

· 临床研究 ·

# HIV/AIDS 患者更换二线抗病毒治疗药物效果评价

宋明明<sup>1,2</sup>, 张晓<sup>2</sup>, 刘冬莹<sup>2</sup>, 刘晓芹<sup>2</sup>, 张娜娜<sup>2</sup>, 成方<sup>2</sup>, 王国颖<sup>3</sup>

1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261053;

2. 潍坊市疾病预防控制中心性病与艾滋病防制科, 山东 潍坊 261061;

3. 潍坊市人民医院皮肤科, 山东 潍坊 261000

**摘要:** **目的** 探讨艾滋病病毒感染者/艾滋病(HIV/AIDS)患者更换二线抗病毒治疗药物治疗的效果。**方法** 按照纳入标准,选取2006至2021年中国疾病预防控制中心信息系统中的数据,分析潍坊市HIV/AIDS患者更换二线药物治疗前后CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞计数、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值、HIV病毒载量变化情况及相关性。**结果** 接受更换二线药物患者共116例。与换药前比,换药1年、2年后,CD4<sup>+</sup>细胞计数中位数由244.50个/μL上升到360.50个/μL、409.50个/μL ( $P<0.05$ );CD8<sup>+</sup>细胞计数由875.00个/μL上升到981.00个/μL、900.50个/μL,但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值由0.28上升到0.35、0.41 ( $P<0.01$ );病毒载量从3 592拷贝/mL降为0 ( $P<0.01$ )。**结论** 艾滋病抗病毒治疗更换二线药物后治疗效果显著,能够促进CD4<sup>+</sup>细胞的生长和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值的恢复,能够获得较好的免疫恢复和病毒应答。

**关键词:** 艾滋病病毒感染者/艾滋病患者; 二线抗病毒治疗药物; CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞; CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞; CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值; 病毒载量

中图分类号: R512.91 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2023)10-1509-04

## Evaluation of the effect of switching to second-line antiviral therapy in HIV/AIDS patients

SONG Mingming\*, ZHANG Xiao, LIU Dongying, LIU Xiaoqin, ZHANG Nana, CHENG Fang, WANG Guoying

\* Weifang Medical College, Weifang, Shandong 261053, China

Corresponding author: WANG Guoying, E-mail: wfguy2019@163.com

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of switching to the second-line antiviral therapy drugs in HIV/AIDS patients. **Methods** According to the inclusion criteria, the data of HIV/AIDS patients in Weifang from 2006 to 2021 were extracted from China Information System for Disease Control and Prevention, and the changes and correlation of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cell count, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio and HIV viral load were analyzed and compared before and after switching to the second-line antiviral drugs in HIV/AIDS patients. **Results** A total of 116 patients received switching to second-line antiviral therapy. Compared with before switching, after 1 year and 2 years of switching, the median CD4<sup>+</sup> cell count increased from 244.50 cells/μL to 360.50 cells/μL and 409.50 cells/μL ( $P<0.05$ ), CD8<sup>+</sup> cell count increased from 875.00 cells/μL to 981.00 cells/μL and 900.50 cells/μL, with no significant difference ( $P>0.05$ ), the ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> increased from 0.28 to 0.35 and 0.41 ( $P<0.01$ ), and the viral load reduced from 3 592 copies/mL to 0 ( $P<0.01$ ), respectively. **Conclusion** For HIV/AIDS patients, the effect of switching to the second-line antiviral therapy drugs is obvious, which can promote the growth of CD4<sup>+</sup> cells and the recovery of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio, and can obtain better immune recovery and virus load response.

**Keywords:** Human immunodeficiency virus infected/acquired immunodeficiency syndrome patient; Second-line antiviral therapy drugs; CD4<sup>+</sup>T lymphocyte; CD8<sup>+</sup>T lymphocyte; CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio; Viral load

**Fund program:** Shandong Medical and Health Science and Technology Development Plan Project(2017WS745);

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.10.014

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS745); 潍坊市卫生健康委员会科研项目计划(WFWSJK-2020-224)

通信作者: 王国颖, E-mail: wfguy2019@163.com

出版日期: 2023-10-20

Scientific Research Project of Weifang Municipal Health Commission(WFWSJK-2020-224)

艾滋病是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的以 T 淋巴细胞免疫功能缺失为主的一种免疫缺陷病,如不及时进行抗病毒治疗,病情发展到晚期会造成机体免疫系统功能耗竭和严重的免疫缺陷,最终导致死亡<sup>[1]</sup>。高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)对艾滋病的临床治疗效果已被国内外多种研究给予重复的证实<sup>[2-3]</sup>。中国自 2004 年开展免费抗病毒治疗以来,HIV 感染者的发病率及病死率明显下降<sup>[2]</sup>。随着一线抗病毒治疗时间的延长,药物的不良反应、毒副作用、治疗失败、HIV 耐药突变等逐渐成为抗病毒治疗不可忽视的问题,越来越多的 HIV 感染者需要更换二线抗病毒治疗药物<sup>[4]</sup>,监测 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值和病毒载量是确定 HIV 感染者免疫功能恢复和病毒抑制的关键指标<sup>[5]</sup>。本研究收集潍坊市 2006 年以来开展 HAART 后所有更换二线药物患者信息,分析其更换二线抗病毒治疗药物前后 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值和病毒载量的数据,对二线抗病毒药物治疗效果进行评价,为艾滋病抗病毒治疗策略提供科学依据。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 采用回顾性队列研究的方法,选取 2006 至 2021 年潍坊市各艾滋病抗病毒治疗机构上报到中国疾病预防控制中心信息系统中的艾滋病病毒感染者/艾滋病患者(HIV/AIDS)数据。纳入标准:(1)现住址为潍坊市;(2)年龄≥18 岁;(3)自愿接受 HAART 治疗,签署知情同意书,开始 HAART 时间为 2006 年 1 月 1 日及以后;(4)根据 2016 年《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》第四版内容,符合二线治疗方案更换的患者,且更换治疗方案时间≥2 年。

1.2 资料收集 统计研究对象的治疗基线信息(治疗编号、出生日期、性别、感染途径、治疗机构编码与类型等);收集研究对象更换二线治疗方案前和更换后 1 年、2 年 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数、艾滋病病毒载量检测数据。

1.3 检测方法 艾滋病病毒载量采用雅培公司 m2000 核酸提取及扩增系统及配套 HIV-1 实时荧光定量 PCR 检测试剂盒检测,CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数采用 BD 公司 FACS Calibur 流式细胞仪检测。

1.4 统计学方法 采用 Excel 录入数据,SPSS 17.0 软件进行分析。计数资料以例(%)表示;非正态分布计

量资料用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,换药前后比较采用配对资料的非参数秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 一般人口学特征 截止到 2021 年 12 月底,按现住址统计,满足本次研究更换二线药物治疗患者共 116 例。患者年龄为(36.20±12.50)岁;男性占 79.31%,汉族占 90.52%,已婚占 51.72%,初中文化占 37.07%,农民占 44.83%,异性传播占 47.41%。见表 1。

2.2 换药原因 更换二线抗病毒治疗药物 116 例患者中因药物不良反应换药者 59 例,占 50.86%;因一线药治疗失败换药者 29 例,25.00%;因耐药换药者 14 例,占 12.07%;其他 14 例,占 12.07%。见图 1。

2.3 免疫学及病毒学治疗效果 116 例患者更换二线药后 1 年、2 年,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数各阶段均呈现增长( $P < 0.05$ );CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数较换药前上升,换药后 1 年和 2 年处于较高水平,变化无统计学差异( $P > 0.05$ );CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值从换药前的 0.28 上升到 0.35、0.41( $P < 0.01$ ),换药后 1 年和 2 年 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值变化差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在病毒学抑制方面,换药 1 年、2 年后,病毒载量从 3 592 拷贝/mL 降为 0( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 1 116 例更换二线抗病毒治疗药物患者人口学特征  
Tab. 1 The demographic characteristics of 116 patients who switched to second-line antiviral therapy drugs

| 变量   | 例数    | 构成比 (%) | 变量    | 例数    | 构成比 (%) |    |       |
|------|-------|---------|-------|-------|---------|----|-------|
| 性别   | 男性    | 92      | 79.31 | 年龄(岁) | 30 岁以下  | 43 | 37.07 |
|      | 女性    | 24      | 20.69 |       | 30~<40  | 35 | 30.17 |
| 民族   | 汉族    | 105     | 90.52 |       | 40~<50  | 24 | 20.69 |
|      | 少数民族  | 11      | 9.48  |       | 50 及以上  | 14 | 12.07 |
| 婚姻状况 | 未婚    | 37      | 31.90 | 职业分类  | 农民      | 52 | 44.83 |
|      | 已婚    | 60      | 51.72 |       | 无业      | 21 | 18.10 |
|      | 离异及丧偶 | 19      | 16.38 |       | 企事业单位   | 19 | 16.38 |
| 文化程度 | 小学及以下 | 24      | 20.69 |       | 其他      | 24 | 20.69 |
|      | 初中    | 43      | 37.07 | 传播途径  | 异性传播    | 55 | 47.41 |
|      | 高中及中专 | 24      | 20.69 |       | 同性传播    | 54 | 46.55 |
|      | 大专以上  | 25      | 21.55 |       | 其他      | 7  | 6.03  |

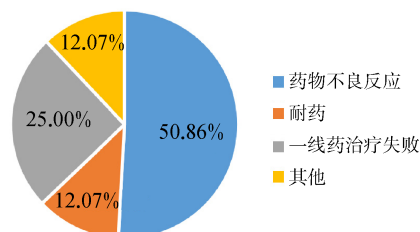


图 1 更换二线药物原因构成  
Fig. 1 Reasons for replacing second-line drugs

**表 2** 更换二线抗病毒治疗药物前后患者免疫学及病毒学指标变化情况 [M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]  
**Tab. 2** Changes of immunological and virological indicators of patients before and after switching to second-line antiviral drugs [M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]

| 项目                                    | 换药前                             | 换药 1 年后                                 | 换药 2 年后                                  | $\chi^2$ 值 | P 值    |
|---------------------------------------|---------------------------------|---|--|------------|--------|
| CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数(个/ $\mu$ L) | 244.50<br>(146.50, 364.50)      | 360.50<br>(233.00, 502.00) <sup>a</sup> | 409.50<br>(286.75, 544.75) <sup>ab</sup> | 6.700      | 0.035  |
| CD8 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数(个/ $\mu$ L) | 875.00<br>(564.25, 1 154.25)    | 981.00<br>(608.75, 1 404.00)            | 900.50<br>(640.75, 1 324.75)             | 4.861      | 0.088  |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值 | 0.28<br>(0.12, 0.46)            | 0.35<br>(0.22, 0.57) <sup>a</sup>       | 0.41<br>(0.28, 0.65) <sup>a</sup>        | 22.948     | <0.001 |
| 病毒载量(拷贝/mL)                           | 3 592.00<br>(541.00, 45 000.00) | 0.00<br>(0.00, 50.00) <sup>a</sup>      | 0.00<br>(0.00, 0.00) <sup>a</sup>        | 61.175     | <0.001 |

注:与换药前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与换药 1 年后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨论

HAART 治疗可抑制 HIV 病毒在人体内的复制,提高 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数,但并不能彻底将病毒清除,长期坚持服用抗病毒药物可以将艾滋病从绝症逐渐转化为可防可控的慢性传染病<sup>[6-8]</sup>。目前一线治疗方案由两种核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)和一种非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)组成<sup>[9]</sup>,为不可或缺的药物。随着我国抗病毒治疗的深入开展,因药物不良反应、耐药等原因造成的治疗失败患者增多<sup>[10]</sup>。本研究中,50.86%患者因药物不良反应更换为二线药物,25.00%患者因一线治疗失败更换药物,12.07%患者因耐药而换药。提示在临床开展抗病毒治疗过程中,应密切关注患者药物不良反应、耐药等情况,及时调整用药方案,确保治疗有效。

CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数是 HIV 感染者免疫功能评价的经典指标,近年来越来越多的研究显示 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值倒置可在长期抗病毒治疗后出现不同程度的改善,与患者起始治疗的时机和基础 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数密切相关,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值在反映 CD4<sup>+</sup> 细胞的恢复情况、反映机体免疫激活或老化、预测 HIV 病毒储存库、HIV 感染者预后等方面具有重要的临床意义<sup>[11-12]</sup>。本研究中,患者更换二线抗病毒药物后 1 年、2 年的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数呈递增趋势,换药后 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值较换药前升高,与国内外同类研究结果一致<sup>[13-14]</sup>,说明更换二线药物对促进免疫重建有积极作用,可维持治疗的有效性。本研究还发现,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞基数越高,CD4/CD8 比值也越高,与以往研究结果一致<sup>[15]</sup>。提示较高的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞基数更有利于 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值的恢复。同时,本研究发现,换药前 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞较低的患者,换药后 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值增加主要归因于 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的增长,与云南地区研究结果一致<sup>[15]</sup>,提示在临床随

访、治疗工作中应加强对治疗患者开展 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞检测工作,了解患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞变化情况,及时调整治疗方案,提高患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值,帮助其恢复免疫应答<sup>[16]</sup>。

本研究中,随着更换二线药物时间的推进,患者 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞呈现先上升后下降的变化,与国内外相关研究结果相一致<sup>[11,15]</sup>。换药前 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞较高的患者,换药后 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值增加主要归因于 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的减少,与国内外相关研究结果一致<sup>[15,17]</sup>,该现象可能与抗病毒治疗后免疫变化有关。在病毒学抑制方面,更换二线抗病毒药物治疗 2 年后,患者 HIV 病毒复制基本得到抑制,大多数患者能够实现完全抑制,与云南省研究结果一致<sup>[18]</sup>。

综上所述,及时更换二线抗病毒药物进行治疗是行之有效的办法,对 HIV/AIDS 患者免疫恢复和病毒抑制有较好的促进作用,有利于患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的增长和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值的升高,从而帮助患者重新建立较好的免疫应答。本研究的局限性为观察时间只有两年,需进行长期数据统计,以进一步评价更换二线抗病毒药物治疗的长期效果。

利益冲突 无

### 参考文献

- [1] 何小清,沈银忠,张仁芳,等.未启动抗反转录病毒治疗的人类免疫缺陷病毒/艾滋病患者发生心血管疾病的风险评估[J].中华传染病杂志,2020,38(10):640-645.  
He XQ, Shen YZ, Zhang RF, et al. Evaluation of risk factors of cardiovascular diseases in anti-retroviral treatment naive human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients [J]. Chin J Infect Dis, 2020, 38(10): 640-645.
- [2] 豆智慧,张福杰,赵燕,等.2002—2014 年中国免费艾滋病抗病毒治疗进展[J].中华流行病学杂志,2015,36(12):1345-1350.  
Dou ZH, Zhang FJ, Zhao Y, et al. Progress on China's national free antiretroviral therapy strategy in 2002—2014[J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(12): 1345-1350.

- [3] 郝阳,孙新华,夏刚,等.“四免一关怀”政策实施10年中国艾滋病防治主要进展[J].中国艾滋病性病,2014,20(4):228-232.  
Hao Y, Sun XH, Xia G, et al. Progress in HIV/AIDS prevention and treatment since implementing the “Four Frees and One Care” AIDS policy in China [J]. Chin J AIDS STD, 2014, 20(4): 228-232.
- [4] 刘安,李建维,叶江竹,等.艾滋病二线抗病毒治疗方案的疗效和安全性临床观察[J].中国艾滋病性病,2015,21(6):450-452.  
Liu A, Li JW, Ye JZ, et al. Clinical observation of efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy in HIV/AIDS [J]. Chin J AIDS STD, 2015, 21(6): 450-452.
- [5] Serrano-Villar S, Deeks SG. CD4/CD8 ratio: an emerging biomarker for HIV [J]. Lancet HIV, 2015, 2(3): e76-e77.
- [6] 张福杰,赵燕,马焯,等.中国免费艾滋病抗病毒治疗进展与成就[J].中国艾滋病性病,2022,28(1):6-9.  
Zhang FJ, Zhao Y, Ma Y, et al. Progress and achievements of free HIV/AIDS treatment in China [J]. Chin J AIDS STD, 2022, 28(1): 6-9.
- [7] 杨韵秋,陶鹏飞,谢荣慧,等.高效抗逆转录病毒疗法治疗艾滋病的效果及对免疫功能的影响[J].中国临床研究,2020,33(4):505-507,511.  
Yang YQ, Tao PF, Xie RH, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on AIDS and its influence on immune function [J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(4): 505-507, 511.
- [8] 傅泳,何丽丽,修翠珍,等.陪同转介治疗模式在男性同性性行为人群艾滋病快速抗病毒治疗中的应用[J].中国临床研究,2022,35(5):660-664.  
Fu Y, He LL, Xiu CZ, et al. Effectiveness of rapid initiation of antiretroviral therapy among HIV/AIDS patients of MSM with escorted services by community-based organizations [J]. Chin J Clin Res, 2022, 35(5): 660-664.
- [9] 中国疾病预防控制中心.国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册(第4版)[M].北京:人民卫生出版社,2022.  
China Center for Disease Control and Prevention. National free anti HIV drug treatment manual (4th Ed) [M]. Beijing: People's Health Publishing House.
- [10] 张瀚丹,宋天章,杨柳萌,等.艾滋病 HAART 治疗的不良反应及机制研究进展[J].皮肤病与性病,2018,40(2):186-189.  
Zhang HD, Song TZ, Yang LM, et al. Research progress on adverse reaction and mechanism of AIDS HAART treatment [J]. J Dermatol Venereol, 2018, 40(2): 186-189.
- [11] Hughes RA, May MT, Tilling K, et al. Long-term trends in CD4<sup>+</sup> cell counts, CD8<sup>+</sup> cell counts, and the CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> ratio [J]. AIDS, 2018, 32(10):1361-1367.
- [12] 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(2021年版)[J].中国艾滋病性病,2021,27(11):1182-1201.  
Chinese Center for Disease Control and Prevention, Group of Hepatitis C, Infectious Diseases Branch, Chinese Medical Association. Guidelines for AIDS diagnosis and treatment in China (Version 2021) [J]. Chin J AIDS STD, 2021, 27(11): 1182-1201.
- [13] Tekliye E, Alemayehu T, Bacha T. Clinical, immunologic and virologic outcomes of children and adolescents receiving second line anti-retroviral therapy in two referral hospitals in Addis Ababa, Ethiopia [J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0249085.
- [14] Guillaume C, N'Guyen Y, Brodard V, et al. African ethnicity can influence immunological responses to highly active antiretroviral therapy and immunological success at 48 months: a retrospective pilot study [J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(12): e1259-e1262.
- [15] 辛学娟,劳云飞,杨翠先,等.长期抗病毒治疗 HIV/AIDS 患者 CD4/CD8 比值变化分析[J].中国艾滋病性病,2021,27(10):1065-1069.  
Xin XJ, Lao YF, Yang CX, et al. Analysis of the change of CD4/CD8 ratio in patients with HIV/AIDS with long-term antiviral therapy [J]. Chin J AIDS STD, 2021, 27(10): 1065-1069.
- [16] 刘欢霞,杨彤彤,何盛华.CD4/CD8 比值在艾滋病中的应用研究[J].热带医学杂志,2021,21(10):1369-1374.  
Liu HX, Yang TT, He SH, et al. The application of CD4/CD8 ratio in HIV/AIDS study [J]. J Trop Med, 2021, 21(10): 1369-1374.
- [17] Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8<sup>+</sup> T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(5): e1004078.
- [18] 李惠琴,劳云飞,楼金成,等.云南省一线 ART 失败的 HIV/AIDS 病人更换以克力芝为基础二线药物的疗效[J].中国艾滋病性病,2017,23(9):780-783,797.  
Li HQ, Lao YF, Lou JC, et al. Effect of LPV/r based second-line ART after failure of the first-line ART in Yunnan Province [J]. Chin J AIDS STD, 2017, 23(9): 780-783, 797.

收稿日期:2023-05-19 修回日期:2023-06-14 编辑:李方