

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220902.1746.006.html\(2022-09-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220902.1746.006.html(2022-09-05))

不同剂量依非韦伦对成都地区初治 AIDS 患者血脂及血浆致动脉硬化指数的影响*

严冬梅, 杨彤彤, 何沅鸿, 周锐峰, 何盛华[△]

(四川省成都市公共卫生临床医疗中心感染科 610000)

[摘要] **目的** 探讨不同剂量依非韦伦(EFV)对初治艾滋病(AIDS)患者血脂及血浆致动脉硬化指数(AIP)的影响。**方法** 选取2016年5月至2018年3月该中心初治的46例AIDS患者,随机数字表法分为低剂量组和高剂量组2组,各23例。2组均接受富马酸替诺福韦二吡呋酯片(TDF)、拉米夫定(3TC)治疗,在此基础上,低剂量组给予EFV 400 mg/d,高剂量组给予EFV 600 mg/d,2组治疗48周。比较基线及抗病毒治疗48周血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)]及血浆AIP的变化特点。**结果** 2组间比较,治疗48周CD4⁺细胞、血脂指标及AIP的变化差异无统计学意义($P>0.05$)。组内比较,低剂量组治疗48周LDL、HDL较基线降低,AIP较基线升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** EFV 400 mg治疗初治AIDS患者可获得与600 mg相似的疗效。依非韦伦400 mg长期使用对血脂指标存在不良影响,血浆AIP升高提示心血管疾病发生的风险增加,需要进一步观察。

[关键词] 抗病毒治疗;依非韦伦;血脂异常;血浆致动脉硬化指数;艾滋病

[中图分类号] R512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)22-3832-04

Effect of different doses of EFV on blood lipids and arteriosclerosis index of plasma in initial treatment AIDS patients in Chengdu area*

YAN Dongmei, YANG Tongtong, HE Yuanhong, ZHOU Ruifeng, HE Shenghua[△]

(Department of Infection, the Public Health Clinical Center of Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of different doses of efavirenz (EFV) on the blood lipids and atherogenic index of plasma (AIP) in the initial treatment acquire immune deficiency syndrome (AIDS) patients in Chengdu area. **Methods** Forty-six patients with AIDS admitted to this center from May 2016 to March 2018 were selected and divided into the low dose group and high dose group by using the random number table method, 23 cases in each group. Both groups received Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) + Lamivudine (3TC) treatment. Under this basis, the low-dose group was given EFV 400 mg/d and the high-dose group was given EFV 600 mg/d. Both groups were treated for 48 weeks. The change characteristics of blood lipids indicators (TC, TG, LDL, HDL) and AIP of plasma at the base line and 48 weeks after antiviral therapy were compared between the two groups. **Results** The change differences in CD4⁺ cells, blood lipid indicators and AIP after 48 weeks of treatment had no statistically significant differences between the two groups ($P>0.05$). In the intragroup comparison, the LDL and HDL levels in the low dose group were decreased when compared with the base line, while AIP was increased, and the difference were statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** 400 mg EFV in treating the initially treatment AIDS patients could obtain the effect similar to 600 mg EFV. FOR a long term use of 400 mg EFV has the adverse influence on the blood lipid indicators, plasma AIP increase indicates that the risk of cardiovascular disease occurrence would be increased, which needs to be further observed.

[Key words] HAART; efavirenz; dyslipidea; atherogenic index of plasma; AIDS

* 基金项目:国家重大科技专项(2017ZX10202101-001-015);四川省成都市医学科研课题(2019082)。 作者简介:严冬梅(1984-),主治医师,硕士,主要从事艾滋病抗病毒治疗工作。 [△] 通信作者, E-mail: 13198552429@163.com。

依非韦伦(Efavirenz, EFV)是我国初治人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者,即艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者重要的高效联合抗反转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)药物之一^[1]。长期使用 EFV 对 AIDS 患者血脂代谢存在严重影响^[2-4],研究证实较低剂量的 EFV(400 mg/d)疗效不亚于传统剂量的 EFV(600 mg/d),且较低剂量的 EFV 临床安全性更高^[5]。目前尚无成都地区相关研究。本研究分析成都地区使用富马酸替诺福韦二吡呋酯片(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、拉米夫定(lamivudine, 3TC)联合不同剂量 EFV 作为初始 HAART 方法且疗程超过 48 周 AIDS 患者血脂指标及血浆致动脉硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)的变化特点。探讨不同剂量 EFV 长期使用对成都地区 AIDS 患者血脂代谢及心血管疾病风险的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月至 2018 年 3 月本中心初治 AIDS 患者,随机数字表法分为低剂量组、高剂量组 2 组,每组 23 例。本研究获本中心伦理委员会审核通过(伦理审查编号:JS-1431),患者知晓本研究,自愿签署知情同意书。纳入标准:(1)诊断均符合《艾滋病诊疗指南(2018 版)》^[1]的诊断标准;(2)年龄 18~60 岁的男性;(3)无 HAART 史;(4)入选患者均签署知情同意书;(5)能遵守研究要求接受随访及标本采集。排除标准:(1)吸毒者;(2)饮酒史;(3)合并高脂血症(诊断依据《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》^[6])、脂肪肝[诊断依据《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》^[7]]、肝炎病毒感染、肝硬化等;(4)合并严重系统性基础疾病(如痛风、糖尿病、高血压、慢性肾脏病、代谢综合征、恶性肿瘤等)。

1.2 方法

所有患者均接受 TDF(成都倍特药业股份有限公司)300 mg/d、3TC(安徽贝克联合制药有限公司)300

mg/d 治疗。低剂量组:给予 EFV(上海迪赛诺生物医药有限公司)400 mg/d 治疗;高剂量组:给予 EFV(上海迪赛诺生物医药有限公司)600 mg/d 治疗。2 组均治疗 48 周。比较 2 组基线及治疗 48 周血脂指标[包括甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)]及 AIP 的变化特点。AIP 计算公式:AIP = log₁₀(TG/HDL), AIP > 0.1^[8]提示与心血管疾病风险高度相关。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或方差分析;非正态分布数据用均数和四分位间距 [*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示。组间比较采用非参数 Wilcoxon 秩和检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

共入选男性 AIDS 患者 46 例,年龄 19~43 岁。2 组年龄、基线 CD4⁺细胞、基线血浆病毒载量比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。2 组治疗 48 周,CD4⁺细胞、血浆病毒载量比较差异仍无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 组间基线及治疗后患者血脂指标、AIP 比较

低剂量组与高剂量组组间比较,基线、治疗 48 周血脂指标及 AIP 差异均无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

2.3 组内基线及治疗后患者血脂指标、AIP 比较

低剂量组组内比较,治疗 48 周 TG、TC 与基线比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);治疗 48 周 LDL、HDL 及 AIP 与基线比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),表现为治疗 48 周 LDL、HDL 降低及 AIP 升高。高剂量组组内比较,治疗 48 周血脂指标及 AIP 与基线比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 1 2 组年龄、免疫 T 细胞血浆病毒载量比较(*n* = 23)

项目	低剂量组	高剂量组	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	28.61 ± 1.47	29.35 ± 1.52	0.50	0.62
基线 CD4 ⁺ 细胞($\bar{x} \pm s$, 个/微升)	319.80 ± 34.95	297.84 ± 17.79	-0.50	0.62
基线血浆病毒载量 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 拷贝/毫升]	3.05 × 10 ⁴ (9.26 × 10 ³ , 6.41 × 10 ⁴)	3.12 × 10 ⁴ (2.38 × 10 ⁴ , 5.71 × 10 ⁴)	0.47	0.64
治疗 48 周 CD4 ⁺ 细胞($\bar{x} \pm s$, 个/微升)	441.49 ± 31.61	425.09 ± 23.57	-0.43	0.68
治疗 48 周血浆病毒载量(拷贝/毫升)	<40	<40	-	-

-: 此项无数据。

表 2 2 组治疗前、后血脂指标、AIP 比较 ($n=23$)

时间/组别	组别	TG	TC	LDL	HDL	AIP
		[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$)
基线	低剂量组	1.43(0.59, 3.71)	4.24 \pm 0.11	2.89 \pm 0.13	1.17 \pm 0.04	0.04 \pm 0.05
	高剂量组	1.42(0.48, 3.37)	4.14 \pm 0.14	2.77 \pm 0.16	1.19 \pm 0.04	0.04 \pm 0.04
	t_1/Z_1	-0.18 ^a	0.32 ^b	-0.60 ^b	0.37 ^b	-0.10 ^b
	P_1	0.86 ^a	0.75 ^b	0.55 ^b	0.72 ^b	0.92 ^b
治疗 48 周	低剂量组	1.69(0.60, 5.94)	4.30 \pm 0.15	2.48 \pm 0.12	1.08 \pm 0.05	0.14 \pm 0.05
	高剂量组	1.49(0.63, 3.21)	4.37 \pm 0.16	2.58 \pm 0.13	1.17 \pm 0.05	0.07 \pm 0.05
	t_1/Z_1	-0.67 ^a	0.38 ^b	0.63 ^b	1.18 ^b	-1.05 ^b
	P_1	0.50 ^a	0.71 ^b	0.53 ^b	0.25 ^b	0.31 ^b
低剂量组	t_2/Z_2	-1.55	-0.99	3.31	2.29	-2.95
	P_2	0.12	0.34	<0.01	0.03	<0.01
高剂量组	t_2/Z_2	-0.24	-2.05	1.65	0.41	-0.82
	P_2	0.81	0.05	0.11	0.69	0.42

^a: Wilcoxon 秩和检验; ^b: t 检验; t_1, Z_1, P_1 : 组间比较; t_2, Z_2, P_2 : 组内比较。

3 讨 论

HAART 通过有效抑制 HIV 在患者体内复制,降低人体内病毒载量,重建 AIDS 患者免疫功能,能显著降低相关疾病的病死率,改善患者的预后^[9]。截至 2018 年底,我国有 718 499 例 AIDS 患者接受了 HAART 治疗^[10]。

EFV 主要通过非竞争性结合、抑制 HIV-1 反转录酶活性,阻断病毒转录和复制,从而发挥抗病毒效果^[11]。药代动力学上,EFV 药时曲线较平坦,单剂量用药半衰期为 52~76 h^[12]。且由于 EFV 无需经细胞内磷酸化反应激活,故血药浓度和治疗效果显著相关,临床实际中可通过药物监测调整剂量,以保证用药有效性和安全性^[5]。本研究结果显示,低剂量组与高剂量组治疗 48 周,CD4⁺ 细胞水平均较治疗前升高,提示依非韦伦 400 mg 与 600 mg 给药剂量可取得相似的治疗效果。彭文绣^[12]报道,依非韦伦 400 mg 给药剂量能保证血药浓度在推荐治疗范围内,随着疗程推进,CD4⁺ 逐渐上升,能获得理想的病毒抑制状态,本研究观点与之相似,佐证了依非韦伦 400 mg 给药剂量具有可行性。

EFV 是我国初始 AIDS 患者首选药物之一^[1]。目前认为长期使用 EFV 对 AIDS 患者血脂代谢存在严重影响,主要表现为高脂血症、脂肪代谢障碍等,增加了患者心脑血管疾病发生的风险^[2-3,13]。EFV 对血脂影响的相关机制包括:EFV 降低氧化应激状态和/或诱导新的 HDL 结构改变来平衡酶的失活,或充当酶的诱导剂^[14],或者由胆固醇酯转移蛋白下调引起^[15]。

EFV 对血脂的影响一直是临床关注的重点。由

于性别对血脂的影响存在差异,本研究仅纳入男性 AIDS 患者。本研究发现,与基线比较,在 HAART 48 周时,低剂量组与高剂量组血脂指标(包括 TG、TC、LDL 和 HDL)的变化差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与基线比较,低剂量组在 HAART 48 周时, TG 较基线差异无统计学意义($P > 0.05$),HDL 降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HUANG 等^[16]也观察到使用 400 mg EFV 治疗的患者 HDL-C 水平出现小幅度且差异有统计学意义的下降,而未发现 TG 水平显著降低,与本文结果类似。

在动物模型的研究中发现,EFV 导致载脂蛋白 A1 增加对升高 HDL 起到一定作用^[17],临床研究也发现 EFV 导致 HDL 升高^[18-19],这可用于解释降低 EFV 剂量可出现 HDL 水平降低。本研究也发现 400 mg EFV 治疗的患者治疗 48 周出现 HDL 水平降低的现象。

本研究通过公式 $AIP = \log_{10}(TG/HDL)$ 计算结果提示:低剂量组患者出现 AIP 较基线升高($P < 0.05$)。这可能与低剂量 EFV 导致 HDL 降低相关^[19-20]。而 AIP 的升高提示该组患者出现心血管疾病发生的风险可能增加^[8],需要研究者在后续研究中对该组患者进一步随访观察。

本研究表明使用 400 mg EFV 治疗 48 周对男性 AIDS 患者单项血脂指标有影响,表现为 LDL、HDL 降低,AIP 升高,提示使用低剂量 EFV 组的患者心血管疾病发生的风险可能增加。

本研究的不足:(1)男性 AIDS 患者的样本量较少,不能反映国内的整体情况;(2)抗病毒治疗时间为 48 周,无法预测长期使用 2 种方案对血脂及心血管事

件的影响;(3)所有参与者均为男性。希望后续通过增加患者数量和延长观察周期进一步观察 400 mg EFV 对患者血脂代谢指标及心血管疾病发生风险的影响。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 版)[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(12): 1266-1282.
- [2] 严冬梅, 王宗正, 蔡琳, 等. TLE 方案对初治男性行为者的 AIDS 患者血脂及致动脉粥样硬化率的影响[J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(1): 21-24.
- [3] 王印, 王亚丽, 叶江竹, 等. 以 EFV 为基础的初始抗病毒治疗方案对成人 AIDS 患者血脂的影响[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(8): 768-771.
- [4] 夏玉朝, 杨萱, 张雪, 等. 艾滋病抗病毒治疗引起脂肪营养不良综合征回顾性分析[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(2): 169-171.
- [5] 郭伏平, 李太生. 中国人类免疫缺陷病毒感染者依非韦伦浓度前瞻性评估研究[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(11): 846-847.
- [6] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.
- [7] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010(3): 163-166.
- [8] DOBIASOVA M. AIP-atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice[J]. Vnitr Lek, 2006, 52(1): 64-71.
- [9] 罗玲, 李太生. AIDS 抗病毒治疗的历史、现状与未来[J]. 传染病信息, 2009, 22(6): 321-324.
- [10] ZHAO Y, HAN M, MA Y, et al. Progress towards the 90-90-90 targets for controlling HIV-China[J]. China CDC Weekly, 2019, 1(1): 4-7.
- [11] 李燕青, 尚德为, 温预关, 等. 依非韦伦在中国获得性免疫缺陷综合征患者中的群体药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7): 833-837.
- [12] 彭文绣. 依非韦伦在中国艾滋病患者的临床药动学和药效学研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [13] 刘敏, 石峰, 吴玉珊, 等. 以依非韦伦为基础的抗病毒治疗方案对成人人类免疫缺陷病毒感染者血脂影响的临床研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(4): 366-370.
- [14] PEREIRA S A, BATUCA J R, CAIXAS U, et al. Effect of efavirenz on high-density lipoprotein antioxidant properties in HIV-infected patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2009, 68(6): 891-897.
- [15] KAPLAN-LEWIS E, ABERG J A, LEE M. Atherosclerotic cardiovascular disease and anti-retroviral therapy[J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2016, 13(5): 297-308.
- [16] HUANG W C, HUANG C K, HUANG S H, et al. Therapeutic drug monitoring study on the switch from coformulated 600 mg efavirenz, tenofovir disoproxil fumarate, and emtricitabine to coformulated 400 mg efavirenz, tenofovir disoproxil fumarate, and lamivudine among HIV-positive patients with viral suppression[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(5): 944-951.
- [17] TOHYAMA J, BILLHEIMER J T, FUKI I V, et al. Effects of nevirapine and efavirenz on HDL cholesterol levels and reverse cholesterol transport in mice[J]. Atherosclerosis, 2009, 204(2): 418-423.
- [18] NEGREDO E, RIBALTA J, FERRÉ R, et al. Efavirenz induces a striking and generalized increase of HDL-cholesterol in HIV-infected patients[J]. AIDS, 2004, 18(5): 819-821.
- [19] PEREIRA S A, BRANCO T, CORTE-REAL R M, et al. Long-term and concentration-dependent beneficial effect of efavirenz on HDL-cholesterol in HIV-infected patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2006, 61(5): 601-604.
- [20] BLANCO F, SAN R J, VISPO E, et al. Management of metabolic complications and cardiovascular risk in HIV-infected patients[J]. AIDS Rev, 2010, 12(4): 231-241.