

- [J]. J Bone Joint Surg Br, 2011, 93(5):678–683.
- [21] Harrison WJ, Lewis CP, Lavy CB. Wound healing after implant surgery in HIV- positive patients [J]. J Bone Joint Surg Br, 2002, 84(6):802–806.
- [22] Eddy F, Elvin S, Sanmani L. Bariatric surgery: an HIV-positive patient's successful journey [J]. Int J STD AIDS, 2016, 27(1):70–71.
- [23] Howard NE, Phaff M, Aird J, *et al.* Does human immunodeficiency virus status affect early wound healing in open surgically stabilised tibial fractures? [J]. Bone Joint J, 2013, 95(12):1703–1707.
- [24] Abalo A, Patassi A, James YE, *et al.* Risk factors for surgical wound infection in HIV-positive patients undergoing surgery for orthopaedic trauma [J]. J Orthop Surg, 2010, 18(2):224–227.
- [25] Roof MA, Anoushiravani AA, Chen KK, *et al.* Outcomes of total knee arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients [J]. J Knee Surg, 2019, 35(5):1–3.
- [26] 赵昌松, 张强, 张耀, 等. HIV 阳性合并陈旧闭合四肢骨折患者的手术治疗 [J]. 传染病信息, 2017, 30(6):335–337.
- [27] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 中国人类免疫缺陷病毒感染的特殊群体抗病毒治疗专家共识 [J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(1):1–4.
- [28] 中国性病艾滋病防治协会学术委员会外科学组, 中华医学会热带病与寄生虫学分会外科学组. 中国人类免疫缺陷病毒感染者围手术期抗病毒治疗专家共识 [J]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2019, 13(1):1–5.
- [29] 张仁芳, 王江蓉, 江雪艳, 等. 上海地区艾滋病相关性淋巴瘤 11 例临床分析 [J]. 中华内科杂志, 2009, 48(10):862–863.
- [30] Chakaron CJ, Forrester DM, Gottsegen CJ, *et al.* Giant cell tumor of bone: review, mimics, and new developments in treatment [J]. Radiographics, 2013, 33(1):197–211.
- [31] Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT, *et al.* Giant cell tumor of bone [J]. J Bone Joint Surg Am, 2015, 9(5):1012–1026.
- [32] Sun S, Zhang YS, Zhang Q, *et al.* Ultrasonic scalpel treatment for HIV positive patients with giant cell tumor of long bone [J]. Int J Clin Exp Med, 2017, 10(4):6853–6860.
- [33] Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review [J]. AIDS, 2006, 20(17):2165–2174.
- [34] Komatsu A, Ikeda A, Kikuchi A, *et al.* Osteoporosis-related fractures in HIV-infected patients receiving long-term tenofovir disoproxil fumarate: an observational cohort study [J]. Drug Saf, 2018, 41(9):843–848.
- [35] Torti C, Mazziotti G, Soldini PA, *et al.* High prevalence of radiological vertebral fractures in HIV-infected males [J]. Endocrine, 2012, 41(3):512–517.
- [36] Sharma A, Shi Q, Hoover DR, *et al.* Increased fracture incidence in middle-aged HIV-infected and HIV-uninfected women: updated results from the women's interagency HIV study [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2015, 70(1):54–61.
- [37] Shiau S, Broun EC, Arpad SM. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis [J]. AIDS, 2013, 27(12):1949–1957.
- [38] 王俊祥, 吕秀芹. 骨质疏松症的诊断和治疗 [J]. 临床荟萃, 2019, 34(4):306–311.
- [39] 李鑫, 张强, 赵昌松, 等. 人类免疫缺陷病毒阳性患者骨质疏松椎体压缩骨折围手术期治疗和防护 [J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(4):296–300.

(2019-11-05 收稿 2019-12-10 修回)

(本文编辑 揣征然)

整合酶抑制剂在 HIV 感染全程管理中的应用优势

汪 笛, 栗翠林, 肖 静, 曾永泰, 逢晓莉, 孔雅娴, 赵红心

[摘要] 随着 HIV 抗反转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 的研究进展, ART 时机的不断提前以及 ART 药物的迅速发展, HIV 感染者可以获得期望寿命。现在对 HIV 感染者的关注不仅仅在于 AIDS 本身, 更多应该关注 HIV 感染者的合并症, 甚至心理疾病。中华医学会发布的《艾滋病诊疗指南 (2018 版)》提出全程管理的概念, 而整合酶抑制剂在 HIV 感染全程管理的多个环节中优势显著, 本文就其在全程管理中的地位以及应用展开讨论。

[关键词] HIV; 整合酶抑制剂; 全程管理

[中国图书资料分类号] R512.91

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)06-0567-07

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.06.022

Application advantage of integrase inhibitors in full processing strategy during HIV infection

WANG Di, LI Cui-lin, XIAO Jing, ZENG Yong-qin, PANG Xiao-li, KONG Ya-xian, ZHAO Hong-xin*

First Department of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 100015, China

*Corresponding author, E-mail: 13911022130@163.com

[基金项目] 国家自然科学基金 (81672000); “十三五”国家科技重大专项 (2018ZX10715-005); 北京市医管中心项目 (DFL20191802)
[作者单位] 100015, 首都医科大学附属北京地坛医院感染一科 (汪笛、逢晓莉、孔雅娴、赵红心); 100015, 北京大学地坛医院教学医院感染一科 (栗翠林、肖静、曾永泰、赵红心)
[通信作者] 赵红心, E-mail: 13911022130@163.com

[Abstract] Life expectancy has been available to HIV patients following the progress of antiretroviral therapy (ART) research, advance of ART timing and development of ART drugs. Nowadays, in addition to AIDS itself, more attention should be paid to the complications and even psychological diseases of HIV patients. In the Chinese Medical Association Guidelines for Diagnosis and Treatment of AIDS in 2018, the concept of full processing management was proposed, and integrase inhibitors show a significant benefit in multiple aspects of full processing management for HIV infection. This article discusses the status and application of integrase inhibitors for the full processing management of HIV infection.

[Key words] HIV; integrase inhibitors; full processing management

1 HIV 感染全程管理概念提出的背景和意义

1.1 宣传教育及干预措施对减少 HIV 传播的重要性 据联合国艾滋病规划署估计,截至 2018 年底,全球现存活 HIV/AIDS 患者 3790 万例,新发 HIV 感染者 170 万例,约有 77 万人死于 HIV 相关疾病。自流行以来,全球共有 7500 万人感染 HIV,3200 万人死于 AIDS 相关疾病。AIDS 仍然是全球性公共卫生问题,目前尚无有效预防疫苗及治愈方法^[1]。HIV 主要通过性接触、血液及血制品和母婴传播感染。近年来,我国经输血及使用血液制品传播病例接近零报告,经注射吸毒传播和母婴传播也已得到很好的控制,性传播成为我国艾滋病的主要传播途径^[2]。因此加强预防 AIDS 宣传教育,在暴露后给予以整合酶抑制剂为基础的方案进行预防,可减少 HIV 感染的风险,达到控制 AIDS 在社会上流行的目的^[3]。

1.2 HIV 感染早期发现和早诊断的必要性及晚发现的危害 HIV 感染后一般经历急性期、无症状期,而后进入 AIDS 期。急性 HIV 感染后多表现为不具特异性的流感样症状如发热、头痛等,甚至无症状,1~3 周后进入无症状期,在此期内,病毒不断复制,具有很强的传染性。因此对于有过危险行为的人群应该建议定期进行 HIV 抗体的检测,及早发现,积极治疗,减少传播。虽然我国 2001 年就提出扩大 HIV 检测的策略,但是近十年来就诊时已处于晚期的 HIV 感染者仍占 35% 以上^[4-5],此时再治疗,获得期望寿命的预期就会减少,多项研究表明,期望寿命与起始 CD4⁺ T 细胞计数密切相关,CD4⁺ T 细胞计数越低,期望寿命越短^[6-7]。一是机会性感染和肿瘤的诊断及治疗比较困难^[8-9],二是药物之间相互作用的存在,三是免疫功能重建不良的存在^[10],以及新的机会性感染的出现都会导致治疗失败,甚至 HIV 感染者死亡,再次说明早期诊断的必要性。

1.3 HIV 感染者多学科参与诊疗的意义 HIV 一方面通过破坏 CD4⁺ T 细胞的数量和功能导致各种机会性感染和肿瘤,另一方面,HIV 通过激活单核细胞引发直接组织损伤,同时,内皮细胞功能障

碍及免疫激活,也会导致系统间接组织损伤,可致百余种相关疾病发生^[11]。1996 年抗反转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)在全球范围内使用,极大地改善了 HIV 感染者的疾病进程,HIV 相关机会性感染和肿瘤大大减少,同时也使 HIV 感染者的生存期延长,并且寿命接近普通人群。但是目前 ART 药物并不能完全清除病毒,病毒库持续存在,全身性免疫激活标志并未完全恢复正常,因此各种非 AIDS 定义性疾病(non-AIDS-defining diseases, NAD)如代谢综合征、心脑血管疾病、慢性肝肾与骨骼疾病以及非 AIDS 定义性肿瘤的发病率呈上升趋势,其中许多与免疫衰老和炎症持续存在有关^[12],这些疾病已经成为后 ART 时代影响 HIV 感染者生存质量和预后的主要原因。不仅如此,抗 HIV 药物以及合并症治疗所需要的药物,如果不能合理处理,必然会出现药物之间的相互作用,造成药物疗效的降低,增加治疗失败的可能性,甚至会增加药物的毒性,形成恶性循环,因此在管理 HIV 感染者时,多学科参与诊疗非常重要。

1.4 HIV 感染者的心理疾病更应给予关注 在我国,HIV 感染仍然是高度污名化的疾病,造成 HIV 感染者情感、经济和身体上的负担。因此,应该为 HIV 感染者提供综合的关怀和服务,包括心理健康筛查、健康生活方式指导(如戒烟)、生育指导、疫苗接种指导等。

ART 的应用已把 AIDS 变为一种虽然目前难以彻底治愈,但可防可控的慢性疾病,应该按照慢性病管理模式来进行随访和管理。因此发布的《艾滋病诊疗指南(2018 年版)》首次提出 HIV 感染全程管理的概念,其关注的环节主要包括:① HIV 感染的预防和早期诊断;② 机会性感染的诊治和预防;③ 个体化 ART 的启动和随访,服药的依从性教育和监督;④ NAD 的筛查与处理;⑤ 社会心理综合关怀^[13]。HIV 感染全程管理的诊治模式是一种以感染科医生参与的多学科协作诊治模式。

2 HIV 感染全程管理面临的问题和挑战

“三个 90%”策略的提出(即 90% 的 HIV

感染者通过检测知道自己的感染状况, 90% 已经诊断的 HIV 感染者接受 ART, 90% 接受 ART 的 HIV 感染者的病毒得到抑制) 使得在后 ART 时代, HIV 的治疗目标除了降低病毒载量, 重建免疫功能, 减少 HIV 传播之外, 更多的开始关注于药物短期或者长期的不良反应, 减少非 AIDS 相关疾病的发病率和死亡率, 使 HIV 感染者获得正常期望寿命的同时, 提高生活质量^[14]。

2.1 抗病毒药物不良反应以及 HIV 感染者的依从性对治疗的影响 既往的 ART 方案通常为 2 种核苷类反转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) 联合第三种药物, 包括非核苷类反转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs) 或增强型蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors, PIs)。在 2010 年之前, ART 总体病毒学抑制率较低, 48 周时仅为 77%^[15]。此外, 既往的 ART 药物也容易引起药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR), 尤其是在 ART 之初, 而 ADR 及耐受性直接影响 HIV 感染者的服药依从性, 依从性的高低与疗效密切相关, 依从性不佳可以导致治疗失败、耐药的发生甚至病毒传播^[16]。

依非韦伦 (efavirenz, EFV) 是初治 HIV 感染者联合治疗方案的首选 NNRTIs, 然而, ART 相关的中枢神经系统不良反应大多与使用 EFV 有关。研究表明, 40% ~ 70% 的 HIV 感染者服用 EFV 会出现某种形式的中枢神经系统紊乱^[17]。另一个 NNRTIs 奈韦拉平 (nevirapine, NVP) 在皮疹和肝毒性方面引起的不良反应发生率较高, Pollard 等^[18]报道服用 NVP 的 HIV 感染者皮疹发生率为 16%。美国的一项队列研究发现, 相较于 EFV 组, 严重的肝毒性在 NVP 组发生率更高 (8.0% *vs.* 15.6%)^[19]。

PIs 最常见的不良反应是胃肠道症状, 尤其是腹泻, 发生率为 10% ~ 15%^[20]。总体而言, 洛匹那韦 / 利托那韦 (lopinavir/ritonavir, LPV/r) 的耐受性相对较好, ADR 导致的停药率较低。

此外, 需要注意的是 NNRTIs 的耐药屏障低, 容易出现耐药, 因此对 HIV 感染者的服药依从性要求更高。虽然有高耐药基因屏障的 PIs 的出现解决了这一问题, 但 LPV/r 须要 1 d 服用 2 次, 且片剂较大, 这种不便携性也会影响 HIV 感染者的依从性, 继而影响疗效。

2.2 药物之间相互作用对治疗的影响 药物相互作用 (drug-drug interactions, DDI) 是指同时或者间隔使用 2 种或 2 种以上的药物时, 由于药物之间或者药物 - 人体 - 药物之间的反应改变了药物原

来的体内过程而产生单种药物所没有的药理作用。DDI 的结果可以表现为: ①协同作用, 药物联合应用后, 其原有作用或毒性增加, 包括相加、增强、增敏等作用; ②拮抗作用, 药物联合应用后, 其原有作用或毒性减弱^[21]。

药物经过吸收、分布、代谢和排泄 4 个环节在机体内发挥作用。大部分药物通过肝脏代谢清除, 而在这些药物中, 约 3/4 是由细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 超家族介导, 特别是 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4。常用的 ART 中, NRTIs 主要通过肾脏系统清除; 而 NNRTIs 通常是 CYP3A4 的底物和诱导剂; 增强型 PIs 对 CYP 同工酶和其他转运蛋白的活性具有很强的抑制作用, 这些转运蛋白参与了许多常用药物的代谢^[22], 而目前推荐的 PIs 都是含有 *r* 或者考比司他这种增效剂的。同时, HIV 和 ART 均可损害肾和 / 或肝功能, 影响药物清除并增加药物毒性的风险。

此外, HIV 感染者常常合并多种疾病, 包括机会性感染、精神疾病等, 抗结核药、抗生素、抗精神类药物与 ART 可能存在相互作用。在临床实践中, CYP3A 至少负责 60% 药物的生物转化。抑郁和焦虑在 HIV 感染者中的患病率分别高达 72% 和 82%, 许多精神药物主要依赖 CYP 代谢^[23]。随着 HIV 感染者的衰老, 非免疫抑制相关合并症的数量增多, 多重用药、不合理用药发生率也更高, 从而导致严重的药物毒性或降低共同给药药物的疗效, 因此在 HIV 感染者的诊治过程中, 必须时刻关注 DDI 的存在。

2.3 AIDS 专科医生管理模式需要 ART 的优化甚至简化 有效的 ART 已使 HIV 感染者的预期寿命显著增加, 这些 HIV 感染者正在经历衰老, 与年龄相关的疾病也在加速发展, 但是目前在中国, HIV 感染者的随访管理模式均由 AIDS 专科医生管理, 而专科医生的知识又相对局限。因此治疗方案简单、毒性更小、治疗 DDI 更小、药丸负担更轻、给药频率更少的新型药物, 更利于 HIV 感染者的全程管理。

3 整合酶抑制剂在 HIV 感染全程管理中的应用地位和优势

3.1 抗 HIV 药物的更替和发展 自 1987 年第一个 NRTIs 齐多夫定应用于临床抗 AIDS 治疗以来, 目前国际上共有七大类 30 余种药物, 分为 NRTIs、NNRTIs、PIs、整合酶抑制剂 (integrase inhibitors, INSTIs)、融合抑制剂 (fusion inhibitors, FIs)、

CCR5受体拮抗剂和抗CD4细胞单克隆抗体。

NRTIs是获批使用的第一类抗病毒药物,应用最早,并且仍然是目前标准方案关键组成部分。20世纪90年代中期PIs的发现和引入,大大改变了HIV流行的进程。2007年,在引入新型化合物(例如PIs和NNRTIs)近20年之后,第一个INSTIs拉替拉韦(raltegravir, RAL)被美国FDA批准上市,到现在INSTIs已经有4个先后批准上市,即RAL、埃替格韦(elvitegravir, EVG)、多替拉韦(dolutegravir, DTG)和bictegravir (BIC)。INSTIs的出现,为治疗方案优化提供了更多的选择。截至2018年底,WHO指南、美国国际抗病毒协会(International Antiviral Society-USA, IAS-USA)和美国卫生及公共服务部(Department of Health and Human Services, DHHS)治疗指南推荐首选方案的核心药物均为INSTIs^[3, 14, 24]。

3.2 INSTIs作为目前ART核心药物的优势

3.2.1 INSTIs单药应用时显示出高效抗病毒活性 在多项单药研究中, INSTIs均显示出显著的、剂量依赖的抗病毒活性,在给药10 d后, RAL、EVG、DTG、BIC组, HIV RNA水平可分别最大程度下降2.16个log₁₀拷贝/ml^[25]、1.99个log₁₀拷贝/ml^[26]、2.46个log₁₀拷贝/ml^[27]及2.43个log₁₀拷贝/ml^[28]。而PIs和NNRTIs单药治疗后, HIV RNA在7~14 d下降的最大幅度均在2(1.29~1.99)个log₁₀拷贝/ml以下^[29-32]。

3.2.2 在所有注册的临床试验中INSTIs显示出良好的耐受性和安全性 在多项有关RAL、EVG、DTG对比NNRTIs及PIs类药物的临床试验中^[33-35], INSTIs都表现出了更好的安全性和耐受性,中枢神经系统不良反应较EFV明显减少,血脂和消化道不良反应方面也明显优于PIs类药物。INSTIs最常见的ADR为恶心、呕吐、腹泻、头痛和疲劳等,严重程度为轻到中度。相较于RAL和DTG, EVG/r方案发生ADR的比例最高(5.94/100人年),是DTG的2倍,主要是胃肠道不良反应。INSTIs中, DTG的中枢神经系统不良事件发生率更高(3.5%),但症状较轻,以失眠为主(2%~15%)。HIV感染者因INSTIs相关不良反应事件而退出治疗的情况少见,在48或96周时停药HIV感染者仅为1%~4%,未发现与INSTIs相关的特定器官毒性^[36]。总体而言, INSTIs不良反应少,耐受性好。

3.2.3 INSTIs具有较少的药物相互作用 INSTIs不通过或较少通过CYP代谢,因此DDI较低。RAL主要通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(uridine diphosphate glucuronosyl transferase, UGT) 1A1

进行代谢,由于缺乏CYP相关的相互作用,UGL1A1底物RAL比PIs和NNRTIs具有优势^[22]。DTG由UGT1A1代谢, CYP3A4是次要的代谢途径,仅代谢10%。DTG是UGT和CYP酶的底物,但它似乎并未显著诱导或抑制这些酶^[37]。总的来说,体外数据表明DTG中具有临床意义的DDI较少。BIC主要通过UGT1A1和CYP3A4清除,并且DDI仅限于强效CYP3A4/UGT1A1的双重抑制剂(例如阿扎那韦)和CYP3A4的强诱导剂(例如利福平)^[38]。

3.2.4 含有INSTIs的方案有更多的复合制剂 单片剂方案(single-tablet regimens, STRs)被认为是最方便的,研究显示便捷性与更高的依从性和更好的生活质量相关, HIV感染者更喜欢服用较少的片剂, STRs治疗的HIV感染者,其病毒学和临床效果比采用多片剂方案治疗的HIV感染者更好^[39]。除了RAL外,目前DTG、BIC和EVG都有单片复方制剂,可实现简便的ARV方案。

3.3 INSTIs在不同人群中的应用研究进展

3.3.1 INSTIs在初治HIV感染者中的应用 在初治HIV感染者中,基于INSTIs方案的病毒学抑制率在服药48周后不低于基于NNRTIs(RAL 86% vs. EFV 82%; EVG 88% vs. EFV 84%)或是PIs方案(EVG/c 89.5% vs. ATV/r 86.8%)^[33-34, 40],甚至更具优势(DTG 88% vs. EFV 81%, $P=0.003$)^[35]。而后进行的多个研究也表明,基于INSTIs的ART方案,其平均病毒学抑制率已经达到了90%以上[BIC/FTC/替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide, TAF) 92.4%, DTG/阿巴卡韦/拉米夫定 93.0%; DTG/FTC/替诺福韦 93.0%]^[41-42],远远超过了2010年之前的77%^[23]。除了具有高效抗病毒疗效外,法国一项多中心、观察性队列研究发现,与PIs的方案相比, INSTIs组CD4细胞计数恢复更快^[43],提示INSTIs方案具有更好的免疫重建功能。

自从2007年第一个INSTIs应用以来,其总体的获得性耐药率仍处于低水平, RAL、EVG和DTG的耐药率分别为3.9%、1.2%和0.1%^[44],而在高收入国家约10%~17%的初治HIV感染者存在至少针对NRTIs或NNRTIs耐药,PIs耐药相对少见, INSTIs耐药传播更为罕见, DTG及BIC具有相对更高的耐药屏障^[14]。

3.3.2 INSTIs在一线方案治疗失败后二线方案治疗中的应用 ART是一个长期的过程,但HIV的高水平突变和在药物选择压力下,易发生耐药及治疗失败。Ma等^[45]对我国8省的ART人群横断面调查研究显示, ART 6~11个月、12~23个

月以及 24 个月以上的治疗失败率分别为 10%、14%、18%，而种雪静^[46]报道的一线治疗失败率仅为 3.39%，基线高病毒载量是失败的危险因素。一线治疗失败须及时更换 ART 方案，否则会增加交叉耐药，甚至因为出现新的机会性感染而增加住院和死亡的风险。

既往指南对一线治疗失败的 HIV 感染者更多推荐以 PIs 为基础的方案，而第一代 INSTIs 耐药屏障较低，并且 RAL 和 EVG 之间已形成交叉耐药，因此没有推荐用作二线治疗。DTG 的上市，由于其高基因耐药屏障，开展了全球多中心的、对于一线治疗失败 HIV 感染者随机对照的 DAWNING 研究，该研究表明，与 LPV/r 组相比，48 周时 DTG 组病毒学疗效显著，并且表现出了良好的安全性和耐受性^[47]。因此，WHO 指南、IAS-USA 和 DHHS 指南推荐 DTG 联合 NRTIs 可以作为非 DTG 一线方案失败 HIV 感染者的首选二线方案。而 BIC 上市较晚，目前还没有相关的二线治疗方案研究。

3.3.3 INSTIs 在特殊人群中的应用

3.3.3.1 INSTIs 在肝、肾功能受损 HIV 感染者中的应用 研究证实，RAL 在中度肝功能或重度肾功能不全的 HIV 感染者中耐受良好，且 RAL 的药代动力学没有明显改变，因此无须调整剂量^[48]。DTG 抑制有机阳离子转运蛋白 2，减少了肌酐的肾小管分泌，造成轻度、非进展性血肌酐升高，但不会影响肾小球滤过，不具有临床意义，因此肾功能不全的 HIV 感染者无须调整剂量^[49]。转组研究 112 显示，对于 eGFR 在 30 ~ 69 ml/min 的感染者更换为 EVG/c/FTC/TAF 144 周后，肾功能仍然保持稳定^[50]。因此该药可以用于 eGFR > 30 ml/min 的感染者。而对于慢性血液透析的 HIV 感染者，EVG/c/FTC/TAF 也显示出了良好的安全性和耐受性，并达到了 82% 的病毒抑制率^[51]。因此，EVG/c/FTC/TAF 方案可以作为肾功能不全以及接受规律血液透析 HIV 感染者治疗的选择，无须调整剂量。

3.3.3.2 INSTIs 在老年 HIV 感染者中的应用 INSTIs 用于 65 岁及以上老年 HIV 感染者的数据有限。但考虑到老年感染者并发症多、合并用药复杂，必要时可考虑选择含有 INSTIs 的方案优化治疗。研究表明，老年 HIV 感染者长期服用 RAL 治疗可获得稳定病毒抑制，耐受性良好^[52]。另一项研究也表明，使用其他方案已达到病毒抑制的老年 HIV 感染者，转换为 BIC/TAF/FTC 治疗后，24 周病毒抑制率高达 98%，并且无 3 ~ 4 级与研究药物相关的不良事件发生，提示 BIC 方案应用于老年

HIV 感染者具有良好的疗效和安全性^[53]。

3.3.3.3 INSTIs 在 HIV 阳性孕妇中的应用 HIV 阳性孕产妇 ART 药物的选择受多方面限制，须要从药物对胎儿的影响、药物耐受性对服药依从性的影响、药物对孕妇情绪的影响以及减少母婴传播的效果多层次考量。研究表明，RAL 对母亲和胎儿都具有安全性，孕期各个阶段暴露于 RAL，新生儿出生缺陷率均无明显上升^[54]。与其他不含 INSTIs 的方案相比，孕晚期应用含有 RAL 的方案可快速、有效抑制病毒复制，病毒载量下降 1 个 log₁₀ 的时间明显缩短 (8 d vs. 35 d, $P < 0.01$)，且耐受性良好，不良反应发生率更低，并且 RAL 在胎盘、脐带和胎儿中的浓度很高，从而避免了母婴传播^[55]。由于 RAL 可快速的抑制病毒，且具有良好的耐受性、罕见的神经不良反应，EACS 和 DHHS 指南均推荐 HIV 阳性孕妇首选 RAL^[56-57]。

3.3.3.4 INSTIs 在 HIV 阳性儿童中的应用 由于儿童的特殊性以及药物剂型的影响，其可用药物的选择相对比较少。INSTIs 在此类人群中的应用数据整体不足。有 3 种 INSTIs 可用于儿童：RAL、EVG 和 DTG。

基于 IMPAACT 网络数据，RAL 可用于青少年、儿童、婴儿及新生儿（体质量 > 2 kg），并且显示出良好的安全性和长期的病毒抑制成功率^[58]。EVG/c/FTC/TAF 适用于青少年和 > 6 岁儿童（体质量 > 25 kg），研究显示 EVG/c/FTC/TAF 具有良好的安全性以及免疫学和病毒学应答，此外，队列中没有发现受试者肾小管不良事件，并发现良好的骨骼安全性^[59]。DTG 方案在治疗 48 周中，12 ~ 18 岁青少年和 6 ~ 12 岁儿童病毒抑制成功率分别为 74% 和 78% (HIV RNA < 400 拷贝/ml)，因此 DTG 可用于青少年和 ≥ 6 岁的儿童^[60]。含 BIC 的复合制剂 BIC/TAF/FTC 尚未获批用于 < 18 岁人群。

ART 已经进入 INSTIs 时代，INSTIs 的独特结构和作用机制使其具有更高的病毒学应答和免疫学改善、更好的安全性和耐受性以及更多复合制剂的选择，更有利于个体化 ART 的启动和随访，以及服药的依从性教育和监督。同时，由于 INSTIs 较少的药物间相互作用以及多人群的适用性，在合并机会性感染或 NAD 的处理方面也相对简化，便于多学科协作诊治。总体而言，INSTIs 在 HIV 感染全程管理的多个环节中发挥着重要作用，其应用更有利于 HIV 感染全程管理的开展与实施。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. WHO HIV update: global epidemic and progress in scale up and policy uptake [EB/OL]. [2019-

- 10–23]. <http://www.who.int/hiv/data/en/>.
- [2] 郝阳, 崔岩, 孙新华, 等. “四免一关怀”政策实施十年来中国艾滋病疫情变化及特征分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(5):369–374.
- [3] World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV [EB/OL]. [2019–10–30]. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/>.
- [4] Hu X, Liang B, Zhou C, *et al.* HIV late presentation and advanced HIV disease among patients with newly diagnosed HIV/AIDS in Southwestern China: a large-scale cross-sectional study [J]. AIDS Res Ther, 2019, 16(1):6.
- [5] 金霞, 熊燃, 王丽艳, 等. 2010–2014 年我国 HIV 感染病例的晚发现情况分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(2):218–221.
- [6] May M, Gompels M, Delpech V, *et al.* Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study [J]. BMJ, 2011, 343:d6016.
- [7] Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, *et al.* Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies [J]. PLoS Med, 2013, 10(4):e1001418.
- [8] 梁洪远, 吴亮, 倪量, 等. 20 例 AIDS 合并巨细胞病毒脑炎的临床分析 [J]. 传染病信息, 2015, 28(6):366–368.
- [9] 肖江, 乔俊康, 韩宁, 等. AIDS 抗病毒治疗 6 个月内机会性感染的变化和分布状况 [J]. 传染病信息, 2011, 24(6):364–367.
- [10] Kong Y, Tian Y, Hao Y, *et al.* Two types of poor immunological responder showing distinct responses to long-term HAART [J]. Int J Infect Dis, 2019, 86:178–187.
- [11] Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease [J]. J Pathol, 2015, 235(2):229–241.
- [12] Sereti I, Altfield M. Immune activation and HIV: an enduring relationship [J]. Curr Opin HIV AIDS, 2016, 11(2):129–130.
- [13] 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]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(12):1266–1282.
- [14] DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV [EB/OL]. [2019–10–30]. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>.
- [15] Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e97482.
- [16] Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, *et al.* Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001, 28(5):445–449.
- [17] Cespedes MS, Aberg JA. Neuropsychiatric complications of antiretroviral therapy [J]. Drug Saf, 2006, 29(10):865–874.
- [18] Pollard RB, Robinson P, Dransfield K. Safety profile of nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for the treatment of human immunodeficiency virus infection [J]. Clin Ther, 1998, 20(6):1071–1092.
- [19] Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, *et al.* Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections [J]. Hepatology, 2002, 35(1):182–189.
- [20] Croxtall JD, Perry CM. Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection [J]. Drugs, 2010, 70(14):1885–1915.
- [21] 杨宝峰. 药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:32.
- [22] Gutierrez M, Mateo MG, Corbacho N, *et al.* Drug–drug interactions when treating HIV-related metabolic disorders [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2019, 15(10):787–802.
- [23] Goodlet KJ, Zmarlicka MT, Peckham AM. Drug–drug interactions and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs [J]. CNS Spectr, 2019, 24(3):287–312.
- [24] Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, *et al.* Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel [J]. JAMA, 2018, 320(4):379–396.
- [25] Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, *et al.* Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006, 43(5):509–515.
- [26] DeJesus E, Berger D, Markowitz M, *et al.* Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naïve and treatment-experienced patients [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006, 43(1):1–5.
- [27] Min S, Sloan L, DeJesus E, *et al.* Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults [J]. AIDS, 2011, 25(14):1737–1745.
- [28] Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, *et al.* Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of bictegravir as 10-Day monotherapy in HIV-1-infected adults [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2017, 75(1):61–66.
- [29] Gruzdev B, Rakhmanova A, Doubovskaya E, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naïve, HIV-1 infected subjects [J]. AIDS, 2003, 17(17):2487–2494.
- [30] Goebel F, Yakovlev A, Pozniak AL, *et al.* Short-term antiviral activity of TMC278—a novel NNRTI—in treatment-naïve HIV-1-infected subjects [J]. AIDS, 2006, 20(13):1721–1726.
- [31] Murphy RL, Brun S, Hicks C, *et al.* ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results [J]. AIDS, 2001, 15(1):F1–F9.
- [32] Arastéh K, Clumeck N, Pozniak A, *et al.* TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial [J]. AIDS, 2005, 19(9):943–947.
- [33] Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, *et al.* Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial [J]. Lancet, 2009, 374(9692):796–806.
- [34] DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, *et al.* Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [J]. Lancet, 2012, 379(9835):2429–2438.
- [35] Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, *et al.* Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection [J]. N Engl J Med, 2013, 369(19):1807–1818.
- [36] Lepik KJ, Yip B, Ulloa AC, *et al.* Adverse drug reactions to integrase strand transfer inhibitors [J]. AIDS, 2018, 32(7):903–912.
- [37] Reese MJ, Savina PM, Generaux GT, *et al.* *In vitro* investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor [J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(2):353–361.
- [38] Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, *et al.* Bictegravir versus dolutegravir,

- each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial [J]. *Lancet HIV*, 2017, 4(4):e154-e160.
- [39] Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, *et al.* Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(7):581-589.
- [40] Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, *et al.* A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63(1):96-100.
- [41] Gallant J, Lazzarin A, Mills A, *et al.* Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10107):2063-2072.
- [42] Sax PE, Pozniak A, Montes ML, *et al.* Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10107):2073-2082.
- [43] Veil R, Poizot-Martin I, Reynes J, *et al.* Virological and immunological impact of integrase inhibitor-based regimens initiated during primary HIV-1 infection [J]. *AIDS*, 2019.
- [44] You J, Wang H, Huang X, *et al.* Therapy-emergent drug resistance to integrase strand transfer inhibitors in HIV-1 patients: a subgroup meta-analysis of clinical trials [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0160087.
- [45] Ma Y, Zhao D, Yu L, *et al.* Predictors of virologic failure in HIV-1-infected adults receiving first-line antiretroviral therapy in 8 provinces in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2):264-271.
- [46] 种雪静, 戴国瑞, 汪笛, 等. HIV/AIDS 患者一线治疗失败的发生率及相关因素分析 [J]. *传染病信息*, 2016, 29(6):340-344.
- [47] Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, *et al.* Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(3):253-264.
- [48] Iwamoto M, Hanley WD, Petry AS, *et al.* Lack of a clinically important effect of moderate hepatic insufficiency and severe renal insufficiency on raltegravir pharmacokinetics [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(5):1747-1752.
- [49] Koteff J, Borland J, Chen S, *et al.* A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(4):990-996.
- [50] Post F, Tebas P, Clarke A, *et al.* Longer-term safety of tenofovir alafenamide in renal impairment [J]. *HIV Med*, 2016, 17:15.
- [51] Eron JJ Jr, Lelievre JD, Kalayjian R, *et al.* Safety of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in HIV-1-infected adults with end-stage renal disease on chronic haemodialysis: an open-label, single-arm, multicentre, phase 3b trial [J]. *Lancet HIV*, 2019, 6(1):e15.
- [52] Pavone P, Giustini N, Fimiani C, *et al.* Long-term treatment with raltegravir is associated with lower triglycerides and platelets count in the older HIV+ population: results from the Ral-Age Study [J]. *Curr HIV Res*, 2017, 15(5):355-360.
- [53] Maggiolo F, Kizzardini G, Molina JM, *et al.* A Phase 3b, multicenter, open-label study switching from an elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) or a tenofovir disoproxil fumarate containing regimen to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in virologically-suppressed, HIV-1 infected subjects aged ≥ 65 years [R/OL]. [2019-11-05]. <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/1453>.
- [54] Rasi V, Cortina-Borja M, Peters H, *et al.* Brief report: surveillance of congenital anomalies after exposure to raltegravir or elvitegravir during pregnancy in the United Kingdom and Ireland, 2008-2018 [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2019, 80(3):264-268.
- [55] Rahangdale L, Cates J, Potter J, *et al.* Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(3):385.e1-e7.
- [56] EACS. Guidelines, version 9.0 [EB/OL]. [2019-09-02]. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf.
- [57] Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in transmission in the United States [EB/OL]. [2019-11-13]. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
- [58] Nachman S, Alvero C, Teppler H, *et al.* Safety and efficacy at 240 weeks of different raltegravir formulations in children with HIV-1: a phase 1/2 open label, non-randomised, multicentre trial [J]. *Lancet HIV*, 2018, 5(12):e715-e722.
- [59] Gaur AH, Kizito H, Prasitsuebsai W, *et al.* Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial [J]. *Lancet HIV*, 2016, 3(12):e561-e568.
- [60] Viani RM, Ruel T, Alvero C, *et al.* Long-term safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced adolescents with human immunodeficiency virus infection: results of the IMPAACT P1093 Study [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2019.

(2019-11-15 收稿 2019-12-05 修回)

(本文编辑 赵雅琳)