

• 临床检验研究论著 •

非核苷类反转录酶抑制剂引起的肝毒性及相关风险因素研究

周德鹏¹, 梁凌云¹, 李放², 徐华¹, 吴丽娜³

(盘锦市辽河油田总医院:1. 检验科;2. 心胸外科, 辽宁盘锦 124010;

3. 中国医科大学附属盛京医院检验科, 辽宁沈阳 110004)

摘要:目的 明确使用非核苷类反转录酶抑制剂进行高效抗反转录病毒治疗(HAART)肝毒性的发生率以及相关风险因素。方法 对 102 例接受 HAART 治疗的患者分析抗病毒治疗前后肝功能指标变化情况, 比较奈韦拉平(NVP)和依非韦伦(EFV)的肝毒性发生率, 分析治疗后引起肝毒性的风险因素。结果 102 例患者中, 73 例接受含 NVP 治疗的肝毒性发生率为 35.6%, 29 例接受含 EFV 治疗的肝毒性发生率为 13.8%, 2 种药物肝毒性发生率差异有统计学意义($\chi^2=4.761, P=0.029$)。合并丙肝病毒(HCV)感染、基线谷丙转氨酶(ALT)升高为肝毒性出现的独立风险因素($P<0.05$)。结论 接受 NVP 治疗的患者比接受 EFV 治疗的患者更易出现肝毒性。合并感染 HCV、基线 ALT 升高为肝毒性出现的独立风险因素。

关键词:获得性免疫缺陷综合征; 高效抗反转录病毒治疗; 肝毒性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.24.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)24-3329-03

Research of liver toxicity and associated risk factors caused by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

Zhou Depeng¹, Liang Lingyun¹, Li Fang², Xu Hua¹, Wu Lina³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Cardiothoracic Surgery, Panjin Liaohe Oilfield Central Hospital, Panjin, Liaoning 124010, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

Abstract: **Objective** To determine the occurrence rate of liver toxicity and related risk factors after receiving highly active antiretroviral therapy(HAART)by the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. **Methods** To observe the changes of liver function indexes before and after antiviral therapy in 102 patients receiving HAART, the incidence rates of the liver toxicity were compared between nevirapine(NVP)and efavirenz(EFV)and the risk factors of liver toxicity after treatment were analyzed. **Results** Among 102 patients, 73 cases accepted the treatment of NVP, the incidence rate of hepatotoxicity was 35.6%, 29 cases accepted the treatment of EFV, the incidence rate of hepatotoxicity was 13.8%, the hepatotoxicity incidence rate had statistically significant difference between the two treatment methods($\chi^2=4.761, P=0.029$). Co-infected by hepatitis C virus(HCV)and baseline ALT elevation were the independent risk factors of hepatotoxicity occurrence($P<0.05$). **Conclusion** The patients receiving the treatment of NVP are more likely to have hepatotoxicity than the patients receiving the treatment of EFV. Co-infected by HCV and baseline ALT elevation are the independent risk factors of hepatotoxicity occurrence.

Key words: acquired immune deficiency syndrome; highly active antiretroviral therapy; liver toxicity

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)是由 HIV 病毒引起的传染病。20 世纪 90 年代开始应用的高效抗反转录病毒治疗(HAART)使 HIV/AIDS 的临床治疗取得了突破性进展。目前已有的药物有 6 大类 30 余种, 我国目前使用非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷类反转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂 3 类药物联合对患者进行免费治疗^[1-2]。然而, HAART 产生了许多药物不良反应, 其中备受关注的就是肝毒性。从药物说明书的不良反映来看, 肝毒性的发生来自 NNRTI、NVP 与 EFV 是 NNRTI 应用 HAART 的最常用药物。本研究拟通过检测 HIV/AIDS 患者在 HAART 治疗前后肝脏转氨酶的水平, 总结使用 NNRTI 治疗患者产生肝毒性的发生率, 并对产生肝毒性的各种风险因素进行分析, 从而为我国艾滋病临床治疗提供进一步的指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 102 例在中国医科大学附属盛京医院经免疫印迹法(WB)确诊 HIV-1 抗体阳性患者入选, 所有患者既往均未接受 HAART 治疗, 无严重肝、肾功能障碍, 治疗依从性良好。抗病毒药物均为国家免费治疗药物, 患者抗病毒时间为 6

~24 个月。患者在门诊接受治疗并能够长期随访, 均接受 HAART 方案。

1.2 仪器与试剂 流式细胞仪(美国, BD 公司, FACS caliber)、全自动生化分析仪(日本, 日立公司, 7600)、II 级生物安全柜(美国, NU425-400E)、高速冷冻离心机(美国, Beckman 公司, GR-15S)。流式细胞仪配套试剂、日立 7600 全自动生化分析仪配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 随访时间及检测项目 分别于治疗前、开始治疗后 1、3、6、9、12、15、18、21、24 个月随访, 检测病毒学指标(HIV-1 病毒载量)、免疫学指标如辅助/诱导 T 淋巴细胞(CD4⁺ T 细胞)计数、抑制/细胞毒 T 淋巴细胞(CD8⁺ T 细胞)计数、T 辅助细胞/T 抑制细胞(CD4⁺/CD8⁺)比值和生化指标如丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)。

1.3.2 CD4⁺ 细胞绝对计数 将 20 μ L CD4/CD8/CD3 三色单抗加入绝对计数管中, 加入 50 μ L 抗凝全血, 室温避光放置 15 min, 加入免洗溶血素 450 μ L, 室温避光放置 15 min 流式细胞仪检测, MULTISSET 软件自动分析 CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞

绝对值及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.3.3 诊断标准 以 ALT 或/和 AST 为观测指标,正常值上限(ULN)分别 41 U/L 和 38 U/L,按照国际标准^[3],1.25~2.5 倍为 1 级肝毒性,2.5~5 倍为 2 级肝毒性,5~10 倍为 3 级肝毒性,>10 倍为 4 级肝毒性。在本实验中当观测值 ALT 或/和 AST 升高大于 1.25 倍正常值上限即为出现肝毒性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,多因素的分析采用多变量 logistic 逐步回归分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 人口学资料 共有 102 例患者接受调查,其中男 85 例,占总人数的 83.3%,女 17 例,占总人数的 16.7%;年龄均在 18 岁以上,84 例为汉族,其余为少数民族,56 例为同性传播,其中 7 例合并感染 HCV;73 例接受含 NVP 的治疗,29 例接受含 EFV 的治疗,见表 1。

2.2 肝毒性发生率 102 例患者中,73 例接受的是基于 NVP 的 HAART 治疗,肝毒性发生率为 35.6%(26/73),其中 1 级肝毒性 23 例,2 级肝毒性 2 例,4 级肝毒性 1 例。29 例接受的是基于 EFV 的 HAART 治疗,肝毒性发生率为 13.8%(4/29),4 例均为 1 级肝毒性。NVP 治疗的患者肝毒性的发生率高于 EFV 治疗的患者,2 种药物肝毒性发生率差异有统计学意义($\chi^2=4.761,P=0.029$)。

2.3 HAART 治疗出现肝毒性的风险因素 将可能与肝毒性出现有关的因素进行单因素 Logistics 回归分析,结果显示,合并 HCV 感染、基线 ALT 升高为 HAART 治疗出现肝毒性的危险因素($P<0.05$),将这些危险因素进行多因素 Logistics 回

归分析,可见合并 HCV 感染、基线 ALT 升高为肝毒性出现的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 1 102 例 AIDS 患者人口学和临床特征

项目	变量	人数(n)	构成比(%)
性别	男	85	83.3
	女	17	16.7
年龄(岁)	18~<40	41	40.2
	40<50	35	34.3
	≥50	26	25.5
民族	汉	84	82.4
	其他	18	17.6
感染途径	血液	10	9.8
	同性	56	54.9
	异性	25	24.5
治疗用药	不详	11	10.8
	NVP	76	74.5
	EFV	26	25.5
基线 CD4	≤200	81	79.4
	>200	21	20.6
合并感染	HBV	1	1.0
	HCV	7	6.9

表 2 HAART 治疗出现肝毒性的风险因素 Logistics 回归分析

因素类别		OR	单因素分析 95%可信区间		P	OR	多因素分析 95%可信区间		P
			下限	上限			下限	上限	
性别	男	1	—	—	—	1	—	—	—
	女	1.000	0.319	3.136	1.000	—	—	—	—
年龄(岁)	18~<40	1	—	—	—	1	—	—	—
	41~<50	1.123	0.375	3.364	0.836	—	—	—	—
	≥50	1.144	0.405	3.823	0.703	—	—	—	—
民族	汉	1	—	—	—	1	—	—	—
	其他	2.172	0.576	8.197	0.252	—	—	—	—
传播途径	血液	1	—	—	—	1	—	—	—
	同性	1.778	0.284	11.120	0.538	—	—	—	—
	异性	0.976	0.228	4.171	0.973	—	—	—	—
	不详	1.255	0.261	6.036	0.777	—	—	—	—
基线 CD4	≤200	1	—	—	—	1	—	—	—
	>200	1.036	0.356	3.014	0.949	—	—	—	—
合并 HCV 感染	否	1	—	—	—	1	—	—	—
	是	7.000	1.276	38.403	0.025	7.477	1.109	50.413	0.039
基线 ALT 升高	否	1	—	—	—	1	—	—	—
	是	5.743	1.733	19.030	0.004	5.232	1.428	19.180	0.013

—:无数据。

3 讨 论

在有效的抗病毒治疗下,AIDS 患者平均寿命能延长几十年,AIDS 已成为像高血压、糖尿病一样不能根治但可以长期

控制的慢性病,但严重的肝毒性却使许多患者不得不停止治疗。因此,为了预防和避免肝毒性对 HAART 治疗的影响,提高患者的生存质量,对其肝毒性发生率以及危险因素的研究是

十分必要的。

有国外文献报道 HAART 治疗开始后,严重的肝毒性发生率为 2%~18%^[4],但在本研究中只出现 1 例严重肝毒性,发生率仅为 0.98%,有可能是因为患者出现肝毒性以后都及时进行了保肝治疗,因此没有发展为重度肝毒性。多数研究报道 NVP 比 EFV 更容易导致肝毒性,有文献报道两者肝毒性发生率分别为 88.9%和 33.3%^[5],还有文献报道两者肝毒性发生率分别为 49.8%和 31.7%^[6],并且两者差异有统计学意义($P<0.05$),从本研究的结果来看,NVP 治疗的患者肝毒性的发生率显著高于 EFV 治疗的患者(35.6%和 13.8%, $P<0.05$),说明治疗方案中含有 NVP 更易引起肝毒性,这与其他学者的研究结果基本一致,但具体数值还因地区及人群不同而有所差别。

合并感染 HBV/HCV 一直是研究者比较认可的肝毒性危险因素^[7-8],但在本研究中,合并 HBV 感染的患者只有 1 例,无法分析其与肝毒性的相关性,所以只将合并感染 HCV 与性别、年龄、民族、传播途径、基线 CD4⁺值、基线 ALT 升高、基线 AST 升高等因素作为 HAART 治疗的可能风险因素进行单因素 Logistics 回归分析,结果显示性别、年龄、民族、传播途径、基线 CD4⁺值、基线 AST 升高与肝毒性的出现无明显联系,合并感染 HCV、基线 ALT 升高为 HAART 治疗出现肝毒性的风险因素($P<0.05$)。多因素分析结果也显示合并 HCV 感染、基线 ALT 升高为肝毒性出现的独立风险因素($P<0.05$)。通过肝毒性的发生率显示,使用 NVP 会增加肝损害的风险,国内学者也有同样的结论^[9-10],其肝毒性产生的机制有可能是因为机体的超敏反应或者是线粒体毒性。合并 HCV 感染会增加肝毒性的风险也已有学者广泛报道^[7-8],其机制可能是 HIV 病毒抑制了人体的免疫系统,有利于 HCV 病毒的复制,从而加重对肝脏的损害。并且国内外也有研究发现基线 ALT 升高会增加肝毒性发生的风险因素^[6,11]。因此,在对患者进行治疗前一定关注上述 3 种因素,采取相应措施,预防肝毒性的发生。另外要提到的是基线 CD4⁺数量这一因素,有文献报道,基线 CD4⁺升高是肝毒性出现的风险因素^[12],但在本研究中并未发现相似结果,原因分析如下:本科室门诊对 HIV-1 抗体阳性患者开始治疗是以 CD4⁺数目小于或等于 200 为标准,因此 CD4⁺数目大于 200 即为基线 CD4 增高,但 CD4⁺>200 开始治疗的患者例数少,并且其具体数值并没有特别明显的增

高,总体看来 2 组 CD4⁺数值差别不大,因此无法体现其危险性。

综上所述,本研究发现接受含 NVP 的 HAART 治疗的患者比接受含 EFV 的 HAART 治疗的患者更易出现肝毒性,但肝毒性以 1 级为主,4 级肝毒性出现罕见。另外合并 HCV 感染、基线 ALT 升高为肝毒性出现的独立风险因素($P<0.05$)。从而为艾滋病临床治疗提供进一步的指导。

参考文献

- [1] 罗玲,李太生. AIDS 抗病毒治疗的历史、现状与未来[J]. 传染病信息,2009,6(3):321-329.
- [2] 代丽丽,张彤,李在村. HIV/AIDS 初始抗反转录病毒治疗新进展[J]. 中国病原生物学杂志,2012,6(4):469-472.
- [3] AIDS Clinical Trials Group. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events. Clarification,2009.
- [4] Marina Núñez. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management[J]. J Hepatology,2006,44(1):132-139.
- [5] 李在村,高艳青. 艾滋病患者抗逆转录病毒治疗的肝毒性特点分析[J]. 中国病原生物学杂志,2009,1(6):405-407.
- [6] 高世成,桂希恩. 奈韦拉平相关肝毒性的发病率及危险因素[J]. 中华肝脏病杂志,2010,21(9):689-693.
- [7] 李凌华,唐小平. 艾滋病合并丙型肝炎抗病毒治疗中肝损害的相关因素[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2010,21(3):181-184.
- [8] Mamta K. Jain,MD,MPH. Drug-Induced Liver Injury Associated with HIV Medications. Clin Liver Dis,2007,11(6):615-639.
- [9] 韦秋玲. 109 例 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗临床观察[J]. 中国艾滋病性病,2010,22(4):375-378.
- [10] 陆铭,蒙燕. 艾滋病抗病毒治疗药物不良反应 104 例观察[J]. 传染病信息,2008(6):373-375.
- [11] Esteban Martinez,Jose L. Blanco. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy[J]. AIDS,2001,15(12):1261-1268.
- [12] Kathryn M. Chu,Andrew M. Boulle Nevirapine-Associated Early Hepatotoxicity: Incidence, Risk Factors, and Associated Mortality in a Primary Care ART Programme in South Africa[J]. PLoS ONE,2010,5(2):205-208.

(收稿日期:2014-04-05)

(上接第 3328 页)

- [2] 刘东. 几种口服药减少静脉用阿奇霉素副作用的临床观察[J]. 新乡医学院学报,2006,23(5):495-496.
- [3] 陈建萍,李恒涛,杨波,等. 上海梅陇地区儿童肺炎支原体抗体检测情况[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(10):738-739.
- [4] 刘禧杰,辛德莉,李靖,等. 肺炎支原体对大环内酯类抗生素的耐药分子机制[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(22):1730-1733.
- [5] Kraft M, Cassell GH, Pak J, et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin[J]. Chest,2002,121(6):1782-1788.
- [6] Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, et al. Regulation of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with Mycoplasma pneumoniae[J]. Infect Immun,2002,70(7):3649-3655.
- [7] Hassan J, Irwin F, Dooley S, et al. Mycoplasma pneumoniae infection in a pediatric population: analysis of soluble immune markers

as risk factors for asthma[J]. Hum Immunol,2008,69(12):851-855.

- [8] Stelmach I, Podisadłowicz-Borzecka M, Grzelewski T, et al. Humoral and cellular immunity in children with Mycoplasma pneumoniae infection: a 1-year prospective study[J]. Clin Diagn Lab Immunol,2005,12(10):1246-1250.
- [9] 袁壮,董宗祈,胡仪吉,等. 患儿肺炎支原体肺炎诊断治疗中的几个问题[J]. 中国实用儿科杂志,2002,17(8):449-457.
- [10] 候安存,卢炎,沙莉,等. 支原体肺炎患儿辅助性 T 细胞亚群 Th1、Th2 细胞状况[J]. 中华儿科杂志,2003,41(9):652-656.
- [11] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1204-1205.
- [12] 龚菲力. 医学免疫学[M]. 北京:科学出版社,2004:144-153.

(收稿日期:2014-03-19)