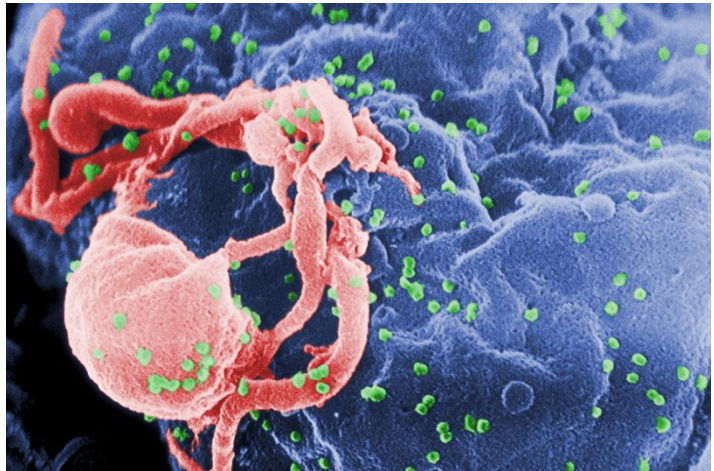


抗逆转录病毒药物

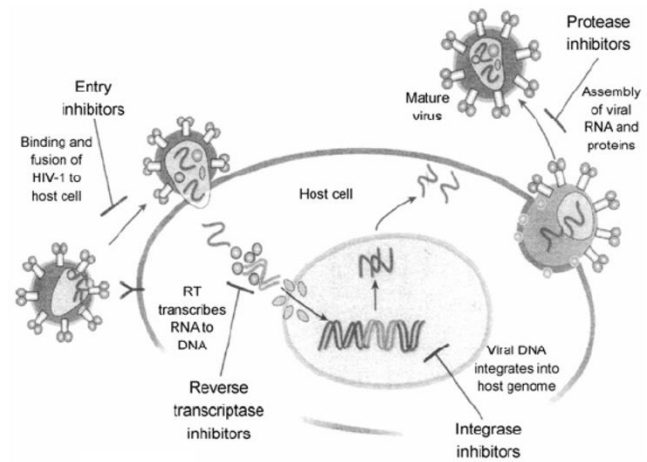
13307130161 蒋思航

人类免疫缺陷病毒（Human Immunodeficiency Virus, HIV）是一种感染人类免疫系统细胞的慢病毒，属反转录病毒的一种。普遍认为，人类免疫缺陷病毒的感染导致艾滋病，艾滋病是后天性细胞免疫功能出现缺陷而导致严重随机感染及/或继发肿瘤并致命的一种疾病。艾滋病自 1981 年在美国被识别并发展为全球大流行至 2003 年底，已累计导致两千余万人死亡。因此，生产针对 HIV 的抗逆转录病毒药物是非常重要的。



1. 抗逆转录病毒药物种类及其原理

HIV-1 外膜糖蛋白 gp120 与 T4 淋巴细胞表面的 CD4 受体特异性结合而吸附于细胞。在辅助性受体 CCR5 或 CXCR4 的协助下，HIV-1 外膜糖蛋白 gp41 与宿主细胞膜融合而使病毒粒进入细胞内，并继而脱去衣壳裸露出核酸。在病毒逆转录酶和核糖核酸酶 H 的催化下，HIV-1 单股 RNA 逆转录成单股 DNA，并进而在细胞核内由细胞多聚酶催化成双股 DNA。HIV-1 的整合酶使双股 DNA 原病毒整合于宿主细胞的染色体内，形成 HIV-1 的潜伏感染。以整合的病毒 DNA 为模板而合成的病毒的 mRNA 翻译出大的融合聚蛋白，进而在病毒蛋白酶作用下，这些聚蛋白被剪接及加工，形成成熟的病毒结构蛋白。最后，病毒核酸与结构蛋白结合，装配出新的病毒颗粒，并以出芽的方式释放到细胞外。从 HIV 复制周期可以看出，HIV-1 复制的关键阶段为病毒的吸附与穿透，逆转录与整合，蛋白的翻译加工与病毒的复制晚期特异的抗 HIV-1 化学治疗药物就是针对上述的各个靶点。



HIV-1 复制周期和药物作用的靶点

从 HIV 复制周期可以看出，HIV-1 复制的关键阶段为病毒的吸附与穿透，逆转录与整合，蛋白的翻译加工与病毒的复制晚期特异的抗 HIV-1 化学治疗药物就是针对上述的各个靶点。

抗反转录病毒药物大体上是按照药物抑制逆转录病毒生存周期的不同时期来分类的。因此抗反

转录病毒药物的大体分类如下：

(1) 反转录酶抑制剂 (RTI) 通过抑制反转录酶的活性来靶向抑制病毒 DNA 的合成。

HIV 逆转录酶 (HIVRT) 是 HIV-1 pol 基因产物，它是一个异二聚体，包含具有催化活性的 66kD 和无催化活性的 51kD 两个亚单位。p66/51 蛋白是依赖 RNA 的 DNA 聚合酶，催化 HIVRNA 合成出互补的 DNA，进而 HIVDNA 将进入和整合在宿主细胞核内。若一个化合物抑制 HIVRT 活性，将阻止 HIVRNA 逆转录为 HIVDNA，从而停止 HIV 的复制。

(2) 蛋白酶抑制剂 (PI) 通过抑制蛋白酶的活性来靶向抑制病毒的组装。HIV 使用蛋白酶来分裂初始的蛋白来组装最终的新的病毒体。

HIV 蛋白酶 (protease, p11) 是一种由 HIV pol 基因 5' 端编码的含有 99 个氨基酸，二倍体旋光对称的天冬氨酸二聚体蛋白。酶活性位点在二聚体界面形成，含有两个保守的催化的天冬氨酸残基，每个残基来自一个单体，该酶活性位点被两个易弯曲的发夹结构覆盖。当 HIV-1 基因开始翻译出 Gag 与 Gag-Pol 聚蛋白时，蛋白酶自动从 Gag-Pol 聚蛋白切割分离，然后这个蛋白酶再劈开其余的 Gag 与 Gag-Pol 聚蛋白，使之成为结构蛋白和功能酶。当使用蛋白酶抑制剂时，HIV-1 基因表达的蛋白停止在无活性的聚蛋白阶段，缺少功能蛋白则无法和病毒核酸构建新的 HIV-1 病毒颗粒。

(3) 融合抑制剂 (Fusioninhibitor) 阻止 HIV 通过融合细胞膜来进入和感染细胞。 ‘

(4) 整合酶抑制剂抑制酶的整合，整合酶对病毒 DNA 整合入感染细胞非常重要。

HIV 整合酶 (integrase, p32) 是由病毒 pol 基因编码的共含 288 个氨基酸残基的蛋白质，含有 3 个区，即 N 末端、C 末端和核心区。C 端由 213~288 位氨基酸残基组成，是与 DNA 结合的区域。N 端由 1~49 位氨基酸残基构成，结合锌离子形成锌指结构，此结构在酶与病毒形成稳定复合物方面具有关键作用。核心区由 50~212 位氨基酸残基组成，其中 Asp64、Asp116 和 Glu152 为酶活性中心，负责催化活性。2007 年进入临床使用的雷特格韦 (raltegravir, MK-0518) 阻断 HIV-1 整合酶活性，致使病毒 DNA 不能插入宿主细胞基因内形成潜伏的原病毒。

2. 鸡尾酒疗法

1995 年由美籍华人科学家何大一提出，将两大类当时已有的抗艾滋病药物 (反转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂) 中的 2—4 种组合在一起使用，称为“高效抗逆转录病毒治疗方法”。由于使用了多种药物，避免了病毒对单一药物迅速产生抗药性而影响疗效，鸡尾酒疗法能够较大幅度地抑制病毒的复制，并能修复部分被破坏的人体免疫功能，进而能够减少患者的痛苦，提高其

生存质量。自 1995 年该疗法应用于临床之后，已使大量艾滋病患者受益。有统计数据表明，鸡尾酒疗法使艾滋病患者的死亡率降低到 20%。

3. 局限性

首先，服用抗逆转录病毒药物可能产生几种不良反应。每一种有效的药物都有副作用，通常是严重的或是致命的。常见的副作用包括严重的恶心、腹泻、肝脏的损毁和衰竭、黄疸、高血脂、糖尿病、脂肪组织移位、贫血、肾结石。致命的副作用包含史蒂芬斯-强森症候群、猛暴性肝炎、胰脏炎、乳酸血症。服用这些药物要求在不同的时间服用不用药物，剂量也不相同，这些年，随着新药的出现，服用方法稍微简化。

其次，如果病人忘记服药，会使病毒的抗药性得到发展。

最后，抗逆转录病毒药物价格也很贵，因此世界上多数的 HIV 感染者得不到有效的药物治疗。

4. 总结

抗逆转录病毒药物是目前最有效的治疗艾滋病的药物，但是由于技术的限制，抑制和阻止 HIV 病毒的生成和传播，并不能做到消灭病毒。因此，在日趋进步的科技支持下，将抗逆转录病毒药物发展为消灭逆转录病毒的药物是艾滋病药物的发展方向。同时，如何克服严重的副作用，如何降低药物的开发和生产成本也是非常重要的一项工作。

参考文献

- 【1】 维基百科编者. 逆转录病毒 [G/OL]. 维基百科, 2015(20150816) [2015-10-29]. <https://zh.wikipedia.org/w/index.php?title=%E9%80%86%E8%BD%AC%E5%BD%95%E7%97%85%E6%AF%92&oldid=36851776>.
- 【2】 维基百科编者. 人类免疫缺陷病毒 [G/OL]. 维基百科, 2015(20150916) [2015-10-29]. <https://zh.wikipedia.org/w/index.php?title=%E4%BA%BA%E9%A1%9E%E5%85%8D%E7%96%AB%E7%BC%BA%E9%99%B7%E7%97%85%E6%AF%92&oldid=37234035>.
- 【3】 维基百科编者. 抗反转录病毒药物 [G/OL]. 维基百科, 2015(20150516) [2015-10-29]. <https://zh.wikipedia.org/w/index.php?title=%E6%8A%97%E5%8F%8D%E8%BD%89%E9%8C%84%E7%97%85%E6%AF%92%E8%97%A5%E7%89%A9&oldid=35737436>.
- 【4】 维基百科编者. 逆转录酶抑制剂 [G/OL]. 维基百科, 2013(20130409) [2015-10-29].

<https://zh.wikipedia.org/w/index.php?title=%E9%80%86%E8%BD%AC%E5%BD%95%E9%85%B6%E6%8A%91%E5%88%B6%E5%89%82&oldid=26124121>.

- 【5】 维基百科编者. 鸡尾酒疗法 [G/OL]. 维基百科, 2015(20150918) [2015-10-29].
<https://zh.wikipedia.org/w/index.php?title=%E9%B8%A1%E5%B0%BE%E9%85%92%E7%96%97%E6%B3%95&oldid=37257896>.
- 【6】 张兴权. 抗艾滋病病毒化学治疗药物的最新进展[J]. 药学学报, 2010, 45(2): 194-204.
- 【7】 罗玲, 李太生. 获得性免疫缺陷综合征的抗逆转录病毒治疗[J]. 世界临床药物, 2010, 31(6): 329-333.