

暴露前预防:探索适合中国的 HIV 预防策略

刘安 王茜 叶江竹 孙丽君

首都医科大学附属北京佑安医院感染中心门诊,北京 100069

通信作者:孙丽君, Email:sunlijunkity@163.com

【摘要】 暴露前预防(PrEP)是国际指南推荐预防 HIV 感染的主要方式之一,在我国受到越来越多的关注。2019 年,恩曲他滨联合丙酚替诺福韦(F/TAF)在美国获批成为继恩曲他滨联合富马酸替诺福韦二吡呋酯(F/TDF)后,第二个可用于 PrEP 的药物。本文结合最新国际指南、PrEP 临床研究数据和我国实际情况,讨论 PrEP 在我国临床运用中的考量和挑战,并对提高 PrEP 认知、可及性、可负担性及用药依从性提出具体建议。

【关键词】 艾滋病病毒; 暴露前预防; 富马酸替诺福韦二吡呋酯; 丙酚替诺福韦

Pre-exposure prophylaxis: Exploring suitable HIV prevention strategies for China

Liu An, Wang Xi, Ye Jiangzhu, Sun Lijun

Center for Infections Diseases, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Sun Lijun, Email:sunlijunkity@163.com

【Abstract】 Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is one of the main methods recommended by international guidelines for preventing HIV infection, and increasing attention has been paid to it in China. In 2019, emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) was approved by the US FDA as the second PrEP option besides emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (F/TDF). This article reviews the latest international guideline recommendations on PrEP, and the relevant clinical study data, discusses the considerations and challenges in implementing PrEP in the context of clinical practice in China, and provides suggestions for improving the awareness, accessibility, affordability and adherence of PrEP.

【Key words】 HIV; Pre-exposure prophylaxis; Tenofovir disoproxil fumarate; Tenofovir alafenamide

暴露前预防(pre-exposure prophylaxis, PrEP)和暴露后预防(post-exposure prophylaxis, PEP)为减低 HIV 感染风险的主要药物干预手段。PrEP 是指当面临高 HIV 感染风险时,每天或按需服用药物以预防 HIV 感染的一种新型生物学预防方法^[1]。PrEP 的效果已经全球多项临床试验论证,且国际流行病学数据显示使用 PrEP 可在公共卫生层面有效遏制 HIV 传播^[2-3]。PrEP 在我国也正受到越来越多的关注,2018 版的《中国艾滋病诊疗指南》推荐其作为 HIV 感染高危人群预防咨询服务中的一项^[1]。由于 PrEP 在我国属于较新的概念,临床研究数据有限,具体如何操作实施也有待探索。本文旨在介绍 PrEP 效果、安全性及实施方面的国际研究进展与经验,并结合我国实际情况分析 PrEP 在我国推

广的意义和挑战。

1. 国际指南的 PrEP 推荐:第一个 PrEP 方案恩曲他滨联合富马酸替诺福韦二吡呋酯(emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, F/TDF; 商品名舒发泰[®])自 2012 年进入美国市场后,基本成为国际上通用的 PrEP 标准方案(表 1),截至 2020 年,已在全球 54 和 36 个国家/地区分别获批用于成年人和青少年 HIV 感染预防。恩曲他滨联合丙酚替诺福韦(emtricitabine/tenofovir alafenamide, F/TAF; 商品名达可辉[®])为最新 PrEP 方案,2019 年 10 月获美国 FDA 批准用于体重≥35 kg、有通过性行为(不包括接受性阴道性行为)感染 HIV 风险的青少年及成年人^[4];更新最快的欧洲艾滋病临床学会(European AIDS Clinical Society, EACS)指南已在

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200423-00628

收稿日期 2020-04-23 本文编辑 斗智

引用本文:刘安,王茜,叶江竹,等.暴露前预防:探索适合中国的 HIV 预防策略[J].中华流行病学杂志,2021,42(2):357-363. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200423-00628.



2019 年版中将其列为 MSM 及跨性别女性的 PrEP 推荐方案(表 1)^[5]。

各主要国际指南根据性关系状态、行为特征等指标评估感染风险和 PrEP 适用性(表 1),并有可操作性强的工具供医师甄别 PrEP 适用个体^[6]。我国 HIV 感染高发人群包括 MSM、与 HIV/AIDS 患者有性接触者、多性伴人群和注射吸毒者等^[1],与国际指南中的 PrEP 适用人群大体一致,不过在临床实践中合理评估个体感染风险和应用 PrEP,我国医师还需要更多学习探索和经验积累。

另外值得注意的是,启动用药前的检测和用药过程中的监测也是 PrEP 不可或缺的组成部分,对确保 PrEP 的安全合理使用、评估预防效果乃至及时发现和转诊 HIV 阳转者都十分重要(表 1)。

2. PrEP 的效果和安全性研究进展:

(1)PrEP 方案的 HIV 感染预防效果:作为成熟的 PrEP 方案,每日服用 F/TDF 已经多项国际临床研究证实,在依从性好的 HIV 感染高危人群中预防效果佳^[10]。纳入 18 项 PrEP 相关试验的系统综述和荟萃分析显示,高 PrEP 依从性(>70%)人群的 HIV 感染预防效果显著优于安慰剂组($OR=0.30, 95\%CI:0.21\sim0.45$),依从性较差的人群($\leq 40\%$)则无明显预防获益($OR=0.95, 95\%CI:0.74\sim1.23$)^[11]。真实世界研究中,F/TDF 方案也显示良好预防效果。英国 PROUD 研究纳入 544 例 HIV 阴性 MSM,相较于 1 年后启动 F/TDF 方案,立即启动方案组适用者 HIV 感染率明显下降(86%, $P=0.0001$)^[12];美国 Kaiser Permanente 研究纳入 972 例 MSM,F/TDF 累积使用了 850 人年以后,预防效果达 100%^[13]。

最新 PrEP 方案 F/TAF 的良好预防效果在其注册临床试

验 DISCOVER 中获得证实。DISCOVER 为随机、双盲、非劣效性 III 期临床试验,比较了 F/TAF 与 F/TDF 在成年人 MSM 及跨性别女性中 96 周 PrEP 效果。主要终点为所有受试者完成 48 周预防用药和 50% 受试者完成 96 周用药后 HIV 感染发生率。结果显示,F/TAF 组相较于 F/TDF 组的感染发生率比值在第 48 周和第 96 周时分别为 0.47(95%CI:0.19~1.15)、0.54(95%CI:0.23~1.26),均在预设非劣效性界值(1.62)范围内^[14]。药代动力学方面,研究第 4 周,F/TAF 组外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)内活性代谢物替诺福韦二磷酸(tenofovir diphosphate, TFV-DP)稳态水平高出 F/TDF 组 5.3 倍,药物浓度超过 90% 有效抑制浓度(EC_{90})受试者比例亦高于 F/TDF 组(98% 比 68%)^[15]。既往 I 期研究中,F/TAF 相较于 F/TDF 在第一剂给药后细胞内 TFV-DP 浓度更快超过 EC_{90} (4 h 比 3 d)^[15-16]。数据模型显示,F/TAF 在最后一剂给药后保持 PBMC 中 TFV-DP 浓度超过 EC_{90} 更久(16 d 比 10 d)^[15, 17-20]。以上结果提示,相较于 F/TDF,F/TAF 起效更快、提供保护持续时间更长。

除临床和真实世界研究数据外,更重要的是现有流行病学数据也提示 PrEP 能有效降低人群层面的 HIV 新发感染。例如,澳大利亚新南威尔士州针对 MSM 推出 PrEP 后的 1 年内新诊断 HIV 感染 221 例,HIV 感染相对风险较未推出 PrEP 前的 1 年(诊断 295 例)下降 25.1%(95%CI: 10.5%~37.4%)^[2]。美国 50 个州和华盛顿特区进行的回顾性分析显示,PrEP(日服一片 F/TDF)高使用率与新发 HIV 感染降低显著相关^[3]。由此可见,PrEP 的推广实施的确对 HIV 感染的防控工作有建设性作用。

表 1 国际指南针对暴露前预防的推荐项目

项目	EACS 2019 ^[5]	美国 CDC 2017 ^[7]	WHO 2016 指南及 2019 技术简报 ^[8-9]
适用人群	不持续使用安全套的 HIV 感染高风险成年人: • 不固定性伴侣或性伴侣为未治 HIV 感染者的 HIV 阴性 MSM 或跨性别者 • 存在多个可能感染 HIV 且未治性伴侣的 HIV 阴性异性性行为者	HIV 感染高风险成年人: • 性活跃 MSM • 性活跃异性性行为男性和女性 • 成年人 IDU • 伴侣为 HIV 感染者的性活跃异性性行为者和男性	无 PrEP 情况下,HIV 发病率 $\geq 3/100$ 患者年的 HIV 感染高风险人群。主要为: • MSM • 跨性别女性 • 性伴侣为未诊断或未治 HIV 感染者的异性性行为男性和女性
使用前检测	• HIV 检测 • HBV 血清学检测 • STD • 肾功能	• HIV 检测 • 肾功能 • HBV 血清学检测 • STD	• HIV 检测 • 血清肌酐检测 • HBsAg 检测
推荐药物	• 每日 1 片 F/TDF • MSM 或跨性别女性可使用 F/TAF • MSM 可采用 F/TDF 按需服药方案 ^a	• 每日 1 片 F/TDF	• 每日 1 片 F/TDF • MSM 可采用 F/TDF 按需服药方案 ^a
随访监测	• 启动 PrEP 后第 1 个月,之后每 3 个月检测 HIV • STD • 肾功能 • 骨密度(按照 TDF 使用建议)	• 每 3 个月检测 HIV、提供药物依从性咨询、危险行为干预支持、药物副作用和 STD 症状评估 • 在第 3 个月和之后的每 6 个月检测肾功能 • 每 3~6 个月检测细菌性 STD	• 定期(如每 3 个月)检测 HIV • 前 12 个月每季度检测血清肌酐,之后每年检测

注:^a按需服药方案:性行为前 2~24 h 服用 2 片 F/TDF,首次服药后的第 24 和 48 h 再各服 1 片;EACS:欧洲艾滋病临床学会;F/TDF:恩曲他滨联合富马酸替诺福韦二吡呋酯;F/TAF:恩曲他滨联合丙酚替诺福韦;PrEP:暴露前预防;IDU:注射吸毒者;STD:性传播疾病

(2)PrEP 方案的安全性:在 2012 年美国批准 F/TDF 用于 PrEP 之前, TDF 和 FTC 已应用于抗 HIV 治疗超过 10 年且安全性良好。纳入 13 项 PrEP 临床研究的荟萃分析也显示 F/TDF 组的 3 或 4 级不良事件、严重不良事件发生率与安慰剂组差异无统计学意义^[21]。

根据抗 HIV 治疗的临床经验, F/TDF 方案主要的安全考量为与 TDF 相关的肾脏和骨骼安全性。PrEP 多个研究中 F/TDF 组对比安慰剂组的骨骼安全性结果不一^[22-24], 而根据荟萃分析综合来看, PrEP 组的骨折风险与安慰剂组差异并无统计学意义^[21]。此外, 基于 iPrEX 研究队列的一项亚组研究显示, 停止使用 F/TDF 一年后, F/TDF 组的骨密度对比安慰剂组出现明显上升 ($P=0.003$), 提示其对骨密度的负面影响具有可逆性^[25]。

F/TAF 方案包含了较 TDF 肾脏和骨骼安全性更佳的安全性, 最新数据显示其作为 PrEP 方案安全性良好^[26-27]。DISCOVER 研究 96 周时 F/TAF 和 F/TDF 组受试者的严重不良事件发生率相似 (7% 比 6%); F/TAF 组受试者椎体和髌骨密度较基线上升, 骨骼安全性明显优于 F/TDF 组 ($P<0.001$)。此外, F/TAF 组受试者估算肾小球滤过率和近端肾小管功能指标较基线变化中位水平对比 F/TDF 组差异有统计学意义 ($P<0.001$), 肾脏安全性显著优于 F/TDF^[14]。由此可见, F/TAF 或可为 HIV 感染高风险人群提供更安全的用药选择。

目前 PrEP 研究数据多来自欧美, 针对我国人群的 PrEP 临床研究数量有限, 尚无真实世界研究。2019 年 Wang 等^[28]发表了一项针对中国 HIV 阴性 MSM 的真实世界研究计划——CROPrEP, 主要将关注 F/TDF 作为 PrEP 的预防效果、安全性和对性行为的潜在影响。该研究已于 2018 年启动, 计划完成时间为 2020 年 12 月。

3. PrEP 在我国的潜在临床意义:我国现有 HIV 感染预防措施结合了行为学和生物医学干预。前者主要为宣传教育、安全套和润滑剂使用推广、知情交友等; 后者包括艾滋病检测和咨询、性病筛查和治疗、促进 HIV 阳性者早治疗和开展有效随访管理等^[29-30]。尽管有多项干预手段, 我国每年检测发现的感染人数仍然呈上升趋势, 并以性传播为主要传播途径, 其中 MSM 的 HIV 新报告感染率增幅最大^[31]。面对这样的形势, 有必要在现有基础上探索更多、更有效的防控手段。如前所述, 国际经验已经显示 PrEP 对降低新发 HIV 感染率有确切的效果, 因此如能在中国成功推广实施 PrEP, 或能为我国 HIV 防控工作带来有力助推。例如一项针对我国 MSM 的卫生经济学分析预测, 如不使用 PrEP, 该人群未来 20 年可能出现 1 100 000~3 000 000 例新发 HIV 感染, 及 700 000~2 300 000 例 HIV 感染相关性死亡。若 PrEP 覆盖率达到 50%, 同期新发感染则可降低 170 000~320 000 例^[32]。

现有数据支持 PrEP 的良好预防效果, 但临床实践中仍需考量 PrEP 与其他 HIV 感染预防措施的关系, 合理选择、组合运用不同的预防措施。以近年来广受关注的 HIV 预防

概念“持续检测不到病毒=不具传染性”(Undetectable=Untransmissible, U=U) 为例, 此概念强调接受抗病毒治疗且血浆病毒载量持续检测不到的 HIV 感染者, 通过性行为传染他人的风险小到可忽略。然而此概念有其局限性: 首先, 我国目前大多数 HIV 感染者每年只检测 1 次病毒载量, HIV 阳性配偶可能存在治疗初期尚未达到完全病毒学抑制、或因依从性不佳出现短暂病毒学反弹等情况, 较低的检测频率难以监测上述情况、无法确认是否实现“持续检测不到病毒”; 其次, 多项国内外研究显示, 部分达到血浆病毒学抑制的感染者精液中仍能检测出 HIV RNA^[33-35], 且精液病毒载量与 HIV 性传播风险显著相关 ($HR=1.7, P=0.02$)^[36]; 因此, U=U 概念的重要意义在于减轻 HIV 感染者受到的歧视, 临床中仍然需要 PrEP 等措施为 HIV 感染者配偶提供更多保护。另外, U=U 和 PrEP 均不能像使用安全套一样防止其他性病感染。鉴于目前各类 HIV 预防措施均有其局限性, 临床运用中需多管齐下, 提倡药物预防和其他安全性行为措施同时使用, 以期最大程度降低 HIV 传播。同时 HIV 预防的其他层面, 如 PEP, 也不能忽视; PEP 使用完整抗 HIV 三联药物方案, 一般以 F/TDF 为核苷类反转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) 骨干, 第 3 种药物多为整合酶抑制剂; 2019 年 EACS 指南将 F/TAF 也加入了 PEP 首选 NRTI 骨干推荐^[5]。

4. 我国实践和推广 PrEP 的挑战和策略:

2019 年 9 月国家卫生健康委员会等 10 部门联合制定了《遏制艾滋病传播实施方案 (2019-2022 年)》(《方案》), 其中 PrEP 的试点工作、政策完善及推广是强化 HIV 综合干预工作的重要组成部分^[37]。2018-2019 年我国 7 个省份进行了 HIV PrEP 和 PEP 试点工作, 同时我国已启动制定 PrEP 和 PEP 预防指南^[38]。在此背景下, 我国实践和推广 PrEP 将获得更多的经验与政策指导。

(1) 对 PrEP 的认知和相关医疗环境: 提高 HIV 感染高危人群对预防措施的认知, 相应会提升其使用预防措施的意愿^[39]。但目前我国 PrEP 适用者及一般公众对 PrEP 的认知缺乏, 如 PrEP 知晓率在 MSM 中仅为 22.4%^[40]。对公众、特别是 HIV 感染高危人群的家属、配偶、朋友等进行正确的 PrEP 知识宣传, 有利于消除社会和家庭环境中对 PrEP 使用的歧视, 进而提升适用人群启动 PrEP 的意愿。对此, 卫生机构可联合志愿者社会组织等, 借助权威机构如 WHO 制定的社区培训指引, 在社区传统宣传平台或网络平台进行 PrEP 知识推广, 提高公众认识^[41]。

我国 MSM 通过医疗机构获取 PrEP 相关信息的比例仅有 10.7%^[40], 间接反映出我国医疗机构对 PrEP 的认识水平和推广力度也较低。既往我国 CDC 负责 HIV 传染预防, 医疗机构负责 HIV 感染治疗, 这样的责任分割制度或使后者忽视了其在提高疾病预防中可发挥的作用^[32]。此外, 我国 PrEP 指南尚未发布、舒发泰®等药物的 PrEP 适应证尚未获批, PrEP 所需的转诊、监测等配套服务体系尚未建立, 导致医护人员在临床实践中缺乏政策指导、技能培训及必要的

医疗资源支持。

针对上述问题,我国需加速推进 PrEP 药物适应证批准,并为医护人员提供 PrEP 相关培训、制定可操作性强的 PrEP 标准操作流程。WHO 为支持 PrEP 推广制定的一系列实施工具,对我国或有较高参考价值,其内容包括针对医护人员的 PrEP 临床培训、用药中对合并感染如 HBV 或 HCV、STD 等的监测^[41]。在基层培养医护人员 PrEP 管理能力是个循序渐进的过程,因此应优先树立其宣传和转诊意识,使适用者无论有无启动 PrEP 意愿,均可在初级诊疗部门获得正确的 HIV 感染预防教育,如使用安全套、避免高危性行为和定期进行合并感染检测等;对愿意启动 PrEP 的人群,及时将其转诊至专科。此外,在管理层面可加强政策指引,如美国制定 National HIV/AIDS Strategy (NHAS) 五年计划,将 PrEP 推广目标具体化^[42]。

(2) PrEP 可负担性与可及性: F/TDF 为国际指南一致推荐适用于各类 HIV 感染高风险人群的 PrEP 方案,服药方法包括每日服药和按需服药(即性行为前 2~24 h 服用 2 片 F/TDF,首次服药后的第 24 和 48 h 再各服 1 片;仅适用于 MSM)^[6,8-10]。按我国目前的价格计算,日服 1 片费用为 3 500 美元/人年,对我国 PrEP 适用人群或造成较高经济负担。我国研究显示近半数 MSM 受访者担忧 PrEP 的可负担性^[40],若可免费使用 PrEP,受访者启动 PrEP 的意愿增强^[43]。我国 1 个 MSM HIV 流行预测模型显示,若每日服用 F/TDF,每减少 1 个伤残调整健康生命年(disability-adjusted life year, DALY)需花费 46 813~52 008 美元;采用按需服药的方法可一定程度上降低药费,但每减少 1 个 DALY 仍需 25 057~27 838 美元,用药成本效益并不高,其进入医保支付范围或不现实^[32]。

若适用者无法负担 F/TDF,美国 CDC 和 WHO 指南对 TDF 单药作为 PrEP 的证据讨论或可供医生在选择替代方案时参考。美国 CDC 指南指出,根据现有证据,TDF 作为单药在 MSM 中的预防效果尚不明确,仅在 IDU 和性活跃异性性行为成年人的临床试验中有足够的预防效果和安全性数据,因此仅可作为替代方案用于以上两类人群,并给予证据推荐力度最低的 C 级,即选择性推荐^[8]。以上证据讨论结果也得到 WHO 2019 年技术简报的支持^[10]。

部分发达国家对适用者在经济上予以援助,以提高 PrEP 的可负担性。如美国 Preventive Services Task Force 给予 PrEP A 级推荐,因此私人保险必须根据法律规定将 PrEP 纳入投保范围^[44]。其他国家如新西兰的适用者也得益于政府经济扶持,可免费或以超低价获得舒发泰[®]^[45]。若将来我国能将 PrEP 纳入保险体系,或与医药公司进行价格谈判,可使更多 PrEP 适用人群获益^[32]。

PrEP 的可及性有赖于充足的医疗资源来甄别适用者、提供咨询、处方药物、提供定期监测等。美国通过扩展 PrEP 供应渠道以提高其可及性,例如由初级卫生保健单位或社区药剂师处方 PrEP 并提供依从性咨询、推广由性病门诊转诊适用者至 PrEP 提供机构^[46]。鉴于目前我国医疗资源有

限、拥有先进诊疗设备和医疗人才的卫生机构集中在经济发达城市,在短期内通过基层单位处方、管理 PrEP 或较困难,加快完善转诊机制更为可行。此外,卫生机构可利用公众媒体、志愿者社会组织等为适用人群提供获取 PrEP 服务的渠道信息,协助将其对接至具有 PrEP 管理资质的卫生机构。当前政策方面,《方案》已明确将统筹协调社会资源,扩大对 HIV 感染高危人群的 HIV 筛查,以推广 PrEP 和 PEP 预防工作^[37]。

(3) 适用者用药依从性: PrEP 的用药依从性对预防效果起决定性作用^[47]。在我国的 PrEP 临床试验中,受试者的队列保持率较低,介于 30%~43%^[48-49]。针对我国适用者 PrEP 依从性的研究显示,用药依从性与社会伦理、污名化、药物不良反应、药物价格相关^[50]。真实世界中,PrEP 适用者脱落率随时间增长而上升,主要原因为失访、更换医疗服务提供者、性伴侣关系改变、药物不良反应、性行为方式改变等^[51-52]。

按需服药 PrEP 出现后,研究者曾假设其或能降低服药负担、提高使用依从性,但现实情况更为复杂。一项主要纳入泰国和美国 MSM 的研究提示,使用每日服药方案的适用者依从性显著优于按需服药方案者^[53],但不同 MSM 对每日服药和按需服药方案的偏好存在差异。持续暴露于高 HIV 感染风险的人群,如性伴侣为 HIV 感染者的 MSM 偏好每日服药方案,而选用按需方案的适用者大多报告低频性交^[54-56]。泰国 MSM 适用者认为每日服药方案因无需提前计划性行为、且能成为每日生活习惯的一部分而更易使用^[57]。美国 2020 年的回顾性分析显示,14% (38/273) 起始处方按需方案的 MSM 适用者感到此方案较难使用,主要原因为难以提前计划性行为、难以保持依从性或遵循方案规定的服药时间,其中 58% (22 例) 在第 3 个月随访时表示已自行转用每日服药方案^[55]。临床中选择 PrEP 方案时可将适用者的性行为习惯和个人服药偏好纳入考量,以处方最有利于提高适用者依从性的方案。

提高 PrEP 依从性需要医疗人员、社会大众和适用人群共同努力。应尽快建立 PrEP 使用监督和报告体系,以评估临床使用中的依从性、分析停药因素,进而制定针对依从性不好的 PrEP 使用者的系统性干预措施。国外市场已尝试以创新模式提高适用者依从性,如美国 FDA 批准一款电子健康反馈系统,将舒发泰[®]与传感器结合,经口服后实时远程反馈依从性数据,有利于医护人员为适用者提供依从性监测和支持^[58]。然而,此类技术经济成本高,难以在资源有限地区推广。我国研究提示对慢性疾病患者进行社区随访可显著提高其依从性^[59],实践中可依托广大社区卫生服务中心、乡镇卫生院、乃至志愿者社会组织等基层单位开展 PrEP 用药随访工作。此外,可利用我国互联网和移动终端普及度高、多数 MSM (65%) 利用网络平台获取 PrEP 信息的优势^[40],动员 MSM 社区志愿者骨干为 PrEP 使用者组建微信群,定期提醒服药及相关检测。也可通过网络平台如微信公众号、MSM 网络论坛等渠道,不定期在线上或线下举办

PrEP 知识普及讲座,提高适用者对 PrEP 预防效果和安全性
的认知、减轻 HIV 感染污名化、提高适用人群服药及随访依
从性。

综上所述,PrEP 的预防效果和安全性得到了国际研究
和人群层面数据的证实,有利于缓解 HIV 新发感染人数持
续上升这一公共卫生难题。在我国的临床实践中推广 PrEP
仍面临适用者认知度和依从性低、PrEP 可负担性和可及性
低等诸多挑战。我国临床医护人员可参考国外经验并结合
我国实际国情,提高 PrEP 在我国的普及率,减低 HIV 传播
风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢 Costello Medical Singapore Pte Ltd 裘祉愉在稿件准备过
程中提供的帮助

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组. 中国艾滋病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华内科杂志,2018,57(12): 867-884. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.002.
- [2] Grulich AE, Guy R, Amin J, et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study[J]. *Lancet HIV*,2018,5(11):e629-637. DOI:10.1016/s2352-3018(18)30215-7.
- [3] Sullivan PS, Smith DK, Mera-Giler R, et al. The impact of pre-exposure prophylaxis with FTC/TDF on HIV diagnoses (2018) [C/OL]//Proceedings of the 22nd International AIDS Conference. Amsterdam, The Netherlands, 2018, LBPEC036 (2018-07) [2020-06-17]. http://www.aids2018.org/Portals/4/File/AIDS2018_Abstract_book.pdf?ver=2018-08-06-160624-427.
- [4] Gilead Sciences. Descovy[®] Prescribing information[EB/OL]. (2020-01) [2020-06-17]. https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/descovy/descovy_pi.pdf.
- [5] European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 10.0[EB/OL]. (2019-11) [2020-06-17]. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
- [6] Smith DK, Pals SL, Herbst JH, et al. Development of a clinical screening index predictive of incident HIV infection among men who have sex with men in the United States[J]. *AIDS J Acquir Immune Defic Syndr*,2012, 60(4):421-427. DOI:10.1097/QAI.0b013e318256b2f6.
- [7] US Public Health Service. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the united states-2017 update[EB/OL]. (2018-03) [2020-06-17]. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf>.
- [8] World Health Organisation. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach[EB/OL]. (2016-06) [2020-06-17]. <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>.
- [9] World Health Organisation. What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: update to WHO's recommendation on oral PrEP[EB/OL]. (2019-07) [2020-06-17]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325955/WHO-CDS-HIV-19.8-eng.pdf?ua=1>.
- [10] Riddell J, Amico K, Mayer K. HIV preexposure prophylaxis: a review[J]. *JAMA*, 2018, 319(12): 1261-1268. DOI: 10.1001/jama.2018.1917.
- [11] Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations[J]. *AIDS*, 2016, 30(12): 1973-1983. DOI: 10.1097/qad.0000000000001145.
- [12] McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10013):53-60. DOI:10.1016/s0140-6736(15)00056-2.
- [13] Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, et al. Preexposure prophylaxis for HIV prevention in a large integrated health care system: adherence, renal safety, and discontinuation[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 73(5):540-546. DOI:10.1097/qai.0000000000001129.
- [14] Ruane PJ, Clarke A, Post FA, et al. Phase 3 randomized, controlled DISCOVER study of daily emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) or emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (F/TDF) for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): week 96 results[C/OL]//Proceedings of 17th European AIDS Conference. Basel, Switzerland, 2019, PE3/16. (2019-11) [2020-09-15]. https://www.natap.org/2019/EACS/EACS_50.htm.
- [15] Spinner CD, Brunetta J, Shalit P, et al. DISCOVER study for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): F/TAF has a more rapid onset and longer sustained duration of HIV protection compared with F/TDF (2019) [C/OL]//Proceedings of International AIDS Society. Mexico City, Mexico, 2019, TUAC0403LB. (2019-07) [2020-06-17]. https://www.ias2019.org/Portals/5/IAS2019_Abstracts.pdf.
- [16] Cottrell ML, Garrett KL, Prince HMA, et al. Single-dose pharmacokinetics of tenofovir alafenamide and its active metabolite in the mucosal tissues[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(6): 1731-1740. DOI: 10.1093/jac/dkx064.
- [17] Anderson PL, Glidden DV, Liu A, et al. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(151): 151ra125. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004006.
- [18] Hawkins T, Veikley W, St Claire III RL, et al. Intracellular pharmacokinetics of tenofovir diphosphate, carbovir triphosphate, and lamivudine triphosphate in patients receiving triple-nucleoside regimens[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 39(4): 406-411. DOI: 10.1097/01.qai.0000167155.44980.e8.
- [19] Custodio JM, West S, Lutz J, et al. Twice daily administration of tenofovir alafenamide in combination with rifampin: potential for tenofovir alafenamide use in HIV-TB Coinfection[EB/OL]. EACS, Milan, 2017, PS13/4. (2017-10)

- [2020-06-17]. http://www.viraled.com/modules/info/files/files_5a0284039b683.pdf.
- [20] Custodio JM, Ting LS, Zack JZ, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of emtricitabine/tenofovir alafenamide demonstrated wide exposure range associated with clinical safety[C/OL].//Proceedings of ASM/ICAAC. Boston, 2016. [2016-06] [2020-06-17]. http://www.natap.org/2016/HIV/062416_02.htm.
- [21] Pilkington V, Hill A, Hughes S, et al. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and Meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP[J]. J Virus Erad, 2018, 4(4): 215-224. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30312-5.
- [22] 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(27):2587-2599. DOI:10.1056/NEJMoa1011205.
- [23] Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection[J]. N Engl J Med, 2015, 373(23):2237-2246. DOI: 10.1056/NEJMoa1506273.
- [24] Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana[J]. N Engl J Med, 2012, 367(5):423-434. DOI:10.1056/NEJMoa1110711.
- [25] Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, et al. Brief report: recovery of bone mineral density after discontinuation of tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2017, 76(2): 177-182. DOI: 10.1097/qai.0000000000001475.
- [26] Gupta SK, Post FA, Arribas JR, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials[J]. AIDS, 2019, 33(9): 1455-1465. DOI:10.1097/qad.0000000000002223.
- [27] Grant PM, Cotter AG. Tenofovir and bone health[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2016, 11(3): 326-332. DOI: 10.1097/coh.0000000000000248.
- [28] Wang HY, Zhang YH, Mei Z, et al. Protocol for a multicenter, real-world study of HIV pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men in China (CROPrEP) [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 721. DOI: 10.1186/s12879-019-4355-y.
- [29] 中国疾病预防控制中心,性病艾滋病预防控制中心. 男男性行为人群预防艾滋病干预工作指南[EB/OL]. (2016-05) [2020-06-17]. http://ncaids.chinacdc.cn/sjb/tzgg_10325/201609/W020160913346815395954.pdf. Chinese Center for Disease Control and Prevention, Sexually Transmitted Diseases and AIDS Prevention Centre. Guidelines for HIV Prevention Interventions among Men Who Have Sex with Men[EB/OL]. (2016-05) [2020-06-17]. http://ncaids.chinacdc.cn/sjb/tzgg_10325/201609/W020160913346815395954.pdf.
- [30] 中国疾病预防控制中心,性病艾滋病预防控制中心. 异性性传播高危人群预防艾滋病干预工作指南(2016)[EB/OL]. (2016-05) [2020-06-17]. http://ncaids.chinacdc.cn/sjb/tzgg_10325/201609/W020160913346815311893.pdf. Chinese Center for Disease Control and Prevention, Sexually Transmitted Diseases and AIDS Prevention Centre. Guidelines for HIV Prevention Interventions Among Heterosexual High-risk Groups[EB/OL]. (2016-05) [2020-06-17]. http://ncaids.chinacdc.cn/sjb/tzgg_10325/201609/W020160913346815311893.pdf.
- [31] Zheng SF. The growing threat of China's HIV epidemic[J]. Lancet Public Health, 2018, 3(7): e311. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30098-7.
- [32] Zhang L, Peng P, Wu YM, et al. Modelling the epidemiological impact and cost-effectiveness of PrEP for HIV transmission in MSM in China[J]. AIDS Behav, 2019, 23(2):523-533. DOI:10.1007/s10461-018-2205-3.
- [33] Du PW, Liu A, Jiao YM, et al. HIV RNA and proviral HIV DNA can be detected in semen after 6 months of antiretroviral therapy although HIV RNA is undetectable in blood[J]. Microbiol Immunol, 2016, 60(3):187-195. DOI: 10.1111/1348-0421.12361.
- [34] Lorello G, La Porte C, Pilon R, et al. Discordance in HIV-1 viral loads and antiretroviral drug concentrations comparing semen and blood plasma[J]. HIV Med, 2009, 10(9):548-554. DOI:10.1111/j.1468-1293.2009.00725.x.
- [35] Bujan L, Daudin M, Matsuda T, et al. Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes[J]. AIDS, 2004, 18(5): 757-766. DOI: 10.1097/00002030-200403260-00006.
- [36] Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, et al. Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(77): 77ra29. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001888.
- [37] 国家卫生健康委员会. 多部门关于印发《遏制艾滋病传播实施方案(2019-2022年)》的通知[EB/OL]. (2019-09-11) [2020-06-17]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-10/13/content_5439036.htm. National Health Commission. Multi-department Notice on the Issuance of the Implementation Plan (2019-2022) to Curb the Spread of AIDS [EB/OL]. (2019-09-11) [2020-06-17]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-10/13/content_5439036.htm.
- [38] 中国疾病预防控制中心. HIV暴露前后预防试点工作总结暨推广培训会在长沙市召开[EB/OL]. (2019-12-11) [2020-06-17]. http://www.chinacdc.cn/zxdt/201912/t20191211_207519.html. Chinese Center for Disease Control and Prevention. The Summary and Promotion Training Meeting of the Pilot Work of HIV Pre- and Post-exposure Prophylaxis was Held in Changsha. [EB/OL]. (2019-12-11) [2020-06-17]. http://www.chinacdc.cn/zxdt/201912/t20191211_207519.html.
- [39] Koechlin FM, Fonner VA, Dalglis SL, et al. Values and preferences on the use of oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention among multiple populations: a systematic review of the literature[J]. AIDS Behav, 2017, 21(5):1325-1335. DOI:10.1007/s10461-016-1627-z.
- [40] Han J, Bouey JZH, Wang LM, et al. PrEP uptake preferences among men who have sex with men in China: results from a National Internet Survey[J]. J Int AIDS Soc, 2019, 22(2): e25242. DOI:10.1002/jia2.25242.
- [41] World Health Organisation. WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis of HIV Infection[EB/OL]. (2017-07) [2020-06-17]. <https://www.who.int/hiv/pub/prep/prep-implementation-tool/en/>.
- [42] Department of Health and Human Services Office of HIV/AIDS and Infectious Disease Policy. National HIV/AIDS Strategy for The United States:2017 Progress Report[EB/

- OL]. (2017-07) [2020-06-17]. https://files.hiv.gov/s3fs-public/NHAS_Progress_Report_2017.pdf.
- [43] Zhang Y, Peng B, She Y, et al. Attitudes toward HIV pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men in western China[J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2013, 27(3):137-141. DOI:10.1089/apc.2012.0412.
- [44] US Preventive Services Task Force. Pre-exposure prophylaxis for the Prevention of HIV Infection US preventive services task force recommendation statement [J]. *JAMA*, 2019, 321(22): 2203-2213. DOI: 10.1001/jama.2019.6390.
- [45] New Zealand Government. Decision to fund HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) [EB/OL]. (2018-02-07) [2020-06-17]. <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2018-02-07-prep>.
- [46] Mayer KH, Chan PA, Patel R, et al. Evolving models and ongoing challenges for HIV preexposure prophylaxis implementation in the United States[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2018, 77(2): 119-127. DOI: 10.1097/qai.0000000000001579.
- [47] Donnell D, Baeten JM, Bumpus NN, et al. HIV protective efficacy and correlates of tenofovir blood concentrations in a clinical trial of PrEP for HIV prevention[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 66(3): 340-348. DOI: 10.1097/qai.000000000000172.
- [48] 付春静,钟晓妮,彭斌,等.男男性行为人群艾滋病暴露前预防用药临床试验队列保持力分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(11):1573-1577. DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000400.
- Fu CJ, Zhong XN, Peng B, et al. Cohort retention in HIV pre-exposure prophylaxis clinical trial among men who have sex with men[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2014, 39(11): 1573-1577. DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000400.
- [49] 牟雨婵,徐嘉悦,马原林,等. MSM 艾滋病暴露前预防用药临床试验队列保持影响因素分析[J]. *现代预防医学*, 2017, 44(16):2886-2889,2904.
- Mou YC, Xu JY, Ma YL, et al. Cohort retention in HIV pre-exposure prophylaxis clinical trial among men who have sex with men[J]. *Mod Prev Med*, 2017, 44(16): 2886-2889,2904.
- [50] 黄丹,钟晓妮.对影响艾滋病暴露前预防用药依从性因素的思考[J]. *中国社会医学杂志*, 2019, 36(2): 131-134. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5625.2019.02.006.
- Huang D, Zhong XN. Reflection about the factors on adherence of pre-exposure prophylaxis[J]. *Chin J Soc Med*, 2019, 36(2): 131-134. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5625.2019.02.006.
- [51] Hojilla JC, Vlahov D, Crouch PC, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) uptake and retention among men who have sex with men in a community-based sexual health clinic[J]. *AIDS Behav*, 2018, 22(4): 1096-1099. DOI: 10.1007/s10461-017-2009-x.
- [52] Chan PA, Mena L, Patel R, et al. Retention in care outcomes for HIV pre-exposure prophylaxis implementation programmes among men who have sex with men in three US cities[J]. *J Int AIDS Soc*, 2016, 19(1): 20903. DOI: 10.7448/ias.19.1.20903.
- [53] Grant RM, Mannheimer S, Hughes JP, et al. Daily and nondaily oral pre-exposure prophylaxis in men and transgender women who have sex with men: the human immunodeficiency virus prevention trials network 067/ADAPT study[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(11): 1712-1721. DOI:10.1093/cid/cix1086.
- [54] Greenwald Z, Beauchemin M, Girard G, et al. Who opts for daily versus on-demand pre-exposure prophylaxis? [C/OL]//Proceedings of the 12th International Conference on HIV Treatment and Prevention Adherence. Miami, 2017. (2017-06) [2020-07-27]. https://www.iapac.org/AdherenceConference/presentations/ADH2017_OA227.pdf.
- [55] Hojilla JC, Marcus JL, Herbers R, et al. Implementation of on-demand PrEP in a large integrated healthcare system [C/OL]//Proceedings of Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2020 (2020-03) [2020-07-27]. http://www.natap.org/2020/CROI/croi_272.htm.
- [56] Franks J, Hirsch-Moverman Y, Loquere AS, et al. Sex, PrEP, and stigma: experiences with HIV pre-exposure prophylaxis among new york city MSM participating in the HPTN 067/ADAPT study[J]. *AIDS Behav*, 2018, 22(4): 1139-1149. DOI:10.1007/s10461-017-1964-6.
- [57] Chemnasiri T, Varangrat A, Amico KR, et al. Patterns of sex and PrEP in Bangkok MSM (HPTN 067/ADAPT Study) [C/OL]//Proceedings of the 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention. Vancouver, Canada, 2015, WELBPE23. (2015-07) [2020-06-17]. http://www.natap.org/2015/IAS/IAS_94.htm.
- [58] Browne SH, Hanan NJ, Katsivas TF, et al. Digital pre-exposure prophylaxis (PrEP): near real-time remote capture of medication ingestion for clinical use in trials and adherence support[C/OL]//Proceedings of the 22nd International AIDS Conference. Amsterdam, The Netherlands, 2018, LBPEC031. (2018-07) [2020-06-17]. http://www.aids2018.org/Portals/4/File/AIDS2018_Abstract_book.pdf?ver=2018-08-06-160624-427.
- [59] 丁建星.社区随访在糖尿病护理中的作用分析[J]. *糖尿病新世界*, 2018, 4(7):188-189. DOI:10.16658/j.cnki.1672-4062.2018.07.188.
- Ding JX. Analysis of the role of community follow-up in diabetes care[J]. *Diabet New World*, 2018, 4(7): 188-189. DOI:10.16658/j.cnki.1672-4062.2018.07.188.