

DOI:10.13350/j.cjpb.230703

• 论著 •

HIV 感染者/AIDS 患者的不同治疗方案对 CK、CK-MB、T 细胞及 HIV-RNA 的影响

宋春丽^{1,2}, 龙海², 符燕华², 何娟², 杨兴林³, 左丽^{1*}

(1. 贵州医科大学基础医学院免疫学教研室, 贵州贵阳 550004; 2. 贵阳市公共卫生救治中心感染科; 3. 贵阳市公共卫生救治中心检验科)

【摘要】 目的 分析拉米夫定(3TC)+替诺福韦(TDF)+依非韦伦(EFV)、3TC+TDF+洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)、3TC+TDF+多替拉韦(DTG)治疗 HIV 感染者/AIDS 患者后,对肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、CD3⁺CD4⁺T 细胞计数绝对值、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 细胞比值、HIV 病毒载量(HIV-RNA)指标变化的影响,为临床治疗提供参考。方法 回顾性分析贵阳市公共卫生救治中心 2017 年 11 月至 2021 年 09 月感染科门诊随诊 HIV 感染者/AIDS 患者 150 例。治疗方案分别是:①3TC+TDF+EFV;②3TC+TDF+LPV/r;③3TC+TDF+DTG。分析对比不同药物方案治疗 HIV 感染者/AIDS 患者前后 CK、CK-MB、CD3⁺CD4⁺T 细胞计数绝对值、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 细胞比值、HIV-RNA 的差异。结果 总共纳入 150 例患者。EFV 方案组患者中,男性为主(占 66.67%),年龄 46(21-75)岁,汉族占 81.67%。LPV/r 方案组患者中,男性为主(占 59.26%),年龄 43(24-67)岁,汉族占 70.37%。DTG 方案组患者中,男性为主(占 71.43%),年龄 39(22-69)岁,汉族占 73.02%。药物治疗前,CD3⁺CD4⁺T 细胞计数<200 c/μL 患者中,HIV-RNA≥100 000 copies/mL(n=67)与 CK-MB 呈正相关,差异有统计学意义(P<0.05)。在 CD3⁺CD4⁺T 细胞计数≥200 c/μL 患者中,经药物治疗半年后 CK-MB 升高的差值比较,差异有统计学意义(P<0.01);CD3⁺CD4⁺T 细胞计数<200 c/μL 患者中,经药物治疗半年后 HIV-RNA 下降 log 数差值比较,差异有统计学意义(P<0.01)。结论 人类免疫缺陷病毒感染中,CD3⁺CD4⁺T 细胞计数低及病毒载量高相对 CK-MB 值高。在 CD3⁺CD4⁺T 细胞计数≥200 c/μL 患者中,治疗半年后,EFV 及 DTG 方案组更容易使 CK-MB 升高。治疗半年后,三组治疗方案均能使免疫功能恢复、有效控制病毒,使用 DTG 方案组治疗 CD3⁺CD4⁺T 细胞计数<200 c/μL 患者,在快速降低病毒载量方面更有优势。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒;艾滋病;依非韦伦;洛匹那韦/利托那韦;多替拉韦

【中图分类号】 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2023)07-0759-06

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Jul;18(7):759-764.]

Effects of different treatment regimens on CK, CK-MB, T cells, and HIV-RNA in patients with HIV infection/AIDS

SONG Chunli^{1,2}, LONG Hai², FU Yanhua², HE Juan², YANG Xinglin³, ZUO Li¹ (1. Department of Immunology, School of Basic Medicine, Guizhou Medical University Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Infectious Disease Department, Guiyang Public Health Clinical Center, Guiyang; 3. Clinical Laboratory, Guiyang Public Health Clinical Center, Guiyang) *

【Abstract】 **Objective** To analyze the effects of 3TC+TDF+EFV, 3TC+TDF+LPV/r and 3TC+TDF+DTG on the changes in CK, CK-MB, CD3⁺CD4⁺T cell count absolute values, CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ cell ratio, and HIV-RNA viral load after treatment of HIV infected patients/AIDS patients, and providing reference for clinical treatment. **Methods** This was a retrospective analysis conducted on 150 patients with HIV infection/AIDS who were followed up in the outpatient department of the Infectious Diseases Department of Guiyang Public Health Clinical Center between November 2017 and September 2021. Patients were treated with 3TC+TDF+EFV, 3TC+TDF+LPV/r, and 3TC+TDF+DTG. We analyzed and compared the differences in CK, CK-MB, CD3⁺CD4⁺T cell count absolute value, CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ cell ratio, and HIV-RNA viral load before and after treatment with different drug regimens in these patients. Statistical analyses were performed using SPSS version 26.0. **Results** A total of 150 patients were included in this study. Among the patients in the EFV regimen group, males were the majority (66.67%) with a median age of 46 years (IQR, 21-75 years), and the Han nationality accounted for 81.67%. The LPV/r regimen group was predominantly male (59.26%),

* **【通讯作者】** 左丽, E-mail: zuoligymc@163.com

【作者简介】 宋春丽(1988-), 女, 贵州兴仁人, 本科, 中级, 主要从事艾滋病相关研究。E-mail: chunly27@qq.com

with a median age of 43 years (IQR, 24-67 years), and the Han nationality accounted for 70.37%. Based on DTG regimen group, the majority were males (71.43%), aged 39(22-69) years old, the Han nationality accounted for 73.02%. Before treatment, HIV-RNA $\geq 100\ 000$ copies/mL ($n=67$) was positively correlated with CK-MB in patients with CD3⁺CD4⁺T cell count < 200 c/ μ L, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Among patients with CD3⁺CD4⁺T cell count ≥ 200 c/ μ L, CK-MB increased after six months of treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Among patients with CD3⁺CD4⁺T cell count < 200 c/ μ L, HIV-RNA logs decreased after six months of drug treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** In people infected with HIV, low CD3⁺CD4⁺T cell counts and high viral load are associated with higher CK-MB values. After half a year of treatment, the CK-MB increased among patients with CD3⁺CD4⁺T cell count ≥ 200 c/ μ L in EFV-based and DTG-based group. After half a year of treatment, the three treatment regimens can restore immune function and control the viral load effectively. The DTG regimen group has an advantage in reducing viral load in patients with CD3⁺CD4⁺T cell count < 200 c/ μ L.

【Key words】 human immunodeficiency virus(HIV); acquired immunodeficiency syndrome(AIDS); efavirenz (EFV); lopinavir and ritonavir(LPV/r); dolutegravir sodium (DTG)

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)病原体为人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV),亦称艾滋病病毒^[1]。根据联合国艾滋病规划署《2022全球艾滋病防治进展报告:危急关头》最新报告,2021年全球仍有65万人死于艾滋病相关疾病,约有150万艾滋病病毒新发感染^[2]。截至2021年底,全国(不含香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾地区)共报告艾滋病发病数60 154例,死亡19 623人,法定报告传染病死亡数中艾滋病占第一位^[3]。

目前高效联合抗反转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART, 俗称“鸡尾酒疗法”)能够延长人类免疫缺陷病毒感染者(persons living with human immunodeficiency virus, PLWHIV)的生存时间^[4]。但是,使用抗反转录病毒治疗与心血管疾病的风险也密切相关^[5-7]。这些治疗药物中如非核苷类反转录酶抑制剂(Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)、核苷类反转录酶抑制剂(Nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)和蛋白酶抑制剂(Protease inhibitors, PIs)对代谢功能的影响已经被研究,对血脂异常、脂质营养不良和糖尿病的影响,可能是导致这些危险因素在PLWHIV中患病率增加的原因之一^[8]。

肌酸激酶(creatine kinase, CK)及肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)是目前常用于国内外临床的心肌酶学检测指标,CK-MB它主要存在于心肌中,含量约为心肌总肌酸激酶的14%,是反映早期心肌损伤的指标之一,有较高的敏感性及特异性,CK-MB/CK指数能更好反应组织损伤,CK指数升高也是缺血性脑卒中复发的危险因素^[9-14]。

本研究通过对使用含拉米夫定(Lamivudine, 3TC)、替诺福韦(Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)分别联合依非韦伦(Efavirenz, EFV)、洛匹那

韦/利托那韦(Lopinavir and ritonavir, LPV/r)、多替拉韦(Dolutegravir sodium, DTG)药物治疗分组进行观察,分析CK、CK-MB、CD3⁺CD4⁺T细胞计数、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺细胞比值、HIV-RNA相关指标变化,进一步了解药物与CK、CK-MB、免疫状态及病毒载量之间的关系,为临床治疗提供参考。

对象与方法

1 研究对象

贵阳市公共卫生救治中心2017年11月至2021年9月感染科门诊随诊HIV感染者/AIDS患者150例。纳入标准:明确诊断HIV-1感染,年龄 ≥ 18 岁,初始选择使用3TC+TDF分别联合EFV、LPV/r、DTG方案治疗并规律使用上述方案坚持治疗半年的HIV感染者/AIDS患者。HIV感染者/AIDS患者诊断符合《中国艾滋病诊疗指南(2021版)》诊断标准^[1]:成人符合下列一项者可诊断HIV感染:(1)HIV抗体筛查阳性及补充试验阳性(抗体补充试验阳性或核酸定性检测阳性或核酸定量 $> 5\ 000$ copies/mL);(2)HIV分离试验阳性。排除标准:未合并HIV感染的患者,初始方案未使用、中途停用上述方案的HIV感染者/AIDS患者。本研究获伦理委员会批准[批件号:(2023)论文第(01)号]。

2 方法

2.1 研究试剂 CK测定试剂盒:北京利德曼生化股份有限公司产品;CK-MB测定试剂盒:北京利德曼生化股份有限公司产品;CD4/CD8/CD3检测试剂盒:美国贝克曼库尔特公司产品;HIV(I型)核酸检测试剂盒:美国贝克曼库尔特公司产品。

2.2 研究药物 拉米夫定(3TC)、替诺福韦(TDF)、依非韦伦(EFV),均为国家提供免费药物;洛匹那韦/利托那韦(LPV/r):AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse 67061 Ludwigshafen, 德国,进

口药品注册证号 H20170213, 国家提供免费药物; 多替拉韦(DTG): Glaxo Operations UK Ltd, 批准文号 HJ20150683。

2.3 步骤 根据《中国艾滋病诊疗指南(2021版)》推荐治疗方案^[1], 分别选择: ① 3TC+TDF+EFV; ② 3TC+TDF+LPV/r; ③ 3TC+TDF+DTG。分析不同方案治疗 HIV 感染者/AIDS 患者 CK、CK-MB、CD3⁺CD4⁺T 细胞计数绝对值、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 细胞比值、HIV-RNA 的变化。

CK、CK-MB 检测: 分别在治疗前及治疗半年后采集静脉血 3 mL, 使用美国贝克曼库尔特公司 AU5811 仪器, 加入 CK、CK-MB 试剂, 电脑记录数值。

CD3⁺CD4⁺T 细胞计数绝对值、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 细胞比值: 分别在治疗前及治疗半年后采集静脉血 2 mL, 分别加入配套试剂, 使用贝克曼 FC500 流式细胞仪进行荧光抗体标记, 电脑分析读数。仪器测试前按操作规程进行调校和室内质控物监测, 以标准微球调整仪器控制变异系数 2% 以内。

HIV 病毒载量: 分别在治疗前及治疗半年后采集静脉血 10 mL, 使用 HIV(I 型) 核酸检测试剂盒(PCR-荧光法) 及美国 Roche 全自动核酸分离纯化系统采用核酸扩增技术, 提取病毒 RNA 并定量检测人血浆中 HIV-1 RNA, 电脑分析读数。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 26 软件进行数据分析。计数资料用率或构成比描述, 比较组间差异使用卡方检验, 不符合卡方检验时使用 Fisher 精确概率法。计量资料服从正态分布时以($\bar{x} \pm s$) 描述, 不符合时用中位数和四分位数间距描述, 符合正态分布且方差齐的数据, 用单因素方差分析进行比较, 经正态性检验不符合正态分布的采用秩和检验进行分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1 患者的临床资料

总共纳入 150 例患者, EFV 方案组共 60 例, LPV/r 方案组共 27 例, DTG 方案组共 63 例。临床资料详见表 1。

2 三组方案治疗前后对比

2.1 3TC+TDF+EFV 在 CD3⁺CD4⁺T 细胞计数 ≥ 200 c/ μ L 患者中, 与治疗前的基线数据相比, 治疗半年后的 CK 值升高($t = -2.613, P = 0.009$), CK-MB 值升高($Z = -3.829, P < 0.001$), CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 细胞比值升高($Z = -2.775, P = 0.006$), HIV-RNA log 数降低($Z = -5.542, P < 0.001$)。在 CD3⁺CD4⁺T 细胞计数 < 200 c/ μ L 患者中, 与治疗前的基线数据相比, 治疗半年后的 CK-MB 值升高($Z = -$

5.928, $P < 0.001$), CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺T 细胞计数绝对值升高($Z = -4.164, P < 0.001$), CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 细胞比值升高($Z = -3.731, P < 0.001$), HIV-RNA log 数降低($Z = -7.969, P < 0.001$)(表 2)。

表 1 150 例患者的临床资料
Table 1 Clinical data of 150 patients

临床资料 Clinical data	3TC+TDF+EFV		3TC+TDF+LPV/r		3TC+TDF+DTG		χ^2	P	
	例数 No.	占比 Proportion (%)	例数 No.	占比 Proportion (%)	例数 No.	占比 Proportion (%)			
性别	男	40	66.67	16	59.26	45	71.43	0.91	0.66
	女	20	33.33	11	40.74	18	28.57		
年龄(岁)	<50	36	60.00	18	66.67	51	80.95	6.60	0.04
	≥ 50	24	40.00	9	33.33	12	19.05		
民族	汉族	49	81.67	19	70.37	46	73.02	1.83	0.40
	其他民族	11	18.33	8	29.63	17	26.98		
体重(kg)	<60	29	48.33	14	51.85	41	65.08	3.73	0.15
	≥ 60	31	51.67	13	48.15	22	34.92		
感染方式	同性传播	20	33.33	12	44.44	30	47.62	2.72	0.26
	异性传播	40	66.67	15	55.56	33	52.38		
学历	大学本科及以上	7	11.67	4	14.81	9	14.29	13.79	0.03
	高中及大专	13	21.67	6	22.23	17	26.98		
	初中及中专	15	25.00	4	14.81	26	41.27		
	文盲及小学	25	41.66	13	48.15	11	17.46		
有无其他疾病	有	30	50.00	12	44.44	50	79.37	15.13	0.00
	无	30	50.00	15	55.56	13	20.63		
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值(c/ μ L)	<200	41	68.33	14	51.85	47	74.60	4.5	0.11
	≥ 200	19	31.67	13	48.15	16	25.40		
HIV-RNA (copies/mL)	<100 000	31	51.67	16	59.26	24	38.10	4.15	0.13
	$\geq 100 000$	29	48.33	11	40.74	39	61.90		

表 2 3TC+TDF+EFV 组治疗前后对比(n=60)
Table 2 Comparison of 3TC+TDF+EFV group before and after treatment(n=60)

观察指标 Outcome measures	治疗前(基线) Before treatment (baseline)	治疗半年后 Half a year after treatment	Z/t	P
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值 ≥ 200 c/ μ L(n=19)				
CK(U/L)	70.58 \pm 36.02	105.11 \pm 41.17	-2.613	0.009
CK-MB(U/L)	15.50(13.50,22.25)	35.00(25.50,50.75)	-3.829	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值(c/ μ L)	277.00(227.25,331.50)	349.00(225.25,555.50)	-1.241	0.215
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ 细胞比值	0.39(0.26,0.48)	0.65(0.41,0.97)	-2.775	0.006
HIV-RNA log 数	4.00(4.00,5.00)	0.00(0.00,0.25)	-5.542	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值 < 200 c/ μ L(n=41)				
CK(U/L)	51.00(36.00,115.50)	84.00(69.50,111.00)	-1.581	0.114
CK-MB(U/L)	16.00(11.50,22.50)	40.00(25.50,53.00)	-5.928	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值(c/ μ L)	122.00(41.00,164.00)	175.00(131.00,263.50)	-4.164	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ 细胞比值	0.14(0.10,0.28)	0.28(0.17,0.45)	-3.731	<0.001
HIV-RNA log 数	5.00(4.00,5.00)	1.00(0.00,1.00)	-7.969	<0.001

2.2 3TC+TDF+LPV/r 在 CD3⁺CD4⁺T 细胞计

数 ≥ 200 c/ μ L患者中,与治疗前的基线数据相比,治疗半年后的 HIV-RNAlog 数降低($Z = -4.29, P < 0.001$)。在 $CD3^+CD4^+$ T 细胞计数 < 200 c/ μ L患者中,与治疗前的基线数据相比,治疗半年后的 $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ T 细胞计数绝对值升高($Z = -2.252, P = 0.024$), $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ 细胞比值升高($Z = -2.118, P = 0.035$),HIV-RNAlog 数降低($Z = -4.534, P < 0.001$)(表 3)。

表 3 3TC+TDF+LPV/r 组治疗前后对比 (n=27)
Table 3 Comparison of 3TC+TDF+LPV/r group before and after treatment (n=27)

观察指标 Outcome measures	治疗前(基线) Before treatment (baseline)	治疗半年后 Half a year after treatment	Z/t	P
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值 ≥ 200 c/ μ L(n=13)				
CK(U/L)	58.50(34.25,109.75)	66.00(47.25,112.50)	-0.751	0.453
CK-MB(U/L)	17.50(13.25,24.00)	17.00(16.00,23.50)	-0.087	0.931
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值(c/ μ L)	308.00(226.00,383.75)	352.00(221.00,486.50)	-0.404	0.686
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ 细胞比值	0.38(0.25,0.60)	0.60(0.41,0.72)	-1.936	0.053
HIV-RNA log 数	4.00(4.00,4.00)	0.50(0.00,1.00)	-4.29	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值 < 200 c/ μ L(n=14)				
CK(U/L)	58.00(42.25,63.50)	82.00(58.25,86.75)	-1.908	0.056
CK-MB(U/L)	18.50(12.50,23.25)	24.00(12.50,41.00)	-1.267	0.205
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值(c/ μ L)	60.00(29.25,94.75)	119.00(70.75,225.25)	-2.252	0.024
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ 细胞比值	0.14(0.05,0.19)	0.23(0.11,0.33)	-2.118	0.035
HIV-RNA log 数	5.00(4.00,5.00)	1.00(0.00,1.00)	-4.534	<0.001

2.3 3TC+TDF+DTG 在 $CD3^+CD4^+$ T 细胞计数 ≥ 200 c/ μ L患者中,与治疗前的基线数据相比,治疗半年后的 CK-MB 值升高($Z = -3.565, P < 0.001$), $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ 细胞比值升高($Z = -2.32, P = 0.02$),HIV-RNAlog 数降低($Z = -4.926, P < 0.001$)。在 $CD3^+CD4^+$ T 细胞计数 < 200 c/ μ L患者中,与治疗前的基线数据相比,治疗半年后的 CK 值升高($Z = -3.834, P < 0.001$),CK-MB 值升高($Z = -6.998, P < 0.001$), $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ T 细胞计数绝对值升高($Z = -5.596, P < 0.001$), $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ 细胞比值升高($Z = -3.964, P < 0.001$),HIV-RNA log 数降低($Z = -8.569, P < 0.001$)(表 4)。

2.4 三组方案治疗半年后相关指标差值对比 在 $CD3^+CD4^+$ T 细胞计数 ≥ 200 c/ μ L患者中,治疗半年后 CK-MB 升高差值对比有差异($F = 15.847, P < 0.001$);在 $CD3^+CD4^+$ T 细胞计数 < 200 c/ μ L患者中,治疗半年后 HIV-RNA log 数降低差值对比有差异($F = 10.636, P < 0.001$)(表 5)。在 $CD3^+CD4^+$ T 细胞计数 ≥ 200 c/ μ L患者中,EFV 方案组与 LPV/r

方案组比较,CK-MB 升高值有差异($Z = 19.248, P < 0.001$),LPV/r 方案组与 DTG 方案组比较,CK-MB 升高值有差异($Z = 16.677, P = 0.004$)。在 $CD3^+CD4^+$ T 细胞计数 < 200 c/ μ L患者中,EFV 方案组与 DTG 方案组比较,HIV-RNAlog 数降低有差异($Z = 18.131, P = 0.002$),LPV/r 方案组与 DTG 方案组比较,HIV-RNAlog 数降低有差异($Z = 17.513, P = 0.038$)。

表 4 3TC+TDF+DTG 组治疗前后对比 (n=63)
Table 4 Comparison of 3TC+TDF+DTG group before and after treatment (n=63)

观察指标 Outcome measures	治疗前(基线) Before treatment (baseline)	治疗半年后 Half a year after treatment	Z/t	P
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值 ≥ 200 c/ μ L(n=16)				
CK(U/L)	71.00(60.75,119.75)	89.50(59.50,117.50)	-0.509	0.611
CK-MB(U/L)	16.50(12.00,31.00)	38.00(34.25,46.25)	-3.565	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值(c/ μ L)	258.00(234.75,286.00)	347.50(219.75,450.25)	-1.508	0.131
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ 细胞比值	0.39(0.30,0.44)	0.54(0.37,0.77)	-2.32	0.020
HIV-RNA log 数	4.00(3.00,5.00)	0.00(0.00,1.00)	-4.926	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值 < 200 c/ μ L(n=47)				
CK(U/L)	41.00(25.00,85.00)	90.00(64.00,120.00)	-3.834	<0.001
CK-MB(U/L)	12.00(8.00,18.00)	38.00(29.00,50.00)	-6.998	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值(c/ μ L)	41.00(16.00,107.00)	152.00(93.00,280.00)	-5.596	<0.001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ 细胞比值	0.12(0.06,0.23)	0.29(0.14,0.36)	-3.964	<0.001
HIV-RNA log 数	5.00(4.00,6.00)	0.00(0.00,1.00)	-8.569	<0.001

3 药物治疗前指标

在 $CD3^+CD4^+$ T 细胞计数 < 200 c/ μ L患者中,HIV-RNA $\geq 100\ 000$ copies/mL($n = 67$)与 CK-MB 呈正相关($r = 0.29, P = 0.017$)。

讨论

ART 可降低 HIV 相关疾病的发病率和死亡率,但随着 HIV 感染人群寿命的延长,非 AIDS 定义性疾病开始变得普遍,给我们带来了新的挑战^[15]。如代谢疾病、心血管疾病、肾脏疾病、肝癌及肺癌等疾病开始越来越被关注,通过早期观察相关指标来尽早干预疾病的发生发展成了我们管理患者尤为重要的一环。本研究发现,CK-MB 与免疫状态及病毒载量有关, $CD3^+CD4^+$ T 细胞计数绝对值 < 200 c/ μ L、HIV-RNA $\geq 100\ 000$ copies/mL,CK-MB 值越高。经药物规律治疗半年后,CK、CK-MB、 $CD3^+CD4^+$ T 细胞计数绝对值、 $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ 细胞比值、HIV-RNA 均有不同程度变化。使用药物方案不同,免疫状态不同,以上指标变化也会有不同差异。三组治疗方案中,在 $CD3^+CD4^+$ T 细胞计数绝对值 ≥ 200 c/ μ L 患

者中,对 CK-MB 半年差值变化较小的是 LPV/r 方案组;在 CD3⁺CD4⁺T 细胞计数绝对值<200 c/μL 患者中,对 HIV-RNA log 数降低较明显的是 DTG 方案组。

有研究显示, HIV 本身是 CVD 的独立预测因素^[16]。本研究显示,治疗前目标人群中免疫功能低下、病毒载量高相对 CK-MB 值较高。在 CD3⁺CD4⁺T 细胞计数绝对值≥200 c/μL 患者中,EFV 方案组容易导致 CK 及 CK-MB 升高,而在 CD3⁺CD4⁺T 细胞计数绝对值<200 c/μL 患者中,DTG 方案组更容易导致 CK 及 CK-MB 升高。有研究发现,整合酶抑制剂可能会增加心血管疾病风险^[17]。通过观察心肌酶相关指标可有助于早期辅助评估心脏等组织损伤,尽早进行干预手段减少疾病发生风险,包括生活方式的健康指导、更换药物方案等。有研究发现,经过含 LPV/r 方案的合并梅毒的艾滋病病毒感染者治疗后,

CK-MB 指标有所恢复^[18]。在本研究中,LPV/r 方案组对 CK、CK-MB 影响小,特别是在 CK-MB 指标中,与 EFV、DTG 方案组比较有差异。但并不能说明 LPV/r 方案组对心脏或其他器官组织损伤小,因为包括心血管疾病等疾病发生风险因素较多,血脂也会是其中一项影响因素。有研究报道,心肌损害及脑卒中等多种疾病及病毒感染会导致心肌酶异常升高,抗病毒治疗药物也可导致心脏损害^[19-22]。既往研究显示,病毒载量高、CD3⁺CD4⁺T 细胞计数低,会增加心源性猝死风险^[23],另有报道显示, HIV 会导致炎症增加、免疫激活及免疫衰老,除了常见的心血管疾病,包括心脏衰竭、心肌病、心包积液,同时还包括 ART 后导致的慢性副作用^[24-25]。CK-MB 主要存在于心肌,CK-MB/CK 指数能更好反应组织损伤,故早期对相关指标进行观察,尽早干预,可能会改变疾病发生发展的方向。

表 5 三组方案治疗半年后指标差值对比(n=150)
Table 5 Comparison of the difference in indicators after six months of treatment with three different regimens(n=150)

观察指标 Outcome measures	3TC+TDF+EFV	3TC+TDF+LPV/r	3TC+TDF+DTG	F/Z	P
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值≥200c/μL(n=16)					
CK(U/L)	19.00(10.00,33.0)	-11.00(-46.2,8.00)	7.50(-21.75,33.75)	4.482	0.106
CK-MB(U/L)	12.00(5.00,26.00)	0.00(-5.00,7.00)	19.50(4.00,26.50)	15.847	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值(c/μL)	79.47±192.15	90.67±183.96	130.69±192.61	0.333	0.734
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ 细胞比值	0.27(0.10,0.76)	-0.01(-0.03,0.16)	0.15(0.05,0.29)	1.933	0.380
HIV-RNA log 数	4.00(4.00,4.00)	3.00(3.00,4.00)	3.50(2.25,5.00)	3.685	0.158
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值<200c/μL(n=102)					
CK(U/L)	19.0(10.00,33.0)	21.00(7.00,34.00)	27.00(8.00,73.00)	3.202	0.362
CK-MB(U/L)	20.68±22.28	9.67±19.61	22.70±21.74	2.961	0.129
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞计数绝对值(c/μL)	107.22±87.57	94.73±80.88	141.98±186.59	1.080	0.382
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ 细胞比值	0.27(0.10,0.76)	0.11(0.05,0.16)	0.14(0.11,0.27)	0.234	0.940
HIV-RNA log 数	4.00(3.00,4.00)	4.00(3.00,4.25)	4.00(3.00,4.25)	10.636	<0.001

本研究显示,在 HIV 感染者/AIDS 患者中,EFV、LPV/r、DTG 三组治疗方案均能提升 CD3⁺CD4⁺T 细胞计数绝对值及 CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺细胞比值。在病毒抑制方面,DTG 方案组在短时间内抑制病毒优于 EFV 及 LPV/r 方案组。越早使用强有力的抗病毒治疗方案,可能会改变病毒感染的进程及保护 T 细胞功能,且越早抑制病毒,也可减少其传播风险^[26]。既往报道,使用安全、耐受性良好和有效的方案对于患者从初始治疗开始就实现长期的病毒学抑制非常重要,这可能会改善临床和经济结局,包括改善免疫功能、生活质量和控制其他共病的能力^[27-30]。在病毒快速抑制及免疫恢复后,是否会改变心血管疾病等非 AIDS 定义性疾病的发生发展需要进一步研究。

本研究有一些局限性。第一,是观察人群样本量少,特别是初始方案使用 LPV/r 患者,且此组人群合并疾病较少,对观察指标结果可能有一定影响。第二,

是观察时间较短,不能观察到心脑血管等其他疾病发生发展情况。故之后可以继续对该人群进行一个长期随访观察,了解心肌酶学与心脑血管等疾病发生发展关系。

人类免疫缺陷病毒感染者中,CD3⁺CD4⁺T 细胞计数低及病毒载量高相对 CK-MB 值高。在 CD3⁺CD4⁺T 细胞计数≥200 c/μL 患者中,治疗半年后,EFV 及 DTG 方案组更容易使 CK-MB 升高。治疗半年后,三组治疗方案均能使免疫功能恢复、有效控制病毒,使用 DTG 方案组治疗 CD3⁺CD4⁺T 细胞计数<200 c/μL 患者,在快速降低病毒载量方面更有优势。

【参考文献】

[1] 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. 中国艾滋病性病,2021,27(12):1182-1201.
[2] In danger:Unaids global aids update 2022. Geneva:Joint United Nations Programme on HIV/AIDS[EB/OL]. [2022]. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

- [3] 2021年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. [2022-04-22]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/4fd88a291d914abf8f7a91f6333567e1.shtml>
- [4] Lu DY, Wu HY, Yarla NS, et al. HAART in HIV/AIDS treatments: future trends[J]. *Infect Disorders Drug Targets*, 2018, 18(1): 15-22.
- [5] Fowkes FJ, Price JF. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population; a system review[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003; 1-5.
- [6] Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review[J]. *Neth J Med*, 2005, 63(4): 129-136.
- [7] UNAIDS/WHO. Epidemiological fact sheets on HIV and AIDS [EB/OL]. [2008]. <http://www.unaids.org/> (accessed January 23, 2015).
- [8] Eric Nou, Janet Lo, et al. Pathophysiology and management of cardiovascular disease in patients with HIV[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(7): 598-610.
- [9] 狄薇, 姜涛, 康波, 等. 新生儿肺炎免疫功能及心肌酶谱变化的临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(9): 1105-1107.
- [10] 谢宇颖, 马雪松, 刘星彤, 等. 肌酸激酶指数对急性缺血性脑卒中患者复发风险的影响[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(8): 714-717.
- [11] 李影林. 中华医学检验全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996, 836.
- [12] 梁卓信, 张森雄, 傅锦坚, 等. 肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白、B型利钠肽前体在重症肺炎患儿心肌损伤中的应用价值[J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(1): 138-141.
- [13] 马丽, 谢基明. 肌酸激酶同工酶在心肌损伤中的研究进展[J]. *内蒙古医学杂志*, 2017, 49(8): 923-926.
- [14] 王琦, 张彦林, 张文忠. 血清肌酸激酶及其同工酶的测定及意义[J]. *齐鲁医学杂志*, 2003, 18(4): 494-495.
- [15] McCann K, Shah S, Hindley L, et al. Implications of weight gain with newer anti-retrovirals: 10-year predictions of cardiovascular disease and diabetes[J]. *AIDS*, 2021, 35(10): 1657-1665.
- [16] 吕玮, 林雪, 李太生. 人类免疫缺陷病毒感染相关心血管疾病危险因素的管理建议[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(2): 72-79.
- [17] Neesgaard B, Greenberg L, Miro JM, et al. Associations between integrase strand-transfer inhibitors and cardiovascular disease in people living with HIV: a multicentre prospective study from the RESPOND cohort consortium[J]. *Lancet HIV*, 2022, 9(7): e474-e485.
- [18] 杜力巍, 杨卫东, 朱珊, 等. 洛匹那韦/利托那韦治疗梅毒合并HIV感染患者的CK-MB与LDH指标和CD4+T淋巴细胞水平及免疫相关指标的变化[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(15): 3490-3493.
- [19] 王淑珍. 轮状病毒感染腹泻并心肌损伤患儿心肌酶学指标变化及其危险因素[J]. *临床与病理杂志*, 2021(6): 1294-1299.
- [20] 刘武鹏, 董琦, 谢国锋, 等. 急性脑卒中患者并发心肌损伤的临床特征分析[J]. *中国当代医药*, 2021, 23: 60-62.
- [21] 章首苑, 徐士福, 张春辉, 等. 传染性单核细胞增多症合并心肌损害患儿的临床症状、心肌酶谱及免疫功能特点分析[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2022(7): 600-603, 608.
- [22] 张孝忠. HIV感染病人抗病毒药物治疗所致的心肌病(6例报告)[J]. *心血管病学展*, 1993(1): 63.
- [23] Freiberg MS, Duncan MS, Alcorn C, et al. HIV infection and the risk of world health organization-defined sudden cardiac death[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(18): e021268.
- [24] Ponomareva EY, Eliseeva SP, Dorogoykina KD. Dilated cardiomyopathy dilated cardiomyopathy associated with HIV infection associated with HIV infection[J]. *Kardiologiia*, 2019, 59(11): 95-100.
- [25] Ashwitha SK, Jacob PA, Ajaj A, et al. Management of cardiovascular diseases in HIV/AIDS patients[J]. *J Card Surg*, 2021, 36(1): 236-243.
- [26] Dong KL, Moodley A, Kwon DS, et al. Detection and treatment of Fiebig stage I HIV-1 infection in young at-risk women in South Africa: a prospective cohort study[J]. *Lancet HIV*, 2018, 5(1): e35-e44.
- [27] Lu DY, Lu TR. High active antiretroviral therapy for HIV/AIDS, progresses and drawback[J]. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 1(6): e115.
- [28] Lu DY, Lu TR, Wu HY, et al. Challenges for HIV/AIDS therapy[J]. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013, 2(4): e120.
- [29] Lu DY, Wu HY, Yarla NS, et al. HAART in HIV/AIDS treatments: future trends[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2018, 18(1): 15-22.
- [30] Dipen AP, Sonya JS, Wing YT, et al. 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis[J]. *PloS one*, 2014, 9(9): e105653.

【收稿日期】 2023-02-21 【修回日期】 2023-05-16