

综述

应对呼吸道病毒大流行及耐药性的宿主导向治疗研究进展

杨帆¹, 朱张璠¹, 王永清¹, 秦钰¹, 岳红梅^{1,2*}¹兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; ²兰州大学第一医院呼吸与危重症医学科, 甘肃兰州 730000

[中图分类号] R181.3; R511 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2414.2026.0627

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 杨帆, 朱张璠, 王永清等. 应对呼吸道病毒大流行及耐药性的宿主导向治疗研究进展[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2414.2026.0627.

[收稿日期] 2025-11-24

[录用日期] 2026-05-18

[上线日期] 2026-06-27

[摘要] 流感及2019新型冠状病毒(SARS-CoV-2)等呼吸道病毒多次引发全球大流行, 其快速进化能力导致现有防治措施疗效受限。宿主导向疗法(HDT)作为一种靶向病毒复制及其持续存在所依赖的宿主因子而非病毒本身的新策略, 展现出高耐药屏障和广谱抗病毒活性的双重优势; 但其临床转化仍面临单药疗效相对有限、靶向宿主必需因子带来的安全性风险及免疫调节治疗窗口较窄等多重挑战。本文系统综述应对呼吸道病毒感染的HDT研究进展, 阐述不同HDT的作用机制、关键宿主靶点及候选药物的研究现状, 以期为应对新发呼吸道传染病及病毒耐药性挑战提供参考。

[关键词] 宿主导向疗法; 广谱抗病毒; 流感病毒; 2019新型冠状病毒

Research progress in host-directed therapy against respiratory viral pandemics and drug resistance

Yang Fan¹, Zhu Zhang-Fan¹, Wang Yong-Qing¹, Qin Yu¹, Yue Hong-Mei^{1,2*}¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, China

*Corresponding author, E-mail: yuehongmei18@sina.com

This work was supported by the Gansu Province Health Industry Project (GSWSKY2022-06)

[Abstract] Respiratory viruses such as influenza and SARS-CoV-2 have repeatedly triggered global pandemics, with their rapid evolutionary capacity limiting the efficacy of existing prevention and control measures. Host-directed therapy (HDT), a novel approach targeting host factors essential for viral replication and persistence rather than the virus itself, offers dual advantages: high resistance barriers and broad-spectrum antiviral activity. However, its clinical translation faces multiple challenges, including relatively limited efficacy as monotherapy, safety risks associated with targeting essential host factors, and a narrow therapeutic window for immune modulation. This paper systematically reviews the research progress of HDT in combating respiratory viral infections, focusing on elucidating the mechanisms of action, key host targets, and the current status of candidate drug development for different HDTs. It aims to provide reference for addressing emerging respiratory infectious diseases and the challenge of drug resistance.

[Key words] host-directed therapy; broad-spectrum antiviral; influenza virus; SARS-CoV-2

近年来, 呼吸道病毒多次引发全球性感染大流行, 其中流感病毒和2019新型冠状病毒(SARS-CoV-2)对公共卫生构成重大威胁^[1-2]。目前, 疫苗与直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)是预防和治疗病毒感染的主要手段, 但其有效性面临多重挑战^[3]。多数获批的DAA靶向病毒特异性蛋白, 存在抗病毒谱窄、易发生耐药的固有局限^[4]; 而疫苗

在部分免疫缺陷、伴有基础疾病或高龄人群中难以诱导充分的保护性免疫^[5]。此外, 流感病毒和SARS-CoV-2等病原体具有高度变异性^[6-7], 可持续产生逃逸现有免疫与治疗手段的变异株; 且DAA和疫苗的研发多滞后于变异株或新发病毒的出现^[8]。因此, 开发广谱、可快速部署的新型抗病毒药物成为迫切需求^[9]。在此背景下, 宿主导向治疗(host-directed

[基金项目] 甘肃省卫生行业项目(GSWSKY2022-06)

[作者简介] 杨帆, 硕士研究生, 主要从事肺部感染治疗方面的研究

[通信作者] 岳红梅, E-mail: yuehongmei18@sina.com

therapy, HDT)作为抗病毒新策略受到关注。与直接靶向病毒蛋白的传统DAA不同, HDT靶向关键宿主细胞因子或信号通路而发挥效应^[10]。由于宿主基因组突变速率远低于病毒基因组, 单一HDT药物可在具有相同宿主依赖性的不同病毒变异株间保持效力, 具备更高的耐药屏障^[11]。此外, 呼吸道病毒作为细胞内病原体, 其复制周期依赖宿主细胞机制, 干预这些共同的宿主机制, HDT有望实现对多种病毒甚至未来新发病毒的广谱抑制, 为大流行防范提供前瞻性对策^[12-13]。本文系统阐述针对呼吸道病毒的HDT在干扰病毒入侵及复制、调控宿主细胞凋亡与自噬、调节免疫应答等方面的作用机制, 综述相关的临床前及临床研究进展, 旨在为应对呼吸道病毒变异株及未来新发病毒的大流行防控提供参考。

1 靶向病毒生命周期

1.1 抑制病毒入侵 病毒侵入宿主细胞是感染的关键步骤, 多数病毒通过相似的途径进入宿主细胞, 靶向该过程为开发广谱抗病毒药物提供了重要方向^[14]。

病毒活化所需的宿主蛋白酶已得到广泛研究。多种呼吸道感染依赖宿主细胞中的II型跨膜丝氨酸蛋白酶 (type II transmembrane serine proteases, TTSPs), 尤其是跨膜丝氨酸蛋白酶2 (TMPRSS2) 可激活病毒表面糖蛋白促进膜融合。已报道多种TMPRSS2抑制剂: 奈法司他、卡莫司他和加贝酯可抑制TMPRSS2活性, 阻止SARS-CoV-2的复制^[15]; TMPRSS2抑制剂N-0385 (Ms-QFR-kbt) 的类似物中, 有多个化合物有较强的TMPRSS2抑制活性, 能广谱阻断SARS-CoV-2 JN.1与H1N1甲型流感病毒的感染^[16]。Lemieux等^[17]对N-0385进行结构优化而合成的衍生物N-0695 (EOC-RQFR-kbt), 可广谱强效抑制TMPRSS2、蛋白裂解酶 (matritase) 和TMPRSS13等多种蛋白酶。甲磺酸卡莫司他是一种口服TMPRSS2抑制剂, 虽然气道生物利用度较差, 但模拟局部给药的体外试验呈现良好的抗病毒效果^[18]。此外, 天然化合物蜂胶可下调TMPRSS2表达, 可能对SARS-CoV-2感染具有一定的抑制作用^[19]。除TTSP家族外, 宿主细胞组织蛋白酶L (cathepsin L, Ctsl) 可功能性地裂解SARS-CoV-2刺突蛋白并促进病毒进入细胞; 靶向Ctsl的单剂量CRISPR-CasRx纳米疗法在动物模型中的抗病毒疗效与奈玛特韦/利托那韦 (Paxlovid) 相当^[20]。

调控病毒内吞过程是另一类重要干预策略。衔接子相关激酶1 (adaptor-associated kinase1, AAK1) 与细胞周期蛋白G相关激酶 (cyclin G-associated kinase, GAK) 通过调控网格蛋白介导的胞吞过程, 参与病毒

内吞及膜转运过程。研究显示, 联合使用厄洛替尼和舒尼替尼同时靶向AAK1和GAK可降低病毒感染模型中的病毒载量, 提示其作为抗病毒靶点的潜力^[19]。低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 作为多种病毒的关键进入受体, 其介导的内吞作用依赖于LDLR衔接蛋白1 (low density lipoprotein receptor adapter protein 1, LDLRAP1)。因此, 破坏LDLRAP1与LDLR的相互作用可能阻止LDLR依赖的病毒进入细胞。近期研究显示, 硝基二苯醚化合物作为新兴的靶向半胱氨酸的共价弹头, 使识别LDLRAP1靶点成为可能^[21]。此外, CD147通过与病原体表面糖蛋白相互作用, 可增强多种病毒的吸附和内吞作用^[22], 抗CD147单克隆抗体可抑制SARS-CoV-2及其变异株感染^[23]; 体外试验显示, 宿主膜蛋白CD147可通过其细胞外免疫球蛋白样结构直接与病毒血凝素受体结合域相互作用, 介导流感病毒在宿主细胞表面的吸附, 提示抗CD147单克隆抗体有跨病毒属的广谱抗病毒活性^[24]。脂质在病毒入侵中也发挥重要作用, 干扰膜动力学可能阻止病毒的内化。研究显示, 甲基- β -环糊精 (M β CD) 和他汀类药物, 可通过减少膜胆固醇抑制病毒感染^[24]; 载脂蛋白E缺失会导致细胞胆固醇积累, 增强流感病毒和SARS-CoV-2的感染能力, 提示胆固醇代谢在宿主抗病毒防御中的重要性^[25]。

综上所述, 抑制病毒入侵的HDT可通过阻断病毒活化、干扰吸附内吞及膜动力学发挥作用。这些策略因靶向宿主关键因子而具备广谱抗病毒活性。

1.2 干扰病毒复制 大多数病毒在宿主细胞内的复制依赖于其对细胞内代谢和信号通路的重编程^[26-27], 通过驱动宿主代谢改变获取复制所必需的脂肪酸与核苷酸等前体物质; 同时, 病毒复制也受到宿主细胞多种机制的调控, 如激酶信号转导及表观遗传修饰等。因此, 靶向宿主脂质代谢、核苷酸代谢、激酶与宿主限制因子及表观遗传调控等多个关键环节, 成为抑制病毒复制的重要策略。

1.2.1 脂质代谢与抗病毒靶点 多种病毒在复制过程中通过重塑细胞内脂质膜结构, 创建其复制和组装的生态位^[28]。调控宿主脂质稳态可能有助于限制病毒复制。研究显示, 棕榈酰乙醇酰胺 (palmitoylethanolamide, PEA) 可能通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR- α) 并启动 β -氧化途径, 促使感染SARS-CoV-2的Huh-7细胞中脂滴降解, 从而阻断病毒的能量来源; 且PEA已在流感患者的临床试验中取得积极结果^[28]。Dissanayake等^[29]报道, 甾醇调节元件结合蛋白 (SREBP) 抑制剂AM580可干扰病毒蛋白棕榈酰化及双层膜囊泡形成, 对多种病

毒展现出抗病毒活性。此外,腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)激动剂 MK-8722,可激活 AMPK 破坏脂质代谢,削弱病毒复制所需的脂质环境,影响病毒颗粒的产生^[30]。

鞘脂也参与病毒复制,其中鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)水平升高会激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)及蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)信号通路,促进病毒在宿主中的复制;通过增强 S1P 裂解酶活性或使用类似物 FTY720(芬戈莫德)抑制其与受体结合,可能有抗病毒潜力^[31]。

综上所述,脂质代谢在病毒复制过程中发挥关键支持作用。针对多个脂质代谢环节进行靶向干预,有望削弱病毒的能量供应并破坏其复制所需的微环境,从而抑制病毒复制。提示调控宿主脂质稳态是一种具有广谱抗病毒潜力的 HDT 策略。

1.2.2 核苷酸代谢与抗病毒靶点 病毒基因组的快速复制需要大量核苷酸支持,故病毒常劫持宿主核苷酸合成通路以满足其需求;合成嘧啶的关键酶二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)因此成为重要靶点。体外研究显示,萘醌类化合物通过抑制人类 DHODH 展现出抗病毒活性,但其单一疗法在动物试验中疗效有限;因此,新型 DHODH 抑制剂或相关的联合疗法有望在临床中实现有效的抗病毒作用^[10]。此外,在感染早期, SARS-CoV-2 会劫持宿主的叶酸和一碳代谢,以支持嘌呤合成,从而促进大量病毒 RNA 产生^[27]。甲氨蝶呤作为叶酸代谢抑制剂,在动物模型中可显著降低病毒复制水平^[32]。上述结果揭示了靶向核苷酸代谢的抗病毒潜力。

1.2.3 激酶与内源性限制因子 激酶参与病毒复制的各个阶段。部分宿主激酶对病毒感染至关重要,但对宿主细胞非必需,使其成为理想的药物靶点^[33]。激酶抑制剂文库提供了筛选 HDT 候选药物的平台,基于此,有研究鉴定了母体胚胎亮氨酸拉链激酶(maternal embryonic leucine zipper kinase, MELK)的抑制剂 OTS167,细胞试验显示其具有抗流感病毒活性,且与扎那米韦或奥司他韦联用具有协同抗病毒效应;机制研究显示,OTS167 可下调 CDK1 的表达,破坏病毒 M1 基因 mRNA 的剪接,从而抑制病毒复制^[34]。

除抑制促进病毒感染的宿主因子外,内源性抗病毒蛋白提供了 HDT 的另一治疗方向。当模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病毒成分后,可诱导干扰素刺激基因(interferon stimulated gene, ISG)表达,其编码的具有抗病毒活性的细胞

内蛋白(限制因子)可特异性地抑制病毒复制。研究显示,人鸟苷酸结合蛋白 1(guanylate binding protein1, GBP1)在体外细胞中能有效抑制多种 SARS-CoV-2 变体^[35]。

1.2.4 调控表观遗传 病毒感染可对宿主染色质产生基因特异性影响,进而决定感染细胞的基因诱导与抑制。通过表观遗传疗法调节宿主对病毒感染的反应可能改善患者预后^[36]。多种 RNA 病毒可劫持 N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)修饰途径,使其成为开发广谱抗病毒药物的理想靶点^[37]。研究显示,组蛋白甲基转移酶 G9a 通过影响 m⁶A 表观转录促进病毒复制,其抑制剂不仅抑制 SARS-CoV-2 的复制,还可减轻感染引起的肺损伤^[37]。此外,多种天然产物如芹菜素、槲皮素等,可能通过抑制组蛋白去乙酰化酶或 DNA 甲基转移酶活性,阻断流感病毒及 SARS-CoV-2 等呼吸道病毒的复制^[38]。这些结果提示,表观遗传调控可能对 SARS-CoV-2 变异株或其他病毒具有广谱阻断作用。

2 调控宿主细胞凋亡与自噬

2.1 诱导细胞凋亡 多种病毒可诱导宿主细胞凋亡。这一过程既可能是宿主清除感染的机制,也可能介导病毒引发的组织损伤与疾病进展。因此,靶向病毒诱导的细胞凋亡可能成为治疗病毒感染的有效策略^[39]。

白细胞介素-24(IL-24)可诱导细胞凋亡而发挥抗病毒作用。在流感病毒感染的 A549 细胞模型中,外源性 IL-24 预处理可抑制病毒斑块形成;其机制涉及 IL-24 激活胱天蛋白酶-3 依赖性凋亡通路和调控 Toll 样受体 3(TLR3)信号,同时下调 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、髓样细胞白血病-1(Mcl-1)及 B 细胞淋巴瘤-x 长亚型(Bcl-xL)等抗凋亡蛋白表达,从而选择性清除病毒感染细胞^[5]。此外,靶向凋亡抑制因子(inhibitors of apoptotic proteins, IAPs)的线粒体促凋亡蛋白(Smac)模拟物 AZD5582 在体外对 SARS-CoV-2 及其多种变异株表现出抗病毒活性;Smac 模拟物 BI-82 在甲型流感病毒的体内模型中也显示出显著疗效,提示该类化合物具有广谱抗病毒潜力^[40]。

2.2 调控细胞自噬 多种病毒会损害宿主自噬流,阻止新形成病毒被溶酶体降解^[30]。溶酶体系统在宿主-病原体相互作用中起至关重要的作用,转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)通过调控溶酶体功能参与自噬。Lear 等^[41]发现, SARS-CoV-2 感染可能通过 p21 蛋白激活激酶 2(p21-activated kinase2, PAK2)/DNA 损伤结合蛋白 1 和 CUL4 相关因子 7(DDB1 and CUL4 associated factor 7, DCAF7)介导的泛素-蛋白酶体途径降解 TFEB; DCAF7 抑制剂能剂量

依赖性地阻止 TFEB 的降解并抑制 SARS-CoV-2 感染。Karim 等^[42]报道, 磷脂酰肌醇 5-磷酸 4-激酶-2 型 γ (PIP4K2C) 是 SARS-CoV-2 诱导自噬流受损的关键调控因子, 其抑制剂在体外可有效逆转 SARS-CoV-2 感染导致的自噬障碍。此外 AMPK 激活能恢复自噬流, 促进自噬体-溶酶体融合, 进而加速病毒组分的降解^[30]。这表明调控细胞自噬可能成为抗病毒治疗中有前景的策略。

3 调节宿主免疫应答

3.1 增强早期固有免疫 在呼吸道病毒感染中, 早期阶段及时且充分的免疫应答对限制病毒传播起关键作用^[43]; 而感染后期则强调抑制“细胞因子风暴”阻断疾病重症化^[44]。

固有免疫作为宿主防御病毒入侵的第一道防线, 已成为广谱抗病毒药物的潜在靶点^[45]。多种 PRR 激动剂展现出抗病毒潜力, 其中 TLR 激动剂尤为重要。研究显示, 鞭毛蛋白通过激活 TLR5 并诱导不依赖 I 型干扰素 (IFN-I) 的免疫应答来清除病毒^[46]; TLR7 激动剂咪喹莫特则对流感小鼠模型有治疗作用^[2]。INNA-051 是一种 TLR2/6 激动剂, 通过局部递送靶向作用于呼吸道, 在多种体内病毒攻击模型中显示出抗病毒活性^[45]; 且 IIa 期临床试验显示, 接触流感病毒前给药可显著缩短感染持续时间^[47]。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 具有增强巨噬细胞吞噬及促进炎症介质释放的能力; 在 2019 新型冠状病毒感染 (COVID-19) 小鼠模型中, 与安慰剂相比, GM-CSF 治疗可增高抗病毒抗体滴度, 使小鼠长期生存率提高 5.8 倍^[48-49]。IFN 同样是固有免疫反应中的关键因子, 鼻内递送新霉素可诱导鼻黏膜中 ISG 的表达; 在 COVID-19 及高毒力甲型流感病毒的小鼠感染模型中, 新霉素能有效预防呼吸道感染并降低病死率, 且耐受性良好^[50]。此外, 宿主补体系统是固有免疫的重要组成部分, 通过将免疫细胞募集至感染部位发挥抗病毒作用; 其中 C5a 分子可趋化巨噬细胞与单核细胞, 进而启动免疫激活效应。源于人 C5a C 端的十肽分子 EP67 已在病毒感染的小鼠模型中被证明有效^[51]。

3.2 抑制细胞因子风暴 流感和 SARS-CoV-2 感染常伴有过度激活的促炎反应, 即“细胞因子风暴”。免疫调节剂对于控制这种失调的炎症及改善临床结局至关重要, 且晚期抑制炎症反应可在不影响早期抗病毒免疫的前提下, 有效减轻免疫病理损伤^[36,52-53]。大型随机对照试验 RECOVERY 的结果显示, 伴有缺氧及全身性炎症的 COVID-19 患者, 抗 IL-6 受体 (IL-6R) 抑制剂托珠单抗可显著改善临床结局^[54]。在可溶

性尿激酶纤溶酶原受体升高的 COVID-19 亚组患者中, IL-1 受体 (IL-1R) 拮抗剂阿那白滞素可显著降低严重呼吸衰竭或死亡的风险^[55]。丙磺舒通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路, 抑制 IL-1 β 成熟, 从而减弱炎症反应; 针对 COVID-19 患者的临床试验显示其有改善临床结局的潜力^[56]。链道酶 α 是一种重组 DNA 酶, 可促进过量产生的中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 的清除, 减少组织损伤^[57]。宿主拓扑异构酶 1 (topoisomerase1, TOP1) 可在多种病毒感染期间控制炎症基因程序的建立; 在感染 SARS-CoV-2 的细胞中, TOP1 抑制剂拓扑替康能抑制 IL-6 等关键炎症因子的表达^[36]。此外, 有研究显示, 缓激肽信号失调可能是导致 SARS-CoV-2 患者出现细胞因子风暴的重要诱因; 靶向缓激肽通路成为缓解血管通透性与炎症反应的新方向^[58-59]。

3.3 免疫应答的双向调控 免疫刺激剂在病毒感染早期有效, 但高炎症期可能加剧免疫损伤; 免疫抑制剂则相反, 在炎症后期有益, 早期应用则可能削弱抗病毒防御^[43]。理想的药物应能调节免疫反应的分子, 在清除病原体的同时, 减轻由病原体 (和/或) 宿主免疫本身引起的组织损伤。半胱胺兼具这两种活性, 其巯基能与大分子的羧基残基、蛋白质的巯基或二硫键发生相互作用, 从而调控多条信号通路。体外实验结果显示, 半胱胺能增强 λ 干扰素 (IFN- λ) 的产生, 并显著降低 IL-6 水平^[60-61]。半枝莲 (*Scutellaria barbata* D. Don, SBD) 可双向调节宿主炎症反应, 在无脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激时, SBD 能上调多种促炎介质 [如 IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、IL-1 β] 的表达; 但随着 LPS 浓度的增加, SBD 的促进作用逐渐减弱, 并最终转化为抑制作用^[43]; 这可能与干预核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)、ERK 及 JNK 信号通路有关^[62]。丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) 抑制剂在 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠模型中能抑制多种关键促炎细胞因子及趋化因子的产生, 且不影响干扰素的抗病毒反应^[63]。此外, 动物实验结果显示, 金刚烷胺衍生物 Amt-1 通过调节核因子红细胞系 2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 信号通路 (nuclear factor erythroid2-related factor2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1) 介导的抗炎通路和 NF- κ B 驱动的抗病毒反应来发挥作用^[64]; 这种平衡的免疫调节和抗病毒特性是一种独特的药物开发策略。

呼吸道病毒 HDT 的作用机制与相关药物研究进展见图 1、表 1。

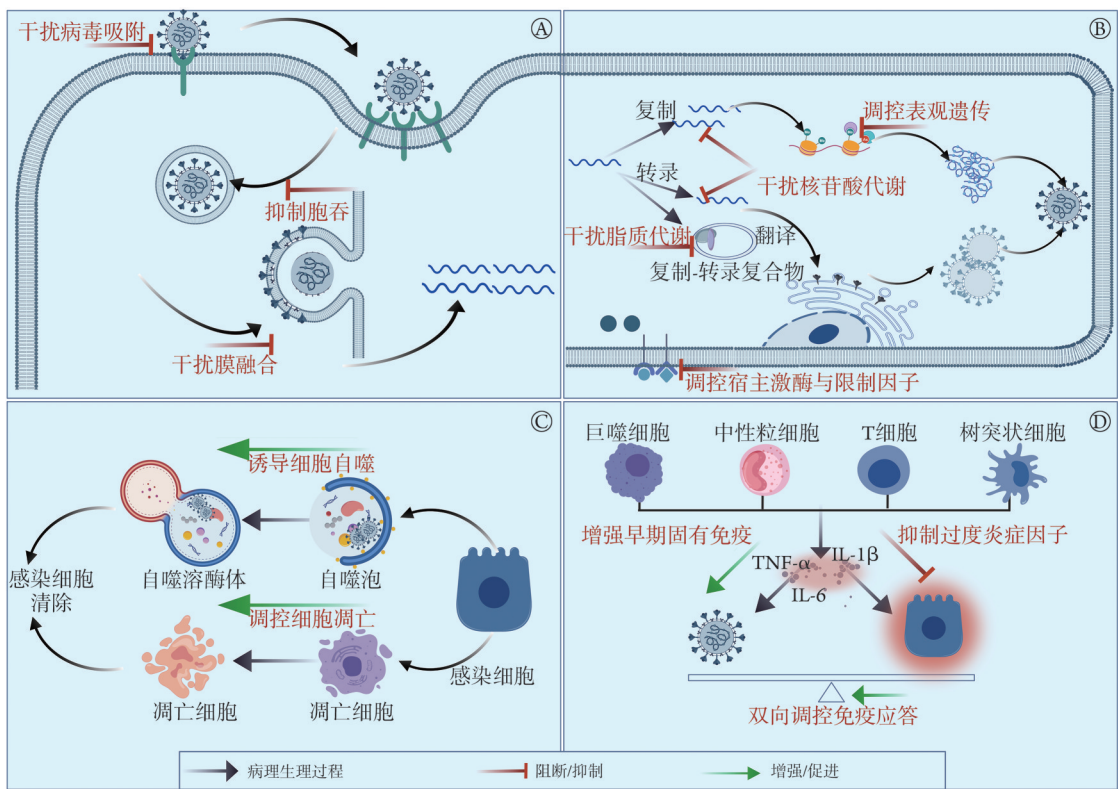


图1 宿主导向治疗应对呼吸道感染的作用机制

Fig.1 Mechanism of action of host-directed therapy against respiratory viral infection

采用BioGDP.com^[65]绘制。A. 靶向病毒侵入；B. 抑制病毒复制；C. 调控凋亡与自噬；D. 调控免疫反应。TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ；IL-6. 白细胞介素6

4 总结与展望

针对流感及 SARS-CoV-2 感染，HDT 可通过干扰病毒入侵与复制、调控宿主细胞凋亡与自噬、调节免疫应答等多重机制发挥作用；当前研究已表征了多种宿主相关靶点，其中 TMPRSS2 抑制剂研究较多，并在体外试验及临床试验中普遍取得积极结果。由于 HDT 并非直接靶向病毒蛋白，单药常难以达到 DAA 所能实现的高效力，故多采用联合干预方案。研究显示，莫诺拉韦联合 TMPRSS2 抑制剂(如卡莫司他、阿沃拉司他或蔡莫司他)可产生协同抗病毒作用^[66]；联合阻断弗林蛋白酶与 TMPRSS2 等不同宿主靶点，也能更好地抑制病毒入侵^[67]。此外开发多靶点的 HDT 药物，可靶向病毒生命周期的多个环节，增强抗病毒疗效并降低耐药风险，近期双靶点抑制剂及多靶点定向配体研究进展为该方向提供了新思路。

多数 HDT 靶点及药物仍处于临床前研究阶段，其临床应用的转化仍面临诸多挑战。宿主蛋白通常执行细胞生存所必需的基本功能，其部分抑制或缺失会影响细胞基本生命活动，从而引发细胞毒性^[11]。例如，干扰 LDLR 通路以抑制病毒复制可能导致明

显的脂质代谢异常，但有研究显示，抗病毒的给药浓度与作用时长不会造成 LDLRAP1 功能完全缺失^[21]。即便如此，筛选对病毒至关重要但对宿主细胞非必需的靶标仍是当前研究的关键。相比之下，调控免疫应答的策略虽具有广谱性优势，但治疗窗口较窄：过度免疫激活可诱发细胞因子风暴，而过度抑制则削弱抗病毒防御^[68]。目前兼具免疫调节和抗病毒特性的代表药物开发显示出解决这一矛盾的潜力，但其体内动态调控机制尚不明确，剂量与时机仍需优化。此外，与传统 DAA 相比，病毒通过突变以替代缺失宿主因子功能的可能性较低，这赋予了 HDT 潜在的耐药屏障优势。然而，病毒仍可能通过切换至其他宿主因子，或改变其对关键宿主因子的亲和力而产生耐药，提示目前对病毒-宿主互作网络的理解仍不充分^[69]。

多种新技术的发展为 HDT 的临床转化带来了机遇。通过高通量全基因组及 CRISPR 筛选，全面了解病毒复制过程中依赖的宿主因子，并借助计算建模与人工智能技术，建立宿主蛋白-病毒互作网络，有助于精确筛选有前景的宿主靶点。此外，靶向递送系统的更新可提升药物靶向性、保护其稳定性并适配黏膜给药路径。近期报道的脂质体包裹型干扰素

表 1 呼吸道病毒宿主导向治疗(HDT)的作用机制与相关药物研究进展

Fig.1 Advances in mechanism of action and medicine of host-directed therapy (HDT) against respiratory viruses

HDT 干预环节	作用机制	代表靶点	代表药物	研究阶段	参考文献
抑制病毒入侵	阻断病毒激活及膜融合	TTSPs	蔡莫司他、N-0385、N-0695、甲磺酸卡莫司他、蜂胶	临床前/临床试验	[15-19]
		CTSL	单剂量 CRISPR-CasRx 纳米疗法	临床前	[20]
	调控网格蛋白介导胞吞过程	AAK1/GAK	厄洛替尼+舒尼替尼	临床前	[19]
	干扰病毒吸附至宿主细胞	CD147	美珀珠单抗	临床前/临床试验	[21,24]
	干预细胞膜动力学	胆固醇代谢通路	甲基-β-环糊精(MBCD)、他汀类药物	临床前/临床试验	[24]
干扰病毒复制	干扰脂质代谢,破坏病毒复制微环境	PPAR-α、SREBP、S1P受体、AMPK	PEA、AM580、FTY720、MK-8722	临床前/临床试验	[21,28-31]
		LDLRAP1	硝基二苯醚化合物		
	抑制宿主核苷酸生物合成	HsDHODH	萘醌类化合物	临床前	[10]
		叶酸代谢	甲氨蝶呤	临床前	[32]
	抑制病毒依赖的宿主激酶	MELK	OTS167	临床前	[42]
诱导细胞凋亡	内源性抗病毒蛋白	GBP1	人源 GBP1	临床前	[46]
	表观遗传调控	G9a	UNC0642	临床前	[48]
	诱导感染细胞凋亡清除病毒	Caspase-3 通路	IL-24	临床前	[5]
		IAPs	AZD5582、BI-82	临床前	[54]
	调控自噬促进病毒清除	DCAF7	BC18630、BC18813	临床前	[55]
增强早期固有免疫		PIP4K2C	RMC-113	临床前	[42]
	TLR激动剂激活固有免疫	TLRS、TLR7、TLR2/6	鞭毛蛋白、咪喹莫特、INNA-051	临床前/临床试验	[2,45-46]
	增强巨噬细胞功能	GM-CSF	沙格司亭	临床前	[48]
	诱导干扰素刺激基因表达	IFN	新霉素	临床前/临床试验	[50]
	激活补体系统	CSa受体	EP67	临床前	[51]
抑制晚期细胞因子风暴	阻断IL-6信号通路	IL-6R	托珠单抗	临床试验	[54]
	阻断IL-1信号通路	IL-1R	阿那白滞素	临床试验	[55]
	阻断IL-1β成熟	JNK/NLRP3	丙磺舒	临床试验	[56]
	清除NETs,减轻组织损伤	NET	链道酶α	临床试验	[57]
	抑制TOP1,减少炎症因子	TOP1	拓扑替康	临床前	[36]
双向调控免疫应答	靶向缓激肽减轻血管通透性	缓激肽 B2 受体	艾替班特	临床试验	[59]
	调控多条信号通路,兼具抗炎与抗病毒作用	GLDC	半胱胺	临床前	[61]
	浓度依赖性双向调节炎症	NF-κB、ERK、JNK	半枝莲(SBD)	临床前	[43,62]
		MEK	扎普诺美替尼	临床试验	[63]
	抑制炎症,保留抗病毒免疫	Nrf2/HO-1、NF-κB	金刚烷胺衍生物	临床前	[64]

TTSPs. II型跨膜丝氨酸蛋白酶; CTSL. 组织蛋白酶 L; AAK1. 衔接蛋白相关激酶 1; GAK. 细胞周期蛋白 G 相关激酶; CD147. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子; ACE2. 血管紧张素转化酶 2; PPAR-α. 过氧化物酶体增殖物激活受体 α; SREBP. 甾醇调节元件结合蛋白; S1P. 鞘氨醇-1-磷酸; AMPK. AMP 依赖的蛋白激酶; LDLRAP1. 低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1; HsDHODH. 人二氢乳清酸脱氢酶; MELK. 母体胚胎亮氨酸拉链激酶; GBP1. 鸟苷酸结合蛋白 1; G9a. 组蛋白甲基转移酶; IAPs. 凋亡抑制因子; DCAF7. DNA 损伤结合蛋白 1 和 CUL4 相关因子 7; PIP4K2C. 磷脂酰肌醇 5-磷酸 4-激酶-2 型 γ; TLR. Toll 样受体; GM-CSF. 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; IFN. 干扰素; IL. 白细胞介素; JNK. c-Jun 氨基末端激酶; NLRP3. NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; NET. 中性粒细胞外陷阱; TOP1. 拓扑异构酶 1; GLDC. 甘氨酸脱羧酶; NF-κB. 核因子 κB; MEK. 丝裂原活化蛋白激酶激酶; Nrf2/HO-1. 核因子红细胞系 2 相关因子 2/血红素加氧酶 1

基因刺激剂(STING)激动剂 NanoSTING, 动物试验显示其单剂量鼻腔给药能在小鼠鼻、肺组织中诱导强效 I 型干扰素应答, 且安全性良好^[70]。在 HDT 药物筛选方面, 药物再利用策略展现出积极前景。研究显示, 经美国食品药品监督管理局(FDA)批准的尼氯

酰胺在体外对高致病性禽流感 A(H5Nx) 具有强效抗病毒活性, 且与巴洛沙韦或法维彼韦联用可产生相加效应^[71]。此外, 中医“扶正祛邪”的理念与 HDT 具有一致性, 中药复方亦具备成为 HDT 候选药物的潜力^[72]。

HDT 为呼吸道病毒感染治疗提供了不同于传统 DAA 的新思路。随着联合治疗策略、多靶点药物设计及新型筛选与递送技术的进步,有望在未来的抗病毒体系中发挥重要作用。

【参考文献】

- [1] Wang J, Min H, Zhai Y, *et al.* Ginkgolic acid as a fusion inhibitor: targeting RBD-ACE2 interaction with in silico, *in vitro* evidence of allosteric modulation and potent virucidal effect[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2025, 51(11): 1555-1572
- [2] Vicente J, Peñaranda Figueredo FA, Mantovani S, *et al.* Imiquimod, a promising broad-spectrum antiviral, prevents SARS-CoV-2 and canine coronavirus multiplication through the MAPK/ERK signaling pathway[J]. *Viruses*, 2025, 17(6): 801.
- [3] Yang M, Yang Y, Zheng Q, *et al.* Editorial: antiviral drugs and vaccines against important human respiratory viruses[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1082652.
- [4] Raghuvanshi R, Bharate SB. Recent developments in the use of kinase inhibitors for management of viral infections[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(2): 893-921.
- [5] Vollenberg R, Schütte-Nütgen K, Strauss M, *et al.* IL-24 in COVID-19 patients: correlations with disease progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(17): 8403.
- [6] Chakraborty C, Bhattacharya M, Abdelhameed AS. Recent SARS-CoV-2 evolution trajectories indicate the emergence of omicron's several subvariants and the current rise of KP 311 and XEC[J]. *Virology*, 2025, 607: 110508.
- [7] Zhao H, Zhang Y, Han Q, *et al.* Retinol binding protein 4 enhances cellular cholesterol uptake to facilitate influenza A virus infection[J]. *PLOS Pathog*, 2025, 21(10): e1013623.
- [8] Song Y, Zhang S, Wang R, *et al.* Ginseng as promising natural medicine against infectious diseases: therapeutic targets and potential mechanisms[J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 356: 120764.
- [9] Mahajan P, Gor HR, Jadhav S, *et al.* Host-directed therapeutic for the treatment of mycobacterium tuberculosis[J]. *Microbiol Res*, 2025, 299: 128253.
- [10] Vaidergorn MM, Purificação AD, Leite PIP, *et al.* Targeting dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) for host-directed therapy: discovery of a novel alkyne-based scaffold inhibitor effective against SARS-CoV-2[J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 297: 117876.
- [11] Jin J, Quan M, Cao X, *et al.* PROTACs in antivirals: current advancements and future perspectives[J]. *Molecules*, 2025, 30(16): 3402.
- [12] Herrmann A, Gege C, Wangen C, *et al.* Orally bioavailable ROR γ /DHODH dual host-targeting small molecules with broad-spectrum antiviral activity[J]. *Antiviral Res*, 2024, 231: 106008.
- [13] Colunga-Biancatelli RML, Solopov PA, Woodson CM, *et al.* The PTP4A3 inhibitor KVV-053 reduces severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virulence, inflammation, and development of acute lung injury in K18-hACE2 mice[J]. *Respir Res*, 2025, 26(1): 299.
- [14] Glebov OO. Understanding SARS-CoV-2 endocytosis for COVID-19 drug repurposing[J]. *FEBS J*, 2020, 287(17): 3664-3671.
- [15] Ferkova S, Lepage M, Désilets A, *et al.* Optimizing the pharmacokinetics and selectivity of TMPRSS2 inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 294: 117579.
- [16] Presley L, Pérez-Vargas J, Saintigny A, *et al.* TMPRSS2 inhibitors with broad-spectrum efficacy against SARS-CoV-2 (JN1) and influenza A (H1N1) viruses protect mice from influenza A infection[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2026, 15(1): 2616944.
- [17] Lemieux G, Pérez-Vargas J, Désilets A, *et al.* From N-0385 to N-0920: unveiling a host-directed protease inhibitor with picomolar antiviral efficacy against prevalent SARS-CoV-2 variants[J]. *J Med Chem*, 2025, 68(7): 7119-7136.
- [18] Guo W, Porter LM, Crozier TW, *et al.* Topical TMPRSS2 inhibition prevents SARS-CoV-2 infection in differentiated human airway cultures[J]. *Life Sci Alliance*, 2022, 5(4): e202101116.
- [19] Rahmani D, Jafari A, Kesharwani P, *et al.* Molecular targets in SARS-CoV-2 infection: an update on repurposed drug candidates[J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 263: 155589.
- [20] Cui Z, Liu T, Bacon R, *et al.* Single-dose cathepsin L CRISPR nanotherapy mitigates PASC-like lung damage in hamsters[J]. *Nano Res*, 2025, 18(9): 94907695.
- [21] Huang Z, Hu X, Liu Z, *et al.* Nitro-diphenyl ethers as emerging cysteine-targeting covalent warheads enable identification of novel target LDLRAP1 for anticoronaviral activity[J]. *J Med Chem*, 2026, 69(5): 5986-6003.
- [22] Wang T, Cao L, Zhang Y, *et al.* CD147 mediates the adsorption of influenza A virus on the cell surface through direct interaction with HA[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1647283.
- [23] Geng J, Chen L, Yuan Y, *et al.* CD147 antibody specifically and effectively inhibits infection and cytokine storm of SARS-CoV-2 and its variants delta, alpha, beta, and gamma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 347.
- [24] Proto MC, Fiore D, Piscopo C, *et al.* Lipid homeostasis and mevalonate pathway in COVID-19: basic concepts and potential therapeutic targets[J]. *Prog Lipid Res*, 2021, 82: 101099.
- [25] Gao P, Ji M, Liu X, *et al.* Apolipoprotein E mediates cell resistance to influenza virus infection[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(38): eabm6668.
- [26] Tang H, Jiang F, Zhang Z, *et al.* Metabolism-associated protein network constructing and host-directed anti-influenza drug repurposing[J]. *Brief Bioinform*, 2025, 26(3): bbaf163.
- [27] Eisenreich W, Leberfing J, Rudel T, *et al.* Interactions of SARS-CoV-2 with human target cells—a metabolic view[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 9977.
- [28] Fonnesu R, Thunuguntla VBSC, Veeramachaneni GK, *et al.* Palmitoylethanolamide (PEA) inhibits SARS-CoV-2 entry by interacting with S protein and ACE-2 receptor[J]. *Viruses*, 2022, 14(5): 1080.
- [29] Dissanayake TK, Yan B, Ng AC, *et al.* Differential role of sphingomyelin in influenza virus, rhinovirus and SARS-CoV-2 infection of Calu-3 cells[J]. *J Gen Virol*, 2021, 102(5): 1593.
- [30] Cottignies-Calamarte A, Marteau F, He F, *et al.* Direct pharmacological AMPK activation inhibits mucosal SARS-CoV-2 infection by reducing lipid metabolism, restoring autophagy flux and the type I IFN response[J]. *J Virol*, 2025, 99(7): e0039425.
- [31] Prakash H, Upadhyay D, Bandapalli OR, *et al.* Host sphingolipids: perspective immune adjuvant for controlling SARS-CoV-2 infection for managing COVID-19 disease[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2021, 152: 106504.
- [32] Chen YT, Chang YH, Pathak N, *et al.* Methotrexate inhibition of SARS-CoV-2 entry, infection and inflammation revealed by

- bioinformatics approach and a hamster model[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1080897.
- [33] Thom RE, D'Elia RV Future applications of host direct therapies for infectious disease treatment[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1436557.
- [34] Yang X, Feng X, Liu Q, *et al.* Screening kinase inhibitors identifies MELK as a prime target against influenza virus infections through inhibition of viral mRNA splicing[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1600935.
- [35] Farrukee R, Mordant F, Mackenzie-Kludas C, *et al.* Human guanylate-binding protein (GBP) 1 inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2[J]. *J Virol*, 2025, 99(10): e0082325.
- [36] Ho JSY, Mok BW, Campisi L, *et al.* TOP1 inhibition therapy protects against SARS-CoV-2-induced lethal inflammation[J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2618-2632e17.
- [37] Muneer A, Xie L, Xie X, *et al.* Targeting G9a-m6A translational mechanism of SARS-CoV-2 pathogenesis for multifaceted therapeutics of COVID-19 and its sequelae[J]. *iScience*, 2025, 28(6): 112632.
- [38] Gabbianelli R, Shahar E, De Simone G, *et al.* Plant-derived epinutraceuticals as potential broad-spectrum anti-viral agents[J]. *Nutrients*, 2023, 15(22): 4719.
- [39] Donia A, Bokhari H. Apoptosis induced by SARS-CoV-2: can we target it?[J]. *Apoptosis*, 2021, 26(1-2): 7-8.
- [40] Yin X, Pu Y, Yuan S, *et al.* Global siRNA screen identifies human host factors critical for SARS-CoV-2 replication and late stages of infection[J]. *PLOS Biol*, 2025, 23(6): e3002738.
- [41] Lear TB, Larsen MB, Lin B, *et al.* Inhibition of virally induced TFEB proteasomal degradation as a host-centric therapeutic approach for coronaviral infection[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(23): eadv4033.
- [42] Karim M, Mishra M, Lo CW, *et al.* PIP4K2C inhibition reverses autophagic flux impairment induced by SARS-CoV-2[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 6397.
- [43] Ran Y, Chen Z, Sacramento CQ, *et al.* *Scutellaria barbata* D Don extracts alleviate SARS-CoV-2 induced acute lung injury by inhibiting virus replication and bi-directional immune modulation[J]. *Virol Sin*, 2025, 40(3): 430-438.
- [44] Nie J, Zhou L, Tian W, *et al.* Deep insight into cytokine storm: from pathogenesis to treatment[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 112.
- [45] Mercuri FA, Anderson GP, Miller BE, *et al.* Discovery and development of INNA-051, a TLR2/6 agonist for the prevention of complications resulting from viral respiratory infections[J]. *Antiviral Res*, 2025, 234: 106063.
- [46] Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, *et al.* Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease[J]. *Physiol Genomics*, 2020, 52(5): 217-221.
- [47] Mercuri FA, White S, McQuilten HA, *et al.* Evaluation of intranasal TLR2/6 agonist INNA-051: safety, tolerability and proof of pharmacology[J]. *ERJ Open Res*, 2024, 10(6): 00199-02024.
- [48] Kendall LV, Boyd TD, Sillau SH, *et al.* GM-CSF promotes immune response and survival in a mouse model of COVID-19[J]. *Res Sq*, 2022: rs3rs-1213395.
- [49] David C, Verney C, Si-Tahar M, *et al.* Evaluating the evidence for GM-CSF as a host-directed therapy in respiratory infections[J]. *Cytokine*, 2025, 189: 156902.
- [50] Mao T, Kim J, Peña-Hernández MA, *et al.* Intranasal neomycin evokes broad-spectrum antiviral immunity in the upper respiratory tract[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(18): e2319566121.
- [51] Neville AJ, Conrin ME, Schulze TT, *et al.* A selective C5a-derived peptidomimetic enhances IgG response following inactivated SARS-CoV-2 immunization and confers rapid disease resolution following murine coronavirus infection[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1470034.
- [52] Kiselev V, Leneva I, Ivanina A, *et al.* 3, 3'-diindolylmethane improves the viral pneumonia outcomes after influenza and SARS-CoV-2 infection in animal models[J]. *Viruses*, 2025, 17(7): 964.
- [53] Alves MCS, Da Silva RCC, De Leitão-Júnior SSP, *et al.* Therapeutic approaches for COVID-19: a review of antiviral treatments, immunotherapies, and emerging interventions[J]. *Adv Ther*, 2025, 42(7): 3045-3058.
- [54] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10285): 1637-1645.
- [55] Van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, *et al.* A guide to immunotherapy for COVID-19[J]. *Nat Med*, 2022, 28(1): 39-50.
- [56] Jones LP, Martin DE, Murray J, *et al.* Probenecid inhibits NLRP3 inflammasome activity and mitogen-activated protein kinases (MAPKs)[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(4): 511.
- [57] Gregoire C, Di Meglio L, Le Cossec C, *et al.* Multicenter randomized trial assessing efficacy and safety of aerosolized dornase alfa in COVID-19 ARDS[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 36876.
- [58] Da Silva MF, De Araújo-Júnior JX, Da Silva-Júnior EF, *et al.* Bradykinin-target therapies in SARS-CoV-2 infection: current evidence and perspectives[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2022, 395(3): 275-283.
- [59] Malchair P, Giol J, García V, *et al.* Three-day icanitab on top of standard care in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia: a randomized, open-label, phase 2, proof-of-concept trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(10): 1784-1792.
- [60] Alonzi T, Aiello A, Sali M, *et al.* Multiple antimicrobial and immunomodulating activities of cysteamine in infectious diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117153.
- [61] Fraser-Pitt D, Mercer DK, Francis ML, *et al.* Cysteamine-mediated blockade of the glycine cleavage system modulates epithelial cell inflammatory and innate immune responses to viral infection[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 677: 168-181.
- [62] Liu HL, Kao TH, Shiao CY, *et al.* Functional components in *Scutellaria barbata* D Don with anti-inflammatory activity on RAW 2647 cells[J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(1): 31-40.
- [63] Füll Y, Schüssele LM, Hamza H, *et al.* Antiviral and immunomodulatory effect of zapnometinib in animal models and hospitalized COVID-19 patients[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1631721.
- [64] Li S, Wei J, Zhou S, *et al.* Amantadine derivative amt-1 enhances antiviral defense against influenza A virus via Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Mol Pharmacol*, 2026, 108(2): 100099.
- [65] Jiang S, Li H, Zhang L, *et al.* Generic diagramming platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1671-D1676.
- [66] Wagoner J, Herring S, Hsiang TY, *et al.* Combinations of host- and virus-targeting antiviral drugs confer synergistic suppression of

- SARS-CoV-2[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(5): e0333122.
- [67] Khan U, Mubariz M, Khlidj Y, *et al.* Safety and efficacy of camostat mesylate for COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 709.
- [68] Zhao L, Fan K, Sun X, *et al.* Host-directed therapy against mycobacterium tuberculosis infections with diabetes mellitus[J]. Front Immunol, 2024, 14: 1305325.
- [69] Kumar N, Sharma S, Kumar R, *et al.* Host-directed antiviral therapy [J]. Clin Microbiol Rev, 2020, 33(3): e00168-19.
- [70] Leekha A, Reichel K, Hurst B, *et al.* Therapeutic intranasal delivery of NanoSTING provides broad protection against seasonal and highly pathogenic influenza strains[J]. Antiviral Res, 2026, 247: 106342.
- [71] Chiba S, Kiso M, Yamayoshi S, *et al.* Niclosamide inhibits the replication of highly pathogenic avian influenza A (H5Nx) viruses and antiviral-resistant mutants[J]. Antiviral Res, 2026, 251: 106421.
- [72] 倪梦, 陈功珍, 刘鑫, 等 宿主导向疗法在细菌感染治疗中的研究进展[J]. 贵州医药, 2026, 50(4): 538-542.

(责任编辑: 蒋铭敏)

