2013有望在艾滋病治疗领域产生重大影响的10大进展回顾

 在1996年之前，艾滋病治疗所面临的挑战几乎都是不可能战胜的。但从此之后，令人不可思议的进程展现在人们眼前。目前，人类拥有28种抗逆转录病毒药物，庞大的数据库密切追踪着着奇妙的进展，专家团队提供着最先进的护理，大多数接受治疗者的寿命能够基本接近正常人。许多人认为与艾滋病的抗争已接近尾声，但对艾滋病病毒、艾滋病病毒感染者以及艾滋病治疗提供者的研究还远未结束。

 美国约翰霍普金斯大学的John G. Bartlett博士在2013年12月发表的一篇综述中，总结了在艾滋病病毒(HIV)检测、临床治疗以及医疗保健的提供领域的10大关键突破,这10项变革对于HIV管理领域的未来将产生重要的影响。

**艾滋病病毒感染早期检测及控制的新方法**

1.第四代HIV检测技术

这项新技术将p24抗原加入HIV抗体试验中实现了在Western blot血清转阳前的早期检测。这项技术通过了美国食品药品监督管理局的批准。和Western blot（WB）需要在病毒感染2-3个月后待病毒传播进入Fiebig 5阶段才能实现HIV抗体的检测相比，第四代HIV检测技术能在急性逆转录病毒病毒感染综合征的早期Fiebig 2阶段即实现对p24抗原的检测，所以美国疾病预防控制中心推荐其用于进行感染者的筛查。

这项早期检测技术的优势包括：(1)提高了功能性治愈实现的可能性；(2)便于在传播风险最大时启动治疗；(3)有机会直接启动HIV治疗而不再需要长时间的拖延至获得WB的阳性结果，而这种拖延还会导致20%-25% WB结果阳性的感染者实际上并未获知WB结果进而造成治疗被无限期的延误。

2. 检测HIV病毒载量的即时检验法

HIV病毒载量的即时检验(POC)方法作为HIV的筛查手段已经获得极大的成功。目前，POC CD4计数测定能对HIV感染的进程进行分期，预计POC病毒载量检测法在未来也可能实现这个功能，只是研发进程的时间表尚不明朗。

POC病毒载量检测法的出现使感染者能够检测其自身的病毒载量从而有利于门诊HIV病人的管理，除检测药物毒性、并发疾病或HIV相关合并症之外不再需要频繁的医学评估。这项检测法的长远目标是实现和糖尿病标准化管理类似的自我管理。

**预防、治疗及治愈疾病**

3.早期的抗HIV疗法实现“功能性治愈”

目前，尽管传统的监测方法可以观察到病毒的抑制，但大量的证据表明与慢性HIV感染相关的病毒储存库可能是影响机体免疫激活以及无法实现治愈疾病的重要因素。

治愈的概念有2个范畴，一种是指“根除性治愈”，即病毒全部被清除；另一种是指“功能性治愈”即病毒继续存在于体内但不需要抗逆转录病毒治疗来控制病毒血症。

进行干细胞移植手术的“柏林患者”被认为是唯一一位实现根除性治愈的人，而“密西西比州婴儿”则属于功能性治愈范畴，因为她仅在出生时及出生后的很短一段时间接受过治疗，之后长达一年时间已停止了抑制病毒的治疗，病毒是否被根除并不清楚。

早期治疗对HIV的预后起到良好效果的一个例子是“VISCONTI队列”。这组来自法国的病人在HIV感染的早期阶段即接受治疗，在之后的数月或数年中，不再服用抗逆转录病毒药物，在停止治疗期间他们有的不再需要额外的处理，有的患者病毒载量已降低到无法检测的水平。可能是在急性感染期间尽早启动治疗而限制了感染者体内HIV病毒储存库的持续扩大。

 因此，尽早诊断HIV急性感染并立即启动抗逆转录病毒性药物治疗是当前的HIV管理所要优先考虑的问题。

4. HIV感染的预防

自1996年以来，美国的HIV新发感染一直保持在每年新增50000-55000人。尽管17年来人们一直在尝试种种预防HIV传播的有效方法，但似乎没有任何一种策略可以连续降低每年的新发感染率。

在HPTN052试验中，研究人员取得了特别重要的进步，这项试验表明“治疗即预防”——因为HIV感染事实上像其他所有感染一样，遵循同样的规则即传播的可能性直接与感染的病毒载量有关，这一趋势带来了生物学意义并且已经在一个具有良好对照的临床试验中得到证实。

抗逆转录病毒药物治疗的全面覆盖是目前美国普遍接受的策略，在资源允许的情况下会得到世界卫生组织的支持。基于数学模型证明治疗是有效的预防策略，那么这项策略的双重目标是既可以改善个体健康又可以改善公共健康。暴露前预防性治疗(PrEP)是一种新的选择并在临床试验中发挥了作用，但由于依从性问题的存在使其在实践中的应用受到限制。正如55年前第一片避孕药丸Enovid的推广曾引起的担忧一样，今天人们对艾滋病预防性治疗的忧虑也不例外，包括药物的价格、副作用及对性行为的影响。

5.消除丙型肝炎病毒的复合感染

 据估计，有30%-35%的HIV感染者同时合并感染了丙型病毒性肝炎。在美国，丙型肝炎病毒感染是导致肝脏衰竭、肝脏移植及肝性坏死的主要原因，每年因丙型病毒性肝炎导致的死亡人数已经超过HIV感染。

在丙型病毒性肝炎治疗领域所取得的重大戏剧性突破具有实际意义，一大批令人振奋的新药有望治愈大部分丙型病毒性肝炎患者。

6.为患者行为埋单的举措解决HIV治疗过程中的级联效应

在艾滋病治疗领域，Gardner 级联效应广为人知，但它同时也让HIV治疗体系蒙羞，因为其展现出的HIV治疗结局尤为令人失望。尽管事实上几乎所有的患者都可以获得有效的抗病毒药物，但在美国110万HIV感染者中，也仅有28%实现了病毒载量降低至可检出水平的目标，导致这一不尽人意的结局出现的主要原因是在HIV社区关怀的一系列环节（接受检测、加入治疗、保持治疗以及对ART治疗的依从性）出现了疏漏。许多研究都涉及到了这一现象，并且也提出了相关的有可能分步骤解决问题的方法，但至今都未取得显著的进展。

而一项被称为P4P4P（政府为患者行为埋单，pay for performance for patients）的措施有可能打破这一僵局，即政府为患者检测、加入治疗、保持治疗以及最终实现病毒抑制效果的行为提供经济报酬或者其他方式的报酬。目前正在华盛顿特区、布朗克斯及纽约正在进行相关的对照试验。

我们有理由对P4P4P持乐观的态度，事实上，P4P4P在那些依赖患者依从性的慢性病管理的各个领域都发挥了很好的作用，其中包括高血压、糖尿病、吸烟、肥胖以及INR的测量。用这种方法对慢性病进行医学管理是存有争议的，尽管其成本低、作用大也没有被纳入到HIV的治疗指南或议题中。取而代之的是，人们需要花费更长的时间和更多的资源去利用其它方法实现这一目标。

让人期盼的由美国国立卫生研究院赞助的有着良好对照的P4P4P试验将会为这个鲜被讨论的话题提供有效性和可接受性的依据。

7.治疗HIV感染的新方法即将诞生

由于药物存在的抗性和毒性，因此也永远会有对新的抗逆转录病毒药物的需求，但是目前正在研发中的新药数量很少，反映出目前FDA批准的28种药物的供应是充足的，而同时，对非专利药物的预期也在升温。

越来越多的人热衷于将纳米技术应用到新型抗逆转录病毒药物的配方中以促进对病毒的控制，如长效利匹韦林(rilpivirine LA)和新的整合酶抑制剂GSK744。这些药物通过胃肠道以外的途径给药，并且能够维持1-3个月的治疗。目前这两种药物均在临床试验中，分别用于治疗HIV感染高危人群（如暴露前预防治疗PrEP）和已经确诊的HIV感染者。

预计这种纳米新药的出现将会为HIV治疗带来与目前截然不同的新方法，这对于那些不便每天服用药丸的人群尤其具有吸引力。此外,另一个值得期待的是这些新药打破了当前的自1996年以来广泛采用的标准疗法即“2种核苷类逆转录酶抑制剂加1种其他药”的基本用药联合。

**新的HIV医疗服务模式**

8. 重新定义HIV治疗服务的提供方

毫无疑问，卫生保健的改革将会给医疗保健带来重大影响，其中必然也包括有关HIV的治疗。而关键问题之一就是要明确谁是HIV治疗的提供者，是由HIV专家负责还是将其纳入到由初级卫生保健，抑或像糖尿病那样采取二者相结合的形式？

将HIV治疗纳入初级卫生保健的理由包括随着目前可获得的药物种类增多使得HIV治疗远比过去更容易获得，而且50%以上的HIV感染者现在已经超过50岁，因此老年疾病也是必须面对的挑战。HIV医学协会及美国感染病协会将HIV治疗提供方定义为一支至少拥有25个HIV感染者的治疗小组，尽管目前还没有数据支持这项在研究中应用了20年的定义。

9. HIV治疗涉及的伦理学问题

在卫生保健改革大环境下的HIV治疗伦理学问题是相关辩论战中一个很好的例证，对未来HIV治疗药物的选择可能带来重大的影响。这让人回想起被高度引用过的由前新英格兰杂志主编Marcia Angell撰写的一篇评论，在这篇中，Angell指出医生已经成为双重间谍，有时候这种冲突的责任在于患者和买方双方。

不可预测的结果对于HIV治疗提供者和艾滋病患者而言都是个例，但有可能带来一种新的、非常令人不舒服的决策过程。尽管誓言时刻提醒我们应该拥护患者，但同时还得承认我们是生存在一个强烈呼吁降低卫生保健成本的社会。

10．抗HIV感染的非专利药物的应用

HIV治疗费用昂贵，每年的花费平均高达25000~30000美元，这其中的67%-70%是花费在抗逆转录病毒药物上。在美国，医疗改革是恰逢第一批HIV药物到达专利保护期之际，对于任何医疗状况而言都会面临使用非专利药物治疗HIV感染的巨大压力。

一项应用非专利药依法韦仑加非专利药拉米夫定再加原厂药替诺福韦的成本分析研究结果显示，与Atripla相比，这一方案可以让每个患者每年节约6000美元，或按照当前美国的销售额计算可节省9.4亿美元。但这需要患者从之前的一天服用一片药转为一天服用三片药，对某些患者而言可能难以适应这种改变。

买方市场似乎更欢迎这种改变，随着越来越多的药变成非专利性、用药指南的随之变化、买家的更加理性，这种改变也越来越重要。另外一个可增加其接受度的原因是未来的艾滋病药物援助计划(ADAP)。随着更多药物的专利保护到期，治疗指南将会发生改变。对艾滋病药物援助计划的改变、对非专利药物的引进以及对提供HIV治疗成本的关注，都将对HIV患者的管理产生重大影响。

资料来源：<http://www.medscape.com>

母乳中的固生蛋白-C或可预防婴儿的艾滋病病毒感染

据英国《经济学人》报道，如果不是因为一个怪异且难以解释的现象，艾滋病病毒（HIV）感染的流行状况会比目前更加严重。很多人担心受到HIV感染的母亲在哺乳时会将病毒传播给他们的孩子，因为[母乳](http://www.cmt.com.cn/Index/search?msg_key=%E6%AF%8D%E4%B9%B3)中携带着这种病毒，而哺乳期可能会持续2年，因此病毒传播的几率很大。尽管事实上确实发生了病毒的传播，但与最初的预测相差甚远，只有不到10%的婴儿会被没有接受治疗的携带艾滋病病毒的母亲(即均未接受抑制病毒复制的抗逆转录病毒药物)所传染。

上述现象仍然是未解之谜。但是美国北卡罗莱纳州杜克大学的Genevieve Fouda和她的同事们则表示他们已经找到了答案。如果答案是正确的，那将意味着许多儿童可以侥幸逃过艾滋病病毒的感染，而正是这种侥幸或许能被用来开发一种对抗艾滋病病毒侵袭的新武器。

很显然，母乳中的某种物质可以抗击艾滋病病毒。以前的实验证明，[蛋白质](http://www.cmt.com.cn/Index/search?msg_key=%E8%9B%8B%E7%99%BD%E8%B4%A8)在一定程度上可以抗击艾滋病毒，但这还不足以解释所有的数据。Fouda博士在美国国家科学院院刊（PNAS）上表示先前的研究肯定遗漏了一些关键性的东西，她们开始着手研究其中的机制。

母乳是一种复杂的化学混合物，Fouda团队面临的难题是在事先并不知晓究竟是那一种成分发挥作用的前提下分离出有效成分。这就意味着要采取一系列的步骤对鲜乳进行处理，将其细分为更来越细小的部分，然后再检测每个细小部分中和HIV的能力。研究证明,母乳抗击HIV的特质是集中在单一的被称为固生蛋白-C(tenascin-C，细胞粘合素)的蛋白质上。进一步的研究发现，这种蛋白质是通过锁定病毒表面的一种蛋白质来发挥抵抗HIV的作用，而且这种作用与免疫系统产生的特异性抗体一样有效。

令人感到惊讶的是，固生蛋白-C本身并不是一种抗体，也从不认为具有任何抗病毒的功能。它被人所知的功能只是促进胎儿的大脑发育和帮助伤口的愈合。它以合适的形态下依附到艾滋病病毒包膜蛋白上似乎也完全只是巧合。事实上，因为艾滋病是一种新发的疾病，人体还没有足够的时间演变产生出一种全新的(并且也是普遍存在的)抗艾滋病病毒的蛋白。

关于固生蛋白-C或者是它衍生出来的某种物质，是否可以不考虑其原始特性而被有效地用来抗击艾滋病病毒还有待观察。尽可能的做法是让已经感染的母亲接受抗逆转录病毒药物的治疗，既是出于对她们自身健康的考虑，同时也为了其正在哺乳中的婴儿的健康。因此，Fouda等的已经发现并不会对她们产生直接影响。

但对于更广泛的抗击艾滋病病毒的运动而言，Fouda的发现可能具有十分重要的意义。主导这场战役的原则已经由防御转变成主动出击，而且正在探讨如何彻底告别艾滋病。因此，对他们来说，一种天然的可中和艾滋病病毒的人体蛋白质是值得期待的。

资料来源: [http://www.economist.com](http://www.economist.com/)

一种新的化合物可成功阻止艾滋病病毒的复制

由José Gallego率领的来自西班牙大学和研究中心以及瓦伦西亚大学的科学家们组成的跨学科团队，已经成功设计出一种小型合成分子，研究人员将其添加到艾滋病病毒的遗传物质中，可以阻断病毒的复制。这是研究人员首次获得类似的进展，相关研究成果发表在《应用化学国际版》（Angewandte Chemie International Edition）杂志上。

这种新设计的合成分子能抑制病毒遗传物质的输出即抑制病毒遗传物质从被感染细胞的细胞核向细胞质输出的过程，从而阻断该病毒的复制，并且能避免其他细胞被感染。

HIV-1的遗传物质是由核糖核酸（RNA）组成的，RNA可编码多种蛋白质，允许病毒穿透进入人体细胞并在其中繁殖。这种由计算机设计而成的新的抑制病毒复制的合成分子被称为三联苯（terphenyls），能够复制出由病毒编码的蛋白即Rev蛋白之间的相互作用。

就这样，三联苯与病毒RNA中的Rev受体结合，进而阻止Rev蛋白质与RNA受体间的相互作用。而这种相互作用对于病毒遗传物质离开被感染的细胞核是必需的，因此其对HIV-1的存活也是必不可少的。事实上，三联苯阻断细胞病毒遗传物质的输出也就避免了感染其它细胞。

这种新型抑制剂是3个研究团队多年密切合作的成果。瓦伦西亚大学的研究人员主要负责计算机设计以及通过实验来验证三联苯能够与病毒RNA的Rev 受体结合进而抑制RNA与Rev蛋白质之间的相互作用。这种分子化合物在瓦伦西亚大学和Príncipe Felipe 研究中心Santos Fustero教授的有机化学实验室内合成，随后，研究人员在受病毒感染的细胞中进行试验，Salud Carlos研究所的José Alcamí研究小组证实，该抑制剂阻止了HIV-1的复制，并抑制了Rev蛋白的功能，也证实了通过计算机设计成的该模型的有效性。

尽管几种天然抗生素能在细菌核糖体RNA水平上发挥作用，但到目前为止，还不太可能通过计算机设计一种新的、能够结合RNA靶点并具有相关药理作用的合成化合物。研究人员在这项研究中对三联苯结构的确定，也为发现核酸形成的其它治疗靶点打开了新的思路。

一直以来，由于获取由病毒RNA制造的受体分子的路径相当复杂，因此制药公司都是致力于研发针对靶点蛋白发挥作用的药物。三联苯的成功可能开启了新的思路来设计治疗艾滋病病毒感染的其他靶点。目前抗逆转录病毒疗法所产生的抗药性以及缺乏有效的疫苗进一步凸显了开发针对其他病毒靶点的新药的必要性。Rev蛋白就是其中之一的候选靶点，只是到目前为止，研究人员还未能基于这种抑制剂开发出新的药物。参与研究的3个实验室将继续保持合作，以期改善Rev抑制剂的药理学特性。

资料来源：Angewandte Chemie International Edition. Dec 9, 2013

可快速扫描出艾滋病病毒的名片式生物芯片

抗击艾滋病病毒（HIV）感染的一部分战斗是投入在早期检测病毒的程序上。但在世界许多国家，患者到符合资历的医院进行检测并获取诊断结果常常需要等待数小时。最近，美国伊利诺伊大学的科学家以及Daktari Diagnostics机构联手研发制作出了一个检测HIV的便携式解决方案——一种名片大小的生物芯片。这块小型的芯片不仅可以扫描出艾滋病病毒，而且还能准确地显示出被检测者的T细胞总数。

研究人员开发出的这款超薄的微流体载波片是一种实验室芯片。这块芯片可以处理少量的流体物质，例如一滴血。当血液滴入芯片之后，白细胞将被分流至一个充满蛋白质的腔室里，这个腔室内置了传感器，可以对T细胞进行计数，通过这样的方法医生将可以检查出血液是否呈现HIV阳性。一般情况下，携带艾滋病病毒的患者血液中的T细胞数都会低于比健康人。这块芯片被放置在一个由电池供电的微型设备中读取结果。

这款芯片的成功研发，可以使世界上大多数资源贫乏地区能够更快的对HIV感染进行诊断并且及时监控，这对于目前的艾滋病毒检测程序而言拥有更高的便捷性，而且它比市场上所用的艾滋病病毒检测方法更便宜。基于这样的芯片，读取数据的移动设备只需1000美元左右，而测试本身也仅仅在10美元上下。研发团队已经计划将这一技术商业化，并且很快将在该领域进行测试。尽管能够治愈HIV感染或许才是更好的消息，但在此之前的迅速确诊，同样也可以及时通过医疗技术来挽救生命。

资料来源：<http://daktaridx.com/daktari-viral-load/>

针对南非男性的降低艾滋病病毒感染风险干预计划初显成效

研究人员开展了一项针对艾滋病病毒（HIV）感染的大尺度的干预措施，旨在帮助非洲男性个体来积极应对艾滋病病毒感染/性传播感染（STI）的发生。研究结果发表在《美国公共卫生杂志》（AJPH）。

在南非，异性间的性传播是艾滋病病毒传播的主要途径。研究人员就降低南非男性中性传播风险干预措施的效果进行了研究。

研究人员在南非东开普省随机选择配对伴侣，并随机对其进行基于社会认知理论或定性研究的干预，包括降低HIV/STI风险、安全套的应用以及与性行为风险相关的健康问题等。受试者为年龄在18~45岁的男性性活跃者。

研究人员针对安全套的使用以及安全性行为进行了专门的教育培训，其中有一半个体参与了降低HIV/STI风险教育，另一半为定期关心控制（作为对照）。主要研究终点为在过去的3个月坚持使用安全套。研究结果显示，1181名受试者中有1106人(93.6%)完成了12个月的随访。在调整基线流行率后，实施降低HIV/STI风险组的受试者中坚持使用安全套(让步比[OR] = 1.32; 95% 可信区间[CI] = 1.03, 1.71)和最近一次性交使用安全套的几率都高于定期关心控制组(OR = 1.40; 95% CI = 1.08, 1.82)的受试者，不管其是否存在稳定的或者临时性伴侣，保持稳定性伴侣的男性比率从54%提高63%，有临时性伴侣的男性比率从77%降到79%；接下来的研究还发现参与者进行未受保护的性行为的频率明显下降了，而且在性行为之前男性告知对方要使用安全套的比率也大约增加了4%至5%。

研究人员表示，实际上艾滋病影响女性健康最严重的是在撒哈拉以南非洲地区，因为异性性行为是这个地区HIV传播的主要途径，然而并没有有效的干预措施来改变这种状况，这项研究不仅是一项大规模的研究，而且也使得非洲男性主动参与到了多种HIV干预活动中，后期还需要更为深入的研究来加强这种干预措施的影响。研究人员认为，这种专门针对男性的行为干预措施将有助于降低南非HIV性传播风险。

资料来源：[Am J Public Health.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cluster-Randomized+Controlled+Trial+of+an+HIV%2FSexually+Transmitted+Infection+Risk-Reduction+Intervention+for+South+African+Men)2014 Mar;104(3):467-73

有关艾滋病病毒感染流行病学调查结果反馈的伦理学

基于人群的疾病患病率的流行病学调查研究引发出了伦理学问题，其中包括是否应该按常规向参与者告知其检测结果。伦理学指导原则要求将所有临床相关的结果通知给参与检测者以便能够实现恰当的治疗。

但是，在针对艾滋病病毒（HIV）感染的匿名调查中，参与者可以选择不接受他们的检测结果，或者是在当地的咨询和检测服务部门接受自愿艾滋病毒的检测。这样做的目的是尽可能降低调查参与的偏差性。那些选择拒绝接受艾滋病病毒检测结果以及不寻求知晓结果的人也错过了接受挽救生命的抗逆转录病毒治疗的机会。

艾滋病病毒感染流行病学调查未按常规向参与者反馈检测结果是基于这样的公共卫生效用论点，更为严格的调查方法所得到的收益（降低参与偏差）远远超过个体知晓其艾滋病病毒状况的益处。而艾滋病病毒感染者往往有比较强烈的即时知晓其艾滋病病毒状况的要求。出于对人的尊重以及因此缓解病痛的伦理价值方面考虑，基于公共卫生效用的论点并非一个合适的理由。

在匿名的艾滋病病毒调查以及任何情形下其他可治疗疾病的患病率调查中，参与调查应该是基于常规向个体反馈结果作为完全知情参与的主要环节。确保研究在伦理上的合理性就可能会促进人们的参与，从而使艾滋病病毒检测得到更广泛的接受，并可减少艾滋病病毒阳性人群所受到的羞辱。

资料来源：[Bulletin of the WHO](http://www.who.int/entity/bulletin/en/)，[Dec 2013, 897-972](http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/91/12/en/)

本期目录

2013有望在艾滋病治疗领域产生重大影响的10大进展回顾

母乳中的固生蛋白-C或可预防婴儿的艾滋病病毒感染

一种新的化合物可成功阻止艾滋病病毒的复制

可快速扫描出艾滋病病毒的名片式生物芯片

针对南非男性的降低艾滋病病毒感染风险干预计划初显成效

有关艾滋病病毒感染流行病学调查结果反馈的伦理学