

艾滋病诊疗指南第三版(2015 版)

中华医学会感染病学分会艾滋病学组

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征; HIV; 诊断; 治疗; 指南

Third edition of the guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2015) AIDS Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; HIV; Diagnosis; Treatment; Guideline

Corresponding author: Li Taisheng, Email: litsh@263.net

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合征(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),其病原体为人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV),亦称艾滋病病毒。目前,艾滋病已成为严重威胁我国公众健康的重要公共卫生问题。中华医学会感染病学分会艾滋病学组牵头,于 2005 年制订了我国《艾滋病诊疗指南》(以下简称《指南》)第一版,2011 年进行了更新^[1]。第三版《指南》是在 2011 年第二版《指南》的基础上参照国内外最新研究成果和国内临床实践修订而成。本指南将根据最新的临床医学证据进行定期的修改和更新。

1 流行病学

HIV 主要存在于感染者和患者的血液、精液、阴道分泌物、胸腹水、脑脊液和乳汁中,经以下三种途径传播:性接触(包括同性、异性和双性性接触),血液及血制品(包括共用针具静脉注射毒品、介入性医疗操作、纹身等)和母婴传播(包括经胎盘、分娩时和哺乳传播)。握手拥抱、礼节性亲吻、同吃同饮等日常生活接触不会传播 HIV。HIV 的高危人群有:男同性恋者、静脉注射毒品依赖者、与 HIV 经常有性接触者。

疫情报告:推广艾滋病自愿咨询和检测,一旦发现 HIV/AIDS 患者,应按照国家规定的乙类传染病

及时向所在地疾病预防控制中心报告疫情并采取相应的措施。

医学管理:遵循保密原则,加强对 HIV/AIDS 患者的随访,提供医学和心理咨询。

预防措施:树立健康的性观念,正确使用安全套,采取安全性行为;不吸毒,不共用针具;普及无偿献血,对献血员进行 HIV 筛查;加强医院管理,严格执行消毒制度,控制医院交叉感染,预防职业暴露感染;控制母婴传播。对 HIV/AIDS 患者的配偶、性接触者,与 HIV/AIDS 患者共用注射器的静脉药物依赖者以及 HIV/AIDS 患者所生的子女,进行医学检查和 HIV 检测,为其提供相应的咨询服务。

2 病原学特征

HIV 属于反转录病毒科慢病毒属中的人类慢病毒组,为直径 100 ~ 120 nm 球形颗粒,由核心和包膜两部分组成。核心包括两条单股 RNA 链、核心结构蛋白和病毒复制所必须的酶类,含有反转录酶(RT、P51/P66),整合酶(INT, P32)和蛋白酶(PT、P10)。核心外面为病毒衣壳蛋白(P24、P17)。病毒的最外层为包膜,其中嵌有外膜糖蛋白 gp120 和跨膜糖蛋白 gp41。

HIV 基因组全长约 9.2 kb,含有 gag、pol、env 3 个结构基因,2 个调节基因(tat 反式激活因子、rev 毒粒蛋白表达调节子)和 4 个辅助基因(nef 负调控因子、vpr 病毒 r 蛋白、vpu 病毒 u 蛋白和 vif 病毒感染因子)。

HIV 是一种变异性很强的病毒,各基因的变异程度不同,env 基因变异率最高。HIV 发生变异的主要原因包括反转录酶无校对功能导致的随机变异;宿主的免疫选择压力;病毒 DNA 与宿主 DNA 之间的基因重组;以及药物选择压力,其中不规范的抗病毒治疗是导致耐药性的重要原因。

我国以 HIV-1 为主要流行株,已发现的有 A、B (欧美 B)、B' (泰国 B)、C、D、E、F 和 G 8 个亚型,还有不同流行重组型,目前流行的 HIV-1 主要亚型是 AE 重组型。1999 年起在部分地区发现并证实我国



有少数 HIV-2 感染者。

HIV 需借助易感细胞表面的受体进入细胞,包括第一受体(CD4,主要受体)和第二受体(CCR5 和 CXCR4 等辅助受体)。根据 HIV 对辅助受体利用的特性将 HIV 分为 X4 和 R5 毒株。R5 型病毒通常只利用 CCR5 受体,而 X4 型病毒常常同时利用 CXCR4、CCR5 和 CCR3 受体,有时还利用 CCR2b 受体。

HIV 在人体细胞内的感染过程包括:(1)吸附及穿入:HIV-1 感染人体后,选择性地吸附于靶细胞的 CD4 受体上,在辅助受体的帮助下进入宿主细胞;(2)环化及整合:病毒 RNA 在反转录酶作用下,形成 cDNA,在 DNA 聚合酶作用下形成双股 DNA,在整合酶的作用下,新形成的非共价结合的双股 DNA 整合入宿主细胞染色体 DNA 中。这种整合的病毒双股 DNA 即前病毒;(3)转录及翻译:前病毒被活化而进行自身转录时,病毒 DNA 转录形成 RNA,一些 RNA 经加帽加尾成为病毒的子代基因组 RNA;另一些 RNA 经拼接而成为病毒 mRNA,在细胞核蛋白体上转译成病毒的结构蛋白和非结构蛋白,合成的病毒蛋白在内质网核糖体进行糖化和加工,在蛋白酶作用下裂解,产生子代病毒的蛋白和酶类;(4)装配、成熟及出芽:Gag 蛋白与病毒 RNA 结合装配成核壳体,通过芽生从胞浆膜释放时获得病毒体的包膜,形成成熟的病毒颗粒。

HIV 在外界环境中的生存能力较弱,对物理因素和化学因素的抵抗力较低。一般消毒剂如:碘酊、过氧乙酸、戊二醛、次氯酸钠等对 HBV 有效的消毒剂,对 HIV 也都有良好的灭活作用。因此,对 HBV 有效的消毒和灭活方法均适用于 HIV。除此之外,75% 的酒精也可灭活 HIV,但紫外线或 γ 射线不能灭活 HIV。HIV 对热很敏感,对低温耐受性强于高温。56℃ 处理 30 min 可使 HIV 在体外对人的 T 淋巴细胞失去感染性,但不能完全灭活血清中的 HIV;100℃ 处理 20 min 可将 HIV 完全灭活。

3 实验室检查

HIV/AIDS 的实验室检测主要包括 HIV 抗体检测、HIV 核酸定性和定量检测、CD4⁺ T 淋巴细胞计数、HIV 基因型耐药检测等^[2]。HIV-1/2 抗体检测是 HIV 感染诊断的金标准;HIV 核酸定量(病毒载量)和 CD4⁺ T 淋巴细胞计数是判断疾病进展、临床用药、疗效和预后的两项重要指标;HIV 基因型耐药检测可为高效抗反转录病毒治疗(HAART)方案的选择和更换提供指导。

guide.medlive.cn

3.1 HIV-1/2 抗体检测 包括筛查试验和补充试验。HIV-1/2 抗体筛查方法包括酶联免疫吸附试验(ELISA)、化学发光或免疫荧光试验、快速检测(斑点 ELISA 和斑点免疫胶体金或胶体硒快速试验、明胶颗粒凝集试验、免疫层析试验)等。补充试验常用的方法是免疫印迹法(WB)。

筛查试验呈阴性反应可出具 HIV-1/2 抗体阴性报告,见于未被 HIV 感染的个体,但处于窗口期的新近感染者筛查试验也可呈阴性反应。若呈阳性反应,应用原有试剂和另外一种不同原理或不同厂家的试剂进行重复检测,或另外两种不同原理或不同厂家的试剂进行重复检测,如两种试剂复测均呈阴性反应,则为 HIV 抗体阴性;如有一种或两种试剂呈阳性反应,需进行 HIV 抗体补充试验。补充试验无 HIV 特异性条带产生,报告 HIV-1/2 抗体阴性。补充试验出现 HIV-1/2 抗体特异带,但不足以判定阳性,报告 HIV-1/2 抗体不确定,可在 4 周后随访;如带型没有进展或呈阴性反应,则报告阴性;如随访期间发生带型进展,符合 HIV 抗体阳性判定标准则为 HIV 抗体阳性,如带型仍不满足阳性标准,继续随访到 8 周。如带型没有进展或呈阴性反应则报告阴性;满足 HIV 阳性诊断标准则报告阳性,不满足阳性标准可视情况决定是否继续随访。经补充试验 HIV-1/2 抗体阳性者,出具 HIV-1/2 抗体阳性确认报告,并按规定做好咨询、保密和报告工作。对于有明确 HIV 流行病学史且筛查试验阳性,补充试验不确定者可尽早行 HIV 核酸定量检测以帮助确诊。

3.2 病毒载量测定 病毒载量一般用血浆中每毫升 HIV RNA 的拷贝数或每毫升国际单位(IU/mL)来表示。

测定病毒载量的常用方法有反转录 PCR(RT-PCR)、核酸序列依赖性扩增(NASBA)技术、分枝 DNA 信号放大系统(bDNA)和实时荧光定量 PCR 扩增技术(Real-time PCR)。不同病毒载量检测方法比较见表 1。

病毒载量测定的临床意义包括预测疾病进程、提供开始抗病毒治疗依据、评估治疗效果、指导治疗方案调整,也可作为 HIV 感染诊断的参考指标。小于 18 月龄的婴幼儿 HIV 感染诊断可以采用核酸检测方法,以两次核酸检测阳性结果作为诊断的参考依据,18 月龄以后再经抗体检测确认。

HIV 载量检测结果低于检测下限,报告本次实验结果低于检测下限,见于没有感染 HIV 的个体、接受成功的抗病毒治疗或机体自身可有效抑制病毒



复制的部分 HIV 感染者。HIV 载量检测结果高于检测下限,可结合流行病学史及 HIV 抗体初筛结果作为诊断 HIV 感染的辅助指标。

推荐病毒载量检测频率:对于已接受抗病毒治疗 6 个月以上、病毒持续抑制的患者,可每 6 个月检测 1 次。HAART 6 个月内或病毒载量抑制不理想或需调整治疗方案时,病毒载量的检测频率需根据患者的具体情况由临床医师决定。如条件允许,建议未治疗的无症状 HIV 感染者每年检测 1 次。HAART 初始治疗或调整治疗方案前、初治或调整治疗方案初期每 4 ~ 8 周检测 1 次,以便尽早发现病毒学失败。病毒载量低于检测下限后,每 3 ~ 4 个月检测 1 次,对于依从性好、病毒持续抑制达 2 ~ 3 年以上、临床和免疫学状态平稳的患者可每 6 个月检测 1 次,但如出现 HIV 相关临床症状或使用激素或抗肿瘤化疗药物则建议每 3 个月检测 1 次 HIV 载量。

3.3 CD4⁺ T 淋巴细胞检测 CD4⁺ T 淋巴细胞是 HIV 感染最主要的靶细胞,HIV 感染人体后,出现 CD4⁺ T 淋巴细胞进行性减少,CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值倒置现象,细胞免疫功能受损。如果进行 HAART,CD4⁺ T 淋巴细胞在病程的不同阶段可有不同程度的增加。

目前常用的 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群检测方法为流式细胞术,可以直接获得 CD4⁺ T 淋巴细胞数绝对值,或通过白细胞分类计数后换算为 CD4⁺ T 淋巴细胞绝对数。CD4⁺ T 淋巴细胞计数的临床意义:

了解机体的免疫状态和病程进展、确定疾病分期、判断治疗效果和 HIV 感染者的临床并发症。

CD4⁺ T 淋巴细胞计数的检测间隔时间需根据患者的具体情况由临床医师决定:一般建议对于 CD4⁺ T 淋巴细胞计数 > 350 个/ μ L 的无症状 HIV 感染者,每 6 个月应检测 1 次;对于已接受 HAART 的患者在治疗的第一年内应每 3 个月检测 1 次,治疗一年以上且病情稳定的患者可改为每 6 个月检测 1 次。对于抗病毒治疗后患者体内病毒被充分抑制,CD4⁺ T 淋巴细胞计数长期处于稳定水平的患者无需频繁进行检测;CD4⁺ T 淋巴细胞计数在 300 ~ 500 个/ μ L 的患者建议每 12 个月检测 1 次;>500 个/ μ L 的患者可选择性进行 CD4⁺ T 淋巴细胞计数检测。但对于以下患者则需再次定期检测 CD4⁺ T 淋巴细胞计数:发生病毒学突破患者、出现艾滋病相关临床症状的患者、接受可能降低 CD4⁺ T 淋巴细胞计数治疗的患者。

3.4 HIV 基因型耐药检测 HIV 耐药检测结果可为艾滋病治疗方案的制订和调整提供重要参考,耐药检测方法有基因型和表型检测,目前国外及国内多用基因型。推荐在以下情况进行 HIV 基因型耐药检测:抗病毒治疗病毒载量下降不理想或抗病毒治疗失败需要改变治疗方案时;进行抗病毒治疗前(如条件允许)。对于抗病毒治疗失败者,耐药检测在病毒载量 > 400 拷贝/mL 且未停用抗病毒药物时进行,如已停药需在停药 4 周内进行基因型耐药检测。

表 1 不同病毒载量检测方法的比较

检测方法	代表产品	检测范围	扩增的亚型	样品量	抗凝剂	样本	检测样本要求
RT-PCR	COBAS Amplicor HIV-1 Monitor Test	标准:400 ~ 750 000 拷贝/mL 超敏:50 ~ 75 000 拷贝/mL	M 组 A ~ G	标准:0.2 mL 超敏:0.5 mL	EDTA 或 ACD	血浆	6 h 内分离血浆,运输前在 -20 ℃ 或 -70 ℃ 冷冻
NASBA	NucliSENS easyQ® HIV-1 v2.0	10 ~ 10 000 000 拷贝/mL	M 组 A ~ J	10 μ L ~ 2 mL	EDTA 或 ACD 或肝素	全血、血浆、血清、PBMC、精液、组织等	6 h 内分离血清或血浆,运输前在 -20 ℃ 或 -70 ℃ 冷冻
bDNA	Quantiplex HIV-1 RNA 3.0 Assay	bDNA3.0 版:50 ~ 500 000 拷贝/mL	M 组 A ~ H	1 mL	EDTA 或 ACD 或肝素	血浆、血清	6 h 内分离血浆,运输前在 -20 ℃ 或 -70 ℃ 冷冻
Real-time PCR	Abbott M2000 与国产试剂盒	Abbott M2000:40 ~ 10 000 000 拷贝/mL	M 组 A ~ H 亚型和重组亚型, O 组和 N 组	0.2 ~ 1 mL	EDTA 或 ACD	血浆	6 h 内分离血浆,运输前在 -20 ℃ 或 -70 ℃ 冷冻
	COBAS AmpliPrep/ TaqMan HIV-1 Test	20 ~ 10 000 000 拷贝/mL	M 组和 O 组的所有亚型	1 mL	EDTA		

注:RT-PCR. 反转录 PCR;NASBA. 核酸序列依赖性扩增;bDNA. 分枝 DNA 信号放大系统;Real-time PCR. 实时荧光定量 PCR;EDTA. 乙二胺四乙酸;ACD. 枸橼酸葡萄糖;PBMC. 外周血单个核细胞



HIV 基因型检测出现 HIV 耐药,表示该感染者体内病毒可能耐药,同时需要密切结合临床情况,充分考虑 HIV 感染者的依从性,对药物的耐受性及药物的代谢吸收等因素进行综合评判。改变抗病毒治疗方案需要在有经验的医师指导下才能进行。HIV 耐药结果阴性,表示该份样品通过基因型耐药检测未检出耐药性,但不能确定该感染者不存在耐药情况。

4 发病机制

HIV 主要侵犯人体的免疫系统,包括 CD4⁺ T 淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞等,主要表现为 CD4⁺ T 淋巴细胞数量不断减少,最终导致人体细胞免疫功能缺陷,引起各种机会性感染和肿瘤的发生。

HIV 进入人体后,在 24 ~ 48 h 到达局部淋巴结,5d 左右在外周血中可以检测到病毒成分,继而产生病毒血症,导致急性感染,以 CD4⁺ T 淋巴细胞数量短期内一过性迅速减少为特点。大多数感染者未经特殊治疗,CD4⁺ T 淋巴细胞数可自行恢复至正常水平或接近正常水平。由于机体的免疫系统不能完全清除病毒,形成慢性感染,包括无症状感染期和有症状感染期。无症状感染期持续时间变化较大(数月至数十年不等),平均约 8 年,表现为 CD4⁺ T 淋巴细胞数量持续缓慢减少(多为 800 ~ 350 个/ μ L);进入有症状期后 CD4⁺ T 淋巴细胞再次快速地减少,多数感染者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数在 350 个/ μ L 以下,部分晚期患者甚至降至 200 个/ μ L 以下,并快速减少。HIV 引起的免疫异常除了 CD4⁺ T 淋巴细胞数量的减少,还包括 CD4⁺ T 淋巴细胞功能障碍和异常免疫激活。

在临床上可表现为典型进展者、快速进展者和长期缓慢进展三种转归。影响 HIV 感染临床转归的主要因素有病毒、宿主免疫和遗传背景等。需要注意的是,我国男同性恋感染 HIV 者疾病进展快,感染后多数在 4 ~ 5 年进展到艾滋病期^[3]。

人体通过固有免疫和适应性免疫反应对抗 HIV 的感染。HIV 经破损的黏膜进入人体后,随即局部固有免疫细胞,如树突状细胞、NK 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞等进行识别、内吞并杀伤处理后提呈给适应性免疫系统,之后 2 ~ 12 周,人体即产生针对 HIV 蛋白的各种特异性抗体,其中仅中和性抗体具有抗病毒作用。特异性细胞免疫主要有特异性 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应和特异性细胞毒性 T 淋巴细胞反应(CTL)。

经抗病毒治疗后,HIV 所引起的免疫异常改变

能恢复至正常或接近正常水平,即免疫功能重建,包括 CD4⁺ T 淋巴细胞数量和功能的恢复。

5 临床表现与分期

从初始感染 HIV 到终末期是一个较为漫长复杂的过程,在这一过程的不同阶段,与 HIV 相关的临床表现也是多种多样的。根据感染后临床表现及症状严重程度,HIV 感染的全过程可分为急性期、无症状期和艾滋病期。

5.1 急性期 通常发生在初次感染 HIV 后 2 ~ 4 周。部分感染者出现 HIV 病毒血症和免疫系统急性损伤所产生的临床症状。大多数患者临床症状轻微,持续 1 ~ 3 周后缓解。临床表现以发热最为常见,可伴有咽痛、盗汗、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、关节疼痛、淋巴结肿大及神经系统症状。

此期在血液中可检出 HIV RNA 和 P24 抗原,而 HIV 抗体则在感染后数周才出现。CD4⁺ T 淋巴细胞计数一过性减少,CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值亦可倒置。部分患者可有轻度白细胞和血小板减少或肝功能异常。

5.2 无症状期 可从急性期进入此期,或无明显的急性期症状而直接进入此期。此期持续时间一般为 6 ~ 8 年。其时间长短与感染病毒的数量和型别、感染途径、机体免疫状况的个体差异、营养条件及生活习惯等因素有关。在无症状期,由于 HIV 在感染者体内不断复制,免疫系统受损,CD4⁺ T 淋巴细胞计数逐渐下降,同时具有传染性。

5.3 艾滋病期 为感染 HIV 后的最终阶段。患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数多 < 200 个/ μ L,HIV 血浆病毒载量明显升高。此期主要临床表现为 HIV 相关症状、各种机会性感染及肿瘤。

HIV 相关症状:主要表现为持续一个月以上的发热、盗汗、腹泻;体重减轻 10% 以上。部分患者表现为神经精神症状,如记忆力减退、精神淡漠、性格改变、头痛、癫痫及痴呆等。另外还可出现持续性全身性淋巴结肿大,其特点为:(1)除腹股沟以外有两个或两个以上部位的淋巴结肿大;(2)淋巴结直径 $\geq$ 1 cm,无压痛,无粘连;(3)持续时间 3 个月以上。

6 诊断标准

诊断原则:HIV/AIDS 的诊断需结合流行病学史(包括不安全性生活史、静脉注射毒品史、输入未经抗 HIV 抗体检测的血液或血液制品、HIV 抗体阳性者所生子女或职业暴露史等),临床表现和实验

室检查等进行综合分析,慎重作出诊断。

成人及 18 个月龄以上儿童,符合下列一项者即可诊断:(1) HIV 抗体筛查试验阳性和 HIV 补充试验阳性(抗体补充试验阳性或核酸定性检测阳性或核酸定量大于 5 000 拷贝/mL);(2) 分离出 HIV。18 个月龄及以下儿童,符合下列一项者即可诊断:(1) HIV 感染母亲所生和 HIV 分离试验结果阳性;(2) 为 HIV 感染母亲所生和两次 HIV 核酸检测均为阳性(第二次检测需在出生 4 周后进行)。

6.1 急性期的诊断标准 患者近期内有流行病学史和临床表现,结合实验室 HIV 抗体由阴性转为阳性即可诊断,或仅根据实验室检查 HIV 抗体由阴性转为阳性即可诊断。

6.2 无症状期的诊断标准 有流行病学史,结合 HIV 抗体阳性即可诊断,或仅实验室检查 HIV 抗体阳性即可诊断。

6.3 艾滋病期的诊断标准 有流行病学史、实验室检查 HIV 抗体阳性,加下述各项中的任何一项,即可诊断为艾滋病。或者 HIV 抗体阳性,而 CD4⁺T 淋巴细胞数 <200 个/ μ L,也可诊断为艾滋病。

(1) 不明原因的持续不规则发热 38℃ 以上, > 1 个月;

(2) 腹泻(粪便次数多于 3 次/日), > 1 个月;

(3) 6 个月之内体重下降 10% 以上;

(4) 反复发作的口腔真菌感染;

(5) 反复发作的单纯疱疹病毒感染或带状疱疹病毒感染;

(6) 肺孢子菌肺炎(PCP);

(7) 反复发生的细菌性肺炎;

(8) 活动性结核或非结核分枝杆菌病;

(9) 深部真菌感染;

(10) 中枢神经系统占位性病变;

(11) 中老年人出现痴呆;

(12) 活动性巨细胞病毒感染;

(13) 弓形虫脑病;

(14) 马尔尼菲青霉菌病;

(15) 反复发生的败血症;

(16) 皮肤黏膜或内脏的卡波西肉瘤、淋巴瘤。

7 常见机会性感染的诊治与预防^[4-5]

7.1 肺孢子菌肺炎(PCP)

7.1.1 诊断 (1) 亚急性起病,呼吸困难逐渐加重,伴有发热、干咳、胸闷,症状逐渐加重,严重者发生呼吸窘迫;(2) 肺部阳性体征少,或可闻及少量散

在的干湿啰音,体征与疾病症状的严重程度往往不成比例;(3) 胸部 X 线检查可见双肺从肺门开始的弥漫性网状结节样间质浸润,肺部 CT 显示双肺毛玻璃状改变,13% ~ 18% 的患者同时合并细菌或分枝杆菌感染,肺部影像学可有相应表现;(4) 血气分析示低氧血症,严重病例动脉血氧分压(PaO₂)明显降低,常在 60 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa) 以下;(5) 血乳酸脱氢酶常 >500 mg/dL;(6) 确诊依靠病原学检查如痰液或支气管肺泡灌洗/肺组织活检等发现肺孢子的包裹或滋养体。

7.1.2 治疗 (1) 对症治疗:卧床休息,给予吸氧,注意水和电解质平衡。(2) 病原治疗:首选复方磺胺甲噁唑(SMZ-TMP),轻-中度患者口服 TMP 15 ~ 20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, SMZ 75 ~ 100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,分 3 ~ 4 次用,疗程 21d,必要时可延长疗程。重症患者给予静脉用药,剂量同口服。SMZ-TMP 过敏者可试行脱敏疗法。替代治疗:克林霉素 600 ~ 900 mg,静脉滴注,每 8 小时 1 次,或 450 mg 口服,每 6 小时 1 次;联合应用伯氨喹 15 ~ 30 mg,口服,1 次/d,疗程 21 d。氨苯砜 100 mg,口服,1 次/d;联合应用甲氧苄胺嘧啶 200 ~ 400 mg,口服,2 ~ 3 次/d,疗程 21 d。或用喷他脒,3 ~ 4 mg/kg,1 次/d,缓慢静脉滴注(60 min 以上),疗程 21 d。(3) 激素治疗:中重度患者(PaO₂ < 70 mmHg 或肺泡-动脉血氧分压差 > 35 mmHg),早期(72 h 内)可应用激素治疗,泼尼松 40 mg,2 次/d,口服 5 d,改 20 mg,2 次/d,口服 5 d,20 mg,1 次/d,口服至疗程结束;静脉用甲基泼尼松龙剂量为上述泼尼松的 75%。(4) 辅助通气:如患者进行性呼吸困难明显,可给予辅助通气。(5) HAART:尽早进行 HAART,通常在抗 PCP 治疗的 2 周内进行。

7.1.3 预防 (1) 预防指征:CD4⁺T 淋巴细胞计数 <200 个/ μ L 的成人和青少年,包括孕妇及接受 HAART 者。(2) 药物选择:首选 SMZ-TMP,2 片/d 与 1 片/d(0.48 ~ 0.96/d) 同样有效。若患者对该药不能耐受,替代药品有氨苯砜。PCP 患者经 HAART 后 CD4⁺T 淋巴细胞计数增加到 >200 个/ μ L 并持续 ≥ 3 个月时,可停止预防用药。如果 CD4⁺T 淋巴细胞计数又降低到 <200 个/ μ L 时,应重新开始预防用药。

7.2 结核病

7.2.1 诊断 结核病可发生在任何 CD4⁺T 淋巴细胞计数水平的艾滋病患者。艾滋病合并结核病的诊断需要结合临床表现、辅助检查、病理学检查以及影



像学检查结果来进行综合判断,尤其要注意发生于 HIV 感染者的结核病在临床表现以及诊断方面有其自身特点,不能将一般结核病的诊断方法简单地套用于艾滋病合并结核病的诊断中,在进行诊断时应注意患者的免疫功能状态,CD4⁺T 淋巴细胞计数较高患者的表现与普通结核病患者类似,而 CD4⁺T 淋巴细胞计数低的患者常表现为肺外结核病。抗酸染色涂片和培养仍是确诊结核病的主要方法。

7.2.2 治疗 艾滋病患者结核病的治疗原则与非艾滋病患者相同,但抗结核药物使用时应注意与抗病毒药物之间的相互作用及配伍禁忌。

治疗药物:异烟肼(H)、利福平(R)、利福布汀(LB)、乙胺丁醇(E)、吡嗪酰胺(Z),根据情况也可选用对氨基水杨酸钠(PAS)、阿米卡星(A)、喹诺酮类抗菌药物及链霉素(S)等。药物剂量及主要不良反应见表 2。

如果结核分枝杆菌对一线抗结核药物敏感,则使用异烟肼 + 利福平(或利福布汀) + 乙胺丁醇 + 吡嗪酰胺进行 2 个月的强化期治疗,然后使用异烟肼 + 利福平(或利福布汀)进行 4 个月的巩固期治疗。对抗结核治疗的反应延迟(即在抗结核治疗 2 个月后仍有结核病相关临床表现或者结核分枝杆菌培养仍为阳性)、骨和关节结核病患者,抗结核治疗疗程应延长至 9 个月。中枢神经系统结核患者,疗程应延长到 9 至 12 个月。

对于艾滋病合并结核病患者均建议先给予抗结核治疗,之后启动抗病毒治疗。鉴于免疫炎症反应重建综合征(IRIS)即便出现也很少导致死亡,目前主张尽早 HAART^[5-10]。对于 CD4⁺T 淋巴细胞计数 < 200 个/ μ L 的患者,建议肺结核患者抗结核治疗 2 周内开始 HAART,而中枢神经系统结核者建议抗结核治疗 4 周后再开始 HAART。对于 CD4⁺T 淋巴细

胞计数 > 200 个/ μ L,肺结核病情较严重者,如低体重指数、低血红蛋白、低白蛋白血症以及器官功能障碍等,建议在抗结核 8 周内抗病毒治疗,如病情较轻,则可在抗结核 2 周后再开始 HAART。对于 CD4⁺T 淋巴细胞 > 200 个/ μ L 而患有中枢神经系统结核感染者,应尽早启动 HAART。HIV 感染孕妇合并活动性结核病,为了母亲健康和阻断 HIV 母婴传播,HAART 应尽早进行。如合并耐药结核病(MDR-TB 或 XDR-TB),在确定结核分枝杆菌耐药使用二线抗结核药物后 2~4 周内开始 HAART。对于合并结核病的患者,需密切监测药物不良反应并注意药物间相互作用,必要时调整抗病毒或抗结核药物的剂量,必要时进行血药浓度监测。

7.2.3 预防^[5,11-12] 如患者结核潜伏感染相关检测(推荐的检测方法为 T-SPOT 检测)结果为阳性,可用以下方案进行干预:优选方案:异烟肼 300 mg, 1 次/d,口服,共 9 个月;或异烟肼,2 次/周,每次 900 mg,共用 9 个月。联合使用维生素 B6 可减少周围神经炎发生(25 mg/d,口服,用至预防用药疗程结束)。替代方案:利福平 600 mg,1 次/d,口服,连用 4 个月;或口服利福布汀,连用 4 个月(剂量依据 ART 用药不同而具体调整)。在进行预防性化疗之前应注意排除活动性结核病的可能。

7.3 非结核分枝杆菌感染 艾滋病患者可并发非结核分枝杆菌感染,其中主要为鸟分枝杆菌(MAC)感染。

7.3.1 诊断 MAC 感染的临床症状同活动性结核病相似,但全身播散性病变更为常见,可累及多脏器,表现为贫血、肝脾肿大及全身淋巴结肿大。确诊有赖于从血液、淋巴结、骨髓以及其他无菌组织或体液中培养出非结核分枝杆菌,并通过 DNA 探针、高效液相色谱或生化反应进行菌种鉴定。胶体金法可

表 2 抗结核药物剂量及主要不良反应

药物名称	剂量		儿童(mg/kg)	主要不良反应
	成人(g)			
	<50 kg	≥50 kg		
异烟肼	0.3	0.3	10 ~ 15	肝毒性、末梢神经炎
链霉素	0.75	0.75	20 ~ 30	听力障碍、肾功能障碍、过敏反应
利福平	0.45	0.6	10 ~ 20	肝毒性、胃肠反应、过敏反应
乙胺丁醇	0.75	1.0	—	视力障碍、视野改变
对氨基水杨酸钠	8.0	8.0	150 ~ 250	肝毒性、胃肠反应、过敏反应
吡嗪酰胺	1.5	1.5	30 ~ 40	肝毒性、胃肠反应、痛风
利福布汀	0.3	0.3	5	皮疹、胃肠反应、中性粒细胞减少

注:“-”.不推荐用于 13 岁以下儿童

用于临床非结核分枝杆菌的初步鉴定,采用 PCR 加基因测序的方法可对临床分离的常见分枝杆菌进行鉴定。粪便或活检组织的抗酸染色涂片与培养以及影像学检查等可协助诊断。

7.3.2 治疗 MAC 感染治疗的首选方案:克拉霉素 500 mg/次,2 次/d(或阿奇霉素 500 mg/d) + 乙胺丁醇 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,同时联合应用利福布汀(300 ~ 600 mg/d)可提高生存率和降低耐药。严重感染及严重免疫抑制(CD4^+ T 淋巴细胞计数 $< 50 \text{ 个}/\mu\text{L}$)患者可加用阿米卡星($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,肌肉注射,1 次/d)或喹诺酮类抗菌药物,如左氧氟沙星或莫西沙星,疗程 9 ~ 12 月。其他分枝杆菌感染的治疗需根据具体鉴定的菌种以及药敏检测结果采取相应的治疗措施。

在抗 MAC 治疗开始 2 周后尽快启动 HAART。

7.3.3 预防 CD4^+ T 淋巴细胞计数 $< 50 \text{ 个}/\mu\text{L}$ 的艾滋病患者需要给予预防性治疗,方案是克拉霉素 500 mg/次,2 次/d;或阿齐霉素,1 200 mg/周。如果患者不能耐受克拉霉素和阿齐霉素,可以选择利福布汀进行预防治疗,常规剂量为 300 mg,1 次/d。如患者经 HAART 使 CD4^+ T 淋巴细胞数增加到 $> 100 \text{ 个}/\mu\text{L}$ 并持续 ≥ 3 个月时,可停止预防用药。一旦患者 CD4^+ T 淋巴细胞数 $< 50 \text{ 个}/\mu\text{L}$,就应再次给予预防性治疗。

播散性 MAC 感染者在完成治疗(12 个月以上)后,需要长期维持治疗(治疗方案与初始治疗方案一致)直至患者 CD4^+ T 淋巴细胞数增加到 $> 100 \text{ 个}/\mu\text{L}$,并持续 ≥ 6 个月时为止。

7.4 巨细胞病毒感染 巨细胞病毒(CMV)感染是艾滋病患者最常见的疱疹病毒感染。CMV 可侵犯患者多个器官系统,包括眼睛、肺、消化系统、中枢神经系统等,其中巨细胞病毒视网膜脉络膜炎是艾滋病患者最常见的 CMV 感染。

7.4.1 CMV 视网膜炎的诊断和治疗 诊断:患者常表现为快速视力下降,确诊有赖于眼底镜检查。

治疗:更昔洛韦 5 ~ 7.5 mg/kg,静脉滴注,每 12 小时 1 次,疗程 14 ~ 21 d;然后 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 序贯维持治疗。也可使用膦甲酸钠 $180 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 ~ 3 次用(静脉应用需水化),2 ~ 3 周后改为 $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注,1 次/d。病情危重或单一药物治疗无效时可二者联用。CMV 视网膜炎可球后注射更昔洛韦。

7.4.2 其他部位 CMV 感染的诊断和治疗 CMV 食道炎或者肠炎:发热、吞咽困难或者吞咽疼痛,腹

泻,水样便或者血水样便,伴有腹痛。胃镜或者肠镜可见到黏膜溃疡,组织病理学可以见到 CMV 的包涵体。治疗:药物同上,疗程 3 ~ 4 周或症状体征消失后维持用药。CMV 脑炎:神经精神改变,昏睡、精神错乱、意识模糊,迟钝,失语,视力障碍,无力,癫痫发作,面瘫等。诊断依赖于脑脊液或者脑组织 PCR 进行 CMV DNA 的检测,敏感性为 80%,特异性为 90%。治疗上采用更昔洛韦联合膦甲酸钠治疗 3 ~ 6 周,剂量同上,而后维持治疗直至免疫功能重建。

7.4.3 HAART 在抗 CMV 治疗开始 2 周内尽快启动 HAART。

7.4.4 预防 CMV 感染不主张进行一级预防。对于 CD4^+ T 淋巴细胞计数 $< 200 \text{ 个}/\mu\text{L}$ 的患者,可定期检查眼底。一旦出现 CMV 病,应积极治疗,在疾病控制之后需序贯用药以预防复发。在经 HAART 后 CD4^+ T 淋巴细胞计数 $> 100 \text{ 个}/\mu\text{L}$ 且持续 6 个月以上时可以考虑停止预防给药。

7.5 单纯疱疹和水痘带状疱疹病毒感染

7.5.1 诊断 依据临床表现常可明确诊断。

7.5.2 治疗 主要治疗药物包括阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦和膦甲酸钠,不同部位和类型的感染,治疗疗程不同。(1)口唇单纯疱疹:阿昔洛韦 400 mg,3 次/d,口服,或泛昔洛韦 500 mg,2 次/d,口服,疗程 5 ~ 10 d。(2)生殖器单纯疱疹(疗程 5 ~ 14 d):阿昔洛韦 400 mg,3 次/d,口服,或泛昔洛韦 500 mg,2 次/d,口服,疗程 5 ~ 14 d。(3)重型黏膜单纯疱疹:阿昔洛韦 5 mg/kg,每 8 小时 1 次,静脉滴注,待黏膜损伤开始愈合后改阿昔洛韦 400 mg,3 次/d,口服,伤口完全愈合后停药。(4)阿昔洛韦耐药的单纯疱疹:膦甲酸钠 80 ~ 20 mg/kg 治疗(分 3 次给药),直到治愈。(5)局部皮肤带状疱疹:泛昔洛韦 500 mg,3 次/d,口服或伐昔洛韦 1 g,3 次/d,口服,疗程 7 ~ 10 d。(6)严重的皮肤黏膜病变:阿昔洛韦 10 mg/kg,每 8 小时 1 次,静脉滴注,病情稳定后伐昔洛韦 1 g,3 次/d,口服,直到所有病变消失。(7)急性视网膜坏死:阿昔洛韦 10 mg/kg,每 8 小时 1 次,静脉滴注,病情稳定后伐昔洛韦 1 g,3 次/d,口服。

7.6 弓形虫脑病

7.6.1 诊断 临床表现为局灶或弥漫性中枢神经系统损害。头颅 CT 呈单个或多个低密度病灶,增强扫描呈环状或结节样增强,周围一般有水肿带。MRI 表现为颅内多发长 T1 和长 T2 信号。正电子发射扫描(PET)检测有助于临床诊断。确诊依赖脑组织活检。

7.6.2 治疗 (1) 病原治疗: 第一次乙胺嘧啶 100 mg, 2 次/d, 口服。此后剂量根据体重而变化: 体重 ≤ 60 kg, 乙胺嘧啶 50 mg, 口服, 1 次/d + 磺胺嘧啶 1 000 mg, 口服, 每 6 小时 1 次 + 甲酰四氢叶酸 10 ~ 25 mg, 口服, 1 次/d; 体重 > 60 kg, 乙胺嘧啶 75 mg, 口服, 1 次/d + 磺胺嘧啶 1 500 mg, 口服, 每 6 小时 1 次 + 甲酰四氢叶酸 10 ~ 25 mg, 口服, 1 次/d。替代治疗: SMZ-TMP 30 mg/kg, 口服, 每 12 小时 1 次加或不加克林霉素 600 mg/次, 每 8 小时 1 次, 静脉给药; 或者 SMZ-TMP 30 mg/kg, 口服, 每 12 小时 1 次加或不加阿奇霉素 0.5 g, 1 次/d, 静脉给药。疗程至少 6 周。(2) 对症治疗: 降颅压、抗惊厥、抗癫痫等。(3) HAART: 在抗弓形虫治疗开始的同时尽快启动 HAART。

7.6.3 预防 对无弓形虫脑病病史但 $CD4^+$ T 淋巴细胞数 < 100 个/ μ L 且弓形虫抗体 IgG 阳性的患者应给予预防用药, 一般采用 SMZ-TMP, 2 片/次, 1 次/d。对既往患过弓形虫脑病者要长期用乙胺嘧啶 (25 ~ 50 mg/d) 联合磺胺嘧啶 (2 ~ 4 g/d) 预防, 直至 $CD4^+$ T 淋巴细胞增加到 > 200 个/ μ L 并持续 ≥ 3 个月。一旦 $CD4^+$ T 淋巴细胞数下降到 < 100 个/ μ L, 需重新开始预防用药。

7.7 真菌感染

7.7.1 诊断 临床上常见的是假丝酵母菌感染和新型隐球菌感染。除此之外在南方或潮湿多雨地区马尔尼菲青霉也较常见, 诊断依靠临床表现或感染部位发现病原体。血或脑脊液隐球菌乳胶凝集实验可辅助诊断新型隐球菌感染。

7.7.2 治疗

7.7.2.1 假丝酵母菌感染 口腔假丝酵母菌感染: 首选制霉菌素局部涂抹加碳酸氢钠漱口水漱口, 疗效欠佳时选用口服氟康唑 100 mg/d, 共 7 ~ 14 d。

食道假丝酵母菌感染: 氟康唑 100 ~ 400 mg/d, 口服, 不能耐受口服者静脉注射氟康唑进行治疗, 疗程为 14 ~ 21 d。或者伊曲康唑 200 mg, 1 次/d, 口服, 共 14 ~ 21 d。对于合并口腔真菌感染的患者应尽快进行 HAART, 可在抗真菌感染的同时进行 HAART。

7.7.2.2 新型隐球菌感染^[13] (1) 病原治疗: 分为诱导期、巩固期和维持期三个阶段进行治疗, 诱导期治疗经典方案为两性霉素 B + 5-氟胞嘧啶。两性霉素 B 从 0.02 ~ 0.1 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ 开始, 逐渐增加剂量至 0.5 ~ 0.7 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, 两性霉素 B 不良反应较多, 需严密观察。不能耐受者可用两性霉素 B 脂质

体 (3 ~ 4 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹)。5-氟胞嘧啶 100 ~ 150 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, 分 3 ~ 4 次口服。诱导治疗期至少 2 周, 在脑脊液培养转阴后改为氟康唑 (400 mg/d) 进行巩固期治疗, 巩固治疗期至少 8 周, 而后改为氟康唑 (200 mg/d) 进行维持治疗, 维持期至少 1 年, 持续至患者通过抗病毒治疗后 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 > 200 个/ μ L 并持续至少 6 个月时可停药。诱导期替代方案: 氟康唑 800 ~ 1 200 mg, 1 次/d, 联合 5-氟胞嘧啶 100 ~ 150 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ (每天分 4 次服), 共治疗 6 周或者单用氟康唑 1 200 ~ 2 000 mg, 1 次/d, 治疗 10 ~ 12 周。(2) 降颅压治疗: 首选甘露醇, 颅压不易控制者可行腰椎穿刺术降低颅压, 重症者可行侧脑室外引流或脑脊液脑室腹腔分流术。

7.7.2.3 肺隐球菌感染 推荐使用氟康唑, 400 mg/d 口服或静脉滴注, 疗程 12 个月, 如抗病毒治疗后 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 > 100 个/ μ L 在治疗 1 年后停止氟康唑维持治疗。艾滋病合并隐球菌肺炎的患者应在抗隐球菌治疗 2 周内尽早进行 HAART。有研究显示对于合并隐球菌脑膜炎的患者过早进行 HAART 可能会增加病死率, 故 HAART 应考虑适当延迟, 对于 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数小于 50 个/ μ L 的患者建议在抗隐球菌治疗 2 周内开始 HAART^[5,14]。

7.7.2.4 马尔尼菲青霉病 轻型感染的治疗: 伊曲康唑 200 mg, 2 次/d, 口服 8 周, 伊曲康唑 200 mg, 1 次/d, 口服至 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 > 100 个/ μ L 且持续 6 个月。替代方案: 伏立康唑 400 mg, 每 12 小时 1 次, 口服 1 d, 然后改为 200 mg, 每 12 小时 1 次, 口服 12 周, 然后伊曲康唑 200 mg, 1 次/d, 口服至 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 > 100 个/ μ L, 且持续 6 个月。重型感染的治疗: 两性霉素 B 脂质体 3 ~ 4 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ 或两性霉素 B 0.5 ~ 0.7 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, 静脉滴注 2 周, 而后改为伊曲康唑 200 mg, 2 次/d, 口服 10 周, 然后伊曲康唑 200 mg, 1 次/d, 口服至 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 > 100 个/ μ L, 且持续 6 个月; 替代方案: 伏立康唑 6 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, 每 12 小时 1 次, 静脉滴注 1 d, 然后改为 4 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, 每 12 小时 1 次, 静脉滴注 3 d, 改为伊曲康唑 200 mg, 2 次/d, 口服达 12 周, 然后伊曲康唑 200 mg, 1 次/d, 口服至 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 > 100 个/ μ L 且持续 6 个月。

7.7.3 预防 一般不推荐一级预防, 如患者反复出现假丝酵母菌感染或感染的程度较重, 可考虑预防用药, 首选氟康唑口服: 100 mg/次, 1 次/d。对于曾患隐球菌感染的患者需长期维持治疗以防止复发,



首选氟康唑口服:200 mg/次,1 次/d,也可使用同剂量的伊曲康唑替代。当患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞计数 >100 个/ μ L 并持续至少 3 个月时,可停止预防用药。一旦 CD4⁺ T 淋巴细胞计数 <100 个/ μ L,须再次给予预防性治疗。

8 高效抗反转录病毒治疗

8.1 治疗目标 (1)减少 HIV 相关疾病的发病率和病死率、减少非艾滋病相关疾病的发病率和病死率,使患者获得正常的期望寿命,改善生活质量;

(2)抑制病毒复制使病毒载量降低至检测下限并减少病毒变异;(3)重建或者维持免疫功能;(4)减少异常的免疫激活;(5)减少 HIV 的传播、预防母婴传播。
8.2 国内现有抗反转录病毒药物介绍 目前国际上共有六大类 30 多种药物(包括复合制剂),分为核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(PIs)、整合酶抑制剂、融合抑制剂(FIs)及 CCR5 抑制剂。国内的抗反转录病毒治疗(ARV)药物有 NNRTIs、NRTIs、PIs 和整合酶抑制剂四类,共 18 种(包含复合制剂),见表 3。

表 3 国内现有抗反转录病毒(ARV)药物介绍

药物名称	缩写	类别	用法与用量	主要不良反应	ARV 药物间相互作用和注意事项	备注
齐多夫定 (Zidovudine)	AZT	NRTIs	成人:300mg/次,2 次/d 新生儿/婴幼儿:2 mg/kg,4 次/d 儿童:160 mg/m ² 体表面积,3 次/d	1. 骨髓抑制、严重的贫血或中性粒细胞减少症; 2. 胃肠道不适:恶心、呕吐、腹泻等; 3. 磷酸肌酸激酶(CPK)和 ALT 升高;乳酸酸中毒和/或脂肪肝变性	不能与司他夫定(d4T)合用	已有国产药
拉米夫定 (Lamivudine)	3TC	NRTIs	成人:150 mg/次,2 次/d 或 300 mg/次,1 次/d; 新生儿:2 mg/kg,2 次/d; 儿童:4 mg/kg,2 次/d	不良反应少,且较轻微,偶有头痛、恶心、腹泻等不适	-	已有国产
阿巴卡韦 (Abacavir)	ABC	NRTIs	成人:300mg/次,2 次/d 新生儿/婴幼儿:不建议用本药 儿童:8 mg/kg,2 次/d,最大剂量 300 mg,2 次/d。	1. 高敏反应,一旦出现高敏反应应终身停用本药; 2. 恶心、呕吐、腹泻等	有条件时应在使用前查 HLA-B5701,如阳性不推荐使用	已注册
替诺福韦 (Tenofovir disoproxil)	TDF	NRTIs	成人:300 mg/次,1 次/d,与食物同服	1. 肾脏毒性 2. 轻至中度消化道不适,如恶心、呕吐、腹泻等 3. 代谢如低磷酸盐血症,脂肪分布异常 4. 可能引起酸中毒和/或脂肪肝变性	-	已有进口药
恩曲他滨 (Emtricitabine)	FTC	NRTIs	成人:0.2 g/次,1 次/d,可与食物同服	1. 头痛、腹泻、恶心和皮疹,程度从轻到中等严重; 2. 皮肤色素沉着	-	已有国产药
齐多夫定/ 拉米夫定 (Combivir, AZT + 3TC)		NRTIs	成人:1 片/次,2 次/d	见 AZT 与 3TC	见 AZT	已有国产药
齐多夫定/拉米夫定/阿巴卡韦 (Trizivir, AZT + 3TC + ABC)		NRTIs	成人:1 片/次,2 次/d	见 AZT、3TC 和 ABC	见 AZT 和 ABC	已注册
恩曲他滨替诺福韦片 (Truvada)	FTC/TDF	NRTIs	1 次/d,1 片/次,口服,随食物或单独服用均可	见 FTC、TDF	-	已注册
奈韦拉平 (Nevirapine)	NVP	NNRTIs	成人:200 mg/次,2 次/d 新生儿/婴幼儿:5 mg/kg,2 次/d 儿童: <8 岁,4 mg/kg,2 次/d; >8 岁,7 mg/kg,2 次/d 注意:奈韦拉平有导入期,即在开始治疗的最初 14 d,需先从治疗量的一半开始(1 次/d),如果无严重的不良反应才可以增加到足量(2 次/d)	1. 皮疹,出现严重的或可致命性的皮疹后应终身停用本药; 2. 肝损害。出现重症肝炎或肝功能不全时,应终身停用本药	引起 PI 类药物血浓度下降;与茚地那韦(IDV)合用时,IDV 剂量调整至 1 000 mg,3 次/d	已有国产药

续表 3

药物名称	缩写	类别	用法与用量	主要不良反应	ARV 药物间相互作用和注意事项	备注
依非韦伦 (Efavirenz)	EFV	NNRTIs	成人:600 mg/次,1 次/d 儿童:体重 15 ~ 25 kg:200 ~ 300 mg, 1 次/d; 25 ~ 40 kg:300 ~ 400 mg, 1 次/d; >40 kg:600 mg,1 次/d 睡前服用	1. 中枢神经系统毒性,如 头晕、头痛、失眠、抑郁、非 正常思维等;可产生长期 神经精神作用;可能与自 杀意向相关; 2. 皮疹; 3. 肝损害; 4. 高脂血症和高甘油三酯 血症	与 IDV 合用时,IDV 剂 量 调 整 到 1 000 mg,3 次/d;不 建议与沙奎那韦 (SQV)合用	已有进口药 和国产药物
依曲韦林 (Etravirine)	ETV	NNRTIs	成人:200 mg/次,2 次/d,饭后服用	皮疹、恶心、腹泻、呕吐、乏 力、周围神经病、头痛、血 压升高等	不 建 议 与 NVP、 EFV、替拉那韦/利 托那韦 (TPV/r) 和 未增强的 PIs 合用	已注册
利匹韦林 (Rilpivirine)	RPV	NNRTIs	25 mg/次,1 次/d,随进餐服用	主要为抑郁、失眠、头痛和 皮疹	妊娠安全分类中被 列为 B 类药物,与 其余 ARV 药物无明显 相互作用;不应与 其他 NNRTI 类合用	已注册
利托那韦 (Ritonavir)	RTV	PIs	成人:在服药初至少用二周的时间将 服 用 量 逐 渐 增 加 至 600 mg/次, 2 次/d,通常为:第 1 ~ 2 天,口服, 300 mg/次,2 次/d;第 3 ~ 5 天,口服, 400 mg/次,2 次/d;第 6 ~ 13 天,口 服,500 mg/次,2 次/d	1. 恶心、呕吐、腹泻、头痛 等; 2. 外周神经感觉异常; 3. 转氨酶和 γ GT 的升高; 4. 血脂异常; 5. 糖耐量降低,但极少出 现糖尿病; 6. 应用时间较长时可出现 脂肪的重新分布	由于 RTV 可引起较 重的胃肠道不适,大 多数患者无法耐受 本药。故多作为其 他 PI 类药物的激动 剂,仅在极少的情 况下单独	已注册
洛匹那韦/ 利托那韦 (Lopinavir/ Ritonavir)	LPV/r	PIs	成人:2 片/次,2 次/d(每粒含量:LPV 200 mg,RTV 50 mg) 儿童:7 ~ 15kg,LPV 12 mg/kg 和 RTV 3 mg/kg,2 次/d; LPV 15 ~ 40 kg, 10 mg/kg 和 RTV 2.5 mg/kg,2 次/d	主要为腹泻、恶心、血脂异 常,也可出现头痛和转氨 酶升高	与去羟肌苷(ddI)合 用时,ddI 应在本药 服用前 1 h 或服用 后 2 h 再口服	已有进口药
替拉那韦 (Tipranavir)	TPV	PIs	成人:500 mg/次,2 次/d,同时服用 RTV 200 mg,2 次/d。与食物同服提 高血药浓度。	腹泻、恶心、呕吐、头痛、乏 力、转氨酶升高,甘油三酯 升高等	与 ddI 合用时,与本 药服用要间隔 2 h	已注册
阿扎那韦 (Atazanavir)	ATV	PIs	400 mg/次,1 次/d,与食物同时服用 可增加生物利用度,避免与抑酸剂同 时服用	主常见的不良反应为恶 心、呕吐、腹泻、腹痛、皮 疹、发热、失眠、眩晕、抑 郁、肌痛、黄疸,可诱发糖 尿病和血糖升高,对血液 病患者可能会增加出血倾 向,可使心电图显示 P-R 间期延长,黄疸发生率与 剂量相关	若与 EFV 或 TDF 联 用,则 ATV 300 mg 与 RTV 100 mg, 1 次/d 合用	已注册
达茹那韦 (Darunavir)	DRV	PIs	成人:600 mg/次,2 次/d,同时服用利 托那韦 100 mg,2 次/d,与食物同服提 高血药浓度	肝损害	妊娠安全分类中被 列为 B 类药物	已注册
拉替拉韦 (Raltegravir)	RAL	整合酶 抑制剂	成人:400 mg/次,2 次/d	常见的有腹泻、恶心、头 痛、发热等,少见的有腹 痛、乏力、肝肾损害等	-	已注册

注:“-”。无相关数据;NRTIs. 核苷类反转录酶抑制剂;NNRTIs. 非核苷类反转录酶抑制剂;PIs. 蛋白酶抑制剂;服用方法中 2 次/d = 每 12 h 服药 1 次,3 次/d = 每 8 h 服药 1 次



8.3 成人及青少年抗病毒治疗时机与方案^[15-20]

8.3.1 成人及青少年开始抗反转录病毒治疗的时机 在开始 HAART 前,一定要取得患者的配合和同意,教育好患者服药的依从性;如患者存在严重的机会性感染和既往慢性疾病急性发作期,应控制病情稳定后开始治疗(表 4)。

表 4 成人及青少年开始抗反转录病毒治疗的时机

临床及实验室指标	推荐意见
临床及实验室指标	推荐意见
急性期	建议治疗
有症状	建议治疗
无症状	
CD4 ⁺ T 淋巴细胞 <350 个/ μ L	建议治疗
CD4 ⁺ T 淋巴细胞 350~500 个/ μ L	建议治疗
CD4 ⁺ T 淋巴细胞 >500 个/ μ L	考虑治疗。存在以下情况时建议治疗:高病毒载量(>10 ⁵ 拷贝/mL)、CD4 ⁺ T 淋巴细胞数下降较快(每年降低>100 个/ μ L)、心血管疾病高风险、合并活动性 HBV/HCV 感染、HIV 相关肾脏疾病、妊娠

8.3.2 成人及青少年初始抗反转录病毒治疗方案 初治患者推荐方案为 2 种 NRTIs + 1 种 NNRTIs 或 2 种 NRTIs + 1 种增强型 PIs(含利托那韦)。基于我国可获得的抗病毒药物,对于未接受过抗病毒

治疗(服用单剂奈韦拉平预防母婴传播的妇女除外)的患者推荐一线方案见表 5。

表 5 推荐成人及青少年初治患者抗反转录病毒治疗方案

一线治疗推荐方案:	
TDF(ABC) + 3TC(FTC)	+ 基于 NNRTI:EFV 或基于 PI:LPV/r 或 ATV 或其他:RAL
替代方案:	
AZT + 3TC	+ EFV 或 NVP 或 RPV

注:TDF. 替诺福韦;ABC. 阿巴卡韦;3TC. 拉米夫定;FTC. 恩曲他滨;AZT. 齐多夫定;NNRTI. 非核苷类反转录酶抑制剂;EFV. 依非韦伦;PI. 蛋白酶抑制剂;LPV/r. 洛匹那韦/利托那韦;ATV. 阿扎那韦;RAL. 拉替拉韦;NVP. 奈韦拉平;RPV. 利匹韦林

对于基线 CD4⁺ T 淋巴细胞 > 250 个/ μ L 的患者要尽量避免使用含 NVP 的治疗方案,合并 HCV 感染的避免使用含 NVP 的方案。RPV 仅用于病毒载量小于 10⁵ 拷贝/mL 的患者。

8.4 特殊人群抗病毒治疗

8.4.1 儿童^[21-29] HIV 感染儿童应尽早开始抗病毒治疗,如果没有及时抗病毒治疗,艾滋病相关死亡率在出生后第一年达到 20%~30%,第二年可以超过 50%。

8.4.1.1 HIV 感染儿童抗病毒治疗时机与方案 见表 6 和表 7。

表 6 儿童抗反转录病毒治疗时机建议

人群	建议	解读
婴幼儿(<1 岁)	无论 CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数结果或世界卫生组织(WHO)临床分期如何,均应启动抗病毒治疗(强烈建议,中等质量证据)	1. 研究证据已非常明确,HIV 疾病进展在年幼孩子非常迅速且不可预期 2. 延迟治疗将造成严重且不可逆的损失,包括生长发育迟缓、免疫功能及神经认知功能障碍 3. 目前医学界已经达到广泛共识,治疗所有 HIV 感染的婴幼儿,无论其 CD4 ⁺ T 淋巴细胞多少,都应尽早开始抗病毒治疗,这将带来明确的临床益处
儿童(1~<5 岁)	无论 CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数结果或 WHO 临床分期如何,均应启动抗病毒治疗(有条件建议,极低质量证据)以下情况应优先启动治疗: 所有 1~2 岁 HIV 感染患儿、重症或晚期艾滋病患儿(WHO 临床 3 或 4 期)、CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数 $\leq$ 750 个/ μ L 或 <25% 者(以两者数值较低者为准)	1. 目前大多数指南鼓励治疗所有 5 岁以下的儿童,2 岁以下儿童的治疗优先对于年龄稍长的儿童,其对 HIV 的耐受性较婴幼儿稍好,疾病进展速度稍慢 2. 在 CD4 ⁺ T 淋巴细胞检测可及性差或检测质量差的地区,如果要求使用 CD4 ⁺ T 淋巴细胞检测结果来确定治疗标准,将延缓治疗的开始。在该年龄段,CD4 ⁺ T 淋巴细胞并不是一个衡量该阶段婴幼儿是否开始治疗的好标准。
儿童(5 岁及以上的儿童及青少年)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数 $\leq$ 500 个/ μ L 时应当启动抗病毒治疗以下情况应优先启动治疗: 重症或晚期艾滋病患儿(WHO 临床 3 或 4 期)或 CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数 $\leq$ 350 个/ μ L(强烈建议,中等质量证据) 其他应该启动治疗的情况包括: 活动性结核病患者 合并感染 HBV 的重症慢性肝病患者	1. 在该年龄段,CD4 阈值已和成人一致,同成人治疗标准治疗所有的 CD4 ⁺ T 淋巴细胞 < 500 个/ μ L 者,CD4 ⁺ T 淋巴细胞 < 350 个/ μ L 者优先治疗 2. 临床标准:WHO 分期 3 或 4 期疾病者全部治疗,无论 CD4 ⁺ T 淋巴细胞水平 对于年龄大的青少年,建议启动治疗的情况还包括: 感染 HIV 的孕妇和哺乳女性 HIV 单阳配偶的感染方(降低 HIV 传播风险)

表 7 儿童抗反转录病毒治疗方案

年龄	首选一线方案	备选一线方案	说明
<3 岁儿童	ABC 或 AZT + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP	1. 由于年龄非常小的婴幼儿体内药物代谢很快,且由于免疫系统功能尚未发育完全,使感染不易被控制,体内病毒载量含量很高,因此婴幼儿治疗需要非常强有力的方案 2. AZT 或 ABC 作为一个 NRTI 使用(首选 ABC) 3. 曾暴露于 NNRTI 药物的婴幼儿选择 LPV/r 4. TDF 不能用于该年龄段儿童 5. d4T 已不再继续推荐使用,除非一些特殊临床情况
3 ~ 10 岁儿童	ABC + 3TC + EFV	AZT/TDF + 3TC + NVP/EFV/ LPV/r	1. 美国已批准 TDF 使用于 3 岁以上儿童,我国指南暂未推荐该药应用于该年龄段儿童 2. d4T 已不再继续推荐使用,除非一些特殊临床情况
> 10 岁以上儿童及青少年	ABC + 3TC + EFV	TDF/AZT + 3TC + NVP/EFV/ LPV/r	

注:ABC. 阿巴卡韦;AZT. 齐多夫定;3TC. 拉米夫定;LPV/r. 洛匹那韦/利托那韦;EFV. 依非韦伦;NVP. 奈韦拉平;TDF. 替诺福韦;NNRTI. 非核苷类反转录酶抑制剂;d4T. 司他夫定

8.4.1.2 HIV 感染儿童的抗反转录病毒治疗效果监测 (1)病毒载量是衡量抗病毒治疗效果的首要检测指标,治疗 6 个月后,每年或怀疑治疗失败时检测;(2)CD4⁺T 淋巴细胞可作为监测抗病毒治疗效果的另一项有益的指标,每 3 ~ 6 个月检测 1 次,但其本身不能确定治疗成功或失败;(3)临床监测是儿童监测的必要部分,每次随访都应进行身高、体重、生长发育标志及依从性监测。

8.4.1.3 儿童的二线治疗 (1)一线 NNRTI-方案失败,换用含激动剂的 PI + 2 NRTIs (含激动剂的 PI 首选 LPV/r) (强烈推荐,中等证据);(2)3 岁以下儿童的一线 LPV/r-方案失败,维持同一方案并提高依从性(有条件推荐,低度证据);(3)3 岁以上儿童的一线 LPV/r-方案失败,换用 NNRTI + 2NRTIs; NNRTI 首选 EFV (有条件推荐,低度证据);(4)治疗失败后 NRTIs 的替换,ABC 或 TDF 更换为 AZT, AZT 或 d4T 更换为 TDF 或 ABC (强烈推荐,低度证据)。

8.4.1.4 功能性治愈 早期的抗病毒治疗可以在数量上或质量上限制储存库的病毒复制能力,但在停药后会出现再次病毒反弹,目前仍需要更多婴幼儿感染早期治疗方面的研究。

8.4.2 孕妇 参见“11. HIV 母婴垂直传播阻断”部分。

8.4.3 哺乳期妇女 母乳喂养具有传播 HIV 的风险,感染 HIV 的母亲应尽可能避免母乳喂养。如果坚持要母乳喂养,则整个哺乳期都应继续抗病毒治疗。治疗方案与怀孕期间抗病毒方案一致,且新生儿在 6 月龄之后立即停止母乳喂养。

8.4.4 合并结核分枝杆菌感染者 有关抗反转录病毒治疗的时机参见“7. 常见机会性感染的诊治与预防”中“7.2 结核病”中相关内容。艾滋病合并结核病患者推荐的一线抗病毒治疗方案是: AZT (TDF) + 3TC (FTC) + EFV,如果患者使用利福布汀抗结核治疗,也可选择含蛋白酶抑制剂的抗病毒治疗方案。

8.4.5 静脉药物依赖者美沙酮维持 静脉药物依赖者开始抗病毒治疗的时机与普通患者相同,但应注意毒品成瘾性会影响患者的服药依从性,故在开始抗病毒治疗前应充分向患者说明依从性对治疗成败的重要性,并尽量采用简单的治疗方案、固定剂量联合方案,有条件者可考虑首选含 RAL 的抗病毒方案。持续监督药物分发可有效提高依从性。另外,应注意抗病毒药物与美沙酮之间的相互作用。

8.4.6 合并 HBV 感染者 制订 HAART 方案时应当兼顾 HIV、HBV 两种病毒的抗病毒治疗,更换方案时需要保留对 HBV 有活性的药物。当患者需要抗 HBV 治疗时,无论其 CD4⁺T 淋巴细胞计数高低,建议尽早开始 HAART。为避免 HBV 相关的 IRIS 的发生和避免单用核苷类所致耐药问题,HIV/HBV 合并感染患者的 HAART 方案核苷类药物选择推荐 TDF + 3TC(FTC)。治疗过程中需要每 3 ~ 6 个月监测 HBV DNA(定量)。如因为肾功能不全而不能使用 TDF,HAART 方案需加用恩替卡韦(Entecavir)。尤其是基线 HBV DNA 大于 20 000 IU/mL 时,不能使用 1 个对 HBV 有活性的核苷类药物方案以避免诱导耐药性的产生。

8.4.7 合并 HCV 感染者 HAART 药物宜选择肝

脏毒性小的药物,尤其当 HCV RNA 阳性,应避免使用含 NVP 的治疗方案。有条件者可考虑首选含 RAL 的抗病毒方案。合并 HCV 感染均要进行抗 HCV 治疗。尽量避免同时抗 HCV 和抗 HIV,如确需同时治疗需要考虑两种治疗方案药物间毒副作用的累加以及药物代谢的相互影响。 $CD4^+$ T 淋巴细胞数 >350 个/ μL 可先抗 HCV 治疗,抗 HCV 结束后再开始 HAART; $CD4^+$ T 淋巴细胞数 <200 个/ μL ,推荐先抗 HIV 治疗,待免疫功能得到一定程度恢复后再适时开始抗 HCV 治疗;当 $CD4^+$ T 淋巴细胞数 $200 \sim 350$ 个/ μL 时,如肝功能异常或转氨酶升高 ($>2 \times \text{ULN}$) 的患者宜先抗 HCV 治疗,对药物耐受、肝功能好转以后开始 HAART。如果因为各种原因暂时不能抗 HCV,即使 $CD4^+$ T 淋巴细胞数 >500 个/ μL 也需要 HAART。

抗 HCV 治疗方案和疗程与普通 HCV 感染相同。尽管直接抗病毒药物 (DAAs) 在 HIV/HCV 合并感染的抗 HCV 治疗方面取得良好效果,但长效干扰素 (PegIFN) 联合利巴韦林仍然是目前国内基本的治疗方案,特别是对于 HCV 非 1 型患者。在 DDAs 不能获得的情况下,应该尽快使用 PegIFN 加利巴韦林抗 HCV 治疗。对于合并 HIV 的 HCV 感染者,DAAs 用药方案及疗效基本同单纯 HCV 感染者,应注意与 ART 用药相互作用,并应参照丙型肝炎治疗相关指南。

8.5 抗病毒治疗监测 在抗病毒治疗过程中要定期进行临床评估和实验室检测,以评价治疗的效果,及时发现抗病毒药物的不良反应,以及是否产生病毒耐药性等,必要时更换药物以保证抗病毒治疗的成功。

8.5.1 疗效评估 抗病毒治疗的有效性主要通过以下三方面进行评估:病毒学指标、免疫学指标和临床症状,其中病毒学的改变是最重要的指标。

(1)病毒学指标:大多数患者抗病毒治疗后血浆病毒载量 4 周内应下降 1 个 lg 以上,在治疗后的 3~6 个月病毒载量应达到检测不到的水平。

(2)免疫学指标:在 HAART 后 3 个月, $CD4^+$ T 淋巴细胞数与治疗前相比增加了 30% 或在治疗后 1 年 $CD4^+$ T 淋巴细胞数增长 100 个/ μL ,提示治疗有效。

(3)临床症状:反映抗病毒治疗效果的最敏感的一个指标是体重增加,对于儿童可观察身高、营养及发育改善情况。机会性感染的发病率和艾滋病的病死率可以大大降低。在开始抗病毒治疗后最初的 3 个月出现的机会性感染应与 IRIS 相鉴别。

8.5.2 病毒耐药性检测 病毒耐药是导致抗病毒治疗失败的主要原因之一,对抗病毒疗效不佳或失败者可行耐药检测。

8.5.3 药物不良反应观察 抗病毒药物的不良反应及耐受性影响患者的服药依从性,进而影响抗病毒治疗的成败,所以适时监测并及时处理药物的不良反应对于提高治疗效果至关重要。

轻微的药物不良反应可通过对症处理得到缓解。对于比较严重的不良反应则需替换药物和调整方案:使用 AZT 后出现严重贫血、高乳酸血症等可更换 TDF (儿童 ABC),出现乳酸酸中毒则停用所有的 NRTI,换用 EFV + LPV/r,酸中毒纠正后半年可以使用含 TDF 的方案。AZT 出现严重骨髓抑制改为 TDF (儿童 ABC)。NVP 出现严重皮疹 (3 级以上皮疹) 或肝炎 (3~4 级肝功能受损) 更换为 LPV/r。EFV 出现严重皮疹 (3 级以上皮疹) 或肝炎 (3~4 级肝功能受损) 更换为 LPV/r。EFV 出现持续而严重的中枢神经系统毒性,如果是非合并结核患者或者非合并肝炎患者,可以更换为 NVP;否则如果合并肝炎者可以更换为 LPV/r,合并结核者要合理评估决定。

8.5.4 药物浓度检测 特殊人群用药在条件允许情况下可进行药物浓度监测,如儿童、妊娠妇女及肾功能不全患者等。

8.6 换药标准和治疗失败患者的抗病毒治疗^[30]

在初始抗反转录病毒治疗过程中出现病毒学失败应进行抗反转录病毒二线治疗。(1)病毒学抑制:HIV RNA 水平确定低于可用检测手段的最低检测下限。(2)病毒学失败:不能达到或维持 HIV RNA <200 拷贝/mL 的病毒复制抑制程度。(3)不完全病毒学应答:抗 HIV 治疗 24 周后未能达到典型病毒抑制水平而连续两次血浆检测 HIV RNA ≥ 200 拷贝/mL。患者基线 HIV RNA 水平可能会影响达到病毒学应答的时限,此外,一些治疗用药方案本身需要更多时间才能达到病毒学抑制的程度。(4)病毒学反弹:在达到病毒学抑制后出现 HIV RNA ≥ 200 拷贝/mL 的情况。(5)一过性低病毒血症 (Virologic blip):在达到病毒学抑制后出现单独某一次的 HIV RNA 可检测水平,之后再次呈现病毒学抑制的情况。

病毒学治疗失败的定义:在持续进行 HAART 的患者中,开始治疗 (启动或调整) 48 周后血浆 HIV RNA 持续 >200 拷贝/mL。

出现治疗失败时应首先评估患者的治疗依从性、药物-药物或药物-食物相互作用;尤其依从性是

治疗成败的决定因素。若上述问题解决而 HIV RNA 抑制仍无明显改善,则需进行耐药检测。根据耐药性测定的结果调整治疗方案。二线治疗方案的选择原则是使用至少 2 种,最好 3 种具有抗病毒活性的药物(可以是之前使用的药物种类中具有抗病毒活性的药物);任何二线治疗方案都应包括至少一个具有完全抗病毒活性的 PI/r 加用一种未曾使用过的药物类型或一种 NNRTI。新方案的治疗目标与初始治疗相同。

9 免疫重建炎性反应综合征 (IRIS)

9.1 诊断 IRIS 是指艾滋病患者在经抗病毒治疗后免疫功能恢复过程中出现的一组临床综合征,主要表现为发热、潜伏感染的出现或原有感染的加重或恶化。多种潜伏或活动的机会性感染在抗病毒治疗后均可发生 IRIS,如结核病及非结核分枝杆菌感染、PCP、CMV 感染、水痘-带状疱疹病毒感染、弓形虫病、新型隐球菌感染等,在合并 HBV 及 HCV 感染时 IRIS 可表现为病毒性肝炎的活动或加重。IRIS 多出现在抗病毒治疗后 3 个月内,需与原发或新发的机会性感染相鉴别。除了机会性感染,其他疾病如结节病和卡波西肉瘤也可出现 IRIS。

9.2 治疗^[31] IRIS 出现后应继续进行抗病毒治疗。表现为原有感染恶化的 IRIS 通常为自限性,不用特殊处理而自愈;而表现为潜伏感染出现的 IRIS,需要进行针对性的抗病原治疗;严重者可短期应用激素或非甾体类抗炎药控制。激素避免用于卡波西肉瘤患者以及不确定的 TB-IRIS 患者(即不能排除治疗无效的情况)。CMV 感染患者慎用激素,如需要使用,应当采取短程口服治疗。

9.3 预防 IRIS 发生的高危因素有^[32]:首次进行抗病毒治疗、基线病毒载量高及基线 CD4⁺ T 淋巴细胞数较低者。此类患者在抗病毒治疗后应警惕 IRIS 的发生。有效控制急性期机会性感染后再进行抗病毒治疗或抗病毒治疗前积极发现潜在的机会性感染可降低 IRIS 的发生率。

10 艾滋病相关肿瘤

主要有淋巴瘤和卡波西肉瘤。确诊依赖病理活检。治疗需根据患者的免疫状态给予个体化综合性治疗,包括手术、化疗和放疗(具体请参考相关指南)。化疗药物或放射线的剂量应根据患者的免疫状态给予调整,需要注意抗病毒药物和化疗药物之间的相互作用,尽量选择骨髓抑制作用较小的抗病

毒药物来进行抗病毒治疗。建议与肿瘤科专家一同制定诊治方案。

11 HIV 母婴垂直传播阻断^[33]

预防艾滋病母婴传播应该综合考虑三个原则:(1)降低 HIV 母婴传播率;(2)提高婴儿健康水平和婴儿存活率;(3)关注母亲及所生儿童的健康。预防艾滋病母婴传播的有效措施为:尽早服用抗反转录病毒药物干预+安全助产+产后喂养指导。

11.1 抗反转录病毒药物干预

11.1.1 所有感染 HIV 的孕妇不论其 CD4⁺ T 淋巴细胞计数多少或临床分期如何,均应终身维持治疗。推荐方案:AZT + 3TC + LPV/r,如果孕妇出现 Hb ≤ 90 g/L,或者基线时中性粒细胞低于 $0.75 \times 10^9/L$,可使用 TDF 替换 AZT。

替换方案:TDF/AZT + 3TC + NVP(NVP 只可以用于 CD4⁺ T 淋巴细胞 < 250 个/ μL 的女性),TDF + 3TC + EFV(妊娠 3 个月内禁用 EFV,由于 EFV 对胎儿有潜在的不良风险,育龄妇女在使用期间应避免怀孕)。所以对那些有怀孕意愿的或者不采取避孕措施的妇女,应选用不含 EFV 的其他抗病毒治疗方案。

艾滋病感染母亲所生儿童应在出生后尽早(6~12 h 内)开始服用抗病毒药物,常规给予 AZT 或 NVP,至生后 4~6 周,对于孕期抗病毒治疗不满 4 周或产时发现感染的孕产妇所生儿童服用抗病毒药物延长至生后 6~12 周,具体详见“预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作实施方案”。

11.2 安全助产 对于已确定 HIV 感染的孕妇,主动提供预防艾滋病母婴传播咨询与评估,由孕产妇及其家人在知情同意的基础上做出终止妊娠或继续妊娠的决定。

对于选择终止妊娠的 HIV 感染孕妇,应给予安全的人工终止妊娠服务,应尽早手术,以减少并发症的发生。对于选择继续妊娠的孕妇,应给予优质的孕期保健、产后母乳喂养等问题的咨询,并采取相应的干预措施。

应当为 HIV 感染孕妇及其家人提供充分的咨询,告知住院分娩对保护母婴安全和实施预防 HIV 母婴传播措施的重要作用,帮助其及早确定分娩医院,尽早到医院待产。医疗保健机构应当为 HIV 感染孕产妇提供安全的助产服务,尽量避免可能增加 HIV 母婴传播危险的会阴侧切、人工破膜、使用胎头吸引器或产钳助产、宫内胎儿头皮监测等损伤性操作,减少在分娩过程中 HIV 传播的概率。

11.3 产后喂养指导 应当对 HIV 感染孕产妇所生儿童提倡人工喂养,避免母乳喂养,杜绝混合喂养。医务人员应当与 HIV 感染孕产妇及其家人就人工喂养的接受性、知识和技能、负担的费用、是否能持续获得足量、营养和安全的代乳品、及时接受医务人员综合指导和支持等条件进行评估。对于具备人工喂养条件者尽量提供人工喂养,并给予指导和支持;对于因不具备人工喂养条件而选择母乳喂养的感染产妇及其家人,要做好充分的咨询,指导其坚持正确的纯母乳喂养,且在整个哺乳期间必须坚持抗病毒治疗,喂养时间最好不超过 6 个月。

同时,应为 HIV 感染孕产妇所生儿童提供常规保健、生长发育监测、感染状况监测、预防营养不良指导、免疫接种、艾滋病检测服务(包括抗体检测和早期核酸检测)等服务。

12 HIV 职业暴露后处理^[34]

HIV 暴露分为职业暴露和非职业暴露。HIV 职业暴露是指卫生保健人员在职业工作中与 HIV 感染者的血液、组织或其他体液等接触而具有感染 HIV 的危险。

12.1 暴露危险度评估

12.1.1 暴露源及其危险度 确定具有传染性的暴露源包括血液、体液、精液和阴道分泌物。脑脊液、关节液、胸水、腹水、心包积液、羊水也具有传染性,但其引起感染的危险程度尚不明确。粪便、鼻分泌物、唾液、痰液、汗液、泪液、尿液及呕吐物通常认为不具有传染性。

暴露源危险度的分级:(1)低传染性:病毒载量水平低、无症状或高 CD4 水平;(2)高传染性:病毒载量水平高、AIDS 晚期、原发 HIV 感染、低 CD4 水平;(3)暴露源情况不明:暴露源所处的病程阶段不明、暴露源是否为 HIV 感染,以及污染的器械或物品所带的病毒载量不明。

12.1.2 暴露途径及其危险度 发生职业暴露的途径包括:暴露源损伤皮肤(刺伤或割伤等)和暴露源沾染不完整皮肤或黏膜。如暴露源为 HIV 感染者的血液,那么经皮肤损伤暴露感染 HIV 的危险性为 0.3%,经黏膜暴露为 0.09%,经不完整皮肤暴露的危险度尚不明确,一般认为比黏膜暴露低。高危险度暴露因素包括:暴露量大、污染器械直接刺破血管、组织损伤深。

12.1.3 暴露程度分级

(1)一级暴露:暴露源为体液或者含有体液、血

液的医疗器械、物品;暴露类型为暴露源沾染了不完整的皮肤或黏膜,但暴露量小且暴露时间较短。

(2)二级暴露:暴露源为体液或者含有体液、血液的医疗器械、物品;暴露类型为暴露源沾染了不完整的皮肤或黏膜,暴露量大且暴露时间较长;或暴露类型为暴露源刺伤或割伤皮肤,但损伤程度较轻,为表皮皮肤擦伤或针刺伤(非大型空心针或深部穿刺针)。

(3)三级暴露:暴露源为体液或含有体液、血液的医疗器械、物品;暴露类型为暴露源刺伤或割伤皮肤,但损伤程度较重,为深部伤口或割伤物有明显可视的血液。

12.2 HIV 职业暴露后的处理原则 (1)用肥皂液和流动的清水清洗被污染局部;(2)污染眼部等黏膜时,应用大量等渗氯化钠溶液反复对黏膜进行冲洗;(3)存在伤口时,应轻柔挤压伤处,尽可能挤出损伤处的血液,再用肥皂液和流动的清水冲洗伤口;(4)用 75% 的酒精或 0.5% 碘伏对伤口局部进行消毒、包扎处理。

12.3 HIV 暴露后预防性抗反转录病毒治疗

12.3.1 治疗方案 推荐方案为:TDF + FTC(3TC) + LPV/r 或 RAL。

12.3.2 开始治疗的时间及疗程 在发生 HIV 暴露后尽可能在最短的时间内(尽可能在 2 h 内)进行预防性用药,最好不超过 24 h,但即使超过 24 h,也建议实施预防性用药。用药方案的疗程为连续服用 28 d。

12.3.3 预防治疗的适应证 当 HIV 感染状态不明或暴露源不明时,一级暴露后通常不进行预防用药。HIV 感染状态不明时,二级或三级暴露后通常不进行预防;暴露源不明时,通常不进行预防。如暴露源来源于 HIV 高危者则采取预防用药;对于有可能暴露于 HIV 感染者时采取预防用药。

12.4 HIV 暴露后的监测 发生 HIV 暴露后立即、4 周、8 周、12 周和 6 月后检测 HIV 抗体。一般不推荐进行 HIV P24 抗原和 HIV RNA 测定。

12.5 预防职业暴露的措施 (1)进行可能接触患者血液、体液的诊疗和护理工作时,必须佩戴手套,操作完毕脱去手套后,应立即洗手;(2)在进行有可能发生血液、体液飞溅的诊疗和护理操作过程中,医务人员除需佩戴手套和口罩外,还应带防护眼镜;当有可能发生血液、体液大面积飞溅,有污染操作者身体的可能时,还应穿上具有防渗透性能的隔离服;(3)医务人员进行接触患者血液、体液的诊疗和



护理操作时,若手部皮肤存在破损时,必须戴双层手套;(4)使用后的锐器应当直接放入不能刺穿的利器盒内进行安全处置;抽血时建议使用真空采血器,并应用蝶型采血针;禁止对使用后的一次性针头复帽;禁止用手直接接触使用过的针头、刀片等锐器。

撰写组成员(以姓氏笔画为序):

毛青、王辉、王敏、王福祥、孙丽君、卢洪洲、叶寒辉、李太生、吕玮、江建宁、朱彪、李惠琴、何云、孙永涛、张彤、吴昊、何艳、吴南屏、何盛华、沈银忠、张跃新、陈谐捷、张福杰、周伯平、赵红心、赵敏、赵清霞、徐小元、唐小平、黄绍标、郭威、蔡卫平、穆薇薇、魏红霞

秘书:沈银忠

顾问:李兰娟

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(10): 629-640.
- [2] 中国疾病预防控制中心. 全国艾滋病检测技术规范(2009 年修订版)[S/OL]. [2015-09-04]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/azh/jzsl_2219/201003/t20100322_24507.htm.
- [3] Li Y, Han Y, Xie J, et al. CRF01_AE subtype is associated with X4 tropism and fast HIV progression in Chinese patients infected through sexual transmission[J]. AIDS, 2014, 28(4): 521-530.
- [4] 卢洪洲. 艾滋病及其相关疾病临床路径[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2015.
- [5] Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents; recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America[S/OL]. [2015-09-04]. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
- [6] Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment[J]. N Engl J Med, 2011, 365(16): 1492-1501.
- [7] Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(16): 1471-1481.
- [8] Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(16): 1482-1491.
- [9] Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(7): 563-571.
- [10] Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(11): 1374-1383.
- [11] Chen J, Zhang R, Wang J, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. PLoS One, 2011, 6(11): e26827.
- [12] Chen J, Sun J, Zhang R, et al. T-SPOT. TB in the diagnosis of active tuberculosis among HIV-infected patients with advanced immunodeficiency[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2011, 27(3): 289-294.
- [13] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 291-322.
- [14] Boulware DR, Mehta DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(26): 2487-2498.
- [15] INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection[J]. N Engl J Med, 2015, 373(9): 796-807.
- [16] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services [S/OL]. [2015-09-04]. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- [17] 张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [18] World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach[S/OL]. [2015-09-04]. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>.
- [19] Fuping G, Wei L, Yang H, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on HAART in HIV-infected individuals: multicentric observation cohort. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 54(2): 137-142.
- [20] Wang H, Li Y, Zhang C, et al. Immunological and virological responses to cART in HIV/HBV co-infected patients from a multicenter cohort[J]. AIDS, 2012, 26(14): 1755-1763.
- [21] Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection[S/OL]. [2015-09-04]. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
- [22] Coovadia A, Abrams EJ, Stehlau R, et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor based viral suppression: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2010, 304(10): 1082-1090.
- [23] Kuhn L, Coovadia A, Stehlau R, et al. Switching children previously exposed to nevirapine to nevirapine-based treatment after initial suppression with a protease-inhibitor-based regimen: long-term follow-up of a randomised, open-label trial[J]. Lancet



- Infect Dis, 2012, 12(7):521-530.
- [24] Arrivé E, Newell ML, Ekouevi DK, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis [J]. Int J Epidemiol, 2007, 36(5):1009-1021.
- [25] Musiime V, Ssali F, Kayiwa J, et al. Response to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy in HIV-infected children with perinatal exposure to single-dose nevirapine [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2009, 25(10):989-996.
- [26] Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine [J]. N Engl J Med, 2007, 356(2):135-147.
- [27] Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure [J]. N Engl J Med, 2010, 363(16):1510-1520.
- [28] Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children [J]. N Engl J Med, 2012, 366(25):2380-2389.
- [29] Persaud D, Gay H, Ziemniak C, et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant [J]. N Engl J Med, 2013, 369(19):1828-1835.
- [30] Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (6):CD006517.
- [31] Marais S, Wilkinson RJ, Pepper DJ, et al. Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome [J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2009, 6(3):162-171.
- [32] Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy [J]. AIDS, 2005, 19(4):399-406.
- [33] Chasela CS, Hudgens MG, Jamieson DJ, et al. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission [J]. N Engl J Med, 2010, 362(24):2271-2281.
- [34] Tolle MA, Schwarzwald HL. Postexposure prophylaxis against human immunodeficiency virus [J]. Am Fam Physician, 2010, 82(2):161-166.
- (收稿日期:2015-9-29)
(本文编辑:彭芳)

· 医学资讯 ·

ERManI 蛋白:抵御 HIV 感染的天然防御力

美国密歇根州立大学的研究人员发现了一种阻止 HIV 复制的蛋白质 ERManI,并发表在最新一期的《生物化学杂志》上。

密歇根州立大学微生物学和分子遗传学副教授、该研究的作者之一 Yong-Hui Zheng 教授提到,在早期的研究中,他们知道该蛋白可以干扰传播 HIV-1,但是对其发生机制尚不明确。现在,他们知道,ERManI 是一种关键蛋白质,而且有潜力作为抗逆转录病毒治疗。

目前还没有治愈 HIV-1 的方法,一旦患者感染了 HIV,他们的一生就会伴随该病毒。虽然目前有抗逆转录病毒疗法可用,但只是抑制艾滋病毒在体内复制,维持其在一个相对较低的水平,虽然效果比较明显,却不能治愈这种疾病。

ERManI 的发现,让研究者看到一种治疗该病的方法,虽然还需要几十年才能以 ERManI 为基础对 HIV-1 患者进行治疗,但这些结果为未来的研究包括人类细胞和之后的临床测试提供了一个非常重要的方法。接下来的步骤将是测试 HIV 抗性是否可以通过增加 ERManI 水平得到提升。

大多数病毒有病毒外裹层,或者保护膜,它们组成宿主病原体的类似构件进行感染宿主。病毒外裹层的表面有病毒糖蛋白,具有服务的作用,它引导病毒到达结合位点,使其感染扩散在分子水平上。它们起一个关键作用:让病毒进入宿主开始蔓延。Zheng 的实验室首次表明,HIV-1 包膜糖蛋白的生物合成可以特异性的被 ERManI 抑制,ERManI 是一个宿主酶,可以添加到蛋白质中,通过靶向识别 ERManI 可以减缓 HIV-1 的传播。

(原文链接:<http://news.bioon.com/article/6673124.html?from=timeline&isappinstalled=1>)

(来源:生物谷)