

HIV 暴露前预防药物的研究进展

刘杞梓 杨雪 徐鹏 秦倩倩 汤后林

中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心流行病学室, 北京 102206

通信作者: 汤后林, Email: tanghl@chinaaids.cn

【摘要】 2012 年 WHO 发布了将替诺福韦/恩曲他滨(TDF/FTC)作为 HIV 暴露前预防(PrEP)药物用于降低特定人群中 HIV 感染风险, 各类临床试验及真实世界的的数据均证实了 TDF/FTC 在预防 HIV 感染方面的有效性。2019 年, 丙酚替诺福韦/恩曲他滨(TAF/FTC)在美国获得批准, 成为第二个可用于 PrEP 口服药物。然而, 对于不能口服药物或服用依从性较差的人群, 第二代 PrEP 药物即长效抗病毒药物为其提供较多选择。本文综述第一代 PrEP 口服药物和近年研发的第二代 PrEP 药物的研究进展, 为我国推广 PrEP 提供参考。

【关键词】 艾滋病病毒; 口服; 暴露前预防; 长效; 抗病毒药物

基金项目: 国家自然科学基金(71874168)

Research advances in HIV pre-exposure prophylaxis drug

Liu Qizi, Yang Xue, Xu Peng, Qin Qianqian, Tang Houlin

Division of Epidemiology, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Tang Houlin, Email: tanghl@chinaaids.cn

【Abstract】 In 2012, the World Health Organization (WHO) released tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) as pre-exposure prophylaxis drug to help people at risk of HIV infection in specific populations, and various clinical trials and real-world data have confirmed the effectiveness of TDF/FTC in preventing HIV infection. In 2019, propofol tenofovir combined with emtricitabine (TAF/FTC) was approved in the United States as the second oral drug for pre-exposure prophylaxis (PrEP). However, for people who cannot take the drug or have poor adherence to the drug, second-generation PrEP, or long-acting antiretrovirals, provide more options. This article reviewed the research progress of the first generation of oral PrEP and the new PrEP developed in recent years to provide reference for the promotion of HIV PrEP in China.

【Key words】 HIV; Oral; Pre-exposure prophylaxis; Long-acting; Antiretroviral drug

Fund program: National Natural Science Foundation of China (71874168)

艾滋病作为严重威胁人类健康的公共卫生问题, 给全球带来严重的疾病负担^[1]。截至 2020 年底, 我国累计报告的现存 HIV 感染者 105.3 万例, 累计报告死亡 35.1 万例。2020 年新报告 HIV/AIDS 13.1 万例, 其中经性传播感染所占比例高于 97%^[2], 艾滋病流行形势不容乐观。既往针对具有感染 HIV 风险人群的安全性行为倡导、HIV 自愿咨询检测及同伴干预等策略不能完全解决 HIV 传播的问题^[3], 暴

露前预防 (pre-exposure prophylaxis, PrEP) 是目前很有潜力的艾滋病预防策略, 可在公共卫生层面有效遏制 HIV 的传播^[4]。

PrEP 是尚未感染 HIV 但有 HIV 感染风险的人通过服用抗病毒药物预防感染 HIV 的一种预防方法^[5]。WHO 于 2015 年发布指南, 建议在 HIV 新发感染率超过 3/100 人年的高风险人群中开展 PrEP 药物干预^[6]。截至 2020 年 7 月, 全

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220705-00598

收稿日期 2022-07-05 本文编辑 斗智

引用格式: 刘杞梓, 杨雪, 徐鹏, 等. HIV 暴露前预防药物的研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(12): 2036-2040.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220705-00598.

Liu QZ, Yang X, Xu P, et al. Research advances in HIV pre-exposure prophylaxis drug[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(12): 2036-2040. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220705-00598.



球有 54 个国家和地区颁布了成年人 PrEP 药物使用指南,其中有 36 个国家和地区同时也公布了儿童和青少年的相关使用指南^[7]。PrEP 策略在我国受到越来越多的关注,我国于 2020 年发布了 PrEP 药物使用的专家共识^[7],2021 年版的艾滋病诊疗指南推荐在艾滋病高风险人群中,经过知情同意和高依从性前提下,使用抗病毒药物进行 PrEP 和暴露后预防,为我国实施 PrEP 药物干预措施提供了具体指导意见^[8]。PrEP 在我国属于比较新的 HIV 预防策略,临床研究数据有限,具体操作和实施有待深入探索^[9]。目前我国 PrEP 药物的相关指南和文献较为基础和简单,大多数与 PrEP 口服药物相关,长效抗病毒药物相关文献尚无报道。本文综述第一代 PrEP 口服药物和近年研发的第二代 PrEP 药物的研究进展,为我国推广 PrEP 提供参考。

一、第一代 PrEP 药物

主要为口服药物,包括替诺福韦/恩曲他滨(TDF/FTC)和丙酚替诺福韦/恩曲他滨(TAF/FTC)。

1. 口服 TDF/FTC:有效性和安全性已在国内外多项临床试验中得以验证^[10]。服药方式为每日口服或按需口服(2-1-1 方案)。异性性行为者、注射吸毒者和频繁发生高危行为者(平均每周≥2 次)建议采用每日口服(1 片/24 h);按需口服(2-1-1 方案)只适用于 MSM 且不频繁发生高危行为者(平均发生高危行为次数<2 次/周),发生性行为前 2~24 h 口服 2 片,首次服药后 24 h 口服 1 片,首次服药后 48 h 口服 1 片。2012 年,WHO 建议每日口服 TDF/FTC 作为 PrEP 干预措施,帮助 HIV 单阳夫妇中 HIV 阴性伴侣预防感染 HIV;2015 年,WHO 又将建议范围扩大到 MSM 和注射吸毒者中^[6]。

2. 口服 TAF/FTC:2019 年,TAF/FTC 在美国获批成为继 TDF/FTC 后,第二个可用于 PrEP 的药物。与 TDF 相比,TAF 更容易被吸收,具有更高的血药浓度、更好的药代动力学和更少的副作用^[11]。一项关于 MSM 使用 TAF/FTC 预防 HIV 的随机、双盲、对照和非劣效的 III 期临床研究发现,与未使用 PrEP 药物组相比,口服 TAF/FTC 组和口服 TDF/FTC 组的研究对象,HIV 感染风险分别降低了 98.0% 和 89.0%,非劣效性分析结果显示,口服 TAF/FTC 的预防效果不亚于 TDF/FTC^[12],提示 TAF/FTC 比 TDF/FTC 的预防效果更有优势。

3. 第一代 PrEP 药物面临的问题与挑战:自 2012 年首次批准使用以来,TDF/FTC 用于 PrEP 的安全性和有效性已得到证实,但 PrEP 预防感染 HIV 的有效性高度依赖于受试者的服用依从性。依从性较高的使用者可有效降低 52.43% 的 HIV 新发感染,依从性较差则会明显降低 PrEP 的有效性^[13-14]。我国一项前瞻性队列研究发现,在较高依从性组中研究对象 HIV 新发感染率降低了 53.1%,但依从性较差组与空白对照组差异无统计学意义^[15]。

在非洲妇女中进行的 2 项临床试验(FemPrEP 和 VOICE)的结果显示,PrEP 口服药物在非洲妇女中是无效的^[16],因为多数非洲女性难以做到坚持服用 TDF/FTC 而保持高依从性^[17-18]。第一代 PrEP 口服药物采用的每日口服/按需口服,服药周期都较短,要求使用者保持高依从性,而

HIV 预防措施针对依从性较差的人群,能够满足使用者的偏好和需求而提供更多的选择^[19-20]。第二代 PrEP 药物应运而生,主要为一些长效药物制剂。长效药物由于其半衰期较长,无需频繁用药,提高了使用者依从性和持久性^[21-22]。

二、第二代 PrEP 药物

与第一代 PrEP 药物相比,第二代 PrEP 药物的共同特点为用药周期较长,容易保持用药的依从性,主要包括达匹韦林(dapivirine)阴道环、卡博特格雷韦(cabotegravir)、广泛中和抗体(neutralizing antibody)、核苷类反转录酶转位抑制剂及植入物和衣壳蛋白抑制剂等。二代 PrEP 种类较多,能够给使用者提供更丰富的药物选择。

1. 达匹韦林阴道环:达匹韦林是一种非核苷 HIV 反转录酶抑制剂,注入硅胶并制成易于弯曲和可插入的阴道环,插入阴道后的阴道环会缓慢释放达匹韦林,每 4 周更换 1 次。

2012~2015 年,在马拉维、南非、乌干达和津巴布韦 18~45 岁女性中开展了一项 III 期、随机、双盲、安慰剂对照的阴道环临床试验(ASPIRE),试验组为使用含有 25 mg 达匹韦林的阴道环,研究表明,与安慰剂组相比,试验组女性的 HIV 感染风险降低了 27%^[23]。另一项在南非和乌干达开展的 III 期临床试验研究发现,使用达匹韦林阴道环的女性的 HIV 感染风险降低了 31%^[24]。2 项试验结果均证明了达匹韦林阴道环能降低非洲女性的 HIV 感染的风险,是一种有前途的新型缓释药物 PrEP 方法。因此,达匹韦林阴道环为 HIV 感染高风险的女性提供了更多选择。建议我国引进达匹韦林阴道环,可有效降低 HIV 单阳家庭的女性因为生育造成的 HIV 感染风险。

2. 卡博特格雷韦:属于整合酶链转移抑制剂的一类,比早期的雷特格雷韦(raltegravir)和艾维特格雷韦(elvitegravir)具有更高的耐药屏障^[25]。卡博特格雷韦对体外所有常见的 HIV-1 亚型都具有活性,且在低浓度下具有良好的效力^[26]。卡博特格雷韦经口服给药的半衰期约为 40 d^[27],在为期 10 d 的单药治疗试验中,每日口服 5~30 mg 能够让 HIV-1 RNA 水平显著降低 2.2~2.3 log₁₀ 拷贝数/ml^[28],并且蛋白质结合调整的 90% 抑制浓度(IC90)为 166 ng/ml^[29]。同时卡博特格雷韦还具有低水溶性和高效力,可配制成浓度为 200 mg/ml 的长效注射用纳米混悬剂^[28]。因此,卡博特格雷韦既可以作为日常的口服药物,也可作为肌肉注射的长效纳米药物(1 次/4 周或 1 次/8 周)^[30],该药物目前已在英国、美国等国家上市,目前这些国家首选的 HIV 预防药物之一。

一项名为 HPTN083 的随机、双盲、双模拟和非劣效性试验在美国、拉丁美洲地区、亚洲地区和非洲地区的 MSM 和跨性别女性中开展,试验比较了每 8 周肌肉注射 600 mg 长效注射用卡博特格雷韦与每日口服 TDF/FTC 用于预防感染 HIV 的安全性和有效性,结果显示,卡博特格雷韦注射剂使用者的 HIV 感染率比 TDF/FTC 使用者的 HIV 感染率低 66% (0.41/100 人年与 1.22/100 人年)^[31]。另一项 HPTN084 试验在撒哈拉以南的非洲国家高危女性中展开,研究结果显示,

卡博特格雷韦注射剂组的 HIV 感染风险降低 88%, 且与每日口服 TDF/FTC 相比, 接受卡博特格雷韦注射剂的非洲妇女中 HIV 感染率较低(0.20/100 人年与 1.85/100 人年)。

注射部位的不良反应, 尤其是注射部位疼痛, 是卡博特格雷韦最常见的不良事件, 大多是持续时间较短的轻度、自行缓解的疼痛^[32]。这些均提示卡博特格雷韦在预防 MSM、跨性别者和年轻女性感染 HIV 方面优于 TDF/FTC, 且有较好的安全性。

一项基于 355 个横断面研究共 571 328 名 MSM 的 Meta 分析结果显示, 2001-2018 年我国 MSM HIV 感染率为 5.7% (95%CI: 5.4%~6.1%), HIV 感染形势比较严峻^[33]。在我国 2020 年新报告 HIV/AIDS 中, 异性性传播占 74.2%, 经男男性行为传播占 23.3%^[2]。若卡博特格雷韦能够得到广泛应用, 可能会有效降低我国异性性传播和同性性传播的风险, 但是卡博特格雷韦价格较昂贵, 在我国上市、推广和应用可能面临严峻挑战。

3. 广泛中和抗体: 广泛中和抗体在预防和治疗 HIV 感染方面显示出巨大的潜力。在联合抗反转录病毒治疗中断后, 为 HIV-1 感染者注射广泛中和抗体, 可长期抑制病毒的反弹^[34-36]。

抗体介导预防 (AMP) 试验在全球多个人群中进行, HVTN704/HPTN085 试验在美洲和欧洲地区的高危男性和跨性别者中展开, HVTN703/HPTN081 试验在撒哈拉以南非洲地区的高危女性中展开, 研究对象需每 8 周静脉注射 1 次 VRC01 广泛中和抗体, 最新发表的试验结果显示, HVTN704/HPTN085 试验和 HVTN703/HPTN081 试验的总体 HIV-1 预防效果分别为 26.6% 和 8.8%^[37]。

AMP 试验的研究发现, 单一单价的广泛中和抗体不太可能具备所需的广度和效力, 但研究结果确实为以后的研究提供一个基准, 虽然 VRC01 并不比安慰剂更有效地阻止整体 HIV-1 感染, 但对 VRC01 敏感 HIV-1 分离株的分析提供了概念证明, 即广泛中和抗体预防 HIV-1 感染可能有效^[38]。广泛中和抗体与第一代抗反转录病毒疗法相似, 随着时间的推移, 先天耐药和耐药分离株的选择减轻了单一预防性治疗剂的效果, 这表明需要更广泛、更有效的疗效抗体组合^[37]。

4. 核苷类反转录酶抑制剂及皮下植入物: 一些创新产品也已进入了临床试验阶段。Islatravir (ISL) 是一种新的核苷类反转录酶抑制剂, 其结构特征使其具有独特的药理学特性、多种作用机制, 具有多种给药途径和给药间隔的潜力^[39]。ISL 在血液中的半衰期为 50~60 h, 在细胞内的半衰期为 120 h。ISL 的 2a 期试验数据表明, 在每月 60 和 120 mg 的剂量下达到了预先指定的有效阈值, 并且安全性和耐受性良好^[40]。目前 ISL 已进入 III 期临床试验, Impower 022 试验在非洲地区和美国的女性人群中开展, 以 TDF/FTC 作为对照, 评估 ISL 的有效性。Impower 024 试验在 MSM 和跨性别女性人群中开展, 以比较 TDF/FTC 和 TAF/FTC 的疗效^[41], 两个试验结果暂未公布。皮下植入物提供了一种实

现药物持续、受控释放的方法, 并已用于激素避孕以及治疗和预防各种疾病, 包括前列腺癌和冠状动脉疾病^[42]。ISL 也可以被纳入聚合物植入物中, 首个药代动力学研究结果显示, 2 种剂量的 ISL 植入物都是安全耐受的, 并且在预防感染 HIV 的人群中 12 周内平均浓度高于药代动力学阈值, 证明了 ISL 植入物具有预防感染 HIV 的潜力^[43]。除 ISL 植入物外, TAF 植入物也在体外和动物模型中进行了评估, 该植入物在外周血单核细胞中产生的替诺福韦二磷酸浓度相比于人群试验, 有效 PrEP 浓度高出 30 倍^[44]。另外, 具有发展前景的还有卡博特格雷韦植入物^[45]。

5. 衣壳蛋白抑制剂: Lenacapavir 是一种具有长效特性的一流 HIV 衣壳蛋白抑制剂, 对现有的抗反转录病毒类别没有交叉耐药性, 并且在 HIV 感染者中具有有效的抗病毒活性^[46-47]。

在临床研究中, Lenacapavir 在单次皮下注射后显示出成功的抗病毒活性, 并且可持续长达 6 个月的充分药代动力学暴露。Lenacapavir 有可能通过灵活的给药间隔 (每天、每周或每 6 个月内) 和给药途径 (注射或口服) 满足 HIV 感染者和高危人群的不同需求。该药物正在进行 III 期临床试验评估, 首先在年轻女性中进行 TAF/FTC 研究, 同时评估 Lenacapavir 的安全性和有效性。该研究将 Lenacapavir 和 TAF/FTC 作为口服药丸, 与随机试验获得的 HIV 新发感染率 (/100 人年) 进行比较, 观察预防 HIV 感染的效果^[48]。目前, Lenacapavir 正在与核苷反转录酶抑制剂 ISL 联合作为每周口服方案进行评估, 用于 HIV 感染者的病毒抑制^[49]。见表 1。

三、小结

联合国艾滋病规划署制定了到 2030 年终结艾滋病流行的防治目标, 为了实现这个目标, 需要进一步扩大现有的 PrEP 方案, 并提供新的预防技术, 以满足在性活跃期内各类人群的不同需求。第一代 PrEP 口服药物已被证实是非常有效的, 但其有效性依赖于服药依从性, 阻碍了其发挥其全部功效。正在推进的新型 PrEP 包括新型口服药物、阴道环、长效注射制剂、免疫疗法和其他局部或事件驱动使用的药物、植入式药物等, 在临床试验阶段均有较好的效果, 但要成功推出这些新型 PrEP 药物使用方案, 还需要关于有效性、安全性和药代动力学的证据支持。

我国 PrEP 工作开展较晚, 相关政策还不够完善。重点人群对于 PrEP 药物的认知水平相对较低, 表现为一种“高需求低使用”的现象^[50-52]。我国推广使用 PrEP 药物尚有很多问题有待进一步解决。今后需加大 HIV PrEP 的工作力度, 继续完善相关文件及政策, 如: 规范药物市场、探索多元化支付 PrEP 药物相关费用、创新 PrEP 宣传形式, 让更多有 PrEP 需求的人群正确了解并使用 PrEP 药物, 保持良好的依从性。应考虑将二代长效药物制剂的相关研究工作提上日程, 让不同人群根据自身实际情况选择适合自己的 PrEP 方案, 有效降低我国 HIV 新发感染率。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

表 1 现有一代和二代暴露前预防药物

药物名称 ^a	适用人群	使用方式	使用频率
第一代			
替诺福韦/恩曲他滨(TDF/FTC)	高风险人群	口服	每日 1 次或按需口服(2-1-1 方案)
丙酚替诺福韦/恩曲他滨(TAF/FTC)	HIV 高风险人群	口服	每日 1 次
第二代			
达匹韦林(Dapivirine)阴道环	女性	阴道给药	每月 1 次
卡博特格雷韦(Cabotegravir)	MSM、跨性别者、女性	口服/注射	每 4~8 周 1 次
广泛中和抗体(neutralizing antibody)	男性、跨性别者、女性	注射	每 8 周 1 次
Islatravir(ISL)	-	口服/植入物	口服:每月 1 次 植入物:每年 1 次
衣壳蛋白抑制剂	-	口服/注射	每日、每周、6 个月 1 次

注:^a部分药物尚在研究中,未上市暂无中文名;-:无信息

参 考 文 献

[1] Frank TD, Carter A, Jahagirdar D, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017[J]. *Lancet HIV*, 2019, 6(12): e831-859. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30196-1.

[2] He N. Research progress in the epidemiology of HIV/AIDS in China[J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3(48):1022-1030. DOI: 10.46234/ccdcw2021.249.

[3] Ma Y, Dou ZH, Guo W, et al. The human immunodeficiency virus care continuum in China: 1985-2015[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(6):833-839. DOI:10.1093/cid/cix911.

[4] Global Advocacy for HIV Prevention(AVAC). Regulatory status of TDF/FTC for PrEP[EB/OL]. (2019-04-01) [2020-08-30]. <https://www.avac.org/infographic/regulatory-status-tdf-ftc-prep>.

[5] World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV[R]. Geneva:World Health Organization, 2015.

[6] WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV[EB/OL]. (2015-09-01) [2022-07-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509565>.

[7] 徐俊杰, 黄晓婕, 刘昕超, 等. 中国 HIV 暴露前预防用药专家共识[J]. *中国艾滋病性病*, 2020, 26(11):1265-1271. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2020.11.34.

Xu JJ, Huang XJ, Liu XC, et al. Expert consensus on HIV pre-exposure prophylaxis in China[J]. *Chin J AIDS STD*, 2020, 26(11): 1265-1271. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2020.11.34.

[8] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2021, 39(12):715-735. DOI:10.3760/cma.j.cn311365-20211030-00378.

Acquired Immunodeficiency Syndrome and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (2021 edition) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2021, 39(12): 715-735. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20211030-00378.

[9] 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.

Liu A, Wang X, Ye JZ, et al. Pre-exposure prophylaxis: Exploring suitable HIV prevention strategies for China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(2):357-363. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200423-00628.

[10] Chou R, Evans C, Hoverman A, et al. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force[J]. *JAMA*, 2019, 321(22): 2214-2230. DOI:10.1001/jama.2019.2591.

[11] Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10246): 239-254. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31065-5.

[12] 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[C]//10th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Science. Mexico: IAS, 2019.

[13] 徐嘉悦, 牟雨婵, 马原林, 等. 成都市男男性行为人群艾滋病暴露前预防用药依从性分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(5):643-645. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.05.017.

Xu JY, Mou YC, Ma YL, et al. Compliancy of pre-exposure prophylaxis for HIV infection in men who have sex with men in Chengdu[J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38(5): 643-645. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.05.017.

[14] 何佳桐. HIV 阴性高风险 MSM 人群的筛选及其 PrEP 用药意愿分析[D]. 重庆:重庆医科大学, 2014. DOI:10.7666/d.Y2689483.

He JT. Screening out the high risk group of the HIV-negative ones among MSM and analyzing their willingness to use PrEP[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2014. DOI:10.7666/d.Y2689483.

[15] Qu D, Zhong XN, Xiao GY, et al. Adherence to pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men: a prospective cohort study[J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 75: 52-59. DOI:10.1016/j.ijid.2018.08.006.

[16] 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.

[17] van der Straten A, Stadler J, Montgomery E, et al. Women's experiences with oral and vaginal pre-exposure prophylaxis: the VOICE-C qualitative study in Johannesburg, South Africa[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89118. DOI:10.1371/journal.pone.0089118.

[18] Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(6):509-518. DOI:10.1056/NEJMoa1402269.

[19] Montgomery ET, Beksinska M, Mgodini N, et al. End-user preference for and choice of four vaginally delivered HIV prevention methods among young women in South Africa and Zimbabwe: the Quatro clinical crossover study[J]. *J Int AIDS Soc*, 2019, 22(5):e25283. DOI:10.1002/jia2.25283.

[20] van der Straten A, Agot K, Ahmed K, et al. The tablets, ring, injections as options (TRIO) study: what young African women chose and used for future HIV and

- pregnancy prevention[J]. *J Int AIDS Soc*, 2018, 21(3): e25094. DOI:10.1002/jia2.25094.
- [21] Greene M, Yan TJ, Chang E, et al. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder[J]. *J Med Econ*, 2018, 21(2): 127-134. DOI: 10.1080/13696998.2017.1379412.
- [22] Pilon D, Joshi K, Tandon N, et al. Treatment patterns in Medicaid patients with schizophrenia initiated on a first-or second-generation long-acting injectable versus oral antipsychotic[J]. *Patient Prefer Adher*, 2017, 11: 619-629. DOI:10.2147/PPA.S127623.
- [23] Seidman D, Weber S, Aaron E. Dapivirine vaginal ring for HIV-1 prevention[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(10): 994-996. DOI:10.1056/nejmc1616546.
- [24] Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, et al. Safety and efficacy of a dapivirine vaginal ring for HIV prevention in women[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22): 2133-2143. DOI: 10.1056/NEJMoa1602046.
- [25] Spreen W, Min S, Ford SL, et al. Pharmacokinetics, safety, and monotherapy antiviral activity of GSK1265744, an HIV integrase strand transfer inhibitor[J]. *HIV Clinical Trials*, 2013, 14(5):192-203. DOI:10.1310/hct1405-192.
- [26] Karmon SL, Mohri H, Spreen W, et al. GSK1265744 demonstrates robust in vitro activity against various clades of HIV-1[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 68(3):e39-41. DOI:10.1097/QAI.0000000000000469.
- [27] Trezza C, Ford SL, Spreen W, et al. Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2015, 10(4): 239-245. DOI: 10.1097/COH.0000000000000168.
- [28] Spreen W, Ford SL, Chen SG, et al. GSK1265744 pharmacokinetics in plasma and tissue after single-dose long-acting injectable administration in healthy subjects [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(5): 481-486. DOI:10.1097/QAI.0000000000000301.
- [29] Spreen W, Williams P, Margolis D, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability with repeat doses of GSK1265744 and rilpivirine (TMC278) long-acting nanosuspensions in healthy adults[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(5):487-492. DOI:10.1097/QAI.0000000000000365.
- [30] Benítez-Gutiérrez L, Soriano V, Requena S, et al. Treatment and prevention of HIV infection with long-acting antiretrovirals. [J]. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2018, 11(5): 507-517. DOI: 10.1080/17512433.2018.1453805.
- [31] Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV prevention in cisgender men and transgender women[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(7): 595-608. DOI: 10.1056/NEJMoa2101016.
- [32] Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10337): 1779-1789. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00538-4.
- [33] Dong MJ, Peng B, Liu ZF, et al. The prevalence of HIV among MSM in China: a large-scale systematic analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 1000. DOI: 10.1186/s12879-019-4559-1.
- [34] Caskey M, Klein F, Lorenzi JCC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117[J]. *Nature*, 2015, 522(7557): 487-491. DOI:10.1038/nature14411.
- [35] Cohen MS, Corey L. Broadly neutralizing antibodies to prevent HIV-1[J]. *Science*, 2017, 358(6359): 46-47. DOI: 10.1126/science.aap8131.
- [36] Bar-On Y, Gruell H, Schoofs T, et al. Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals[J]. *Nat Med*, 2018, 24(11):1701-1707. DOI:10.1038/s41591-018-0186-4.
- [37] Corey L, Gilbert PB, Juraska M, et al. Two randomized trials of neutralizing antibodies to prevent HIV-1 acquisition[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(11): 1003-1014. DOI:10.1056/NEJMoa2031738.
- [38] Walsh SR, Seaman MS. Broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 712122. DOI:10.3389/fimmu.2021.712122.
- [39] Markowitz M, Grobler JA. Islatravir for the treatment and prevention of infection with the human immunodeficiency virus type 1[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2020, 15(1):27-32. DOI:10.1097/COH.0000000000000599.
- [40] Hillier S. Safety and pharmacokinetics of oral islatravir once monthly for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): week 24 analysis of a phase 2a trial. Oral abstract session Track C: OALC01: LB03. IAS 2021. <https://www.merck.com/news/merck-presents-new-data-from-ongoing-phase-2a-clinical-trial-evaluating-the-safety-tolerability-and-pharmacokinetics-of-investigational-once-monthly-oral-islatravir-for-hiv-1-prevention-at-ias-2021/>.
- [41] Bekker LG, Pike K, Hillier SL. HIV prevention: better choice for better coverage[J/OL]. *J Int AIDS Soc*, 2022, 25(1): e25872. DOI:10.1002/jia2.25872.
- [42] Flexner C. Antiretroviral implants for treatment and prevention of HIV infection[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2018, 13(4):374-380. DOI:10.1097/COH.0000000000000470.
- [43] Matthews RP, Patel M, Barrett SE, et al. Safety and pharmacokinetics of islatravir subdermal implant for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: a randomized, placebo-controlled phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(10):1712-1717. DOI:10.1038/s41591-021-01479-3.
- [44] Gunawardana M, Remedios-Chan M, Miller CS, et al. Pharmacokinetics of long-acting tenofovir alafenamide (GS-7340) subdermal implant for HIV prophylaxis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(7): 3913-3919. DOI:10.1128/AAC.00656-15.
- [45] Karunakaran D, Simpson SM, Su JT, et al. Design and testing of a cabotegravir implant for HIV prevention[J]. *J Control Release*, 2021, 330: 658-668. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.12.024.
- [46] Margot N, Ram R, Rhee M, et al. Absence of lenacapavir (GS-6207) phenotypic resistance in HIV gag cleavage site mutants and in isolates with resistance to existing drug classes[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(3): e02057-20. DOI:10.1128/aac.02057-20.
- [47] Marcelin AG, Charpentier C, Jary A, et al. Frequency of capsid substitutions associated with GS-6207 in vitro resistance in HIV-1 from antiretroviral-naïve and experienced patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(6):1588-1590. DOI:10.1093/jac/dkaa060.
- [48] Link JO, Rhee MS, Tse WC, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule[J]. *Nature*, 2020, 584(7822):614-618. DOI:10.1038/s41586-020-2443-1.
- [49] Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, et al. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2022, 17(1): 15-21. DOI: 10.1097/COH.0000000000000713.
- [50] 陈鹏, 王丽娟. 中国男男性行为者对 HIV 暴露前预防用药的认知和接受意愿的研究进展[J]. *中国艾滋病性病*, 2021, 27(9):1046-1048. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2021.09.33. Chen P, Wang LJ. Research progress of Chinese men who have sex with men (MSM) on cognition and willingness in accepting the HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) [J]. *Chin J AIDS STD*, 2021, 27(9):1046-1048. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2021.09.33.
- [51] 石安霞, Operario D, 张志华, 等. 男男性行为人群 HIV 暴露前预防需求与使用障碍研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(3):343-348. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.03.012. Shi AX, Operario D, Zhang ZH, et al. Needs of pre-exposure prophylaxis for HIV infection and related barriers among men who have sex with men[J]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41(3):343-348. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.03.012.
- [52] 毛翔, 于欢, 胡清海, 等. 沈阳市 MSM 参加 HIV 暴露前预防性用药临床试验的接受意愿调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(8): 1083-1087. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.08.017. Mao X, Yu H, Hu QH, et al. Acceptability of pre-exposure HIV prophylaxis clinical trial among MSM in Shenyang city [J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38(8): 1083-1087. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.08.017.