

30年来,人类如何改变了艾滋病治疗



1981年,一种前所未闻的致命疾病首次见诸报端;次年,这种新型疾病被命名为“艾滋病”。1988年,世界卫生组织将每年的12月1日定为“世界艾滋病日”。

过去30多年,人类在抗击艾滋病的道路上取得了诸多突破性成就,使得这一曾经致命的疾病已经变成了长期可控的慢性病。

未来,随着生物技术的发展,以及对艾滋病致病机理的进一步探明,或许“治愈”艾滋病的历史节点,就在不远的前方。

■ 吴希

37年前,人类还不知道艾滋病病。但如今,我们不但已经找到了疾病的根源,还能为患者提供有效治疗。成功的逆转录病毒疗法,已经让艾滋病感染者的预期寿命达到和普通人群相似的水平。

首个抗艾药物:老药的意外收获

从艾滋病首次被发现,到美国食品和药品管理局(FDA)批准的第一款治疗药物,并没有让人们等待太久。1987年3月19日,首个抗艾滋病药物“齐多夫定”(也称AZT)获批上市,距美国疾病预防控制中心报告首例艾滋病病例,只间隔了六年。有趣的是,人类抗击艾滋病病毒(HIV)的第一个武器,却是一种“回炉重造”的老药。

时间还要回到1964年。当年,作为抗癌药物发展计划的一部分,一种叫作“齐多夫定”的药物问世了。从机理上看,这种药物有望插入癌细胞的DNA,破坏其复制和增殖的能力。但动物试验的结果却不乐观——研究人员发现,它没有显示出任何抗癌效果,相关的开发计划也就此搁置。

20年后,诸多医药公司已经知道了艾滋病的病因,开始大规模筛选针对HIV感染的药物。其中,一家名为宝来威康的医药公司走在了研究前列。这家以抗病毒药物而闻名的公司发现了一种叫作“Compound S”的化合物。在生长有HIV感染细胞的培养皿中,这种化合物能阻止病毒的活动。而这款神秘的化合物,正是齐多夫定。从机理上看,这是一种核苷逆转录酶抑制剂。

药物监管机构马上意识到了这一发现的重要性。但要向数百万感染者提供治疗,不但需要确保这一化合物是安全的,还需要确认它确实可以阻止HIV病毒。于是在1986年,人体试验正式启动。

在安全性的测试中,尽管患者出现了恶心、呕吐以及头痛等副作用,但总体而言,人们认为这款药物相对较为安全。这也将临床试验推进到了检验有效性的阶段。

令人激动的时刻很快就到来了。在有近300名艾滋病患者参与的临床试验中,研究人员随机设置了两个组别,一组患者接受齐多夫定的治疗,另一组则接受安慰剂。短短16周后,药物就已开始发挥作用——对照组中,有19名患者因病加重而死亡;但在治疗组中,不治身亡的只有一人。

出于人道考虑,研究人员当即宣布停止对照试验,好让对照组的患者也能尽快用上这款药物,获得拯救生命的治疗机会。

这些突破性的结果,让美国FDA对这款药物进行了快速评审。按当时的速度,一款新药从完成试验到获批上市,往往需要8至10年的时间。而这款新药的获批,只用了20个月。这是美国FDA对于突破性药物的认可。直至今日,不少艾滋病疗法中,依然包含了齐多夫定。

划时代的治疗策略:鸡尾酒疗法

在人们为艾滋病而惶恐焦虑的年代,齐多夫定的出现犹如黑暗隧道尽头的一线光亮。然而几年后,人们很快发现,仅靠单一的齐多夫定并不能解决HIV感染的问题。症状一度得到控制的患者,血液里的病毒水平很快会重新上升,而且病毒还会发生突变,产生耐药性。

齐多夫定是一类核苷逆转录酶抑制剂,虽然在接下来的几年里,陆续又有不少新的核苷逆转录酶抑制剂获批上市,但在艾滋病疗法诞生的前十年里,疾病的治疗效果并不理想,困难重重。艾滋病的确诊,依旧等同于死刑判决。

时间进入了上世纪90年代中期。在美国洛克菲勒大学艾滋病研

究所,何大一教授及其团队闪亮登场。他们的研究发现,彻底改变了艾滋病治疗的格局。

在洛克菲勒大学医院,无数病例揭示了HIV病毒在人体中的运作机制。毫不意外,这种病毒会以惊人的速度在患者体内连续快速复制。据估计,受感染的患者体内每天会产生100亿个病毒。不幸的是,HIV病毒的复制还很简单——在快速复制之下,突变不断出现。因此在单个感染者体内,往往存在很多不同突变版本的病毒。

这一发现大大拓展了人们对HIV感染的理解,研究人员也终于意识到,在病毒快速突变的情况下,单一药物治疗往往很难奏效。

随着首个蛋白酶抑制剂 Invirase 在1995年末获美国FDA批准上市,何大一团队提出了一种全新的策略,也就是后来俗称的“鸡尾酒疗法”。他们发现,如果一次向患者提供3至4种不同的药物,就有望超越HIV病毒的变异速度,束缚住病毒的手脚。

这一设想很快得到了证实。1996年,何大一团队发现,接受鸡尾酒疗法的患者,体内HIV病毒水平可以迅速降低,直至无法检测出来。这一成果引来了轰动。第二年,鸡尾酒疗法成为治疗艾滋病的标准疗法。当年,艾滋病相关死亡率下降了47%。在抗击艾滋的艰巨战役中,鸡尾酒疗法为数千万人带来了希望。

更多、更好、更安全:新一代抗艾疗法

进入21世纪,新型抗艾药物不断涌现。随着多种核苷逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂,以及蛋白酶抑制剂获批上市,加上鸡尾酒疗法的广泛应用,艾滋病已经不再等同于“死刑判决”,成为一种可控的慢性传染病。

但复杂的药物组合方案也给患者带来了不小的负担——为了起到最佳的治疗效果,患者往往需要在一天内多次服用多种药物,药物的服用时间要求各不相同,非常繁琐。一旦没有按时服药,不仅影响治疗效果,体内的病毒还容易出现耐药性。此外,多种药物之间可能还会相互作用,产生未知的后果。基于这些事实,人们开始意识到简化药物方案、提高患者依从性,以及改善安全耐受性的重要性。

2001年,首款核苷酸类似物 Viread 获批,每日只需随餐服用一次。2006年,第一款三合一剂 Atripla 上市,成分包含两种不同类型、三种广泛使用的核苷逆转录酶药物,其每日一片的服药频率,大大改善了用药的便利程度。2007年,首款整合酶抑制剂 Isentress 获批上市,它能抑制HIV将自身的遗传信息插入人类的基因组,是世界卫生组织基本药物标准清单中的一员。同年,FDA通过优先审评,批准 CCR5 受体拮抗剂 Selzentry 上市,这款药物在当时拥有相当长期的试验数据,在很长一段时间内都被视为是最安全的艾滋病药物之一。

中国在抗击艾滋病的战役中,也贡献了自己的力量。今年3月,由中裕新药创制、药明生物协助生产的创新生物药 Trogarzo 获美国FDA批准上市,用于治疗现有多种疗法均无法起效的成人艾滋病病毒感染者。值得一提的是,Trogarzo 是首例在中国生产、经美国FDA批准进入美国市场的无菌生物制品。作为FDA批准用于治疗艾滋病的首个单抗产品,这款新药是十多年以来首个具有全新机制的抗艾疗法。在临床试验中,这款创新药物没有展现出与任何药物的相互作用,与其他的核苷逆转录酶药物也没有交叉耐药性。

今年6月,中国创新生物医药企业前沿生物自主研发的一类新药艾可宁(注射用艾博韦泰)也经国家药品监督管理局批准上市。这是一款长效HIV-1融合抑制剂,有望与其他核苷逆转录酶药物联合使用,治疗经抗病毒药物仍有病毒复制的HIV-1感染者。

未来,随着生物技术的不断发展,以及对艾滋病致病机理的进一步探明,或许“治愈”艾滋病的历史节点,就在不远的前方。

(作者系药明康德新药开发有限公司博士)

抗艾征程中的科学英雄

上世纪80年代初,一种新型致命疾病开始在全球流行。次年,这种疾病被命名;之后,其病因和传播途径很快被揭示。六年后,第一种治疗这种疾病的药物上市。可以说,科学界和医学界此前从未如此之快地发现、确定一种新病的起源,并给出相关的治疗方法。这要归功于在与这种疾病抗争过程中,作出卓越贡献的科学家们。



罗伯特·盖洛 Robert C. Gallo



吕克·蒙塔尼耶 Luc Montagnier



迈隆·埃塞克斯 Myron Essex

▲三位科学家因发现HIV是艾滋病的元凶,而获得1986年拉斯克临床医学研究奖。(图片来源:拉斯克基金会)

罗伯特·盖洛:是世界上最著名的艾滋病专家之一。他曾在美国国家癌症研究所的实验室中成功诱导艾滋病病毒(HIV)生长,并令人信服地证明,HIV就是导致艾滋病的罪魁祸首,为此后的研究奠定了重要的科学基础。他还发明了一种HIV抗体检测技术,确认了一些能使人免于染上艾滋病的特殊蛋白质。

吕克·蒙塔尼耶:法国巴斯德研究所病毒学家。1983年,他领导的研究小组成功分离到一种新的人类病毒,即后来人们所称的HIV。

迈隆·埃塞克斯:美国哈佛大学公共卫生学院教授,找到了HIV里的关键蛋白GP-120,它有望用于后续疫苗的研发。



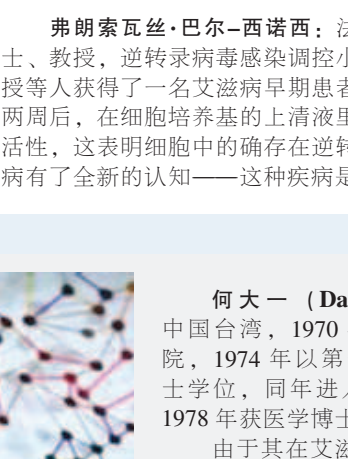
彼得·皮奥特 Peter Piot

彼得·皮奥特:埃博拉病毒的发现者,后出任联合国艾滋病规划署执行主任。上世纪80年代中期,他带领美国疾病控制中心的科学家深入扎伊尔艾滋病区进行调查,发现艾滋病并非同性恋者所独有,也可以通过母婴传播、梅毒等性病传播。



弗朗索瓦丝·巴尔-西诺西 Françoise Barré-Sinoussi

▲吕克·蒙塔尼耶教授与弗朗索瓦丝·巴尔-西诺西由于发现HIV病毒,荣获2008年诺贝尔生理学或医学奖。



吕克·蒙塔尼耶 Luc Montagnier

弗朗索瓦丝·巴尔-西诺西:法国巴斯德研究所病毒学博士、教授,逆转录病毒感染调控小组主任,她和蒙塔尼耶教授等人获得了一名艾滋病早期患者的淋巴结活检样本。短短两周后,在细胞培养基的上清液里,他们发现了逆转录酶的活性,这表明细胞中的确存在逆转录病毒。这让人们对艾滋病有了全新的认知——这种疾病是由逆转录病毒引起的。



▲何大一团队提出了一种俗称“鸡尾酒疗法”的全新抗艾策略。

何大一(David Ho):1952年生于中国台湾,1970年考入美国麻省理工学院,1974年以第一名的成绩毕业并获学士学位,同年进入哈佛大学医学院就读,1978年获医学博士学位。

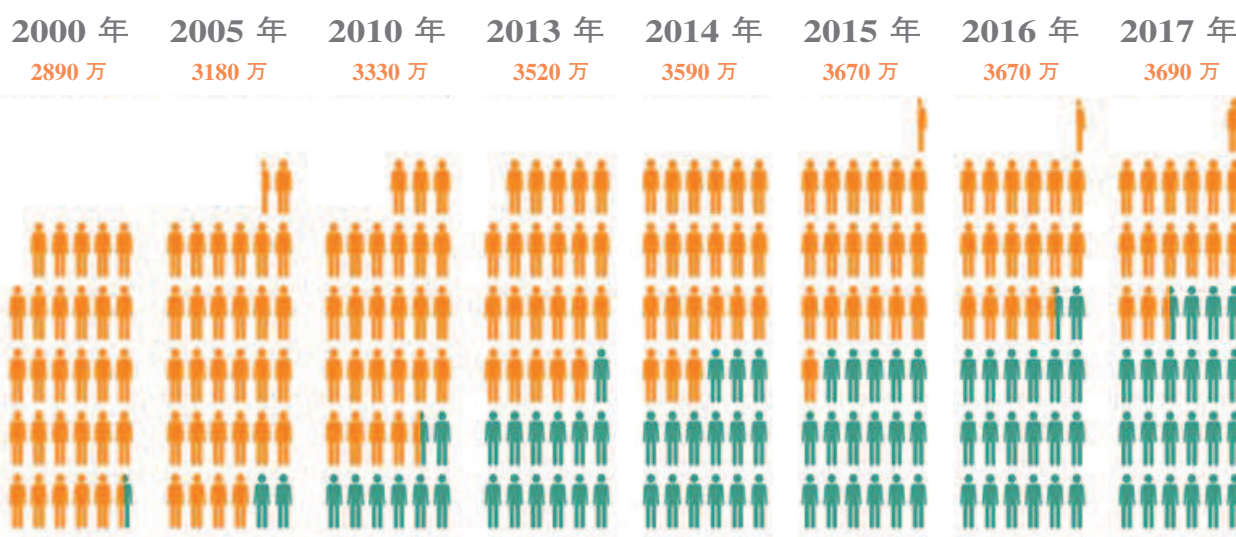
由于其在艾滋病研究上取得的杰出成就,他于1991年被聘为美国纽约艾伦·戴蒙德艾滋病研究中心主任、总监兼行政总裁,同时兼任美国洛克菲勒大学病毒学教授。

1996年,他以生物工程新蛋白酶抑制剂为主,辅以其他传统药物用于临床治疗,首创了“鸡尾酒疗法”,轰动海内外。

1999年,何大一根据他从事的最新动物试验,又发现人体免疫系统细胞中的CD8可以有效对抗艾滋病毒,这项新发现对艾滋病的治疗具有深远的意义。

2000年至今全球HIV携带者及接受治疗者情况统计

(橙色的为HIV携带者,绿色的为接受治疗的患者)



目前,全球艾滋病患者总数接近4000万。随着新型诊疗方法的不断问世,预计至2030年,全球每年新发艾滋病患者的数量有望控制在20万之内。

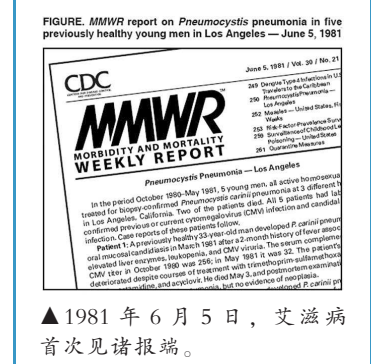
(资料来源:世界卫生组织)

相关链接

▲1981年6月5日,一种前所未闻的致命疾病被首次报道

抗生素和疫苗的诞生让人们乐观地相信,传染病肆虐的时代已经过去。诚然,人们有乐观的理由:一度致命的结核病和小儿麻疹症都在现代医学的帮助下败给了人类。还有什么疾病值得我们担心的呢?然而,1981年6月5日,危机悄然而至。美国疾病预防控制中心(CDC)的一则报告,宣告了一种前所未闻的致命疾病的到来。报告指出,五名年轻的同性恋男性感染了卡氏肺孢子虫肺炎(PCP)。客观讲,这种肺炎虽不常见,却也不是什么神秘的疾病。但先前的病例表明,这种感染通常只出现在具有严重免疫缺陷的患者中。这正是令人困惑的地方——报告中提到的这五名男性,之前看来非常健康。他们是怎么感染上这种肺炎的呢?

谁也没有想到,这份报告出来后的短短几天,美国各地的医生向CDC递交了大量的类似病例报告——同样是同性恋男性,同样是奇怪的感染。基于这些结果,CDC总结认为,这是一种“通过性接触”获得的疾病,会造成“细胞免疫功能障碍”。



▲1981年6月5日,艾滋病首次见诸报端。

▲1982年9月24日,这种疾病被首次命名为AIDS(艾滋病)

1982年9月24日,CDC首次使用“AIDS”来称呼这一疾病,在中文里,它被称为“艾滋病”,全名是获得性免疫缺陷综合征。

随着新发病例的迅速增加,美国国立卫生研究院(NIH)的医院床位很快就被填满了。尽管医护人员尽了最大的努力,大多数患者最终依旧会死亡。

这符合CDC当时对艾滋病的定义——这是一种可预见、能导致细胞免疫缺陷的人类疾病,没有任何已知能减轻这种疾病的案例。

▲确定传播途径,接近科学真相

限于早期的病例,医学界和公众一度认为,这种流行病仅限于同性恋男性。但很快,人们就发现了例外。1982年12月10日,美国CDC报告一名接受输血的婴儿患有艾滋病。接下来的一周,科学家们报告了22例在婴儿中出现的不明原因免疫缺陷和机会性感染。不到一个月,一名男性患者的女性伴侣也感染了艾滋病。

很快,人们对于艾滋病有了全新的认知——相当多的证据表明,这是一种经血液或性活动传播的疾病,可能由病毒所引起。

▲确定元凶,揭示全新病毒HIV

基于有关艾滋病的多项发现,美国国家癌症研究所的罗伯特·盖洛教授率先提出,“逆转录病毒可能是艾滋病的病因”。

顺着这一思路,世界各地的研究者纷纷开始在艾滋病患者中寻找类似HTLV的病毒。

当时,人类已知的逆转录病毒只有HTLV-1和HTLV-2,它们均能被HTLV抗体所识别。当法国巴斯德研究所的蒙塔尼耶教授团队使用HTLV抗体进行测试时,却没有得到任何免疫沉淀的结果。换句话说,研究人员发现的病毒,并非已知的HTLV-1和HTLV-2,而是一种全新的逆转录病毒。

俗话说眼见为实。很快,研究人员的结果又得到了电子显微镜图像的验证。在电子显微镜下,这类全新的病毒和HTLV截然不同。随后,越来越多的证据浮出水面。科学家们在受感染的细胞中,逆转录病毒会“破墙而出”。与癌症中的逆转录病毒不同,这种病毒不会引起免疫细胞的异常增殖,而是会导致T淋巴细胞的死亡。这解释了为何艾滋病患者的免疫系统会受到极大影响。

在美国,盖洛教授也获得了类似的发现。综合这些发现,科学家们终于得以确认,这种全新的病毒,正是艾滋病的元凶。而这种病毒也被命名为HIV,即人类免疫缺陷病毒。