

# 感染病学

——新疾病、新理论、新技术

主 编 贾 杰

副主编 程明亮 袁平戈

四川科学技术出版社

# 感 染 病 学

——新疾病、新理论、新技术

主 编

贾 杰

副主编

程明亮 袁平戈



四川科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

感染病学:新疾病、新理论、新技术/贾杰主编  
成都:四川科学技术出版社,2001.4  
ISBN 7-5364-4711-6

I. 感… II. 贾… III. 传染病 IV.R51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 23575 号

感染病学:新疾病、新理论、新技术

主 编 贾杰  
责任编辑 程蓉伟  
封面设计 吴庆渝 周江川  
版面设计 周江川  
责任校对 袁平戈  
责任出版 何明理  
出版发行 四川科学技术出版社  
成都盐道街 3 号 邮编 610012  
开 本 787×1029mm1/16  
印张 24 字数 576 千  
插页 4  
印 刷 成都市蜀丰印刷厂  
版 次 2001 年 5 月成都第一版  
印 次 2001 年 5 月第一次印刷  
印 数 1—2000  
定 价 46.00 元  
ISBN 7-5364-4711-6/R·1071

■ 本书如有缺损、破  
页、装订错误,请  
寄回印刷厂调换。  
■ 印刷厂地址:成都  
市高新区石羊工业  
园  
邮编/610041

■ 版权所有,翻印必究 ■

# 编 著 者

(以章节先后为序)

- |     |                              |     |                  |
|-----|------------------------------|-----|------------------|
| 潘孝彰 | 上海医科大学华山医院                   | 刘 林 | 贵阳医学院附属医院        |
| 蒋为民 | 上海医科大学华山医院                   | 周桂英 | 广西医科大学附属第一医院     |
| 莫 凌 | 上海医科大学华山医院                   | 江建宁 | 广西医科大学附属第一医院     |
| 胡国龄 | 湖南医科大学                       | 贾 杰 | 海南省人民医院          |
| 何念海 | 第三军医大学西南医院                   | 雷秉钧 | 华西医科大学附属第一医院     |
| 张 瑞 | 第三军医大学西南医院                   | 尚 佳 | 河南省人民医院          |
| 顾长海 | 第三军医大学西南医院                   | 符永健 | 海南省结核病防治研究所      |
| 马巧玉 | 第三军医大学西南医院                   | 翁心华 | 上海医科大学华山医院       |
| 王宇明 | 第三军医大学西南医院                   | 卢洪洲 | 上海医科大学华山医院       |
| 郝 飞 | 第三军医大学西南医院                   | 朱德妹 | 上海医科大学华山医院抗生素研究所 |
| 李奇芬 | 第三军医大学西南医院                   | 吴 君 | 贵阳医学院附属医院        |
| 顾小红 | 第三军医大学西南医院                   | 程明亮 | 贵阳医学院附属医院        |
| 张绪清 | 第三军医大学西南医院                   | 李光辉 | 上海医科大学华山医院       |
| 赵素元 | 新疆维吾尔自治区人民医院                 | 朱利平 | 上海医科大学华山医院       |
| 黄祖瑚 | 南京医科大学附属第一医院                 | 李光明 | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 马为民 | 深圳市肝病研究所                     | 全 俊 | 湖南医科大学附属湘雅医院     |
| 袁平戈 | 重庆医科大学病毒性肝炎研究所<br>中华肝脏病杂志编辑部 | 范学工 | 湖南医科大学附属湘雅医院     |
| 白雪帆 | 第四军医大学唐都医院                   | 张蕾蕾 | 海南省人民医院          |
| 潘 蕾 | 第四军医大学唐都医院                   | 孙玲华 | 江西医学院附属第一医院      |
| 余光开 | 泸州医学院附属医院                    | 石家齐 | 贵阳医学院附属医院        |
| 林芝梅 | 上海第二医科大学附属瑞金医院               | 杨绍基 | 中山医科大学           |
| 陆志檬 | 上海第二医科大学附属瑞金医院               | 姚集鲁 | 中山医科大学           |
| 魏羽佳 | 贵阳医学院附属医院                    | 王玉梅 | 中国医科大学附属第二临床学院   |
| 姜素椿 | 解放军三〇二医院                     | 乔光彦 | 中国医科大学附属第二临床学院   |
| 魏振满 | 解放军三〇二医院                     | 李建华 | 贵阳医学院附属医院        |
|     |                              | 刘兴德 | 贵阳医学院附属医院        |

# 前 言

新世纪的路途已经在我们眼前展开。

二十一世纪的医学必将循社会经济改革方向发展,要求医务人员既注意基本知识、基本理论和基本技能的训练,更要求探求和获得新知识,开拓新的诊断与治疗方法,积极思维,大胆探索。

二十世纪在医学领域取得的成就是辉煌的,尤其在感染性疾病方面,传染病控制与预防的成绩令人瞩目。人们对老的传染病有了新的深入的认识,其中有的疾病(如天花)已经被消灭,有的得到了初步控制。

新世纪,感染性疾病将面临新的挑战:原有的传染病依然存在,并且出现病原变异,临床表现不典型化,增加了诊断与治疗的难度;新的感染性疾病不断发现,涉及的学科领域不断扩大、拓展;人口老年化,糖皮质激素、抗生素滥用的现象尚无得力措施监控,耐药菌株迅速增加,深部真菌感染将变得引人注目。

这就是新世纪从事感染性疾病医务人员的任务。

本书的编写邀请了全国各地在感染性疾病方面有影响的专家参与,作者除老一辈学科带头人外,更多为在某一专题具有很深造诣的博士、博士后等跨世纪的后起之秀。编写时力求视野宽、立意高、资料新,紧密结合临床。

这就是本书的特点。

信息是无穷的,探索永无止境。

本书帮助你总结了感染性疾病 20 世纪的经验,更为你提出了新世纪的努力方向。

知识就是力量。

贾 杰

2001 年 3 月

# 目 录

## 第一章 病毒性感染疾病及治疗

|                 |       |
|-----------------|-------|
| 第一节 艾滋病         | (1)   |
| 第二节 乙型脑炎病毒感染    | (12)  |
| 第三节 甲型肝炎病毒的研究进展 | (22)  |
| 第四节 乙型病毒性肝炎     | (36)  |
| 第五节 丙型病毒性肝炎     | (52)  |
| 第六节 丁型病毒性肝炎     | (64)  |
| 第七节 戊型病毒性肝炎     | (74)  |
| 第八节 新型病毒性肝炎     | (84)  |
| 第九节 病毒性肝炎的基因治疗  | (89)  |
| 第十节 干扰素         | (95)  |
| 第十一节 拉米夫定的临床应用  | (106) |
| 第十二节 肾综合征出血热    | (117) |
| 第十三节 狂犬病        | (130) |
| 第十四节 巨细胞病毒感染    | (141) |

## 第二章 细菌感染性疾病及治疗

|                    |       |
|--------------------|-------|
| 第一节 葡萄球菌感染         | (150) |
| 第二节 沙门菌感染          | (164) |
| 第三节 绿脓杆菌属的研究进展     | (170) |
| 第四节 弧菌的研究进展        | (179) |
| 第五节 类鼻疽病           | (187) |
| 第六节 螺旋体病的研究进展      | (192) |
| 第七节 幽门螺杆菌感染        | (198) |
| 第八节 结核分枝杆菌的耐药性及其防治 | (205) |
| 第九节 抗菌药物的新进展       | (216) |

|                      |       |
|----------------------|-------|
| 第十节 细菌耐药性及变迁·····    | (240) |
| 第十一节 医院内感染·····      | (250) |
| 第十二节 免疫损伤宿主的感染·····  | (263) |
| 第十三节 感染性休克·····      | (272) |
| 第十四节 中毒性休克综合征·····   | (285) |
| 第十五节 输血引起的感染性疾病····· | (294) |
| 第十六节 感染性心内膜炎·····    | (306) |
| 第十七节 感染性腹泻·····      | (313) |
| 第十八节 泌尿系感染·····      | (322) |

### 第三章 其他感染性疾病及治疗

|                   |       |
|-------------------|-------|
| 第一节 深部真菌病·····    | (332) |
| 第二节 疟疾的诊断和治疗····· | (347) |
| 第三节 旋毛虫病·····     | (354) |
| 第四节 包虫病·····      | (360) |
| 第五节 发热的诊断和治疗····· | (367) |

# 第一章 病毒性感染疾病及治疗

## 第一节 艾滋病

艾滋病的研究发展很快,现就流行情况,诊断发展及治疗的新概念进行介绍。

### 一、近年艾滋病(AIDS)的流行情况

AIDS 流行病学的研究始于 1981 年。当时在美国同性恋人群中出现了一系列与免疫缺陷有关的疾病,如卡波西肉瘤,卡氏肺孢子虫肺炎等;相同的情况也出现在静脉吸毒人群中,提示疾病的传播不仅是性接触传播,同样可以通过非肠道途径传播。1983 年,引起 AIDS 的病毒被发现,并最后命名为人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)。2 年后,发展了监测抗体的血清学试验,使得能对 AIDS 及其相关症状进行研究。最近的研究证实, AIDS 的流行早在 50 年代就已开始,在保存的血清库中发现一位 1959 年的血液病患者已证实为 AIDS 患者。

#### (一)人群分布

由于 AIDS 传播的不同方式和人类行为方式的不同,世界各地人群中具有不同的 HIV 感染率。首先,男性较女性的感染率为高,平均为 57:43。非洲地区成年男女比率为 1:1,澳洲仅为 95:5。感染人群中,撒哈拉非洲主要为异性恋者,北非为静脉吸毒者和异性恋者,而东亚和太平洋地区以静脉吸毒,异性恋和男性同性恋者为主,拉美,北美和西欧,澳洲主要为男性同性恋者,静脉吸毒者和异性恋者。在美国,由于白人社区良好的教育和社区管理,使得白人的感染情况得到有效的控制,而黑人的感染情况明显高于白人。

#### (二)流行模式

通常国际上根据 AIDS 最初流行阶段在全球的表现,划分为三种流行模式。模式 1 指感染人群主要发生在男性同性恋者和静脉吸毒人群中,男性感染者显著多于女性,人群流行率较低,代表国家和地区有北美,西欧和澳洲,这些国家和地区在 70 年代末期就开始广泛流行。模式 2 主要指感染人群发生在异性乱者中,男女感染者几乎相等,人群感染率较高,代表地区为非洲和加勒比地区。模式 3 指当时尚未发生流行的国家和地区,这些国家和地区仅仅发现极少的感染者,且都是国外传入,包括所有未列入模式 1、2 的国家和地区。当然随着时间的推移,流行模式并不是不变的。如泰国,就是从最初的模式 3 转变为模式 1,而且泰国的流行模式主要是模式 2。同样的情况也发生在我国,目前我国的感染人群主要是静脉吸毒者,也就是从模式 3 转变为模式 1,当然这种模式 1 和欧美的模式 1 还有一定的区别。

### (三)全球流行态势

到 1998 年底,全球感染 HIV 的人数达到 3340 万人,波及全球 193 个国家和地区。其中成人感染人数为 3220 万人(女性为 1380 万人),儿童为 120 万人。累积死于 AIDS 人数为 1390 万人。90% 以上发生在发展中国家,每天有近 16000 名新 HIV 感染者。由于世界各地的流行模式不同,全球各地的感染情况也不相同。非洲是目前感染情况最严重的地区,其感染人数占全球感染人数的 2/3,达到 2270 万人,且其成人流行率达到 8%。AIDS 死亡者 83% 在非洲,达 7500 人,约占全球的一半;南亚和东南亚的感染人数居第二位,达到 670 万人;其余地区均有不同数量的感染者。值得指出的是,北美,西欧和澳洲虽然是最早发现感染者的地区,同时也是当时感染情况最为严重的地区,但是经过全社会的努力,采取许多切实有效的措施,感染状况在经过上升,下降后,已经趋于稳定,保持较低的流行趋势。

亚洲发现感染者的时间较北美为晚,大约在 1984 年,首先在泰国发现 HIV 感染者,随后在亚洲的其他国家如缅甸,印度,中国等陆续发现 HIV 感染者和患者。到目前为止,亚洲国家中发现的 HIV/AIDS 数已超过 700 万人,其中印度就超过 400 万人,占成人人口的近 1%;泰国有近 100 万人感染 HIV/AIDS,占成人人口的 2.3%。值得指出的是,虽然亚洲国家发现 HIV 比较晚,总感染人数还不如非洲国家多,但亚洲地区一些国家发展速度很快,尤其像缅甸、柬埔寨、越南等国家。如缅甸,孕妇的感染率达 2.2%,在静脉吸毒者中,其流行率达 66.7%,妓女的流行率达 20%,而柬埔寨的发展势头更猛。柬埔寨是亚洲国家中发现 HIV 感染者较晚的国家,通过几年的流行,孕妇的感染率达到 3.3%,士兵体检的 HIV 发现率达到 6.3%,而妓女中的流行率达到 50%。因此,联合国 AIDS 规划署和世界卫生组织非常关注亚洲地区的 AIDS 流行情况,对亚洲地区 AIDS 流行的控制给予了极大的支持,希望亚洲地区对控制全球 HIV 感染总数做出贡献。

### (四)中国流行情况

我国自 1985 年在北京首次发现一例美籍阿根廷人 AIDS 患者和在浙江发现四例 HIV 感染者以来,到 1999 年底,累计报告 HIV/AIDS 超过 15000 例,全国大陆 31 个省市都发现有 HIV/AIDS。根据病例报告,目前我国 AIDS 的 3 种传播途径均已发现,其中以注射毒品传播比例最高,达到 67.4%,异性传播为 6.6%,母婴传播为 0.08%,血液及制品传播为 0.3%。从 HIV/AIDS 地区分布来看,以云南省和新疆发现的 HIV/AIDS 最多,占全国的 HIV/AIDS 的 2/3。这两省的 HIV/AIDS 来源主要为吸毒人员共用注射器,也符合我国主要传播途径。我国 HIV/AIDS 主要以青年人为主,年龄集中在 20~40 岁之间,占 80%,男女比例达到 5:1。我国流行的主要毒株为美国 B 和泰国 B。

## 二、诊断方法的若干进展

### (一)抗体检测

1. 过筛试验 常用的为酶联免疫吸附法(ELISA)。ELISA 又可分为间接 ELISA、竞争性 ELISA 和双抗原夹心 ELISA。间接 ELISA 法用于测定抗体,其原理与间接免疫荧光技术相似,先将抗原吸附于固相载体,加入待测抗体,再用酶标记抗抗体检测样品中与抗原结合的抗体,底物被酶分解,出现显色反应,其显色的深浅与样品中相应抗体量成正比。竞争性 ELISA 法与放射免疫测定法相似,系利用酶标记抗体对抗原竞争性结合来检测未知的抗体。底物被酶分解也出现颜色反应,但其显色的程度与未知抗体的含量成反比。双抗原夹心法

是先将抗原吸附于固相载体,加入待测抗体后,再用酶标记抗原检测样品中的抗体,加入底物所显示的颜色改变与待测的抗体量成正比。在间接 ELISA 和双抗原夹心 ELISA 试验中,以重组蛋白或多肽替代整个病毒颗粒可提高这些方法的灵敏,在血清阳转早期双抗原 ELISA 法更为敏感,但是 O 亚型病毒感染者常被漏诊。这是由于 O 亚型病毒株的一个重要的诊断位点处的跨膜蛋白产生了突变,所以 O 亚型病毒株与 HIV-1 病毒的其他亚型及 HIV-2 病毒间有高度的异源性。为了避免假阴性,人们在试剂中加入了 O 亚型抗原。

2. 确证试验 最常用的是免疫印迹法(western blot),它已成为评价 ELISA 反应结果的金标准,但这一试验可检测的抗体需与制备试剂时所使用的抗原亚型相匹配(商业上用的免疫印迹法试剂是用 HIV-1B 亚型链制备的),否则会使在血清阳转初期取得的标本发生漏诊。当用以 HIV-1 制备的试剂为基础的免疫印迹法去检测 HIV-2 阳性血清时,有 20% 的标本呈假阴性,这种情况在抗体滴度低时尤易出现。以 HIV-1B 亚型制备的试剂也可能使 10% 的 O 亚型感染者出现假阴性结果,但由于 HIV-1-O 亚型在非洲以外地区很罕见,为完善起见,是在试剂中加入 O 亚型病毒免疫特异性多肽。

目前常规,先用 ELISA 法检测,对阳性标本再行免疫印迹确证试验,阳性时才可确定此患者感染了 HIV,这一过程可靠、安全。有时最终判定 HIV 感染还有困难,需要随访,例如在免疫印迹法试剂中仅有 P24、P55 两个条带时,乃是非特异性反应。抗 HIV-1 病毒 O 亚型血清与 P32(整合酶)和 P53、P66(逆转录酶)的交叉反应强烈,且 HIV-2 和 HIV-1 的其他亚型有共同的 P24、P55,故无法区分 HIV-2 和 HIV-1 非 O 亚型感染。WHO 建议使用两种或三种不同的 ELISA 法,每种 ELISA 法使用一套彼此之间无交叉反应的抗原以利于鉴定病毒抗原的类别。联合应用不同的 ELISA 法可清楚地区分 HIV 感染和非 HIV 感染的标本,也可区分 HIV-1 和 HIV-2 感染。另一方法是双 ELISA 法——联合应用一种可检测到 HIV-1 和 HIV-2 抗体的 ELISA 方法,若确定为 HIV-1 感染,再明确是否为 HIV-1-O 亚型感染。

## (二)抗原检测

P24 抗原检测:P24 抗原位于 HIV 的核心或内层。它在 HIV 感染者血清中的滴度有两个高峰,其一是在感染初期机体尚未产生抗体时,后随着感染者血清中 P24 抗体水平不断升高,P24 抗原滴度下降。但在进入到艾滋病期后,由于机体无法产生足够的 P24 以中和 P24 抗原,血清中的 P24 抗原滴度再次增高,出现第二个高峰。由于血清中 P24 抗原出现比 P24 抗体早,所以 P24 抗原检测可用于早期诊断和病情检测。但外周血中的 P24 抗原多为游离的非病毒结合的抗原,所以抗病毒治疗后外周血中 P24 抗原下降水平可能与病毒颗粒下降水平不相平行。因此,P24 抗原检测不宜用于评价抗病毒治疗的效果。

## (三)HIV 抗原、抗体检测方法的新发展

由于在外周血中 P24 抗原的出现早于 P24 抗体,所以,为了缩短诊断窗期(从 HIV 感染到血清阳转的一段时间),人们发展了第三代 HIV 过筛试验(即联合应用双抗原夹心法和 P24 抗原检测)。但因为这一方法较费时,近年来又开发了第四代 HIV 过筛试验。这一类的试验可同时检测 HIV 抗原和 HIV 抗体。现已有的检测方法主要有:Enzymun-test HIV Combi(为一酶联免疫吸附法,可同时检测 HIV 抗原和抗各 HIV-1 亚型和 HIV-2 病毒的 IgG、IgM 抗体)和 VIDAS HIV DUO(为一酶联荧光法定,可同时检测 P24 抗原和抗各 HIV-1 亚型和 HIV-2Ig 抗体)。对照试验表明第四代 HIV 过筛试验与第三代过筛试验相比具有同样的特异性和更高的敏感性,且检测费用不增加,可用于血制品的安全检测。

#### (四) $CD_4^+$ 细胞计数和 $CD_4^+/CD_8^+$ 比值的应用

外周血和  $CD_4^+/CD_8^+$  比值可反映机体的免疫状况,故已被广泛地用于 AIDS 的诊断和病情检测。AIDS 潜伏期的长短是由 HIV 感染初期的  $CD_4^+$  细胞数、无症状期  $CD_4^+$  细胞计数和  $CD_4^+/CD_8^+$  比值下降速度及诊断 AIDS 时的  $CD_4^+$  细胞水平所共同决定的。感染后  $CD_4^+$  细胞计数可反映感染者对病毒的反应性和机体的免疫基础,感染后  $CD_4^+$  细胞计数越低、下降越快、确诊 AIDS 时计数水平越高,其潜伏期越短。但确诊 AIDS 时  $CD_4^+$  细胞计数和  $CD_4^+/CD_8^+$  比值水平存在着很大的个体差异,这与确诊时的伴发疾病和此前是否用过抗病毒药物有关。因伴发组织胞浆病、CMV 肾炎确诊 AIDS 者其  $CD_4^+$  细胞计数多较低。如起病前曾用过 AZT 或/和蛋白酶抑制剂治疗者,诊断 AIDS 时  $CD_4^+$  细胞计数多较低,这可能是由于 AZT 或/和蛋白酶抑制剂具有不依赖与  $CD_4^+$  细胞的保护作用,可延缓 AIDS 的发病直到感染者的  $CD_4^+$  细胞数降至更低的水平。但有时  $CD_4^+$  细胞计数并不与疾病的进展情况相平行。例如有些感染者  $CD_4^+$  细胞计数很低( $< 50-100/\text{ml}$ )却可保持健康,而有些感染者  $CD_4^+$  细胞计数尚可( $> 400/\text{ml}$ )临床表现却很重。而且  $CD_4^+$  细胞计数测量值波动也很大受到实验室环境、采样时间、受检者年龄甚至是受检者吸烟史等诸多因素的影响。有研究表明外周血中的  $CD_4^+$  细胞计数与淋巴组织中的  $CD_4^+$  细胞数变化并不平行,甚至在外周血  $CD_4^+$  细胞数急剧下降时淋巴组织中的  $CD_4^+$  细胞水平仍可保持稳定,仅在疾病晚期才出现  $CD_4^+$  细胞数下降。提示外周血  $CD_4^+$  细胞可能并非全部被破坏,而是部分挤入了淋巴组织。因此,研究者应更多地注意淋巴组织中的而不是外周血中的  $CD_4^+$  细胞数。

#### (五) 病毒负荷的检测

HIV 病毒负荷(Viral load)是指 HIV 感染者体内潜伏的和具有复制活性的病毒数。它包括血浆中的循环 HIV RNA 和整合到细胞内的 HIV-DNA 即前病毒。近年来病毒负荷的测定已被广泛地用于多项临床研究及观察中。

1. HIV RNA 的检测方法 从 1996 年以来,广泛应用的方法主要有三种。基于逆转录酶链反应的 Amplicor HIV 监测系统最先在美国获准进行商业化应用。这一方法通过胍基硫酸盐提取、异丙基乙醇沉淀获取病毒 RNA。所获的 RNA 被逆转录为一条互补的 C-DNA。通过反复的升温变性,降温复性作用,C-DNA 被扩增。扩增产物通过生物素-抗生物素蛋白检测定量。第二种商业化分析方法是 HIV RNA 支链 DNA(branched DNA, bDNA)分析法。其原理是用检测板微巢底部的俘获探针通过靶探针捕捉病毒 RNA,靶探针除与 RNA 结合外,另与 bDNA 结合,后者将标记探针(label probes)连结上,三者连成一体,标记探针在 dioxetne 存在时会发光,然后,可比照参考曲线的化学荧光信号进行定量。与第一种方法最大的不同在于该法不是靶的放大,而是信号的放大。第三种分析方法是核酸序列基础扩增分析法(Nucleic acid sequencebased amplification, NASBA)。它采用特殊的硅石,通过胍基硫酸盐提取 RNA,靶 RNA 在三种恒温酶的作用被直接扩增,最后被扩增的信号比照标准读取读数。该法与第一种方法相比,其特点在于硅石有特异性,能获取特异的核酸。同时因有了特殊的酶,该酶的使用可使扩增过程不必经过升温、降温过程,从而减少了温度变化带来的试验误差。早期的这三种方法的检测低限为 200 ~ 500 HIV RNA 拷贝数/ml,而检测高限为 105 ~ 107 拷贝数/ml。三者的检测结果很一致。最近这三种方法都有了改进,使其敏感度更高,检测的下限阈值到达 20 ~ 50 拷贝数/ml。最新的 NASBA 分析法通过改变内部标定标准,而 bD-

NA 分析法通过加强 RNA 俘获技术达到提高灵敏度。目前,采用定量原位杂交技术与计算机分析技术相结合的方法,可计算多种组织标本中的 HIV-1 负荷,又可直接看到细胞和组织的结构,该技术正在发展之中。

## 2. HIV RNA 检测的应用

(1)早期诊断:虽然目前 HIV 抗体测定具有高度的特异性和敏感性,但是在感染的窗期,无法测得抗体,但此时血浆病毒 RNA 水平则处于峰值,故通过测定血浆 HIV RNA 可实现早期诊断。再则母体的 HIV IgG 抗体可传递给婴儿,所以一岁以前无法通过经典的 HIV 抗体检测来判断婴儿是否感染,而通过 HIV RNA 检测可实现婴儿的早期诊断,这样可避免不必要的用药并减少家长的心理压力。因 HIV RNA 测定价格较昂贵,故目前其应用对象主要为 HIV 感染妇女所生婴儿及常规方法诊断有困难的成人,如在危险人群中筛选试验阳性而确诊试验阴性或可疑者。

(2)控制传播:献血者献血时血液中的病毒量与是否发生输血感染密切相关。性伙伴体内的病毒负荷水平是决定性传播的唯一决定因素,HIV 感染妇女体内的病毒负荷每增加  $\log^{10}$ ,其婴儿围产期感染的危险性就增加近 3 倍。对 HIV 感染的孕妇在分娩期和哺乳期给予齐多夫定(AZT)治疗以降低血浆中 HIV RNA 的水平可使婴儿的感染率降低 2/3。测定以上感染人群的病毒负荷水平有利于采取相应的防护措施以减少 HIV 传播。

(3)判断预后:HIV 感染者血清抗体阳转后的 HIV RNA 水平可预测疾病的预后。如 Kevin 等对 79 名感染者进行随访,他们的抗体阳转日期明确,且均为基础  $CD_4^+$  细胞计数大于  $500/\mu l$  的同性恋 HIV 感染者,随访了 11.5 年。通过对这些人血清 HIV RNA 的测定,他们对最初 HIV RNA 大于 3040 拷贝数/ml 和 HIV RNA 小于 3040 拷贝数/ml 的两组人进行比较,11.5 年后两组人群的艾滋病发病率分别为 69% 和 34% ( $P = 0.002$ ),病死率分别为 61% 和 27% ( $P = 0.003$ )。随着时间延长,两者间的差距将更显著。这表明高水平的 HIV RNA 预示着病程进展更快,这是由于早期 HIV RNA 水平间接反映了患者体内细胞中潜伏的病毒数量和患者对 HIV 的反应性,这些都决定了病情发展。但在垂直传播感染后的婴儿中,其情况有些特殊。由于其免疫系统发育尚不完全,抑制 HIV 复制的能力弱,故出生后他们体内的 HIV RNA 会持续在较高的水平(318000 ~ 1400000 拷贝数/ml)。在此后的两年中,随着婴儿免疫系统的成熟,HIV RNA 可下降到平均 40000 拷贝数/ml 的水平,这一动力学过程与成人不同,所以在用病毒负荷估计感染婴儿的病情变化时应考虑其年龄因素。

(4)监测病情:选择什么样的时机治疗 HIV 感染者仍是个问题。最好在免疫系统尚未产生不可逆转损伤之前即开始治疗,但过早的治疗又会导致诸多问题,如长期的毒性作用,患者耐受性、费用,抗药性等。所以根据患者的免疫状态来决定药物治疗的时机极为重要,而病毒负荷和  $CD_4^+$  细胞计数则是理想的选择。现有的临床试验结果表明,而在  $CD_4^+$  细胞计数  $> 0.5 \times 10^9/L$  的无症状感染者中,如果 HIV RNA  $> 5000 \sim 10000$  拷贝数/ml,应考虑开始药物治疗。当其 HIV RNA  $> 30000 \sim 50000$  拷贝数/ml 或出现快速的  $CD_4^+$  细胞减少(下降幅度  $> 0.3 \times 10^9/L/12 \sim 18$  月)无需考虑其他因素,均应开始药物治疗。

(5)疗效判断。积极有效的抗病毒治疗可抑制病毒繁殖从而降低病毒负荷以减少病毒对  $CD_4^+$  细胞的破坏作用,延缓病情的发展。治疗前 HIV RNA 的基础水平,治疗中病毒负荷下降的幅度,下降达到最低值所需的时间,以及出现反弹前维持的时间都反映了机体的情况。治疗中下降幅度越大,降至低谷所需时间越短,均说明治疗效果好。如果一个接受抗逆

转录病毒治疗的患者在治疗 2~4 周后病毒负荷下降到 0.5 log,说明治疗有效。强有效的治疗可使病毒负荷下降幅度达到或超过 2 log。在联合用药治疗过程中必须密切监测药物的有效性和毒性。若患者出现各种不适,临床难以断定是由于病情的发展抑或为药物反应时,病毒负荷的测定仍很重要。如果病毒负荷较低,则提示患者的症状为药物所致,应更换药物,而如果病毒负荷迅速增高,则高度提示病毒已有耐药性,应及时更换整个治疗方案。所以目前多主张每 3~4 个月测定血浆病毒负荷水平,根据病毒负荷的变化,加上临床症状和  $CD_4^+$  计数可以更好地指导治疗。

关于 HIV RNA 与  $CD_4^+$  的关系,高水平的 HIV RNA 浓度与低  $CD_4^+$  细胞计数均预示着病情进展快、预后差。疾病早期的病毒负荷水平反映机体内潜伏病毒数和机体的反应性,与预后呈正相关。而随着疾病的进展,当感染者的免疫系统有充分的时间对病毒作出反应后, $CD_4^+$  细胞计数及功能测定能更直接地反映机体的免疫状况,从而更有效地预测疾病的进展情况。由于两参数的意义不完全相同且在病程中的变化并不完全平行,所以同时考虑两者的变化将更有利于判断病情。

当前在 HIV 病毒负荷的检测中存在的主要问题是确定血浆中和组织中 HIV 病毒的关系。有研究表明在部分患者外周血和淋巴组织中 HIV 的量、分型与治疗反应不一致,而由于技术条件限制,尚不能在临床上广泛开展细胞内 HIV 前病毒的检测。所以为了更有效地利用病毒负荷这一参数,必须发展更方便经济的 HIV 前病毒检测方法,进一步明确血浆 HIV RNA 与细胞内前病毒的关系等,利用血浆 HIV RNA 来预测组织内病毒负荷。这一问题有望通过今后的研究工作加以解决。

在检测板上覆盖有捕捉探针,其功能为结合靶探针,该靶探针除了结合捕捉探针外,还可与待测的特异 RNA 杂交,且能和 bDNA 结合,后者可接上标记探针,该探针在 dioxetane 的存在时,发出亮光。标本中的 HIV RNA 越多,则亮度越大。

#### (六)其他监测方法

$\beta_2$ -微球蛋白是一个小分子蛋白,几乎在所有有核细胞表面都有表达。当细胞死亡时,这一化合物就被释放入体液。由于正常细胞的衰老和破坏,血中总是有一些  $\beta_2$ -微球蛋白。然而在伴有细胞破坏增多的慢性疾病中, $\beta_2$ -微球蛋白水平会超出正常范围。San Francisco 总院的一项为期 8 年的随访研究表明,在  $\beta_2$ -微球蛋白浓度  $> 5\text{mg/L}$  的 HIV 血清阳性感染者中有别于 69% 的人在随访期间进展为 AIDS。 $\beta_2$ -微球蛋白浓度正常值为  $< 2.6\text{mg/L}$ ,  $\beta_2$ -微球蛋白浓度  $> 5\text{mg/L}$  将预示着感染者极有可能在三年内进展为 AIDS。与 P24 相似, $\beta_2$ -微球蛋白在感染初期急剧上升,然后下降,在进入 AIDS 期后又再次上升。但与 P24 抗原不同的是  $\beta_2$ -微球蛋白可在所有 HIV 感染者中检测到。联合应用  $\beta_2$ -微球蛋白浓度和  $CD_4^+$  细胞计数可有效预测 HIV 感染者进展为 AIDS 的危险性。Neopterin 是 GTP 的代谢产物,由受刺激的单核和巨噬细胞产生,在 HIV 感染者体内有增多,可作为监测 HIV 疾病的进展指标。干扰素是一种在不同亚型淋巴细胞间传递信息的蛋白质,其浓度随 HIV 疾病进展而成比例上升。迟发型变态反应能反映 HIV 感染者的细胞免疫功能,也可用于监测疾病进展情况。

任何单一的检测方法都不能完全反映 HIV 感染者的免疫状况全貌,如能联合应用几个指标将更有利于 AIDS 的诊断、病情监测和治疗。

### 三、治疗的现状

#### (一)主要抗病毒药物

1. 核苷类似物 该类药物的代表是齐多夫定(ZDV),是逆转录酶抑制剂。该药进入细胞后,成为有活性形式的三磷酸盐。竞争抑制 HIV 逆转录酶,抑制病毒 DNA 的合成,从而抑制病毒复制。长期大剂量使用可使  $CD_4^+$  计数升高。但其副作用较多,主要为骨髓抑制,可出现巨红细胞性贫血、中性粒细胞和血小板减少等。其他不良反应有近端肌肉病变。少数患者指甲可变蓝、心肌病或脂肪肝。长期应用该药,特别是单剂治疗,易引起耐药,耐药是由于病毒基因突变所致。耐药株的出现减低了逆转录酶抑制剂的活力。其表型耐药株的出现与剂量及用药时间的长短均无关,主要与病毒基因的 M184V 位点突变有关。该位点再加上另一位点的突变即可使 ZDV 耐药性明显上升。目前用于临床的同类药物有:去羟肌苷(ddI)、扎西他滨(ddC)、司他夫定(D4T)和拉米夫定(3TC)四种。新的核苷类似物包括 abacavir、adefovir、dipivoxil、FTC、FddA、doTC、bis-POCP 等,目前正在研制及试用中。由于此类药物耐药率较高,不良反应多,目前已不单独使用,主要用作联合用药之一。目前认为,ZDV 亦可减少病毒的垂直传播。Nathan 等研究表明,口服短程 ZDV 可减少 HIV 阳性妇女 HIV 母婴传播机率 50.1%。妇女怀孕至分娩前均可开始服用,每日口服 3 次,直至分娩时改为每 3 小时一次,出生的婴儿不必服用。

2. 非核苷逆转录酶抑制剂(NRRIT) 有奈韦拉平、pyridinones、双吡啶氮卓(TIBO)等,该药可与逆转录酶连接,直接抑制 HIV-1 逆转录酶的逆转录作用。但对 HIV-2 无活性。另一种药物是无环核苷酸类似物的磷酸盐(PMEA 和 PMPA),已通过临床 II 期试验。此类药物对 ZDV 耐药株有效,但病毒对之易产生耐药性,不能单独使用。NRRIT 与核苷类似物联用对 HIV-1 病毒复制的抑制有协同作用。目前发现,新的 NRRIT UC781 能恢复 ZDV 对耐药株的活力。第二代 NRRIT 有 efavirenZ、MKC-442、HBY097 等。

3. HIV 蛋白酶抑制剂(PI) 感染细胞中的病毒颗粒存有 gag 和 gagpol,这些基因能编码多蛋白即为蛋白酶。而 HIV 蛋白的前体,在该蛋白酶的催化下裂解为成熟蛋白。故 PI 可阻止前体蛋白的裂解。酶的抑制导致未成熟非感染颗粒的堆积。1996 年,美国 FDA 批准了三个 PI:即沙奎那韦(Saquinavir)、ritonavir 和 indinavir,这些药物可减少病毒量,增加  $CD_4^+$  计数,单药疗效不佳,常与核苷类联用。沙奎那韦副作用较轻,有头痛、胃肠道症状、粒细胞减少等,其剂量为 600mg 一日三次口服。Indinavir 副作用为药物沉淀造成肾结石、血清总胆红素升高、贫血、粒细胞减少等,剂量为 800mg 一日三次口服。Ritonavir 副作用有恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状以及口周麻木、周围神经麻木和血清转氨酶升高,其剂量为 600mg 一日两次口服。Nelfinavir 甲磺酸盐是后来美国 FDA 批准的通过计算机辅助设计和化学合成以达到最佳抗病毒活力和最大药动学特性的药物。从标准剂量来看,nelfinavir 的活力高于 ZDV 和沙奎那韦。早期应用可降低 HIV RNA 1.5~2.0 个对数水平。与核苷类似物联用效果更加。用法为 750mg-1000mg 一日三次,连续用药一年可使病毒检测持续阴性。最常见副作用是血尿及肾结石。其他副作用有腹泻、头痛、腹痛、乏力、恶心、皮疹、肌痛、感觉异常、转氨酶升高等。胃酸缺乏、吸收不良和肝功能异常可影响其生物利用度。病毒易产生耐药性,此与活动性的 D30N 酶的突变有关,对沙奎那韦的耐药性还与 L90M 和 G48V 基因位点有关,对 ritonavir 的耐药与 V82 位点的突变有关。Indinavir 的耐药与 V32、M46A71、V82 基因位点的高表型耐药有关。继发突变则有密码子 10、36、46、63、71 和 93 的改变。人类血清可减弱 PI 的抗

病毒效力。目前,已出现第二代 PI(ABT-378、amprenavir、sc521、51 和 CGP61755、K02、CGP53、437、KNI-272 等)。ABT-378 与第一代药物相比,是唯一一种受人类血清抑制较少的药物,这是因为其疏水键仅与 AGP( $\alpha$ -酸糖蛋白)相连。而其他 PI(如 ritonavir)则受 AGP 和白蛋白的调节。ABT-378 400mg + ritonavir 50mg 每 12 小时给药一次,对耐药 HIV 疗效显著。目前,PI 是联合治疗的主要选用药物。任何联合治疗方案都需用 PI。

4. 苯甲酰胺复合物 锌指蛋白(Zinc finger protein)与 RNA 和 DNA 连接,两个锌指蛋白构成核衣壳蛋白。此类药物能通过抑制锌指蛋白抑制 HIV 复制。近来已从淋巴细胞趋化因子中分离出内源性物质。这些物质对 HIV 感染的治疗有巨大潜力。

5. tat 抑制剂 tat 为 HIV-1 的调节基因。阿普唑仑衍生物可抑制 tat,体外试验对 HIV-1 型、2 型及 ZDV 耐药株有效,对人类 HIV 的前病毒 DNA 有抑制作用。

6. 细胞因子 目前,试管内实验中, $\alpha$ -干扰素可减少病毒的复制。在 HIV-1 感染的细胞中,IFN 阻滞了病毒复制的最后几步:病毒的逆转录、组装及发芽。从而导致病毒蛋白稳定性的下降,使病毒不能与宿主细胞整合成为前病毒。此外,TNF- $\alpha$ (肿瘤坏死因子  $\alpha$ )抑制剂也正在研究当中。随着免疫学及分子生物学的发展,细胞因子及其相关药物可望用于临床。

(二)联合治疗

目前认为,联合治疗好于单一治疗,但由于 HIV 感染机理复杂,故长期疗效尚需进一步观察、对比。90 年代初,联合治疗仅限于核苷类逆转录酶抑制剂的联合应用,到了 1996 年 7 月 PI 应用于临床,则提出了高效抗病毒治疗(HAART)。即逆转录酶抑制剂加 PI,可以在很大程度上抑制病毒复制。两个核苷类似物加上一个 PI 三联使用,在爱滋病发病率、病死率和病毒复制程度上均比两个核苷类逆转录酶抑制剂联用好。特别是在感染早期接受治疗的人群中,血浆病毒负荷往往降低到测不到的程度(常规病毒载量检测敏感度为 500 拷贝数/ml 以下)。这种效应最长可持续 2 年。常见 HAART 治疗方案见表 1。

表 1 治疗方案的选择

| 首选方案:                     | 以下 A + B 的任何一个组合 |
|---------------------------|------------------|
| A                         | B                |
| Indinavir                 | ZDV + ddI        |
| Nelfinavir                | d4T + ddI        |
| Ritonavir                 | ZDV + ddC        |
| SaquinavirSGC             | ZDV + 3TC        |
| Ritonavir + SaquinavirSGC | d4T + 3TC        |

上述组合能获得理想的临床疗效,病毒可受到持续性抑制。

替代方案:1NRRIT + 2NRTI(上述 B 栏)是否有持续性抑制病毒的效果尚待证明。

不被广泛推荐的方案:2NRTI(上述 B 栏)

SaquinavirHCD + 1NRT(上述 B 栏)能获得理想的临床疗效,但多数患者血浆病毒不能受到持续性抑制。

不推荐的方案:所有的单药治疗

d4T + ZDV

ddC + ddI

ddC + d4T

ddC + 3TC

临床证明上述方案无效,病毒学试验不理想或有叠加的毒性作用。

此外,HAART 和 HIVIG(HIV 免疫球蛋白)联合使用,可以诱导体内淋巴细胞增殖反应(LPR),从而提高抑制 HIV 复制的作用。

4 种药物联合治疗的疗效更佳。可大大减少病毒复制及延缓药物耐药突变的发生。四种药物混合治疗,理论上临床方案很多,约 1028 种,无法一一证实。但不管哪种联合疗法,即使查不出 HIV 病毒血症,也切勿终止,必须持之以恒,否则病毒载量反弹,前功尽弃。

### (三) 药物疗效评估

目前以  $CD_4^+$  计数的变化和 HIV 病毒负荷变化来评估药物疗效,一般认为  $CD_4^+$  低于  $300/\text{mm}^3$  需治疗。而 HIV 负荷是一致公认的评价药物疗效的主要依据。目前 HIV 病毒载量检测敏感度已从 500 拷贝数/ml 提高到 50 拷贝/ml 水平。一般认为当血液中 HIV 病毒负荷达到 5000 ~ 10000 拷贝数/ml 时,开始应用 HAART 治疗,而不到 500 拷贝数/ml 者,则视具体情况而定。HIV 感染的进程不仅与  $CD_4^+$  的绝对计数有关,也与  $CD_4$  和  $CD_8$  比值有关。 $CD_4/CD_8$  比值上升,疗效好。 $CD_4/CD_8$  比值下降,则疗效差。HIV 病毒负荷与  $CD_4$  细胞计数均可用来估计患者预后。一般来说,HIV 病毒载量初始水平高则预后相对较差。若 HIV 病毒负荷下降较快,说明疗效好。

### (四) 目前的难点

联合治疗早期可延缓表型耐药出现,且主要是对核苷类似物,而对 PI 则效果较差。但是随着联合治疗疗程的延长,突变仍可能发生,主要见于密码子 10、38、46、54、71、77、82、90 和 150。由一系列氨基酸替代物,如 Q150M 等引起。当出现突变时, $CD_4$  计数下降,HIV 病毒负荷上升。据报道,17% 的患者在接受治疗 16 ~ 39 个月后出现突变,最短为 48 周。若能成功抑制药物耐药突变株,则抗病毒治疗的活力可大大增加。测定变异的方法,包括表型和基因型变异。表型分析主要是定量分析(PCR 法)。目前表型定量分析将逐渐成为抗病毒药物疗效分析的主流。而基因型分析乃依赖于病毒基因耐药相关突变的检测,这些分析较表型分析便宜且迅速。

其次,HAART 治疗后 HIV 病毒载量下降,一旦停药,又复上升,即不能杀灭潜在感染细胞及获得免疫重建,故如何将病毒减少到一个在停药水平后仅靠免疫系统就能继续控制在该水平以下,目前尚待进一步研究。

再次,此类药物副作用多且严重,影响了患者的生活质量。最后,HAART 费用昂贵,许多国家难以承担。

今后的治疗方向是尽快弄清病毒变异,发展高效、低毒、价廉的抗病毒药物,选择最佳联合治疗方案,并与基因治疗、免疫治疗相结合。着重在于杀灭潜在感染细胞,获得免疫重建。此外,大力发掘发展中国家传统医学的潜力,也是尽早控制艾滋病这一“超级杀手”的重要步骤。

### (五) 机会感染的治疗

1. 卡氏肺孢子虫肺炎 主要采用复方磺胺甲恶唑,疗效为 90%。一般为  $\text{TMP}5\text{mg/kg} + \text{SMZ}25\text{mg/kg}$  每 8 小时一次,口服或静滴,疗程为 21 日。不良反应为皮疹、白细胞减少、血小板减少、恶心、呕吐及肝功能损害,发病率 65%,远较非人类免疫缺陷病毒感染者的 12% 为高,一般治疗在第一周末方显疗效。在中、重度病例治疗的前 5 日,症状会加重,可能由于大量肺孢子虫被破坏引起的炎症反应所致。联合使用糖皮质激素(强的松 40 毫克每 12 小时一次,口服)可减轻反应,使病死率由 40% 降至 20%,但鹅口疮发病率会升高。糖皮质激素辅助治疗应在诊断确立后 36 ~ 72 小时内开始,后期使用疗效较差,且容易增加机会感染的

发生率,疗程亦为三周。对不能耐受复方磺胺甲恶唑的病例可使用喷他脒。成人剂量为 3~4mg/kg,每日一次,静滴或肌注,疗程 21 日。治愈率为 63%~76%,复发率较 TMP-SMZ 为低,且毒性反应较少。肌肉注射可引起无菌性脓肿,可选择静脉注射。轻度肺孢子虫病可采用喷雾吸入法,但对于肺外病变无效。静脉注射的速度应缓慢,以防止心血管不良反应。不良反应主要为肾毒性,一旦发生需将剂量减少 20%~50%。其他不良反应有血小板减少、低血糖或高血糖,后者可能与胰腺损伤有关。此外,目前发现阿托伐醌治疗卡氏肺孢子虫病的临床疗效与 SMZ-TMP 相仿,其不良反应明显低于磺胺药,故目前阿托伐醌已被美国 FDA 批准用于爱滋病患者合并轻中度卡氏肺孢子虫病而不能耐受 SMZ-TMP 治疗者,剂量为每日三次,每次 750mg,疗程 12 日。

其他可供选择的药物为口服复方甲氧苄 300mg,每 8 小时一次加氨苯砒 100mg 每日一次,疗程 21 日。口服或静脉注射克林霉素 300-450mg 每 6 小时一次加伯氨喹啉 15mg 每日一次口服,疗程 21 日。前一对药物的疗效与复方磺胺甲恶唑相似,而不良反应较少。氨苯砒在 G6PD 缺乏病例中可产生高铁血红蛋白血症,因而禁用。单独使用氨苯砒无效。同样,单用克林霉素或伯氨喹啉治疗肺孢子虫病也无效,但同时使用,则疗效可达 86%。二线药物有 atovoquone、三甲曲沙联用甲酰四氢叶酸、依氟鸟酸等。三甲曲沙成人剂量为 45mg/m<sup>2</sup>,每 24 小时一次,静脉滴注。甲酰四氢叶酸 20mg/m<sup>2</sup> 每 6 小时一次口服或静脉滴注,疗程 21 日。如治疗 7~14 日后无效,则应更换药物。如病情加重,则应明确诊断,排除其他感染。卡氏肺孢子虫肺炎治疗量结束后,需予维持量治疗,一般 TMP160mg 每 24 小时一次,加上 SMZ800mg,终生口服。或氨苯砒 50~100mg 每 24 小时一次,终生口服。当人类免疫缺陷病毒感染 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞数 < 0.2 × 10<sup>9</sup>/L, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞 < 15% 时,应采取药物预防肺孢子虫病。药物首选为复方磺胺甲恶唑,剂量加倍,每周 3 日,每日 2 次。如不能耐受,则用喷他脒雾化吸入 300mg,疗程 4 周。

2. 弓形虫病 联合使用乙胺嘧啶 50~100mg 每 24 小时一次口服加上磺胺嘧啶 1~2g 每 6 小时一次口服,疗效约 90%。由于 6 个月后复发率高达 50%,故应终生治疗。主要不良反应为白细胞减少,可用甲酰四氢叶酸 10-25mg 每日一次口服或静脉滴注。如同时使用骨髓抑制药物,如齐多夫定或更昔洛韦,则需调整剂量。次选药物为联合使用克林霉素 600mg 每 6 小时一次,终生口服,或 atovoquone 加乙胺嘧啶。

3. 隐孢子虫病 目前尚无特效药物,以对症处理为主。

4. 微小孢子虫病 无特效药物,经验治疗提示乙胺嘧啶、甲硝唑、或复方磺胺甲恶唑可能有效。

5. 等孢子虫病 口服复方磺胺甲恶唑 800mg 加上甲氧苄 160mg 治疗一周可达到临床和病原学治愈。停药后复发率高,可再重复治疗,仍可收效。为防止复发,可长期规则服用小剂量的复方磺胺甲恶唑维持,或每周服用一次周效磺胺。患者在上述治疗过程中常有不良反应,但目前尚无更好的替代疗法。乙胺嘧啶和大环内酯类药物,如罗红霉素等孢子虫病反应良好。

6. 鸟分枝杆菌感染 甲红霉素和阿齐霉素体外对鸟分枝杆菌作用很强。环丙沙星、氧氟沙星和斯帕沙星在体外也有抗菌活性,正进行体内试验。临床上一般用克拉霉素 500mg 每 12 小时一次,终生口服加上下列药物至少一种:乙胺丁醇 15mg/kg/d,终生口服。或利福布汀 300mg/d/次,终生口服。或氯苯吩嗪 100~200mg/d,终身口服。对 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞 < 0.1 × 10<sup>9</sup>/L 者可用利福布汀进行药物预防。