY-2-41(1'-甲基-4'-硫代胸苷衍生物)在体外被证明对VACV、CPXV和骆驼痘病毒(camelpox virus, CMLV)有效^[48],其疗效大于CDV,但低于BCV和替韦立马。此外,KAY-2-41对CDV耐药的病毒株也具有活性。在活性研究中观察到轻微的抗病毒活性,通过对KAY-2-41具有抗性的病毒进行研究,确定了病毒胸苷激酶TK的突变导致抗性的产生。体内研究表明,以50 mg/kg剂量对经鼻腹腔接种VACV的小鼠具有保护作用(100%存活率,无发病率)^[48]。

NIOCH-14是三环二羧酸的衍生物,替韦立马的前体,在体外对VARV、MPXV和ECTV有效^[49]。在鼻内感染ECTV的ICR小鼠模型中使用NIOCH-14治疗,与替韦立马对比未发现明显差异。在暴露后2 d内给予治疗时,存活率100%;然而,后期给药的存活率存在显著差异,暴露后6 d给药,存活率仅60%。药物治疗后,靶器官如肺和鼻子的病毒载量显著降低,而且其在感染VARV或MPXV的ICR小鼠中也获得了类似的效果^[49]。进一步在MPXV感染的旱獭模型中评估NIOCH-14的抗病毒活性,当以40 mg/kg每日1次的剂量使用时,其疗效与替韦立马相似^[49]。由于NIOCH-14对几种正痘病毒感染都有效,并且比替韦立马更容易生产,因此NIOCH-14是未来抗正痘病毒的候选药物,受到世界卫生组织的关注^[14]。

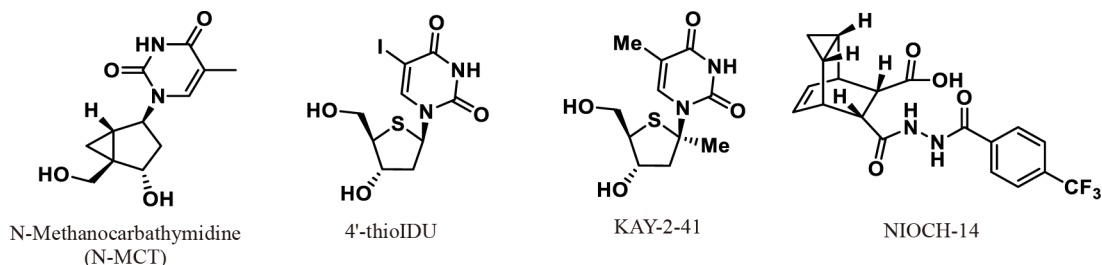


图4 其他有前景的抗正痘病毒化合物

综上所述,抗天花病毒药物如替韦立马、BCV以及痘苗免疫球蛋白被认为是猴痘的潜在治疗方法。然而,关于替韦立马和BCV这2种药物在猴痘治疗中的疗效尚不能得出明确结论。因此,开发新的针对MPXV的抗病毒药物是必要的,也是一项艰巨任务和巨大挑战。

【参考文献】

- [1] 刘铮,刘颖,邵一鸣. 正痘病毒基因结构及功能研究的几项进展[J]. 病毒学报, 2013, 29 (4): 437-441.
- [2] Martín-Delgado MC, Martín Sánchez FJ, Martínez-Sellés M, et al. Monkeypox in humans: a new outbreak[J]. Rev Esp Quimioter, 2022. Doi: 10.37201/req/059.2022.
- [3] Diaz JH. The disease ecology, epidemiology, clinical manifestations, management, prevention, and control of increasing human infections with animal orthopoxviruses[J]. Wilderness Environ Med, 2021, 32 (4): 528-536.
- [4] Gong Q, Wang C, Chuai X, et al. Monkeypox virus: a re-emergent threat to humans[J]. Virol Sin, 2022, 37(4): 477-482.
- [5] Adler H, Gould S, Hine P, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22 (8): 1153-1162.
- [6] McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58 (2): 260-267.
- [7] Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries—April–June 2022[J]. N Engl J Med, 2022, 387(8): 679-691.
- [8] Yang G, Pevear DC, Davies MH, et al. An orally bioavailable antipoxvirus compound (ST-246) inhibits extracellular virus formation and protects mice from lethal orthopoxvirus challenge[J]. J Virol, 2005, 79 (20): 13139-13149.
- [9] Bailey TR, Rippin SR, Opsitnick E, et al. N-(3, 3a, 4, 4a, 5, 5a, 6, 6a-octahydro-1, 3-dioxo-4, 6-ethenocycloprop [f] isoindol-2-(1H)-yl)carboxamides: identification of novel orthopoxvirus egress inhibitors[J]. J Med Chem, 2007, 50 (7): 1442-1444.
- [10] Kabanov AS, Sergeev AA, Shishkina LN, et al. A comparative study of the antiviral activity of chemical compounds concerning the orthopoxviruses experiments in vivo[J]. Vopr Virusol, 2013, 58 (4): 39-43.
- [11] Smith SK, Olson VA, Karem KL, et al. In vitro efficacy of ST246 against smallpox and monkeypox[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(3): 1007-1012.
- [12] Jordan R, Leeds JM, Tyavanagimatt S, et al. Development of ST-246® for treatment of poxvirus infections[J]. Viruses, 2010, 2 (11): 2409-2435.
- [13] Duraffour S, Snoeck R, de Vos R, et al. Activity of the anti-orthopoxvirus compound ST-246 against vaccinia, cowpox and camelpox viruses in cell monolayers and organotypic raft cultures[J]. Antivir Ther, 2007, 12 (8): 1205-1216.
- [14] Delaune D, Iseni F. Drug development against smallpox: present and future[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64 (4): 1-10.
- [15] Russo AT, Grosenbach DW, Chinsangaram J, et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(3): 331-344.
- [16] Payne L. Significance of extracellular enveloped virus in the in vitro and in vivo dissemination of vaccinia[J]. J Gen Virol, 1980, 50(1): 89-100.
- [17] Smith GL, Vanderplasschen A, Law M. The formation and function of extracellular enveloped vaccinia virus[J]. J Gen Virol, 2002, 83(12): 2915-2931.
- [18] Douglas WG, Honeychurch K, Rose EA, et al. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox[J]. N Engl J Med, 2018, 379 (1): 44-53.
- [19] Vliegen I, Yang G, Hruby D, et al. Deletion of the vaccinia virus F13L gene results in a highly attenuated virus that mounts a protective immune response against subsequent vaccinia virus challenge[J]. Antiviral Res, 2012, 93 (1): 160-166.
- [20] Roscoe F, Xu RH, Sigal LJ. Characterization of ectromelia virus deficient in EVM036, the homolog of vaccinia virus F13L, and its application for rapid generation of recombinant viruses[J]. J Viro, 2012, 86 (24): 13501-13507.
- [21] Duraffour S, Lorenzo MM, Zoeller G, et al. ST-246 is a key antiviral to inhibit the viral F13L phospholipase, one of the essential proteins for orthopoxvirus wrapping[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70 (5): 1367-1380.
- [22] Desai AN, Thompson GR, Neumeister SM, et al. Compassionate use of tecovirimat for the treatment of monkeypox infection[J]. JAMA, 2022, 328(13): 1348-1350.
- [23] Beadle JR. Synthesis of cidofovir and (S)-HPMPA ether lipid prodrugs[J]. Curr Protoc Nucleic Acid Chem, 2007, 29 (1): Chapter 15; Unit 15.
- [24] Clercq ED, Holý A, Rosenberg I, et al. A novel selective broad-spectrum anti-DNA virus agent[J]. Nature, 1986, 323 (6087): 464-467.
- [25] Davies EG, Thrasher A, Lacey K, et al. Topical cidofovir for severe molluscum contagiosum[J]. Lancet, 1999, 353 (9169): 2042.
- [26] Hostetler KY. Synthesis and early development of hexadecyloxypropylcidofovir: an oral antipoxvirus nucleoside phosphonate[J]. Viruses, 2010, 2 (10): 2213-2225.
- [27] Magee WC, Hostetler KY, Evans DH. Mechanism of inhibition of vaccinia virus DNA polymerase by cidofovir diphosphate[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(8): 3153-3162.
- [28] Jesus DM, Costa LT, Gonçalves DL, et al. Cidofovir inhibits genome encapsidation and affects morphogenesis during the replication of vaccinia virus[J]. J Virol, 2009, 83(22): 11477-11490.
- [29] Hostetler KY. Synthesis and early development of hexadecyloxypropylcidofovir: an oral antipoxvirus nucleoside phosphonate[J]. Viruses, 2010, 2(10): 2213-2225.
- [30] Olson VA, Smith SK, Foster S, et al. In vitro efficacy of brincidofovir against variola virus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (9): 5570-5571.
- [31] Kern ER, Hartline C, Harden E, et al. Enhanced inhibition of orthopoxvirus replication in vitro by alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46 (4): 991-995.
- [32] Parker S, Siddiqui AM, Oberle C, et al. Mousepox in the C57BL/6 strain provides an improved model for evaluating

- anti-poxvirus therapies[J]. *Virology*, 2009, 385 (1): 11–21.
- [33] Parker S, Touchette E, Oberle C, et al. Efficacy of therapeutic intervention with an oral ether-lipid analogue of cidofovir (CMX001) in a lethal mousepox model [J]. *Antiviral Res*, 2008, 77 (1): 39–49.
- [34] Rice AD, Adams MM, Lampert B, et al. Efficacy of CMX001 as a prophylactic and presymptomatic antiviral agent in New Zealand white rabbits infected with rabbitpox virus, a model for orthopoxvirus infections of humans[J]. *Viruses*, 2011, 3 (2): 63–82.
- [35] Rice AD, Adams MM, Wallace G, et al. Efficacy of CMX001 as a post exposure antiviral in New Zealand white rabbits infected with rabbitpox virus, a model for orthopoxvirus infections of humans[J]. *Viruses*, 2011, 3 (1): 47–62.
- [36] Nalca A, Nichols DK. Rabbitpox: a model of airborne transmission of smallpox[J]. *J Gen Virol*, 2011, 92 (1): 31–35.
- [37] Grossi IM, Foster SA, Gaaney MR, et al. Efficacy of delayed brincidofovir treatment against a lethal rabbitpox virus challenge in New Zealand white rabbits[J]. *Antiviral Res*, 2017, 143: 278–286.
- [38] Ciesla SL, Trahan J, Wan WB, et al. Esterification of cidofovir with alkoxyalkanols increases oral bioavailability and diminishes drug accumulation in kidney[J]. *Antiviral Res*, 2003, 59 (3): 163–171.
- [39] Mileto D, Riva A, Cutrera M, et al. New challenges in human monkeypox outside Africa: a review and case report from Italy [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2022, 49: 102386.
- [40] Chittick G, Morrison M, Brundage T, et al. Short-term clinical safety profile of brincidofovir: a favorable benefit – risk proposition in the treatment of smallpox [J]. *Antiviral Res*, 2017, 143: 269–277.
- [41] Johri N, Kumar D, Nagar P, et al. Clinical manifestations of human monkeypox infection and implications for outbreak strategy[J]. *Health Sci Rev (Oxf)*, 2022, 5: 100055.
- [42] Stabenow J, Buller RM, Schriewer J, et al. A mouse model of lethal infection for evaluating prophylactics and therapeutics against monkeypox virus [J]. *J Virol*, 2010, 84 (8): 3909–3920.
- [43] Hutson CL, Kondas AV, Mauldin MR, et al. Pharmacokinetics and efficacy of a potential smallpox therapeutic, brincidofovir, in a lethal monkeypox virus animal model [J]. *mSphere*, 2021, 6 (1): 927–920.
- [44] Smee DF, Hurst BL, Wong MH, et al. Efficacy of *N*-methanocarbothymidine in treating mice infected intranasally with the IHD and WR strains of vaccinia virus [J]. *Antiviral Res*, 2007, 76 (2): 124–129.
- [45] Prichard MN, Keith KA, Quenelle DC, et al. Activity and mechanism of action of *N*-methanocarbothymidine against herpesvirus and orthopoxvirus infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(4): 1336–1341.
- [46] Kern ER, Prichard MN, Quenelle DC, et al. Activities of certain 5-substituted 4'-thiopyrimidine nucleosides against orthopoxvirus infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53 (2): 572–579.
- [47] Prichard MN, Kern ER. Antiviral activity of 4'-thio IDU and thymidine analogs against orthopoxviruses [J]. *Viruses*, 2010, 2 (9): 1968–1983.
- [48] Duraffour S, Drillien R, Haraguchi K, et al. KAY-2-41, a novel nucleoside analogue inhibitor of orthopoxviruses in vitro and in vivo[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58 (1): 27–37.
- [49] Mazurkov OY, Kabanov AS, Shishkina LN, et al. New effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14 [J]. *J Gen Virol*, 2016, 97 (5): 1229–1239.

收稿日期: 2022-11-04 本文编辑: 杨昕