

【综述】

抗逆转录病毒药物的现状与研发

单晓蕾, 付淑军, 孙涛*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 获得性免疫缺陷综合征(AIDS)是威胁人类健康的最危险疾病之一,是由人免疫缺陷病毒(HIV-1)感染引起。从HIV-1病毒发现后的30余年,已有大量的抗逆转录病毒药物投入研发,抑制病毒复制增殖周期的关键阶段。抗逆转录病毒药物延长了患者生命,同时也产生了病毒的耐药变异,因此需要开发针对耐药的新药物。简述美国已上市的抗逆转录病毒药物信息,重点关注抗逆转录病毒药物的研发进展以及非临床研究中的相关问题。

关键词: 抗逆转录病毒药物; HIV-1; 非临床研究; 获得性免疫缺陷综合征

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)07-1442-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.035

Current situation and study development on anti-retroviral drugs

SHAN Xiaolei, FU Shujun, SUN Tao

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) is the causative agent of one of the most dangerous human diseases – the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Over the past 30 years since the discovery of HIV-1, a number of antiviral drugs have been developed to suppress various stages of the HIV-1 lifecycle. This approach has enabled the suppression of virus replication in the body, which significantly prolongs the life of HIV patients. The main downside of the method is the development of viral resistance to many anti-HIV drugs, which requires the creation of new drugs against drug-resistant viral forms effectively. This review summarizes current information on antiviral drugs in the US and focuses on the development and the nonclinical study concerns for antiviral drugs.

Key words: Antiretroviral drugs, HIV-1; nonclinical study; acquired immune deficiency syndrome (AIDS)

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),病原体为人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV),目前,艾滋病已成为严重威胁全球的重要公共卫生问题。根据WHO公布的最新数据,截至2017年底,全球现存活HIV/AIDS患者3 690万例,其中有2 170万例接受高效联合抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART,俗称“鸡尾酒疗法”,现在又称抗逆转录病毒治疗),占全部HIV感染患者的59%^[1];我国报告的现存活HIV/AIDS患者758 610例,当年新发现HIV/AIDS患者134 512例,当年报告死亡30 718例^[2],我国作为发展中国家,诊断发现率和治疗率尚低于世界水平。

HAART治疗是目前预防和治疗HIV感染的最主要手段^[3],全球已有6大类超过30余种单方或复方抗逆转录病毒药物(antiretroviral drugs, ARV)上市。本文基于已上市的ARV药物,梳理汇总了各类药物的作用机制和特点,并对ARV药物的研发前景以及非临床研究中的关注要点分别进行阐述,为我国ARV药物研发提供参考。

1 已上市的ARV药物

逆转录病毒药物通过干扰或阻断HIV-1病毒感染和复制的关键节点而抑制病毒复制,根据作用机制分类:核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(PIs)、整合酶链转移抑制剂(INSTIs)、膜融合抑制剂(FIs)以

收稿日期: 2019-04-15

第一作者: 单晓蕾,女,硕士,助理研究员,主要从事新药药理毒理审评工作。Tel:(010)85243133 E-mail:shanxiaolei@cde.org.cn

*通信作者: 孙涛,男,博士,主任药师,主要从事新药药理毒理审评工作。Tel:(010)85243128 E-mail:sunt@cde.org.cn

及CCR5抑制剂。截止2018年底,美国FDA共批准了约30种抗逆转录病毒单体药物上市(表1)。

1.1 逆转录酶抑制剂(NRTIs)

1.1.1 核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs) NRTIs与核糖核酸和脱氧核糖核酸的结构类似,在体内磷酸化后,可与内源性核苷酸(dTTP, dCTP, dATP, dGTP)竞争性结合聚合酶活性位点,并掺入到延长的链DNA中。由于NRTIs不含有3-羟基,可导致DNA链合成的终止,在早期阶段抑制HIV病毒的复制^[4]。

首个NRTIs齐多夫定于1987年上市,主要不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应;肌酸激酶(CK)、丙氨

酸氨基转移酶(ALT)升高,乳酸酸中毒和/或脂肪肝变性。1995年上市的拉米夫定不良反应较少且较轻微,且与齐多夫定具协同作用,后续有以二者联合的复方药物上市;恩曲他滨与拉米夫定结构类似,其胞嘧啶环5位引入了1个氟原子,抗病毒活性较拉米夫定提高;富马酸替诺福韦在结构上已含有1个磷酸酯基团,只需两步磷酸化就可以转化为活化代谢物,掺入到逆转录酶反应中,终止逆病毒DNA的合成,具有更强的抗病毒活性和口服生物利用度。

1.1.2 非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs) NNRTIs与NRTIs结构不同,但对逆转录酶的抑制作

表1 美国上市的抗逆转录病毒药物

Table 1 Antiretroviral drugs marketed in the United States

类别	序号	药物名称	商品名	批准时间
核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)	1	齐多夫定(zidovudine, AZT/ZDV)	Retrovir	1987.3
	2	去羟肌苷(Didanosine, ddI)	Videx	1991.10
	3	扎西他滨(zalcitabine, ddC)	Videx EC	2000.10
	4	司他夫定(stavudine, d4T)	Zerit	1994.6
	5	拉米夫定(lamivudine, 3TC)	Epivir	1995.11
	6	阿巴卡韦(abacavir, ABC)	Ziagen	1998.12
	7	恩曲他滨(emtricitabine, FTC)	Emtriva	2003.7
	8	替诺福韦(tenofovir, TDF)	Viread	2001.10
非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)	9	奈韦拉平(nevirapine, NVP)	Viramune	1996.6
	10	奈韦拉平缓释(nevirapine, NVP XR)	Viramune XR	2011.3
	11	地拉韦定(delavirdine, DLV)	Rescriptor	1997.4
	12	依非韦伦(efavirenz, EFV)	Sustiva	1998.9
	13	依曲韦林(etravirine, ETR)	Intelence	2008.1
	14	利匹韦林(rilpivirine, RPV)	Edurant	2011.5
	15	Doravirine	Pifeltro	2018
蛋白酶抑制剂(PIs)	16	沙奎那韦(saquinavir, SQV)	Invirase	1995.12
	17	利托那韦(ritonavir, RTV)	Norvir	1996.3
	18	茚地那韦(indinavir, IDV)	Crixivan	1996.3
	19	奈非那韦(nelfinavir, NFV)	Viracept	1997.3
	20	阿扎那韦(atazanavir, ATV)	Reyataz	2003.6
	21	福沙那韦(fosamprenavir, FPV)	Lexiva	2003.10
	22	替拉那韦(tipranavir, TIV)	Aptivus	2005.6
	23	达芦那韦(darunavir, DRV)	Prezista	2006.6
整合酶抑制剂(INSTIs)	24	雷特格韦(raltegravir, RAL)	Isentress	2007.10
	25	埃替格韦(elvitegravir, EVG)	Vitekta	2013.8
	26	多替格韦(dolutegravir, DTG)	Tivicay	2014.9
进入抑制剂	27	恩夫韦肽(enfuvirtide, T-20)	Fuzeon	2003.3
	28	马拉韦罗(maraviroc, MVC)	Selzentry	2007.8
药代增强剂	29	Cobicistat	Tybost	2014.9
其他	30	Ibalizumab	Trogarzo	2018.3

用类似,可特异性抑制 HIV-1 逆转录酶,对 HIV-2 和其他逆转录病毒无效^[5]。起初认为 NNRTIs 的作用机制是 NNRTIs 结合到酶-底物复合物上,但后来研究显示,无论有无底物 NNRTIs 均可结合到逆转录酶上,且在底物存在的情况下可促进与酶的亲和力,在这种情况下,NNRTIs 并不抑制底物与酶的结合反而有促进作用^[6],这一机制使得 NNRTIs 可与 NRTIs 联合使用。

首个 NNRTIs 药物奈韦拉平于 1996 年上市,由于广泛耐药临床已很少使用。目前最常使用的为第二代 NNRTIs: 依非韦伦和利匹韦林。依非韦伦于 1998 年上市,主要的不良反应有神经系统症状(眩晕、失眠、注意力不集中、困倦、异梦和幻觉)、精神系统症状(抑郁和自杀倾向)、皮疹等,肝毒性较奈韦拉平低。利匹韦林于 2011 年上市,也常用于初治 HIV 感染患者,每日 1 次口服给药,主要不良反应为抑郁、失眠、头痛和皮疹等。

1.2 蛋白酶抑制剂(PIs)

PIs 大部分为多肽类似物,以羟乙基取代肽键导致其对蛋白酶不敏感,可作为底物类似物竞争性地结合 HIV-1 蛋白酶活性位点,抑制蛋白酶活性引起病毒蛋白合成下降,蛋白酶抑制剂产生耐药多是由于病毒发生蛋白酶氨基酸残端的替换,导致与 PIs 药物结合力下降,使得底物继续与耐药病毒蛋白酶作用^[7]。

目前蛋白酶抑制剂是抗逆转录病毒药物最多的分支,共有 8 个药物。首个 PIs 药物沙奎那韦于 1995 年上市,由于生物利用率低,半衰期很短,病人需每日服用 2 次,并且可见脂类代谢紊乱。

利托那韦 1996 年上市,可通过阻断 CYP3A 和 CYP2D6 增加 ARV 药物在血清中的浓度,与其他 PIs 药物联合使用可降低使用剂量,与洛匹那韦组成复方制剂 Kaletra(LPV+RTV)于 2000 年上市,可用于发生耐药初治失败的 HIV-1 感染患者。

1.3 整合酶抑制剂(INSTIs)

在 HIV 复制过程中,整合酶的功能是将病毒 DNA 整合入宿主细胞染色体中^[8],2000 年以后整合酶抑制剂成为抗 HIV 药物开发的热点。

首个 INSTIs 药物雷特格韦于 2007 年在美国上市,病毒抑制作用高效而快速,为临床常用药物,此后有埃替格韦和多替格韦上市。INSTIs 药物耐受性较好,常见不良反应为头痛、恶心、腹泻、肝肾损害等。

1.4 进入抑制剂

除了针对 HIV 复制过程的 3 个关键酶:逆转录

酶、蛋白酶和整合酶,以 HIV 病毒复制周期其他关键步骤为靶点的药物也陆续开发上市,进入抑制剂即是以 HIV 进入细胞的融合蛋白或受体为靶点的药物。

1.4.1 融合抑制剂(FIs) 蛋白融合抑制剂恩夫韦肽于 2003 年 3 月在美国上市,是 1 个含 36 个氨基酸的合成多肽,通过与病毒被膜上的糖蛋白 gp41 结合,从而阻断病毒融合发生,恩夫韦肽需每日 2 次静脉注射,且注射局部有刺激性反应,限制了该药物的使用。

另外,我国自主研发的 ARV 药物艾博卫泰与恩夫韦肽作用机制相同,于 2018 年在国内上市,用于与其他抗逆转录病毒药物联合使用,治疗经其他多种抗逆转录病毒药物治疗仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者。成人及 16 岁以上青少年患者 320 mg/次,经静脉滴注,第 1、2、3、8 天每天 1 次,此后每周 1 次。

1.4.2 CCR5 受体抑制剂 HIV-1 需要借助辅助受体 CCR5 或 CXCR4 进入宿主细胞,马拉韦罗是目前唯一获美国 FDA 批准的 CCR5 受体抑制剂,作为 HAART 组成部分用于发生了病毒复制并对多种 ARV 药物产生基因型抗性以及仅检测到 CCR5 趋向性 HIV-1 病毒的成年患者。

1.5 HAART 疗法

HAART 治疗能够最大程度的减少病毒耐药和药物不良反应,是目前临床治疗 HIV 感染的最主要手段。初治患者标准 HAART 方案通常包含 2 种 NRTIs 类骨干药物联合 1 种第三类药物,第三类药物可以为 NNRTIs 或者增强型 PIs 或者 INSTIs^[3],基于此,已开发多个固定剂量的抗逆转录病毒复方药物上市,包括:2~3 种 NRTIs 药物联合;2 种 NRTIs 药物联合 1 种 NNRTI 药物;2 种 NRTIs 药物联合 1 种 INSTI 药物;2 种 NRTIs 药物联合 1 种 PI 的药物等(表 2)。

值得一提的是 2017 年上市的复方药物 Juluca(DTG+RPV),为 1 种 INSTI 联合了 1 种 NNRTI 的双药复方,可单独用于治疗成人 HIV-1 感染,作为替代方案用于 HIV-1RNA 水平低于 50 拷贝/mL(至少 6 个月)患者,是目前美国 FDA 唯一批准的双药疗法。

2 ARV 药物的研发进展

ARV 药物有效的抑制了 HIV-1 病毒复制水平,大大延长了 AIDS 患者的生存期限,但尚无法治愈 HIV 感染。随着艾滋病患者人数不断增加,ARV 药

表2 美国上市的抗HIV复方药物

Table 2 Anti-HIV compound drugs marketed in the United States

	序号	药物名称	US FDA 批准时间
NRTIs 复方	1	Combivir, (AZT+3TC)	1997.9
	2	Trizivir (ABC+AZT+3TC)	2000.11
	4	Epzicom, (ABC+3TC)	2004.8
	5	Truvada (FTC+TDF)	2004.8
	6	Descovy(FTC+TAF)	2016.4
	7	Cimduo(3TC+TDF)	2018.2
	含 NNRTIs 复方	8	Atripla (EFV+TDF+FTC)
9		Complera (RPV + FTC +TDF)	2011.8
10		Odefsey(RPV + FTC +TAF)	2016.3
11		Symfi(EFV+3TC+TDF)	2018.3
12		Delstrigo(3TC+TDF+Doravirine)	2018.8
含 INSTIs 复方	13	Stribild (EVG+COBI+FTC+TDF)	2012.8
	14	Triumeq (DTG + ABC +3TC)	2014.8
	15	Genvoya (EVG+COBI+FTC+TAF)	2015.11
	16	Juluca(DTG+RPV)	2017.11
	17	Biktarvy(BIC+FTC+TAF)	2018.2
含 PIs 复方	18	Kaletra(LPV+RTV)	2000.9
	19	Evotaz (ATV+COBI)	2015.1
	20	Prezcobix (DRV+COBI)	2015.1
	21	Symtuza(DRV+COBI+FTC+TAF)	2018.7

物始终是全球药物研发的热点之一。新的 ARV 抑制剂应该具有毒性小、对耐药病毒有效、耐受性好、使用方便等优势,目前,已有多个药物处于临床研发阶段。

2.1 长效制剂

HIV 感染者需要终生服药,因此,患者依从性是临床治疗面临的重要问题,患者依从性差也往往会导致 HIV-1 病毒耐药突变。ARV 长效药物有助于克服每日用药的局限性,提高患者依从性。

第二代 NNRTIs 药物利匹韦林半衰期较长并且毒性反应较小,已有长效制剂处于研发过程中^[9]。Cabotegravir(GSK744)为 GSK 公司开发的 INSTIs 药物,由于与血浆蛋白结合力较强,单次剂量注射后,半衰期长达 21~50 d,文献报道,Cabotegravir 与利匹韦林双药联合治疗 48 周,82% 受试者到达主要治疗目标,且耐受性良好^[10-11]。

纳米制剂是延长 ART 药物半衰期的另一个策略。研究显示,纳米晶状体颗粒能显著提高血液循环和淋巴组织中的药物暴露水平^[12-13],ARV 纳米药物可选择性的将靶向单核巨噬细胞作为细胞药物库,不断释放 ARV 药物,单次给药可长期抑制 HIV-1 病毒超过 2 周的时间^[14]。

2.2 新的进入抑制剂

进入抑制剂是目前 ARV 药物研发的一大热点,2018 年 3 月上市的 Ibalizumab 即是靶向与人 CD4 受体区域结合的一种人源化单克隆抗体,通过阻止 HIV gp120 蛋白与 CD4 受体结合后发生构型改变而阻止病毒进入细胞,可用于多重耐药的 HIV 感染。处于研发过程中同类药物还有 BMS 公司开发的 Fostemsavir^[15],另外,由 Tobira 公司开发的 CCR5/CCR2 受体抑制剂 Cenicriviroc 是通过抑制 CCR5 阻止病毒进入细胞,且由于抑制了 CCR2 也具有一定的抗炎活性,也作为抗 NASH 药物开发,研究显示对初治 HIV 感染患者具有较好的疗效和安全性^[16]。

2.3 成熟抑制剂

成熟抑制剂是 ARV 药物研发的一个新的类别,作用于 HIV 病毒装配的最后一步,与 PIs 类药物不同,成熟抑制剂直接与 HIV 衣壳蛋白结合并抑制病毒蛋白组装产生感染性 HIV 病毒颗粒,成熟抑制剂作用后产生非感染性、未成熟的病毒颗粒,因此,成熟抑制剂对 HIV 耐药株同样具有抑制活性。由 BMS 公司开发的第二代 HIV-1 病毒成熟剂 BMS955176 正处于 II 期临床试验过程中,联合 ATV 或 DLV 用于经治患者,已有数据显示耐受性

较好^[17]。

3 ARV药物的非临床研究关注点

在遵循药物非临床研究一般原则的前提下, ARV药物的研发具有自身的特殊性,为鼓励和促进ARV药物的研发,各国药品监管机构陆续发布了多项指导原则,如:美国FDA于2015年11月发布的“Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, Guidance for industry”,EMA于2008年7月发布的“Guideline on carcinogenicity evaluation of medicinal products for the treatment of HIV infection”,我国在2006年发布的《抗HIV药物非临床药效学研究技术指导原则》等,在非临床研究方面阐述了ARV药物的体外抗病毒活性检测、耐药性评估、联合用药以及致癌性试验方面的特殊考虑。

3.1 抗病毒活性研究

3.1.1 作用机制 作用机制研究对于评估ARV药物临床定位、预测毒性和联合用药方案均具有重要意义,应阐明药物作用的主要靶点或病毒复制的阶段,在此基础上鼓励进一步的机制研究。

3.1.2 抗病毒活性 HIV可以在体外细胞培养系统中完成复制周期,应对药物在不同细胞培养系统中对HIV临床分离株和实验室适应株进行抗病毒活性测定、细胞毒性测定和治疗指数计算等。血清蛋白可以结合并屏蔽药物,从而影响药物的抗病毒活性,因此建议在不同浓度的人类血清中进行药物的抗病毒活性评估,并以此推断在100%的人类血清中的抗病毒活性。

目前尚缺乏理想的HIV感染动物模型,但如果可行,体内药效学研究对于进一步提示药物的抗病毒作用是有益的补充。

3.1.3 联合抗病毒活性 大多数ARV药物在临床中需要和其他药物联合使用,因此,在非临床研究阶段,应对新的药物与其他类别的ARV代表药物进行联合抗病毒活性的检测。

3.1.4 耐药性 需在合适的细胞模型中检测HIV在新的药物治疗压力下产生耐药性的潜力,并对新的药物与已上市药物产生交叉耐药性的可能性进行评估,有助于识别药物耐药途径、评估耐药发展的遗传屏障高低或与药物浓度的相关性,预测与其他药物的交叉耐药性,也有助于解释药物可能的作用机制。

3.2 联合用药的安全性评价

根据ICH M3(R2),如药物拟开发适应症为危

及生命或严重疾病(如晚期癌症、耐药性HIV感染、先天性酶缺乏疾病),且目前尚无有效治疗手段时,为优化和加快药物开发,对其毒理学评价和临床开发也可允许采用具体问题具体分析的方法。对于两个或两个以上的早期ARV药物联合,联合给药毒理学试验应在II、III期临床试验之前完成,但对于没有其他治疗选择的HIV感染患者,或是预期能提高治疗反应率的患者人群,美国FDA认为在满足以下条件的情况下,临床联合用药的获益会超过未提前开展联合给药毒理学试验的风险:(1)体外机制研究或脱靶效应未显示出联合用药会产生具有临床担忧的毒性累加或协同作用;(2)动物或人体的吸收、分布、代谢、排泄未显示出单个药物具有潜在的难以控制的相互作用或是严重毒性;(3)在临床用药剂量或暴露水平,单个药物毒理学试验(超过3个月)中对于严重或无法监测的毒性具有适合的安全范围;(4)I期临床试验健康志愿者或感染患者接受单个药物未显示出明显的安全性担忧,I期临床试验应至少包括单次或多次给药的PK和安全性研究,对来源于I期或II期临床试验的单个药物安全性数据建议采纳,尤其是严重的安全性风险信息;(5)毒理学动物试验和I期或II期临床试验(如有)未显示出叠加的毒性;(6)认为临床中明显药物PK相互作用不太可能发生,或是可以通过调整剂量达到基于单个药物暴露水平的限制。

一般来说,对于单个新的药物首次临床试验,不应该是在健康志愿者上进行联合给药,除非药物不能单独使用且已遵照ICH指导原则进行了全部的联合给药毒理学研究。美国FDA并不推荐处于早期阶段的ARV药物和已上市或晚期阶段的药物进行联合给药毒理学研究,除非早期阶段的ARV药物的非临床研究结果显示,与已上市药物联合存在累加毒性。

3.3 致癌性试验的特殊考虑

根据ICH S1A,对预期临床连续用药至少为6个月的药物都应进行致癌性试验,但是,为加快治疗危及生命的或导致严重衰弱的疾病的药物的可及性,尤其在没有任何满意的替代疗法时,对于开发用于治疗某些严重疾病的药物,在获准上市前可不必进行致癌性试验,可在获准上市后开展。

EMA认为,考虑到接受HAART治疗患者生命明显延长,且几乎所有的NRTIs已显示出具有遗传毒性,并在2年致癌性试验中表现出阳性结果(但并非所有的研究结果均与人类有关),因此,对于用药

时间超过6个月的ARV药物均应在上市前提交致癌性试验资料,对于用于生存期有限的HIV感染患者或是具有明显获益的ARV药物,在上市后提交致癌性资料也能够接受,与ICH S1A要求基本一致。

对于联合用药,通常不需要进行联合给药的致癌性试验,可根据单个药物致癌性试验结果或药物相互作用进行致癌性评估。对于儿科用药,应在开始儿科人群临床试验前完成遗传毒性标准组合试验,并根据儿科临床试验暴露时间的长短决定是否开展致癌性试验。对于妊娠妇女用药,应提供胎儿在子宫内药物暴露的可靠数据,应包括对致癌性影响的尽可能长期的数据以获得较为合理的风险-获益评估。

以上从总体上阐述了对ARV药物非临床研发的一些关注要点,但具体药物的研发仍需要遵循“case by case”的原则。

4 结语

AIDS是全球面临的重大公共卫生问题,核心问题是如何能够有效控制和治疗HIV感染,HAART治疗是目前临床的主要治疗手段,可抑制HIV病毒复制,延长患者生存期限。尽管已有数十种ARV药物的单体或复方上市,但由于HIV耐药性突变以及药物自身毒性等问题,HIV感染仍无法治愈,ARV药物始终是全球药物研发的热点之一,ARV药物在非临床研发过程中有一些特殊考虑也应当引起注意。近年来,随着基础学科研究的深入以及生物制品的发展成熟,期待会有更多更好的ARV药物造福患者。

参考文献

- [1] World Health Organization. WHO HIV update: global epidemic and progress in scale up and policy uptake [EB/OL]. <http://www.who.int/hiv/data/en/>.
- [2] 吴尊友. 我国艾滋病经性传播新特征与防治面临的挑战 [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6): 707-709.
- [3] 中华医学会感染学会分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018版)[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 867-884.
- [4] Menéndez-Arias L. Mechanisms of resistance to nucleoside analogue inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase [J]. Virus Res, 2008, 134(1/2): 124-146.
- [5] Sluis-Cremer N, Tachedjian G. Mechanisms of inhibition of HIV replication by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [J]. Virus Res, 2008, 134(1/2): 147-156.
- [6] Zhou Z G, Madrid M, Evanseck J D, et al. Effect of a bound non-nucleoside RT inhibitor on the dynamics of wild-type and mutant HIV-1 reverse transcriptase [J]. J Am Chem Soc, 2005, 127(49): 17253-17260.
- [7] Clavel F, Hance A J. HIV drug resistance [J]. N Engl J Med, 2004, 350(10): 1023-1035.
- [8] Hazuda D J. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells [J]. Science, 2000, 287(5453): 646-650.
- [9] Verloes R, Deleu S, Niemeijer N, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of rilpivirine following administration of a long-acting formulation in healthy volunteers [J]. HIV Med, 2015, 16(8): 477-484.
- [10] Margolis D A, Boffito M. Long-acting antiviral agents for HIV treatment [J]. Current Opinion in HIV and AIDS, 2015, 10(4): 246-252.
- [11] Margolis D A, Brinson C C, Smith G H, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15: 1145-1155.
- [12] Gendelman H, Li T, Boska M, et al. Magnetic resonance imaging of folic acid-coated magnetite nanoparticles reflects tissue biodistribution of long-acting antiretroviral therapy [J]. Int J Nanomed, 2015: 3779.
- [13] Puligujja P, Balkundi S S, Kendrick L M, et al. Pharmacodynamics of long-acting folic acid-receptor targeted ritonavir-boosted atazanavir nanoformulations [J]. Biomaterials, 2015, 41: 141-150.
- [14] Guo D, Zhang G, Wysocki T A, et al. Endosomal trafficking of nanoformulated antiretroviral therapy facilitates drug particle carriage and HIV clearance [J]. J Virol, 2014, 88(17): 9504-9513.
- [15] Nettles R E, Schurmann D, Zhu L, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects [J]. J Infect Dis, 2012, 206(7): 1002-1011.
- [16] Thompson M, Saag M, DeJesus E, et al. A 48-week randomized phase 2b study evaluating cenicriviroc versus efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults with C-C chemokine receptor type 5-tropic virus [J]. AIDS, 2016, 30(6): 869-878.
- [17] Regueiro-Ren A, Liu Z, Chen Y, et al. Discovery of BMS-955176, a second generation HIV-1 maturation inhibitor with broad spectrum antiviral activity [J]. ACS Med Chem Lett, 2016, 7(6): 568-572.