44种在研药物和疫苗为艾滋病病毒感染者带来希望

根据美国医药研究与制造商协会（PhRMA）发布的最新报告，美国生物制药研究公司目前有44种用于艾滋病病毒（HIV）感染及艾滋病治疗和预防的药物和疫苗正在研发之中。在另一份由波士顿卫生保健联合会发布的名为《HIV/AIDS治疗中的创新价值》的白皮书中，PhRMA强调了HIV/AIDS药物的研发进展及其对饱受疾病折磨的患者的影响。

新药研发仍然是一项危险的投资，而且过程漫长。平均而言，一种新药从研发到上市，需投入12亿美元和10-15年时间。尽管存在诸多风险，但制药公司仍在继续努力研发新的、更有效的药物和疫苗，用于治疗和预防、甚至可能治愈HIV/AIDS。

自1981年美国疾病控制和预防中心（CDC）发现首批5例HIV/AIDS病例以来，HIV/AIDS临床治疗已取得了多项重大进步。抗逆转录病毒药物疗法（ART）自1995年获准上市之后，美国HIV/AIDS相关死亡降低了83%，使得HIV/AIDS相关的住院率也下降了32%。这些药物正在帮助改善患者的综合护理，并帮助降低治疗的相关成本。根据芝加哥大学的一项研究显示，与20世纪80年代相比，目前HIV/AIDS患者的寿命已延长了15年。

目前，生物制药公司正专注于改进治疗方案、研发更有效的药物疗法及预防性疫苗，这些在研的产品包括25种抗病毒药物、16种疫苗和3种细胞/基因疗法或处于临床试验阶段，或正在等候FDA的审核。

在研的项目包括⑴旨在阻止HIV突破细胞膜的抑制剂；⑵通过修饰患者自身的T细胞使其能够抵抗HIV感染的细胞修饰疗法；⑶旨在诱导T细胞反应起到阻止HIV感染的免疫保护作用的治疗性疫苗。

目前，在美国有94项有关HIV治疗药物和疫苗的临床试验正在进行中，其中有43项尚未开始招募受试者或正在寻找受试者。研究中的治疗方法包括如上所述的吸附抑制剂、基因修饰以及诱导T细胞反应。研究人员表示，如果没有患者自愿参与到临床试验，研发新的、具有创新性的治疗方法几乎是不可能的。

《HIV/AIDS治疗中的创新价值》报告披露，随着时间的流逝，包括暴露前预防（PrEP）疗法在内的治疗进展已经建立起相互的关联，患者通过较早用药和联合用药都能产生较好的临床结果。最近的研究已经证实，其中许多疗法都可以有效阻止病毒的传播。目前的国家指南和国际指南均建议在受到HIV影响的人群中将PrEP作为HIV/AIDS综合防治计划的一部分。

根据联合国HIV/AIDS联合规划署的数据，在全球范围内，约有3500万人感染HIV，但新发感染自2001年以来已降低了38%。

PhRMA的主任及CEO John J. Castellani指出，在过去的35年里，HIV/AIDS从一种致死性疾病逐渐过渡成了一种慢性、可控的疾病，这在很大程度上归功于生物制药研究所取得的巨大进步。尽管已经取得了这些进展，但研究人员仍在继续与HIV/AIDS作斗争，目前在研的44种药物和疫苗使实现HIV/AIDS治愈的希望大于以往任何时候。

资料来源：<http://www.phrma.org/>

广泛中和抗体与艾滋病病毒诱导物的组合可以更有效地消灭病毒

尽管利用抗逆转录病毒药物可以有效地遏制艾滋病病毒（HIV），但一旦停药后感染者体内的病毒载量还是会再度飙升。潜伏的HIV感染细胞储存库对于抗逆转录病毒治疗（ART）而言非常顽固，机体的免疫系统和药物均无法看见和触及，至今仍然是治愈HIV-1感染的主要障碍。

由于潜伏的HIV感染细胞储存库可以长久存在、具有免疫学隐匿性，而且还能够保持稳态增殖，因此，来自洛克菲勒大学的研究人员提出了一种新的策略即利用广泛中和抗体的力量对抗HIV，并联合一些化合物来诱导病毒转录，希望用这种‘慑杀’(shock and kill)策略来根除潜伏的感染细胞储存库。

在对人化小鼠进行的测试中，采用这种方式治疗的动物在终止治疗后，有57%的小鼠血液中均没有出现之前预期那样的病毒重现。

Nussenzweig表示，这是研究人员第一次在动物模型中证实一些分子的组合可以阻止病毒反弹。

来自洛克菲勒大学Michel C.Nussenzweig的分子免疫学实验室、Alexander Tarakhovsky免疫细胞表观遗传学和信号转导实验室及Jeffrey V.Ravetch的Leonard Wagner分子遗传学和免疫学实验室通过合作完成了这项研究。研究结果发表在《细胞》杂志上。

在感染的极早期，甚至在某些检测手段可以检测到HIV的存在之前，潜伏的HIV感染细胞储存库就已建立起来，目前的药物疗法无法杀死这些潜伏的细胞。

Nussenzweig指出，这一潜在的病毒储存库是治愈HIV-1感染的重大障碍。研究结果表明，一些抗体可以在破坏潜伏病毒储存库的建立和维持方面发挥重要的作用，而这正是治愈HIV-1感染的必要步骤之一。

Nussenzweig的实验室多年来一直在努力研究广泛中和性抗体，最近他们发现了一组抗体，尽管HIV能够快速地突变，这些抗体却始终具有异常高度的HIV识别能力。在一些小鼠和猴子的HIV感染模型中也证实广泛中和抗体具有治疗HIV感染的巨大前景。

研究人员在研究中取得成功的关键在于，将广泛中和抗体与病毒诱导物组合到一起，后者通过促进病毒DNA的转录而刺激潜伏病毒激活。研究人员的想法是要在清除看不见的潜伏病毒储存库的同时攻击病毒。超过半数的小鼠接受了广泛中和抗体和3种病毒诱导剂组成的鸡尾酒，在它们接受最后一次注射3.5个月后病毒也没有丝毫的反弹。单独给予广泛中和抗体或是组合单一的病毒诱导剂都无法获得这一效应，过去研究人员曾尝试过用抗逆转录病毒药物组合病毒诱导剂也未能成功。

Ravetch表示，这项研究结果令人感到惊讶，广泛中和抗体能够超越传统药物取得成功的一个原因在于，其Fc组成部分在放大广泛中和抗体中和潜伏HIV-1储存库的效应上发挥了重要的作用，它们能够借助Fc受体来直接利用机体自身免疫系统的能力。这些Fc受体存在于各种各样的免疫系统攻击细胞上，帮助细胞精确地靶向病原体。

资料来源：[Cell.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Broadly+Neutralizing+Antibodies+and+Viral+inducers+decrease+rebound+from+HIV-1+latent+reservoirs+in" \o "Cell.)2014 Aug 28;158(5):989-99.

简化抗逆转录病毒药物治疗方案对于出现病毒学抑制的成年感染者的疗效研究

正在接受抗逆转录病毒治疗的艾滋病病毒（HIV）感染者将受益于抗逆转录病毒治疗方案的简化，可以减少药丸负担和服药的频率。Stribild是吉利德四合一抗HIV新药，该药的上市在很大程度上简化了HIV治疗程序。但Stribild药物标签上有一些警示信息，表明该药将会引起血液乳酸增高并产生严重的肝脏问题，而这两种不良反应都有致命性的影响。

吉利德（Gilead）近日宣布，艾滋病（HIV/AIDS）实验性4合1新药(E/C/F/TAF，elvitegravir 150mg/cobicistat 150mg/emtricitabine 200mg/tenofovir alafenamide 10mg）在2项III期研究中达到了主要终点。吉利德已计划在今年晚些时候向FDA和欧盟提交上市申请。

研究人员在出现病毒学抑制的成年HIV感染者中对简化治疗方案的安全性和有效性进行了评价，这种简化即由利托那韦增强的蛋白酶抑制剂和恩曲他滨加替诺福韦酯用药方案（PI策略）转换为复合配方的埃替格韦（elvitegravir）、Cobicistat（药效增强剂）、恩曲他滨和替诺福韦酯（替诺福韦）方案(E/C/F/TAF)。

来自西班牙马德里拉巴斯医院的研究人员发现，联合使用E/C/F/TAF的疗效和安全性与基于利托那韦蛋白酶抑制剂（PI）的方案相近。这一研究结果发表在近期出版的The Lancet Infectious Diseases上。

PI策略研究是一项为期96周、国际化、多中心、随机双盲、开放标签的3b期临床试验,研究招募受试者的条件为成人（≥18年）、血浆HIV RNA低50拷贝/毫升且至少接受了6个月的利托那韦加强的蛋白酶抑制剂（PI）和恩曲他滨加替诺福韦方案的治疗。

研究人员采用计算机生成的随机序列，将受试者按 2:1 的比例随机分配到转换组（转换为埃替格韦+药效增强剂+恩曲他滨和替诺福韦联合治疗，E/C/F/TAF）和非转换组（即继续接受现有的治疗方案）NNRTI 联合恩曲他滨和替诺福韦治疗。

受试者入选的关键指标包括没有病毒学失败史、尚未对恩曲他滨和替诺福韦产生抗性以及肌酸酐清除率eGFR）≥70 毫升/分钟。受试者和研究人员对分组情况均不知晓。主要研究终点是48周时受试者血浆病毒载量低于50拷贝/毫升的比例。基于美国食品和药物管理局（FDA）针对意向性治疗人群的快照算法，可以排除重大的系统性误差（在基线水平出现被禁止的药物抗性或未曾接受PI治疗）。研究人员预定的非劣效性界值为12%。

从 2011年12月12日至2012年12月13日期间，研究共纳入433例受试者，随机安排所有受试者并至少接受了一个疗程的研究性药物。其中转换组293例受试者接受简化的治疗方案，非转换组140例受试者仍然继续原有的治疗。应用排除标准后，两组中分别有290例和139例受试者接受修正后的治疗意向性分析。

在第48周时，转换组290例受试者中有272例（93.8%）的血浆病毒荷载低于50拷贝/毫升，而非转换组的139例患者中有121例（87.1%）达到这一标准(差异为6.7%, 95% CI：0.4-13.7；p=0.025)。非转换组受试者的统计学优越性主要由于该组的受试者因非病毒学原因中断治疗的人数要高于转换组受试者。两组受试者中病毒学失败的案例均极为少见（分别为2/290和2/139）。

研究人员在两组受试者中均未检测到任何由于治疗所致的药物抗性事件。因副作用导致受试者中断治疗在两组中都较为少见，转换组有6例（2%），非转换组4例（3%）。

接受简化治疗的转换组受试者的血清肌酐浓度出现了轻度、非进行性的升高。转换组受试者中出现恶心的症状更为常见，但到4~48 周时转换组受试者腹泻和腹胀的症状减少。在非转换组受试者则未观察到这种症状的变化。

基于这些III期研究的积极数据，E/C/F/TAF单片方案有望为广泛的HIV初治群体，提供一种优化的治疗方案。目前，在HIV感染的临床治疗中，组合疗法已全面展开。此外，吉利德正在开展另一项IIIb期研究（WAVES），在HIV感染女性中评估由多药方案转向E/C/F/TAF方案的疗效。

研究结果表明，如果那些服用利托那韦加强的蛋白酶抑制剂多片剂治疗方案、且出现病毒学抑制的患者想要简化方案，可以将联合埃替格韦、药物增效剂、恩曲他滨和替诺福韦酯（替诺福韦）的治疗作为一个备选方案。这种方案有效而且患者的耐受性良好。

资料来源：The Lancet Infectious Diseases. July 2014, [Vol 14（7](http://www.sciencedirect.com/science/journal/14733099/14/7)）：581–589

高效抗逆转录病毒治疗对于滥用兴奋剂的男男性行为者的疗效观察

美国旧金山加州大学新临床研究显示，相比之下，滥用兴奋剂（如冰毒）的艾滋病病毒感染者在接受抗逆转录病毒治疗后产生了比较显著的健康差异，但目前研究人员尚不清楚是否这些滥用药物者在启动高效抗逆转录病毒治疗(HAART)后还在继续滥用兴奋剂。

研究人员在多中心AIDS队列研究项目中，对使用兴奋剂是否与感染者进展为艾滋病或在启动HAART治疗后的死亡率死亡率有关进行了研究。

Adam W.Carrico博士指出，艾滋病患者接受抗逆转录病毒疗法常常遇到困难，部分是因为医疗服务提供者担忧他们不能准确把握药物定向。这项研究的结果表明，许多兴奋剂使用者能够准确把握抗逆转录病毒治疗方法，这样足以避免引起消极的临床后果。抗逆转录病毒疗法能产生一些较好的临床效益包括兴奋剂使用者和非兴奋剂使用者。

研究人员采用边缘结构建模，将实地参访报告兴奋剂使用的累计比率（如0%、1%~49%、50%~99%以及100%)作为一种随时间变化的预测各种原因的死亡率和艾滋病或各种原因死亡率的指标。

在这项研究中，1313名感染艾滋病病毒的男男性行为者接受了HAART，研究结果显示使用兴奋剂的程度与各种原因的死亡率之间没有相关性。竞争风险分析结果显示，使用兴奋剂的程度分别与艾滋病相关相关死亡率或非艾滋病相关死亡率的升高无关。在648名启动HAART时尚未进展到艾滋病的受试者中，二次分析结果显示，参访时使用兴奋剂达到或超过50%即可导致感染者进展为艾滋病的可能性或各种原因的死亡率增加1.5倍(调整后的让步比=1.54; 95%可信区间:1.02 -2.33;p<0.05)。

那些正在接受HAART的滥用兴奋剂的HIV阳性男男同性恋者与非药物滥用者相比，并不会面临更高的各种原因的死亡率、艾滋病相关死亡率或非艾滋病相关死亡率的总体风险。但是，那些在启动HAART治疗时尚未进展为艾滋病且较为频繁使用兴奋剂的男性，其进展为艾滋病的可能性或各种原因所致的死亡率都有轻度的上升。

如果要实现国家艾滋病战略和联合国艾滋病规划署的结束全球艾滋病流行的目标，那么就需要在为他们提供艾滋病治疗的同时鼓励他们停止或减少兴奋剂的使用。有效管理滥用兴奋剂与艾滋病的临床护理服务会改善感染者的状况并减少新发感染。

研究人员认为，需要采取综合手段来使滥用兴奋剂的男男性行为者中的 HAART疗效达到最优化。

Carrico表示，旧金山总医院的艾滋病部门创造了一种综合服务递药系统，它可以作为其他诊所的模板。艾滋病初级保健诊所应用病人集中团队护理方法，对包括滥用兴奋剂和阿片类药物进行有效管理。

Valerie Gruber表示，现在真正的问题是感染者能否按照规定使用抗逆转录病毒药物。研究人员发现在减少或停止兴奋剂使用之前，一些感染者开始服用抗逆转录病毒药物，临床效果非常好，但这样的改变通常需要更复杂的行为、情感、人际关系和环境。

资料来源：J of Acquired Immune Deficiency Syndromes.15 Dec 2014

艾滋病病毒感染者启动抗逆转录病毒治疗前后脑代谢物的变化

来自美国耶鲁大学Spudich 博士的研究团队开展了一项研究，应用高磁场磁共振波谱分析 (Magnetic resonance spectroscopy，MRS) 检测了艾滋病病毒原发感染者大脑对抗逆转录病毒治疗 (ART) 的长期效果。研究结果发表在Neurology 杂志上。

这项研究采用4T质子 MRS 纵向测定了受试者的脑代谢物，对早期使用ART对于艾滋病病毒原发感染(PHI)受试者的影响进行了评估。

研究人员检测了谷氨酸盐（Glu）、N-乙酰天冬氨酸（NAA）、肌醇（MI）和胆碱能代谢物（Cho）的水平，并且还对应地检测了前扣带回、基底核、前额白质和顶叶灰质的肌酸和磷酸肌酸（Cr）的水平。

研究纳入了53 名艾滋病病毒原发感染者，感染后的时间中位数3.7个月，跟踪随访的时间中位数为 6个月。其中有23名受试者在随访期间接受了ART。

在接受ART之前，受试者前额白质中的Cho/Cr (斜率= 0.0012, p= 0.005) 和 MI/Cr(斜率=0.0041, p=0.005) 比值逐月上升，同样逐月上升的还有顶叶灰质中的MI/Cr (斜率 = 0.0041, p<0.001)和NAA/Cr(斜率 = 0.0024, p = 0.030) 比值。在接受ART之后，之前上升的斜率不再明显。而基底神经节的Glu/Cr比值下降(斜率=−0.0038, p=0.031)。

研究结果表明，在HIV感染早期，未接受治疗治疗受试者中的Cho/Cr与MI/Cr的上升提示在前额白质、顶叶灰质存在进行性炎症和神经胶质过多症。这种现象在启动ART后则逐渐减弱。基底核中的基线Glu/Cr水平升高，可能为过度兴奋毒性的信号；但其随后的稳定和启动ART后的下降，进一步为早期启动 ART 的观点提供了依据。

资料来源：[Neurology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cerebral+metabolite+changes+prior+to+and+after+antiretroviral+therapy+in+primary+HIV+infection" \o "Neurology.) Oct28，2014.

# 异烟肼预防性治疗对于降低艾滋病病毒感染者结核感染风险的必要性

尽管抗逆转录病毒治疗可减少结核病的风险，但结核病在艾滋病病毒（HIV）感染者中的发病率仍然高于未感染者。

这项在南非Khayelitsha进行的随机、双盲、安慰剂对照的临床研究，其目的是要评价异烟肼预防治疗对于目前正在接受抗逆转录病毒治疗的HIV-1感染者发生结核风险的影响。

这项研究开始于2008年1月31日，于2011年9月31日结束, 共纳入南非开普敦市Khayelitsha镇Ubuntu诊所中接受抗逆转录病毒治疗的HIV感染者1329例，研究人员通过改良的意向性治疗分析排除了之前有过中断研究药物者和基线痰培养结果阳性者。研究人员按照1:1的比例将受试者随机分配到接受异烟肼预防治疗（n=662）组或安慰剂治疗（n=667）组接受12个月的治疗（可以在15个月内完成）。受试者、临床医生和药剂师均不知晓分组安排。研究的主要终点为发生结核病事件（经痰培养确诊、很可能的或可能的）的时间。

研究人员共记录了95例结核的发生，其中异烟肼预防性治疗组结核病37例 （2.3/100人年，HR 0.63，95% CI 1.6-3.1），安慰剂组58例（3.6/100人年，HR0.63,95%CI0.41-0.94）。研究结果显示，异烟肼预防性治疗组结核病的发生率低于安慰剂组。此外，异烟肼预防结核的效应在用药第一年内最强（HR 0.52），之后其效应随时间递减（12-23个月HR0.61，24个月HR 0.78）。

在异烟肼预防治疗组有19例、安慰剂组有10例受试者因3级或4级丙氨酸氨基转移酶水平升高而中断了研究药物（HR1.9，95% C,0.90-4.09）。

研究人员没有发现有关异烟肼预防性治疗需要限制性用于对结核菌素皮肤试验或γ干扰素释放试验阳性者的证据。

虽然目前还没有更多的预测性试验或多变量的运算法则来预测异烟肼预防性治疗的益处，但研究人员仍然建议在那些结核病中度或高发地区，对所有接受抗逆转录病毒治疗的HIV感染者采取异烟肼预防性治疗而不论其结核菌素皮肤试验或γ干扰素释放试验是否为阳性。

资料来源：The Lancet, 23 August 2014

美国或将放宽对男男性行为者献血的禁令

美国加州大学洛杉矶分校威廉姆斯学院的研究表明，如果解除男男性行为者[献血](http://www.danlan.org/search.asp?keyword=%u732E%u8840&soption=1)禁令，每年将增加成百上千品脱的血液量，使美国每年的总供血量增加2%至4%，可以拯救180万人的生命。

这项研究分析了在2008年、2010年和2012年综合社会调查中收集的数据以及美国红十字会的数据。综合社会调查是由芝加哥大学研究者发起的全国民意调查，抽样误差为±1%。

美国食品药品管理局（FDA）自1983年发现艾滋病病毒以来就禁止同性恋者献血。因为艾滋病病毒可以通过输血传播。

据这项研究估算，如果FDA全面允许男男性行为者献血，每年新增的36万名男性将捐献61万品脱(约合335872升)血液。若仅允许1年或5年内没有男男性行为的人献血，每年也将分别多出18万或17万名男性献血者，使供血量分别增加31万品脱(约合170689升)或29万品脱(约合159677升)。

参与该研究的Ayako表示，每次献血就有可能拯救3个人的生命。根据估算，解除献血禁令可以拯救大约超过180万人的生命。

美国医学会、美国红十字会和美国血液银行协会于2014年夏天给FDA提交了一份声明，呼吁禁止歧视而要基于充分的科学证据。

20世纪70年代以来，大量的男男性行为者感染了HIV，这一比例远远高于其他人群。2010年，HIV新发感染病例中有72%为同性恋和双性恋青年男性。

英国和加拿大都已将“无限期推迟男男性行为者献血”的规定修改为“有限期推迟”，前者允许1年内没有性伴侣的男同性恋者献血，后者的期限为5年。墨西哥也拟定了基于风险因素进行评估的献血标准。

FDA的发言人表示，他们将对该政策进行重新评估。在明确男男性行为者献血不会增加HIV感染的风险之前，该禁令不会被解除。在同意献血者做出重要贡献的同时，也应该关注其它潜在的捐赠者和受当前血液安全政策影响的个人。

资料来源：http：//www.medicalnewstoday.com

本期目录

44种在研药物和疫苗为艾滋病病毒感染者带来希望

广泛中和抗体与艾滋病病毒诱导物的组合可以更有效地消灭病毒

简化抗逆转录病毒药物治疗方案对于出现病毒学抑制的成年感染者的疗效研究

高效抗逆转录病毒治疗对于滥用兴奋剂的男男性行为者的疗效观察

艾滋病病毒感染者启动抗逆转录病毒治疗前后脑代谢物的变化

# 异烟肼加抗逆转录病毒治疗可降低结核感染的风险

美国或将放宽对男男性行为者献血的禁令