

## · 新药开发 ·

## 抗 HIV 药物的研究进展

杨慧武\* 罗莉° 韩晋\*综述 张紫洞°审核

近年来抗人体免疫缺陷病毒 (HIV) 药物的研究进展非常迅速。迭氮胸苷 (Azidothymidine, AZT) 是目前唯一获准正式用于治疗 HIV 感染的药物, 但由于毒副作用大, 疗效不甚理想, 且价格昂贵等因素, 故迫切需要研制出更为理想的药物代替 AZT。为早日征服 AIDS 这一引起世界性恐慌的致死性疾病, 人们围绕 HIV 的生活周期, 针对不同环节设计、研制了许多新的抗 HIV 的药物, 其中一部分已投入或即将投入临床试用, 下面就抗 HIV 药物的研究进展进行综述。

## 一、HIV 的生活周期与抗病毒药物设计

HIV 的复制过程十分复杂, 同其它逆转录病毒一样, HIV 的遗传物质是正股 RNA, 当 HIV 首次被识别时, 表现为主要在 CD<sub>4</sub>+ 辅助性 T 淋巴细胞中的偏向复制 (Preferential replication)。研究结果证实, 病毒包膜糖蛋白 (gP<sub>120</sub>) 首先与宿主细胞膜 (CD<sub>4</sub>) 结合并融合, 使病毒的 RNA 和逆转录酶 (Reverse transcriptase, RT) 同时侵入细胞浆内, 在 RT 的作用下, 使病毒 RNA 合成 DNA, 然后 DNA 被整合进宿主细胞的染色体中, 这部分 DNA 称作前病毒 (Provirus); 后者再进一步被转录为 RNA, 经细胞蛋白合成机构翻译成病毒蛋白, 重新装配成完整的病毒颗粒, 最后释放出细胞。从治疗学的角度来看, HIV 生活周期的复杂

性为研制抗 HIV 药物提供了较多的靶部位。

抗 HIV 药物可以干预的第一个阶段是病毒与细胞的结合: 途径之一是制备游离或重组可溶性 CD<sub>4</sub> (Recombinant Soluble CD<sub>4</sub>, rsCD<sub>4</sub>), 后者与 HIV 结合占据 CD<sub>4</sub> 结合部位, 使之不能与宿主细胞上的 CD<sub>4</sub> 结合; 第二条途径是设法生产“抗独特基因型抗体” (Anti-idiotypic antibody), 也即抗 CD<sub>4</sub> 抗体的抗体, 抗 CD<sub>4</sub> 单克隆抗体的结构可能与 gP<sub>120</sub> 上的 CD<sub>4</sub> 结合部位相似, 因此抗 CD<sub>4</sub> 抗体 (独特基因型) 的抗体 (抗独特基因型) 也可能与 gP<sub>120</sub> 结合; 第三条途径是生产一种抗体或合成与 gP<sub>120</sub> 序列相似的化合物, 能与 HIV 包膜上的 CD<sub>4</sub> 结合部位结合, 从而中和 gP<sub>120</sub> 与 CD<sub>4</sub> 结合的能力。上述途径均涉及到 HIV 和宿主细胞的一系列复杂的生物、生化过程, 虽然部分药物已开始临床试验, 但在理论和实际上仍需进行更深入的研究。

最有希望的作用环节是在 RT 作用下的病毒 DNA 合成过程。由于攻击的这一阶段为逆转录病毒所独有, 自 AZT 正式用于临床后, 利用这一途径已引起人们的极大兴趣。AZT 的结构与胸腺嘧啶核苷相似, 在细胞内 AZT 与磷酸基结合 (磷酸化), 转化为具有活性的三磷酸 AZT (细胞不能直接吸收三磷酸 AZT), 后者是三磷酸胸苷的类似物, 而三磷酸胸苷又是 DNA 的构成单位之一; 三磷酸 AZT 至少可以通过两种机制抑制病毒 DNA 合成: (a) 竞争性抑制。三磷酸 AZT 结合于 AZT, 和正常情况下与生理性

\* 解放军 302 医院 ° 第二军医大学药学院

三磷酸核苷的结合部位相同；(b)链终止作用。RT错将三磷酸AZT掺入正在合成的病毒DNA链，取代了正常情况下三磷酸胸苷的位置，而三磷酸AZT缺少与下一个基因形成化学键所需要的羟基，DNA链就不能形成下一个化学键，造成病毒不能修复这一错误，DNA的合成因此被中断。具有抑制RT活性的其它双脱氧核苷类化合物也是通过这些机制发挥作用的，但必须是以三磷酸盐(或酯)的形式才有效。另一个值得考虑的问题是，它们与某些细胞的重要化学物质相似，可能与体内的多种酶类相互作用，例如2', 3'-双脱氧腺苷(ddA)的三磷酸盐形式在体外具有较强的抗HIV活性，但在体内ddA很容易被腺苷脱氨酶转变为2', 3'-双脱氧肌苷(ddI)，后者的三磷酸盐形式的抗HIV活性却较弱，而ddI在体外培养中，因为可以在细胞中代谢为三磷酸ddA而具有较强的抗HIV效果。

另一颇受重视的作用环节是HIV生活周期的晚期，也即宿主细胞被激活时。激活细胞的同时也触发了病毒DNA至蛋白质的转录和转译过程。从理论上讲，制备一种短的、与mRNA一部分互补的“反方向低聚核苷酸”(Anti-Sense oligonucleotide)，与病毒mRNA序列以杂方式结合，这样就有可能阻止细胞的核糖体在RNA上移动，因而阻遏RNA翻译为病毒蛋白质。

通过阻断病毒基因(tat, trs/art)或调节病毒增殖的蛋白也有可能抑制病毒的增殖。位于病毒基因组末端的调节序列(长末端重复区, Long terminal repeats, LTR)可能直接控制病毒蛋白的合成；某些病毒蛋白也调节这一过程，这些部位均可成为选择性抑制HIV的作用点。病毒蛋白产生后，经过一系列修饰才能形成完整的病毒颗粒；在病毒的糖基化过程中，某些酶加上糖基，另一些修剪糖苷酶剪去部分末端糖基，如果能抑制其中的修剪糖苷酶，就可以抑制HIV的增

殖。植物生物碱栗籽豆碱(栗精胺, Castanospermine)就是通过这一机制发挥作用的。HIV复制的最后阶段是病毒蛋白和RNA在宿主细胞膜上装配，然后从细胞表面以芽生方式释放。芽生可被干扰素阻断；干扰素对HIV生活周期的其它阶段也可能起作用，实际上干扰素的作用相当广泛，对AIDS病人的治疗途径是多方面的。

## 二、抗HIV药物的研究进展

### (一) 阻止病毒结合

#### 1. 重组可溶性CD<sub>4</sub>

对CD<sub>4</sub>的分子克隆已经成功并且开始生产rsCD<sub>4</sub>试用于临床。亦已证实，rsCD<sub>4</sub>在体外能吸附在HIV包膜上的CD<sub>4</sub>结合部位，使病毒不能感染靶细胞；rsCD<sub>4</sub>与AZT合用尚具有协同抑制效果。临床I期试验发现，人体对rsCD<sub>4</sub>有较好的耐受性，但常规用量下的抗HIV和增强免疫功能效果报道不一，rsCD<sub>4</sub>与AZT联合应用治疗HIV感染效果如何，值得进一步观察。Till等研制出第二代CD<sub>4</sub>分子，其rsCD<sub>4</sub>与植物毒素蓖麻蛋白的A链连接，这种免疫毒素在体外能有效地抑制HIV感染细胞；Capon等最近使用CD<sub>4</sub>分子的gP<sub>120</sub>结合部分，在体外也成功地阻抑了HIV对T淋巴细胞和单核细胞的侵袭。

#### 2. 硫酸葡聚糖(Dextran sulfate, DS)

DS是一种长链葡萄糖多聚体，临床上一直作为抗凝剂和扩容剂使用。该药在体外对HIV的复制有显著的抑制作用，这与DS能抑制病毒与CD<sub>4</sub>分子的结合及合胞体的形成有关。临床I、II期试验结果表明，口服较大剂量(已导致严重的胃肠道反应)时仍无抗HIV作用，Lorentsen等认为这很可能与口服吸收较差有关；采用静脉输入的临床I期试验正在计划进行中。

#### 3. 活性脂-721(Active Lipid-721, AL-721)

AL-721是一种类脂混合物,由中性甘油酯、胆碱磷脂和磷酰乙醇胺分别按7:2:1比例组成。Sarin等证实AL-721在体外具有抗HIV活性。由于HIV包膜富含类脂,推测AL-721系因改变了病毒包膜或细胞膜结构,从而干扰HIV的吸附和穿入;临床试用表明,AL-721对机体的毒性较小。目前虽然美国食品药品监督管理局(FDA)已批准AL-721作为一种营养品上市,但最近的I、II期试验初步提示,AL-721在体内缺乏抗HIV和增强免疫功能作用。

#### 4. T肽 (Peptide T)

T肽系一与HIV gp<sub>120</sub>序列相似的八肽合成物,通过封闭其受体CD<sub>4</sub>分子而达到抑制HIV感染靶细胞的目的。Pert等报道T肽在体外可明显抑制HIV的复制,临床初步试用其毒副作用较小,I期试验正在进行中。

#### 5. 棉子酚 (Gossypol)

棉子酚是从棉籽中提取出来的一种多酚醛,在我国的现代中医药学中,被用于男性避孕作用。Polsky等发现棉子酚在体外能阻遏HIV的增殖,认为很可能是与病毒包膜蛋白结合而干扰HIV感染靶细胞。该药I期临床试验已经开始。

### (二) 阻断逆转录过程

#### 1. 迭氮胸苷 (AZT)

AZT系逆转录酶抑制剂,可干扰HIV的逆转录链的延伸,阻抑病毒核心蛋白的合成,是FDA正式批准的唯一临床用抗HIV药物。对该药的评价在国内外书刊上已有许多详细介绍,本文不再赘述。值得指出的是,除了AZT的价格、毒副作用等外,近来对HIV耐AZT变异株的发现已引起重视。

#### 2. 2',3'-双脱氧胞苷 (2',3'-dideoxy cytidine, ddC)

ddC是继AZT之后的又一个被试用于临床的嘧啶类抗HIV药物。在体外ddC同样具有较强的抑制HIV复制作用,与 $\alpha$ -干扰素联合有协同抑制效果;在临床I期试验中,

口服吸收良好,并能通过血脑屏障,毒副作用与用量有关,主要表现为皮疹、发热、口腔溃疡、中性粒细胞和血小板减少症等;部分病人(约50%)在治疗数周后出现疼痛性周围神经病(一种周围感觉和运动神经病),但停药后可逐渐消退;II期试验进一步证实,上述毒副作用与剂量显著相关,并发现治疗P<sub>24</sub>抗原血症有效。由于ddC的毒性与AZT不同,两者交替或降低各自用量以联合应用,是否能取得更好的效果,将是一项颇有价值的研究课题。

#### 3. 2',3'-双脱氧腺苷和2',3'-双脱氧肌苷 (2',3'-dideoxyadenosine, ddA和2',3'-dideoxyinosine, ddI)

嘌呤类ddA和ddI在体外均能有效地抑制HIV的复制,活性较嘧啶类AZT和ddC为低,但由于它们的细胞毒性较小,其治疗指数反而较高,两者之间的代谢转化关系见前述。I期试验显示口服能够抑制HIVP<sub>24</sub>抗原血症的ddI剂量时,未发现明显毒副作用,II期试验即将开始。另一种核苷类化合物d4T,在体外已被证实有较强的抗HIV活性,毒性也比AZT和ddC低,被认为是较有希望的抗HIV药物,其临床I期试验正在进行中。

#### 4. 苏拉明 (Suramin)

苏拉明原被用于治疗锥虫病,是第一个在体外被证实有抗HIV活性的化合物,其作用和机制同AZT。由于该药也可抑制某些细胞DNA多聚酶,因而不是RT的特异性抑制剂。需要指出的是,苏拉明虽然在体内能抑制HIV的复制,但并不能改善AIDS晚期患者的临床症状和免疫功能,且毒性太大,很难长期服用,现已基本不再用于治疗HIV感染。

#### 5. 磷酸盐 (Phosphono formate, Forcarnet)

该药原为疱疹病毒DNA多聚酶抑制剂,并被用于治疗HSV和CMV感染, Vrang等

发现在体外能非竞争性地抑制HIV的RT活性,与 $\alpha$ -干扰素合用,可起协同抑制作用。磷酸盐能通过血脑屏障是其重要特点。Jacobson等用该药治疗AIDS患者,发现可使病毒滴度下降,并能降低HIV<sub>P24</sub>抗原水平。CMV是导致AIDS病人机会性感染最常见的病因之一,进一步研究磷酸盐的抗HIV作用具有特殊的临床应用价值。

#### 6. 杂聚阴离子-23 (Heteropolyanion-23, HPA-23)

HPA-23是一种钨铋衍生物,系无机浓缩杂聚阴离子,在体外能竞争性地抑制HIV和SIV的RT活性;先前的研究发现对HIV病毒血症有一定效果,但最近Moskovitz等用该药在对AIDS患者进行为期8周的I期试验中,临床症候及免疫学指标无明显改善,并出现血小板减少和血清转氨酶升高。该药的疗效观察仍在进行中。

#### 7. LM427(Rifabutin, ansamycin)

该药是一种Rifamycins的半合成衍生物,在体外具有抗分枝杆菌活性,Anand等证实该药在体外能抑制HIV对外周血单核细胞的感染。动物实验结果表明,它能与RT结合,从而抑制逆转录病毒的复制;I、II期试验中用于治疗ARC(AIDS相关综合症)病人,在最大耐受剂量(1,200mg/d)时无抗HIV作用。该药目前主要用于治疗AIDS病人并发的鸟结核分枝杆菌感染。

### (三) 干扰病毒粒子的整合与成熟

#### 1. 栗精胺 (Castanospermine)

该药从澳大利亚栗树中提取,能抑制修剪和糖苷酶合胞体的形成;在H<sub>9</sub>细胞培养系中,还发现栗精胺能与AZT起协同抑制效果。栗精胺的衍生物Sc-48334(N-butyl-deoxynojirimycin)在体外能以相似的作用机制抑制HIV复制,目前已进入临床I期试验。

#### 2. 三氮唑核苷 (Ribavirin)

该药是一种广谱抗DNA和RNA病毒的

鸟核类化合物,对于它的抗病毒机理尚不清楚了,可能在体外抑制mRNA的5'端而起抗HIV作用。口服吸收良好,并能通过血脑屏障达到治疗浓度。在一项为期半年的双盲安慰剂对照试验中,对163例AIDS相关淋巴结病患者进行治疗,据称在治疗组延缓了病人向AIDS发展的进程。由于在比较疗效的方法学上存在一些问题,FDA没有批准该药正式投入临床。Robert等最近报道,当每天给予1,200mg疗程为12周时,未发现抗HIV作用。它的毒副作用主要为贫血、继发性出血等。

#### 3. Ampligen

在体外能遏制HIV复制,与AZT合用有协同抑制作用,其抗HIV作用可能与阻断病毒蛋白的合成有关。Carter等选择10例AIDS、ARC和全身性淋巴结病患者,治疗18周后发现HIV复制受到抑制,ARC和淋巴结病患者的临床症状明显得到改善,但对AIDS患者效果却较差,所有病例均未见明显毒副作用。

#### 4. 其它

反方向低聚核苷酸的作用机理见前述,目前尚处在临床前研究中;GLQ223(一种核糖体灭活剂)在体外被证实可明显抑制HIV对T淋巴细胞和巨噬细胞的感染,其机理有可能是干扰HIV粒子的集合和成熟过程,已开始用于临床I期试验。

### (四) 阻止病毒的装配和芽生

#### 干扰素 (Interferon, IFN)

体内外研究证实,干扰素的抗HIV效果主要通过作用于新病毒颗粒的芽生环节上,自1985年首次证实重组 $\alpha$ -干扰素在体外具有抗HIV作用以来,关于 $\alpha$ -和 $\gamma$ -干扰素治疗HIV感染的疗效报道众多,可参考有关文献。

### (五) 通过其它途径或作用不明的抗HIV药物

用于提高人体抗病毒能力及加强免疫力

的某些自然物质正在加紧进行临床试验,如白细胞介素-2 (Interleukin-2, IL-2)、Imuthiol、Imreg-1和D-Penicillamine等;另一种蛋白称作粒细胞-巨噬细胞-菌落刺激因子(Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating factor, GM-CSF)不但在体外具有抗HIV复制作用,还能中和AZT对骨髓的毒性作用。

### 三、小 结

通过以上叙述可以看出,相当一部分抗HIV药物是老药新用,即以前是作为抗肿瘤药物或抗非HIV病毒药物。开发新的抗HIV药物目前主要有两条途径:(1)围绕病毒生活周期,针对某一环节有目的地合成新化合物,其中又以对逆转录酶抑制剂的研究最多,目前进入临床I、II期试验的药物也多属此类,今后沿着这一途径合成的化合物将会日益增多。(2)从某些植物中寻找具有抗HIV活性的物质。这类药物的重要特点是毒性小、成本低。然而事实上,人们对此给予的重视还远远不够,尚有很大的潜力可挖,特别是从中草药中寻找抗HIV药物,是现代医学对我国中医药学的一次挑战。

抗HIV药物的研究进展固然非常迅速,但仍留有许多亟待解决的问题。例如目前临床上广为应用的AZT的最佳给药方案,是维持AZT在血循环中的稳定水平好,还是使其浓度出现波动好;对AZT的毒性作用机理和HIV的耐药机理也不清楚。AZT的真正价值在于,它代表了AIDS治疗时代的开端,并最终将被证明,通过抗病毒作用干扰AIDS病程是可行的。随着对HIV分子生物学的更深入的了解,对HIV生活周期不同环节攻击病毒,将有可能模拟AIDS的治疗,研制出具有不同作用方式的抗HIV药物,这样就有希望设计出多种药物联合治疗方案,其疗效将比单用一种药物更佳,毒副作用也可能因此而降低,这将是抗HIV药物应用的研究方向。另外,对抗HIV药物的剂型、剂量和给药方案也需进一步研究。现在人们已不再寄希望于任何单一药物或疗法,而是努力寻找多种作用于HIV生活周期中不同环节的药物,从这一角度考虑,采取严谨、科学的临床疗效观察方法,将是至关重要的。

(英文参考文献57篇略)

## · 征 订 ·

### 《药剂学复习题解》征订启事

本书按於传福主编的中专《药剂学》教材的基本内容,并参考高等院校教材及国内外有关文献,在全国近40所药学院校药剂学题库(题集)的基础上,通过精选编写而成。本书收录了近1000个试题,除附列答案外,还进行了必要的注解,并重点介绍了参考文献,以有助于读者对解题的深入理解。因之具有辅导参考价值,可作为药剂士专业学员的辅导复习资料,并可供广大药剂人员晋升考核选題和迎考复习参考之用。全书约35万字,书价估计五元左右,预计于1990年第四季度由人民卫生出版社出版,欢迎订购。

征订方法:请详细填写下列征订单。于1990年10月底以前寄至“杭州市环城东路浙江省卫生学校王文华转全国中专药剂学教学研究会”收。

《药剂学复习题解》预订单 (以各单位集体预订)

|      |       |  |  |
|------|-------|--|--|
| 预订单位 | 联系人姓名 |  |  |
| 预订册数 |       |  |  |
| 寄书地址 | 邮政编码  |  |  |

预订单位公章及联系人盖章

注意:书款请暂时勿预寄,待出版后凭预订单通知付款!