

爱滋病的抗病毒药物现状及展望

Eric Sandstrom (瑞典, 斯德哥尔摩卡罗林司卡研究所副教授)

自1981年认识该病以来, 已有16500人被诊断为获得性免疫缺陷综合症(爱滋病, AIDS), 其中死亡人数达40%以上(WHO, 1985)。仅在美国就有超过一百万人估计被该病原—淋巴结相关病毒/人体T-淋巴细胞Ⅲ型病毒(LAV/HTLV-Ⅲ)所感染。这些受感染的病人中大约10~30%的人可能会得上爱滋病。

在流行区早期的治疗努力集中于治疗复合感染和卡波济氏肉瘤。从一开始同时也致力于应用各种免疫调节剂来对抗这种免疫缺陷症的可能性。然而随着对这种病毒因素的认识, 意识到应着重致力于更专属性抗病毒的疗法。目前对靶病毒最明显的是存在于感染的细胞中病毒复制时所需的逆转录酶, 大多数抗病毒药物的研究都集中在这方面。有关许多抗病毒药物对LAV/HTLV-Ⅲ的体内、外效果最近已有报道, 包括苏拉明、三氮唑核苷、HPA-23、 α -干扰素、磷甲酸和化合物—S。

1. 苏拉明 (Suramin)

从1979年就知道苏拉明具有抗逆转录酶的活性以及几种其他效应, 也可说明它具有抗病毒的作用。本品最初选用于治疗盘尾丝虫病和锥虫病。现在已表明苏拉明在100 mg/L浓度时可抑制LAV/HTLV-Ⅲ逆转录酶活性和H₉受体细胞系的感染。虽然此血浆浓度可出现一些毒性反应(如肾损害), 但它的引人特点是血浆半衰期长(大约40天), 这就可以每周给药一次。最初对10名爱滋病和爱滋病相关综合症病人进行随意无对照试验, 浓度大于100mg/L时出现

可耐受的副作用如暂时性荨麻疹、发热、蛋白血症和肝功能异常。治疗期间病毒血液培养由开始的阳性转为阴性, 但停药后又可分离出病毒。从临床和免疫学指标上未见效果, 以后美国国立卫生研究所(NIH)主持的多中心研究初步的资料指出, 抑制病毒的药物所需浓度为每周1g的剂量。多数患者都有副作用, 而且七个中心仅有一个观察到临床改善。

2. 三氮唑核苷 (Ribavirin)

三氮唑核苷是一种核苷类似物, 已证明它可抑制鼠病毒后的复制。据信是通过改变鸟嘌呤核苷库和mRNA的5'-封端所需的鸟苷酸化而起作用的。体外试验证明50~100 mg/L的浓度可抑制LAV的复制。三氮唑核苷已经以细小微粒气溶胶的形式用来治疗呼吸道合胞体病毒及A型流感感染。在治疗Lassa热时给予较高的剂量60~70mg/公斤/天, 此剂量的血清浓度可高达61mg/L。本品主要副作用是可逆性贫血。I期试验正在进行以阐明是否可以超过它的狭窄治疗指数而不致中毒。

3. HPA-23

HPA-23是一种无机缩合杂多阳离子, 它可抑制鼠的白血病病毒的复制并抑制依赖RNA的DNA聚合酶的活性即逆转录酶。随后又观察到它可竞争性抑制LAV逆转录酶活性。4例爱滋病或爱滋病相关综合症病人接受HPA-23治疗, 治疗期间在病毒培养基中没有观察到逆转录酶的活性。但在治疗后的30天4例中的2例可见培养阳性。没有发现临床和免疫学改善。此药主要

副作用是血小板计数可逆性减少。1985年6月国立卫生研究所的研究小组报道了47名法国患者(28名爱滋病,19名爱滋病相关综合症)用HPA-23治疗,剂量为每天50~200mg静脉快速注射或输注,3名受试患者中有6名LAV病毒血症消除,但在治疗后又重出现。未观察到有临床改善。在当时28名爱滋病患者中有13名死亡。5名幸存者中有4名T-淋巴细胞数增多。17名患者中观察到33名血小板减少症并有27名患者转氨酶升高。

4. α -干扰素

α -干扰素是一种细胞抑制剂,广泛用在治疗卡波济氏肉瘤的研究。一项体外试验证明在每毫升4~64单位时可使HTLV-III病毒降低产生、抑制逆转录酶的活性和病毒抗原的产生。目前正在用双盲安慰剂对 α -干扰素治疗爱滋病和爱滋病相关综合症病人进行对照研究,现在尚未完成。

5. 膦甲酸 (Phosphonoformate)

1975年已证明焦磷酸盐的类似物膦甲酸(PFA)对LAV/HTLV-III相关的绵羊髓鞘脱髓鞘白质炎病毒有抑制复制和抑制逆转录酶活性的作用。当浓度为300 $\mu\text{mol/L}$ 时证明可抑制已感染的H₁细胞和周围血液淋巴细胞的HTLV-III的传染性、逆转录酶的活性和抗原的产生。被巨细胞病毒感染而免疫损害的患者用膦甲酸治疗其剂量为300~400 $\mu\text{mol/L}$,其中有些患者出现贫血和血清肌酐升高。在斯德哥尔摩和哥本哈根对I期试验的爱滋病和爱滋病相关综合症病人持续静脉输注进行血浆和毒性研究。最近美国正计划有组织的研究。

6. 化合物 S (Compound S)

最近开始对化合物S(3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶核苷)发生了新的兴趣。它开始是在1978年合成的,发现它可有力地抑制鼠白血病细胞。以后又发现可抑制HTLV-III型病毒的复制,在最小细胞毒效应的浓

度为10 $\mu\text{mol/L}$ 会发生细胞病。由于它可口服而对血脑屏障有良好的透入性,使此药更引人注目。现已有21名患者在国家癌症研究所进行I期试验治疗。

7. 新的治疗展望

安莎霉素 (Ansamycin)是一种利福霉素的衍生物,已证明它可降低逆转录酶的活性和抗原的产生而抑制LAV的复制,但目前还没有临床报告。新药物的研究正迅速发展,目前着重研究的类似于苏拉明、膦甲酸酯和口服处方的膦甲酸及新的核苷类似物。为了最大限度发挥药效和减少毒性反应,同时还应研究抗病毒药物的协同效果。已经证实膦甲酸与干扰素之间有协同作用。应该记住一个成功的给药方案多半是能抑制LAV/HTLV-III病毒的长期计划。因此最好是能口服给药和有较长半衰期的药物。也有可能任何抗LAV/HTLV-III的治疗都需要免疫刺激疗法的辅助,如胸腺素、淋巴细胞移植、异丙肌苷(isoprinosine)或白细胞干扰素-2(interleukin-2)。由于对LAV/HTLV-III的亲神经性的逐渐认识,更需要注意药物对中枢神经系统的有效性。

8. 总 结

发现ALV/HTLV-III后已经两年了,起码确认有6种以上化合物有可能医治感染的人。但目前还无一个受试药物进行过II期试验。不论体外效果如何,对爱滋病或爱滋病相关综合症病人都未证明有临床或免疫学的改善。现有几种药物正在研制中,但评价这些药物的标准化方法还没有建立。不同药物的并用以添加或协同作用可能还需要与免疫刺激药物合用。

在目前缺乏治疗的情况下,病人只有到黑市上去寻求上述体外资料不全的化合物来治疗。1985年末新闻会议介绍了环孢菌素A,由于过早地宣布了它们肯定结果,更增加了研究的混乱。需要发展有效的抗病毒药

法是迫切的，但是实验室和诊疗所对于抗EAV/HTLV-III药物的研究必须极为慎重。目前确定体外抗病效果的方法是很不一致的，即使是粗略地比较它们的效果也是不可能的。所以确定一个估价体外疗效和毒性的参数是最有意义的。特别急需的研究是证明协同作用。同样重要是建立起临床和实验室工作网，自始至终地高质量进行抗病毒药物研究。在苏拉明的I期研究中已形成这种多中心研究的工作网。希望它能扩展为双

盲安慰剂对照试验，这样才能迅速积累可靠的资料。不过这些研究的终点仍难确定，这就要求有更多的基础试验室工作研究抗原和病毒RNA/DNA的检出以及临床工作确定预后的变异性。

(参考文献28篇略)

[Medical progress《医学进展》，13(9):13, 1986(英文)]

邱坤 王玉国译 张紫洞校

苯并二氮草类药物

Jack Thumas (澳大利亚, 悉尼大学药理学教授)

利眠宁是具有抗焦虑特性的第一个苯并二氮草药物。它的发现引人入胜，并表明好运气仍是新药发现的一个重要因素。五十年代期间，美国罗士(Roche)药厂实验室开始了一项寻找新的安定剂的课题研究。选择苯并二氮草化学基团作为研究，部分原因是该研究小组的领导三十年代早期在波兰已做过试验，并对其化学有兴趣。对它们的原始兴趣是作为染料而不是药物。合成了很多苯并二氮草核的衍生物，但均未发现具有任何有用的药理特性，并已决定放弃此课题。他们在将已纯化并得到固体结晶的化合物送到药理实验室以完成此工作。人们完全预计本品将似以前所有的化合物一样无效用。最后测试的一个物质是利眠宁，使人惊奇的是，在动物筛选试验中发现它原来是十分有效的安定剂。

事情的其余部份是众所周知的。利眠宁被引入医学界，接着罗士药厂及其他制药公司生产了苯并二氮草族的很多衍生物。

它们证实是有效的抗焦虑剂及催眠剂，及至六十年代中期曾取代巴比妥酸盐成为最流行的药物。其应用稳步上升，有一段时间

它们似乎是一种完善的药物，既有效而显然没有严重的不良作用。

当发现它们在中枢神经系统有特殊的结合部位，因此联想到在脑中必定有一种天然的抗焦虑物质，而苯并二氮草类模拟这些未知物的作用。

不过，随着苯并二氮草更广泛地使用以及更多病人长期用药，人们开始对该药的使用和滥用的有关问题引起了关注。最近来自英国的一份报告指示，苯并二氮草类在治疗量时即可产生依赖性。与药理依赖性有关的特殊困难点是停药早期症状的焦虑。这显然使医生及病人认为，苯并二氮草类撤药后的焦虑是单纯回复至用药前的状态。

该报告详细地描述了12名病人对苯并二氮草类依赖的处理方法、停药方法、其他治疗、症状及临床过程、心理及机体症状等都进行了详细的讨论，对临床细节方面有兴趣者可阅读该论文。

有趣的是12名病人中只有2人在使用该药前有过精神疾病的历史。对其余的病人、家属及其亲朋们都认为应用苯并二氮草类前是“正常的”和“稳定的”。服药持续时间