

美国妇产科医师学会更新妊娠妇女艾滋病病毒产前检测指南

美国妇产科医师学会 (ACOG) 在近期的妇产科专刊上颁布了最新的妊娠期艾滋病病毒 (HIV) 检测指南, 该指南替代 2008 年委员会的意见, 一致认为早期发现和治疗 HIV 感染, 不仅可以使婴儿的母亲及其性伴侣受益, 同时也会惠及婴儿。

作为新指南的作者, 美国疾病预防控制中心妇女健康和生育部负责人、美国佐治亚州亚特兰大的医学博士 Denise Jamieson 表示, 如今比以往有更充足的理由来找出那些感染 HIV 的妊娠妇女。此前, HIV 预防干预的重点是避免将病毒传染给婴儿, HIV 感染的妇女在妊娠期经常会接受抗逆转录病毒的药物治疗, 但是往往在产后便会停止治疗。而现在, 早

期治疗强调的对象是所有的艾滋病病毒感染者, 绝大多数在妊娠期被确定为 HIV 感染的女性, 产后也将继续接受抗逆转录病毒药物的治疗。

Jamieson 表示, 在产前检测中应该对什么样的个体进行筛查以及筛查的频率等基本原则并没有改变。

这些基本原则包括:

- 在可选择退出的原则下, 女性在产前例行检查时都应该接受 HIV 检测;

- 有 HIV 感染高风险的女性 (包括注射吸毒者和妊娠期保持多个性伴侣的女性, 在其妊娠晚期应再次接受 HIV 检测;

- 妊娠期未接受 HIV 检测的女性, 应在临产时提供快速筛查,

如果快速检测为 HIV 阳性, 在等待确证试验结果的同时, 应该对其进行抗逆转录病毒治疗。

Jamieson 指出, 抗逆转录病毒药物治疗可以减少 HIV 阳性女性将病毒传播给其未受感染伴侣的机会, 因此目前普遍认为抗逆转录病毒治疗有利于母亲、婴儿以及母亲的性伴侣, 而不是之前理解的仅仅是婴儿可以从中获益。

自新的产前检测指南最后公布之后, 检测技术也发生了相应的改变。既往的检测依赖于抗体筛查, 而目前的筛查技术则是联合抗体和抗原的检测, 此外还包括对病毒 RNA 荷载的检测。这样的检测技术有望在感染的更早期即几周内而不是几个月内即可发现 HIV 感染。

——资料来源: *Obstet Gynecol.* 2015;125:1544-1547.

艾滋病病毒感染者机体免疫水平的降低存在性别差异

来自南非南安普顿大学的最新研究结果表明, 在南非乡村, 男性艾滋病病毒 (HIV) 感染者的免疫水平降低至必须应用抗逆转录病毒药物治疗 (ART) 所用的时间比女性免疫水平降至同一水平的时间少一半。研究人员还发现在营养状况和疾病进程之间存在一定的相关性。因当地食物短缺, 不得不应用营养补充品, 而这些加速了机体免疫

力的降低。

CD4+T 细胞数是代表艾滋病病毒感染者疾病进程的免疫系统检测指标, 细胞计数越低就表明疾病的进程越严重。该研究首次提出了男性与女性感染者在 CD4+T 细胞数降至 350 个细胞 / μ L 以下所花费的时间上存在着差别。在研究刚刚开始时, 当地的治疗指南规定 CD4+T 细胞数量少于 350 个细胞 / μ L 的

个体将符合启动 ART 治疗的条件, 研究人员观察到, 女性感染者的 CD4+T 细胞数从高于 500 个细胞 / μ L 降低到 350 个细胞 / μ L 的平均时间为 3 年左右, 而男性仅需 12 个月。

目前, 南非已将符合 ART 治疗的条件更改为与世界卫生组织的建议相一致即 CD4+T 细胞数目达到或低于 500 个细胞 / μ L, 而男性感染者 CD4+T 细胞

到达这一水平所需的时间为 8 个月,女性则为 17 个月以上。

这项研究的第一作者、来自南安普顿大学的 Nuala McGrath 博士指出,这项研究表明男性在 HIV 感染后会在更短的时间里进展到需要启动 ART 治疗的病程,因此强调在非洲地区有必要制订出以性别为导向的艾滋病病毒感染治疗策略。首先,男性比女性更有可能在 CD4+T 细胞较低的时候前来寻求治疗,因此应该找到让男性更早启动 ART 的方法。一旦到了诊所,许多感染者都将在 1 次或 2 次的 ART 治疗前检查中达到治疗的条件,尤其是在那些感染者检查频率少于推荐的 6 个月的间隔时。

而在英国进行的相关研究中,考虑到艾滋病病毒感染者

群、病毒亚型以及医疗体系的区别,目前结论并不很明确。英国的治疗指南仍将启动 ART 的 CD4+T 细胞的临界值定在 350 个细胞 / μL , 尽管也有些高于这一水平的感染者因为各种原因已经开始了抗病毒治疗。

在这篇发表在 HIV medicine 期刊的文章中,研究人员监测了南非乡村社区中诊断为 HIV 阳性并接受常规临床护理的 206 名 HIV 感染者的 CD4+T 细胞计数,受试者均被要求完成了一系列社会统计学与行为学因素的评估调查。在研究过程中,有 79 名(38%)参与者的疾病进展到了需要启动抗逆转录病毒治疗的阶段。

研究结果表明,受试者参与研究伊始较低的 CD4+T 细胞计

数、男性、生活在日常食物短缺及使用营养补充品的家庭等因素均与符合 ART 治疗条件的几率增加独立相关。

McGrath 指出,使用营养补充品和日常食物缺乏反映了缺乏安全性的食品、营养不良与 CD4+T 细胞计数降到 350 个细胞 / μL 的时间之间的相关性,但是要确定它们之间的因果关系却很困难,因为研究中的 HIV 与营养及作为“免疫增强剂”的营养增补品之间存在着复杂的相互作用。

由于这项研究是在常规治疗中进行的,参与研究的感染者 CD4+T 细胞计数下降速度可能比那些来自相同社区尚未诊断或接受治疗的人更快,因此还有必要进行更深入的研究。

资料来源:HIV Medicine. 2015 May 11.

艾滋病病毒感染者多性伴侣的性行为与治疗的低依从性和依从性差异之间的相关性

研究人员为了评估性关系对于抗艾滋病病毒(HIV)感染暴露前预防疗法依从性的水平和类型的影响开展了一项研究。

研究人员从伴侣暴露前预防研究中招募了来自乌干达 3 个位点的 1147 名 HIV 阴性且长期处于伴侣血清状况不一致关系的个体,纳入到一项随机、安

慰剂对照的每日口服替诺福韦和恩曲他滨 / 替诺福韦的试验中。研究人员应用广义估计方程来评估性关系对于受试者的低依从性(<80%)以及依从性差异的影响。

在所招募的受试者中,53%为男性,51%的受试者为 18-34 岁,24%的受试者存在多个性伴

侣。在那些口述在过去一个月里除了与主要性伴侣外还与其他伴侣之间的性行为且并未 100%使用安全套的受试者发生依从性低的人数可能比那些只与主要性伴发生性行为且 100%使用安全套的受试者多 2 倍[校正后的比值比(AOR)= 2.48, 95%可信区间 CI: 1.70?3.62]。研究人

员采用相同的参照组,那些在上一个月放弃了性行为的受试者低依从性的几率增加了 30% (AOR = 1.30, 95% CI: 1.05~1.62),而那些自述既与主要性伴侣又与其他伴侣发生性关系且安全套使用率小于

100%的非一夫多妻婚姻的已婚受试者的依从性低 2 倍(AOR = 1.76, 95% CI: 1.01~3.08)。在 598 名受试者(54.7%)中至少有存在 72 个小时的依从性差异;23.2%的人至少存在 1 周的依从性差异。

——资料来源: *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69(1):36-43.

研究结果表明,低依从性的风险在那些在主要性伴侣之外还存在其他性伴侣关系且安全套使用不尽理想的受试者中以及那些放弃性行为的受试者中更高。依从性的差异是比较普遍,这有可能导致感染 HIV 的风险。

美国印第安那州因药物滥用导致的社区艾滋病病毒感染的暴发

在 2015 年 1 月,继美国印第安那疾病预防专家跟踪随访并报道了印第安那东南部一个农村的 11 例确诊的艾滋病病毒(HIV)感染者后,印第安那州卫生局(ISDH)开始对 HIV 感染进行了调查。根据历史记载,印第安那每年报告的 HIV 感染病例不超过 5 例,这些病例大部分是同一地区的居民,系共用注射器注射处方鸦片类二氢羟吗啡酮药物(一种药效很强的口服半合成鸦片类镇痛剂)。从 2015 年 4 月 21 日开始,印第安那州卫生部从同一社区的 4200 人中诊断出 135 名 HIV 感染者,其中 129 人已经确诊为感染,另有 6 人初步检测结果显示 HIV 阳性还需等待再次证实。

这 135 名感染者的年龄范围为 18-57 岁(平均年龄为 35 岁,年龄中位数为 32 岁);其中有 74 人为男性,占 54.8%。有少数妊娠妇女也诊断为 HIV 感染并在妊娠期间启动了抗逆转

录病毒治疗。尚未发现有感染 HIV 的婴儿。在 135 名感染者中,有 108 人(80.0%)注射吸毒者(IDU);4 人(3.0%)没有 IDU 史;还有 23 人(7.0%)尚未确定是否有过 IDU 史。研究发现,在 108 名注射吸毒者中,可溶性的注射用二氢羟吗啡酮片剂是其共同的选择,有一些人还注射了其它药物如甲基苯丙胺和海洛因。其中有 10 名(7.4%)女性感染者是性工作者,有 114 名(84.4%)感染者还同时感染了丙型肝炎病毒(HCV)。

研究人员就共用注射器、性伴侣以及任何有可能从事高危性行为的社交活动等问题对 HIV 感染者进行了调查访问,结果显示平均有 9 个注射器共用者、性工作者及高风险的工作者。在指定的 373 名接触者中,研究人员确定了 247 人(66.2%),其中的 230 人(61.7%)接受过检测,还有 17 人(4.6%)拒绝检测或无法接受检测。做过检测的 230 人

中,有 109 人(47.4%)为 HIV 阳性,121 人(52.6%)为 HIV 阴性,没有被找到的 128 人中,有 74 人(57.8%)是注射器共用者或性工作者,54 人(42.2%)为感染 HIV 高风险的社交活动者。

注射吸毒在这个社区是世代传承下来的一种活动,往往是家庭中的三代人及多个社区成员一起注射。注射吸毒步骤包括粉碎并制备缓释二氢羟吗啡酮,最常用的是 40 毫克的易碎易溶的药片,通常都是共用注射器和药品,药品都是用非无菌水溶解的,再共用胰岛素注射器注射。每次都有 1-6 人参与注射。

和美国其他农村的情况一样,这个地区的失业者占 8.9%,没有完成高中学历的成年人高达 21.3%,有 19%的贫困人口,医疗卫生条件也很有限,健康水平和期望寿命一直都在国家的最低水平线。

印第安那州卫生局与社区唯一的医疗服务提供者、当地卫生官员、执法机关、社区伙伴、地

区医疗服务提供者及疾病预防控制中心合作,针对 HIV 感染的暴发这一公共卫生紧急事件颁布了一项综合性的应对措施,包括开展公共教育活动、设立事件指挥中心、社区扩展服务中心、临时的注射器使用授权、综合性医疗护理包括 HIV 感染和丙型肝炎病毒感染的护理以及药物滥用的咨询服务和处理。在 CDC 的帮助下,国家和当地卫生部门及学术人员通过行政命令正在

改善社区的扩展服务计划,以阻止 IDU 引起的 HIV 和 HCV 的传播,国家和 CDC 疾病预防专家继续紧密追踪以找出那些潜在的暴露于病毒者。

这次暴发的艾滋病病毒感染主要涉及的是农村人口,而在农村感染 HIV 的可能性在历史上都处于较低的水平,但在大量注射过阿片类药物的人群中,HIV 的传播非常迅速。印第安纳州的公共卫生应对措施包括实

施计划抑制 HIV 和 HCV 的传播,限制药物注射以及建立社区适应能力。这次的暴发流行说明了农村及贫困人群在存在未能治愈的多种疾病的背景下对于药物应用、药物滥用及成瘾的脆弱性,同时也证实了对 HIV 和 HCV 的适及监测并迅速阻断疾病传播的重要性。因此,在医疗服务水平低下的农村地区更加有必要加强推广精神卫生和药物滥用治疗的计划。

——资料来源: *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2015;64(16):443-444.

欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局相继批准 Atazanavir 用于成人艾滋病病毒感染者治疗

欧洲药品管理局 (EMA) 人类药物组和美国食品药品监督管理局 (FDA) 分别于近期批准了 atazanavir/ cobicistat (Evotaz) 用于治疗艾滋病病毒 (HIV-1) 感染且没有出现已知的与 atazanavir 相关的抗性基因突变的成人。EMA 还规定 Atazanavir 应与其它抗逆转录病毒药物产品联合使用。

百时美施贵宝推出的 Evotaz 是一种固定剂量的复方制剂,其中 Atazanavir 是一种 HIV-1 蛋白酶抑制剂, cobicistat 是一种药物代谢动力学增强剂。这 2 种药物分别以 300 毫克 /150 毫克剂量混合制成薄膜包衣片剂。

最常见的不良反应为眼部黄疸、恶心和黄疸。该委员会建

议, Atazanavir/cobicistat 的使用应该由在 HIV 感染者临床治疗方面有丰富经验的医生出具处方。

有关该药品的特性概要将会提供使用药品的详细建议,并且将发表在欧洲公共评估报告上。

Evotaz 获批上市对 HIV 感染者而言是一个好消息。每年约有 50000 人感染 HIV 而导致艾滋病 (AIDS)。目前美国的 HIV 感染者约为 110 万人,而大多数感染者对治疗有耐药性,因此需要新的治疗方法来抑制病毒。

FDA 批准 Evotaz 是基于 3 期临床试验的阳性结果。这项双盲试验比较了 300mg Atazanavir 加 150mg cobicistat (即 Evotaz) 和 300mg Reyataz 加 100mg ritonavir 的效果。在治疗 48 周后,

服用 Evotaz 的受试者中 85% 的 HIV-1 RNA 水平低于 50 个拷贝 /ml, 与对照组 Reyataz/ritonavir 的 87% 病毒抑制率相比是不分伯仲。

更为最重要的是, 临床试验结果表明 48 周后受试者的耐药性为零, 总体而言, 3 期临床结果表明了 Evotaz 的有效性和安全性。研究人员表示, atazanavir 与 cobicistat 联合应用能维持 48 周以上安全、有效的治疗。在与其他抗逆转录病毒药物联合应用治疗 HIV-1 感染时, Atazanavir/cobicistat 可以提供持久的病毒学抑制作用。

Evotaz 获批标志着一个开创性的治疗方式。然而, Evotaz 和 Reyataz 并不代表能完全治愈 HIV-1 感染。那些接受 Evotaz 治

疗的患者此前也接受过其他的抗病毒治疗,一定程度上已经获

得了蛋白酶抑制剂治疗的耐药性“基线”水平。此外对 Evotaz

任意一种成分过敏的患者也不能使用用药。

——资料来源: <http://www.medscape.com>

艾滋病病毒的致命弱点“嗜甜”可能成为未来的治疗靶点

喜爱甜食不再仅仅是能够摧毁大多数人的健康的凶手,最新研究结果表明,嗜甜或许还是艾滋病病毒(HIV)最大的弱点,这或许会成为未来的治疗靶点。

发表在 PLOS Pathogens 上的这项研究结果指出,如果病毒在侵入细胞后无法摄取糖和其他营养物质,它将不能够自我复制,因此也就无法生长和传播。

来自西北大学医学院和范德堡大学研究人员能够利用一种实验性的新化合物来封闭向机体免疫细胞输送糖和营养物质的通道,进而使艾滋病病毒因饥饿而死亡。

西北大学费恩伯格医学院的医学研究副教授 Harry Taylor 表示,这种化合物可以是某种物质的前身,而这种物质在未来将作为治疗 HIV 感染的‘鸡尾酒’疗法的组成成分,改进现有的有效药物。

研究人员表示,HIV 是在特定类型的免疫细胞即 CD4+ T 细胞中生长。当这些细胞被激活,会对血液中的病原体产生应答,而糖和生长所必需的其它养分的供应量就会相应增加。病毒往往能够目标明确地找出被激活

的 T 细胞并抢夺它们的葡萄糖供应。

研究人员在细胞成分中发现了一个被称为磷脂酶 D1 (PLD1) 的细胞开关,它通过发信号激活 T 细胞,使这项细胞的糖和必需营养物质的供应增加。通过阻断这个细胞成分,研究人员可以关闭糖的输送,剥夺侵入机体细胞的 HIV 生长所需的基本物质。

早在上个世纪 90 年代,曾有研究人员试图使用药物阻止病毒窃取免疫细胞的糖和营养物质,但是这种药物对 HIV 感染者有严重的副作用,有时候甚至会杀死正常的细胞。

新的方法似乎不仅是安全的,而且还有其他的好处如减缓异常活化的免疫细胞的扩散。HIV 能够引发 T 细胞的过度活化和生长,这将会导致机体的炎症反应,并过早导致 HIV 感染者的器官损伤,即使病毒已被药物抑制。

Taylor 教授推测,这种减缓免疫细胞生长的新方法或许可以减少充满危险的炎症反应,并且阻止 HIV 的长期存留。

在加入西北大学之前,Taylor 教授一直就职于范德堡大学。范德堡大学的研究人员通过

阻断 PLD1 已成功找到一种可以阻止乳腺癌细胞扩散的化合物。

研究人员推测,通过阻断 CD4+ T 细胞中的相同的细胞成分 PLD1 是否能够产生相同的通过阻断葡萄糖和营养物质的供给而减缓 HIV 扩散的效果。研究人员在体外验证了他们的理论,结果显示艾滋病病毒果然无法足够的资源来进行复制。

西北大学艾滋病病毒转化研究中心主任 Richard D'Aquila 博士认为,这一研究结果有望引领未来在艾滋病病毒感染治疗方面的突破性进展。

这一研究结果为未来研究如何解决 HIV 感染治疗所面临问题的开辟了新途径,避免了病毒抗性的产生,也减少了可导致机体早衰的炎症,甚至还有可能治愈 HIV 感染。Taylor 教授希望能够筛选出其他有潜在的可能性被开发成药物的化合物,这些化合物可以这种方式饿死 HIV 而不伤害到正常的细胞。这项发现也可以被应用于治疗其他的疾病如癌症,因为癌细胞的生长和扩散同样依赖于糖和其他营养物质的获得。

——资料来源: *PLoS Pathog.* 2015 May 28;11(5):e1004864

在美国和秘鲁男男性行为者中实施有针对性的暴露前预防治疗

这是一项以找到在美国和秘鲁的男男性行为者(MSM)中有效利用暴露前预防病毒感染最佳策略为目标的研究,目的就是以最有效的方式来实现人群中有效性的最大化。

研究人员利用流行病模型来模拟靶向策略的影响。以往的大多数研究既针对普通人群中也有针对高风险中的 MSM 群体。如果能够找到一种可选择的策略,包括针对艾滋病病毒(HIV)血清状况不一致的配偶,或许能够更好地平衡效果和效率。

研究人员应用基于家庭指数随机图表建立的动态随机性

交网络模型,参数来自于美国和秘鲁 MSM 中的行为调查。这些模型分别代表大多数的性伴侣关系和各自偶尔的伙伴关系,同时也允许模拟针对那些风险来自于有多种关系组合的男性的干预策略。研究人员还模拟了暴露前预防治疗(PrEP)的服用率和依从率的变化,同时还评估了在随意性行为和主要性伴侣的性行为中不使用安全套的增加所造成的风险补偿结果的敏感性。

针对所有没有固定性伴侣的男性采取暴露前预防将会对 HIV 感染的发病率产生巨大影响,但是仅仅针对于那些较高频

率随意性交的男性的干预也可产生可观的结果。这种风险补偿效果在美国显现是强劲的,但是在秘鲁却不尽然。针对 HIV 血清状况不一致的主要性伴侣的干预对 HIV 感染的发病率不会带来显著的影响,但还需要采取其它策略来减少 HIV 感染。

研究人员表示,在研究设定的两种情形下,PrEP 都可以有效地降低人群中的新发 HIV 感染。HIV 血清状况不一致的性伴侣是靶向治疗计划中引人注目的一部分,但是这种靶向治疗计划还应该包括其他处于高风险的男性。

——资料来源: *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69(1):119-125.

有关暴露前预防治疗的流行病学影响范围的评价研究

为了研究暴露前预防治疗(PrEP)计划对艾滋病病毒(HIV)感染流行病学影响及成本效益之间潜在的交互作用,肯尼亚尼安萨省开发出一个能够反映艾滋病流行和干预的数学模型。

研究人员设计了一种方案,将固定的年度预算分配到暴露前预防干预治疗,产生了一种标准投影,假设暴露前预防治疗单位成本、对暴露前预防治疗的依从性以及实施针对高危人群的

暴露前预防治疗规划的能力等所有都保持不变。然后在对比中评估暴露前预防治疗中不断变化的假设以及可能存在的相互作用的影响。

与标准投射比较起来,暴露前的预防干预的累积影响可能会增加近 2 倍。如果假设在干预的覆盖范围与成本、覆盖范围与依从性、优先顺序与时间之间的相互作用都是正性作用的话,那么这些因素之间的负面相互作

用几乎可以完全否定暴露前预防干预所产生的效益。相应的防治个体感染的预算成本估计范围跨度从 2060 美元到 36360 美元。

暴露前预防干预的影响是由多种潜在的相互作用的因素来决定。模型预测应该反映出这种不确定性,暴露前预防项目应着眼于这些因素并进行评估,以实现暴露前预防规划的影响最大化。

——资料来源: *AIDS.* 2015;29(6):733-738.

本期目录

美国妇产科医师学会更新妊娠妇女艾滋病病毒产前检测指南	2
艾滋病病毒感染者机体免疫水平的降低存在性别差异	2
艾滋病病毒感染者多性伴侣的性行为与治疗的低依从性和 依从性差异之间的相关性	3
美国印第安那州因药物滥用导致的社区艾滋病病毒感染的暴发	4
欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局相继批准 Atazanavir 用于成人艾滋病病毒感染者的治疗	5
艾滋病病毒的致命弱点“嗜甜”可能作为未来的治疗靶点	6
在美国和秘鲁男男性行为者中实施有针对性的暴露前预防治疗	7
有关暴露前预防治疗的流行病学影响范围的评价研究	7