

中国艾滋病抗病毒治疗的流行病学研究

彭志行 鲁佳菲 王岚 王璐 喻荣彬 陈峰 汪宁

【关键词】 艾滋病病毒感染者/艾滋病患者; 抗病毒治疗; 病毒载量; 耐药

Epidemiological studies on HIV/AIDS antiretroviral therapy in China PENG Zhi-hang¹, Lu Jia-fei¹, WANG Lan², WANG Lu², YU Rong-bin¹, CHEN Feng¹, WANG Ning². 1 Department of Epidemiology & Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2 National Center for STD/AIDS Prevention and Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: WANG Ning, Email: wangnbj@163.com

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81001288), National Science and Technology Major Project "Twelfth Five-Year Plan" of China (No. 2012ZX10001-001, 2011ZX10004-902) and A Project Funded by the PAPD of Jiangsu Higher Education Institutions.

【Key words】 HIV/AIDS; Antiretroviral therapy; Viral load; Resistance

高效抗反转录病毒治疗(HAART)是目前治疗艾滋病病毒感染者/艾滋病患者(HIV/AIDS)最有效的方法。截至2011年9月底,我国共有2804个治疗机构开展抗病毒治疗(ART);全国累计133 524例成年患者接受ART,正在治疗106 593例;累计治疗儿童2563例,正在治疗2104例。ART覆盖率由2009年的62.0%上升至2011年9月底的73.5%^[1]。由于接受ART使患者生命得以延长,目前HIV感染者的数量多于以往,而因为更多HIV/AIDS获得治疗,其相关疾病的死亡人数在过去5年中下降超过10%^[2]。本文从HAART效果的影响因素和评价指标、耐药性及其影响,以及HAART对艾滋病疫情的影响等方面进行综述。

一、HAART效果的评价指标及其影响因素

1. 评价指标:

(1)病毒载量:在评价HAART疗效和病情进展时,病毒载量和CD4⁺T淋巴细胞水平是最常用的实验室指标^[3,4]。病毒载量能直接而客观地反映病毒在体内的复制水平,是判断

治疗成功与否的重要标准。有效的治疗效果应该是1个月内病毒载量下降1个log₁₀以上,4~6个月内病毒载量降至检测水平以下^[5]。与持续治疗的个体相比,治疗失败的个体在最大抑制点有更高的血浆HIV浓度。有报道指出,最大抑制点与HIV基线水平和病毒反弹的时间密切相关。在最大程度抑制病毒复制的前提下,所测得的HIV病毒浓度可作为基准评估治疗效果^[6]。

但也有研究认为,虽然病毒载量短期内可明显下降,但病毒仍有可能未被抑制而持续复制,随着治疗时间的延长,免疫系统可以被重建(例如CD4⁺T淋巴细胞>350 cell/μl所占比例上升,CD4⁺T淋巴细胞<200 cell/μl所占比例降低),而血浆中病毒浓度又再次处于高水平且出现耐药性^[7]。因此,密切监测体内HIV病毒浓度有助于评估治疗效果,预测存活时间,可根据患者情况及时更换药物或治疗方案。

(2)CD4⁺T淋巴细胞计数:CD4⁺T淋巴细胞水平常用作确定开始治疗时机的指标。当其计数≤200 cell/μl时,应立即进行ART(CD4⁺T淋巴细胞计数≤350 cell/μl时为建议治疗)。治疗有效的判断是CD4⁺T淋巴细胞数量显著上升(>200 cell/μl的比例逐渐升高)。患者CD4⁺T淋巴细胞增长分为迅速增长期(治疗初3个月)和缓慢增长期两个阶段。缓慢增长期的CD4⁺T淋巴细胞增长幅度较前3个月慢10倍以上,意味着真正的免疫重建,因而更有意义^[8]。

基线CD4⁺T淋巴细胞水平对治疗后细胞计数增长幅度和存活时间有影响。基线CD4⁺T淋巴细胞计数<100 cell/μl的病例在治疗后细胞水平增幅更大,随后逐渐趋于平缓,尤其在治疗初3个月表现更为明显。另外,治疗前CD4⁺T淋巴细胞计数越少,即诊断越晚,治疗越迟,存活时间越少,基线CD4⁺T淋巴细胞计数≥50 cell/μl比<50 cell/μl的病例存活时间更长^[7,14]。

CD4⁺T淋巴细胞水平与机会性感染有密切联系。CD4⁺T淋巴细胞数量越低,即免疫水平越低,机会性感染发生的可能性越大。以200 cell/μl为分界线,当CD4⁺T淋巴细胞<200 cell/μl时,发生机会性感染的可能性较高,并随细胞数量降低,可能性升高^[8]。在艾滋病患者死因中,结核和非典型性分枝杆菌感染列首位,其发生率与低CD4⁺T淋巴细胞水平、种族和HIV感染途径有关,而HAART可有效降低感染风险^[9,10]。

因此密切监测CD4⁺T淋巴细胞水平有助于把握治疗时机,了解疾病进程及机体免疫重建情况,从而减少机会性感染的发生风险,进而对疗效做出准确评价。然而,CD4⁺T淋巴细胞水平不能准确预测生存情况。有研究认为,考虑到病毒学和免疫学延迟反应,CD4⁺T淋巴细胞计数的上升并不是延长存活

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.09.023

基金项目:国家自然科学基金(81001288);国家“十二五”科技重大专项(2012ZX10001-001,2011ZX10004-902);江苏省高校优势学科建设工程资助

作者单位:210029 南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系(彭志行、鲁佳菲、喻荣彬、陈峰);中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(王岚、王璐、汪宁)

通信作者:汪宁, Email: wangnbj@163.com

时间降低死亡率的关键因素^[9],该指标对疗效评估的重要性不如病毒载量。

(3)生存质量:ART的目标在于最大限度的降低HIV相关疾病的患病率和死亡率,延缓疾病进程;通过联合用药重建机体免疫功能,以达到明显的病毒抑制(将血浆中HIV-RNA降到低水平或不可检出水平),提高患者的生活质量。研究显示,我国大多数HIV/AIDS在接受HAART后,用MOS-HIV量表评定,躯体状况与精神状况两方面均有改善,但躯体功能、角色功能和社会功能变化较小,仍存在心理障碍^[11]。用SF-36量表测量,年龄较小、女性、单采血浆感染、血CD4⁺T淋巴细胞计数水平低、ART时间较长的患者心理健康总分较低^[12]。因此治疗过程中,不仅要关注其生理健康状况,也要适当进行心理疏导和心理教育,以提高治疗依从性,改善HAART的效果及其生存质量。

2. 影响因素:

(1)传播途径:研究表明,吸毒人群终止治疗的比率较高,依从性为其疗效较差的最主要原因。除此之外,药物不良反应、患者身体和心理状态、社会地位低和对毒品依赖等也有很大的影响^[13]。血液传播造成HIV感染的人群对生活质量的要求较高,心理依赖性较大,因而生活质量相对较差。但这类人群死亡率最低,原因在于政府的重视,为其治疗提供了许多有利条件^[14]。危险行为(主要包括更换性伴、有多个性伴和不使用安全套等)可使ART效果远低于预期,主要是导致感染其他亚型HIV而影响治疗,也会造成HIV血清型不一致的大妻所占比例较高,因此减少危险行为可改善疗效,进而减少HIV传播^[15]。

(2)耐药性:随着药物治疗时间的延长,病毒基因突变率显著增加,并出现交叉耐药和多重耐药现象,ART效果下降。耐药分为两种,一种为原发性突变,即病毒在复制过程中产生自身突变,在未用某种药物前就已对该药产生耐药性;另一种为药物选择性耐药,即与服药依从性、选用的药物与方案和治疗持续时间有关^[16],且随治疗时间延长,耐药株数量呈增长趋势^[16]。非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)的突变发生率很高,某个位点的突变就会引起对几乎所有NNRTIs的高度耐受^[17]。有报道称,几乎所有耐药个体都对NNRTIs耐药,大部分为多重耐药,其中有部分个体对新NNRTIs耐药,但病毒的复制能力也有所降低^[18]。有研究观察到引起了多个核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)耐药的胸腺嘧啶相关突变(TAM)和151复合体突变。TAM可增强耐药性,导致交叉耐药。外国学者提出TAM的两条通路:TAMs-1与T215Y突变有关,TAMs-2与T215F突变有关。但也有研究未发现T215F突变。151复合体突变可导致除替诺福韦(TDF)外的多个NRTIs耐药性出现^[19]。蛋白酶抑制剂(Pis)可有效降低耐药性^[20]。

(3)服药依从性:目前依从性已成为影响抗HIV药物疗效的最大问题。队列研究和实时动态监测表明,依从性良好的个体治疗期的病毒学效果好,CD4⁺T淋巴细胞数量上升幅度大,机会性感染或死亡少,治疗成功率明显高于依从性较

差的个体^[21-24]。较差的服药依从性会降低ART的效果。调查发现,依从性较差的患者性伴侣和高危行为也越多^[25],两者均降低治疗效果。依从性较差可使耐药严重,治疗的病毒学效果较差。尤其是对于NNRTIs类药物,其半衰期较短,更易出现耐药性^[26]。依从性与多种因素有关,患者自身因素以及对治疗的认知、药物效果不佳、不良反应剧烈、价格昂贵和耐药问题均可导致患者对治疗失去信心,从而停药、漏服药^[27]。因此,做好心理咨询和疏导^[28-30],加强与病患间的沟通,尽可能使用同种语言,减少给药次数^[28,29],选择不不良反应小的药物、耐受性较好的治疗方案可提高服药依从性^[30]。

(4)其他:此外心理咨询和治疗时间也影响治疗效果。有研究指出,精神状况和抑郁影响服药依从性,高风险性行为、药物滥用、治疗起始时间、药物使用也可影响疗效^[31]。进行心理咨询后,焦虑和抑郁情况可得到改善^[32,33],躯体、社会、心理功能和物质生活均有所提高,社会支持也有改变,人际关系得到改善,依从性明显提高^[34,35]。作为辅助治疗的手段,心理咨询对ART具有推动和促进作用。较早而持续的治疗有利于症状缓解,取得良好的治疗效果。最低水平的病毒载量与ART持续时间有关,随着治疗时间的延长,CD4⁺T淋巴细胞数量明显上升,病毒载量显著下降,疗效明显^[36]。有数据表明,较早的ART,可使总死亡率下降^[14]。

二、HAART的耐药性及其影响因素

1. 我国HIV流行亚型的耐药变异状况:HIV耐药是ART中遇到的最大问题。不同亚型HIV-1的基因多态性对耐药变异产生一定影响,在检测试剂、药物及疫苗的敏感性方面也可能存在差异。研究发现,我国B、CRF01_AE及CRF07_BC亚型在蛋白酶基因上各存在5.5和4个氨基酸替换率>50%的位点,分别是B亚型中的E35D、L63P、I72V、V77I和I93L,CRF01_AE亚型中的I13V、E35D、M36I、H69K和L89M,及CRF07_BC亚型中的E35D、D60E、L63P和I93L;三种亚型在反转录酶基因上各存在3、12和8个氨基酸替换率>50%的位点,分别是B亚型中的I135V、I216C和T200A,CRF01_AE亚型中的E6D、T39K、K43E、D123S、Q174K、D177E、I178M、T39D、Q207A、R211S、K238R和V245E,及CRF07_BC亚型中的V35T、E36A、T39D、S48T和V60I、D121Y、K122E和V245Q。我国几种主要亚型与欧美B亚型在上述位点氨基酸有明显不同,说明这些相对于欧美B亚型的氨基酸替换均为我国HIV-1株固有的氨基酸,也说明我国主要流行的病毒株与欧美B亚型株相比存在一定基因差异。由于不同亚型病毒株耐药变异特点不同,而我国HIV-1A-G亚型和HIV-2共存,并在传播过程中不断发生突变与重组,使我国流行的HIV不同于其他国家。

2. 影响耐药性的相关因素:

(1)病毒遗传生物学:耐药性产生的本质是编码病毒反转录酶和蛋白酶基因突变。在我国东北地区对耐药基因变异的研究^[16],未发现NRTIs和NNRTIs相关原发耐药突变,但艾滋病患者中出现的反转录酶继发耐药变异多于无症状感染者,可能是疾病进程产生的病毒自身突变累积的结果。而

河南省的研究表明³⁷, 反转录酶基因耐药性主要突变明显高于蛋白酶基因耐药性的主要突变, 但是蛋白酶基因的次要突变达到100%。可见, 在研究患者体内病毒不断复制发生自身突变导致耐药的同时, 还应考虑原发性耐药株的直接感染, 而导致原发耐药的扩散。

(2) 药物: 随着HAART的广泛应用, 出现药物选择压力的多重耐药和交叉耐药。长期使用NRTIs易发生耐药或是交叉耐药³⁸。对于大多数NNRTIs为基础治疗方案失败的患者, 常出现对NNRTIs及NRTIs的双重耐药, 导致多重耐药株流行³⁹。K103N、Y188L和V106M等位点发生突变时, 常导致对奈韦拉平, 依非韦仑高度耐药, 且该突变在C亚型比B亚型中更易发生^{40, 41}。PIs的耐药突变分为主要和次要突变。当主要突变发生在酶与底物结合关键序列时, 会直接削弱病毒对药物的敏感性; 而当突变位点位于非活性区域的氨基酸序列时, 即次要突变, 它不会对耐药产生明显影响, 但可提高病毒的复制能力⁴²; 此外病毒多聚体底物氨基酸序列发生突变时, 也可改变与药物的亲和力, 降低药效⁴³。I13V、K20M/R/V、L33F、E35G、M36I、N43T、M46L等多点突变可引起病毒对PIs的耐药, 在非B亚型中常见K20I/R和M36I等次要突变^{44, 45}。

(3) 患者: 多年的临床治疗以及队列研究发现, 产生耐药的一个重要主观因素是患者服药依从性不理想。有研究认为⁴⁶, HAART患者可因临床症状好转而自行停药, 但不明显的疗效以及不佳的身体状况使部分患者产生疑虑, 增加了漏服、间断停药的发生率。这些行为恰与患者缺乏艾滋病认知以及内心忧虑相关, 而患者缺乏认知可导致全套使用率较低, 从而使HIV产生耐药变异并快速扩散流行⁴⁷。在影响依从性的多元回归分析中⁴⁸, 按照OR值的大小, 心理健康状况是影响治疗最主要的因素, 因为沮丧、耻辱感、外界歧视等使患者不愿透露病情, 常不能按时服药。喻达等¹⁰认为, 年龄越小、治疗时间越长的患者, 心理状况越差, 从而改变其态度, 故影响服药依从性。影响患者服药依从性的另一主要因素是抗病毒药物带来的严重毒副作用⁴⁶。

(4) 治疗: 初始治疗方案对耐药株的产生有重要意义。药物的选择压力可诱导产生耐药株, 药物的服用次数、用量、时间等要求越是复杂, 就越容易降低患者的服药依从性。宋新朋等⁴⁹研究发现, 治疗方案($OR=0.51$)与患者CD4⁺T淋巴细胞水平存在相关性。认为在病毒自身变异和药物诱导的基础上, 随着治疗时间的延长, 耐药率逐步攀升。而服药依从性差则加快耐药株的出现。

(5) 医疗卫生体系的管理: 为解决患者忘服药、主观自行停药等问题, 需要完善的分发药物、教育支持等管理制度。医疗卫生机构严格派发药物和定期随访有助于督促坚持服药。可通过举办座谈、互动性活动, 与患者进行交流, 并有专业人员现场引导, 普及艾滋病知识的, 报以同情、友爱, 减少社会偏见和歧视, 减轻患者的心理负担⁵⁰。药物发放机构与临床医生、家人的有效监督将改善服药依从性⁵¹。研究表明⁵², 服药过程中有无监督其发生停药的比例差异有

统计学意义。

3. 耐药对HAART效果的影响: 对一线药物出现耐药后, 初始治疗方案中的药物不能有效地抑制病毒复制, 使病毒载量不断上升, 原本逐渐升高的CD4⁺T淋巴细胞数量也出现缓慢上升至下降的现象, 不利丁延缓病程。故在HAART时, 需做耐药监测(常以患者病毒载量及CD4⁺T淋巴细胞计数作为HAART疗效的观察指标)。在北京市一项耐药性对HAART效果影响的研究中⁵³, 不耐药组临床症状明显轻于耐药组, 病情缓解率明显高于耐药组, 病毒载量也明显低于耐药组, 两组患者的CD4⁺T淋巴细胞数目的差异无统计学意义。

三、HAART对艾滋病疫情的影响

1. HAART对HIV/AIDS生存率及病死率的影响: 通过对34 196例接受HAART的病例回顾性队列研究, 表明HAART后患者的生存时间得到有效延长⁵⁴。生存率与基线CD4⁺T淋巴细胞水平密切相关, 患者CD4⁺T淋巴细胞基线水平 < 350 cell/μl, 48个月的生存率只有73%; 200~350 cell/μl者, 48个月的生存率为95%; > 350 cell/μl者, 48个月的生存率为97%。从接受治疗后生存率的变化可见, 只要启动治疗时CD4⁺T淋巴细胞基线水平 > 100 cell/μl, 均可获得较好的疗效, 而且组CD4⁺T淋巴细胞基线水平 > 100 cell/μl的患者其生存率变化不明显。接受HAART后, 病死率呈逐年下降趋势。通过对国家艾滋病疫情报告数据库和ART数据库的回顾性分析, 病死率从未开展ART前的30.19/100人年, 下降到开展ART后的4.55/100人年(图1)⁵⁵。

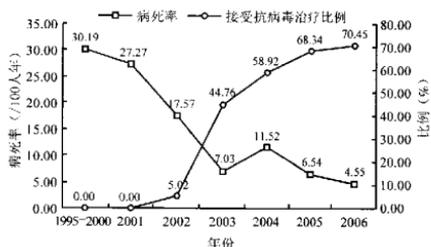


图1 我国开展艾滋病免费ART前后的病死率变化

2. HAART对HIV/AIDS不同传播途径的传播概率的影响: McCormick等⁵⁶利用state-transition模型模拟两个男男性行为者(MSM)的研究队列。其中一个队列未接受ART, 另一队列接受美国国内推荐的ART。结果表明: 在未接受治疗的队列中, 估计每名HIV阳性的个体经过10、20、30年可以传给1.9、2.5、2.5个人, 而在接受治疗的队列中, 相应数值分别是1.4、1.8和2.3个人。经过33年后, 接受ART个体传播的总数将会超过未接受ART的个体。在整个感染过程, ART可导致二代传播增加23%⁵⁶。但ART对二代传播影响的正确估计都可通过改变危险行为而改变。另有学者通过建立ART动力学模型, 研究表明无论是异性传播人群、同性传播

人群还是吸毒人群,在短期内接受ART的基本再生数(the basic reproductivc number)低于未接受ART者,而从长期趋势分析,将会超过未开展ART的队列。这从理论上证明,ART引起的新发感染减少,并不能使其艾滋病流行减少。该研究还模拟了HIV/AIDS全部接受治疗的情况,其基本再生数的增长速度可明显放缓,在60年内三类人群基本再生数均不超过未治疗的队列^[1]。

另有学者认为对患者进行有效治疗能够显著降低艾滋病疫情。德国最大的义诊中心“Deutsche AIDS-Hilfe”提出,如患者达到此类标准,即HIV阳性伴侣连续6个月以上测不到病毒载量,且具有良好服药依从性和完好的黏膜屏障,就等同于100%使用安全套,其传播风险很低。如加上使用安全套,通过性传播的概率几乎为零;在瑞士HIV/AIDS医学会(Swiss Federal Commission for HIV/AIDS)的公报中阐明HIV阳性者如采取有效的ART加之无其他性传播疾病就不会把病毒传播给性伴侣,并将该结论定为维持稳定长期性伴关系(一方是HIV阳性)的积极因素。Suzanna atia 研究分析5个ART队列,对血清HIV阳性并接受ART的性伴累计随访1098人年,血清阳转率为0.46/100人年,表明ART能控制HIV传播。另有两项研究分析了10个ART队列,对未接受ART的血清HIV阳性者的性伴累计随访9998人年,血清阳转率为5.64/100人年。多数学者认为ART是减少HIV传播的有效手段^[38-41]。

3. HAART对艾滋病疫情的影响:我国开展的艾滋病免费治疗对疫情发展和预防控制有重要影响。艾滋病病死率由治疗前的28.8/1000人年下降到治疗后的3.4/1000人年,且延长了潜伏期和生存时间,改善患者身体状况以及其他不可预测因素,从而减少HIV传染给他人的可能性。因此,ART是否有利于(或不利于)HIV疫情控制,或在什么条件下有利于疫情控制是目前关于HIV/AIDS个体治疗与疫情控制关系中具有挑战性的研究领域^[42-43]。

四、结语

HIV/AIDS的ART并不是一个简单的医学问题,成功的治疗需要国家、社会和家庭全方位的支持。从我国22年来的治疗结果看,艾滋病发病率和死亡率明显下降,患者的免疫功能得到重建,生存质量有显著改善。但从长期的效果看,HAART只能控制HIV的复制,不能将感染者体内的病毒完全清除,需长期或终身服药,而长期或终身服药的药物毒副作用不仅降低患者的生活质量,同时可能产生广泛的耐药性。因此,注重对治疗效果的评价、提高患者服药依从性和治疗规范,加强治疗管理队伍的能力建设及患者管理和检测的及时性、开发新的抗病毒药物是以后研究的重点。

参 考 文 献

[1] Ministry of Health of the People's Republic of China,UNAIDS, WHO. Estimation on epidemic situation of HIV/AIDS in China in 2011. 2011. (in Chinese)
 中华人民共和国卫生部,联合国艾滋病规划署,世界卫生组织. 2011年中国艾滋病疫情估计. 2011.

[2] Dou Z, Chen R, Wang Z, et al. HIV- infected former plasma donors in rural central China: from infection to survival outcomes, 1985-2008. PLoS One, 2010, 5(10):e13737.
 [3] Li HP, Liu W, Liu HX, et al. Study on the antiviral therapy program among people with human immunodeficiency virus in Guangxi Zhuang Authority. Chin J Epidemiol, 2007, 28 (4): 338-342. (in Chinese)
 李和平, 刘伟, 刘海霞, 等. 广西壮族自治区133例艾滋病患者抗病毒治疗效果评价. 中华流行病学杂志, 2007, 28(4): 338-342.
 [4] Huang W, De Gruttola V, Fischl M, et al. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy. J Infect Dis, 2001, 183(10):1455-1465.
 [5] Deeks SG. Treatment of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 infection. Lancet, 2003, 362(9400):2002-2011.
 [6] Peng ZH, Wang N, Wang L, et al. Development of methods for estimation and prediction on epidemic situation of HIV/AIDS. Chin J Epidemiol, 2009, 30(3):294-297. (in Chinese)
 彭志行, 汪宁, 王璐, 等. 艾滋病疫情估计和预测方法研究进展. 中华流行病学杂志, 2009, 30(3):294-297.
 [7] Wu Z, Sullivan SG, Wang Y, et al. Evolution of China's response to HIV/AIDS. Lancet, 2007, 369:679-690.
 [8] Wang Y, Liao S, Margaret R, et al. Acceptability of hypothetical microbicides among women in sex establishments in rural areas in southern China. Sex Transm Dis, 2008, 35(1):102-110.
 [9] Ding YY, Jia WQ, Wang JS, et al. Survival and immune response of rural HIV/AIDS patients after free antiretroviral therapy. Chin J Epidemiol, 2008, 29(12):1176-1180. (in Chinese)
 丁盈盈, 贾望谦, 王晋生, 等. 142例农村艾滋病病毒感染者/艾滋病患者免费抗病毒治疗效果及生存分析. 中华流行病学杂志, 2008, 29(12):1176-1180.
 [10] Etard JF, Ndiaye I, Thierry-Mieg M, et al. Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. AIDS, 2006, 20(8):1181-1189.
 [11] Taarnhøj GA, Engsig FN, Ravn P, et al. Incidence risk factors and mortality of tuberculosis in Danish HIV patients 1995-2007. BMC Pulm Med, 2011, 11:26.
 [12] Yao ST, Duan S, Xiang LF, et al. Survival analysis on 3103 HIV/AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong prefecture, Yunnan province. Chin J Epidemiol, 2010, 31(11): 1215-1218. (in Chinese)
 姚仕堂, 段松, 项丽芬, 等. 云南省德宏州3103例艾滋病患者抗病毒治疗后生存分析. 中华流行病学杂志, 2010, 31(11): 1215-1218.
 [13] Yu D, Ma Y, Zhao DC, et al. Study on the quality of life and influencing factors among people living with AIDS. Chin J Epidemiol, 2009, 30(6):622-625. (in Chinese)
 喻达, 马焯, 赵德才, 等. 758例艾滋病抗病毒治疗患者生活质量现状及相关因素研究. 中华流行病学杂志, 2009, 30(6): 622-625.
 [14] Wang YZ, Li Y, Jiang CQ, et al. Cross-sectional study on rates and influential factors of standard medication for antiretroviral therapy in preventing mother-to-child transmission of HIV. Chin J Prev Med, 2009, 43(4):277-281. (in Chinese)
 汪永忠, 李燕, 蒋成芹, 等. 艾滋病母婴传播阻断抗病毒治疗规范用药影响因素现状研究. 中华预防医学杂志, 2009, 43(4): 277-281.

- [15] Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Effect of earlier initiation of antiretroviral treatment and increased treatment coverage on HIV-related mortality in China: a national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(7): 516-524.
- [16] Osinde MO, Kaye DK, Kakaire O. Sexual behaviour and HIV sero-discordance among HIV patients receiving HAART in rural Uganda. *J Obstet Gynaecol*, 2011, 31(5): 436-440.
- [17] Yuan Y, Xing H, Wang XY, et al. The prevalence of HIV-1 drug resistance and associated factors in AIDS patients receiving HAART in Zhecheng county, Henan province. *Chin J Prev Med*, 2011, 45(7): 619-624. (in Chinese)
- 袁源, 邢辉, 王璇瑜, 等. 河南省栾川县艾滋病患者抗病毒治疗后 HIV-1 耐药发生率及其影响因素. *中华预防医学杂志*, 2011, 45(7): 619-624.
- [18] Li J, Jiao LY, Li HP, et al. Research on the selective kinetics of HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitor drug resistance-associated mutations among 4 AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(8): 794-800. (in Chinese)
- 李瑾, 焦丽燕, 李韩平, 等. 4例接受抗病毒治疗的艾滋病患者 HIV-1 核苷类反转录酶抑制剂类药物基因突变的选择动力学研究. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(8): 794-800.
- [19] Dagnra AY, Vidal N, Mensah A, et al. High prevalence of HIV-1 drug resistance among patients on first-line antiretroviral treatment in Lome. *Togo. J Int AIDS Soc*, 2011, 14: 30.
- [20] Tournoud M, Etard JF, Ecochard R, et al. Adherence to antiretroviral therapy, virological response, and time to resistance in the Dakar cohort. *Stat Med*, 2010, 29(1): 14-32.
- [21] Etard JF, Laniece I, Fall MB, et al. A 84-month follow up of adherence to HAART in a cohort of adult Senegalese patients. *Trop Med Int Health*, 2007, 12(10): 1191-1198.
- [22] Gross R, Yip B, Lo Re V, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis*, 2006, 194(8): 1108-1114.
- [23] Eleanya C, Delong A, Chapman S, et al. Addition of acyclovir does not affect adherence to HAART in HIV-1/HSV-2 co-infected women. *J AIDS Clin Res*, 2010, 1(4): pii 1000113.
- [24] Xiao Y, Zhou Y, Tang S. Modelling disease spread in dispersal networks at two levels. *Math Med Biol*, 2011, 28(3): 227-244.
- [25] Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *New Engl J Med*, 2009, 360(18): 1815-1826.
- [26] Mari MK, Stephen JG, Alison GA, et al. Prognosis of HIV-1 infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*, 2007, 21(9): 1185-1197.
- [27] May M, Sterne JA, Sabin C, et al. Prognosis of HIV-1 infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*, 2007, 21(9): 1185-1197.
- [28] Li H, Wang Z, Cui WG, et al. Study on adherence and interrelated factors of acquired immunodeficiency syndrome patients receiving antiretroviral treatment. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(7): 507-510. (in Chinese)
- 李宏, 王哲, 崔为国, 等. 艾滋病感染者抗病毒治疗的服药依从性及其相关因素的研究. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(7): 507-510.
- [29] Hartzell JD, Janke IE, Weintrob AC. Impact of depression on HIV outcomes in the HAART era. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(2): 246-255.
- [30] Wu Y, Zhang FJ, Jin SG. Effects of psychological counseling on anxiety in HIV infectors. *Chin J AIDS & STD*, 2005, 11(4): 260-261. (in Chinese)
- 武英, 张福杰, 金水高. HIV 感染者心理咨询前后焦虑状况比较. *中国艾滋病性病杂志*, 2005, 11(4): 260-261.
- [31] Wu Y, Zhang FJ, Jin SG. Effects of psychological consulting on life quality and social support system of HIV infectors. *Acad J Sec Milit Med Univ*, 2005, 26(14): 1330-1332. (in Chinese)
- 武英, 张福杰, 金水高. 心理咨询对 HIV 感染者生活质量及社会支持状况的效果. *第四军医大学学报*, 2005, 26(14): 1330-1332.
- [32] Liu J, Cui WG, Sun QG, et al. Study on the situation of antiretroviral therapy against HIV/AIDS in Henan province based on he CD4⁺ T cells count and virus load. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(9): 1013-1016. (in Chinese)
- 刘佳, 崔为国, 孙国清, 等. 河南省 2005-2008 年艾滋病抗病毒治疗评估: 患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数和病毒载量分析. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(9): 1013-1016.
- [33] Zhang M, Shang H, Han XX, et al. Study of genotypic resistance mutation to antiretroviral drugs of HIV strains of treatment-naive HIV/AIDS patients in the northeast of China. *Chin J Microbiol Immunol*, 2004, 24(11): 850-854. (in Chinese)
- 张昊, 尚红, 韩晓旭, 等. 中国东北地区未经抗病毒治疗的 HIV/AIDS 患者 HIV 毒株的耐药基因变异研究. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2004, 24(11): 850-854.
- [34] Zhang M, Hu QH, Cheng H, et al. Investigation on HAART of HIV infection and sexual behaviors. *Chin J Public Health*, 2007, 23(9): 1055-1056. (in Chinese)
- 张昊, 胡清海, 程华, 等. HIV 感染者抗病毒治疗及性行为情况调查. *中国公共卫生*, 2007, 23(9): 1055-1056.
- [35] Lan K, Huang K, Qin SF. Using multiple regression analysis of the AIDS drug treatment adherence factors. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2011, 20(4): 432-433. (in Chinese)
- 蓝珂, 黄葵, 覃芳芳. 影响艾滋病药物治疗依从性相关因素的多元回归分析. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(4): 432-433.
- [36] Yang K, Li JY, Bao ZY, et al. Genotypic antiretroviral resistance testing and phylogenetic analysis of protease and reverse transcriptase in antiretroviral drug-naive AIDS patients in Henan province. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(5): 351-355. (in Chinese)
- 杨坤, 李敬云, 鲍作义, 等. 河南省 45 例未经治疗的艾滋病患者蛋白酶和反转录酶基因型耐药性检测与系统发生分析. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(5): 351-355.
- [37] Jia WQ, Yang SW, Jia WL. AIDS patients with medication adherence factor analysis. *Chin J Public Health*, 2008, 24(1): 11-14. (in Chinese)
- 贾文勤, 杨盛伟, 贾文玲. 艾滋病患者服药依从性相关因素分析. *中国公共卫生*, 2008, 24(1): 11-14.
- [38] Maga G, Radi M, Gerard MA, et al. HIV-1 RT inhibitors with a novel mechanism of action: NNRTIs that compete with the nucleotide substrate. *Viruses*, 2010, 2(4): 880-899.
- [39] Nikolenko GN, Kotelkin AT, Oreshkova SF, et al. Mechanisms of HIV-1 drug resistance to nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Mol Biol (Mosk)*, 2011, 45(1): 108-126.
- [40] Carr JM, Green T, Shaw D, et al. Application of an allele-

- specific PCR to clinical HIV genotyping samples detects additional K103N mutations in both therapy naive and experienced patients. *J Med Virol*, 2009, 81(12):1983-1990.
- [41] Fogel J, Hoover DR, Sun J, et al. Analysis of nevirapine resistance in HIV-infected infants who received extended nevirapine or nevirapine/zidovudine prophylaxis. *AIDS*, 2011, 25(7):911-917.
- [42] Rusconi S, La Seta. Catamancio S. HIV-1 protease inhibitors in development. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11(3):387-395.
- [43] Fun A, van Maarseveen NM, Pokorná J, et al. HIV-1 protease inhibitor mutations affect the development of HIV-1 resistance to the maturation inhibitor bevirimat. *Retrovirology*, 2011, 24(8):70-82.
- [44] de Mendoza C, Morelló J, Garcia-Gascó P, et al. Tipranavir; a new protease inhibitor for the treatment of antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(6):839-850.
- [45] Ma Q, Brazeau D, Zingman BS, et al. Multidrug resistance 1 polymorphisms and trough concentrations of atazanavir and lopinavir in patients with HIV. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(3):227-235.
- [46] Zhu XP, Li H, Liu HW, et al. Study on the correlation between HIV drug resistance and CD4⁺ T-lymphocyte of AIDS patients under antiretroviral treatment in Henan province. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(12):1181-1184. (in Chinese)
朱新朋, 李宏, 刘宏伟, 等. 河南省接受抗病毒治疗的艾滋病患者耐药性及CD4⁺T淋巴细胞计数影响因素的研究. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(12):1181-1184.
- [47] Liu J, Cui WG, Liu CH, et al. 257 cases of AIDS first-line antiviral treatment failure in patients with drug resistance in Henan province. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(3):318-322. (in Chinese)
刘佳, 崔为国, 刘春华, 等. 河南省257例艾滋病一线抗病毒治疗失败患者耐药状况研究. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3):318-322.
- [48] Chen XJ, Tang XP, Cai WP, et al. The therapeutic effects of highly active anti-retroviral therapy in 74 treatment-naive patients with AIDS in China. *Chin J Intern Med*, 2011, 50(1):59-62. (in Chinese)
陈清捷, 唐小平, 蔡卫平, 等. 高效抗反转录病毒治疗对74例艾滋病初治患者二年疗效观察. *中华内科杂志*, 2011, 50(1):59-62.
- [49] Stegfried N, Uthman O, Rutherford G. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(3):CD008272.
- [50] John S, Lori B, Carlos A. Estimating the impact and cost of the WHO 2010 recommendations for antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat*, 2011. [doi:10.1155/2011/738271]
- [51] Zhang M, Han XX, Cui WG, et al. The impacts of current antiretroviral therapy regimens on Chinese AIDS patients and their implications for HIV-1 drug resistance mutation. *Jpn J Infect Dis*, 2008, 61(5):361-365.
- [52] Zhang F, Dou Z, Yu L, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on mortality among HIV-infected former plasma donors in China. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(6):825-833.
- [53] Liu HX, Li HP, Li J, et al. Research of antiretroviral drug resistance in antiretroviral-naïve patients and in antiretroviral-experienced chronically infected patients in Beijing and the impact of the resistance to treatment. *Chin J Microbiol Immunol*, 2007, 27(11):1011-1015. (in Chinese)
刘海霞, 李韩平, 李珏, 等. 北京市部分艾滋病患者的耐药性分析及对抗病毒治疗疗效的影响. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2007, 27(11):1011-1015.
- [54] Dou ZH, Zhao Y, He Y, et al. A retrospective cohort study on reduction of AIDS mortality among patients enrolled in national-free antiretroviral treatment programme in two cities in China. *Chin J Prev Med*, 2009, 43(12):1091-1095. (in Chinese)
豆智慧, 赵燕, 何云, 等. 免费抗病毒治疗降低获得性免疫缺陷综合征患者病死率回顾性队列研究. *中华预防医学杂志*, 2009, 43(12):1091-1095.
- [55] Carrieri MP, Lepout C, Protopopescu C, et al. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 41(4):477-485.
- [56] McCormick AW, Walensky RP, Lipsitch M, et al. The effect of antiretroviral therapy on secondary transmission of HIV among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(8):1115-1122.
- [57] Zang CP, Wang N. The impact of ART on epidemic tendency of AIDS. Beijing: China CDC, 2011. (in Chinese)
臧春鹏, 汪宁. 抗病毒治疗对艾滋病流行趋势的影响. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2011.
- [58] Salomon JA, Hogan DR, Stover J, et al. Integrating HIV prevention and treatment: from slogans to impact. *PLoS Med*, 2005, 2(1):e16.
- [59] Garnett GP, Baggaley RF. Treating our way out of the HIV pandemic: could we, would we, should we. *Lancet*, 2009, 373(9657):9-11.
- [60] Over M, Marseille E, Sudhakar K, et al. Antiretroviral therapy and HIV prevention in India: modeling costs and consequences of policy options. *Sex Transm Dis*, 2006, 33(10):S145.
- [61] Cohen MS, Kashuba ADM. Antiretroviral therapy for prevention of HIV infection: new clues from an animal model. *PLoS Med*, 2008, 5(2):e30.
- [62] Cooper JR. Methadone treatment and acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA*, 1989, 262(12):1664-1668.
- [63] Peng ZH, Yang HT, Cheng YJ, et al. Study on the spatial distribution of AIDS based on geographic information system in Jiangsu province. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32(1):42-46. (in Chinese)
彭志行, 羊海涛, 成月佳, 等. 应用地理信息系统技术对江苏省艾滋病疫情的空间分析. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(1):42-46.

(收稿日期:2012-04-15)

(本文编辑:张林东)