

以洛匹那韦 / 利托那韦为核心 三药方案对 HIV 感染初治患者肾功能的影响

李 虹, 王述光, 黄 易, 李全敏, 钟活麟, 温春燕, 赵和平, 陈晓漫, 蔡卫平, 李凌华

[摘要] 目的 探讨以洛匹那韦 / 利托那韦 (lopinavir/ritonavir, LPV/r) 为核心, 联合 2 个核苷类反转录酶抑制剂治疗的 HIV 感染初治患者肾功能的变化。方法 以 2017 年广州医科大学附属市八医院感染门诊 221 例接受 LPV/r 联合拉米夫定 (lamivudine, 3TC) 及替诺福韦 (tenofovir, TDF) 或齐多夫定 (zidovudine, AZT) 或司他夫定 (stavudine, D4T) 方案治疗, 随访时间超过 36 个月的 HIV 感染初治患者为研究对象, 根据方案是否包括 TDF, 将患者分为 TDF 组和非 TDF 组, 比较 2 组抗反转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 36 个月期间病毒学和免疫学应答, 及反映肾功能的血肌酐 (serum creatinine, Scr) 和肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 的变化。主要观察终点: 治疗 36 个月时 Scr 和 eGFR。结果 221 例患者中 TDF 组 30 例, 非 TDF 组 191 例。2 组年龄、性别、HIV 感染途径、WHO 分期、合并机会性感染, 基线 CD4⁺ T 细胞计数、Scr 及 eGFR 水平差异均无统计意义 (P 均 > 0.05)。2 组接受 ART 后 12、24、36 个月的 HIV-1 抑制率均达到 100%, CD4⁺ T 细胞计数均较基线显著上升 (P 均 < 0.05)。2 组 ART 后 Scr 水平从 6 个月开始较基线明显上升 ($P < 0.05$), 且 TDF 组从治疗 12 个月开始各随访时间点 Scr 水平就明显高于非 TDF 组 (P 均 < 0.05)。2 组 ART 后各随访时间点 eGFR 均较基线下降 ($P < 0.05$), 于 ART 后 6 个月即达到平台期, TDF 组从 ART 后 6 个月开始各随访时间点 eGFR 即明显低于非 TDF 组 (P 均 < 0.05)。结论 LPV/r 联合 3TC 及 TDF/AZT/D4T 方案治疗 HIV 感染初治患者具有良好疗效, 但影响其肾功能, 尤其联合 TDF 时更明显, 应对使用该方案患者加强肾功能监测。

[关键词] 洛匹那韦 / 利托那韦; HIV; AIDS; 抗反转录病毒治疗; 血肌酐; 肾小球滤过率; 替诺福韦

[中国图书资料分类号] 512.91

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)06-0501-06

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.06.006

Effect of 3-drug regimen with lopinavir/ritonavir as core component on renal function in treatment-naïve patients with HIV infection

LI Hong, WANG Shu-guang, HUANG Yi, LI Quan-min, ZHONG Huo-lin, WEN Chun-yan, ZHAO He-ping, CHEN Xiao-man, CAI Wei-ping, LI Ling-hua*

Infectious Disease Center, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, 510060, China

*Corresponding author, E-mail: llheliza@126.com

[Abstract] **Objective** To observe the changes of renal function in treatment-naïve HIV-infected patients treated with lopinavir/ritonavir (LPV/r) as the core component, combined with 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Methods** A total of 221 treatment-naïve HIV-infected patients treated with LPV/r combined with lamivudine (3TC) and tenofovir (TDF) or zidovudine (AZT) or stavudine (D4T) in Infection Outpatient of Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University in 2017 were included in the study, and they were followed up for 36 months. Patients were divided into TDF group and non-TDF group according to the presence or absence of TDF in treatment regimen. The changes of virologic and immunological responses and indexes of renal function, including serum creatinine (Scr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) during 36 months of antiretroviral therapy (ART) were compared between 2 groups. The primary endpoint was Scr and eGFR levels at 36 months of treatment. **Results** Among 221 patients, there were 30 cases in the TDF group and 191 cases in the non-TDF group. There were no significant differences between 2 groups in age, gender, HIV infection route, WHO staging, opportunistic infections, baseline CD4⁺ T cell counts, Scr and eGFR levels ($P > 0.05$). The HIV-1 suppression rates in both groups were up to 100% at 12, 24 and 36 months after ART, and the CD4⁺ T cell counts were significantly higher than those on baseline ($P < 0.05$). Scr levels in both groups were significantly higher than these on baseline since the time point of 6 months after ART ($P < 0.05$), and Scr levels in TDF group were significantly higher than those in non-TDF group at each follow-up time point since 12 months after ART ($P < 0.05$). Compared with the baseline, the eGFR of 2 groups decreased at each follow-up time point after ART ($P < 0.05$), and reached a plateau at 6 months after ART. At each follow-up time point since 6 months after ART, eGFR in TDF group was significantly lower than that in non-TDF group ($P < 0.05$). **Conclusions** The treatment regimen of LPV/r combined with 3TC and TDF/AZT/D4T has good efficacy in treatment-naïve HIV-infected patients, but affects the renal function of patients, especially when combined with TDF, indicating that renal function monitoring should be strengthened in patients using such regimens.

[Key words] lopinavir/ritonavir; HIV; AIDS; antiretroviral therapy; serum creatinine; estimated glomerular filtration rate; tenofovir

[基金项目] 国家自然科学基金 (82072265); 广州市基础研究计划民生科技专题 (202002020005)

[作者单位] 510060, 广州医科大学附属市八医院感染病中心 (李虹、王述光、黄易、李全敏、钟活麟、温春燕、陈晓漫、蔡卫平、李凌华); 510080, 中山大学公共卫生学院 (深圳) 流行病与卫生统计学系 2019 级博士研究生队 (赵和平)

[通信作者] 李凌华, E-mail: llheliza@126.com

抗反转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 方案的不断优化提高了 HIV/AIDS 患者的生命质量, 大大延长了其寿命, 使 HIV/AIDS 成为可控的慢性疾病^[1]。然而, 由于患者须要终身服药, 如何防治抗病毒药物的不良反应成为治疗的关注重点。在我国及一些抗病毒药物资源有限的发展中国家, 当 HIV 感染初治患者因为各种原因不能使用非核苷类反转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs) 时, 免费治疗方案的核心药物只能使用蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors, PI) 洛匹那韦 / 利托那韦 (lopinavir/ritonavir, LPV/r)^[2]。然而, 由于 LPV/r 含有增强剂利托那韦, 当与替诺福韦 (tenofovir, TDF) 合用时, 会使得 TDF 的峰浓度升高 34%, 可能会加重 TDF 对肾小管及肾功能的损害^[3]。曹颖等^[4]曾发现, 一线抗病毒治疗失败的 HIV 感染者改用 TDF 联合 LPV/r 治疗后 48 周, 其血肌酐 (serum creatinine, Scr) 清除率下降, 提示该方案可能影响肾功能, 但迄今有关 LPV/r 联合核苷类反转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) 对 HIV 感染初治患者肾功能的影响了解甚少。本研究观察了 221 例 HIV 感染初治患者使用 LPV/r 联合拉米夫定 (lamivudine, 3TC) 及 TDF/ 齐多夫定 (zidovudine, AZT) / 司他夫定 (stavudine, D4T) 治疗 36 个月后肾功能的变化, 以评估以 LPV/r 为核心的三药方案长期抗病毒治疗肾脏的安全性。

1 对象与方法

1.1 对象 以 2017 年广州医科大学附属市八医院感染门诊收治的 221 例 HIV 感染初治患者为研究对象。纳入标准: ①年龄 18 ~ 65 岁, 性别不限; ②均经 HIV 抗体和 / 或 HIV-1 RNA 检验确证感染 HIV; ③因为各种原因初治方案没有选择一线免费抗病毒方案^[3], 而选择 LPV/r 联合 3TC 及 1 个 NRTIs (TDF/AZT/D4T); ④跟踪随访 36 个月, 期间未更改过抗病毒治疗方案, 依从性良好; ⑤均已经签署抗病毒治疗知情同意书, 具有完整的基线和随访信息。排除标准: ①基线 Scr > 1.5 倍正常值上限, 肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 50 ml/min/1.73 m², ALT 或 AST > 2 倍正常值上限, 总胆红素或直接胆红素升高; ②合并慢性活动性乙型肝炎、丙型肝炎, 合并严重肝脏、肾脏、心脏、肺脏、神经系统疾病, 合并肿瘤、自身免疫性疾病或精神疾病; ③妊娠或哺乳期妇女。该研究经广州医科大学附属市八医院伦理委员会审查并批准实施 (伦理号

20171491)。

1.2 方法 采用回顾性队列研究方法, 收集研究对象人口学特征、HIV 传播途径、WHO 分期、是否合并机会性感染 (opportunistic infections, OIs)、CD4⁺ T 细胞计数、Scr、eGFR 及血浆 HIV-1 RNA 载量。根据治疗方案不同, 分为 TDF 组 (方案为 TDF+3TC+ LPV/r) 和非 TDF 组 (方案为 AZT/D4T+3TC+ LPV/r)。随访点: 基线 (0 月), ART 后 3、6、12、18、24、30 及 36 个月。主要观察终点为治疗后 36 个月时 Scr 和 eGFR 水平。次要观察终点为: 其他随访时间点 Scr 和 eGFR 水平。

1.3 肾功能损害监测指标 肾功能监测指标包括: Scr 及 eGFR, eGFR 计算公式: $eGFR = (186 \times Scr) - (1.154 \times \text{年龄}) - 0.203 \times (\text{如果是女性 } 0.742)$ ^[5-6]。

1.4 HIV-1 RNA 和 CD4⁺ T 细胞计数检测 采用 COBASTM 全自动病毒载量分析系统 (COBAS TapMan48, 瑞士罗氏公司) 检测 HIV-1 RNA (检测下限为 20 拷贝 /ml)。外周血 T 细胞亚群的检测采用美国 BD 公司提供的三色荧光标记单克隆抗体和 FACSCanto II 流式细胞仪。操作步骤参照试剂说明书。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 呈偏态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以例 (%) 表示。对于计量资料的检验, 组内差异性检验采用非参数检验: K 个样本中位数检验。组间差异性检验采用 Mann-Whitney U 检验。对于计数资料的检验, 组间差异性检验用四格表 χ^2 检验或者 $R \times C \chi^2$ 检验, 如果不满足 χ^2 检验条件时采用 Fisher 精确概率法。P < 0.05 表示差异具有统计学意义。用 Graphpad Prism 6 软件作图。

2 结果

2.1 基线资料 221 例患者基线指标: 男性 114 例 (51.58%), 年龄 34.0 岁 (29, 42), 主要通过性途径感染 HIV, 17 例 (7.70%) WHO 分期 IV 期, 基线 CD4⁺ T 细胞计数 135 (26, 258) 个 / μ l, Scr 62.0 (49, 74) μ mol/L, eGFR 134.0 (108, 158) /min/1.73 m²。221 例患者中 TDF 组 30 例, 非 TDF 组 191 例。TDF 组与非 TDF 组基线指标比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 2 组 ART 后病毒学和免疫学应答 2 组 ART 后 12、24、36 个月, 其血浆 HIV-1 RNA 均被抑制 (< 20 拷贝 /ml)。2 组 ART 后 CD4⁺ T 细胞计数均较基线明显上升 (P 均 < 0.05), 且 2 组 ART 后 CD4⁺ T 细胞计数持续上升, TDF 组从 ART 后 18 个月开始各随访时间点明显高于基线 (P 均 < 0.05),

非 TDF 组从 ART 后 3 个月就开始各随访时间点均明显高于基线 (P 均 < 0.05)。且 TDF 组 12 个月及 18 个月 $CD4^+$ T 细胞计数明显低于非 TDF 组 (P 均 < 0.05)，但其他随访时间点 2 组差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见图 1 及表 2。

2.3 2 组 ART 后 Scr 的变化 2 组 ART 后 6 个月 Scr 水平开始较基线明显上升，且 2 组 ART 后 Scr 水平逐渐升高，非 TDF 组至 36 个月时明显高于基线 ($P < 0.05$)，但 TDF 组各随访点较基线升高差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。TDF 组从

治疗 12 个月开始各随访时间点 Scr 水平均明显高于非 TDF 组 (P 均 < 0.05)。见图 2 及表 3。

2.4 2 组 ART 后 eGFR 的变化 2 组 ART 后各随访时间点 eGFR 均较基线下降，于 ART 后 6 个月即达到平台期，非 TDF 组于 ART 后 6、18、24、30、36 个月时均明显低于基线 (P 均 < 0.05)，但 TDF 组 ART 后各随访时间点与基线比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。TDF 组从 ART 后 6 个月开始各随访时间点 eGFR 即明显低于非 TDF 组 (P 均 < 0.05)。见图 3 及表 4。

表 1 221 例患者基线特征
Table 1 Baseline characteristics of 221 patients

指标	整体 ($n=221$)	TDF 组 ($n=30$)	非 TDF 组 ($n=191$)	U/χ^2 值	P 值
年龄 [岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	34.00(29.0, 42.0)	39.00(30.0, 43.5)	34.00(28.0, 41.0)	2395.500*	0.149
年龄分层 [例 (%)]				3.727	0.155
< 30 岁	65(29.40)	6(20.00)	59(30.90)		
30 ~ 40 岁	92(41.60)	11(36.70)	81(42.40)		
> 40 岁	64(29.00)	13(43.30)	51(26.70)		
性别 [例 (%)]				1.919	0.176
男	114(51.58)	19(63.33)	95(49.74)		
女	107(48.42)	11(36.67)	96(50.26)		
感染途径 [例 (%)]				1.866	0.371
同性性传播	18(8.14)	3(10.00)	15(7.85)		
异性性传播	173(78.28)	21(70.00)	152(79.58)		
静脉吸毒	30(13.58)	6(20.00)	24(12.57)		
WHO 分期 [例 (%)]				0.772	0.380
I ~ III 期	204(92.30)	26(86.70)	178(93.20)		
IV 期	17(7.70)	4(13.30)	13(6.80)		
合并 OIs [例 (%)]				0.003	0.956
是	19(8.60)	2(6.67)	17(8.90)		
否	202(91.40)	28(93.33)	174(91.10)		
$CD4^+$ T 细胞计数 [个/ μ L, $M(P_{25}, P_{75})$]	135(26, 258)	178(66, 276)	121(24, 257)	2386.500*	0.265
Scr [μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	62.0(49, 74)	61.0(52, 88)	62.0(49, 73)	2419.000*	0.172
eGFR [$\text{ml}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$, $M(P_{25}, P_{75})$]	134.0(108, 158)	131.0(94, 151)	135.0(110, 159)	2511.000*	0.279

注：*. U 值

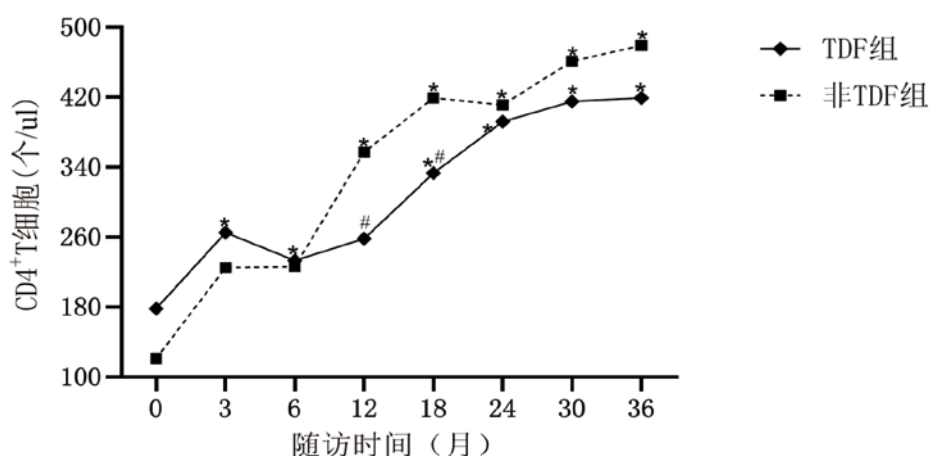


图 1 2 组 ART 后 3 ~ 36 个月 $CD4^+$ T 细胞计数变化

*. 与基线比较, $P < 0.05$; #. 与非 TDF 组比较, $P < 0.05$

Figure 1 Changes of $CD4^+$ T cell counts in 2 groups from 3 to 36 months after ART

表 2 2 组 ART 后 3 ~ 36 个月 CD4⁺ T 细胞计数变化 [$M(P_{25}, P_{75})$, 个/ μ l]
Table 2 Changes of CD4⁺ T cell counts in 2 groups from 3 to 36 months after ART [$M(P_{25}, P_{75})$, cells/ μ l]

组别	n	基线	3 个月	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月	30 个月	36 个月
TDF 组	30	178(66, 276)	265(159, 428)	233(160, 428)	258 [#] (170, 393)	333 [#] (256, 492)	392 [#] (270, 541)	415 [#] (289, 528)	419 [#] (315, 572)
非 TDF 组	191	121(24, 257)	225 [*] (105, 388)	226 [*] (144, 379)	357 [*] (218, 506)	419 [*] (299, 551)	411 [*] (284, 574)	461 [*] (321, 578)	479 [*] (348, 625)
整体	221	135(26, 258)	228 [*] (115, 401)	226 [*] (145, 389)	304 [*] (207, 460)	374 [*] (272, 531)	404 [*] (271, 544)	431 [*] (304, 552)	433 [*] (333, 596)
U 值 ^a		2386.500	2265.500	2959.000	3629.500	4112.000	4827.000	4522.500	4414.500
P 值 ^a		0.265	0.145	0.283	0.010	0.024	0.575	0.146	0.144
U 值 ^b		-	1.669	1.472	2.380	12.420	22.635	26.428	26.191
P 值 ^b		-	1.000	1.000	1.000	0.012	0.001	0.001	0.001
U 值 ^c		-	13.481	18.768	58.018	83.134	84.541	82.879	79.171
P 值 ^c		-	0.007	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
U 值 ^d		-	13.634	27.211	64.131	114.612	123.951	144.206	158.697
P 值 ^d		-	0.006	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

注: a. TDF 组与非 TDF 组的比较; b. TDF 组与基线的比较; c. 非 TDF 组与基线的比较; d. 2 组合并与基线比较; *, 与基线比较, $P < 0.05$; #. 与非 TDF 组比较, $P < 0.05$

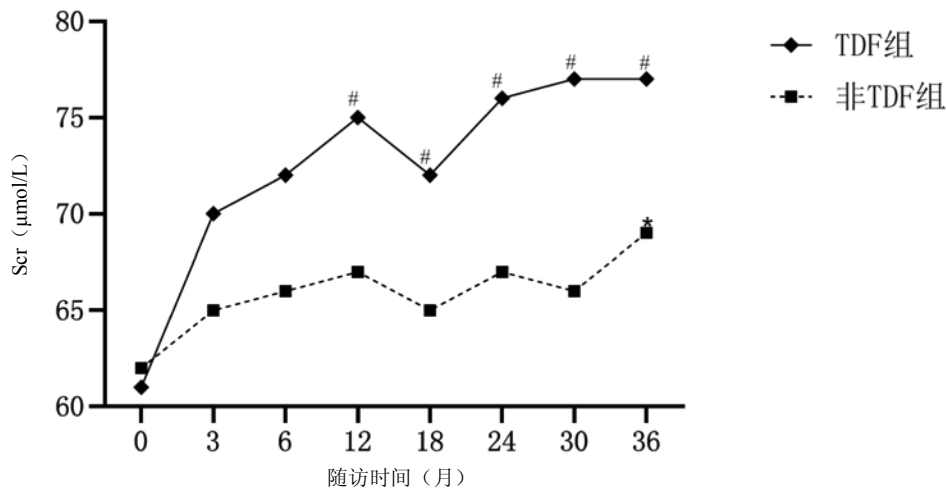


图 2 2 组 ART 后 3 ~ 36 个月 Scr 的变化

* 与基线比较, $P < 0.05$; # 与非 TDF 组比较, $P < 0.05$

Figure 2 Change of Scr in 2 groups from 3 to 36 months after ART

表 3 TDF 组和非 TDF 组 ART 后 3 ~ 36 个月 Scr 变化 [$M(P_{25}, P_{75})$, μ mol/L]
Table 3 Change of Scr in TDF group and non-TDF group from 3 to 36 months after ART [$M(P_{25}, P_{75})$, μ mol/L]

组别	n	基线	3 个月	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月	30 个月	36 个月
TDF 组	30	61.0(52, 88)	70.0(57, 82)	72.0(62, 82)	75.0 [#] (67, 87)	72.0 [#] (62, 89)	76.0 [#] (66, 88)	77.0 [#] (68, 88)	77.0 [#] (66, 89)
非 TDF 组	191	62.0(49, 73)	65.0(54, 79)	66.0(57, 78)	67.0(56, 79)	65.0(57, 79)	67.0(61, 80)	66.0(60, 80)	69.0 [*] (61, 85)
整体	221	62.0(49, 74)	65.0(54, 79)	67.0 [*] (57, 78)	69.0 [*] (58, 82)	69.0 [*] (60, 83)	72.0 [*] (63, 87)	73.0 [*] (64, 84)	74.0 [*] (64, 87)
U 值 ^a		2419.000	2750.000	2674.000	3149.500	3784.500	3419.000	3288.000	4078.500
P 值 ^a		0.172	0.488	0.061	0.000	0.004	0.000	0.000	0.028
U 值 ^b									
P 值 ^b									
U 值 ^c		-	2.758	5.048	1.400	2.381	4.703	6.137	12.817
P 值 ^c		-	1.000	0.690	1.000	1.000	0.843	0.371	0.010
U 值 ^d		-	4.084	9.995	16.267	16.054	23.385	26.685	31.104
P 值 ^d		-	1.000	0.044	0.002	0.002	0.000	0.000	0.000

注: a. TDF 组与非 TDF 组的比较; b. TDF 组与基线的比较; c. 非 TDF 组与基线的比较; d. 2 组合并与基线比较; *, 与基线比较, $P < 0.05$; #. 与非 TDF 组比较, $P < 0.05$

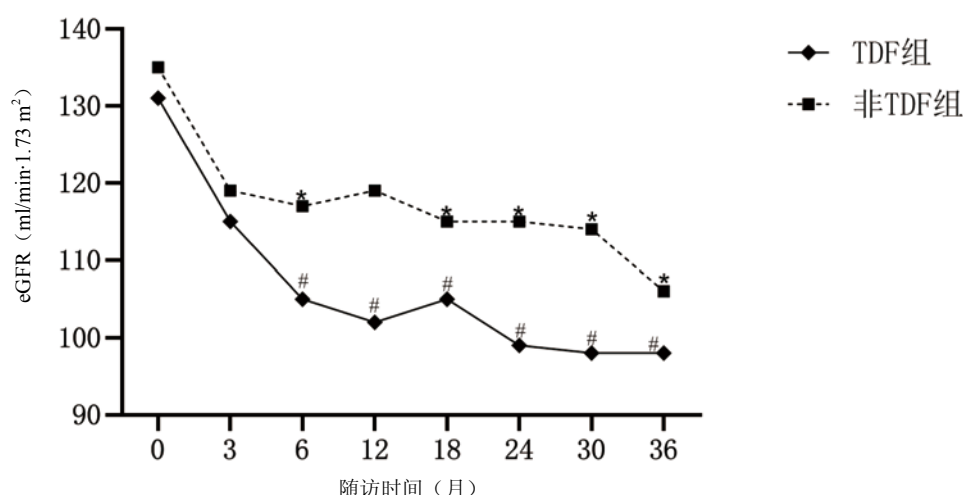


图 3 2 组 ART 后 3 ~ 36 个月 eGFR 的变化

* 与基线比较, $P < 0.05$; # 与非 TDF 组比较, $P < 0.05$

Figure 3 Change of eGFR in 2 groups from 3 to 36 months after ART

表 4 2 组 ART 后 3 ~ 36 个月 eGFR 变化 [$M(P_{25}, P_{75})$, ml/min·1.73 m²]

Table 4 Change of eGFR in 2 groups from 3 to 36 months after ART [$M(P_{25}, P_{75})$, ml/min·1.73 m²]

组别	n	基线	3 个月	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月	30 个月	36 个月
TDF 组	30	131.0(94, 151)	115.0(96, 145)	105.0*(92, 127)	102.0*(91, 115)	105.0*(87, 121)	99.0*(84, 115)	98.0*(84, 112)	98.0*(87, 113)
非 TDF 组	191	135.0(110, 159)	119.0(98, 150)	117.0*(99, 140)	119.0(98, 138)	115.0*(95, 141)	115.0*(97, 128)	114.0*(97, 131)	106.0*(88, 123)
整体	221	134.0(108, 158)	118.0*(98, 149)	114.0*(97, 138)	108.0*(95, 132)	110.0*(91, 131)	104.0*(88, 121)	105.0*(88, 120)	101.0*(87, 116)
U 值 ^a		2511.000	2813.000	2578.000	3277.500	3851.500	3365.000	3142.000	4101.500
P 值 ^a		0.279	0.318	0.030	0.001	0.007	0.001	0.001	0.033
U 值 ^b		-	2.259	6.272	6.800	6.434	8.348	6.041	8.356
P 值 ^b			1.000	0.344	0.255	0.314	0.108	0.391	0.108
U 值 ^c		-	7.982	11.000	8.469	11.980	20.810	16.337	26.741
P 值 ^c			0.132	0.026	0.101	0.015	0.001	0.001	0.001
U 值 ^d		-	10.138	16.337	27.144	35.536	46.288	59.290	68.945
P 值 ^d			0.041	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

注: a. TDF 组与非 TDF 组的比较; b. TDF 组与基线的比较; c. 非 TDF 组与基线的比较; d. 2 组合并与基线比较; *. 与基线比较, $P < 0.05$; #. 与非 TDF 组比较, $P < 0.05$

3 讨 论

ART 大大延长了 HIV/AIDS 患者的生存时间, 提高了生活质量, 但长期服用药物可能导致一些不良反应, 例如: 肾损害、肝功能损害、神经系统损害等, 需要在临床随访中密切观察, 及早发现和处理。既往研究已表明, HIV/AIDS 患者合并肾脏疾病的发生率远高于普通人群, 成为患者死亡的重要风险因素; 而且, NRTIs 尤其 TDF 的不良反应是成功 ART 后肾功能损害的最主要原因之一, 越来越被大家关注^[7-9]。本研究随访了 221 例以 LPV/r 为核心联合 3TC 及 TDF 或 AZT/D4T 治疗 36 个月 HIV 感染初治患者肾功能的变化。结果发现, 患者应用以 LPV/r 为核心加上 2 个 NRTIs 的方案后可取得良好病毒抑制和免疫重建效果, 但与基线相比, 其 Scr 水平升高, eGFR 水平下降, 而且 LPV/r 联合 TDF 组较 LPV/r 联合 AZT 组对肾

脏的影响更明显。

LPV/r 具有良好抑制病毒能力和高耐药屏障特点, 尽管用药须 2 次/d, 而且可能引起腹泻、胆红素升高等不良反应和药物相互作用, 但在我国及其他药物资源缺乏国家, LPV/r 仍是 ART 的主要药物^[10-11]。在我院接受 ART 并随访成功的 15 000 例 HIV 感染者中, 约 15% 接受以 LPV/r 为核心的方案。在本研究中, 221 例成人 HIV 感染初治患者接受以 LPV/r 为核心, 联合 3TC 及 TDF 或 AZT/D4T 的方案, ART 36 个月病毒抑制率达 100%, CD4⁺ T 细胞计数也明显升高, 体现出该方案的良好有效性。然而, 这些患者 ART 后肾功能都受到一定程度影响。尽管 TDF 组肾功能指标较基线的变化无统计学意义, 考虑与该组样本量较小有关。如果增大样本量, TDF 组 ART 后与基线相比其 Scr 水平和 eGFR 水平的变化很可能有统计

学意义。研究结果显示, TDF 组与非 TDF 组相比, 其 Scr 水平更高而 eGFR 水平更低, 提示使用包含 TDF 和 LPV/r 的方案对肾脏影响更大, 这和很多研究结果一致^[12-14]。

使用包含 TDF 方案可能引起 TDF 相关肾损害, 可能原因是 TDF 对 α 、 β -DNA 聚合酶和线粒体 γ 聚合酶有抑制作用, 能够竞争性抑制肾小管上皮细胞多耐药蛋白及有机阴离子转运蛋白, 从而导致 TDF 代谢减少, 增加 TDF 在血液、肾小球及肾小管的积累, 进而导致肾小管细胞线粒体的损伤, 从而引起近段肾小管功能障碍^[15]。同时, 由于增强剂利托那韦对细胞色素 P450 系同工酶 CYP3A、CYP2D6 具有强力抑制作用, 可能会减慢通过这些酶介导的 TDF 的代谢, 增加其血药浓度, 从而增加 TDF 的肾脏毒副作用^[16]。因此, 当使用 LPV/r 联合 3TC 和 TDF 方案时, 更须要密切观测患者肾功能指标, 早期发现并诊断肾功能异常对于预防或延缓肾功能下降、改善预后至关重要。同时, 本研究也观察到, 2 组接受 ART 后 eGFR 水平迅速下降, 于治疗 6 个月即达到平台期, 提示治疗前期须要增加监测肾功能的频率, 而治疗超过 6 个月后, 药物对肾脏损害的影响可能会减缓。

本研究结果提示, LPV/r 联合 3TC 及 TDF/AZT/D4T 方案治疗成人 HIV 感染初治患者具有良好的效果, 但对患者的肾功能有一定的影响, 尤其联合 TDF 时更明显, 应对使用该方案的患者加强肾功能监测。本研究有一定的局限性: 首先, 本研究是真实世界回顾性研究, 未对 TDF 组进行匹配对照, 而且是单中心研究。其次, 本研究未评估肾小管功能, 未检测血磷、尿磷、尿蛋白等指标。另外, 本研究未包含年龄 > 60 岁老年人群, 无法评估该方案对年龄 > 60 岁患者肾脏的影响。针对上述局限性, 下一步将开展前瞻性、多中心临床研究, 扩大样本量, 同时纳入一定数量年龄 > 60 岁以上老年人群, 增加血磷、尿磷、尿蛋白、胱抑素等指标^[17], 以更全面评估以 LPV/r 为核心联合 3TC 和 TDF/AZT/D4T 方案对肾功能的影响。

【参考文献】

- [1] Rothan C, Yero A, Shi T, *et al.* Antiretroviral therapy-treated HIV-infected adults with coronary artery disease are characterized by a distinctive regulatory T-cell signature [J]. *AIDS*, 2021, 35(7):1003-1014.
- [2] Dai L, Liu A, Zhang H, *et al.* Impact of lopinavir/ritonavir and efavirenz-based antiretroviral therapy on the lipid profile of chinese HIV/AIDS treatment-naïve patients in Beijing: a retrospective study [J]. *Curr HIV Res*, 2019, 17(5):324-334.
- [3] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 艾滋病抗病毒治疗手册 (第四版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016:50.
- [4] 曹颖, 韩扬, 谢静, 等. 含替诺福韦与克力芝的 HAART 方案对 HIV/AIDS 病人肾功能的影响 [J]. *中国艾滋病性病*, 2013, 19(10):715-718.
- [5] 李航, 张福杰, 卢洪洲, 等. HIV 感染合并慢性肾脏病患者管理专家共识 [J]. *中国艾滋病性病*, 2017, 23(6):578-580.
- [6] Stengel B, Muenz D, Tu C, *et al.* Adherence to the kidney disease: improving global outcomes CKD guideline in nephrology practice across countries [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 6(2):437-448.
- [7] Fiseha T, Gebreweld A. Renal function in a cohort of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in an outpatient setting in Ethiopia [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1):e0245500.
- [8] Makamu P, Bezuidenhout S, Matlala M. Prevalence of kidney injury in patients taking tenofovir based antiretroviral therapy at a primary health care clinic, in East Rand, Gauteng Province [J]. *Hosp Pract* (1995), 2021, 49(2):88-94.
- [9] Roth JA, Radevski G, Marzolini C, *et al.* Cohort-derived machine learning models for individual prediction of chronic kidney disease in people living with human immunodeficiency virus: a prospective multicentre cohort study [J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(7):1198-1208.
- [10] Croxtall JD, Perry CM. Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection [J]. *Drugs*, 2010, 70(14):1885-915.
- [11] Huang X, Xu L, Sun L, *et al.* Six-year immunologic recovery and virological suppression of HIV patients on LPV/r-based second-line antiretroviral treatment: a multi-center real-world cohort study in China [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1455. DOI: 10.3389/fphar.2019.01455.
- [12] Nyende L, Kalyesubula R, Sekasanvu E, *et al.* Prevalence of renal dysfunction among HIV infected patients receiving tenofovir at Mulago: a cross-sectional study [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1):232. DOI: 10.1186/s12882-020-01873-y.
- [13] Chabala FW, Siew ED, Mutale W, *et al.* Prognostic model for nephrotoxicity among HIV-positive zambian adults receiving tenofovir disoproxil fumarate-based antiretroviral therapy [J]. *PLoS One*, 2021, 16(7):e0252768.
- [14] Kalemeera F, Mbango C, Mubita M, *et al.* Effect of changing from first- to second-line antiretroviral therapy on renal function: a retrospective study based on data from a single health facility in Namibia [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(8):777-783.
- [15] Hsu R, Brunet L, Fusco J, *et al.* Risk of chronic kidney disease in people living with HIV by tenofovir disoproxil fumarate (TDF) use and baseline D:A:D chronic kidney disease risk score [J]. *HIV Med*, 2020, 22(5):325-333.
- [16] Gianotti N, Galli L, Poli A, *et al.* Estimated glomerular filtration rate trajectories in HIV-Infected subjects treated with different ritonavir-boosted protease inhibitors and tenofovir disoproxil fumarate or abacavir [J]. *Medicine*, 2016, 95(22):e3780. DOI: 10.1097/MD.0000000000003780.
- [17] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11):825-830.

(2021-09-02 收稿 2021-10-30 修回)

(本文编辑 张云辉)