

· 专家论坛 ·

EXPERT FORUM



· 评述 ·

抗艾滋病药物研发新策略

谢东

(前沿生物药业(南京)股份有限公司, 江苏 南京 210012)

1 抗艾滋病药物: 未被满足的重大临床需求

自 1981 年报道第一例获得性免疫缺陷综合征(艾滋病, AIDS)以及 1983 年法国与美国科学家发现人类免疫缺陷病毒(HIV)是艾滋病的病原体以来, HIV 在人类免疫细胞中多步骤复制的生命周期被逐渐阐明, 多个阻断 HIV 复制过程的药物靶点相继被发现, 药物研发取得了前所未有的进展。1987 年核苷类逆转录酶抑制剂齐多夫定(AZT)获批上市, 成为第一个抗逆转录病毒药物, 给艾滋病患者第一次带来生存的希望。然而, 临床应用 AZT 单药治疗并不能获得持续的病毒抑制, 治疗几个月后即发生病毒反弹。随着 1995—1999 年 6 个不同 HIV 蛋白酶抑制剂的上市, 联合抗逆转录病毒治疗(ART)时代开始了, 通过不同作用机制药物的联合使用, 人类第一次获得 HIV 病毒复制持续抑制疗效, 艾滋病的发病率和死亡率明显下降, 患者寿命显著延长。另外, 通过抗病毒药物治疗, HIV 病毒传播和流行得以有效控制, 仅 2000—2016 年期间, HIV 新发感染人数下降 39%, 与艾滋病相关的死亡人数减少 1/3, 拯救了约 1 310 万人的生命。在接受有效抗逆转录病毒药物治疗条件下, 艾滋病已由一个致命性疾病变为药物可控的慢性传染病。

迄今为止, 美国 FDA 共批准了 6 大类 29 个抗逆

转录病毒药物及多个复方制剂。据《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》(2016 年第 4 版)记载, 我国目前有 22 个仿制及进口药物注册, 政府免费提供的药物有 8 个, 以国产仿制药为主。

由于病毒储存库的存在, 联合抗逆转录病毒治疗不能根除 HIV 病毒而实现治愈, 即使短暂停药也会导致病毒迅速反弹, 患者需要终身服药。发现即治疗已经成为艾滋病治疗的全球共识, 长期的病毒学抑制必然使患者暴露于抗逆转录病毒药物几十年, 用药依从性难以保证, 长期服药的整体依从性往往低于 70%。同时, 长期治疗也将面临耐药病毒的产生、不良反应、其他疾病合并治疗药物相互作用, 以及每日口服药物的不便利性等巨大挑战。为应对这些问题和挑战, 科学家和工业界仍然在积极探索新的治疗方案和药物研发策略。新药的研发以满足临床需求为首要目的, 艾滋病的治疗和药物研发仍然存在着持续的重大临床需求。

2 艾滋病治疗及药物研发策略

抗逆转录病毒治疗方案通常由 3 种以上活性药物组成。新药的研发和治疗方案的选择是基于药物安全性、病毒学疗效、耐药性、药物相互作用、给药频率和药量大小、用药依从性以及用药成本等多种因素优选



【专家介绍】谢东: 北京大学学士, 美国 Johns Hopkins 大学博士, 中组部首批“千人计划”专家、重庆市“百人计划”人才、南京市“321”人才、江苏省“双创团队”领军人才。曾任 Johns Hopkins 大学生物量热中心执行主任、美国癌症研究所研究员及生物物理实验室主任。谢博士参与开发迄今为止最强效的 HIV 蛋白酶抑制剂(TMC114)。2000—2002 年带领其研究团队加入比利时 Tibotec 制药公司, 并参与创建了其在美国的分公司。任职 Tibotec 美国分公司的技术总监, 工作包括新技术的评估、产品技术、市场许可证申请、商业谈判等。2002 年回国创办了重庆前沿生物技术有限公司, 后于 2013 年创办前沿生物药业(南京)股份有限公司, 研发创新药物。他曾是国家科技部 863 项目和重庆市重大攻关项目主持人, 国家“十一五”、“十二五”和“十三五”重大专项课题负责人, 江苏省科技成果转化专项负责人。其领导研发的长效抗 HIV 新药艾博韦泰已进入新药审评阶段。

的结果。固定剂量复方单一片剂可以提高用药依从性，减少药物毒副作用、降低药物负担、提高患者生活质量。近年来，将疗效确切和安全性相对较高的3种或2种既有药物或新药制备成复方单一片剂逐步应用于临床，取得了较好的临床应用效果。类似地，2017年，美国FDA批准了第一个简化的两药治疗方案，由多替拉韦和利匹韦林组成的单一片剂，用于已获得病毒学抑制的HIV-1感染者维持治疗。

单一片剂口服药物很大程度上提高了用药方便性，但仍然没能解决长期每日服药的问题，长效注射药物则从降低给药频率的角度为新药开发提供了另一种思路，作为一种新的策略来解决频繁服药的治疗疲劳问题，提高依从性。融合抑制剂艾博韦泰、整合酶抑制剂 cabotegravir、非核苷类逆转录酶抑制剂利匹韦林纳米混悬剂、广谱中和抗体 3BNC117、单克隆抗体 ibalizumab 等一系列长效药物已进入 II ~ III 期临床阶段或新药申报阶段，艾滋病治疗即将进入一个长效注射药物的时代。

HIV 高频率变异和逆转录酶缺乏校正修复功能的特点导致 HIV 容易产生耐药。截至目前，任何抗逆转录病毒药物长期使用都不可避免地产生了耐药病毒。为应对耐药病毒的挑战，发现和鉴定新的 HIV 药物靶点，开发具有新颖作用机制、更加高效、安全的药物具有重大的现实意义。多个具有新的作用机制的药物已经进入了 II ~ III 期临床试验，包括黏附抑制剂 fostemsavir、成熟抑制剂 BMS-955176、广谱中和抗体 3BNC117 和新一代融合抑制剂艾博韦泰等。广谱中和抗体是一类从 HIV-1 慢性感染者 B 细胞中分离并构建的具有广谱中和活性的单克隆抗体。研究显示，广谱中和抗体不仅可以阻止游离病毒颗粒的传播，还可以阻止细胞间病毒的传播，通过诱导体液免疫应答而清除 HIV-1 病毒感染的细胞。以 3BNC117 和 10-1074 为代表的广谱中和抗体在 I ~ II 期临床试验中显示了确定的抗病毒活性和延迟病毒反弹的作用，甚至让人们看到了功能性治愈的曙光。

艾滋病不能治愈的一个重要原因是，目前抗病毒药物不能清除潜伏的病毒库。最近的研究表明，病毒库在 HIV 感染的早期就建立了，早到暴露的前几天甚至是前几个小时。而这些潜伏的病毒库遍布全身，包括大脑、肠道淋巴组织、骨髓、生殖道等。目前的抗逆转录病毒治疗可以有效地阻止病毒复制。然而，抗病毒

药物无法到达的病毒库是治愈 HIV-1 感染的主要障碍。因此，人们也通过 RNA 干扰、基因编辑等分子生物学方法，探索基于基因或核酸的治疗方法，作为一种新的策略来清除潜伏病毒库，治愈艾滋病。

3 本期文章点评

本期“聚焦抗艾滋病药物研发”专题共收录了4篇综述：《艾滋病抗病毒治疗及药物研究进展》、《抗 HIV 天然产物研究进展》、《HIV 进入抑制剂研究进展》、《HIV-1 基因治疗研究进展》。

《艾滋病抗病毒治疗及药物研究进展》指出目前抗逆转录病毒治疗原则“发现即治疗”的全球共识，并总结了现有的药物研发策略，主要从固定剂量复方制剂、简化的两药治疗方案、长效注射药物、新作用机制药物4个方面进行了详细介绍。文章对目前的几大类抗病毒治疗药物进行综述并介绍了正在研发的处于 II~III 期临床阶段、注册中及即将上市的、刚上市的新药。文章提供了较为全面的抗逆转录病毒药物研发历程及研究进展信息，便于读者对抗逆转录病毒药物有更详细的了解，为未来抗逆转录病毒药物的开发提供参考。

《抗 HIV 天然产物研究进展》主要介绍了近年来从微生物、植物和海洋生物中分离得到的具有抗 HIV 活性的萜类、多酚类、生物碱类、香豆素类、糖苷类和木酚素类等天然产物。天然产物仍然是新药研发的一个重要来源，得益于高通量筛选领域的技术进步，从药用植物获得的部分天然产物已被初步证明其在治疗艾滋病毒和相关疾病方面的有效性和安全性，这些研究结果和经验将激发和激励更多的研究人员在天然产物中探索艾滋病的替代治疗方法。

《HIV 进入抑制剂研究进展》主要从作用机制、药物靶点、分类以及最新研发的药物等方面对 HIV 进入抑制剂进行了详细的介绍，包括目前正在研发的各种黏附抑制剂、辅助受体抑制剂、融合抑制剂和双功能抑制剂等。进入抑制剂是近年来抗 HIV 药物研发的主要方向之一，是抗 HIV 药物的一大类，涉及 HIV 病毒进入宿主细胞各个环节，作用机制各异，在研药物众多，有小分子、多肽和抗体。文章帮助读者全面了解进入抑制剂的作用机制、药物靶点、在研药物进展以及未来药物开发方向。

《HIV-1 基因治疗研究进展》从 HIV 基因治疗的靶标、基于核酸的基因治疗策略、基于蛋白质或多肽的

基因治疗策略 3 个方面对当前 HIV-1 基因治疗的研究进展进行概述，重点介绍已经进入临床研究的基因治疗药物。HIV 基因治疗的靶标包括病毒基因和细胞内靶标；基于核酸的基因治疗策略包括反义核酸、RNA 干扰、RNA 诱饵等；基于蛋白质或多肽的基因治疗策略包括细胞内抗体、多肽抑制剂、核酸内切酶、基因编辑技术。基因治疗是近年来 HIV 药物研究的热点，文章详细地介绍了该领域近些年的研究进展，通过基因治疗或基因编辑手段来探索彻底清除 HIV 病毒的方法，为基因治疗产品的研发提供了新思路。

4 展望

在没有预防性疫苗和根除 HIV 病毒方法的情况下，使用抗逆转录病毒药物进行预防和治疗仍然是遏制艾滋病全球流行的最重要手段。艾滋病治疗和药物研发的未来重点将集中在长效注射药物、广谱中和抗体以及新作用机制药物。伴随着抗逆转录病毒治疗的创新，新的研究和药物开发将致力于清除潜伏病毒库，探索

致谢：

本文在撰写过程中得到前沿生物药业（南京）股份有限公司姚成博士的大力协助，特此感谢！

无药缓解和功能性治愈。这些新的方向包括逆转录病毒激活剂、免疫治疗、基因治疗和治疗性疫苗等。

联合国艾滋病规划署提出在 2020 年实现 3 个“90-90-90”目标，并力争在 2030 年终结艾滋病流行的愿景。我国自 2002 年底开始在河南省试点免费艾滋病抗病毒治疗，2003 年提出“四免一关怀”政策并在全国推广免费治疗，创建了中国特色的艾滋病医疗救治管理体系。经历了 15 年的免费治疗，我国当前正在接受抗病毒治疗人数已达到 50 万人，一线城市的艾滋病治疗已经接近发达国家水平。国家“十一五”、“十二五”和“十三五”科技重大专项设立了艾滋病和重大传染病防治以及重大新药创制专项，对我国艾滋病的防治和新药研发给予了战略布局和政策支持。艾滋病的治疗和药物研发任重而道远，在国家层面的大力支持，以及产、学、研、用各界的共同努力下，我国抗艾滋病治疗和药物研发必将取得更大的突破，使得药物的可选择性和先进性接近发达国家水平。



前沿生物由“海归”资深科学家创立于 2002 年，是一家立足中国、面向全球市场的创新型生物制药企业，专注于研发、生产和销售新药产品，以满足重大临床需求、治病救人、提高人类生活品质。

创新科研是前沿生物的领先优势，公司核心团队具有丰富的国内外新药开发成功经验。现阶段重点专注于艾滋病抗病毒治疗和疼痛等重要治疗领域创新药物的研发和推广。历经十几年的磨砺和积累，前沿生物已拥有具全球知识产权的长效多肽药物研发

平台和多个在研产品，包括具备国际市场竞争力的国家一类抗艾滋病新药艾博韦泰。在自主创新的同时，我们寻求与领先的科研机构合作，通过国际授权和收购等途径来增强公司的产品线；通过与具有专长的制药企业合作，快速形成创新药产业化并引入市场，为医生和患者提供更多元的治疗选择。

前沿生物积极探索将创新的产品、服务与卓越的全球商业化发展相结合进而取得企业战略成功的路径。在推动业务成功的同时，以人为本、尊重和凝聚人才，始终坚持诚信与高道德标准，做负责任、创造高价值的优良企业。

前沿生物致力于提供创新药物和服务，为实现治疗重大疾病、改善健康水平、提高生活质量这一人类共同的社会发展目标作出积极贡献。