

长效抗逆转录病毒药物与广谱中和抗体联合策略的进展、挑战与未来方向

刘丽娟^{1,2}, 何 忻^{1,2}, 黄富礼^{1,2*}

¹西南医科大学附属医院感染科, 四川 泸州

²西南医科大学附属医院结核科, 四川 泸州

收稿日期: 2026年6月14日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月28日

摘 要

联合抗逆转录病毒疗法(ART)已将HIV-1感染从致命性疾病转变为可控的慢性病,但每日终身服药带来的依从性负担、长期药物毒性和社会歧视等问题依然严峻。近年来,以衣壳抑制剂Lenacapavir (LEN)为代表的长效抗病毒药物,以及以Teropavimab (TAB)和Zinlirvimab (ZAB)为代表的广谱中和抗体(bNAbs)取得了突破性进展。将长效抗逆转录病毒药物与bNAbs联合,组成每半年给药一次的治疗方案,为HIV-1感染者治疗模式从每日口服迈向全程长效提供了重要的新路径。本文系统梳理了LEN等长效药物的临床证据及其耐药特征,回顾了bNAbs从单药到联合用药的演进,并重点分析了以“LEN + TAB + ZAB”为代表的联合方案在Ib期和II期临床试验中的疗效、安全性及耐药数据。此外,探讨了bNAbs敏感性筛选的瓶颈、耐药风险以及全球可及性等关键实施挑战,并展望了优化联合方案、简化给药方式和探索功能性治愈的未来方向,旨在为HIV治疗策略的迭代提供参考。

关键词

长效抗逆转录病毒药物, 广谱中和抗体, Lenacapavir, Teropavimab, Zinlirvimab, 联合策略

Long-Acting Antiretroviral Drugs Combined with Broadly Neutralizing Antibodies: Progress, Challenges, and Future Directions

Lijuan Liu^{1,2}, Xin He^{1,2}, Fuli Huang^{1,2*}

¹Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

²Department of Tuberculosis, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

*通讯作者。

文章引用: 刘丽娟, 何忻, 黄富礼. 长效抗逆转录病毒药物与广谱中和抗体联合策略的进展、挑战与未来方向[J]. 生物医学, 2026, 16(4): 757-766. DOI: 10.12677/hjbm.2026.164077

Abstract

Combination antiretroviral therapy (ART) has transformed HIV-1 infection from a fatal disease into a manageable chronic condition; however, challenges such as adherence burden, long-term drug toxicity, and social stigma associated with lifelong daily oral medication remain substantial. In recent years, significant advances have been achieved with long-acting antivirals, particularly the capsid inhibitor Lenacapavir (LEN), as well as broadly neutralizing antibodies (bNAbs) including Teropavimab (TAB) and Zinlirvimab (ZAB). The combination of long-acting antiretroviral agents with bNAbs, administered once every six months, offers a critical new avenue to shift the treatment paradigm for people living with HIV-1 from daily oral pills to fully long-acting regimens. This review systematically summarizes the clinical evidence and resistance profiles of LEN and other long-acting agents, traces the evolution of bNAbs from monotherapy to combination therapy, and places particular emphasis on the efficacy, safety, and resistance data from phase Ib and II clinical trials of the representative combination regimen “LEN + TAB + ZAB”. In addition, it discusses key implementation challenges, including bottlenecks in bNAb susceptibility screening, resistance risks, and global accessibility, and outlines future directions for optimizing combination regimens, simplifying administration, and exploring functional cure, with the aim of providing a reference for the iterative advancement of HIV treatment strategies.

Keywords

Long-Acting Antiretroviral Drugs, Broadly Neutralizing Antibodies, Lenacapavir, Teropavimab, Zinlirvimab, Combination Strategy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自 1980 年代初被发现以来, HIV-1 感染一直是全球性的重大公共卫生挑战。据世界卫生组织(WHO)统计, 2024 年全球 HIV 感染者约 4080 万, 新发感染人数约 130 万, 虽然总体发病率有所下降, 但东欧、中亚及撒哈拉以南非洲等地区的防控形势依然严峻[1]。过去四十年间, ART 的出现和迭代彻底改变了 HIV-1 抗病毒治疗, 从 1987 年齐多夫定单一疗法, 到 1996 年联合多种药物抑制病毒复制的高效抗逆转录病毒疗法(HAART), HIV-1 感染已从一种致死性疾病转变为可控的慢性病[2]。现以整合酶转移抑制剂(INSTIs)为基础的方案疗效卓越、耐受性好, 但终身每日服药的要求仍是巨大挑战, 长期依从性不佳、药物耐药性以及医疗资源不平等仍是限制治疗成功的主要因素[3][4]。此外, 每日服药的感染者在无形中被强化了对该疾病的羞耻感, 这也使得部分患者因担心暴露身份而选择逃避或中断治疗[5]。

这些临床未满足需求驱动了创新治疗模式的探索, 其核心在于突破每日口服方案的局限。近年来, 这两个方向的研究取得了显著进展: 一是抗逆转录病毒治疗长效注射剂(LAI)的开发, 通过延长药物半衰期和优化给药途径, 将用药频率降至每月、每两月甚至每半年一次, 显著减轻了患者负担[6]; 二是免疫治疗策略的兴起, 特别是 bNAbs 的研发, 为探索不依赖于 HAART 的长期病毒缓解或功能性治愈提供了新的可能性[7]-[9]。本综述旨在系统梳理长效抗病毒药物与 bNAbs 的最新进展, 并重点分析以 LEN + TAB + ZAB 为代表的联合策略。通过审视其从概念验证到近期临床试验的关键数据, 并探讨其在未来 HIV-1

感染者抗病毒治疗范式变革中的潜力与挑战。

2. 长效抗病毒药物的核心进展

2.1. CAB + RPV LA：首个完整的长效注射方案

CAB + RPV LA 是全球首个获批的完整 LAI-ART 方案。两项关键的 III 期试验，ATLAS 和 FLAIR，证实了在已实现病毒学抑制的成人中，每 4 周肌注一次 CAB + RPV 的疗效不劣于每日口服方案，48 周时 HIV-1 RNA <50 拷贝/mL 的比例分别为 92.5% 和 93.6% [10] [11]。这一结果在纳入超过 1000 名受试者的 ATLAS-2M 研究中得到了进一步验证和支持，该研究也证实每 8 周给药方案不劣于每 4 周方案，且患者治疗满意度和给药偏好显著倾向于更长间隔的给药方式[12] [13]。然而，对确证性病毒学失败(CVF)及其伴随的耐药风险的成为限制 CAB + RPV 广泛应用的关键因素。一项汇集了 1039 名受试者数据的多变量分析显示，1.25% 的受试者发生 CVF，与失败显著相关($P < 0.05$)的基线因素包括 RPV 耐药相关突变(RAMs)、HIV-1 亚型 A6/A1 和较高的 BMI [14]。更重要的是，失败者中普遍出现了针对 NNRTIs 和 INSTIs 的双重耐药突变(如 E138K、Q148R 和 N155H)，严重限制了后续标准治疗方案的选择[15]。这些局限性为开发全新作用机制、无交叉耐药风险的新一代长效药物和联合策略提供了明确方向。

2.2. Lenacapavir：首创的衣壳抑制剂

Lenacapavir 是一种同类首创的 HIV-1 衣壳抑制剂，它通过结合保守的衣壳蛋白(p24)单体界面，破坏病毒核心的组装和解体，从而在病毒生命周期的早期和晚期均发挥抑制作用[16]。这种皮摩尔级别的效力和其极长的半衰期，使其能够以每半年一次的皮下注射方式给药，并正在研究一年一次肌肉注射的可行性[17] [18]。LEN 在针对多重耐药(MDR)HIV 感染者的关键 II/III 期 CAPELLA 试验中显示出较好的疗效：在接受功能性单药治疗后，88% 的 LEN 组受试者在第 15 天实现了 $\geq 0.5 \log_{10}$ 拷贝/mL 的病毒载量下降，相比之下安慰剂组仅为 17% [19]。到第 52 周，联合优化背景方案(OBR)治疗后，83% 的受试者实现了病毒学抑制，这一效果可持续至第 104 周，伴有 CD4 细胞计数的稳健增长[19] [20]。

LEN 的成功也拓展到了 HIV 预防领域。在 PURPOSE-1 和 PURPOSE-2 这两项里程碑式的 PrEP 试验中，每半年一次皮下注射 LEN 的 HIV 发病率分别为 0/100 人年和 0.1/100 人年，均显著优于每日口服 F/TDF 或 F/TAF 方案，为其在预防领域的应用提供了坚实证据[21] [22]。

然而，LEN 并非没有短板。作为一种单药而言，其耐药遗传屏障相对较低。在 CAPELLA 试验和后续的耐药分析中，病毒学失败者体内均检出了衣壳蛋白耐药突变，主要包括 M66I、Q67H/K/N、K70H/N/R/S 和 N74D/H/K 等[23]。体外研究进一步揭示了这些突变的生物学代价：M66I 可导致 LEN 敏感性降低超过 1000 倍，同时使病毒复制能力降至野生型的 1%~5% [24] [25]。这种“复制代价”在某种程度上限制了耐药毒株的传播适合度，但 LEN 单药或功能性单药条件下耐药的出现，强调了必须将其与其他具有高度活性的药物联用。特别值得关注的是 LEN 具有显著的长半衰期药代动力学特征，表现为停药后血浆浓度仍可维持数月甚至超过一年[17]。在此缓慢衰减过程中，药物浓度的衰减会不可避免地进入一个次优浓度区，该区间恰好为 HIV-1 耐药变异株的选择性扩增提供了理想条件，构成筛选耐药毒株的理想“窗口”，这一特性对停药时机的把控以及口服“桥接”治疗方案的衔接提出了极为严格的要求[26]。因此，将 LEN 与具备完全不同作用机制且同样具有长效潜力的 bNAbs 联合，成为一种既能构建高耐药屏障，又能实现同步超长效给药的理性策略。

3. bNAbs 的演进：从单药到联合免疫治疗

bNAbs 靶向 HIV-1 包膜(Env)糖蛋白上的保守区域，通过直接中和病毒阻止其进入靶细胞和 Fc 介导

的效应功能(如 ADCC、ADCP)效应功能,清除病毒及病毒感染的细胞[7]。在早期临床研究中,单次静脉注射靶向 CD4 结合位点的 3BNC117 或靶向 V3 聚糖环的 10-1074,均能迅速降低病毒载量约 1.5 log₁₀ 拷贝/mL。然而,如同传统小分子药物单药治疗一样,单 bNAbs 治疗普遍导致病毒逃逸,具有耐药突变的毒株迅速成为优势群体,导致病毒反弹[8] [27]。随后在一项 I 期试验中,3BNC117 和 10-1074 的联合使用使得病毒载量较单药治疗下降更为显著,且未出现对 3BNC117 的再次耐药。当在 ART 中断期间(ATI)给予此联合方案时,病毒学抑制的中位持续时间长达 21 周,显著优于未接受任何广谱中和抗体干预的感染者中断 ART 后 2~4 周病毒反弹[28] [29]。在另一项研究中,多次输注该组合甚至使部分受试者在 ART 中断一年后仍维持病毒抑制,提示 bNAbs 可能对潜伏病毒库产生积极影响[30]。

bNAbs 理论上具备清除潜伏感染细胞、缩减病毒库大小的潜力[31]。然而,这一潜力的临床证据仍需审慎解读。迄今为止,临床研究尚未能证明 bNAbs 对 HIV-1 潜伏病毒库具有实质性影响[32]。尽管 RIO 试验的初步分析提示 bNAbs 治疗与完整前病毒库加速衰减之间存在相关性[33],但这类发现仍需在更大样本、更长随访时间的研究中进行验证。目前关于 bNAbs 清除病毒库的证据主要来源于体外实验和动物模型,其在人体中的实际效果尚不明确[31] [34]。此外,bNAbs 的 Fc 效应功能在不同抗体之间、不同实验条件下差异显著,其相对贡献仍存在争议[35]。有研究亦指出,持续存在的潜伏病毒库、抗体的体内衰减以及病毒耐药性共同构成了 bNAbs 疗法的主要障碍[36]。因此,bNAbs 在功能性治愈中的角色仍处于探索阶段,尚不足以得出确定性结论。

为使 bNAbs 的给药频率与 LEN 相匹配,研究人员在抗体的 Fc 段引入了“LS”突变(M428L 和 N434S),延长抗体的血清半衰期,代表药物为 TAB、ZAB [9]。临床前数据表明,10-1074-LS 的一次静脉注射可在猕猴中提供长达 27 周的保护[37]。因此,为 LEN 寻找到了两种药代动力学匹配、机制互补的完美搭档。

4. 里程碑式联合方案: LEN + TAB + ZAB

首个评估长效小分子与 bNAbs 同步给药方案的 I 期 Ib 研究(NCT04811040)为此联合策略提供了关键的概念验证[38]。该研究纳入了病毒学抑制良好(HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL 超过 18 个月)且携带对 TAB 和 ZAB 均高度敏感(IC₉₀ ≤ 2 μg/mL)病毒的 HIV 感染者。受试者停止每日口服 ART,接受了一次性 LEN 皮下注射(927 mg)以及 TAB (30 mg/kg)和 ZAB(随机分为 10 mg/kg 或 30 mg/kg 剂量组)的静脉输注。20 例完成完整方案的受试者中,18 例(90%)在第 26 周仍维持病毒学抑制。低剂量 ZAB 组有 1 例出现病毒反弹,恢复口服 ART 后再次获得抑制。该方案在此项小型研究中总体耐受性良好,最常见的不良事件为 LEN 相关的 1 级注射部位反应,未见严重不良事件或输液反应。这项研究证明了,在筛选过的患者群体中,以 LEN、TAB 和 ZAB 组成的每半年一次的完全长效方案是可行且安全的。该研究中超过 50%的筛选者因不符合双敏感标准或表型检测失败而被排除[39],这引出了一个关键问题:双敏感标准是否过于苛刻,为解决此问题,该研究扩展了一个仅有 10 例的试点队列,这些受试者的病毒仅对 TAB 或 ZAB 高度敏感[40]。结果显示,所有接受高剂量 ZAB (30 mg/kg)的受试者第 26 周均维持了病毒抑制,低剂量组有 2 例发生低水平反弹。这一发现暗示,未来临床开发中可能通过提高 ZAB 剂量来放宽敏感性筛选的门槛。

在 Ib 期研究取得成功的背景下,一项规模更大、旨在评估固定剂量方案的随机、开放标签 II 期研究(NCT05729568)迅速展开[41]。该研究将病毒学抑制且对两种 bNAbs 均敏感的受试者按 2:1 比例随机分配接受 LEN + TAB + ZAB 固定剂量方案或继续其口服 ART 基线方案(SBR),2025 年公布的 26 周中期分析结果显示,LEN + TAB + ZAB 组的病毒学抑制率高达 96% (51/53),与继续 SBR 组相似(96.3%, 26/27),展现出较好的初步疗效。安全性方面,除 LEN 相关的注射部位反应外,两组不良事件发生率相似,三联方案组未报告与药物相关的 3 级及以上不良事件、严重不良事件或因不良事件导致的停药。仅 1 例受试者出现病毒学失败,并经检测证实产生了 LEN 耐药突变 Q67H 和对 ZAB 的表型耐药,但恢复基于 INSTI

的口服 ART 后成功实现再抑制。该 II 期研究为 LEN + TAB + ZAB 固定剂量方案提供了坚实的疗效与安全性证据，支持其进入更广泛的 III 期临床试验。

5. 长效抗逆转录病毒治疗方案的横向比较：基于给药策略、耐药屏障与临床可及性的分析

LTZ 方案的核心优势在于每 6 个月一次的极低给药频率和三种不同机制药物构成的耐药屏障，但代价是较高的生产成本、静脉输注的给药方式以及对 bNAbs 敏感性的基线筛选要求[41] [42]。CAB + RPV LA 作为唯一获批方案，但耐药屏障有限且不适用于 NNRTI 耐药人群[14]。ISL + LEN 口服方案，在便利性和可及性方面具有独特优势[43]。bNAbs + CAB LA 组合则代表了另一条 bNAbs 临床开发路径[44]。不同长效策略各有侧重，未来有望形成覆盖不同患者偏好和临床需求的多元化治疗选择，见表 1。

Table 1. Core features of approved and investigational long-acting HIV regimens (CAB + RPV LA, LTZ, ISL + LEN, and bNAbs based combinations)

表 1. 已获批及在研长效 HIV 方案(CAB + RPV LA、LTZ、ISL + LEN 及 bNAbs 联合方案)的核心特征对比

	CAB + RPV LA (已获批)	LEN + TAB + ZAB (LTZ, II 期)	ISL + LEN 口服 (II 期)	bNAbs + CAB LA (II 期)
给药频率	每 4 周或每 8 周一次 (肌注)	每 26 周(6 个月)一次	每周口服一次	N6LS 每 4 个月一次 + CAB LA 每月一次
给药途径	臀部肌注(需先口服导 入 1 个月)	LEN 皮下注射 + TAB 及 ZAB 静脉输注	口服单一片剂	N6LS 静脉或皮下注射 + CAB LA 肌注
药物类别	INSTI + NNRTI	衣壳抑制剂 + 2 种广谱 中和抗体(bNAbs)	NRTTI + 衣壳抑制剂	bNAbs + INSTI
病毒抑制率	与每日口服相当 ATLAS-2M: 87% (每 8 周)和 86% (每 4 周, 48 周)	96% (26 周); 89% (52 周)	94.2% (48 周, II 期)	96% (N6LS 静脉组, 24 周)
耐药屏障	病毒学失败时常见 INSTI + NNRTI 双重 耐药	52 周耐药发生率 5.7%	较高(双靶点协同); 96 周 II 期无耐药报告	bNAbs + CAB 双靶点
交叉耐药风险	对 NNRTI 耐药者不适 用; HIV-1 A6 亚型 L74I 多态性增加失败 风险	需基线筛选对 TAB 和 ZAB 均敏感 (IC ₉₀ ≤ 2 μg/mL)	作用靶点与现有药物不 同	需基线筛选对 N6LS 敏 感
对病毒库的潜 在影响	无明确清除作用	bNAbs 可能通过 Fc 介 导清除感染细胞, 具有 潜在免疫调节效应	无明确清除作用	bNAbs 可能具有类似 “疫苗效应”的免疫清 除潜力
预期成本与可 及性	已上市, 医保覆盖逐步 推进, 可及性较高	含 bNAbs, 生产成本 高, 预计年费用较高; 需静脉输液设施	口服制剂成本相对可 控, 若获批可及性好	bNAbs 生产成本高, 且 需联合每月注射, 费用 较高
适用人群限制	需病毒已抑制(VL < 50 copies/mL); NNRTI 耐药者禁用	需对两种 bNAbs 基线 敏感; 需保持对其他 ARV 无耐药	病毒已抑制人群; 无特 殊限制(新靶点)	需对 bNAbs 基线敏感; 需联合 CAB LA

6. 联合模式的核心优势

LEN + TAB + ZAB 的联合模式相较于现有疗法具有多维度的优势。给药频率的降低,从每日一次的口服片剂到每年两次的医疗访视(一次皮下注射,一次静脉输注),这种转变极大地减轻了患者的服药负担和心理压力,对于存在吞咽困难、认知障碍或社会歧视压力显著的患者群体具有重要意义[45][46]。耐药屏障高与无交叉耐药性,LEN 靶向全新的衣壳蛋白,TAB 与 ZAB 靶向 Env 上不重叠的表位,三者之间以及与现有五大类口服抗病毒药物(NRTI, NNRTI, PI, INSTI, 进入抑制剂)均不存在交叉耐药[19][21]。这意味着治疗中即使发生病毒学失败,由于失败时产生的耐药突变不涉及传统药物靶点,患者在换回基于 INSTI 或 PI 的每日口服方案后,仍然有极高的可能性恢复病毒学抑制。相比之下,CAB + RPV 疗法失败导致的 INSTI 和 NNRTI 双重耐药对后续治疗构成了巨大威胁[15]。免疫协同效应与潜在的病毒库影响,bNAbs 的“双重作用”:其 Fab 段负责中和游离病毒,其 Fc 段则能桥接自然杀伤细胞、巨噬细胞等免疫效应细胞,介导 ADCC 和 ADCP,从而识别并清除表达 Env 蛋白的感染细胞[7][47]。这种免疫清除功能是传统小分子 ART 所不具备的。一些研究提示,bNAbs 治疗可能对减少完整的前病毒库有积极作用,但均为体外或动物试验,目前尚不能断言其具有临床意义的“缩库”功能,仍需更大规模、更长期的试验来证实[30]。

7. 挑战与瓶颈

LEN 与 TAB/ZAB 联合方案的推广,可能面临很多挑战。bNAbs 敏感性的筛选,现有数据显示,在未经筛选的 HIV-1 感染者中,仅有约 50%~55%的个体携带对两种抗体均高度敏感的病毒株,这一限制可能直接导致大多数潜在治疗对象被排除在外。符合双敏感标准的目标人群缩小,将限制市场预期规模,这可能使制药公司难以通过大规模生产来摊薄成本,从而使得高昂的药品成本问题难以解决。此外,bNAbs 作为生物制剂,其结构稳定性依赖于全程冷链储运,这构成了一个与成本和基础设施紧密关联的物流障碍。由于 bNAbs 在现有临床方案中需通过静脉输注给药,该方案目前尚无法脱离具备输液条件的医疗场所。这对卫生系统能力提出了一个综合性的高要求:一个理想的实施环境,需同时具备执行基因型敏感性检测的能力、可靠的冷链储存与静脉输注设施、以及能对半年一次给药的患者进行长期随访和耐药监测的管理体系[38][39][48]。

为解决该方案实施障碍,可优化筛选策略以扩大市场,将入组标准从“对两种 bNAbs 都敏感”放宽至“对至少一种高度敏感”,有可能将符合条件的人群比例从约 50%~55%提高至超过 90%,但这仍需前瞻性临床验证[25][40]。同时,开发低成本、快速的即时检验(POCT)技术,有望替代复杂且集中化的表型及基因型检测,以降低筛查门槛[48]。其次简化给药以降低实施复杂度,开发高浓度的 bNAbs 皮下注射制剂,被视为有望消除静脉输注场所限制、推动治疗向社区下沉的潜在技术路径。重构经济与供应链模式,鼓励技术转让和当地化生产,以及为未来的生物类似药铺平监管路径,可从根本上降低药品价格的策略。为绕开全程冷链的物理限制,投资开发热稳定性更强的下一代抗体,以及创新性的离网冷储技术,被认为是具有研究价值的方向。

8. 未来方向

展望未来,此联合策略的迭代将聚焦于以下几个方向。在方案优化方面,简化 bNAbs 给药途径是关键,如高浓度皮下注射制剂的开发将有望实现其与 LEN 的同位注射[49]。同时,广谱性更强的 bNAbs 组合(如靶向 V2 顶端区、MPER)或工程化多特异性抗体(如双特异性或三特异性抗体)的临床开发,有望以单一产品实现对病毒更全面的覆盖[50]。在筛选策略方面,基于病毒 Env 基因序列的基因型-表型关联算法正在快速发展,结合机器学习技术,有望取代繁琐的传统表型实验,实现在临床可接受的周期内完

成快速、经济的常规化检测[48]。从长期来看,“功能性治愈”仍是终极目标。在通过该联合方案维持深度病毒抑制的基础上,联动潜伏逆转剂(如 TLR7 激动剂)、治疗性疫苗或免疫检查点抑制剂,或许能够更有效地缩小甚至清除潜伏病毒库,最终实现停药后的长期免疫控制[51][52]。最后,确保公平可及性是所有创新的最终落脚点。这需从研发初期就纳入全球卫生的视角,通过分层定价、技术转让和区域本地化生产等策略,避免这些颠覆性疗法成为少数高收入国家的特权,而应惠及全球绝大多数 HIV 感染者,尤其是身处资源匮乏地区的患者。

9. 结语

HIV-1 抗病毒治疗领域正站在重要转变的初期阶段。以“LEN + TAB + ZAB”为代表的长效联合策略,已在概念验证层面证实每半年一次完全长效治疗的可行性,其 I/II 期临床数据亦初步展示了积极的疗效与安全性特征。该模式在超越传统病毒抑制的基础上,整合了免疫学机制,为探索功能性治愈路径提供了一个兼具长效抑制与免疫协同优势的平台,但停药后免疫控制能力仍有待通过设计严谨的 ATI 研究加以验证。然而,从富有前景的临床证据转化为惠及全球患者的常规实践,仍面临从检测到实施的多层次现实障碍。弥合 bNAbs 敏感性检测的可及性鸿沟、审慎管理长效药物浓度长半衰期期间的耐药演进,并通过深入的国际合作确保公平可及,构成了当前及未来需协同应对的核心议题。可以预见,这场以长效化和免疫干预为双重驱动力的治疗变革,有望为终结 HIV 流行提供迄今为止最具潜力的工具之一。

参考文献

- [1] WHO (2026) HIV and AIDS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- [2] Sun, Y. and Wang, L. (2024) Development of Anti-HIV Therapeutics: From Conventional Drug Discovery to Cutting-Edge Technology. *Pharmaceuticals*, **17**, Article 887. <https://doi.org/10.3390/ph17070887>
- [3] Foka, F.E.T. and Mufhandu, H.T. (2023) Current Arts, Virologic Failure, and Implications for AIDS Management: A Systematic Review. *Viruses*, **15**, Article 1732. <https://doi.org/10.3390/v15081732>
- [4] Ransley, G., Zimba, S., Gadama, Y., Saylor, D. and Benjamin, L. (2022) Trends and Clinical Characteristics of HIV and Cerebrovascular Disease in Low- and Middle-Income Countries (LMICs) between 1990 and 2021. *Current HIV/AIDS Reports*, **19**, 548-565. <https://doi.org/10.1007/s11904-022-00627-9>
- [5] Rueda, S., Mitra, S., Chen, S., Gogolishvili, D., Globberman, J., Chambers, L., et al. (2016) Examining the Associations between HIV-Related Stigma and Health Outcomes in People Living with HIV/AIDS: A Series of Meta-Analyses. *BMJ Open*, **6**, e011453. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011453>
- [6] Brizzi, M., Pérez, S.E., Michienzi, S.M. and Badowski, M.E. (2023) Long-Acting Injectable Antiretroviral Therapy: Will It Change the Future of HIV Treatment? *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, **10**, 1-15.
- [7] Thavarajah, J.J., Hønge, B.L. and Wejse, C.M. (2024) The Use of Broadly Neutralizing Antibodies (bNAbs) in HIV-1 Treatment and Prevention. *Viruses*, **16**, Article 911. <https://doi.org/10.3390/v16060911>
- [8] Caskey, M., Klein, F., Lorenzi, J.C.C., Seaman, M.S., West, A.P., Buckley, N., et al. (2015) Viraemia Suppressed in HIV-1-Infected Humans by Broadly Neutralizing Antibody 3bnc117. *Nature*, **522**, 487-491. <https://doi.org/10.1038/nature14411>
- [9] Ko, S., Pegu, A., Rudicell, R.S., Yang, Z., Joyce, M.G., Chen, X., et al. (2014) Enhanced Neonatal Fc Receptor Function Improves Protection against Primate SHIV Infection. *Nature*, **514**, 642-645. <https://doi.org/10.1038/nature13612>
- [10] Swindells, S., Andrade-Villanueva, J., Richmond, G.J., Rizzardini, G., Baumgarten, A., Masiá, M., et al. (2020) Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1112-1123. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1904398>
- [11] Orkin, C., Arasteh, K., Górgolas Hernández-Mora, M., Pokrovsky, V., Overton, E.T., Girard, P., et al. (2020) Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1124-1135. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1909512>
- [12] Jaeger, H., Overton, E.T., Richmond, G., Rizzardini, G., Andrade-Villanueva, J.F., Mngqibisa, R., et al. (2021) Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Dosed Every 2 Months in Adults with HIV-1 Infection (ATLAS-2M), 96-Week Results: A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3b, Non-Inferiority Study. *The Lancet HIV*, **8**, e679-e689. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(21\)00185-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(21)00185-5)

- [13] Chounta, V., Overton, E.T., Mills, A., Swindells, S., Benn, P.D., Vanveggel, S., *et al.* (2021) Patient-Reported Outcomes through 1 Year of an HIV-1 Clinical Trial Evaluating Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Administered Every 4 or 8 Weeks (ATLAS-2m). *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research*, **14**, 849-862. <https://doi.org/10.1007/s40271-021-00524-0>
- [14] Cutrell, A.G., Schapiro, J.M., Perno, C.F., Kuritzkes, D.R., Quercia, R., Patel, P., *et al.* (2021) Exploring Predictors of HIV-1 Virologic Failure to Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine: A Multivariable Analysis. *AIDS*, **35**, 1333-1342. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000002883>
- [15] Rizzardini, G., Overton, E.T., Orkin, C., Swindells, S., Arasteh, K., Górgolas Hernández-Mora, M., *et al.* (2020) Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **85**, 498-506. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002466>
- [16] Dvory-Sobol, H., Shaik, N., Callebaut, C. and Rhee, M.S. (2022) Lenacapavir: A First-in-Class HIV-1 Capsid Inhibitor. *Current Opinion in HIV and AIDS*, **17**, 15-21. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000713>
- [17] Jogiraju, V., Pawar, P., Yager, J., Ling, J., Shen, G., Chiu, A., *et al.* (2025) Pharmacokinetics and Safety of Once-Yearly Lenacapavir: A Phase 1, Open-Label Study. *The Lancet*, **405**, 1147-1154. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00405-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00405-2)
- [18] Subramanian, R., Tang, J., Zheng, J., Lu, B., Wang, K., Yant, S.R., *et al.* (2023) Lenacapavir: A Novel, Potent, and Selective First-in-Class Inhibitor of HIV-1 Capsid Function Exhibits Optimal Pharmacokinetic Properties for a Long-Acting Injectable Antiretroviral Agent. *Molecular Pharmaceutics*, **20**, 6213-6225. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00626>
- [19] Segal-Maurer, S., DeJesus, E., Stellbrink, H., Castagna, A., Richmond, G.J., Sinclair, G.I., *et al.* (2022) Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1793-1803. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2115542>
- [20] Ogbuagu, O., Molina, J., Chetchotisakd, P., Ramgopal, M.N., Sanchez, W., Brunetta, J., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Long-Acting Subcutaneous Lenacapavir in Heavily Treatment-Experienced People with Multidrug-Resistant HIV-1: Week 104 Results of a Phase 2/3 Trial. *Clinical Infectious Diseases*, **80**, 566-574. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae423>
- [21] Bekker, L.G., Das, M., Abdool Karim, Q., Ahmed, K., Batting, J., Brumskine, W., *et al.* (2024) Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. *The New England Journal of Medicine*, **391**, 1179-1192.
- [22] Kelley, C.F., Acevedo-Quinones, M., Agwu, A.L., Avihingsanon, A., Benson, P., *et al.* (2025) Twice-Yearly Lenacapavir for HIV Prevention in Men and Gender-Diverse Persons. *The New England Journal of Medicine*, **392**, 1261-1276.
- [23] Margot, N.A., Jogiraju, V., Pennetzdorfer, N., Naik, V., VanderVeen, L.A., Ling, J., *et al.* (2025) Resistance Analyses in Heavily Treatment-Experienced People with HIV Treated with the Novel HIV Capsid Inhibitor Lenacapavir after 2 Years. *The Journal of Infectious Diseases*, **231**, 1239-1245. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf050>
- [24] Demirdjian, S., Naik, V., Margot, N., Falkard, B. and Callebaut, C. (2025) Phenotypic Characterization of Replication-Impaired Lenacapavir-Resistant HIV Clinical Isolates. *Journal of Medical Virology*, **97**, e70340. <https://doi.org/10.1002/jmv.70340>
- [25] Selzer, L., VanderVeen, L.A., Parvangada, A., Martin, R., Collins, S.E., Mehrotra, M., *et al.* (2025) Susceptibility Screening of HIV-1 Viruses to Broadly Neutralizing Antibodies, Terepavimab and Zinlirvimab, in People with HIV-1 Suppressed by Antiretroviral Therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **98**, 64-71. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000003528>
- [26] van Zyl, G., Prochazka, M., Schmidt, H.A., Orrell, C., Schapiro, J.M., McCluskey, S.M., *et al.* (2025) Lenacapavir-Associated Drug Resistance: Implications for Scaling up Long-Acting HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *The Lancet HIV*, **12**, e732-e736. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(25\)00128-6](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(25)00128-6)
- [27] Caskey, M., Schoofs, T., Gruell, H., Settler, A., Karagounis, T., Kreider, E.F., *et al.* (2017) Antibody 10-1074 Suppresses Viremia in HIV-1-Infected Individuals. *Nature Medicine*, **23**, 185-191.
- [28] Mendoza, P., Gruell, H., Nogueira, L., Pai, J.A., Butler, A.L., Millard, K., *et al.* (2018) Combination Therapy with Anti-Hiv-1 Antibodies Maintains Viral Suppression. *Nature*, **561**, 479-484. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0531-2>
- [29] Bar-On, Y., Gruell, H., Schoofs, T., Pai, J.A., Nogueira, L., Butler, A.L., *et al.* (2018) Safety and Antiviral Activity of Combination HIV-1 Broadly Neutralizing Antibodies in Viremic Individuals. *Nature Medicine*, **24**, 1701-1707. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0186-4>
- [30] Gaebler, C., Nogueira, L., Stoffel, E., Oliveira, T.Y., Breton, G., Millard, K.G., *et al.* (2022) Prolonged Viral Suppression with Anti-HIV-1 Antibody Therapy. *Nature*, **606**, 368-374. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04597-1>
- [31] Schiering, K., Beiersdorfer, M. and Hoelzemer, A. (2025) Harnessing Innate Immunity: Natural Killer Cells and Innate

- Immune Responses in Reservoir Clearance. *Current Opinion in HIV and AIDS*, **20**, 552-558. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000972>
- [32] Schou, M.D., Søgaaard, O.S. and Rasmussen, T.A. (2023) Clinical Trials Aimed at HIV Cure or Remission: New Pathways and Lessons Learned. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **21**, 1227-1243. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2273919>
- [33] (2026) 513—HIV-1 Reservoir Decay during Broadly Neutralizing Antibody Therapy in the RIO Trial. <https://www.croiconference.org/abstract/3845-2025/>
- [34] Gruell, H. and Schommers, P. (2022) Broadly Neutralizing Antibodies against HIV-1 and Concepts for Application. *Current Opinion in Virology*, **54**, Article 101211. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101211>
- [35] Mahomed, S., Pillay, K., Hassan-Moosa, R., Galvão, B.P.G.V., Burgers, W.A., Moore, P.L., *et al.* (2025) Clinical Trials of Broadly Neutralizing Monoclonal Antibodies in People Living with HIV—A Review. *AIDS Research and Therapy*, **22**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s12981-025-00734-8>
- [36] Tebas, P. (2025) Future of bNAbS in HIV Treatment. *Current HIV/AIDS Reports*, **22**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1007/s11904-025-00744-1>
- [37] Gautam, R., Nishimura, Y., Gaughan, N., Gazumyan, A., Schoofs, T., Buckler-White, A., *et al.* (2018) A Single Injection of Crystallizable Fragment Domain-Modified Antibodies Elicits Durable Protection from SHIV Infection. *Nature Medicine*, **24**, 610-616. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0001-2>
- [38] Eron, J.J., Little, S.J., Crofoot, G., Cook, P., Ruane, P.J., Jayaweera, D., *et al.* (2024) Safety of Teropavimab and Zinlirvimab with Lenacapavir Once Every 6 Months for HIV Treatment: A Phase 1b, Randomised, Proof-of-Concept Study. *The Lancet HIV*, **11**, e146-e155. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(23\)00293-x](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(23)00293-x)
- [39] Kuritzkes, D.R. (2023) Broadly Neutralizing Antibodies and Long-Acting Antiretroviral Drugs as Treatments for HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS*, **18**, 225-228. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000801>
- [40] Eron, J.J., Cook, P.P., Mehrotra, M.L., Huang, H., Caskey, M., Crofoot, G.E., *et al.* (2025) Lenacapavir Plus 2 Broadly Neutralizing Antibodies, Teropavimab and Zinlirvimab, for People with HIV-1 Highly Susceptible to Either Teropavimab or Zinlirvimab. *Journal of Infectious Diseases*, **231**, 1440-1444.
- [41] Ogbuagu, O., Gaur, A., McMahon, J.H., Gorgos, L., Morales-Ramirez, J.O., Workowski, K., *et al.* (2026) Efficacy and Safety of Lenacapavir, Teropavimab, and Zinlirvimab: Week-26 Primary Outcome Results from a Multicentre, Open-Label, Randomised, Active-Controlled, Phase 2 Study. *The Lancet Microbe*, **7**, Article 101283. <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2025.101283>
- [42] (2026) 567—Twice-Yearly Lenacapavir, Teropavimab, and Zinlirvimab for HIV-1: Week 52 Resistance Analyses. <https://www.croiconference.org/abstract/1163-2026/>
- [43] Boyle, S. (2025) EACS 2025: Once-Weekly HIV Pill Maintains Viral Suppression for 96 Weeks. <https://www.emjreviews.com/en-us/amj/microbiology-infectious-diseases/news/eacs-2025-once-weekly-hiv-pill-maintains-viral-suppression-for-96-weeks/>
- [44] Wu, R.L., Houser, K.V., Gaudinski, M.R., *et al.* (2025) Safety and Pharmacokinetics of N6LS, a Broadly Neutralising Monoclonal Antibody for HIV: A Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Study in Healthy Adults. *The Lancet HIV*, **12**, e485-e495.
- [45] Cooper, S.E., Rosenblatt, J. and Gulick, R.M. (2022) Barriers to Uptake of Long-Acting Antiretroviral Products for Treatment and Prevention of Human Immunodeficiency Virus (HIV) in High-Income Countries. *Clinical Infectious Diseases*, **75**, S541-S548. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac716>
- [46] O'Shea, J.G., Cholli, P., Heil, E.L. and Buchacz, K. (2023) Considerations for Long-Acting Antiretroviral Therapy in Older Persons with HIV. *AIDS*, **37**, 2271-2286. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000003704>
- [47] Caskey, M. (2020) Broadly Neutralizing Antibodies for the Treatment and Prevention of HIV Infection. *Current Opinion in HIV and AIDS*, **15**, 49-55. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000600>
- [48] Moldt, B., Parvangada, A., Martin, R., Pace, C., Balakrishnan, M., Thomsen, N.D., *et al.* (2021) Evaluation of Broadly Neutralizing Antibody Sensitivity by Genotyping and Phenotyping for Qualifying Participants to HIV Clinical Trials. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **88**, 61-69. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002722>
- [49] Sharma, V.K., Misra, B., McManus, K.T., Avula, S., Nellaiappan, K., Caskey, M., *et al.* (2020) Characterization of Co-Formulated High-Concentration Broadly Neutralizing Anti-HIV-1 Monoclonal Antibodies for Subcutaneous Administration. *Antibodies*, **9**, Article 36. <https://doi.org/10.3390/antib9030036>
- [50] Fanjul, F., Gavalda, M., Campins, A., Ferré, A., Martín, L., Peñaranda, M., *et al.* (2025) HIV Therapy: The Latest Developments in Antiviral Drugs—A Scoping Review. *Biomedicines*, **13**, Article 2629. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13112629>

-
- [51] Borducchi, E.N., Liu, J., Nkolola, J.P., Cadena, A.M., Yu, W., Fischinger, S., *et al.* (2018) Antibody and TLR7 Agonist Delay Viral Rebound in Shiv-Infected Monkeys. *Nature*, **563**, 360-364. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0600-6>
- [52] Nishimura, Y., Gautam, R., Chun, T., Sadjadpour, R., Foulds, K.E., Shingai, M., *et al.* (2017) Early Antibody Therapy Can Induce Long-Lasting Immunity to Shiv. *Nature*, **543**, 559-563. <https://doi.org/10.1038/nature21435>