



对于第1种策略,有多种药物能够干扰IV与宿主细胞的融合。HA的球状头部区域含有3个IV与细胞融合的受体结合位点(receptor binding site, RBS),它也是这些抑制剂的主要作用靶位<sup>[2]</sup>。这类抗病毒策略的主要挑战是HA球状头部区域的高度可变性,相对来说,HA头部的RBS比较保守。因此,针对RBS而设计的抗体等药物将拥有较为广泛的中和活性。最近有一些以RBS作为靶分子的抗体的研究报道,发现这类抗体无论在体外试验还是小鼠体内对多种异源IV均展现出一定的中和能力<sup>[6-7]</sup>。除了抗体之外,一些多肽对IV也展现出强效且广谱的抑制效果<sup>[8-9]</sup>。

第2种策略是阻止病毒包膜与细胞核内体膜的融合来干扰病毒进入宿主细胞,主要是通过抑制病毒组分在细胞质中释放而打断病毒的生命周期。IV与细胞受体识别并融合后,会通过不依赖网格蛋白的内吞途径进入核内体<sup>[10]</sup>。随后核内体中的低酸碱度诱导HA发生不可逆的构象改变,从而促使其进入核内体膜<sup>[11]</sup>。研究发现,一些能够结合到HA天然结构茎部的小分子能够抑制IV的膜融合<sup>[12-13]</sup>,这些小分子的作用机制是通过抑制低酸碱度诱导HA构象变化的过程而干扰IV的膜融合活性。最近的研究发现,识别HA茎部保守表位的抗体能够在小鼠体内或体外试验中对不同亚型的IAV均有较强的中和能力<sup>[14]</sup>。其中,CR9114是已发现的唯一能够在小鼠体内和体外结合并中和所有一类和二类IAV以及不同IBV毒株的抗体<sup>[15]</sup>。

综上所述,HA上保守的且在病毒入侵过程中起关键作用的抗原表位,为今后克服IV的基因变异,以及研制出对IAV和IBV均有理想交叉保护效果的通用疫苗提供了比较有前景的方向。

**1.2 针对NA靶分子** IV的NA是一种能够识别HA并对IV的感染性起重要推动作用的四聚体糖蛋白<sup>[2]</sup>,它通过降解SA而促进病毒通过黏膜分泌液渗透并侵入宿主细胞<sup>[16]</sup>。此外,NA可使病毒粒子从被感染的宿主细胞中成功分离,并通过干扰HA与SA的相互作用避免子代病毒粒子在感染过程的下一阶段发生聚集,因此,NA在IV的释放以及传播过程中均起重要作用。化学合成的SA类似物是比较成功且有代表性的NA抑制剂,作用机制是通过与NA竞争天然底物从而覆盖其酶活性位点。由于NA活性部位序列非常保守,这类抑制剂对IAV和IBV均有不同程度的作用<sup>[17-18]</sup>,然而,这类抑制剂仅在症状发作的36~48 h服用才有效果。扎那米韦和奥司他韦是当前世界范围内广泛使用的针对IAV、IBV的预防及治疗药物,其中NA的类似

物扎那米韦(GG167)是首个获批的NA抑制剂<sup>[19]</sup>。扎那米韦(GG167)的效果较好且几乎无毒副作用,但这种吸入型药剂在应用于婴幼儿及老年患者时存在一定的局限<sup>[20]</sup>。为解决给药方式带来的困扰,研究者开发了静脉注射的扎那米韦并已进入3期临床试验。相对于扎那米韦,口服型的奥司他韦(GS4071)有较高的生物有效性,可用于治疗1岁以上的患者<sup>[21]</sup>。最近,又有2种新的SA类似物(帕拉米韦和拉尼米韦)在一些亚洲国家获批使用,在其他一些国家也处于临床阶段<sup>[22-23]</sup>。

NA的活性部位是高度保守的靶点,然而在使用NA抑制剂的情况下,研究者从实验室以及从患者体内均分离到一些NA突变毒株。一些突变株对特定NA抑制剂存在耐药性,但对其他的NA抑制剂仍然敏感。不过,目前对拉尼米韦耐药的毒株尚未见报道<sup>[24]</sup>。随着研究者对NA晶体结构以及NA抑制剂与酶活性部位结合模式越来越深入了解,研究者已合成了许多新的SA类似物,以优化其与酶活部位的黏合性<sup>[25]</sup>。近来也有研究表明,将现有的NA抑制剂采用多价方式并与生物相容性聚合物联合使用能够明显增强其效果<sup>[26]</sup>。

**1.3 针对M2靶分子** M2是病毒粒子中具有质子泵作用的四聚体蛋白<sup>[27]</sup>。研究发现,M2是病毒完成复制的必需成分,而且感染人的所有IAV中M2的N末端胞外区域高度保守<sup>[28]</sup>。因此,研究者认为,M2是极具潜力的抗病毒靶分子,实际上,目前的金刚烷和金刚烷乙胺这2种已获批的药物正是以IAV的M2为靶位点而起作用<sup>[29]</sup>。但由于IAV与IBV的M2氨基酸序列不同,这类药物对IBV无效<sup>[27]</sup>。此外,耐药性变异毒株的迅速涌现,以及当前流行的IAV几乎对金刚烷和金刚烷乙胺均具有不同程度的耐药性,给这类药物的实际应用带来很大挑战<sup>[30]</sup>。因此,必须探索新的能够控制耐药毒株的M2阻断剂。

研究表明,IAV对金刚烷及其衍生物耐药性的产生是由于M2跨膜区第26、27、30、31和34位氨基酸残基中发生单个或多个替换造成的,比如已报道的最近流行的IAV中,95%以上毒株的第31位氨基酸存在突变<sup>[31]</sup>。近来一些研究表明,一些小分子已展现出防控上述M2变异毒株的潜力,包括Spiroadamantane 9<sup>[32]</sup>、Spiran amine 8<sup>[33]</sup>和一些有机硅烷化合物等。有研究发现了一种针对M2离子通道的中和抗体M2-7A,对已报道的多数IAV表现出一定程度的中和效果;而且,在小鼠遭受致死剂量的IV攻击时,M2-7A能提供较好的保护效果<sup>[34]</sup>。尽管目前M2-7A具体的作用机制以及结合的表位信息等尚未阐明,但已展现出了较好的应用前景。迄今为止,还

没有哪种 M2 阻断剂能够应对所有的 IV,但将这些药物与现有治疗方案联合使用可能是克服当前病毒耐药问题的一种有效手段。

**1.4 针对 NP 靶分子** NP 是 IV 感染的宿主细胞中含量最丰富的病毒蛋白成分之一,在病毒核糖核蛋白复合物(viral ribonucleoprotein complexes, vRNPs)组装过程中起主要作用。在无 RNA 存在的情况下,重组 NP 仍会形成二聚体或寡聚体,但最新的研究发现,在无 RNA 条件下寡聚化过程的效率会降低<sup>[35]</sup>。在病毒感染过程中,NP 聚合成环状结构以及单链基因组 RNA 相互作用是 vRNP 形成所必需的。近年来,为探索新的抗 IV 手段,NP 之间、NP 与病毒 RNA 以及 NP 与细胞因子的相互作用成为研究者所关注的热点,这在一定程度上反映了 NP 作为靶分子的巨大潜力。研究发现,通过小分子干扰 NP 单体间的相互作用,或者使 NP 维持单体状态能够在不同阶段有效抑制 IV 的复制<sup>[36]</sup>。其中,此类小分子抑制剂中,针对 Nucleozin 的研究最多。由于 NP 的自我相互作用涉及 2 个位点,大多数研究者认为这类抑制剂至少会结合到 NP 的 2 个不同位点上,从而使 NP 维持单体化或者诱导 NP 聚集。事实上,有报道指出,Nucleozin 及其衍生物可在 IAV 生命周期的不同阶段发挥抗病毒能力<sup>[37]</sup>。最近,研究者利用基于结构的硅片筛选技术发现,临床上已批准使用的萘普生是第 1 种干扰 NP 与 RNA 相互作用的抑制剂<sup>[38]</sup>,阐明了萘普生作用于 NP 的 RNA 结合位点的凹槽部位而使其保持单体形式。同时,萘普生在受感染细胞以及小鼠体内均能有效抑制 IAV H1N1 和 H5N1 的复制,揭示了这类抑制剂预防或控制高致病性 IV 的光明前景。

## 2 基于宿主细胞的抗流感策略

IV 的复制严格依赖于宿主细胞,并且胞内多种蛋白在病毒复制周期中起重要作用,参与 IV 复制的关键宿主蛋白具备成为抗病毒新药的潜在靶分子<sup>[39]</sup>。以宿主蛋白或胞内信号通路为研究对象的抗病毒药物在应对毒株耐药性的筛选及进化方面具有一定的优势,但通过打乱胞内环境而干扰病毒功能的途径也可能会引起一定的毒副作用。

**2.1 针对 IV 生命周期所涉及的细胞因子** IV 复制的第 1 步是 HA 与细胞受体识别并结合,因此,除 HA 以外,HA 水解所需的细胞蛋白酶也可以作为抗 IV 的靶分子。目前,抑肽酶作为蛋白酶抑制剂已在俄罗斯获批用以治疗季节性流感和猪流感<sup>[40]</sup>。ZHIRNOV 等<sup>[40]</sup>研究发现,经抑肽酶处理的 IV 含有未剪切的 HA 前体 HAO,而且子代病毒的传染性也

大大降低。另外,IV 强毒 H5、H7 等亚型 HA 上含有多个剪切位点,其 HA 的活化依赖于定位在转运高尔基体网络的弗林蛋白酶和其他细胞蛋白酶。由此可见,抑制弗林蛋白酶及其类似的前体蛋白转化酶也是一种有前景的抗 IV 策略。

移除细胞膜上 SA 是另一种干扰病毒与宿主相互作用的有效途径,目前已发现唾液酸酶可作为 IV 复制的高效抑制剂。现处于临床研究阶段的流感候选药物 DAS181 是一种重组融合蛋白,能催化移除人呼吸道上皮细胞上的 SA<sup>[41]</sup>。DAS181 对分离的耐药毒株如对奥司他韦耐药的 H1N1 也有一定效果,此外,最近的 II 期临床试验发现,吸入型 DAS181 可以大大降低患者体内的 IV 载量<sup>[42]</sup>。

子代病毒粒子的出芽和释放发生在细胞膜脂筏上的特定位置。病毒 HA、NA 以及参与囊泡形成的细胞蛋白的招募也在脂筏上的特定位置进行,因此,这些位点被认为是出芽过程的起始位点<sup>[43]</sup>。研究发现,由干扰素诱导产生的蝰蛇毒素、一些化学试剂以及 siRNA 均能通过抑制法尼基二磷酸合酶(farnesyl diphosphate synthase, FPPS)而扰乱脂筏的形成,从而干扰 IAV 的正确释放<sup>[44]</sup>。但是,作为 FPPS 抑制剂的临床药物氨羟二磷酸二钠,并不能保护小鼠免遭致死性 IV 的攻击<sup>[45]</sup>。由此可见,尽管 FPPS 抑制剂在体外试验中能够抑制 IV 复制,但不一定适合作为抗流感药物。

**2.2 针对宿主细胞的代谢过程** IV 的核酸、蛋白和包膜等结构的合成和组装均需利用宿主细胞新陈代谢过程中产生的核苷酸、氨基酸以及细胞膜组分等来完成。GARCIA-SASTRE<sup>[46]</sup>和 TAM 等<sup>[47]</sup>发现脂质介质及脂质的新陈代谢途径在 IAV 感染后的调控和炎症反应中起到一定作用,因此,宿主细胞内脂质代谢途径成为抗 IV 领域的研究热点之一。据报道,脂溶性保护素 D1 (protein D1, PD1) 具有抗炎反应及促进分解的活性<sup>[48-49]</sup>,而且 MORITA 等<sup>[50]</sup>研究发现,小鼠在遭受 IAV 感染时肺组织中脂质可溶性介质 PD1 会降低,同时 PD1 对不同致病性 IV 感染的细胞或小鼠模型均可以提供有效的抗病毒活性。其作用机制是通过干扰细胞内 NFX1 蛋白上 RNA 的召集,从而选择性抑制病毒 RNA 分子的核内输出。此外,目前尚无研究表明 PD1 对宿主细胞内 mRNA 的运输有不利影响。PD1 以及细胞的 COX 通路抑制剂尼美舒利和萘普生等小分子在抑制 IV 感染所引起的炎症反应方面具备一定的抗病毒特性,因此,加强有关 PD1 的基础及临床研究将对今后新型抗 IV 药物的研发具有重要意义。

**2.3 针对宿主细胞内信号通路** 宿主细胞内许多

信号通路的激活是 IV 成功感染所必需的,因为那些抑制信号转导的小分子也能通过影响病毒生命周期的不同步骤而干扰病毒的繁殖。

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号通路中效应分子的磷酸化活性对 vRNPs 的转运以及病毒粒子的形成至关重要<sup>[51]</sup>。此外,MAPKs 及其他能被 IV 感染所激活的通路严格依赖于宿主细胞的氧化还原状态。因此,酪氨酸激酶受体抑制剂 AG879 和 A9 以及抗氧化剂 SB203580 和 N-乙酰半胱氨酸等化合物都可能作为潜在的基于宿主细胞的抗流感药物<sup>[52]</sup>。此外,具有恢复胞内氧化还原状态功能的谷胱甘肽等化合物也能通过 2 种机制展现抗 IV 功效:(1)激活干扰 IV 感染且对氧化还原反应敏感的信号通路;(2)抑制病毒 HA 的加工成熟<sup>[53]</sup>。然而这类药物的具体作用机制尚不明确。

综上所述,越来越多的研究表明,深入探索 IV 对受体细胞信号通路的调控细节及其分子机制是新型抗流感药物研究的重要方向。

### 3 结论与展望

近年来,为克服 IV 流行株的不可预测性以及耐药性带来的挑战,研究人员在多个方向进行了探索和尝试,其中主要有基于病毒自身和基于宿主细胞 2 大方向的抗病毒策略。尤其最近以 IV 复制所涉及的细胞因子为靶分子的药物研究,由于其在应对耐药等方面的优势,更是备受重视,并展现出较好的前景。目前,研究报道的许多药物尽管在特性及效率等方面已展现出较好前景,大多数还处于发掘和研究阶段,离实际的临床应用仍有不小距离<sup>[54]</sup>,但这些研究将为今后研制出预防和治疗流感的新药物提供更多的选择。

#### 参考文献:

- [1] COX N J, SUBBARAO K. Global epidemiology of influenza: past and present[J]. *Annu Rev Med*, 2000, 51: 407-421.
- [2] GAMBLIN S J, SKEHEL J J. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(37): 28403-28409.
- [3] ESTE J A, TELENTI A. HIV entry inhibitors[J]. *Lancet*, 2007, 370(9581): 81-88.
- [4] HU J, ROBINSON J L. Treatment of respiratory syncytial virus with palivizumab: a systematic review[J]. *World J Pediatr*, 2010, 6(4): 296-300.
- [5] MATTHEWS T, SALGO M, GREENBERG M, et al. Enfuvirtide: the first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(3): 215-225.
- [6] EKIERT D C, KASHYAP A K, STEEL J, et al. Cross-neutralization of influenza A viruses mediated by a single antibody loop[J]. *Nature*, 2012, 489(7417): 526-532.
- [7] YOSHIDA R, IGARASHI M, OZAKI H, et al. Cross-protective potential of a novel monoclonal antibody directed against antigenic site B of the hemagglutinin of influenza A viruses[J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(3): e1000350.
- [8] JONES J C, TURPIN E A, BULTMANN H, et al. Inhibition of influenza virus infection by a novel antiviral peptide that targets viral attachment to cells[J]. *J Virol*, 2006, 80(24): 11960-11967.
- [9] NICOL M Q, LIGERTWOOD Y, BACON M N, et al. A novel family of peptides with potent activity against influenza A viruses[J]. *J Gen Virol*, 2012, 93(Pt 5): 980-986.
- [10] LAKADAMYALI M, RUST M J, ZHUANG X. Endocytosis of influenza viruses[J]. *Microbes Infect*, 2004, 6(10): 929-936.
- [11] HARRISON S C. Viral membrane fusion[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(7): 690-698.
- [12] YU K L, TORRI A F, LUO G, et al. Structure-activity relationships for a series of thiobenzamide influenza fusion inhibitors derived from 1,3,3-trimethyl-5-hydroxy-cyclohexylmethylamine[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(23): 3379-3382.
- [13] ZHU L, LI Y, LI S, et al. Inhibition of influenza A virus (H1N1) fusion by benzenesulfonamide derivatives targeting viral hemagglutinin[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e29120.
- [14] THROSBY M, VAN DEN BRINK E, JONGENEEL M, et al. Heterosubtypic neutralizing monoclonal antibodies cross-protective against H5N1 and H1N1 recovered from human IgM<sup>+</sup> memory B cells[J]. *PLoS One*, 2008, 3(12): e3942.
- [15] DREYFUS C, LAURSEN N S, KWAKS T, et al. Highly conserved protective epitopes on influenza B viruses[J]. *Science*, 2012, 337(6100): 1343-1348.
- [16] MATROSOVICH M N, MATROSOVICH T Y, GRAY T, et al. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(13): 4620-4624.
- [17] RUSSELL R J, HAIRE L F, STEVENS D J, et al. The structure of H5N1 avian influenza neuraminidase suggests new opportunities for drug design[J]. *Nature*, 2006, 443(7107): 45-49.
- [18] GUBAREVA L V, KAISER L, HAYDEN F G. Influenza virus neuraminidase inhibitors[J]. *Lancet*, 2000, 355(9206): 827-835.
- [19] VON ITZSTEIN M, WU W Y, KOK G B, et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication[J]. *Nature*, 1993, 363(6428): 418-423.
- [20] TSANG K W, ENG P, LIAM C K, et al. H5N1 influenza pandemic: contingency plans[J]. *Lancet*, 2005, 366(9485): 533-534.
- [21] DAVIES B E. Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(Suppl 2): ii5-ii10.
- [22] KOHNO S, KIDA H, MIZUGUCHI M, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 2803-2812.
- [23] KOYAMA K, TAKAHASHI M, OITATE M, et al. CS-8958, a prodrug of the novel neuraminidase inhibitor R-125489, demonstrates a favorable long-retention profile in the mouse respiratory

- tract[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53 ( 11 ): 4845-4851.
- [24] SAMSON M, PIZZORNO A, ABED Y, *et al.* Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors[J]. *Antiviral Res*, 2013, 98 ( 2 ): 174-185.
- [25] FENG E, YE D, LI J, *et al.* Recent advances in neuraminidase inhibitor development as anti-influenza drugs [ J ]. *Chem Med Chem*, 2012, 7 ( 9 ): 1527-1536.
- [26] WEIGHT A K, HALDAR J, ALVAREZ DE CIENFUEGOS L, *et al.* Attaching zanamivir to a polymer markedly enhances its activity against drug-resistant strains of influenza A virus[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100 ( 3 ): 831-835.
- [27] PINTO L H, LAMB R A. The M2 proton channels of influenza A and B viruses[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 ( 14 ): 8997-9000.
- [28] ITO T, GORMAN O T, KAWAOKA Y, *et al.* Evolutionary analysis of the influenza A virus M gene with comparison of the M1 and M2 proteins[J]. *J Virol*, 1991, 65 ( 10 ): 5491-5498.
- [29] WANG C, TAKEUCHI K, PINTO L H, *et al.* Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: characterization of the amantadine block[J]. *J Virol*, 1993, 67 ( 9 ): 5585-5594.
- [30] MOSS R B, DAVEY R T, STEIGBIGEL R T, *et al.* Targeting pandemic influenza: a primer on influenza antivirals and drug resistance[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65 ( 6 ): 1086-1093.
- [31] WANG J, WU Y, MA C, *et al.* Structure and inhibition of the drug-resistant S31N mutant of the M2 ion channel of influenza A virus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 ( 4 ): 1315-1320.
- [32] WANG J, MA C, FIORIN G, *et al.* Molecular dynamics simulation directed rational design of inhibitors targeting drug-resistant mutants of influenza A virus M2 [ J ]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133 ( 32 ): 12834-12841.
- [33] BALANNIK V, WANG J, OHIGASHI Y, *et al.* Design and pharmacological characterization of inhibitors of amantadine-resistant mutants of the M2 ion channel of influenza A virus[J]. *Biochemistry*, 2009, 48 ( 50 ): 11872-11882.
- [34] WEI G, MENG W, GUO H, *et al.* Potent neutralization of influenza A virus by a single-domain antibody blocking M2 ion channel protein[J]. *PLoS One*, 2011, 6 ( 12 ): e28309.
- [35] YE Q, GUU T S, MATA D A, *et al.* Biochemical and structural evidence in support of a coherent model for the formation of the double-helical influenza A virus ribonucleoprotein [ J ]. *Mbio*, 2012, 4 ( 1 ): e00467-00412.
- [36] CHENAVAS S, ESTROZI L F, SLAMA-SCHWOK A, *et al.* Monomeric nucleoprotein of influenza A virus[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9 ( 3 ): e1003275.
- [37] AMORIM M J, KAO R Y, DIGARD P. Nucleozin targets cytoplasmic trafficking of viral ribonucleoprotein-Rab11 complexes in influenza A virus infection[J]. *J Virol*, 2013, 87 ( 8 ): 4694-4703.
- [38] LEJAL N, TARUS B, BOUGUYON E, *et al.* Structure-based discovery of the novel antiviral properties of naproxen against the nucleoprotein of influenza A virus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57 ( 5 ): 2231-2242.
- [39] HAO L, SAKURAI A, WATANABE T, *et al.* Drosophila RNAi screen identifies host genes important for influenza virus replication[J]. *Nature*, 2008, 454 ( 7206 ): 890-893.
- [40] ZHIRNOV O P, MATROSOVICH T Y, MATROSOVICH M N, *et al.* Aprotinin, a protease inhibitor, suppresses proteolytic activation of pandemic H1N1v influenza virus[J]. *Antivir Chem Chemother*, 2011, 21 ( 4 ): 169-174.
- [41] MALAKHOV M P, ASCHENBRENNER L M, SMEE D F, *et al.* Sialidase fusion protein as a novel broad-spectrum inhibitor of influenza virus infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50 ( 4 ): 1470-1479.
- [42] MOSS R B, HANSEN C, SANDERS R L, *et al.* A phase II study of DAS181, a novel host directed antiviral for the treatment of influenza infection[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206 ( 12 ): 1844-1851.
- [43] TAKEDA M, LESER G P, RUSSELL C J, *et al.* Influenza virus hemagglutinin concentrates in lipid raft microdomains for efficient viral fusion[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 ( 25 ): 14610-14617.
- [44] WANG X, HINSON E R, CRESSWELL P. The interferon-inducible protein viperin inhibits influenza virus release by perturbing lipid rafts[J]. *Cell Host Microbe*, 2007, 2 ( 2 ): 96-105.
- [45] TAN K S, NG W C, SEET J E, *et al.* Investigating the efficacy of pamidronate, a chemical inhibitor of farnesyl pyrophosphate synthase, in the inhibition of influenza virus infection *in vitro* and *in vivo* [ J ]. *Mol Med Rep*, 2014, 9 ( 1 ): 51-56.
- [46] GARCIA-SASTRE A. Lessons from lipids in the fight against influenza[J]. *Cell*, 2013, 154 ( 1 ): 22-23.
- [47] TAM V C, QUEHENBERGER O, OSHANSKY C M, *et al.* Lipidomic profiling of influenza infection identifies mediators that induce and resolve inflammation[J]. *Cell*, 2013, 154 ( 1 ): 213-227.
- [48] LEVY B D, KOHLI P, GOTTLINGER K, *et al.* Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness[J]. *J Immunol*, 2007, 178 ( 1 ): 496-502.
- [49] SERHAN C N. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways[J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 101-137.
- [50] MORITA M, KUBA K, ICHIKAWA A, *et al.* The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza[J]. *Cell*, 2013, 153 ( 1 ): 112-125.
- [51] MARJUKI H, ALAM M I, EHRHARDT C, *et al.* Membrane accumulation of influenza A virus hemagglutinin triggers nuclear export of the viral genome via protein kinase C $\alpha$ -mediated activation of ERK signaling [ J ]. *J Biol Chem*, 2006, 281 ( 24 ): 16707-16715.
- [52] HAASBACH E, HARTMAYER C, PLANZ O. Combination of MEK inhibitors and oseltamivir leads to synergistic antiviral effects after influenza A virus infection *in vitro* [ J ]. *Antiviral Res*, 2013, 98 ( 2 ): 319-324.
- [53] NENCIONI L, DE CHIARA G, SGARBANTI R, *et al.* Bcl-2 expression and p38MAPK activity in cells infected with influenza A virus: impact on virally induced apoptosis and viral replication [ J ]. *J Biol Chem*, 2009, 284 ( 23 ): 16004-16015.
- [54] LOREGIAN A, PALU G. How academic labs can approach the drug discovery process as a way to synergize with big pharma[J]. *Trends Microbiol*, 2013, 21 ( 6 ): 261-264.