

抗HCV药物研制现状和发展方向

颜学兵(徐州医学院附属医院 感染病科, 徐州市 221002)

目前丙型肝炎的抗病毒治疗方法比较单一, 主要为干扰素(IFN)与利巴韦林(RBV)联合治疗, 即所谓的标准化治疗(standard of care, SoC), 但国外医药公司在抗HCV和抗艾滋病病毒(HIV)药物研制方面投入的费用远高于抗乙型肝炎病毒(HBV)。2009年10月12日公布的用于防治HCV的I~IV期临床试验药物共74种^[1], 其中IV期有2种: 干复津(Infergen/Consensus)、Nexavar; III期有6种: Vramidine、Albuzeron、日达仙(ZADAXIN®)、VX 950(telaprevir)、SCH 503034(boceprevir)、Eltrombopag; II期有32种; I期有34种。而处于临床前期研制的药物更多, 在研抗HCV药物多数是基于SoC的联合治疗, 即所谓的三联疗法(triple)。

1 研制药物的分类

1.1 对SoC中2种药物的更新或替代

1.1.1 新型IFN的不同剂型 因IFN抗HCV治疗时间较长, 虽有部分研究表明对发生快速病毒学应答(RVR)的患者可以将SoC疗程缩短至4个月, 但绝大多数患者的疗程仍然为1年甚至更长时间。目前IFN使用方法为皮下注射, 反复注射给患者带来痛苦及不便, 故目前研制方向之一是更为长效的IFN, 2周或者更长时间应用1次, 如白蛋白IFN(albuzeron), 剂型上的研制方向为口服和泵

入。在研的抗HCV IFN有6种, 其中口服的2种: belerofon和口服干扰素α(oral interferon alpha)均已入II期临床试验; 普通IFN有2种: 干复津(IV期)、omega interferon(II期); 长效的3种: albuzeron(III期)、Locteron(BLX-883-II期)、IL-29(PEG-Interferon Lambda-I期), 见表1。

1.1.2 新型IFN的使用方式 IFN的另外一个研制方向为使用更加方便, 浓度更加稳定、不良反应更低。如在研的口服、局部吸入及泵入方法。SARS流行期间曾经鼻黏膜局部应用IFN进行预防。聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)治疗HCV感染需要皮下注射48周, 给患者带来痛苦和不便, 许多患者产生明显的不良反应, 包括疲乏、抑郁、白细胞下降和流感样症状。Medtronic公司是世界著名的致力于药物运送, 特别是研制慢性疾病药物使用方式的公司, 其目的是努力减少药物传统使用方式所带来的不良反应。该公司研制的半封闭植入装置(device delivery innovations)模拟人体胰岛素的分泌方式注入胰岛素治疗糖尿病, 另外该公司研制植入装置SynchroMed II、药物输入系统(drug infusion system)用于治疗慢性疾病、顽固性疼痛ITB TherapySM (intrathecal baclofen therapy)用于治疗由脑损伤导致的严重痉挛状态脑瘫、多发性硬化、脊髓损伤和休克。2009年9月2日

表 1 抗HCV IFN类药物研制现状

临床试验 I 期	临床试验 II 期	临床试验 III 期	临床试验 IV 期
	Belerfon (口服)		
	BLX-883 (Locteron)		
IL-29 (II 型干扰素)	口服干扰素 α (oral interferon alpha)	Albuzeron	干复津 (Infergen/Consensus)
	omega interferon		

基金项目: 徐州医学院肿瘤生物治疗重点实验室开放研究课题, 2008年江苏省高校“青蓝工程”中青年学术带头人培养基金
通讯作者: 颜学兵 Email: yxbxuzhou@126.com

Medtronic公司^[2]开展了II期临床试验“COPE-HCV (continuous interferon delivery via the medtronic paradigm pump infusion system clinical evaluation for chronic HCV)”,即采用该公司技术,持续泵入普通IFN治疗基因1型HCV感染者,避免了反复使用、定期注射带来高浓度不良反应和低浓度疗效较差的缺点,能获得较为稳定的有效IFN抗病毒浓度。采用持续泵入IFN,普通IFN代替PEG-IFN,从而节省了治疗费用。开展COPE-HCV II期临床试验,共准备收集250例未接受过SoC治疗的基因1型患者,旨在观察患者对泵入IFN的耐受性、安全性及疗效,第1个月全世界已有6个中心的20例患者加入研究,且第1阶段准备在30个中心收集124例患者。此项COPE-HCV研究应用FDA批准的medtronic paradigm infusion system,泵入胰岛素治疗糖尿病的系统(paradigm pump)泵入Intron A,同时口服Rebetol(利巴韦林);对照组为PegIntron(聚乙二醇化干扰素 α -2b)+Rebetol,所有药物都为先灵葆雅(Schering-Plough)公司产品。初步研究认为COPE-HCV与传统治疗方式相比,最终可以增加疗效和患者的耐受性^[2]。

1.1.3 RVB替代药物的研制 RVB是合成的鸟嘌呤核苷。在IFN基础上加用RBV,通过阻止对IFN- α 产生应答的患者在停止治疗后复发,能显著提高HCV清除率。也有研究发现RBV单独治疗对HCV复制有明显抑制作用,但呈中度抑制且时间短暂。这在约50%患者中可观察到,但并不能完全解释其长期疗效。最近,在联合治疗过程中,以病毒衰变的数学模型为基础,研究提示RBV在IFN存在下,能通过减弱病毒颗粒感染力而发挥作用,并通过减少新肝细胞发生感染,加速感染细胞的清除。目前为止,SoC中RVB的抗病毒机制,即RBV在抗HCV中的治疗靶位仍不清楚。由Valeant公司研制的核苷类似物Viramidine(Taribavirin)为RBV的替代前体产品,引起贫血的发生率低,但疗效有所降低。在2个III期试验中Viramidine疗效并不理想,Valeant又开展了新的II b期临床试验:260位基因1型且未接受过SoC治疗的患者,评价Viramidine不同剂量20 mg/kg、25 mg/kg和30 mg/kg

联合PEG-IFN的疗效,对照组为PEG-IFN联合RBV:800~1400 mg/d,共12周。如疗效满意,继续治疗至48周并随访24周。最初研究结果(2008年11月28日)显示完成了II b期临床试验的基因1b型HCV患者接受Viramidine 10 mg/kg(67例)、25 mg/kg(70例)和30 mg/kg(68例)的48周疗效为HCV RNA载量降低,与接受RBV 800~1400 mg/d治疗的70例患者疗效相似,但贫血发生率明显低于RBV组^[3-5]。

1.2 针对HCV特异性靶点的抗HCV药物

1.2.1 设计药物可能的靶点 理论上针对HCV复制的任一环节都是药物研制的靶点,包括病毒入侵的受体、复制过程中的蛋白酶、聚合酶、装配过程所需的酶。但目前抗HCV药物研制的主要靶位包括:(1)HCV受体特异性的靶点;(2)HCV核糖体侵入位点(IRES),以抑制多蛋白质的翻译;(3)NS3/4A丝氨酸蛋白酶,以抑制多蛋白质翻译后的剪切;(4)NS3螺旋酶,以抑制HCV解链;(5)NS5B RNA依赖性RNA聚合酶,以抑制病毒复制;(6)HCV病毒装配。针对不同靶位的药物,将来可单独或联合应用,以提高抗HCV疗效,阻止病毒耐药的发生。此外,免疫调节治疗也正在研究中,主要以治疗性疫苗为代表,目的在于诱导针对HCV抗原表位的CD4⁺及CD8⁺免疫应答,尤其当联合应用有效的抗HCV分子时,能提高HCV感染的治愈率。

1.2.2 特异性靶向抗HCV治疗药物 即所谓的STAT-C(specifically targeted antiviral therapy for HCV),主要针对HCV复制过程中特异性的酶抑制剂,即定义上只能用于抗HCV,而不能用于其他抗病毒治疗。目前在研药物包括病毒入侵抑制剂1种(ITX5061)、蛋白酶抑制剂11种、聚合酶抑制剂12种、蛋白酶+聚合酶联合治疗1种、NS4B抑制剂1种和NS5A抑制剂2种,见表2、表3。其中iTherx研制的ITX已经进入II a期临床研究,准备收集40例患者以用于ITX5061对降低HCV病毒载量、安全性和耐受性的进一步的临床研究。

1.2.3 需要注意的问题

(1)环孢素抑制剂(cyclophilin: DEBIO-

025)、硝唑尼特(alinia或nitazoxanide)及bavituximab等均不属于STAT-C,但对HCV复制具有一定抑制作用。所以,在HCV治疗药物分类中应属于一般(general)的抗HCV药物,即此类药物对其他病毒的复制可能也有作用。如环孢素抑制剂DEBIO-025也可用于进行性肌营养不良的治疗^[6];硝唑尼特在抗寄生虫感染方面也有作用^[7];而bavituximab,在病毒入侵或者装配过程中发挥抗磷脂作用,其他病毒复制或结构中有类似的磷脂,也可能被抑制,已发现其具有抗HCV、HIV及肿瘤的作用^[8]。

(2)在研的蛋白酶抑制剂及HCV蛋白酶抑制剂、聚合酶抑制剂及HCV聚合酶抑制剂,归类和命名时为何分为两类,部分冠以HCV,即HCV聚

合酶2/13、HCV蛋白酶2/11,而绝大多数未冠以HCV的聚合酶11/13、蛋白酶9/11,是否存在冠以HCV仅作用于HCV聚合酶或蛋白酶,而不加HCV限制的聚合酶或蛋白酶,可能对其他病毒的聚合酶和蛋白酶也有作用,尚有待进一步探讨。如在抗HBV药物研制中,2009年3月20日~24日的第13届国际病毒性肝炎和肝病会议(ISVHLD)中ImQuest公司公布了其研制的第一类非核苷类似物HBV抑制剂,研究者从10种抑制HBV复制的pyrimidinediones中,发现了2种复合物(IQP-0568和IQP-0589),同时具有抑制HIV的作用,但对于其他RNA和DNA病毒无抑制作用,提示这类药物可能对于逆转录病毒具有抑制作用,为研究第一类非核苷类似物奠定了基础,也为治疗HIV和

表 2 STAT-C抗HCV药物研制状况

临床试验 I 期 (15种)	临床试验 II 期 (11种)	临床试验 III 期 (2种)
Clemizole (NS4B抑制剂)		
ACH-1625 (PRI)		
MK-3281 (POI)	ANA598 (POI)	
PSI-7851 (POI)	MK-7009 (PRI-H)	
ABT-450 HCV (PRI)	BI 207127 (POI)	
BI201335 (PRI)	A-832 (NS5A抑制剂)	
VX-813 (PRI)	GS9190 (POI)	VX950 (telaprevir) (PRI)
PHX1766 (PRI)	BMS-790052 (NS5A抑制剂)	SCH503034 (boceprevir) (PRI)
IDX184 (POI)	SCH900518 (518) (PRI)	
ABT-333 (POI)	VCH-759 (POI)	
VCH-916 (POI-H)	ITX5061 (HCV入侵抑制剂)	
PF-00868554 (POI-H)	TMC435 (350) (PRI)	
VX-500 (PRI-H)	RG7227 (ITMN-191)/Ritonavir (PRI)	
R7128 (POI)		
R7128/RG7227 (ITMN-191) (POI)		

注: PRI: 蛋白酶抑制剂; PRI-H: HCV蛋白酶抑制剂; POI: 聚合酶抑制剂; POI-H: HCV聚合酶抑制剂

表 3 2009年10月12日STAT-C药物总结 (种)

	临床试验 I 期	临床试验 II 期	临床试验 III 期
聚合酶抑制剂	5	5	0
HCV聚合酶抑制剂	2	0	0
蛋白酶抑制剂	5	2	2
HCV蛋白酶抑制剂	1	1	0
NS4B抑制剂	1	0	0
NS5A抑制剂	0	2	0
病毒入侵抑制剂	0	1	0
蛋白酶 + 聚合酶	1	0	0
合计	15	11	2

HBV重叠或合并感染提供了依据, ImQuest Life Sciences和Samjin Pharmaceuticals将联合开发此类药物^[9]。另外, NS4B抑制剂(Clemizole)和NS5A抑制剂(A-832和BMS-790052)与蛋白酶抑制剂的作用机制存在哪些差异, 目前尚不十分清楚。

1.2.4 非STAT-C特异的抗HCV新药

(1)ID-12: 除作用于病毒复制环节中的药物外, 俄罗斯ChemDiv和Idialog公司最近发现了一种抗HCV的新药物——抑制HCV在细胞间转移的药物。2009年9月15日完成了此种小分子化合物的前期临床试验, 命名为ID-12, 口服应用可阻断早期HCV感染, 即阻断细胞与细胞之间的接触, 其抗HCV作用明显优于其他HCV中和抗体及病毒入侵阻断剂(entry inhibitors), ID-12可以与其他已经上市或处于临床研究后期的HCV抑制剂相互补充。因此, ID-12可能是一种HCV鸡尾酒治疗中潜在的重要一员。I期临床试验预计在2010年中期完成, 旨在评价其在人体的安全性^[10]。

(2)ATI-0810: 为ImQuest Biosciences在2009年第49届抗微生物和化疗会议上(49th ICAAC 2009)公布的一种具有抗病毒活性的药物, 能显著降低HCV RNA载量, 与以往抗HCV药物作用机制(抑制病毒入侵、IRES翻译的启动、HCV NS2/3、NS3/4A HCV蛋白酶抑制剂、干扰HCV NS5B聚合酶)不同, 其抗HCV机制尚不清, 耐药模式与已经发现的抗HCV药物也不同。研究发现ATI-0810毒性较RBV低100~200倍, 如果与RBV联合应用也能明显降低RBV的毒性。高浓度的ATI-0810对人肝细胞也无毒性作用, 亦未发现耐药, 在细胞传代实验中也未发现诱导病毒耐药。ATI-0810和10种相关化合物(PG204057、

PG702253、PG702273、PG702306、PG702307、PG702379、PG702532、PG702548、PG702617和PG703010)产生了耐ATI-0810的HCV复制子, 耐药复制子的耐药位点为HCV NS3和NS5A, 其中NS5A突变点为C446R。C446R和NS3 D168N、NS5A L199F和V296突变点, 被研究者认为是ATI-0810抑制HCV复制的新机制。ATI-0810并非抑制病毒复制的酶或聚合酶, 也非IRES介导的转录酶或NS2蛋白酶, 如同时将ATI-0810与其他抗HCV药物联合应用, 可降低RBV和IFN的不良反应, 同时增强IFN或RBV的作用, 因而ATI-0810被认为是一种作用于HCV复制后期的新药物^[11]。

2 抗HCV药物研制进展

除了作用于HCV复制特异阶段的抗HCV药物外, 还有部分也有抗HCV作用的药物, 如TLR拮抗剂2种、免疫调节剂4种、小RNA干扰1种、A3AR拮抗剂1种、环孢素抑制剂2种、抗磷脂(anti-phospholipid)1种、抗炎制剂1种、thiazolides 1种和pancaspase抑制剂1种, 见表4。

3 结语

3.1 关于研制药物的命名 处于临床试验前期、I期、II期阶段药物的命名一般主要用代号, 大多是以研制公司名称中首末字母或其中几个字母的缩写及阿拉伯数字构成, 如R7128由Roche公司研制, ACH1625由Achillion公司研制, 而MK-3128由Merck公司研制, 到III期临床试验后可能会出现商品名, 如Telaprevir(VX-950, Vertex), 而Boceprevir(SCH-503034, Schering), 如果该药转嫁到抗HCV, 则一般在临床I期、II期即有商品名。

3.2 抗HCV治疗趋势 抗HCV治疗比较单一, SoC

表 4 一般的抗HCV药物研制状况

临床试验 I 期	临床试验 II 期	临床试验 III 期
ANA773 (TLR 拮抗剂)	GS-9450 (caspase抑制剂)	
SCY-635 (环孢素抑制剂)	CTS-1027 (抗炎)	
CYT107 (免疫调节剂)	Oglufanide disodium (免疫调节剂)	
SPC3649 (microRNA)	Alinia (nitazoxanide) (thiazolides)	Viramide (核苷类似物)
CF102 (A3AR 拮抗剂)	SCV-07 (光谱免疫刺激剂)	
IMO-2125 (TLR9拮抗剂)	MitoQ (炎症/纤维抑制剂)	
Bavituximab (Tarvcin) (抗磷脂)	DEB10-025 (环孢素抑制剂)	
NOV-205 (免疫调节剂)	PF-02391390 (IDN-6556) (pancaspase抑制剂)	

方案只适用于无肝硬化的慢性丙型肝炎患者,一旦进展到肝硬化,大多数患者不能采用此种方案,而HBV感染导致的肝硬化患者可以应用核苷(酸)类似物进行抗HBV治疗,以期延缓病情进展。目前在研的抗HCV药物多数是基于SoC的联合,即联合SoC的鸡尾酒治疗(triple),但其中会筛选出不依赖于SoC的抗HCV药物,从而为已经进展为肝硬化的HCV感染患者提供抗HCV治疗。

3.3 可能不依赖于SoC的抗HCV药物 在研药物在不基于SoC的情况下,可能有一定的抗HCV作用,但尚需探究其应用方案。已发现参与至少2种治疗方案的3种药物,在不依赖SoC情况下有一定疗效。不依赖于SoC的非免疫调节药物^[12,13],可以蛋白酶和聚合酶抑制剂联合治疗。聚合酶抑制剂(R7128)+蛋白酶抑制剂[R7227(ITMN-191)]联合进行抗HCV治疗,I期临床试验发现这2种直接抗HCV的药物,不依赖于IFN和RBV而发挥作用。2009年4月I期临床试验发现最大剂量时两者联合治疗14天,可使HCV RNA载量降低 $(4.8\sim 5.2)\log_{10}$ IU/ml,且不同剂量联合均可使63%受试者HCV RNA载量降至 < 40 IU/ml,14天的疗程患者均能很好的耐受,未发现治疗相关的严重不良反应,无因严重不良反应而减量或者停药者,亦未发现药物与药物之间的相互作用,此项研究将增加传统的使用剂量,并对以前使用SoC未达到持久病毒学应答的患者(SVR)开展。2008年9月,SciClone公司宣布其IIa期临床试验的专利免疫调节化合物SCV-07,可能为第一种不依赖于SoC的单一免疫调节的抗HCV药物^[14,15]。临床研究证明了SCV-07对高HCV RNA载量和HCV感染者的免疫指标有明显改善,其应用是安全的,未发现剂量依赖的不良反应。

参考文献

- [1] Franciscus A. Hepatitis C treatments in current clinical development[R]. Updated: October 12, 2009. <http://www.hcvadvocate.org>
- [2] Medtronic Inc. Medtronic initiates phase II hepatitis C clinical study "COPE-HCV" to determine tolerability and safety of continuous interferon infusion for patients with HCV[N]. Press release, September 2, 2009.

- [3] Poordad F, Lawitz E, Chun E, et al. Treatment week 12 results of weight-based taribavirin versus weight-based ribavirin, both with peginterferon alfa-2b, in naive chronic hepatitis C, genotype 1 patients[R]. 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2008). Milan, Italy, April 23-27, 2008.
- [4] Valeant Pharmaceuticals. Valeant pharmaceuticals highlights taribavirin phase II b data presentation at european association for the study of liver (EASL) annual meeting[N]. Press release, April 24, 2008.
- [5] Valeant Pharmaceuticals. Valeant pharmaceuticals reports encouraging phase II b results at treatment week 12 for taribavirin[N]. Press release, March 17, 2008.
- [6] Wells DJ. Treatments for muscular dystrophy: increased treatment options for duchenne and related muscular dystrophies[J]. Gene Therapy, 2008, 15: 1077-1078.
- [7] Adagu IS, Nolder D, Warhurst DC, et al. In vitro activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica and Trichomonas vaginalis[J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 49: 103-111.
- [8] Soares MM, King SW, Thorpe PE. Targeting inside-out phosphatidylserine as a therapeutic strategy for viral diseases[J]. Nat Med, 2008, 14: 1357-1362.
- [9] Imquest Life Sciences. ImQuest presents data on the anti-Hepatitis B virus activity of pyrimidinediones at the 13th ISVHLD meeting in Washington D.C.[N]. Press release, April 1, 2009.
- [10] ChemDiv, Inc. ChemDiv and IDialog nominate novel inhibitor of hepatitis C for clinical development[N]. Press release, September 16, 2009.
- [11] ImQuest BioSciences, Inc. Frederick, USA present results from primary screening of hepatitis C inhibitor at twenty-first international conference on antiviral research in montreal[N], Canada, April 15, 2008.
- [12] H Tan, S Rajyaguru, T Wu, et al. Combination of the NS3/4A protease inhibitor ITMN-191 (R7227) with the active moiety of the NS5B inhibitors R1626 or R7128 enhances replicon clearance and reduces the emergence of drug resistant variants[R]. 59th annual meeting of the American association for the study of liver diseases (AASLD 2008). San Francisco. October 31-November 4, 2008. Abstract 1885.
- [13] Inc. Roche, InterMune and pharmasset announce initiation of INFORM-1, the first dual-combination clinical trial with oral antivirals in hepatitis C[J]. Press release, November 10, 2008.
- [14] SciClone Pharmaceuticals. SciClone Initiates Phase 2 Clinical Trial Using SCV-07 to Treat Hepatitis C Patients[N]. Press release, June 27, 2007.
- [15] SciClone Pharmaceuticals. SciClone provides promising results from its phase 2A clinical trial using SCV-07 as a monotherapy in patients with chronic hepatitis C infection[N]. Press Release, September 22, 2008.

收稿日期: 2009-11-02