

# 猴痘的研究进展

高琴<sup>1</sup>, 于照祥<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院第一附属医院, 陕西 西安

收稿日期: 2023年10月14日; 录用日期: 2023年11月8日; 发布日期: 2023年11月15日

## 摘要

猴痘是由猴痘病毒引起的人畜共患疾病。自2022年来, 全球多国不断出现猴痘疫情, 尤其在猴痘病毒非流行地区, 猴痘感染者仍不断增加, 其严重威胁人类的健康, 影响人类生活, 并且由于人们对猴痘的认识不足, 给猴痘的临床诊疗带来一定困难。本文通过对猴痘病毒特征、猴痘流行情况、猴痘诊断及药物治疗进展作进一步综述, 为广大医务工作者及相关人员的临床医防工作提供参考依据。

## 关键词

猴痘病毒, 猴痘, 人畜共患疾病, 综述

# Research Progress of Monkeypox

Qin Gao<sup>1</sup>, Zhaoxiang Yu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 15<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Monkeypox is a zoonotic disease caused by monkeypox virus. Since 2022, monkeypox outbreaks have been occurring in many countries around the world, especially in non-epidemic areas of monkeypox virus, monkeypox infection is still increasing, which seriously threatens human health and affects human life, and because of people's lack of understanding of monkeypox, monkeypox to the clinical diagnosis and treatment of some difficulties. In this paper, the characteristics of monkeypox virus, the epidemic situation of Monkeypox, the diagnosis of monkeypox and the progress of drug treatment were reviewed, to provide reference for the medical workers and related personnel in the clinical work of medical prevention.

\*通讯作者。

文章引用: 高琴, 于照祥. 猴痘的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17713-17719.

DOI: 10.12677/acm.2023.13112484

## Keywords

### Monkeypox Virus, Monkeypox, Zoonotic Disease, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

猴痘(monkeypox, Mpox)是一种人兽共患性痘病毒病,自2022年5月以来,除既往流行区域外,全球多个国家及地区不断出现猴痘感染病例,2022年7月23日,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)宣布其构成“全球突发公共卫生事件”[1]。尽管2023年5月10日WHO宣布此次疫情取消构成“全球突发公共卫生事件”[1],全球各地仍有新确诊病例出现。猴痘在非流行地区的不断涌现,不排除再次出现大流行可能,因此,对猴痘疾病的相关特征及诊疗的关注仍需重视。

## 2. 猴痘病毒特征及猴痘流行病学

### 2.1. 猴痘病毒特征

猴痘是由猴痘病毒(monkeypoxvirus, MPXV)引起的人畜共患疾病,MPXV是一种双链DNA病毒,它是一种包含190 kbp的dsDNA基因组、具有哑铃形核心的大包膜病毒,属于痘病毒科的正痘病毒属[2]。该病毒有两个不同的基因组群,可以分为两个遗传上不同的病毒进化枝:进化枝I(刚果盆地进化枝)和进化枝II(西非进化枝),进化枝II又包括两个系统发育上不同的亚进化枝IIa和IIb。不同进化枝由于地质学上被隔离,具有不同的临床和动物流行病学特征[3]。进化枝I病毒毒性更强,被认为会引起更严重的感染,并可在人类中传播,在非洲部分地区暴发期间的人类病死率估计约为10%。进化枝II死亡率<1%,并且既往从未表现出人与人之间的传播[4]。然而,研究发现,进化枝II是导致当前全球暴发猴痘的罪魁祸首,尤其是进化枝IIb[5]。

### 2.2. 猴痘流行病学

#### 2.2.1. 猴痘的起源与发展

1958年在丹麦哥本哈根的食蟹猴群体中首次发现了猴痘病毒[6],1970年刚果民主共和国报告了第一例人类猴痘病毒病例,患者为一名9个月大的男孩,该儿童主要表现为天花样皮肤病变[7]。此后,猴痘在非洲地区出现散发病例。2003年,美国报告了第一例非洲以外感染病例,调查显示,猴痘在非地方病世界中的这种零星和局限性发生与国际旅行和受感染动物的输入有关[8]。自2022年5月以来,在MPXV感染非流行的欧洲国家记录了许多猴痘疫情。截至2023年8月31日,全球114个国家或地区向WHO报告了累计共89,581例确诊病例和160例死亡病例,其中大多数涉及生活在非流行国家的个人。2023年8月底,我国两岸三地共报告892例,其中大陆601例、台湾256例、香港35例[9]。

#### 2.2.2. 猴痘的宿主

猴痘是一种人畜共患疾病,尽管其天然动物宿主仍不清楚,非洲大陆的几种啮齿动物物种,如树松鼠和冈比亚袋鼠,目前被认为可能是病毒宿主[10]。此外,大量证据表明,猴子和非洲猿等非人灵长类动物

物可能作为中间宿主[11]。2022年12月8日刚果民主共和国报告了发生于猪的猴痘感染[12]。2022年猴痘爆发期间, 法国曾报告过一只犬的病例, 由此可见犬在与家庭成员的密切接触间被感染[13]。

### 2.2.3. 猴痘的传播途径

研究发现, 猴痘病毒主要存在于宿主动物的损伤皮肤和大部分或全部分泌物和排泄物中, 人类通过接触受感染的动物或食用及其肉类实现动物与人间的传播, 人与人之间可能通过接触感染者的唾液、体液、粪便、呼吸道飞沫、病变组织及渗出物和受污染物品发生传播。此外, MPXV 存在垂直传播的可能性, 但相关数据有限[14]。自2022年此次疫情爆发后发现, 性行为期间的皮肤和黏膜接触直接传播该病的报告最多, 尤其是男性同性性行为, 占传播事件中报告的82.1%, 由此可见, 性传播途径在猴痘的发展中也不能完全排除[15]。

## 3. 猴痘的诊断

### 3.1. 临床表现

临床上, 大多数猴痘感染是自限性的, 病情相对较轻的, 症状持续约2~4周。典型猴痘感染可分为潜伏期、前驱期和发疹期。目前认为, 猴痘潜伏期约为5~34天, 平均为13天, 在潜伏期患者可没有任何症状[8][16]。前驱期持续1至4天, 在该时期, 患者最常见的临床表现是发热、瘙痒和淋巴结病, 其中淋巴结病是猴痘病毒感染的标志, 主要用于与其他痘病毒感染区分[17]。淋巴结病通常发生在颌下腺、腋窝、腹股沟和颈部[18]。其他表现包括疲劳、咽喉痛、头痛、咳嗽、肌痛、畏光、关节痛、呼吸困难、结膜炎、恶心、呕吐和腹泻[19][20]。出疹期通常持续14~28天, 其特征是斑疹、丘疹、水疱和脓疱等皮肤病变呈离心分布, 主要集中在面部和肢体远端, 不同形态的皮疹可同时存在, 本轮疫情中, 大部分病例都表现出生殖器皮疹, 尤其是自疫情传入我国后, 早期病人多以生殖器丘疹、疱疹为突出表现[17]。

### 3.2. 实验室诊断

由于猴痘感染患者的临床表现无特异性, 因此仅根据临床标准区分疾病具有不确定性, 猴痘的诊断主要还是依靠实验室检查对患者样本(如病变表面和渗出液拭子以及病变结痂)进行相关检测[17]。

病毒分离培养是诊断病毒感染的金标准, 但由于其耗时长、灵敏度低和设备要求高, 病毒分离方法没有被WHO正式推荐作为常规诊断技术, 多在研究室中使用[21]。

实时PCR是实验室诊断的金标准分子方法, 适用于患者或野生动物样本, 自MPXV出现以来, 已开发了几种实时PCR检测方法用于诊断该病毒[22]。这些实时PCR检测方法针对MPXV基因组中的不同靶标设计, 并使用临床样本评估了诊断验证。RT-qPCR是目前诊断天花感染的金标准技术, 但是, 由于样品处理时间长, 技术要求高, 电力资源需求等原因, 这种方法不适合分布式应用, 特别是在低收入和中等收入地区。考虑到这一点, 等温方法, 如环介导等温扩增(Loop-mediated isothermal amplification, LAMP)可能是最有前途的快速检测MPXV的技术之一。由于其高特异性和灵敏度、操作简单和快速扩增的特征, LAMP测定法已被开发用于诊断许多感染性疾病, 包括其他痘病毒的LAMP测定, 包括绵羊痘病毒、山羊痘病毒和块状皮肤病病毒[23][24]。

目前已有酶联免疫吸附试验、侧流试验、空斑减少中和试验、血凝抑制、补体结合、免疫荧光试验和免疫组织化学等血清学试验来研究针对痘感染的免疫应答[25][26][27]。但是, 由于正痘病毒之间的交叉反应性、疫苗引起假阳性等原因, 它们对于正痘病毒种的确定和区分以及痘急性感染的诊断仍然价值有限[26]。因此仅依靠血清学检测结果不足以对猴痘病毒进行诊断。但在大规模暴发或研究相关疫苗的群体保护效力时, 酶联免疫吸附试验仍是流行病学调查的最佳选择[28]。

## 4. 猴痘的药物治疗进展

由于猴痘感染具有自限性, 大多数情况下, 对症支持治疗往往足以治疗病情, 但在疾病严重或免疫功能低下的人中, 使用抗病毒药物或牛痘免疫球蛋白等是非常必要的。

### 4.1. 特考韦瑞

特考韦瑞(Tecovirimat; TPOXX)是常用的抗病毒药物之一, 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)在 2018 年批准其用于天花疾病[29]。目前已证实其对猴痘、水痘、牛痘等正痘病毒具有特异性疗效, 2022 年欧洲药品管理局(EMA)批准其用于猴痘治疗, 但尚未被广泛应用[30]。痘病毒进入人类细胞的细胞后, 经过一系列处理, 其在 Guarnieri 包涵体中进行 DNA 复制、转录、组装合成蛋白质颗粒以形成细胞内病毒体, 成熟病毒体和细胞膜相互融合后离开细胞, 继续感染其他人体细胞, 从而扩大疾病[31]。痘病毒的 VP37 蛋白与病毒体释放有关, 即使 DNA 合成和病毒成熟正常进行, 缺乏 VP37 蛋白的成熟的病毒体也不能适当地离开感染的细胞、在体内全身扩散和感染其它细胞。特考韦瑞可以抑制 VP37 蛋白, 因此, 特考韦瑞抑制痘病毒疾病向其他人细胞的传播并阻碍疾病进展[32]。VP37 还与人蛋白质如 TIP47 和 Rab9 相互作用, 特考韦瑞抑制这种情况, 进一步减少人体中的 mpox 病毒的繁殖[29]。一些临床研究表明, 人猴痘病中使用特考韦瑞可以有效地阻止疾病的恶化[33] [34] [35]。特考韦瑞通常以胶囊形式口服给药, 但对于体重小于 13 kg 的患者, 以缓慢输注静脉内制剂的方式给药。此外, 静脉制剂在肾病患者(肌酐清除率  $\leq 30$  mL/min)中禁用, 即使是轻度至中度肾损害(肌酐清除率范围为 30 至 89 mL/min)或年龄小于 2 岁的小儿中, 也需要谨慎使用。特考韦瑞的一些常见副作用有头痛、胃肠道紊乱和注射疼痛、肿胀、红斑和外渗、腹泻、肝酶一过性升高[36]。

### 4.2. 西多福韦及布林西多福韦

西多福韦常用于巨细胞病毒、疱疹病毒和其它几种 DNA 病毒引起的疾病。西多福韦是核苷类似物, 在进入细胞后被激活为西多福韦二磷酸, 其竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶, 从而干扰病毒 DNA 合成。在治疗痘病毒感染中, 西多福韦已经在多个临床报告中使用了[37] [38]。该药物常用剂型为注射剂, 通过静脉给药, 其经肾脏排泄, 肾毒性是该药物的常见临床问题, 丙磺舒可以阻断肾小管分泌这种药物, 从而减少其排泄并增加其血清水平, 因此临床上在使用该药物时同时给予丙磺舒和生理盐水预水合。此外, 由于眼部并发症(如张力减退、葡萄膜炎和虹膜炎)和骨髓抑制的风险, 在使用该药物期间建议行相关监测[39]。

布林西多福韦是由西多福韦与脂质分子缀合组成的前药, 该药物被摄取后, 脂质分子被分解, 释放西多福韦, 并进一步激活形成西多福韦二磷酸, 从而抑制病毒 DNA 聚合酶。与西多福韦相比, 布林西多福韦具有更高的肾毒性安全性, 但布林西多福韦给药时需连续监测肝功能, 因为它会增加血清转氨酶和胆红素水平。此外, 由于在动物研究中本品具有致畸性, 在给药前应排除妊娠, 在整个治疗过程中以及之后的 4 个月内采取避孕措施。其他不良反应包括结膜炎、下肢脓肿和神经精神症状[33]。因此, 安全性仍然是该药物的关键问题。

### 4.3. 牛痘免疫球蛋白

当免疫抑制状态的患者暴露于天花时, 是禁忌行 ACAM 2000 疫苗接种的, 此时, 从天花疫苗接种者的血清制成的免疫球蛋白的注射制剂——牛痘免疫球蛋白, 可以帮助感染者提高对病毒的抵抗力, 此外, 牛痘免疫球蛋白可以治疗由自身接种引起的痘苗病毒相关的异常感染、牛痘湿疹或严重的全身性或进行性牛痘, 但牛痘免疫球蛋白不建议用于治疗牛痘疫苗接种后脑炎或脑脊髓炎、天花疫苗接种后的心

肌心包炎、多形性红斑或孤立性牛痘角膜炎[40]。尽管牛痘免疫球蛋白是一种潜在的治疗方法, 但在猴痘或猴痘患者中的使用尚未得到评估。

#### 4.4. 其他药物

曲氟尿苷是胸苷的氟化结构类似物, 它通过抑制 DNA 合成发挥作用, 其主要作用是抑制参与这一过程的酶, 但是其作用缺乏选择性, 所以仅在痘病毒感染的情况下用作眼部的局部制剂。因为它不会穿透完整的角膜, 所以作为滴眼剂局部使用时该药物是安全的, 但在角膜病变破坏其结构的情况下, 曲氟尿苷可能穿透角膜并在房水中可检测到。已观察到的不良事件包括短暂的局部烧灼感、眼睑水肿、角膜炎症和过敏, 此外, 该药物并不适用于长期持续用药, 一般不超过 3 周[41]。

NIOCH-14 是一种已经通过 1 期临床试验的潜在药物, 它是 TPOXX 的前药, 也以胶囊形式给药, 进入体内后迅速代谢为 TPOXX。在涉及正痘病毒(包括痘病毒)的几项体外和体内研究中, 与 TPOXX 相比, 其显示出类似或稍好的功效和生物利用度[32] [42]。该药物开发过程预计将在明年(2024 年)完成。另一种抑制 VP 37 蛋白的药物是 N(1)-异烟酰基 N(2)-3-甲基-4-氯苯甲酰肼, 它与 TPOXX 有类似的作用机制, 虽然在体外研究中是有益的, 但在动物模型中没有得到相同的结果[43]。基于纳米技术的药物管理和纳米医学也正在探索中[44]。此外, 氟达拉滨、那德美定、沙奎那韦、福他替尼和他莫昔芬、伊马替尼、考尼伐普坦、鲁玛卡托、桦木酸和氟吡林、中草药制剂等药物在痘病毒中的作用也引起广泛研究[45]。

### 5. 讨论与展望

猴痘是一种人兽共患性疾病, 其天然宿主仍不清楚, 目前认为非人灵长类动物、部分啮齿动物、猪、犬等动物可能是其中间宿主, 人类可能通过与动物接触、与感染者接触而被传染。在过去的几十年, 猴痘病例主要局限于非洲国家, 但由于病毒的变异性及全球环境的变化、大规模国际旅行、男男同性性行为等原因, 病毒非流行地区出现猴痘大规模流行。猴痘的诊断需要结合临床表现及实验室诊断, 其临床表现特异性不高, 在结合实验室检查如实时 PCR 等结果后, 可作出诊断。此次疫情猴痘感染者多为轻症患者, 大部分予以对症支持治疗即可恢复, 针对较严重病例, 抗病毒药物特考韦瑞是首选, 此外还有西多福韦、布林西多福韦及其他各种药物, 在药物选择上应注意每种药物的禁忌症及副作用, 平衡利弊后选择用药。

近些年来, 由于各种原因, 如城市人口密度增加、大规模国际旅行、移民、环境污染加剧、自然动物栖息地的入侵和破坏等, 各种难以预料的疾病出现并流行, 并且随着各种国际事件发生, 部分人对一些未知的疾病以及未来充满迷茫及恐惧, 只有更深刻了解疾病, 关注并探索疾病最新知识, 才能在疾病到来时有准确的应对方法。

### 参考文献

- [1] World Health Organization (WHO). 2022-2023 Mpox (Monkeypox) Outbreak: Global Trends. [https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx\\_global/](https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/)
- [2] Kugelman, J. R., Johnston, S. C., Mulembakani, P. M., Kisalu, N., Lee, M. S., Koroleva, G., *et al.* (2014) Genomic Variability of Monkeypox Virus among Humans, Democratic Republic of the Congo. *Emerging Infectious Diseases*, **20**, 232-239. <https://doi.org/10.3201/eid2002.130118>
- [3] World Health Organization. (WHO) (2022) Monkeypox. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
- [4] Jezek, Z., Szczeniowski, M., Paluku, K. M. and Mutombo, M. (1987) Human Monkeypox: Clinical Features of 282 Patients. *The Journal of Infectious Diseases*, **156**, 293-298. <https://doi.org/10.1093/infdis/156.2.293>
- [5] Ulaeto, D., Agafonov, A., Burchfield, J., Carter, L., Happi, C., Jakob, R., Krpelanova, E., Kuppalli, K., Lefkowitz, E.J., Mauldin, M.R., *et al.* (2023) New Nomenclature for Mpox (Monkeypox) and Monkeypox Virus Clades. *The Lancet*

- Infectious Diseases*, **23**,273-275. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00055-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00055-5)
- [6] Magnus, P.V., Andersen, E., Petersen, K., Birch-Ansersen, A., *et al.* (1959) A Pox-Like Disease in Cynomolgus Monkeys. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, **46**, 156-176. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1959.tb00328.x>
- [7] Ladnyj, I.D., Ziegler, P. and Kima, E. (1972) A Human Infection Caused by Monkeypox Virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bulletin of the World Health Organization*, **46**, 593-597.
- [8] Reed, K.D., Melski, J.W., Graham, M.B., Regnery, R.L., Sotir, M.J., Wegner, M.V., *et al.* (2004) The Detection of Monkeypox in Humans in the Western Hemisphere. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 342-350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032299>
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2022) Mpox Outbreak Global Map. <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/response/2022/world-map.html>
- [10] Khodakevich, L., Jezek, Z. and Kinzanzka, K. (1986) Isolation of Monkeypox Virus from Wilds Quirrel Infected in Nature. *Lancet*, **1**, 98-99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90748-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90748-8)
- [11] Parker, S. and Buller, R.M. (2013) A Review of Experimental and Natural Infections of Animals with Monkeypox Virus between 1958 and 2012. *Future Virology*, **8**, 129-157. <https://doi.org/10.2217/fvl.12.130>
- [12] World Organisation for Animal Health (WOAH). (2022) Cases of mpox (Monkeypox) Events in Animals Reported to WOAH since December 2022. <https://www.woah.org/en/disease/monkeypox/#ui-id-3>
- [13] Seang, S., Burrell, S., Todesco, E., *et al.* (2022) Evidence of Human-to-Dog Transmission of Monkeypox Virus. *Lancet*, **400**, 658-659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01487-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01487-8)
- [14] Kisalu, N.K. and Mokili, J.L. (2017) Toward Understanding the Outcomes of Monkeypox Infection in Human Pregnancy. *The Journal of Infectious Diseases*, **216**, 795-797. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix342>
- [15] WHO. (2023) Multi-Country Outbreak of Mpox, External Situation Report. <https://www.who.int/publications/m/item/>
- [16] Brown, K. and Leggat, P.A. (2016) Human Monkeypox: Current State of Knowledge and Implications for the Future. *Travel Medicine and Infectious Disease*, **1**, Article 8. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed1010008>
- [17] Gessain, A., Nakoune, E. and Yazdanpanah, Y. (2022) Monkeypox. *The New England Journal of Medicine*, **387**, 1783-1793. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2208860>
- [18] Harapan, H., Ophinni, Y., Megawati, D., Frediansyah, A., Mamada, S.S., Salampe, M., Bin Emran, T., Winardi, W., Fathima, R., Sirinam, S., *et al.* (2022). Monkeypox: A Comprehensive Review. *Viruses*, **14**, Article 2155. <https://doi.org/10.3390/v14102155>
- [19] Patel, A., Bilinska, J., Tam, J.C.H., Da Silva Fontoura, D., Mason, C.Y., Daunt, A., Snell, L.B., Murphy, J., Potter, J., Tuudah, C., *et al.* (2022). Clinical Features and Novel Presentations of Human Monkeypox in a Central London Centre during the 2022 Outbreak: Descriptive Case Series. *BMJ*, **378**, e072410. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072410>
- [20] Benites-Zapata, V.A., Ulloque-Badaracco, J.R., Alarcon-Braga, E.A., Hernandez Bustamante, E.A., Mosquera-Rojas, M.D., Bonilla-Aldana, D.K., and Rodriguez Morales, A.J. (2022) Clinical Features, Hospitalisation and Deaths Associated with Monkeypox: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **21**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12941-022-00527-1>
- [21] WHO. (2022) Laboratory Testing for the Monkeypox Virus. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-laboratory-2022.1>
- [22] CDC. (2022) Test Procedure: Monkeypox Virus Generic Real-Time PCR Test. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/119661>
- [23] Ribeiro da Silva, S.J., Paiva, M.H.S., Guedes, D.R.D., Krokovsky, L., Melo, F.L.d., Lopes da Silva, M.A., Silva, A.D., Ayres, C.F.J. and Pena, L.J. (2019) Development and Validation of Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification (RTLAMP) for Rapid Detection of ZIKV in Mosquito Samples from Brazil. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 4494. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40960-5>
- [24] Zhao, Z., Fan, B., Wu, G., Yan, X., Li, Y., Zhou, X., Yue, H., Dai, X., Zhu, H., Tian, B., *et al.* (2014). Development of Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Specific and Rapid Detection of Differential Goat Pox Virus and Sheep Pox Virus. *BMC Microbiology*, **14**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-10>
- [25] Sood, A., Sui, Y., McDonough, E., Santamaria-Pang, A., Al-Kofahi, Y., Pang, Z., Jahrling, P.B., Kuhn, J.H., and Ginty, F. (2020) Comparison of multiplexed Immunofluorescence Imaging to Chromogenic Immunohistochemistry of Skin Biomarkers in Response to Monkeypox Virus Infection. *Viruses*, **12**, Article 787. <https://doi.org/10.3390/v12080787>
- [26] Karem, K.L., Reynolds, M., Braden, Z., Lou, G., Bernard, N., Patton, J. and Damon, I.K. (2005) Characterization of Acute-Phase Humoral Immunity to Monkeypox: Use of Immunoglobulin M Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Monkeypox Infection during the 2003 North American Outbreak. *Clinical and Vaccine Immunology*, **12**,

- 867-872. <https://doi.org/10.1128/CDLI.12.7.867-872.2005>
- [27] Townsend, M.B., MacNeil, A., Reynolds, M.G., Hughes, C.M., Olson, V.A., Damon, I.K. and Karem, K.L. (2013) Evaluation of the Tetracore Orthopox BioThreat Antigen Detection Assay Using Laboratory Grown Orthopoxviruses and Rash Illness Clinical Specimens. *Journal of Virological Methods*, **187**, 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2012.08.023>
- [28] Parker, S., Nuara, A., Buller, R.M.L., et al. (2007) Human Monkeypox: An Emerging Zoonotic Disease. *Future Microbiology*, **2**, 17-34. <https://doi.org/10.2217/17460913.2.1.17>
- [29] Grosenbach, D.W., Jordan, R. and Hruby, D.E. (2011) Development of the Small-Molecule Antiviral ST-246 as a Smallpox Therapeutic. *Future Virology*, **6**, 653-671. <https://doi.org/10.2217/fvl.11.27>
- [30] EMA. (2022) Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): Tecovirimat SIGA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>
- [31] Pauli, G., Blümel, J., Burger, R., Drosten, C., Gröner, A., Gürtler, L., et al. (2010) Orthopox Viruses: Infections in Humans. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, **37**, 351-364. <https://doi.org/10.1159/000322101>
- [32] Hudu, S.A., Alshrari, A.S., Al Qtaitat, A. and Imran, M. (2023) VP37 Protein Inhibitors for Mpox Treatment: Highlights on Recent Advances, Patent Literature, and Future Directions. *Biomedicines*, **11**, Article 1106. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041106>
- [33] Adler, H., Gould, S., Hine, P., Snell, L.B., Wong, W., Houlihan, C.F., et al. (2022) Clinical Features and Management of Human Monkeypox: A retrospective Observational Study in the UK. *The Lancet Infectious Diseases*, **22**, 1153-1162. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6)
- [34] Rao, A.K., Schulte, J., Chen, T.-H., Hughes, C.M., Davidson, W., Neff, J.M., et al. (2022) Monkeypox in a Traveler Returning from Nigeria—Dallas, Texas, July 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **71**, 509-516. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7114a1>
- [35] Matias, W.R., Koshy, J.M., Nagami, E.H., Kovac, V., Moeng, L.R., Shenoy, E.S., et al. (2022) Tecovirimat for the Treatment of Human Monkeypox: An Initial Series from Massachusetts, United States. *Open Forum Infectious Disease*, **9**, ofac377. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac377>
- [36] Desai, A.N., Thompson, G.R., Neumeister, S.M., Arutyunova, A.M., Trigg, K. and Cohen, S.H. (2022) Compassionate Use of Tecovirimat for the Treatment of Monkeypox Infection. *JAMA*, **328**, 1348-1350. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.15336>
- [37] Mailhe, M., Beaumont, A.-L., Thy, M., le Pluart, D., Perrineau, S., Houhou-Fidouh, N., et al. (2022) Clinical Characteristics of Ambulatory and Hospitalised Patients with Monkeypox Virus Infection: An Observational Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, **29**, 233-239. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.012>
- [38] Moschese, D., Giacomelli, A., Beltrami, M., Pozza, G., Mileto, D., Reato, S., et al. (2022) Hospitalisation for Monkeypox in Milan, Italy. *Travel Medicine and Infectious Disease*, **49**, Article ID: 102417. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102417>
- [39] Ambati, J., Wynne, K.B., Angerame, M.C. and Robinson, M.R. (1999) Anterior Uveitis Associated with Intravenous Cidofovir Use in Patients with Cytomegalovirus Retinitis. *British Journal of Ophthalmology*, **83**, 1153-1158. <https://doi.org/10.1136/bjo.83.10.1153>
- [40] Weinstein, R.A., Nalca, A., Rimoin, A.W., Bavari, S. and Whitehouse, C.A. (2005) Reemergence of Monkeypox: Prevalence, Diagnostics, and Countermeasures. *Clinical Infectious Diseases*, **41**, 1765-1771. <https://doi.org/10.1086/498155>
- [41] Carmine, A.A., Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M. and Avery, G.S. (1982) Trifluridine: A Review of Its Antiviral Activity and Therapeutic Use in the Topical Treatment of Viral Eye Infections. *Drugs*, **23**, 329-353. <https://doi.org/10.2165/00003495-198223050-00001>
- [42] Titova, K.A., Sergeev, A.A., Zamedyanskaya, A.S., Galahova, D.O., Kabanov, A.S., Morozova, A.A., et al. (2015) Using ICR and SCID Mice as Animal Models for Smallpox to Assess Antiviral Drug Efficacy. *Journal of General Virology*, **96**, 2832-2843. <https://doi.org/10.1099/vir.0.000216>
- [43] Prichard, M.N. and Kern, E. R. (2012) Orthopoxvirus Targets for the Development of New Antiviral Agents. *Antiviral Research*, **94**, 111-125. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.02.012>
- [44] Dash, S.R. and Kundu, C.N. (2023) Advances in Nanomedicine for the Treatment of Infectious Diseases Caused by Viruses. *Biomaterials Science*, **11**, 3431-3449.
- [45] Abubakar, I.B., Kankara, S.S., Malami, I., Danjuma, J.B., Muhammad, Y.Z., Yahaya, H., et al. (2022) Traditional Medicinal Plants Used for Treating Emerging and Re-Emerging Viral Diseases in Northern Nigeria. *European Journal of Integrative Medicine*, **49**, Article ID: 102094. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2021.102094>