

· 综 述 ·

艾滋病患者精液和血液中
HIV 释放和序列差异的研究进展

陆珍珍, 蓝光华, 张景云, 林 玫

【摘要】 性传播是艾滋病的主要传播途径, 有关男性 HIV 感染者精液和血液中病毒差异的研究也逐渐增多。本文从 HIV 在精液和血液中释放的规律、HIV 在精液和血液中毒株序列的差异尤其是耐药毒株的位点差异, 以及产生 HIV 精、血病毒株差异的可能机制进行阐述, 为了解男性传播 HIV 的精、血病毒特性提供参考。

【关键词】 HIV; 精液和血液; 释放; 序列; 机制

【中国图书资料分类号】 R512.91; R373.51

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-8134(2021)05-0468-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.05.019

Research progress on HIV release and
sequence differences in semen and blood of AIDS patients

LU Zhen-zhen, LAN Guang-hua, ZHANG Jing-yun, LIN Mei*

Chronic Disease Institute, Guangxi Center for Disease Prevention and Control, Nanning 530028, China

*Corresponding author, E-mail: gxlinmei@126.com

【Abstract】 The main transmission route of HIV infections is sexual transmission. The researches on viral differences in the semen and blood of HIV infected male patients are gradually increasing. This article summarizes the law of HIV release in semen and blood, the sequence differences of HIV strains in semen and blood, especially the site different of drug-resistant strain, and the possible mechanism of the differences of HIV strains in semen and blood, so as to provide reference for the understanding of HIV viral characteristics in semen and blood through male transmission.

【Key words】 HIV; semen and blood; release; sequence; mechanism

艾滋病是由 HIV 感染引起的免疫缺陷综合征。近年来的研究报告显示, 全球新发艾滋病患者大多数通过性传播途径感染 HIV 所致^[1], 男男性行为者 (man who has sex with man, MSM) 的感染数也迅猛增加^[2]。精液传播是 MSM 感染 HIV 的主要传播途径^[3], 因此精液中 HIV 的特性与病毒传播特征相关, 但是精液与血液中 HIV 并不完全相同, 本文从精液和血液中 HIV 的释放、病毒序列差异、产生差异的机制这几方面进行综述。

1 HIV 在精液和血液中的病毒释放差异

“病毒释放”指 HIV 载量在检测限以上, 即“病毒可测得到”。近年来较多研究报道, 即使经高效抗反转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 成功抑制了血液中 HIV 的感染者, 其精液中仍然存在 HIV 释放, 但是这个“释放”国际研究报道差异较大。在国外研究中, 当血液

中 HIV 抑制到检测不到的水平时, 精液中 HIV 释放率为 1.8%~48.0%, HIV 载量在 80~16 026 copies/ml, 大部分报道均 > 200 copies/ml^[4-6]。这些报道中 HIV 感染者精液中影响病毒释放的因素也各不相同: 合并性传播疾病, 如非淋菌性尿道炎、细菌感染^[7-8]; 生殖系统中较低的抗病毒药物浓度^[9-10]; 血液中潜伏 HIV DNA 的浓度及吸毒^[11]; 合并巨细胞病毒感染^[12]及异常的免疫 T 细胞激活状态^[13], 并且发现精液中的 HIV 有间断释放的规律^[14]。

当血液中 HIV 载量 < 200 copies/ml, 可以认为 HIV 通过感染者传给性伴侣的可能性极低或可忽略不计, 即“undetectable=untransmitted (U=U)”^[15]。虽然在外周血中病毒载量降低的情况下, 精液中的病毒载量也会降低, 但仍存在部分患者的精液中病毒载量高于外周血, 了解精液和血液 HIV 毒株不一致的机制对艾滋病的预防和治疗都具有一定的意义。由于艾滋病治疗的病毒学反应与 HIV 毒株的亚型相关^[16], 也与抗病毒治疗用药方案相关^[10], 针对我国的药物资源和病毒亚型, 国内也开展了一些这方面研究。

北京一项纳入 19 例 HIV 感染的 MSM 的研究发现, HAART 6 个月后, 当大部分 (17/19)

【基金项目】 广西自然科学基金课题 (2020GXNSFF238044)

【作者单位】 530028 南宁, 广西壮族自治区疾病预防控制中心慢病所 (陆珍珍), 艾防所 (蓝光华); 100039 北京, 解放军总医院第五医学中心泌尿外科 (张景云); 530028 南宁, 广西壮族自治区疾病预防控制中心 (林玫)

【通信作者】 林玫, E-mail: gxlinmei@126.com

感染者血液中的 HIV 得到抑制时, 还有大部分 (16/19) 患者的精液中可以检测到 HIV, 病毒载量在 306 ~ 60 500 copies/ml 之间^[17]。广州的一项研究发现, 20 例外周血 HIV 得到抑制的男性 HIV 感染者中有 2 例精液中 HIV 仍可测到, 病毒载量分别为 47 copies/ml、221 copies/ml^[18]。浙江研究发现当 54 例 HIV 感染者外周血中病毒抑制到检测不到水平的时候, 有 3 例精液中仍可以检测到 HIV, 病毒载量为 20.4 ~ 7470.0 copies/ml^[19]。广西一项纳入 48 例有男男性行为的艾滋病患者的研究发现, 当 HAART $\geq$ 18 个月, 且在合并其他性传播疾病时, 48 例患者的精液与血液中均测不到 HIV (病毒载量 < 50 copies/ml)^[20]。广州、浙江和广西进行的研究都发现这些成功进行 HAART 的艾滋病患者, 治疗后其精液中 HIV 释放率不高, 这与泰国的研究结果相一致^[21], 而且绝大多数患者的病毒载量 < 200 copies/ml, 此种情况下可以认为 HIV 通过性传播途径传给阴性伴侣的几率低^[15]。

不同地区、不同研究中 HIV 在精液和血液中释放的差异, 可能与不同 HIV 亚型病毒学反应^[16]、抗病毒治疗方案^[22]、抗病毒时间长短^[14]、不同种族^[23]等有关, 需要更多的研究加以证实。

2 精液和血液中 HIV 的序列差异

对来自世界不同地区共纳入 142 例男性 HIV 感染者的 13 个独立研究数据进行总结显示, 61.3% 感染者的精液与血液中 HIV 毒株不同^[24]。这些研究都是通过扩增 HIV 膜区即 env 区的 V1 ~ V5 段或 env 区全长进行精液和血液毒株的比较。Env 区代表毒株的传播能力, 其中的 CXCR4 或 CCR5 辅助受体使用代表病毒的嗜性和致病能力, CXCR4 嗜性的病毒致病性更强, 但是 env 区变异程度较大。国内报道 HAART 前不同 HIV 亚型对辅助受体 CXCR4 和 CCR5 的使用差异较大, HAART 之后所有毒株均变成使用 CCR5 辅助受体, 精液和血液中均测不到 CXCR4 的使用^[20, 25]。

对 HIV 序列稳定的 pol 区研究发现, 血液中 HIV 毒株序列有无耐药突变不能完全代表生殖道中 HIV 耐药情况。美国 2014 年一项包含 14 个治疗点的多中心研究纳入的 143 例艾滋病患者血浆中 HIV 载量均 > 2000 copies/ml, 其中 20% 男性和 24% 女性患者的生殖道中 HIV 载量明显高于血液中病毒载量, 收集血浆和生殖道/唾液样本进行核酸扩增, 部分患者样本扩增失败, 最后男性 63 例, 女性 83 例获得匹配样本结果, 分析发现: 生殖道中和血液中 HIV 释放不一致患者约占

22% ~ 24%, 男性高于女性; 约 14% 患者血液中 HIV 序列无耐药突变但是生殖道中的 HIV 发生了耐药突变, 这种情况不仅发生在曾经行 HAART 患者, 也发生在未行 HAART 患者中, 耐药位点主要为 D67N、K103N、184V。比较不同种类抗病毒药物的耐药率, 两个解剖学部位的标本 (血液、生殖道分泌物) HIV 耐药突变率的发生情况, 分别为: 核苷类 77% vs. 68%、非核苷类 36% vs. 36%, 蛋白酶类 32% vs. 27%^[26]。与我国 HIV 药物资源相近的泰国在 2018 年报道, 从 811 例新发现 HIV 感染的 MSM 中筛选出 7 例存在基线基因型耐药突变, 比较血液、精液、肛门分泌物中 HIV 毒株的耐药突变, 发现只有 3 例血液和精液中 HIV 毒株突变情况一致; 1 例患者肛门分泌物中存在多重耐药突变毒株, 血液中却没有发生多重耐药的情况, 但是两个部位的毒株突变位点均是 CRF01_AE; 另外 3 例肛门/精液中发生的耐药突变位点与血液中不一致^[27]。

3 精液和血液 HIV 毒株不一致的机制

精液由来自男性生殖器官和导管中产生的分泌物和细胞组成, 在包括前列腺、睾丸、附睾、储精囊、输精管、尿道、龟头在内的外分泌器官和导管均可检测到被 HIV/猴免疫缺陷病毒 (simian immunodeficiency virus, SIV) 感染的巨噬细胞、T 细胞^[24]。

3.1 疾病进程相关性 在 HIV 感染急性期, 感染者的精液具有很强的传染性, 表现为精液中高水平的 HIV 载量, 白细胞中 HIV DNA 检出率高, 白细胞增多, 炎症与白细胞聚集有关的标志物增多^[28-29]。此时原发感染者精液中的 HIV 毒株在遗传特征上与血液中毒株相似, 表明这些毒株直接或近期从血液中输入。对感染 SIV 的猕猴模型研究发现, SIV 感染的白细胞数量 (主要是 T 淋巴细胞) 在感染 2 周内比在感染慢性期时明显增多^[30-31]。这些被感染的细胞以新浸润的白细胞作为代表, 很可能作为记忆性 T 细胞成为 HIV/SIV 的早期靶细胞, 在感染急性期的生殖道黏膜组织中大量浸润、增殖。一直到感染 11 周, 雄性猕猴的生殖道组织和血液中 SIV 毒株依然相似^[32]。表明在感染早期, 生殖道中 HIV/SIV 主要来源于血液中病毒的直接浸润、扩散和转入, 此时精液和血液中病毒毒株是一致的。

HIV 感染进入慢性期, 精液和血液中病毒载量进入平台期, 研究显示此时精液和血液中 HIV 载量和 HIV 基因型相关性低^[33]。用单基因扩增技术在 SIV 感染猕猴模型中研究发现, 从感染造模开始, 在 SIV 感染 2 周内, 精液和血液中 SIV 毒株序列相似度高, 此时差异没有统计学意义, 但

是到感染第十六周，体内病毒载量进入平台期，对 HIV env 区扩增进行进化树分析显示，此时精液和血液中 SIV 毒株之间序列的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)^[34]。说明在 HIV/SIV 感染慢性期，精液中的毒株发生了局域化，生殖系统成为一个 HIV 潜伏池，局部生殖器官组织的 HIV 复制，是生殖道精液中病毒的重要来源。这种 HIV 在生殖系统中的“局域化”，在感染急性期之后进入平台期即开始形成^[35]。对造模感染 SIV 进入感染慢性期（感染后 6~15 个月）的亚洲猕猴模型的生殖器官解剖、SIV 毒株序列分析，也发现这些组织器官中 SIV 与精液中 SIV 有遗传相似性^[36]，进一步支持了生殖系统中毒株的局域化论点。但是，对人体精液和血液中 HIV 毒株来源进行分析发现，精液中 HIV 来源具有多样性和复杂性。Anderson 等^[37]对没有接受 HAART 的 HIV 感染慢性期男性患者（其中 C 亚型 12 例，B 亚型 4 例）进行精液和血液中病毒毒株分析。使用单基因扩增技术，从血浆和精浆中提取的病毒 RNA 生成 cDNA 作为病毒 env 基因单基因组扩增的模板，分析精浆和血浆中 HIV 毒株 env 区全长，以此推断样本中毒株的同源性。结果显示：不同患者精液和血液中 HIV 毒株有不同的关系特征，有患者精-血毒株一致，没有发现精液中局域化毒株的特征，称为精-血毒株“平衡”；有患者精液中毒株来自血液毒株的“克隆”复制；也有患者出现精液中病毒的“局部复制”。HIV 毒株演变如图 1 所示。

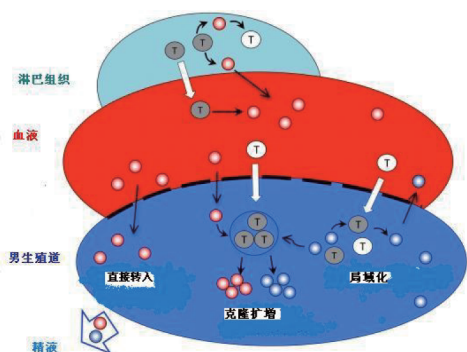


图 1 血液和男性生殖道中 HIV 毒株演变^[37]

Figure 1 Evolution of HIV strains in blood and male reproductive tract^[37]

3.2 药物浓度相关性 HAART 情况下，抗病毒药物在精液和血液中的浓度差别较大：核苷类抗病毒药物在精液中的浓度明显高于血液中，如拉米夫定的精/血药物浓度 AUC 为 6.67（四分位距为 4.10~9.14）；而非核苷类药物在生殖道中浓度低于血液中；蛋白酶抑制剂在精液中浓度大约为血液中浓度的 10%~20%^[38]。国内广泛使用的一线药物依非韦伦（efavirenz, EFV），在男性患者生殖道

中的浓度仅为其血液中浓度的 3%~10%^[39-40]。精、血药物浓度的差异主要是由于血-睾屏障的存在，这种屏障由支持细胞之间的紧密连接复合物组成，它限制了某些大分子进入生精小管的通道^[41]。

事实证明，有效 HAART 启动后，精液中 HIV 载量随着血液中病毒载量下降而下降^[42-43]，“治疗即预防”是全球认同的阻断 HIV 经性途径传播的有效方式^[44-45]。然而，一些案例报道，血液病毒抑制的 HIV 阳性患者可通过性传播途径将 HIV 传给阴性配偶^[46-47]。一些研究探索精、血病毒的不一致与抗病毒药物浓度差异的相关性。法国一项纳入了 33 例血液病毒抑制艾滋病患者的多中心研究中，2 例患者的精液中可检测到病毒并且伴随耐药位点突变，其中 1 例是奈非那韦组合，精液和血液中病毒浓度比值为 0.8:1；另 1 例是洛匹那韦/利托那韦组合，精液和血液中浓度比值是 0.07:1^[48]。Lorello 等^[49]发现在 33 例血液中 HIV 抑制 (< 50 copies/ml) 已经超过 1 年以上的患者中有 2 例 (6.1%) 精液中 HIV 载量 > 700 copies/ml，2 例都没有合并其他性病，都是服用含 EFV 组合，且 EFV 在精液中浓度不超过血液中的 10%。这些研究都不同程度提示精、血抗 HIV 药物浓度差异可能与与精、血病毒释放、病毒序列不一致有关，但是也未能证明是精、血药物浓度差异导致精、血病毒载量的一致。另外有研究发现，尽管抗病毒药物的精、血总浓度有差异，但是具有抗病毒活性的药物浓度另有规律。如：核苷类反转录酶抑制剂类的三磷酸拉米夫定在精、血中浓度相当，而三磷酸齐多夫定在精液中浓度为血液中的 36%，三磷酸替诺福韦活化在精液中浓度比血液中高^[50]。EFV 虽然在精液中总浓度远低于血液中，但是游离状态的 EFV（被认为有抗病毒治疗作用的形式）在精、血中的浓度相当^[51]。值得提出的是，同一个抗病毒治疗组合，不同个体之间药物浓度的差异更为突出，这又涉及到不同个体转运药物的载体数量及活性、代谢酶的水平和多态性等多方面的因素^[52]，是否这才是精、血药物浓度与毒株变异差异的原因，须要更多研究进一步探索。

4 小 结

精液和血液中 HIV 释放、HIV 序列结构不完全一致。由膀胱、睾丸、附睾、储精囊、前列腺、阴茎、尿道、龟头这些生殖道器官组成的生殖系统形成特殊的“黏膜屏障”，导致精液和血液中 HIV 毒株存在不一致的解剖结构。黏膜组织是一个特殊的动态微环境，疾病进程、局部免疫压力、药物渗

透性不同、个体的代谢差异等均可能是 HIV 毒株在局部生殖系统发生变异的生理病理基础。

【参考文献】

- [1] 揣征然, 张云辉, 赵雅琳, 等. 全球及中国 AIDS 最新疫情概况 [J]. 传染病信息, 2020, 33(6):501–503.
- [2] Tang S, Tang W, Meyers K, *et al.* HIV epidemiology and responses among men who have sex with men and transgender individuals in China: a scoping review [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1):574–575.
- [3] Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, *et al.* Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission [J]. Sci Transl Med, 2011, 3(77):77ra29. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001888.
- [4] Prameet MS, Colin K, Kimdar SK, *et al.* Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective antiretroviral therapy [J]. Aids, 2009, 23(15):2050–2054.
- [5] Sara G, Davey MS, Milenka VV, *et al.* Shedding of HIV and human herpesviruses in the semen of effectively treated HIV-1-infected men who have sex with men [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(3):441–447.
- [6] O’Byrne P, MacPherson P. HIV treatment as prevention in men who have sex with men: examining the evidence [J]. CMAJ, 2016, 188(3):198–203.
- [7] Shannon RG, Myron SC. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission [J]. Nat Rev Microbiol, 2004, 2(1):33–42.
- [8] Kenneth HM, Kartik KV. Interactions of HIV, other sexually transmitted diseases, and genital tract inflammation facilitating local pathogen transmission and acquisition [J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 65(3):308–316.
- [9] Susan MG, Sarah EH, Joan AD, *et al.* HIV-1 RNA may decline more slowly in semen than in blood following initiation of efavirenz-based antiretroviral therapy [J]. PLoS One, 2012, 7(8):e43086. DOI: 10.1371/journal.pone.0043086.
- [10] Derek JC, John ER, Leon MN. Correlation between HIV-1 RNA load in blood and seminal plasma depending on antiretroviral treatment status, regimen and penetration of semen by antiretroviral drugs [J]. Curr HIV Res, 2008, 6(5):477–484.
- [11] Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, *et al.* HIV-1 DNA levels in peripheral blood mononuclear cells and cannabis use are associated with intermittent HIV shedding in semen of men who have sex with men on successful antiretroviral regimens [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(12):1763–1770.
- [12] Gianella S, Smith DM, Vargas MV, *et al.* Shedding of HIV and human herpes viruses in the semen of effectively treated HIV-1-infected men who have sex with men [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(3):441–447.
- [13] Olivier AJ, Masson L, Ronacher K, *et al.* Distinct cytokine patterns in semen influence local HIV shedding and HIV target cell activation [J]. J Infect Dis, 2014, 209(8):1174–1184.
- [14] Xavier F, Candice E, Florence D, *et al.* Timing of intermittent seminal HIV-1 RNA shedding in patients with undetectable plasma viral load under combination antiretroviral therapy [J]. PLoS One, 2014, 9(3):e88922.
- [15] LeMessurier J, Traversy G, Varsaneux O, *et al.* Risk of sexual transmission of human immunodeficiency virus with antiretroviral therapy, suppressed viral load and condom use: a systematic review [J]. CMAJ, 2018, 190(46):e1350–e1360.
- [16] Easterbrook PJ, Smith M, Mullen J, *et al.* Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy [J]. J Int AIDS Soc, 2010. DOI: 10.1186/1758–2652–13–4.
- [17] Peiwei D, An L, Yanmei J, *et al.* HIV RNA and proviral HIV DNA can be detected in semen after 6 months of antiretroviral therapy although HIV RNA is undetectable in blood [J]. Microbiol Immunol, 2016, 60(3):187–195.
- [18] 朱郁荣, 李凌华, 范立新, 等. 高效抗逆转录病毒治疗后 HIV 感染者/AIDS 患者精液质量及 HIV RNA 水平研究 [J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(5):414–418.
- [19] Zhang J, Wang N, He L, *et al.* Short communication: discordance of HIV-1 viral load from paired blood and seminal plasma samples in a Chinese men who have sex with men population [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2019, 35(4):393–395.
- [20] Lu Z, Jiao Y, Li J, *et al.* After 18 months of antiretroviral therapy, total HIV DNA decreases more pronouncedly in patients infected by CRF01_AE than in those infected by subtype B and CRF07_BC [J]. Microbiol Immunol, 2018, 62(4):248–254.
- [21] Nittaya P, Nipat T, Frits van G, *et al.* Anogenital HIV RNA in Thai men who have sex with men in Bangkok during acute HIV infection and after randomization to standard *vs.* intensified antiretroviral regimens [J]. J Int AIDS Soc, 2015, 18(1):19470. DOI: 10.7448/IAS.18.1.19470.
- [22] José RF, Fabio Z, Marianonietta DS, *et al.* Impact of adding raltegravir to antiretroviral regimens in patients with blood viral suppression but persistent seminal viral shedding [J]. AIDS, 2016, 30(7):1144–1146.
- [23] Kate B, Carl A, Ellen T, *et al.* Disparities in HIV viral load suppression by race/ethnicity among men who have sex with men in the HIV outpatient study [J]. Aids Res Hum Retroviruses, 2018, 34(4):357–364.
- [24] Houzet L, Matusali G, Dejucq–Rainsford N. Origins of HIV–infected leukocytes and virions in semen [J]. J Infect Dis, 2014, 210(Suppl 3):S622–S630.
- [25] 陆珍珍, 焦艳梅, 刘帅凤, 等. 有效抗病毒治疗前后血液和精液中 HIV 前病毒辅助受体对比分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(12):1280–1282.
- [26] Rami K, Daniel B, Ronald JB, *et al.* HIV-1 RNA levels and antiretroviral drug resistance in blood and non-blood compartments from HIV-1-infected men and women enrolled in AIDS clinical trials group study A5077 [J]. PLoS One, 2014, 9(4):e93537.
- [27] Hiransuthikul A, Wongkanya R, Sirivichayakul S, *et al.* Discordance in drug-resistance mutations between blood plasma and semen or rectal secretion among newly diagnosed HIV-1-infected Thai MSM [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2018, 34(7):626–628.
- [28] Deborah JA, Joseph AP, Adam MN, *et al.* Targeting trojan horse leukocytes for HIV prevention [J]. AIDS, 2009, 24(2):163–187.
- [29] Bernard–Stoecklin S, Gommel C, Corneau AB, *et al.* Semen CD4⁺ T cells and macrophages are productively infected at all stages of SIV infection in macaques [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(12):e1003810.
- [30] Anna LT, Roger LG, Hélène D, *et al.* Infection of semen-producing organs by SIV during the acute and chronic stages of the disease [J]. PLoS One, 2008, 3(3):e1792.
- [31] Marina M, Anna LT, Claire D, *et al.* Impact of short-term HAART initiated during the chronic stage or shortly post-exposure on SIV infection of male genital organs [J]. PLoS One, 2012, 7(5):e37348.
- [32] Fieni F, Stone M, Ma ZM, *et al.* Viral RNA levels and env variants in semen and tissues of mature male rhesus macaques infected with SIV by penile inoculation [J]. PLoS One, 2013, 8(10):e7636733.
- [33] Dejucq–Rainsford N, Jégou B. Viruses in semen and male genital tissues – consequences for the reproductive system and therapeutic perspectives [J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(5):557–575.
- [34] Keele BF, Giorgi EE, Salazar–Gonzalez JF, *et al.* Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(21):7552–7557.
- [35] James BW, Peter TH, Corinne L, *et al.* Genital tract sequestration of SIV following acute infection [J]. PLoS Pathog, 2011, 7(2):e1001293.
- [36] Laurent H, Marcos P, Giulia M, *et al.* Seminal SIV in chronically-infected cynomolgus macaques is dominated by virus originating

- from multiple genital organs [J]. *J Virol*, 2018, 92(14):e00133–18. DOI: 10.1128/JVI.00133–18.
- [37] Anderson JA, Ping LH, Dibben O, *et al.* HIV-1 populations in semen arise through multiple mechanisms [J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(8):e1001053.
- [38] Trezza CR, Kashuba AD. Pharmacokinetics of antiretrovirals in genital secretions and anatomic sites of HIV transmission: implications for HIV prevention [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(7):611–624.
- [39] Taylor S, Reynolds H, Sabin CA, *et al.* Penetration of efavirenz into the male genital tract: drug concentrations and antiviral activity in semen and blood of HIV-1-infected men [J]. *AIDS*, 2001, 15(15):2051–2053.
- [40] Reddy YS, Gotzkowsky SK, Eron JJ, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of efavirenz in the semen and blood of human immunodeficiency virus type 1-infected men [J]. *J Infect Dis*, 2002, 186(9):1339–1343.
- [41] Mital P, Hinton BT, Dufour JM. The blood–testis and blood–epididymis barriers are more than just their tight junctions [J]. *Biol Reprod*, 2011, 84(5):851–858.
- [42] Vernazza PL, Gilliam BL, Flepp M, *et al.* Effect of antiviral treatment on the shedding of HIV-1 in semen [J]. *AIDS*, 1997, 11(10):1249–1254.
- [43] Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, *et al.* Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV [J]. *AIDS*, 2000, 14(2):117–121.
- [44] Muessig KE, Cohen MS. Advances in HIV prevention for serodiscordant couples [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2014, 11(4):434–446.
- [45] Alison JR, Valentina C, Tina B. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study [J]. *Lancet*, 2019, 393(10189):2428–2438.
- [46] Lu W, Zeng G, Luo J, *et al.* HIV transmission risk among serodiscordant couples: a retrospective study of former plasma donors in Henan, China [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 55(2):232–238.
- [47] Evonne W, Alec G, Clive M, *et al.* HIV transmission in discordant couples in Africa in the context of antiretroviral therapy availability [J]. *AIDS*, 2018, 32(12):1613–1623.
- [48] Caroline S, Alain L, Philippe H, *et al.* Discrepancies between protease inhibitor concentrations and viral load in reservoirs and sanctuary sites in human immunodeficiency virus-infected patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(1):238–243.
- [49] Lorello G, la Porte C, Pilon R, *et al.* Discordance in HIV-1 viral loads and antiretroviral drug concentrations comparing semen and blood plasma [J]. *HIV Med*, 2009, 10(9):548–554.
- [50] Vourvahis M, Tappouni HL, Patterson KB, *et al.* The pharmacokinetics and viral activity of tenofovir in the male genital tract [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 47(3):329–333.
- [51] Avery LB, Bakshi RP, Cao YJ, *et al.* The male genital tract is not a pharmacological sanctuary from efavirenz [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(1):151–156.
- [52] Hu M, Patel SK, Zhou T, *et al.* Drug transporters in tissues and cells relevant to sexual transmission of HIV: implications for drug delivery [J]. *J Control Release*, 2015, 219:681–696. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.08.018.

(2021-07-08 收稿 2021-08-27 修回)

(本文编辑 赵雅琳)

(上接第 462 页)

综上所述,老年 HAP 患者 PCT、BNP 和 D-D 水平异常升高,并与肺炎严重程度呈正相关,PCT、BNP 和 D-D 水平可反映老年 HAP 患者病情严重程度和预后情况。

【参考文献】

- [1] 吴安华,文细毛,李春辉,等. 2012 年全国医院感染现患率与横断面抗菌药物使用率调查报告 [J]. *中国感染控制杂志*, 2014, 13(1):8–15.
- [2] 赵婷,陆运涛,朱迎刚. 长期住院高龄患者医院获得性肺炎病原学特点及早期炎症指标评估其预后的价值探讨 [J]. *内科理论与实践*, 2019, 14(4):225–229.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(4):255–280.
- [4] 胡月,王宇,刘景院,等. 医院获得性肺炎的病原学及耐药趋势 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(1):71–74.
- [5] 王丹,朱丹,陈虹,等. 综合 ICU 住院患者多重耐药医院感染与经济负担 [J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(7):648–653.
- [6] 艾学才. PCT、CRP、D-D 联合检测对 ICU 医院获得性肺炎患者的诊断及预后价值 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(10):1791–1794.
- [7] 何作华,张童,肖凯. PCT、CRP、APOC1、SPA 和 YKL-40 在重症肺炎中的检测意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(3):473–476.
- [8] 张新黎,郭昌云. 重症肺炎患者炎症因子水平和 TLR2、TLR4 的关系研究 [J]. *解放军预防医学*, 2019, 37(2):114–115.
- [9] 张宁,张霞,王珂,等. 血清 PCT 与肽素对医院获得性肺炎危重患者生存状况的评估效果研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(7):1002–1004, 1023.
- [10] 熊方,徐萍. 降钙素质、白细胞介素-10 及肿瘤坏死因子- α 在老年医院获得性肺炎患者中的表达及临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(22):5505–5507.
- [11] 邢琳琳,国建飞,阮昕,等. 血清载脂蛋白 E、降钙素原及脑钠肽对医院获得性肺炎的诊断及预后评估价值分析 [J]. *传染病信息*, 2019, 32(2):132–135.
- [12] Burkauskas J, Bunevicius A, Brozaitiene J, *et al.* Cognitive functioning in coronary artery disease patients: associations with thyroid hormones, N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein [J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2017, 32(2):245–251.
- [13] 张丽江,郑诚,王昌明. BNP 在重症肺炎患者临床风险和预后评估中的意义 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2017, 27(12):1044–1047.
- [14] Wada H, Hatada T, Okamoto K, *et al.* Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(9):691–694.
- [15] 娄坚江,马国海,徐枫. 血清 PCT、D-D、IL-6 及 NT-proBNP 与社区获得性肺炎患者 PSI 评分的相关性研究 [J]. *实用预防医学*, 2018, 25(7):883–886.
- [16] 马文,龙启忠,杨卉,等. 老年患者血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白及 D-二聚体水平的表达及意义 [J]. *贵州医科大学学报*, 2018, 43(12):1445–1447.
- [17] 王永锋,王佳瑜,王立钧,等. FDP 和 D-二聚体联合检测在老年患者肺部感染早期诊断中的应用 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(6):990–992.
- [18] Verduri A, Luppi F, D'Amico R, *et al.* Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procaine: a randomized noninferiority trial [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0118241.

(2020-07-02 收稿 2021-08-19 修回)

(本文编辑 闫晶晶)