

获得性免疫缺陷综合征抗病毒治疗及预防的研究进展

袁小莉,肖寒*

(遵义医学院第五附属(珠海)医院感染科,广东 珠海 519100)

中图分类号:R512.92

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2019)07-1363-07

摘要:获得性免疫缺陷综合征(AIDS)是人免疫缺陷病毒(HIV)引起的全球流行的传染性疾病。近40年来,全球感染HIV患者数量不断增加,大部分患者因AIDS相关疾病死亡。抗反转录病毒治疗(ART)是最有效的治疗AIDS的方法,由于HIV细胞潜伏库的存在,ART不能彻底清除HIV,但能有效抑制HIV复制,改善预后,提高患者生存质量,减少HIV传播。随着抗病毒治疗药物的不断更新、治疗时机提前、治疗方案的优化,AIDS治疗及预防有了巨大进展,使AIDS成为一种可控制的慢性传染性疾病。

关键词:获得性免疫缺陷综合征;抗反转录病毒治疗;抗反转录病毒药物

Research Advances in Treatment and Prevention of HIV/AIDS YUAN Xiaoli, XIAO Han. (Department of Infectious Diseases, the Fifth Affiliated (Zhuhai) Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai 519100, China)

Abstract: Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) is a globally popular communicable disease caused by human immunodeficiency virus (HIV). In the past 40 years, the number of people infected with HIV has been increasing, and most of them have died from AIDS-related diseases. Antiretroviral therapy (ART) is the best way to kill AIDS, which due to the existence of HIV cell latency pool, cannot kill HIV completely, but can stop HIV replicating, thus improving life a lot and reduce HIV transmission. The prevention and treatment of AIDS get improved a lot with the antiviral drugs updating, advancing of treatment timing and treatment optimization. Therefore, and AIDS becomes a controllable chronic infectious disease.

Key words: Acquired immune deficiency syndrome; Antiretroviral therapy; Antiretroviral drugs

获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 是人体感染人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 后引起免疫功能衰竭,进而引发各种机会性感染或肿瘤的慢性致命性传染病。HIV 分为 HIV-1 和 HIV-2 两种亚型, HIV-1 来源于普通黑猩猩,是引起 AIDS 的主要病原,在全球普遍流行^[1]。自 1981 年美国报道世界第 1 例 AIDS 以来,全球已有 7 730 万 HIV 感染者,3 540 万死于与 AIDS 相关的疾病。截至 2017 年底,全球仍有 3 690 万 HIV 感染者,2017 年全球新发感染人数为 180 万,约 94 万人死于 AIDS 相关疾病^[2]。20 世纪 90 年代,抗反转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 应用于临床,极大地改善了患者的生存质量,降低了 AIDS 的病死率和相关疾病

的发生率^[3-4]。由于 HIV 细胞潜伏库的存在,ART 不能彻底清除 HIV, AIDS 仍是世界主要疾病负担之一。研究表明,抗反转录病毒药物 (antiretroviral drugs, ARV) 运用于 AIDS 的治疗和预防能有效控制 AIDS 疫情,并有望在 2030 年结束 AIDS 流行^[5]。现对 AIDS 的 ART 及预防的研究进展予以综述。

1 早期 ART

ART 最初用于晚期 AIDS 患者,这些患者 CD₄⁺T 淋巴细胞计数低,免疫缺陷严重,且发生机会性感染的风险高。近年来,早期治疗的益处越来越得到认可,早期治疗已成为全球共识。单一随机对照试验分析显示,CD₄⁺T 细胞计数 > 500 个/μL 启动 ART 较 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 < 350 个/μL 启动 ART 的 AIDS 病死率及 AIDS 相关疾病发生率^[6]。Lodi 等^[7] 研究显示,立即 ART 的 AIDS 相关死亡和相关疾病以及非 AIDS 相关疾病事件较延迟 ART 者发生率降低 57%。另有研究显示,未经治疗的 HIV 感染可能与

非 AIDS 相关疾病(包括心血管疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、多种癌症和神经认知障碍)的发展有关,早期 ART 可减少相关事件的发生,并提高患者生存率^[8-9]。有研究表明,早期 ART 在预防 HIV 异性传播方面较延迟 ART 更有效^[10]。基于大量的研究结果,2015 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)指南建议,所有 HIV 感染者都应开始接受 ART^[11]。我国 AIDS 治疗的最新指南建议,对所有 HIV 感染者,无论 WHO 分期或 CD₄⁺T 细胞计数如何均可接受抗病毒治疗^[12]。

2 ARV 及治疗方案

近年来,新型抗病毒药物不断问世,使 HIV 阳性患者有了更多的治疗选择。1987 年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了首个核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)——齐多夫定^[13]。目前已有 30 余种 ARV 和复方制剂用于 AIDS 的治疗,根据药物作用机制及靶点不同分为非 NRTIs、NRTIs、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、CCR5 辅助受体拮抗剂和膜融合抑制剂 6 大类,前 4 类是针对 HIV 复制周期的关键酶(即反转录酶、蛋白酶、整合酶),后 2 类是针对 HIV 侵入过程^[13]。

2.1 一线治疗方案 HIV 属于反转录病毒,具有高更新、高变异、高复制的特点,单药治疗效果较联合抗病毒治疗差。有研究证实,单药治疗失败率高,且极易产生耐药^[11]。有学者提出联合 ART,即使用 3 种及 3 种以上的 ARV 治疗 HIV 感染, AIDS 治疗效果明显提高^[4]。随着研究不断深入,各种 ART 的新药不断涌现,不同国家推荐的一线联合 ART 方案也有所差别。2015 年,美国和欧洲指南均推荐一线方案为 2NRTIs + 整合酶抑制剂或蛋白酶抑制剂或非 NRTIs,但欧洲指南增加了利匹韦林 + 恩曲他滨 + 替诺福韦酯方案^[14]。2015 年,我国成人和青少年初始治疗方案为 2NRTIs + 非 NRTIs,即替诺福韦酯或齐多夫定 + 拉米夫定 + 奈韦拉平或依非韦伦^[12]。

2.2 固定剂量复方制剂 固定剂量复方制剂是多种 ARV 组成的单一片剂,可减少 AIDS 患者每日服药数量及次数,从而提高服药依从性。拉米夫定和齐多夫定是 1997 年获得 FDA 批准的第 1 种固定剂量复方制剂。截至 2017 年, FDA 共批准 17 种固定剂量复方制剂,其中作为完整方案单独用于治疗

HIV 感染的单片剂方案有依非韦伦/恩曲他滨/替诺福韦酯、恩曲他滨/利匹韦林/替诺福韦酯、埃替格韦/科比司他/恩曲他滨/替诺福韦酯、阿巴卡韦/多替拉韦/拉米夫定、埃替格韦/科比司他/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨/利匹韦林/替诺福韦艾拉酚胺、多替拉韦/利匹韦林、比卡格韦/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺。另外,有 3 个处于后期临床试验阶段的固定剂量复方制剂,分别为地瑞那韦/科比司他/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺、多拉韦林/拉米夫定/替诺福韦酯、多替拉韦/拉米夫定 8 种^[15]。

2.3 简化治疗方案 AIDS 一线方案通常含有 3 种 ARV,随着治疗患者的不断增加或治疗时间的延长,各种药物的不良反应也日渐突显,如依非韦伦的神经毒性、替诺福韦酯的肾毒性和骨密度减少等。药物不良反应的存在限制了抗病毒药物的选择范围,故急需探索保证治疗效果的更为简单的治疗方案,可减少药物不良反应或药物毒性,同时提高药物的依从性^[16]。

2.3.1 双药治疗 近年来,探索双药治疗方案在人群中的安全性和有效性已取得可喜的进展。有研究将 250 例已达到病毒学抑制(病毒载量 < 50 拷贝/mL)的 HIV 感染者随机转为双药治疗组(洛匹那韦/利托那韦 + 拉米夫定)($n = 123$)和继续三联治疗组(利托那韦 + 2NRTIs)($n = 127$)发现,双药治疗作为维持治疗,48 周时与三联治疗的疗效相似,治疗有效率分别为 87.8% (108/123) 和 86.6% (110/127),但三联治疗较双药治疗的药物不良反应发生率(7% 比 4%)和中断率(3% 比 1%)更高^[17]。Raffi 等^[18]研究显示,未经抗病毒治疗的 HIV 感染者经达芦那韦/利托那韦 + 拉替拉韦($n = 401$)和达芦那韦/利托那韦 + 替诺福韦酯 + 恩曲他滨($n = 404$)治疗 96 周(中位随访时间为 123 周)的失败率分别为 19% (77/401) 和 15% (61/404),双药治疗方案不劣于三联方案,两组不良事件发生率相似;分层分析显示,在 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 < 200 个/ μ L 和高病毒载量人群中雷特格韦 + 利托那韦双药治疗的失败率高,而且更容易产生耐药。除一线治疗方案外,双药治疗方案也用于已获得病毒学抑制的 HIV 感染者。Perez-Molina 等^[19]对 286 例获得病毒学抑制的感染者随机接受两联治疗(阿扎那韦/利托那韦 + 拉米夫定)或原三联方案继续治疗的研究发现,治疗 48 周后分别有 84% 和 78% 的患者维持病毒学

抑制,两联治疗方案未检测到抗性突变,三联方案因不良反应中断治疗的发生率更高。Achhra 等^[20]纳入 21 项随机对照试验进行 Meta 分析显示,两联方案与三联方案治疗效果和安全性相似,但两联方案耐药风险更高,尤其是病毒载量高的人群,但降低了中断治疗的风险。2015 年 WHO 指南推荐利托那韦 + 雷特格韦组合作为二线治疗方案^[21]。FDA 最新批准单一复方片剂 Juluca(多替拉韦 + 利匹韦林)用于已获得病毒学抑制感染者的维持治疗^[22]。III 期临床试验显示,1 028 例已获得病毒学抑制患者随机分配至维持三联方案组和 Juluca 组,治疗 48 周时两组均有 95% 的患者维持病毒学抑制,且 Juluca 组不良反应发生风险更小^[23]。

2.3.2 单药治疗 增强型蛋白酶抑制剂(包括利托那韦)具有高抗病毒活性和高耐药屏障。Pasquau 等^[24]将 225 例已达到病毒学抑制的患者以 2:1 随机分配至利托那韦单药组和继续三联疗法组的研究发现,治疗 24 周时两组维持病毒学抑制(病毒载量 < 50 拷贝/mL)分别为 84.1% 和 89.6%,差异无统计学意义,不良事件发生率比较差异也无统计学意义。随机临床试验表明,已经完全被标准 ART 抑制的 HIV 感染个体维持利托那韦增强蛋白酶抑制剂单一疗法可维持抑制大多数个体病毒载量数月,但接受利托那韦增强蛋白酶抑制剂单药治疗患者长期病毒反弹率高于三联疗法^[25]。多替拉韦是一种整合酶抑制剂,除具备增强型蛋白酶抑制剂的上述特性外,药物相互作用的风险较低,且较增强型蛋白酶抑制剂耐受性更好、服用更容易。但 Blanco 等^[26]将 91 例已达到病毒学抑制的 HIV 患者随机分为继续三联方案治疗组(拉米夫定 + 恩曲他滨 + 1 种整合酶抑制剂)、两联方案治疗组(多替拉韦 + 拉米夫定)、单药治疗组(多替拉韦),随访 24 周时显示,单药治疗组(多替拉韦)维持治疗的病毒抑制失败率和耐药风险高。一项对转为基于多替拉韦维持性单药或双药疗法患者的病毒学失败率和耐药性的 Meta 分析显示,治疗 24 周时多替拉韦单药治疗病毒学失败率较基于多替拉韦双药治疗高 10 倍,治疗 48 周时可增加到 20 倍^[27]。综上所述,单药治疗治疗失败率高且易产生耐药,目前不推荐使用。

2.3.3 间歇治疗 间歇治疗旨在计划的 ART 短暂停止期间维持对 HIV-1 的 RNA 抑制,从而通过减少

ARV 摄入量来降低药物毒性作用和成本。有学者提出了治疗 7 d 停药 7 d 的抗病毒治疗方案,但这种策略在成人随机对照试验中的效果较连续治疗差^[28]。Leibowitch 等^[29]研究显示,每周至少 4 d 的三联方案(2NRTIs + 1 种蛋白酶抑制剂或依非韦伦)或四联方案(3NRTIs + 奈韦拉平或依非韦伦)或其他治疗方案(1 种蛋白酶抑制剂 + 依非韦伦等)治疗,平均随访 87 周,期间未发现病毒学抑制失败。Rudy 等^[30]研究发现,间歇高效 ART(治疗 4 d,停药 3 d)48 周时,病毒反弹率达 37.5% (12/32)。Reynolds 等^[31]随机对照研究显示,间歇治疗(治疗 5 d,停药 2 d) ($n = 99$) 与持续治疗($n = 100$) 治疗 144 周时病毒载量 > 50 拷贝/mL 的概率分别为 15.2% (15/99) 和 13.3% (13/100),差异无统计学意义($P = 0.46$),可见缩短间歇时间(如每周 2 d 的停药期)可能是更好的选择。Turkova 等^[32]将 199 例 8 ~ 24 岁的 HIV 感染患者随机分为连续抗病毒治疗组和间歇抗病毒治疗组,治疗 48 周时或更长时间(中位时间 3.6 年)显示,间歇抗病毒治疗组维持病毒学抑制疗效不劣于连续治疗组,但缺乏大样本临床研究。

3 抗病毒疗法预防 AIDS 的策略

AIDS 的预防是综合性的,宣传教育、行为干预和医学生物学预防相结合是主要预防策略,ART 是医学生物学预防的重要组成部分。ART 预防 AIDS 的生物学机制包括两方面,ART 可以在第 1 次 HIV 复制循环期间防止原病毒 RNA 整合到宿主细胞基因组中,使 HIV 在尚未建立永久性整合前被逆转,从而预防 HIV 感染^[33]。此外,ART 可降低感染者体内病毒载量而降低 HIV 的传染性。目前,ART 预防 AIDS 的策略包括暴露前预防、暴露后预防、阻断母婴传播和治疗。

3.1 暴露前预防 暴露前预防指 HIV 阴性个体暴露前用 ARV 预防 HIV 感染,主要有全身用药(口服、肌肉注射)和局部用药(将含有 ARV 杀微生物剂置于阴道或直肠)两种给药方式。大规模随机对照试验确定口服 ARV 的高效性后,FDA 在 2012 年批准替诺福韦酯和恩曲他滨的单一复方制剂特鲁瓦达作为首个用于暴露前预防的 ARV^[34]。研究显示,使用替诺福韦酯 + 恩曲他滨对高危人群进行暴露前预防,降低 HIV 感染的有效率达到 92%^[35]。Fonner 等^[36]纳入 18 项高质量临床研究进行 Meta

分析显示,含有替诺福韦酯的暴露前预防对预防不同风险群体(男男性接触者、同性恋、变性女性、毒品注射者)HIV 传播安全有效;暴露前预防组与安慰剂组相比,所有随机参与者 HIV 感染风险降低 51%,预防有效率与依从性密切相关,其中高依从性 HIV 感染风险降低 70%。对接受含替诺福韦酯的暴露前预防的 HIV 阴性人群进行 iPrex 研究分析表明,每周使用 4 片或更多替诺福韦酯片剂期间没有发生感染^[37]。根据药理学建模数据,少于每日给药可能对阴道暴露无效^[38]。目前没有足够的证据推荐间歇给药,因此,建议每日口服替诺福韦酯+恩曲他滨用于暴露前预防^[39]。2016 年 WHO 指南建议,高危人群暴露前每日口服替诺福韦酯+恩曲他滨预防 HIV 感染^[40]。

杀微生物剂是开发用于阴道或直肠的局部应用的含 ARV 产品,包括凝胶、阴道环、薄膜、阴道片、灌肠剂,具有局部抗病毒活性强、血浆药物浓度低的特点,是不耐受口服含替诺福韦酯方案人群的替代方案。目前仅有 1% 替诺福韦凝胶和达匹维林阴道环处于 III 期临床试验阶段。1% 替诺福韦凝胶预防女性 HIV 感染的 II B 期 CAPRISA004 试验显示,1% 替诺福韦凝胶在预防阴道 HIV 获得的总体有效率为 39%,依从性高(>80%),人群有效率为 54%^[41]。然而,1% 替诺福韦凝胶的 II B 期 VOICE 试验和 III 期 FACTS001 试验发现,1% 替诺福韦凝胶在性交前后应用并未预防女性的 HIV-1 感染^[42-43]。达匹维林阴道环类似于女性常用于避孕的阴道环,能够提供持续释放的活性成分来抑制 HIV 复制。III 期 ASPIRE 临床试验显示,每月 25 mg 达匹维林阴道环用于预防 18~45 岁女性的 HIV 感染,达匹维林组 HIV-1 感染发生率较安慰剂组降低 27%,亚组高依从性(21 岁以上)获得更大的保护^[44]。Nel 等^[45] 研究结果显示,达匹维林阴道环组 HIV-1 感染发生率较安慰剂组低 31%。由此可见,达匹维林阴道环对 21 岁及以下女性保护性差,且 1% 替诺福韦凝胶的 II B、III 期试验未能显示预防效果,可能与依从性有关。近年来,杀微生物剂临床试验的结果不太理想,但其仍是暴露前预防的可行方案。

3.2 暴露后预防 暴露后预防是一种紧急干预措施,旨在 HIV 感染血液或潜在传染性体液中发生职业(即针刺或黏膜飞溅)或非职业(即性接触或注射

吸毒)暴露时,应用 ARV 预防 HIV 感染。AIDS 临床试验发现,分娩前未接受任何 ART 的 HIV 阳性孕妇分娩的新生儿,出生后 6 周内给予齐多夫定,HIV 发病率有所下降^[46]。一项病例对照研究显示,针刺暴露后接受齐多夫定的医护人员血清学转换为 HIV 阳性的可能性降低了 81%^[47]。来自暴露于猿猴免疫缺陷病毒攻击的猕猴的数据表明,与暴露后 72 h 相比,暴露后 36 h 内开始暴露后预防的益处更大^[48]。另一项关于猕猴模型的研究发现,所有接受暴露后治疗 28 d 的阻断率为 100%,治疗 10 d 阻断率 50%,治疗 3 d 阻断率为 0%^[49]。发生 HIV 暴露后尽快进行预防性用药进行暴露后预防,最好不超过 72 h,服药周期为 28 d,越早服用阻断 HIV 传播效果越好。对未接受 ART 治疗孕妇的研究表明,两联或三联 ART 在预防母婴传播方面比单一疗法更有效^[50]。组合方案能更有效预防 HIV,疾病控制和预防中心推荐替诺福韦酯+恩曲他滨结合每日 2 次雷特格韦或每日 1 次多替拉韦用于暴露后预防^[39]。

3.3 预防母婴传播 孕产妇 ART 的目标是完全抑制病毒复制,并为胎儿提供暴露前预防。随机对照研究显示,妊娠或分娩期间给予孕产妇齐多夫定,并在婴儿出生 1 h 内连续 6 周给予婴儿齐多夫定,母婴传播 HIV 的风险降低约 2/3^[51]。近年来,预防 AIDS 母婴传播的抗病毒治疗方案的选择逐步倾向于三联方案。将 824 例 HIV 阳性孕妇随机分配至三联方案组(齐多夫定+拉米夫定+利托那韦)和单药方案组(齐多夫定),且所有婴儿在出生时均给予奈韦拉平的研究显示,三联方案可安全预防 HIV 母婴传播,其传播风险(5.6%)较单药方案组(10.7%)低^[52]。刘冬梅等^[53] 采用齐多夫定+拉米夫定+利托那韦方案分别对孕 14 周和孕 28 周的感染者进行治疗发现,孕 14 周组血浆病毒载量明显下降。母体血浆病毒载量与母婴传播风险呈负相关,因此早期抗病毒治疗有助于降低母婴传播风险^[46]。WHO 关于 ART 的指南中提倡对未进行抗病毒治疗的 HIV 阳性孕妇应立即开始 ART^[54]。

3.4 治疗作为预防 近年来,治疗作为预防的预防 HIV 传播策略成为研究讨论的热点,指为所有 HIV 感染者提供 ART,以降低 HIV 传播的措施。纳入 9 个国家 1 763 对单阳夫妇,其中 HIV 阳性伴侣接受

ART 的随机对照 HPTN052 试验表明,早期治疗组比延迟治疗组 HIV 性传播风险降低 96%^[10]。Rodger 等^[55]将研究扩展到其他群体,如男男性接触者,对 888 对(340 例男男性接触者和 548 例异性恋夫妇)血清学不一致的伴侣进行随访(随访中位数 1.3 年),持续监测 HIV 载量 < 200 拷贝/mL,报告了 4 万次无安全性行为,没有报道感染 HIV 的新发病例。如果 HIV 感染者坚持有效的 ART, HIV 通过性传染给他人的风险可能接近零。应用数学模型对治疗作为预防措施的卫生经济学评价显示,扩大感染者 ART 覆盖率对降低 AIDS 发病率作用显著,且可以节省经济成本^[56-57]。在南非每增加 1% 的 ART 覆盖率, HIV 感染的发病率就减少 1.1%^[58]。Montaner 等^[59]研究显示,每增加 100 例 HIV 感染患者行 ART, HIV 感染发病率下降约 1.2%, 并且 ART 病毒学抑制数量每增加 1%, HIV 感染发病率也下降约 1%。

4 小 结

近 30 多年来,全球 AIDS 的治疗和预防取得了巨大进展。目前, AIDS 尚属于无法治愈的疾病, 预防 HIV 疫苗仍在研发中。让所有 HIV 感染者尽快达到病毒学抑制, 为高危人群提供生物学阻断预防, 力争实现联合国 AIDS 规划署提出的在 2030 年终结 AIDS 流行成为预防治疗 AIDS 的最大目标, 但仍面临许多挑战。HIV 感染者或 HIV 阴性者使用抗病毒治疗或预防 AIDS 将面临药物不良反应、易产生耐药病毒、患者依从性差、口服药物数量及次数多等挑战。需要寻找新的策略、开发新的药物, 早期进行预防和治疗, 并实现预防治疗方案个体化, 控制 AIDS 流行, 从而找到根除 HIV 的有效方法。

参考文献

- [1] Peeters M, Fransen K, Delaporte E, *et al.* Isolation and characterization of a new chimpanzee lentivirus (simian immunodeficiency virus isolate cpz-ant) from a wild-captured chimpanzee [J]. *AIDS*, 1992, 6(5): 447-451.
- [2] UNAIDS. Fact sheet-world AIDS day 2018 [EB/OL]. (2018-12-1) [2018-12-2]. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.
- [3] Samji H, Cescon A, Hogg RS, *et al.* Closing the gap: Increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81355.
- [4] Katlama C, Ghosn J, Murphy RL. Individualized antiretroviral therapeutic approaches: Less can be more [J]. *AIDS*, 2017, 31(8): 1065-1071.
- [5] Fauci AS, Marston HD. Ending the HIV-AIDS Pandemic—Follow the Science [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23): 2197-2199.
- [6] TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, *et al.* A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 808-822.
- [7] Lodi S, Sharma S, Lundgren JD, *et al.* The per-protocol effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy initiation [J]. *AIDS*, 2016, 30(17): 2659-2663.
- [8] Hirschhorn LR, Kaaya SF, Garrity PS, *et al.* Cancer and the 'other' noncommunicable chronic diseases in older people living with HIV/AIDS in resource-limited settings: A challenge to success [J]. *AIDS*, 2012, 26 Suppl 1: S65-75.
- [9] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: Collaborative analysis of 13 HIV cohort studies [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(10): 1387-1396.
- [10] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(6): 493-505.
- [11] World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV [EB/OL]. (2016-12-05) [2018-12-30]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf.
- [12] 蔡卫平, 陈谐捷, 李慧琴, 等. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 37-43.
- [13] Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment [J]. *Curr Opin Virol*, 2016, 18: 50-56.
- [14] 张秋月, 张彤. 艾滋病抗病毒治疗现状及其研究进展 [J]. *中国病毒病杂志*, 2018, 8(2): 103-108.
- [15] Caplan MR, Daar ES, Corado KC. Next generation fixed dose combination pharmacotherapies for treating HIV [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(6): 589-596.
- [16] de Miguel Buckley R, Montejano R, Stella-Ascariz N, *et al.* New Strategies of ARV: The Road to Simplification [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2018, 15(1): 11-19.
- [17] Arribas JR, Girard PM, Landman R, *et al.* Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): A randomised, open-label, non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(7): 785-792.
- [18] Raffi F, Babiker AC, Richert L, *et al.* Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1942-1951.
- [19] Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, *et al.* Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised controlled trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(12): 1203-1211.

- mized, open-label, non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(7) : 775-784.
- [20] Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, *et al.* Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet HIV*, 2016, 3(8) : e351-360.
- [21] Capetti AF, Sterrantino G, Cossu MV, *et al.* Switch to Dolutegravir plus Rilpivirine Dual Therapy in cART-Experienced Subjects: An Observational Cohort [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10) : e0164753.
- [22] Food and Drug Administration. FDA approves first two-drug regimen for certain patients with HIV [EB/OL]. (2017-11-21) [2018-12-2]. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm586305.htm>.
- [23] Llibre JM, Hung CC, Brinson C, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: Phase 3, randomized, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies [J]. *Lancet*, 2018, 391(10123) : 839-849.
- [24] Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C, Montes ML, *et al.* High quality of life, treatment tolerability, safety and efficacy in HIV patients switching from triple therapy to lopinavir/ritonavir monotherapy: A randomized clinical trial [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4) : e0195068.
- [25] Arribas JR, Girard PM, Paton N, *et al.* Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: Meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials [J]. *HIV Med*, 2016, 17(5) : 358-367.
- [26] Blanco JL, Rojas J, Paredes R, *et al.* Dolutegravir-based maintenance monotherapy versus dual therapy with lamivudine: A planned 24 week analysis of the DOLAM randomized clinical trial [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(7) : 1965-1971.
- [27] Wandeler G, Buzzi M, Anderegg N, *et al.* Virologic failure and HIV drug resistance on simplified, dolutegravir-based maintenance therapy: Systematic review and meta-analysis [J]. *F1000Res*, 2018, 7 : 1359.
- [28] Ananworanich J, Nuesch R, Le Braz M, *et al.* Failures of 1 week on, 1 week off antiretroviral therapies in a randomized trial [J]. *AIDS*, 2003, 17(15) : F33-37.
- [29] Leibowitch J, Mathez D, de Truchis P, *et al.* Four days a week or less on appropriate anti-HIV drug combinations provided long-term optimal maintenance in 94 patients: the ICCARRE project [J]. *FASEB J*, 2015, 29(6) : 2223-2234.
- [30] Rudy BJ, Sleasman J, Kapogiannis B, *et al.* Short-cycle therapy in adolescents after continuous therapy with established viral suppression: The impact on viral load suppression [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009, 25(6) : 555-561.
- [31] Reynolds SJ, Kityo C, Hallahan CW, *et al.* A randomized, controlled, trial of short cycle intermittent compared to continuous antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection in Uganda [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4) : e10307.
- [32] Turkova A, Moore CL, Butler K, *et al.* Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomized, open-label, non-inferiority trial [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4) : e0196239.
- [33] Derdelinckx I, Wainberg MA, Lange JM, *et al.* Criteria for drugs used in pre-exposure prophylaxis trials against HIV infection [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11) : e454.
- [34] Krakower DS, Mayer KH. Pre-exposure prophylaxis to prevent HIV infection: Current status, future opportunities and challenges [J]. *Drugs*, 2015, 75(3) : 243-251.
- [35] Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(27) : 2587-2599.
- [36] Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, *et al.* Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations [J]. *AIDS*, 2016, 30(12) : 1973-1983.
- [37] Grant RM, Anderson PL, McMahan V, *et al.* Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: A cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(9) : 820-829.
- [38] Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, *et al.* A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without Emtricitabine [J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(1) : 55-64.
- [39] Günthard HF, Saag MS, Benson CA, *et al.* Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults; 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel [J]. *JAMA*, 2016, 316(2) : 191-210.
- [40] World Health Organization. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection [M]. 2 th ed. Geneva: World Health Organization, 2016 : 52-53.
- [41] Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, *et al.* Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women [J]. *Science*, 2010, 329(5996) : 1168-1174.
- [42] Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, *et al.* Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(6) : 509-518.
- [43] Scorgie F, Stadler J, Baron D, *et al.* " It Was Not My Aim to Sleep There " : The Impact of Timing and Location of Sex on Adherence to Coitally-Dependent HIV Pre-exposure Prophylaxis [J]. *AIDS Behav*, 2018. [2018-11-02]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12114-018-2195-1>. [published online ahead of Jun 16, 2018]
- [44] Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, *et al.* Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22) : 2121-2132.
- [45] Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, *et al.* Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women [J].

- N Engl J Med, 2016, 375(22):2133-2143.
- [46] Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, *et al.* Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant[J]. N Engl J Med, 1996, 335(22):1621-1629.
- [47] Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, *et al.* A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group [J]. N Engl J Med, 1997, 337(21):1485-1490.
- [48] Otten RA, Smith DK, Adams DR, *et al.* Efficacy of post exposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2)[J]. J Virol, 2000, 74(20):9771-9775.
- [49] Tsai CC, Emau P, Follis KE, *et al.* Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment[J]. J Virol, 1998, 72(5):4265-4273.
- [50] Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, *et al.* Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection[J]. N Engl J Med, 2012, 366(25):2368-2379.
- [51] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group [J]. N Engl J Med, 1994, 331(18):1173-1180.
- [52] Kesho Bora Study Group, de Vincenzi I. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): A randomized controlled trial[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(3):171-180.
- [53] 刘冬梅, 秦燕, 韦丹燕, 等. 不同孕周高效抗反转录病毒治疗对 HIV 母婴阻断效果的比较[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(9):770-772.
- [54] World Health Organization. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach [M]. Geneva: World Health Organization, 2013:100-104.
- [55] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al.* Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy[J]. JAMA, 2016, 316(2):171-181.
- [56] Dimitrov DT, Kiem HP, Jerome KR, *et al.* A curative regimen would decrease HIV prevalence but not HIV incidence unless targeted to an ART-naïve population[J]. Sci Rep, 2016, 6:22183.
- [57] Granich R, Kahn JG, Bennett R, *et al.* Expanding ART for treatment and prevention of HIV in South Africa: Estimated cost and cost-effectiveness 2011-2050[J]. PLoS One, 2012, 7(2):e30216.
- [58] Tanser F, Bärnighausen T, Grapsa E, *et al.* High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa[J]. Science, 2013, 339(6122):966-971.
- [59] Montaner JS, Lima VD, Harrigan PR, *et al.* Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: The "HIV Treatment as Prevention" experience in a Canadian setting[J]. PLoS One, 2014, 9(2):e87872.

收稿日期:2018-11-11 修回日期:2019-01-29 编辑:李瑾

(上接第 1362 页)

- [33] Fish KM, Ishikawa K. Advances in gene therapy for heart failure[J]. Discov Med, 2015, 19(105):285-291.
- [34] Greenberg B, Butler J, Felker GM, *et al.* Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): A randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. Lancet, 2016, 387(10024):1178-1186.
- [35] 刘英明, 杨晔. 慢性心力衰竭器械治疗进展[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(10):1018-1022.
- [36] Pappone C, Čalović Ž, Vicedomini G, *et al.* Improving cardiac resynchronization therapy response with multipoint left ventricular pacing: Twelve-month follow-up study [J]. Heart Rhythm, 2015, 12(6):1250-1258.

收稿日期:2018-10-18 修回日期:2019-02-19 编辑:李瑾