

2011 年 HIV/AIDS 临床研究进展

李太生 弓孟春 范思远

〔作者简介〕 李太生,北京协和医院内科教授、感染内科主任。中华医学会感染性疾病分会副主任委员、中华医学会热带病和寄生虫分会主委。从事艾滋病的免疫研究和抗病毒治疗 20 年,共发表学术论文近 200 篇,被他人引用 2000 多次。多次获国家和省部级科技进步奖。此外,还获得“第 8 届全国青年科技奖”和全国“五一”劳动奖,入选“新世纪百千万人才工程”国家级人选,获得“卫生部突出贡献专家”称号。

2011 年,在欧美遭遇经济危机的条件下,各国的 HIV/AIDS 临床研究都受到了一定的影响^[1]。尽管如此,HIV/AIDS 临床研究还是取得了诸多重大的进展,整个 HIV/AIDS 研究领域的重点重新回归到临床。一方面,对抗反转录病毒药物的重要性有了更新的更为深刻的认识,并建立起临床治疗与控制 HIV 新发感染之间的桥梁。另一方面,得益于 HIV/AIDS 临床研究的长足发展,HIV 感染者的寿命逐渐延长,这一群体与老龄化相关的疾病也得到越来越多的认识和关注。

一、启动 HAART 的时机

在无症状 HIV-1 感染者中启动 HAART 的时机问题是 2010 年以来的研究热点,2011 年有更多的研究证据支持早期启动 HAART。“Hit early, hit hard”的策略再次成为共识。WHO、美国 DHHS、欧洲以及国际 AIDS 协会相继修改对无症状 HIV-1 感染的诊疗指南,大幅提高了启动 HAART 时的 CD4⁺ T 细胞计数水平^[2]。新的研究证据表明,启动 HAART 时基线 CD4⁺ T 细胞计数越低,经过充分 HAART 治疗后能够恢复到正常 CD4⁺ T 细胞计数的可能性也越低。而在较高的 CD4⁺ T 细胞计数水平启动 HAART,患者免疫功能获得重建的可能性越大。另一方面,早期治疗也可以降低病毒储存库的容量。Cellerai 等^[3]对早期且长期治疗者和长期无进展者(LTNP)进行比较,二者外周血病毒复制与病毒储存库相似,二者的 HIV-1 特异性 CD8⁺ T 细胞水平相当,提示早期且长期治疗可能模拟长期无进展者的免疫-病毒学特征,进一步支持目前强调的早期启动治疗的观点。

HPTN 052 研究将 1763 对一方存在 HIV-1 感染的性伴侣随机分为早期治疗组(CD4⁺ T 细胞计数 < 550/mm³ 启动治疗)和延迟治疗组(< 350/mm³)^[4]。早期治疗组受试者发生终点事件(发生肺结核、严重细菌感染、WHO4 期事件或死亡)的风险较延迟治疗组患者下降 42% (HR = 0.58, P < 0.01)。发现早期治疗显著降低感染者将 HIV-1 传播给性伴侣的风险(新发感染率下降 96%)。该研究为以 550/mm³ 为治疗阈值的策略提供了有力的证据。目前受到推崇的“test and treat”(阳性即启动治疗)的策略是否能够使 HIV 感染者获益,这一问题还有待于 START (strategic timing of antiretroviral treatment)研究的结果来证实。这项由明尼苏达州大学主导的研究计划入组 4000 例 HIV 感染者,入组后分为立即治疗(不论 CD4⁺ T 细胞计数如何)和延迟治疗(等 CD4⁺ T 细胞 < 350/mm³ 才开始治疗),预计在 2015 年 3 月完成^[5]。

二、非 AIDS 相关性疾病的研究进展

1. 肾脏疾病:在长期抗病毒治疗的病人中肾脏疾病受到越来越大越多的关注。北京协和医院感染内科及肾内科在 2011 年对我国 HIV 感染者中慢性肾脏病的流行病学特征进行了研究。在我国接受治疗的 HIV 感染者中,慢性肾脏病的患病率为 16%^[6]。同时,在国内开始推进对 HIV 感染者肾脏健康的关注^[7]。Yanagisawa 等^[8]在日本进行的研究发现,HIV 感染者中 CKD 的患病率为 15.4% (eGFR < 60ml/min 者 9.7%)。多因素分析显示,胆周醇水平与血清肌酐水平升高相关,而与白蛋白尿相关的因素包括糖尿病、高血压、合并感染 HCV。CD4⁺ T 细胞计数与肾功能障碍有关。对于病因不明的合并肾脏病的 HIV 感染者,推荐进行肾组织活检以明确诊断并对肾脏病

作者单位:100730 北京协和医院感染内科/艾滋病诊疗中心(李太生);北京协和医院内科(弓孟春、范思远)

变的严重性进行评估^[9]。需要行肾穿的一种特殊情况是出现肾功能减退而 $CD4^+$ T 细胞计数 $>350/mm^3$ 的未接受 ART 的 HIV 感染者。如果通过肾穿明确是 HIVAN, 则应该启动 cART, 无论 $CD4^+$ T 细胞计数水平如何。目前的证据表明, HIV 感染不是进行肾移植的禁忌, 在处于 ESRD 的 HIV 感染者中实施肾移植是可行的治疗方案。

2. 心血管疾病: HIV 感染本身可导致心血管疾病风险的升高。未经治疗的 HIV 感染者中, 全身炎症指标升高, 机体处于高凝状态, 血管内皮功能受损。慢性的 T 细胞激活也会对血管造成负面影响。而抗反转录病毒药物的使用会导致血脂异常、胰岛素抵抗等, 使得 ART 的患者也存在 CVD 风险的升高。通过对危险因素的筛查和有效干预, 可改善 HIV 感染者在心血管疾病方面的预后^[10,11]。而对于 HIV 感染者发生急性冠脉综合征的临床特点的研究也提示需要开始积累处理这一特殊人群的 CVD 的经验^[12]。对无明显 CVD 的患者进行超声心动图检查发现的明显高于同龄普通人群的心脏结构及功能异常, 该研究提示在 HIV 患者的临床诊治中, 需要全面评价各个脏器的功能, 尽早发现相关的异常并加以干预, 从而进一步改善患者的预后^[13]。

3. 骨代谢疾病: Young 等以国家医院门诊医疗调查 (NHAMCS - OPD) 的数据作为参考, 对 HIV 门诊研究 (HOPS) 中 5826 名患者的数据进行标准化, 发现其中 24 ~ 54 岁的患者骨折发生率较普通人群更高 ($P < 0.01$); 此外, 发现高龄、物质滥用、 $CD4^+$ T 细胞计数、丙型肝炎病毒感染和糖尿病等也与骨折发生有关^[6]。北京协和医院艾滋病诊疗中心与放射科合作, 评估我国 HIV 感染者中骨质疏松的发生情况, 证实感染人群较对照人群的骨矿物密度明显减低^[14]。以上数据均提示临床医生应该常规评估 HIV 感染者的骨折风险, 特别是对有上述骨折危险因素的患者。

4. 神经精神疾病: Ronald 等发现, 很多 HIV 感染者即使通过 ART 使 $CD4^+$ T 细胞计数得以恢复, 其 HIV 相关神经认知功能障碍 (HAND) 仍持续存在。此外, 与 $CD4^+$ T 细胞计数持续处于较高水平相比, $CD4^+$ T 细胞出现明显下降的感染者神经认知功能受损 (NPI) 的发生率更高^[7]。提示早期检测、早期治疗可通过防止 $CD4^+$ T 细胞明显下降, 使 HIV 感染者获得神经认知功能方面良好的预后。Ciccarelli 等发现, 无症状 HIV - 1 感染者中仍然存在较高的 HAND 患病率, EFV 使用与之相关^[8]。提示进行常规神经精神

检查有助于临床医生正确诊断和治疗轻微的 HAND。来自中国的研究则提示重症抑郁障碍在 HIV 感染人群中发病率更高, 提示需要进行相关干预^[9]。

5. 非 AIDS 相关性恶性肿瘤: Shiels 等分析了美国 HIV 感染人群中非 AIDS 相关恶性肿瘤的数据, 发现与 1991 ~ 1995 年 5 年相比, 2001 ~ 2005 年期间非 AIDS 相关恶性肿瘤增加了近 3 倍 (由 3193 例增加到 10059 例, $P < 0.001$); 其中肛门区肿瘤、肝癌、前列腺癌、肺癌和霍奇金淋巴瘤等显著增加^[10]。有针对性的预防与治疗措施对于预防非 AIDS 相关恶性肿瘤非常重要。Atashili 等使用模型对低收入国家进行分析, 发现即使仅进行一次宫颈癌筛查, 也可显著降低 HIV 患者中宫颈癌病死率^[15]。Vanni 等使用模型对中等收入国家进行分析, 发现对于 HIV 感染女性, 成本 - 效益比最佳的宫颈癌筛查策略是每年进行一次 HPV DNA 检测和细胞学筛查^[16]。

三、药物治疗成为预防新发感染的重要手段

1. 暴露前预防: 使用抗反转录病毒药物对高危患者进行暴露前预防的研究在 2011 年取得了一定的进展。2010 年, CAPRISA 研究及 iPrEX 研究分别验证了 TFV 阴道凝胶用于女性预防 HIV 感染及口服 TDF - FTC 用于 MSM 人群预防 HIV 感染的有效性^[17,18]。美国 CDC 已于 2011 年初将 Truvada (口服 TDF - FTC 联合制剂) 列为 MSM 人群预防 HIV - 1 感染的可选药物^[19]。FEM - PrEP 研究在发生高危性行为的女性中予口服 TDF - FTC。该研究在 2011 年因为初步数据显示预防无效而被终止。导致 FEM - PrEP 与 iPrEX 之间的结果迥然不同的原因目前不明, 但研究指出药物在直肠和阴道黏膜内浓度的差异可能是主要原因^[20]。总体前景非常乐观。

2. 治疗即预防: HPTN 052 研究^[4]将 1763 对一方存在 HIV - 1 感染的性伴侣随机分为早期治疗组 ($CD4^+$ T 细胞计数 $< 550/mm^3$ 启动治疗) 和延迟治疗组 ($< 350/mm^3$)。发现早期治疗显著降低感染者将 HIV - 1 传播给性伴侣的风险 (新发感染率下降 96%)。在疫苗研究迟迟无法取得突破, HIV 新发感染无法得到有效控制的情势下, 为全球控制 HIV 传播提供了全新的策略。大范围地实施 HIV 筛查, 尽早启动 ART, 不仅可以改善感染者本人的临床情况及预后, 更有助于减少 HIV 的传播, 控制新发感染的发生^[1]。

四、HIV 感染的根治策略

1. 强化治疗: HAART 可显著降低血浆中 HIV -

1 病毒载量,但长期行 HAART 的感染者肠道黏膜等处持续存在低水平的病毒复制。Chege 等对 24 名经 ART 获得长期病毒抑制的感染者进行研究,发现 raltegravir 强化治疗组(48 周或 96 周)和标准 HAART 组相比,血 HIV-1 前病毒载量($P=0.620$)、 $CD4^+$ T 细胞计数($P=0.250$)以及肠道 HIV-1 前病毒载量($P=0.740$)并无显著差异。Gandhi 等对 HIV-1 RNA <50 拷贝/毫升的感染者进行 raltegravir 强化治疗,发现并未显著改变残余病毒载量(单拷贝检测)。以 2-LTR HIV-1 环、总细胞内 HIV-1 DNA 和 T 细胞活化标志等其他指标进行评估,也未发现存在 raltegravir 强化治疗可抑制的持续性病毒复制,说明仅仅通过 raltegravir 强化治疗并不能完全消除 HIV 感染。maraviroc 是一种 CCR5 拮抗剂,Gutierrez 等对行 ART 的慢性 HIV 感染者进行 maraviroc 强化治疗(48 周)。发现潜伏病毒储存库并未显著减小($P=0.068$),其中 4 名感染者病毒效价平均降低 1.82IUPM(每百万细胞感染单位),血浆残余病毒载量无显著变化;感染者在 24 周均可检测到 2LTR DNA 环,48 周后均检测不到; $CD4^+$ 或 $CD8^+$ T 细胞计数无显著变化,HLA-DR⁺/ $CD38^+$ $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞显著减少。提示 maraviroc 强化治疗有减少记忆 T 细胞中潜伏性病毒储存库容量的倾向。

2. 病毒储存库激活药物:病毒储存库对于根治 HIV 感染具有至关重要的意义,北京协和医院艾滋病诊疗中心在 2011 年首次在国际上证实了在经过充分 HAART(血浆中检测不到病毒载量)的感染者的泪液中仍存在 HIV-1 的 RNA,提示眼部是可能的病毒储存库之一。目前较为明确的病毒储存库是记忆 $CD4$ 细胞,但也有研究表明多能造血干细胞可能是重要的病毒储存库,由造血干细胞分化出的各类细胞均可能携带病毒的 DNA。动员储存库中的病毒并使用 ART 将受染细胞杀灭是许多研究的重点,也是可能根治 HIV 感染的手段之一。但由于之前研究使用的细胞模型存在一定的缺陷,基础研究中证实的某些药物在新的可靠性更高的模型中并未发挥出效力。目前比较有前景的药物包括 prostratin(NF- κ B 激动剂)、valproic acid, SAHA(HDAC 抑制剂)等单用或联合应用。

3. 骨髓移植:目前对于 HIV 感染仍无明确有效的治愈方法。在向 1 例 HIV 感染者移植了 CCR5 突变的造血干细胞后,这些细胞迁移入骨髓、增殖并分

化为成熟的髓系及淋巴系细胞。该患者目前已随访 4 年,未采用 ART。Hutter 等在其外周血、肠道、肝脏及脑部等不同部位组织进行的检测中,未发现病毒载量或原病毒 DNA,并证实在全身及肠道黏膜免疫系统中, $CD4^+$ T 细胞的成功重建,该患者无任何 HIV 现行感染的证据。恢复的 $CD4^+$ T 细胞中激活的记忆 T 细胞比例较高,而这部分细胞是 HIV 的优先攻击目标,因为其表面的 CXCR4 受体可能为某些病毒提供攻击对象并产生感染。此外,在免疫重建的过程中,研究者发现了供体细胞逐渐取代长期生存的宿主组织细胞,表明病毒储存库的容量逐渐减小。总之,该研究明确证实患者的 HIV 感染已经被治愈。这一病例为未来制定治愈 HIV 的策略提供了方向,也是使用携带有利基因进行造血干细胞移植使个体获益的成功案例。该研究小组已经在寻找更多的适于实施该技术的患者。

2011 年的 HIV/AIDS 研究领域中,临床研究的进展是最大的亮点,不仅为患者本人带来福音,也为全面控制居高不下的 HIV 新发感染率提供了全新的策略。结合中国国情,我国感染人群的临床研究资料也在为国际 HIV/AIDS 的临床研究进展提供独特的资源和视角。

参考文献

- 1 Padian NS, McCoy SI, Karim SS, *et al.* HIV prevention transformed: the new prevention research agenda[J]. Lancet, 2011, 378: 269-278
- 2 范思远,弓孟春,杨莹韵,等. 早期抗逆转录病毒治疗改善无症状 HIV-1 感染者预后[J]. 中华内科杂志, 2011, 50: 526-529
- 3 Cellerai C, Harari A, Stauss H, *et al.* Early and prolonged antiretroviral therapy is associated with an HIV-1-specific T-cell profile comparable to that of long-term non-progressors[J]. PLoS One, 2011, 6: e18164
- 4 Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy[J]. N Engl J Med, 2011, 365: 493-505
- 5 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048>. 2011-12 updated, 2012-01 accessed
- 6 Mengchun Gong TL, Xuemei L. The prevalence of chronic kidney disease in the ARV-Naive HIV-Infected adults in mainland China: data from a National Multicenter Prospective Study[EB/OL]. http://www.abstracts2view.com/asn_2011/viewphp?nu=24911&terms=&type=abstract2011
- 7 弓孟春,范,麦毓麟,李太生. 人类免疫缺陷病毒相关性肾脏病的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(7): 615-618
- 8 Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, *et al.* Clinical characteristics of kidney disease in Japanese HIV-infected patients[J]. Nephron Clin Pract, 2011, 118: e285-291

(下转第 10 页)

道毛细血管和静脉表达, AQP2 在阴道上皮细胞细胞质中表达, AQP3 在阴道上皮细胞细胞膜中表达。阴道神经刺激后 AQP3 在阴道内的表达没有变化, 提示 AQP3 可能与阴道润滑及性生活无关。

总之, 水通道蛋白的发现使我们能够在分子水平认识一些妇产科疾病的发生发展的过程, 从而为临床更好治疗疾病提供新的思路和途径。

参考文献

- 1 Damiano AE. Review: water channel proteins in the human placenta and fetal membranes[J]. Placenta, 2011, 2: S 207 – 211
- 2 Verkman AS. Mammalian aquaporins: diverse physiological roles and potential clinical significance[J]. Expert Rev Mol Med, 2008, 10: e13
- 3 Mariusz T, Skowronski, Agnieszka, *et al.* Fluctuation of aquaporin 1, 5, and 9 expression in the pig oviduct during the estrous CYCLE AND early pregnancy[J]. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2011, 59: 419 – 427
- 4 Echevarria M, Windhage EE, Tave SS, *et al.* Cloning and expression of AQP3, a water channel from the medullary collecting duct of rat kidney[J]. Physiology, 1994, 91: 10997 – 11001
- 5 Johnston H, Koukoulas I, Jeyaseelan K, *et al.* Ontogeny of aquaporins and 3 in ovine placenta and fetal membranes[J]. Placenta, 2000, 21: 88 – 89
- 6 Mann SE, Ricke EA, Yang BA, *et al.* Expression and localization of AQP1 and 3 in human fetal membranes[J]. AM J Obstet Gynecol, 2002, 187(4): 902 – 907
- 7 Liu H, Koukoulas I, Ross MG, *et al.* Quantitative comparison of placental expression of three aquaporin genes[J]. Placenta, 2004, 25: 475 – 478

- 8 Mobasheri A, Wray S, Marples D. Distribution of AQP2 and AQP3 water channels in human tissue microarrays[J]. J Mol Histol, 2005, 36(1–2): 1 – 14
- 9 Wang S, Amidi F, Beall M, *et al.* Aquaporin3 expression in human fetal membranes and its upregulation by cyclic adenosine monophosphate in amnion epithelial cell culture[J]. J Soc Gynecol Invest, 2006, 13(3): 181 – 185
- 10 Liu H, Wintocour FM. Aquaporins in development, a review [J]. Keptrod BioL Endocrinol, 2005, 11(3): 18
- 11 Beall MH, Wang S, Yang B, *et al.* Placental and membrane aquaporin water channels; correlation with amniotic fluid volume and composition [J]. Placenta, 2007, 28(5–6): 421 – 428
- 12 朱雪琼, 蒋珊珊, 王玉环, 等. 水通道蛋白 1 和水通道蛋白 3 在羊水过少的胎盘和胎膜的表达及意义[J]. 中华围产医学杂志, 2009, 12(5): 333 – 337
- 13 朱雪琼, 蒋珊珊, 邹双微, 等. 水通道蛋白 3、9 在特发性羊水过多产妇产前胎盘和胎膜中的表达变化及意义[J]. 中华妇产科学杂志, 2009, 12(12): 920 – 923
- 14 Chen Q, Peng H, Lei L, *et al.* Aquaporin 3 is a sperm water channel essential for postcopulatory sperm osmoadaptation and migration[J]. Cell Res, 2011, (16): 922 – 933
- 15 Jo JW, Jee BC, Sun CS, *et al.* Effect of maturation on the expression of aquaporin 3 in mouse oocyte[J]. Zygote, 2011, 19(1): 9 – 14
- 16 Thoroddsen A, Dahm – Kahler P, Weijdegard B, *et al.* The Water Permeability channels aquaporins are differentially expressed in granulosa and the cells of prevulatory follicle during precise stages of human ovulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4): 1021 – 1028
(收稿: 2011 – 10 – 18)
(修回: 2011 – 10 – 27)

(上接第 4 页)

- 9 Elewa U, Sandri AM, Rizza SA, *et al.* Treatment of HIV – associated nephropathies[J]. Nephron Clin Pract, 2011, 118: c346 – 54; discussion c54
- 10 Palella FJ, Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2011, 6: 266 – 271
- 11 Bloomfield GS, Hogan JW, Keter A, *et al.* Hypertension and obesity as cardiovascular risk factors among HIV seropositive patients in Western Kenya[J]. PLoS One, 2011, 6: e22288
- 12 M Lee PT, Angelique TA, Hannan L, *et al.* Mortality and length of stay for HIV + Persons admitted for acute coronary syndrome[J]. <http://www.retroconference.org/AbstractSearch/default.aspx> 2011
- 13 Mondy KE, Gottdiener J, Overton ET, *et al.* High prevalence of echocardiographic abnormalities among HIV – infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52: 378 – 386
- 14 Yao J, Yu W, Li T, *et al.* The pilot study of DXA assessment in Chinese HIV – infected men with clinical lipodystrophy[J]. J Clin Densitom, 2011, 14: 58 – 62
- 15 Vanni T, Luz PM, Grinsztejn B, *et al.* Cervical cancer screening a-

mong HIV – infected women: an economic evaluation in a middle – income country[J]. Int J Cancer, 2011: E96 – E104

- 16 Atashili J, Smith JS, Adimora AA, *et al.* Potential impact of antiretroviral therapy and screening on cervical cancer mortality in HIV – positive women in sub – Saharan Africa: a simulation[J]. PLoS One, 2011, 6: e18527
- 17 Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, *et al.* Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women[J]. Science, 2010, 329: 1168 – 1174
- 18 Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men[J]. N Engl J Med, 2010, 363: 2587 – 2599
- 19 Smith DK, Grant RM, Weidle PJ, *et al.* Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011, 60: 65 – 68
- 20 Karim SS, Kashuba AD, Werner L, *et al.* Drug concentrations after topical and oral antiretroviral preexposure prophylaxis: implications for HIV prevention in women[J]. Lancet, 2011, 378: 279 – 281
(收稿: 2012 – 03 – 15)
(修回: 2012 – 03 – 20)