国际抗病毒协会美国分会更新艾滋病病毒感染防治指南

国际抗病毒协会美国分会（IAS-USA）第一次发布临床预防艾滋病病毒（HIV）感染的建议，根据这项最新的防治指南，几乎所有的HIV感染者通过药物治疗后都可以达到与正常人无异的生活质量。同样，HIV高危人群也可以通过药物治疗减少感染的风险。新的指南是 HIV 治疗指南的姊妹篇。

这两个指南都在澳大利亚墨尔本举行的国际 AIDS 大会上公布，随后在《美国医学协会杂志》（JAMA）同时发表。

在艾滋病流行30多年后的今天，全球艾滋病疫情的控制迎来了一个潜在的转折点，主要是因为控制HIV传播已经可以不再依赖人类行为的改变如性活动时要不要使用避孕套等。抗逆转录病毒疗法（ART）和暴露前预防（PrEP）可以防止疾病的传播,而使用这些预防艾滋病手段的临床医生是实施这些新措施的关键。

指南的主要内容

两个指南基于对HIV文献（采用Medline和EMBASE数据库所包含的已发表的论文和会议文献）的全面分析提出的建议得到了全体专家的认同。跨学科的专家们首次为临床医生实现“无艾滋病时代”的目标设计了最新的改进方案，这一指南综合了尖端的生物医学技术以及行为干预的方法来预防HIV感染。

指南共分为四个部分，检测和告知HIV感染状态；HIV感染者的预防措施；HIV阳性者的治疗措施；未感染HIV者的预防措施。

与美国疾病预防控制中心（CDC）的指南相似，该指南建议所有的成人和青少年都应该至少接受一次HIV检测。HIV高危人群——无论有过危险行为还是居住在病毒高流行区都应该进行更为频繁的病毒检测。临床医生应定期地评估HIV相关风险（如性活动和吸毒）来判断是否需要进行额外的检测。

所有人在接受HIV检测之前应该有知情权，检测前的咨询服务应该充分满足个体的需求并遵循当地的规则。所有人都有拒绝检测的权利，但医生一定要尽到告知的义务。

鉴于环境因素及所采用的检测方法不同，对于那些检测结果为阴性的处于高危状态的人，医生应该告知其在窗口期存在假阴性的可能性并鼓励其在适当的时候重复检测。

在检测方面，应该采用那些敏感性和特异性俱佳的方法。快速检测法应该优先用于那些不太可能返回获取结果的人；同时鼓励人们进行伴侣检测。对那些反复出现风险因素或难以在诊所接受检测的人或二者兼备的人应该建议其采取自我检测以及居家检测。

对于HIV感染者首先就是采取抗逆转录病毒治疗。越来越多的证据表明，病毒得到完全抑制的人几乎与正常人无异。因此，指南建议临床医生应该提供有关抗逆转录病毒治疗所带来的个人健康效益以及防止病毒传播所带来的公共利益的教育。同时还要评估患者启动治疗的意愿和坚持长期治疗的依从性。

医生还要针对个别患者的需求和背景采取提高其依从性的策略。此外，临床医生应该对急性HIV感染具有的非特异性临床表现有足够的认识，遇到可疑病例时应该紧急追加特异性的诊断性检测（血浆HIV病毒载量）。

在病人得到确诊后，医生要积极地为病人提供治疗。医疗人员要提供一系列方法来支持 HIV感染者的治疗包括病人健康导航、社区和同伴教育。

对HIV感染者临床医生应该定期进行风险评估来决定降低风险咨询和服务的重点。同时还要结合性传播感染的筛查、安全套的供应以及静脉吸毒者的风险降低服务。HIV阳性的吸毒者需要纳入针头和注射器交换计划，监督注射部位和医学辅助疗法包括阿片类药物替代疗法。

对具有高危感染风险却还未感染的个体应优先进行干预，如进行暴露前预防干预以及实施个性化咨询服务以降低感染的风险。对已知感染源并已经暴露HIV的人应尽快启动暴露后预防。

在那些艾滋病发病率大于2%的地区或最近被诊断为性传播疾病(梅毒、淋病以及衣原体感染)的患者应该进行每日服用恩曲他滨/替诺福韦（FTC/TDF）联合预防。在过去2年里进行过2次以上暴露后预防措施的患者和静脉吸毒者也应该进行治疗。

PrEP 应该作为减少风险综合策略的一部分，如果个人行为发生改变就没有必要进行PrEP，因此临床医生定期进行风险评估是必要的。

指南的修订

除了要为所有新诊断的患者提供ART治疗，指南还修订了许多初始治疗方案包括如何经常监测治疗效果以及如何治疗经治患者。

抗逆转录病毒治疗应尽早开始，最好在诊断机会性感染的2周内进行。这个建议在2012年的指南中就被提出，但当时的证据不足。2014年的指南强调了一个临床试验，证实成功的治疗可以防止病毒的传播。

初治患者的起始药物仍然是基于2个核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂再结合1个强有力的第三种药物。指南推荐的第三种药物包括 efavirenz（Sustiva），基于利托那韦的阿扎那韦（Reyataz），基于利托那韦的 darunavir（PREZISTA），和拉替拉韦（Isentress）。

但是新的指南添加了包括基于整合酶抑制剂dolutegravir的药物（Tivicay）elvitegravir、cobicistat、替诺福韦和恩曲他滨的联合药物（Stribild）。Rilpivirine/替诺福韦/恩曲他滨的联合药物（Complera），用于血浆 HIV RNA 水平低于100000 拷贝/毫升的患者。

如果推荐的方案都不适用，该指南还增加了几个方案作为一线治疗方案的替代。

自2010年来，关于药物疗效监测的建议都没有改变，但这一指南则要求在开始治疗后4周就应该检测血浆中病毒HIV RNA水平，以后每3个月一次以确认病毒血症是否得到抑制。早期的指南建议这样的测试应该至少持续一年，但这一建议已被删除。

如果持续病毒抑制超过2年，CD4阳性T细胞计数始终大于500/微升， CD4 细胞计数的监测是可选的，除非病毒学失败。

指南推荐对治疗的毒性进行实验室监测，但如果患者经过16周的治疗后情况稳定，检测的频率可由合并症和治疗方案而定。

对于那些多重耐药的经治患者，临床上可以考虑蛋白酶抑制剂或新类药物。为了改善治疗的耐受性，降低药物的毒性，提高用药的便利性而改变药物，但不应该以降低病毒学抑制水平为代价。因为维持病毒的低水平复制是至关重要的。但如果患者体内的病毒水平已经完全抑制，改变和简化治疗方案通常是安全的。

资料来源：JAMA. 2014 Jul 23-30;312(4):390-409

研究人员发现艾滋病病毒感染者中非艾滋病相关并发症高发的根源

尽管有效的抗逆转录病毒治疗（ART）可以抑制逆转录病毒，显著减少艾滋病相关并发症，使艾滋病不再是一种致命性疾病。但由于非AIDS相关并发症的发病风险增高，使得长期接受ART的艾滋病病毒（HIV）感染者的预期寿命仍然不及那些未感染HIV的对照者。

最近，美国俄亥俄州凯斯西储大学医学院的研究人员解开了这个谜团，他们发现有渗漏的肠道是罪魁祸首。从结肠渗漏出的细菌产物触发了全身炎症反应并累及心血管系统，导致神经组织退化、慢性肾脏和代谢性疾病以及癌症。相关研究结果发表在最近出版的PLOS Pathogens杂志上。

美国凯斯西储大学医学院集医学、病理学、药理学、分子生物学和微生物学及儿科学教授于一身的Alan D. Levine博士表示，由于结肠内的空间内（腔内）集中着身体内含量最高的细菌，而研究的证据表明，细菌产物正从结肠渗漏到这些患者的血液中。免疫系统则通过发起对这些细菌产物的攻击而做出应答，继而激活遍及全身且不会停息的炎症反应。

细菌可以引发严重的疾病，但是细菌产物是死亡细菌残留下来的无害物质。然而，免疫系统并不能够轻易地将活的细菌与细菌产物区分开来。因此，当细菌产物进入血液后，机体便会启动一种免疫攻击。在HIV感染中，结肠内的紧密连接成为一个为细菌产物渗漏提供入口通道的薄弱环节。

所谓紧密连接是沿结肠上皮细胞表面分布的皱褶小区域，有点像部分膨胀手风琴的内皱褶。紧密连接通过封闭相邻的上皮细胞，在肠道内形成一道屏障，每个紧密连接都可封闭肠道内腔（结肠内部）。上皮（或表皮）细胞彼此之间相互压缩，但是一个极小的开口（细胞间隙）就可允许超级精细的分子通过。紧密连接复合体形成细微的铰链来封闭细胞间隙。

Levine及研究人员在研究中证明，在那些应用抗逆转录病毒药物使HIV得以较好控制的患者当中，仍然存在削弱的肠道紧密连接。研究人员通过比较31名病毒抑制的HIV阳性者和35名非HIV感染健康者的活组织切片，得出了这一结论（病毒抑制是指血液循环中的病毒载量极低或检测不到）。活组织切片是从凯斯西储大学医学中心接受常规结肠镜检查的患者中获得的。活检样本分别取自患者小肠的三个部位：小肠的末端（回肠末端）、结肠的开始和中间部分（升结肠和横结肠）及结肠末端（降结肠）。

Levine表示，研究不仅发现在病毒抑制的HIV阳性患者中比较多见紧密连接的减弱，而且还发现，紧密连接的减弱在结肠的末端更多见。所以，这些患者最薄弱的紧密连接基本上是出现在大量细菌聚集的地方。此外，研究人员将结肠紧密连接的减弱与炎症的增加联系在了一起。

研究人员检测了封闭上皮细胞间空隙并形成屏障对抗管腔细菌的活检组织样本，结果发现，细胞的数量和它们的密度（或填缝）是不变的，意味着渗漏并不是由细胞死亡、组织结构或上皮表面的显著变化所致。但是，研究人员还发现，有助于结肠内紧密连接组织结构的RNA和蛋白质是减少的。

研究人员认为，紧密连接的减弱与细菌迁移的增加及高水平的遍及全身的炎症反应具有相关性。这一发现提供证据表明，肠壁的缺陷导致细菌产物的渗漏可能是免疫激活和随后而至的炎症的根源。

这些研究结果为临床干预提供了一个明确的目标——修复结肠紧密连接中的分子和结构性上皮渗漏。然而，还有一系列必须解决的关键问题：在削弱紧密连接的过程中，究竟是HIV感染或存留的HIV本身或抗逆转录病毒药物所致还是这3个因素的联合作用？上皮细胞中的何种变化可能会导致紧密连接的活性下降？修复紧密连接会产生更强的屏障功能并减少肠道渗漏？而减少肠道渗漏将减少的全身性炎症，从而使那些病毒抑制的HIV阳性患者具有更少的心血管疾病、神经变性、慢性肾脏代谢疾病以及癌症？

Levine还表示，主要观察的结果是病毒得到抑制的HIV阳性患者中存在着一个重要的分子和组织缺陷——肠道渗漏。由此产生的临床意义也非常明确，研究人员未来还需要进一步提出可以修复结肠受损上皮细胞的治疗方法。

资料来源: [PLoS Pathog.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24968145) Jun 26; 2014

美国CDC颁布建议异性恋成年男性及性生活活跃的男性青少年接受包皮环切术的指南草案

有数据表明，接受包皮环切术的犹太人阴茎癌发病率较低；而包皮环切术对性传播疾病的预防作用，开始有越来越多的研究结论，包皮环切术可以减少高危型人乳头瘤病毒（HPV）的负荷量；最近美国疾病控制中心的指南草案提出，包皮环切术可以预防艾滋病毒（HIV）感染。

根据美国疾病控制中心（CDC）提出的指南草案，医生应该建议未曾行包皮环切术的男性以及性生活活跃的男性青少年接受该手术，以降低其患 HIV 和其他性传播疾病（STDs）的风险。

这次发布的指南草案并不赞成医生对男男性行为者（MSM）提出相同的建议，因为并无确切的证据证明选择包皮环切术可MSM不受HIV感染。在美国，大多数的新发HIV 例发生在男男性行为者之间，10例新发感染中仅1例发生于异性恋者之间。

美国CDC 警示，这一传播趋势限制了选择性包皮环切术对于国家HIV流行状况的控制作用。但是草案仍认为，有些人群还是可以从该手术中获益。相比于其他种族的美国人，非裔和西班牙裔男性感染HIV的风险更高，而接受包皮环切术的比率更低。

CDC提出这样的建议是基于自2005至2010年在非洲所进行的临床试验，试验结果显示，接受包皮环切术的成年男性感染HIV的风险可降低50%-60%。而且，感染2型疱疹病毒和各种人类乳头状病毒的风险可降低30%。

CDC 表示，尚无可靠证据证明男性可通过接受包皮环切术可以降低其女性性伴侣通过阴道性交所致的感染HIV的风险。然而，研究人员在第20届世界艾滋病大会公布的一项研究结果显示，那些与接受了包皮环切术的男性发生性行为的女性感染HIV的风险要低于其性伴侣未接受包皮环切术的女性。

CDC 在指南草案中提出，临床医生在对异性恋且性行为活跃的青少年和成年男性提出建议时应强调包皮环切术并不能够消除HIV感染和STD感染的风险。因此，还应采取其他预防措施如减少性伴侣的数量以及始终并正确地使用男用安全套。

CDC同时还详细列出了需要异性恋男性知情同意的要点：

1．成年男性行包皮环切术的副作用发生率为2%-4%，其中最常见的副作用有疼痛、出血、感染以及术后外观不满意。

2．男性包皮环切术对性功能或性生活满意度几乎没有影响。

3．男性包皮环切术对口交或肛交行为均不能够提供预防HIV感染的保护作用。

4．女性与接受包皮环切术男性的阴道性交行为并不会降低其感染HIV的风险（尽管最近的研究提示了不同的结果）。

CDC 承认，临床医生劝说那些未接受包皮环切术的异性恋男性接受该手术将会是一项艰难的工作。CDC引用的2项研究分别报告仅有12%和13%的男性同意接受包皮环切手术。

在指南草案中，针对MSM的讨论要点有所改变。主要是因为大多数人并不了解选择性成人包皮环切术对这一人群的益处。

CDC表示，目前尚无包含大样本MSM的随机对照试验研究结果以及来自 MSM 或仅进行肛交MSM人群的观察研究结果。一些流行病学数据显示，包皮环切术对于肛交的插入方具有部分的保护作用，而有些则没有。相比之下，包皮环切术能够为其接受肛交的伴侣带来非生物学能解释的降低HIV感染风险的保护作用，后者往往比插入方处于更高的感染风险之中。

CDC 还就如何告知家长或监护人对男性新生儿、儿童和青少年进行包皮环切术的其他益处提出了指导建议。指南还强调包皮环切术除了能在未来提供抗HIV感染和STDs的保护作用外，还能降低男婴泌尿道感染、男孩阴茎头炎和阴茎头包皮炎以及成年男性的阴茎癌和前列腺癌的发病率。

资料来源：http://www.cdc.gov

可替代PCR的重组酶聚合酶扩增技术将在艾滋病病毒检测中大显身手

重组酶聚合酶扩增（Recombinase Polymerase Amplification，RPA）被称为是可以替代PCR的核酸检测技术。RPA扩增的速度非常快，灵敏度高，对硬件设备要求低，而且不需要复杂的样本处理。这样的技术特别适合于体外诊断、兽医、食品安全、生物防御、农业等领域。

在艾滋病病毒（HIV）感染诊治中，即时检测是非常重要的，对婴儿来说更是如此。研究显示，HIV感染后如立刻进行治疗就能控制住感染者体内的病毒，让其无法进行复制。如果不能及时检测婴儿体内的HIV-1，可能会延误治疗并影响治疗效果。

目前诊断婴儿HIV感染的金标方法是DNA PCR，但许多地区并不具备这样的条件。在这种条件下，RPA技术正好得以大展身手。

低成本制作

早在2012年9月，研究人员开发了一个由纸、玻璃纤维和塑料制成的装置，用来对HIV的DNA进行RPA扩增。这个装置成本低、小巧轻便而且易于操作，只需五步就能完成HIV检测。扩增结果可以通过侧流层析试纸来读取。

人们可以先从婴儿的干血斑样本中提取DNA，然后再进行RPA扩增。研究显示，用这个装置进行RPA扩增反应，能在15分钟内将10拷贝的HIV DNA扩增到可检出的水平。可见，这是一个前景广阔的低成本即时检测装置。

RPA的实际效果

2013年的一项研究设计了靶标HIV-1基因组不同区域（长末端重复LTR和pol）的2种探针。研究人员用这2个探针分别进行RPA扩增，然后进行荧光检测和侧流层析试纸检测。研究表明，这样的方法能够可靠地检测到3个拷贝的前病毒DNA。研究人员在此基础上测试了多个HIV-1突变株，pol和LTR引物的扩增率分别为98.6%和93%。

这是一个能检测出HIV-1所有主要亚型的等温扩增法，能够在资源匮乏的地区帮助人们诊断出那些早期感染HIV的婴儿。

实时定量检测

2014年5月，研究人员使用内参和标准曲线，通过RPA扩增定量了HIV-1 DNA的浓度。这是一种基于实时荧光数据的定量RPA技术，被称为qRPA。

这项研究通过一系列试验，分析和定量检测了不同浓度的HIV-1 DNA样本。结果显示，在所有测试的浓度范围内，qRPA的预测值与正确值在一个数量级以内。可见，定量RPA可以作为核酸定量的有力工具，用于即时检测和体外诊断。

用化学加热器替代电源

绝大多数核酸扩增（包括等温扩增）都需要电。但在资源匮乏的区域，最好是有不需要持续供电的诊断工具。RPA的工作温度在25-43°C之间，不需要严格控制孵育温度就能达到理想的性能。最近的一项研究显示，当室温在31°C - 43°C之间时，孵育20分钟RPA反应就能成功进行，检测到10拷贝的HIV-1前病毒DNA。当室温降到30°C以下时，RPA的扩增性能有所下降。为此，研究人员开发了一个简单的化学加热器，在室温10-30°C时孵育HIV-1 RPA反应。研究结果显示，RPA的性能通过加热孵育得到了恢复，能检测到10拷贝的HIV-1前病毒DNA。

研究人员分别在15°C、20°C、25°C和30°C用这种加热器进行了12次RPA反应，结果全部扩增成功。研究人员还发现，当温度较低时，孵育30分钟能促进RPA的扩增性能。研究表明，RPA HIV-1检测不需要高端的设备就可以实现高灵敏度的诊断，对RPA HIV-1反应进行化学加热与电力设备的效果相似。

资料来源：[PLoS One.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264766%22%20%5Co%20%22PloS%20one.) Sep 29;2014

英国大规模召回因牙科医生操作不规范而可能感染艾滋病病毒的牙科患者

英国《卫报》报道，英格兰国民医疗服务系统（NHS）正在尝试召回那些接受过牙医Desmond D’Mello治疗过的牙科患者，约2.2万名牙科患者因其牙医在感染控制环节上的处理不当，被当局召回接受血液传播性艾滋病病毒（HIV）、乙肝病毒（HBV）和丙肝病毒(HCV)的检测。

Desmond曾经在诺丁汉郡戴布鲁克一家牙科诊所就职长达32年。早在今年6月，此事就被一名告密者曝出，这名告密者秘密拍下了Desmond违规操作的证据。

英格兰国民医疗服务系统表示，这次对患者的大规模召回堪称英国医疗史上之最。尽管Desmond自己并未感染血源性病毒，并不存在传播感染的危险。但是，持续的调查证实，由于这名牙科医生对患者实施治疗时，违反了多项交叉感染控制标准，经他治疗过的患者因此有可能感染这些经血液传播的病毒。

英格兰NHS已就此事设立了专线电话。诺丁汉郡阿诺德市一家临时的社区诊所为受到此事影响的病人提供帮助。

诺丁汉郡医疗主管道格-布莱克呼吁过去30多年来所有接受过Desmond治疗的牙科病人与国民医疗服务系统联系，接受检查及血液化验。

英格兰NHS医疗部主任Dr Doug Black还向成千上万名正在被召回的患者表示了歉意。他表示，一旦发现这种显而易见的失误就应该立即采取行动来保护患者。

英格兰设菲尔德大学的公共卫生专家Andrew Lee教授解释说，对于大多数患者而言，通过这种方式感染HIV的潜在风险很低，因血源传播病毒在人体外不会存活太久。大多数患者在牙科诊所就诊所接受的医疗操作都只有极低的风险，因为通常都使用一次性器械。只有非常小部分的患者在接受比较大的、有暴露原的技术操作时才存在较高的感染风险。

资料来源：[http://www.independent.co.uk](http://www.independent.co.uk/)

罗氏新一代双靶标艾滋病病毒载量检测试剂盒在美上市

罗氏（Roche）公司近日宣布，在美国推出一款新的艾滋病病毒（HIV）病毒载量检测[试剂](http://www.bioon.com.cn/reagent/%22%20%5Ct%20%22_blank)盒。该试剂盒名为COBAS TaqMan HIV-1 Test v2.0，基于罗氏专有的双靶标方法学开发，利用高纯度病毒核酸提取试剂盒（High Pure System Viral Nucleic Acid Kit）进行手动样品制备，同时利用其COBAS TaqMan 48分析仪进行自动扩增和分析。

这些试剂盒将为临床医生提供可依赖的高性能用于管理HIV-1或丙型肝炎病毒（HCV）感染者的临床治疗。这些试剂盒的上市，将进一步扩展cobas 6800/8800系统菜单。这些运行于cobas 6800/8800系统的病毒载量组合产品，将提高实验室检测效率及做出快速临床决策的能力。

罗氏诊断公司分子诊断高级副总裁Whitney Green表示，这款新试剂盒的推出将帮助更多的实验室、临床医生和患者获得罗氏创新性的HIV技术。这种双靶标方法，将增强医生监控病毒载量的能力，使他们能更有效地对艾滋病患者进行治疗和管理。

该试剂盒于2014年7月获得了FDA的批准，针对HIV病毒基因组中2个高度保守的区域，避开了目前药物所靶向的任意基因组区域，即使存在突变，也能够提供可靠的检测结果。

资料来源：http://[www.roche-diagnostics.us](http://www.roche-diagnostics.us/)

本期目录

国际抗病毒协会美国分会更新艾滋病病毒感染防治指南

研究人员发现艾滋病病毒感染者中非艾滋病相关并发症高发的根源

美国CDC颁布建议异性恋成年男性及性生活活跃的男性青少年接受包皮环切术的指南草案

可替代PCR的重组酶聚合酶扩增技术将在艾滋病病毒检测中大显身手

英国大规模召回因牙科医生操作不规范而可能感染艾滋病病毒的牙科患者

罗氏新一代双靶标艾滋病病毒载量检测试剂盒在美上市