

注射用激素避孕药可能与非洲女性感染艾滋病病毒的风险增高有关

研究人员在《柳叶刀 - 传染病》杂志上发表研究报告指出,可注射用于避孕的长效醋酸甲羟孕酮 (Depo-Provera 或 DM-PA) 与撒哈拉以南非洲中、低收入国家中的女性感染艾滋病病毒(HIV)的风险升高有关。

参与这项研究的美国加州大学伯克利分校的流行病学系公共卫生硕士 Lauren Ralph 表示,解释这一研究结果需要考虑到背景的差异。在美国,根据疾病控制与预防中心的估计,美国大约每年有 50000 新感染者,而 Depo-Provera 在美国女性中的应用并不普遍。但是在撒哈拉以南非洲女性中,这是一种非常普遍的避孕方法。要评估全国性的风险比较困难,因为 HIV 的流行率和发生率在不同的人口亚群中变化很大。

在全世界大约有 14400 万的女性采用激素避孕的方式,大约有 4100 万的人使用注射产品以及 10300 万人服用避孕药丸。激素避孕可以使妇女免于非意愿性妊娠,但是如果其伴侣未使用安全套的话可能会使她们暴露于 HIV。

研究人员认真研究了激素避孕与 30 年来 HIV 易感性增加之间可能存在的关联。由于研究结果还存在不确定性,世界卫生组织从 2012 年就激素避孕和 HIV 感染发表声明,建议有感染 HIV 高危风险的妇女如果她们正在采用注射孕酮避孕的话应

同时使用安全套。

新的研究报告基于 2013 年建立的系统性回顾,通过定量的方式分析研究人群的不均一性以及评估特殊的避孕方式。

研究人员从 PubMed 上检索了自 2011 年 12 月以来发表的报告,确定了 26 篇相关的观察性研究报告,其中有 12 篇满足研究的纳入标准包括应用激素避孕(一种或多种 DMPA、炔诺酮庚酸酯注射液、复方口服避孕药或单纯黄体酮药丸)。此外,所有这些研究都是前瞻性的,排除 HIV 阳性的妇女,并调整年龄和使用安全套的因素来尽可能减少混淆。失去随访的总样本小于 30%。研究人员采用了随机效应模型来减少研究间的差异性。

这 12 项研究调查了超过 39500 名女性,其中的 10 项研究是有关 DMPA 的,研究人员发现其感染 HIV 的风险增加(合并风险比 HR 为 1.40;95%的可信区间 CI:1.16-1.69),但在 8 项有关普通人群女性中的研究中这种风险还是较低的(合并风险比为 1.31,95%的可信空间 CI:1.10-1.57)。2 项在 HIV 感染高风险女性中完成的 DMPA 研究的在实验设计上存在太大的差异而不能提供出有意义的数字。

有关口服避孕药丸的 10 项研究发现没有 HIV 感染风险的增加(合并风险比 HR 为 1.00;95%的可信区间 CI:0.86-1.16),与之相同的是关于

炔诺酮庚酸酯注射液的 5 项研究也未发现风险增高(合并风险比 HR 为 1.10;95%的可信区间 CI:0.88-1.37)。

普通人群中应用 DMPA 的妇女感染 HIV 的风险增加了 40%,而在那些高感染风险者如性工作、注射吸毒者和 HIV 阳性者伴侣的妇女中则增加了 31%。在这些特殊的人群中,一些人群可能比其他的更易受影响。Ralph 指出,尽管 2 组人群感染 HIV 的机率都不高,但应用 DMPA 者似乎比不应用 DMPA 者的感染机率高 40%。

DMPA 与感染 HIV 风险之间的关联机制目前还不清楚。尽管一些证据表明使用激素避孕的妇女比其他的妇女更少使用安全套,而且激素避孕药的使用可能会改变女性生殖道、阴道的菌群或免疫反应,进而增加其对于 HIV 的易感性。目前还不清楚的是为什么注射形式的避孕药可以增加 HIV 感染的风险而口服避孕药却并不如此。题为“激素避孕与 HIV-1 的传播”研究报告采用一种新的定量 meta 分析将二者合并考虑,并比较了二者间的差异。

Ralph 前瞻性地列举了研究结果,是否因为感染风险的增加而撤回 DMPA 的应用还需要权衡已知的优点如可以降低意外妊娠以及与之相关的发病率和死亡率的高效避孕效果,由此可见,在大多数国家撤销 DMPA 在

普通妇女人群中的使用是没有必要的。

研究的局限性使得回溯性观察研究无法得出明确的因果关系。

来自南非开普敦大学公共卫生和家庭医学学院的社会和行为科学系的博士 Christopher Colvin 和来自美国罗德岛州普罗

维登斯布朗大学公共健康学院的行为和社会科学系的博士 Abigail Harrison 强调了开展对照临床试验以便更好地评估特定激素避孕药对增加 HIV 感染风险的作用的伦理学。

来自纽约布朗克斯的蒙特菲奥勒医疗中心的妇产科与妇女健康部的医学博士 Mary

Rosser 认同随机对照试验将提供更多的信息但也会带来明显的风险,有关应用避孕药时机的前瞻性试验研究可能引发急性的 HIV 感染。她表示,如此汇总得出的数据是很有帮助的,但注意力还是应该集中在那些有高危感染风险的女性中。

——资料来源: *Lancet Infect Dis*. January 8, 2015.

PROUD 研究表明暴露前预防治疗可有效降低男男性行为者中的新发艾滋病病毒感染率

在美国西雅图举行的“逆转录病毒和机会性感染”会议上,来自英国的研究人员展示了他们的研究成果,研究结果表明,坚持每天服用抗逆转录病毒药物可以有效预防男男性行为者中的艾滋病病毒(HIV)感染。

研究人员在 PROUD 研究(在英国开展的一项受试者分为即时服药或延时服药的暴露前预防降低 HIV 感染风险的研究)期间发现,暴露前预防疗法(PrEP)可以使 HIV 感染的风险降低 86%。鉴于预防效果如此显著,一批选择延期接受 PrEP 的受试者也提前接受了治疗。

这一研究项目的带头人 Sheena McCormack 教授表示,这些结果是非常振奋人心的,采取 PrEP 在现实生活中预防 HIV 感染的确非常有效。以往对于 PrEP 现实中的效果的担心是毫

无根据的。研究结果表明,只要存在 PrEP 的需求,就有希望扭转这个国家男男性行为者中的 HIV 感染的流行态势。

研究人员在这项试验里使用了一种抗逆转录病毒药物 Truvada,该药在之前的安慰剂对照试验中被证实能够有效降低 HIV 感染。在这项新的研究中,研究人员旨在确认 Truvada 在现实状况中是否同样有效。

这项研究还要确定 PrEP 是否会影响高危性行为以及治疗的成本效益。

研究人员在 2012 年发起了一场全英国范围的招募,共招募了 545 名来自 13 个性健康诊所的受试者。受试者被随机分为 2 组,其中 276 名受试者即刻接受 PrEP,另外 269 名受试者在 12 个月之后再接受 PrEP。

在研究进行的第一年里,所

有受试者中共有 22 名感染了 HIV,其中 3 名是来自即时接受 PrEP 治疗组,另外 19 名则来自延期接受 PrEP 治疗组。研究人员据此估计,即时 PrEP 治疗组的 HIV 感染发病率 1.3/100 人·年,而延期治疗组的 HIV 感染发病率则为 8.9/100 人·年。

到 2014 年 10 月,研究人员根据独立数据监测委员会基于截止到该时间点对所有累积数据的中期分析结果的建议,决定对那些开始接受 PrEP 的受试者比计划时间提前给予药物治疗。

研究人员认为,PrEP 治疗可能对预防 HIV 感染产生重要影响。在整个研究期间也累积了一些行为学数据。研究人员表示,有高危风险的性行为不受 PrEP 的影响。据报告,在研究前与研究中有安全套的使用相差无几,两组受试者之间在性传播感

染率上也不存在显著差异。

英国医学研究委员会(MRC)感染与免疫部的主任 Des Walsh 博士指出, HIV 感染仍然是一个非常严重的公众卫生问题,需要提供新的手段来应对这一疫情。

Walsh 声明, PROUD 研究解决了这一重要问题,并且得出了充满前景的结果,即基于现有的 PrEP 采用相对直接的干预就可以对预防 HIV 感染产生重要的

影响。

目前,研究结果已提交给同行评审期刊。此外,研究人员也正在进行成本效益分析以弄清 PrEP 预防治疗是否能够获得英国国家卫生服务局的批准。

PROUD 研究的主要研究人员 Richard Gilson 博士就职于英国伦敦市中心的一家性健康诊所,他表示,有许多处于高危状态的男男性行为者愿意定期服用 PrEP 药丸来降低其感染 HIV

的风险,而 PrEP 也为他们提供了一个机会来抑制英国男男性行为者中的新发 HIV 感染(据估计 2013 年英国有 2800 例)。

但 Gilson 也指出,这一干预措施并非适用于所有人,也并非永久被需要,但至少对某些人而言,有那么一段时间它就是可以作为一种非常重要的补充措施,来帮助降低眼下存在的一直高居不下的新发感染率。

——资料来源: <http://www.mrc.ac.uk/>

在动物模型中可以阻断病毒感染的融合蛋白 eCD4-Ig 有望替代疫苗

实验性的基因治疗技术似乎可以提供一种广泛、持久的保护作用来抵抗猿猴 SIV 感染。到目前为止,这项技术已成功地在细胞、小鼠及猴身上得到验证。

根据美国佛罗里达斯科克利普斯研究所传染病学院的 Matthew R. Gardner 博士的观点,如果这项技术能够被证实在人体是安全并持久有效的,那么就有望发挥疫苗样的保护作用,即使不能抵抗所有的病毒,也能抵抗大多数已知的 HIV-1 毒株。

研究人员在近期出版的 Nature 杂志上发表了他们的新发现。

来自俄勒冈灵长类研究中心主任 Nancy L. Haigwood 博士和俄勒冈卫生科学大学的病理学及免疫学家们均表示,考虑到

眼下也缺少重大突破的情形,在缺少一种可以广泛地诱发保护性免疫和预防感染的疫苗的前提下,通过基因疗法来施加强有力的、持久的疫苗样保护作用抵抗 HIV 感染的思路当然值得深思的。

研究人员通过遗传工程手段将人免疫细胞中发现的 CD4 受体蛋白与合成的 CCR5 模拟受体(该受体是大多数 HIV-1 用来感染细胞和促进病毒复制)融合形成融合蛋白。这种融合蛋白可以通过与 HIV-1 包膜糖蛋白结合,进而中和病毒进入宿主细胞的能力来抵抗感染。

研究人员首次证明,这种被称作 eCD4-Ig 的融合蛋白在体外可以阻止传染性免疫缺陷病毒在人外周血单核细胞中的复

制。相比之下,该结构的 CD4 部分如果没有 CCR5 序列是不能够中止病毒复制的。

研究人员然后将 eCD4-Ig 注入 5 只人 HIV-1 感染的小鼠模型中,通过静脉注射的方式对这些小鼠和 6 只未经处理的对照小鼠接种病毒。结果发现,所有经 eCD4-Ig 处理过的小鼠有抗感染能力,而对照组有 5 只小鼠发生了感染。当给所有小鼠再次接种病毒时,经 eCD4-Ig 保护处理的小鼠仍然免于感染,但是剩余的对照组小鼠却受到了感染。

最后,研究人员将一个编码 eCD4-Ig 的基因插入了一种基因治疗中常用的转染细胞载体——腺相关病毒(AAV)中。当研究人员给 4 只恒河猴接种 AAV

载体时,发现它们能够诱导完整的 eCD4-Ig 表达,使这些恒河猴在反复接种后仍然免受 HIV-1 感染。和小鼠模型一样,所有对照组的恒河猴在反复接种后最终感染了 HIV-1。

Haigwood 指出,静脉注射接种病毒法不能代表全球范围的绝大多数 HIV 的暴露方式,后者通常是通过口腔及生殖道粘膜感

染。因此,这一构想保护宿主免受自然感染的能力还不得而知。

此外,Haigwood 还表示,由于这种新型的融合产物是否能够安全注射也不清楚。因为这种修饰蛋白已经被改造得能够紧密地与 HIV 包膜结合,因此要让所有细胞加工过程都受到影响似乎是不可能的。和天然 CCR5 分子的作用一样,只是序列不同

而已。

Haigwood 认为,这种安全性风险更多地在于基因转导本身,在整合入 AAV 后可能会产生一些意想不到的结果,这种风险与其他基因治疗的风险一样无法准确定位。小鼠研究还发现了一些证据表明 AAV 转导后诱发了肿瘤形成。

——资料来源: *Nature*. Feb18, 2015.

亚太区还需有更多的资金投入和立法的改变来实现全球终结艾滋病病毒感染的目标

联合国艾滋病机构的负责人表示,除非改变人们对艾滋病病毒(HIV)感染者的法律和敌对态度,否则亚太地区将难以在未来 15 年内实现消灭 HIV 传染病的目标。

UNAIDS 的执行主任 Michel Sidibé 在近期于泰国曼谷举行的亚太区 HIV/AIDS 政府间会议开幕式上指出,各国政府需要致力于靶向关键人群、增加人们获得挽救生命的药物的途径和修改那些阻止人们寻求帮助的惩罚性法规。UNAIDS 在 2014 年宣布了一个五年的快速通道计划,表明到 2030 年可以有效地结束艾滋病病毒感染对世界范围内的健康所造成的威胁。

Sidibé 认为大约有 500 万人感染 HIV 的亚太地区是有希望在 2030 年达到这个目标的。在

这个地区,新发 HIV 感染的人数自 2001 年来已经下降了 25%,自 2005 年来艾滋病引起的相关死亡率下降了 27%,并且已有 156 万感染者正在接受挽救生命的抗逆转录病毒药物治疗。

但尽管如此,持续存在的项目资金不足,较低的 ARV 药物服用率和政策阻碍给这些目标的实现造成了威胁。

Sidibé 指出,在这一地区,只有不到 8% 的 HIV 预防计划针对关键人群——与男男性行为者、性工作者和注射吸毒者,而这些人群正是流行高度集中的地方。但各国政府往往将这些群体边缘化,因其缺乏政治资本而忽视他们的需要。

实际上照顾这一群体将会对整个社会有益,因为这将会阻止这种艾滋病病毒从男男性行

为者、性工作者和注射吸毒者的伴侣传播到普通人群。

需要表明的是,控制 HIV 的传播不仅仅是限于这些群体中,而是一旦不能有效控制,它就会传播开来。

Sidibé 强调,目前亚洲地区的 HIV 感染的流行状况比历史上任何时候都更加严峻。亚太地区将不再是控制流行病,而是要将 92% 的 HIV 预防资金靶向普通人群。

在这一地区只有 33% 的 HIV 感染者正在接受治疗,即使这个地区的印度还是全球抗逆转录病毒类药物的最大生厂商之一。

Sidibé 认为亚太区应该成为首个可以普遍接受治疗的地区,因为这里还是创新、技术和经济的枢纽。

Sidibé 表示, 亚太地区的法律环境也常常对 HIV 感染者产生敌视, 从而会阻止他们寻求帮助。UNAIDS 表示, 在这个地区的 38 个国家中都存在有法律使得人们难以阻止 HIV 的传播, 这

些法律条款的范围包括视性工作和同性性行为为犯罪到静脉吸毒者的强制拘留中心。

Sidibé 相信在未来的 15 年里将在改革方面会取得巨大的进展。阻止人们视线目标的是那

些与改革无关的因素, 因为艾滋病是如此复杂, 它涉及到性、行为、人际关系乃至情感。

——资料来源: <http://www.medscape.com>

基于基因疗法的一种新的候选药物可阻止各种艾滋病病毒株的感染

美国研究人员近日宣布, 他们在抗击艾滋病病毒感染方面取得重要的新进展, 其初步研究显示, 一种基于基因疗法的新药可阻止艾滋病病毒各种已知毒株的感染。研究人员认为, 这一成果为研制有效、通用的艾滋病疫苗带来希望。

开发艾滋病疫苗是全球面临的重要任务和挑战。尽管艾滋病病毒已发现 30 多年, 但由于其多变和多样性, 迄今还没有一种针对该病毒的疫苗能投入使用。

研究数据显示, 新的候选药物可以较目前已知的抗 HIV 最佳中和抗体更为牢固地与 HIV-1 包膜结合。尽管距离人体试验可能还有数年的时间才能实现, 但在恒河猴模型中, 该蛋白能够成功地抑制 SIV。

实验室的研究显示, 这种药物可阻止人类艾滋病病毒 1 型 (HIV-1) 和 2 型 (HIV-2) 以及猿猴免疫缺陷病毒 (SIV) 毒株包括最难抑制的变异毒株的感染,

其有效性远高于现有效果最好的广谱抗艾滋病病毒药物。

研究人员在恒河猴中进行了动物试验, 事先注射这种候选药物的 4 只恒河猴在 8 个多月的时间里多次、大剂量暴露 SIV 后无一感染, 而未接受治疗的对照组恒河猴则全部死亡。

负责这项研究的美国斯克里普斯研究所教授 Michael Farzan 在一份声明中指出, 这种化合物是目前为止作用最广泛的病毒抑制剂。以往的抗体不能够使大一部分 HIV-1 毒株失效, 不同于抗体的是这种蛋白质能够有效抵抗所有受试病毒株, 从而提高了将其作为有效的艾滋病替代疫苗的可能性。这个项目是研究人员 10 余年来致力于病毒如何进入细胞的生化研究的巅峰之作。

Farzan 还表示, 这种候选药物注射后能抵抗高于常规人体传播剂量的病毒水平至少 8 个月之久。但有研究人员表示, 该研究使用的恒河猴样本数量太

少, 还需进行更大规模的动物实验, 同时也要研究人类使用该药物的安全性问题。然而, 鉴于目前没有艾滋病疫苗, 近来在这方面也没有重大突破, 利用这种药物取得类似疫苗的持续保护效果还是重大意义的。

研究人员依照之前对复合受体 CCR5 的研究来进行改装这种新的蛋白质。当细胞感染了 HIV 之后, 病毒会将自身的单链 RNA 插入到宿主细胞中, 病毒通过这种遗传密码的插入使得细胞成为了一个制造 HIV 的基地。

但是, 斯克里普斯的研究人员之前曾研究过一个复合受体——CCR5, 它可以通过调控相关的蛋白来预防感染, 在 HIV 渗透入宿主细胞之前, CCR5 是位于细胞表面的第一个病毒结合靶点。

Farzan 表示, 最初进行有关 CCR5 的时候, 人们都只是觉得非常有趣, 但并没有人看到它可能存在的治疗作用, 但目前这种潜力正在逐步被挖掘。

以 CCR5 为出发点, 研究人员设计了一个可以模拟受体、并且能够同时与病毒表面的 2 个位点结合的蛋白质, 从而达到阻止病毒进入宿主细胞的目的。

Matthew Gardner 还解释了这种蛋白质是如何阻止病毒穿透细胞的。当抗体试图去模拟受

体的时候, 它们会接触到病毒外壳上的许多位点, 而这些位点极易发生改变。研究人员已经研发出一种直接模拟受体, 不给受体提供任何可以逃逸的通道, 从而捕获到每个病毒。

研究人员还借助一种基因工程腺相关病毒, 为这种候选药

物蛋白设计了一种药物输送机制, 腺相关病毒是一种小的、相对无害的、不会引起疾病的病毒, 这种病毒可以将细胞转变为生产基地, 大量生产足够多的新的保护性蛋白提供可持续数十年的保护。

——资料来源: *Nature*. 2015 Mar 5;519(7541):87-91

接受暴露前预防治疗或可导致未感染者肾小球功能的改变

研究人员表示, 作为抗逆转录病毒治疗的一部分, 富马酸替诺福韦酯片 (TDF) 在治疗艾滋病病毒 (HIV)-1 感染过程中可能与感染者的肾小球滤过率估算值 (eGFR) 下降有关, 但其作为 HIV-1 暴露前预防 (PrEP) 用药时, 其对 eGFR 影响的相关数据仍十分有限。

来自华盛顿大学的研究人员开展了一项研究, 旨在弄清每日口服基于 TDF 的 PrEP 是否会导致未感染 HIV-1 成人的 eGFR 下降。该研究结果发表在近期出版的 *JAMA* 杂志上。

该研究于 2008 年至 2012 年在肯尼亚和乌干达进行, 在这项随机、安慰剂对照试验中, 研究人员将血清状况不一致的异性恋伴侣中未感染 HIV-1 的个体 (4640 人) 纳入伴侣 PrEP 研究中, 对每日口服富马酸替诺福韦酯片和恩曲他滨 (FTC) 进行暴

露前预防治疗的受试者的 eGFR 进行了安全性分析。

研究人员预先确定的研究终点为平均 eGFR 改变和 eGFR 自基线水平 25% 或超过 25% 的下降。研究人员采用了慢性肾脏疾病流行病学合作研究方程来计算 eGFR。

在 4640 名受试者中, 每日一次 TDF 组有 1548 人, FTC/TDF 组有 1545, 安慰剂组 1547 人, 63% 的受试者为男性。招募时平均年龄 35 岁 (18 岁 ~64 岁), 平均 eGFR 为 130 mL/min/1.73 m²。在平均 18 个月的随访期 (四分位数间距 12-27 个月) 中, 各组内 eGFR 自基线水平的改变分别平均为 TDF 组 +0.14 mL/min/1.73 m², FTC/TDF 组 -0.22 mL/min/1.73 m², 安慰剂组 +1.37 mL/min/1.73 m²。转换成 PrEP 与安慰剂组之间的平均 eGFR 降低则为 TDF 组下降 1.23 mL/min/1.73 m² (95% CI,

-2.06~-0.40; P=.004) 和 FTC/TDF 组下降 -1.59 mL/min/1.73 m² (95% CI, -2.44~-0.74; P<.001)。

PrEP 组与安慰剂组间的平均 eGFR 差异在随机选择后的一个月便开始出现, 并在 12 个月里保持稳定状态, 随后逐渐消失。到 12 个月和 24 个月时各组发生自基线水平 25% 或 25% 以上的 eGFR 下降的比率分别为 TDF 组 1.3% 和 1.8%; FTC/TDF 组 1.2% 和 2.5%; 安慰剂组为 0.9% 和 1.3%。这些差异并无统计学意义。

这项大型随机、安慰剂对照、随访时间中位数达 18 个月 (最长随访时间达 36 个月) 的试验结果表明, 每日口服基于 TDF 的 PrEP 可能会导致较小幅度的、非进行性的 eGFR 下降。尽管 eGFR 有下降, 但不会出现导致实质性临床事件风险增加的 eGFR ≥ 25% 的下降。

——资料来源: *JAMA Intern Med*. 2015;175(2):246-254.

本期目录

注射用激素避孕药可能与非洲女性感染艾滋病病毒的风险增高有关	2
PROUD 研究表明暴露前预防治疗可有效降低男男性行为者中的 新发艾滋病病毒感染率	3
在动物模型中可以阻断病毒感染的融合蛋白 eCD4-Ig 有望替代疫苗	4
亚太区还需有更多的资金投入和立法的改变来实现全球终结艾滋病 病毒感染的目标	5
基于基因疗法的一种新的候选药物可阻止各种艾滋病病毒株的感染	6
接受暴露前预防治疗或可导致未感染者肾小球功能的改变	7