

抗艾滋病药物的研究进展

毕毅,徐进宜,吴晓明* (中国药科大学药物化学教研室,江苏 南京 210009)

摘要:目的 了解目前世界上最新上市的抗艾滋病新药以及正在研究中的新化合物。方法 通过对大量有代表性的文献进行归纳,介绍了2000年以来上市的抗艾滋病新药以及各类处于临床和临床前研究的化合物。结果 发现抗艾滋病药物在近年来有突破性进展,除了传统的蛋白酶抑制剂,逆转录酶抑制剂外,最新发展的融合抑制剂类药物已上市,并且还有很多具有新型作用机制的化合物以及具有抗HIV-1活性的先导天然化合物正处于研究阶段。结论 抗艾滋病药物的发展前景广阔。

关键词:艾滋病;抗人类免疫缺陷病毒;蛋白酶抑制剂;逆转录酶抑制剂;融合抑制剂

中图分类号:R512.91

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2005)06-0461-05

The advances of anti-HIV-1 drugs

BI Yi, XU Jin-yi, WU Xiao-ming* (*Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE The advances of anti-HIV-1 drugs and medication in research were introduced. **METHOD** A lot of literatures were cited to summarize, as a result, the new anti-HIV-1 drugs from 2000 and the clinical and preclinical compounds were presented. **RESULTS** There were tremendous progresses in the anti-HIV-1 drugs, including the novel fusion inhibitors, the classical protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors. There were many new compounds including the lead natural products having anti-HIV-1 activity in the research now, which had new mechanisms. **CONCLUSION** The anti-HIV-1 drugs will have a great developmental foreground.

基金项目:国家自然科学基金项目 编号 30472083

作者简介:毕毅,女,24岁,中国药科大学药物化学专业博士研究生,研究方向:天然产物的结构修饰与改造, E-mail: beeyee_413@sina.com

* 通讯作者:吴晓明,男,50岁,教授,中国药科大学博士生导师,联系电话 025-83271543, E-mail: xmwu@cpu.edu.cn

20 世纪 80 年代以来,获得性免疫缺陷综合征(又称艾滋病, AIDS)已经成为威胁人类健康的重大疾病,且发病人数呈逐年上升的趋势,艾滋病是由人免疫缺陷病毒 1 型(Human Immunodeficiency Virus-1, HIV-1)感染引起的严重疾病,位于 T 淋巴细胞上的 CD4 分子是病毒的受体。在世界范围内,艾滋病引起的死亡已进入五大死因之一。目前抗艾滋病药物(anti- AIDS agents)是世界药物研究领域的热点,因其需要的特殊性和紧迫性,已被美国 FDA 作为加速批准的药物,仅在 1992~1997 年的五年内就有 9 种用于抗 HIV-1 的药物被 FDA 加速批准,这些药物按其结构类型可分为核苷类和非核苷类两种,按其作用机制可分为 HIV 蛋白酶抑制剂; HIV 逆转录酶抑制剂和 HIV 整合酶抑制剂。目前在临床应用较多的主要是核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI);蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PI)及非核苷类逆转录酶抑制剂(non nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI)。1987 年齐多夫定(zidovudine, AZT)首先被美国 FDA 批准上市,用于治疗 HIV 感染和 AIDS,致使许多已合成和新合成核苷类化合物被进行逆转录酶抑制活性的研究,从此抗艾滋病药物发展非常迅速,自 1995 年以来,每年都有 2~3 个新品种问世,目前抗 AIDS 药物已成为抗病毒药物发展史上进展最快的一类药物。

由于 HIV 复制缺乏保真性(fidelity),因此经常发生突变,致使抗 HIV 药物易产生耐药性,目前国际上对 AIDS 的药物疗法趋向联合治疗,即鸡尾酒疗法,通常是一种 HIV 蛋白酶抑制剂加上二种核苷类逆转录酶抑制剂,用于治疗急性或慢性的 HIV 感染或不同期的 AIDS 患者,以及用 AZT 失效或无反应者,现在已出现了四联和六联等不同疗法,替代疗法,间断疗法,高效抗逆转录病毒联合疗法等多种行之有效的治疗方法。

传统的抗艾滋病药物以病毒复制过程中的蛋白酶和逆转录酶为靶点,21 世纪以来,研究人员的视线已集中到很多新的靶点上,如反义核苷酸药物,融合抑制剂,各类编码基因拮抗剂,新受体合成阻断剂等,其中部分新化合物已进入临床前及临床研究阶段,与传统的抗艾滋病毒药物相比,它们具有药效明显,专一性强,不良反应低等优点。新靶点药物,复方制剂药物和天然化合物已成为发展抗 HIV 药物的重要研究方向^[1-3]。

在此,笔者对 2000 年以来国外批准上市的抗艾滋病新药以及正在研究中的前景较好的抗艾滋病药物进行综述。

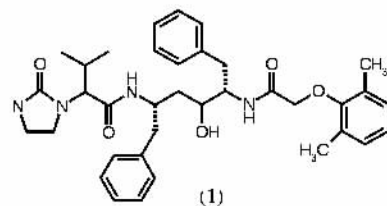
1 国外批准上市的药物^[3-15]

2000 年至今,有 9 个新药首次批准进入临床使用,分别介绍如下。

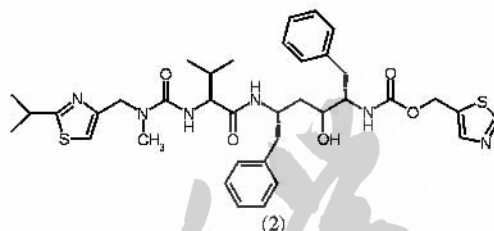
1.1 Kaletra [lopinavir (1)和 ritonavir (2)]

由雅培公司开发的 Kaletra 是 HIV 蛋白酶抑制剂的复方制剂,于 2000 年 9 月由 FDA 批准与逆转录酶抑制剂药物联合用于治疗 HIV 感染,本复方制剂有胶囊和口服液两种剂

型,胶囊每粒含 lopinavir 133mg 和 ritonavir 33mg,口服液每毫升含 lopinavir 80mg 和 ritonavir 20mg。



(1)



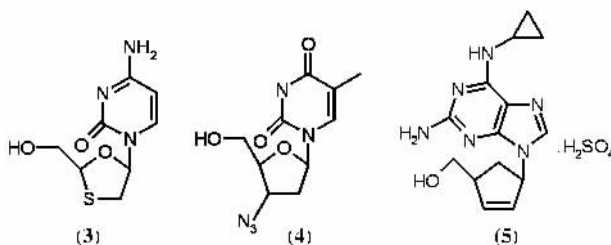
(2)

体外试验表明,该复方制剂的 ED₅₀比单用 ritonavir 低 10 倍。体内试验表明,HIV 患者口服 lopinavir 400mg 和 ritonavir 100mg,一日两次,3~4 周后,ritonavir 的 c_{max}为 9.6μg/mL, t_{max}为 4h, t_{1/2}为 5~6h, ritonavir 抑制 lopinavir 通过细胞色素 P450CYP3A 代谢,使 ritonavir 的 AUC 增加 100 多倍,复方制剂中的抗 HIV 活性主要来自 ritonavir。

该药目前已经成为 HAART 治疗方案中处方量最大的蛋白酶抑制剂类复方制剂,与抗逆转录病毒药物联用,一日两次,每次胶囊 3 粒或者口服液 5 毫升,与食物同用,不良反应较轻,耐受性较好,常见不良反应有头痛,腹痛,恶心,呕吐,腹泻,虚弱,转氨酶升高,高血糖,脂肪代谢异常,脂肪再分布等,偶见血友病患者出血的可能性增加的现象。该药市场潜力巨大。

1.2 Trizivir [lamivudine (3), zidovudine (4)和 abacavir sulfate (5)]

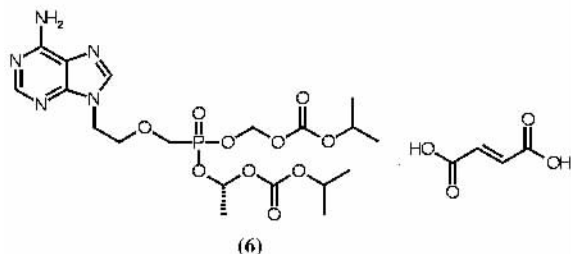
由葛兰素史克公司开发的 Trizivir 于 2000 年 11 月由 FDA 批准上市,剂型为片剂,含 lamivudine 150mg, zidovudine 300mg, abacavir 300mg。



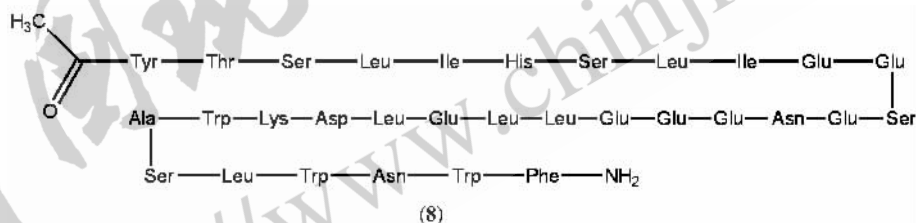
体外试验表明,复方中的三个组分具有协同作用,合并用药并不增加其细胞毒性也不改变药动学参数。成人 HIV 感染者口服一日两次,一次一片,单药的不良反应不增加复方的不良反应,2001 年在澳大利亚、西班牙等国家上市,2002 年在中国香港上市,2002 年的全球市场销售额达到 4.73 亿美元,但是美国 AIDS 健康基金会认为该药的病毒学效率差,已经计划向 FDA 提出从美国市场撤消该药的请求。

1.3 Vilead (tenofovir, disoproxil, fumarate, 6)

由 Gilead 公司开发的 Vilead 是核苷类逆转录酶抑制剂, 2001 年 10 月由 FDA 批准上市, 剂型为片剂, 每片 300mg, 与其他抗逆转录酶药物联合用于治疗 HIV 感染。



该药为核苷类逆转录酶抑制剂 tenofovir 的酯类前药, 它提高了 tenofovir 的口服吸收性和细胞对药物的摄取, 从而提高了该药的口服生物利用度。体外试验表明, 该药为 HIV 逆转录酶竞争性抑制剂和 DNA 末端终止剂。体内试验表明, Vilead 迅速水解为 tenofovir, 然后在激酶的作用下转化为 tenofovir 的二磷酸化活性代谢物, 这种代谢物可以通过竞争性抑制 HIV 逆转录酶进入病毒 DNA, 终止 DNA 链的延长。HIV 感染者口服 Vilead 300mg/d, 连用 28d, $c_{\max}$ 为 326 $\mu\text{g/mL}$, 稳态 AUC 为 3020 $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$, $t_{1/2}$ 为 14.4h, 药物主要通过肾小球和肾小管排泄。该药口服, 一日一次, 一次一片, 已经成为 HAART 疗法的药物组分之一, 常见不良反应为恶心, 呕吐, 腹泻, 头痛, 腹痛, 虚弱, 食欲不振等, 与其他抗逆转录酶药物联用可能会出现罕见的肝脂肪变性和乳酸性酸中毒, 严重的可危及生命, 本产品市场前景良好, 预计市场潜力约 8 亿美元左右, 但是 FDA 最近向生产厂家发出警告, 提醒其要重视



由罗氏公司开发的 Fuzeon 是 HIV 融合抑制剂, 2003 年 5 月由 FDA 批准上市, 用于经 HAART 治疗无效或者耐药的 HIV 感染者, 剂型为皮下注射剂, 每瓶装 90mg。该药通过与 HIV 病毒糖蛋白 gp41 亚单位的结合使病毒与细胞膜融合所需要的构象改变, 从而阻断病毒进入宿主细胞。该药是第一个通过这种新机制上市的抗 HIV 感染的多肽类药物。体外试验表明, 该药对齐多夫定、拉米夫定、印地那韦等各种抗逆转录病毒的病毒具有协同或者加成的作用, 对这些药物产生耐药的临床分离株没有交叉耐药性。体内试验表明, 对 HIV 感染者单次皮下注射 90mg, 平均 $c_{\max}$ 为 4.4 ~ 7.4 $\mu\text{g/mL}$, AUC 为 43.7 ~ 67.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $t_{\max}$ 为 8h, 该药代谢为氨基酸, 在体内循环, $t_{1/2}$ 为 3.2 ~ 4.4h, 该药用于成人以及 16 岁以上儿童, 皮下注射 90mg, 一日两次, 与抗逆转录病毒药物联用, 常见不良反应为注射部位疼痛, 硬结, 红斑, 结节, 囊肿, 瘙痒等, 大约有 9% 有局部反应的患者应该止痛或者限制活动。

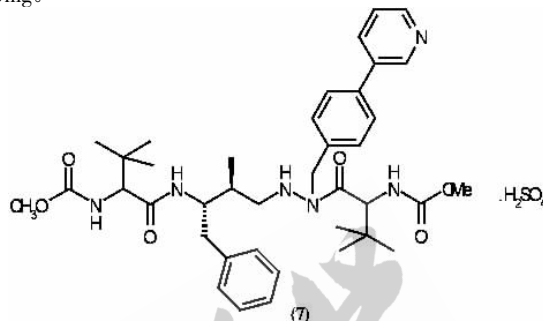
1.6 Emtriva (emtricitabine, 9)

中国现代应用药学杂志 2005 年 12 月第 22 卷第 6 期

该药物的潜在的不良反应的危险性, 不应该将该药称为“奇迹药物”进行不实的宣传。

1.4 Reyataz (atazanavir sulfate, 7)

由施贵宝公司开发的 Reyataz 是氮杂多肽类 HIV 蛋白酶抑制剂, 2003 年 6 月由 FDA 批准上市与逆转录酶抑制剂联用治疗 HIV 感染, 剂型为胶囊, 规格分别有每粒 100, 150, 200mg。



该药可以选择性抑制病毒特异的 Gap 和 Gap-Pol 多聚蛋白, 从而阻止成熟病毒颗粒的形成。体外试验表明, 该药对奈韦拉平、阿巴卡韦等药物具有拮抗作用, 与其他蛋白酶抑制剂以及去羟肌苷, 拉米夫定等联用有加成作用而且不增加细胞毒性。体内试验表明, HIV 感染者口服该药 400mg, 一日一次, 连用 29d, 稳态 $c_{\max}$ 为 1.92 ~ 5.38 $\mu\text{g/mL}$, $t_{\max}$ 为 2h, $t_{1/2}$ 为 6.5h, AUC 为 2.1 ~ 42.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 成人 HIV 感染者口服该药 400mg, 一日一次, 与其他抗逆转录酶药物联用治疗, 耐受性较好, 常见不良反应为轻度至中度的恶心, 头痛, 腹泻, 皮疹等。

1.5 Fuzeon (enfuvirtide, 8)

由 Gilead 公司开发的 Emtriva 是核苷类逆转录酶抑制剂, 2003 年 7 月由 FDA 批准上市, 与其它抗逆转录酶药物联用治疗 HIV 感染, 剂型为胶囊, 每粒 200mg。

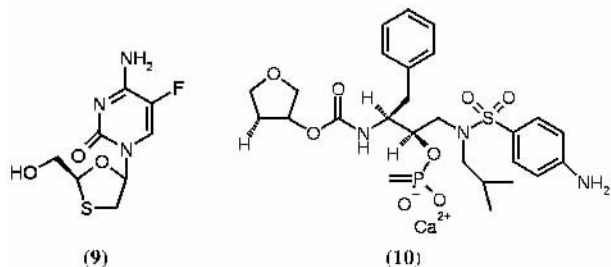
Emtriva 是拉米夫定的 5-氟取代衍生物, 作用机制和抗病毒谱与拉米夫定相当。体外试验表明, 该药对于各种抗逆转录病毒药物有加成或者协同作用。体内试验表明, HIV 感染者口服一日 25 ~ 400mg, 连用 10 ~ 14 d, 稳态 $c_{\max}$ 为 1.1 ~ 2.5 $\mu\text{g/mL}$, 给药 24h 的 AUC 为 6.9 ~ 13.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 平均口服生物利用度为 93%。成人 HIV 感染者与其他抗逆转录病毒药物联用, 口服 200mg, 一日一次, 常见不良反应为轻度至中毒的恶心, 头痛, 腹泻, 皮疹等, 与其他抗逆转录病毒药物联用时个别患者出现乳酸性酸中毒或伴有脂肪变性的肝肿大。该药的耐药性的产生是由于逆转录酶基因密码子 184 位的蛋氨酸被缬氨酸或者异亮氨酸取代, 其耐药株与多种抗逆转录病毒药物有交叉耐药性。

1.7 Lexiva (fosamprenavir calcium, 10)

Chin JMAP, 2005 December, Vol. 22 No. 6

• 463 •

由葛兰素史克公司开发的 Lexiva 是 HIV 蛋白酶抑制剂 amprenavir 的前药,2003 年 10 月由 FDA 批准上市,用于与其他抗逆转录酶药物连用治疗 HIV 感染,剂型为片剂,每片 700mg。



该药在体外没有活性,口服后在体内经胃上皮细胞磷酸酯酶的作用转化为 amprenavir。体内试验表明,HIV 感染者口服 1400 mg,一日一次,平均 $t_{\max}$ 为 2.5 h,一日两次,平均 $t_{\max}$ 为 1.3 h,AUC 为 $33.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,多次服药或同时服用其他 HIV 蛋白酶抑制剂可以改变药动学参数。成人 HIV 感染者与其他抗逆转录病毒药物联用,口服本品 1 400mg,一日一次,常见不良反应为中度至重度恶心,呕吐,腹泻,头痛和皮疹。

1.8 Epzicom [abacavir sulfate (5)和 lamirudine (3)]

由葛兰素史克公司开发的 Epzicom 于 2004 年 8 月由 FDA 批准上市,剂型为包膜片剂,每片含 abacavir 600mg, lamirudine 300mg。

体内实验证明,服用 Epzicom 与单独服用 abacavir 和 lamirudine 相比,通过 AUC 以及 $C_{\max}$ 参数可以看出,药物的吸收范围没有明显的变化。患者接受本品治疗时需要同时接受其它类型的抗逆转录病毒药物的治疗并且不要和其它核苷类/核苷酸类抗逆转录酶抑制剂一起使用。据目前所知,abacavir 和 lamirudine 与蛋白酶抑制剂及非核苷类逆转录酶抑制剂均没有药动学相互作用,因此 Epzicom 可以和以上两类药物联合使用。本药物适用于对 abacavir 以及 NRTIs 交叉抗药的经受过其他药物治疗的 HIV-1 感染的患者,饭前服用与饭后服用均可,一日一次,但肝肾功能障碍者慎用,对 abacavir 超敏者禁用,一旦发生过敏反应应该立即停药,并不宜再次服用。常见的不良反应还有胰腺炎,GGT 升高,身体脂肪再分布,虚弱,发烧,皮疹,腹泻等单独服用 abacavir 和 lamirudine 时常见的不良反应。主要面向发展中国家销售。

1.9 Truvada [tenofovir disoproxil fumarate(6)和 emtricitabine (9)]

由 Gilead 公司开发的 Truvada 于 2004 年 8 月由 FDA 批准上市,剂型为片剂,每片含 tenofovir disoproxil fumarate 300mg 和 emtricitabine 200mg,一日一次。该药能够减少体内的病毒量,并增加能够攻击艾滋病毒的细胞数量,与其他种类抗逆转录病毒药物(如非核苷类逆转录酶抑制剂或蛋白酶抑制剂)一起联合治疗 HIV-1 感染成年患者。Epzicom 和 Truvada 都有助于简化治疗艾滋病病毒感染的疗程,适用于“总统艾滋病救援紧急计划”(PEPFAR)的治疗项目。

2 研究中的具有新型作用机制的药物^[1-3,16-20]

2.1 GEM-91(11)

由 Hybridon 公司研制,是反义寡核苷酸类药物,通过与病毒基因组某片段的结合从而抑制病毒的复制。

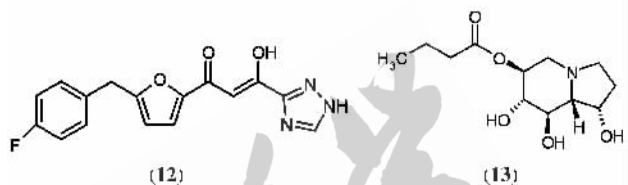


2.2 S-1360(12)

由 Shionogi 公司研制,虽然整合酶抑制剂在理论上的功能为人们所熟知,但目前只有整合酶抑制剂 S-1360 进入 II 期临床阶段。

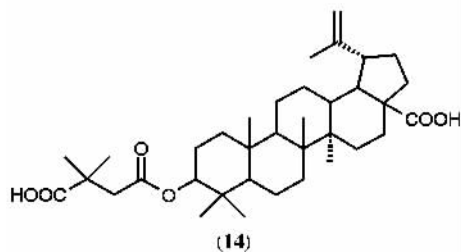
2.3 BuCast(13)

由 Hoechst Marion Roussel 公司研制,是一类病毒蛋白糖基化抑制剂,它通过 α -1-葡萄糖苷酶抑制 gp120/41 蛋白糖基化,从而达到抗 HIV-1 的作用。



2.4 天然化合物

研究人员发现有很多天然产物具有抗 HIV 感染的作用,如灵芝,姜黄素,白桦酸,金丝桃素等中草药提取物,从海洋植物中提取的多糖类物质以及含氰病毒蛋白-N 等从动植物中分离得到的蛋白等。一般认为抗 HIV 的天然产物除其本身的作用靶点和机制外,还有免疫调节的作用,有助于改善 HIV 感染者免疫水平低下,促进抗 HIV 感染的治疗。例如 PA-457(14),由 Panacos 公司研制,是 HIV 病毒成熟抑制剂,可在 HIV 病毒复制的不同阶段将其阻滞,通过干涉包裹于病毒颗粒外的衣壳的组装来发挥作用,特异性破坏 gag 的晚期过程,作用结果使感染细胞释放出来的新病毒丧失感染能力,开始进入 I 期临床阶段。但目前大多数的具有抗 HIV 作用的天然产物的具体作用机制还不明确,有待于进一步的研究。



3 结语

综上所述,近 20 年来研究人员已经积累了大量研发抗 HIV 药物的经验和教训,这对于今后这类药物的发展有着广泛而深远的影响。现在抗 AIDS 药物治疗的主要问题是耐药变株的产生,其中非核苷类逆转录酶抑制剂最突出,其次是蛋白酶抑制剂,再者是核苷类逆转录酶抑制剂。目前已着重对耐药变株进行分子生物学的深入研究,以对其定位到氨基酸并建立相关的检测方法,从而确定突变部位及其交叉耐药的情况,为克服药物治疗中耐药性的产生寻找研究基础。我国有着丰富的中草药资源和博大精深的传统中医理论,相信但通过对 AIDS 发病机制日益深入了解和研究,通过对抗

HIV 药物多靶点全方位的研究,对 AIDS 的治疗和控制最终会取得重大的进展。

参考文献

- [1] 陶佩珍. 抗艾滋病病毒药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(11): 842.
- [2] 魏文清, 卢洁, 王明霞. 抗艾滋病药物的研究进展[J]. 国外医学·药学分册, 2001, 28(5): 294.
- [3] 高惠君. 艾滋病治疗药物的研究进展情况[J]. 上海医药, 2003, 24(1): 25.
- [4] 陈本川. 抗 HIV 药物研究现状及发展趋势[J]. 世界临床药物, 2003, 24(12): 708.
- [5] 廖斌, 张莉, 廖清江. 2000 年世界上市新药[J]. 药学进展, 2001, 25(3): 186.
- [6] 廖斌, 张莉, 廖清江. 2001 年世界上市的新药[J]. 药学进展, 2002, 26(3): 190.
- [7] 廖斌, 丛欣, 廖清江. 2003 年世界上市的新药[J]. 药学进展, 2004, 28(4): 186.
- [8] Cullell-Young M, Leeson P A, Fresno M D, *et al.* Enfuvirtide [J]. Drug of the Future, 2002, 27(5): 450.
- [9] Chapmar T M, McGavin J K, Noble S, *et al.* Tenofovir Disoproxil Fumarate[J]. Drugs, 2003, 63(15): 1597.
- [10] Cvetkovic R S, Goa K L. Lopinavir/Ritonavir[J]. Drugs, 2003, 63(8): 769.
- [11] de Soultrait V R, Desjobert C, Tarrago-Litvak L. Peptides as new inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase and integrase[J]. Current Medicinal Chemistry, 2003, 10(18): 1765.
- [12] Londra JH, Mitler MD, Hazuda DJ, *et al.* Potential new therapies for the treatment of HIV-1 infection[J]. Annu Rev Med, 2002, 53: 541.
- [13] Jiang SB, Zhao QA, Debnath AK. Peptide and non-peptide HIV fusion inhibitors [J]. Current Pharmaceutical Design, 2002, 8(8): 563.
- [14] FDA News. FDA approves two fixed-dose combination drug products for the treatment of HIV-1 infection[EB/OL]. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01099.html>, 2004-08-02
- [15] FDA Label. EPZICOM™[EB/OL]. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21652lbl.pdf>, 2004-08-05
- [16] 吴久鸿, 李国雄. 抗癌及抗艾滋病天然药物在美国的研发现状[J]. 中草药, 2002, 33(11): 1045.
- [17] 王峥涛编译. 治疗 HIV 感染的先导天然化合物[J]. 国外医学·药学分册, 2001, 28(4): 227.
- [18] Lee K H. Current Developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads [J]. J Nat Prod, 2004, 67(2): 273.
- [19] Kang M S. Uptake and metabolism of bucast: a glycoprotein processing inhibitor and a potential anti-HIV drug [J]. Glycobiology, 1996, 6(2): 209.
- [20] Lisiewicz J, Sun D, Weichold F F, *et al.* Antisense oligodeoxynucleotide phosphorothioate complementary to gag mRNA blocks replication of human immunodeficiency virus type 1 in human peripheral blood cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(17): 7942.

收稿日期: 2004-12-30