

艾滋病抗病毒治疗及药物研究进展

姚成, 朱盼盼, 谢东*

(前沿生物药业(南京)股份有限公司, 江苏 南京 210012)

[摘要] 获得性免疫缺陷综合征, 又称“艾滋病”, 是由人免疫缺陷病毒感染引起的全球流行的传染性疾病。抗逆转录病毒治疗已经取得了显著的临床疗效, 但由于不能彻底地清除人免疫缺陷病毒, 长期抗病毒治疗需要面对药物的毒副作用、耐药病毒产生和传播、患者依从性差以及每日口服药物不便利性等问题。在目前无疫苗和治愈技术情况下, 随着治疗人群迅速扩大、患者寿命及治疗时间显著延长, 临床上对艾滋病新药、新技术有持续需求。复方单片制剂、长效注射药物、广谱中和抗体介导的免疫治疗、全新作用机制药物以及预防性疫苗, 将是艾滋病防控突破目前瓶颈的关键。综述了艾滋病抗病毒治疗及相关新药的研究进展。

[关键词] 人免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; 抗逆转录病毒治疗; 新药研发

[中图分类号] R978.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2018) 02-0084-15

Advances in Antiretroviral Therapy and Drug Development for AIDS

YAO Cheng, ZHU Panpan, XIE Dong

(Frontier Biotechnologies Inc., Nanjing 210012, China)

[Abstract] Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) is a global epidemic infectious disease caused by infection of human immunodeficiency virus (HIV). Antiretroviral therapy (ART) has achieved significant clinical efficacy and success. However, due to the inability to completely eradicate HIV virus, long-term antiviral therapy may be challenged by toxic and side effects of drugs, emergence of drug-resistant viruses, poor patients' compliance, and inconvenience of daily oral administration. Since vaccines and cures are currently unavailable, there is a continuous demand for new drugs and new strategies against AIDS with the rapid expansion of treatment population as well as significant prolongation of life expectancy and treatment duration. Single-pill combinations, long-acting injectables, broadly neutralizing antibody-mediated immunotherapies, drugs with novel mechanisms of action, and preventive vaccines will play key roles in breaking the bottleneck for prevention and control of AIDS. The advances in antiretroviral therapy and drug development for AIDS have been reviewed in this paper.

[Key words] HIV; AIDS; antiretroviral therapy; new drug R&D

获得性免疫缺陷综合征 (AIDS), 又称“艾滋病”, 是由人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染引起的全球流行的传染性疾病。自 1983 年人类首次发现 HIV, 迄今已有近 4 000 万人因感染 HIV 以及艾滋病引发的相关疾病而死亡。联合国艾滋病规划署 (UNAIDS) 最新信息显示, 全球 HIV 感染者现有 3 670 万, 2016 年全球新发感染人数为 180 万, 约 100 万人死于 AIDS 相关疾病^[1]。

20 世纪 90 年代中期, 美国 FDA 批准非核苷类逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂进入临床使用, 开启了联合抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART)

的时代。截至 2016 年, 全球共有 1 950 万 HIV 感染者接受 ART, 包括 54% 的成人感染者和 43% 的儿童感染者。2000—2016 年期间, HIV 新发感染人数下降了 39%, 与艾滋病相关的死亡人数下降了 1/3, 约 1310 万人因接受 ART 而获救^[1]。然而, 由于 ART 无法彻底清除 HIV 病毒, 长期每日口服多种药物, 药物不良反应、病毒耐药以及患者依从性不能保证等问题, 艾滋病的治疗依然存在重大的临床需求。

FDA 在 1987 年批准了首个核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTIs) 齐多夫定 (AZT)。迄今为止, 已有 29 个抗病毒药物和多个复方制剂上市。根据药物作用靶点的不同, 这些抗病毒药物主要分为 6 大类: NRTIs、非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTIs)、整合酶抑制剂 (INSTIs)、蛋白酶抑制剂 (PIs)、融合抑制剂 (FIs) 和 CCR5 受体拮抗剂, 后两者均属于进入抑制剂 (EIs)。本文对抗逆转录病毒药物的研发历程予以回顾, 并对抗 HIV 新药研发策略及全球新进展进行综述。

接受日期: 2017-12-20

项目资助: “十二五”国家科技重大专项 (重大新药创制) (No. 2013ZX09101-001); “十三五”国家科技重大专项 (重大新药创制) (No. 2017ZX09201007); 江苏省科技成果转化专项 (No. BA2015057)

*** 通讯作者:** 谢东, 博士, 国家“千人计划”专家;

研究方向: 抗艾滋病新药研发;

Tel: 025-69760331; **E-mail:** dxie@frontierbiotech.com

1 抗病毒治疗及药物研发

1.1 “发现即治疗”的全球共识

抗逆转录病毒治疗以维持病毒学抑制、预防病毒传播、减少艾滋病相关疾病、改善生活质量以及延长患者寿命的目标为核心。临床研究表明, HIV 感染早期即开展 ART, 可以尽早抑制病毒的复制、恢复 CD4 细胞正常水平、保护机体免疫功能、降低艾滋病相关疾病的发生率、延缓疾病的进程^[2-3]。HIV 阳性患者接受 ART 可以减少病毒传播, 有效率达 96%, 这一概念被称为“治疗即预防”^[4]。使用恩曲他滨 (FTC) / 富马酸替诺福韦酯 (TDF) 对 HIV 阴性人群进行暴露前预防, 降低 HIV 感染的有效率达到 92%^[5]。

基于大量的临床研究结果, 世界卫生组织 (WHO) 在 2015 年的指南中提出了全员治疗概念^[6], 即对全部 HIV 阳性感染者进行抗病毒治疗。2016 年美国卫生与人类服务部 (DHHS) 提出, 不论 CD4 细胞计数为多少, 所有 HIV 感染者及艾滋病患者均应尽快开始 ART^[7]。2015 年我国修订的《艾滋病诊疗指南第三版》的初始治疗方案中, 推荐对 CD4 细胞计数在每微升 350~500 个的感染者“建议治疗”, 对 CD4 细胞计数高于每微升 500 个的感染者“考虑治疗”^[8]。2016 年 6 月, 国家卫计委发布的《关于调整艾滋病免费抗病毒治疗标准的通知》再次明确了“发现即治疗”的原则, 建议“对所有艾滋病病毒感染者和患者均实施抗病毒治疗”。

由于不同国家和地区的经济、社会和医疗事业发展不平衡, 并不是所有国家和地区都能实现全员治疗。不同国家和地区推荐的一线优选治疗方案也有所差别, DHHS 和欧洲艾滋病临床学会 (EACS) 指南类似, 均为 INSTIs 或 PIs+2 NRTIs, EACS 还增加了一种利匹韦林 (rilpivirine, RPV) /FTC/TDF 方案^[7,9]。WHO 考虑到更广大的发展中国家药物的可及性, 推荐的优选方案仍然为 NNRTIs+2 NRTIs^[6]。2015 年我国最新的指南推荐的初始治疗方案为 NNRTI 或利托那韦 (RTV, 亦简称 r) 增强的蛋白酶抑制剂 (PI/r) 或拉替拉韦 (RAL) +2 NRTIs^[8]。

1.2 固定剂量复方制剂

固定剂量复方制剂 (fixed-dose combination, FDC) 是将多种抗病毒药物制成单一片剂, 可防止 AIDS 患者因每日服药数量及次数过多而漏服或者误服, 提高其服药依从性^[10]。2007—2017 年间 FDA 共批准了 15 个复方制剂, 包括: 1) 基于 NRTI 的复方制剂;

2) 基于 NNRTI 的复方制剂; 3) 基于 PI 的复方制剂; 4) 基于 INSTI 的复方制剂。其中, 包含完整的治疗药物组合、可以作为单一片剂 (single tablet regimen, STR) 用于治疗的 FDC 有 7 个, 分别是 Atripla [依非韦伦 (EFV) /FTC/TDF]、Complera (RPV/FTC/TDF)、Stribild [埃替格韦 (EVG) /Cobicistat (COBI) /FTC/TDF]、Triumeq [多替拉韦 (DTG) /阿巴卡韦 (ABC) /拉米夫定 (3TC)]、Genvoya [EVG/COBI/FTC/替诺福韦艾拉酚胺 (TAF)]、Odefsey (RPV/FTC/TAF) 和 2017 年最新批准用于维持治疗的两药组合片剂 JULUCA (DTG/RPV)。Stribild、Genvoya、Triumeq 和 Complera 是 DHHS 和 EACS 推荐的一线优选方案, Atripla 是 WHO 推荐的一线优选方案。

1.3 简化的两药治疗方案

目前为止, 所有优先推荐的 ART 一线方案均是 3 个药物的组合, 由 2 个 NRTIs 作为骨架, 加上 1 个其他类的第 3 个药物, 如 NNRTI、PI、INSTI 或 EI。在临床实际应用中, 不同国家和地区、不同人群依然面临着治疗费用、药物可及性的挑战。安全性和用药依从性在长期的药物联合治疗中也备受关注^[11]。临床和制药界一直在探索更为简单的治疗方案, 在保证治疗效果的基础上, 采用适当的两药组合方案来减少药物毒副作用, 提高用药的方便性和依从性。早期的两药组合方案在有效性和安全性上没有获得足够的数据支持。近年来, 随着市场上疗效和安全性更好的抗逆转录病毒新药的出现, 两药治疗方案的探索和开发已经取得了可喜的进展。

研究者探索了两药简化方案用于初治人群的可行性。PROGRESS 试验评价了洛匹那韦 / 利托那韦 (LPV/r) + RAL ($n=101$) 和 LPV/r+TDF/FTC ($n=105$) 在一线治疗中的有效性和安全性^[12], 分别有 83.2% 和 84.8% 患者在治疗 48 周时检测不到病毒, 两组的不良反应发生率相似, LPV/r+RAL 两药组合不劣于三联疗法。BADAR 试验^[13]显示, 达芦那韦 / 利托那韦 (DRV/r) + RAL ($n=42$) 作为一线治疗的疗效显著低于三联药物组合 DRV/r+TDF/FTC ($n=43$), 分别有 62.5% 和 83.7% 的患者在 48 周时检测不到病毒。然后, 另一个大样本试验 NEAT^[14]显示了不同的结果, DRV/r+RAL ($n=401$) 和 DRV/r+TDF/FTC ($n=404$) 治疗 2 年后的失败率分别为 19% 和 15%, 两组的不良反应发生率类似, DRV/r+RAL 两药组合不劣于三联疗法。分层分析

显示, 在基线高病毒载量和低 CD4 细胞人群, DRV/r+RAL 两药组合的有效率更低, 同时更容易产生耐药^[15]。

除了用于一线初治人群, 研究者也在不断探索两药简化方案对已获得病毒学抑制人群维持治疗的可行性。意大利的 ATLAS-M 试验^[16] 入组 266 例已获病毒学抑制的 HIV-1 感染者, 各接受阿扎那韦/利托那韦 (ATV/r)+3TC 或 ATV/r+2 NRTIs 治疗 48 周, 分别有 89.5% 和 79.7% 受试者检测不到病毒。在 KITE 研究^[17] 中, 60 名获得病毒学抑制的 HIV-1 感染者随机接受 LPV/r+RAL 治疗或继续原先的三药方案。治疗 48 周后两组分别有 92% 和 88% 的患者维持病毒学抑制。两组均未见发生严重不良事件。对 21 个临床随机试验的 4 821 个受试者进行的 meta 分析^[18] 显示, 尽管总体上会增加耐药发生的风险, 一些两药组合用于某些特定人群是安全、有效并且获益的。2015 年 WHO 指南已将 LPV/r+RAL 二药组合纳入二线治疗的备选方案^[19]。FDA 最新批准了 DTG 和 RPV 的单一片剂 Juluca, 用于已获得病毒学抑制的 HIV-1 感染者的维持治疗。其 III 期临床 SWORD-1 和 SWORD-2^[20] 显示, 1 024 例已获得病毒学抑制的 HIV-1 感染者按 1:1 随机分配至 DTG/RPV 组或维持当前三联药物治疗, 48 周时两组中均有 95% 的患者血浆检测不到病毒 (HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL), DTG/RPV 两药组合不劣于传统的三联疗法。

简化的两药治疗方案可以节省治疗费用, 提高用药依从性, 提高患者的生活质量, 减少不良反应和药物负担, 对某些特定人群不失为一种安全有效的选择。

1.4 长效注射药物

随着 ART 在临床上的应用和推广, 艾滋病已经转变为一个需要终身治疗的慢性疾病^[21]。目前已批准的药物均需每日服药, 且部分药物需每日服用 2 或 3 次, 给药频率较高, 多种药物同时服用将导致药物-药物和药物-食物的相互作用, 长期治疗也不可避免地带来毒副作用和产生耐药病毒。除此之外, 服药依从性也是严重问题。在接受了多年每日 ART 后, 许多患者出现治疗疲劳, 仅有不到 2/3 的患者能够保持获得最佳病毒学抑制所需要的 90% 的服药依从性^[22]。类似地, 尽管 WHO 推荐 ART 用于暴露前预防, 然而, 临床试验显示暴露前预防的用药依从性并不太好, 存在较大的变化幅度 (28%~98%)^[23]。当涉及精神疾病、药物滥用、经济状况受限、歧视、社会支持差以及治疗方案复杂、药片过多这些合并因素时, 长期每天服药的依从性更

加成为 HIV 感染者和艾滋病患者的巨大挑战^[24-26]。当服药依从性不足时, 药物暴露水平将不能够有效抑制 HIV 病毒的复制, 从而增加了耐药病毒产生的可能性。

长效药物或缓释制剂可为艾滋病的治疗和预防提供新选择, 作为一种新策略解决患者依从性差和治疗疲劳的问题。长效药物的定义及最适给药频率尚未取得共识, 但可以肯定的是, 这些药物都有较长的半衰期, 实现方式可以是缓释制剂、药物本身具有较长的半衰期、或是代谢产物具有生物活性。

当前, 尚没有长效抗 HIV 药物获批准上市, 但一系列长效注射药物已进入了后期临床研发阶段, 下文将介绍非核苷类逆转录酶抑制剂 RPV-LA、整合酶抑制剂 Cabotegravir (CAB)、融合抑制剂艾博韦泰 (albuvirtide, ABT)、广谱中和抗体 (broadly neutralizing antibodies, bNAbs) 3BNC117 等长效药物。这些长效注射药物的上市, 尤其是由多个长效药物组成的联合给药方案将为艾滋病的治疗带来又一次的革命性变革, 取代每日口服药物的治疗。

1.5 新作用机制药物

HIV 属于逆转录病毒, 复制快, 每天可产生数百亿新的病毒颗粒。HIV 的变异频率非常高, 这是因为逆转录酶缺乏校正修复功能。HIV 耐药可以在接受抗病毒药物治疗的过程中产生 (获得性耐药), 也可以是耐药病毒传播到未感染的个体 (传播性耐药)。随着暴露前预防和“发现即治疗”的实施, 以及 ART 在中、低收入国家的普遍推广, 因抗病毒药物广泛、长期叠加应用而导致的获得性耐药和传播性耐药, 尤其是 NNRTIs 耐药的发生率显著增加^[27-28]。研究证实, 超过 150 个已知的突变与 HIV 耐药有关, 抗逆转录病毒治疗 6 年的累积耐药性预计可达到 27%^[29]。目前在临床上使用的所有药物中, 均出现了病毒的耐药性进化现象, 甚至包括最新的整合酶抑制剂 DTG, 其治疗失败的受试者也不可避免地产生了耐药病毒。交叉耐药和多重耐药发生率日益增加, 进一步又限制了同类药物中其他品种的使用^[27]。

长期的抗病毒治疗对药物的安全性和耐药屏障提出了更高的要求, 已发生耐药及缺乏耐受性的患者也需要有更多的药物选择。发现和鉴定新的 HIV 药物靶点, 探索新的作用机制, 研发更多安全、有效、耐受性良好的新药物, 为患者提供更多的给药方案, 特别是为多重耐药患者提供新的药物选择, 将是未来抗 HIV

药物研发的一个重要方向。近 10 年来, 整合酶抑制剂和复方固定剂量药物的研发取得极大的成功, 尽管尚没有全新作用机制的抗 HIV 药物问世, 制药企业一直在不断地积极探索, 一系列创新药物已经进入临床后期开发阶段, 包括下文将介绍的黏附抑制剂 (AIs) fostemsavir、成熟抑制剂 (MIs) BMS-955176、广谱中和抗体 3BNC117 和新一代融合抑制剂 ABT 等。预计在不远的将来, 多个创新药物将获得批准, 丰富抗病毒药物管线。

2 抗逆转录病毒药物研发进展及在研新药

尽管目前可用的抗逆转录病毒药物数量不断增加,

但仍然存在着使用不方便、耐受性差、毒副作用大、容易耐药以及无法清除病毒库等缺点, 开发具有新的作用机制的药物具有重大的需求和意义。已有的各大类药物均有正处于研发阶段的新药, 其中不乏具有全新作用机制的药物, 部分已进入后期临床研究阶段。针对现有药物的劣势, 研发的新方向主要是单片复方制剂、长效注射剂、广谱中和抗体及免疫治疗等。长效注射剂和单片复方制剂可减少给药频率和用量, 提高依从性和耐受性; 广谱中和抗体毒副作用小, 可以延迟病毒反弹, 激活免疫应答, 发挥体液免疫功能。表 1 总结了正在后期临床研发阶段的各类抗 HIV 新药。

表 1 处于后期临床研究阶段的抗 HIV 药物

Table 1 Anti-HIV drugs in the later stage of clinical research

药品名称/代号	分类	临床阶段	研发机构
MK-8591	NRTI	II 期	默克
festinavir (BMS-986001)	NRTI	II 期	百时美施贵宝
doravirine (DOR, MK-1439)	NNRTI	III 期	默克
rilpivirine (长效)	NNRTI	III 期	杨森
TMC310911 (ASC09)	PI	II 期	杨森/歌礼生物
darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide	STR (PI+NRTIs)	III 期	吉利德
raltegravir once daily	INSTI	III 期	默克
cabotegravir (长效)/rilpivirine (长效)	INSTI	III 期	ViiV/杨森
cabotegravir (口服)	INSTI	III 期	ViiV
bictegravir (BIC)/emtricitabine/tenofovir alafenamide	STR (INSTI+NRTI)	III 期	吉利德
fostemsavir (BMS-663068)	AI	III 期	ViiV
cenicriviroc	CCR5 and CCR2 inhibitor	II 期	武田/Tobira Therapeutics
艾博韦泰 (albuviride)	FI	III 期	前沿生物
3BNC117	bNAbs	II 期	Rockefeller University/前沿生物
Ibalizumab (TMB-355)	Monoclonal antibody	III 期	TaiMed Biologics
PRO-140	Monoclonal antibody	III 期	CytoDyn
GSK3532795 (BMS-955176)	MI	II 期	ViiV

2.1 核苷类逆转录酶抑制剂

NRTIs 是最先被批准的一类抗 HIV 药物, 通过与逆转录酶竞争性结合, 抑制 HIV 双链 DNA 合成, 从而阻止病毒复制。FDA 迄今批准了 9 个 NRTIs。早期上市的 AZT、去羟肌苷 (ddI) 和司他夫定 (d4T) 等, 由于较严重的线粒体毒性反应^[30-31], 现已使用较少或不再使用。3TC、FTC、ABC 和 TDF 目前仍在临床广泛应用^[32]。长期用药的不良反应依然是 NRTIs 的

主要问题, 例如 ABC 可引起药物超敏反应, TDF 可造成肾功能障碍和骨代谢异常^[33]。TAF 是一种新型的 TDF 前体药物, 其起效血浆浓度低于 TDF, 临床上可以给予较低剂量, TAF (10、25 mg)/FTC (200 mg) 与 TDF (300 mg)/FTC (200 mg) 显示了相似的抗病毒活性, 从而显著改善 TDF 所致的肾小球滤过率降低和骨矿物质密度降低的不良反应。2015—2016 年, 多个含有 TAF 的复方制剂已获得 FDA 批准上市, 包括

Genvya (EVG/COBI/FTC/TAF)、Odefsey (RPV/FTC/TAF)、Descovy (FTC/TAF)^[34-36]。TAF 长期、大样本量使用的安全性还有待观察, 制药领域仍然在积极开发新型 NRTIs 药物。

2.1.1 MK-8591 MK-8591 是一种 NRTI。MK-8591 与其他 NRTIs 不同之处在于它保留了 3'-羟基基团, 作为易位抑制剂引起无效的链伸长。MK-8591 对 HIV-1 和 HIV-2 均有活性, 包括含 NRTI 突变 K65R 和 Q151M 的病毒。体外试验显示出强大的抗病毒活性, 半数有效浓度 (EC₅₀) 为 0.2 nmol·L⁻¹。在猴子模型中, MK-8591 磷酸化代谢物的细胞内半衰期约为 50 h, 显示了每周 1 次的给药潜力。I 期临床试验结果显示, 单次给药可抑制病毒复制 7~10 d, 0.5~30 mg MK-8591 耐受性良好, 仅有少量轻度不良反应发生。给药后 7 d, MK-8591 0.5 mg 和 10 mg 组病毒载量平均下降 1.18 log₁₀ 拷贝/mL (0.95~1.46) 和 1.67 log₁₀ 拷贝/mL (1.47~1.87), 30 mg 组给药 10 d 病毒载量平均下降 1.57 log₁₀ 拷贝/mL (1.34~1.85)^[37]。评价 MK-8591 与 DOR 和 3TC 联用在初治 HIV 感染者中的耐受性、抗病毒活性和药动学的 II 期临床试验 (NCT03272347) 正在进行中。

2.1.2 Festinavir Festinavir 是一种新型 NRTI, 它是与 d4T 相似的胸苷结构类似物^[38-39]。体外研究显示, festinavir 能抑制宿主 DNA 合成, 而不影响线粒体功能, 具有较高的安全性。多数携带 M41L、D67N 和 K103N 耐药突变 (无论是否有 M184V 突变) 的病毒对 festinavir 的敏感性降低, 但携带 Q151M 和 K56R 突变的多重耐药病毒对 festinavir 则是轻度超敏。I/II 期临床试验结果显示, 已接受过 ART 治疗的 HIV-1 感染者接受 festinavir 100~600 mg 单药治疗 10 d, 病毒载量降低的中位数显著高于安慰剂组^[40]。II 期临床剂量探索研究正在进行中, 将比较 festinavir+3TC+EFV 和 TDF+3TC+EFV 两组治疗 48 周的有效性和安全性。

2.2 非核苷类逆转录酶抑制剂

NNRTIs 直接与逆转录酶活性位点结合, 降低酶活性, 从而抑制病毒复制。奈韦拉平 (NVP)、地拉韦啉 (DEL) 和 EFV 是 FDA 批准的第 1 代 NNRTIs, 依曲韦林 (ETR) 和 RPV 是第 2 代 NNRTIs。NNRTIs 具有很强的抗病毒活性, 但其临床应用受到不良反应、药物相互作用和耐药屏障较低的限制。NNRTIs 通过 CYP450 代谢, 主要不良反应包括中枢神经系统 (CNS) 症状、肝毒性、皮疹、抑郁、失眠、躁狂等精神障碍

等。NNRTIs 的耐药屏障较低, 容易产生交叉耐药, 是目前耐药率最高的一类抗 HIV 药物^[41]。尽管存在以上缺陷, NNRTIs 仍然是 WHO 推荐的初始治疗药物, 与 2 种 NRTIs 组成联合抗病毒治疗方案。2011 年 FDA 批准的 RPV 具有较高的抗病毒活性, 半衰期更长, 不良反应较轻, 耐药屏障相对较高, 但限制应用于病毒载量低于 100 000 拷贝/mL 的患者。一些预期在疗效、安全性、耐药屏障方面更好的 NNRTIs 先导化合物和试验药物也在开发之中。

2.2.1 Doravirine DOR 是新一代 NNRTI。临床前体外试验显示, DOR 具有很强的抗 HIV-1 活性和独特的耐药特征, 与其他 NNRTIs 之间的交叉耐药有限。DOR 对常见的 K103N、Y181C、G190A、E101K、E138K 和 K103N/Y181C 耐药突变病毒具有抗病毒活性^[42], 而使用 DOR 进行体外耐药病毒培养, 选择出的耐药突变为 V106A、F227L 和 L234I, 不同于其他 NNRTIs 引起的突变。与其他 NNRTIs 相比, DOR 具有每日服药 1 次、不抑制或诱导 CYP450 酶、没有显著的食物影响等特征^[43]。

II 期临床试验结果表明, DOR+FTC/TDF 与 EFV+FTC/TDF 的临床疗效相似^[44-45]。在第 1 部分剂量筛选阶段, 患者被随机给予 25、50、100 或 200 mg DOR 或 600 mg EFV 治疗。在第 24 周时, 所有接受 DOR 的患者都将剂量调整为 100 mg。治疗 48 周, DOR 组 77.8% (84/108) 患者 HIV-1 RNA < 40 拷贝/mL, 而 EFV 组为 78.7% (85/108)^[45]。2017 年法国巴黎 HIV 科学国际大会 (IAS 2017) 报告了在初治 HIV-1 感染者中开展的 III 期临床试验 DRIVE-AHEAD 的结果, 相较于 EFV/FTC/TDF 固定剂量复方, 每日 1 次的 DOR/3TC/TDF 的固定剂量复方片剂达到了主要的非劣性疗效终点。治疗 48 周, DOR/3TC/TDF 组有 84.3% (307/364) 的受试者 HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL, 而 EFV/FTC/TDF 对照组这一比例为 80.8% (294/364), 相差 3.5%, 95%CI (-2.0, 9.0)。DOR 组中枢神经系统不良反应眩晕、睡眠障碍和感觉异常的发生率均显著低于 EFV 组, 具有统计学意义 ($P < 0.001$, $P < 0.001$ 和 $P = 0.033$)。

2.2.2 Rilpivirine-LA RPV 是已上市的第 2 代 NNRTI, 具有相对良好的安全性和高耐药屏障^[46-47]。RPV 每日 1 次给药的口服制剂已经使用数年。近年来, 研究人员正在开发 RPV 长效注射制剂 (RVP-LA), 其为晶体纳

米混悬剂^[48]。RPV-LA 肌肉注射给药后 6~8 d 内达到血药浓度峰值, 消除半衰期为 44~61 d, 18 个月后仍然能在血浆和女性生殖液中检测到药物, 但低于有效治疗浓度^[49-50]。RPV 整体暴露量与性别和体重指数 (BMI) 有关, 女性的峰值血浆浓度比男性低大约 30%, 并且 BMI 每增加 1 kg·m⁻², 峰值血浆浓度大约下降 2.3%, BMI 高于 25 kg·m⁻² 的女性可能出现低峰值浓度的风险。研究者未观察到性别或 BMI 对于服药 28 d 后药物血浆浓度的影响^[49]。

2.3 蛋白酶抑制剂

PIs 通过抑制蛋白酶的水解活性, 阻止病毒前蛋白的裂解和形成成熟的感染性病毒粒子。迄今为止, FDA 批准了 10 个 PIs。第 2 代 PIs LPV、ATV 和 DRV 与药代增效剂 RTV 联合使用, 均显示较好的临床疗效。PIs 具有较强的抗病毒活性和较高的耐药屏障, 但存在特异性不良反应, 包括血脂异常、胰岛素抵抗、高血糖、脂肪代谢障碍^[51]。此外, PIs 主要经 P450 酶代谢, 是 CYP3A4 的抑制剂, 药物相互作用较为常见, 还可能增加 HIV 阳性的血友病患者的出血风险^[51]。因此, 随着长期用药带来越来越多的交叉耐药、显著的药物相互作用和不良反应, 也需要开发新的 PIs 以满足临床需求^[52]。

2.3.1 TMC310911 TMC310911 是新一代的 PI。体外试验显示, TMC310911 对多种 HIV-1 临床分离株及耐药株具有抗病毒活性^[53]。与 DRV 或 LPV 相比, TMC310911 可以减少耐药毒株的产生, 降低病毒突变的发生率, 表明 TMC310911 比现有其他 PIs 具有更高的耐药屏障。临床 I~II a 期试验结果显示, TMC310911 的安全性和耐受性良好^[53]。除了胃肠道不良反应外, 接受 TMC310911 治疗的健康受试者中未见严重并发症。TMC310911 具有线性药动学特征, 且与 RTV 联用可提高其生物利用度。II a 期临床试验显示^[54], TMC310911 与 RTV 联用在初治 HIV-1 感染者中显示出强效的抗病毒活性, 治疗 2 周后血浆 HIV-1 RNA 降低超过 1.5 log₁₀ 拷贝 /mL, 且在所有治疗剂量下安全性良好。基于 II a 期试验数据, 目前研究者正在开展进一步的临床研究 (NCT00838162)。

2.3.2 Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide DRV 800 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg 是一个以 PI 为核心的复方单一片剂, 每日 1 次口服给药, 目前正在进行 III 期临床试验和生物等效性研究。如果被批准, 这将是第 1 个包含 PI 的 STR。在一

项多中心、随机、双盲、阳性对照的 II 期临床试验中, 研究人员比较了每日 1 次 DRV 800 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 300 mg (基于 TAF 方案) 与 DRV 800 mg+COBI 150 mg+FTC 200 mg/TDF 300 mg (基于 TDF 方案) 在 153 例初始治疗且肾小球滤过率 (eGFR) 不低于 70 mL·min⁻¹ 的 HIV-1 成年感染者中的有效性和安全性^[55]。试验达到非劣效临床终点, 在 48 周时, 基于 TAF 方案的病毒学抑制率是 76.7%, 而基于 TDF 方案的病毒学抑制率是 84.0%。在 48 周时, TAF 和 TDF 组分别各有 36 例受试者病毒学治疗失败, 但没有产生耐药。在第 48 周, TAF 组显示了更好的肾脏和骨骼安全性。TAF 组和 TDF 组血清肌酐 (SCr) 的平均变化分别为 0.6 与 0.9 mg·L⁻¹ (P=0.053), 髌骨密度 (BMD) 的变化百分比为 -0.84% 和 -3.82% (P < 0.001), 脊柱骨密度 (BMD) 的变化百分比为 -1.57% 和 -3.62% (P=0.003)。与目前首选初治药物 DRV/r 相比, 该新配方 STR 可以减少药物负担, 改善肾脏和骨骼的安全性。

2.4 整合酶抑制剂

INSTIs 又称整合酶链转移反应抑制剂, 通过竞争性结合整合酶的活化位点, 抑制病毒 cDNA 整合入宿主基因组的链转移环节, 从而阻断 HIV 病毒复制。FDA 相继批准了 3 个 INSTIs——RAL、EVG 和 DTG, 分别于 2007、2012 和 2013 年上市。INSTIs 抗病毒疗效显著, 可以快速降低 HIV RNA, 且一般都有很好的耐受性, 已成为发达国家一线治疗方案的首选药物。其中 EVG 与增效剂 COBI 联合使用可增强抗病毒疗效^[56]。第 1 代 INSTIs 的 RAL 和 EVG 耐药屏障较低, 1~2 个突变即降低了病毒对 RAL 和 EVG 的敏感性, 且 RAL 与 EVG 存在较高的交叉耐药性^[57-58]。第 2 代 INSTIs 的 DTG 有较高的耐药屏障, 对约 90% 的 RAL 和 EVG 耐药病毒仍然有效^[59-60], 自 2013 年上市以来得到广泛应用, 已被 DHHS 推荐为一线治疗药物^[61-62]。近年来, 已出现 DTG 病毒学治疗失败的病例报道, 发现的耐药相关突变包括 R263K、N155H 和 S230R^[57-58]。整合酶是抗 HIV 治疗的已被验证靶点之一, 多个新的整合酶抑制剂处于临床开发之中。

2.4.1 Raltegravir RAL 是一种已上市的 INSTI, 每日 2 次给药, 是未接受过抗病毒治疗的 HIV-1 患者首选一线方案中的药物。为了简化基于 RAL 的用法, 目前正在开发每日 1 次的给药方案。QDMRK 试验中, 研究者评估了每日 1 次的给药策略^[63], 未能证明每日 1 次 800

mg RAL 不劣于已批准的每日 2 次 400 mg RAL。目前, 研究者正在评估比较 RAL 1 200 mg (给予 2 片 600 mg 片剂) 每日 1 次与标准治疗每日 2 次给药在初治患者中的疗效。初步数据表明, 与 FTC 200 mg/TDF 300 mg 联用, 每日 1 次 RAL 1 200 mg 不劣于每日 2 次 RAL 400 mg^[64]。RAL 每日 1 次给药方案可为 HIV-1 感染者提供另一种优选的一线治疗选择, 减少药物相互作用。

2.4.2 Cabotegravir CAB 是一种新的 INSTI, 结构上类似于 DTG, 在治疗 HIV-1 感染方面具有相似的耐药性^[65-68]。CAB 被制成每日服用的口服片剂以及基于其长半衰期的每月或每季度皮下或肌内给药的长效纳米悬浮剂^[69]。与 EVG 不同, CAB 不需要增效剂, 因此没有 CYP3A4 药物相互作用, 主要通过 UGT1A1 代谢^[68]。

LATTE-2 是一项在初治 HIV-1 感染者中开展的平行、开标记的 II b 期临床研究。受试者先接受 20 周的诱导期治疗, 每日口服 30 mg CAB+3TC/ABC (在诱导期最后 4 周口服 25 mg RPV)。治疗 20 周后, 获得病毒学抑制 (血清 HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL) 的患者进入维持期治疗, 按照 2:2:1 随机分为 3 组, 分别是间隔 4 周肌注 400 mg CAB 和 600 mg RPV (4 周组)、间隔 8 周肌注 600 mg CAB 和 900 mg RPV (8 周组) 或持续保持口服方案 30 mg CAB+ABC/3TC (口服组)^[66-67]。研究结果显示, 309 例患者中的 286 例在诱导期获得病毒学抑制, 4 周组、8 周组和口服组分别有 94% (108/115)、95% (109/115) 和 91% (51/56) 的患者维持病毒学抑制。治疗 96 周时, 4 周组、8 周组和口服组分别有 87% (100/115)、94% (108/115) 和 84% (47/56) 的患者维持病毒学抑制。仅有 8 周组 2 例和口服组 1 例受试者发生病毒学治疗失败。共 230 例受试者接受 4 360 次注射, 轻度和中度注射位点反应发生率分别为 84% 和 15%, 仅有 2 例因注射反应而终止试验, 注射点疼痛经常出现。维持期肌肉注射两组共发生严重不良事件 22 例 (10%), 口服治疗组发生 7 例 (13%), 但均与药物无关。

上述试验结果表明, CAB 和 RPV 这 2 个长效制剂联合, 间隔 4 周或 8 周用药, 维持治疗已获得病毒学抑制的 HIV-1 感染者的疗效明显, 而且依从性和耐受性良好。ViiV 和杨森公司合作, 已启动 2 项 III 期临床研究 FLAIR 和 ATLAS, 将分别评价每月 1 次的双药注射方案在初治和已接受 ART 治疗的 HIV-1 感染者中的有效性和安全性。

2.4.3 Bictegravir BIC 是一种新的第 2 代 INSTI, 每日使用 1 次, 且无需药代增效剂 COBI。BIC 在健康人群中耐受性良好, 可抑制肾小管转运蛋白, 降低肌酐水平, 不损伤肾功能。与其他整合酶抑制剂相比, BIC 具有更高的耐药屏障和更少的药物相互作用。

2017 年在波士顿的逆转录病毒和机会性感染会议 (CROI) 上, 研究者公布了正在开展的一项 II 期临床试验结果, 在用于初治的 HIV-1 感染者的一线方案中, BIC 方案与 DTG 方案的疗效相似, 且具有良好的安全性和耐受性。目前吉利德公司正在进行 BIC/FTC/TAF 单一片剂的 III 期临床开发, 开展了 4 个 III 期临床研究, 用于初治以及获得病毒学抑制后更换治疗方案的成年感染者。结果显示, 在全部 4 个试验中, BIC/FTC/TAF 方案均达到了非劣效性的主要临床终点, BIC/FTC/TAF 具有良好的耐受性, 无受试者因肾脏不良事件停药。吉利德公司于 2017 年 6 月向美国 FDA 和欧洲药品管理局 (EMA) 提交了 BIC/FTC/TAF 治疗 HIV-1 成年感染者的新药申请 (NDA) 和上市许可申请 (MAA)。

2.5 融合抑制剂

融合抑制剂 (EIs) 是一大类新的抗逆转录病毒药物, 作用于病毒生命周期最早期的关键环节, 干扰 HIV 与宿主细胞的黏附或融合, 阻断 HIV 进入细胞。HIV 病毒粒子进入靶细胞经历了病毒黏附到细胞表面、与 CD4 受体及辅助受体结合、gp41 蛋白介导的病毒-细胞膜融合 3 个步骤。根据作用步骤的不同, EIs 又可以分为 AIs、辅助受体结合抑制剂 (CCR5 或 CXCR4 拮抗剂) 和融合抑制剂 (FIs)。EIs 是近年来主要研究方向之一, 目前有多个全新作用机制 EIs 正处于临床研究阶段。

恩夫韦肽 (T20) 是 FDA 最早批准的融合抑制剂, 也是目前唯一批准上市的融合抑制剂, 通过抑制 HIV 病毒包膜与细胞膜的融合而阻断病毒进入宿主细胞。因其独特的作用机制, T20 对其他抗逆转录病毒药物的耐药病毒有效, 临床上对多重耐药患者疗效显著。T20 是唯一的非口服药物, 给药方式为皮下注射给药。但由于需每天 2 次皮下注射, 绝大部分患者出现不同程度的注射位点反应, 以及超敏反应和肺炎发生率增加^[70], T20 临床使用受到了一定的限制, 常用于多重耐药感染者的治疗。

ABT 是一种新的第 2 代融合抑制剂, 其作用靶点为 gp41 上一个新的保守区域, 与 T20 的作用区域不同^[71-72]。

ABT 是由 34 个氨基酸组成的化学合成多肽, 其多肽序列衍生自 HIV-1 gp41 的 N-末端序列, 第 13 位赖氨酸侧链含有 3-马来酰亚胺基丙酸 (MPA) [72], 修饰后该多肽在血液里能够迅速与白蛋白发生 1:1 特异结合, 形成稳定共轭体, 延长其体内半衰期。体外试验显示, ABT 对各种病毒亚型及耐药病毒株均有较强的抗病毒活性, 且与现有抗 HIV 药物 (包括 T20 在内) 均无交叉耐药性。ABT 与 AZT 和沙奎那韦 (SQV) 具有协同作用, 与 EFV 和 T20 表现为相加作用。ABT 具有较高的耐药屏障 [72]。

I 期临床试验显示, ABT 在 HIV-1 感染者中显示出良好的耐受性和安全性, 以及明确的剂量相关的抗病毒活性, 半衰期 11~12 d, 单次给药可以抑制病毒 6~10 d [73]。II 期临床试验显示, ABT (160 或 320 mg 每周 1 次静脉给药) 和 LPV/r 两药组合在初治 HIV-1 感染者的安全性良好, 具有确定的抗病毒疗效, 在治疗第 7 周, 160 和 320 mg ABT 剂量组 HIV-1 RNA 分别较基线下降了 $1.9 \log_{10}$ 拷贝/mL (1.3~2.3) 和 $2.2 \log_{10}$ (1.6~2.7) 拷贝/mL [74]。III 期临床试验 TALENT 是一项为期 48 周的随机、开标记、非劣效性试验, 在一线 ART 治疗失败的 HIV-1 感染者中开展 [75]。受试者按 1:1 比例分别接受 ABT (每周 1 次静脉给药) 和 LPV/r 两药组合, 或者 WHO 推荐的二线三药组合 (LPV/r + TDF 或 AZT + 3TC) 治疗。中期分析显示, 治疗 48 周, 试验组和对照组主要疗效指标——HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL 的受试者百分率分别为 80.4% 和 66.0%, 组间差值的双侧 95%CI 为 -3.0%~31.9%, 试验组不劣于对照组, 其他 3 个次要疗效指标均达到方案预设终点。不良事件发生率无组间差异, 未发生药物相关的严重不良事件, ABT 每周 1 次静脉给药, 未观察到注射位点反应。基于 III 期临床的有效性和安全性结果, 前沿生物已向 CFDA 递交了新药注册申请。

2.6 CCR5 受体拮抗剂

马拉维诺 (maraviroc, MVC) 是目前 FDA 唯一批准的 CCR5 受体拮抗剂, 通过抑制 CCR5 辅助受体与病毒包膜蛋白 gp120 的结合而阻断病毒进入宿主细胞。在临床使用中已报道的不良反应有肝毒性、上呼吸道感染、发热和体位性低血压 [76]。由于需要的辅助受体不同, HIV-1 病毒又分为 CCR5 嗜性和 CXCR4 嗜性, 且在感染过程中存在病毒嗜性的转化, MVC 对 CXCR4 嗜性病毒无效。MVC 在使用前或治疗失败后需要做病毒嗜

性检测, 这限制了其临床使用, 尤其在低、中等收入国家。

Cenicriviroc 是一种在研的 CCR5 受体拮抗剂 [77]。虽然 cenicriviroc 与 MVC 一样都需要在治疗前进行病毒嗜性检测, 但不同的是, cenicriviroc 可以同时拮抗 CCR5 和 CCR2 受体。在一项双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究中, 感染 CCR5 嗜性病毒并已接受过 ART 治疗的 HIV-1 感染者, 接受 cenicriviroc 单药治疗 10 d 后, 显示了良好的安全性和有效性 [78]。

另一项 II b 期临床试验中, 研究者评价了 cenicriviroc 100 mg 或 200 mg+FTC/TDF 和 EFV+FTC/TDF 在初治 HIV-1 感染者中的有效性和安全性 [79]。试验结果显示, 在 143 例受试者中, 治疗 48 周时, cenicriviroc 100 mg 组、200 mg 组和 EFV 组分别有 68%、64% 和 50% 受试者达到病毒学抑制 ($P > 0.05$, 与 EFV 组比较)。5 例接受 cenicriviroc 治疗的受试者产生耐药, 而 EFV 组没有耐药发生。与 EFV 相比, cenicriviroc 组与治疗相关的 2 级不良反应 ($P=0.002$) 和导致终止治疗的不良反应 ($P < 0.001$) 发生率较少。基于以上数据, 研究者将选择 cenicriviroc 200 mg 进行 III 期临床研究。

2.7 黏附抑制剂

Fostemsavir (BMS-663068) 是一种新型进入抑制剂, 作用于病毒进入细胞的起始阶段的黏附环节, 具有该作用机制的药物也被称为黏附抑制剂 (AIs)。迄今尚无 AIs 批准上市。Fostemsavir 是 temsavir 的一种前体药物, temsavir 通过与 HIV-1 gp120 直接结合, 阻断病毒的初始附着, 防止其进入宿主 CD4 细胞。由于其独特的作用机制, fostemsavir 可能为耐药患者提供更多的选择。

在一项随机对照的 II b 期临床试验中, 251 例已接受过 ART 治疗的受试者按照 1:1:1:1:1 的比例随机分为 5 组, fostemsavir 4 个剂量组 (400 mg 和 800 mg, 每日 2 次; 600 mg 和 1 200 mg, 每日 1 次) 和对照组 (每日 1 次 300 mg/100 mg ATV/r), 均与每日 2 次 400 mg RAL+ 每日 1 次 300 mg TDF 联用。试验结果显示, 治疗 48 周时, fostemsavir 各组与 ATV/r 组疗效相似, fostemsavir 组 HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL 的受试者百分率为 61%~77%, ATV/r 组为 71%。在治疗的剂量范围内, fostemsavir 耐受性和安全性良好, 未见因药物相关的不良反应而导致的停药 [80]。

一项针对多重耐药人群的Ⅲ期临床试验正在进行中。受试者为已接受过 ART 治疗的 HIV-1 感染者, 且至少对 3 类药物产生耐药、不耐受和/或有禁忌证。根据受试者能够获得的可耐受且仍然保持病毒学敏感的药物数量, 将受试者分配到随机或非随机的队列, 有 1 或 2 个活性药物可供选择的患者被分配到随机队列, 没有任何活性药物可以选择的受试者被分配到非随机队列。随机化队列中的患者在现有 ART 治疗方案的基础上, 每日 2 次口服安慰剂或 600 mg fostemsavir, 从第 9 d 开始, 全部受试者每日 2 次口服 600 mg fostemsavir 加上优化背景方案 (OBR)。非随机队列患者将在第 1 d 开始接受每日 2 次口服 600 mg fostemsavir+OBR。全部患者接受 48 周疗程治疗, 预计在 2018 年获得试验结果。

2.8 广谱中和抗体

HIV 的高频变异和强大的免疫逃逸能力, 导致机体不能产生有效的免疫应答, 大量的疫苗研究因此失败。bNAbs 是指一类能够中和多种病毒亚型的抗体, 约 20% 的 HIV-1 长期感染者在 2~3 年后能产生抗 HIV-1 的 bNAbs。但是, 经自然途径或者传统的人工免疫均无法有效地诱导 HIV-1 感染者产生 bNAbs, 研究者开始尝试用分离到的 bNAbs 进行被动免疫治疗。近年来, 随着 B 细胞培养和单克隆抗体技术的突破和改进, 从 HIV 感染者记忆型 B 细胞中分离并构建的新一代 bNAbs 的成功概率和数量大大提高, 已获得 100 多种 bNAbs。体外试验显示, bNAbs 可以阻断病毒在细胞间的传播, 动物试验也证实 bNAbs 给药后的被动免疫可以抑制病毒感染, 延迟或阻止血浆病毒反弹。在多个临床试验中 bNAbs 也显示出明确的保护效果。bNAbs 不但能中和游离的病毒颗粒而发挥抗病毒作用, 还可以有效地刺激机体免疫系统, 促进感染者的体液免疫应答, 加速清除被病毒感染的细胞。除此之外, 研究者还在积极尝试, 利用广谱中和抗体进一步探索无药缓解 (drug-free remission) 或功能性治愈 (functional cure)。发现并开发有效的 bNAbs 成为近年来抗 HIV 研究的重要方向和热点。

就抗病毒作用机制来说, 广谱中和抗体也是 HIV 进入抑制剂, 作用于病毒进入细胞起始阶段。根据识别和作用位点的不同, 抗 HIV-1 的 bNAbs 主要分为以下几类: 1) 针对病毒 gp120 的 CD4 结合位点 (CD4bs), 例如: VRC01、3BNC117 和 10-1074 等; 2) 针对病毒

V1V2 位点, 例如: PG9 和 PG16 等; 3) 针对病毒保守的 V3 位点, 例如: PGT121 和 PGT128 等; 4) 针对病毒 gp41 的 MPER 区, 例如: 4E10 和 10E8 等; 5) 针对病毒 gp120 上结合趋化因子受体的位点 (CD4iAb), 例如: 17b 和 E51 等。

3BNC117 是目前临床开发进度最快的 bNAbs 之一。3BNC117 是一种 IgG1k 同型的重组全人单克隆抗体 (mAb), 可与 HIV-1 包膜蛋白 gp120 的 CD4 结合位点发生特异性结合。体外试验显示, 3BNC117 对 HIV-1 具有广谱高效的中和活性, 能够中和 237 株 HIV-1 病毒中的 195 株, 包括 6 个不同的亚型, 平均 IC_{50} 为 $0.08 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在 I 期临床试验中, 12 例健康受试者和 17 例 HIV-1 感染者分别接受 1、3、10、30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 3BNC117 单次静脉滴注^[81]。3BNC117 各剂量组均显示了良好的安全性和耐受性。3BNC117 在 HIV-1 感染者体内的半衰期为 9.9 d, 在健康受试者体内的半衰期为 17.5 d。30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 3BNC117 单次给药, 病毒载量平均下降 $1.48 \log_{10}$ 拷贝/mL (0.8~2.5), 并维持较低水平 28 d^[81]。3BNC117 介导的免疫治疗可以增强宿主的体液免疫反应, 几乎所有接受 3BNC117 静脉滴注的受试者对异源病毒的中和活性都得到了显著改善。研究显示, 3BNC117 不仅清除游离的病毒, 阻止新的感染, 还可以加速清除被感染的细胞。3BNC117 靶向感染病毒的 CD4 细胞, 并通过 Fc γ 受体参与的机制来发挥免疫清除作用^[82-83]。

在一项 II 期临床试验中^[84], 已获得病毒学抑制的 HIV-1 感染者接受每 3 周 1 次、共 2 次, 或者每 2 周 1 次、共 4 次的 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 3BNC117 静脉滴注, 同时停止口服药物治疗。结果显示, 每 3 周 1 次共 2 次滴注后病毒反弹时间延迟 5~9 周, 平均 6.7 周, 每 2 周 1 次共 4 次滴注后病毒反弹最长延迟 19 周, 平均 9.9 周。而历史数据显示, 停用口服药物后, 病毒平均反弹时间为 2.6 周 ($P < 0.000 01$)。上述研究显示, 3BNC117 可以抑制病毒复制, 延迟病毒反弹, 诱导人体免疫应答。

2.9 其他治疗性单克隆抗体

2.9.1 Ibalizumab Ibalizumab 是一种人源化单克隆抗体, 其作用机制为通过结合 CD4 受体的细胞外结构域 II, 引起后者构象变化, 阻止病毒融合及进入 CD4 细胞^[85]。体外试验显示, ibalizumab 的 IC_{50} 为 $0.03 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 能够中和 92% 的 HIV-1 病毒。早期临床试验结果表明, 在给药后 14 d, 接受单剂量静脉注射 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

ibalizumab 的受试者, HIV-1 RNA 水平降低 $1.33 \log_{10}$ 拷贝/mL。

目前, 研究者开展了 III 期临床试验, 在已接受抗病毒治疗的多重耐药 HIV-1 成年感染者中评价 ibalizumab 的安全性和有效性。入组受试者在第 0–6 d 继续接受当前失败的 ART 方案治疗, 并在第 7 d 随机接受安慰剂或单次静脉注射 ibalizumab 2 000 mg。从第 14 d 开始, 全部受试者给予优化背景方案 (OBR)。从第 21 d 开始, 患者每 2 周接受 1 次静脉注射 (ibalizumab 800 mg), 直至第 23 周。主要疗效终点是 ibalizumab 治疗开始后 7 d (研究的第 14 d) HIV-1 RNA 下降不低于 $0.5 \log_{10}$ 拷贝/mL 的受试者比例。研究结果显示^[86]: 治疗第 14 d 试验组和对照组病毒载量下降不低于 $0.5 \log_{10}$ 拷贝/mL 的受试者比例分别为 83% 和 3% ($P < 0.000 1$), 试验组病毒载量平均降低 $1.1 \log_{10}$ 拷贝/mL ($P < 0.000 1$)。给药 24 周后, 与基线相比, 病毒载量平均下降 $1.6 \log_{10}$ 拷贝/mL; 分别有 55% 和 48% 的患者病毒载量下降大于 $1 \log_{10}$ 和 $2 \log_{10}$ 拷贝/mL; 43% 的患者病毒载量达到检测限以下, 50% 的患者病毒载量低于 200 拷贝/mL。药物安全性良好, 共 9 例患者报告了 17 例严重不良反应 (SAE), 其中仅 1 例与药物相关的停药, 9 例与药物无关的停药, 4 例死亡, 3 例撤回知情同意, 2 例失访; 无受试者产生抗药抗体。目前 TaiMed Biologics (中裕新药) 已向 FDA 提交了 ibalizumab 的生物制品许可申请 (BLA), FDA 已受理并授予其优先审评资格。

2.9.2 Pro140 Pro140 是一种人源化单克隆抗体, 靶向宿主细胞第二受体 CCR5, 阻止病毒进入细胞。体外实验显示, Pro140 与小分子 CCR5 拮抗剂有协同作用和有限的交叉耐药性。在短期单一疗法研究中, 研究人员评价了 Pro140 静脉和皮下注射对 CCR5 病毒嗜性的 HIV-1 感染者的活性。与安慰剂相比, Pro140 的 2 种剂型均具有良好的耐受性, 并且表现出强效、延长的和剂量依赖性的抗病毒活性^[87-88]。

在 I 期研究中, 受试者接受 0.5 、 2 和 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Pro140 单次静脉注射, 抗病毒活性呈剂量依赖性增加, 在 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下 HIV-1 RNA 平均降低 $1.83 \log_{10}$ 拷贝/mL。一项随机、双盲、安慰剂对照、平行的 II 期临床研究共入组 31 例 CCR5 病毒嗜性的 HIV-1 感染者, 以 1:1:1 随机分配至 5 、 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Pro140 组和安慰剂组, 单次给药静脉注射, 随访至治疗后 58 d, 观察抗

病毒活性、耐受性和药动学。研究结果显示, 与基线相比, $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 HIV-1 RNA 平均降低 $1.8 \log_{10}$ 拷贝/mL (与安慰剂组相比, $P < 0.000 1$)。Pro140 2 个剂量组的病毒载量在给药 12 d 后达到最低点, 且 29 d 仍保持低水平, 与安慰剂组差异显著 ($P < 0.01$)。Pro140 体外受体嗜性和病毒敏感性分析显示, 接受 Pro140 治疗的全部受试者均维持 CCR5 受体嗜性, 除了 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组中的 1 例受试者在第 15 d 观察到双重/混合病毒。所有病例的最大抑制率在治疗前后无变化 (治疗前 $\geq 98\%$, 治疗后 $\geq 99\%$)。Pro140 不抑制 CXCR4 介导的双重/混合病毒进入 U87-CD4-CXCR4 细胞。Pro140 安全性良好, 未报告 SAE 或剂量限制性毒性, 不良反应 (AE) 发生率没有明显的剂量相关性^[89]。

2.10 成熟抑制剂

HIV 成熟过程的重要一步是处理 gag 蛋白。HIV 蛋白酶将 gag 蛋白切割成小块, 产生结构性蛋白质, 装配成具有传染性的成熟病毒粒子。MIs 通过结合 gag 蛋白, 干扰 p24/p1 切割位点, 使 HIV 蛋白酶不能切割和处理 gag 蛋白, 导致无法形成成熟的病毒粒子。MIs 是一类很有潜力的新型分子, 是具有全新作用机制的抗逆转录病毒药物。

GSK3532795 (BMS-955176) 是一种在研的口服第 2 代 MIs, 能在对现有药物耐药的 HIV-1 感染者中起到关键作用^[90-91]。GSK3532795 对 NRTIs、NNRTIs、PIs 和 INSTIs 耐药病毒具有活性, 但 A364V 突变与其高水平耐药相关。GSK3532795 单药治疗 10 d, 病毒载量下降最大可达到 $1.7 \log_{10}$ 拷贝/mL。AI468038 是一项随机双盲 II b 期临床试验^[92], 206 例初治 HIV-1 感染者按 1:1:1:1 比例接受每日 1 次 GSK3532795 (60 、 120 、 180 mg) 或 EFV 600 mg 每日 1 次给药, 并联合 TDF/FTC 治疗。24 周分析数据显示, GSK3532795 和 EFV 与 TDF/FTC 联合具有相似的疗效, GSK3532795 组和 EFV 组分别有 76%~82.7% 和 77.4% 的受试者获得病毒学抑制 (HIV-1 RNA < 40 拷贝/mL)。GSK3532795 组和 EFV 组分别有 2%~8% 和 17% 的受试者因不良反应停药, SAE 发生率分别为 2%~4% 和 9%。然而, GSK3532795 组的胃肠道不良反应 (主要是腹泻和腹痛) 发生率为 52%~72.5%, 明显高于 EFV 组的发生率 24.5%。GSK3532795 组的 NRTI 耐药发生率为 6.5%, 而 EFV 组未发现 NRTIs/NNRTIs 耐药。研究者将在今后的临床研究中进一步观察。

3 结语

30年来,全球艾滋病的预防和治疗取得了巨大的成功。UNAIDS 提出在 2020 年实现“90%的艾滋病毒感染者被诊断、90%的被诊断者接受治疗以及 90%的被治疗者获得病毒学抑制”的“90-90-90”目标,并力争在 2030 年终结艾滋病流行的愿景。要实现这一伟大目标,仍然有漫长的路要走。目前已上市的抗 HIV 药物还不能满足抗病毒治疗的需要,尤其是国内可供选择的抗病毒药种类有限,多重耐药患者可能存在无药可用的困境,艾滋病的预防和治疗仍存在重大的临床需求。由于没有有效的疫苗和根除 HIV 病毒的方法,长期的抗逆转录病毒治疗仍然要面对药物的毒副作用、

致谢:

艾博韦泰项目得到“十二五”国家科技重大专项(重大新药创制)(No. 2013ZX09101-001)、“十三五”国家科技重大专项(重大新药创制)(No. 2017ZX09201007)和江苏省科技成果转化专项(No. BA2015057)资助。感谢艾博韦泰 III 期临床试验 TALENT 的主研吴昊教授和全体研究人员,感谢前沿生物药业徐奕和金洁为本文查阅资料和校对文稿。

耐药病毒的产生和传播、患者依从性差、每日口服药物的不便利性等严峻挑战。药物研发的创新和进步对根除艾滋病至关重要,人类一直在积极探索新的治疗方法,寻找新的艾滋病药物靶点及针对该靶点的新药,特别是具有全新作用机制的药物。研发出高效、低毒、耐药屏障高、方便使用、依从性良好的抗 HIV 药物是科学家们始终追求的目标。我们认为,以新复方单片制剂、长效注射药物、新作用机制药物、广谱中和抗体为代表的免疫治疗、无药缓解和功能性治愈将是未来抗艾滋病药物研发的热点和重点,也会在不久的将来取得重大突破。

[参考文献]

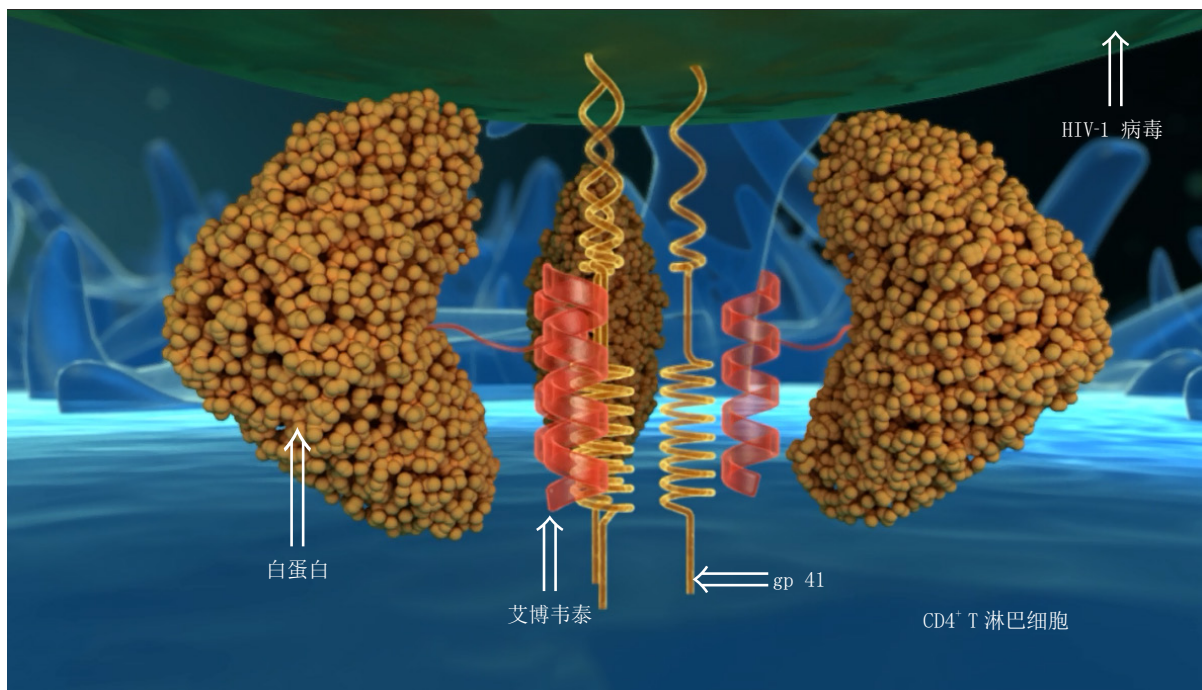
- [1] UNAIDS. UNAIDS DATA 2017[EB/OL]. (2017-07-20) [2017-10-11]. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf.
- [2] TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, *et al.* A trial of early antiretroviral and isoniazid preventive therapy in Africa [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 808-822.
- [3] Mills E J, Bakanda C, Birungi J, *et al.* Life expectancy of persons receiving combination antiretroviral therapy in low-income countries: a cohort analysis from Uganda [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(4): 209-216.
- [4] Cohen M S, Chen Y Q, McCauley M, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(6):493-505.
- [5] Grant R M, Lama J R, Anderson P L, *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(27): 2587-2599.
- [6] World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV[EB/OL]. (2016-12-05) [2017-10-11]. <http://www.Who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>.
- [7] DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents[EB/OL]. (2016-10-18) [2017-10-11]. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- [8] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, Chinese Medical Association. 艾滋病诊疗指南(2015版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2015, 8(5): 385-387.
- [9] European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines Version 9.0 [EB/OL]. [2018-01-10]. [http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines.html](http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html).
- [10] Airoidi M, Zaccarelli M, Bisi L, *et al.* One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2010, 4(1): 115-125.
- [11] Gulick R. HIV treatment 2020: what will it look like [J]. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17(Suppl 3): 19528.
- [12] Reynes J, Lawal A, Pulido F, *et al.* Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: the PROGRESS study, 48-week results [J]. *HIV Clin Trials*, 2011, 12(5): 255-267.
- [13] Bedimo R J, Drechsler H, Jain M, *et al.* The RADAR study: week 48 safety and efficacy of Raltegravir combined with boosted DARunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in

- antiretroviral-naive patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e106221.
- [14] Raffi F, Babiker A G, Richert L, *et al.* Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1942-1951.
- [15] Lambert-Niclot S, George E C, Pozniak A, *et al.* Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(4): 1056-1062.
- [16] Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros E, *et al.* Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M) [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(4): 1163-1171.
- [17] Ofookun I, Sheth A N, Sanford S E, *et al.* A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28(10): 1196-1206.
- [18] Achhra A C, Mwasakifwa G, Amin J, *et al.* Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet HIV*, 2016, 3(8): e351-e360.
- [19] Calza L, Magistrelli E, Colangeli V, *et al.* Dual raltegravir-etravirine combination as maintenance regimen in virologically suppressed HIV-1-infected patients [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, 33(7): 632-638.
- [20] Capetti A F, Sterrantino G, Cossu M V, *et al.* Switch to dolutegravir plus rilpivirine dual therapy in cART-experienced subjects: an observational cohort [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164753.
- [21] Samji H, Cescon A, Hogg R S, *et al.* Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81355.
- [22] Ortego C, Huedo-Medina T B, Llorca J, *et al.* Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis [J]. *AIDS Behav*, 2011, 15(7): 1381-1396.
- [23] Amico K R, Stirratt M J. Adherence to preexposure prophylaxis: current, emerging and anticipated bases of evidence [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(Suppl 1): S55-S60.
- [24] Gonzalez J S, Batchelder A W, Psaros C, *et al.* Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 58(2): 181-187.
- [25] Viswanathan S, Detels R, Mehta S H, *et al.* Level of adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy (HAART) [J]. *AIDS Behav*, 2015, 19(4): 601-611.
- [26] Nachega J B, Parienti J J, Uthman O A, *et al.* Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(9): 1297-1307.
- [27] Wensing A M, Calvez V, Gunthard H F, *et al.* 2014 update of the drug resistance mutations in HIV-1 [J]. *Top Antivir Med*, 2014, 22(3): 642-650.
- [28] Rhee S Y, Blanco J L, Jordan M R, *et al.* Geographic and temporal trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted HIV-1 drug resistance: an individual-patient- and sequence-level metaanalysis [J]. *PLoS Med*, 2015, 12(4): e1001810.
- [29] Phillips A N, Dunn D, Sabin C, *et al.* Long term probability of detection of HIV-1 drug resistance after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice [J]. *AIDS*, 2005, 19(5): 487-494.
- [30] Oluwafeyisetan A, Olubunmi A, Peter O. Naringin ameliorates HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors-induced mitochondrial toxicity [J]. *Curr HIV Res*, 2016, 14(6): 506-516.
- [31] Hulgan T, Haubrich R, Riddler S A, *et al.* European mitochondrial DNA haplogroups and metabolic changes during antiretroviral therapy in AIDS clinical trials group study A5142 [J]. *AIDS*, 2011, 25(1): 37-47.
- [32] Pau A K, George J M. Antiretroviral therapy: current drugs [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2014, 28(3): 371-402.
- [33] Ruane P J, DeJesus E, Berger D, *et al.* Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63(4): 449-455.
- [34] Sax P E, Zolopa A, Brar I, *et al.* Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(1): 52-58.
- [35] Sax P E, Wohl D, Yin M T, *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials [J]. *Lancet*, 2015, 385(9987): 2606-2615.
- [36] Mills A, Arribas J R, Andrade-Villanueva J, *et al.* Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral

- regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 43-52.
- [37] Taylor B S, Olender S A, Tieu H V, *et al*. CROI 2016: advances in antiretroviral therapy [J]. *Top Antivir Med*, 2016, 24(1): 59-81.
- [38] Flexner C, Saag M. The antiretroviral drug pipeline: prospects and implications for future treatment research [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2013, 8(6): 572-578.
- [39] Haraguchi K, Takeda S, Kubota Y, *et al*. From the chemistry of epoxy-sugar nucleosides to the discovery of anti-HIV agent 4'-ethynylstavudine-festinavir [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(10): 1880-1897.
- [40] Cotte L, Dellamonica P, Raffi F, *et al*. Randomized placebo-controlled study of the safety, tolerability, antiviral activity, and pharmacokinetics of 10-day monotherapy with BMS-986001, a novel HIV NRTI, in treatment-experienced HIV-1-infected subjects [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63(3): 346-354.
- [41] Johnson V A, Calvez V, Gunthard H F, *et al*. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013 [J]. *Top Antivir Med*, 2013, 21(1): 6-14.
- [42] Lai M T, Feng M, Falgueryet J P, *et al*. *In vitro* characterization of MK-1439, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(3): 1652-1663.
- [43] Anderson M S, Gilmartin J, Cilissen C, *et al*. Safety, tolerability and pharmacokinetics of doravirine, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, after single and multiple doses in healthy subjects [J]. *Antivir Ther*, 2015, 20(4): 397-405.
- [44] Morales-Ramirez J O, Gatell J M, Hagins D P, *et al*. Safety and antiviral effect of MK-1439, A novel NNRTI (+FTC/TDF) in ART-naive HIV-infected patients [J]. *Top Antivir Med*, 2014, 22(e1): 46-47.
- [45] Gatell J M, Morales-Ramirez J O, Hagins D P, *et al*. Forty-eight-week efficacy and safety and early CNS tolerability of doravirine (MK-1439), a novel NNRTI, with TDF/FTC in ART-naive HIV-positive patients [J]. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17(4 Suppl 3): 19532.
- [46] Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, *et al*. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(2): 718-727.
- [47] Wilkin A, Pozniak A L, Morales-Ramirez J, *et al*. Long-term efficacy, safety, and tolerability of rilpivirine (RPV, TMC278) in HIV type 1-infected antiretroviral-naive patients: week 192 results from a phase IIb randomized trial [J]. *AIDS Res Hum Retrovir*, 2012, 28(5): 437-446.
- [48] Williams P E, Crauwels H M, Basstanie E D. Formulation and pharmacology of long-acting rilpivirine [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2015, 10(4): 233-238.
- [49] Jackson A G, Else L J, Mesquita P M, *et al*. A compartmental pharmacokinetic evaluation of long-acting rilpivirine in HIV-negative volunteers for pre-exposure prophylaxis [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 96(3): 314-323.
- [50] Verloes R, Deleu S, Niemeijer N, *et al*. Safety, tolerability and pharmacokinetics of rilpivirine following administration of a long-acting formulation in healthy volunteers [J]. *HIV Med*, 2015, 16(8): 477-484.
- [51] Stolbach A, Paziana K, Heverling H, *et al*. A review of the toxicity of HIV medications II: interactions with drugs and complementary and alternative medicine products [J]. *J Med Toxicol*, 2015, 11(3): 326-341.
- [52] Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity [J]. *HIV AIDS*, 2015, 7: 95-104.
- [53] Dierynck I, Van Marck H, Van Ginderen M, *et al*. TMC310911, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, shows *in vitro* an improved resistance profile and higher genetic barrier to resistance compared with current protease inhibitors [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12): 5723-5731.
- [54] Stellbrink H J, Arasteh K, Schurmann D, *et al*. Antiviral activity, pharmacokinetics, and safety of the HIV-1 protease inhibitor TMC310911, coadministered with ritonavir, in treatment-naive HIV-1-infected patients [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 65(3): 283-289.
- [55] Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, *et al*. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 69(4): 439-445.
- [56] Custodio J M, Gordi T, Zhong L, *et al*. Population pharmacokinetics of boosted-elvitegravir in HIV-infected patients [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(6): 723-732.
- [57] Anstee K, Brenner B, Mesplede T, *et al*. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors [J]. *Retrovirology*, 2017, 14(1): 36.
- [58] Wijting I, Rokx C, Boucher C, *et al*. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet HIV*, 2017, 4(12): e547-e554.
- [59] Shah B M, Schafer J J, Desimone J A Jr. Dolutegravir: a new integrase strand transfer inhibitor for the treatment of HIV [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(5): 506-520.

- [60] Wu G, Abraham T, Saad N. Dolutegravir for the treatment of adult patients with HIV-1 infection [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(5): 535-544.
- [61] Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomized open-label phase 3b study [J]. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2222-2231.
- [62] Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(11): 927-935.
- [63] Eron J J, Rockstroh J K, Reynes J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomized, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(12): 907-915.
- [64] Cahn P, Kaplan R, Sax P, et al. Raltegravir (RAL) 1200 mg once daily (QD) is non-inferior to RAL 400 mg twice daily (BID), in combination with tenofovir/emtricitabine, in treatment-naive HIV-1-infected subjects: week 48 results [J]. *J Int AIDS Soc*, 2016, 19(Suppl 5): 101-102.
- [65] Margolis D A, Brinson C C, Smith G H R, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(10): 1145-1155.
- [66] Margolis D, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H J, et al. Cabotegravir + rilpivirine as long-acting maintenance therapy: LATTE-2 week 32 results: 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [R]. Boston: [s.n.], 2016.
- [67] Margolis D A, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H J, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial [J]. *The Lancet*, 2017, 390(10101): 1499-1510.
- [68] Markowitz M, Frank I, Grant R, et al. Eclair: phase 2a safety and PK study of cabotegravir LA in HIV-uninfected men: 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [R]. Boston: [s.n.], 2016.
- [69] Trezza C, Ford S L, Spreen W, et al. Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2015, 10(4): 239-245.
- [70] Fumakia M, Yang S, Gu J, et al. Protein/peptide-based entry/fusion inhibitors as anti-HIV therapies: challenges and future direction [J]. *Rev Med Virol*, 2016, 26(1): 4-20.
- [71] Dong X N, Xiao Y, Dierich M P, et al. N- and C-domains of HIV-1 gp41: mutation, structure and functions [J]. *Immunol Lett*, 2001, 75(3): 215-220.
- [72] Xie D, Yao C, Wang L, et al. An albumin-conjugated peptide exhibits potent anti-HIV activity and long *in vivo* half-life [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(1): 191-196.
- [73] Wu H, Yao C, Lu R, et al. Albuvirtide, the first long-acting HIV-1 fusion inhibitor, suppressed viral replication in HIV infected adults: the Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy [R]. San Francisco: [s.n.], 2012.
- [74] Zhang H, Jin R, Yao C, et al. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients. [J]. *AIDS Res Ther*, 2016, 13: 8.
- [75] Wu H, Yao C, Zhang T, et al. Efficacy and safety of long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide in antiretroviral-experienced adults with HIV-1: interim 48-week results from the randomized, controlled, phase 3, non-inferiority TALENT study [J]. *J Int AIDS Soc*, 2016, 19 (Suppl 7): 21-22.
- [76] Perry C M. Maraviroc: a review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection [J]. *Drugs*, 2010, 70(9): 1189-1213.
- [77] Marier J F, Trinh M, Pheng L H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TBR-652, a novel CCR5 antagonist, in HIV-1-infected, antiretroviral treatment-experienced, CCR5 antagonist-naive patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 2768-2774.
- [78] Lalezari J, Gathe J, Brinson C, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of TBR-652, a CCR5/CCR2 antagonist, in HIV-1-infected, treatment-experienced, CCR5 antagonist-naive subjects [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 57(2): 118-125.
- [79] Thompson M, Saag M, DeJesus E, et al. A 48-week randomized phase 2b study evaluating cenicriviroc versus efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults with C-C chemokine receptor type 5-tropic virus [J]. *AIDS*, 2016, 30(6): 869-878.
- [80] Thompson M, Lalezari J P, Kaplan R, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in antiretroviral-experienced subjects: week 48 analysis of A1438011, a Phase IIb, randomized controlled trial [J]. *Antivir Ther*, 2017, 22(3): 215-223.
- [81] Caskey M, Klein F, Lorenzi J C C, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117 [J]. *Nature*, 2015, 522(7557): 487-491.
- [82] Schoofs T, Klein F, Braunschweig M, et al. HIV-1 therapy with monoclonal antibody 3BNC117 elicits host immune responses against

- HIV-1 [J]. *Science*, 2016, 352(6288): 997-1001.
- [83] Lu C L, Murakowski D K, Bournazos S, *et al.* Enhanced clearance of HIV-1-infected cells by broadly neutralizing antibodies against HIV-1 *in vivo* [J]. *Science*, 2016, 352(6288): 1001-1004.
- [84] Scheid J F, Horwitz J A, Bar-On Y, *et al.* HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption [J]. *Nature*, 2016, 535(7613): 556-560.
- [85] Bruno C J, Jacobson J M. Ibalizumab: an anti-CD4 monoclonal antibody for the treatment of HIV-1 infection [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(9): 1839-1841.
- [86] Lewis S, Fessel J, Emu B, *et al.* Long-Acting ibalizumab in patients with multi-drug resistant HIV-1: a 24-week study. #449LB[EB/OL]. (2017-03-14) [2017-10-23]. <http://tmd.apeak-test.com/media/file/admin/20170314020357Yyyl.pdf>.
- [87] Jacobson J M, Saag M S, Thompson M A, *et al.* Antiviral activity of single-dose PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody, in HIV-infected adults [J]. *J Infect Dis*, 2008, 198(9): 1345-1352.
- [88] Jacobson J M, Thompson M A, Lalezari J P, *et al.* Anti-HIV-1 activity of weekly or biweekly treatment with subcutaneous PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody [J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(10): 1481-1487.
- [89] Jacobson J M, Lalezari J P, Thompson M A, *et al.* Phase 2a study of the CCR5 monoclonal antibody PRO 140 administered intravenously to HIV-infected adults [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(10): 4137-4142.
- [90] Nowicka-Sans B, Protack T, Lin Z, *et al.* Identification and characterization of BMS-955176, a second-generation HIV-1 maturation inhibitor with improved potency, anti-viral spectrum and gag polymorphic coverage [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(7): 3956-3969.
- [91] Ray N, Li T, Lin Z, *et al.* The second-generation maturation inhibitor GSK3532795 maintains potent activity toward HIV protease inhibitor-resistant clinical isolates [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017, 75(1): 52-60.
- [92] Morales-Ramirez J, Bogner J, Molina J M, *et al.* Safety, efficacy, and dose-response of GSK3532795/BMS-955176 plus tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naïve (TN) HIV-1-infected adults: week 24 primary analysis: 9th IAS Conference on HIV Science [R]. Paris: [s.n.], 2017.



长效融合抑制剂艾博韦泰作用机制