



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.018

· 临床诊治经验与教训 ·

拉米夫定联合富马酸替诺福韦二吡呋酯和依非韦伦治疗后肝肾损害 HIV 感染者转换为含整合酶抑制剂方案的研究

荣秀明 龙波 白浪

[关键词] 整合酶抑制剂; 疗效; 安全性

[中图分类号] R512.91 [文献标识码] B

HIV 感染者的主要治疗手段为抗逆转录病毒治疗(ART)。但长期 ART 后的各种不良反应会导致非艾滋病相关死亡率增加^[1-2]。目前在我国高效 ART(HAART)方案中,拉米夫定(3TC)联合富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)和依非韦伦(EFV)/奈韦拉平(NVP)占比高达 75.0%^[3],其最常见的不良反应是肾功能损害、皮肤损伤、头痛、失眠、焦虑、抑郁等^[4],特别是肾功能损害,常导致患者被迫停药,进而影响 ART 的疗效。本研究对初始使用 3TC/TDF/EFV 抗病毒治疗后出现肾功能损害的 HIV 感染者转换为含整合酶抑制剂(INSTIs)的单片复方制剂比克恩丙诺片(B/F/TAF)或艾考恩丙替片(E/C/F/TAF)后的疗效进行分析,为今后 HIV 感染者选择抗病毒治疗方案提供临床经验。

对象与方法

1. 对象:纳入 2020 年 1 月~2022 年 1 月在四川绵阳四〇四医院初始使用 3TC/TDF/EFV、后因肾功能不全转换为 B/F/TAF 或 E/C/F/TAF 治疗方案的 HIV 患者 73 例。纳入标准:(1)均经 HIV 抗体检测和(或)HIV-1 RNA 检验确诊为 HIV 感染;(2)年龄≥18 岁,转换前接受 3TC/TDF/EFV 治疗,且病毒学抑制(血浆 HIV-1 RNA < 50 copies/ml)≥6 个月;(3)转换前出现肝或肾功能不全,但内生肌酐清除率(CCr)≥30 ml/min;(4)转换为 B/F/TAF 或 E/C/F/TAF 后持续治疗时间 > 48 周,在第 12、24、36、48 周时均按时随访。排除标准:(1)资料不全;(2)不配合治疗、用药不及时;(3)存在智力或意识障碍,无法正常沟通;(4)其他免疫系统疾病;(5)重要器官功能异常或其他恶性疾病。根据转换方案不同,将 73 例患者分为 B/F/TAF 组(34 例)和 E/C/F/TAF 组(39 例)。本研究经四川绵阳四〇四医院医学伦理委员会批准(2023 年文章 001 号),所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有患者转换方案前的一般临床资料[性别、年龄、抗病毒病程、婚姻状况、糖尿病及高血压病情况、感染途径(同性性传播、异性性传播及不详)、转换前并发症(肝功能不全、肾功能不全、高胆固醇血症、高甘油三酯(TG)血症、低高密

度脂蛋白血症、高低密度脂蛋白血症)]、转换方案前及转换后第 12 周、24 周、36 周、48 周的 CD4⁺T 淋巴细胞计数、肝功能[ALT、AST、总胆红素(TBIL)]、CCr 及血脂[总胆固醇(TC)、TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]水平。记录所有患者转换方案前及转换后第 48 周的睡眠障碍、焦虑和抑郁(SAD)症状,SAD 症状评价包括:匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、医院焦虑抑郁情绪测量表(HAD 量表)。PSQI 评定睡眠质量,总分≤7 分为睡眠质量较好,总分 > 7 分为睡眠质量差。HAD 量表评价焦虑抑郁状态,A 代表焦虑项目,D 代表抑郁项目,总分≤7 分代表正常,总分 > 7 分代表有不同程度的焦虑、抑郁情况。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 两组患者转换方案前一般临床资料比较:73 例患者中有 7 例患者因肝功能不全予水飞蓟宾胶囊或复方甘草酸酞治疗;3 例糖尿病患者予二甲双胍治疗,2 例糖尿病患者予格列美脲治疗;4 例高血压病患者予苯磺酸氨氯地平治疗,1 例高血压病患者予厄贝沙坦治疗。在转换抗病毒方案后的 48 周随访过程中,6 例患者予非诺贝特治疗。B/F/TAF 组患者转换方案前抗病毒病程长于 E/C/F/TAF 组($P < 0.05$),两组患者其余一般临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 转换方案前后 CD4⁺T 淋巴细胞计数比较:所有患者转换为含 INSTIs 的方案后病毒载量均 < 50 copies/ml,病毒学完全抑制率为 100%。所有患者转换后第 12 周、24 周、36 周及 48 周 CD4⁺T 淋巴细胞计数均高于转换前[转换前 314.0(206.0, 417.0)cells/ μ l,转换后第 12 周 342.0(234.0, 431.0)cells/ μ l,转换后第 24 周 361.0(254.0, 458.0)cells/ μ l,转换后第 36 周 361.0(267.0, 461.0)cells/ μ l,转换后第 48 周 367.0(272.0, 468.0)cells/ μ l; $P < 0.05$]。但两组患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数组间同期及组内转换前后比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3. 两组患者转换方案前后肝功能、CCr 及血脂水平比较:所有患者转换后第 48 周 ALT、AST、HDL-C 水平均低于转换前,CCr

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院感染性疾病中心(荣秀明、白浪);四川绵阳四〇四医院(荣秀明、龙波)

通讯作者:白浪, E-mail: pangbailang@163.com

表 1 两组患者转换抗病毒方案前一般临床资料比较[例, (%)]

组别	例数	男性	年龄 [岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	抗病毒病程 [个月, $M(P_{25}, P_{75})$]	婚姻状况			高血压病	糖尿病
					离异	未婚	已婚		
B/F/TAF 组	34	28(82.4)	44.5(33.0,53.0)	54.5(38.0,78.0)	3(8.8)	17(50.0)	14(41.2)	3(8.8)	2(5.9)
E/C/F/TAF 组	39	29(74.4)	53.0(35.0,57.5)	26.0(22.5,47.5)	5(12.8)	16(41.0)	18(46.2)	2(5.1)	3(7.7)
χ^2/Z 值		0.678	-1.079	-4.177		0.694		0.025	<0.001
P 值		0.410	0.281	<0.001		0.707		0.874	1.000

组别	例数	感染途径			转换前并发症					
		同性 性传播	异性 性传播	不详	肝功能 不全	肾功能 不全	高胆固醇 血症	高 TG 血症	低高密度脂 蛋白血症	高低密度脂 蛋白血症
B/F/TAF 组	34	5(14.7)	27(79.4)	2(5.9)	21(61.8)	26(76.5)	2(5.9)	9(26.5)	5(14.7)	1(2.9)
E/C/F/TAF 组	39	5(12.8)	30(76.9)	4(10.3)	30(76.9)	36(92.3)	0(0)	6(15.4)	6(15.4)	0(0)
χ^2/Z 值			0.495		1.982	3.560	-	1.367	0.007	-
P 值			0.781		0.150	0.059	0.213	0.242	0.936	0.466

表 2 两组患者转换方案前后 CD4⁺ T 淋巴细胞计数比较[cells/ μ l, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	转换前	转换后第 12 周	转换后第 24 周	转换后第 36 周	转换后第 48 周
B/F/TAF 组	34	341.0(274.0,417.0)	356.5(293.0,432.0)	382.5(321.0,458.0)	386.5(329.0,461.0)	390.0(331.0,468.0)
E/C/F/TAF 组	39	300.0(193.0,405.5)	312.0(220.0,422.0)	323.0(247.0,449.5)	319.0(252.0,457.0)	328.0(255.0,469.0)
Z 值		-1.305	-1.355	-1.410	-1.366	-1.416
P 值		0.192	0.175	0.159	0.172	0.157

表 3 所有患者转换方案前后肝功能、CCr 及血脂水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBiL (μ mol/L)	CCr[$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot$ (1.73 m^2) ⁻¹]	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
转换前	73	98.0 (41.0,125.0)	76.7 (26.0,117.5)	10.0 (6.8,12.3)	72.1 (60.1,81.4)	4.3 (4.0,4.8)	1.4 (1.1,2.1)	1.4 (1.1,1.8)	2.2 (1.9,2.6)
转换后第 12 周	73	68.3 (35.9,91.0)	53.6 (24.5,85.6)	11.0 (8.1,13.9)	90.5 (74.7,92.8)	4.5 (4.1,5.1)	1.6 (1.3,2.5)	1.4 (1.2,1.7)	2.4 (2.1,2.9)
转换后第 24 周	73	32.0 (20.7,48.4)	24.3 (20.4,34.0)	12.0 (8.7,14.8)	94.2 (85.3,101.0)	4.7 (4.3,5.6)	1.7 (1.4,2.6)	1.3 (1.0,1.6)	2.6 (2.0,3.2)
转换后第 36 周	73	31.2 (23.8,34.6)	23.0 (18.9,27.4)	10.3 (9.3,12.3)	97.1 (92.1,101.4)	5.4 (4.8,6.0)	2.0 (1.6,3.0)	1.2 (0.9,1.4)	3.0 (2.4,3.7)
转换后第 48 周	73	23.9 (21.3,32.4) ^a	21.5 (18.2,25.2) ^a	10.4 (9.42,12.7)	98.9 (93.6,103.2) ^a	5.8 (5.1,6.2) ^a	2.4 (2.0,2.6) ^a	1.0 (0.9,1.4) ^a	3.2 (2.7,3.9) ^a

注:与转换前比较,^a $P < 0.05$

表 5 所有患者转换方案前及转换后第 48 周 PSQI、HAD-A 及 HAD-D 评分比较[分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	PSQI 评分	HAD-A 评分	HAD-D 评分	PSQI 评分 >7 分 [例, (%)]	HAD-A 评分 >7 分 [例, (%)]	HAD-D 评分 >7 分 [例, (%)]
转换前	73	6.0(4.0,8.0)	3.0(3.0,8.0)	8.0(4.0,9.0)	30(41.1)	22(30.1)	42(57.5)
转换后第 48 周	73	5.0(3.0,7.0)	3.0(1.0,5.0)	6.0(4.0,8.0)	18(24.7)	11(15.1)	20(27.4)
Z 值		-2.831	-2.932	-3.243	4.469	4.737	13.568
P 值		0.005	0.003	0.001	0.035	0.030	<0.001

TC、TG、LDL-C 水平均高于转换前 ($P < 0.05$)。TbiL 水平转换前后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。两组患者转换后第 48 周 ALT、AST、HDL-C 水平均低于同组转换前,CCr、TC、TG、LDL-C 水平均高于同组转换前 ($P < 0.05$)。TbiL 水平转换前后组内比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者转换前后上述指标水平组间同期比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

4. 所有患者转换方案前及转换后第 48 周 PSQI、HAD-A 及 HAD-D 评分比较:转换后第 48 周所有患者 PSQI、HAD-A、HAD-D

评分及 PSQI 评分 >7 分、HAD-A 评分 >7 分、HAD-D 评分 >7 分患者比例均低于转换前 ($P < 0.05$)。见表 5。

讨论

INSTIs 自临床应用以来,由于其强效抗病毒、耐药屏障高、不良反应少,依从性高,已成为一线联合治疗中最受欢迎的药物之一,特别是一些 3TC/TDF/EFV 经治患者因药物不良反应,也推荐转换为含 INSTIs 方案^[4]。本研究中 73 例患者转换为含 INSTIs 方案后,观察到病毒被持续抑制,CD4⁺ T 淋巴细胞计数持续增加。

表 4 两组患者转换方案前后肝功能、CCr 及血脂水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBiL ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	CCr ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot$ $(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$)	TC (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)
B/F/TAF 组	转换前	34 (34.0,135.5)	34.0 (23.2,118.7)	11.6 (7.8,14.8)	76.3 (67.9,90.0)	4.5 (4.0,5.1)	1.5 (1.1,2.8)	1.4 (1.1,1.9)	2.2 (1.9,2.7)
	转换后第 12 周	34 (30.5,109.2)	34.5 (21.5,92.3)	14.0 (10.0,17.6)	86.5 (73.7,97.4)	4.6 (3.9,5.2)	1.6 (1.3,3.1)	1.4 (1.2,1.7)	2.5 (2.1,3.0)
	转换后第 24 周	34 (25.0,66.6)	25.5 (21.9,38.3)	12.7 (9.7,16.7)	98.6 (81.2,106.2)	4.8 (4.2,5.6)	1.8 (1.4,3.1)	1.3 (1.0,1.6)	2.4 (2.0,3.2)
	转换后第 36 周	34 (23.9,35.8)	23.5 (20.7,27.8)	10.3 (9.1,12.0)	99.4 (92.3,108.0)	5.4 (4.6,5.89)	2.2 (1.5,3.1)	1.2 (0.9,1.4)	3.0 (2.4,3.8)
	转换后第 48 周	34 (23.8,34.8) ^a	23.5 (19.3,30.7) ^a	10.6 (9.1,13.5)	101.7 (97.1,110.3) ^a	5.9 (5.1,6.2) ^a	2.4 (1.9,2.6) ^a	1.0 (0.9,1.3) ^a	3.2 (2.8,3.9) ^a
E/C/F/TAF 组	转换前	39 (83.5,12.4)	92.3 (53.8,116.0)	8.6 (6.4,12.0)	64.2 (48.9,79.7)	4.2 (4.0,4.7)	1.4 (1.1,2.1)	1.4 (1.1,1.8)	2.1 (1.8,2.6)
	转换后第 12 周	39 (40.7,79.7)	56.7 (31.0,78.3)	8.9 (7.8,12.0)	91.2 (72.5,92.8)	4.4 (4.1,4.9)	1.6 (1.3,2.2)	1.4 (1.2,1.8)	2.3 (2.0,2.9)
	转换后第 24 周	39 (15.6,39.0)	21.9 (17.8,32.0)	11.8 (8.0,13.9)	92.6 (91.2,96.2)	4.7 (4.3,5.7)	1.7 (1.5,2.3)	1.3 (1.1,1.8)	2.8 (2.1,3.2)
	转换后第 36 周	39 (23.6,32.8)	21.3 (18.5,27.5)	10.5 (9.4,12.5)	94.2 (91.4,98.2)	5.4 (4.9,6.0)	2.0 (1.6,2.8)	1.3 (0.9,1.6)	3.0 (2.5,3.6)
	转换后第 48 周	39 (18.2,30.1) ^a	21.1 (16.9,23.8) ^a	10.3 (9.5,12.2) ^a	96.9 (92.5,99.2) ^a	5.8 (5.3,6.3) ^a	2.4 (1.9,2.7) ^a	1.0 (0.9,1.5) ^a	3.0 (2.4,3.9) ^a

注:与同组转换前比较,^a $P < 0.05$

与其他多个研究结果一致^[5],本研究发现转换方案后患者肾功能得到改善。EFV 可引起肝功能相关不良事件,因此经济条件允许的患者建议更换为利匹韦林或 INSTIs^[6]。在本研究中,73 例患者由 3TC/TDF/EFV 转换为含 INSTIs 方案后肝功能较转换前明显改善,与既往研究结果一致,说明含 INSTIs 方案的肝肾功能安全性良好。在本研究中观察到 3TC/TDF/EFV 转换为 B/F/TAF 或 E/C/F/TAF 治疗方案后,患者血脂指标有所升高,但因目前研究时间较短,临床上还需要进一步观察 ART 方案对于患者血脂影响并探索合适的临床处理策略。

在 ART 过程中,良好的依从性是提升治疗效果的关键环节,而依从性的重要障碍包括服药负担、药物的不良反应等。含 INSTIs 的单片复方制剂可降低药物负担,从而提升患者依从性。除药物本身因素影响患者依从性外,抗病毒药物不良反应造成的不适,不仅增加患者的生活压力,而且会导致患者出现 SAD 症状^[7],而长期的 SAD 症状也会明显影响患者依从性。本研究中转换前部分患者存在 SAD 症状,而转换后患者的 SAD 症状得到明显改善。同样,在 Wohl 等^[8]的研究中发现接受 B/F/TAF 治疗方案的初治和经治患者 SAD 症状报告显示减少,患者的用药体验更好,生活质量更高。

当然,本研究也存在一些不足之处,如为单中心回顾性研究、样本量较少、随访时间相对较短,因此还需要通过进一步大样本长期队列随访研究,探明接受 ART 方案后出现肝肾功能损伤的 HIV 感染者转换为含 INSTIs 方案的疗效和安全性。

参 考 文 献

- [1] 沈芳,刘惜年,汪邦芳,等. 高效抗反转录病毒治疗对艾滋病患者心电图的影响[J]. 临床内科杂志,2019,36(6):404-406.
- [2] 朱晗,卢洪洲. 老年 HIV 感染者抗病毒治疗后 CD4 + T 淋巴细胞增长的影响因素分析[J]. 临床内科杂志,2021,38(4):240-243.
- [3] Chen H, Hu J, Song C, et al. Molecular transmission network of pretreatment drug resistance among human immunodeficiency virus-positive individuals and the impact of virological failure on those who received antiretroviral therapy in China[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9(1): 965836.
- [4] 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 人类免疫缺陷病毒/艾滋病抗病毒治疗换药策略专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2019,37(7):397-402.
- [5] Pilkington V, Hughes SL, Pepperrell T, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: an updated meta-analysis of 14 894 patients across 14 trials[J]. AIDS, 2020, 34(15): 2259-2268.
- [6] 中华医学会临床药学会. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者多重用药安全中国专家共识[J]. 中国全科医学, 2022, 25(23): 2819-2835.
- [7] 黄小平,李志强,王利,等. HIV/AIDS 相关精神障碍研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2022, 28(9): 1102-1106.
- [8] Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine [J]. Patient, 2018, 11(5): 561-573.

(收稿日期:2022-12-22)

(本文编辑:余晓曼)