

尿出院。其中1例第一次复查时已恢复正常。最近的回顾性分析比较 NSRH 与 II 型 RH、III 型 RH 的手术后膀胱功能与并发症, NSRH 与 II 型 RH 相仿, 但 NSRH 优于 III 型 RH^[4]。

Possover 等^[5]用腹腔镜放大 7 倍分离 CL, 保留膀胱副交感神经走向治疗 38 例 I b1 ~ III a 期子宫颈癌, 结果术后患者能恢复其排尿功能, 和不保留 NS 患者相比 ($n=28$), 耻骨上留置导尿管的时间明显缩短 (11.2 天 vs 21.4 天) ($P=0.0007$), 他们认为采用直肠中动脉作为 CL 中神经部分保留了膀胱的运动功能。

Trimbos 等^[6]在 10 例患者中进行 NS 技术可行性研究, 其中 8 例 NS 技术无意外出现, 分离神经用时 20 min, 均为不带保留导尿管出院, 自行排尿。但有 2 例因神经不能分离而放弃 NSRH。

5 研究方向

尽管目前 NSRH 的临床数据有限, 检索相关文献仅 10 篇左右, 而且患者的临床期别 I b1 ~ II a, 甚至有 III a 期, 术前新辅助治疗的方式不一, 术中采用的神经分离和保存手段不同。但初步研究的结论是令人鼓舞的, 方法可行, 效果满意, 明显降低了膀胱排空功能的并发症。今后的研究重点应在于, 标准化 NSRH 的方法和评价标准, 特别是要设立对照组全面评价生存率、局部控制率和生活质量。

[文章编号] 1000-2200(2008)06-0702-04

· 校阅约稿 ·

高效联合抗逆转录病毒治疗的药物方案与时机

王珍燕¹ 综述, 卢洪洲^{1,2} 审校

[关键词] 获得性免疫缺陷综合征; 抗逆转录病毒治疗, 高效; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 593.3 [文献标识码] A

高效联合抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 俗称“鸡尾酒疗法”, 是目前治疗艾滋病病毒感染最有效方法。HAART 开创了艾滋病治疗的新纪元, 自 1996 年应用于临床以来, 艾滋病的死亡率明显下降, 患者的生存质量和预后获得了显著改善。近年来, 随着多种具有新型作用机制的抗 HIV 药物进入临床试验或被批准上市, HAART 方案得以优化组合, 提高了抗病毒疗效。本文就近年来 HAART 药物研究概况、方案选择、启动 HAART 时机及 HAART 相关监测等进展作一综述。

1 HAART 目的及益处

HAART 的应用改变了 HIV-1 感染的自然史, 使 HIV/AIDS 从一种致死性的亚急性感染成为一种可以控制的慢性感染。HAART 能够将患者体内的艾滋病病毒载量控制在现

[参考文献]

- [1] Yabuki Y, Asamoto A, Hoshihira T, et al. Dissection of the cardinal ligament in radical hysterectomy for cervical cancer with emphasis on the lateral ligament [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164 (1 Pt 1): 7-14.
- [2] Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R, et al. Nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique for preserving the autonomic hypogastric nerve [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93 (2): 307-314.
- [3] Hockel M, Konerding MA, Heussel CP. Liposuction-assisted nerve-sparing extended radical hysterectomy: oncologic rationale, surgical anatomy, and feasibility study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178 (5): 971-976.
- [4] Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R, et al. Type II versus Type III nerve-sparing radical hysterectomy: comparison of lower urinary tract dysfunctions [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 102 (2): 256-262.
- [5] Possover M, Stober S, Plaul K, et al. Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 79 (2): 154-157.
- [6] Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC, et al. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2001, 11 (3): 180-186.

有方法无法检测的水平 (50 copies/ml), 推迟了感染者的临床进程, 有助于患者的免疫重建, 提高了患者生存质量和存活率, 并可显著降低母婴传播的危险性。但是, 目前 HAART 还不能完全将 HIV-1 从体内清除, 所以抗逆转录病毒治疗的最根本目的是尽可能地长期抑制病毒复制。

2 从 HIV-1 复制周期分析 HAART 药物种类

HIV-1 复制周期包括黏附、融合、脱壳、逆转录、整合、转录、翻译、装配与芽生释放等过程。具体步骤为: 首先 HIV 的包膜蛋白 gp120 与细胞表面 CD4 分子识别结合, 致病病毒 gp120 V3 环和 V1/V2 区构象改变, 暴露结构域与辅助受体 CCR5 或 CXCR4 趋化因子受体结合, 最终引起 gp120 构象改变, 暴露 gp41 N 末端疏水性融合肽, 后者介导病毒颗粒与细胞膜融合, 病毒脱去包膜和核衣壳, 病毒核酸及其酶进入人体 CD4 细胞。在宿主细胞内, 病毒基因组 RNA 在逆转录酶催化下形成 dsDNA, dsDNA 在整合酶介导下进入细胞核, 并整合到宿主基因组中形成前病毒, 前病毒转录和翻译形成病毒基因组、结构和非结构前体蛋白, 并装配形成完整病毒颗粒, 之后蛋白酶将前体蛋白加工为成熟蛋白, 从而使病毒成为有感染性的病毒颗粒。从理论上讲, 能够自上述任何环节抑制病毒复制的药物均可用于组成 HAART 方案。具体来

[收稿日期] 2008-09-10

[作者单位] 1. 上海市 (复旦大学附属) 公共卫生临床中心, 上海 201508; 2. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040

[作者简介] 王珍燕 (1983-), 女, 硕士研究生。

[通讯作者] 卢洪洲, 博士后, 博士生导师, 主任医师, 教授,

E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn

讲,HAART 药物可分以下几种:(1)黏附抑制剂,阻止 gp120 与 CD4 结合;(2)辅助受体抑制剂,包括 CCR5 拮抗剂和 CXCR4 拮抗剂;(3)融合抑制剂,抑制 gp41 介导的病毒包膜与宿主细胞膜的融合;(4)逆转录酶抑制剂(RTI),抑制病毒基因组 RNA 反转录生成 cDNA,包括 NRTI 和 NNRTI;(5)蛋白酶抑制剂,抑制 HIV 蛋白酶将 HIV 前蛋白裂解成为成熟蛋白;(6)整合酶抑制剂,抑制 HIV 基因插入到宿主基因组中,从而抑制 HIV 以前病毒形式潜伏感染;(7)成熟抑制剂,抑制 HIV 病毒颗粒的包装和释放。其中,前 3 种药物均能抑制病毒的入胞过程,阻止出芽释放的病毒颗粒再感染新的细胞,可谓从源头抑制 HIV 的感染。3 种酶抑制剂阻断了病毒几乎所有的胞内生物学过程,包括逆转录、整合及前蛋白的成熟,可有效抑制病毒的复制过程,但在药物选择压力下易诱发耐药产生。成熟抑制剂可抑制病毒生活周期的最后环节,导致病毒无效复制。

3 各类 HAART 药物研究概况

截至 2008 年 8 月,获 FDA 批准用于治疗艾滋病的药物共有 7 大类 30 种(包括复合制剂)。除此之外,尚有许多药物已进入临床试验阶段,显示了良好的抗病毒活性。

3.1 黏附抑制剂 目前尚无黏附抑制剂进入临床使用,有些已进入临床研究阶段,如 TNX-355(一种 CD4 单克隆抗体)已完成 II 期临床试验。它通过特异性结合 CD4 分子,阻止 HIV-1 包膜蛋白 gp120 与 CD4 受体结合。TNX-355 II 期临床研究中入选 82 位抗病毒治疗失败的 HIV 感染者,随机分为 3 组,患者在接受最优背景治疗(OBT)的前提下,分别接受 TNX-355 10 mg/kg、15 mg/kg 以及安慰剂治疗,前 9 周每周 1 次用药,以后 2 周 1 次用药。治疗 48 周,3 组患者病毒载量分别下降 0.96 log、0.71 log 和 0.14 log copies/ml,CD4 计数分别增加 48.51 和 1 个/ μ l,与安慰剂组对照有统计学差异。且体外研究显示^[1],它与同为抑制病毒入胞的融合抑制剂 T-20 有协同作用。

3.2 辅助受体抑制剂 在 1996 年人们就发现 HIV-1 感染细胞需要 CCR5 或 CXCR4 辅助受体参与,其后又发现 1% 的高加索人由于 CCR5 基因 32 个碱基缺失而不易感染 HIV-1^[2],这说明辅助受体对于 HIV-1 感染细胞是必不可少的,于是人们就致力于辅助受体抑制剂的开发。2007 年由辉瑞公司(Pfizer)研发的马拉韦罗(maraviroc,商品名 Celsentri/Selzentry)获 FDA 批准成为第一个上市的 CCR5 拮抗剂。由于病毒嗜性不同,它只能用于 R5 型 HIV-1 感染者,研究显示其对 X4 和 R5X4 型 HIV-1 无抗病毒活性,故用马拉韦罗进行抗病毒治疗前应对患者进行病毒嗜性检测。马拉韦罗与现有药物抗病毒作用机制不同,故对多重耐药病毒株仍具有抗病毒活性。对马拉韦罗进行 24 周的 3 期临床研究 MOTIVATE-1(A4001027)^[3]和 MOTIVATE-2(A4001028)^[4]结果显示,马拉韦罗 300 mg 每日 2 次用药联合 OBT 能有效降低血浆 HIV-1 RNA 水平,提高 CD4⁺T 细胞数量,且有较好的耐受性,其常见不良反应为腹泻、恶心和头痛。但也有报道少数患者可发生直立性低血压和肝脏中毒事件。体外耐药研究显示,马拉韦罗不会诱导病毒嗜性转变,对其敏感性下降的变异株是源于基线研究时已经存在的但未能检出的 X4 型或 R5X4 型 HIV-1^[5]。Progenics 制药公司研发 CCR5 抑制剂

PRO 140 为 CCR5 单克隆抗体,在临床试验中显示了良好的抗病毒疗效。CCR5 抑制剂 aplaviroc(GW-873140)和 vicriviroc(SCH 417690)分别因肝毒性和病毒学失败率高而终止了临床试验。此外,已经进入临床评价的 CXCR4 抑制剂有 AMD070 与 KRH-2731 等。

3.3 融合抑制剂 全球第一个也是目前唯一一个融合抑制剂恩夫韦地(enfuvirtide,T-20)于 2003 年 10 月批准上市。它是 HIV 跨膜蛋白 gp41 内高度保守序列衍生而来的一种合成肽类物质,可与 gp41 亚单位上的第一个七肽重复结构相结合,以阻止病毒与细胞膜融合所必需的构象改变。研究显示它有良好的抗病毒活性,且不良反应轻微。该药与其他阻止病毒入侵的药物,如黏附抑制剂、辅助受体抑制剂合用,可能会起到协同抑制作用。

3.4 逆转录酶抑制剂 逆转录酶抑制剂包括 NRTI 和 NNRTI。NRTI 为最早用于抗艾治疗的一类药物,自 1987 年齐多夫定(AZT)上市以来多种 NRTI 相继问世,包括去羟肌苷(ddI)、扎西他滨(ddC)、司他夫定(d4T)、拉米夫定(3TC)、阿巴卡韦(ABC)、替诺福韦(TDF)、恩曲他滨(FTC)。racivir、amdoxovir、apricitabine 和 elvucitabine 属于新一代 NRTI 类药物,临床初步研究显示均具较强的病毒抑制活性。NNRTI 通过与逆转录酶的非底物结合部位结合而抑制 HIV 逆转录酶的活性,目前已上市药物有依非韦伦(EFV)、奈韦拉平(NFV)和地拉夫定(DLV)。NNRTI 最主要的不良反应是容易诱导耐药,只需单个位点变异就可引起耐药,且同类药物间易发生交叉耐药。etravirine(TMC-125)和 rilpivirine(TMC-278)是 Tibotec 公司开发的 NNRTI,目前处于临床 III 期评价中。II 期研究表明,etravirine 的抗病毒疗效优于现有的 NNRTI,且对现有 NNRTI 治疗无效或耐药的 HIV 感染者也有很好的疗效。患者对其耐受性好,常见不良反应有嗜睡、腹泻和轻微的头痛。rilpivirine 与依非韦伦的抗病毒疗效在一项临床试验中进行了评价,48 周结果显示二者在降低病毒载量及提升 CD4 计数方面具有相似的效果,但其中枢神经系统症状及皮疹等副反应发生率较依非韦伦少见。

3.5 蛋白酶抑制剂 抑制蛋白酶的活性能够阻止 HIV-1 gag 和 pol 基因产物裂解成病毒成熟所需要的结构蛋白和酶,阻止前体病毒成为有感染性的病毒颗粒。PI 是继 NRTI 后上市的第二类抗艾滋病治疗药物。早在 1995 年第一个 PI 沙奎那韦(SQV)就应用于临床,与 NRTI 合用显示出良好的抗病毒效果。之后数种 PI 相继问世,包括昂地那韦(IDV)、利托那韦(RTV)、奈非那韦(NFV)、阿扎那韦(ATV)、氨普那韦(APV)、洛匹那韦(LPV)、福沙那韦(FAPV)、替拉那韦(TPV)和地瑞那韦(DRV)。因为 RTV 可抑制细胞色素(CYP3A)的活性,将 PI 与小剂量的 RTV 合用可减慢 PI 的体内代谢过程,增加其血药浓度,现普遍使用含 RTV 的增强 PI。脂代谢紊乱是 PI 类药物最突出的副作用,开发新一代对血脂影响小的 PI 是将来研究的方向。

3.6 整合酶抑制剂 近年来,已发现与合成许多整合酶抑制剂,在体外及临床实验中显示了良好的抗病毒活性,其中 raltegravir(Isentress, MK-0518)因其强大的抗病毒优势于 2007 年 10 月 12 日获美国 FDA 批准,成为第一个上市的整合酶抑制剂。raltegravir 通过抑制 HIV-1 整合酶催化的链转

移过程来抑制 HIV-1 复制,与其它类药物无交叉耐药性,为多重耐药 AIDS 患者提供了治疗选择。48 周研究表明,无论患者基线病毒载量、CD4 计数、基因型、表型耐药评分及 OBT 方案组成如何,raltegravir 的抗病毒效果均优于安慰剂对照组。raltegravir 与 EFV 的疗效对比研究中^[6],4 种不同剂量的 raltegravir (100、200、400、600 mg,每日 2 次)与 EFV 分别联合 TDF/3TC 用于治疗初治患者,48 周结果显示 5 组患者中病毒载量低于 50 copies/ml 者比例相似,在 83%~88% 之间。raltegravir 主要通过葡萄糖醛酸苷化作用代谢,对 CYP3A4 无诱导或抑制作用,与其他由肝脏 CYP450 系统代谢的药物间相互作用少。elvitegravir (GS-9137) 是由 Gilead 公司研发的 HIV-1 整合酶抑制剂,目前已完成 II 期临床试验。在 278 位已接受过抗病毒治疗的患者中进行的研究显示^[7],elvitegravir 125 mg 每日 2 次用药联合 OBT 治疗 16 周,患者病毒载量平均下降 1.7 log copies/ml。治疗 24 周有 92% 和 76% 的患者病毒载量下降至少 1 log copies/ml 和 2 log copies/ml。若患者对 OBT 中所有药物均耐药,24 周平均病毒载量下降为 0.7 log copies/ml,如 OBT 中含至少一个活性药物时,24 周平均病毒载量下降 2.1 log copies/ml。上述结果说明,elvitegravir 与其他抗逆转录病毒药物一样必须用联合疗法才能更好地发挥抗病毒作用。Gilead 公司将以 150 mg 每日 2 次剂量用药开展 elvitegravir 的 III 期临床试验。

3.7 成熟抑制剂 病毒的包装成熟是 HIV 复制周期的最后步骤,是新生病毒颗粒获得感染能力必不可少的一环,抑制此过程导致病毒无效复制。迄今,尚无成熟抑制剂获得批准上市,但中草药花蒲桃 (*Syzygium claviflorum*) 的衍生物 Bevirimat (PA-457) 已进入 II 期临床试验,初步研究显示了良好的抗病毒效果。

3.8 复合制剂 将不同种类的药物制成一种剂型能够简化用药方案,有利于提高患者的依从性。目前用于抗艾滋病治疗的复合制剂有双汰芝 (3TC + AZT)、三协维 (ABC + 3TC + AZT)、epzicom (ABC + 3TC)、truvada (TDF + FTC)、克力芝 (LPV + RTV)、atripla (EFV + FTC + TDF)。

4 HAART 推荐方案及药物选择

HAART 推荐标准方案为 2 种 NRTI + 1 种 NNRTI 或 2 种 NRTI + 1 种加强 PI (含利托那韦)。目前尚无数据表明两种方案哪种抗病毒效果更好一些。有学者主张在疾病进展期 (高病毒载量和低 CD4 计数) 宜应用基于加强 PI 的 HAART 方案,因为 PI 基因耐药屏障高,不易诱发耐药;而基于 NNRTI 的 HAART 方案优点为服药方便,脂代谢副作用小。选择 HAART 方案时需要注意几点:(1)3 种 NRTI 联合抗病毒效果不理想,特殊情况下可作为一种备选方案;(2)3NRTI + 1NNRTI 或 3 类药物联合治疗 (如 NRTI + NNRTI + PI) 较之标准方案并无益处;(3)4 类或以上药物联用缺少随机对照试验支持;(4)用药方案尽量简单,以提高患者依从性;(5)患者原发耐药情况;(6)患者对药物的耐受性及药物之间的相互作用;(7)基础疾病情况及有无妊娠;(8)患者长期接受治疗所能承受的经济负担。

表 1 为 2008 年国际艾滋病联盟推荐的 HAART 方案优先选择的药物^[8]。目前多种具有新型作用机制的抗艾滋病治疗药物上市,如整合酶抑制剂 raltegravir 和 CCR5 抑制剂马拉韦罗,为患者提供了更多的治疗选择,需要设计大型随机对照临床试验,以组成新的 HAART 组合 [如 2NRTI + 整合酶抑制剂,2NRTI + CCR5 抑制剂 + NNRTI (PI) 等] 进行有效性及安全性分析,从而进一步优化 HAART 方案。

表 1 HAART 方案优选的药物及其副作用

HAART 优选药物	选择原因	主要副作用及注意事项
NRTI		
TDF/FTC	耐受性好;疗效优于 AZT/3TC, 与 d4T/3TC 疗效相当;复合剂型,1 次/天用药	TDF 具有肾毒性,使用前应进行肾功能评估; 肾功能不全者减少剂量使用或禁用
ABC/3TC	疗效不如 TDF/FTC;对高病毒载量者 效果不理想;复合剂型,1 次/天用药	过敏 (发生率 5%~8%,HLA-B5701 基因型高危),应用前进行 HLA-B5701 基因型筛查可减少过敏反应发生率;可能致心肌梗死危险性增加
NNRTI		
EFV	EFV 每日 1 次,与 TDF/FTC 联用 抗病毒效果较好	中枢神经系统毒性,妊娠前 3 个月使用有引起胎儿畸形危险, 与 NRTI 合用可能会引起脂肪萎缩
RTV 加强 PI		
LPV	大量研究证实其疗效;热稳定剂型; 初治患者每日服药 1 次或 2 次	胃肠道反应,高脂血症 (尤其是高甘油三酯血症)
ATV	疗效不次于 LPV;高脂血症和腹泻 发生率;1 次/天用药	高胆红素血症 (MDR1 基因呈 UGT1A1-28 等位基因型和 T3435C 多态性), 偶可导致肾结石,抑酸剂可降低 ATV 血药浓度,慎与质子泵抑制剂合用
FAPV	疗效不次于 LPV;每日 1 次或 2 次用药	皮疹
DRV	疗效不次于 LPV,对高病毒载量患者优于 LPV; 恶心及高甘油三酯发生率;每日 1 次用药	皮疹
SQV	疗效不次于 LPV;脂代谢副作用小;每日 2 次用药	服药剂量大

5 HAART 时机

何时开始 HAART 取决于多种因素,包括患者的临床症状、CD4 计数、病毒载量及个人意愿等,同时还要权衡药物毒性与 HIV 感染进展为 AIDS 的危险、患者经济负担与耐药发生的危险等。随着研究的深入,有关开始 HAART 的最佳时机也在改变。有学者主张当 CD4 计数低于 $200/\mu\text{l}$ 时启动治疗,因为主要考虑到药物的毒副作用及保留耐药后选择其它药物的余地。但随着多种高效低毒抗艾滋病药物的上市,优化的 HAART 方案能够有效抑制病毒复制,简化的用药方案提高了患者的依从性,且延缓了耐药的发生,所以目前观点倾向于当 CD4 计数低于 $350/\mu\text{l}$ 时即启动治疗,而 Lichtenstein 等^[9]进行的一项研究表明,当 CD4 计数大于 $350/\mu\text{l}$ 启动 HAART 患者受益要大于低于 $350/\mu\text{l}$ 者,但是该研究没有明确指出开始 HAART 的确切 CD4 计数范围。总之,对于开始 HAART 的最佳时机国内外尚无一致定论,需要进一步临床研究来确定。表 2 为 2008 年国际艾滋病联盟推荐的成人 HIV-1 感染者开始抗病毒治疗的时机^[8]。

表 2 成人 HIV-1 感染者进行 HAART 的时机

临床指标	推荐意见
有症状	建议治疗
无症状	建议治疗
CD4 < $350/\mu\text{l}$	建议治疗
CD4 $\geq 350/\mu\text{l}$	是否需要治疗据患者个体情况而定,存在以下情况时考虑治疗:高病毒载量($>10\ 000$ copies/ml)、CD4 计数下降较快(每年降低 $>100/\mu\text{l}$)、心血管病高风险、合并 HBV/HCV 感染、HIV 相关肾脏疾病

6 HAART 相关监测

HAART 监测是抗逆转录病毒治疗的一项重要内容,包括:(1)治疗反应检测。定期检测 HIV-1 RNA 水平和 CD4 计数以观察治疗反应。(2)耐药检测。HIV 耐药是导致抗病毒治疗失败的主要原因之一,对病毒学改善不明显或病毒学失败的患者应行耐药检测。由于耐药毒株的广泛流行,启动 HAART 前进行原发耐药检测也尤为重要。HAART 疗效与病毒耐药性的产生直接相关。Vercauteren 等^[10]在葡萄牙进行的一项研究表明,HIV-1 感染者多重耐药的发生率随时间呈递减趋势,2001~2006 年每年的多重耐药发生率分别为 5.7%、5.2%、3.8%、3.4% 和 2.7%。大概因近年来多种强效抗 HIV-1 药物的不断问世,使 HAART 方案优化组合提高了疗效。(3)病毒嗜性检测。CCR5 抑制剂马拉韦罗仅对 CCR5 嗜性 HIV-1 有抑制作用,对服用马拉韦罗的患者应进行病毒嗜性检测。(4)药物副作用检测。通过实验室检查及临床指标监测 HAART 药物对肝脏、心血管及肾脏等各系统的毒副作用。(5)HLA-B 5701 筛查。约 50% 的 HLA-B 5701 基因型患者会发生阿巴卡韦相关的超敏反应,拟服用阿巴卡

韦的患者应行 HLA-B 5701 基因型筛查。(6)治疗药物浓度监测。特殊人群用药有时需进行治疗药物浓度监测,如儿童、妊娠妇女及肾衰患者等。

[参 考 文 献]

- [1] Zhang XQ, Sorensen M, Fung M, et al. Synergistic in vitro antiretroviral activity of a humanized monoclonal anti-CD4 antibody (TNX-355) and enfuvirtide (T-20) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(6): 2 231-2 233.
- [2] O'Brien SJ, Moore JP. The effect of genetic variation in chemokines and their receptors on HIV transmission and progression to AIDS [J]. *Immunol Rev*, 2000, 177: 99-111.
- [3] Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremia ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-week results of a Phase 2b/3 study in the US and Canada. Poster presented at the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2007 February 25-28; Los Angeles, CA, USA.
- [4] Nelson M, Faikenheuer G, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremia ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-week results. Poster presented at the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2007 February 25-28; Los Angeles, CA, USA.
- [5] Westby M, Lewis M, Whitcomb J, et al. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir [J]. *J Virol*, 2006, 80(10): 4 909-4 920.
- [6] Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 46(2): 125-133.
- [7] Zolopa AR, Mullen M, Berger D, et al. The HIV integrase inhibitor GS-9137 has potent antiretroviral activity in treatment-experienced patients. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 2007.
- [8] Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel [J]. *JAMA*, 2008, 300(5): 555-570.
- [9] Lichtenstein K, Armon C, Buchacz K, et al. Early Uninterrupted ART is associated with improved outcomes and fewer toxicities in the HIV outpatient study (HOPS). In: Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colo. Abstract 769.
- [10] Vercauteren J, Deforche K, Theys K, et al. The incidence of multidrug and full class resistance in HIV-1 infected patients is decreasing over time (2001-2006) in Portugal [J]. *Retrovirology*, 2008, 5: 12.