艾滋病病毒感染疾病负担由儿童向青少年人群的转移

给公共卫生带来前所未有的挑战

#

**全球儿童艾滋病病毒感染的现状 (请将这一级标题请通栏排！！！)**

在全球范围内，有超过300万名儿童感染了艾滋病病毒（HIV），其中90%生活在撒哈拉南部的非洲地区。随着抗逆转录病毒治疗（ART）覆盖比例的增加和艾滋病疫情的稳定，大量在围产期感染艾滋病病毒的儿童进入了青春期，HIV感染已逐渐演变成为青少年中的慢性疾病，青少年HIV感染者的数量日益增长不仅给公共卫生带来了前所未有的挑战，同时也为研究人员进一步弄清HIV感染的发病原理提供了机遇。

来自英国伦敦热带疾病和感染病研究中心的研究人员对HIV感染儿童的流行病学和撒哈拉南部非洲地区感染HIV的青少年的临床特点进行了回顾，该综述发表在Lancet Infectious Disease杂志上。

在这篇综述中，研究人员讨论了撒哈拉南部非洲不断变化的儿童HIV感染的流行病学、青少年HIV感染的特征以及HIV感染疾病负担向青少年转移等问题。自HIV发现30多年来，撒哈拉南部非洲地区一直是儿童感染率最高的区域。全世界有300多万HIV感染儿童，其中90%生活在撒哈拉南部的非洲地区。艾滋病疫情的出现抵销了儿童卫生保健在20世纪70年代和80年代所取得的进步，全球的儿童死亡率在上世纪80年代到90年代间与未出现HIV/AIDS前相比增加了1/3~2/3。

由于儿童免疫系统发育不完全，在感染HIV后病毒可以在其体内长期存在，从而导致严重的慢性临床并发症。此外，感染HIV的青少年在经历快速的身心发育过程中还必须面对各种社会心理问题、长期服用药物的依从性以及对性关系的处理等。

这就要求医务人员制定出特定环境下的儿童感染HIV早期确诊及接受治疗的措施。艾滋病临床保健应包括与年龄相适应的性健康和生殖健康服务以及心理、教育和社会服务。卫生保健工作者需要接受培训以提高对这些年轻人需求的认识并加以管理。这样才能让越来越多的进入青春期的HIV感染儿童在低层的卫生保健场所里得到超越专科医生服务的优质保健。

趋于老化的儿童艾滋病疫情

发达国家于20世纪90年代中期开始实施有效的HIV干预措施，但非洲大部分地区直到在2004年才将抗逆转录病毒治疗（ART）作为预防HIV母婴传播的干预措施。在撒哈拉南部非洲地区，虽然感染HIV的婴儿数从2009年到2011年已经下降了24%，但治疗覆盖率仍不理想。在21个高负担国家，只有59%感染HIV的妊娠妇女接受 ART药物。到2011年每天仍有约1000个婴儿感染HIV。

在采用ART之前，50%非洲感染HIV婴儿的寿命只有2岁。随着ART的日益普及，低收入国家HIV感染儿童的预期寿命大幅上升，大多数儿童能存活到青春期甚至更久。例如在津巴布韦，2.5万名HIV感染儿童中有40%以上在2009年接受了ART，到现在他们已经达到或超过10岁。

撒哈拉南部非洲地区目前有大量HIV感染的青少年，其寿命的延长并不完全是由ART引起的。在人们的传统观念中，未经治疗的HIV感染婴儿早期死亡率较高。但撒哈拉南部非洲地区的流行病学数据表明，至少有1/3的HIV感染婴幼儿病情进展缓慢，其生存期中位数为16年。对近年来的数据进行分析发现，未经治疗的HIV感染婴儿10年生存率大约为20%~30%。但是，非洲地区HIV感染儿童的确切的生存概率并不明确，因为相关研究均未跟进到5岁以上的患儿。

在基于非洲南部人群的HIV患病率调查中，ART时代以前的青少年HIV感染率维持在2%~6%。14岁以下男女之间的HIV感染率差别不明显。显然，这些HIV感染是通过非性途径传播的。但在14岁以上的HIV感染者中，女孩明显多于男孩，提示女孩感染HIV的风险高于男孩，可能通过性途径传播。

成人中的HIV流行产生了大量的围产期感染婴儿，而这些婴儿成长为青少年需要一段时间，因此青少年的患病率将逐渐增加。虽然ART已经作为预防母婴传播的干预措施进行普及，但HIV感染青少年的人数下降预计还将有20年时间的滞后。

**儿童艾滋病病毒感染的临床并发症**

在婴幼儿时期感染HIV，疾病进展通常比较迅速，表现为发育受阻、严重的细菌和病毒感染以及艾滋病相关性疾病如卡氏肺囊虫肺炎、艾滋病脑病、顽固性念珠菌感染。

与此相反，年龄较大的儿童HIV感染者则表现为无症状或多个非特异性症状如复发性上呼吸道、消化道感染、腹泻、轻微的皮肤感染和发育不良。这些症状在撒哈拉南部非洲地区未感染HIV的同龄人中也比较常见，因此不能作为HIV感染的特异性症状。

临床医生通常只在感染者出现明显的免疫抑制与典型的艾滋病症状后才对其进行艾滋病病毒检测。因此，研究人员建议降低对于高流行地区儿童的HIV检测标准，即使没有明显的HIV感染危险因素也应接受检测。

1. **感染与恶性疾病**

一般情况下，青少年HIV感染者的机会性感染谱更接近于成人。隐球菌感染在幼龄儿童感染者中较少见，但在青少年感染者中较常见，同时肺结核的发病率也比较高。由于肺结核缺乏特异性病原学确诊指标，通常是根据慢性呼吸道症状进行诊疗，而感染HIV的青少年出现长期慢性呼吸道症状的报告率也比较高，因此结核病的负担可能被高估。

感染HIV的青少年对那些疫苗可预防疾病的易感性仍然较高。在进行儿童早期免疫时，HIV感染儿童对疫苗反应率较低，再加上其免疫能力较弱，这都有可能使HIV感染的青少年变得特别易感。在博茨瓦纳2009年~2010年度麻疹暴发时，195名合并HIV感染儿童的中位年龄为13岁，其中HIV感染的青少年症状最严重，但其中大部分都已在幼儿期接种过麻疹疫苗。

由于女孩进入青春期后将成为性活跃群体，子宫颈癌也值得关注。人乳头瘤病毒（HPV）与子宫颈癌密切相关，HPV感染率在非洲很高，年轻的HIV感染女孩经常发生宫颈不典型增生，但很少接受筛查。在坦桑尼亚的研究显示，65%的青春期少女在初次性行为1年内感染HPV。HPV疫苗安全有效，具有免疫原性，可被青少年及其监护人所接受。但关于HPV疫苗在撒哈拉南部大多数国家接种的政策还有待进一步跟进。

感染HIV儿童的癌症谱与年龄相关，HIV感染使儿童患Burkitt淋巴瘤和Kaposi肉瘤的风险明显增加，后者多见于青少年。幼龄儿童CD4+ T细胞计数升高，可能提示患有Kaposi肉瘤。青少年的Kaposi肉瘤表现与成年人相似，体内CD4+ T细胞计数较低且有皮肤损伤。

免疫抑制持续时间是青少年出现恶性疾病的主要危险因素。长期HIV感染可能在年轻人中诱发恶性疾病。在感染HIV的儿童中，往往出现B细胞和T细胞增殖性疾病，这些疾病在青春期及以后发展为恶性疾病的风险尚不得而知。研究人员表示，感染HIV的青少年可能出现非典型和罕见的恶性疾病。

1. **慢性疾病**

感染HIV的青少年其显著特点是慢性并发症患病率较高，且这些疾病可导致其严重残疾。

* ***慢性肺疾病***

随着孩子年龄的增长，HIV感染使他们出现HIV相关慢性肺部疾病的风险逐步增加，其中淋巴细胞性间质性肺炎是主要病因。ART对淋巴细胞性间质性肺炎有效，但药物的延迟启动可能会导致长期后遗症，如支气管扩张症和肺心病。与儿童相比，青少年的慢性肺部疾病的范围较大。

在津巴布韦进行的一项包括了116名围产期感染HIV青少年的研究中，超过30%的儿童出现了严重的致残性慢性呼吸道症状。而在马拉维进行的一项包括160例较年长儿童的研究结果与之相似。

闭塞性细支气管炎通常发生在移植物抗宿主病、病毒感染或暴露于化学烟雾后，是一种渐进性危及生命的疾病，目前对其在HIV感染者中的自然史、发病机制和治疗方法的了解并不详尽。

* ***心脏疾病***

目前对于HIV感染婴幼儿的心脏疾病已经有了足够的认识。患儿发生心脏疾病的风险随年龄增加而升高，这些异常包括扩张型心肌病、心包积液、左室舒张功能障碍、左心室壁厚度或质量增加并左室短轴缩短等。

亚临床异常表现可能随着年龄的增加发展成有症状的心肌病理改变。津巴布韦一项HIV感染青少年研究表明，12%的患儿住院原因是有心脏疾病包括心肌病。

哈拉雷一项包括110例HIV感染青少年的研究显示，感染者67%出现左心室肥厚，24%有左心室舒张或限制性削弱，31%有右心室扩张，4%符合标准的肺高血压超声心动图。但以上疾病均可能继发于慢性肺部疾病。

ART治疗对心脏疾病自然病程的有效性不明确，但长期接触某些ART类药物如蛋白酶抑制剂会导致血脂异常，这本身就可能增加心血管疾病发生的风险。

* ***生长障碍***

包括发育迟缓和青春期延迟在内的生长障碍是儿童HIV感染的标志，也是诊断青少年HIV感染途径的重要特征。如果不进行治疗，青春期生长障碍会特别明显，因为这段时间是快速生长和青春期发育的时期。发育迟缓则需要一个较长时期的积累，是青少年慢性HIV感染的典型临床表现。

非洲地区HIV 感染儿童发育不良的程度较其他地区更严重，可能与营养不良和HIV感染比例较高相关。虽然在开始ART治疗后患儿会出现加速生长的现象，但通常无法恢复到正常的高度。身体及认知发育与实际年龄发生分离可在感染HIV的青少年中引发较大的心理疾病。由于发育迟缓和青春期延迟是典型的HIV感染临床表现，患儿还可能会因此受到侮辱和歧视。

* ***神经认知疾病***

进行性脑病在感染HIV的婴幼儿中较常见，其特征为脑功能逐步或持续恶化。围产期感染HIV的幸存者整体神经认知功能在正常范围内，但相关的研究都缺乏对照组，无法进行对比。传统检测方法通常也无法对无症状的HIV感染青少年进行确诊包括检测认知功能、运动机能、记忆、感知性能、定量能力、思维过程和语言能力短缺等。

ART对神经认知结果的疗效还存在争议，但可以肯定的是ART治疗开始越早，相应的症状就越轻。尽管ART药物治疗存在缺陷，但它对青少年有着极为重要的意义，特别是考虑到药物治疗的依赖性、教育、职业生涯规划、危险行为和整体生活质量。

* ***皮肤疾病***

皮肤疾病是HIV感染者最常见的表现之一。在哈拉雷的301名住院青少年感染者中，有皮肤异常者感染HIV的几率是无皮肤异常者的37倍。此外，70%感染HIV的青少年有2个以上的皮肤症状，这一比例高于HIV感染的幼儿和成人。HIV感染的青少年在整个童年期通常有非特异性皮疹反复发作史，常见表现包括瘙痒性丘疹、口角炎、传染性软疣、带状疱疹和普通疣等，其组织学和HPV类型符合疣状表皮发育不良，是一种潜在的癌前变化，ART并不能明显改善这一症状。

其他皮肤表现会随着ART治疗得到改善，但也可能会出现暂时性恶化，或与免疫重建相关。与生长障碍类似，皮肤病是HIV感染的明显表现，也会导致HIV感染儿童受到严重的歧视。

* ***肾脏和骨骼疾病***

HIV相关肾病是由于肾小管上皮细胞直接感染引起的，与其他慢性并发症相似，HIV相关肾病的风险也随着年龄的增加而增大。而且非洲人种APOL1基因变异频率较强，可能存在更高的风险。在非洲队列研究中，已经发现APOL1基因变异频率与HIV相关肾病有关。

HIV感染还可降低骨矿物质和骨密度。造成骨密度降低的因素包括HIV相关疾病的进展、肾脏疾病、维生素D 缺乏、吸收不良、长期慢性病毒介导的炎症、生长发育迟缓、低体重和青春期延迟等。青春期是骨矿物收集的一个重要时期，骨矿物质损害可增加骨质疏松症的风险。

尽管ART治疗可明显降低肾脏疾病风险，并有利于骨增长，但替诺福韦作为治疗HIV的一线推荐药物，可引起近端肾小管中毒并减少骨矿物质密度。这一作用在成年人中不明显，但在儿童和青少年中的发生风险较高。

**现有研究的局限性**

之前发表的有关青少年中HIV感染的规模、流行病学和慢性疾病发病机制的相关研究数据极少，目前的研究受限于横断面研究的性质，样本规模小，而且缺乏对照。而且，在引进抗逆转录病毒治疗以前，大多数的研究都是在高收入国家进行。这些研究中的受试者包括曾接受过或未接受ART治疗的感染者，也未进行年龄分层。因此这限制了在非洲青少年人群中对综合研究成果的普及。复杂的临床问题对捉襟见肘的医疗保健系统提出了大量超负荷的需求，而且目前还缺乏理想的检测手段和明确的治疗策略。

**青少年中的抗逆转录病毒治疗**

世界卫生组织（WHO）2013年颁布的HIV治疗指南与以往相比，着重建议尽早启动ART治疗。对于5岁以下的儿童，不管疾病的临床或免疫学进展如何，都应采取ART治疗。但在年龄较大的儿童、青少年和成人中，ART治疗应延缓直到感染者出现WHO规定的HIV第3阶段、第4阶段症状或CD4计数下降到500个/μL以下。

与成人感染者不同的是儿童感染者在免疫系统尚未成熟的时期感染HIV， 由HIV感染所致的慢性免疫激活可导致免疫系统的早衰，从而对免疫系统造成更不利的后果。延误治疗除了限制感染患儿器官的发育，还会增加终末器官并发症的发生和进展的风险。

虽然早期的HIV治疗可能有助于预防并发症，但ART治疗本身也可导致一些副作用，如脂肪代谢障碍、高脂血症和胰岛素抵抗。由于替诺福韦现在可作为一种组合药物每日固定给药一次，使其使用率明显上升。替诺福韦相关的潜在肾脏和骨骼毒性作用已经引起WHO的关注，并制订了对开始使用替诺福韦的儿童和青春期前的青少年进行监测的措施。

在2013版WHO 的HIV治疗指南中，成人使用推荐的ART治疗方案和剂量表也适合于体重大于35公斤的青少年。虽然这个方针可适用于各年龄组，但其在青少年中缺乏药代动力学数据。青春期的变化和生长延缓可能影响抗病毒药物的代谢，当以体重为基础的剂量标准向以年龄为基础的计量标准进行转变的最佳时期并不明确时，就有可能会导致药物的过量或不足。

**社会心理问题与精神卫生**

尽管HIV相关疾病的问题在任何年龄组都一样常见，但感染HIV的青少年还可能面临着循环往复和逐渐累积的心理压力，如父母或兄弟姐妹的疾病及死亡、对年轻兄弟姐妹的责任、污名和歧视、以及对被视为异类及对抗死亡和不确定的未来的恐惧。家族中的HIV/AIDS影响了家庭的健康和财富，从而更加剧了现有的贫穷。

在HIV流行地区，孤儿普遍存在。50%以上的艾滋病孤儿是青少年。成为孤儿的负面影响包括失去有效的指导和监督、得不到持续的治疗、心理上的悲痛和精神健康状况不佳、失去受教育机会、贫穷、遭受性攻击的几率增加等。与学校教育相关的问题也很普遍如由于疾病或就诊而旷课，向学校官员公开HIV感染状况以及来自同学和老师的歧视。

HIV 感染的青少年因精神疾病入院的频率显著高于高收入国家的一般儿童人群。这种增长可能由HIV感染引起的神经病理学变化和环境因素的作用所造成。在非洲，HIV感染的发生与一些社会因素有关如成为孤儿、贫穷和得不到正常的监护，导致青少年行为异常和精神紊乱的风险增大，包括创伤后应激障碍、抑郁症和严重的焦虑。心理健康需求因为家庭应付医疗的忧虑以及HIV感染带来的社会经济影响而常常不被关注，这些心理因素最终会影响青少年对治疗的依从性和抗逆转录病毒治疗的成功率。

**ART治疗的依从性**

青春期会发生许多人生的关键性事件如完成学业、开始性生活、从事经济生产等。此外，青春期是一个危险行为的高发时期。有慢性疾病的青少年其药物依从性要比成年人和儿童略差。同样，感染HIV的青少年和年轻人表的药物依从性也较差，病毒学治疗失败率高。

一项包括了154例青少年和7622例成年人的研究表明，药物依从性随着服药时间的推移而下降。青少年6个月的依从率为21%（成人为41%），24个月的依从率为7%（成人为21%）。此外，青少年会在一个较短的时间出现病毒荷载的反弹。与成人相比，较难实现长期的免疫恢复。

青春期治疗依从性较差与以下因素有关：成为孤儿、缺乏相关的知识、精神健康问题、监护权变化、上学的问题以及缺乏父母和社会的支持。由于青少年被告知 HIV感染状况较迟，缺乏自主性，从而大大影响了药物的依从性。在乌干达，儿童的监护人是唯一知道孩子HIV感染状况的人，这些孩子最终不服用药物的几率则提高三倍。

相比之下，较好的药物依从性与如下因素有关：青少年对自身HIV感染状况的认识、宝贵的社会支持、良好的亲子关系。然而， 即使青少年具有这些明显的有利因素，耻辱和贫穷仍然是影响药物依从性的障碍。渴望在青春期得到同龄人的认同而不是歧视的心理，大大影响了药物的依从性。

抗病毒治疗药物每天服用一次，服药倦怠会导致青少年停药。从儿童到成人，艾滋病关怀服务的转型也可能进一步扰乱药物的依从性。因为可供咨询的时间减少，而卫生保健人员又缺乏对解决青少年特殊情况的经验。

药物依从性较差会导致临床疾病进展和耐药性的出现。由于青少年患者的父母也接受ART治疗，而且他们从婴儿开始，已经接受了较长时间的ART治疗，因此也不能过分强调药物依从性对耐药性产生的影响。此外，青少年进入性活跃期，青春期HIV传播给性伴侣的风险本来就高，传播耐药HIV毒株的风险也加大。

因此，保持青春期药物依从性不仅是治疗成功的关键，也可预防HIV的传播。在低收入国家，没有相应的证据提示存在有效的干预措施可增强药物依从性。此外，药物的依从性是呈动态变化和个体化，没有任何一种干预措施可使所有患者保持持续的依从性。

**性健康与生殖健康**

青少年和年轻的成年人一直是艾滋病预防项目关注的焦点。越来越多的HIV感染儿童进入青春期，成为性活跃人群，这就要求推出二次预防方案。在青春期，性身份的建立相当复杂的，具有社会文化特异性。性行为通过社会道德来约束。在发达国家，有许多干预措施来减少危险性行为的风险，但很少可适用于非洲的年轻人。

有许多因素使青少年感染HIV的风险增高，包括初次性行为过早、拥有多个性伴侣、性暴力风险高和少女与老年人进行性交易。乌干达一项研究表明，安全套使用水平较低，有63%的年轻人意识到有必要通过使用安全套来预防艾滋病，但只有30%的人真正付诸实践。

就确保阻断HIV母婴传播而言，对感染HIV的妊娠少女的管理也提出了特殊的挑战即减少孕期并发症、减少与HIV感染有关的歧视以及提高性伴侣感染状况的知晓水平。只有少数性活跃的青少年向目前的性伴侣公开其为HIV感染者（15-17岁之间的为29%，18-19岁为42%）。许多青少年妊娠是非意愿性的，且由往往选择非专业医生来终止妊娠。

HIV感染的青少年缺乏对生殖健康、HIV传播和避孕方法的认识和了解。卫生保健工作者提供的信息和青少年的实际需求是有差距的。他们需要认识到那些围产期感染HIV的儿童已经进入性活跃期。因此，艾滋病保健规划中应该提供与年龄相适宜的预防HIV传播和计划生育的信息。

**适时公开艾滋病病毒感染状况**

虽然告知HIV感染状况的时间经常被推迟到幼儿期，但当儿童接近认知成熟和青春期时，知晓HIV感染状况对他们至关重要。青少年必须对性关系和未来的计划作出选择，他们只有在准确理解疾病的基础上才能做出正确的选择。

推迟告知时间可能严重影响患儿接受治疗的依从性和心理幸福感，也可能影响家庭功能以及青少年的社会和学校生活。知情延迟将增加最终告知的困难程度。

研究显示，告知HIV病情的中位年龄为15岁。得知自身HIV感染状况的孩子会有许多关于HIV的问题如HIV阳性意味着什么、家庭中出现HIV阳性者将有什么影响等等。青少年渴望与他们的照顾者直接沟通他们的HIV状况，但大多数成年人都没有能力正确处理这个过程。

研究发现，如何向儿童告知其HIV状况是监护人所面临的难题。父母不愿向孩子透露HIV的感染状况通常是出于想保护自己的孩子免受心理困扰，也是为了防止泄露母亲的HIV感染状况，避免自己的罪恶感和孩子的指责。其他可能的因素还有对歧视和耻辱的恐惧。

尽管有研究建议将HIV感染告知作为一个渐进过程来进行，但还要提供持续的支持以解决不断出现的问题。目前医护人员以及监护人通常仅将其作为一个独立事件来处理。

向青少年告知病情通常是单向的。青少年没有机会提问，卫生保健工作者有时也不具备必要的技能来帮助治疗人员和家庭成员处理相关问题。与为儿童提供ART治疗的投入相比，在告知及其相应支持系统方面的人力和物力投入都极为有限。

**对现行政策和研究的建议**

由于低估了青少年HIV感染者的负担和该人群组中HIV相关疾病的发病率，现行的政策已经产生了不利的影响。目前迫切需要采取能够更早确诊HIV感染患儿以减缓疾病进展的策略。政策制定者应对如下因素加以特别关注：知情同意、保密、自主性、培训医疗工作者以及在低水平医疗保健场所提供优质护理。在世界卫生组织和联合国儿童基金会率领下，全球已经在努力应对这一之前被疏忽的青少年群体，也制订了新的有关HIV检测和治疗的指南。

目前研究重点应集中在青少年HIV的流行病学，许多亟待解决的问题如HIV状况告知、药物依从性、对HIV感染者的歧视以及HIV传播等。这些问题与青春期其他慢性疾病相似，对这些方面的政策同样也可适用于其它青春期慢性疾病。

在非洲，专门针对青少年的医疗保健服务体系是一种奢望，几乎没有什么服务是专门针对青少年的特殊需求的。由于目前艾滋病的治疗是以小儿或成人为导向的，因此青少年很可能会被忽视。目前迫切需要制定旨在为日益增长的青少年人群提供HIV感染早期诊断和改善治疗的政策和计划，并迅速实施。

研究人员表示，一种综合了HIV临床治疗、性和生殖健康、心理、教育和社会服务的模式将有助于为青少年制订一个独立、富有创造性的未来，在社区和社会层面上减少这种毁灭性疫情所带来的影响。这些正在迈向成年的青少年迫切需要人们的支持、鼓励和投资改善他们的未来。

资料来源：The Lancet Infectious Diseases. [Vol 14, Issue 7](http://www.sciencedirect.com/science/journal/14733099/14/7), July 2014

本期目录

由儿童向青少年人群转移的艾滋病病毒感染疾病负担给公共卫生带来的前所未有的挑战

全球儿童艾滋病病毒感染的现状

趋于老化的儿童艾滋病疫情

儿童艾滋病病毒感染的临床并发症

现有研究的局限性

青少年中的抗逆转录病毒治疗

社会心理问题与精神卫生

ART治疗的依从性

性健康与生殖健康

适时公开艾滋病病毒感染状况

对现行政策和研究的建议