

## 急性 HIV-1 感染期抗病毒治疗研究进展

宋美华 李兴旺

截至 2009 年,全球大约有 6000 万人口感染 HIV-1,其中新发感染者高达 260 万<sup>[1]</sup>,目前认为,急性 HIV-1 感染者血液及生殖器分泌物中病毒含量较高<sup>[2-3]</sup>,此阶段发生高危性行为会显著增加病毒传播风险<sup>[4]</sup>,在当前性接触为其主要传播途径的背景下<sup>[1]</sup>,急性 HIV-1 感染不成比例的增加了 HIV-1 的播散<sup>[5-6]</sup>。因此,及时对急性 HIV-1 感染者采取干预措施对防止 HIV-1 传播具有重要意义,但急性 HIV-1 感染进行抗病毒治疗能否改变疾病进程而使患者长期受益,尚不明确<sup>[7]</sup>。本文拟就目前对急性 HIV-1 感染抗病毒治疗的研究现状进行综述。

尽管目前尚无足够的证据表明急性 HIV-1 感染期启动抗病毒治疗能够延缓疾病进展或改变 HIV-1 感染的临床进程,但与艾滋病期开始高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 相比而言,急性 HIV-1 感染期抗病毒治疗具有以下益处<sup>[7]</sup>:减轻急性期病毒血症引起的相关症状;抑制病毒复制,降低传播风险;降低遗传易感者疾病快速进展的风险;限制病毒储存库的大小;降低病毒“调定点”,延缓疾病进展;尽可能降低 CD4<sup>+</sup> T 细胞减少的速率,保存 HIV-1 特异性的免疫功能;在其他更有效的预防和治疗方法问世之前,尽可能控制病毒血症,延缓疾病进展。

### 一、急性 HIV-1 感染抗病毒治疗的理论基础

1. 急性 HIV-1 感染时期既已形成病毒储存库:急性期 HIV-1 病毒感染人体后会潜伏于某些亚群细胞中,主要有记忆性 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞<sup>[8]</sup>、骨髓来源的单核-巨噬细胞<sup>[9]</sup>、中枢神经系统内的巨噬细胞<sup>[10]</sup>、星形胶质细胞<sup>[11]</sup>、造血祖细胞<sup>[12]</sup>、树突状细胞及自然杀伤细胞<sup>[13]</sup>,称之为病毒储存库。其在解剖结构上也存在病毒的“避难所”<sup>[14]</sup>,主要是淋巴结、中枢神经系统、骨髓、生殖道以及其他器官,病毒储存库中潜伏感染的细胞表达病毒 RNA 的水平较低<sup>[15]</sup>,继续感染其他静息 CD4<sup>+</sup> T 细胞的机率是 1 ~ 20/10<sup>6</sup><sup>[13]</sup>,这种情况下,病毒抗原含量低,机体的获得性免疫及固有免疫对病毒束手无策,病毒在人体内得以持续复制,使得根除 HIV-1 更为困难<sup>[2,16]</sup>。

随着对病毒储存库的深入研究,早期认为艾滋病期 HAART 可以彻底清除病毒储存库的观点被证实是错误的,Finzi 等<sup>[17]</sup>研究显示,病毒潜伏的静止记忆性 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的半衰期约为 44 个月,结合 Chun 等<sup>[14]</sup>研究,发现 HIV-1 潜伏的静止记忆性 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞约有 10<sup>5</sup> ~ 10<sup>6</sup> 个,若

以 10<sup>5</sup> 个细胞计算,且无其他病毒储存库存在的条件下,HAART 清除 HIV-1 需要 60 年。因此,研究者将根除 HIV-1 感染的希望转向急性 HIV-1 感染抗病毒治疗。

研究者在短尾猴模型中发现,猴免疫缺陷病毒 (simian immunodeficiency virus, SIV) 感染 72 h 内进行抗病毒治疗,28 d 后则可清除短尾猴体内的病毒储存库,从而根除感染<sup>[18]</sup>。Strain 等<sup>[19]</sup>研究发现,急性 HIV-1 感染期抗病毒治疗能够明显缩小病毒储存库。随后诸多急性 HIV-1 感染的中断式治疗研究发现,停药后仍可在一定时期内持续抑制病毒的复制,这些研究已成为目前支持急性 HIV-1 感染抗病毒治疗的先例<sup>[20-22]</sup>。然而, von Wyl 等<sup>[23]</sup>在一项为期 5 年的队列研究中发现,急性期/早期的抗病毒干预措施对病毒储存库的影响是短暂的,该研究发现抗病毒停药后 1 年内仍能限制病毒储存库的扩大,但是至停药 3 年后其对病毒储存库的影响与未治疗组无显著性差异。

2. 病毒调定点的形成:研究发现 HIV-1 感染机体 21 ~ 28 d 后病毒载量达到峰值,随后病毒水平迅速降低,达到稳定的状态即病毒“调定点”,此后病毒长期稳定于该水平,病毒“调定点”可高度预测疾病的进展和病死率<sup>[24-26]</sup>,是目前国际公认的预测疾病进展及预后的重要指标。Saathoff 等<sup>[27]</sup>研究发现,感染者的性别及表达 HLA- I 等位基因的种类是影响病毒调定点的重要因素,但感染多种 HIV-1 亚型患者的病毒调定点往往较高。可见,病毒调定点是病毒与宿主共同作用的结果。

急性 HIV-1 感染情况下抗病毒治疗对病毒调定点的影响如何呢? Schmid 等<sup>[28]</sup>研究发现急性 HIV-1 感染时进行抗病毒治疗可以使得外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中的 HIV-1 mRNA 的表达量明显降低,而慢性感染者可见到 PBMC 持续表达未剪切 RNA,可见,急性 HIV-1 感染抗病毒治疗可显著抑制病毒的复制,从而降低外周血中病毒调定点。然而,中断式的急性 HIV-1 感染抗病毒治疗能否长期影响病毒调定点呢? 众所周知,慢性感染者进行中断式抗病毒治疗后,停药数周之内病毒载量就会反弹,并很快恢复到之前的病毒调定点水平。有研究认为急性 HIV-1 感染期抗病毒治疗可降低病毒调定点<sup>[29-30]</sup>,然而也有研究尚未得出肯定的结论<sup>[31-32]</sup>。如 Streeck 等<sup>[32]</sup>对 12 例急性 HIV-1 感染者进行了为期 24 周的抗病毒治疗后,所有患者均获得了病毒学抑制及 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量增加。然而停药 6 个月后,治疗患者与未治疗的急性感染者在病毒学及 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量方面无显著性差异。

3. 胃肠道淋巴网状系统中 CD4<sup>+</sup> T 细胞的耗竭:感染初期,病毒集中在胃肠道淋巴网状系统复制,并且迅速播散至全身,同时伴随这些组织中 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的耗竭。Nilsson 等<sup>[33]</sup>研究发现在急性期患者的胃肠相关及外周淋巴

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.05.028

基金项目:北京市科技计划课题(No. D09050703590903)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院感染二科

通讯作者:李兴旺,Email:ditanlxw@yahoo.com.cn

组织中,穿孔素的表达相对缺乏,然而,胃肠相关及外周淋巴组织中 CD8<sup>+</sup> T 细胞数量增多,处于免疫激活状态,目前尚不清楚穿孔素表达量相对缺乏是否与二者免疫状态的激活有关。

研究发现,急性 HIV-1 感染抗病毒治疗可增强 HIV-1 特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞的免疫反应,Jansen 等<sup>[34]</sup>对急性及慢性 HIV-1 感染者(CD4<sup>+</sup> T < 350 cells/ $\mu$ l)进行中断式抗病毒研究发现,终止治疗后二者病毒及 CD4<sup>+</sup> T 细胞的动力学存在差异,较慢性感染阶段而言,急性期 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数下降不明显。抗病毒治疗的长期影响仍需观察,是否有长期临床受益尚无定论。

## 二、治疗时机、疗程及方案

1. 治疗时机:由于急性 HIV-1 感染者无特异性症状及体征,若不依靠实验室检测几乎不能诊断,使得招募研究对象成为难点;同时,由于急性 HIV-1 感染期抗病毒治疗对远期的影响需要长时间的随访观察,患者的依从性难以确保。故目前缺乏随机、对照和大样本队列研究以提供循证学依据,因此,关于急性 HIV-1 感染期抗病毒治疗的时机仍颇具争议。初始治疗 CD4<sup>+</sup> T 细胞的水平、感染暴露时间的长短及患者的年龄均是可能影响抗病毒治疗疗效的因素。

(1)初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数:CIPRA-HT001 试验将 CD4<sup>+</sup> T 细胞处于 201 ~ 350 cells/ $\mu$ l 的患者分为治疗组和推迟治疗组(CD4<sup>+</sup> T 细胞 < 200 cells/ $\mu$ l 时开始治疗),推迟治疗组的病死率是非推迟治疗组的 4 倍,同时合并感染的风险显著升高<sup>[35]</sup>。SMART 试验则发现初始治疗 CD4<sup>+</sup> T < 250 cells/ $\mu$ l 的患者罹患艾滋病相关性机会性感染是初始治疗 CD4<sup>+</sup> T > 350 cells/ $\mu$ l 者的 4 倍<sup>[36]</sup>。Gras 等<sup>[37]</sup>研究发现初始治疗 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平不同(CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 50 cells/ $\mu$ l ~ > 500 cells/ $\mu$ l),治疗 6.6 年结束时,CD4<sup>+</sup> T 计数初始水平越高,结束观察时水平越高。可见,初始治疗 CD4<sup>+</sup> T 细胞的水平与疾病进展及预后密切相关。

(2)感染暴露时间:有研究发现早期抗病毒治疗(血清抗-HIV-1 阳转之前)能够使 HIV-1 特异性的 T 细胞辅助反应增强,抑制病毒的变异,然而在早期感染(血清抗-HIV-1 阳转后,同时确保感染在 180 d 之内)却未得出相同的结论。同时,越来越多的研究支持应尽早开始治疗。Paola 等<sup>[39]</sup>的一项研究提出治疗“时间阈值”的观点,认为感染后 3 周是改变疾病预后的关键点,因为感染超过 3 周后,机体丧失抑制病毒复制的能力。同时,该研究还观察到 3 周进行 HAART 治疗,可以保留 HIV-1 相关的免疫功能。这个时间段与机体免疫的广泛激活、HIV-1 特异性免疫的保留及病毒储存库的建立密切相关。

(3)感染者的年龄:Gras 等<sup>[37]</sup>在研究不同 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平与治疗关系时发现,年龄 < 50 岁的患者治疗效果优于年龄 > 50 岁者;且在不同 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平的组别均可得出该结果。但目前尚无其他研究得出类似结论,具体有关年龄与疾病进展及 CD4<sup>+</sup> T 水平的关系仍需更深入的研究。

2. 治疗疗程:目前关于急性期治疗的疗程尚未确定。诸多试验治疗时间由几周至 1 年不等,治疗期间均可以抑制病毒复制,停药后均不同程度的出现病毒载量的反弹,其远期影响目前尚无报道。由 Volberding 等<sup>[40]</sup>进行的目前最大

的评估急性期及早期多次中断式抗病毒治疗的试验发现,急性期及早期中断式抗病毒治疗可使 40% 的患者在中断治疗后 24 周仍能使病毒载量低于 5000 拷贝/ml,但长期病毒学影响尚需进一步观察。关于是否持续治疗需要慎重考虑,因为长期抗病毒治疗势必会引起耐药、不良药物反应所引起的非 HIV-1 感染相关病死率增加等。

3. 治疗方案:关于急性 HIV-1 感染中抗逆转录病毒药物的选择,目前尚无不同 HAART 方案对急性 HIV-1 感染期临床疗效影响的试验研究。大多数医生在具体方案的选择时多遵从初治患者治疗指南。探讨新治疗方法的研究也陆续开展,Rizzardi 等<sup>[41]</sup>曾使用低剂量环孢素 A 联合逆转录病毒治疗药物治疗急性 HIV-1 感染者,认为在保存患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量及 HIV-1 特异性免疫反应方面优于单纯的 HAART 治疗。但是,Markowitz 等<sup>[42]</sup>研究却认为联合治疗在保存患者免疫功能及抑制病毒复制方面与单纯 HAART 治疗无差异。

## 三、急性 HIV-1 感染抗病毒治疗的益处

1. 降低 HIV 的传播:急性 HIV-1 感染时血液及生殖器分泌物中病毒含量极高,传播风险高且危害大。在恒河猴模型中,急性 SIV 感染时血浆中病毒载量是慢性感染者的 750 倍<sup>[16]</sup>。同时,在 HIV-1 传播过程中,性行为起到了不可忽视的推动作用。男男同性恋者性伴的不稳定性使得感染的风险进一步增加,多项研究发现 5% ~ 50% 的新发感染者是从近期感染者获得感染<sup>[43-44]</sup>。Ribeiro 等<sup>[45]</sup>通过对 47 例急性 HIV-1 感染者的研究评价了病毒的原始繁殖率  $R_0$ ,通常认为若  $R_0 < 1$ ,感染会终止,若  $R_0 > 1$ ,感染会进一步播散,从而进一步评价急性 HIV-1 感染期病毒的传播情况。该研究最终确定急性 HIV-1 感染时  $R_0$  接近 8,因此,欲阻止慢性感染的建立,及早、高效的阻止病毒增殖十分必要。

由美国北卡罗来纳大学教授 Mike 带领其同事发起的大规模随机、对照临床 III 期试验(代号:HPTN052)最近公布了其最新结果,该试验历时 6 年,共研究了 9 个国家和地区的 1763 对伴侣,其中一方为最近感染者,另一方为抗-HIV-1 阴性者,分为立即治疗组和延迟治疗组(CD4 低于世界卫生组织开始治疗的标准)。试验中期分析数据发现,共有 28 例艾滋病病毒新增感染病例,其中 27 例发生在延迟治疗组,仅有 1 例出现在立即治疗组。由此可见,治疗组中的艾滋病病毒传播风险较延迟治疗组降低约 96%<sup>[6]</sup>。因此,早期抗病毒治疗能够明显抑制病毒的传播。

2. 保留免疫反应:急性 HIV-1 感染时细胞介导免疫反应在抑制病毒复制方面发挥着核心作用<sup>[46]</sup>,HIV-1 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫反应能有效抑制病毒的复制,是抑制病毒复制的最早且最重要的因素<sup>[47-49]</sup>,多项研究发现急性 HIV-1 感染抗病毒治疗可以增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫反应<sup>[50-52]</sup>。

除 CD8<sup>+</sup> T 细胞外,CD4<sup>+</sup> T 细胞也与控制病毒复制有关。急性期治疗可以保留艾滋病病毒特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞产生 IL-2 和 IFN- $\gamma$  的能力,同时能维持 Gag 抗原特异性的 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖能力,从而抑制病毒复制<sup>[34]</sup>。Altfeld 等<sup>[38]</sup>研究发现在抗体阳转之前进行抗病毒治疗,能够显著增强 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞组织的增生反应。Oxenius 等<sup>[53]</sup>研究发现急性 HIV-1 感染抗病毒治疗能使分泌 IFN- $\gamma$  的 CD4<sup>+</sup> T

细胞比例增加,该细胞主要针对病毒的 Env 和 Gag 抗原发挥抗病毒作用。

目前规模最大的评估急性期及早期多次中断抗病毒治疗的试验首次发现,CD4<sup>+</sup> T 细胞活化优于治疗前水平,并且在治疗停止后仍有持续抑制病毒复制的能力<sup>[47]</sup>。疾病初期 CD4<sup>+</sup> T 细胞高水平的免疫激活状态更直接地反映宿主的免疫反应能力。仍需进一步研究以证实疾病早期高水平的 CD4<sup>+</sup> T 细胞免疫激活状态通过降低病毒载量能否改变疾病的预后。

急性期 CD8<sup>+</sup> T 细胞的功能与 CD4<sup>+</sup> T 细胞有密切的关系<sup>[54-55]</sup>,但具体 CD4<sup>+</sup> T 细胞是通过何种机制影响 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫功能尚未明确。研究发现,分泌 IL-21 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞能够在一定程度上阻止 CD8<sup>+</sup> T 细胞的耗竭<sup>[56]</sup>,但是分泌 IL-21 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞是否参与抗病毒反应仍需进一步研究。

固有免疫存在于急性期的各个阶段。急性期病毒暴露后,病毒进行复制,固有免疫即被迅速激活并作用于病毒,在急性期的最早阶段发挥着至关重要的作用。但目前尚无关于急性期 HIV-1 抗病毒治疗对固有免疫的影响,充分了解急性期机体固有免疫与病毒的相互作用,对设计治疗性疫苗具有战略性的意义。

3. 限制病毒变异:急性 HIV-1 感染通常与系统发育多样性较低的寡克隆病毒准种有关<sup>[38]</sup>。因此,假设早期抗病毒治疗避免或延迟病毒逃逸特异性抗-HIV-1 及细胞毒性 T 细胞的反应,从而获得临床及病毒学的收益。已有研究证实相比单克隆或寡克隆准种而言,多准种病毒感染后往往疾病进展较快<sup>[57]</sup>。同时发现,慢性感染时低病毒多样性的患者临床症状轻,更易获得病毒学控制<sup>[58]</sup>。目前认为急性 HIV-1 感染抗病毒治疗能够限制病毒储存库中病毒的变异。

#### 四、治疗新方向

趋化因子受体 5 (CCR5) 在艾滋病致病机制研究中的作用不容忽视,随着造血干细胞基因疗法在治疗领域备受关注,或许二者联合治疗急性 HIV-1 感染会给艾滋病治疗带来新的曙光。

#### 参 考 文 献

- 1 Joint United Nations and World Health Organisation Programme on HIV/AIDS. AIDS epidemic update; December 2009. <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=88&codcch=7004>.
- 2 Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis*,2005,191(9):1403-1409.
- 3 Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2007,195(7):951-959.
- 4 Pilcher CD, Joaki G, Hoffman IF, et al. Amplified transmission of HIV-1; comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. *AIDS*, 2007, 21(13):1723-1730.
- 5 World Health Organization. AIDS epidemic update, December 2006. <http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/epiupdate2006/en/index.html>
- 6 Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2011,365(6):493-505.
- 7 Pilcher CD, Eron JJ, Galvin S, et al. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest*,2004,113(7):937-945.
- 8 Verdin E, Paras Jr P, Van Lint C. Chromatin disruption in the promoter of human immunodeficiency virus type 1 during transcriptional activation. *EMBO J*,1993,12(8):3249-3259.
- 9 McElrath MJ, Steinman RM, Cohn ZA. Latent HIV-1 infection in enriched populations of blood monocytes and T cells from seropositive patients. *J Clin Invest*, 1991,87(1):27-30.
- 10 Williams KC, Hickey WF. Central nervous system damage, monocytes and macrophages, and neurological disorders in AIDS. *Annu Rev Neurosci*,2002,25(1):537-562.
- 11 Bencheikh M, Bentsman G, Sarkissian N, et al. Replication of different clones of human immunodeficiency virus type 1 in primary fetal human astrocytes; enhancement of viral gene expression by Nef. *J Neurovirol*,1999,5(2):115-124.
- 12 Chelucci C, Hassan HJ, Locardi C, et al. In vitro human immunodeficiency virus-1 infection of purified hematopoietic progenitors in single-cell culture. *Blood*,1995,85(5):1181-1187.
- 13 Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med*, 2002, 53(1):557-593.
- 14 Chun TW, Fauci AS. Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus. *PNAS*,1999,96(20):10958-10961.
- 15 Lassen KG, Bailey JR, Siliciano RF. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 transcriptional elongation in resting CD4<sup>+</sup> T cells in vivo. *J Virol*,2004,78(17):9105-9114.
- 16 Ma ZM, Stone M, Piatak Jr M, et al. High specific infectivity of plasma virus from the pre-ramp-up and ramp-up stages of acute simian immunodeficiency virus infection. *J Virol*, 2009, 83(7):3288-3297.
- 17 Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4<sup>+</sup> T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*,1999,5(5):512-517.
- 18 Malhotra U, Berrey MM, Huang Y, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on T-cell immunity in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 2000, 181(1):121-131.
- 19 Strain MC, Little SJ, Daar ES, et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *J Infect Dis*,2005,191(9):1410-1418.
- 20 Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*, 2000,407(6803):523-526.
- 21 Lisiewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1999,340(21):1683-1684.
- 22 Trkola A, Kuster H, Rusert P, et al. Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. *Nat Med*,2005,11(6):615-622.

- 23 von Wyl V, Gianella S, Fischer M, et al. Early antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection results in a transient reduction of the viral setpoint upon treatment interruption. *PLoS ONE*, 2011, 6(11):e27463.
- 24 Lyles RH, Muñoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis*, 2000, 181(3):872-880.
- 25 Mellors JW, Rinaldo Jr CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, 1996, 272(5265):1167-1170.
- 26 Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med*, 2001, 344(10):720-725.
- 27 Saathoff E, Pritsch M, Geldmacher C, et al. Viral and host factors associated with the HIV-1 viral load setpoint in adults from Mbeya Region, Tanzania. *J AIDS*, 2010, 54(3):324-330.
- 28 Schmid A, Gianella S, von Wyl V, et al. Profound depletion of HIV-1 transcription in patients initiating antiretroviral therapy during acute infection. *PLoS One*, 2010, 5(10):e13310.
- 29 Steingrover R, Pogány K, Fernandez Garcia E, et al. HIV-1 viral rebound dynamics after a single treatment interruption depends on time of initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2008, 22(13):1583-1588.
- 30 Girard PM, Schneider V, Dehé A, et al. Treatment interruption after one year of triple nucleoside analogue therapy for primary HIV infection. *AIDS*, 2001, 15(2):275-277.
- 31 Desquilbet L, Goujard C, Rouzioux C, et al. Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological set-point? *AIDS*, 2004, 18(18):2361-2369.
- 32 Streeck H, Jessen H, Alter G, et al. Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2006, 194(6):734-739.
- 33 Nilsson J, Kinloch-de-Loes S, Granath A, et al. Early immune activation in gut-associated and peripheral lymphoid tissue during acute HIV infection. *AIDS*, 2007, 21(5):565-574.
- 34 Jansen CA, De Cuyper IM, Steingrover R, et al. Analysis of the effect of highly active antiretroviral therapy during acute HIV-1 infection on HIV-specific CD4<sup>+</sup> T cell functions. *AIDS*, 2005, 19(11):1145-1154.
- 35 Severe P, Jean Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*, 2010, 363(3):257-265.
- 36 Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, et al. Inferior clinical outcome of the CD4 (+) cell count guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: Role of CD4 (+) cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis*, 2008, 197(8):1145-1155.
- 37 Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm<sup>3</sup> or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm<sup>3</sup> or greater. *J AIDS*, 2007, 45(2):183-192.
- 38 Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, et al. Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med*, 2001, 193(2):169-180.
- 39 Paola P, Federico M, Massimo B, et al. Timely HAART initiation may pave the way for a better viral control. *BMC Infect Dis*, 2011, 11:56.
- 40 Volberding P, Demeter L, Bosch RJ, et al. Antiretroviral therapy in acute and recent HIV infection: a prospective multicenter stratified trial of intentionally interrupted treatment. *AIDS*, 2009, 23(15):1987-1995.
- 41 Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Invest*, 2002, 109(5):681-688.
- 42 Markowitz M, Vaida F, Hare CB, et al. The virologic and immunologic effects of cyclosporine as an adjunct to antiretroviral therapy in patients treated during acute and early HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2010, 201(9):1298-1302.
- 43 Pinkerton SD. How many sexually-acquired HIV infections in the USA are due to acute-phase HIV transmission? *AIDS*, 2007, 21(12):1625-1629.
- 44 Lewis F, Hughes GJ, Rambaut A, et al. Episodic sexual transmission of HIV revealed by molecular phylodynamics. *PLoS Med*, 2008, 5(3):e50.
- 45 Ribeiro RM, Qin L, Chavez LL, et al. Estimation of the initial viral growth rate and basic reproductive number during acute HIV-1 infection. *J Virol*, 2010, 84(12):6096-6102.
- 46 Ho DD, Toyoshima T, Mo H, et al. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants with increased resistance to a C2-symmetric protease inhibitor. *J Virol*, 1994, 68(3):2016-2020.
- 47 Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, et al. Dramatic rise in plasma viremia after CD8<sup>+</sup> T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med*, 1999, 189(6):991-998.
- 48 Koup R, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol*, 1994, 68(7):4650-4655.
- 49 Sexton A, De Rose R, Reece JC, et al. Evaluation of recombinant influenza virus-simian immunodeficiency virus vaccines in macaques. *J Virol*, 2009, 83(15):7619-7628.
- 50 Dalod M, Harzic M, Pellegrin I, et al. Evolution of cytotoxic T lymphocyte responses to human immunodeficiency virus type 1 in patients with symptomatic primary infection receiving antiretroviral triple therapy. *J Infect Dis*, 1998, 178(1):61-69.
- 51 Alter G, Hatzakis G, Tsoukas CM, et al. Longitudinal assessment of changes in HIV-specific effector activity in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in primary infection. *J Immunol*, 2003, 171(1):477-488.
- 52 Lacabartz-Porret C, Urrutia A, Doisne JM, et al. Impact of antiretroviral therapy and changes in virus load on human immunodeficiency virus (HIV)-specific T cell responses in primary HIV infection. *J Infect Dis*, 2003, 187(5):748-757.
- 53 Oxenius A, Price DA, Easterbrook PJ, et al. Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(7):3382-3387.
- 54 Kembal CC, Pack CD, Guay HM, et al. The antiviral CD8<sup>+</sup> T cell response is differentially dependent on CD4<sup>+</sup> T cell help over the course of persistent infection. *J Immunol*, 2007, 179(2):1113-

- 1121.
- 55 Hernandez MGH, Shen L, Rock KL. CD40 on APCs is needed for optimal programming, maintenance, and recall of CD8<sup>+</sup> T cell memory even in the absence of CD4<sup>+</sup> T cell help. *J Immunol*,2008, 180(7):4382-4390.
- 56 Elsaesser H, Sauer K, Brooks DG. IL-21 is required to control chronic viral infection. *Science*,2009,324(5934):1569-1572.
- 57 Sagar M, Lavreys L, Baeten JM, et al. Infection with multiple human immunodeficiency virus type 1 variants is associated with faster disease progression. *J Virol*,2003,77(23):12921-12926.
- 58 Joos B, Trkola A, Fischer M, et al. Low human immunodeficiency virus envelope diversity correlates with low in vitro replication capacity and predicts spontaneous control of plasma viremia after treatment interruptions. *J Virol*,2005,79(14):9026-9037.

(收稿日期:2012-05-28)

(本文编辑:孙荣华)

宋美华,李兴旺. 急性 HIV-1 感染期抗病毒治疗研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(5):474-478.

