

# 控制疟疾, 药物开发需先行



□ Santwana Kar, Santosh Kar

全世界每年出现临床症状的疟疾病例高达2.5亿, 死于该病者超过10万。抗疟疾药物具有广阔的市场。开发出有效的疟疾药物, 在全球消灭疟疾, 成为当下努力的目标。

# Market

疟疾是一种由疟原虫引起的, 通过疟蚊传播的全球性急性寄生虫传染病。据估计, 全世界每年出现临床症状的疟疾病例高达2.5亿, 死于该病者超过10万, 特别是在贫困地区, 情况更为严重。感染人类的疟原虫有4种, 即恶性疟原虫、间日疟原虫、三日疟原虫和卵形疟原虫。其中, 恶性疟原虫是非洲撒哈拉沙漠以南地区流行疟疾的主要病原体, 也是造成患者死亡率最高的疟原虫。

疟原虫的生活史很复杂。孢子期的疟原虫通过蚊虫叮咬进入人体, 首先侵入肝脏, 在肝细胞内发育成熟为裂殖体。随着肝细胞的胀破, 释出的裂殖子进入血流后很快侵入并破坏红细胞, 如果不加治疗, 将引起发热、贫血、脑型疟甚至死亡。

疟原虫在不同的时期会合成不同分子。这些分子为其存活或进入宿主细胞所必需, 因此, 也就成为了疫苗开发的主要靶点(表1)。然而, 宿主寄生物间相互关系非常复杂, 这使得用于预防疟疾的疫苗开发面临着很大的挑战。因此, 目前控制疟疾的主要

■ 表1. 疟疾疫苗研发情况

产品	抗原	作用机制	研发机构	临床试验
RTS,S 以AS101/AS02辅助	环孢子蛋白(CSP)和乙型肝炎病毒表面抗原	抑制疟原虫进入肝细胞或在肝细胞内发育	葛兰素史克(GSK)/华尔特里德陆军研究所(WRAIR)	III
PEV-301/PEV302	顶端膜蛋白-1环肽/CSP的NANP(天冬氨酸-丙氨酸-天冬氨酸-脯氨酸)重复序列	诱导肝细胞和红细胞期的疟原虫抗体产生	Mymetics	II
腺病毒5型疟疾	CSP的基因插入到腺病毒载体	诱导肝细胞和红细胞期的疟原虫抗体产生	GenVec/海军医学研究中心(NMRC)/疟疾疫苗规划署(MVI)	II
FP9/MVA, ME-TRAP	血小板凝集素敏感蛋白相关粘附蛋白(TRAP)的多个抗原表位(ME-TRAP)	诱导产生肝细胞期的保护性T细胞反应	牛津大学	II
FP9/MVA 多聚蛋白	肝期抗原(LSA3), 子孢子苏氨酸和天冬氨酸丰富蛋白(STARP), 输出蛋白1(Exp1), 恶性疟原虫特异蛋白16(Pfs16), TRAP和肝期抗原1(LSA1)	诱导 $\gamma$ -干扰素分泌的细胞毒性T细胞反应	牛津大学	II

方法仍然是靠杀虫剂浸泡蚊帐、防蚊及抗疟疾药物治疗等。

## 药物缺口巨大

目前抗疟药的使用往往受多因素的限制, 包括耐药性、有效性低、安全问题、依从性差及费用昂贵等, 特别是在落后地区, 这种情况更加严重。常用的抗疟药包括: 杀灭红细胞内裂殖体的药物, 如氯喹; 针对叶酸代谢的药物, 如磺胺多辛、乙胺嘧啶、氯胍; 抑制线粒体电子传递的药物, 如阿托伐醌; 青蒿素, 如蒿甲醚、青蒿琥酯。除了治疗性

用药外, 有几个药物还可以用于疟疾的预防, 包括乙胺嘧啶、氯胍、阿托伐醌。目前市场上最好的用于疟疾预防的药物是Malarone, 该药是固定剂量的氯胍和阿托伐醌的复方制剂, 但和其他抗疟药相比价格相对昂贵。

由于对传统一线和二线抗疟药物氯喹、磺胺多辛、乙胺嘧啶的耐药现象越来越普遍, 新的诱导药如甲氟喹, 已经被开发出来用于治疗耐药的恶性疟原虫, 但是对这些药物耐药的现象也出现了。相比其他抗疟药, 青蒿素能快速杀灭所有红细胞内期的疟原虫, 因此能在

■ 表2.部分在研的抗疟药

产品	研发机构	作用机制	临床试验
阿奇霉素+氯喹固定剂量复方制剂	辉瑞	5-OS核糖体抑制剂	III
双嗜嘧+青蒿琥酯 (M-PA01)	新丰制药/MHO	未详细说明	III
Tafenoquine	葛兰素史克/ WRAIR	未详细说明	II
Ferroquine (SR-97193)	赛诺菲-安万特/里尔科学与技术大学	未知,可能与以血红素为靶点和抑制疟原虫色素的形成有关	II
SAR-97276	赛诺菲-安万特/蒙特利尔大学	双嗜唑化合物,以恶性疟原虫的磷脂代谢为靶	II

最短时间内消除发热,同时对其他抗疟药耐药的疟原虫也有效。

联合用药,理想的是将不同作用机制的药物联合,以减少耐药发生的风险。目前,世界卫生组织(WHO)推荐青蒿素类药物和另一药物联用作为无并发症的恶性疟原虫感染的治疗,但不主张单药使用。青蒿素为基础的联合治疗(ACT)能很好的为患者所耐受。如果联用药选对,治疗有效率几乎可达95%。理想的是ACT通过制成固定剂量复方制剂给药。第一个抗疟复方片剂产品Coartem(蒿甲醚+苯茛醇),由诺华公司和中国军事医学院联合开发,于2001年进入市场。目前除了Coartem外,还有数个药在研发中或者即将上市,见表2。

ACT和其他控制疟疾方法的有效使用,如推广使用杀虫剂处理过的蚊帐及在房子喷杀虫剂等,大大降低了非洲和亚洲国家疟疾带来的经济负担。例如,2006年,通过这些措施的推广,埃塞俄比亚、卢旺达、赞比亚和肯尼亚地区的儿童疟疾住院率下降了超过60%。目前,很少有对ACT耐药的报道。然而,在贫困地区,ACT的高费用成为了在这些地区应用的主要限制。

### 加强研发, 消灭疟疾

目前抗疟药耐药问题不断加剧,使得各大制药公司和研究机构不断努力开

发更多的新药。理想的是能开发出具有新的作用机制,对血液期及肝细胞期的疟原虫、耐药的疟原虫都有效,同时具有极好的安全性,药品价格也是重点考虑的因素之一,目前考虑目标产品的费用为1美元。疗程短能提高患者的依从性,从而减轻耐药的风险,因此也是新药研发的重点关注点。考虑到创新性先导化合物的开发是保证热带疾病药物,如疟疾药物的研发所必须,因此,几大组织,包括世界卫生组织热带病研究和培训特别规划署、疟疾药品事业局、比尔及梅琳达·盖茨基金,一直都在支持这类化合物的开发。多个研发项目已经在涉及大制药公司的公共部门与私人企业合作模式管理下,取得了长足进步,见表2。

最新绘制的全球疟疾分布图显示,目前全球有接近一半人存在患疟疾的风险。这部分人群主要居住在疟疾低传播地区,在这些地区,如果加强预防,疾病是可以得到控制的。希望能通过目前正在研发的疫苗,与抗疟药和杀虫蚊帐

■ 表3.抗疟药市场销售情况

国家	年总销售额(美元)	领头产品(美元)
美国	27 782 000	Malarone (15 745 000)
印度	11 090 000	Falcigo (1 516 000)
西非	10 794 000	Coartem (1 208 000)
英国	8 619 000	Malarone (4 477 000)
法国	5 689 000	Malarone (4 518 000)

备注:西非的数据来源于以下国家:毛里塔尼亚、塞内加尔、马里、几内亚、象牙海岸、布基纳法索、贝宁及尼日尔。

等疟疾控制策略一起,最终全球消灭疟疾。

对全球使用最多的抗疟药进行市场分析显示,以销量评估,目前抗疟药最主要的市场是美国、印度、西非、英国和法国(表3)。然而,药物的类型有所不同,美国市场超过50%是预防药Malarone,但许多发展中国家,治疗药物占据着整个市场。虽然开发新的具有高性价比的疟疾治疗药物是首要,但以肝细胞期疟原虫为靶点的预防药物在最终控制疾病方面将具有极其重要的价值。

在发展中国家,价格在药物临床应用方面扮演着重要角色,不同的药物价格相差近2倍。Malarone一个疗程的花费大约为11美元(假设患者完全依从,每天1次用药3天),而青蒿琥酯一周的治疗费用大约6美元。氯喹单一用药疗法,占据了拉丁美洲、印度和南非的市场,它的费用大约是Malarone费用的5%~30%。因此,使费用保持在每疗程5美元以下,将有可能增加联合用药的使用量。

总之,疟疾药物具有广阔的市场,我们期望能够开发出有效的抗疟疾病物,从而实现全球消灭疟疾的目标。ICPD

(资料来源Nat Rev Drug Discov, July 2010. 编译 朱宝益)