

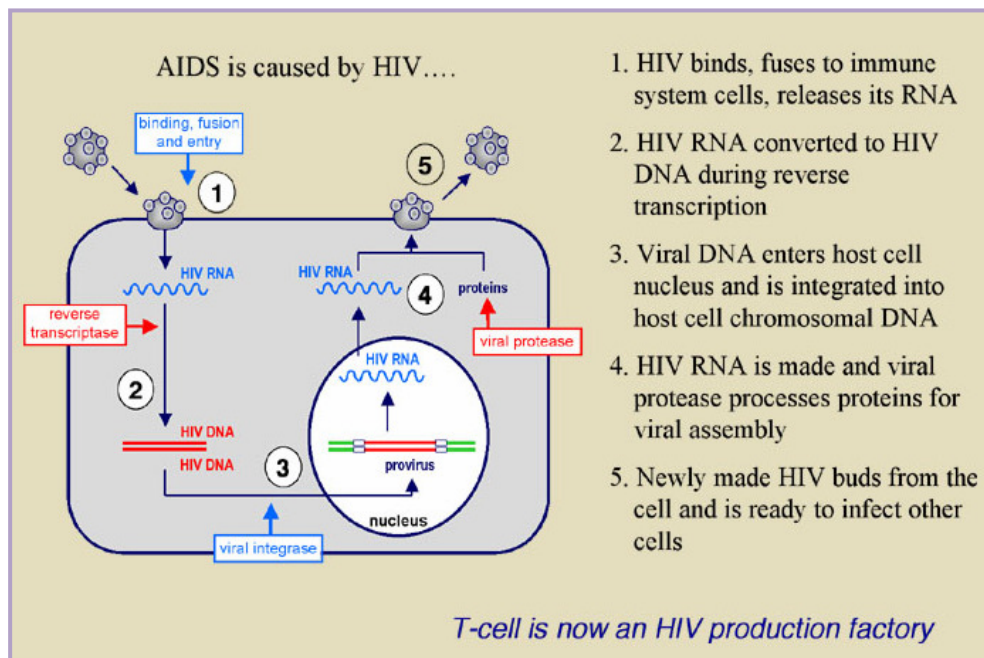
HIV 抗逆转录病毒疗法

HIV 的疗效已有了很大的提高。当艾滋病开始于 20 世纪 80 年代开始传播的时候，患病的病人几乎没有什么治疗上的选择余地。虽然现在还没有治疗 AIDS 病的方法，但如今的疗法可以抑制艾滋病病毒的复制，从而减少死亡的发生。这可以给病人以更长而且更健康的生命。

现如今使用的药物还不能治疗 HIV 感染或艾滋病。但这些药物可以抑制病毒，将其控制在较低的水平。但仍旧无法彻底消灭人体内的 HIV。因此，感染疾病的病人仍需要使用抗逆转录病毒药物。

Antiretroviral drugs, also called antiviral drugs, for HIV are medication that interferes with the replication of retroviruses⁽¹⁾. HIV is a retrovirus, so called because the virus' genetic material is made of RNA; the genetic material of humans is made of DNA. Illustrated below is a simple description of the HIV life cycle:

抗逆转录病毒药物也叫做抗病毒药物，是一种介入逆转录病毒⁽¹⁾复制过程的药品。HIV 是一种逆转录病毒，这样说是因为这种病毒的基因物质由 RNA 构成。而人类的基因是由 DNA 组成。下面图中简要说明了 HIV 生命周期



资料来源: Smith Lab Page, 2007⁽²⁾

艾滋病由 HIV 引起.....

1 HIV 与免疫系统细胞结合、融合，释放其 RNA

Binding, fusion and entry—结合、融合及入侵

2 HIV 的 RNA 通过逆转录酶转换成 HIV 的 DNA

Reverse transcriptase—逆转录酶
 Viral integrase—病毒整合酶
 Nucleus—细胞核
 Provirus—前病毒
 Protein—蛋白

3 病毒的 DNA 进入宿主细胞核并整合到宿主细胞的染色体 DNA 中
 4 HIV 的 RNA 产生出来，之后病毒的蛋白酶处理蛋白为病毒的组装作准备
 5 新的 HIV 即将从细胞中生成，并要去感染其他细胞

T 细胞现在已成为了 HIV 生产加工厂

HIV 抗逆转录病毒疗法的种类

抗病毒药物可以分成以下三个主要类别⁽³⁾:

(1) 逆转录酶 (RT) 抑制剂

这种逆转录酶抑制剂介入 HIV 生命周期中的逆转录阶段。这是病毒的 RNA 转换成 DNA 的过程，对于病毒的复制非常关键。这个阶段需要一种叫做逆转录酶的物质的参与。逆转录抑制剂主要有两大类:

- 核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂 (NRTI) –

这种抑制剂与构成 DNA 的物质非常相像，只不过它们是冒牌的。在由 RNA 向 DNA 转化的过程中，病毒利用这种冒牌物质，其结果是造成了转化过程的中断，HIV 无法产生完整的 DNA，因此病毒无法进行复制。

立妥威® (AZT) 在 1987 年成为了第一个获批准的抗逆转录病毒抑制剂。而有趣的是，AZT 最开始被用于治疗癌症，但它没有通过功效检验并伴随着很高的副作用。如今美国食品药品监督管理局已批准了 13 种 NRTI。这些药品的作用都大致相仿。

表一. 美国食品药品监督管理局批准的核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂 (NRTI) ⁽⁴⁾

药品名称	属名	生产商
◦ Retrovir	azidothymidine (AZT); zidovudine (ZDV)	GlaxoSmithKline
◦ Videx	didanosine (ddI)	Bristol Myers-Squibb
◦ Videx EC	enteric coated didanosine (ddI EC)	Bristol Myers-Squibb
◦ Hivid	zalcitabine; dideoxycytidine (ddC)	Hoffmann-La Roche
◦ Zerit	Stavudine (d4T)	Bristol Myers-Squibb
◦ Epivir	lamivudine (3TC)	GlaxoSmithKline
◦ Combivir	lamivudine + zidovudine	GlaxoSmithKline
◦ Ziagen	abacavir sulfate, ABC	GlaxoSmithKline
◦ Trizivir	abacavir + zidovudine + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ Viread	tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Gilead

◦ Emtriva	emtricitabine (FTC)	Gilead Sciences
◦ Epzicom	abacavir + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ Truvada	Tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine	Gilead Sciences, Inc.

- 非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI） –
这类抑制剂与你转录酶相结合，中止病毒 RNA 向 DNA 的转化。
Viramune®于 1996 年获批成为第一个 NNRTI。现如今美国食品药品监督管理局一共批准了三种 NNRTI 药物。

表二. 美国食品药品监督管理局批准的非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI）药物⁽⁴⁾

药品名称	属名	生产商
◦ Rescriptor	delavirdine, DLV	Pfizer
◦ Sustiva	efavirenz, EFV	Bristol Myers-Squibb
◦ Viramune	nevirapine, NVP	Boehringer Ingelheim

(2) 蛋白酶抑制剂（PI）

除了逆转录酶抑制剂外，HIV 也使用另一种酶——蛋白酶来合成新的病毒粒子⁽⁵⁾。因此蛋白酶抑制剂可以干预蛋白酶的活动。首个蛋白酶抑制剂，沙奎那韦硬胶囊，于 1995 年通过批准。现在美国食品药品监督管理局批准了 11 种治疗 HIV 的蛋白酶抑制剂

表三. 美国食品药品监督管理局批准的蛋白酶抑制剂⁽⁴⁾

药品名称	属名	生产商
◦ Agenerase	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline
◦ Aptivus	Tipranavir, TPV	Boehringer Ingelheim
◦ Crixivan	indinavir, IDV,	Merck
◦ Fortovase	saquinavir (no longer marketed)	Hoffmann-La Roche
◦ Invirase	saquinavir mesylate, SQV	Hoffmann-La Roche
◦ Kaletra	lopinavir and ritonavir, LPV/RTV	Abbott Laboratories
◦ Lexiva	Fosamprenavir Calcium, FOS-APV	GlaxoSmithKline
◦ Norvir	ritonavir, RTV	Abbott Laboratories
◦ Prezista	Darunavir	Tibotec, Inc.
◦ Reyataz	atazanavir sulfate, ATV	Bristol-Myers Squibb
◦ Viracept	nelfinavir mesylate, NFV	Agouron Pharmaceuticals

(3) 融合抑制剂⁽⁶⁾

HIV 侵入人体并感染人类细胞。病毒蛋白 GP41 对于病毒进入人体细胞而言非常重要。融合抑制剂与 GP41 相结合并阻止病毒与细胞膜相融合进而阻止其进

入细胞内部。美国食品药品监督管理局于 2003 年批准的 Fuzeon®是现今唯一的融合抑制剂。

表四. 美国食品药品监督管理局批准的融合抑制剂⁽⁴⁾

药品名称	属名	生产商
◦ Fuzeon	enfuvirtide, T-20	Hoffmann-La Roche & Trimeris

高活性抗逆转录病毒疗法 (HAART)

不幸的是，抗逆转录病毒抑制剂的活性非常有限。当 HIV 进行复制时常常会出错，由此创造出的 HIV 不同的版本或病毒链可能限制了抗逆转录病毒药物的药效。

要想使抗逆转录病毒疗法取得长期的效果，最好使用抗逆转录病毒的组合。药物的组合大大降低了抗药性的发展。

在高活性抗逆转录病毒疗法中使用三种或三种以上的抗逆转录病毒药物。药物组合包含至少两种药品类别的抗逆转录病毒药物⁽³⁾。若使用恰当，药物组合可以通过抑制病毒和降低机会感染的几率来成功治疗 HIV。

要注意的是，虽然高活性抗逆转录病毒疗法极大程度上降低了 HIV/艾滋病的死亡率，有人认为这种疗法提高病人 4 到 12 年的存活时间⁽⁷⁾。然而这种策略无法完全抑制病毒，HIV 还可能继续传播。坚持采用特定的抗逆转录病毒抑制剂或高活性抗逆转录病毒疗法是控制 HIV 水平的最好方法。

抗逆转录病毒抑制剂疗法的副作用

多数使用抗逆转录病毒人都会体验到一些副作用，有些比较轻，像是乏力和头痛，有些则比较严重，还有些则可能致命。例如肝坏死^(8,9)。医生在开抗逆转录酶的药物时通常都会给患者黑箱警告^(10,11)，有时又叫做黑色标牌警告。该警告表示服用此类药物会有明显危险或严重的、甚至是危及生命的副作用。当然，不同病人所体验到的副作用会有所不同，这取决于身体对药物的吸收、新陈代谢和分解。大剂量的药物可能带来较大的副作用。

新疗法

新的抗逆转录病毒药物针对 HIV 生命周期的不同阶段：

A. 录入抑制剂

这一类抗逆转录病毒抑制剂阻止 HIV 入侵目标细胞，即人类的 CD4 细胞。目标细胞表面上的分子（共同受体）协助病毒侵入细胞。CCR5 即为这样的共同受体，它在感染 HIV 的过程中起到非常重要的作用。一旦 HIV 识别了 CCR5，它就会通过共同受体与之结合，之后融合到细胞膜上，继而侵入该细胞。

一些正在试验中的新式抗 HIV 药物可以干扰 HIV 与 CCR5 的相互作用，它们包括

试验中的药物	生产商
◦ PRO140	Progenics
◦ Vicriviroc	Schering Plough
◦ Aplaviroc	GlaxoSmithKline
◦ Maraviroc	Pfizer

除 CCR5 这种 HIV 感染细胞的主要共同受体之外，也存在其他共同受体。有其他正在试验中的药物可以干扰共同受体 CXCR4⁽¹³⁾和 HIV 的共同作用：

试验中的药物	生产商
◦ AMD-070	Genzyme Corporation
◦ TNX-355	Tanox Biosystem
◦ BMS-488043	Bristol-Myers Squibb

B. 整合酶抑制剂⁽¹⁴⁾

这一类的抗逆转录病毒药物的目标是 HIV 的整合酶。HIV 的生命周期中，在逆转录酶将病毒的单螺旋 RNA 转换成双螺旋 DNA 后，这段 DNA 就被嵌入、或整合到受感染细胞的 DNA 中了，即人类的 CD4 细胞。这个过程由整合酶来协助完成。这就使得受感染细胞得以复制新的 HIV。整合酶抑制剂通过干扰整合酶来阻止 HIV 基因物质整合到目标细胞中，因而阻止了病毒的复制。

虽然已有两个整合酶抑制剂在检测过程当中，但现在还没有一个整合酶抑制剂得到政府的批准。它们是：

试验中的药物	生产商
◦ MK-0518	Merck
◦ GS-9137	Gilead

C. 成熟抑制剂⁽⁹⁾

成熟是 HIV 生命周期中的最后一个阶段。在这个阶段中，病毒成熟从而具有传染性。成熟抑制剂旨在阻止 HIV 的整合和成熟，阻止其形成外部的保护层，或阻止其出现在人类的细胞当中。对成熟阶段的抑制是中止或抑制 HIV 复制的一种全新方式。

Currently there are no FDA approved maturation inhibitors available. There is one maturation inhibitor in trials currently:

目前美国食品药品监督管理局还没有批准任何成熟抑制剂。但有一个成熟抑制剂正在测验当中：

试验中的药物	生产商
◦ PA-457	Panacos

PA-457（或 Bevirimat）是以其生产商 Panacos⁽¹⁵⁾的名称来命名的。Bevirimat 通过抑制 HIV 蛋白形成过程的最后一个过程来阻碍 HIV 的成熟。其结果是，病毒粒子在结构上可以被探测出来，并且无法将感染扩散到身体的其他部分。

参考资料

- (1) http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HIVandItsTreatment_cbrochure_en.pdf
- (2) http://dbb.urmc.rochester.edu/labs/smith/research_3.htm
- (3) <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/treat-hiv.htm>
- (4) <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>
- (5) http://en.wikipedia.org/wiki/Protease_inhibitor_%28pharmacology%29
- (6) http://www.hivandhepatitis.com/hiv_and_aids/hiv_treat.html
- (7) <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV#Treatment>
- (8) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (9) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (10) <http://hab.hrsa.gov/tools/HIVpocketguide/PktGDrugTables.htm>
- (11) Montessori et al. CMAJ, January 2004; 170(2) : 229 – 238
- (12) <http://en.wikipedia.org/wiki/CCR5>
- (13) http://www.hivandhepatitis.com/recent/experimental_drugs/docs/cxcr4.html
- (14) http://en.wikipedia.org/wiki/Antiretroviral_drug
- (15) http://www.panacos.com/product_4.htm