

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.02.025

282 例 HIV/AIDS 患者 TDF+3TC+EFV 初始抗病毒治疗效果分析*

刘欢霞,蔡琳,朱迎春,杨晓静,王燕,何盛华[△]

(四川省成都市公共卫生临床医疗中心感染一科 610061)

【摘要】 **目的** 探讨替诺福韦(TDF)+拉米夫定(3TC)+依非韦伦(EFV)初始高效抗反转录病毒治疗(HAART)的近期疗效。**方法** 建立前瞻性研究队列,纳入 300 例 HIV/AIDS 成年患者,给予 TDF+3TC+EFV 初始 HAART 48 周,对最终完成治疗、随访患者的 HIV 病毒载量(VL)、CD4⁺T 淋巴细胞计数(CD4⁺)进行分析,高基线 VL(VL $\geq 10^5$ 拷贝/mL)组定义为 A 组,低基线 VL(VL $< 10^5$ 拷贝/mL)组定义为 B 组。**结果** 最终 282 例患者完成 48 周治疗及随访,98.58% 患者坚持每天定时服药。HAART 12 周 HIV 病毒抑制率(VL < 40 拷贝/mL 的所占比例)为 46.53%,48 周为 98.58%;A、B 两组 HIV 病毒抑制率在 HAART 12 周分别为 10.81%、58.88%,差异有统计学意义($P < 0.05$),48 周分别为 98.61%、98.57%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。基线、24 周、48 周 CD4⁺ 平均值分别为(317.98 \pm 119.31)、(453.10 \pm 165.46)、(474.98 \pm 165.56) 个/ μ L,差异有统计学意义($P < 0.05$);24 周较基线、48 周较基线、48 周较 24 周 CD4⁺ 均增长,HAART 24 周 CD4⁺ 增长幅度更大;HAART 48 周 CD4⁺ ≥ 350 个/ μ L 患者比例明显上升,由基线时 42.55% 上升至 79.08%;HAART 48 周 CD4⁺ 较基线 CD4⁺ 增长大于或等于 100 个/ μ L 患者占 66.31%。**结论** TDF+3TC+EFV 作为成人初始 HAART 方案,短期内能有效控制患者血浆中 HIV 病毒复制及升高外周 CD4⁺,近期抗病毒治疗疗效显著。

【关键词】 HIV;获得性免疫缺陷综合征;初始抗病毒治疗;治疗结果**【中图分类号】** R512.91 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-8348(2019)02-0278-03**Initial antiviral efficacy of TDF+3TC+EFV (HAART) on 282 naive HIV/AIDS patients***LIU Huanxia, CAI Lin, ZHU Yingchun, YANG Xiaojing, WANG Yan, HE Shenghua[△]

(Department of Infection, Public Health and Clinical Center of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610061, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the curative therapeutic efficacy of TDF+3TC+EFV HAART as initial treatment in naive HIV/AIDS patients. **Methods** 300 HIV/AIDS adult patients were included in a prospective study cohort, which was given TDF+3TC+EFV as an initial HAART for 48 weeks. The HIV viral load (VL) and CD4⁺T lymphocyte count (CD4⁺) of the patients who were finally treated and followed-up were analyzed. The high baseline viral load (VL $\geq 10^5$ copies/mL) group was defined as group A and the low baseline viral load (VL $< 10^5$ copies/mL) group was defined as group B. **Results** 282 patients finished 48 weeks treatment and followed-up, and 98.58% of them took the medicine regularly every day. At the HAART 12th week, the percentage of patients with viral load < 40 copies/ μ L was 46.53%. When at the 48th week, the percentage was 98.58%. At the 12th week, the HIV viral suppression rate of group A was 10.81%, the B group was 58.88% which has a significance statistically ($P < 0.05$). When at the 48th week, the viral suppression rate of two groups was similar, with no significant ($P > 0.05$). The average CD4⁺T cell counts at the baseline, 24th week, 48th week was (317.98 \pm 119.31), (453.10 \pm 165.46), (474.98 \pm 165.56) cells/ μ L respectively, with significant increasing ($P < 0.05$). CD4⁺T cells increased at the 24th week compared to baseline, the 48th week compared to baseline, the 48th week compared to the 24th week. In addition, the amplification of CD4⁺T significant increased at the 24th week after HAART. The proportion CD4⁺ > 350 cells/ μ L at HAART 48th week increased significantly from 42.55% to 78.08% at HAART 48th week. After 48 weeks treatment, the percentage of patients whose CD4⁺ improved more than 100 cells/ μ L was 66.31%. **Conclusion** TDF+3TC+EFV as the initial HAART can quickly decrease viral load in plasma and increase CD4⁺ in a short term, the efficacy of curative anti-viral treatment is outstanding.

* 基金项目:中国-默沙东艾滋病合作项目二期(B21001)。 作者简介:刘欢霞(1989-),住院医师,硕士,主要从事感染相关疾病研究。

[△] 通信作者,E-mail:13198552429@163.com。

[Key words] HIV; acquired immunodeficiency syndrome; the initial antiretroviral therapy; treatment outcome

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染所致的致死性传染病。HIV/AIDS 在世界范围内的迅速传播和蔓延已成为一个严重的公共卫生和社会问题^[1-2]。截止 2016 年 11 月 30 日,中国疾病预防控制中心报告现存活 HIV 感染者/AIDS 患者 659 990 例,死亡 206 336 例^[3]。高效抗反转录病毒治疗(HAART)的运用可降低患者 HIV 相关、非相关疾病发病率和病死率,延长患者生命和改善生活质量,是目前减少 HIV 传播、治疗艾滋病最有效的方法^[4]。2014 年替诺福韦(TDF)+拉米夫足(3TC)+依非韦伦(EFV)被推荐作为我国 HIV/AIDS 患者初始 HAART 首选方案^[5]。但当时相关的研究及报道较少,因此,本研究通过建立前瞻性研究队列,探讨 TDF+3TC+EFV 作为 HIV/AIDS 成年患者初始 HAART 方案的近期疗效,以提供更多的临床证据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 建立前瞻性研究队列,纳入 300 例 HIV/AIDS 成年患者接受 TDF+3TC+EFV 初始 HAART 48 周,所有患者酶联免疫吸附试验检测 HIV-1 抗体阳性,并经蛋白免疫印迹试验确认。纳入标准:(1)受试者在此之前未接受过任何 HAART 药物治疗;(2)年龄超过 18 周岁;(3)符合抗病毒治疗标准;(4)签署《免费抗病毒治疗知情同意书》。排除标准:(1)女性患者处于妊娠期或随访期间有怀孕意愿;(2)入选前 2 周内合并严重机会性感染或肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 分组 对完成 48 周治疗及随访患者的 HIV 病毒载量(VL)、CD4⁺ 进行分析。选择半数患者在基线、12 周、48 周检测血浆中 HIV VL,另半数患者仅在基线、48 周检测 HIV VL,所有患者均在基线、24 周、48 周检测 CD4⁺。按基线 HIV VL 进行分组,基线 HIV VL $\geq 10^5$ 拷贝/mL,定义为高基线 VL 组(A 组),基线 HIV VL $< 10^5$ 拷贝/mL,定义为低基线 VL 组(B 组)^[6]。

1.2.2 应答标准 病毒学应答与免疫学应答按照《艾滋病诊疗指南第三版》^[7] 评定;HIV 病毒抑制率标准:HAART 后 3~6 个月 VL 达到检测不到水平;病毒学失败标准:持续 HAART 12 个月后血浆 HIV VL 持续大于 200 拷贝/mL;免疫学应答标准:HAART 12 个月后 CD4⁺ T 淋巴细胞计数较基线增长大于或等于 100 个/ μ L。

1.2.3 检测仪器及标准 采用美国雅培公司的 Abbott Real Time M2000sp 病毒定量检测仪及配套试剂检测血浆 HIV VL,VL < 40 拷贝/mL 为检测下线;采

用美国 BD 公司流式细胞仪 FACS Calibur 及配套试剂盒检测 T 淋巴细胞亚群。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 纳入 300 例初治 HIV/AIDS 成年患者,其中 9 例患者领取随机号并签署《免费抗病毒治疗知情同意书》后未服用抗病毒药物而退组;5 例患者更换 HAART 方案退组,其中 2 例发生耐药,3 例发生严重不良反应;1 例发生结核性脑膜炎死亡(该死亡患者经专家组评估与不良反应无关);3 例患者失访。最终实际 282 例完成为期 48 周 TDF+3TC+EFV 的初始 HAART 和随访。282 例患者中男 271 例(96.10%),女 11 例(3.9%);年龄 18~63 岁,平均(30.51 \pm 8.17)岁,其中 20~30 岁阶段患者最多,所占比例为 58.16%(164/282);同性传播占 69.50%(196/282),异性传播占 25.89%(73/282),吸毒传播占 0.35%(1/282),感染途径不详占 4.26%(12/282),无母婴传播。

2.2 抗病毒治疗依从性 治疗、随访期间,98.58%(278/282)患者坚持每天定时定量服药,仅有 1.42%(4/282)存在漏服情况,漏服次数不超过 2 次/月。

2.3 疗效评价

2.3.1 HIV 病毒抑制率 HAART 12 周,144 例患者 HIV 病毒抑制率为 46.53%(67/144),48 周 282 例患者病毒抑制率为 98.58%(278/282);A、B 两组 HIV 病毒抑制率在 HAART 12 周时分别为 10.81%(4/37)、58.88%(63/107),差异有统计学意义($\chi^2 = 25.53, P < 0.05$);而 48 周时分别为 98.61%(71/72)、98.57%(207/210),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.00, P > 0.05$),见表 1。

表 1 A、B 两组 HAART 在 12、48 周 HIV 病毒抑制率变化[n(%)]

VL (拷贝/mL)	12 周		48 周	
	A 组(n=37)	B 组(n=107)	A 组(n=72)	B 组(n=210)
<40	4(10.81)	63(58.88)	71(98.61)	207(98.57)
40~<200	23(62.16)	33(30.84)	1(1.39)	2(0.95)
≥ 200	10(27.03)	11(3.64)	0(0)	1(0.48)

2.3.2 CD4⁺ 282 例 HIV/AIDS 患者 CD4⁺ 在基线、24 周、48 周时分别为(317.98 \pm 119.31)、(453.10 \pm 165.46)、(474.98 \pm 165.56)个/ μ L,差异有统计学意义($F = 84.75, P < 0.05$)。24 周较基线、48

周较基线、48 周较 24 周 CD4⁺ 均有增长, HAART 24 周 CD4⁺ 增长幅度更大; HAART 48 周 CD4⁺ ≥ 350 个/μL 患者比例明显上升, 由基线的 42.55% 上升至 79.08%, HAART 48 周 CD4⁺ 较基线增长大于或等于 100 个/μL 患者占 66.31% (187/282), 见表 2。

表 2 HAART 不同时期 CD4⁺ 变化

CD4 ⁺ (个/μL)	基线	24 周	48 周
≤ 200	51(18.09)	14(4.96)	11(3.90)
> 200 ~ < 350	111(39.36)	63(22.34)	48(17.02)
≥ 350	120(42.55)	205(72.70)	223(79.08)

3 讨 论

目前, HIV VL 及 CD4⁺ 是评价 HAART 疗效的重要指标^[8], 本研究探讨了 TDF + 3TC + EFV 作为 HIV/AIDS 成年患者初始 HAART 的近期疗效及对不同基线 VL 的病毒抑制差异, 同时对患者治疗期间的 CD4⁺ 变化进行动态分析。

本研究结果显示, HAART 12 周 HIV 病毒抑制率为 46.53%, 48 周病毒抑制率为 98.58%, 提示 TDF + 3TC + EFV 能在早期快速抑制病毒复制, 治疗 48 周病毒复制明显被抑制, 本研究中 48 周的病毒抑制率稍高于相关研究^[9]。国外有研究发现, 基于 EFV 初始方案治疗的失败率低于基于 NVP 的方案^[10], 以及使用 TDF 方案的病毒抑制失败率低于基于 ABC 的方案^[11], 因此使用 TDF + 3TC + EFV 初始 HAART 较其他方案更能实现较好的病毒学应答。

有研究表明初始 HAART 方案的选择与病毒抑制及耐药发生有关^[12], 而对不同基线 VL 使用 TDF + 3TC + EFV 初始 HAART 的研究尚无明确报道, 因此本研究根据基线 VL 的高、低进行前瞻性分组分析发现, HAART 12 周, 高基线 VL 组 HIV 病毒抑制率较低基线 VL 组低, 而 HAART 48 周两组 HIV 病毒抑制率相似, 提示无论患者基线 VL 的高、低, 使用 TDF + 3TC + EFV 初始 HAART 48 周均能有效抑制病毒复制, 因此, 在不能普遍检测基线 VL 的资源有限地区, 该方案可作为一个适宜的初始 HAART 方案进行推广。

本研究结果显示, HAART 48 周 CD4⁺ 较基线明显增长, 增幅高于国外一项相关研究^[13], 同时本研究中 66.31% 患者达到免疫学应答, 稍高于相关研究^[14], 提示 TDF + 3TC + EFV 初始 HAART 后 CD4 明显上升, 免疫功能恢复良好。有多个研究发现基线 CD4⁺ 是影响 HAART 疗效的重要因素, 对治疗后 CD4⁺ 增长幅度和存活时间进行的观察研究发现, 治疗前低 CD4⁺ 患者的死亡风险增加^[15-16]。本研究中, 基线 CD4⁺ ≥ 350 个/μL 患者占 42.55%, HAART 48 周 CD4⁺ ≥ 350 个/μL 患者所占比例上升至 79.08%,

说明本项研究中的多数患者在早期启动 HAART, 因此该群患者 CD4⁺ 得到明显的回升。

TARWATER 等^[17] 研究表明 HIV/AIDS 启动 HAART, 其体内 CD4⁺ 增长分 2 个阶段: 第 1 阶段伴随着 VL 的快速下降, CD4⁺ 快速增加, 一般在治疗最初 12~24 周内, 此期以记忆 CD4⁺ 增长为主; 第 2 阶段 CD4⁺ 缓慢增加, 一般在治疗 24 周后出现, 可持续 1 年或更长, 此期以纯真 CD4⁺ 增长为主, 本研究结果与其一致。

综上所述, 本研究结果显示, TDF + 3TC + EFV 作为成人初始 HAART 方案能在短期内明显降低患者 HIV VL 及升高 CD4⁺, 近期抗病毒治疗疗效显著, 能实现较好的病毒学应答和免疫学应答, 在发展中国家和资源有限地区具有重要作用。但本研究由于条件限制, 所有患者在接受 HAART 治疗之前未做基线耐药检测, 存在一定的局限。

参考文献

- [1] MAYER K H, SHISANA O, BEYRER C. AIDS 2016: from aspiration to implementation[J]. *Lancet*, 2016, 387(137): 2484-2485.
- [2] RAO K V, CHITTURI R T, KATTAPPAGARI K K, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on oral manifestations of patients with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome in South India[J]. *Indian J Sex Transm Dis*, 2015, 36(1): 35-39.
- [3] 中国疾病预防控制中心, 性病艾滋病预防控制中心, 性病控制中心. 2016 年 11 月全国艾滋病性病疫情[J]. *中国艾滋病性病*, 2017, 23(1): 1.
- [4] CHIAP P E, BERTI E, GIANESIN K, et al. Pediatric human immunodeficiency virus infection and cancer in the highly active antiretroviral treatment (HAART) era[J]. *Cancer Lett*, 2014, 347(1): 38-45.
- [5] 豆智慧, 张福杰, 赵燕, 等. 2002—2014 年中国免费艾滋病抗病毒治疗进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(12): 1345-1350.
- [6] 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册编写组. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 17-18.
- [7] 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, 8(5): 385-401.
- [8] World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations - 2016 update[R]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [9] 隆素素, 席娜娜, 左宗力, 等. 抗病毒治疗 1 年后的疗效评价及病毒抑制失败影响因素分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2015, 17(12): 1004-1007.
- [10] NACHEGA J B, HISLOP M, DOWDY D W, et al. Efavirenz versus nevirapine-based initial treatment of(下转第 284 页)

- [2] 雷红. 人乳头瘤病毒与宫颈癌发病相关性研究[J]. 中医临床杂志, 2016, 28(3): 324-327.
- [3] 任汐鹰, 江路, 冷方达, 等. 子宫颈癌前病变及人乳头瘤病毒感染患者心理状况评估[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(6): 565-568.
- [4] PETRY K U, HORN J, LUYTEN A, et al. Punch biopsies shorten time to clearance of high-risk human papillomavirus infections of the uterine cervix[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 318-324.
- [5] ZHANG W, ZHANG A, SUN W, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(21): e10864.
- [6] 王谨言, 王艳华, 关晓梅. 苦参、蛇床子、苍术等中药制剂联合干扰素 α -2b 治疗宫颈 HPV 感染的临床效果研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 195-196.
- [7] 杨燕梅, 刘明晖, 曾千红, 等. 聚焦超声治疗技术在妇科病变中的应用价值[J]. 中国临床研究, 2013, 26(1): 41-42.
- [8] 唐鄂, 周琦, 王冬. 聚焦超声治疗宫颈 HPV 感染的初步研究[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(5): 624-626.
- [9] 杨君, 王彬, 刘玉明, 等. 聚焦超声治疗合并高危型 HPV 感染的宫颈疾病可行性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2013, 29(5): 446-449.
- [10] GIORGI R P, CHINI F, BISANZI S, et al. Distribution of high and low risk HPV types by cytological status: a population based study from Italy[J]. Infect Agent Cancer, 2011, 6: 2.
- [11] 樊萍, 尹遇春, 杨艳, 等. 聚焦超声治疗高危型人乳头状瘤病毒持续感染宫颈炎的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(12): 1689-1691.
- [12] 蔡和伶, 肖筱, 周玲. 聚焦超声治疗宫颈高危型人乳头瘤样病毒感染的临床应用[J]. 临床超声医学杂志, 2011, 13(2): 118-120.
- [13] 杨赞平, 杨双双, 张莉萍. 重庆地区妇女高危型 HPV 感染现状及年龄的分层分布[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 249-250.
- [14] 方莉, 叶红, 许媛, 陈莹, 等. 四川东北部地区女性高危型人乳头瘤病毒感染情况分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(3): 352-354.
- [15] HOOI D J, LISSENBERG-WITTE B I, DE KONING M N C, et al. High prevalence of high-risk HPV genotypes other than 16 and 18 in cervical cancers of curacao: implications for choice of prophylactic HPV vaccine[J]. Sex Transm Infect, 2018, 94(4): 263-267.
- [16] CHELIMO C, WOULDES T A, CAMERON L D, et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV) genital warts and cervical cancer[J]. J Infect, 2013, 66(3): 207-217C.
- [17] 胡佳贞. 人乳头瘤病毒感染分型检出情况与宫颈细胞学异常程度的关系[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 767-770.
- [18] ROBINSON W R, HAMILTON C A, MICHAELS S H, et al. Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184(4): 538-543.
- [19] 刘青云, 徐成康. 辛复宁栓剂配合聚焦超声治疗重度宫颈糜烂的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(02): 154-155.
- [20] 陈伟峰, 吴坤宝, 连治国, 等. 人乳头瘤病毒疫苗研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(20): 2369-2375, +2400.
- [21] 郭菊芳. 聚焦超声与射频治疗宫颈炎相关疾病的临床随机对照研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [22] 王智彪. 聚焦超声治疗技术在妇科领域的研究与应用[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(9): 638-640.

(收稿日期: 2018-07-18 修回日期: 2018-09-01)

(上接第 280 页)

- HIV infection: clinical and virological outcomes in Southern African adults[J]. AIDS, 2008, 22(16): 2117-2125.
- [11] SAX P E, TIERNEY C, COLLIER A C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results[J]. J Infect Dis, 2011, 204(8): 1191-1201.
- [12] 姚仕堂, 杨锦, 周琳, 等. 云南省德宏州抗病毒治疗艾滋病患者血浆病毒载量及耐药研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(4): 411-416.
- [13] DIOP S A, FORTES-DÉGUÉNONVO L, SEYDI M, et al. Efficacy and tolerance of tenofovir-lamivudine-efavirenz combination in HIV-1 patients in Fann teaching hospital in dakar[J]. Bull Soc Pathol Exot, 2013, 106(1): 22-26.
- [14] 李健健, 杨绍敏, 张米, 等. 云南省 2007-2012 年 HIV/AIDS 高效联合抗病毒治疗效果及药物不良反应分析[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(10): 1045-1046.
- [15] MAMAN D, PUJADES-RODRIGUEZ M, NICHOLAS S, et al. Response to antiretroviral therapy: improved survival associated with CD4 above 500 cells/ μ L[J]. AIDS, 2012, 26(11): 1393-1398.
- [16] MILLS E J, BAKANDA C, BIRUNGI J, et al. The prognostic value of baseline CD4 (+) cell count beyond 6 months of antiretroviral therapy in HIV-positive patients in a resource-limited setting[J]. AIDS, 2012, 26(11): 1425-1429.
- [17] TARWATER P M, MARGOLICK J B, JIN J, et al. Increase and plateau of CD4T-cell counts in the 3(1/2) years after initiation of potent antiretroviral therapy[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001, 27(2): 168-175.

(收稿日期: 2018-06-08 修回日期: 2018-08-21)