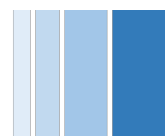


大健康与新医疗

BIG DATA Health
and New Medical

2024 年
第 03
期

上海科学技术情报研究所
上海市前沿技术发展研究中心
技术与创新支持中心(TISC)



艾滋病研究进展

编者按

艾滋病，又称获得性免疫缺陷综合征（AIDS）是由人类免疫缺陷病毒（HIV）引发的全身性疾病。常见类型包括 HIV-1 型和 HIV-2 型，其中 HIV-1 型在中国居主导地位。自 1981 年 AIDS 病例首次被报道以来，全球各个国家陆续发现 HIV 感染病例。WHO 关于 HIV/AIDS 的报告显示，全球已有 8560 万例 HIV 感染者，4040 万例患者死于 HIV 相关疾病；截至 2022 年底，全球现存活 HIV/AIDS 患者 3900 万例，2022 年新发 HIV 感染者 130 万例左右，约 63 万例死于 HIV 相关疾病，可见 AIDS 仍是全球面临的严重公共卫生问题。本期简报将分别从理论研究、诊断研究、药物研发等方面关注艾滋病研究进展。

目 录

理论研究.....	3
帕比司他联合聚乙二醇化干扰素可显著改变 HIV-1 病毒库细胞池的构成.....	3
双特异性抗体促进自然杀伤细胞介导的 HIV-1 病毒库细胞清除.....	4
HIV-1 衣壳像转运受体一样进入核孔的 FG 相.....	5
诊断研究.....	7
新技术可显著减少艾滋核酸检测的假阳性.....	7
海力特生物研发的 HIV-1 DNA 检测试剂盒.....	7
纳米孔靶向测序助力 HIV 患者 CNS 感染的早期精准诊断.....	9
药物研发.....	9
里程碑式的艾滋病预防药.....	9
中国：自主研发成果引领艾滋病治疗新时代.....	11

理论研究

帕比司他联合聚乙二醇化干扰素可显著改变

HIV-1 病毒库细胞池的构成

HIV-1 可分为多个组和亚型，主要有 4 个组：M 组、N 组、O 组和 P 组。M 组病毒占全世界病例的大多数，是艾滋病流行的主要原因，其又可以进一步分为 A-D，F-H，J 和 K 亚型。N、O 和 P 组的病毒并不常见，主要发现于非洲某些地区。

相比 HIV-2，HIV-1 更容易逃避免疫系统，并且不会诱导强烈的免疫反应。如未经抗病毒治疗，HIV-1 会迅速繁殖。感染 HIV-1 后进展为艾滋病的时间中位数为 6.2 年，生存时间中位数为 8.2 年。相较于 HIV-2，HIV-1 有更短的潜伏期，更高的发病率和传播率。

尽管接受了抗反转录病毒药物治疗，携带潜伏性 HIV-1 感染的 CD4⁺ T 细胞仍然持续存在，是治愈 HIV-1 感染的主要障碍。药物干扰病毒潜伏状态可能会使 HIV-1 感染的细胞暴露于宿主免疫活性之下，但潜伏期逆转剂在减少 HIV-1 持续感染方面的临床有效性尚未得到证实。

帕比司他（Panobinostat）是一种组蛋白脱乙酰酶（HDAC）抑制剂，HDACs 催化组蛋白和一些非组蛋白的赖氨酸残基去除乙酰基。HDAC 活性的抑制导致组蛋白的乙酰化增加，导致染色质松弛的表观遗传学改变，导致转录激活。

2024 年，Cell 杂志发表的一项随机对照人体临床试验表明，当帕比司他与聚乙二醇化干扰素- α 2a 联合使用时，会诱导 HIV-1 病毒库细胞池发生结构转变表现为整合到 ZNF 基因和 H3K27ac 标记减少的染色质区域的 HIV-1 前病毒比例过高，而 H3K27ac 标记附近的前病毒则因对帕比司他的敏感性增加而被主动选择性地淘汰。这些数据表明，潜伏期逆转治疗可增加 HIV-1 病毒库细胞的免疫脆弱性，并加速选择表观遗传优势 HIV-1 前病毒。

此外，还观察到非克隆完整前病毒数量减少、完整前病毒的结构复杂性和系统发育组成整体降低以及 5-LTR 缺失的前病毒数量增加；这些变化与长期抗反转录病毒治疗期间病毒库细胞池中自然发生的免疫选择机制相似，并可能通过研究药物加速和加剧。

尽管研究受试者的效应大小和药物反应性各不相同，但这项小型探索性人

体临床试验的结果表明，HIV-1 前病毒是脆弱的，并且当整合在 HDACi 靶向的激活型染色质标记附近时，它们对免疫清除的敏感性会增加。研究者提出，“激活并杀死”（shock-and-kill）干预措施可以加速和放大自然发生的免疫选择力量，这些力量促进 HIV-1 前病毒在转录抑制的染色质位置长期积累。

综上，研究表明，仅使用 3 剂帕比司他联合 1 剂 PEG-IFN- α 2a 即可显著改变 HIV-1 病毒库细胞池的结构和组成。未来有必要开展更多“激活并杀死”研究，理想情况下应使用优化后效力更强且可长期重复给药的潜伏逆转剂；此类未来研究可能支持以整合在异染色质位置的前病毒为主的病毒库特征的发展，模拟人类基因组中内源性逆转录病毒的整合位点特征以及精英控制者和治疗后控制者中完整 HIV-1 前病毒的整合位点特征。此外，未来深入了解在破坏病毒潜伏后能够靶向 HIV-1 感染细胞的特定免疫机制，对于提高“激活并杀死”干预措施的有效性至关重要。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/izZB8rm39hNZT8_Sw9wQog

双特异性抗体促进自然杀伤细胞介导的 HIV-1 病毒库细胞清除

抗反转录病毒疗法能抑制 HIV-1 的复制，但由于携带 HIV-1 潜伏前病毒的长期存活、处于静息状态的记忆 CD4⁺ T 细胞持续存在，该疗法无法根治 HIV-1。一种名为“激活并杀死”的潜在治愈方法，涉及使用潜伏逆转剂（LRA）选择性激活 HIV-1 基因表达，随后通过免疫介导的方式清除受感染细胞。尽管观察到血浆和细胞相关病毒 RNA 有所增加，但迄今为止，基于 LRA 的临床干预措施并未显著减少潜伏病毒库。一个可能的解释是，细胞毒性免疫效应细胞功能受损，且无法有效清除表达病毒基因产物的细胞。

改善细胞介导的 HIV-1 感染细胞清除的一种方法是使用双特异性抗体。双特异性抗体可促进 CD8⁺ T 细胞或自然杀伤（NK）细胞介导的肿瘤细胞杀伤，并已成功用于治疗多种癌症。迄今为止，针对 HIV-1 感染细胞的双特异性抗体免疫疗法主要聚焦于激活 CD8⁺ T 细胞。然而，HIV-1 抗原的持续暴露可能导致 CD8⁺ T 细胞耗竭，且多种 LRA 会抑制 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性潜力。此外，在几项 T 细胞结合双特异性抗体的临床试验中报告了细胞因子释放综合征，引发

了一些安全性担忧。

2024 年，Nature Immunology 杂志发表的一项研究中，提出了一种替代性的双特异性抗体方法，即使用 NK 细胞作为效应细胞。NK 细胞可通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性（ADCC）有效对抗 HIV-1 感染细胞，且在保护性疫苗应答和精英控制者中抑制病毒复制的过程中，已报告通过 ADCC 清除 HIV-1 感染细胞。此外，基于 NK 细胞的方法尚未报告会诱发细胞因子释放综合征。

在该研究中，研究者证明了两种靶向 HIV-1 包膜糖蛋白（Env）和人 III 型 Fcγ 受体（CD16）的双特异性抗体可在体外增强 HIV-1 特异性 NK 细胞的活化和细胞杀伤作用，以及 NK 细胞介导的病毒库体外清除。此外，还发现其中一种双特异性抗体可促进 HIV-1 感染小鼠模型中 HIV-1 感染细胞的清除。这些单链二价抗体促进了强大的、针对 HIV-1 的 NK 细胞活化，以及 NK 细胞介导的感染细胞裂解。将接受抗反转录病毒疗法的 HIV-1 感染者的 CD4⁺ T 细胞与自体 NK 细胞和单链二价抗体共同培养，导致潜伏病毒库细胞显著消除，且这种消除依赖于潜伏逆转。在抗反转录病毒治疗启动后，用人白细胞介素-15 转基因无

特定病原体（NSG）小鼠进行其中一种抗体的治疗，可增强 NK 细胞活性并减小病毒库规模。因此，HIV-1 特异性单链二价抗体作为清除潜伏病毒库的潜在治疗药物值得进一步评估。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/izZB8rm39hNZT8_Sw9wQog

HIV-1 衣壳像转运受体一样进入核孔的 FG 相

HIV-1 感染需要病毒基因组进入细胞核。先前证据表明，这种进入过程是通过核孔复合物（NPC）实现的，即 120×60 纳米的衣壳通过约 60 纳米宽的中心通道挤压并通过 NPC 的渗透屏障。该屏障可描述为由紧密相互作用的苯丙氨酸-甘氨酸（FG）重复序列组装而成的 FG 相，它仅允许被核转运受体（NTR）捕获的货物选择性通过。

2024 年，Nature 杂志发表的一项研究表明，HIV-1 衣壳组装体能够以 NTR 非依赖的方式有效靶向 NPC，并直接与多种类型的 FG 重复序列结合，包括形成屏障的凝聚重复序列。与 NTR 类似，衣壳能够轻松进入体外组装的凝聚 FG 相（可作为 NPC 的模拟物），并排斥尺寸远小于其的惰性探针，如 mCherry。

实际上，衣壳蛋白进入此类 FG 相的能力因衣壳组装而极大增强，同时允许被包裹的货物进入。因此，研究数据表明，HIV-1 衣壳的作用类似于 NTR，其内部作为货物容器。由于衣壳上覆盖有反式作用 NTR 会增加 10 纳米或更多的直径，因此研究者推测，这种“自我转运”的衣壳破坏了 NPC 支架施加的尺寸限制，从而绕过了病毒感染面临的这一有效屏障。

该研究发现进一步丰富了 HIV-1 衣壳在感染过程中的功能。它不仅保护病毒基因组免受细胞质中先天抗病毒因子的监视，还将其隐藏的载荷靶向 NPC，使其能够穿越 NPC 的渗透屏障。对于定向核输入，细胞货物依赖于专门的 NTR 来介导 FG 相互作用，从而实现 NPC 通道通行；在货物递送后，它们返回细胞质进行下一轮输入。

那么，HIV-1 衣壳为何偏离这一方案，而充当自身的 NTR 呢？研究者认为有两种解释。首先，考虑到单次成功的病毒基因组核输入事件即可建立感染，因此无需多轮运输和持续的循环反应。其次，瓶颈可能是 NPC 的尺寸限制，这可以被视为细胞对抗大型病毒入侵者的保护机制。NPC 支架结构将尺寸限制在

约 60 纳米宽的最窄点。60 纳米的 HIV-1 锥形衣壳通过可能已对支架结构施加了变化。然而，如果衣壳上覆盖一层 NTR 分子，其直径将再增加约 10 纳米，这可能从空间位阻上阻止了 NPC 的通过。因此，通过 FG-衣壳直接相互作用绕过 NTR 需求似乎是病毒为破坏 NPC 尺寸限制而采取的专门策略，而这一限制本应是细胞有效抗病毒防御线。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/izZB8rm39hNZT8_Sw9wQog

诊断研究

新技术可显著减少艾滋核酸检测的假阳性

据 BioSpectrum 网近期发布的消息显示，印度一个科学家团队开发了一种新诊断技术，可提高现有 HIV 核酸检测的可靠性，显著减少假阳性。

贾瓦哈拉尔·尼赫鲁高级科学研究中心（JNCASR）的一个科学家团队开发了一种新的诊断技术，名为 GQ 拓扑结构靶向可靠构象多态性（GQ-RCP）平台。该平台设计之初，是用于荧光检测 SARS-CoV-2（严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型）等病原体。但目前，这个多功能平台已成功适用于 HIV 的诊断，再次证明了其模块化的多功能性。

与近年来开发的大多数依赖于现有检测原理的诊断检测不同，这项研究引入了一种基于研究过程中发现的特定和不寻常的核酸-小分子相互作用的全新诊断平台。这个分子检测平台可以集成到现有的基于核酸的诊断平台中，因序列特异性识别，其可靠性而提高。它可以缓解现有基于扩增技术的挑战，区分非特异性扩增引起的假阳性结果，并有助于实现目标 GQ（非正则核酸构象）的明确检测。基于 GQ RCP 的平台可实际用于检测各种基于 DNA/RNA 的病原体，

包括细菌和病毒。人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 是一种导致获得性免疫缺陷综合征 (艾滋病) 的逆转录病毒，仍然是对人类健康的持续全球威胁。

现如今广泛使用的 HIV 诊断可能会错过早期感染，并因交叉反应而存在假阳性风险。由于灵敏度降低和处理时间延长，其他用于早期检测的临床方法会受到限制。由于使用了无法区分非特异性扩增子和靶扩增子的通用 DNA 传感探针，目前基于核酸的诊断容易出现假阳性。在这种情况下，特定核酸序列的鉴定和靶向可以显著减少假阳性。因此，开发选择性识别独特核酸结构（如致病基因组中不寻常的 GQ 结构）的分子探针，为开发精确的诊断检测方法提供了重大进展。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/pBP9DRFX8Hz5fUKR_Fizkg

海力特生物研发的 HIV-1 DNA 检测试剂盒

近日，央视网报道，随着 HIV 检测技术的不断进步，定量检测逐渐成为预测 HIV 传播风险和病程进展的重要手段。广州海力特生物科技有限公司（海力特生物）研发的 HIV-1 DNA 检测试剂盒（PCR-荧光探针法）在这一领域取得了



显著突破。

该技术突破了传统 PCR 方法的灵敏度和特异性瓶颈，能够在窗口期早期准确检测 HIV 感染，并提供精确的病毒载量数据，帮助临床医生更好地评估治疗效果。

经过多年与国内外科研团队的合作与临床验证，海力特生物的这款试剂盒于 2024 年 8 月获得了国家药品监督管理局（NMPA）颁发的 III 类《医疗器械注册证》，标志着该技术进入商业化应用阶段。

海力特生物的 PCR-荧光探针法采用微量精准核酸检测技术，能够实时定量分析 HIV DNA 的含量，显著提升检测灵敏度和早期诊断的准确性。该技术不仅弥补了传统抗体检测在早期诊断中的不足，还在艾滋病防控与治疗中提供了新的精准工具。同时，Scientific Reports 上近期也有一篇测评中国迈瑞的化学发光 Ag/Ab 组合检测（CL-900i-HIV）的性能的文章。

研究表明，迈瑞 CL-900i-HIV 化学发光 Ag/Ab 组合检测在与 INNO-LIA™ HIV I/II 金标准确认试验比较时，展现了 100%的灵敏度、100%的特异性以及 8.75%的假阳性率，显著低于 Architect-HIV 的 55%假阳性率，因此可能成为一



种高效、经济的 HIV 筛查替代方法，克服现有检测的局限性。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/Pr-LhH8pckIhHW2RGaPu-A>

纳米孔靶向测序助力 HIV 患者 CNS 感染的早期精准诊断

对于 HIV 感染患者，中枢神经系统（CNS）感染的早期和准确的病因诊断对于改善预后非常重要。然而，这一目标传统微生物学测试并不容易实现。依赖于短读长测序的宏基因组测序（mNGS）的方法已广泛应用于临床中，然而 mNGS 也存在局限性，如相对耗时、人源背景和背景微生物干扰等因素对结果的影响等。而长读长的 Nanopore 平台具备便携性、较长的读取长度、实时分析和快速周转时间等优势。

近日，南京市第二医院与先声诊断在 *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* (IF=5.7, JCR 分区：Q1) 发表文章，开发了一个针对 CNS 感染的 Nanopore 靶向测序方法（Nanopore Targeted Sequencing, NTS）。通过对疑似 CNS 感染的 HIV 患者进行脑脊液检测，展示了纳米孔靶向测序（NTS）在 HIV 感染患者的中枢神经系统感染诊断方面的性能。

该研究特别关注了隐球菌脑膜炎（CM），并比较了 NTS 与传统临床检测方法用于 CM 诊断的性能。Research Highlights 研究开发了一种新型的纳米孔靶向测序（NTS）平台，以提高 HIV 感染患者中枢神经系统感染的诊断准确性，特别是对于隐球菌性脑膜炎（CM）的诊断。同时，NTS 平台在检测 CM 方面表现出了 85.2% 的高敏感性和 100% 的高特异性，同时具备识别隐球菌至种水平的能力，并能够检测包括混合感染在内的其他病原体。此外，与传统微生物学检测方法相比，NTS 显示出了更快的检测速度和更高的诊断效率，在快速诊断和指导临床治疗方面具有显著潜力。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/XoLgAkwckUyJW4fYyCIIuA>

药物研发

里程碑式的艾滋病预防药

2024 年 6 月，一项针对非洲青春期女孩和年轻女性的大规模试验报告显示，Lenacapavir 将 HIV 的感染率降至 0，治疗效率高达 100%。3 个月后，一项横跨四大洲的相似研究称，它对更广泛性别多元化人群的效力高达 99.9%，彻底打

消了人们对这款药物的任何怀疑。

许多艾滋病研究人员希望，作为暴露前预防（PrEP）使用，Lenacapavir 能够显著降低全球的 HIV 感染率。开普敦大学传染病专家 Linda Gail Bekker 教授负责了 Lenacapavir 的关键性疗效试验，她表示：“如果我们能朝着正确的方向前进，那么这种药物具有巨大的潜力。这需要我们扩大其应用范围并积极推广。”

曾经，艾滋病作为一种可怕的绝症在全球范围内导致了严峻的疾病负担，直到 1996 年，科学家发现高效的“鸡尾酒疗法”可以完全抑制艾滋病毒，从而延缓艾滋病的发展——这一成果被《科学》杂志评为当年的年度突破。2011 年，更新一代抗 HIV 药物让数百万患者能够在疾病控制的状态下，维持正常的生活，甚至不具备传染性，又被评为当年的年度科学突破。到了 2021 年，一种名为 cabotegravir 的 PrEP 药物上市，仅需每两个月注射一次，但依从性等问题仍然限制了应用普及。Lenacapavir 则打破了僵局，在今年 6 月涉及 5000 多名女性的双盲研究中，接受注射的人无一被感染，随后的 2000 多名性多元化群体中，仅

发生了 2 例感染。

“站在依从性的角度，这一数据是艾滋病暴露前预防史中里程碑式的进步。”深圳市第三人民医院院长卢洪洲教授告诉“医学界”，“现有的 PrEP 药物也可以做到几乎 100%的保护率，但多数需要每日用药。”

除了依从性难以保证，广州医科大学附属市八医院感染病中心首席专家蔡卫平告诉“医学界”，由于“老药”投入临床使用已久，可能已经导致耐药毒株的出现，也就降低了总人群的 PrEP 成功率。“Lenacapavir 则属于全新作用位点的艾滋病药物，这意味着几乎不存在耐药情况，对所有菌株都敏感。

相比传统的抗 HIV 药物，Lenacapavir 与病毒 RNA 周围形成的一个保护锥衣壳蛋白相互作用。事实证明，Lenacapavir 不仅可以阻断衣壳与细胞蛋白的相互作用，还可以使锥体变得坚硬，防止它滑入细胞核。而即使药物未能阻止这一步骤，细胞产生 HIV 蛋白，该药物同样会使新形成的衣壳亚基变硬，干扰新锥体和病毒颗粒的形成。

目前，Lenacapavir 的暴露前预防适应证能否得到广泛使用并加速结束艾滋病流行，取决于它的可及性和给药方式等。制药公司已与 6 家仿制药制造商达

成协议，为 120 个发展中国家生产低成本版本。公司近期还重新配制了

Lenacapavir，并计划开展试验，以确定注射一次的保护时间能否延长至一年。

人们的关注度和健康意识，也将决定 Lenacapavir 能实际发挥多大作用。蔡卫平表示，相比不断出现的新药，PrEP 理念的普及或许更加重要。“在我的门诊中，咨询暴露前用药的只占到相关人群中不到 1%。”蔡卫平说，“预防应该走在治疗前面，当大量患者都将这类药用作治疗时，也容易导致耐药株出现，预防效果可能就没那么好了。”

科学家认为，未来，“一针管终身”且价格低廉的疫苗，或许才是最终消灭 HIV 的终极武器。但在此之前，Lenacapavir 有可能保护数百万人免受感染，随着这样的突破惠及最需要的人，艾滋病正逐步从一种颠覆社会的疾病转变为一种罕见病症。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/eYGuYKE37VSWG9nQr44IKg>

中国：自主研发成果引领艾滋病治疗新时代

近年来，中国在艾滋病药物研发领域取得了显著进展，为全球艾滋病治疗

贡献了诸多创新成果。随着自主研发药物的不断涌现，中国艾滋病患者的治疗选择更加多样化，治疗效果和生活质量也得到了显著提升。文章将详细介绍中国最新的艾滋病药物名称及其研发进展，探讨这些新药如何引领艾滋病治疗进入新时代。

艾可宁®：全球首个长效 HIV 融合抑制剂

艾可宁®是前沿生物自主研发的国家 1.1 类新药，也是全球首个获批的长效 HIV 融合抑制剂。该药物具有用药频率低、起效快、耐药屏障高、安全性高、副作用小等特点。今年，前沿生物宣布收到国家药监局核准签发的《药物临床试验批准通知书》，同意开展艾可宁®新增维持治疗适应症的 II 期临床试验。这一进展标志着艾可宁®在长效抗 HIV 制剂新药研发过程中取得了关键性成果，为 HIV 感染者提供了更长效、更简便的维持治疗方案。

阿兹夫定：全球首个双靶点抗艾滋病创新药

阿兹夫定是由河南真实生物研发的一款全球首个双靶点抗艾滋病创新药。该药物通过作用于病毒复制过程中的两个关键酶，有效抑制 HIV 病毒的复制，展现了良好的抗病毒效果和安全性。阿兹夫定的研发成功，不仅为中国艾滋病

患者提供了新的治疗选择，也为全球艾滋病治疗带来了新的希望。

目前，中国艾滋病抗病毒治疗药物种类繁多，包括一线免费药物和自费药物。一线免费药物主要包括齐多夫定、拉米夫定、替诺福韦、依非韦伦、奈韦拉平以及阿巴卡韦等。这些药物在艾滋病治疗中发挥着重要作用，有效抑制了病毒的复制，提高了患者的生活质量。

此外，自费药物也为患者提供了更多选择。例如，单药多替拉韦以及复合药物捷扶康、舒发泰、绥美凯等，这些药物具有不同的作用机制和特点，可以根据患者的具体情况进行选择，实现个体化治疗。

中国政府高度重视艾滋病防治工作，出台了一系列政策措施，加强艾滋病药物的研发和生产。自 2017 年起，人社部将免费 ART 药物纳入医保，并不断增加新药种类。2021 年底，国家卫生健康委员会和财政部共同公布了《艾滋病免费抗病毒治疗药品名录》，免费药物的种类增长到了 10 种。这些政策的实施，有效减轻了患者的经济负担，提高了治疗的可及性和覆盖面。

随着科技的进步和政策的支持，中国艾滋病药物研发领域将继续取得新的突破。未来，我们将见证更多具有自主知识产权的创新药物问世，为患者提供

更多样化、更有效的治疗方案。同时，随着长效治疗技术的不断发展，艾滋病

治疗将朝着更加简便、更加高效的方向迈进，为患者带来更大的福音。

资料来源：<https://www.aidsjc.com/zhengzhuang/145988.html>



地址：上海市永福路 265 号
邮编：200031
编辑：华晶晶
责编：陈晖
编审：林鹤
电话：021-64455555
邮件：istis@libnet.sh.cn
网址：www.istis.sh.cn