

HBV/HCV 共感染对依非韦伦在 HIV/AIDS 患者血药浓度、疗效及肝毒性的影响

彭文绣^a, 付强^a, 杜小莉^{a*}, 李太生^{b*} (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院, a. 药剂科, b. 感染科, 北京 100730)

摘要:目的 分析 HBV/HCV 共感染对 HIV/AIDS 患者依非韦伦血药浓度、临床疗效及主要肝功能生化指标的影响,以明确依非韦伦血药浓度、肝毒性及共感染三者间的相关关系。方法 采用 PCR、流式细胞术、全自动生化分析及 HPLC 对 494 例采用替诺福韦、拉米夫定联合依非韦伦治疗方案的单纯 HIV 感染、HIV/HBV、HIV/HCV 共感染者外周血的 HIV RNA 病毒载量、CD4⁺ T 细胞、肝功能生化指标及依非韦伦血药浓度进行检测分析。结果 治疗 48 周时,单纯 HIV 感染、HIV/HBV、HIV/HCV 组依非韦伦血药浓度分别为 $3.781 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($3.012 \sim 4.980 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、 $3.057 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($2.040 \sim 5.144 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、 $2.557 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($2.212 \sim 4.334 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) ($P < 0.05$),病毒学部分及完全抑制的比例分别为 78.59%、76.36% 和 100.00%, CD4 细胞计数分别从基线的 (290 ± 118)、(273 ± 120) 和 (282 ± 134) $\text{cells} \cdot \text{mm}^{-3}$ 上升到了 48 周的 (442 ± 184)、(457 ± 221) 和 (391 ± 151) $\text{cells} \cdot \text{mm}^{-3}$ ($P < 0.05$),肝功能生化指标总体保持在正常范围内,且三组间无统计学差异。结论 入组的绝大多数患者免疫重建顺利,疗效理想。HBV/HCV 共感染不会导致依非韦伦在 HIV/AIDS 患者体内蓄积,对肝功能生化指标也未见显著影响。HIV/HBV、HIV/HCV 初治患者服用依非韦伦安全有效。

关键词: 共感染;依非韦伦;血药浓度;疗效;肝毒性

doi:10.11669/cpj.2019.14.008 中图分类号:R969.1 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)14-1162-07

Effects of HBV and HCV Co-infection on Plasma Concentration, Efficacy and Hepatotoxicity of Efavirenz in HIV/AIDS Patients

PENG Wen-xiu^a, FU Qiang^a, DU Xiao-li^{a*}, LI Tai-sheng^{b*} (a. Department of Pharmacy, b. Department of Infectious Disease, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the influence of HBV and HCV co-infection on the plasma concentrations, efficacy and hepatotoxicity of efavirenz in HIV/AIDS patients. **METHODS** The peripheral blood HIV RNA viral loads, CD4⁺ T-cells, liver function and plasma efavirenz concentrations of 494 cases of HIV monoinfected, HIV/HBV and HIV/HCV co-infected patients were determined by PCR, flow cytometry, automatic biochemical analysis and HPLC and statically compared. **RESULTS** The median (IQR) efavirenz concentrations at week 48 of HIV-monoinfected patients, HBV- and HCV-coinfected patients were $3.781 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($3.012 - 4.980 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), $3.057 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($2.040 - 5.144 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), $2.557 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($2.212 - 4.334 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), respectively ($P < 0.05$), while the proportions of patients achieving partial and complete virus inhibition were 78.59%, 76.36%, and 100.00%, respectively. The mean $\pm$ SD CD4 cell counts steadily increased over time from (290 ± 118), (273 ± 120), and (282 ± 134) $\text{cells} \cdot \text{mm}^{-3}$ at baseline to (442 ± 184), (457 ± 221), and (391 ± 151) $\text{cells} \cdot \text{mm}^{-3}$ at week 48, respectively ($P < 0.05$). The indexes of liver functions were all basically within normal limits. **CONCLUSION** The immune reconstruction of most patients is smooth and they also have favorable prognosis. Co-infection with HBV or HCV will not cause accumulation of efavirenz or hepatic damage. Efavirenz is safe and effective for treatment-naïve HIV/AIDS patients with HBV and HCV co-infection.

KEY WORDS: co-infection; efavirenz; plasma concentration; efficacy; hepatotoxicity

由于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)具有相似的传播途径,故 HIV/HBV 或 HIV/HCV 共感染

现象相当常见^[1-2]。在中国,HIV 感染者的 HBV 及 HCV 共感染发生率分别为 9.5% 及 8.3%^[3],与其他国家及地区所报道的 5% ~ 10% 与 10% ~ 12.5% 水平^[4]基本一致。

基金项目: 十三五国家科技重大专项课题-艾滋病综合治疗方案的优化及推广应用研究项目资助(2017ZX10202101)

作者简介: 彭文绣,女,硕士 研究方向:临床药理学及药理学 *通讯作者:杜小莉,女,硕士,主任药师 研究方向:临床药理学及药理学 Tel: (010)69156513 E-mail: duxiaolipumch@163.com; 李太生,男,博士,主任医师 研究方向:艾滋病 Tel: (010)69155086 E-mail: litsh@263.net

依非韦伦(efavirenz, EFV)是资源有限国家常用的抗反转录病毒治疗药物之一,推荐的给药剂量为600 mg 每日1次,有效的治疗浓度范围为 $1 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[5]。该药物主要经细胞色素P450酶系广泛代谢^[6],有研究指出HIV与HBV/HCV共感染是EFV相关肝毒性产生的重要因素之一^[7-9],这或许与药物引起的过敏反应^[10-11]或浓度蓄积直接相关^[12-15]。为进一步明确EFV血药浓度、肝毒性及共感染三者间的相关关系,我们对不同组别患者的EFV血药浓度、临床疗效及主要肝功能生化指标的变化进行分析,以期为临床治疗提供参考。

1 临床资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年7月至2014年7月间我院门诊经HIV确诊试验阳性、未经高效抗反转录病毒治疗的HIV/AIDS患者、HIV/HBV及HIV/HCV共感染者为研究对象,入组患者均采用替诺福韦、拉米夫定联合EFV的治疗方案。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①年龄18~65岁;②在入组前30 d内 CD4^+ T淋巴细胞计数小于 $500 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$;③自愿签署患者知情同意书,并能保证接受随访;④在试验进行过程中无计划迁离当前的试验地点。

1.2.2 排除标准 ①急性感染期的患者;②入选时有现症机会性感染(国家艾滋病诊疗指南规定)或艾滋病相关恶性肿瘤,或入选前3个月内发生过机会性感染,入选前2周内病情仍不稳定者;③筛选时检测到下列结果:血色素 $< 9 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、白细胞计数 $< 3 000 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 、嗜中性粒细胞数 $< 1 500 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 、血小板计数 $< 75 000 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 、血肌酐 > 1.5 倍正常水平上限、天门冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶/碱性磷酸酶 > 3 倍正常水平上限、总胆红素 > 2 倍正常水平上限;④肌酐清除率(CCr) $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;⑤妊娠期、哺乳期的妇女;⑥药物及/或酒精滥用;⑦有严重精神和神经性疾病的患者;⑧严重消化道溃疡者。

1.3 疗效及肝毒性评价

在基线及治疗后第4、24、48周对患者进行随访,评估并记录患者的临床症状及体征,采集患者外周静脉血,测定HIV-1病毒载量、 CD3 、 CD4 、 CD8^+ 淋巴细胞计数、肝功能生化指标及血浆EFV浓度。

使用COBAS Ampliprep/TaqMan 48检测仪(美国罗氏公司)或QUANTIPLEXTM b-DNA System 340

型检测仪(德国西门子公司)进行HIV-1病毒载量检测,采用EPICS-XL型流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司)检测 CD3 、 CD4 、 CD8^+ 淋巴细胞计数,所用的单克隆荧光抗体为PEcy5- CD4 /PE- CD8 /FITC- CD3 (美国Beckman Coulter和Immunotech公司)。使用AU5800全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter)测定肝功能生化指标,采用王璐等^[16]建立的高效液相色谱法测定血浆EFV浓度。

分析治疗前后 CD4^+ 细胞计数、HIV病毒载量及肝功能生化指标等变化。根据患者24周及48周的血浆病毒载量评价疗效,若病毒载量 $< 50 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$,则为病毒完全抑制,若 $50 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1} \leq$ 病毒载量 $< 200 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$,则为病毒部分抑制,而当病毒载量 $\geq 200 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时为病毒学失败。

1.4 统计方法

使用SPSS21.0软件包进行统计学分析。采用Kolmogorov-Smirnov($n > 50$)及Shapiro-Wilk($3 < n \leq 50$)方法对变量进行正态性检验。对符合正态分布的数据,采用 t 检验确定各组患者各随访点的数值是否具有显著差异;对于非正态分布的数据,则采用秩和检验进行统计分析。卡方检验用于两个率或两个构成比比较,Spearman检验用于考察血药浓度与各临床指标间的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般资料

入组患者共计494名,绝大多数(73.68%)为男性,其中单纯HIV感染者425名,HIV/HBV患者55名,HIV/HCV患者14名。研究对象基线资料见表1。

除年龄、体重、 CD4^+ 淋巴细胞绝对值、病毒载量外,HIV/HBV、HIV/HCV组的其余指标与单纯HIV组相比均有显著差异,其中ALT、AST、TBIL、r-GGT为共感染组较高,而ALP则为单纯HIV组偏高,但都在参考值范围内。

2.2 服药第4、24、48周血浆EFV浓度比较

494例患者中,除23例患者(单纯HIV感染组16例,HIV/HBV组5例,HIV/HCV组2例)因停药、换药、失访、血浆资料缺失等原因无法进行药物浓度分析外,共计471人检测了4、24、48周随访点的血药浓度。排除采血时间距服药时间 $< 8 \text{ h}$ 或 $> 20 \text{ h}$ 的样本,单纯HIV感染组、HIV/HBV组、HIV/HCV组分别检测了1 060、121及32个样本,患者平均采血时间分别在服药后11.9、12.1及13.5 h。各随访点EFV血浆浓度见表2。

表 1 入组患者一般资料

Tab. 1 Baseline characteristics of patients

Characteristics	HIV-monoinfected	HIV/HBV co-infected	HIV/HCV co-infected
Case number	<i>n</i> = 425	<i>n</i> = 55	<i>n</i> = 14
Sex [no. (%)]			
Male	310 (72. 94%)	47 (85. 45%)	7 (50. 00%)
Female	115 (27. 06%)	8 (14. 55%)	7 (50. 00%)
Age median (IQR)	33 (27, 41)	34 (29, 44)	34 (31, 39)
Weight median (IQR)	60. 0 (53. 0, 66. 0)	60. 0 (55. 0, 68. 0)	58. 4 (45. 8, 68. 9)
Transmission way [no. (%)]			
Homosexual	149 (35. 06%)	18 (32. 73%)	4 (28. 57%)
Heterosexual	236 (55. 53%)	29 (52. 73%)	7 (50. 00%)
Bisexual	13 (3. 06%)	2 (3. 64%)	—
Blood transfusion	2 (0. 47%)	1 (1. 82%)	—
Others	25 (5. 88%)	5 (9. 09%)	3 (21. 43%)
CD4 (cells/mm ³) median (IQR)	299 (214, 378)	282 (180, 387)	249 (185, 445)
VL (1 g copies/mL) median (IQR)	4. 8 (4. 4, 5. 2)	4. 8 (4. 4, 5. 2)	4. 9 (4. 3, 5. 1)
ALT/U · L ⁻¹ median (IQR)	21. 0 (15. 6, 31. 0)	29. 3 (19. 1, 36. 3)	36. 9 (20. 4, 45. 5)
AST/U · L ⁻¹ median (IQR)	23. 9 (20. 0, 29. 0)	28. 8 (24. 0, 34. 1)	28. 8 (22. 5, 37. 0)
Tbil/μmol · L ⁻¹ median (IQR)	10. 3 (7. 4, 13. 8)	11. 1 (8. 6, 15. 1)	12. 1 (10. 3, 14. 9)
r-GGT/U · L ⁻¹ median (IQR)	18. 0 (13. 0, 30. 0)	19. 7 (13. 8, 31. 4)	20. 0 (12. 7, 29. 5)
ALP/U · L ⁻¹ median (IQR)	68. 5 (56. 8, 82. 6)	68. 5 (56. 5, 93. 8)	55. 4 (45. 5, 70. 5)

表 2 3 组患者各随访点 EFV 血浆浓度及 > 4 mg · L⁻¹ 的患者比例

Tab. 2 Plasma EFV concentrations among three groups and proportion of patients whose concentration > 4 mg · L⁻¹ in different time points

Statistical analysis	4 weeks			24 weeks			48 Weeks		
	HIV	HIV/HBV	HIV/HCV	HIV	HIV/HBV	HIV/HCV	HIV	HIV/HBV	HIV/HCV
No.	330	38	10	370	40	10	360	43	12
Mean	3. 704	4. 352	3. 479	4. 240	4. 700	3. 560	4. 556	4. 999	3. 359
Median	3. 045	2. 701	2. 490	3. 469	2. 590	2. 891	3. 781	3. 057	2. 557
IQR	2. 318 - 4. 230	2. 009 - 5. 120	1. 418 - 3. 726	2. 690 - 4. 684	2. 072 - 5. 728	2. 537 - 3. 496	3. 012 - 4. 980	2. 040 - 5. 144	2. 212 - 4. 334
> 4 mg · L ⁻¹ / %	28. 48	28. 59	20. 00	34. 59	32. 50	20. 00	45. 28	34. 88	25. 00

采用相关样本的 Wilcoxon 秩和检验分析每组患者血浆 EFV 浓度随时间的变化后发现,单纯 HIV 感染组 4 周血药浓度 < 24 周血药浓度 < 48 周血药浓度 ($P < 0.05$), 血药浓度 > 4 mg · L⁻¹ 的患者比例也随时间延长而升高且 48 周显著高于 24 周 ($P = 0.003$)。而 HIV/HBV 组、HIV/HCV 组 3 个随访点间血药浓度无统计学差异, > 4 mg · L⁻¹ 的患者比例有随时间延长而升高的趋势,但未达到统计学意义。

采用独立样本 Mann-Whitney U 检验进一步对 3 组间在 3 个随访点的血浆 EFV 浓度进行比较 (图 1), 结果显示, 4 周时 HIV/HBV、HIV/HCV 组血浆 EFV 浓度与单纯 HIV 感染组相比无统计学差异 ($P = 0.464$; $P = 0.186$), > 4 mg · L⁻¹ 的患者比例基本一致; 24 周时 HIV/HBV 组血浆 EFV 中位数浓度较单纯 HIV 感染组明显偏低 ($P = 0.044$), 而 HIV/HCV 组与单纯 HIV 感染组相比无统计学差异

($P = 0.179$), 这一时期 3 组 EFV 血药浓度 > 4 mg · L⁻¹ 的患者比例无统计学差异; 48 周时 HIV/ HBV、HIV/HCV 组血浆 EFV 中位数浓度比单纯 HIV 感染组低, 差异均有统计学意义, P 值分别为 0.037 与 0.017, 但 > 4 mg · L⁻¹ 的患者比例仍基本一致。

2.3 病毒学应答

3 组患者各随访点的 CD4 细胞计数在治疗过程中均逐渐升高。单纯 HIV 感染、HIV/HBV、HIV/HCV 组分别从基线的 (290 ± 118)、(273 ± 120) 和 (282 ± 134) cells · mm⁻³ 上升到了 48 周的 (442 ± 184)、(457 ± 221) 和 (391 ± 151) cells · mm⁻³ ($P < 0.05$), 但 HIV/HBV、HIV/HCV 组各随访点 CD4 细胞计数与单纯 HIV 感染组相比均无统计学差异。同时, 在治疗过程中患者的病毒载量明显下降, 3 组患者在 24 或 48 周达到病毒学部分及完全抑制的比例均无显著差异, 病毒学应答结

果见表 3。

2.4 肝功能生化指标的变化

随着治疗的推进,3 组指标在治疗 4 周后较其各自的基线均有明显改变($P < 0.05$),尽管后期略有波动,但变化幅度并不大,总体仍保持在

参考值范围内(表 4)。而与单纯 HIV 感染组相比,除 HIV/HBV 组 4 周时的 AST 值有所增加($P = 0.035$),HIV/HBV 组 24 周、HIV/HCV 组 48 周的 TBIL 偏高外($P = 0.003$; $P = 0.012$),3 组其余肝功能生化指标均无统计学差异。

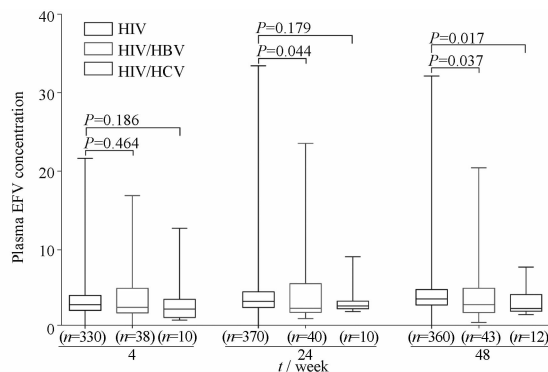


图 1 3 组患者各随访点 EFV 血浆浓度对比

Fig. 1 Comparison of plasma EFV concentrations among three groups in different time points

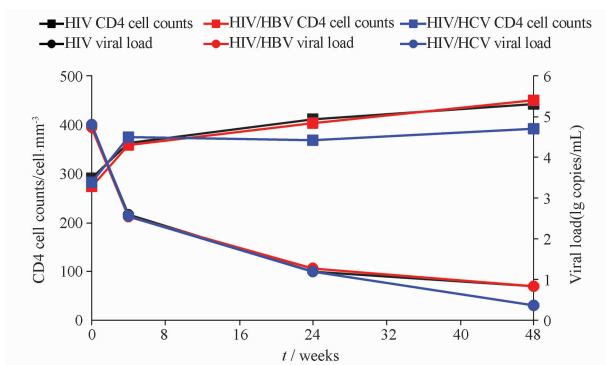


图 2 入组患者平均 CD4 计数及病毒载量变化

Fig. 2 The mean CD4 cell counts and viral load among three groups in different time points

表 3 24 及 48 周病毒学应答结果

Tab. 3 The results of virological response in week 24 and 48

Classifications	24 weeks			48 weeks		
	HIV (n = 425)	HIV/HBV (n = 55)	HIV/HCV (n = 14)	HIV (n = 425)	HIV/HBV (n = 55)	HIV/HCV (n = 14)
Virologic failure	33 (7.76%)	5 (9.09%)	—	18 (4.24%)	2 (3.64%)	—
Viral partial inhibition	83 (19.53%)	9 (16.36%)	5 (35.71%)	36 (8.47%)	5 (9.09%)	2 (14.29%)
Virus complete inhibition	276 (64.94%)	36 (65.45%)	7 (50.00%)	298 (70.12%)	37 (67.27%)	12 (85.71%)
Treatment discontinuation	10 (2.35%)	3 (5.45%)	—	11 (2.59%)	3 (5.45%)	—
Loss to follow-up	12 (2.82%)	2 (3.64%)	—	22 (5.18%)	3 (7.27%)	—
Undetermined	11 (2.59%)	—	2 (14.29%)	40 (9.41%)	5 (9.09%)	—

表 4 3 组患者各随访点肝功能生化指标比较

Tab. 4 The indexes of liver functions among three groups in different time points

The indexes of liver functions		Baseline			4 weeks		
		HIV (n = 425)	HIV/HBV (n = 55)	HIV/HCV (n = 14)	HIV (n = 425)	HIV/HBV (n = 55)	HIV/HCV (n = 14)
ALT/U · L ⁻¹	Mean ± SD	26.52 ± 17.04	31.91 ± 18.43	33.24 ± 13.28	39.73 ± 30.30	42.24 ± 19.92	37.45 ± 29.73
	Median (IQR)	21.00 (15.73, 31.00)	29.65 (19.80, 36.60)	36.85 (20.38, 45.50)	33.00 (23.00, 43.00)	39.85 (25.13, 53.78)	27.00 (18.40, 47.75)
AST/U · L ⁻¹	Mean ± SD	26.39 ± 11.48	31.89 ± 14.14	31.69 ± 12.93	34.58 ± 23.56	34.35 ± 10.82	40.57 ± 38.07
	Median (IQR)	24.00 (20.00, 29.00)	28.20 (23.75, 34.75)	28.80 (22.53, 37.00)	29.00 (24.00, 36.00)	33.95 (26.75, 38.70)	31.00 (21.75, 45.90)
Tbil/μmol · L ⁻¹	Mean ± SD	11.07 ± 5.34	12.05 ± 5.56	12.50 ± 2.57	6.94 ± 2.90	7.63 ± 3.23	7.74 ± 1.53
	Median (IQR)	10.30 (7.33, 13.74)	10.80 (8.09, 14.25)	12.09 (10.35, 14.85)	6.59 (4.90, 8.50)	7.20 (5.13, 9.30)	7.40 (6.68, 8.90)
r-GGT/U · L ⁻¹	Mean ± SD	28.92 ± 34.04	69.93 ± 232.76	34.40 ± 54.59	48.01 ± 46.10	62.03 ± 91.03	87.61 ± 180.33
	Median (IQR)	18.00 (13.00, 30.00)	21.00 (14.00, 31.70)	20.00 (12.65, 29.50)	32.00 (22.00, 54.00)	35.00 (27.00, 61.10)	31.00 (24.50, 53.00)
ALP/U · L ⁻¹	Mean ± SD	71.99 ± 26.38	78.74 ± 31.13	64.41 ± 48.08	90.97 ± 28.50	96.46 ± 33.00	85.61 ± 48.62
	Median (IQR)	68.00 (56.15, 82.00)	69.00 (58.00, 94.50)	55.40 (45.50, 70.50)	87.00 (72.00, 103.88)	91.00 (74.00, 109.50)	78.00 (57.50, 90.50)
The indexes of liver functions		24 weeks			48 weeks		
		HIV (n = 392)	HIV/HBV (n = 50)	HIV/HCV (n = 12)	HIV (n = 352)	HIV/HBV (n = 44)	HIV/HCV (n = 14)
ALT/U · L ⁻¹	Mean ± SD	40.52 ± 29.89	34.85 ± 16.01	38.66 ± 18.25	36.84 ± 26.26	35.87 ± 18.55	41.73 ± 29.89
	Median (IQR)	32.50 (23.85, 49.00)	30.00 (24.25, 48.00)	31.50 (22.30, 52.00)	29.80 (22.00, 43.00)	31.05 (23.00, 41.40)	31.20 (59.30, 59.50)
AST/U · L ⁻¹	Mean ± SD	32.84 ± 18.59	30.98 ± 10.82	36.40 ± 24.23	31.45 ± 32.06	30.42 ± 12.27	36.05 ± 29.07
	Median (IQR)	28.70 (23.25, 37.00)	29.00 (25.70, 34.50)	31.00 (20.60, 42.50)	27.00 (23.00, 33.00)	27.00 (22.98, 36.15)	26.20 (16.15, 42.75)
Tbil/μmol · L ⁻¹	Mean ± SD	7.53 ± 2.92	8.95 ± 3.22	7.86 ± 1.94	7.58 ± 6.11	8.14 ± 3.43	8.87 ± 2.44
	Median (IQR)	7.20 (5.36, 9.11)	8.90 (6.70, 10.89)	8.10 (6.83, 9.25)	6.90 (5.30, 8.70)	7.50 (5.58, 10.88)	9.40 (7.28, 10.86)
r-GGT/U · L ⁻¹	Mean ± SD	61.03 ± 81.34	68.04 ± 148.38	77.79 ± 113.91	59.44 ± 89.08	90.70 ± 281.60	56.30 ± 41.52
	Median (IQR)	38.00 (25.00, 62.50)	35.00 (25.45, 54.00)	45.50 (28.00, 66.00)	36.75 (24.70, 58.75)	42.50 (25.75, 56.25)	41.00 (22.65, 79.25)
ALP/U · L ⁻¹	Mean ± SD	108.29 ± 39.29	109.77 ± 37.57	91.85 ± 28.61	104.96 ± 37.49	109.59 ± 32.58	92.05 ± 31.09
	Median (IQR)	102.00 (83.00, 126.90)	101.00 (84.65, 127.35)	88.00 (74.00, 120.00)	101.00 (81.00, 122.00)	100.00 (82.00, 130.50)	86.00 (69.50, 114.50)

2.5 血药浓度与肝功能生化指标的相关性

由于单纯 HIV 感染与 HBV/HCV 共感染患者使用 EFV 进行治疗时,其主要肝功能生化指标的变化情况基本一致,故在分析时不对入组患者进行分组。因血药浓度数据不符合正态分布,故采用 Spearman 秩相关进行分析,参与分析的肝功能生化指标包括基线、4、24、48 周随访点的 ALT、AST、TBIL、r-GGT 以及 ALP。统计结果表明(表 5),基线 ALT、r-GGT 越高的患者,24、48 周血药浓度更低;多个随访点 TBIL 水平的降低,与高血药浓度有关;而 ALP 则与 4、24、48 周血药浓度呈正相关。

3 讨论

本研究是首次针对中国人群进行 HBV/HCV 共感染对 EFV 在 HIV/AIDS 患者疗效及肝毒性影响的评估。研究结果表明,入组的绝大多数患者免疫重建顺利、疗效理想,在治疗过程中,患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数逐渐升高,大部分受试者均能在 48 周内实现病毒的完全/部分抑制,HBV/HCV 共感染并不影响含有 EFV 的治疗方案的临床疗效。在分析各组各随访点间血药浓度的差异时,我们发现 HIV/HBV、HIV/HCV 组患者的血药浓度明显低于单纯 HIV 感染组,各随访点血药浓度 >4 mg · L⁻¹ 的患者比例无明显变化,且未观察到类似于单纯 HIV 感染组 4 周血药浓度 < 24

周 < 48 周的现象。此外,3 组患者各随访点的肝功能生化指标变化趋势及程度无显著统计学差异,部分指标虽与血药浓度变化相关,但相关系数均小于 0.4,属于弱相关关系。

通过研究可以看出,共感染患者服用 EFV 不会产生明显的药物蓄积,这与 Pereira 等^[17]的研究结论一致,但共感染患者血药浓度明显低于单纯 HIV 感染患者,则与其他研究所得出的共感染患者血药浓度与单纯 HIV 感染患者相比无统计学差异^[17-18]或显著升高^[15,18-20]的结论截然不同。分析其原因可能在于:①由于纳入与排除标准的控制,本研究只选择抗反转录病毒的初治 HIV/AIDS 患者,这部分人群为新发感染、年龄较小(34 vs 41 y)、肝病的严重程度较轻,而国外研究中近一半的共感染患者已达到重度肝纤维化或肝硬化程度;②与其他两组相比,HIV/HBV 组患者的依从性较差,在随访期间,有 25.53% (12/47) 的患者存在漏服药物的情况,而单纯 HIV 感染组为 16.38% (67/409),HIV/HCV 组为 7.14% (1/14),这也解释了为何 HIV/HBV 组患者平均血药浓度较单纯 HIV 感染组高,中位数浓度反而较低的现象;③根据每次随访时所记录的采血前末次服药时间及本次采血时间可以看出,由于患者用药习惯及就诊时间不同,HIV/HCV 组患者平均采血时间迟于单纯 HIV 感染组(13.5 vs 11.9),这将对血浆 EFV 浓度的测定结果产生一定影响,但基于 EFV 长半衰期的特性,推测其影响幅度非常小。

表 5 与血药浓度显著相关的肝功能生化指标

Tab. 5 Associations between plasma EFV concentrations and the indexes of liver functions

The indexes of liver functions	Plasma EFV concentrations in week 4 (n = 378)		Plasma EFV concentrations in week 24 (n = 420)		Plasma EFV concentrations in week 48 (n = 415)	
	r	P	r	P	r	P
ALT						
Baseline			-0.124	0.011	-0.129	0.008
γ-GGT						
Baseline			-0.111	0.023	-0.108	0.027
24W			0.096	0.049		
ALP						
4W	0.126	0.015			0.108	0.029
24W	0.104	0.045			0.110	0.025
48W	0.122	0.021	0.114	0.021	0.203	<0.001
Tbil						
Baseline	-0.134	0.009	-0.097	0.047	-0.119	0.015
4W	-0.118	0.022	-0.131	0.007	-0.223	<0.001
24W			-0.168	0.001	-0.171	<0.001
48W	-0.177	0.001	-0.196	<0.001	-0.222	<0.001

目前,未见其他分析 HIV/AIDS 患者肝功能生化指标与 EFV 血药浓度相关关系的研究。本研究虽然发现部分肝功能生化指标与血药浓度变化相关,但相关系数均小于 0.4,属于弱相关,且绝大多数患者的指标都在参考值范围内,结合临床实际,研究者认为血药浓度与肝功能生化指标的相关性对临床的提示意义极其有限。且纵观整个治疗过程,虽然共感染患者在个别随访点的肝功能生化指标略高于单纯 HIV 感染患者,但均未超过正常范围上限,此外,结合大多数随访点的各项指标与单纯 HIV 感染组无显著差异的发现,研究者认为共感染并不会增加 EFV 相关肝毒性的发生风险,这与其他研究的结论相符^[17]。需要注意的是,单纯 HIV 感染组、HIV/HBV 组、HIV/HCV 组分别有 12.96% (53/409)、19.15% (9/47) 和 14.29% (2/14) 的患者曾由于转氨酶升高的原因而加用保肝药物,因此,有条件的情况下仍应对服用 EFV 的患者定期进行肝酶检测,尤其在治疗的前 4 周,各项肝功能生化指标相比于基线将发生显著变化,临床应及时判断并做出决策。

在本次研究中,有少数患者因依从性及耐药问题,导致最终治疗失败。治疗失败患者中有 10 人为单纯 HIV 感染组,其中依从性不佳的有 3 人(血药浓度低于 $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),依从性较好但病毒学抑制后发生反弹的有 4 人,考虑为继发耐药可能,依从性较好但病毒学一直无应答的有 3 人。HIV/HBV 组有 1 名患者病毒学抑制后出现反弹,已明确为继发耐药。由此提示,临床不仅要加强患者的用药教育,提高患者的用药依从性,还应该通过耐药检测来鉴别患者发生病毒学失败的原因并及时加以干预。

本研究仍存在许多局限性:①肝纤维化程度对 EFV 血药浓度有显著影响,但本次研究中所纳入的患者缺少肝纤维化程度分级指标,无法进一步论证其与 EFV 浓度的相关性。②制约 EFV 使用的主要原因还在于其严重的中枢神经毒性,尽管分别有 92 例(18.62%)、15 例(3.04%)和 1 例(0.20%)患者自述曾出现头晕、睡眠障碍、抑郁等情况,但本研究并未对其进行充分的量化评估,建议可在之后的研究中引入《匹兹堡睡眠质量指数量表》、《汉密尔顿抑郁量表》、《眩晕障碍量表》等对患者的精神症状、中枢神经系统毒性进行系统评价。③共感染组纳入的患者数较少,有必要在后续的研究中进一步扩大样本量进行检测分析。

④进行 EFV 血药浓度相关研究时,理想的采血时间是服药前即刻,但因 EFV 多在睡前服用,且受制于患者门诊就诊时间的差异,本研究中患者实际取血时间大多在服药后 8~20 h。而既往研究表明,EFV 半衰期长达 40~55 h^[21],药时曲线相对平坦^[22],故 8~20 h 内 EFV 浓度变化较小,对研究结果影响不大^[22]。⑤已有的文献报道中,EFV 冻存复融稳定性考察时间最长为 1 年^[23],而本研究中患者血浆在 -60°C 冷冻条件下已存放超过 2 年,无法排除样本存放时间对药物稳定性的影响。今后需要考虑进行更长期的 EFV 稳定性实验或委托其他机构进行部分标本的复核以增加结果可信度。

综上所述,HIV/HBV、HIV/HCV 初治患者服用 EFV 安全有效,共感染并不会导致药物产生明显蓄积。为保证临床治疗长期有效,应加强患者的用药教育以提高用药依从性,并通过耐药检测来鉴别患者发生病毒学失败的原因以及及时进行干预。同时,建议有条件的情况下对服用 EFV 的患者定期进行肝功能监测,以保证患者用药安全。

REFERENCES

- [1] CHEN X, HE J M, DING L S, *et al.* Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with human immunodeficiency virus infection in central China [J]. *Arch Virol*, 2013, 158(9):1889-1894.
- [2] ZHANG F, ZHU H, WU Y, *et al.* HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010-12: a retrospective observational cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11):1065-1072.
- [3] XIE J, HAN Y, QIU Z, *et al.* Prevalence of hepatitis B and C viruses in HIV-positive patients in China: a cross-sectional study [J]. *J Int AIDS Soc*, 2016, 19(1):20659.
- [4] ALTER M J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection [J]. *J Hepatol*, 2006, 44(1 suppl):6-9.
- [5] MARZOLINI C, TELENTI A, DECOSTER L A, *et al.* Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients [J]. *AIDS (London, England)*, 2001, 15(1):71-75.
- [6] MUTLIB A E, CHEN H, NEMETH G, *et al.* Liquid chromatography/mass spectrometry and high-field nuclear magnetic resonance characterization of novel mixed diconjugates of the non-nucleoside human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase inhibitor, efavirenz [J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, 27(9):1045-1056.
- [7] SULKOWSKI M S, THOMAS D L, MEHTA S H, *et al.* Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2002, 35(1):182-189.
- [8] ENA J, AMADOR C, BENITO C, *et al.* Risk and determinants

- of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine- and efavirenz-containing regimens in HIV-infected patients [J]. *Int J Std Aids*, 2003, 14(11):776-781.
- [9] MARTIN-CARBONERO L, NUNEZ M, GONZALEZ-LAHOZ J, *et al.* Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine [J]. *Hiv Clin Trials*, 2003, 4(2):115-120.
- [10] BOSSI P, COLIN D, BRICAIRE F, *et al.* Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(1):227-228.
- [11] ANGEL-MORENO-MAROTO A, SUAREZ-CASTELLANO L, HERNANDEZ-CABRERA M, *et al.* Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure [J]. *J Infect*, 2006, 52(2):e39-40.
- [12] KAPPELHOFF B S, VAN LETH F, ROBINSON P A, *et al.* Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? [J]. *Antivir Ther*, 2005, 10(4):489-498.
- [13] BICKEL M, STEPHAN C, ROTTMANN C, *et al.* Severe CNS side-effect and persistent high efavirenz plasma levels in a patient with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis [J]. *Infect Dis*, 2005, 37(6-7):520-522.
- [14] ROBERTSON S M, SCARSI K K, POSTELNICK M J, *et al.* Elevated plasma concentrations of protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis B or C: case series and literature review [J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 25(8):1068-1072.
- [15] BARREIRO P, RODRIGUEZ-NOVOA S, LABARGA P, *et al.* Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C [J]. *J Infect Dis*, 2007, 195(7):973-979.
- [16] WANG L, LI T S, FU Q, *et al.* Simultaneous determination of indinavir and efavirenz in human plasma by HPLC [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2009, 29(6):454-457.
- [17] PEREIRA S A, CAIXAS U, BRANCO T, *et al.* Efavirenz concentrations in HIV-infected patients with and without viral hepatitis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(4):551-555.
- [18] MEYNARD J L, LACOMBE K, POIRIER J M, *et al.* Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of efavirenz in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(3):579-584.
- [19] DOMINGUEZ S, GHOSH J, PEYTAVIN G, *et al.* Impact of hepatitis C and liver fibrosis on antiretroviral plasma drug concentrations in HIV-HCV co-infected patients; the HEPADOSE study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(11):2445-2449.
- [20] CALZA L, DANESI I, COLANGELI V, *et al.* Plasma concentrations of efavirenz, darunavir/ritonavir and raltegravir in HIV-HCV-coinfected patients without liver cirrhosis in comparison with HIV-monoinfected patients [J]. *Infect Dis (London, England)*, 2015, 47(9):625-636.
- [21] PORCHE D J. Efavirenz [J]. *J Assoc Nurses Aids Care*, 2000, 11(3):95-98.
- [22] KHOO S H, GIBBONS S E, BACK D J. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection [J]. *AIDS (London, England)*, 2001, 15(suppl 5):171-181.
- [23] HOFFMAN J T, ROSSI S S, ESPINA-QUINTO R, *et al.* Determination of efavirenz in human dried blood spots by reversed-phase high-performance liquid chromatography with UV detection [J]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35(2):203-208.

(收稿日期:2019-02-20)