

• 论 著 •

# 基于单盲前瞻性随机试验探讨艾考恩丙替片单药与 TDF+3TC+EFV 方案治疗 AIDS 的效果比较\*

连晓明,莫金荣,廖 炯<sup>△</sup>,黄 萍  
来宾市人民医院感染性疾病科,广西来宾 546100

**摘 要:****目的** 探讨并比较艾考恩丙替片单药与替诺福韦(TDF)+拉米夫定(3TC)+依非韦伦(EFV)方案在获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者治疗中的效果。**方法** 选取 2022 年 1—10 月就诊于该院 AIDS 患者 100 例,根据随机数字表法分为 A 组和 B 组,每组 50 例,A 组采取艾考恩丙替片单药治疗,B 组采取 TDF+3TC+EFV 方案治疗,观察两组治疗前后人类免疫缺陷病毒(HIV)载量,机体免疫指标(CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 细胞比值、CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 细胞比值),脂代谢指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)],糖代谢指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)],糖蛋白 130(gp130),白细胞介素(IL)-35 及其受体 IL-12Rβ2 水平,并分析两组药物安全性。**结果** 治疗 3 个月后,两组 HIV 载量、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 细胞比值、CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 细胞比值均低于治疗前,CD4<sup>+</sup> 均高于治疗前( $P<0.05$ ),但 A、B 两组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 3 个月后,两组 IL-12Rβ2、gp130、IL-35、TC、TG、LDL-C 水平均高于治疗前,HDL-C 水平均低于治疗前,且 B 组变化幅度大于 A 组( $P<0.05$ );治疗 1、3 个月后 B 组 FPG、HbA1c 水平均升高,且高于 A 组( $P<0.05$ );药物安全性分析结果显示,A 组不良反应发生率为 12.00%(6/50),B 组为 26.00%(13/50),两组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );A 组肝肾损伤发生率为 10.00%(5/50),B 组 12.00%(6/50),A、B 两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 艾考恩丙替片单药方案与 TDF+3TC+EFV 方案均可明显降低 AIDS 患者 HIV 载量,改善机体免疫水平,但前者对患者糖脂代谢及炎症因子的影响更小,基于安全性及疗效综合考虑,单药方案较优。

**关键词:**艾考恩丙替片; 拉米夫定; 依非韦伦; 替诺福韦; 获得性免疫缺陷综合征  
**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.01.005 **中图法分类号:**R446.6  
**文章编号:**1673-4130(2024)01-0022-07 **文献标志码:**A

## Effect of Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide single tablet alone and TDF+3TC+EFV scheme in the treatment of AIDS based on single blind prospective randomized trials\*

LIAN Xiaoming, MO Jinrong, LIAO Jiong<sup>△</sup>, HUANG Ping

Department of Infectious Diseases, Laibin People's Hospital, Laibin, Guangxi 546100, China

**Abstract:****Objective** To investigate the effect of Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide single tablet alone versus tenofovir (TDF)+lamivudine (3TC)+efavirenz (EFV) scheme in the treatment of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Methods** A total of 100 patients with AIDS who visited the hospital from January 2022 to October 2022 were selected and divided into two groups by random number table method, 50 cases in each group. Group A was treated with Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide single tablet monotherapy and Group B was treated with TDF+3TC+EFV scheme. The human immunodeficiency virus (HIV) load, body immunity (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> cell ratio, CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> cell ratio), lipid metabolism indexes [total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], glucose metabolism indexes [fasting blood glucose (FPG), glycated hemoglobin (HbA1c)], glycoprotein 130 (gp130), interleukin-35 (IL-35) and its receptor IL-12Rβ2 levels were observed before and after treatment in the two groups, and the drug safety in the two groups was counted. **Results** After 3 months of treatment, HIV load, CD8<sup>+</sup> count, CD4<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> cell ratio, and CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> cell ratio in both groups were lower than those before treatment, and CD4<sup>+</sup> count was higher than that before treatment ( $P<0.05$ ), but the difference

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20211307)。  
作者简介:连晓明,男,副主任医师,主要从事感染性疾病方向的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:465201190@qq.com。

was not statistically significant when compared between A and B groups ( $P>0.05$ ). After 3 months of treatment, the levels of IL-12R $\beta$ 2, gp130, IL-35, TC, TG, and LDL-C in both groups were higher than those before treatment, and HDL-C level was lower than that before treatment, and the change in group B was greater than that in group A ( $P<0.05$ ). FPG and HbA1c levels were higher in group B after 1 month and 3 months of treatment, and were higher than those in group A ( $P<0.05$ ). Drug safety analysis showed that the incidence rates of adverse reactions were 12.00%(6/50) in group A and 26.00%(13/50) in group B, and there was no statistically significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The incidence rates of liver and kidney injury in group A was 10.00%(5/50), and that in group B was 12.00%(6/50), and there was no statistically significant difference between two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide single tablet monotherapy and the TDF+3TC+EFV scheme could significantly reduce the HIV load of AIDS patients and improve their immune level, but the former has less effect on patients' glycolipid metabolism and inflammatory factors, and the monotherapy scheme is superior based on the comprehensive consideration of safety and efficacy.

**Key words:** Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide tablet; lamivudine; efavirenz; tenofovir; acquired immunodeficiency syndrome

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引起,是威胁人类健康的严重传染性疾病。我国自 2004 年启动全国层面的高效抗病毒治疗后,国内 AIDS 发病率逐渐稳定,但其病死率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。目前,高效抗逆转录病毒疗法(HAART)是治疗 AIDS 的重要方式,可有效抑制 HIV 繁殖,增强机体免疫,延缓病情进展,降低致死率<sup>[2]</sup>。但多种药物联合使用,可能增加患者药片负担,部分患者依从性较低,影响治疗效果。且既往报道指出,长期接受 HAART 治疗的患者罹患高脂血症、糖尿病风险升高<sup>[3-4]</sup>。因此,探究疗效好且安全性高的治疗方案一直是临床医学的研究重点。艾考恩丙替片为复方单片药,于 2018 年在国内上市,目前已纳入医保药物目录,为治疗 AIDS 提供新的选择<sup>[5]</sup>。但国内关于其疗效及安全性的资料研究仍较少。鉴于此,本研究选取本院 100 例 AIDS 患者,开展对比试验研究,分析艾考恩丙替片单药与替诺福韦(TDF)+拉米夫定(3TC)+依非韦伦(EFV)方案的临床应用效果,为 AIDS 治疗提供参考。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 2022 年 1—10 月前瞻性选取本院收治的 100 例 AIDS 患者为研究对象,依据随机数字表法分为 A 组和 B 组,每组 50 例。A 组中,男 31 例,女 19 例;年龄 21~57 岁,平均(40.67±6.97)岁;病程 1~8 年,平均(4.26±0.59)年;体质量指数 19.6~28.7 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.84±1.16)kg/m<sup>2</sup>;感染途径:性传播 48 例,其他原因 2 例;基线病毒载量 0.9~6.9 copies/mL,平均(3.24±0.61)copies/mL。B 组中,男 29 例,女 21 例;年龄 28~58 岁,平均(41.25±6.81)岁;病程 1~9 年,平均(4.33±0.61)年;体质量指数 20.1~27.9 kg/m<sup>2</sup>,平均(25.01±1.31)kg/m<sup>2</sup>;感染途径:性传播 47 例,其他原因 3 例;基线病毒载量

1.1~7.2 copies/mL,平均(3.31±0.65)copies/mL。两组临床资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有患者签订保密协议,单独诊断、单独给药,对其施盲。本研究符合赫尔辛基宣言,且通过本院伦理委员会审批,

### 1.2 选取标准

**1.2.1 纳入标准** 经 HIV-1 抗体诊断显示阳性,确认为 HIV 感染,符合《中国艾滋病诊疗指南(2018 版)》<sup>[6]</sup> 诊断标准;初治年龄 $\geq 18$  岁;首次接受 HAART 治疗;意识清晰,具备正常交流及书写能力;自愿参与本研究,已签署知情同意书。

**1.2.2 排除标准** 存在肝功能或肾功能异常者;合并糖尿病或 3 代直系亲属中有糖尿病病史者;存在高脂血症病史者;合并乙型肝炎、丙型肝炎等疾病肝功能明显损伤者;合并恶性肿瘤者;合并结核病、细菌性肺炎、脑膜炎等机会性感染者;合并系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等其他自身免疫性疾病者;妊娠期、哺乳期或准备妊娠女性;合并重要器官功能障碍者;存在精神类疾病诊断史者。

**1.2.3 中止试验标准** 依从性差,未完成治疗方案或未完成定期随访者;治疗过程中出现免疫重建、炎症反应、突发性心脑血管疾病、机会性感染及过敏反应等严重不良事件,需立即接受其他治疗方案者;存在严重药物不耐受者;主动要求更换治疗方案或请求退出研究者;非计划妊娠者;因搬迁、远行等个人原因导致无法完成相关数据收集者;研究者判定不宜继续参与研究者;病亡者。

**1.3 方法** A 组采取艾考恩丙替片(Gilead Sciences Ireland UC,批准文号 H20180043,规格:每片含 150 mg 艾维雷韦,200 mg 恩曲他滨,150 mg 考比司他和 10 mg 丙酚替诺福韦)单药治疗,每天 1 次,每次 1 片,随食物服用。B 组采取 TDF(石家庄龙泽制药,批准

文号 HJ20200025)+3TC(上海赛诺生物医药,批准文号 H20153123,每片 0.3 g)+EFV(浙江华海药业,批准文号 H20193132,每片 200 mg)方案治疗,初始服药,每日 1 次,睡前口服 300 mg TDF、300 mg 3TC、400 mg EFV,符合《中国艾滋病诊疗指南(2018 版)》<sup>[7]</sup>推荐,药物安全性可靠。

治疗期间,密切关注患者临床表现,每周定期复查肝功能、肾功能及血常规,两组均连续用药 3 个月。

**1.4 实验室方法** 治疗前、治疗 1 个月后、治疗 3 个月后空腹采集患者外周静脉血分置于不同试管中送至本院检验科完成生化指标检测。(1)取静脉血 10 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,置于-80℃低温保存,采用病毒定量测量仪以荧光 PCR 法检测 HIV 载量,病毒载量检测精度<20 copies/mL。(2)取 200 μL 外周静血置于离心管中,加入抗人 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 单克隆荧光抗体,振荡器混匀,避光室温孵育 20 min,迅速加入 1×溶血素 8 mL,混匀,避光室温再次孵育 10 min,1 200 r/min 离心 5 min,弃上清液,加入 1×磷酸盐缓冲液(PBS)3 mL,混匀后再次离心(1 200 r/min,5 min),弃上清液,加入 500 μL 重悬细胞,立即上流式细胞仪检测 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 细胞比值、CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 细胞比值,采用 CellQuest Pro 软件收集细胞数据。若无法立即上机,则在离心后加入 4%多聚甲醛 5 mL,4℃避光保存,24 h 内完成检测,均于来宾市疾病预防控制中心完成检测。(3)取静脉血 2 mL,3 500 r/min 离心 15 min,离心半径 8 cm,取上清液,采用荧光免疫层析法检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);采用己糖激酶法检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)。采用酶联免疫吸附试验检测白细胞介素(IL)-35;取 50 μL 样本血,加入 FITC 标记的糖蛋白 130(gp130)、IL-35 受体(IL-12Rβ2)单克隆抗体及荧光抗体,混匀后避光静置 15 min,按 1:1 体积比加入红细胞裂解液,再次避光静置 10 min,洗涤后上流式细胞仪检测 gp130、IL-12Rβ2 水平。(4)仪器:酶标仪型号为 BJ000046(美国赛默飞世尔科技公司);流式细胞仪型号为 FACS Calibur(美国 BD 公司);病毒定量测量仪型号为 QUANTIPLEX™ b-DNA System 340 型(美国 Bayer 公司)。由检验科专业医生严格按照说明书完成相关检测。

**1.5 观察指标** (1)对比两组 HIV 载量。(2)对比两组免疫指标,包括 CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 细胞比值、CD4<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 细胞比值。(3)对比两组血浆中 IL-12Rβ2、gp130、IL-35 水平。(4)对比两组脂代谢指标,包括 TC、TG、HDL-C、LDL-C。(5)对比两组糖代谢指标,包括 HbA1c、FPG。(6)对比两组药物安全

性,包括恶心、腹泻、皮疹、头痛等,并统计患者出现肝肾损伤的情况,其中肾损伤,参照《内科疾病诊断标准》第 2 版<sup>[8]</sup>,将尿量≤0.5 mL/(kg·h),且持续 12 h 以上为损伤;尿量≤0.5 mL/(kg·h),且持续 6 h 及以上为危险;其余为未损伤。参照《国家免费艾滋病抗病毒治疗手册》第 2 版<sup>[9]</sup>,将肝损伤分为 I~IV 级,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)达到正常水平上限的 1.0~2.5 倍,且总胆红素(TBIL)达到正常水平上限的 1.0~1.5 倍,为 I 级,ALT 或 AST 达到正常水平上限的 2.6~5.0 倍,且 TBIL 达到正常水平上限的 1.6~2.5 倍,为 II 级,ALT 或 AST 达到正常水平上限的 5.1~10.0 倍,且 TBIL 达到正常水平上限的 2.6~5.0 倍,为 III 级,ALT 或 AST 达到正常水平上限的 10.0 倍以上,且 TBIL 达到正常水平上限的 5.0 倍,为 IV 级。

**1.6 统计学处理** 采用 Microsoft Excel 软件建立数据库,常规逻辑检错,采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。计量资料行 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组 HIV 载量分布变化** 治疗前,两组 HIV 载量比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 3 个月后,两组 HIV 载量均低于治疗前(*P*<0.05),但两组 HIV 载量比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

**2.2 两组机体免疫指标水平变化** 治疗前,两组机体免疫指标水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 3 个月后,两组机体免疫均较治疗前得以改善,即两组 CD4<sup>+</sup>高于治疗前,CD8<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 细胞比值、CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 细胞比值低于治疗前(*P*<0.05),但两组上述指标水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

**2.3 两组血浆 IL-12Rβ2、gp130、IL-35 水平变化** 治疗前,两组血浆 IL-12Rβ2、gp130、IL-35 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗 3 个月后,两组血浆 IL-12Rβ2、gp130、IL-35 水平均较治疗前明显升高,且 B 组升高幅度明显大于 A 组(*P*<0.05)。见表 3。

**2.4 两组血脂水平变化** 治疗前,两组 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗 1 个月后,两组 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平与治疗前比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),且两组间比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗 3 个月后,两组 TC、TG、LDL-C 水平均高于治疗前,且 B 组明显高于 A 组,两组 HDL-C 水平均低于治疗

前,且 B 组低于 A 组( $P<0.05$ )。见表 4。

2.5 两组糖代谢指标变化 治疗前,两组 FPG、HbA1c 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 1 个月、3 个月后,A 组 FPG、HbA1c 水平与治疗前比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 1 个月、3 个月后,B 组 FPG、HbA1c 水平均较治疗前升高( $P<0.05$ ),且治疗后不同时间点 B 组上述指标水平均高于 A 组( $P<0.05$ )。见表 5。

表 1 两组 HIV 载量分布比较[ $n(\%)$ ]

| 时间       | 组别       | <i>n</i> | <500 copies/mL | 500~1 000 copies/mL | >1 000 copies/mL |
|----------|----------|----------|----------------|---------------------|------------------|
| 治疗前      | A 组      | 50       | 5(10.00)       | 25(50.00)           | 20(40.00)        |
|          | B 组      | 50       | 7(14.00)       | 21(42.00)           | 22(44.00)        |
|          | <i>U</i> |          |                | 0.104               |                  |
|          | <i>P</i> |          |                | 0.917               |                  |
| 治疗 3 个月后 | A 组      | 50       | 28(56.00)      | 18(36.00)           | 4(8.00)          |
|          | B 组      | 50       | 26(52.00)      | 23(46.00)           | 1(2.00)          |
|          | <i>U</i> |          |                | 0.090               |                  |
|          | <i>P</i> |          |                | 0.928               |                  |

表 2 两组机体免疫指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 时间       | 组别       | <i>n</i> | CD4 <sup>+</sup> (个/微升)    | CD8 <sup>+</sup> (个/微升)    | CD4 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> 细胞比值(%) | CD8 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> 细胞比值(%) |
|----------|----------|----------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 治疗前      | A 组      | 50       | 336.28±58.96               | 1 135.64±362.69            | 23.32±5.75                                 | 20.32±6.11                                 |
|          | B 组      | 50       | 340.78±64.67               | 1 099.63±410.61            | 22.96±6.10                                 | 21.10±5.86                                 |
|          | <i>t</i> |          | 0.364                      | 0.465                      | 0.304                                      | 0.652                                      |
|          | <i>P</i> |          | 0.717                      | 0.643                      | 0.762                                      | 0.516                                      |
| 治疗 3 个月后 | A 组      | 50       | 624.12±102.74 <sup>a</sup> | 796.32±321.08 <sup>a</sup> | 10.10±3.12 <sup>a</sup>                    | 9.11±4.00 <sup>a</sup>                     |
|          | B 组      | 50       | 616.96±135.28 <sup>a</sup> | 810.32±298.75 <sup>a</sup> | 9.36±4.03 <sup>a</sup>                     | 8.78±3.21 <sup>a</sup>                     |
|          | <i>t</i> |          | 0.298                      | 0.226                      | 1.027                                      | 0.455                                      |
|          | <i>P</i> |          | 0.766                      | 0.822                      | 0.307                                      | 0.650                                      |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表 3 两组血浆 IL-12Rβ2、gp130、IL-35 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 时间       | 组别       | <i>n</i> | IL-12Rβ2(%)             | gp130(%)                | IL-35(pg/mL)            |
|----------|----------|----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 治疗前      | A 组      | 50       | 8.10±2.34               | 10.58±2.11              | 14.32±3.40              |
|          | B 组      | 50       | 7.68±2.10               | 11.10±2.96              | 13.89±4.15              |
|          | <i>t</i> |          | 0.945                   | 1.012                   | 0.567                   |
|          | <i>P</i> |          | 0.347                   | 0.314                   | 0.572                   |
| 治疗 3 个月后 | A 组      | 50       | 11.10±1.96 <sup>a</sup> | 14.85±3.10 <sup>a</sup> | 20.59±5.00 <sup>a</sup> |
|          | B 组      | 50       | 14.63±2.18 <sup>a</sup> | 17.23±3.24 <sup>a</sup> | 24.47±4.35 <sup>a</sup> |
|          | <i>t</i> |          | 8.515                   | 3.753                   | 4.140                   |
|          | <i>P</i> |          | <0.001                  | <0.001                  | <0.001                  |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表 4 两组血脂水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)

| 时间  | 组别       | <i>n</i> | TC        | TG        | HDL-C     | LDL-C     |
|-----|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 治疗前 | A 组      | 50       | 4.78±1.00 | 1.56±0.46 | 1.31±0.48 | 2.63±0.82 |
|     | B 组      | 50       | 4.81±1.16 | 1.58±0.60 | 1.26±0.50 | 2.67±0.75 |
|     | <i>t</i> |          | 0.139     | 0.187     | 0.510     | 0.255     |
|     | <i>P</i> |          | 0.890     | 0.852     | 0.611     | 0.780     |

续表 4 两组血脂水平比较( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

| 时间       | 组别       | <i>n</i> | TC                     | TG                     | HDL-C                  | LDL-C                  |
|----------|----------|----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 治疗 1 个月后 | A 组      | 50       | 5.00±0.86              | 1.63±0.63              | 1.23±0.41              | 2.74±0.73              |
|          | B 组      | 50       | 5.16±0.95              | 1.80±0.78              | 1.10±0.39              | 2.95±0.86              |
|          | <i>t</i> |          | 0.883                  | 1.199                  | 1.625                  | 1.316                  |
|          | <i>P</i> |          | 0.380                  | 0.234                  | 0.108                  | 0.191                  |
| 治疗 3 个月后 | A 组      | 50       | 5.20±0.96 <sup>a</sup> | 2.11±0.74 <sup>a</sup> | 1.18±0.23 <sup>a</sup> | 3.02±0.51 <sup>a</sup> |
|          | B 组      | 50       | 5.72±0.89 <sup>a</sup> | 2.46±0.63 <sup>a</sup> | 0.93±0.20 <sup>a</sup> | 3.48±0.68 <sup>a</sup> |
|          | <i>t</i> |          | 0.809                  | 2.547                  | 5.800                  | 3.827                  |
|          | <i>P</i> |          | 0.006                  | 0.012                  | <0.001                 | <0.001                 |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

表 5 两组糖代谢指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | FPG(mmol/L) |                        |                        | HbA1c(%)  |                        |                        |
|----------|----------|-------------|------------------------|------------------------|-----------|------------------------|------------------------|
|          |          | 治疗前         | 治疗 1 个月后               | 治疗 3 个月后               | 治疗前       | 治疗 1 个月后               | 治疗 3 个月后               |
| A 组      | 50       | 5.26±0.56   | 5.18±0.74              | 5.23±0.84              | 5.22±0.52 | 5.20±0.43              | 5.19±0.49              |
| B 组      | 50       | 5.31±0.72   | 5.72±0.45 <sup>a</sup> | 5.89±0.62 <sup>a</sup> | 5.18±0.48 | 5.41±0.54 <sup>a</sup> | 5.73±0.50 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> |          | 0.388       | 4.408                  | 4.470                  | 0.400     | 2.151                  | 5.454                  |
| <i>P</i> |          | 0.699       | <0.001                 | <0.001                 | 0.690     | 0.034                  | <0.001                 |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

**2.6 两组药物安全性** A 组中 3 例患者肾功能表现为危险,2 例出现肝损伤 1 级,B 组中 2 例肾功能表现为危险,4 例出现肝损伤 1 级,均无严重损伤。A 组肝肾损伤发生率为 10.00%(5/50),B 组发生率为 12.00%(6/50),两组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。A 组不良反应发生率与 B 组比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 6。

表 6 两组药物安全性[*n*(%)]

| 组别       | <i>n</i> | 恶心       | 头痛      | 腹泻      | 皮疹      | 发生率       |
|----------|----------|----------|---------|---------|---------|-----------|
| A 组      | 50       | 2(4.00)  | 1(2.00) | 3(6.00) | 0(0.00) | 6(12.00)  |
| B 组      | 50       | 5(10.00) | 3(6.00) | 2(4.00) | 3(6.00) | 13(26.00) |
| $\chi^2$ |          |          |         |         |         | 3.184     |
| <i>P</i> |          |          |         |         |         | 0.074     |

3 讨论

本研究结果显示,治疗 3 个月后,两组 HIV 载量相较治疗前均明显降低,而两组比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),提示两种治疗方案均具有良好的抗病毒效果。TDF+3TC+EFV 方案为 HAART 常用方案之一,TDF、3TC 为核苷酸类逆转录酶抑制剂,可竞争性抑制病毒聚合酶,药物进入细胞内形成药理学活动代谢产物可插入病毒 DNA 中,终止 DNA 链复制,从而抑制 HIV 增殖。EFV 为非核苷类逆转录酶抑制剂,主要作用于三磷酸核苷、引物及模板,具有竞争性抑制作用。联合方案为一线治疗药物,HUANG 等<sup>[10]</sup>研究指出,TDF+3TC+EFV 方案治疗后患者

机体病毒载量明显降低,与本研究结果一致。但联合方案药片数目较多,长期用药降低患者依从性,RODRIGUES 等<sup>[11]</sup>对 354 例 AIDS 患者进行为期 6 个月的随访,发现 45.2% 患者存在依从性过低的情况,且病毒载量与患者依从性呈负相关。艾考恩丙替片为新型 HIV 治疗药物,且为单一片剂复合药物,不增加患者服药负担,且本研究结果证实,艾考恩丙替片与 TDF+3TC+EFV 方案效果相当,与 MAGGIOLO 等<sup>[12]</sup>研究观点相符。艾考恩丙替片中的艾维雷韦、丙酚替诺福韦、恩曲他滨均具有抑制病毒转录的作用,而考比司他作为选择性机制性抑制剂,可抑制细胞色素 P450 酶系 3A 家族细胞因子活性以介导细胞代谢过程,能增加底物系统暴露量,提高母药血药浓度,增强药物抗病毒作用<sup>[13]</sup>。

AIDS 患者病死率较高,但实际上患者预期生存期的差距并非完全取决于 HIV 感染,还与其他相关性疾病的高风险感染密切相关。有学者指出,持续性免疫功能失衡或免疫激活是这些疾病的主要危险诱因<sup>[14]</sup>。CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 等免疫指标可反映机体 T 细胞免疫应答及调节功能,也被认为是 AIDS 患者全因死亡的预测因子<sup>[15]</sup>。其中 CD38<sup>+</sup> 是免疫活化程度的标志物之一,在 HIV 感染、进展及治疗中可反映抗病毒治疗效果<sup>[16]</sup>。本研究同样对机体免疫指标进行分析,结果显示,两组治疗 3 个月后机体免疫水平均得到改善,提示两种方案均可提高患者免疫功能。可见,两种方案均具有良好的抗病毒及免疫调节作用,临床应用效果可靠。

有报道指出, IL-35 在肿瘤组织及自身免疫性疾病患者体内处于异常升高状态<sup>[17-18]</sup>。IL-35 是重要的新型免疫抑制因子, 由 Treg 细胞分泌, 其与 IL-12、IL-27 等共同组成 IL-12 家族, 通过调控 JAK/STAT 信号通路参与机体免疫应答过程, 并通过其受体 IL-12R $\beta$ 2 及 gp130 向下游传递信号, 抑制效应 T 细胞增殖<sup>[19]</sup>。IL-35 水平可反映机体免疫调节系统对炎症及抗炎平衡状态的调控能力。本研究结果中, 治疗 3 个月后, 两组血浆 IL-12R $\beta$ 2、gp130、IL-35 水平均升高, 且 B 组高于 A 组, 提示单药组患者炎症反应症状较轻。MA 等<sup>[20]</sup>在研究中表示, 慢性低炎症也是机体代谢紊乱的影响因素之一。gp130 通过影响脂肪形成、分解及胰岛素敏感性参与机体代谢活动。本研究对脂代谢指标进行分析, 结果显示, 治疗 3 个月后, 两组 TC、TG、LDL-C 水平均升高, HDL-C 水平均降低, 且 B 组变化幅度大于 A 组, 提示 TDF+3TC+EFV 方案对机体脂代谢影响更大, 与临床观点一致<sup>[3, 21]</sup>。TDF+3TC+EFV 方案引起的脂代谢异常为常见问题, 这与药物毒性作用有关。TDF 会影响脂肪细胞线粒体 DNA 的复制, 造成线粒体功能障碍, 影响脂肪代谢平衡; 3TC 会降低线粒体清除氧自由基的能力, 抑制 ATP 合成, 导致供能受阻, 使得总胆固醇在肝脏中堆积; 同时长期服药造成 EFV 积聚体内, 会干扰 HMG-CoA 还原酶代谢, 引起细胞代谢障碍<sup>[22]</sup>。关于艾考恩丙替片对脂代谢的影响, 临床研究较少, 艾考恩丙替片单药抗病毒机制与 TDF+3TC+EFV 方案存在相似之处, 同样会影响健康细胞生理活动规律, 但前者逆转录酶抑制剂剂量较少, 增加的考比司他可调节药物代谢, 保证降低药物剂量的同时不减药效, 以尽可能减少细胞毒性。

机体糖脂代谢相互作用, 彼此密切相关, 而 HIV 感染本身会降低机体胰岛素敏感性, 病毒复制过程的重要因子辅助蛋白会激活核因子, 阻断胰岛素受体信号转导, 降低胰岛  $\beta$  细胞功能及胰岛素抵抗, 还会抑制过氧化物酶体增殖, 抑制胰岛素转录, 导致空腹血糖水平升高<sup>[23]</sup>。CHINAEKE 等<sup>[24]</sup>研究指出, 2 509 例 AIDS 患者中 2 型糖尿病发生率达 19.9%, 接受有效治疗方案可降低病毒载量从而降低 HIV 感染对血糖的调控作用, 进而降低糖尿病风险。但既往研究证实, HAART 长期治疗患者发生糖尿病风险较高, 药物在发挥抗逆转录病毒功能的同时, 也会改变糖代谢抑制胰岛  $\beta$  细胞, 导致胰岛素抵抗<sup>[4, 25]</sup>。本研究结果显示, 治疗前后 A 组 FPG、HbA1c 水平无明显变化, 但 B 组治疗 1 个月后、3 个月后 FPG、HbA1c 呈升高趋势, 提示 TDF+3TC+EFV 方案引起糖代谢异常的风险较高。HIV 感染会攻击机体组织, 影响肝肾功能, 且长期用药, 因药物代谢也会增加肝肾负担, 造成

肝肾损伤; 但两组恶心、呕吐等不良反应及肝肾损伤发生率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 提示艾考恩丙替片单药相对安全, 不增加肝肾损伤风险。这也可能与本研究样本量较小有关, 提示临床还需开展大样本量研究以证实本研究结果。

综上所述, 艾考恩丙替片单药、TDF+3TC+EFV 方案在抑制 HIV 增殖及调节机体免疫方面均具有良好效果, 但单药方案引起糖脂代谢异常及炎症反应的风险更低, 推荐单药治疗。

## 参考文献

- [1] LIU X J, MCGOOGAN J M, WU Z Y. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome prevalence, incidence, and mortality in China, 1990 to 2017: a secondary analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 data[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(10): 1175-1180.
- [2] BOYD M A, BOFFITO M, CASTAGNA A, et al. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps[J]. HIV Med, 2019, 11(1): 3-11.
- [3] ZHANG Y, XIAO J, ZHANG W, et al. Cumulative effects of hypertriglyceridemia in HIV-infected patients switching from NNRTIs to PI-based antiretroviral therapy[J]. J Infect Dev Ctries, 2022, 16(3): 528-536.
- [4] LIN S P, WU C Y, WANG C B, et al. Risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a nationwide population-based study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(36): e12268.
- [5] ANGIONE S A, CHERIAN S M, ÖZDENER A E. A review of the efficacy and safety of Genvoya® (Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide) in the management of HIV-1 infection[J]. J Pharm Pract, 2018, 31(2): 216-221.
- [6] 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]. 中华传染病杂志, 2018, 36(12): 705-724.
- [7] 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]. 传染病信息, 2018, 31(6): 481-499.
- [8] 贝政平, 蔡映云. 内科疾病诊断标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2007: 56-59.
- [9] 《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]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 67-69.
- [10] HUANG S, YANG C, XIN J, et al. Outcomes of methadone maintenance therapy combined with rilpivirine/efavirenz in treatment-naïve HIV-infected patients[J]. Curr HIV Res, 2021, 19(4): 368-376.
- [11] RODRIGUES V A, CECCATO M D, DE OLIVEIRA C J, et al. Levels of adherence to contemporary antiretrovi-

ral regimens and the likelihood of viral suppression; a cohort study in a Brazilian metropolis[J]. *AIDS Care*, 2022, 12(29):1-6.

[12] MAGGIOLO F, RIZZARDINI G, RAFFI F, et al. Bone mineral density in virologically suppressed people aged 60 years or older with HIV-1 switching from a regimen containing tenofovir disoproxil fumarate to an elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide single-tablet regimen; a multicentre, open-label, phase 3b, randomised trial[J]. *Lancet HIV*, 2019, 6(10):e655-e666.

[13] PODANY A T, BARES S H, HAVENS J, et al. Plasma and intracellular pharmacokinetics of tenofovir in patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide[J]. *AIDS*, 2018, 32(6):761-765.

[14] YANG X, SU B, ZHANG X, et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: challenges of immunological non-responders[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(4):597-612.

[15] CASTILHO J L, BIAN A, JENKINS C A, et al. CD4/CD8 ratio and cancer risk among adults with HIV[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(6):854-862.

[16] ZHEN L, QINGYAN Z, BOWEN D, et al. Sterile alpha motif and histidine-aspartic acid domain-containing protein 1 expression and its relationship with T cell activation in human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome patients with lung-spleen deficiency syndrome pattern[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(3):451-457.

[17] FENG J, WU Y. Interleukin-35 ameliorates cardiovascular disease by suppressing inflammatory responses and regulating immune homeostasis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 11(20):108938.

[18] LIU X, REN H, GUO H, et al. Interleukin-35 has a tumor-promoting role in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(2):219-229.

[19] YE C, YANO H, WORKMAN C J, et al. Interleukin-35: structure, function and its impact on immune-related diseases[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2021, 41(11):391-406.

[20] MA D, WANG Y, ZHOU G, et al. Review: the roles and mechanisms of glycoprotein 130 cytokines in the regulation of adipocyte biological function[J]. *Inflammation*, 2019, 42(3):790-798.

[21] YU X D, HUANG H, JIAO Y, et al. Incidence and risk factors of hypertriglyceridemia in males with human immunodeficiency virus who are treated with combination antiretroviral therapy: a retrospective cohort study[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1):27.

[22] LE P M, NGUYEN P T, NGUYEN H V, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy among people living with HIV and associated high-risk behaviours and clinical characteristics: a cross-sectional survey in Vietnam[J]. *Int J STD AIDS*, 2021, 32(10):911-918.

[23] MONDAL P, ALJIZEERI A, SMALL G, et al. Coronary artery disease in patients with human immunodeficiency virus infection[J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(2):510-530.

[24] CHINAEKE E E, LI M, LOVE B L, et al. Economic impact of comorbid diabetes and associated racial disparities in managing medicare beneficiaries with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS)[J]. *AIDS Care*, 2020, 11(13):1-7.

[25] MESFIN B D, ALEBACHEW B W, YESHAMBEL A A, et al. Diabetes mellitus among adults on highly active anti-retroviral therapy and its associated factors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 18(2):109125.

(收稿日期:2023-05-06 修回日期:2023-09-11)

(上接第 21 页)

[16] CUI Q, JO W L, KOO K H, et al. ARCO consensus on the pathogenesis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(10):e65.

[17] 冯文龙, 周炳华, 黄伟, 等. 股骨颈骨折患者氧化应激水平与骨折愈合进度和凝血功能的相关性研究[J]. *创伤外科杂志*, 2018, 20(7):544-546.

[18] URANO T, SUZUKI Y, IWAKI T, et al. Recognition of plasminogen activator inhibitor type 1 as the primary regulator of fibrinolysis [J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(16):1695-1701.

[19] WHYTE C S, SIMPSON M, MORROW G B, et al. The suboptimal fibrinolytic response in COVID-19 is dictated by high PAI-1[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(10):2394-2406.

[20] 赵红星, 黄媛霞, 梁秋冬, 等. 股骨颈骨折复位内固定术后股骨头坏死的相关危险因素分析[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2016, 37(6):906-909.

[21] 窦志刚, 王功磊, 庞寅田, 等. 股骨颈骨折内固定术后股骨头坏死与血清骨代谢及血管活性因子的关系及危险因素探究[J]. *中国骨伤*, 2021, 34(3):215-219.

[22] 徐东来, 曹旭栋, 徐江. 创伤性股骨颈骨折行闭合复位空心钉内固定后股骨头坏死情况及危险因素分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(6):179-182.

[23] GRIEMERT E V, SCHWARZMAIER S M, HUMMEL R, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 augments damage by impairing fibrinolysis after traumatic brain injury [J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(5):667-680.

[24] 李博, 赵宏谋. 四肢创伤患者血清 PAI-1、TF、ATⅢ水平变化及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(2):192-194.

(收稿日期:2023-03-10 修回日期:2023-09-12)