

2 118 例住院分娩孕妇乙型肝炎病毒感染血清标志物及病毒载量分析*

唐小敏¹, 令狐艳², 张丽^{1**}, 赵苏晔¹, 刘淳婷¹

(1. 贵州省疾病预防控制中心, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学 基础医学院, 贵州 贵阳 550025)

[摘要] 目的: 对贵州某两县孕妇乙型肝炎病毒 (HBV) 血清标志物及病毒载量进行检测, 探讨孕妇乙型肝炎病毒对新生儿的影响。方法: 选取住院分娩的孕妇 2 118 例, 采集静脉血开展乙肝病毒表面抗原 (HBsAg) 筛查; 对筛查 HBsAg 阳性孕妇采用酶联免疫吸附试验检测 HBsAg 和乙肝病毒 e 抗原 (HBeAg)、荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA 病毒载量; 清洁、去除脐带表面污染血液, 酒精消毒脐带采血部位, 采集脐带血进行 HBsAg 检测。结果: 2 118 例孕妇血清乙型肝炎病毒标志物检测结果显示, HBsAg 阳性 119 例, 阳性率为 5.62%、HBV 感染为 121 例, 感染率为 5.71%; 121 例 HBV 感染孕妇中 HBV-DNA $> 1.0 \times 10^6$ IU/L 的构成比为 36.36%, $> 1.0 \times 10^9$ IU/L 构成比为 26.45%; 121 例 HBV 感染孕产妇所生婴幼儿中, 脐带血阳性率为 30.58%, 孕产妇 HBeAg 阳性和 HBeAg 双阳性、HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^6$ IU/L 与新生儿脐带血 HBV 感染有关 ($P < 0.05$)。结论: 研究地区孕妇乙型肝炎病毒感染较高, 重视 HBeAg 阳性及 HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^6$ IU/L 孕妇的干预, 减少对新生儿的影响。

[关键词] 乙型肝炎病毒; 孕妇; 血清标志物; 病毒载量

[中图分类号] R173 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)06-0716-05

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.06.020

Analysis of Serum Markers and Viral Loads of Hepatitis B Virus Infection in 2 118 Pregnant Women

TANG Xiaomin¹, LINGHU Yan², ZHANG Li¹, ZHAO Shuye¹, LIU Chunting¹

(1. Guizhou Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guiyang 550004, Guizhou, China;

2. School of Basic Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the status of Hepatitis B virus serum markers and viral load infection in pregnant women in minority areas of southeastern Guizhou and to study the effects of hepatitis B virus on newborns. **Methods:** Randomly sampling method was adopted on 2 118 pregnant women in hospitals, and collecting venous blood for HBsAg screening. For pregnant women with HBsAg-positive, Enzyme-linked Immunosorbent Assay was used to detect the serum markers of both HBsAg and HBeAg, and Fluorescent quantitative PCR was used to detect the viral loads of HBV-DNA. The umbilical cord blood was collected at birth after removal of contaminants and disinfected with alcohol, and umbilical cord blood was used for serological HBsAg tests. **Results:** The detection of serum Hepatitis B virus markers in 2118 pregnant women indicated that: the positive rate of HBsAg was 5.62% and the infection rate of HBV was 5.71%. The composition ratio of HBV-DNA greater than 1.0×10^6 IU/L in 121 pregnant women was 36.36%; the composition ratio greater than 1.0×10^9 IU/L was 26.45%. The positive rate of umbilical cord blood was 30.58% in 121 infants born to HBV infected pregnant women. Maternal HBeAg positive and HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^6$ IU/L were associated with umbilical cord blood HBV infection in infants, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclu-**

*[基金项目] 贵州省科技厅科技计划项目[黔科合 SY 字(2011)3051 号]

** 通信作者 E-mail: 450338011@qq.com

网络出版时间: 2019-06-22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190622.0723.020.html>

sions: The pregnant women with Hepatitis B virus infection were relatively high in minority areas of southeastern Guizhou Province. The intervention in pregnant women with HBeAg positive and HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^6$ IU/L should be strengthened to reduce the impact on newborns.

[**Key words**] hepatitis B virus; pregnancy; serum marker; viral load

病毒性肝炎主要包括甲、乙、丙、丁、戊 5 种类型,但在临床常见的是乙型肝炎(hepatitis B, HB)和丙型肝炎,二者在全球范围内的感染率较高^[1-2]。目前,中国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染占全球超过 1/3,每年新发病例接近 10 万人,近一半 HBV 感染者是经母婴传播引起^[3]。有研究表明,孕妇乙肝病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)与乙肝病毒 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性者对新生儿 HBV 感染存在较高的危险^[4]。HBV 能使感染者受到疾病困扰,还可增加家庭生活负担与经济压力,尤其是新生儿随着年龄的增长,还可引起精神抑郁,影响生活质量。本研究对 2 118 例孕妇 HBV 感染血清标志物及 HBsAg 筛查阳性孕妇的 HBV-DNA 病毒载量进行检测,分析该地区孕妇感染 HBV 状况及病毒复制变化特点与主要血清标志物的关系及对新生儿的影响,为阻断母婴传播提供一定的实验室依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

采用随机抽样方法抽取贵州省黔东南州榕江与黎平 2 个县级医院 2014 年 1 月~2015 年 12 月住院分娩的 2 118 例孕妇(榕江县 1 485 例、黎平县 633 例)中筛选出 HBsAg 阳性孕妇 122 例,17~41 岁、平均(26.4 ± 5.3)岁,文化程度高中(中专)及以下学历为 115 例(94.26%)、大专学历为 3 例(2.50%)、本科及以上学历为 4 例(3.28%),孕妇无乙肝疫苗(HepB)免疫史或不详为 108 例(88.52%)。入选标准符合 HBsAg 筛查阳性、肝功能正常的孕妇,同时排除肝炎活动史或合并其他类型肝炎病毒感染、先兆流产及早产、妊娠高血压、其他内外科严重并发症、抗病毒治疗史。所有入选孕妇均知晓本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与处理 采集 HBsAg 筛查阳性并符合标准的孕妇空腹晨起静脉血 5 mL,无溶血、黄疸、血脂等现象,及时分离血清,统一保存于 -20 ℃ 以下,并进行 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 病毒载

量检测;同时采集 HBV 感染孕妇所生胎儿脐带血 4~5 mL,分离血清,保存于 -20 ℃ 以下,用于 HBsAg 血清标志物检测。

1.2.2 HBV 血清标志物检测 应用 MK3 型酶标仪定性检测乙肝病毒抗体,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 HBsAg 与 HBeAg,每次检测均设阴性、阳性及空白对照。试剂来源于北京万泰生物药业有限公司,具体操作及结果判断按试剂说明书进行,结果以阴性或阳性形式报告。HBsAg 与 HBeAg 1 项阳性可判定为 HBV 感染、脐带血 HBsAg 检测阳性可判定为 HBV 感染。

1.2.3 HBV-DNA 病毒载量定量检测 采用 PCR 荧光探针法(ABI 7500 实时荧光定量分析仪及为湖南圣湘生物科技有限公司生产荧光定量 PCR 试剂)检测 HBV-DNA,每次试验设有阴性、阳性对照及定量参考品,并与待测样品同步处理。结果有效性标准:测定值在 $1.0 \times 10^5 \sim 5.0 \times 10^{11}$ IU/L 的样本,报告相应检测结果;对于 $> 5.0 \times 10^{11}$ IU/L 的样本须标注,如需精确定量,可稀释后再测;对于 $< 1.0 \times 10^5$ IU/L 的样本处于试剂盒的检测下限。结果判断标准:HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^5$ IU/L 判断为阳性,HBV-DNA $< 1.0 \times 10^5$ IU/L 判断为阴性。HBV-DNA 病毒载量阳性可判定为 HBV 感染。

1.3 统计学处理

病例资料与实验数据录入采用 EPI Data 3.1 软件系统,采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析数据。计量资料进行正态性检验及集中趋势分析,计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕妇血清标志物与 HBV-DNA 病毒量

122 例 HBsAg 筛选阳性孕妇中 HBsAg 阳性 119 例、阴性 3 例,3 例 HBsAg 阴性孕妇中有 2 例 HBeAg 阳性,有 1 例 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 均阴性。由于 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 中任 1 项阳性可视为 HBV 感染,因此,榕江与黎平 2 个县级医院 2014 年 1 月~2015 年 12 月住院分娩的

2 118 例孕妇中 HBV 感染率为 5.71% (121/2 118)。榕江县与黎平县 HBsAg、HBeAg 及 HBsAg + HBeAg 阳性率比较,差异均有统计学意义($\chi^2 = 23.34, P < 0.001$; $\chi^2 = 12.27, P < 0.001$; $\chi^2 = 9.35, P = 0.002$),见表 1。榕江县与黎平县孕妇 HBV 感染 HBV-DNA 病毒载量阳性率分别为 43.33% (26/60)和 49.18% (30/61),两者比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.42, P = 0.519$)。

表 1 孕妇 HBV 感染血清标志物检测(n,%)
Tab. 1 Detection on serum markers of pregnant women with HBV infection

标本采集地	n	HBV 感染血清标志物		
		HBsAg	HBeAg	HBsAg + HBeAg
榕江	1 485	60(4.04) ⁽¹⁾	14(0.94) ⁽¹⁾	14(0.94) ⁽¹⁾
黎平	633	59(9.32)	19(3.00)	17(2.69)
合计	2 118	119(5.62)	33(1.56)	31(1.46)

⁽¹⁾与黎平县比较, $P < 0.05$

2.2 HBV 感染孕妇 HBV-DNA 病毒载量

121 例孕妇中 44 例 HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^6$ IU/L、占 36.36%,32 例 HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^9$ IU/L、占 26.45%;其中榕江县 HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^6$ IU/L、占 33.33% (20/60),黎平县 HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^6$ IU/L、占 39.34% (24/61)。具体构成比见表 2。

表 2 两县 HBV 感染孕妇 HBV-DNA 病毒载量构成(n,%)

Tab. 2 Proportion of HBV-DNA viral loads in pregnant women with HBV infection in two counties			
HBV-DNA(IU/L)	榕江县	黎平县	合计
$< 1.0 \times 10^5$	34 (56.67)	31 (50.82)	65 (53.72)
$1.0 \times 10^5 \sim$	6 (10.00)	6 (9.84)	12 (9.92)
$1.0 \times 10^6 \sim$	4 (6.67)	5 (8.19)	9 (7.44)
$1.0 \times 10^7 \sim$	1 (1.66)	0 (0.00)	1 (0.83)
$1.0 \times 10^8 \sim$	0 (0.00)	2 (3.28)	2 (1.65)
$\geq 1.0 \times 10^9$	15 (25.00)	17 (27.87)	32 (26.45)
合计	60(100.00)	61(100.00)	121(100.00)

2.3 HBV 感染孕妇血清标志物与病毒载量

121 例中 HBsAg、HBeAg 双阳性的孕妇,HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^6$ IU/L、占 96.77% (30/31);HBsAg 阳性及 HBeAg 阴性的孕妇中 HBV-DNA $< 1.0 \times 10^6$ IU/L、占 85.23% (75/88),孕妇不同 HBV 感染模式下不同 HBV-DNA 病毒载量的孕妇比例比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。HBsAg 及 HBeAg 双阳性与 HBsAg 阳性及 HBeAg 阴性的孕妇 HBV-

DNA $\geq 1.0 \times 10^6$ IU/L 人数比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 66.80, P < 0.001$)。见表 3。

表 3 孕妇 HBV 标志物与 HBV-DNA 关系
Tab. 3 Relationship between HBV Markers and HBV-DNA in pregnant women

HBV 感染情况	n	HBV-DN[$1.0 \times$ IU/L,(n,%)]		
		$< 10^6$	$10^6 \sim 10^8$	$\geq 10^9$
HBsAg 阳性 + HBeAg 阳性	31	1 (3.23)	3 (9.68)	27(87.09)
HBsAg 阳性 + HBeAg 阴性	88	75(85.23)	8 (9.09)	5 (5.68)
HBsAg 阴性 + HBeAg 阳性	2	1(50.00)	1(50.00)	0 (0.00)

2.4 新生儿脐带血 HBV 感染情况

121 例 HBV 感染孕妇所生新生儿中 37 例 HBsAg 阳性,其中男婴 18 例、女婴 19 例,新生儿脐带血阳性率为 30.58%,不同感染模式和 HBV-DNA 病毒载量孕妇所生新生儿 HBsAg 阳性情况见表 4。统计学分析结果显示,母亲 HBV 血清标志物 HBsAg 和 HBeAg 双阳性 (Fisher's Exact Test, $P = 0.007$)、母亲 HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^6$ IU/L ($\chi^2 = 5.17, P = 0.023$)与新生儿脐带血 HBV 感染有关,差异有统计学意义。

表 4 新生儿脐带血 HBV 感染率比较
Tab. 4 Comparison of HBV infection rates of umbilical cord blood in newborns

变量	婴儿数 (n)	脐带血 HBsAg 阳性(n,%)
母亲 HBV 血清标本物		
HBsAg 阳性 + HBeAg 阳性	31	14 (45.16)
HBsAg 阳性 + HBeAg 阴性	88	21 (23.86)
HBsAg 阴性 + HBeAg 阳性	2	2(100.00)
合计	121	37 (30.58)
母亲 HBV-DNA 病毒载量		
$< 1.0 \times 10^6$	77	18 (23.38)
$\geq 1.0 \times 10^6$	44	19 (43.18)
合计	121	37 (30.58)

3 讨论

乙型肝炎病毒感染呈全球范围内的分布,不同国家与地区其流行特征与感染强度不同。2006 年我国乙肝血清流行病学调查发现 1 ~ 59 岁人群 HBsAg 携带率为 7.18%^[5],5 岁以下儿童的 HBsAg 携带率不到 1%^[6],但同期调查发现贵州地区 1 ~ 4 岁儿童 HBsAg 携带率为 2.77%,高于全国平均水平^[7]。HBV 主要传播形式包括母婴垂直传播、性接确及血液传播,但母婴传播是新生儿感染

HBV 最主要的形式^[8]。有文献报道贵州省孕妇 HBV 感染率为 3.08%^[9];HBV 感染孕妇所生新生儿脐血 HBsAg 阳性率为 41.56%,可能会存在较高的母婴传播风险^[4]。本研究结果显示,调查的少数民族地区孕妇 HBsAg 阳性率为 5.71%,高于 2014 年全国 1~29 岁人群水平(2.60%)^[10],也高于贵州省 2014~2015 年孕妇的 HBsAg 阳性率(2.87%)^[9],但与贵州部份少数民族人群 HBsAg 阳性率(5.86%)相比较差异不大^[11],这可能与该地区育龄期妇女,由于文化程度偏低(HBV 感染孕妇中 94.26% 为高中以下学历),对乙肝病毒危害性认识不足,缺乏主动 HepB 免疫接种的意识有关,这与针对贵州省少数民族地区乙肝防治现况调查结果相一致^[12]。

乙型肝炎病毒是嗜肝性双链 DNA 病毒,由核壳和外层脂蛋白膜构成,核壳由 HBcAg 和双链 DNA 及 DNA 聚合酶组成,外层脂蛋白膜含有 HBsAg^[13],检测 HBsAg 常作为乙型肝炎病毒诊断的主要指标,HBsAg 阳性能表明有感染但不能说明有病毒复制或其传染性强弱^[14],就必须依靠 HBV-DNA 检测以确定病毒是否有复制及传染性高低;同时少数病例 HBV 五项血清标志物检测为阴性^[15],但通过病毒载量检测,可检出 HBV-DNA 并有升高趋势,因此可判断此类肝炎为“隐匿性乙肝”^[16],能排除漏诊病例,保护新生儿健康。当 HBV-DNA 大于 1.0×10^6 IU/L 时,表明 HBV 病毒处于活动或复制时期^[17-18];本研究显示,121 例孕妇 HBV-DNA $> 1.0 \times 10^6$ IU/L,占到了 36.36%,其中有 32 例 $> 1.0 \times 10^9$ IU/L,占到了 26.45%,表明这部分感染孕妇正处于病毒复制或活动期,需要进行抗病毒治疗与围产期保健。同时,研究发现 HBsAg 与 HBeAg 双阳性与 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性且病毒载量 $> 1.0 \times 10^6$ IU/L 的孕妇相比较,统计学有差异($P < 0.05$),可表明 HBeAg 阳性与高载量 HBV-DNA 有关联。

本研究结果显示,该地区新生儿脐带血阳性率为 30.58%,其中,HBsAg 阳性合并 HBeAg 阳性孕妇中,致新生儿脐带血阳性率为 45.16%,高于 HBsAg 阳性且 HBeAg 阴性的孕妇(23.86%)。HBV-DNA 作为围产期传播 HBV 的重要危险因素,母亲病毒载量 $> 1.0 \times 10^6$ IU/L 引起婴幼儿 HBV 感染率高于病毒载量 $< 1.0 \times 10^6$ IU/L 的母亲。30 例 HBsAg 与 HBeAg 双阳性且病毒载量 $\geq 1.0 \times 10^6$ IU/L 的孕妇,所生 13 例新生儿脐带血 HBsAg 检测

为阳性,脐带血阳性率达到了 43.33%,表明新生儿感染易发生在 HBeAg 为阳性且含有较高病毒载量水平的母亲,同时也表明 HBeAg 阳性是 HBV 复制及传染性高低的一个重要因素。

本次研究由于抽样区域范围小,人群可能缺少代表性,可能对少数民族地区评价存在着结果偏倚。本研究中有 77 例 HBV-DNA $\leq 1.0 \times 10^6$ IU/L 的孕妇,所生新生儿脐带血 HBsAg 阳性率为 23.38%,由于没有对新生儿进行随访并开展母婴阻断后的血清标志物检测,不能证明新生儿是否真正的引起 HBV 感染;对婴幼儿脐带血 HBsAg 检测阳性也有可能是由于 HBsAg 和 HBeAg 不是完整的病毒颗粒,可通过胎盘屏障引起假阳性结果^[19],也可能存在脐血被污染;同时,有文献研究发现脐带血 HBsAg 或 HBV 病毒载量阳性,经后期随访发现大部分新生儿并未感染 HBV,表明婴幼儿病毒来自于母亲体内,而不是自身产生^[20]。

综上所述,开展少数民族地区孕妇血清标志物及病毒载量检测,有助于了解该地区孕妇乙型肝炎病毒的感染状况和流行趋势,有效地实施抗病毒治疗及母婴传播阻断,对优生优育,提高民族健康素质都有着重要意义。

4 参考文献

[1] SORIANO V. Hot news: hepatitis B gene therapy coming to age[J]. AIDS Rev, 2018,20(2):125-127.

[2] GENTILE I, ZAPPULO E, BUONOMO A R, et al. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus and hepatitis C virus[J]. Expert Review of Anti-infective Therapy, 2014,12(7):775-782.

[3] 宋瑶,王爱玲,乔亚萍,等. 316 例乙型肝炎暴露婴幼儿母婴传播发生状况调查[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(4):397-401.

[4] 张丽,赵苏晔,唐小敏,等. 贵州省乙肝表面抗原筛检阳性孕妇的新生儿乙肝病毒感染情况调查分析[J]. 预防医学情报杂志, 2016,32(9):890-894.

[5] LIANG X F, BI S L, YANG W Z, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(47):6550-6557.

[6] 卫生部疾病预防控制局,中国疾病预防控制中心. 全国人群乙型病毒性肝炎血清学流行病学调查报告[J]. 北京:人民卫生出版社, 2011:52-79.

[7] 崔富强,龚晓红,陈园生,等. 中国不同省份 1992-2006 年乙型肝炎疫苗接种进展及乙型肝炎病毒表面抗原携带率变化分析[J]. 中国疫苗和免疫,

- 2012,18(1):6-13.
- [8] KOMATSU H, INUI A, FUJISAWA T, et al. Transmission route and genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010: a retrospective, multicenter study [J]. *Hepatology Research*, 2015, 45(6):629-637.
- [9] 张丽, 赵苏晔, 唐小敏, 等. 贵州省孕妇乙型肝炎病毒感染现状分析[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(17):3486-3489.
- [10] GUI F Q, SHEN L P, LI L, et al. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2017, 23(5):765-772.
- [11] 熊林, 谢渊, 赵艳, 等. 贵州雷山苗族 HBV 血清学标志物与 ALT 检测分析[J]. *现代预防医学*, 2015, 42(16):2986-2988;3007.
- [12] 刘兰, 汪俊华, 黄文湧, 等. 贵州省少数民族地区乙肝防治、态度、行为现况调查[J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(11):1092-1095;1100.
- [13] GANEM D, PRINCE A M. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350:1118-1129.
- [14] ELEFSINIOTIS I S, PAPADAKIS M, VLACHOS G, et al. Presence of HBV-DNA in cord blood is associated with spontaneous preterm birth in pregnant women with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection [J]. *Intervirolgy*, 2011, 54(5):300-304.
- [15] 高春芳, 吴孟超. 乙型肝炎病毒感染标志物检测现状和思考[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(3):145-147.
- [16] 仪爱文. 隐匿性乙型肝炎病毒感染[J]. *中华传染病杂志*, 2010, 28(11):702-704.
- [17] 张媛, 郭佩玲, 王青青, 等. 妊娠期慢性乙型肝炎病毒携带者病毒载量与妊娠结局的相关性[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2014, 35(6):866-869.
- [18] PENG X M, GU L, CHEN X J. Optimization of competitively differentiated polymerase chain reaction in detection of HBV basalcore promoter mutation [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(23):3614-3618.
- [19] PAPADEVANQELOU V. Perinatal HBV viremia newborns of HBsAg(+) mothers is a transient phenomenon that does not necessarily imply HBV infection transmission [J]. *J Clin Virol*, 2012, 54(2):202.
- [20] 刘景丽, 刘兰华, 徐陈瑜, 等. 脐血乙型肝炎病毒血清学标记物诊断宫内感染的局限性[J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(11):812-817.

(2019-02-25 收稿, 2019-05-28 修回)

中文编辑: 刘平; 英文编辑: 赵毅

(上接第 715 页)

- [6] 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, (5):385-401.
- [7] BARTLETT J A, CHEN S S, QUINN J B. Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview[J]. *Hiv Clinical Trials*, 2015, 8(4):221-226.
- [8] 杨蓉蓉, 桂希恩, 熊勇, 等. 两种非核苷类逆转录酶抑制剂治疗艾滋病的不良反应分析[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2017, 44(4):233-236.
- [9] CARRICO A W, SHOPTAW S, COX C, et al. Stimulant use and progression to AIDS or mortality after the initiation of highly active antiretroviral therapy[J]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2014, 67(5):508-513.
- [10] 吴海洲, 陈秋. 蛋白酶抑制剂相关的糖尿病及其机制[J]. *西南军医*, 2014, 16(1):74-76.
- [11] 苏元波, 谢静, 韩扬, 等. 长期应用核苷类逆转录酶抑制剂对 HIV/AIDS 患者脂肪代谢的影响[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(11):859-862.
- [12] 王莉彦, 吴南屏. 长期高效抗逆转录病毒治疗后的代
- 谢异常改变[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2017, 44(5):338-342.
- [13] 胡芳琴, 吴勇, 张展, 等. 不同 CD4⁺ 基线值艾滋病患者高效抗逆转录病毒治疗后免疫重建效果观察[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(24):5521-5523.
- [14] 董婷, 彭琳, 何勤英, 等. HIV 感染者/AIDS 患者接受高效抗逆转录病毒治疗后 CD4⁺ T 细胞计数长期变化趋势[J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(9):913-917.
- [15] 赵平森, 钟志雄, 曾沛斌, 等. 高效抗逆转录病毒治疗不同 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 淋巴细胞基线值 HIV/AIDS 患者后的免疫重建效果观察[J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(7):673-675.
- [16] 李杰, 林鹏, 李艳, 等. 广东省高效抗逆转录病毒治疗艾滋病病毒感染者/患者免疫学和病毒学评价[J]. *华南预防医学*, 2015, 41(2):113-116.
- [17] 钱峰, 田美娟, 许炜璐, 等. 高效抗逆转录病毒治疗对艾滋病患者外周血淋巴细胞亚群的影响[J]. *中国性科学*, 2015, 24(6):56-58.

(2019-03-02 收稿, 2019-05-25 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵毅