

抗病毒纳米药物的研究进展

霍帅东^{1*}, 张伟芳^{1,2}

(1. 厦门大学药学院, 福建省药物新靶点研究重点实验室, 福建 厦门 361102;

2. 福建师范大学环境科学与工程学院, 福建 福州 350007)

摘要: 病毒传播造成的传染性疾病严重威胁着人类健康。随着艾滋病、乙型肝炎等发病率高、难以治愈的病毒性疾病的全球蔓延, 以及由于流感病毒、冠状病毒等呼吸道病毒基因不断变异出现的新病毒, 迫切需要研制出更高效的抗病毒药物。近年来, 纳米技术的发展和应用于研发新型抗病毒药物提供了新的参考和策略。该文综述了抗病毒药物的作用机制及纳米技术在抗病毒药物领域的研究进展, 为今后研发更加高效的抗病毒纳米药物提供指引和参考。

关键词: 抗病毒; 纳米药物; 冠状病毒; 耐药性

中图分类号: R 94

文献标志码: A

文章编号: 0438-0479(2020)03-0325-09

由病毒性感染引发的传染病具有流行广泛、传染力强、死亡率高等特点, 其中下呼吸道传染性疾病是全球十大最常见的死亡原因之一^[1], 严重威胁人类健康。2020 年初暴发的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情更是来势汹汹。预防病毒感染的最佳方法是接种疫苗, 然而面对新疫情的突发以及随时变异的病毒, 疫苗的研制显得格外被动, 因此抗病毒药物是病毒感染后优先的治疗选择。目前抗病毒药物种类繁多, 从 1963 年第一种抗病毒药物碘苷(idoxuridine)问世以来, 已有 90 多种抗病毒药物相继被用来治疗人类传染病, 其中主要包括小分子药物、能够刺激免疫反应的蛋白质药物和核苷酸药物等^[2]。这些药物通常需要在细胞内特异性地作用于病毒复制所必需的相关酶, 因此普遍对正常细胞和组织存在较大的毒副作用^[3]。与此同时, 由于其特殊的复制机制, 大多数病毒会迅速发生变异, 产生耐药性, 极大降低治疗效果^[4]。近年来, 纳米技术的发展和应用于解决目前抗病毒药物面临的诸多难题提供了新策略。在实现抗病毒药物靶向治疗、降低毒副作用的同时, 纳米药物还可以提高药物的生物利用度, 降低或延缓病毒耐药性的发生。本文主要概括了目前常用抗病毒药物的作用机制及分类, 并简述近年来纳米技术在抗病毒治疗领域的研究进展。

1 抗病毒药物的作用机制及分类

成熟完整的病毒结构通常由一定数量的蛋白质(外壳)和核酸(核心)自组装而成, 尺寸范围一般为 20~900 nm^[5]。根据核酸类型, 病毒可以分为 RNA 病毒和 DNA 病毒, 还可进一步细分为单链 RNA 病毒、双链 RNA 病毒、单链 DNA 病毒和双链 DNA 病毒^[6]。病毒最大的特点是在离体条件下能以无生命的生物形态存在, 还能长期保持其感染活力^[7]。病毒不具有细胞结构, 需要通过对宿主细胞的感染来完成自身复制, 如图 1 所示, 一个复制周期主要包括: 病毒识别细胞膜表面受体, 吸附到宿主细胞表面; 病毒穿过细胞膜侵入宿主细胞; 病毒脱壳; 合成早期的调控蛋白及核酸多聚酶; 病毒基因组复制; 合成后期的结构蛋白; 完成子代病毒的组装; 破坏宿主细胞释放子代病毒^[8]。因此, 抗病毒药物可以靶向、破坏病毒复制的任何一个步骤, 以阻止病毒感染(图 1)。根据目前抗病毒药物的不同作用机制, 可分为以下几大类^[9]。

1.1 穿入和脱壳抑制剂

病毒感染宿主细胞的第一步就是与宿主细胞表面的识别受体相互作用。抗体可以在胞外与病毒相结

收稿日期: 2020-03-14 录用日期: 2020-03-31

基金项目: 厦门大学新型冠状病毒防治应急科研攻关项目(20720200036)

* 通信作者: huosd@xmu.edu.cn

引文格式: 霍帅东, 张伟芳. 抗病毒纳米药物的研究进展[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2020, 59(3): 325-333.

Citation: HUO S D, ZHANG W F. Research progress in antiviral nanomedicines[J]. J Xiamen Univ Nat Sci, 2020, 59(3): 325-333. (in Chinese)



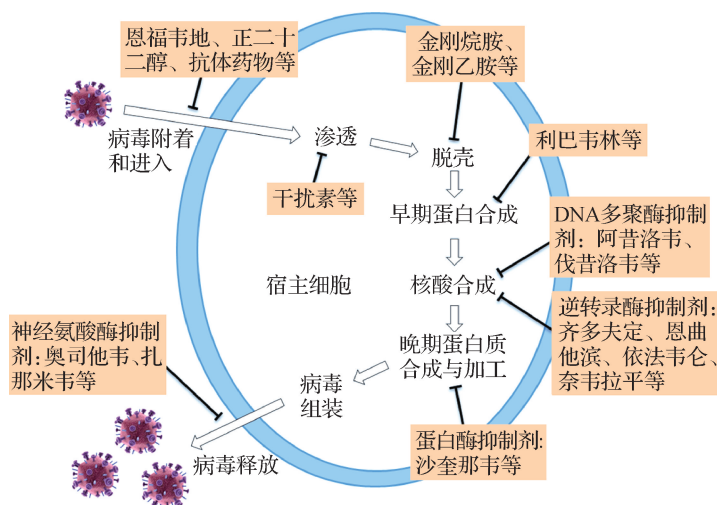


图1 病毒侵染宿主细胞的复制周期以及对应的抗病毒药物靶点

Fig. 1 The replication cycle of virus infecting host cell and the targets of antiviral drugs

合以阻止其对宿主细胞的附着。然而, 抗体往往主要用于前期预防, 在病毒感染的疾病治疗中比较低效。临床上抑制病毒进入宿主细胞的抑制剂有恩福韦地(enfuvirtide)、正二十二醇(docosanol)等。金刚烷胺(amantadine)和金刚乙胺(rimantadine)可抑制病毒脱壳, 干扰病毒的早期复制, 是最早用于抑制流感病毒的药物, 但只对 A 型流感病毒表现出抗病毒活性, 在预防和治疗中均有效。

1.2 神经氨酸酶抑制剂

病毒神经氨酸酶抑制剂能选择性抑制病毒表面神经氨酸酶的活性, 阻止子代病毒在宿主细胞中的复制和释放。奥司他韦(oseltamivir)是基于靶酶的三维结构设计得到的高效低毒、专一性强的神经氨酸酶抑制剂, 于 1996 年首次合成, 可以有效预防感冒和缓解症状^[10]。另外一种常用于治疗 A 型和 B 型流感的神经氨酸酶抑制剂是扎那米韦(zanamivir)。

1.3 蛋白酶抑制剂

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)等逆转录病毒基因编码的前体蛋白需要在蛋白酶作用下裂解成功能性结构蛋白, 才能最终完成病毒颗粒的组装^[11]。因此, 靶向蛋白酶的抑制剂可抑制蛋白酶活性, 导致蛋白前体不能裂解以形成病毒。沙奎那韦(saquinavir)是一种类肽, 结构上模拟蛋白酶的分解位点, 可以与 HIV-1 和 HIV-2 蛋白酶的活性部位紧密结合, 选择性抑制蛋白酶的活性, 临床上主要与其他抗逆转录病毒药物联合使用治疗艾滋病^[12]。

1.4 DNA 多聚酶抑制剂

阿昔洛韦(acyclovir)是一种合成嘌呤核苷类似物, 主要用于单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)等所致的各种感染^[13]。阿昔洛韦进入病毒感染的细胞后, 会与脱氧核苷竞争病毒胸苷激酶或细胞激酶, 药物被磷酸化成活化型阿昔洛韦三磷酸酯, 从而干扰病毒 DNA 多聚酶, 中断病毒 DNA 链的延长, 最终抑制病毒复制。临床使用的伐昔洛韦(valacyclovir)是阿昔洛韦的前药, 水溶性好, 口服吸收后在肝内迅速被水解酶水解成阿昔洛韦, 其生物利用度高于阿昔洛韦。

1.5 逆转录酶抑制剂

HIV 属于逆转录病毒, 在病毒逆转录酶的作用下, 以病毒 RNA 为模板合成前病毒 DNA。因此, 临床治疗艾滋病的主要药物就是以病毒逆转录酶作为靶点。这些逆转录酶抑制剂能够特异性作用于病毒逆转录酶, 抑制其活性, 从而治疗艾滋病^[11]。目前逆转录酶抑制剂主要分为核苷类逆转录酶抑制剂(齐多夫定(zidovudine)、恩曲他滨(emtricitabine)等)和非核苷类逆转录酶抑制剂(依法韦仑(efavirenz)、奈韦拉平(nevirapine)等)两大类。

1.6 广谱抗病毒药物

广谱抗病毒药物是指对人体多种致病性病毒均有抑制效果的药物。临床上最主要的广谱抗病毒药物有利巴韦林(ribavirin)和干扰素(interferon)^[14]。利巴

韦林是鸟苷、次黄嘌呤核苷类似物,在临床上用于治疗丙型肝炎病毒、呼吸道合胞病毒和拉沙热病毒感染,具有作用位点多、疗效高、毒性低、不易产生耐药性等优点.利巴韦林不改变病毒吸附、侵入和脱壳,药物进入被感染的细胞后迅速磷酸化,其产物作为病毒合成酶的竞争性抑制剂,会引起细胞内鸟苷三磷酸的减少,影响病毒的RNA和蛋白合成,从而抑制病毒的复制传播.干扰素是一类分泌糖蛋白,由细胞在病毒、细菌等的诱导下产生,由宿主细胞的基因编码.干扰素不直接抑制病毒复制,而是诱导细胞合成另一类对病毒复制有抑制作用的蛋白质.干扰素在临床上对乙型肝炎、丙型肝炎、病毒性角膜炎和病毒性感冒等均有一定疗效.另外,干扰素还可以抑制某些细胞和肿瘤的生长,因此也是临床治疗白血病、淋巴瘤、乳腺癌等癌症的常用药.

2 抗病毒药物的耐药性

与其他抗感染药物一样,长期使用抗病毒药物同样会产生耐药性,降低药物疗效,这已成为临床治疗以及新药开发的重要难题.随着对抗病毒药物作用机制以及病毒基因组的广泛研究,人们对抗病毒药物的耐药性机制有了进一步认识.抗病毒药物产生耐药性的主要原因是病毒的基因突变,而耐药性基因突变主要由4个方面决定^[15-16]:1)病毒复制率越高,自发基因突变的概率就越高;2)病毒在某一种药物下暴露的时间越长,越容易对这种药物产生耐药性变异;3)不同病毒本身具有不同的变异率,通常单链RNA病毒(如HIV、冠状病毒等)的变异率比双链DNA病毒(如HSV)要快;4)不同病毒的基因序列本身也决定了基因突变率的差异.因此,除了要采取最佳联合用药方案、控制用药剂量、防止不规则用药以降低或延缓耐药性的发生外,更重要的是研发出更加高效的新型抗病毒药物.

3 抗病毒纳米药物

当达到纳米尺度(1~100 nm)时,大多数物质的性能会发生突变,并表现出与其宏观物质形式迥异的特殊的物理化学性质.因此纳米材料便具备了比表面积大、表面能高、表面原子所占比例大等特点,进一步使其表现出特有的表面效应、小尺寸效应、量子尺寸效应和宏观量子隧道效应^[17].用于药物递送的纳米颗粒可以是有机或无机材料^[18],通过调整物质组成、尺

寸、形貌、结构及表面修饰等因素,可以使纳米颗粒具备不同的物理化学性质^[19].经过几十年的不断发展,基于纳米材料的多种功能化纳米药物输送系统已经开始展现出巨大的应用前景^[20-21].截至目前,不少纳米药物输送系统已被批准用于多种疾病的临床治疗,还有更多的纳米药物正处于临床试验或临床前评估阶段^[22-23].

3.1 纳米药物的特性

与传统的小分子药物相比,纳米药物具有诸多优点^[24]:1)改善难溶药物的溶解性,提高药物使用效率;2)保护药物不受体内复杂环境(如胃液或溶酶体等高酸性环境,或含高浓度蛋白质或多种酶的血液环境)影响,并延长其在血液中的循环半衰期;3)跨越多重生物屏障,特异性靶向病变细胞或组织,使治疗效果最大化并减轻毒副作用;4)通过设计条件刺激响应纳米递送系统,可以实现治疗药物的定时定点释放;5)纳米载体还可以同时负载多种药物和诊断剂,实现联合治疗或诊疗一体化.

静脉注射是目前最常用的纳米药物给药途径,可使纳米药物成功绕过上皮吸收屏障系统,直接进入血液循环系统,进而实现良好的靶向递送效果^[25].然而,进入的纳米颗粒将引发细胞吞噬系统、肾过滤系统和免疫系统的联合清除作用^[26].在整个循环过程中,药物颗粒的尺寸、形貌和表面性质同样会显著影响它们在体内的累积和靶向效果^[27].因此,需要对纳米药物进行不断优化设计,赋予其主动靶向和被动靶向的能力,从而实现更高效的药物靶向递送^[28].

大多数纳米药物的主动靶向可以通过表面特异性配体(如小分子、多肽序列、抗体和核酸序列等)修饰来实现.最典型的例子是采用配体-受体类机制,如抗体修饰的纳米药物可以特定靶向并结合细胞表面过表达的抗原,触发后续细胞内吞等进入机制.另外一种常用于实现主动靶向特定细胞或组织部位的方法是构建条件刺激响应型纳米药物载体.这种纳米载体对病变部位、特定细胞器的固有条件(如温度、pH值等)或对外加的刺激条件(如磁场、光照等)比较敏感,易触发特定的物理化学变化,最终导致药物释放.病毒通常在酸性环境下会排斥其包膜,由此实现溶酶体逃逸,最终感染细胞.这一思路则被参考用来设计对pH敏感的纳米载体实现药物递送^[8,29].这些对pH敏感的载体在生理pH水平下是稳定的,但在酸性环境下(如溶酶体)就变得不稳定且易发生结构变化,释放它们包载的药物.另外,外加磁场可以诱导包载药物的磁性颗粒到达特定部位,提高局部的药物浓度;

同时,还可以对条件响应纳米载药系统进行特异性配体修饰,以改善纳米颗粒对肿瘤细胞主动靶向的选择性和准确性^[30-31].

在被动靶向中,纳米药物可通过自身固有的特殊性质(如不同尺寸、亲疏水程度等)被动地转运到达特定的器官和组织^[32-33]. 纳米药物被口服后,药物颗粒的小尺寸和表面特性可以使其被肠部的淋巴组织吸收,通过淋巴管将其转运至淋巴球,该过程具有尺寸依赖性. 这种吸收方式可以绕开肝对药物的系统代谢,使药物主要富集在淋巴结,最终实现对淋巴系统的靶向作用. 纳米药物也可以通过注射方式直接进入体内循环系统. 然而,与小分子药物不同,由于其相对较大的尺寸,纳米药物无法直接通过正常血管内皮细胞之间的紧密连接处;而有些病灶部位(如肿瘤)的血管恰好具有较大的管壁间隙,使具有合适尺寸的纳米颗粒能有效通过^[34]. 利用这一过程,纳米药物颗粒可以在肿瘤组织中实现进一步被动累积^[35]. 该现象即为实体瘤增强的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR 效应),这也是纳米药物实现肿瘤被动靶向的重要生理基础^[36].

无论是通过主动靶向还是被动靶向,纳米药物都

能增强局部病灶组织内的药物浓度,从而降低全身性毒副作用. 虽然纳米抗病毒药物具有诸多优势,但是其研究还有很大的探索空间和应用前景. 为了研制出靶向或针对某种病毒的纳米药物,急需对纳米药物在细胞层面、组织水平、器官和全身系统的抗病毒作用及效应进行比较全面且系统的研究.

3.2 抗病毒纳米药物的分类及应用

纳米药物剂型可使抗病毒药物在体内的代谢过程发生明显变化,增强药效,降低不良反应. 对于难溶性抗病毒药物,纳米化后有望通过增大表面积来增加其溶解度,提高黏附性从而改善吸收率,提高口服生物利用度^[37]. 某些纳米靶向载药系统可将药物输送到特定器官,改变药物在体内的分布,用于治疗特定器官(如肝脏、脑部等)的病毒感染. 对于某些在体内易受酶的降解作用而失活的核苷、核苷酸、多肽或拟肽类的抗病毒药物,纳米载体还可起到一定的保护作用,提高其在消化道内的稳定性,延长药物在体内的作用时间. 纳米药物和纳米载体赋予了传统抗病毒药物诸多新优势,对新药的研究与开发有重要意义^[38],常见的抗病毒纳米剂型或纳米载体通常有以下几大类(表 1).

表 1 常见的抗病毒纳米药物的分类及功能
Tab. 1 Classification and function of common antiviral nanomedicines

分类	抗病毒纳米药物	治疗功能	研发阶段	参考文献
纳米脂质体	阿昔洛韦纳米脂质体	增加阿昔洛韦的生物利用度和抗病毒功效	实验室研发	[39]
	阿昔洛韦纳米脂质体	良好的角膜穿透能力	临床试验	[40]
	Epaxal®	甲型肝炎疫苗,耐受性高,副作用小	已上市	[41]
	Inflexal® V	流感疫苗,良好的生物相容性和免疫原性	已上市	[42]
胶束	依法韦仑聚合物胶束	靶向中枢神经系统,增加生物利用度,治疗艾滋病	实验室研发	[43]
纳米微球	阿昔洛韦纳米微球	治疗眼部 HSV 感染,生物可降解,长时间缓释	实验室研发	[44]
	HIV 疫苗纳米佐剂	递送 DNA 到抗原呈递细胞(APC),长时间释放,保护疫苗免受 DNA 酶降解	实验室研发	[45-46]
树枝状分子	VivaGel™ (SPL7013 凝胶)	对 HIV 和 HSV 具有良好功效,具有良好的生物耐受性,可以延长抗病毒活性的持续时间	已上市	[47]
纳米颗粒	依法韦仑白蛋白纳米颗粒	增加靶向递送效果和局部药物浓度	实验室研发	[48]
	阿昔洛韦脂质纳米颗粒	更高的抗病毒活性和稳定性	实验室研发	[49]
	依法韦仑固体脂质纳米颗粒	显著提高疏水药物的生物利用度	实验室研发	[50]
	纳米银颗粒	高抗 HIV 活性,影响病毒蛋白合成,干扰核酸复制	实验室研发	[51-53]
	金-SDC-1721 纳米颗粒	高抗病毒活性,抑制 HIV 感染	实验室研发	[54]
	金-HSPG 纳米颗粒	能不可逆地与病毒结合,使病毒产生致命形变,阻止病毒与细胞相互作用,具有广谱抗病毒活性	实验室研发	[1]
其他纳米材料	氧化多壁碳纳米管	与 HIV 相互作用,抑制 HIV 的感染活性	实验室研发	[55]
	铁蛋白纳米颗粒	慢性乙型肝炎治疗性疫苗,实现有效的病毒清除和部分血清学转换	实验室研发	[56]

3.2.1 纳米脂质体

脂质体是首个被商业化的纳米结构,早在1965年就被Bangham等^[57]用来作为药物载体。脂质体通常是由卵磷脂和神经酰胺等制得的双分子层空心结构。根据不同的制备方法得到大小不等的脂质体(粒径0.04~10 μm)。根据包含类脂质双分子层的层数不同,可分为大多层、小多层、寡多层和单室脂质体^[39]。亲水药物分子可被包于脂质体空腔内,而亲脂药物可插入到脂质层中。药物的包载效率主要取决于脂质体自身的尺寸、表面电荷和膜的流动性,这些性质同时也影响载药体系的稳定性及其在体内的药物释放效果。纳米脂质体是理想的基因转运载体,对于质粒DNA具有高包封率,并且可以保护DNA不被血浆核酶降解。阿昔洛韦是一种合成的无环嘌呤核苷类似物,主要用于预防和治疗HSV和VZV感染。然而,阿昔洛韦的口服生物利用度低,药效不稳定。利用脂质体载体可以增加阿昔洛韦的生物利用度和抗病毒功效^[39]。表面带正电的阿昔洛韦脂质体具有良好的角膜穿透能力,可以用于治疗眼部感染^[40]。Epaxal[®]是第一款上市的脂质体疫苗,用于预防和治疗甲型肝炎^[41]。Epaxal[®]的粒径约150 nm,是一种由甲醛溶液灭活的病毒疫苗株吸附在脂质体表面、病毒糖蛋白嵌插在磷脂双分子层上的病毒疫苗。得益于脂质体的剂型优势,第一次注射Epaxal[®]获得的免疫效果可长达20年,该脂质体疫苗具有很高的耐受性,与传统的含铝疫苗相比,注射部位疼痛感和副作用均小很多。1995年上市的流感疫苗Inflexal[®] V的处方与Epaxal[®]相似,其病毒体由重组的流感病毒包膜蛋白组成,是一种基于病毒体佐剂的脂质体流感疫苗^[42]。Inflexal[®] V具有良好的生物相容性和免疫原性,对免疫功能低下的儿童和老年人均有效。

3.2.2 胶束

胶束是当表面活性剂水溶液达到一定浓度时(临界胶束浓度),多余表面活性剂分子的疏水部分相互吸引缔合在一起形成的纳米结构。双亲性分子的亲脂端聚于胶束内部,避免与极性的水分子接触;而亲水端则分布于胶束外部。因此,胶束可以作为大多数难溶抗病毒药物的良好载体,不仅可以改善药物的水溶性,提高药物的生物利用度,同时还具有器官靶向性。依法韦仑是一种非核苷类逆转录酶抑制剂,也是临床高效抗逆转录病毒用于治疗HIV感染(highly active antiretroviral therapy, HAART, 又称鸡尾酒疗法)的一线药物。然而,依法韦仑水溶性差,口服生物利用度

十分有限。鉴于此,Chiappetta等^[43]开发了一种装载依非韦仑可靶向中枢神经系统的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷(PEO-PPO)聚合物胶束;在大鼠模型鼻内给药后,检测到该纳米胶束在脑中的积累显著增加,相对于静脉给药系统,该药物在中枢神经系统的生物利用度增加了4倍,相对暴露指数则增加了5倍。该研究证明了这种价格低廉的纳米胶束在艾滋病治疗中的巨大应用前景。

3.2.3 纳米微球

纳米微球大都是由可生物降解的聚合物组成,主要有两种形式:整体式微球和囊型微球,其中囊型微球也称为微囊。纳米微球可包含多种不同药物,具有良好的生物相容性。如上所述,阿昔洛韦可有效治疗眼部HSV感染。然而,尽管玻璃体注射的副作用比静脉注射低,但随着玻璃体注射的频率增高,会增大其他并发症的风险。可生物降解的纳米微球为长时间眼部药物释放提供了很好的选择,可以大大降低频繁注射给药带来的风险^[58]。此外,在含有阿昔洛韦的微球中同时加入等比例的明胶可进一步增加载药量,成倍延长药物的缓释时间(可长达63 d)^[44]。

此外,功能化的纳米微球还可以成为递送HIV疫苗的佐剂。纳米佐剂不仅可以帮助病毒疫苗通过体内的多重物理屏障,延长疫苗的半衰期,还可以减轻HIV疫苗带来的毒副作用。重要的是,纳米佐剂本身就可以干扰HIV的组装过程,抑制HIV复制。Liu等^[45]利用聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)和聚乙烯亚胺(PEI)形成的纳米微球来包裹HIV DNA疫苗。与传统方法相比,这种可降解的纳米微球能够改善DNA递送到APC的效果,在体外可以持续释放长达14 d,并且纳米微球还可保护DNA疫苗免受DNA酶的降解,显著提高了血清中的抗体水平和细胞毒性T淋巴细胞的数量^[46]。

3.2.4 树枝状分子

树枝状分子是每个重复单元上带有树枝化基元的线状聚合物,它具有独特、完美的树枝状纳米结构,从中心核发散形成三维的树状结构。树枝状分子本身具有纳米球状结构,尺寸从几纳米到几十纳米不等,分子内腔和多处结合位点能与不同的配体结合,这使它们在药物运输中极具潜力^[59]。树枝状分子可用来运载DNA、siRNA和抗病毒药物。最广为人知的用于抗病毒治疗的纳米产品是VivaGel[™],其活性成分是树枝状分子SPL7013凝胶,该产品已在体外实验和动物模型中证明了对抗HIV和HSV具有良好功效。此

外,VivaGel™在动物和人类体内都具有良好的耐受性,并且可以延长抗病毒活性的持续时间^[47].

3.2.5 纳米颗粒

纳米颗粒通常是直径在 1~1 000 nm 的固体、胶体、聚合物等颗粒.不同材料如蛋白质、脂质、无机材料等都可制备成纳米颗粒形式.多种类型的纳米颗粒被作为载体,通过包封、吸收、溶解、共轭等形式,将活性抗病毒药物分子转运到人体特定感染部位^[37],还可对纳米颗粒进行表面修饰,赋予其主动靶向或条件刺激响应释放.此外,通过在纳米颗粒表面添加如聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)链的亲水成分,可避免人体对纳米颗粒不必要的吞噬作用,达到“隐身效果”(stealth effect)^[60],从而使纳米颗粒的生物相容性最大化,降低细胞毒性^[61].Jenita 等^[48]利用去溶剂化技术成功制备了负载依法韦仑的牛血清白蛋白纳米颗粒(直径约 250 nm),然后用 1%(体积分数)的吐温 80 包被,可以将抗病毒药物持续释放到巨噬细胞中;与游离药物相比,所制备的纳米颗粒中依法韦仑向各器官的递送浓度成倍增加.

在室温下呈固态的脂质制成的脂质纳米颗粒(solid lipid nanoparticles, SLN)也可用于抗病毒药物的递送^[62].由于其稳定的固态形式,这种脂质纳米颗粒能够保护具有不稳定化学特性的药物分子,同时可以实现药物的缓慢释放.与脂质体和传统的乳剂相比,SLN 能够克服与药物浸出相关的膜的稳定性问题.例如包有阿昔洛韦的 SLN 在体外实验中表现出比裸药更高的抗病毒活性^[49].Gaur 等^[50]利用一定组分的单硬脂酸甘油酯和吐温 80 形成 SLN(直径约 130 nm),用于依法韦仑的递送,显著提高了疏水药物依法韦仑的生物利用度.

此外,无机纳米颗粒也表现出良好的抗病毒效果^[63].研究表明,无机纳米颗粒除了具有高效抗菌特性外,还具有一定的广谱抗病毒作用.纳米银颗粒可以与病毒表面识别蛋白相互作用,并大量吸附在病毒表面,从而阻止其感染宿主细胞.与此同时,从纳米银颗粒释放的银离子可直接与含磷、硫的蛋白和核酸分子结合,影响病毒蛋白合成、干扰核酸复制^[51-52].Elechiguerra 等^[53]在 2005 年首次发现直径在 1~10 nm 之间的纳米银颗粒倾向与 HIV-1 表面的 gp120 糖蛋白结合,从而抑制其感染宿主细胞.此后,纳米银颗粒便成为抗 HIV 的研究热点,同时被认为是一种潜在的阴道抗病毒试剂来阻止 HIV-1 的传播.Bowman 等^[54]研究发现,一种无治疗作用的一价有机小分子 SDC-1721 通过与纳米金颗粒结合,可以转化为具有高活性

的纳米药物用于抑制 HIV 感染.此外,通过模仿硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG,一种高度保守的病毒附着配体),Cagno 等^[1]设计出一种与病毒结合更紧密的新型抗病毒纳米金颗粒,用于阻止病毒与细胞表面识别受体的相互作用;与其他广谱抗病毒药物不同,这种纳米颗粒与病毒的结合是不可逆的,能使病毒产生致命的形变,而健康组织或细胞则不受影响;体外实验显示,这些颗粒可以与 HSV、人乳头瘤病毒、合胞病毒、登革热病毒等不可逆地结合而使其失活.

3.2.6 其他纳米材料

除了传统的纳米载体和纳米剂型外,最近一些新型的纳米材料和纳米结构也被发现具有一定的抗病毒活性,可以用于抗病毒研究和治疗.Iannazzo 等^[55]研究了不同表面功能化的多壁碳纳米管的抗 HIV 活性,结果显示具有高亲水性和良好分散性的氧化多壁碳纳米管(ox-MWCNT 和 MWCNT-C-CHI360)表现出更加优越的抗病毒效果,这些碳纳米管的表面官能团可能通过静电和氢键与 HIV 相互作用,从而抑制 HIV 的感染活性.近日,Wang 等^[56]设计了一种铁蛋白纳米颗粒作为慢性乙型肝炎治疗性疫苗,该纳米颗粒可以将前 S1 蛋白(preS1)递送至特定的髓样细胞,同时激活滤泡性辅助 T 细胞和免疫 B 细胞.这种纳米颗粒疫苗可诱导持续的高水平抗 preS1 反应,从而在慢性乙型肝炎小鼠模型中实现有效的病毒清除和部分血清学转换,提供了一种有临床转化前景的治疗慢性乙型肝炎的疫苗接种策略.虽然无机纳米材料具有良好的抗病毒效果和生物稳定性,但是它们的使用也会引发一定的毒副作用.进一步的研究显示,合理设计纳米颗粒的大小、形貌、组成及表面化学性质,除了使其具有更好的靶向性外,还可以有效降低其生物毒性.

4 总结及展望

病毒必须首先侵入细胞才能造成进一步的感染.病毒能附着并侵入宿主细胞一般是通过病毒表面壳蛋白与细胞膜受体之间的多价相互作用实现的,这种协调的结合方式导致它们之间的作用具有很高的特异性和结合效率.最新的研究显示,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染人的过程与严重急性呼吸综合征(SARS)病毒类似,也是由病毒包膜表面的棘突(spike, S)蛋白结合人细胞膜上的血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)蛋白实现

的^[64]. 因此, 干扰其识别从而阻止病毒进入细胞, 是开发新型广谱抗病毒纳米药物的最有效策略之一. 例如: 可以开发具有类似细胞膜受体的纳米颗粒, 构建类中和抗体的纳米药物, 实现对病毒的竞争结合, 从而阻断病毒进一步感染宿主细胞; 另外, 还可以借助特异性靶向病毒的核酸适配体等实现对病毒的捕获作用, 使其丧失与宿主细胞结合的能力.

纳米技术的应用在治疗病毒感染性疾病中有着积极且重要的作用. 在提高抗病毒药物药效的同时, 纳米药物还可以减少毒副作用. 纳米药物的诸多优势尤其在某些需要大剂量治疗以及价格昂贵的药物应用中尤为凸显. 目前大部分的抗病毒纳米药物仍处于研发阶段, 继续发掘纳米药物的独特优势, 设计无细胞毒性、高效靶向病毒感染部位和具有可控抗病毒活性的纳米药物将会是今后的研究重点. 抗病毒纳米药物将会在未来传染性疾病的治疗中发挥越来越重要的作用.

参考文献:

- [1] CAGNO V, ANDREOZZI P, D'ALICARNASSO M, et al. Broad-spectrum non-toxic antiviral nanoparticles with a virucidal inhibition mechanism[J]. *Nat Mater*, 2018, 17(2):195-203.
- [2] DE CLERCQ E, LI G D. Approved antiviral drugs over the past 50 years[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29(3): 695-747.
- [3] DE CLERCQ E. Strategies in the design of antiviral drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(1):13-25.
- [4] SPILLMANN D. Heparan sulfate: Anchor for viral intruders? [J]. *Biochimie*, 2001, 83(8):811-817.
- [5] DRAZ M S, SHAFIEE H. Applications of gold nanoparticles in virus detection [J]. *Theranostics*, 2018, 8(7): 1985-2017.
- [6] BALTIMORE D. Expression of animal virus genomes[J]. *Bacteriol Rev*, 1971, 35(3):235-241.
- [7] RYBICKI E. The classification of organisms at the edge of life or problems with virus systematics [J]. *South African Journal of Science*, 1990, 86(4):182-186.
- [8] MILOVANOVIC M, ARSENIJEVIC A, MILOVANOVIC J, et al. Nanoparticles in antiviral therapy [M] // *Antimicrobial nanoarchitectonics*. [S. l.]: Elsevier, 2017: 383-410.
- [9] LITTLER E, OBERG B. Achievements and challenges in antiviral drug discovery [J]. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 2005, 16(3):155-168.
- [10] MCCLELLAN K, PERRY C M. Oseltamivir[J]. *Drugs*, 2001, 61(2):263-283.
- [11] FLEXNER C. HIV drug development: the next 25 years [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(12):959-966.
- [12] NOBLE S, FAULDS D. Saquinavir. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection[J]. *Drugs*, 1996, 52(1):93-112.
- [13] O'BRIEN J J, CAMPOLI-RICHARDS D M. Acyclovir [J]. *Drugs*, 1989, 37(3):233-309.
- [14] SCHOR S, EINAV S. Repurposing of kinase inhibitors as broad-spectrum antiviral drugs [J]. *DNA and Cell Biology*, 2018, 37(2):63-69.
- [15] POLJAK M. Antiviral resistance: new drugs, new problems? [J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2017, 50:S19.
- [16] RICHMAN D D. Antiviral drug resistance [J]. *Antivir Res*, 2006, 71(2/3):117-121.
- [17] BALZANI V. Nanoscience and nanotechnology: the bottom-up construction of molecular devices and machines [J]. *Pure Appl Chem*, 2008, 80(8):1631-1650.
- [18] LOBATTO M E, FUSTER V, FAYAD Z A, et al. Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(12):835-852.
- [19] STEICHEN S D, CALDORERA-MOORE M, PEPPAS N A. A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48(3):416-427.
- [20] FERRARI M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(3):161-171.
- [21] FAROKHZAD O C, LANGER R. Impact of nanotechnology on drug delivery [J]. *ACS Nano*, 2009, 3(1): 16-20.
- [22] ZHANG H R, WU Y Q, HU Y, et al. Targeted nanoparticle drug delivery system for the enhancement of cancer immunotherapy [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(9): 1839-1866.
- [23] WANG A Z, LANGER R, FAROKHZAD O C. Nanoparticle delivery of cancer drugs [J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63(1):185-198.
- [24] COUVREUR P. Nanoparticles in drug delivery: past, present and future [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, 65(1):21-23.
- [25] ZHAO J S, CASTRANOVA V. Toxicology of nanomaterials used in nanomedicine [J]. *J Toxicol Env Heal B*, 2011, 14(8):593-632.
- [26] KOBAYASHI H. Pharmacokinetics and clearance properties of nano-sized particles and molecules as multi-modality imaging agents: considerations and caveats [J]. *TechConnect Briefs*, 2011, 3:125-128.

- [27] HUANG K Y, MA H L, LIU J, et al. Size-dependent localization and penetration of ultrasmall gold nanoparticles in cancer cells, multicellular spheroids, and tumors *in vivo*[J]. ACS Nano, 2012, 6(5):4483-4493.
- [28] KETTIGER H, SCHIPANSKI A, WICK P, et al. Engineered nanomaterial uptake and tissue distribution: from cell to organism[J]. Int J Nanomed, 2013, 8(1): 3255-3269.
- [29] HE D X, ZHANG W, DENG H Z, et al. Self-assembling nanowires of an amphiphilic camptothecin prodrug derived from homologous derivative conjugation [J]. Chem Commun, 2016, 52(98):14145-14148.
- [30] HUO S D, LI H Y, BOERSMA A J, et al. DNA nanotechnology enters cell membranes[J]. Adv Sci, 2019, 6(10):1900043.
- [31] BAGALKOT V, GAO X H. siRNA-aptamer chimeras on nanoparticles: preserving targeting functionality for effective gene silencing[J]. ACS Nano, 2011, 5(10): 8131-8139.
- [32] HUO S D, MA H L, HUANG K Y, et al. Superior penetration and retention behavior of 50 nm gold nanoparticles in tumors[J]. Cancer Res, 2013, 73(1): 319-330.
- [33] JIANG Y, HUO S D, MIZUHARA T, et al. The interplay of size and surface functionality on the cellular uptake of sub-10 nm gold nanoparticles[J]. ACS Nano, 2015, 9(10):9986-9993.
- [34] MAEDA H, NAKAMURA H, FANG J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging *in vivo* [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2013, 65(1):71-79.
- [35] PERRAULT S D, CHAN W C W. In vivo assembly of nanoparticle components to improve targeted cancer imaging[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(25): 11194-11199.
- [36] HUO S D, GONG N Q, JIANG Y, et al. Gold-DNA nanosunflowers for efficient gene silencing with controllable transformation[J]. Sci Adv, 2019, 5(10):eaaw6264.
- [37] SINGH L, KRUGER H G, MAGUIRE G E M, et al. The role of nanotechnology in the treatment of viral infections[J]. Ther Adv Infect Dis, 2017, 4(4):105-131.
- [38] LEMBO D, DONALISIO M, CIVRA A, et al. Nanomedicine formulations for the delivery of antiviral drugs: a promising solution for the treatment of viral infections [J]. Expert Opin Drug Del, 2018, 15(1):93-114.
- [39] BULBAKE U, DOPPALAPUDI S, KOMMINENI N, et al. Liposomal formulations in clinical use: an updated review[J]. Pharmaceutics, 2017, 9(2):12.
- [40] SHEN Y, TU J S. Preparation and ocular pharmacokinetics of ganciclovir liposomes[J]. The AAPS Journal, 2007, 9(3):E371.
- [41] BOVIER P A. Epaxal[®]: a virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection [J]. Expert Rev Vaccines, 2008, 7(8):1141-1150.
- [42] MISCHLER R, METCALFE I C. Inflflexal[®] V a trivalent virosome subunit influenza vaccine: production [J]. Vaccine, 2002, 20:B17-B23.
- [43] CHIAPPETTA D A, HOCHT C, OPEZZO J A W, et al. Intranasal administration of antiretroviral-loaded micelles for anatomical targeting to the brain in HIV [J]. Nanomedicine, 2013, 8(2):223-237.
- [44] MARTÍNEZ-SANCHO C, HERRERO-VANRELL R, NEGRO S. Optimisation of aciclovir poly(*D, L*-lactide-co-glycolide) microspheres for intravitreal administration using a factorial design study [J]. Int J Pharmaceut, 2004, 273(1/2):45-56.
- [45] LIU Y, CHEN C Y. Role of nanotechnology in HIV/AIDS vaccine development[J]. Adv Drug Deliver Rev, 2016, 103:76-89.
- [46] ZHOU X F, LIU B, YU X H, et al. Controlled release of PEI/DNA complexes from PLGA microspheres as a potent delivery system to enhance immune response to HIV vaccine DNA prime/MVA boost regime[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 68(3):589-595.
- [47] RUPP R, ROSENTHAL S L, STANBERRY L R. VivaGel[™] (SPL7013 gel): a candidate dendrimer microbicide for the prevention of HIV and HSV infection[J]. Int J Nanomed, 2007, 2(4):561-566.
- [48] JENITA J L, CHOCALINGAM V, WILSON B. Albumin nanoparticles coated with polysorbate 80 as a novel drug carrier for the delivery of antiretroviral drug-Efavirenz [J]. Int J Pharm Invest, 2014, 4(3):142-148.
- [49] SEYFODDIN A, AL-KASSAS R. Development of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for improving ocular delivery of acyclovir[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2013, 39(4):508-519.
- [50] GAUR P K, MISHRA S, BAJPAI M, et al. Enhanced oral bioavailability of efavirenz by solid lipid nanoparticles: *in vitro* drug release and pharmacokinetics studies[J]. BioMed Res Int, 2014, 2014:363404.
- [51] GALDIERO S, FALANGA A, VITIELLO M, et al. Silver nanoparticles as potential antiviral agents [J]. Molecules, 2011, 16(10):8894-8918.
- [52] DUNG T T N, NAM V N, NHAN T T, et al. Silver nanoparticles as potential antiviral agents against

- African swine fever virus[J]. *Mater Res Express*, 2020, 6(12):1250.
- [53] ELECHIGUERRA J L, BURT J L, MORONES J R, et al. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1[J]. *J Nanobiotech*, 2005, 3:6.
- [54] BOWMAN M C, BALLARD T E, ACKERSON C J, et al. Inhibition of HIV fusion with multivalent gold nanoparticles[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(22):6896-6897.
- [55] IANNAZZO D, PISTONE A, GALVAGNO S, et al. Synthesis and anti-HIV activity of carboxylated and drug-conjugated multi-walled carbon nanotubes[J]. *Carbon*, 2015, 82:548-561.
- [56] WANG W J, ZHOU X X, BIAN Y J, et al. Dual-targeting nanoparticle vaccine elicits a therapeutic antibody response against chronic hepatitis B[J]. *Nat Nanotechnol*, 2020. doi:10.1038/s41565-020-0648-y.
- [57] BANGHAM A D, STANDISH M M, WATKINS J C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids[J]. *Journal of Molecular Biology*, 1965, 13(1):238-252.
- [58] MARTÍNEZ-SANCHO C, HERRERO-VANRELL R, NEGRO S. Poly (*D, L*-lactide-co-glycolide) microspheres for long-term intravitreal delivery of aciclovir; influence of fatty and non-fatty additives[J]. *J Microencapsul*, 2003, 20(6):799-810.
- [59] DUNCAN R, IZZO L. Dendrimer biocompatibility and toxicity[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2005, 57(15):2215-2237.
- [60] SCHÖTTLER S, BECKER G, WINZEN S, et al. Protein adsorption is required for stealth effect of poly(ethylene glycol)- and poly(phosphoester)-coated nanocarriers[J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(4):372-377.
- [61] HUO S D, CHEN S Z, GONG N Q, et al. Ultrasmall gold nanoparticles behavior *in vivo* modulated by surface polyethylene glycol (PEG) grafting[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2017, 28(1):239-243.
- [62] MEHNERT W, MÄDER K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2001, 47(2/3):165-196.
- [63] BOTEQUIM D, MAIA J, LINO M M, et al. Nanoparticles and surfaces presenting antifungal, antibacterial and antiviral properties[J]. *Langmuir*, 2012, 28(20):7646-7656.
- [64] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):270-273.

Research progress in antiviral nanomedicines

HUO Shuaidong^{1*}, ZHANG Weifang^{1,2}

(1. Fujian Provincial Key Laboratory of Innovative Drug Target Research, School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China; 2. College of Environmental Science and Engineering, Fujian Normal University, Fuzhou 350007, China)

Abstract: Infectious diseases caused by virus transmission have posed a serious threat to human health. With high incidence of virus diseases such as acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and hepatitis B that are difficult to cure spreading worldwide, new respiratory viruses have appeared due to rapid gene mutations, such as influenza virus and coronavirus. Therefore, the development of more efficient antiviral drugs is urgently needed. Recently, the development and application of nanotechnology have provided new references and strategies for the development of new antiviral drugs. In this article, we review the mechanisms of antiviral drugs and the research progress in nanotechnology in the field of antiviral drugs, and provide guidelines and references for the development of more efficient antiviral nanomedicines in the future.

Keywords: antiviral; nanomedicine; coronavirus; drug resistance