

· 艾滋病及高危人群管理 · 论著 ·

艾博韦泰联合多替拉韦钠在初治艾滋病患者中的临床应用

刘欢霞 何盛华 周锐峰 何沅鸿 杨彤彤 姚远

成都市公共卫生临床医疗中心感染一科, 成都 610061

通信作者: 何盛华, Email: 13198552429@163.com

【摘要】 **目的** 探索艾博韦泰 (albuviride, ABT) 联合多替拉韦钠 (dolutegravir, DTG) 在住院初治艾滋病患者中的临床应用。**方法** 回顾性收集 2019 年 7 月至 2020 年 12 月期间在成都市公共卫生临床医疗中心感染一科住院且使用 ABT 联合 DTG 进行初始抗病毒治疗 (ART) 的 106 例艾滋病患者资料, 探讨分析 HIV 病毒载量和 CD4⁺T 细胞水平的变化及安全性。根据基线耐药检测结果将艾滋病患者分为耐药组和敏感组, 分析治疗后 HIV RNA 和 CD4⁺T 细胞的变化, 并比较两组疗效差异。**结果** 所有患者均合并严重机会性感染。基线 HIV RNA 为 (5.42 ± 0.07) lg 拷贝/mL, 75.47% (80/106) 患者基线 HIV RNA $> 10^5$ 拷贝/mL; 基线 CD4⁺T 细胞为 (62.92 ± 8.22) 个/ μ L, 80.19% (85/106) 患者基线 CD4⁺T 细胞 < 100 个/ μ L。ART 治疗 2 周和 4 周后, HIV RNA 较基线分别下降 (2.75 ± 0.07) lg 拷贝/mL、 (2.92 ± 0.14) lg 拷贝/mL ($\chi^2 = 1466.40$ 和 436.24 , P 均 < 0.001), CD4 较基线分别上升 (49.18 ± 14.28) 个/ μ L、 (94.03 ± 20.19) 个/ μ L ($\chi^2 = 11.86$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 21.69$, $P = 0.001$)。ART 4 周, 23.46% (19/81) 的患者 HIV RNA < 40 拷贝/mL。基线耐药检查发现 22 例患者存在非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTIs) 或蛋白酶类抑制剂 (PIs) 药物耐药突变位点, 以潜在耐药为主。ART 2 周、4 周, 耐药组与敏感组患者 HIV RNA 和 CD4 水平差异均无统计学意义 (HIV RNA: $t = -0.29$ 和 0.63 ; CD4: $t = -0.43$ 和 -1.42 , P 均 > 0.05)。部分患者基线存在肝功能、肾功能、血常规异常, 治疗期间, 无患者发生直接与 ART 药物相关的 5 级不良事件, 无患者发生注射位点反应。**结论** 住院初治艾滋病患者基线 HIV 复制活跃, 免疫水平低下, ABT+DTG 能快速降低 HIV RNA, 改善免疫功能, 安全性良好。基线发现 NNRTI 或 PI 类药物耐药的, 选择该用药方案同样有效。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征; 抗病毒治疗; 初治; 艾博韦泰; 多替拉韦钠; 疗效; 安全性

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (18PJ341)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20220818-00171

Clinical application of albuviride combined with dolutegravir for hospitalized naive AIDS patients

Liu Huanxia, He Shenghua, Zhou Ruifeng, He Yuanhong, Yang Tongtong, Yao Yuan

Department of Infectious Disease, Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu 610061, China

Corresponding author: He Shenghua, Email: 13198552429@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical application of new antiretroviral therapy (ART) regimen which contains albuviride (ABT) and dolutegravir (DTG) in treating hospitalized naive AIDS patients. **Methods** The data of 106 AIDS patients who were hospitalized in the Department of Infectious Diseases, Chengdu Public Health Clinical Medical Center from July 2019 to December 2020 and were treated with the new ART regimen of ABT and DTG was retrospectively collected. The changes of HIV RNA and CD4 and the safety of this ART regimen were analyzed. According to the results of baseline drug resistance test, patients were divided into drug resistant group and drug sensitive group. The changes of HIV RNA and CD4 after ART and the difference of ART efficacy between the two groups were analyzed. **Results** All patients were complicated with severe opportunistic infections. The baseline HIV RNA was (5.42 ± 0.07) lg copies/mL, and 75.47% (80/106) of patients had baseline HIV RNA $> 10^5$ copies/mL. The baseline CD4 was (62.92 ± 8.22) cells/ μ L, and 80.19% (85/106) of patients had baseline CD4 < 100 cells/ μ L. After 2 weeks and 4 weeks of ART, the level of HIV RNA decreased to (2.75 ± 0.07) lg copies/mL and (2.92 ± 0.14) lg copies/ μ L, respectively compared with baseline HIV RNA ($\chi^2 = 1466.40$ and 436.24 , $P < 0.001$), and CD4 ascended to $(49.18 \pm$

14.28) cells/ μ L and (94.03 \pm 20.19) cells/ μ L, respectively compared with baseline CD4 ($\chi^2=11.86, P<0.001$; $\chi^2=21.69, P=0.001$). After 4 weeks of ART, 23.46%(19/81) of patients had HIV RNA < 40 copies/mL. Twenty-two patients were resistant to one or several non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) or protease inhibitor (PIs), and mainly were potential drug resistance. After 2 weeks or 4 weeks of ART, there was no significant difference between drug resistant and drug sensitive group in HIV RNA and CD4 (HIV RNA: $t=-0.29$ and 0.63 ; CD4: $t=-0.43$ and $-1.42, P>0.05$). Some patients had abnormal liver function, renal function and blood routine at baseline, but no patient had grade 5 adverse events related to ART regimen or injection site reaction during the treatment.

Conclusions The hospitalized naive AIDS patients have active viral replication and poor immune function. The new ART regimen of ABT and DTG can quickly reduce HIV RNA and improve immune function with good safety. It is equally effective for patients with drug resistance to NNRTIs or PIs at baseline.

【Key Words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Antiretroviral therapy; Naive patients; Two drug regimen; Efficacy; Safety

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220818-00171

近年来,随着新型药物的研发,抗逆转录病毒治疗(ART)方案日新月异,二联简化治疗方案逐渐成为当前国际上主流 ART 方案之一^[1]。中国艾滋病诊疗指南^[2]及专家共识^[3]认为部分二联简化疗法在病毒抑制方面不逊于三联方案,同时在减少药物不良反应及降低药物成本方面均有较大的优势,可作为首选或备选 ART 方案。目前指南推荐以整合酶抑制剂(INSTIs)为基础及含增效剂的蛋白酶抑制剂(bPIs)为基础的两药方案可作为初治患者的二联简化治疗方案选择,但其疗效受限于基线病毒载量或 CD4⁺T 细胞(以下简称“CD4”)。融合抑制剂具有新作用机制(抑制病毒包膜与人体细胞膜融合,阻止病毒进入细胞)、静脉给药、半衰期长、耐药屏障高、药物不良反应少及药物间相互作用少等优势^[4], INSTIs 具有高耐药屏障、高效、安全性良好的优势^[5],因此融合抑制剂与 INSTIs 的新两药 ART 方案是否可以突破基线病毒载量或 CD4⁺T 细胞的限制并减少不良反应,是否可广泛用于初治艾滋病患者,本文对此进行了初步探索,现将结果报道如下。

材料与方法

一、样本来源

回顾性收集 2019 年 7 月至 2020 年 12 月在成都市公共卫生临床医疗中心感染一科住院时进行基线耐药检查并且使用长效融合抑制剂——艾博韦泰(ABT)+整合酶抑制剂——多替拉韦钠片

(DTG)进行初始治疗的艾滋病患者资料,共计 106 例患者纳入研究。艾滋病诊断标准参考《中国艾滋病诊疗指南(2018 版)》^[2],所有受试者均签署知情同意书,该研究已经通过成都市公共卫生临床医疗中心伦理委员会审批(审批号:20180129)。

二、方法

1. HIV-1 基因型耐药检测

抽取患者外周静脉血 5 mL,离心保留血浆。采用 In-house 测序法进行 HIV 基因测序, HIV-1 耐药基因型检测试剂盒(PCR-测序法)定性检测 HIV-1 基因组 PR 区和 RT 区的耐药突变,使用美国斯坦福大学 HIV 耐药数据库 (<http://hivdb.stanford.edu/>)在线分析耐药性及突变位点。耐药标准:敏感 S(0~9 分);潜在耐药 P(10~14 分);低度耐药 L(15~29 分);中度耐药 I(30~59 分);高度耐药 H(>60 分)。

2. HIV RNA 和 T 淋巴细胞亚群检测

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 RNA, HIV RNA < 40 拷贝/mL 为检测下限;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。

3. 实验室指标异常等级及不良事件评估标准

实验室指标异常等级:1 级:轻度;2 级:中度;3 级:严重但不危及生命;4 级:危及生命;5 级:与死亡相关。使用美国 NCI 发布的常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版^[6]进行不良事件的评估分级。

三、统计学分析

采用 Excel 建立数据库收集、录入相关数据,采用 SPSS25.0 进行统计学分析,对 HIV RNA 进行对数转换,对计量资料进行 Shapiro-Wilk 正态分布检验,符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 描述,组间比较采用秩和检验;计数资料采用例数、百分比或率表示,对于重复测量数据,采用广义估计方程分析 HIV RNA 和 CD4 随时间的变化,利用最大似然比比较 2 周、4 周相对于基线的变化, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基本情况

106 例艾滋病患者的年龄为 (45.00 ± 16.09) 岁,范围为 21~84 岁,以 20~60 岁为主,共 86 例(81.13%);男性 93 例(87.74%),女性 13 例(12.26%)。患者住院时间为 (33.58 ± 18.59) d;感染途径均为性接触,其中异性性接触占 64.15%(68/106),同性性接触占 35.85%(38/106)。15.09%(16/106)的患者合并乙型肝炎,无患者合并丙型肝炎,12.26%(13/106)合并梅毒,14.15%(15/106)合并高血压或高血脂或糖尿病等老年性疾病;所有患者均合并严重机会性感染,其中 56.60%(60/106)合并卡氏肺孢子虫肺炎(*Pneumocystis caeinii* pneumonia, PCP), 33.96%(36/106)合并肺部真菌感染,12.26%(13/106)合并肺结核,9.43%(10/106)合并巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染,9.43%(10/106)合并隐球菌感染,2.83%(3/106)合并弓形虫脑病,42.45%(45/106)合并口腔和(或)食道真菌感染,8.49%(9/106)口唇或生殖器疱疹,1.89%(2/106)合并肺外结核,0.94%(1/106)合并伯基特淋巴瘤,0.94%(1/106)合并马尔尼菲篮状菌病。96.23%(102/106)的艾滋病患者合并呼吸系统感染,16.98%(18/106)合并消化道系统感染,9.43%(10/106)合并中枢神经系统感染,6.60%(7/106)合并皮肤感染。16.98%(18/106)的患者合并 1 种机会性感染,83.02%(88/106)合并 2 种及以上机会性感染;

17.92%(19/106)接受 1 种抗真菌或抗细菌或抗病毒药物,82.08%(87/106)接受 2 种及以上抗真菌或抗细菌或抗病毒药物。

二、耐药检测结果

艾滋病患者启动 ART 前进行基因型耐药检测,其中 22 例患者检测到耐药突变位点,纳入耐药组,84 例患者对 ART 药物均敏感,纳入敏感组。耐药突变位点阳性率 20.75%(22/106)。耐药组患者中 1 例对 PIs 的阿扎那韦/利托那韦(ATV/r)和洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)潜在耐药,21 例对 NNRTIs 的 1 种或几种药物潜在及以上程度的耐药,其中 13 例对依非韦伦(EFV)、依曲韦林(ETR)、奈韦拉平(NVP)和利匹韦林(RPV)均潜在耐药,2 例对 EFV、ETR、NVP、RPV 均低度耐药,1 例对 NVP 高度耐药,1 例对 EFV 和 NVP 高度耐药,3 例对 ETR、NVP、RPV 潜在耐药,1 例对 ETR 潜在耐药和对 RPV 低度耐药。

三、ART 有效性分析

1. ART 前后 HIV RNA 和 CD4⁺T 细胞变化分析

106 例艾滋病患者基线 HIV RNA (5.42 ± 0.07) lg 拷贝/mL,基线 CD4⁺T 细胞 (62.92 ± 8.22) 个/ μ L;ART 2 周、4 周,HIV RNA 较基线分别下降 (2.75 ± 0.07) lg 拷贝/mL 和 (2.92 ± 0.14) lg 拷贝/mL ($\chi^2=1\ 466.40$ 和 436.24 , P 均 < 0.001),CD4⁺T 细胞较基线分别上升 (49.18 ± 14.28) 个/ μ L 和 (94.03 ± 20.19) 个/ μ L ($\chi^2=11.86$, $P < 0.001$; $\chi^2=21.69$, $P=0.001$)。

2. 病毒学抑制率及免疫学恢复情况分析

如表 1 所示,106 例患者中,75.47%(80/106)基线 HIV RNA $> 10^5$ 拷贝/mL,80.19%(85/106)基线 CD4⁺T 细胞计数 < 100 个/ μ L,仅 7.55%(8/106)的患者基线 CD4⁺T 细胞计数 > 200 个/ μ L。ART 2 周后,89 例患者检测 HIV RNA,其中 4.49%(4/89)的患者 HIV RNA < 40 拷贝/mL;87 例患者检测 CD4⁺T 细胞,其中 57 例(65.51%)患者 CD4⁺T 细胞计数 < 100 个/ μ L,17 例(16.04%)患者 CD4⁺T 细胞计数 > 200 个/ μ L。ART 4 周后,81 例患者检测 HIV RNA,其中 19 例(23.46%)患者 HIV RNA < 40 拷贝/mL;82 例患者检测 CD4⁺T 细胞,其中 43 例(52.44%)患者 CD4⁺T

表 1 艾滋病患者抗病毒治疗前后病毒学抑制率和免疫学恢复情况分析

时间	HIV RNA[拷贝/mL, 例(%)]				CD4 ⁺ T 细胞计数[个/μL, 例(%)]		
	<40	40~200	200~10 ⁵	>10 ⁵	<100	100~200	>200
基线	0(0)	0(0)	26(24.53)	80(75.47)	85(80.19)	13(12.26)	8(7.55)
2 周	4(4.49)	20(22.47)	65(79.03)	0(0)	57(65.51)	13(14.94)	17(16.04)
4 周	19(23.46)	27(33.33)	35(43.21)	0(0)	43(52.44)	19(17.92)	20(24.39)

注:基线 106 例患者均检测了 HIV RNA 和 CD4⁺T 细胞;随访期间,因患者转回当地治疗、不愿检测 HIV RNA、不愿检测 CD4⁺T 细胞或死亡等原因,纳入病例数量有不同;抗病毒治疗 2 周,89 例患者检测 HIV RNA,87 例患者检测 CD4⁺T 细胞;抗病毒治疗 4 周,81 例患者检测 HIV RNA,82 例患者检测 CD4⁺T 细胞

细胞计数<100 个/μL,20 例 (24.39%) 患者 CD4 计数>200 个/μL。

四、耐药组和敏感组 ART 疗效差异分析

1. 艾滋病患者的 HIV RNA 变化分析

耐药组和敏感组的基线 HIV RNA 差异无统计学意义 ($t=-0.48, P=0.635$)。ART 2 周、4 周,两组 HIV RNA 差异也均无统计学意义 ($t=-0.29, P=0.769; t=0.63, P=0.530$)。具体结果详见表 2。

2. 艾滋病患者的 CD4⁺T 细胞变化分析

两组基线、ART 2 周和 4 周 CD4⁺T 细胞的计数

差异均无统计学意义 ($t=-1.81, P=0.076; t=-0.43, P=0.667; t=-1.42, P=0.130$)。具体结果详见表 2。

五、ART 安全性分析

1. 治疗前后实验室指标变化分析

106 例患者均合并严重机会性感染及合并用药,因此部分患者基线存在肝功能、肾功能、血常规异常,ART 治疗 2 周、4 周,以 ALT、AST、尿酸和肌酐升高、血红蛋白和血小板减少为主,治疗期间无患者发生直接与 ART 药物相关的 5 级不良事件。具体结果详见表 3。

表 2 两组艾滋病患者不同抗病毒治疗时间的 HIV RNA 和 CD4⁺T 细胞计数情况

组别	不同治疗时间的 HIV RNA(lg 拷贝/mL)			不同治疗时间的 CD4 ⁺ T 细胞计数(个/mL)		
	基线	2 周	4 周	基线	2 周	4 周
耐药组	5.36±0.08	2.65±0.17	2.64±0.34	34.05±14.08	97.20±23.67	100.89±25.44
敏感组	5.44±0.08	2.69±0.07	2.46±0.12	70.48±9.63	111.93±17.21	175.81±27.79
t 值	-0.48	-0.29	0.63	-1.81	-0.43	-1.42
P 值	0.635	0.769	0.530	0.076	0.667	0.130

注:基线时,耐药组、敏感组分别有 22 例、84 例患者检测了 HIV RNA 和 CD4⁺T 细胞;随访期间,因患者转回当地治疗、不愿检测 HIV RNA、不愿检测 CD4⁺T 细胞或死亡等原因,纳入病例数量不同;抗病毒治疗 2 周,耐药组、敏感组分别有 19 例、69 例患者检测 HIV RNA,20 例、66 例患者检测 CD4⁺T 细胞;抗病毒治疗 4 周,耐药组、敏感组分别由 17 例、64 例患者检测 HIV RNA,19 例、63 例患者检测 CD4⁺T 细胞

表 3 抗病毒治疗前后实验室指标异常等级及发生率

实验室指标	基线[n=106, 例(%)]			2 周[n=96, 例(%)]			4 周[n=95, 例(%)]		
	1 级	2 级	≥3 级	1 级	2 级	≥3 级	1 级	2 级	≥3 级
ALT 升高	22(20.75)	13(12.26)	4(3.77)	27(28.12)	4(4.17)	6(6.25)	26(27.37)	7(7.37)	2(2.11)
AST 升高	19(17.92)	3(2.83)	1(0.94)	9(9.38)	3(3.13)	3(3.13)	13(13.68)	1(1.05)	1(1.05)
肌酐升高	0(0)	1(0.94)	0(0)	0(0)	12(12.50)	8(8.33)	0(0)	14(14.73)	16(16.84)
尿酸升高	5(4.72)	4(3.77)	0(0)	12(12.50)	2(2.08)	1(1.04)	18(18.95)	3(3.16)	1(1.05)
白细胞减少	8(7.50)	5(4.72)	1(0.94)	4(4.17)	5(5.21)	5(5.21)	2(2.11)	0(0)	1(1.05)
中性粒细胞减少	1(0.94)	2(1.89)	1(0.94)	1(1.04)	0(0)	4(4.17)	1(1.05)	0(0)	0(0)
血红蛋白降低	22(20.75)	17(16.04)	18(16.98)	11(11.46)	9(9.38)	18(18.75)	11(11.58)	11(11.58)	8(8.42)
血小板减少	6(5.66)	17(16.04)	6(5.66)	14(14.58)	13(13.54)	6(6.25)	9(9.47)	9(9.47)	3(3.16)

注:随访期间,因患者转回当地治疗、不愿检测 HIV RNA、不愿检测 CD4⁺T 细胞或死亡等原因,纳入病例数量不同

2. 不良反应发生情况

106 例患者住院使用 ABT+DTG 期间, 3 例患者因合并症所致病情危重抢救无效死亡。无患者发生注射位点反应, 未报告头晕、头痛、恶心、呕吐、腹泻、皮疹等直接与 ART 药物相关的严重不良反应, 无患者因产生与 ART 药物直接相关的严重不良事件而停用或更换 ART 方案, 无患者因药物相互作用而停用或更换 ART 方案。

讨 论

选择适合初治艾滋病患者的 ART 方案一直是临床工作的重点和难点, 尤其是合并多种机会性感染的住院艾滋病患者。探索安全、药物相互作用少的 ART 方案将有利于提高 ART 疗效, 降低病死率, 节约医疗资源。目前两药 ART 方案较传统三药 ART 方案药物不良反应少、药物间相互作用少且能减少经济负担, 本研究对住院初治的艾滋病患者采用 ABT+DTG 两药方案, 结果显示治疗 2 周、4 周, HIV RNA 较基线平均下降 >2 个 lg 拷贝/mL, CD4⁺T 细胞也较基线水平有明显上升, 提示早期使用 ABT+DTG 方案进行初治 ART 能快速抑制 HIV 病毒复制, 改善免疫功能, 不受基线 HIV RNA 和 CD4⁺T 细胞的限制。

一、ABT+DTG 方案不受基线病毒载量和 CD4⁺T 细胞的限制

2019 年 EACS 指南推荐 DTG+拉米夫定 (3TC) 两药方案^[7]用于 HIV RNA <10⁵ 拷贝/mL 且 CD4⁺T 细胞 >200 个/μL 的初治艾滋病患者, 但对于基线 HIV RNA >10⁵ 拷贝/mL 或 CD4⁺T 细胞 <200 个/μL 的初治患者该方案的疗效研究报道较少。本研究显示, 75.47% (80/106) 患者的基线 HIV RNA >10⁵ 拷贝/mL, 80.19% (85/106) 患者的基线 CD4⁺T 细胞 <200 个/μL, ART 治疗 4 周患者 HIV RNA <40 拷贝/mL 占比为 23.46% (19/81), 高于 Zhao 等^[8]研究中 DTG+3TC 治疗 4 周 11.9% 患者 HIV RNA <50 拷贝/mL (76.2% 患者基线 HIV RNA >10⁵ 拷贝/mL)。该研究^[8]中, 52% 患者基线 HIV RNA >5×10⁶ 拷贝/mL, 治疗 4 周 4.5% 患者 HIV RNA <50 拷贝/mL, 但未对 39 例基线 HIV

RNA >5×10⁶ 拷贝/mL 患者进行分组研究, 以及未收集该方案的长期疗效及安全性数据, 因此, 有关 DTG+3TC 与 DTG+ABT 方案对于基线 HIV RNA >5×10⁶ 拷贝/mL 的疗效及长期疗效、安全性差异还需进一步研究、探索。

多个研究^[7-9]表明, 无论拉替拉韦+达芦那韦/利托那韦或是拉替拉韦+LPV/r 两药方案均不适用高 HIV RNA 或低 CD4⁺T 细胞的初治艾滋病患者。本研究结果显示 ABT+DTG 对基线病载和 CD4⁺T 细胞无限制条件, 即使基线 HIV RNA >10⁵ 拷贝/mL 和 CD4⁺T 细胞 <100 个/μL, 早期使用该方案仍可快速抑制 HIV 病毒复制、恢复免疫功能, 疗效显著。

二、基线存在 NNRTIs 或 PIs 药物耐药可选用 ABT+DTG 方案

本文对所有患者均进行了基线耐药检测, 发现 22 例患者检出耐药突变位点, 这 22 例患者对 1 种或几种 NNRTIs 或 PIs 药物存在耐药, 且以潜在耐药为主。耐药组与敏感组基线及 ART 2 周、4 周 HIV RNA、CD4⁺T 细胞差异无统计学意义, 可能提示无论基线是否存在 NNRTIs 或 PIs 药物耐药均可选用 ABT+DTG 方案进行治疗。由于特殊的分子结构, ABT 及 DTG 均有高耐药屏障的优势, 多个临床研究^[10-12]显示, ABT 及 DTG 对多种 HIV 病毒株均有很强的抑制活性, 尚未发现治疗期间初治患者出现 ABT 或 DTG 耐药。结合本研究结果, 提示 ABT+DTG 可用于无法进行基线耐药检测的初治艾滋病患者, 但仍建议进行基线耐药检测。由于本研究中基线耐药患者较少, 以潜在耐药为主, 未发现整合酶耐药, 且观察时间较短, 无法探讨高度耐药患者及整合酶耐药患者使用该方案的疗效, 需进一步研究以了解基线耐药对该方案长期疗效的影响。

三、ABT+DTG 方案安全性良好

本研究中有 3 例患者因合并症所致的病情危重抢救无效死亡, 治疗期间无患者发生直接与 ART 药物相关的 5 级不良事件, 无患者发生注射位点反应, 依从性良好, 无患者因与 ART 药物直接相关的严重不良事件而停用或更换 ART 方案, 无患者因药物相互作用而停用或更换 ART 方案, 提示该方案安全性良好, 药物相互作用少, 适用于住院艾滋病患

者。由于本文患者均合并严重机会性感染及合并用药,因此在治疗过程中,须选择药物相互作用较少的 ART 方案,据利物浦大学药物相互作用数据库显示,ABT、DTG 与多种药物相互作用少,因此使用该方案能减少药物相互作用对疗效及安全性的影响。同时,由于其特殊的代谢途径,ABT、DTG 对肝肾功能影响较小^[13-14],减少了对肝脏、肾脏的损伤,并且 ABT 半衰期长,可 1~2 周注射 1 次,减少了患者服药负担及注射位点反应^[15],能有效提高治疗依从性。有研究报道,初治重症艾滋病患者使用含 ABT 的方案可在短期内快速降低 HIV RNA 水平,改善免疫功能,不良反应少^[16]。

综上,住院初治艾滋病患者早期使用 ABT+DTG 方案能快速降低 HIV RNA,改善免疫功能,安全性良好,即使基线存在 NNRTIs 或 PIs 药物耐药,短期内使用该方案也能有效抑制 HIV 病毒复制及恢复免疫功能。本研究为住院初治艾滋病患者临床应用 ABT+DTG 方案提供了研究数据,但由于观察患者例数偏少,且为单中心、回顾性分析,部分安全性数据缺失,需进一步增加样本量及多中心研究,同时其在初治艾滋病患者中的长期疗效及安全性还需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘欢霞:研究设计、数据收集、整理、统计分析、论文写作;何盛华:指导和修改论文;周锐峰、何沅鸿、杨彤彤、姚远:实施研究、技术支持

参 考 文 献

- [1] 王辉. 二联简化艾滋病抗病毒治疗方案的新进展[J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(11):1305-1309. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2021.11.28.
- [2] 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]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(6):361-378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2018.06.001.
- [3] 王辉, 李在村, 赵红心, 等. 人类免疫缺陷病毒(HIV)抗病毒治疗二联简化疗法专家共识 [J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(3):331-334, 336. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2020.03.30.
- [4] Xiao T, Cai Y, Chen B. HIV-1 entry and membrane fusion inhibitors[J]. *Viruses*, 2021, 13(5):735. DOI: 10.3390/v13050735.
- [5] Trivedi J, Mahajan D, Jaffe RJ, et al. Recent advances in the development of integrase inhibitors for HIV treatment[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2020, 17(1):63-75. DOI: 10.1007/s11904-019-00480-3.
- [6] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5 [EB/OL]. [2022-08-01]. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/.
- [7] European AIDS Clinical Society. The European guidelines for the treatment of HIV-positive adults in Europe(version 10.0)[EB/OL]. [2020-02-25]. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>2019.
- [8] Zhao F, Rao M, Chen W, et al. Dolutegravir plus lamivudine dual-drug regimen in treatment-naive HIV-1-infected patients with high-level viral load: preliminary data from the real world[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2022, 91(S1):S16-S19. DOI: 10.1097/QAI.0000000000003053.
- [9] Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9958):1942-1951. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61170-3.
- [10] Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral treatment-naive adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI-1 and GEMINI-2 randomized clinical trials[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2020, 83(3):310-318. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002275.
- [11] Su B, Yao C, Zhao QX, et al. Efficacy and safety of the long-acting fusion inhibitor albuviride in antiretroviral-experienced adults with human immunodeficiency virus-1: interim analysis of the randomized, controlled, phase 3, non-inferiority TALENT study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(24): 2919-2927. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001273.
- [12] Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study [J]. *Lancet HIV*, 2015, 2(4):e127-136. DOI: 10.1016/S2352-3018(15)00027-2.
- [13] Yang W, Xiao Q, Wang D, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions between long-acting HIV-1 fusion inhibitor albuviride and lopinavir/ritonavir, in HIV-infected subjects, combined with clinical study and simulation results[J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(2): 133-143. DOI: 10.3109/00498254.2016.1166532.
- [14] Zhu J, Wang P, Li F, et al. CYP1A1 and 1B1-mediated metabolic pathways of dolutegravir, an HIV integrase inhibitor[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 158:174-184. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.10.012.
- [15] Zhang H, Jin R, Yao C, et al. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuviride and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients[J]. *AIDS Res Ther*, 2016, 13:8. DOI: 10.1186/s12981-016-0091-1.
- [16] 何盛华, 刘欢霞, 姚远, 等. 艾博韦泰方案在重症艾滋病患者中的临床疗效研究[J]. 四川医学, 2020, 41(9):893-897. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2020.09.001.

(收稿日期:2022-08-18)