

HIV 抗病毒治疗与疫情关联的研究进展

丁中兴¹ 卢珍珍¹ 王璐² 汪宁² 彭志行¹

¹南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 211166; ²中国疾病预防控制中心
性病艾滋病预防控制中心, 北京 102206

通信作者: 彭志行, Email: zhihangpeng@njmu.edu.cn

【摘要】 抗病毒治疗(ART)自实施以来,在 HIV/AIDS 治疗领域成效显著。然而,当治疗投入到人群水平时,ART 对 HIV 疫情产生何种实际影响成为领域内新的热点话题。本文总结近年来有关 ART 和 HIV 疫情的研究,探讨 ART 所带来的 HIV 疫情趋势影响,旨在充分发挥其“治疗即预防”的作用。

【关键词】 抗病毒治疗; HIV/AIDS; 病毒载量; 耐药性

基金项目: 国家自然科学基金(81673275, U1503123); 国家传染病科技重大专项(2017ZX10201101-002-001, 2018ZX10715-002); 江苏省高校优势学科建设

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190816-00600

Research progress on the association between HIV antiretroviral therapy and the outbreak

Ding Zhongxing¹, Lu Zhenzhen¹, Wang Lu², Wang Ning², Peng Zhihang¹

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²National Center for STD/AIDS Prevention and Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Peng Zhihang, Email: zhihangpeng@njmu.edu.cn

【Abstract】 Since the implementation of antiretroviral therapy (ART), it has achieved remarkable results in the field of HIV/AIDS treatment. However, when the treatment is applied to the population-level, the actual impact of ART on the HIV epidemic becomes a hot topic in the field. This paper will summarize the research on ART and HIV epidemic in recent years, and discuss the impact of ART on the trend of HIV epidemic, so as to provide scientific support and suggestions for the role of treatment is prevention.

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

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81673275, U1503123); Major Projects of National Infectious Disease Science and Technology (2017ZX10201101-002-001, 2018ZX10715-002); Supported Projects for the Construction of Superior Disciplines in Universities of Jiangsu Province

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190816-00600

AIDS 已经成为最受世界关注的公共卫生问题之一。20 世纪 90 年代,发达国家首先采用了抗病毒治疗(antiretroviral therapy, ART),发展中国家在 21 世纪初陆续开展^[1]。如今,使用抗病毒药物抑制病毒载量(viral load, VL)处于低水平,成为治疗 HIV/AIDS 的主要思路,通过抗病毒药物控制病毒复制被证实是预防 HIV 传播的最有效方法之一^[2-3]。2013 年,为了遏制 HIV/AIDS 的蔓延趋势,联合国艾滋病规划署(UNAIDS)发布了“90-90-90”战略^[4],旨在完成 90% 的 HIV 感染者知晓自身病情,90% 的 HIV 感染者接受治疗,90% 的治疗者发生病毒学抑制的目标。

当前研究表明,ART 和预防机会性感染的相关治疗可使 HIV 感染者生存时间接近于正常人的寿命^[5],其对 AIDS 患者的治疗效果已得到充分支持和肯定^[6-8]。然而,HIV 领域对

于 ART 如何影响 HIV 疫情仍存在较大争议。本文将从这一角度展开综述与讨论,旨在发现 ART 对 HIV 疫情的实际影响,找出使用 ART 控制 HIV 疫情的关键点,为推广最优化的 ART 方案提供科学依据。

一、国际 ART 疗效指标及影响因素

2018 年,国际抗病毒协会美国分会发布了新的治疗建议,针对 HIV 阳性成年人的抗反转录病毒药物,常规方案由 1 种整合酶链转移抑制剂(integrase strand transfer inhibitor, InSTI)和 2 种核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)组成;因特殊情况无法选择常规方案的患者,可以根据具体情况指定不同的推荐剂和替代剂^[9]。

ART 评价指标一般包括 VL、CD₄⁺T 淋巴细胞计数以及

生存质量^[10]。VL直接和客观地反映病毒在体内的复制水平,CD₄⁺T淋巴细胞计数常作为确定开始治疗时机的标准。考虑到病毒学和免疫学延迟反应,后者对疗效评估的重要性不如前者^[11]。国外研究指出^[12],大多数HIV/AIDS在接受ART后,躯体状况和精神状况都发生显著改善,但患者的角色功能、社会功能依然存在障碍,提示在考虑病毒抑制效果的同时,还应考虑提高患者的生存质量。

影响ART疗效的因素包括传播途径、服药依从性、耐药性等,其中耐药性被认为是导致治疗失败的主要因素^[13-14]。HIV因具有高突变性易发生耐药性突变,一旦发生突变需要及时更换治疗方案^[15-16]。不同传播途径感染者接受ART的效果也不同^[17]。吸毒者终止治疗比例高、依从性差导致其治疗效果不佳;性传播人群因危险性行为(主要包括更换性伴、拥有多个性伴侣以及不正确使用安全套等)感染其他亚型HIV,治疗效果远低于预期水平;血液传播人群生活质量差,但死亡率最低,这是因为该群体具有相对较好的治疗条件和配合意识。服药依从性被认为是影响抗HIV药物疗效的最大问题。依从性良好的个体不仅病毒学治疗效果好^[18],机会性感染或死亡的可能性小,还可以间接降低高危行为的发生率^[19],减少耐药性突变的出现。此外,药物治疗的同时还需结合心理咨询和疏导工作,加强与病患之间的沟通交流,提高治疗方案成功率。

二、ART对HIV疫情的影响

1. ART有助于控制HIV疫情的证据:关于抗反转录病毒药物可以预防HIV传播的假设,最早于1988年偶氮胸苷开发后不久提出。1994年,Musicco等^[20]观察到偶氮胸苷可使单阳性夫妇的HIV传播减少50%。20世纪90年代末的几项临床试验表明,抗反转录病毒疗法阻止了母婴传播,进一步增强了利用抗反转录病毒疗法预防传播的可能性^[21]。2000年,一项名为HPTN 052(HIV Prevention Trials Network 052)的随机对照临床试验启动,用以确定联合抗反转录病毒药物对预防HIV性传播的影响程度和持久性^[22]。随后的观察研究报告了ART对血清不一致夫妇HIV传播的保护作用,尤其是2011年的HPTN 052报道指出,在1.7年的随访期间,以ART作为预防措施的异性夫妇HIV传播减少了96%^[23]。这种被称为“治疗即预防”的方法是一种思维模式的转变,ART不再仅仅为了改善HIV患者的健康和寿命,还被认为是控制HIV流行的主要公共卫生方法之一。

从传染病流行传播的角度出发,评价ART对于HIV新发感染的影响可以从HIV流行过程中3个要素的变化分析。HIV/AIDS患者作为传染源,其血液、体液中病毒数量及水平决定了传播能力的大小^[19]。由于VL与传染性之间存在明显的剂量反应关系,HIV感染者越早使用ART进行预防性治疗,血液中HIV的VL越低,传染的风险也就越小^[24]。研究发现,特定的ART能够有效降低感染者血浆、直肠、宫颈和阴道中HIV RNA的水平,降低人群的发病率^[25];Eaton等^[26]采用数学模型评估结果发现,高水平的ART覆盖率以及较高的服药依从性,能够维持有效降低HIV的新发感染率。支持者认

为,治疗方案中的健康教育和安全套发放能够减少HIV感染人群发生危险性行为的概率,感染者因为心理上的重视和对疾病的了解,相应地增加保护性措施以阻断传播途径^[27-28]。在HIV高危人群中使用抗反转录病毒药物,也显示出预防HIV感染方面的良好效果。MSM HIV阴性者、单阳性夫妇中的HIV阴性者、博茨瓦纳的妇女,以及泰国的静脉吸毒者的研究队列中^[29-32],暴露前预防被证明是有效的。但ART在发挥作用的同时也存在一些不容忽视的问题,如药物的不良反应、疗效是否受到其他干预措施影响等,暴露前预防还可能在未知感染的情况下促进抗药变异种的传播^[33]。

生态学研究为ART具有预防作用的观点提供了支持。来自旧金山和英国的研究表明,随着ART在社区中使用范围扩大,新感染HIV的人数减少^[34-35]。南非最近的一项研究表明,根据国家指南为符合条件的人群增加ART治疗覆盖率与HIV发病率降低有关^[36]。生态学研究结果也赞同这一观点^[37]。加拿大的研究发现,增加抗反转录病毒治疗的覆盖率能够减少新的HIV诊断;在旧金山开展的生态学研究中,Porco等发现更广泛的ART减缓了HIV在MSM人群的传播速度。这些结果说明,在满足治疗方案规定要求后,人群水平的ART有助于HIV疫情的实际控制。

2. ART不利于控制HIV疫情的证据:然而,部分学者对ART能够有效抑制HIV疫情的说法提出质疑。对于ART通过降低HIV RNA水平减少传染风险的说法,有学者发现ART对血液和生殖道病毒抑制并不能达到同样效果,低水平的病毒血症将依然存在,如果合并其他性传播疾病,感染率甚至会上升^[25]。反对者也不认同ART可以减少危险性行为的发生:一方面,采用ART一定程度上呈现人体相应免疫细胞抑制解除效应;另一方面,从个体角度而言,患者感到自身感染状况减轻,很可能增加危险性行为频率,这就是所谓的“治疗者乐观心理”^[38];一项女性性工作队伍队列研究也证明,开展ART组相对于未开展ART组在危险性行为方面并不存在差异^[39]。从群体角度来看,大面积ART覆盖以及显著的治疗效果会让群体产生轻视病情和疫情的心理,也会造成人群危险性行为增加。换言之,生存时间的延长和危险性行为的增加会降低或抵消HIV新发感染的预防作用。

澳洲作为开展ART“治疗即预防”最早的国家之一,很快完成了ART高覆盖率的目标,全国70%的HIV感染者能够接受ART,VL未检测率逐年上升。但事实上,HIV发病率并没有下降,反而从1999年的700例新发感染者上升到近期每年1 000例的水平^[40]。这表明,将治疗作为预防措施对减少人口发病率的影响可能不如先前预期的那样大。生态学研究表明,抗反转录病毒治疗对HIV传播的影响被报告的风险行为增加所抵消、VL下降趋势与新诊断患者数减少不存在关联^[38]。英国的一项男-男同性恋模型研究也显示,尽管抗反转录病毒治疗的覆盖率很高,而无安全套的性行为仅略有增加,HIV发病率却在上升^[41]。这些研究说明,将ART手段用作预防依然存在很大的不足之处:首先,即使在医疗卫生资

源丰富、人口素质普遍较高的发达地区,也必须满足诸多限制性条件、克服多种障碍(耐药性、依从性、药物不良反应等),才可能达到理想的控制效果;其次,ART降低发病率及增高患病之间存在一个动态平衡。有效的ART保证死亡率下降的同时会增加HIV病毒储藏库的数量,从而导致HIV感染率稳步上升,经过人口规模调整后疫情蔓延的趋势不会发生明显改变;最后,现有的观察性研究对暴露和结局不能准确评估(例如未识别的检测的改变)以及所做的统计学联系并不能反映缘由(观察到的趋势可能由ART外的原因导致),这些偏倚提示对研究结果不能过于乐观^[42]。

3. ART对疫情的影响需结合实际条件判断:在马拉维开展的研究发现,HIV感染的母亲在怀孕期间采用ART措施,可以有效降低HIV传播给胎儿的发生率;哺乳期间对HIV感染的母亲实施ART,或者给予6个月以内的婴儿加服抗病毒药物,也可以预防HIV的母乳传播^[43],但这些结果必须建立在合理规范用药的基础上,否则将导致药物阻断率下降,耐药率升高以及干扰产妇后续治疗等问题^[44],最终出现完全相反的结果。在加拿大开展的队列研究表明^[45],随着HAART的覆盖率上升,当地HIV/AIDS的发病率、致死率以及HIV疫情持续性降低或缓解,将治疗作为预防战略的长期有效性和可持续性,需要建立在资源丰富、卫生保健系统得到充分补贴的环境下;南非的队列研究分析显示,倘若成年AIDS患者在 CD_4^+ T淋巴细胞计数 <200 cells/ml前开展ART,就可以拥有接近于正常人的预期寿命^[5],有效延缓疫情蔓延。这些研究都说明,ART对疫情产生何种影响可能取决于HAART覆盖率及治疗起始时间、个体用药规范性和依从性、病毒学抑制率、医疗保健体系资源等多个因素,由这些具体条件综合决定了疫情的发展方向 and 趋势。

近年来有些研究者采用建模分析发现^[45-47],虽然ART的数学模型在结构、复杂性和参数选择上有很大差异,但在高接触和高依从性的情况下,ART可以大大减少新的HIV感染;Montaner等^[45]的模型中显示,每100人积极接受HAART治疗,就会使HIV发病率下降1.2%,AIDS的患病率下降2.48%;使用HAART治疗方案的患者,产生病毒性抑制的个体每增加1%,AIDS患病率会相应减少1.95%。对于短期流行病学影响,人们达成了广泛的共识,认为扩大使用ART可以显著改变HIV流行的轨迹。但在长期预测和治疗减少新感染的效率方面不同模型之间存在更多的差异,且模型预测之间的差异不能用模型结构或参数化的差异来解释^[26]。此外,有人对某些模型中使用的假设表示担忧,因为这些模型没有充分考虑到病毒发展或耐药风险。作为回应,艾滋病建模联盟建议未来的模型需要关注ART在短期内对预防的影响,并结合HIV项目的实际表现,为财政和政策规划提供有用的信息^[48]。

三、当前我国ART对疫情的影响

我国ART与疫情的关联具有独特性。近期研究发现,影响我国AIDS患者生存率的两个重要因素分别为是否接受HAART和首次接受HAART时 CD_4^+ T淋巴细胞计数^[49],表明

在扩大治疗覆盖率及选择治疗时机上需要开展更深层次的工作。队列研究发现^[50],随着我国ART覆盖率从0上升到63.4%,HIV/AIDS总体死亡率从2002年的39.3/100人年下降到2009年的14.2/100人年;通过注射吸毒和性感染HIV者不仅死亡率高于血液传播感染者,治疗覆盖率也低于后者。该结果说明我国开展ART后,HIV疫情得到有效缓解,但还需为注射吸毒和性感染HIV者提供进一步救治,特别是在他们出现严重免疫抑制之前。

如今,耐药性和药物不良反应已成为影响我国ART效果以及艾滋病疫情的关键问题^[51]。药物不良反应主要包括肝损害、严重皮疹和骨髓抑制,可以直接影响患者的服药依从性,从而增加耐药的风险。研究发现^[52],依从性 $\geq 90\%$ 的患者发生耐药性的风险小于依从性为50%~90%的患者,因此依从性良好的患者发生传播的可能性更小;有学者通过追踪31 070名患者的 CD_4^+ T淋巴细胞计数,发现ART失败率达到25%(7 697/31 070),5年累积治疗失败率达到50%(15 869/31 070)^[44],原因在于目前我国ART二线治疗方案尚未完善,可采用的二线方案仅有TDF+3TC+克力芝(LPV/r)或AZT+3TC+LPV/r,一旦发生一线方案疗效不佳时容易出现治疗失败结局,最终加剧HIV疫情的严重程度。因此,我们要在增强HIV/AIDS患者管理,提高患者依从性,降低耐药出现,增加治疗选择方案等方面付出更多努力。

四、讨论与展望

ART对HIV疫情究竟产生何种影响,不同研究者有着不同的结论。出现这样的现象是因为ART研究领域尚存在许多不确定因素:一是ART对于HIV新发感染率的影响可能存在混杂因素,其他干预措施会导致感染者行为发生改变,从而夸大了ART的预防作用;二是ART降低VL延缓HIV感染者发展为AIDS的进程,在一定程度上带来更多的传染风险;三是高危人群的预防性ART措施,所带来的传染概率降低与药物的不良反应、前期用药产生耐药性对后续ART的影响,孰优孰劣未知。此外,当前有关HIV ART与疫情关联的研究分析以异性性传播途径居多,其他传播途径的相关研究并不多见,因此有效性的结论还无法上升到全人群水平^[53]。

HIV/AIDS的ART并不是一个简单的医学问题,良好的治疗效果需要国家、社会、家庭以及个体全方位的支持。ART是目前提高HIV/AIDS生存质量,减少病死率,延长生存寿命的最有效方法,更是预防HIV传播的重要措施,把握ART影响HIV疫情过程中的关键问题有助于充分发挥其“治疗即预防”的作用。

综上所述,今后需要更多相关研究对ART所带来的HIV疫情趋势影响进行预测、评估和验证,从而为ART的广泛推广、高危人群暴露前和暴露后预防性ART应用等方面,提供科学依据。注重ART对各种传播形式治疗效果的评价、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、完善现有的治疗方案、减少全社会对HIV群体的歧视,将成为今后研究的重点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mayer KH, Venkatesh KK. Antiretroviral therapy as HIV prevention: status and prospects [J]. *Am J Public Health*, 2010, 100(10):1867-1876. DOI: 10.2105/AJPH.2009.184796.
- [2] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy [J]. *JAMA*, 2016, 316(2):171-181. DOI: 10.1001/jama.2016.5148.
- [3] Cohen MS, Chen YQ, Mccauley M, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission [J]. *N Engl J Med*, 2011, 375(9):830-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1600693.
- [4] Del Rio C, Armstrong WS. Progress toward achieving UNAIDS 90-90-90 in rural communities in east Africa [J]. *JAMA*, 2017, 317(21):2172-2174. DOI: 10.1001/jama.2017.5704.
- [5] Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, et al. Life expectancies of south african adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies [J]. *PLoS Med*, 2013, 10(4):e1001418. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001418.
- [6] May MT, Gompels M, Delpech V, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4⁺ cell count and viral load response to antiretroviral therapy [J]. *Aids*, 2014, 28(8):1193-1202. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000243.
- [7] Cohen MS, Chen YQ, Mccauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(6):493-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1105243.
- [8] Violarì A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-Infected Infants [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21):2233-2244. DOI: 10.1056/NEJMoa080971.
- [9] Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-USA panel [J]. *JAMA*, 2018, 320(4):379-396. DOI: 10.1001/jama.2018.8431.
- [10] Huang W, de Gruttola V, Fischl M, et al. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy [J]. *J Infect Dis*, 2001, 183(10):1455-1465. DOI: 10.1086/320192.
- [11] 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 [J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(12):1176-1180. DOI: 10.3321/j.issn:0254-6450.2008.12.002.
- Ding YY, Jia WQ, Wang JS, et al. Survival and immune response of rural HIV/AIDS patients after free antiretroviral therapy [J]. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(12):1176-1180. DOI: 10.3321/j.issn:0254-6450.2008.12.002.
- [12] Lee GM, Gortmaker SL, Mcintosh K, et al. Quality of life for children and adolescents: impact of HIV infection and antiretroviral treatment [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(2):273-283. DOI: 10.1542/peds.2005-0323.
- [13] Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update [J]. *PLoS One*, 2009, 4(3):e4724. DOI: 10.1371/journal.pone.0004724.
- [14] Johnson JA, Li JF, Wei XR, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy [J]. *PLoS Med*, 2008, 5(7):e158. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050158.
- [15] Álvarez M, Menéndez-Arias L. Temperature effects on the fidelity of a thermostable HIV-1 reverse transcriptase [J]. *FEBS J*, 2014, 281(1):342-351. DOI: 10.1111/febs.12605.
- [16] Sabin CA, Hill T, Lampe F, et al. Treatment exhaustion of highly active antiretroviral therapy (HAART) among individuals infected with HIV in the United Kingdom: multicentre cohort study [J]. *BMJ*, 2005, 330(7493):695-698. DOI: 10.1136/bmj.38369.669850.8F.
- [17] 彭志行, 鲁佳菲, 王岚, 等. 中国艾滋病抗病毒治疗的流行病学研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(9):977-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.09.023.
- Peng ZH, Lu JF, Wang L, et al. Epidemiological studies on HIV/AIDS antiretroviral therapy in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(9):977-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.09.023.
- [18] Gross R, Yip B, Lo Re III V, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression [J]. *J Infect Dis*, 2006, 194(8):1108-1114. DOI: 10.1086/507680.
- [19] Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(18):1815-1826. DOI: 10.1056/NEJMoa0807252.
- [20] Musicco M, Lazzarin A, Nicolosi A, et al. Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus type 1 reduces the incidence of heterosexual transmission [J]. *Arch Int Med*, 1994, 154(17):1971-1976. DOI: 10.1001/archinte.1994.00420170123012.
- [21] Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, et al. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 7(1):CD003510. DOI: 10.1002/14651858.CD003510.pub3.
- [22] Cohen MS, Chen YQ, Mccauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with antiretroviral therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(25):1934-1935. DOI: 10.1056/NEJMoa1110588.
- [23] McNairy ML, El-Sadr WM. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV transmission: what will it take? [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(7):1003-1011. DOI: 10.1093/cid/ciu018.
- [24] Ferrand RA, Briggs D, Ferguson J, et al. Viral suppression in adolescents on antiretroviral treatment: review of the literature and critical appraisal of methodological challenges [J]. *Trop Med Int Health*, 2015, 21(3):325-333. DOI: 10.1111/tmi.12656.
- [25] Graham SM, Holte SE, Peshu NM, et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding [J]. *AIDS*, 2007, 21(4):501-507. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32801424bd.
- [26] Eaton JW, Johnson LF, Salomon JA, et al. HIV treatment as prevention: systematic comparison of mathematical models of the potential impact of antiretroviral therapy on HIV incidence in south Africa [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(7):e1001245. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001245.
- [27] Eisele TP, Mathews C, Chopra M, et al. Changes in risk behavior among HIV-positive patients during their first year of antiretroviral therapy in Cape Town South Africa [J]. *AIDS Behav*, 2009, 13(6):1097-1105. DOI: 10.1007/s10461-008-9473-2.
- [28] Venkatesh KK, de Bruyn G, Lurie MN, et al. Decreased sexual

- risk behavior in the era of HAART among HIV-infected urban and rural South Africans attending primary care clinics [J]. *AIDS*, 2010, 24(17): 2687–2696. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833e78d4.
- [29] 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.
- [30] Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(5): 399–410. DOI: 10.1056/NEJMoa1108524.
- [31] Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(5): 423–434. DOI: 10.1056/NEJMoa1110711.
- [32] Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9883): 2083–2090. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61127-7.
- [33] Booth CL, Geretti AM. Prevalence and determinants of transmitted antiretroviral drug resistance in HIV-1 infection [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(6): 1047–1056. DOI: 10.1093/jac/dkm082.
- [34] Das M, Chu PL, Santos GM, et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco [J]. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11068. DOI: 10.1371/journal.pone.0011068.
- [35] Montaner JSG, Lima VD, Barrios R, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study [J]. *Lancet*, 2010, 376(9740): 532–539. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60936-1.
- [36] Tanser F, Barnighausen T, Grapsa E, et al. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa [J]. *Science*, 2013, 339(6122): 966–971. DOI: 10.1126/science.1228160.
- [37] Kumi SM, Powers KA, Muessig KE, et al. HIV treatment as prevention: the utility and limitations of ecological observation [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(7): e1001260. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001260.
- [38] Beyrer C, Sullivan P, Sanchez J, et al. The increase in global HIV epidemics in MSM [J]. *AIDS*, 2013, 27(17): 2665–2678. DOI: 10.1097/01.aids.0000432449.30239.fe.
- [39] McClelland RS, Graham SM, Richardson BA, et al. Treatment with antiretroviral therapy is not associated with increased sexual risk behavior in Kenyan female sex workers [J]. *AIDS*, 2010, 24(6): 891–897. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833616c7.
- [40] By MS, Mcmanus H, Gray R, et al. HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia annual surveillance report 2015 [Z]. *Voprosy Kurortologii Fizioterapii i Lechebno Fizicheskoy Kultury*, 2015, 19(2): 58–69.
- [41] Sabin C, Cooper D, Collins S, et al. Rating evidence in treatment guidelines: a case example of when to initiate combination antiretroviral therapy (cART) in HIV-positive asymptomatic persons [J]. *AIDS*, 2013, 27(12): 1839–1846. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328336d546.
- [42] Wilson DP, Bartlett J. HIV treatment as prevention: natural experiments highlight limits of antiretroviral treatment as HIV Prevention [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(7): e1001231. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001231.
- [43] Jamieson DJ, Chasela CS, Hudgens MG, et al. Maternal and infant antiretroviral regimens to prevent postnatal HIV-1 transmission: 48-week follow-up of the BAN randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9835): 2449–2458. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60321-3.
- [44] Zhang FJ, Dou ZH, Ye M, et al. Five-year outcomes of the China national free antiretroviral treatment program [J]. *Ann Int Med*, 2009, 151(4): 241–251. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00006.
- [45] Montaner JSG, Lima VD, Harrigan PR, et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the “HIV Treatment as Prevention” experience in a Canadian setting [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87872. DOI: 10.1371/journal.pone.0087872.
- [46] Shepherd BE, Sterling TR, Moore RD, et al. Cross-cohort heterogeneity encountered while validating a model for HIV disease progression among antiretroviral initiators [J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62(7): 729–737. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.09.002.
- [47] Cohen MS, Kashuba ADM. Antiretroviral therapy for prevention of HIV infection: new clues from an animal model [J]. *PLoS Med*, 2008, 5(2): e30. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050030.
- [48] The HIV Modelling Consortium Treatment as Prevention Editorial Writing Group. HIV Treatment as prevention: models, data, and questions — towards evidence-based decision-making [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(7): e1001259. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001259.
- [49] 豆智慧, 张福杰, 赵燕, 等. 2002—2014 年中国免费艾滋病抗病毒治疗进展 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(12): 1345–1350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.12.005.
- [49] Dou ZH, Zhang FJ, Zhao Y, et al. Progress on China's national free antiretroviral therapy strategy in 2002–2014 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(12): 1345–1350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.12.005.
- [50] Zhang FJ, Dou ZH, 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 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(7): 516–524. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70097-4.
- [51] Hui X, Ruan YH, Li JY, et al. HIV drug resistance and its impact on antiretroviral therapy in Chinese HIV-infected patients [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e54917. DOI: 10.1371/journal.pone.0054917.
- [52] 苏齐鉴, 周平, 闭志友, 等. 抗病毒治疗艾滋病患者 HIV-1 耐药性影响因素 [J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(4): 438–441.
- [52] Su QJ, Zhou P, Bi ZY, et al. Factors correlated with HIV-1 drug resistance in patients with antiretroviral treatment [J]. *Chin J Public Health*, 2010, 26(4): 438–441.
- [53] Kumi SM, Powers KA, Muessig KE, et al. HIV treatment as prevention: the utility and limitations of ecological observation [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(7): e1001260. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001260.

(收稿日期: 2019-08-16)

(本文编辑: 李银鸽)