

《艾滋病诊疗指南第三版(2015版)》更新解读

孙建军¹, 卢洪洲^{1,2}

1. 复旦大学附属上海市公共卫生临床中心感染一科, 上海 201508
2. 复旦大学附属华山医院感染病科, 上海 200040

[摘要] 2015年中华医学会感染病学分会艾滋病学组发布了第三版《艾滋病诊疗指南》。新版指南强调抗病毒治疗时点前移:一旦成人确诊感染人类免疫缺陷病毒(HIV),若无禁忌宜尽早启动抗HIV治疗。对于合并机会性感染的HIV感染者,在感染控制、病情稳定后也应及早开始抗病毒治疗。尤其强调HIV合并结核患者在CD4阳性淋巴细胞数少于200/ μL 的情况下,建议抗结核两周内即开始抗病毒治疗。在抗HIV治疗用药中,淘汰了一些毒副作用大、依从性较差的药物,如司他夫定、去羟肌苷、茚地那韦等,优选抗病毒效力强、服药方便的组合,如拉米夫定、替诺福韦、依非韦伦组合。对于HIV感染的婴幼儿,亦主张及早抗HIV治疗。对于五岁以内的幼儿,主张确诊后即启动抗病毒治疗。对于HIV感染的孕产妇,建议尽快予以全程、联合抗HIV治疗,寓防于治。



[关键词] 获得性免疫缺陷综合征/诊断;获得性免疫缺陷综合征/药物疗法;抗病毒药/治疗应用;药物疗法,联合

[中图分类号] R512.91 **[文献标志码]** A

Highlights of the third edition of Chinese guidelines for AIDS diagnosis and treatment (2015)

SUN Jian-jun¹, LU Hong-zhou^{1,2} (1. Department of Infectious Diseases, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China; 2. Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)
Corresponding author: LU Hong-zhou, E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn

[Abstract] The third edition of Chinese guidelines for AIDS diagnosis and treatment was launched in 2015 by AIDS Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. New edition emphasizes the importance of timely initiation of anti-retroviral therapy (ART). Like other guidelines, this edition recommends that once the HIV infection is confirmed, the ART should be initiated timely. For patients

收稿日期:2015-10-10 接受日期:2015-11-20

基金项目:“十二五”国家传染病防治科技重大专项(2012ZX10001-003)

第一作者:孙建军(1983-),男,博士研究生,主要从事艾滋病的发病机制研究;E-mail:sunjianjun06@aliyun.com;http://orcid.org/0000-0001-5780-5334

通讯作者:卢洪洲(1966-),男,博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事艾滋病的基础与临床研究;E-mail:luhongzhou@fudan.edu.cn;http://orcid.org/0000-0002-8308-5534

with HIV and opportunistic infections, once the infections are under control, the ART should be initiated without delay. For AIDS patients complicated with tuberculosis whose CD4 cell counts are less than $200/\mu\text{L}$, the ART should start within 2 weeks after the initiation of anti-tuberculosis treatment. In this guideline, the drugs with severe toxicities and poor tolerance are excluded, and new drugs are added such as rilpivirine (RPV) and atazanavir (ATV) because of less toxicity and higher HIV depression effect; and 3TC + TDF + EFV is recommended as the first line regimen. As for children with HIV infection, especially for those less than 5 years, once the infection is confirmed the ART should be initiated immediately. For the prevention of HIV mother to children transmission, new edition recommends that HIV-infected pregnant women start ART early and keep on ART all their lives.

[**Key words**] Acquired immunodeficiency syndrome/diagnosis; Acquired immunodeficiency syndrome/drug therapy; Antiviral agents/therapeutic use; Drug therapy, combination

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2015,44(6):597-602.]

从 1983 年发现人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 到 1996 年倡导联合抗病毒治疗, 基于快速发展的 HIV 相关基础与临床研究, 人类已经从当初面对艾滋病疫情的茫然无措到能够仓促应战, 再进到现在与艾滋病的“战略相持”阶段。一方面人类在 HIV 预防和治疗领域的艰苦努力使得 HIV 疫情蔓延速度不断延缓, 新感染人数不断减少 (目前新发感染病例数较 21 世纪初下降了 35%)^[1], 但另一方面目前人类尚无法彻底清除已经感染 HIV 宿主的前病毒和储存库。自从我国对艾滋病防治实行“四免一关怀”政策以来, 中华医学会感染病分会艾滋病学组于 2005 年制订了中国第一版艾滋病诊疗指南, 后鉴于疫情变化及国内外研究进展, 于 2011 年对第一版进行修订, 出台了《艾滋病诊疗指南》第二版^[2] (简称“第二版指南”)。随着时间推移, 无论是艾滋病的基础研究抑或临床诊疗方面, 都呈现出巨大的发展。因此, 中华医学会艾滋病学组近来针对第二版指南进行了修订, 形成新的指南——《艾滋病诊疗指南第三版 (2015 版)》^[3] (简称“第三版指南”), 以期更好地促进临床诊疗发展, 提高病患者生存和生活质量。

第三版指南与第二版指南比较, 主要的变化集中在联合抗 HIV 治疗时机的选择、用药方案、疗效监测频率以及防治相关机会性感染等方面。此外, 第三版指南对于 HIV-RNA 检测手段进一步

细化, 并就 HIV-RNA 定量检测在临床 HIV 抗体不确定情况下的应用作了推荐; 对于母婴阻断和职业暴露则基于临床实践经验的进一步丰富和临床可供选择用药的优化, 在首选方案用药方面有了细微的调整。

1 抗病毒治疗的调整与改进

第三版指南在抗病毒开始时机方面的调整最为明显: 患者处于无症状期, CD4 阳性淋巴细胞数大于等于 $350/\mu\text{L}$ 但小于 $500/\mu\text{L}$, 由“考虑治疗”改为“建议治疗”; 对于 CD4 阳性淋巴细胞数大于 $500/\mu\text{L}$ 者亦纳入考虑治疗范围。这些改变都是对抗 HIV 治疗时机前移的具体应用, 体现了“治疗即预防”的理念^[4]。对于家庭中夫妻一方为 HIV 感染者而另一方为 HIV 阴性的情况, 建议感染者尽早治疗, 此举主要是为了减少 HIV 传播。此外, 对于合并机会性感染的 HIV 患者, 第三版指南反复强调一旦确诊 HIV 感染, 符合条件者宜尽早开始抗病毒用药。这些改变都在强调抗 HIV 治疗对于防治艾滋病的关键作用^[5]。这一观点源于 2015 年在加拿大温哥华举行的第八届国际艾滋病学会 (International AIDS Society) 会议所发布的“抗病毒治疗的启动时机” (strategic timing of anti-retroviral treatment, START) 研究结果。该研究还强调, 在 HIV 感染确诊后立即开始抗病毒治疗 (anti-retroviral therapy) 将获益更多^[6]。

有关抗 HIV 治疗药物选择,去羟肌苷(DDI)、茚地那韦(IDV)和司他夫定(D4T)均已不再推荐用于临床治疗。这是随着新药不断涌现,临床可用的低毒高效药物增多导致的必然结果。用药方案的调整主要针对一线方案:第二版指南为两种核苷类联合依非韦伦/蛋白酶抑制剂或拉替拉韦(RAL)/依曲韦林(ETV),第三版指南将依曲韦林调整为利匹韦林(RPV)。但同时应注意,利匹韦林抗病毒效力相对较弱,基线 HIV-RNA 复制量超过 1×10^5 拷贝/mL 者不宜选用^[7-8]。替代方案中删除了司他夫定用药组合,因而在替代方案中只剩齐多夫定 + 拉米夫定(AZT + 3TC),外加非核苷类奈韦拉平(NVP)。但在第三版指南中奈韦拉平地位也有弱化,这是因为与依非韦伦相比,奈韦拉平优势不足,劣势明显(服药便捷性差;易发生肝毒性、皮疹及受用药群体 CD4 数值限制)。随着新药增多,奈韦拉平逐渐减少应用将成为趋势^[9]。对照 2015 年版美国卫生与人类服务部(Department of Health and Human Services)推荐的五种抗 HIV 治疗方案:①度鲁特韦/阿巴卡韦/拉米夫定(DTG/ABC/3TC);②度鲁特韦/替诺福韦/恩曲他滨(DTG/TDF/FTC);③埃替格韦/可必司他/替诺福韦/恩曲他滨(EVG/c/TDF/FTC);④拉替拉韦/替诺福韦/恩曲他滨(RAL/TDF/FTC);⑤地瑞那韦/利托那韦 + 替诺福韦/恩曲他滨(DRV/r/TDF/FTC),其中前四种为整合酶抑制剂 + 核苷类反转录酶抑制剂,第五种为蛋白酶抑制剂 + 核苷类反转录酶抑制剂。而原先被推荐的方案如阿扎那韦/利托那韦 + 替诺福韦/恩曲他滨(ATV/r/TDF/FTC)因其较明显毒副作用导致较高的换药率^[10]而调整为备选方案;依非韦伦/替诺福韦/恩曲他滨(EFV/TDF/FTC)则因为依非韦伦具有中枢神经系统毒性以及可能导致抑郁自杀等毒副作用^[11]而成为备选方案。随着国内药品供应的丰富,整合酶抑制剂可能作为主流应用而将列入我国今后的指南。

对于 HIV 感染的婴幼儿,第三版指南强调 5 岁以内者,不论其 CD4 阳性淋巴细胞数及 WHO 临床分期如何,均应积极开启抗病毒治疗;对于 5 岁以上儿童,建议 CD4 阳性淋巴细胞数小于 $500/\mu\text{L}$ 开始抗病毒治疗。这些指标变化较原有指南均体现了抗 HIV 时机上的理念更新,而且这些更新完全以近年来相关临床研究数据为基

础^[12-13]。相对应的是,针对婴幼儿(3 岁以内)的抗 HIV 方案,由于婴幼儿体内药物代谢很快,其免疫系统功能也尚未发育完全,感染不易被控制,体内病毒载量通常较高,因此婴幼儿治疗需要非常强效的方案^[3]。鉴于司他夫定已经弃用,第三版指南推荐首选阿巴卡韦。对于曾接受非核苷类用药预防者,建议首选洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)以避免因耐药株存在而影响抗病毒疗效进而导致抗病毒治疗失败^[14]。对于 3 岁以上儿童,按照药物的使用说明,依非韦伦可用于一线方案;替诺福韦在国外亦批准用于此年龄段的 HIV 感染者。评估儿童抗病毒疗效时,临床评估要与实验室检查相结合。对于一线非核苷类用药组合治疗失败者可换用洛匹那韦/利托那韦组合,但对于洛匹那韦/利托那韦组合治疗失败的 3 岁以下感染者,鉴于儿童依从性可能较差,建议加强依从性,继续原方案治疗并监测。而与之不同的是,3 岁以上儿童洛匹那韦/利托那韦治疗失败后可换用双核苷类加一种非核苷类药物组合。

对于 HIV 合并 HBV 感染者,第三版指南指出要尽早开始抗 HIV 治疗,注意将覆盖 HBV 的两种药物合用(拉米夫定 + 替诺福韦)。同时针对替诺福韦肾损害的不良反应,建议不能耐受替诺福韦者弃用替诺福韦而加用恩替卡韦(ETV)以保持对 HBV 的抑制,防止单用拉米夫定产生 HBV 耐药^[15]。对于丙型肝炎患者,近年来涌现出大量直接抗 HCV 治疗用药。因此第三版指南指出,对于合并 HCV 感染者治疗宜灵活:既可参考丙型肝炎治疗指南^[16]将 HIV 药物与新的抗 HCV 药物合并应用,也可以在患者外周血 CD4 阳性淋巴细胞计数 $200/\mu\text{L}$ 以上时继续原有长效干扰素联合利巴韦林的治疗选择。

2 常见机会性感染的诊治

随着循证医学证据及临床经验的积累,第三版指南在 HIV 感染者临床常见机会性感染方面做了较多的调整和改进。

肺孢子菌肺炎(pneumocystis jiroveci pneumonia, PCP)治疗用药方案细化,更加辩证地采用不同剂量及疗程,这主要是临床合并 PCP 的 HIV 感染者用药负担较重,且复方磺胺甲噁唑服用后往往会出现一系列临床不良反应,因此根据患者体质量适当调整剂量以增加药物耐受性。在

治疗之后还强调 PCP 预防治疗的重要性,这缘于我国学者基于临床一线大规模研究证实预防 PCP 用药对于降低患者相关病死率有显著作用^[17]。

随着国内外 HIV 合并结核杆菌感染研究的深入开展,近几年在此领域积累了较多经验。此次指南明确了 HIV 患者骨结核、中枢神经系统结核治疗疗程。鉴于免疫重建炎症综合征即使出现也较容易处理而很少出现死亡^[18],因而建议尽早启动抗病毒治疗。对于合并结核杆菌感染者,现推荐以外周血 CD4 阳性淋巴细胞计数 $200/\mu\text{L}$ 为界值,然后将抗病毒起始时间进行分类:对于 CD4 阳性淋巴细胞计数少于 $200/\mu\text{L}$ 的患者,建议肺结核者抗结核治疗 2 周内开始抗病毒治疗^[19],而中枢神经系统结核者建议抗病毒治疗稍推迟^[20];对于 CD4 阳性细胞计数大于 $200/\mu\text{L}$,肺结核病情较严重者,建议在抗结核治疗 8 周内开始抗病毒治疗,如病情较轻,则可在抗结核治疗 2 周后再开始抗病毒治疗。对于 CD4 阳性细胞超过 $200/\mu\text{L}$ 而患有中枢神经系统结核感染者,应尽早启动抗病毒治疗。但囿于目前有限的研究数据,临床宜根据具体情况斟酌决策。对于疑似潜伏结核患者推荐采用结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT)检测,但要注意排除活动性结核病,以免单药预防应用导致结核杆菌产生耐药。另外,第三版指南增加了利福平作为潜伏结核预防用药,为临床提供了用药选择余地;非结核分枝杆菌常见分类除了鸟分枝杆菌外,补充了戈登、堪萨斯分枝杆菌;提出采用免疫胶体金技术作菌株初步鉴定,以基因扩增及测序进行深入分型鉴定;主张强化治疗方案,由原来普通病例两联用药、重症病例三联用药改为普通病例三联、重症病例四联甚至五联用药。此举意在扩大潜在多种分枝杆菌菌株混合感染覆盖面,以避免少见分型因没有药物覆盖而发生治疗失败^[21]。

第三版指南对于 CMV 感染部分调整较大,细化了更昔洛韦用法,推荐剂量较前减少,可能是考虑到较大剂量在增加患者白细胞减少、肝损害等不良反应同时未能相应提高临床疗效。第三版指南根据临床 CMV 感染部位多发的情况补充了 CMV 消化道感染及 CMV 脑炎的诊断及处理原则。第三版指南还增加了单纯疱疹和水痘带状疱疹病毒感染的诊治,这都是临床经验进一步丰富的体现。

在无法应用两性霉素 B 的隐球菌性脑膜炎患者替代治疗中,第三版指南对应用氟康唑剂量及疗程有明显改变:建议增加氟康唑剂量以保证临床疗效。随着人口流动增加,国内 HIV 感染者前往东南亚的机会增多,回国后部分患者因缓慢起病而就诊时发现马尔尼菲青霉菌感染。此外,在临床上可见福建、两广及云贵地区的患者中,以中长期发热、肝肾损害、血细胞异常等为主要表现的患者最终确诊为马尔尼菲青霉菌感染的也不在少数^[22]。因此,新增了马尔尼菲青霉菌病处置原则。

3 关于实验室检查、阻断母婴垂直传播及职业暴露后预防

第三版指南有关实验室检查部分亦有调整,主要集中在检测技术革新及其相关临床应用方面。如增加 HIV-RNA 定量检测方法描述及比较;指出了 HIV 定量检测用于 HIV 感染确诊的价值。在临床上,随着抗病毒治疗时间的累积,越来越多的患者外周血 CD4 阳性淋巴细胞亚群检测值长期稳定,因此第三版指南建议外周血 CD4 阳性淋巴细胞亚群检测间隔延长,甚至其水平高于 $500/\mu\text{L}$ 后可选择不做淋巴细胞亚群检测。但建议 HIV-RNA 检测间隔时间应灵活,比如应用化疗、糖皮质激素等药物而可能导致病毒感染反复时,宜缩短病毒载量监测时间间隔,同时对于更换抗病毒方案前后、出现艾滋病相关临床症状时,监测时间间隔亦应缩短。

为阻断 HIV 母婴垂直传播,建议所有 HIV 感染妊娠期妇女在确诊后立即开始联合抗病毒治疗,寓防于治。同时推荐首选洛匹那韦/利托那韦而非奈韦拉平,这主要是考虑到洛匹那韦/利托那韦具有较强的抗病毒效力同时不良反应较好耐受;而依非韦伦在妊娠早期有导致胎儿神经管缺陷的风险^[23],奈韦拉平应用于外周血 CD4 阳性淋巴细胞计数大于 $250/\mu\text{L}$ 的女性患者存在较高的肝损害风险。因此将奈韦拉平放入备选方案。对于育龄期妇女,如有怀孕意向或未采取避孕措施,第三版指南提出起始治疗时即不选择依非韦伦,体现了指南的可操作性和临床前瞻性。

在 HIV 职业暴露后处理方面,第三版指南删除了首选方案中的司他夫定,这是因为该药已经停止供应;增加备选方案一个拉替拉韦。拉替拉

韦作为整合酶抑制剂可抑制病毒整合入人体细胞核基因组,而这一过程在职业暴露造成感染时必然经历且晚于反转录酶抑制剂作用阶段。对于较晚(24 h 或更晚)开始服用阻断药物者,理论上在核苷类、非核苷类应用较晚因而未能及时阻断的情况下,整合酶抑制剂可以争取成功阻断的机会,从而增加暴露后预防的成功率。另外,拉替拉韦不良反应较小,相对于依非韦伦的头晕、噩梦^[24],洛匹那韦/利托那韦腹泻等情况,拉替拉韦是可靠、实用而平和的 HIV 暴露后预防阻断药物。

4 结 语

总之,第三版指南是在原有指南之上,根据近年来国内外艾滋病的基础与临床方面的最新进展修订而成。相比国外艾滋病诊疗指南,虽然我们可获得的抗 HIV 药物种类仍较为有限,但第三版指南同样强调了及早抗 HIV 治疗、合并机会性感染而暂时不能抗病毒者可待病情稳定后尽早开始抗病毒治疗的观点,体现出“治疗即预防”的理念。今后,随着治疗药物种类的进一步增多,我们的临床用药选择还将会有新的补充和改进。

参考文献

- [1] WHO STATEMENT. Accelerate expansion of antiretroviral therapy to all people living with HIV; WHO [DB/OL]. (2015-11-30) [2015-12-10]. <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2015/antiretroviral-therapy-hiv/en/>.
- [2] 中华医学会感染病分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南[J]. *中华传染病杂志*, 2011, 29(10):629-640. AIDS Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for AIDS diagnosis and treatment [J]. *Chinese Journal of Infectious Diseases*, 2011, 29(10):629-640. (in Chinese)
- [3] 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. AIDS Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The third edition of Chinese guidelines for AIDS diagnosis and treatment(2015) [J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2015, 8(5):385-401. (in Chinese)
- [4] FAUCI A S, MARSTON H D. Ending the HIV-AIDS pandemic-follow the science [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23):2197-2199.
- [5] FRIEDEN T R, FOTI K E, MERMIN J. Applying public health principles to the HIV epidemic-how are we doing? [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23):2281-2287.
- [6] Insight Start Study Group, LUNDGREN J D, BABIKER A G, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9):795-807.
- [7] COHEN C, WOHL D, ARRIBAS JR, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults [J]. *AIDS*, 2014, 28(7):989-997.
- [8] COHEN C J, MOLINA J M, CASSETTI I, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials [J]. *AIDS*, 2013, 27(6):939-950.
- [9] SARFO F S, SARFO M A, NORMAN B, et al. Incidence and determinants of nevirapine and efavirenz-related skin rashes in West Africans: nevirapine's epitaph? [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(4):e94854.
- [10] LENNOX J L, LANDOVITZ R J, RIBAUDO H J, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(7):461-471.
- [11] MOLLAN K R, SMURZYNSKI M, ERON J J, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(1):1-10.
- [12] CIARANIELLO A L, DOHERTY K, PENAZZATO M, et al. Cost-effectiveness of first-line antiretroviral therapy for HIV-infected African children less than 3 years of age [J]. *AIDS*, 2015, 29(10):1247-1259.
- [13] PENAZZATO M, PRENDERGAST A J, MUHE L M, et al. Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 5:CD004772.
- [14] PALUMBO P, LINDSEY J C, HUGHES M D, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(16):1510-1520.
- [15] PESSÔA M G, GAZZARD B, HUANG A K, et al.

- Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfecting patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy[J]. *AIDS*, 2008, 22(14):1779-1787.
- [16] European Association for Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015 [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1):199-236.
- [17] CHENG W, WU Y, WEN Y, et al. Cotrimoxazole prophylaxis and antiretroviral therapy: an observational cohort study in China[J]. *Bull World Health Organ*, 2015, 93(3):152-160.
- [18] 马倩, 张志勇, 卢洪洲, 等. MRI 对神经系统免疫重建炎性综合症的诊断价值[J]. *放射学实践*, 2014, 29(04):457-459.
- MA Qian, ZHANG Zhi-yong, LU Hong-zhou, et al. The diagnostic value of MRI for the determination of nervous system IRIS[J]. *Radiol Practice*, 2014, 29(04):457-459. (in Chinese)
- [19] BLANC F X, SOK T, LAUREILLARD D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(16):1471-1481.
- [20] TOROK M E, YEN N T, CHAU T T, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(11):1374-1383.
- [21] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(8):572-580.
- Chinese Society of Tuberculosis, Chinese Medical Association. The consensus of diagnosis and treatment for nontuberculous mycobacterial in China [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis Respiratory Diseases*, 2012, 35(8):572-580. (in Chinese)
- [22] 韦善求, 罗晓璐, 苏国生, 等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病的血液细胞学特点[J]. *广西医学*, 2015, 37(4):541-542.
- WEI Shan-qi, LUO Xiao-lu, SU Guo-sheng, et al. The characteristics of blood cell of patients with AIDS and penicilliosis marneffeii [J]. *Guangxi Medical Journal*, 2015, 37(4):541-542. (in Chinese)
- [23] FUNDARO C, GENOVESE O, RENDELI C, et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz[J]. *AIDS*, 2002, 16(2):299-300.
- [24] KAPLAN J E, DOMINGUEZ K, JOBARTEH K, et al. Postexposure prophylaxis against human immunodeficiency virus (HIV): new guidelines from the WHO: a perspective [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60 Suppl 3:S196-S199.

[本文编辑 沈敏 陈韶华]

- 学术动态 -

刘伟教授团队发现激活组蛋白脱乙酰化酶 Sirt1 启动细胞自噬的信号新途径

11月25日,浙江大学医学院基础医学系刘伟教授团队发现一条激活组蛋白脱乙酰化酶 Sirt1 启动细胞自噬的信号新途径。相关研究论文“AMPK-dependent phosphorylation of GAPDH triggers Sirt1 activation and is necessary for autophagy upon glucose starvation”在《分子生物学》(*Molecular Cell*)在线发表(http://bms.zju.edu.cn/redir.php?catalog_id=14336&object_id=32852)。

自噬体形成调控是细胞自噬的重要研究内容。与长寿和衰老等密切相关的组蛋白脱乙酰化酶 Sirt1 通过使 LC3 等主要自噬相关蛋白脱乙酰化,在饥饿诱导的自噬体形成过程中发挥关键作用。然而,细胞饥饿时 Sirt1 被迅速激活进而启动自噬的分子机制一直未能解决。刘伟教授团队研究人员发现,在葡萄糖缺乏时,细胞内激活的能量感受器 AMPK 激酶能磷酸化定位于胞质的经典糖酵解酶 GAPDH,使得 GAPDH 移位细胞核。在核内,GAPDH 直接作用于 Sirt1,造成 Sirt1 与其抑制蛋白 DBC1 的分离而得到激活,继而启动细胞自噬。该研究阐明了一条 Sirt1 不依赖于其辅酶浓度而被迅速激活的新的途径,揭示了 GAPDH 作为传统的糖酵解酶在细胞自噬调控中的重要功能。

该研究的主要完成人是刘伟教授团队的博士后常春美和博士生苏华。研究得到了国家重点基础研究发展计划和国家自然科学基金的资助。这是 2015 年度刘伟教授团队第二次在该刊发表研究成果。