

晚发现艾滋病病毒感染临床管理专家共识

吕玮¹, 蔡卫平², 陈耀凯³, 韩孟杰⁴, 何云⁵, 李惠琴⁶, 李凌华², 卢瑞朝⁷, 马萍⁸, 孙丽君⁹, 孙永涛¹⁰, 王辉⁵, 王汝刚¹¹, 汪宁⁴, 魏洪霞¹², 张彤⁹, 赵红心¹³, 赵清霞¹⁴, 周莹荃¹⁵, 张福杰¹³, 李天生¹

[1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院, 北京 100730; 2. 广州市第八人民医院, 广州 510440; 3. 重庆市公共卫生医疗救治中心, 重庆 400030; 4. 中国疾病预防控制中心, 北京 102206; 5. 深圳市第三人民医院(南方科技大学第二附属医院), 广东 深圳 518112; 6. 云南省传染病医院, 昆明 650301; 7. 广西柳州龙潭医院, 广西 柳州 545026; 8. 天津市第二人民医院, 天津 300192; 9. 首都医科大学附属北京佑安医院, 北京 100069; 10. 空军军医大学唐都医院, 西安 710032; 11. 大连市公共卫生临床中心, 辽宁 大连 116037; 12. 南京市第二医院, 南京 210037; 13. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015; 14. 河南省传染病医院, 郑州 450015; 15. 兰州市肺科医院, 兰州 730071]

摘要: 随着联合抗反转录病毒治疗(combination antiretroviral therapy, cART)的进步, 全球艾滋病病毒(HIV)新发感染及相关死亡人数已显著下降, 但“晚发现”(late presentation, 即就诊时伴低 CD4 细胞计数或艾滋病定义性事件) HIV 感染者比例高仍是艾滋病防治的重要挑战之一。晚发现 HIV 感染者临床风险高、管理复杂, 且具有较高的传播风险, 对达成“三个 95%”及终结艾滋病流行目标造成较大挑战。然而, 目前国内外均缺乏专门针对这一人群的临床管理规范。因此, 中国人体健康科技促进会免疫缺陷监测与转化专业委员会组织领域内专家, 根据近年来国内外最新研究证据和临床实践经验, 探讨晚发现 HIV 感染者的定义、临床特征和风险, 以及抗病毒治疗策略等临床管理问题, 并制定具体推荐意见, 旨在为临床工作者提供参考。

关键词: 晚发现; 艾滋病病毒; 抗病毒治疗; 快速启动; 临床管理

中图分类号: R 512.91; R 373.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-5662(2024)07-0670-13

Expert consensus on the clinical management of HIV late presentation LYU Wei¹, CAI Weiping², CHEN Yaokai³, HAN Mengjie⁴, HE Yun⁵, LI Huiqin⁶, LI Linghua², LU Ruichao⁷, MA Ping⁸, SUN Lijun⁹, SUN Yongtao¹⁰, WANG Hui⁵, WANG Rugang¹¹, WANG Ning⁴, WEI Hongxia¹², ZHANG Tong⁹, ZHAO Hongxin¹³, ZHAO Qingxia¹⁴, ZHOU Yingquan¹⁵, ZHANG Fujie¹³, LI Taisheng¹. [1. Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; 2. Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou 510440, Guangdong, China; 3. Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400030, China; 4. Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 5. Shenzhen Third People's Hospital (The Second Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology), Shenzhen 518112, Guangdong, China; 6. Yunnan Provincial Hospital of Infectious Disease, Kunming 650301, Yunnan, China; 7. Liuzhou Longtan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Liuzhou 545026, Guangxi, China; 8. Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China; 9. Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 10. Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shanxi, China; 11. Dalian Public Health Clinical Center, Dalian 116037, Liaoning, China; 12. The Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210037, Jiangsu, China; 13. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 14. Henan Infectious Diseases Hospital, Zhengzhou 450015, Henan, China; 15. Lanzhou Pulmonary Hospital, Lanzhou 730071, Gansu, China]

Corresponding author: LI Taisheng, Email: litsh@263.net; ZHANG Fujie, Email: treatment@chinaaids.cn

Supported by Peking Union Medical College Hospital National High-Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-D-008)

收稿日期: 2024-04-30; 修回日期: 2024-06-12

基金项目: 北京协和医院中央高水平医院临研专项(2022-PUMCH-D-008)

第一作者简介: 吕玮(1972-), 女, 吉林省长春市人, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师。主要从事感染性疾病诊治, 包括艾滋病、不明原因发热、疑难重症感染等。Email: lvweipumch@163.com

通信作者: 李天生(litsh@263.net); 张福杰(treatment@chinaaids.cn)

Abstract: With the advancement of combination antiretroviral therapy (cART), the global number of new HIV infections and HIV-related mortality has significantly declined. However, the high proportion of "late presentation" (defined as presenting to care with a low CD4 cell count or AIDS-defining events) among HIV-infected individuals remains a significant challenge in HIV prevention and treatment. HIV late

presentation is associated with increased clinical risk, complex management, and higher risk of transmission, and represents a significant barrier to achieving the "95-95-95" targets and ending the HIV epidemic. Currently, both nationally and internationally, there is a lack of specific clinical guidelines for this population. Therefore, the China Association for Promotion of Health Science and Technology convened experts in the field to discuss the definition, clinical characteristics, risks, and cART of late presenters based on the latest research evidence and clinical practices both domestically and internationally. Specific recommendations were formulated to guide healthcare professionals in their clinical practice.

Keywords: HIV; late presentation; combination antiretroviral therapy (cART); rapid initiation; clinical management

随着联合抗反转录病毒治疗 (combination antiretroviral therapy, cART) 的进步和相关诊疗策略的推进, 全球 HIV 新发感染及相关死亡人数已显著下降^[1]。截至 2022 年, 全球现存活 HIV 感染者约 3 900 万例, 同年新报告 HIV 感染者约 130 万例, 报告死亡人数约 63 万例^[1]。在我国, 截至 2023 年底, 现存活 HIV/AIDS 患者约为 129.0 万例, 死亡人数约 45.8 万例, 同年新报告 HIV/AIDS 患者约 11.0 万例, 报告死亡人数约 4.2 万例^[2]。尽管我国自施行“四免一关怀”政策以来艾滋病防治成效显著, 但晚发现 (late presentation, 即就诊时伴低 CD4 细胞计数或艾滋病定义性事件) HIV 感染仍是艾滋病防治的重要挑战之一。

导致晚发现的原因包括非高危人群筛查范围有限、临床医护人员对 HIV 感染者非特异性症状认识不足、感染者 HIV 相关知识匮乏、病耻感严重以及部分地区 HIV 检测服务不可及等^[3-4]。晚发现感染者常伴较高的住院风险和较差的远期预后^[4-5], 确诊后 1 年内的死亡风险约是非晚发现 HIV 感染者的七倍^[6]。其治疗费用约为非晚发现 HIV 感染者的两倍以上, 亦会导致公共卫生支出增加^[3]。由于长期未达到病毒学抑制, 晚发现 HIV 感染者还具有较高的社区传播风险^[3], 对我国乃至全球范围内“三个 95%”及终结艾滋病流行目标的达成造成极大的挑战。

鉴于晚发现 HIV 感染对患者预后和公共卫生方面的影响, 临床亟须重视晚发现 HIV 感染者的规范诊疗, 以最大限度改善患者预后, 遏制 HIV 的进一步传播。然而, 目前国内外均缺乏专门针对晚发现 HIV 感染者制定的系统、全面的抗病毒治疗及临床管理规范。综合以上考量, 中国人体健康科技促进会免疫缺陷监测与转化专业委员会组织领域内专家, 结合最新研究证据和临床实践经验, 制定了《晚发现艾滋病病毒感染临床管理专家共识》(简称《共识》), 旨在为临床医务工作者诊治晚发现 HIV 感染者提供具体建议和指导。

1 《共识》制定的方法学

《共识》编写小组由我国艾滋病防治领域资深专

家组成。《共识》的制定和报告参考了《中国制定/修订临床诊疗指南的指导原则》^[7], 符合指南研究与评价工具 (appraisal of guidelines research and evaluation, AGREE II)^[8]和卫生保健实践指南的报告条目 (reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT) 要求^[9]。

编写小组全体作者首先就《共识》的目的及关键问题进行讨论并达成一致, 内容涉及晚发现的定义、晚发现 HIV 感染者的临床特征及风险、晚发现 HIV 感染者的临床管理流程及不同种抗病毒治疗策略等。检索数据库包括 MEDLINE (PubMed)、The Cochrane Library、中国知网数据库和万方知识数据服务平台等。纳入文章类型包括指南、共识、荟萃分析、随机对照临床试验、非随机对照临床试验、队列研究、横断面研究等。检索词包括“HIV/AIDS”“晚发现”“晚诊断”“艾滋病期”“CD4 细胞”“预后”和“抗病毒治疗”等, 发表语言限定为中文或英文, 检索时间截至 2024 年 4 月。文献纳入标准为与晚发现 HIV 感染者相关且可获取全文, 排除标准为研究内容与晚发现 HIV 感染者无关或全文不可获取。《共识》中的推荐意见根据专家小组对干预措施的推荐程度分为 A (强支持)、B (中等支持)、C (弱支持) 三个等级, 证据级别根据支持该推荐意见的研究质量分为 Ia 至 III 共五个级别。具体分级标准见表 1。

2 晚发现 HIV 感染者的定义

长久以来, 临床对于 CD4 细胞计数低于 200 个/ μL 的 HIV 感染晚期/艾滋病期患者往往较为关注, 国内外权威指南中有较为清晰的诊断标准及相应临床干预策略^[11-12], 少数研究直接沿用此标准作为晚发现的定义^[13-14]。然而越来越多研究表明, CD4 细胞计数介于 200~350 个/ μL 的 HIV 感染者若不及时干预, 亦有较高的不良预后风险^[15-16]。最新一项美国回顾性研究的结果显示, 确诊时 CD4 细胞计数为 0~199 个/ μL 、200~349 个/ μL 的感染者死亡风险比 (95%CI) 较 CD4 细胞计数 ≥ 350 个/ μL 的感染者分别为 1.9 (1.6~2.2) 和 1.3 (1.04~1.5), 提示 CD4 细胞计数在 200~349 个/ μL 这一区间的感染者同样具有较高的

表1 推荐等级和证据质量分级^[10]

推荐等级或证据级别	详细说明
推荐等级	
A	专家小组强烈支持该推荐意见
B	专家小组对该推荐意见的支持程度中等
C	专家小组对该推荐意见的支持有限或较弱
证据级别	
I a	证据来源于至少一项随机临床试验,且经同行评议在学术期刊上发表
I b	证据来源于至少一项随机临床试验,且经同行评议在学术会议上展示
II a	证据来源于非随机临床试验、队列研究或病例对照研究,且经同行评议在学术期刊上发表
II b	证据来源于非随机临床试验、队列研究或病例对照研究,且经同行评议在学术会议上展示
III	专家小组对现有临床证据分析后得出的意见

死亡风险^[17]。

欧洲晚发现共识工作组最早在2010年提出晚发现HIV感染者的定义,即就诊时CD4细胞计数<350个/ μL 或出现艾滋病定义性事件(无论CD4细胞计数水平)^[15-16],同时指出HIV感染晚期(advanced HIV disease)定义为就诊时CD4细胞计数<200个/ μL 或出现艾滋病定义性事件(无论CD4细胞计数水平)。两者区别在于“晚发现”用于指代疾病进展至一定阶段,此时就诊的HIV感染者可能无法从抗病毒治疗中完全获益,而“感染晚期”则是晚发现HIV感染者中的面临更大的严重疾病和死亡风险的特殊情形,因此就诊时CD4细胞计数<200个/ μL 的HIV感染者同时满足“晚发现”和“感染晚期”的定义^[15-16]。提高晚发现定义中CD4细胞的阈值为350个/ μL ,能够帮助临床更早识别这些高疾病进展风险的HIV感染者,制定相应干预规范。据此定义,欧洲晚发现HIV感染者占比为37%~64%^[18]。研究人员对2016—2021年间全球发表的“晚发现”相关文献进行了统计分析,多数研究定义晚发现为就诊时CD4细胞计数<350个/ μL 或诊断AIDS。尽管有所改善,但在许多场景下,仍有近半数新诊断HIV感染者为晚发现,中低收入国家这一比例则更高^[19]。

另一与“晚发现”相关的定义为“晚诊断(late diagnosis)”,两者指代人群大体一致,区别在于关注的时间节点,前者为“就诊时(presenting to care)”,后者为“诊断时(at diagnosis)”^[20-21]。类似的定义还有“延迟诊断(delayed diagnosis)”,其不同研究中CD4细胞的阈值也不同。表2总结了既往指南及研究中关于“晚发现”及相关名称的具体定义。

我国艾滋病相关临床指南、治疗手册中尚未明确晚发现的定义,不同研究中350个/ μL 和200个/ μL 的CD4细胞阈值均有使用^[13,22-24]。近期一项大型多中心横断面研究显示,2016—2021年初治HIV感染

者中基线CD4细胞计数<350个/ μL 及<200个/ μL 的感染者比例分别为70%及38%^[25];广西、江苏等地初治HIV感染者中CD4细胞计数<350个/ μL 者占比为55%~70%,CD4细胞计数<200个/ μL 者占比为29%~45%^[23,26]。综合国际现有晚发现HIV感染定义及我国流行现状,本共识将晚发现HIV感染定义中CD4细胞的阈值定为350个/ μL ,以便更全面地识别具有潜在不良预后风险的HIV感染者。考虑到我国仍有部分HIV感染者在确诊后未能及时接受抗病毒治疗,感染者临床就诊时的抗病毒治疗前基线CD4细胞往往更能准确反映其免疫状态及管理需求,故本共识聚焦关注就诊时CD4细胞计数低于350个/ μL 的“晚发现”HIV感染人群。

此外,部分感染者在急性感染期CD4细胞计数可能迅速下降至<350个/ μL ,近期欧洲EuroTEST晚诊断定义工作组在欧洲晚发现共识工作组定义的基础上排除了有近期HIV感染证据(包括实验室证据、诊断前12个月内最后一次HIV检测为阴性或急性感染期证据)的感染者^[27],本共识亦将该条件纳入晚发现HIV感染者的定义。不过需注意的是,临床实践中部分急性期感染者可在短时间内快速发展至艾滋病期,出现危及生命的严重症状^[28],这部分感染者虽严格意义上不属于晚发现HIV感染者,但因疾病进展迅速,其临床管理亦可参考晚发现HIV感染者的管理。

推荐意见1:本共识将临床就诊时CD4细胞计数<350个/ μL 或出现艾滋病定义性事件(包括不明原因的持续不规则发热、反复的细菌性肺炎、深部真菌感染等,具体可参考《中国艾滋病诊疗指南(2024版)》中关于AIDS期的诊断标准),同时排除急性期感染(即6个月内感染)的感染者定义为“晚发现HIV感染者”,对此类感染者的临床管理可参考本共识的推荐(A II a)

表2 各指南及研究中采用的晚发现及其他相关定义

名称	定义	来源
晚发现(Late presentation)	就诊时CD4细胞计数<350个/ μ L	欧洲艾滋病临床学会指南 ^[29]
	就诊时CD4细胞计数<350个/ μ L或出现艾滋病定义性事件	欧洲晚发现共识工作组共识 ^[15]
	确诊6个月内CD4细胞计数<350个/ μ L或出现艾滋病定义性事件	欧洲队列研究 ^[18]
	就诊3个月内CD4细胞计数<350个/ μ L或出现艾滋病定义性事件	加拿大队列研究 ^[21]
晚诊断(Late diagnosis)	CD4细胞计数<200个/ μ L或出现艾滋病定义性事件	中国回顾性研究 ^[13]
	确诊时CD4细胞计数<350个/ μ L或出现艾滋病定义性事件,排除近期感染HIV证据	欧洲EuroTEST晚诊断定义工作组共识 ^[27]
	确诊3个月内CD4细胞计数<350个/ μ L或出现艾滋病定义性事件	加拿大队列研究 ^[21]
延迟诊断(Delayed diagnosis)	CD4细胞计数<200个/ μ L	美国回顾性研究 ^[17]
	CD4细胞计数 \geq 200个/ μ L且<350个/ μ L	美国回顾性研究 ^[17]
感染晚期(Late stage或Advanced HIV disease)或艾滋病期(AIDS)	确诊6个月内CD4细胞计数<200个/ μ L或出现艾滋病定义性事件	中国时间序列研究 ^[30]
	CD4细胞计数<200个/ μ L或WHO临床3或4期	世界卫生组织指南 ^[11]
	CD4细胞计数<200个/ μ L或出现艾滋病定义性事件	中国艾滋病诊疗指南(2024版) ^[12]

3 晚发现HIV感染者特征及临床风险

3.1 人口学特征 文献报道中,新报告人群中男性、少数族裔、老年人群的晚发现占比较高^[16]。近年来的文献回顾显示,50岁以上老年HIV感染者“晚发现”风险是年轻(<35或20岁)人群的1.1~7.4倍^[19]。国际艾滋病数据库联盟(International epidemiology Databases to Evaluate AIDS, IeDEA)统计了来自7个国际或地区性数据中心资料后也显示,50~64岁以及65岁及以上老年感染者就诊时CD4细胞计数更低,晚发现的比例显著高于<50岁感染者^[19]。我国晚发现HIV感染者的主要特征为年龄>50岁($OR=2.19$, $95\%CI: 1.85\sim 2.58$)和男性($OR=1.18$, $95\%CI: 1.15\sim 1.20$)^[24,31]。中国广西的研究表明,晚发现HIV感染者首次确诊时年龄为50岁及以上的感染者占比高达48.9%^[26]。老年人群晚发现比例较高,一方面是由于其健康观念淡薄主动检测意识不强,另一方面其基础疾病易掩盖HIV感染表现,患者和医护人员都容易低估该人群感染风险,针对老年人群进行HIV感染早期诊断和治疗均具有挑战性^[32]。

3.2 病毒学及免疫特征 晚发现HIV感染者通常存在更高的基线VL。研究显示,未治HIV感染者的VL和CD4细胞水平呈负相关,CD4细胞计数为<200个/ μ L和200~350个/ μ L的感染者中位VL分别为5.16 lg/mL和4.28 lg/mL,显著高于CD4细胞计数 \geq 500个/ μ L者(2.77 lg/mL)^[33]。上述多中心横断面研究中,我国初治HIV感染者基线高VL($\geq 100\ 000$ 拷贝/mL)的比例达41.51%;相较于CD4细胞计数 ≥ 500

个/ μ L者,CD4细胞计数为200~350个/ μ L和<200个/ μ L的感染者合并基线高VL的 $OR(95\%CI)$ 分别为2.46(2.25~2.68)和6.20(5.68~6.77)^[25]。

晚发现HIV感染者启动cART后免疫功能恢复通常较差,是发生免疫功能重建不全(Immune non-responder)的高危人群。非洲回顾性研究显示,基线CD4细胞计数<200个/ μ L、200~350个/ μ L及>350个/ μ L者接受抗病毒治疗48周后,CD4细胞计数升至500个/ μ L的比例分别为30.0%、43.9%和63.7%^[34]。欧洲前瞻性多中心队列研究CoRIS的结果也显示,CD4细胞计数<350个/ μ L的晚发现HIV感染者启动cART 48周后,CD4细胞比例恢复正常(即CD4细胞占总淋巴细胞比例超29%)的概率较其他感染者更低($aOR=0.22$, $95\%CI: 0.19\sim 0.24$)^[35]。

3.3 临床风险

3.3.1 死亡风险增加 非洲队列研究显示,CD4细胞计数为200~349个/ μ L、100~199个/ μ L、50~99个/ μ L和0~49个/ μ L的感染者未接受抗病毒治疗的死亡或艾滋病风险分别为10.4、30.9、60.8和99.9/100人年^[36]。欧洲COHERE研究中,晚发现HIV感染者确诊后第1年内的病死率为非晚发现HIV感染者的6~13倍^[16]。我国回顾性队列研究显示,确诊后首次CD4细胞检测计数为0~199个/ μ L、200~349个/ μ L的感染者死亡风险均显著高于CD4细胞计数 ≥ 501 个/ μ L的感染者,风险比分别为2.73(2.65~2.82)和1.33(1.28~1.38)^[37]。

3.3.2 并发症增多 因免疫力低下,晚发现HIV感

染者常伴各种并发症,导致临床管理较为复杂。我国一项回顾性研究显示,CD4细胞计数为200~350个/ μL 、50~199个/ μL 和<50个/ μL 的HIV感染者机会性感染发生率分别为54.8%、75.4%和90.9%,均高于CD4细胞计数>350个/ μL 的HIV感染者的发生率,后者仅为43.4%^[38]。晚发现HIV感染者合并艾滋病相关肿瘤(如卡波西肉瘤和非霍奇金淋巴瘤)及其他非HIV定义性肿瘤风险亦较高^[12]。此外,近期数据提示,相较于启动cART时CD4细胞计数>500个/ μL 的感染者,待CD4细胞计数降至350个/ μL 以下再启动cART的感染者即使启动治疗后两年体内炎症水平仍较高,且可能与不良预后有关,提示晚发现HIV感染者启动治疗后合并炎症的风险较高,临床需重点关注^[39]。

3.3.3 药物不良反应增多 由于各种艾滋病和/或非艾滋病并发症的存在,晚发现HIV感染者可能同时使用多种治疗并发症的药物,如预防或治疗机会性感染的药物、肿瘤化疗药物等,年龄较大的感染者还可能合并其他基础疾病用药,因此还存在药物相互作用导致的疗效降低、不良反应增加等潜在问题^[32]。

3.3.4 依从性下降 疾病认知不足可能使感染者误解或忽视疾病风险,严重病耻感则导致感染者逃避就医,这些因素阻碍了HIV感染的早期诊断,是晚发现的重要原因,同时可在感染者后续治疗过程中进一步导致依从性不佳^[3]。此外,部分晚发现HIV感染者由于经济条件限制导致其治疗意愿偏低,还有部分感染者存在认知功能障碍、行动能力受限等问题,这些因素均会影响其随访及治疗依从性^[32]。

综上,晚发现HIV感染者具有较高基线VL、易出现免疫重建不良、临床风险高、病死率高、药物不良反应多、抗病毒治疗依从性差等特征,临床需高度重视。

4 晚发现HIV感染者的抗病毒治疗

4.1 启动cART的时机

4.1.1 晚发现HIV感染者cART的启动时机 快速启动cART可带来包括降低死亡风险、尽早达到病毒学抑制、提高CD4细胞水平回升、控制机会性感染及肿瘤病情等多方面临床获益^[40]。晚发现HIV感染者由于就诊时机较晚,病程已进展至较为凶险阶段且常伴多种并发症,迅速有效的临床干预更为迫切。除控制并发症外,晚发现HIV感染者在治疗策略上更应强调尽早启动cART,避免进一步延误治疗时机。现有国内外权威指南和共识在HIV感染者快速

启动cART的推荐意见下,多强调CD4细胞计数已处于较低水平的晚发现HIV感染者,排除快速启动禁忌后尤其应尽快启动cART^[11,29,40-42](表3)。

多项研究支持尽早启动cART可以为晚发现HIV感染者带来临床获益。非洲观察性队列研究纳入109例CD4细胞计数<200个/ μL 或WHO临床3或4期的感染者7日内快速启动cART,6个月生存率为87.4%^[43]。意大利单中心单臂前瞻性IV期临床试验Rainbow纳入30例晚发现HIV感染者(采用CD4细胞计数<200个/ μL 的阈值)并在7日内快速启动cART,第48周病毒学抑制率达90%^[44];中国台湾多中心回顾性研究中,88%的晚发现HIV感染者(采用CD4细胞计数<200个/ μL 的阈值)在14日内启动cART,中位启动时间为2天,第48周病毒学抑制率为84%^[45]。免疫功能方面,上述Rainbow研究中,从基线至第48周,感染者平均CD4细胞计数由133上升至309个/ μL ,平均CD4/CD8细胞比值由0.18上升至0.44(P 均<0.001)^[44],而CD4细胞计数的回升是晚发现HIV感染者长期预后的独立预测因素,与较好的患者预后相关^[35,46-47]。此外,在合并机会性感染者中,相较于抗机会性感染治疗结束后启动cART,14日内启动cART的艾滋病疾病进展/病死率更低^[48]。对于合并肿瘤的艾滋病患者,立即启动cART有利于快速免疫重建,促使肿瘤病情得到好转,而推迟cART则可能弊大于利^[49]。

推荐意见2:排除快速启动cART禁忌的晚发现HIV感染者的启动时机与其他HIV感染者一致,推荐诊断后7日内快速启动cART,有意愿且做好准备者可在诊断当日启动cART(A II a)。

4.1.2 合并机会性感染和肿瘤的晚发现HIV感染者的启动时机 合并大部分机会性感染的感染者均可在抗机会性感染的同时或1~2周内尽快启动cART^[11-12,41,42,50-51]。对于合并肿瘤的HIV感染者,美国卫生与公众服务部(Department of Health and Human Service, DHHS)指南和国际抗病毒协会美国分会(International Antiviral Society-USA Panel, IAS-USA)指南均推荐立即启动cART以达到最佳临床获益,但须注意抗肿瘤药物与cART间的相互作用^[41-42];我国《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册(第5版)》也明确指出,合并肿瘤者如没有特殊理由,应立即启动cART^[49]。

合并中枢神经系统结核病或隐球菌脑膜炎的HIV感染者立即启动cART具有发生免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammation

表3 国内外指南及共识对晚发现HIV感染者/晚期艾滋病患者的cART启动时间推荐

指南	cART启动时机推荐
WHO 2021	建议为所有HIV感染者(包括处于感染晚期者 ^a)提供7日内快速启动cART,为做好准备者提供当日启动 ^[11]
DHHS 2023	建议所有HIV感染者在确诊HIV后立即或尽快启动cART;尽早启动cART对伴艾滋病定义事件的患者尤为重要 ^[41]
IAS-USA 2022	所有HIV感染者,建议在确诊后尽快启动cART(理想情况下应在7日内)。做好准备且不合并机会性感染者可在确诊当日或第一次就诊时启动;大多数机会性感染者建议在开始治疗后2周内启动cART ^[42]
EACS 2023	所有HIV感染者均应考虑立即(当日)启动cART,晚发现HIV感染者(CD4细胞计数<350个/ μ L)启动cART的时机尤其不应推迟 ^[29]
中国艾滋病诊疗指南(2024版)	所有HIV感染者,无论CD4细胞水平高低,均建议立即开始治疗。出现下列情况者需加快启动治疗:诊断为艾滋病、CD4细胞计数<200个/ μ L ^[12]
国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册(第5版)	所有HIV感染者均应尽量在诊断后30日内启动cART,合并进展期疾病者应在诊断后7日内启动,前提是没有启动cART的禁忌证 ^[49]
快速启动艾滋病抗病毒治疗专家共识	晚发现HIV感染者若不存在需要推迟启动cART的情况且条件允许时,推荐快速启动cART(定义为确诊后7日内) ^[40]

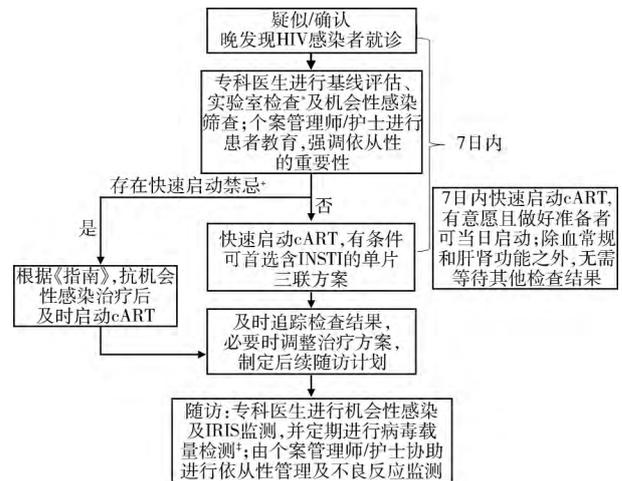
注:^a:感染晚期定义为CD4细胞计数<200个/ μ L或WHO临床3或4期。

syndrome, IRIS)的可能性,且严重时可危及生命^[52-53],目前权威指南均建议先治疗上述机会性感染,将启动cART的时机推迟4~8周(图1)^[3,11-12,29,41-42]。近期回顾性研究显示,相较于确诊隐球菌脑膜炎15~56天后启动cART的感染者,确诊14天内启动cART并不增加死亡风险^[54]。最新EACS指南也提出,如条件允许,部分合并中枢神经系统结核病和隐球菌脑膜炎的HIV感染者在严密监测下也可尽快启动cART^[29],然而该意见尚未被广泛推荐,在我国现有临床诊疗条件下是否可行尚缺乏有效临床依据。

推荐意见3:合并大部分机会性感染或肿瘤的晚发现HIV感染者,可在抗机会性感染治疗或抗肿瘤治疗的同时或1~2周内尽早启动cART(B I a);合并中枢神经系统结核病和隐球菌脑膜炎的晚发现HIV感染者应在有效治疗机会性感染数周后再启动cART(A I a)。

4.2 cART药物方案的选择

4.2.1 晚发现HIV感染者cART药物选择的考量
晚发现HIV感染者通常具有VL高、耐药风险高等特点^[33,55],因此应优先选择强效、能够快速降低VL,且耐药屏障高的cART方案。同时,由于晚发现HIV感染者常伴各种并发症及合并用药^[3],选择cART药物时需注意其与合并用药的相互作用,优先选择药物相互作用少的方案。此外,鉴于晚发现HIV感染者常存在依从性挑战^[3],应优先选择不良反应少、利于依从的cART方案,同时兼顾不同方案的服药宽容度,保证患者疗效。在进行快速启动或基线检测结果尚不完整的情况下,可优先选择无需等待基线检测结果即可启动的药物方案^[56]。



注:^{*}:包括血常规、肝功能、VL、CD4细胞、基因耐药监测等基线检查,HBV、HCV、梅毒螺旋体等病原体筛查,以及肺孢子菌肺炎、结核病和隐球菌脑膜炎等机会性感染筛查;高危人群如绝经后女性、老年男性以及有骨折或性腺功能减退病史的患者进行骨密度检测;†:包括中枢神经系统结核病和隐球菌脑膜炎;‡:建议治疗后4周、3~6个月进行VL检测,机会性感染和IRIS监测。

图1 晚发现HIV感染临床管理流程模式图

4.2.2 不同cART方案在晚发现HIV感染者中的疗效
病毒抑制速度方面,西班牙多中心队列研究PI-SCIS显示,相较于使用NNRTI或PI方案,HIV感染晚期患者(CD4细胞计数<200个/ μ L)使用含第二代整合酶抑制剂(integrase strand transfer inhibitor, INSTI)方案能够更早实现病毒学抑制和免疫重建^[57],且调整死亡风险率比率(adjusted mortality rate ratio, aMRR)为0.54(95%CI:0.31~0.93)^[46]。我国多中心随机对照临床试验显示,治疗12周时,使用EFV+TDF+3TC和比克替拉韦/恩曲他滨/丙酚替诺福韦

(bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide, B/F/TAF)的晚发现HIV感染者达到病毒学抑制的比例分别为48.1%和67.9% ($P<0.01$)^[22]。中国真实世界研究提示,不同含INSTI方案之间的病毒抑制速度可能也有区别:治疗12周时,在CD4细胞计数 ≤ 200 个/ μL 的HIV感染晚期患者中,使用B/F/TAF和多替拉韦(dolutegravir, DTG)/3TC者VL达到完全病毒学抑制(即TND)的比例分别为78.7%和20.5% ($P<0.001$)^[58]。

病毒学抑制率方面,我国一项队列研究纳入高VL感染者,其中大部分感染者符合晚发现定义,该研究显示,含NNRTI方案对这类感染者疗效不足,治疗失败风险较高^[59]。《中国艾滋病诊疗指南(2024版)》不推荐EFV用于极高VL($>500\ 000$ 拷贝/mL)感染者^[12]。欧洲前瞻性多中心队列研究CoRIS显示,在HIV感染晚期患者中,B/F/TAF组第48周的病毒学抑制率为86.1%,相较之下,DTG/ABC/3TC组及DTG+TDF/3TC组达到病毒学抑制的aOR(95%CI)分别为0.06(0.01~0.76)及0.2(0.47~0.9)^[60]。除病毒学抑制以外,美国队列研究OPERA研究显示,相较于B/F/TAF,基于DTG的三联方案使CD4细胞计数回升至200个/ μL 以上的风险比为0.82(95%CI:0.69~0.98)^[61]。

晚发现感染者还需关注服药依从性对于疗效的影响。美国回顾性研究利用药片计数评价纳入感染者的依从性,研究结果显示,在低依从性($<85\%$)的初治HIV感染者中,B/F/TAF和基于DTG的三联方案在第144周病毒学抑制率分别为97.4%和81.8% ($P=0.03$)^[62]。一个意大利研究团队进行了两项真实世界回顾性研究评估了不同含INSTI方案在依从性不佳的感染者中的疗效。结果显示,在使用药物覆盖天数比例(proportion of days covered, PDC) $<90\%$ 的感染者中,B/F/TAF及DTG/3TC方案达到病毒学抑制的比例分别为90.2%和70.0%^[63-64]。

4.2.3 不同cART方案在晚发现HIV感染者中的安全性和治疗维持率 部分NNRTI类药物如EFV存在中枢神经系统毒性,可导致头晕、头痛、失眠、抑郁甚至自杀倾向等,在晚发现HIV感染者中使用时应密切监测相关不良反应^[65]。EFV、利匹韦林(rilpivirine, RPV)与多拉韦林(doravirine, DOR)均会与肝脏细胞色素P450酶相互作用,可能影响其他合并用药的代谢,包括机会性感染的常用药物伏立康唑、伊曲康唑、克拉霉素等^[29,65]。INSTI类药物DTG、拉替拉韦(raltegravir, RAL)和比克替拉韦(bictegravir, BIC)与利福霉素类药物存在相互作用,可能影响其抗病

毒疗效^[12]。

欧洲前瞻性多中心队列研究CoRIS显示,晚发现HIV感染者(采用CD4细胞计数 <350 个/ μL 的阈值)启动含INSTI方案、含NNRTI方案和含PI方案治疗后48周内因不良事件停药的比例分别为5.6%、10.8%和11.4% ($P<0.001$)^[35]。美国OPERA研究中,相较于B/F/TAF,使用含DTG、达芦那韦或艾维雷韦方案的感染者中断治疗的风险比分别为2.42、2.43及3.04^[61]。上述CoRIS研究中,使用B/F/TAF和其他非B/F/TAF一线方案的感染者第48周治疗中断率分别为7.6%和37.8% ($P<0.005$)^[60]。

4.2.4 快速启动治疗需求的药物选择考量 晚发现HIV感染者快速启动cART需求更加迫切,但在基线检查结果尚不完整时,选择cART方案时需特别注意是否受基线VL、耐药检测结果等因素限制。例如,NNRTI类药物EFV和DTG/3TC方案均不推荐用于VL $>500\ 000$ 拷贝/mL的感染者;RPV仅推荐用于VL $<100\ 000$ 拷贝/mL和CD4细胞计数 >200 个/ μL 的感染者^[12]。耐药方面,WHO数据显示2014—2020年间全球HIV感染者传播性耐药率为9.3%,NNRTI的传播性耐药性达7.2%^[66];近期中国HIV传播性耐药监测研究显示,HIV传播性耐药率由2004—2007年的2.6%上升至2020—2022年的7.8%,且主要由NNRTI耐药驱使^[67]。《中国艾滋病诊疗指南(2024版)》指出,对于HIV VL、HBV血清学结果尚不可及的HIV感染者,不推荐DTG/3TC用于快速启动治疗^[12]。除此之外,DHHS、IAS-USA指南均强调DTG/3TC需在获得基线耐药检测结果后启动^[41-42]。

晚发现HIV感染者的cART药物方案应基于上述证据及考量谨慎考虑后选择。总体而言,晚发现患者因优先选择强效、高耐药屏障、耐受性好、治疗中断率低的含第二代INSTI的三联方案。近期多项真实世界研究和临床试验将B/F/TAF应用于晚发现HIV感染者的cART快速启动甚至当日启动,均展现出良好的疗效和安全性^[44-45,56,68],且患者满意度较高^[69],为其应用于晚发现HIV感染者的快速启动提供了临床证据。

推荐意见4:晚发现HIV感染者的药物方案选择应兼顾疗效和安全性,优先选择强效、高耐药屏障、耐受性好、治疗中断率低的药物方案,如基于第二代INSTI的三联方案,条件允许时可首选单片复方制剂(如B/F/TAF);正在接受抗机会性感染治疗者需额外考虑药物间相互作用(A II a)。

5 晚发现 HIV 感染者机会性感染和 IRIS 的管理

5.1 机会性感染的临床管理 由于晚发现 HIV 感染者免疫水平较低,其机会性感染的临床表现可能不明显,需结合临床经验仔细甄别^[4,11]。排除机会性感染者应视其 CD4 细胞水平,给予相应的预防性治疗^[12]。例如,对 CD4 细胞计数 <200 个/ μL 的感染者,可使用复方磺胺甲噁唑预防肺孢子菌肺炎^[12]。确诊机会性感染者,应立即进行抗机会性感染治疗。临床中发现部分晚发现 HIV 感染者可能由于机会性感染导致肝肾功能损伤(如中毒性肝病、中毒性肾病等),及时有效的抗机会性感染治疗通常可帮助感染者恢复肝肾功能,因此无需因这类型的肝肾功能损伤限制感染者的 cART 药物选择。机会性感染无有效治疗方法时,启动 cART 可能是唯一可以促进免疫重建、改善临床结局的治疗手段^[3,41]。此外,若感染者就诊时已出现危及生命的症状,需优先启动 cART,同步进行机会性感染筛查。不同机会性感染的具体筛查、预防及治疗手段可参考《中国艾滋病诊疗指南(2024 版)》^[12]及《成人及青少年 HIV 感染者预防和治疗机会性感染指南》^[50]等权威指南。

同时接受抗机会性感染治疗和 cART 的感染者需注意药物相互作用及配伍禁忌;如有需要,应酌情调整 cART 剂量乃至方案。合并结核的 HIV 感染者推荐的一线 cART 方案是 TDF (AZT) +3TC (FTC) +EFV,也可选择含 INSTI 的 cART 方案^[12]。抗结核治疗的主要药物利福平会降低多种抗病毒药物的血药浓度^[29],导致常规剂量的抗病毒效力不足。近期 IIb 期随机对照临床试验 INSIGHT 纳入 80 例接受利福平治疗的结核病患者,将其 cART 方案 B/F/TAF 的剂量加倍(一日两次,一次一片),研究结果显示,24 周病毒学抑制率为 95%,中位 CD4 细胞计数较基线升高 96 个/ μL ,研究期间未出现治疗失败或因不良事件导致的治疗中断或方案更换^[70]。《中国艾滋病诊疗指南(2024 版)》推荐,与利福平合用时,cART 药物如 DTG、RAL 的剂量建议加倍,或用肝酶诱导作用较弱的利福布汀替代利福平^[12]。

5.2 晚发现 HIV 感染者中发生 IRIS 的风险 IRIS 是指启动 cART 后(多为 3 个月内)免疫功能恢复过程中针对病原体产生的过量炎性反应,表现为发热、潜伏感染的出现或原有感染的加重或恶化^[12]。IRIS 的发生风险包括病原体感染、卡波西肉瘤、高 VL 以及低 CD4 细胞计数等^[71-72],其中 CD4 细胞计数 ≤ 200 个/ μL ($OR=5.56, 95\%CI: 2.20\sim 13.98$)、合并机会性感染 ($OR=4.74, 95\%CI: 2.13\sim 10.23$) 是 IRIS 的独立风险

因素^[71],这些因素可能使晚发现 HIV 感染者发生 IRIS 的风险高于非晚发现 HIV 感染者。IRIS 的出现反映了感染者免疫功能的恢复,且大多数 HIV 感染者出现 IRIS 时病程为自限性,或经适当治疗后可好转,不影响患者预后^[73],因此对于一般机会性感染,不应因担心 IRIS 而推迟 cART 启动时机。中枢神经系统结核病和隐球菌脑膜炎相关的 IRIS 通常较严重,仍需重点关注^[11-12,41,74]。

5.3 IRIS 的预防和管理 既往临床认为合并机会性感染者使用强效 cART 药物快速降低 VL 可能增加 IRIS 风险,但多项研究表明,强效 cART 药物(如 INSTI)和 IRIS 风险无关:非洲开放标签平行对照研究显示,晚发现 HIV 感染者使用 RAL 不会导致 IRIS 风险增加^[75];一项纳入 14 个随机对照试验的荟萃结果分析亦表明 INSTI 类药物与 IRIS 风险无关^[76];中国和韩国的回顾性研究也得到了相似结论^[73,77]。因此,对于合并大部分机会性感染的晚发现 HIV 感染者,无需因 IRIS 顾虑推迟 cART。若出现 IRIS 应继续进行 cART,除非是严重、危及生命的 IRIS 病例。表现为原有感染恶化的 IRIS 通常为自限性,无需特殊处理;表现为潜伏感染出现的 IRIS 需进行抗病原体治疗;严重 IRIS 或可短期使用激素或非甾体类消炎药^[12,29]。中枢神经系统结核病和隐球菌脑膜炎相关 IRIS 较为严重,临床干预可参考 EACS 等权威指南^[29]。

推荐意见 5: 合并机会性感染的晚发现 HIV 感染者应遵循现行指南尽早开始抗机会性感染治疗(A III);现有证据不支持强效抗病毒药物如 INSTI 增加 IRIS 发生风险(A I a),不应因担心 IRIS 而推迟 cART 启动(A III);除严重、危及生命的 IRIS 外,出现 IRIS 后应继续进行 cART,根据 IRIS 严重程度进行相应干预(A III)。

6 晚发现 HIV 感染者的个体化临床管理

除以上临床管理措施外,如条件允许,还可根据感染者实际情况提供针对性的个体化支持。例如,对于确诊但未治疗者、未检测 VL 者、未治疗成功者应加强随访管理,如条件允许,最好采取“一对一”个案管理模式,以确保高质量开展 cART^[78]。部分健康观念淡薄、对疾病认知不足的感染者可能抱有侥幸心理,影响其服药依从性,临床应持续加强疾病及依从性教育,不断强调按时服药的重要性。若感染者存在心理负担重、情绪消极等问题,应在药物治疗的同时辅以心理辅导,加强情感关怀和心理慰藉,以帮助改善焦虑、抑郁等不良情绪,树立积极的治疗心态、坚定治疗信心。部分感染者可能因存在认知及

行动障碍不便于前往医疗机构随访,有条件的地区可为这类感染者提供便捷就诊服务:非洲随机对照临床试验SEARCH对晚发现HIV感染者采用以感染者为中心的简化流程(原文为:streamlined care),包括电话沟通、灵活的就诊时间、友好的诊疗环境等,为感染者就诊提供便利,可以显著降低晚发现HIV感染者的病死率^[79];WHO也建议为低CD4细胞的感染者根据具体情况制定个体化随访方案,如家庭访问^[11]。最后,对于使用多种合并用药者,应定期评估其疾病状态及用药情况,减少不必要的用药,同时注意药物间的相互作用^[29,42];对肝肾功能下降可能影响药物代谢者,应根据实际情况相应调整药物剂量,以降低药物不良反应。

老年晚发现HIV感染者通常具有更高的死亡风险^[37],其精神负担、认知障碍、行动不便等问题往往更严峻,同时还可能存在经济条件较差、治疗意愿偏低等情况,导致其治疗依从性通常较差^[32]。此外,老年感染者可能伴随慢性基础性疾病等复杂情况,包括骨密度下降、心血管疾病及肝肾功能损伤等^[80],使其管理较为复杂;基础肝肾功能衰退还可能影响药物的正常代谢,加剧药物不良反应的问题^[32]。因此,在晚发现HIV感染者的个体化临床管理中,应特别关注老年感染者群体,强化患者教育、治疗管理和随访支持,以提高其对疾病的认知和治疗及随访依从性,从而改善预后^[19]。

推荐意见6:晚发现HIV感染者的临床管理应以患者为中心,根据不同具体情况制定个体化管理策略,如加强患者教育与心理关怀、提供便捷就诊服务、关注合并用药情况等;老年晚发现HIV感染者应重点关注(AⅢ)。

以上为晚发现HIV感染者提供临床管理可参考的具体建议。除已确诊晚发现HIV感染者的临床管理之外,我国在HIV感染的诊断及诊疗衔接等方面亦面临一定的挑战,如基层检测能力有限、初筛阳性到确证感染的时间过长等,这些也是晚发现感染者比例居高不下的原因之一。因此,临床应重视HIV感染的早期筛查与诊断,提高检测能力、完善检测策略^[78],检测机构尤其是基层单位的检测机构应加强CD4细胞计数检测的质量控制,确保检测数据的准确性和稳定性,同时大力推广自我检测和传递检测等新检测方式^[78]。此外还应提高综合医院临床医疗人员对HIV感染后非特异症状的识别、扩大对各种复杂的机会性感染及并发症的认知、重视手术及其他侵入性操作前HIV抗体筛查等^[4],减少晚发现HIV

感染者的比例,从根源上改善我国HIV感染者发现晚这一问题。最后,临床亦需加强疾病预防控制中心与医院间的协作,结合当地实际情况,制定相应工作流程(有条件的地区可提供一站式服务),从而改善诊疗衔接,让更多确诊HIV感染者能更快启动cART。

晚发现HIV感染者并发症常见、住院风险高、医疗负担较重、传播风险较高,且缺乏统一的治疗规范,在我国乃至全球范围内均存在较大的管理挑战。本《共识》为临床医师对晚发现HIV感染者的临床管理提供了参考。未来随着相关研究的增加及对该人群了解的不断深入,本《共识》将持续更新,以改善我国晚发现HIV感染者的诊疗服务,最终助力实现2030终结艾滋病流行的目标。

审稿专家:

白浪(四川大学华西医院,成都 610041);

蔡琳(成都市公共卫生临床医疗中心,成都 610021);

曹玮(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院,北京 100730);

陈军(上海市公共卫生临床中心,上海 201508);

陈连清(包头市第三医院,包头 014040);

陈小明(大冶市中医医院,大冶 435100);

陈谐捷(广州市第八人民医院,广州 510440);

陈雅红(福建医科大学孟超肝胆医院,福州 350025);

代丽丽(首都医科大学附属北京佑安医院,北京 100069);

郭伏平(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院,北京 100730);

郭威(华中科技大学同济医学院附属同济医院,武汉 430030);

韩扬(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院,北京 100730);

何盛华(成都市公共卫生临床医疗中心,成都 610021);

何松美(东莞市人民医院,东莞 523108);

何艳(中南大学湘雅二医院,长沙 410021);

洪仲思(中山大学附属第五医院,珠海 519099);

侯明(青海大学附属医院,西宁 810001);

侯秀凤(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院,北京 100730);

画伟(首都医科大学附属北京佑安医院,北京 100069);

江华(四川省医学科学院四川省人民医院,成都 610032);

靳娟(西安市第八医院,西安 710063);

何玉先(中国医学科学院病毒研究所,北京,100053)

康文(空军军医大学唐都医院,西安 710024);

兰芸(广州市第八人民医院,广州 510440);

李红兵(渭南市中心医院,渭南 714099);

李劲(东莞市第九人民医院,东莞 523013);
 李侠(云南省传染病医院,昆明 650301);
 李小串(山西省运城市第二医院,运城 044022);
 李宇欧(哈尔滨医科大学附属第六医院,哈尔滨 150030);
 林青(重庆市九龙坡区人民医院,重庆 400050);
 刘波(鞍山市传染病医院,鞍山 114016);
 刘佳(中国医科大学附属盛京医院,沈阳 110055);
 刘江福(福建医科大学附属泉州第一医院,泉州 362000);
 刘水青(贵州医科大学附属医院,贵阳 550004);
 刘燕芬(南宁市第四人民医院,南宁 530023);
 龙海(贵阳市公共卫生救治中心,贵阳 550007);
 卢洪洲[深圳市第三人民医院(南方科技大学第二附属医院),深圳 518112];
 吕良敬(上海交通大学医学院附属仁济医院,上海 200002);
 马丽琴(临汾市第三人民医院,临汾 041004);
 潘松南(黑龙江省传染病防治院,哈尔滨 150500);
 乔英(呼和浩特市第二医院,呼和浩特 010010);
 秦岭(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院,北京 100730);
 沈银忠[上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心,上海 200081];
 宋玉霞(新疆医科大学第八附属医院,乌鲁木齐 830011);
 唐小平(广州医科大学,广州 510180);
 王福祥[深圳市第三人民医院(南方科技大学第二附属医院),深圳 518112];
 王敏(长沙市第一医院,长沙 410005);
 王茜(首都医科大学附属北京佑安医院,北京 100069);
 谢敬东(上海交通大学医学院附属瑞金医院,上海 200031);
 辛若雷(北京市疾病预防控制中心,北京 100011);
 熊勇(武汉大学中南医院,武汉 430071);
 徐光勇(青岛市第六人民医院,青岛 266033);
 徐哲(解放军总医院第五医学中心,北京 100071);
 杨建坤(首都医科大学附属复兴医院,北京 100032);
 杨彤彤(成都市公共卫生临床医疗中心,成都 610021);
 杨亦德(台州市立医院,台州 318002);
 叶寒辉(福建医科大学孟超肝胆医院,福州 350025);
 于红缨(湖南医药学院总医院,怀化 418099);
 喻剑华(杭州市西溪医院,杭州 310023);
 袁子清(阜阳市第二人民医院,阜阳 236030);
 张凯宇(吉林大学第一医院,长春 130021);
 张鹏(柳州市人民医院,柳州 545006);
 张雪(郑州大学附属传染病医院,郑州 450005);
 张文君(衡水市第三人民医院,衡水 053010);
 赵建军(吉林大学中日联谊医院,长春 130033);

朱彪(浙江大学医学院附属第一医院,杭州 310006);
 朱杰(大连医科大学附属第二医院检验科流式细胞检测中心,大连 053010);
 卓志强(厦门市儿童医院,厦门 361006);
 邹美银(南通市第三人民医院,南通 226001)

致谢:感谢中国人体健康科技促进会免疫缺陷监测与转化专业委员会对本文撰写工作的支持;感谢王书艺博士和陈睿琳(均为 Costello Medical 职员)在稿件准备过程中提供的医学写作帮助及编辑支持。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. HIV data and statistics [Z]. 2022.
- [2] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 2023年12月全国艾滋病性病疫情 [J]. 中国艾滋病性病, 2024, 30(3): 225. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2024.03.01.
- [3] WONG CS, WEI L, KIM YS. HIV late presenters in Asia: management and public health challenges [J]. AIDS Res Treat, 2023, 2023: 9488051. DOI: 10.1155/2023/9488051.
- [4] 林铃, 李太生. 解决 HIV 感染者晚发现的策略:以综合性医院为中心开展全病程管理治疗 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(3): 171-175. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20210421-00083.
- [5] LIU Y, HAO YW, XIAO J, et al. Trends in rates and causes of hospitalization among people living with HIV in the antiretroviral therapy era: a retrospective cohort study in China, 2008-2020 [J]. Front Public Health, 2022, 10: 1000942. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1000942.
- [6] THE LANCET HIV. Time to tackle late diagnosis [J]. Lancet HIV, 2022, 9(3): e139. DOI: 10.1016/S2352-3018(22)00040-6.
- [7] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [8] BROUWERS MC, KHO ME, BROWMAN GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63(12): 1308-1311. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.001.
- [9] CHEN YL, YANG KH, MARUŠIĆ A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [10] CANADIAN TASK FORCE ON THE PERIODIC HEALTH EXAMINATION. The periodic health examination [J]. Can Med Assoc J, 1979, 121(9): 1193-1254.
- [11] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [Z]. 2021.
- [12] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组. 中国艾滋病诊疗指南(2024年版) [J]. 中华传染病杂志, 2024, 42: 网络预

- 发表. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20240328-00081.
- [13] 金霞,熊燃,王丽艳,等. 2010—2014年我国HIV感染病例的晚发现情况分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(2):4.
- [14] SCHUETTFORT G, BOEKENKAMP L, CABELLO A, et al. Antiretroviral treatment outcomes among late HIV presenters initiating treatment with integrase inhibitors or protease inhibitors [J]. *HIV Med*, 2021, 22(1): 47-53. DOI: 10.1111/hiv.12962.
- [15] ANTINORI A, COENEN T, COSTAGIOLA D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition [J]. *HIV Med*, 2011, 12(1): 61-64. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x.
- [16] MOCROFT A, LUNDGREN JD, SABIN ML, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE) [J]. *PLoS Med*, 2013, 10(9): e1001510. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001510.
- [17] PARISI C, COOK R, LI Z, et al. Rethinking the definition of late HIV diagnosis using Florida surveillance data, 2015-2021 [C]. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Colorado, US, 2024.
- [18] LATE PRESENTATION WORKING GROUPS IN EUROSIDA AND COHERE. Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010-2016 [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 728. DOI: 10.1186/s12879-020-05261-7.
- [19] JUSTICE AC, GOETZ MB, STEWART CN, et al. Delayed presentation of HIV among older individuals: a growing problem [J]. *Lancet HIV*, 2022, 9(4): e269-e280. DOI: 10.1016/S2352-3018(22)00003-0.
- [20] KOZAK M, ZINSKI A, LEEPER C, et al. Late diagnosis, delayed presentation and late presentation in HIV: proposed definitions, methodological considerations and health implications [J]. *Antivir Ther*, 2013, 18(1): 17-23. DOI: 10.3851/IMP2534.
- [21] WILTON J, LIGHT L, GARDNER S, et al. Late diagnosis, delayed presentation and late presentation among persons enrolled in a clinical HIV cohort in Ontario, Canada (1999-2013) [J]. *HIV Med*, 2019, 20(2): 110-120. DOI: 10.1111/hiv.12686.
- [22] QIN L, LU RC, WANG RG, et al. 373. An open-label 24-week randomised multicentered clinical trial of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide compared to Tenofovir/Lamifuvine/Efavirenz as an initial regimen in Chinese late presenters with HIV-1 infection [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10 (Supplement_2): ofad500.443. DOI: 10.1093/ofid/ofad500.443.
- [23] SHI LG, TANG WM, LIU XY, et al. Trends of late HIV presentation and advance HIV disease among newly diagnosed HIV cases in Jiangsu, China: a serial cross-sectional study from 2008 to 2020 [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 1054765. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1054765.
- [24] 岳青,刘玉芬,李健,等. 2009—2017年医疗机构新报告HIV感染者和艾滋病患者晚发现情况分析[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(12): 1248-1253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.12.011.
- [25] 杜欢纯,魏来,王辉,等. HIV感染者抗病毒治疗前基线病毒载量特征及相关因素研究[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023, 50(2): 104-109. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221219-00268.
- [26] HU X, LIANG BY, ZHOU CX, et al. HIV late presentation and advanced HIV disease among patients with newly diagnosed HIV/AIDS in Southwestern China: a large-scale cross-sectional study [J]. *AIDS Res Ther*, 2019, 16(1): 6. DOI: 10.1186/s12981-019-0221-7.
- [27] CROXFORD S, STENGAARD AR, BRÄNNSTRÖM J, et al. Late diagnosis of HIV: an updated consensus definition [J]. *HIV Med*, 2022, 23(11): 1202-1208. DOI: 10.1111/hiv.13425.
- [28] ZHANG J, HUANG XJ, TANG WM, et al. Rapid clinical progression and its correlates among acute HIV infected men who have sex with men in China: findings from a 5-year multicenter prospective cohort study [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 712802. DOI: 10.3389/fimmu.2021.712802.
- [29] EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY. EACS Guidelines Version 12.0 [Z]. 2023.
- [30] CHEN JF, XU JF, ZHOU YY, et al. HIV detection and delayed diagnosis: a time series analysis in China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(24): 16917. DOI: 10.3390/ijerph192416917.
- [31] SUN CQ, LI JJ, LIU XY, et al. HIV/AIDS late presentation and its associated factors in China from 2010 to 2020: a systematic review and meta-analysis [J]. *AIDS Res Ther*, 2021, 18(1): 96. DOI: 10.1186/s12981-021-00415-2.
- [32] 汤后林,金怡晨,吕繁. 我国老年人群艾滋病防控现状与挑战[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(11): 1669-1672. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230629-00402.
- [33] 赵全壁,邢辉,马鹏飞,等. 我国部分地区未治疗HIV感染人群的病毒载量趋势分析[J]. 中国艾滋病性病, 2009, 15(2): 105-108.
- [34] FISEHA T, EBRAHIM H, EBRAHIM E, et al. CD4⁺ cell count recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected Ethiopian adults [J]. *PLoS One*, 2022, 17(3): e0265740. DOI: 10.1371/journal.pone.0265740.
- [35] RAVA M, BISBAL O, DOMÍNGUEZ-DOMÍNGUEZ L, et al. Late presentation for HIV impairs immunological but not virological response to antiretroviral treatment [J]. *AIDS*, 2021, 35(8): 1283-1293. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002891.
- [36] ANGLARET X, MINGA A, GABILLARD D, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(5): 714-723. DOI: 10.1093/cid/cir898.
- [37] 蔡畅,汤后林,李东民,等. 我国艾滋病患者的死亡趋势及其

- 相关危险因素分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1): 121-125. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200918-01169.
- [38] XIE B, HUANG W, HU YL, et al. Anemia and opportunistic infections in hospitalized people living with HIV: a retrospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 912. DOI: 10.1186/s12879-022-07910-5.
- [39] SINGH K, SHARMA S, GRUND B. Excess inflammation associated with AIDS and non-AIDS complications in adults on ART [C]. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Colorado, US, 2024.
- [40] 代丽丽, 刘水青, 吕玮, 等. 快速启动艾滋病抗病毒治疗专家共识 [J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29(7): 737-744. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2023.07.02.
- [41] DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV [Z]. 2023.
- [42] GANDHI RT, BEDIMO R, HOY JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the international antiviral society-USA panel [J]. *JAMA*, 2023, 329(1): 63-84. DOI: 10.1001/jama.2022.22246.
- [43] TIAM A, PAULIN H, MACHEKANO R, et al. Rapid antiretroviral therapy initiation in patients with advanced HIV disease: 6-month outcomes of an observational cohort evaluation in Lesotho [J]. *PLoS One*, 2023, 18(10): e0292660. DOI: 10.1371/journal.pone.0292660.
- [44] CAMICI M, GAGLIARDINI R, LANINI S, et al. Rapid ART initiation with bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in individuals presenting with advanced HIV disease (Rainbow study) [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2024, 63(1): 107049. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107049.
- [45] LEE CY, LEE CH, TANG HJ, et al. Comparison of virological efficacy of DTG/ABC/3TG and B/F/TAF regimens and discontinuation patterns in persons living with advanced HIV in the era of rapid ART: a retrospective multicenter cohort study [J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(3): 843-861. DOI: 10.1007/s40121-022-00734-5.
- [46] MARTIN-IGUACEL R, REYES-URUEÑA J, BRUGUERA A, et al. Determinants of long-term survival in late HIV presenters: the prospective PISCIS cohort study [J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 52: 101600. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101600.
- [47] ENGSIG FN, ZANGERLE R, KATSAROU O, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(9): 1312-1321. DOI: 10.1093/cid/ciu038.
- [48] ZOLOPA A, ANDERSEN J, POWDERLY W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial [J]. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5575. DOI: 10.1371/journal.pone.0005575.
- [49] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册(第5版) [Z]. 2023.
- [50] PANEL ON GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN ADULTS AND ADOLESCENTS WITH HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV [Z]. 2020.
- [51] NEW YORK STATE DEPARTMENT OF HEALTH AIDS INSTITUTE. . When to initiate antiretroviral therapy, with protocol for rapid initiation [Z]. 2020.
- [52] BOULWARE DR, MEYA DB, MUZOORA C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2487-2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1312884.
- [53] WALKER NF, STEK C, WASSERMAN S, et al. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2018, 13(6): 512-521. DOI: 10.1097/COH.0000000000000502.
- [54] INGLE SM, MIRO JM, MAY MT, et al. Early antiretroviral therapy not associated with higher cryptococcal meningitis mortality in people with human immunodeficiency virus in high-income countries: an international collaborative cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 77(1): 64-73. DOI: 10.1093/cid/ciad122.
- [55] MIRANDA MNS, PINGARILHO M, PIMENTEL V, et al. Trends of transmitted and acquired drug resistance in Europe from 1981 to 2019: a comparison between the populations of late presenters and non-late presenters [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 846943. DOI: 10.3389/fmicb.2022.846943.
- [56] ANTINORI A. Therapy initiation and rapid start with Bicitgravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in PLWH [J]. *Infez Med*, 2023, 31(3): 277-282. DOI: 10.53854/liim-3103-2.
- [57] BURGOS J, MORENO-FORNÉS S, REYES-URUEÑA J, et al. Mortality and immunovirological outcomes in patients with advanced HIV disease on their first antiretroviral treatment: differential impact of antiretroviral regimens [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 78(1): 108-116. DOI: 10.1093/jac/dkac361.
- [58] WEI YH, LI J, XU RH, et al. Efficacy and safety profiles of dolutegravir plus lamivudine vs. bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in therapy-naïve adults with HIV-1 [J]. *Chin Med J*, 2023, 136(22): 2677-2685. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002907.
- [59] CHEN S, HAN Y, SONG XJ, et al. Very high baseline HIV viremia impairs efficacy of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based ART: a long-term observation in treatment-naïve patients [J]. *Infect Dis Poverty*, 2020, 9(1): 75. DOI: 10.1186/s40249-020-00700-8.
- [60] CORONA D, PÉREZ-VALERO I, CAMACHO A, et al. Effectiveness and safety of bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV late presenters [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2024, 63(1): 107016. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.

- 2023.107016.
- [61] MOUNZER K, BRUNET L, FUSCO JS, et al. Immune response to ART initiation in advanced HIV infection [J]. *HIV Med*, 2023, 24(6): 716-726. DOI: 10.1111/hiv.13467.
- [62] ANDREATTA K, SAX PE, WOHL DA, et al. Efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) versus dolutegravir (DTG)-based 3-drug regimens in adults with HIV who have suboptimal antiretroviral adherence [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10 (Supplement_2) : ofad500.1396. DOI: 10.1093/ofid/ofad500.1396.
- [63] MAGGIOLO F, VALENTI D, TEOCCHI R, et al. Adherence to and forgiveness of 3TC/DTG in a real-world cohort [J]. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2022, 21: 23259582221101815. DOI: 10.1177/23259582221101815.
- [64] MAGGIOLO F, VALENTI D, TEOCCHI R, et al. Real world data on forgiveness to uncomplete adherence to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide [J]. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2022, 21: 23259582221140208. DOI: 10.1177/23259582221140208.
- [65] LI GD, WANG YL, CLERCQ ED. Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 1567-1590. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.11.009.
- [66] WORLD HEALTH ORGANIZATION. HIV drug resistance report 2021 [Z]. 2021.
- [67] LIU X, WANG D, HU J, et al. Changes in HIV-1 subtypes/sub-subtypes, and transmitted drug resistance among ART-Naïve HIV-infected individuals - China, 2004-2022 [J]. *China CDC Wkly*, 2023, 5(30): 664-671. DOI: 10.46234/ccdew2023.129.
- [68] ARORA AK, VICENTE S, ENGLER K, et al. Impact of social determinants of health on time to antiretroviral therapy initiation and HIV viral undetectability for migrants enrolled in a multidisciplinary HIV clinic with rapid, free, and onsite B/F/TAF: 'The ASAP study' [J]. *HIV Med*, 2024, 25(5): 600-607. DOI: 10.1111/hiv.13608.
- [69] ARORA AK, ENGLER K, LESSARD D, et al. Experiences of migrant people living with HIV in a multidisciplinary HIV care setting with rapid B/F/TAF initiation and cost-covered treatment: the 'ASAP' study [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(9): 1497. DOI: 10.3390/jpm12091497.
- [70] NAIDOO A. Efficacy, safety, and PK of BIC/FTC/TAF in adults with HIV and tuberculosis on rifampicin at week 24 [C]. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Colorado, US, 2024.
- [71] PSICHOGIOU M, BASOULIS D, TSIKALA-VAFEA M, et al. Integrase strand transfer inhibitors and the emergence of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) [J]. *Curr HIV Res*, 2017, 15(6): 405-410. DOI: 10.2174/1570162X15666171122155708.
- [72] WALKER NF, SCRIVEN J, MEINTJES G, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients [J]. *HIV/AIDS*, 2015, 7: 49-64. DOI: 10.2147/HIV.S42328.
- [73] YANG HH, LIU Q, WU YS, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in initiating ART among HIV-Infected patients in China-risk factors and management [J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 5. DOI: 10.1186/s12879-023-08897-3.
- [74] MÜLLER M, WANDEL S, COLEBUNDERS R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(4): 251-261. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
- [75] KITYO C, SZUBERT AJ, SIIKA A, et al. Raltegravir-intensified initial antiretroviral therapy in advanced HIV disease in Africa: a randomised controlled trial [J]. *PLoS Med*, 2018, 15(12): e1002706. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002706.
- [76] ZHAO Y, HOHLFELD A, NAMALE P, et al. Risk of immune reconstitution inflammatory syndrome with integrase inhibitors versus other classes of antiretrovirals: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2022, 90(2): 232-239. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002937.
- [77] KIM J, NAM HJ, KANG SJ, et al. Integrase strand transfer inhibitor treatment does not increase the incidence of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected Koreans [J]. *HIV Med*, 2021, 22(8): 705-714. DOI: 10.1111/hiv.13117.
- [78] 韩孟杰. 我国艾滋病流行形势分析和防治展望 [J]. *中国艾滋病性病*, 2023, 29(3): 247-250. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2023.03.01.
- [79] KAMYA MR, PETERSEN ML, KABAMI J, et al. SEARCH human immunodeficiency virus (HIV) streamlined treatment intervention reduces mortality at a population level in men with low CD4 counts [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(7): e1938-e1945. DOI: 10.1093/cid/ciaa1782.
- [80] 阮尉月清, 刘家法, 周熙姝, 等. 老年 HIV 感染者的流行特征及治疗中存在的问题 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2021, 48(3): 241-246. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20201013-00313.