

· 讲座 ·

人乳头瘤病毒疫苗：人类疫苗发展的一个重要里程碑

窦洁 王世霞* 沈思源* 卢山*△●

在近期的临床试验中,用于宫颈癌预防的人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)疫苗已经获得了令人鼓舞的结果。预期今后几年内,将有多个HPV疫苗被准许在临床广泛使用^[1]。这一疫苗的成功开发,是用疫苗来预防人类重要疾病的一大胜利。从发现HPV到现在短短的几十年间,微生物学家们不但无可争议地证实了宫颈癌是由HPV感染所引起的,而且迅速地研究出多种剂型的保护性疫苗(表1),为癌症预防提供了一个以预防接种为手段的最好证明。这一重大发展将会作为最成功的公共卫生保护成果之一载入史册。

表1 HPV疫苗发展时序^[1]

时序	HPV疫苗的发展
1982	发现HPV16和HPV18
1982~1992	HPV致癌基因的确定
1990~1998	病例对照/宫颈癌研究
1991	制备首个HPV VLP疫苗
1995~2001	前瞻性HPV对肿瘤形成影响的研究
1999	HPV被提议为导致宫颈癌的必要原因
1999	开始HVP VLP临床试验
2001	HVP VLP疫苗有效性的最早报告
~2006	颁发HPV VLP疫苗许可证(预计)

HPV感染是导致宫颈癌发生必不可少的因素^[2]。已被证实与宫颈癌发展有关的HPV基因型有15个。在超过99%的宫颈癌中包含了其中的1个或多个基因型,50%~60%包含HPV16,另外HPV18占10%~20%^[3]。这2个基因型是大多数疫苗发展努力的焦点。相同的HPV基因型也在其他癌症中发现,包括外阴、肛门和口咽部的恶性肿瘤^[4]。但这些癌症的发生率与HPV感染的相关性较低。因此目前HPV疫苗主要用来针对宫颈癌的防治。

作者单位:210009南京,中国药科大学生命科学与技术学院;*美国麻省大学医学院核酸疫苗研究室;△南京医科大学病原生物学实验室;●江苏省人民医院中美疫苗研究中心

通讯作者:卢山,E-mail:shan.lu@umassmed.edu

以病毒颗粒为基础的疫苗

多年来,由于HPV无法在细胞培养上有效增殖,难以开发由病毒而制备的疫苗^[5]。即使能够开发,减毒活疫苗所带有的致癌基因将可能妨碍其作为人用的预防性疫苗。因此,注意力转到了以L1主要衣壳蛋白为基础的亚单位疫苗的开发。早期在细菌中表达L1的尝试未获成功,其原因是由于在纯化蛋白中非正常构型占优势,无法引起动物模型产生中和抗体^[6]。随着发现L1蛋白在真核细胞中表达时能够正确折叠并自我装配成类病毒颗粒(virus like particles, VLP),HPV疫苗的开发有了突破。这些VLP不仅在形态上非常类似自然病毒颗粒,而且可导致高效价中和抗体产生和阻碍病毒感染^[7-9]。由于L1是疫苗制备中所需的唯一病毒基因,以VLP为基础的疫苗不具备致癌的可能性。VLP还可通过重组酵母表达或杆状病毒感染的昆虫细胞产生。因此从疫苗学的角度来看,VLP也是一种亚单位疫苗,但在疫苗蛋白的构建上,真正证明类病毒颗粒结构可作为疫苗并有临床保护。HPV疫苗是首次,这一突破将对今后病毒疫苗的研发产生重要影响。

过去的几年中,以HPV VLP构建的疫苗已进行了多例临床试用^[10-14]。无论是否添加铝佐剂,通过10~50 mg剂量的3次肌内注射,VLP表现出高免疫原性,并且因接种带来的副作用极小。由默克公司发起、涉及2392名年轻女性、包括安慰剂对照的一项随机人体保护效果试验中,采用含HPV16 L1 VLP和铝佐剂的疫苗,获得了99.7%血清转阳率^[15]。经过一年半随访,疫苗在预防HPV16的持续感染和HPV16导致的子宫颈细胞间变(癌症进程中的早期阶段,以细胞增多和杂乱为特征)方面有效性达到100%。病毒中和抗体(以IgG为主)从血清中渗出到宫颈黏膜,被认为是主要的保护媒介。结果显示接种组对其他HPV型别所诱导的子宫颈细胞异常的数量则相同,对照组对各型均无保护,这支持早期的体外中和病毒研究,预测以VLP为基础的疫苗导致的保护作用将有型特异性。此后默克公司改进研

发出 4 价 HPV VLP 疫苗(16 和 18 型针对宫颈癌, 6 和 11 型针对生殖器湿疣), 其Ⅱ期临床试验在 277 名年轻妇女中取得了降低这 4 型病毒感染及所诱导临床疾病 90% 的良好效果^[16]。

目前由默克公司、葛兰素史克公司和美国国立癌症研究所发起的几种 HPV VLP 疫苗的大规模人群有效性试验正在进行中(表 2)。这些试验用偶然感染 HPV 后, 能否有型特异性保护 HPV 所导致的中度和重度子宫颈细胞间变为首要试验指标, 从而符合美国食品及药品监督管理局(FDA)专家委员会颁发该类疫苗许可证的要求。预计这些实验将在今后的 1~2 年内完成。但迄今为止, 一贯地高保护结果使得大家对Ⅲ期人体试验结束后 HPV VLP 疫苗很快就能得到批准抱有普遍的乐观态度。

表 2 已开展的大规模 HPV 疫苗人体有效性试验^[1]

实验赞助者	针对 HPV 基因型	佐剂	实验地点
默克公司	HPV6, HPV11, HPV16, HPV18	Alum	美国, 南美, 欧洲
葛兰素史克公司	HPV16, HPV18	ASO4	美国, 南美, 欧洲
美国国立癌症研究所	HPV16, HPV18	ASO4	哥斯达黎加

应用 VLP 疫苗应注意的问题

虽然 HPV VLP 疫苗在技术和人体实验上取得了无可争议的突破, 但如何使这一疫苗的使用达到必要的覆盖率, 以明显降低宫颈癌的发生, 目前还有多个必须加以讨论的问题。

1. 如何确定使用对象(年龄、性别) 导致宫颈癌的 HPV 感染是通过性传播的, 而且由于其高度的流行性, 在女性性成熟之后即有被感染的可能^[17]。因此理论上讲 HPV 疫苗 预防接种计划如果针对性活动开始前的青春期或青春期前女孩将会最有效。实现这样的一个疫苗接种计划将会有实际困难。因为目前没有公共卫生干涉措施可以例行在 6 个月期间将青春期前的女孩带到临床 3 次。如这一疫苗纳入婴儿免疫计划中执行, 并在 12 岁进行第 2 次预防注射, 覆盖率将可能提高。然而, 针对这样一个免疫策略有效性的调查将令人生畏。因为由于接种年龄的提前, 它将需要 15~20 年才能完成。难以想像任何一个疫苗制造业者会发起这样的调查, 目前也没有任何政府计划进行这类研究。

为已经有性活动的女性接种疫苗, 只能保护未曾暴露于疫苗中所含 HPV 基因型的个体免于感染。不幸的是, 目前 VLP 疫苗的预防接种并不能导致已

发生改变的子宫颈细胞恢复正常。这是因为 L1 蛋白并不在感染上皮的基底细胞中表达, 而这些细胞被认为维持病毒持续感染^[18]。支持这一推测的证据是 VLP 预防接种在动物模型中并不减轻 HPV 导致的肿瘤增生^[19]。然而, 对女性预防接种普遍感染的 HPV16 或 HPV18 疫苗有 2 个潜在的好处。首先, 这将减低其发生子宫颈癌的危险性。致癌的 HPV 可感染女性外阴、阴道和子宫颈等处^[17], 但癌症通常发生位于子宫颈的鳞状和柱状上皮细胞间的化生转化带^[20]。疫苗诱导的中和抗体出现在女性生殖道的黏液中^[21], 可能阻碍病毒从发生恶变可能性较低的位点向转化带扩散。其次, 对活动性感染的女性进行接种, 可降低 HPV 传播给性伴侣的可能性, 任何隐藏的病毒可被黏膜分泌的中和抗体灭活。这一方案虽然技术上有一定问题, 但最好能对预防接种降低病毒传播的程度进行测定, 从而有助于评估通过对有性活动女性预防接种导致的群体免疫效益(不接种而受益, herd immunity)。根据现有的认识, 在资源相当有限的情况下, 集中预防接种青春期前的女性将更为可取。

男性是否接种疫苗是很多辩论的主题。对男性预防接种, 可通过群体免疫效益, 以对抗经由性行为进行的传播, 降低女性的感染率。然而, 在这样的情况下, 难以估计需要给予保护性接种的量, 因为生殖道 HPV 的传播情况尚未得到很好的研究^[22]。同时, 在女性功效试验中很有前途的 HPV 疫苗的结果可能并不一定在男性中可以证实。男性 HPV 感染致癌的首要部位在外生殖器, 并未被黏液包裹, 因此预防接种后不会暴露在中和抗体中。只有在最初的感染发生于有血清抗体渗出的外伤位置, 男性才可能得到保护。然而, 最近对单纯疱疹病毒糖蛋白 D 疫苗的试验结果表明, 保护作用只产生在女性而非男性中^[23]。这一结果支持 HPV 疫苗在性别中有不同效果的可能性。同样, 由于在男性的外生殖器损伤部位流出的病毒无法正常地与疫苗引发的中和抗体接触, 在普遍传染的男性中进行疫苗接种, 对阻碍感染的传播可能没有太大作用。默克公司, 而非葛兰素史克公司的疫苗, 同时包含 HPV6 和 HPV11 的 VLP。大部分生殖器湿疣是由这 2 个基因型所引起。如果有效性被证实, 这种疫苗很可能被批准用于男性此类疾病的防治。在作出全面的决定, 是否推动男性的疫苗接种前, 通过试验明确评估疫苗对男性生殖器 HPV 感染的保护作用非常重要。然而, 由于缺乏有效的、能够评估男性生殖器 HPV 传染的

样品采集程序,其试验结果的解释可能会较复杂。

2. 公众对 HPV 预防接种的接受程度 由于 HPV 是经由性行为传播的感染,是否有可能会像梅毒、衣原体和人类免疫缺陷病毒(HIV)等被普遍公认的性传播感染一样遭受耻辱是推广使用 HPV 疫苗的一大障碍。因而一些宗教组织已对这一疫苗的成功颇有异议。同样是否许多父母会主动让他们 11 或 12 岁的女儿为预防性传播感染而接受疫苗接种在目前还不能确定。他们可能更倾向于认为这可能是一个稍后考虑的问题。使得这一问题更加复杂的原因在于大多数公众缺乏有关 HPV 的知识,包括其与子宫颈癌的关系或在暴露于病毒之前进行预防接种的必要性,因而缺乏判断预防接种重要性或选择适当时间接种的依据^[24]。随着强调这一疫苗抗肿瘤方面的宣教,公众对 HPV 疫苗接受程度将逐步提高。中国包括香港近年来多位知名女演员由于宫颈癌而英年早逝,已在社会对这一疾病的了解产生一定影响。

由于疫苗可通过降低性传播感染致癌的恐惧,因此也有疫苗使用是否会导致性乱交增多的问题。公共卫生教育计划尤其是对青少年性行为教育将是重要的一环。

3. 对宫颈癌普查的影响 尽管 HPV 疫苗有良好的前景,但是以这些疫苗为基础的预防接种计划并不可能代替普查计划。由于子宫颈细胞学(pap smear)测试方法在宫颈癌预防上的良好价值,许多发达国家如美国,自普查开始实行起,宫颈癌的发生率已经降低了 80% 以上。中国自 1949 年以后也在宫颈癌普查上取得良好效果。即便过度乐观地认为 100% 的疫苗覆盖率可以 100% 有效控制 HPV16 和 HPV18 感染,预防接种计划比起最好的 Pap 普查计划来,有效性还是较低的。因为至少有 25% 的宫颈癌是由非 16、非 18 基因型 HPV 所引起。

需要关注的是,广泛进行的宫颈癌疫苗接种可能导致对 Pap 普查计划参与度的降低。女性可能会错误地认为疫苗可提供针对所有宫颈癌的保护,而不仅仅是由于 HPV16 和 HPV18 感染所引起的病变。她们可能认为不再需要参加使她们觉得不便或反感的普查计划。如果这样的情况发生,接种 HPV 疫苗的计划将很荒谬地导致宫颈癌发生率的提高,同时也导致其他一些在普查计划中会被诊断出来的疾病发生率的提高,如外阴和肛周癌变。更为重要的是,Pap 普查往往能提供一个重要的使女性进入卫生保健系统的机会,如果放弃普查计划,整个的女性健康

将会遭受损失。

然而,宫颈癌普查计划的花费非常大,仅美国 1 年就需花费大约 60 亿美元^[25]。将疫苗接种计划和普查计划结合起来可能会更有效,并且如果接受普查者的年龄标准提高和(或)普查的间隔延长,保护作用不会受到影响^[26]。有效的疫苗将通过降低女性 Pap 测试结果异常的人数,降低必须进行进一步复查、活检和外科手术切除癌前病变的人数,在发病率和费用方面提供益处^[27]。最后,对本来就没有定期参加普查计划的女性,接种疫苗也可以作为补救方式。

4. 发展中国家的预防接种 由于缺乏有组织的普查计划,宫颈癌是许多发展中国家女性癌症死亡最主要因素之一^[28]。因此理论上这些国家可以从有效的 HPV 疫苗中获得巨大的保健效益。然而,由于现在无法确定有关费用和疫苗保护作用的时间,在特定环境下如何评估 HPV 疫苗预防接种与普查计划降低宫颈癌的相对利益,目前还很困难^[29-31]。一个非常重要的考虑问题是,有效的普查计划将对降低宫颈癌发病率和致死率产生快速的影响。针对青少年的预防性疫苗计划将需要 10 年以上的时间才能产生可见的影响,因为通常一个难以避免的 HPV 感染进展成为癌变需要至少这么长的时间。尽管接种疫苗是最恰当的选择,但让公共卫生官员支持一个不能在当代女性中见到降低宫颈癌发生率实效的策略将非常困难。

在发展中国家,预防接种的执行也是复杂的。乙型肝炎疫苗的经验说明了进行亚单位抗癌疫苗的难度。经过了 20 年的努力,尽管目前每剂花费不多,并且世界卫生组织建议将其纳入常规的婴儿免疫接种程序中,HBV 免疫计划仅被 206 个国家中的 130 个所接受^[32]。因此建议,首先,现有 HPV 疫苗的有效性验证试验应先在有相当宫颈癌负担的中等发达国家开展,以提高对其接受程度和拥护率,加深对其运用的理解。第 2 个是要发展更适合于财力较低国家的疫苗。目前的候选疫苗太昂贵,为了能够覆盖每个 HPV 基因型,疫苗中包含了不同的 VLP。这些 VLP 必须从真核细胞中纯化。疫苗的分发过程需要冷链,而且对青少年的接种要求 3 次肌内注射。进一步改进的疫苗应便宜地制备,不需要冷链、无需注射器,1 次接种可以预防多种致癌基因型 HPV 的感染。这样的疫苗才能在财力较低环境中推广预防接种计划,从而增加受到保护、免受宫颈癌威胁的女性数量。较为合理的设计是开发集预防/

治疗为一体的组合疫苗,既可阻碍感染,又能使得宫颈癌前病变消退。在为下一代提供最大保护时,也将减少当代女性受到的宫颈癌威胁。

结语

HPV 疫苗即将问世是疫苗学历史上令人兴奋的事件。疫苗达到接近 100% 的效能是空前的成就。这一疫苗的主要目的是预防一种特殊的由 HPV 感染引起的癌症,而非传统的感染,是该疫苗的一个独有特征。经血清渗出 IgG 中和抗体而非黏膜 IgA,起到黏膜面保护,将改写免疫学家对这一方面的基本认识。HPV 疫苗将控制一种主要针对年轻女性的性传播疾病,它的应用将引发对一系列社会和公共卫生问题的探讨。不发达国家的女性是最需要这一疫苗的人群,而她们是否将从这一不同寻常的医学科技进展中真正受益尚需拭目以待。由于这一疫苗的成功,可以预计病毒颗粒疫苗方式会被推到未来针对多种其他病毒感染性疾病疫苗开发的最前沿。

参考文献

- Schiffner J, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, 2: 343 ~ 347
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papilloma virus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002, 55: 244 ~ 265
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999, 189: 12 ~ 19
- Gillison ML, Shah KV. Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003, 31: 57 ~ 65
- Hagensee M, Galloway D. Growing human papillomaviruses and virus-like particles in the laboratory. *Papillomavirus Report*, 1993, 4: 121 ~ 124
- Pilacinski WP, Glassman DL, Glassman KF, et al. Immunization against bovine papillomavirus infection. *Ciba Found Symp*, 1986, 120, 136 ~ 156
- Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 12180 ~ 12184
- Suzich JA, Ghim SJ, Palmer Hill FJ, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 11553 ~ 11557
- Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, et al. Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol*, 1995, 69: 3959 ~ 3963
- Zhang LF, Zhou J, Chen S, et al. HPV6b virus-like particles are potent immunogens without adjuvant in man. *Vaccine*, 2000, 18: 1051 ~ 1058
- Harro CD, Pang YY, Roden RB, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93: 284 ~ 292
- Evans TG, Bonnez W, Rose RC, et al. A phase 1 study of a recombinant virus-like particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis*, 2001, 183: 1485 ~ 1493
- Brown DR, Bryan JT, Schroeder JM, et al. Neutralization of human papillomavirus type 11 (HPV-11) by serum from women vaccinated with yeast-derived HPV-11 L1 virus-like particles: correlation with competitive radioimmunoassay titer. *J Infect Dis*, 2001, 184: 1183 ~ 1185
- Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, et al. Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine. *J Virol*, 2002, 76: 7832 ~ 7842
- Koutsy LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1645 ~ 1651
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter phase II efficacy trial. *Lancet Oncology*, 2005, 6: 271 ~ 278
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*, 2003, 157: 218 ~ 226
- Stubenrauch F, Laimins LA. Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. *Semin Cancer Biol*, 1999, 9: 379 ~ 386
- Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, et al. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology*, 1996, 219, 37 ~ 44
- Eifel PJ, Berek JT, Thigpen JT. *Cancer principles & practice of oncology*. 6th Ed. In: de Vita VT, Hellman S and Rosenberg SA eds. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001. 1526 ~ 1572
- Nardelli-Haefliger D, Wirthner D, Schiller JT, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95: 1128 ~ 1137

22. Hughes JP, Garnett GP, Koutsuky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology*, 2002, 13: 631 ~ 639
23. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1652 ~ 1661
24. Waller J, McCaffery K, Forrest S, et al. Awareness of human papillomavirus among women attending a well woman clinic. *Sex Transm Infect*, 2003, 79: 320 ~ 322
25. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, et al. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute workshop. *JAMA*, 1994, 271: 1866 ~ 1869
26. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*, 2003, 290: 781 ~ 789
27. Goldie SJ, Grima D, Kohli M, et al. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer*, 2003, 106: 896 ~ 904
28. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*, 2001, 94, 153 ~ 156
29. Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, et al. Use of visual screening methods for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2003, 29: 701 ~ 734
30. Franco EL. Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003, 31: 89 ~ 96
31. Kulasingam SL, Koutsuky LA. Will new human papillomavirus diagnostics improve cervical cancer control efforts? *Curr Infect Dis Rep*, 2001, 3: 169 ~ 182
32. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2: 395 ~ 403

(收稿日期:2006-04-19)

(上接第 106 页) 由于 3-羟-3 甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂主要通过细胞色素 P450 3A4 代谢, 因此, EFV 会干扰 HMG-CoA 还原酶的代谢。而 HMG-CoA 还原酶是合成 TG 的限速酶, 这使 EFV 对 TC 代谢会产生影响^[5]。近期认为换用其他抗病毒药物如 Tenofovir、Atazanavir 对脂质影响较小^[9]。国外文献也报道初始治疗的年龄及治疗前的血脂水平与 HAART 后的血脂异常有关^[7]。已有系列报道提示,许多心血管病变如冠状动脉疾病和心肌梗死与 HAART 所致血脂异常有关。

超声检测颈动脉 IMT 对动脉血管粥样硬化是个很好的预测指标^[7], 有文献报道 IMT > 0.9 mm 提示有靶器官的损伤^[8]。本研究中患者 IMT 值高于文献报道的正常值^[2], 预示其中相当一部分患者将可能出现心血管并发症^[8-10]。事实上, 本系列研究中有部分患者已经出现冠心病的表现, 我们已经给予相应治疗与检测随访。本研究中 B 超检测颈动脉 IMT 例数较少, 而且缺乏 HAART 前患者颈动脉 IMT 资料, 有待今后进行前瞻性研究。

参 考 文 献

1. Das S. HIV and increased risk of cardiovascular diseases. *Sex Health*, 2005, 2: 219 ~ 221
2. Zareba KM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular disease and toxicities related to HIV infection and its therapies. *Expert Opin Drug Saf*, 2005, 4: 1017 ~ 1025
3. Young J, Weber R, Rickenbach M, et al. Lipid profiles for

antiretroviral-naive patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther*, 2005, 10: 585 ~ 591

4. Umeh OC, Currier JS. Lipids metabolic syndrome, and risk factors for future cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2005, 2: 132 ~ 139
5. 中华心血管病杂志编委会. 血脂异常防治对策专题组“血脂异常防治建议”. 中华心血管病杂志, 1997, 25: 169 ~ 175
6. Spieker LE, Karadag B, Binggeli C, et al. Rapid progression of atherosclerotic coronary artery disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Heart Vessels*, 2005, 20: 171 ~ 174
7. Jones R, Sawleshwarkar S, Michailidis C, et al. Impact of antiretroviral choice on hypercholesterolemia events: the role of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone. *HIV Med*, 2005, 6: 396 ~ 402
8. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, et al. Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. *AIDS*, 2005, 19: 1103 ~ 1105
9. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidemia. *AIDS*, 2005, 19: 1051 ~ 1058
10. Sekhar RV, Jahoor F, Pownall HJ, et al. Severely dysregulated disposal of postprandial triacylglycerols exacerbates hypertriacylglycerolemia in HIV lipodystrophy syndrome. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81: 1405 ~ 1410

(收稿日期:2006-02-09)