

蛋白酶抑制剂对免疫重建不良艾滋病患者的免疫学影响

赵燕 刘爱文 唐志荣 李春明 丁晓芬 张福杰

【摘要】 目的 对接受抗病毒治疗后病毒学治疗成功但免疫重建不良的患者,采用包含蛋白酶抑制剂的方案替代其原有的包含非核苷类逆转录酶抑制剂的方案,观察更换药物后患者是否发生免疫学改善。**方法** 采用观察性临床队列研究方法,对患者更换治疗方案前后各1年的CD4⁺ T淋巴细胞计数进行观察。**结果** 入选的29例患者接受一线抗病毒治疗时间平均为28个月,更换为新的抗病毒治疗方案时患者CD4⁺ T淋巴细胞计数为118个/ μ l,连续两次检测病毒载量<50拷贝/ml。更换药物治疗1年后,在其病毒血症被完全抑制的情况下,CD4⁺ T淋巴细胞计数增至195个/ μ l。**结论** 对病毒血症被完全抑制的免疫重建不良患者,将其非核苷类逆转录酶抑制剂方案更换为包含蛋白酶抑制剂的方案,可以明显改善患者免疫学状况。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征;高效抗反转录病毒治疗;蛋白酶抑制剂;免疫重建

The immunological response after switching to protease inhibitor based regimen among suboptimal immunologic responders ZHAO Yan, LIU Ai-wen, TANG Zhi-rong, LI Chun-ming, DING Xiao-fen, ZHANG Fu-jie. National Center for STI/AIDS Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHANG Fu-jie, Email: treatment@chinaaids.cn

【Abstract】 Objective To determine if switching from initial NNRTI-based regimen to PI-containing regimen improves the immunological effect in suboptimal immunologic responders with viral load suppression.

Methods An observational clinical study was performed to identify the potential immunologic effects. The change of CD4⁺ T cell absolute count was detected 12 months after switching to PI-containing regimen.

Results Total of 29 participants were enrolled in this study. The mean duration for first line treatment was 28 months. At the time of switching, baseline CD4⁺ T count of was 118 cells/ μ l in these patients with two recent consecutive plasma HIV RNA less than 50 copies/ml. One year after switching to PI-containing regimen, the CD4⁺ T count was 195 cells/ μ l with sustained undetectable viral load. **Conclusions** Switching from NNRTI backbone regimen to PI-based regimen could improve CD4⁺ T count in suboptimal immunologic responders with viral suppression.

【Key words】 Acquired immune deficiency syndrome (AIDS); Highly active antiretroviral therapy (HAART); Protease inhibitor (PI); Immune reconstitution

高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 是目前公认的最有效的延长艾滋病患者生命、提高患者生存质量的方法。患者经过6个月抗病毒治疗后,病毒载量通常可以下降到最低检测下限以下 (<50拷贝/ml)。随着病毒载量的下降,患者CD4⁺ T淋巴细胞计数会显著改善,接受有效的一线抗病毒治疗12个月后,平均可

以上升150/ μ l^[1]。但部分患者会出现病毒学与免疫学“不匹配现象”,即患者病毒学治疗成功,而免疫学改善不明显甚至恶化。

我国目前使用的一线抗病毒治疗方案主要是世界卫生组织推荐的用于发展中国家的包含2种核苷类反转录酶抑制剂+1种非核苷类反转录酶抑制剂的组合。本研究收集安徽省和广西省两个治疗点的符合上述“病毒学与免疫学反应不匹配”现象的29例接受抗病毒治疗的艾滋病患者更换了原有治疗方案,改用包含2种核苷类反转录酶抑制剂+蛋白酶抑制剂的方案,观察更换药物前后患者免疫学指标变化。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.05.011

作者单位:100050 北京,中国疾病预防控制中心、性病艾滋病预防控制中心(赵燕、李春明、丁晓芬、张福杰);安徽省疾病预防控制中心(刘爱文);广西壮族自治区疾病预防控制中心(唐志荣)

通讯作者:张福杰,Email:treatment@chinaaids.cn

资料与方法

一、研究对象和入选标准

1. 病例来源:入组病例来源于安徽省和广西壮族自治区某治疗点的接受国家免费抗病毒治疗的患者。

2. 患者入选标准:经过抗-HIV 确认实验(Western blot 分析)诊断;既往接受国家免费一线抗病毒治疗至少1年;最近连续两次病毒学结果均显示病毒载量低于检测下限(< 50 拷贝/ml);患者符合免疫学失败标准,伴或不伴临床失败。免疫学失败标准采用世界卫生组织抗病毒治疗指南所描述的标准^[2]:连续两次 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数低于基线水平;或最近结果较峰值下降 50%;或抗病毒治疗满1年或以上患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数仍 < 100 个/ μ l。

二、使用药物方案和剂量

药物方案及剂量参见《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》:替诺福韦酯(TDF)300 mg/次、1次/d,拉米夫定(3TC)300 mg/次、1次/d,洛匹那韦/利托那韦(LPV/RTV)400 mg/100 mg/次、2次/d。

三、研究方法

采用填写病例报告表方法收集患者临床及实验室检查资料。 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数及病毒载量测定均由符合国家认证资质的实验室完成,采用美国 BD 公司 FACS Calibur 流式细胞仪检测患者外周血 $CD4^+$ T 淋巴细胞绝对计数,采用法国生物梅里埃公司 NucliSens Easy QTM 试剂检测血浆病毒载量。

四、统计学处理

数据采用 SPSS 15.0 统计软件处理。基线数据进行描述性分析, $CD4^+$ T 淋巴细胞计数随时间变化分析采用 Wilcoxon Signed Rank 检验方法,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般情况

2008年5月~2009年12月,共29例患者入选,患者的中位年龄为44岁,其中男性20例,女性9例。患者一线用药方案具体情况见表1,接受一线抗病毒治疗时间平均为28个月。更换为新的抗病毒治疗方案时,患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数中位数为118个/ μ l,连续两次检测均病毒载量 < 50 拷贝/ml。29例患者更换药物时的临床特点见表1。

二、疗效评价

1. 耐受性:经过1年的随访,所有患者均存活并全部在治。

2. 病毒学结果:更换治疗方案后3、6和12个月患者病毒载量仍持续维持在最低检测限以下(< 50 拷贝/ml)。

表1 29例病毒学应答但出现免疫重建不良艾滋病患者的基本资料

患者信息	例数/数值
治疗地点	
安徽	15例
广西	14例
性别	
男	20例
女	9例
年龄[中位数(IQR),岁]	44(35,53)
更换方案前平均治疗时间($\bar{x} \pm s$,月)	(28 \pm 12)个月
世界卫生组织临床分期	
I ~ II期	7例
III ~ IV期	22例
更换方案前一线治疗方案	
AZT + 3TC + NVP	5例
d4T + 3TC + NVP	16例
d4T + ddI + NVP	7例
d4T + 3TC + EFV	1例
$CD4^+$ T 淋巴细胞计数 [中位数(IQR),个/ μ l]	118(67,162)

3. $CD4^+$ T 淋巴细胞的变化:图1反映了更换抗病毒治疗方案的艾滋病患者在更换药物前后各1年的 $CD4^+$ T 淋巴细胞变化情况。更换药物方案前1年患者的 $CD4^+$ T 淋巴细胞维持在较低水平并且1年内无显著变化,更换药物方案后,所有患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数均有不同程度增加。换药3、6和12个月时,患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数分别为150个/ μ l、190个/ μ l和195个/ μ l,与换药时相比,其变化均具有统计学意义($P < 0.001$)。

讨 论

艾滋病患者接受抗病毒治疗后,免疫学反应通常在治疗最初的6~12个月上升明显,上升幅度因人而异,通常较基线上升20%~30%。大部分病毒载量低于检测下限者可以获得满意的免疫功能重建,20%~30%患者虽然获得病毒学应答,而 $CD4^+$ T 淋巴细胞波动在治疗基线水平或一直维持在预示严重免疫抑制的阈值(200个/ μ l)以内^[3]。研究显示,此情况下患者的死亡风险增加^[4]。影响 $CD4^+$ T 淋巴细胞上升的临床因素包括年龄、性别、合并感染、基线 $CD4^+$ T 淋巴细胞水平、依从性差、接受抗病毒治疗的时间、进展期疾病以及抗病毒药物对淋巴细胞成熟的毒性效应等^[5]。

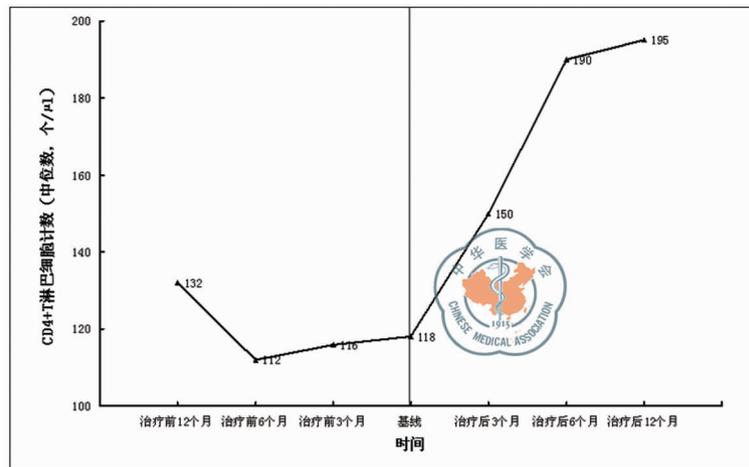


图1 更换蛋白酶抑制剂前后一年患者 CD4⁺ T 淋巴细胞的变化

本研究病例接受平均 28 个月的抗病毒治疗后,其病毒载量检测提示病毒学应答,但 CD4⁺ T 淋巴细胞仅为 118 个/μl,其中 22 例具有进展期疾病,考虑其为免疫重建不良者。病毒储存库的病毒释放、低病毒血症状态持续的病毒复制可能与免疫重建功能不良有关;持续的免疫激活、T 细胞凋亡、胸腺耗竭、骨髓功能缺陷等也是重要的相关因素^[6-7];也可能与某些细胞因子(如肿瘤坏死因子、白细胞介素-2 和白细胞介素-7)比例失调有关^[8]。

对此类患者的处理原则是增加免疫细胞数量,降低感染风险。目前有以下方法:给予免疫增强剂、免疫抑制剂和细胞因子治疗(如白细胞介素-2、生长因子、环孢素、白细胞介素-7 等)。上述治疗仅限于研究水平,效果难以确定,在普通医疗机构难以获得。有医生可能会考虑给予中药治疗,是否需要更换治疗方案目前国际上无明确的建议。有研究显示,蛋白酶抑制剂改善 CD4⁺ T 淋巴细胞的作用优于非核苷逆转录酶抑制剂^[9]。Pittrak 等^[10] 研究结果显示,非核苷逆转录酶抑制剂方案治疗后出现免疫重建不良现象时,更换 LPV/RTV 方案组较维持原方案组的 CD4⁺ T 淋巴细胞计数明显改善。本组病例更换治疗方案后也显示出显著的免疫学效果。

研究发现,蛋白酶抑制剂除抑制病毒复制作用以外还有直接改善免疫功能的作用,细胞凋亡是 T 淋巴细胞减少的主要机制之一,体外实验证实蛋白酶抑制剂可以快速抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞的凋亡,但不会抑制 HIV(-) 患者的 T 细胞凋亡。因此,蛋白酶抑制剂较非核苷类逆转录酶抑制剂具有更明显的改善免疫功能的作用。多种蛋白酶抑制剂具有阻断 HIV gp120 诱导的 CD4⁺ T 淋巴细胞凋亡的作用,多数蛋白酶抑制剂是多肽模拟类似物,结合至腺嘌呤核苷酸转位子(adenine nucleotide translocator,

ANT)并抑制凋亡,而蛋白酶抑制剂中的阿扎那韦是非多肽模拟类似物,结合 ANT 的方式不同,因此不能通过该机制抑制细胞凋亡^[11]。

同时,本研究在更换的方案里还应用了另一种新药——TDF,因此尚不能推论所有的免疫学改善作用均来自于蛋白酶抑制剂。此方面的系统回顾性研究显示,TDF 方案较 AZT 方案具有更好的免疫学反应^[12],但也有报道并未发现二者存在区别^[13]。本研究尚存在一定的局限性,首先,样本量比较少,研究中进行了观察组的自身对照,未进行随机分组试验。其次,仅对临床现象进行描述,未进行深入机理研究。

目前对于此类病例是否需要换药尚无统一意见,本研究只是为临床医生在处理问题时提供一些思路,今后尚需要进一步加强对抗病毒治疗后患者免疫重建方面的研究。

参 考 文 献

- 1 Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS*,2001,15(11):1369-1377.
- 2 Gilks GF, Crowley S, Ekpini R, et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet*,2006,368(9534):505-510.
- 3 Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years; the Swiss HIV cohort study. *Arch Intern Med*,2003,163(18):2187-2195.
- 4 Taiwo BO, Li X, Palella F. Higher risk of AIDS or death in patients with lower CD4 cell counts after virally suppressive HAART. *HIV Med*,2009,10(10):657-660.
- 5 Collazos J, Asensi V, Cartón JA, et al. Factors associated with poor immunologic responses despite viral suppression in markedly immunosuppressed patients. *AIDS Patient Care STDS*,2007,21(6):378-384.

- 6 Goicoechea M, Smith DM, Lin L, et al. Determinants of CD4⁺ T cell recovery during suppressive antiretroviral therapy: association of immune activation, T cell maturation markers, and cellular HIV-1 DNA. *J Infect Dis*, 2006, 194(1):29-37.
- 7 Mavigner M, Delobel P, Cazabat M, et al. HIV-1 residual viremia correlates with persistent T-cell activation in poor immunological responders to combination antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2009, 4(10):e7658.
- 8 Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, et al. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis. *Blood*, 2011, 117(19):5142-5151.
- 9 Barreiro P, Soriano V, Casas E, et al. Different degree of immune recovery using antiretroviral regimens with protease inhibitors or non-nucleosides. *AIDS*, 2002, 16(2):245-249.
- 10 Pitrak DL, Estes R, Novak RM, et al. Beneficial effects of a switch to a lopinavir/ritonavir-containing regimen for patients with partial or no immune reconstitution with highly active antiretroviral therapy (HAART) despite complete viral suppression. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2011, 27(6):659-667.
- 11 Vlahakis SR, Bren GD, Algeciras-Schimmich A, et al. Flying in the face of resistance: antiviral-independent benefit of HIV protease inhibitors on T-cell survival. *Clin pharmacol Ther*, 2007, 82(3):294-299.
- 12 Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 10:CD008740.
- 13 Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, et al. Relationship between antiretrovirals used as part of a cART regimen and CD4 cell count increases in patients with suppressed viremia. *AIDS*, 2006, 20(8):1141-1150.

(收稿日期:2011-12-16)

(本文编辑:孙荣华)

赵燕,刘爱文,唐志荣,等.蛋白酶抑制剂对免疫重建不良艾滋病患者的免疫学影响[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(5):419-422.

中华医学会