

HIV感染抗逆转录病毒治疗时机的研究进展

方敏 邓梅花 梁飞立

【摘要】 何时启动抗逆转录病毒治疗在获得性免疫缺陷综合征(AIDS)抗病毒治疗领域一直存在争议。随着研究证据的不断充实,近期国际上各权威指南对成人和青少年患者抗逆转录病毒治疗的起始治疗时机进行了修订,均主张尽早治疗,有“越早越好”的趋势。本文就国内外对抗逆转录病毒治疗时机的研究进展进行综述。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征; 抗逆转录病毒治疗

Advances on timing of antiretroviral therapy for HIV infection Fang Min, Deng Meihua, Liang Feili.

Department of Infectious Diseases, Hengxian People's Hospital, Hengxian 530300, China

Corresponding author: Liang Feili, Email: lianfeili@163.com

【Abstract】 The decision about when to start antiretroviral treatment (ART) is among the most vexing issues in the field of HIV antiretroviral treatment. With more and more evidences accumulated, the international authoritative guides recently revised their stances on timing of ART in their guidelines for HIV-1-infected adults and adolescents. Early initiation of treatment is a major trend worldwide. This article reviewed the current researches for the early ART at home and abroad.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrom; Antiretroviral therapy

自1987年首个抗逆转录病毒药物—齐多夫定用于治疗获得性免疫缺陷综合征(艾滋病),特别是1995年多药联合抗逆转录病毒疗法(antiretroviral therapy, ART)的出现,大幅度降低了艾滋病发病率和病死率,而ART的最佳时机选择一直是人们关注的热点^[1]。目前多数国家和地区的治疗指南对以下情况之一为推荐治疗标准已达成共识,即①CD4⁺T淋巴细胞计数 ≤ 500 个/ μl 的无症状成人与青少年人类免疫缺陷病毒感染者/获得性免疫缺陷综合征(human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrom, HIV/AIDS)患者;②有AIDS界定疾病史;③合并活动HBV感染;④妊娠;⑤存在HIV传播至性伴侣风险的HIV感染者。CD4⁺T淋巴细胞计数 > 500 个/ μl 无症状感染者启动ART,亦开始得到认可和应用(我国、美国、欧洲以及WHO指南)^[2-5]。但HIV感染抗病毒治疗时机是否越早越好?本文就国内外对治疗时机的研究进展进行综述,为HIV感染ART的研究和实践提供参考。

一、艾滋病抗病毒时机的演变

自从1987年齐多夫定用于治疗艾滋病,人们开始关注AIDS相关疾病的早期或CD4⁺T淋巴细胞计数 < 200 个/ μl 时

抗逆转录病毒治疗的获益^[6]。随后的研究证实单药治疗失败^[7-9],人们提出了早期及联合治疗^[10]。1998年美国第一部指南对无症状期成人及青少年AIDS患者CD4⁺T淋巴细胞计数 < 500 个/ μl 为推荐治疗^[11]。然而随后的研究证实ART对尽早治疗组(CD4⁺T淋巴细胞计数 > 350 个/ μl)与延期治疗组(CD4⁺T淋巴细胞计数 $200\sim 350$ 个/ μl)相比无免疫学与病毒学获益的优势^[12],同时ART存在极大的不良反应,患者用药依从性差有可能导致病毒耐药发生风险升高,而且该疗法费用较高等,故临床中最终改变了治疗策略^[13]。2001年美国指南将抗病毒治疗时机更改为CD4⁺T淋巴细胞计数 ≥ 350 个/ μl 不建议治疗,CD4⁺T淋巴细胞计数 $200\sim 349$ 个/ μl 考虑治疗,CD4⁺T淋巴细胞计数 < 200 个/ μl 推荐治疗^[11]。随着研发的药物药效更强、毒性更小、种类多样,药物更便于服用,更利于增强患者依从性,从而减少耐药发生^[14]。自2007年以后,各国家及地区指南陆续降低了治疗准入标准,CD4⁺T淋巴细胞计数 < 350 个/ μl 推荐治疗,CD4⁺T淋巴细胞计数 $350\sim 500$ 个/ μl 考虑治疗,CD4⁺T淋巴细胞计数 > 500 个/ μl 不建议治疗^[11,15]。随着支持尽早治疗新的科研证据不断增多,美国卫生与公共服务部于2012年发布治疗指南^[16],建议对所有HIV感染者均应给予ART,建议级别根据CD4⁺T淋巴细胞计数而定。2013年欧洲艾滋病临床治疗指南^[17]提出所有的HIV感染者均应进行ART,但无症状期CD4⁺T细胞计数为 > 500 个/ μl 的患者考虑治疗。由此可见,各地区和国家治疗指南频繁修订

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.02.002

基金项目: 广西壮族自治区南宁市科学研究及技术开发项目基金(No. 20123160; No. ZC20153011)

作者单位: 530300 南宁市,广西壮族自治区南宁市横县人民医院感染性疾病科

通讯作者: 梁飞立, Email: lianfeili@163.com

和更新, 总体趋势是抗病毒治疗时机在不断提前, 倾向于“HIV感染抗病毒治疗时机越早越好”。

二、当前国际各权威指南对成人及青少年HIV感染者治疗准入标准的差异

美国卫生与公共服务部于2016年发布治疗指南^[3]修改为无论CD4⁺T淋巴细胞计数多少, 对所有HIV感染者均强烈建议治疗。2015年欧洲艾滋病临床治疗指南^[4]修改为无症状期CD4⁺T细胞计数> 500个/μl的患者建议治疗。世界卫生组织2015年指南^[5]修改为无论CD4⁺T细胞计数高低, 建议所有的HIV感染者均应进行ART。我国卫生和计划生育委员会2015年指南^[2]亦做了修订, 对CD4⁺T细胞计数为350~500个/μl且无症状的感染者建议治疗, CD4⁺T细胞计数> 500个/μl的无症状期患者考虑治疗, CD4⁺T细胞计数> 500个/μl的无症状期患者出现下列情况之一亦建议治疗: ①CD4⁺T细胞计数1年内下降> 100个/μl; ②血浆病毒载量> 10⁵拷贝/ml; ③心血管疾病高风险、合并活动性HBV/HCV感染、HIV相关性肾脏疾病、妊娠等。可见, 对于CD4⁺T细胞计数> 500个/μl的无症状期患者, WHO和欧美指南均主张尽早治疗, 而我国指南则侧重于优先治疗特殊情况的患者。

三、关于尽早抗病毒治疗获益的最新证据

1. 尽早治疗降低HIV相关疾病的发病率和病死率: 治疗时基线CD4⁺T细胞计数越高, 其艾滋病相关疾病及死亡的风险越低。

针对基线CD4⁺T细胞计数350~500/μl的患者, 启动治疗时机协作组对北美和欧洲的18项涉及ART启动时间的队列研究进行协同分析(45 691例HIV-1感染者入组观察), 结果显示, CD4⁺T细胞计数下降至251~350个/μl开始ART的患者较CD4⁺T细胞计数为351~450个/μl开始ART的患者发生HIV感染相关疾病或死亡的风险较高($HR: 1.28; 95\%CI: 1.04 \sim 1.57$)^[18]。北美艾滋病队列研究(The North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design Cohort Profile, NA-ACCORD)对北美22项临床治疗队列进行分析, 其中延迟治疗患者(CD4⁺T细胞计数下降至≤350个/μl, 6 278例受试)死亡的风险超过了尽早治疗患者(CD4⁺T细胞计数为351~500个/μl, 2 084例受试)($HR: 1.69; 95\%CI: 1.26 \sim 2.26$)^[19]。欧洲艾滋病血清学转化和死亡协作行动(Concerted Action on seroconversion to AIDS and Death in Europe, CASCADE)研究项目中, 5 527例患者均首次接受治疗, 且CD4⁺T细胞计数为350~499/μl, 与CD4⁺T细胞计数下降至< 350个/μl的患者相比, 立即开始ART的患者有更低的艾滋病相关疾病发病率或病死率的风险^[20]。

ART启动时机研究(strategic timing of anti-retroviral treatment, START)是2015年刚完成的大型随机临床试验, 该研究选取CD4⁺T细胞计数> 500个/μl的患者, 随机分为尽

早治疗组(即立刻启动ART)和延迟治疗组(CD4⁺T细胞计数下降至350个/μl以下开始治疗)进行观察, 结果表明, 立即开始治疗组患者发生严重艾滋病相关性事件的风险低于延迟治疗组($HR = 0.28; 95\%CI: 0.15 \sim 0.50$)^[21]。在非洲象牙海岸的一项随机对照研究中, 尽早治疗组(CD4⁺T细胞计数> 500个/μl启动治疗)和延迟治疗组(CD4⁺T细胞计数下降至500个/μl以下开始治疗)相比, 立即开始治疗组患者出现严重HIV感染相关性疾病或死亡的风险比较低($HR = 0.56; 95\%CI: 0.33 \sim 0.94$)^[22]。

2. 尽早治疗减少非艾滋病相关疾病风险: 持续的慢性炎症是艾滋病发病和死亡的潜在推动力^[23]。Schouten等^[24]研究发现, 年龄50~55岁的HIV感染者与年龄超过65岁无HIV感染的老年人相比, 两组人群非艾滋病相关疾病患病率是一致的, 在控制了年龄、性别和吸烟等混杂因素后, 即使HIV感染者体内HIV病毒完全被抑制, 仍然有84%的感染者在治疗早期发生非艾滋病相关疾病。未接受ART治疗的患者和未控制血浆中病毒载量的患者可能会合并一些非艾滋病相关疾病, 包括心血管疾病、肾病、肝病、神经系统并发症和恶性肿瘤。van Sighem等^[25]对1998年确诊为AIDS的13 077患者进行回顾性分析, CD4⁺T细胞计数< 200个/μl时启动治疗与CD4⁺T细胞计数> 500个/μl时启动治疗的患者对比, 非艾滋病相关疾病(主要为心血管疾病、肝硬化以及非AIDS相关性恶性肿瘤)的风险增加4倍, CD4⁺T细胞计数200~349个/μl时启动治疗的患者风险增加2倍, CD4⁺T细胞计数350~499个/μl时启动治疗与CD4⁺T细胞计数> 500个/μl时启动治疗的患者比较, 差异具有统计学意义。ART治疗策略(strategies for management of antiretroviral therapy, SMART)研究是在33个国家进行的随机临床试验, 共5 472例受试者, 按1:1比例随机分为尽早治疗组(CD4⁺T细胞计数> 350/μl时启动治疗)和保守治疗组(CD4⁺T细胞计数≤250个/μl时启动治疗), 结果显示, 尽早治疗可以显著降低机会性感染风险和严重非艾滋病相关性事件(包括心血管疾病、肾脏疾病、肝脏疾病以及非艾滋病相关性恶性肿瘤)的风险^[26]。Terry Bein社区艾滋病临床研究项目(Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, CPCRA)研究证实, 启动治疗前末次CD4⁺T细胞计数水平每增加100个/μl, 非AIDS相关疾病的风险则降低14%^[27]。START研究尽早治疗组(CD4⁺T细胞计数> 500个/μl启动治疗)和延迟治疗组(CD4⁺T细胞计数下降至350个/μl以下开始治疗)相比, 立即开始治疗组患者严重非艾滋病相关性事件的风险更低($HR = 0.61; 95\%CI: 0.38 \sim 0.97, P = 0.04$)^[21]。

3. 尽早治疗可以促进免疫功能重建: 有研究表明, 治疗前CD4⁺T细胞计数水平决定患者是否可以获得良好的免疫重建。Kelley等^[28]研究, 300例启动ART时CD4⁺T细胞

计数 < 200 个/ μl 的患者,即使出现长达10年的病毒抑制,仍有约40%的患者无法恢复正常的 CD4^+ T细胞计数水平(> 500 个/ μl)。Gras等^[29]研究发现,ART 7年后 CD4^+ T细胞计数维持在高于 $800/\mu\text{l}$ 水平的比例与基线 CD4^+ T细胞计数呈正相关,其中基线 CD4^+ T细胞计数 > 500 个/ μl 组占87%, $350\sim 500$ 个/ μl 组占73%, $200\sim 350$ 个/ μl 组占46%, $50\sim 200$ 个/ μl 组占26%, < 50 个/ μl 组占20%。可见尽早ART对免疫功能恢复相当重要。

4. 尽早治疗可以防止HIV的传播:ART后,患者血中的病毒载量下降,生殖道及其他组织的病毒载量随之下降,因此,ART可以预防母婴传播,可以显著降低感染者传染给其性伴侣的风险从而防止艾滋病的传播。052 HIV预防试验网络(HIV prevention trials network 052, HPTN 052)试验有1 763对夫妇参加,其中伴侣是HIV感染者并且 CD4^+ T细胞计数水平为 $350\sim 550$ 个/ μl ,97%是异性恋一夫一妻的关系,所有参与者被劝告使用安全套。此项试验观察了立即开始ART与推迟ART的治疗效果和传播HIV风险,结果表明尽早治疗组中艾滋病的传播风险减少了96%($HR = 0.04$; 95%CI: $0.01\sim 0.27$)。这些数据表明,尽早ART治疗对于艾滋病的传播较其他所有措施和药物(包括使用避孕套、男子包皮环切术、阴道杀菌剂、艾滋病疫苗、和暴露前预防)的干预均有效^[30]。

四、尽早ART治疗的潜在风险

1. 尽早ART治疗将会延长抗逆转录病毒药物的暴露时间。抗-HIV药物不良反应事件数据采集研究发现,增加心血管疾病的发病率与累积接触一些药物核苷逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂类药物相关^[31]。长期使用替诺福韦酯可能显著增加肾脏功能障碍的风险^[32]。长期接受ART治疗的患者亦会增加骨质密度下降风险^[33]。还有未知的并发症与接受抗病毒治疗的累积药物量有关。

2. ART对生活质量的影 响:ART可以提高一些有症状的患者生活质量。但治疗的一些不良反应,可能给一些患者带来损伤,尤其是无症状的患者。如依非韦仑可能导致神经系统的损伤^[34],所有的蛋白酶抑制剂类药物均会导致胃肠功能的损伤,以及患者每天服药带来的不便等均可能影响其生活质量。

3. ART依从性问题:患者一旦接受抗病毒治疗(无论 CD4^+ T细胞计数多少),均必须坚持长期治疗,以达到最佳抑制病毒状态和防止耐药性产生。但多种因素将导致患者不能坚持治疗,例如神经性疾病、毒品的滥用、不利的社会环境、药物不良反应和经济原因等,而依从性差将导致HIV耐药性的产生。

4. 经济负担问题:ART药物药价昂贵,大多HIV感染者生活在医疗资源匮乏的国家,大量急需ART治疗的患者得不到救治^[35]。对于医疗资源匮乏的国家或地区及其患

者,长期用药及检测的费用不堪重负。

五、结语

纵观HIV感染的抗病毒治疗史,治疗时机一直不断更新、不断提前,有“越早越好”的趋势^[11, 36]。目前前瞻性对照研究-START研究观察和比较的对象是 CD4^+ T细胞计数 > 500 个/ μl 和 CD4^+ T细胞计数 < 350 个/ μl 启动治疗的患者,而缺乏 CD4^+ T细胞计数 $350\sim 500$ 个/ μl 和 CD4^+ T细胞计数 > 500 个/ μl 启动治疗的对比数据,因此,“越早越好”的治疗时机仍然需要更多循征医学依据支持。我国2014年^[37]和2015年两度降低了治疗准入标准,旨在建议全国开展尽早抗病毒治疗。联合国艾滋病规划署在18届非洲艾滋病大会上提出了在非洲防控艾滋病的“快速道战略”值得借鉴,即实现3个“90”的目标,90%的HIV感染者了解自己的状况,90%的HIV感染者能够接受ART治疗,90%得到治疗的感染者其病毒载量获得抑制^[38]。但由于发现较晚,诊断时患者已进入艾滋病晚期,或由于各种原因患者不同意ART治疗,接受ART治疗的患者仍然主要为 CD4^+ T细胞计数较低人群^[39]。因此,能让所有感染HIV者得到尽早治疗,以期消除AIDS,是一个全球的目标,也是人类面临的艰巨任务和巨大挑战。

参 考 文 献

- 1 Wilkin TJ, Gulick RM. When to Start Antiretroviral Therapy? [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(12): 1580-1586.
- 2 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南第三版(2015版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(5): 385-401.
- 3 Panel on Antiretroviral Guidelines For Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [EB/OL]. 2016-3-25. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/aa_recommendations.pdf
- 4 European AIDS Clinical Society. Guidelines version 8.0. October 2015 [EB/OL]. 2015-10. http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf
- 5 World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV [EB/OL]. 2015-9. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf
- 6 Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. a double-blind, placebo-controlled trial [J]. N Engl J Med, 1987, 317(4): 185-191.
- 7 Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection: prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group [J]. JAMA, 1994, 272(6): 437-442.
- 8 Concorde. MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection [J]. Lancet, 1994, 343(8902): 871-881.
- 9 Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4 cell counts of 500 or more per cubic millimeter [J]. N Engl J Med, 1995, 333(7): 401-407.
- 10 Ho D. Time to hit HIV, early and hard [J]. N Engl J Med, 1995, 333(7): 450-

- 451.
- 11 Ricardo A Franco, Michael S Saag. When to start antiretroviral therapy: as soon as possible[J]. BMC Med,2013,11:147.
- 12 Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monteforte A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIVinfected patients: evidence from the ICONA study[J]. AIDS,2001,15(8):983-990.
- 13 Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug Resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel[J]. Clin Infect Dis,2003,37(1):113-128.
- 14 Mushy RL, da Silva BA, Hicks CB, et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/donavir based regimen in antiretroviral naïve HIV-1-infected patients[J]. HIV Clin Tris,2008,9(1):1-10.
- 15 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版)[J]. 中华传染病学杂志,2011,29(10):629-640.
- 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[EB/OL]. 2012-3-27. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adultandadolescentgl003093.pdf>.
- 17 European AIDS Clinical Society. Recommendations Version 7.01-November 2013 [EB/OL]. 2013-11. http://www.eacsociety.org/files/eacs_guidelines_french_7_01.pdf.
- 18 When To Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies[J]. Lancet,2009,373(9672):1352-1363.
- 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.
- 20 Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters[J]. Arch Intern Med,2011,171(17):1560-1569.
- 21 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):795-807.
- 22 The Temprano Anrs 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa[J]. N Engl J Med,2015,373(9):808-822.
- 23 Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side[J]. Science,2010,330(6011):1621.
- 24 Schouten J, Wit FW, Stolte IG, et al. Comorbidity and ageing in HIV-1 infection: the AGEHIV Cohort Study. XIX International AIDS Conference, 22-27 July 2012. Washington, DC, USA: JAIDS. 2012. Oral Abstract.
- 25 van Sighem A, Kesselring A, Gras L, et al. ATHENA National Observational Cohort: Risk of non-AIDS-defining events amongst HIV⁺ patients not yet on ART. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 March 2013. Atlanta, GA, USA: Congress on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2013; Abstract 1042.
- 26 Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhans JA, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy(ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study[J]. J Infect Dis,2008,197(8):1133-1144.
- 27 Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD4⁺ cell count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection[J]. AIDS,2008,22(7):841-848.
- 28 Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4⁺ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment[J]. Clin Infect Dis,2009,48(6):787-794.
- 29 Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4⁺ cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2007,45(2):183-192.
- 30 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.
- 31 Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs(D:A:D) study[J]. J Infect Dis,2010,201(3):318-330.
- 32 Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection[J]. AIDS,2012,26(7):867-875.
- 33 Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents[J]. AIDS,2012,26(7):825-831.
- 34 Kenedi CA, Goforth HW. A systematic review of the psychiatric side-effects of efavirenz[J]. AIDS Behav,2011,15(8):1803-1818.
- 35 UNAIDS. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012[EB/OL]. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en.pdf.
- 36 Lundgren JD, Babiker AG, Gordin FM, et al. When to start antiretroviral therapy: the need for an evidence base during early HIV infection[J]. BMC Med,2013,11:148.
- 37 中华人民共和国国家卫生计生委办公厅. 国家卫生计生委办公厅关于修订艾滋病患者免费抗病毒治疗标准的通知. 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心[EB/OL]. 2014-04-18. http://www.chinaaids.cn/jszn/201405/t20140519_97128.htm
- 38 联合国新闻中心. 联合国纪念世界艾滋病日. 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心[EB/OL]. 2015-12-24. http://www.chinaaids.cn/jkky/sjzbrl/qita/201512/t20151225_123867.htm
- 39 李侠, 楼金城, 劳云飞, 等. 云南省HIV/AIDS病人早期抗病毒治疗的有效性和安全性分析[J]. 中国艾滋病性病,2014,20(3):165-168.

(收稿日期: 2015-04-27)

(本文编辑: 孙荣华)

方敏, 邓梅花, 梁飞立. HIV感染抗逆转录病毒治疗时机的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(2):136-