

艾滋病治疗药物--HIV 抑制剂作用机制及研究进展

杨文思¹ 王 洋^{2△}

(1 河北大学生命科学学院 河北 保定 071000 2 河北联合大学 河北 唐山 063000)

摘要 艾滋病(AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染而引起的慢性进行性致死性传染病,又称获得性免疫缺陷综合症,目前无有效治愈的方法,严重危害着人类的健康。现今,艾滋病治疗药物主要包括逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、进入抑制剂、整合酶抑制剂四大类化学药物和一些中草药制剂。抗 HIV 药物虽然不能完全治愈艾滋病,但可以控制艾滋病病情的发展,延长患者的无病生存期,提高患者的生活质量。本文就艾滋病发病机制、HIV 抑制药物的抗病机制、副作用及其研究进展做一综述。

关键词 艾滋病; HIV; HIV 抑制剂

中图分类号 R512.91 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)23-4560-03

Anti-AIDS drugs--HIV Inhibitors: Function Mechanism and Research Progress

YANG Wen-si¹, WANG Yang^{2△}

(1 Academy of Life Science, Hebei University, Baoding, Hebei, 071000; 2 Hebei United University, Tangshan, Hebei, 063000, China)

ABSTRACT: AIDS or Acquired Immune Deficiency Syndrome is a progressive and fatal contagious disease caused by human immunodeficiency virus (HIV). Currently, as an incurable disease, AIDS became a serious public health problem in the whole world. At present, anti-AIDS drugs are mainly belong to HIV inhibitors, including inhibitors of reverse transcriptase, protease, integrase and entry inhibitors, as well as some Chinese herbal medicines. Although these anti-HIV drugs can not cure AIDS, it may enhance patient's life quality and prolong disease free survival. This article will review the function mechanism, by-effect and research progress of HIV inhibitors.

Key words: AIDS; HIV; HIV inhibitor

Chinese Library Classification(CLC): R512.91 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)23-4560-03

艾滋病又称获得性免疫缺陷综合症(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus type-1, HIV)引起的一种慢性进行性致死性传染病^[1]。其特征为 HIV 特异性攻击包括辅助 T 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞在内的多种 CD4⁺ 细胞,进行性破坏人体免疫系统,导致各种机会性感染和相关肿瘤的发生,迄今尚未根治的办法。据 2009 年 WHO 统计,全球共有约 3340 万名艾滋病病毒携带者和艾滋病患者,每年有约 200 万人死于艾滋病,同时又有 270 万人新感染 HIV,其中超过 80%都来自于发展中国家,其主要原因在于缺乏良好的预防措施和药物治疗,抗 HIV 药物虽然不能完全治愈艾滋病,但可以控制艾滋病病情的发展,延长患者的无病生存期,提高患者的生活质量。近两年,已有 20 个品种的抗 HIV 药物跻身全球最畅销药物 500 强,全球各大医药公司均斥巨资致力于抗艾新药的开发。目前已经上市的抗艾药主要有包括逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、进入抑制剂、整合酶抑制剂在内的四类化学药物,此外我国的中草药在艾滋病治疗中也显示出良好的前景。现就艾滋病发病机制、常用治疗药物的抗病机理、副作用及其研究现状做一综述。

1 HIV 及其感染机制

HIV 属于逆转录病毒科慢病毒属,其基因组为单股正链 RNA 形成的二倍体,两条链的 5' 端借氢键形成二聚体,每条 RNA 链长约 9.8kb,除包括两端长末端重复(LTR)序列外,还包括 3 个结构基因(gag, pol, env)、2 个调节基因和 4 个辅助基因,包含了编码多种病毒蛋白的开放读码框区。其中 pol 区编码 HIV-1 复制过程中所必需的三种酶:整合酶、逆转录酶和蛋白酶,分别在病毒整合进入宿主细胞基因组、HIV RNA 转录成 cDNA 和多聚蛋白的翻译后加工过程中起到关键作用,是目前药物主要作用靶点。HIV 又分为 HIV-1 型和 HIV-2 型。世界上大部分地区的艾滋病患者是被 HIV-1 病毒所感染。

2 艾滋病常用治疗药物的作用机制及研究现状

目前,抗 HIV 药物的设计主要针对 HIV 复制周期中的自带三个关键酶,即逆转录酶、蛋白酶、整合酶,以及 HIV 侵入过程。根据药物作用靶点的不同可将抗 HIV 药物分成四大类,即逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、进入抑制剂、整合酶抑制剂。其中逆转录酶抑制剂是研究最多、也最为成熟的一类药物。

2.1 逆转录酶抑制剂(RTIs)

在 HIV-1 的生命周期中,逆转录酶在 RNA 指导的 DNA 合成、RNA 水解反应和 DNA 指导的 DNA 合成过程中发挥着十分关键的作用,因此,逆转录酶成为了抗 HIV 药物设计的一

作者简介: 杨文思(1990),女,电话:13731282909, E-mail: qin-gren32497@sohu.com

△ 通讯作者: 王洋, E-mail: wricaniidae@yahoo.com.cn

(收稿日期: 2011-11-13 接受日期: 2011-12-06)

个重要靶点。按照化学结构可将其分为核苷类 HIV 逆转录酶抑制剂与非核苷类 HIV 逆转录酶抑制剂。

2.1.1 核苷类 HIV 逆转录酶抑制剂 (NRTIs) NRTIs 是天然核苷的类似物,通过与内源性的 dNTP 竞争性结合逆转录酶的活性中心而发挥抑制作用^[4],NRTIs 进入细胞膜后,在细胞酶(胸苷激酶、胸苷酸激酶)的磷酸化作用下转化成相应的三磷酸酯,结构类似内源性 dNTP,而 HIV 的逆转录酶缺乏 3'-5' 校正的功能,很容易发生错配,三磷酸酯化的 NRTIs 被逆转录酶错误引入延长的 DNA 链中,由于其缺乏 3'-羟基,导致 DNA 链不能继续延长,HIV 不能逆转录为 cDNA,从而阻断逆转录病毒的生命周期。NRTIs 是获准上市品种最多的一类药物,目前有 8 种,包括齐多夫定 (Zidovudine)、双氢脱氧肌苷 (Didanosine)、扎西他滨 (Zalcitabine)、司他夫定 (Stavudine)、拉米夫定 (Lamivudine)、阿巴卡韦 (Abacavi)、替诺福韦 (Tenofovir)、Emcitrabine,其中齐多夫定是最早上市的抗 HIV 药物。

该类药物可使 CD4⁺ 细胞计数升高,并可减少病毒的垂直传播^[5],但不良反应多且严重。它仅能防止尚未感染 HIV 的易感细胞的感染,但对已感染的细胞并没有治疗恢复作用。而且此类药物副作用较多,不良反应包括线粒体毒性、骨髓抑制,出现红细胞性贫血、中性粒细胞和血小板减少等,少数患者可致胰腺炎^[6]。加之交叉耐药性的产生,目前这类药物已不再单独使用,主要与其它抗 HIV 药物联合使用。

2.1.2 非核苷类抗逆转录酶抑制剂 (NNRTIs) NNRTIs 是一类在结构上差异很大,但作用机制相似的化合物。不同于 NRTIs,它们的结构与内源性 dNTP 相去甚远,其作用机制是通过与逆转录酶的非底物结合部位上的 1 个变构亲脂部位结合引起逆转录酶构象改变而抑制病毒的反转录酶活性。NNRTIs 具有相当高的选择性,选择指数 (selectivity index, SI) 可达上万甚至十万,对细胞的毒性很小,而且在极低的浓度时也能抑制 HIV-1 的复制^[7]。代表药物包括奈韦拉平 (Nevirapine)、地拉韦定 (Delavirdine)、依非韦仑 (Efavirenz)、依曲韦仑 (Etravirine)。这类药物主要对 HIV-1 有活性,对 HIV-2 几乎没有作用,不过最近发现了一种新型的 NNRTIs SJ-3366 能够抑制 HIV-2 的实验株和临床株^[8]。

相对于 NRTIs,NNRTIs 的毒副作用大大降低,其常见副作用是皮疹和肝脏毒性。其临床应用的最主要问题是 HIV-1 逆转录酶的 NNRTIs 结合部位氨基酸残基很容易被诱导产生突变,从而产生耐药变株,导致临床疗效下降甚至失效^[9]。因此,通过对逆转录酶分子结构的深入研究,筛选保守且抑制作用明显的靶点,并设计针对此类靶点的 NNRTI 药物是今后发展的重点。

虽然 RTIs 存在这样那样的缺点,但 RTIs 仍然是当前临床上治疗艾滋病的首选药物。目前最为有效的高效抗逆转录病毒联合疗法 (HAART) 的用药方案即由 2 种 NRTIs 加上一种 NNRTIs 或一种强化蛋白酶抑制剂组成。

2.2 HIV 蛋白酶抑制剂 (PI)

病毒核酸分子较小,为了高效利用其序列,通常病毒基因组先表达出大的前体蛋白,然后经蛋白酶切割,裂解为多个病毒结构和功能蛋白。在 HIV 中,由 HIV 蛋白酶行使此项功能。HIV 蛋白酶是一个小分子的同二聚体蛋白,属于天冬氨酸蛋白

酶,主要在 HIV 病毒复制周期中的后期发挥作用,即将 gag 和 gag-pol 基因产物裂解成病毒成熟所需要的结构蛋白(基质、壳、核壳)和酶类(蛋白酶、整合酶、逆转录酶),体内抑制此酶的活性,其子代病毒仍会产生,但不能成熟而不具有传染性的,从而阻止病毒的进一步感染扩散。1995 年,第 1 个 PI-- 由罗氏公司开发的沙奎那韦 (Saquinavir) 被 FDA 批准上市,在临床上与 NRTIs 联合治疗晚期艾滋病患者显示出了良好的效果,并由此开创了抗艾滋病治疗的联合用药时代。目前应用的 PI 包括拟肽类和非肽类 PI,它能可逆性地占据酶与底物作用空间,通过竞争性抑制机制使 HIV 蛋白酶不能与底物结合而水解相应的肽键,从而抑制新病毒组装时所需的功能性酶和结构蛋白的合成,阻碍病毒的成熟。目前已经上市的此类拟肽类 PI 共有 8 种包括沙奎那韦、利托那韦 (Ritonavir)、茚地那韦 (Indinavir)、奈非那韦 (Nelfinavir)、安泼那韦 (Amprenavir)、洛匹那韦 (Lopinavir)、阿扎那韦 (Atazanavir)、福沙那韦 (Fosamprenavir); 非拟肽类 PI 包括替拉那韦 (Tipranavir) 和达如那韦 (Darunavir)。

PI 的使用虽然降低了艾滋病的发病率和死亡率,但不能清除或阻止病毒感染新的靶细胞。其次,虽然大多数 PI 都是针对逆转录酶保守氨基酸残基,把耐药性的产生几率降到最低,仍有许多 PI 耐药毒株产生,目前,几乎一半的最初 PI 治疗有效的 HIV 患者产生了耐药性菌株,并在 8 至 10 个月内出现治疗无效。此外,长期使用这些 PI 易产生明显的毒副作用。研究显示 PI 可能会影响代谢功能,使病人出现高甘油三酯血症和高胆固醇血症以及乳酸和血糖升高等症状^[10]。

随着对 HIV 蛋白酶的作用机制、遗传变异特点研究的不断深入,更多的新药被开发出来。全球第一个非肽 PI 替拉那韦 (Tipranavir) 于 2005 年获得 FDA 批准上市。替拉那韦具有全新的结构,可以对所有对拟肽类 PI 产生抗药性的病毒株发挥有效的抑制作用。替拉那韦与现有 PI 利托那韦联合使用具有良好的安全性和耐受性,可升高其血药浓度,延长其在血液中的保留时间,并可应用于那些用其他抗逆转录病毒疗法治疗无效,或者感染多药抗药 HIV 株的艾滋病病人^[11]。此外,以 HIV-1PI 为母体,通过引入亲脂性或亲水性基团等结构修饰而得到 HIV-1PI 前药,注射或者服用后在体内水解释放出 PI,大大提高了其安全性、水溶性和生物利用度,并使药物更加容易的通过血脑屏障,从而更有效的抑制 HIV。目前,这种前药改造在多种 PI 以及一些 RTIs 中取得了很好的效果^[12-14]。

2.3 抑制 HIV 病毒的进入抑制剂 (ELS)

HIV 侵入宿主细胞是病毒复制循环中早期的关键过程,主要包括以下三个步骤 HIV 包膜糖蛋白 gp120 与靶细胞上的 CD4 分子结合 gp120 构象变化与辅助受体 (CCR5 或 CXCR4) 结合以上改变导致 gp41 的构型发生改变,启动病毒包膜与靶细胞膜的融合,完成病毒进入宿主细胞的感染过程。

ELS 可以是蛋白、多肽、抗体,也可以是有机小分子,主要通过阻断 HIV 与细胞膜的识别与融合抑制 HIV 的感染过程,可有效阻止 HIV 传播,降低病毒载量。目前 ELS 的设计主要针对以上感染的三个步骤即阻断 gp120 与 CD4⁺ 连接的 ELS(粘附抑制剂)、作用于 HIV 辅助受体的辅助受体剂(辅助受体抑制

剂)和直接作用于 gp41 的膜融合抑制剂(融合抑制剂)。相比 RTIs 和 PI, ELS 研究起步较晚。目前,被 FDA 批准进入临床的 ELS 仅有两种。其中,Roche 和 Trimeris 公司共同开发的药物恩夫韦地(Enfuvirtide)于 2003 年成为第 1 个被 FDA 批准的 ELS,结构上属于多肽类药物,不能口服,只能注射给药。该药与病毒包膜糖蛋白的 gp41 亚单位上的第 1 个 7 肽重复结构(HR2)相结合,以阻止病毒与细胞膜融合所必需的构象改变。迄今为止的临床研究证实,本品是治疗成人和儿童 HIV-1 阳性病人的安全而有效的药物,仅在注射部位出现轻微或中度副作用。它的主要副作用是局部注射部位疼痛以及腹泻、肥胖等。2007 年 8 月,辉瑞公司新产品马拉维若(Maraviroc)^[13]被 FDA 批准上市,用于治疗感染 CCR5 亲嗜性 HIV-1 的成年患者,本药为一种小分子化合物,通过阻滞 HIV 病毒主要辅助受体-CCR5 来阻止病毒进入未感染的细胞,并且可以通过口服给药,从而成为第 1 个能够阻止 HIV 进入细胞的口服抗艾滋病药物。

2.4 整合酶抑制剂(II)

宿主细胞内的病毒基因组通过逆转录形成 cDNA,然后转运入宿主基因组内并通过整合酶将其整合入宿主基因组上,形成前病毒进行复制。因此通过抑制整合酶的活性可以阻断病毒 DNA 整合进入宿主细胞染色体,达到抑制病毒复制的目的。整合酶是 HIV 病毒 DNA 进入宿主基因中进行特殊的 DNA 重组反应的关键酶。整合过程包括对病毒 cDNA 的链切割反应和链转移反应。在 3' 末端切割过程中,具有特异性内切核苷酸活性的整合酶与胞质中病毒的双链 cDNA 结合,从病毒长末端重复(long terminal repeat, LTR)序列的 3' 末端切下 2 个核苷酸,露出高度保守的 CA-OH-3' 末端。在链转移反应中,病毒 DNA 蛋白复合物转运到细胞核中,在核内,整合酶非特异性切割宿主细胞 DNA,产生间隔 5 个碱基的交错切口,然后将切割后的病毒 cDNA 的 3' 末端与宿主 DNA 的 5' 端进行共价连接^[10]。HIV-1 整合酶是由病毒的 3' 端 Pol 基因编码的共含 288 个氨基酸残基的蛋白质,通常以二聚体或四聚体方式发挥作用,且人体内无其功能类似物,因而被认为是设计高效、低毒的抗 HIV 理想的药物靶点。

目前整合酶抑制剂极具研发前景,它可以在体外抑制多种对现有药物耐药的临床分离株,从而为那些已经没有治疗选择或是选择不多的患者提供了新的希望。按照其作用的步骤,可以分为干扰整合酶多聚化的抑制剂、竞争结合病毒 DNA LTR 区的抑制剂、阻断整合酶 3' - 加工和链转移的抑制剂,其中第三种抑制剂是目前研究的重点,该类抑制剂可以是核苷、肽类和小分子有机化合物,主要通过与底物竞争结合整合酶的活性中心发挥作用。其中的二酮酸类化合物被看做最有前景的整合酶抑制剂,其作用机制为二酮酸类化合物与整合酶-DNA 复合物的催化核心区域的二价金属离子结合,选择性抑制链转移过程。2007 年默克公司通过对一个超过 250000 个具有二酮酸类似结构的小分子化合物库进行随机筛选,得到了第一类分子量小于 500 的具有抑制 HIV 整合酶链转移活性的化合物-雷特格韦(Raltegravir)^[16],并成为 FDA 批准上市的第一个整合酶抑制剂抗 HIV 药物。虽然雷特格韦用在初次治疗的成年病人和儿童艾滋病治疗的有效性和安全性也尚未完全得到确认,但是

已经完成的和正在进行的试验表明初次治疗的成年病人效果良好,抗 HIV 作用快而持久,且副作用不大。雷特格韦与 RTIs、PI 同时使用对抗病毒有协同作用,有望成为主要的二线抗 HIV 药物。除雷特格韦外,目前已经进入临床研究的药物有 S-1360、L-870810、JKT-303 等^[17,18]。HIV 整合酶抑制剂已经成为当前抗 HIV 药物的主要研究方向。

3 艾滋病药物治疗中的问题及展望

人们在对抗 AIDS 药物的研究中已经积累了大量经验,这对于 AIDS 的治疗、预防有着深远影响,但是对 AIDS 的最终控制还有很长的路要走。目前亟需解决的问题包括如何应对病毒的耐药性,提高药物的有效性和安全性,增强患者的耐受性等。我们可以相信,随着人类对 HIV 病毒及其感染过程机制研究的不断深入,分子生物学的不断发展,结合计算机辅助模型、X 射线衍射分析等手段,会有更多高效、低毒的抗 AIDS 药物问世,从而有望解决 AIDS 治疗的这一世纪性难题。

参考文献(References)

- [1] Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis[J]. Science, 1988, 239(4840): 617-622
- [2] Zhang L, Huang Y, He T, et al. HIV-1 subtype and second-receptor use [J]. Nature, 1996, 383(6603): 768
- [3] Weiss RA. How does HIV cause AIDS? [J]. Science, 1993, 260(5112): 1273-1279
- [4] Balzarini J. Effect of antimetabolite drugs of nucleotide metabolism on the anti-human immunodeficiency virus activity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors[J]. Pharmacol Ther, 2000, 87(2-3): 175-187
- [5] Turner BJ, McKee-Nelsen L, Fanning TR, et al. Prevention of vertical HIV transmission with zidovudine: projected impact of HIV testing and prenatal care[J]. AIDS Care, 1997, 9(5): 577-588
- [6] Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective [J]. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2(10): 812-822
- [7] Pedersen OS, Pedersen EB. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom[J]. Antivir Chem Chemother, 1999, 10(6): 285-314
- [8] Buckheit RW Jr, Watson K, Fliakas-Boltz V, et al. SJ-3366, a unique and highly potent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) that also inhibits HIV-2[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(2): 393-400
- [9] Galina N, Nikolenko, Krista A, et al. A Novel Molecular Mechanism of Dual Resistance to Nucleoside and Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors[J]. J Virol, 2010, 84(10): 5238-5249
- [10] Ren S, Lien EJ. Development of HIV protease inhibitors: a survey[J]. Prog Drug Res, 2001, Spec No: 1-34
- [11] King JR, Acosta EP. Tipranavir: a novel nonpeptidic protease inhibitor of HIV[J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(7): 665-682
- [12] Jin Y, Xin R, Tong L, et al. Combination anti-HIV therapy with the self-assemblies of an asymmetric bolaamphiphilic zidovudine/didanosine prodrug[J]. Mol Pharm, 2011, 8(3): 867-876
- [13] Tichý T, Andrei G, Dračínský M, et al. New prodrugs of Adefovir and Cidofovir[J]. Bioorg Med Chem, 2011, 19(11): 3527-3539

(下转第 4565 页)

种入路都有自己几种变异,其各种变异都有各自的优缺点,应根据病人的具体情况予以选择。尽管目前仍然尚无标准术式,但术者可根据病变位置、性质、大小对远外侧入路进行改良^[21-22],以期达到最佳手术疗效。

参考文献(References)

- [1] Lanzino G, Paolini S, Spetzler RF. Far-lateral approach to the craniocervical junction[J]. Neurosurgery,2005,57(4 Suppl):367-371
- [2] Hammon WM, Kempe LG. The posterior fessa approach to aneurysms of the vertebral and basilar arteries [J]. J Neurosurg,1972,37 (3): 339-347
- [3] Heros RC. Lateral suboccipital approach for vertebral and vertebral-basilar artery lesions[J]. J Neurosurg,1986,64(4):559-562
- [4] Wen HT, Rhoton AL Jr, Katsuta T, et al. Microsurgical anatomy of the transcondylar, supracondylar and paracondylar extensions of the far lateral approach[J]. J Neurosurg,1997,87(4):555-585
- [5] Salas E, Sekhar LN, Ziyad IM, et al. Variations of the extreme-lateral craniovertebral approach: anatomical study and clinical analysis of 69 patients[J]. J Neurosurg,1999,90(2 Suppl):206-219
- [6] Spektor SE, Anderson GJ, McMenoney SO, et al. Quantitative description of the far-lateral transcondylar transtubercular approach to the foramen magnum and clivus[J]. J Neurosurg,2000,92(5):824-831
- [7] Kawashima M, Tanfiover N, Bhoton AL, et al. Comparison of the far lateral and extreme lateral variants of the atlanto-occipital transarticular approach to anterior extradural lesions of the craniovertebral junction[J]. Neurosurgery,2003,53(3):662-674
- [8] Rhoton AL. The far-lateral approach and its transcondylar supracondylar, and paracondylar extensions[J]. Neurosurgery,2000,47(3):195
- [9] Bruneau M, Cornelius J, George B. Anterior-lateral approach to the V3 segment of the vertebral artery [J]. Neurosurgery,2006,58 (1 suppl): ONS29-35
- [10] Seckin H, Ates O, Bauer AM, et al. Microsurgical anatomy of the posterior spinal artery via a far-lateral transcondylar approach [J]. Neurosurg Spine,2009,10(3):228-233
- [11] Wang J, Ou SW, Wang YJ, et al. Microsurgical management of dumbbell C1 and C2 schwannomas via the far lateral approach [J]. Clin Neurosci,2011,18(2):241-246
- [12] Sekhar LN, Natarajan SK, Manning T, et al. The use of fibrin glue stop venous bleeding in the epidural space, vertebral venous plexus, and anterior cavernous sinus; technical note[J]. Neurosurgery,2007,61 (3 Suppl):E51
- [13] Menezes AH. Surgical approaches: postoperative care and complications "posterolateral-far lateral transcondylar approach to the ventral foramen magnum and upper cervical spinal canal" [J]. Childs Nerv Syst,2008,24(10):1203-1207
- [14] Day JD. Intradural jugular tubercle reduction to enhance exposure via the transcondylar approach: technical note [J]. Neurosurgery,2004,55 (1):247
- [15] Zou Lin-bo, Jia Lu, Zhang Yue-kang, et al. Microsurgery via modified farlateral approach for giant dumbbell-shaped jugular foramen tumors[J]. Chin J Cancer,2010,29(2):207-211
- [16] Wu A, Zabramski JM, Jittapiromsak P, et al. Quantitative analysis of variants of the far-lateral approach: condylar fossa and transcondylar exposures[J]. Neurosurgery,2010, 66(6 Suppl Operative):191-198
- [17] Zhang H, Lan Q, Wang X, et al. Neuronavigation-based quantitative study of the far-lateral keyhole approach following partial removal of the occipital condyle and jugular tubercle [J]. Clin Neurosci,2011,18 (5):678-682
- [18] Mori K, Nakao Y, Yamamoto T, et al. Intradural jugular tuberclectomy in a case of inadequate extradural removal [J]. Surg Neurol, 2005,64(4):347-350
- [19] Bejjani GK, Sekhar LN, Riedel CJ. Occipitocervical fusion following the extreme lateral transcondylar approach [J]. Surg Neurol,2000,54 (2):109-115
- [20] Shin H, Barrenechea U, Lesser J, et al. Occipitocervical fusion after resection of craniovertebral junction tumors [J]. J Neurosurg Spine, 2006,4(2):137-144
- [21] Zou LB, Jia L, Zhang YK, et al. Microsurgery via modified far-lateral approach for giant dumbbell-shaped jugular foramen tumors[J]. Chin J Cancer,2010,29(2):207-211
- [22] Lütjens G, Barlocher CB, Krauss JK. A modified "far-lateral" approach for safe resection of retroodontoid dural cysts [J]. Eur Spine J, 2011,20 (Suppl 2) :S262-265

(上接第 4562 页)

- [14] Lanier ER, Ptak RG, Lampert BM, et al. Development of hexadecyloxypropyl tenofovir (CMX157) for treatment of infection caused by wild-type and nucleoside/nucleotide-resistant HIV[J]. Antimicrob Agents Chemother,2010,54(7):2901-2909
- [15] Meanwell NA, Kadow JF. Maraviroc, a chemokine CCR5 receptor antagonist for the treatment of HIV infection and AIDS[J]. Curr Opin Investig Drugs,2007,8(8):669-681
- [16] Cahn P, Sued O. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy[J]. Lancet,2007,369(9569):1235-1236
- [17] Jin H, Cai RZ, Schacherer L, et al. Design, synthesis, and SAR studies of novel and highly active tri-cyclic HIV integrase inhibitors[J]. Bioorg Med Chem Lett,2006,16(15):3989-3992
- [18] Sechi M, Derudas M, Dallochio R, et al. Design and synthesis of novel indole beta-diketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors [J]. J Med Chem,2004,47(21):5298-5310