

抗病毒治疗致药疹的HIV/AIDS患者97例临床分析

王丽君 战寒秋

【摘要】目的 分析抗逆转录病毒药物所致HIV/AIDS患者药疹的临床资料,为药疹防治提供参考。**方法** 采用回顾性分析方法,收集2008年11月至2016年12月首都医科大学附属北京地坛医院收治的行抗逆转录病毒药物治疗(ART)而引起药疹的HIV/AIDS患者临床资料,将患者分为依非韦伦(EFV)组(63例)和奈韦拉平(NVP)组(34例),对发生药疹患者的年龄、性别、合并用药、过敏史、药疹分级、潜伏期、CD4⁺T淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞百分比(EO%)以及治疗措施等进行分析。**结果** 97例药疹患者中男性87例,女性10例,年龄18~68岁,合并用药6~20种。有过敏史者23例,69例(74.19%)患者伴EO%升高。NVP组患者重症药疹发生率(47.06%)显著高于EFV组患者(14.29%),差异有统计学意义($\chi^2 = 12.398$ 、 $P < 0.001$)。70.10%(68/97)患者药疹发生在ART治疗2周内,其中EFV组患者中51例(81.95%),NVP组患者中17例(50.00%),差异无统计学意义。治疗2~4周内,NVP组患者药疹发生率显著高于EFV组($\chi^2 = 4.750$ 、 $P = 0.029$)。CD4⁺T细胞 ≤ 200 个/ μ l患者易发生药疹(54/97, 55.67%),EFV组患者药疹发生率高于NVP组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.705$ 、 $P = 0.030$);CD4⁺T细胞为201~499个/ μ l患者中NVP组药疹发生率显著高于EFV组($\chi^2 = 7.109$ 、 $P = 0.008$);CD4⁺T细胞 ≥ 500 个/ μ l患者中两组药疹发生率差异无统计学意义。97例药疹患者经治疗均好转出院。NVP组停药者显著多于EFV组(79.41% vs. 22.22%, $\chi^2 = 7.109$ 、 $P = 0.008$);NVP组接受甘草酸制剂和糖皮质激素治疗的药疹患者比例显著高于EFV组,差异具有统计学意义(44.44% vs. 70.59%, $\chi^2 = 6.069$ 、 $P = 0.014$)。**结论** 尽管EFV和NVP引起皮疹特点各异,但通常均发生在抗病毒治疗4周内,NVP更易引起重症皮疹;CD4⁺T ≤ 200 个/ μ l患者更易发生药疹,合并用药种类多为危险因素,药疹发生时患者EO%可升高,EO%可作为监测皮疹发生的指标。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征; 抗逆转录病毒药物; 药疹

Clinical analysis of 97 cases with human immunodeficiency virus infection/acquired immune deficiency syndrome complicated with drug eruption caused by antiretroviral treatment Wang Lijun, Zhan Hanqiu.

Department of Pharmacy, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Zhan Hanqiu, Email: zhanhanqiu@126.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical data of drug eruption induced by antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS), and to provide reference for the prevention and control. **Methods** The clinical data of 97 HIV/AIDS patients with drug eruption induced by antiretroviral therapy (ART) in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from November 2008 to December 2016 were analyzed, retrospectively, and patients were divided into efavirenz (EFV) group (63 cases) and nevirapine (NVP) group (34 cases). The age, sex, drug combination, allergies, rashes, incubation period, CD4⁺T lymphocyte count, eosinophil percentage (EO%) and treatments were analyzed. **Results** The 97 cases aged from 18 to 68 years, including 87 male and 10 female. There were 23 patients with a history of allergies and 69 (74.19%) patients with elevated EO%. The difference of the incidence of serious rash had significant difference ($\chi^2 = 12.398$, $P < 0.001$) between the two group (47.06% vs. 14.29%). There were 70.10% patients (68/97) had a rash within two weeks of ART treatment, with 51 cases (81.95%)

in EFV group and 17 cases (50.00%) in NVP group, with no significant difference ($P > 0.05$). The incidence of rash in NVP group was higher than that of EFV group after 2 to 4 weeks of ART treatment ($\chi^2 = 4.750$, $P = 0.029$). And 55.67% (54/97) patients with $CD4^+ T \leq 200$ cells/ μ l broke out rashes, and EFV group was higher than that of NVP group ($\chi^2 = 4.705$, $P = 0.030$). Among patients with $CD4^+ T$ 201-499 cells/ μ l, the incidence of rash in NVP group was higher than that in EFV group, with significant difference ($\chi^2 = 7.109$, $P = 0.008$). Among patients with $CD4^+ T > 500$ cells/ μ l in both group, there was no significant difference ($P > 0.05$). All patients improved and were discharged after treatment. The percentage of patients who withdrew drug in NVP group was significantly higher than that of EFV group (79.41% vs. 22.22%; $\chi^2 = 7.109$, $P = 0.008$). The proportion of patients receiving glycyrrhizin and glucocorticoid therapy in NVP group was significantly higher than that in EFV group, with significant difference (70.59% vs. 44.44%; $\chi^2 = 6.069$, $P = 0.014$). **Conclusions** Although rashes of EFV and NVP had different characteristics, but both commonly occurred within 4 weeks of ART treatment. Rashes induced by NVP were more serious than that of EFV. It is likely to occur in patients with $CD4^+ T \leq 200$ cells/ μ l and the combination of drug types may be a risk factor. EO% of patients increased when drug rash occurs, and EO% could be taken as an indicator to monitor rash occurrence.

【Key words】 Acquired immuno deficiency syndrome; Antiretroviral therapy; Drug eruption

获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 是全球性公共卫生问题, 截止2017年中旬已导致3 500多万人死亡, 截止2016年底, 约有3 670万人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者。2000年至2016年, 抗逆转录病毒药物治疗 (antiretroviral therapy, ART) 挽救了约1 310万 AIDS患者的生命, HIV新发感染下降了39%^[1-2], ART不仅有效降低了AIDS相关疾病的发病率和病死率, 且显著改善该类患者的生存质量, 抑制了病毒复制和变异, 从而减少HIV的传播^[3-4]。但抗逆转录病毒药物治疗不良反应较多, 其中药疹是常见的不良反应之一, 药疹常累及皮肤及黏膜, 重症药疹可导致患者住院或停止抗病毒治疗, 甚至死亡。现对因ART治疗所致药疹的97例AIDS/HIV住院患者的临床资料进行回顾性分析, 报道如下。

资料与方法

一、研究对象

本院收治2008年11月至2016年12月于首都医科大学附属北京地坛医院因ART治疗而致药疹住院的HIV/AIDS感染者共97例。ART治疗方案: 替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil, TDF) + 拉米夫定 (lamivudine, 3TC) + 依非韦伦 (efavirenz, EFV), 齐多夫定 (zidovudine, AZT) + 3TC + EFV, 司他夫定 (stavudine, D4T) + 3TC + EFV, AZT + 3TC + 奈韦拉平 (nevirapine, NVP), D4T + 3TC + NVP, TDF + 3TC + NVP, 药物的用法用量均

符合《艾滋病诊疗指南》中推荐^[3,5]。

二、研究方法

采用回顾性分析方法, 根据治疗药物分为EFV组和NVP组, 按照自行设计的数据提取表, 自本院内网信息系统中提取患者以下数据, 包括年龄、性别、合并用药、过敏史、药疹情况、潜伏期、 $CD4^+$ T细胞计数、嗜酸性粒细胞百分比 (eosinophil percentage, EO%) 以及治疗措施等, 进行统计分析。药疹的分级根据2012《国家免费艾滋病抗病毒治疗手册》^[6]。

三、统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计分析, 患者的年龄为计量资料, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 计数资料采用率进行描述, 组间率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者基本资料

本研究共纳入患者97例, 其中男性87例, 女性10例, 男女比例为8.7 : 1, 年龄18~68岁, 平均 (36.6 ± 10.4) 岁。其中EFV组患者63例 (其中TDF + 3TC + EFV治疗者38例、AZT + 3TC + EFV治疗者15例、D4T + 3TC + EFV治疗者10例), NVP组患者34例 (其中AZT + 3TC + NVP治疗者20例、D4T + 3TC + NVP治疗者11例、TDF + 3TC + NVP治疗者3例)。

二、患者的联合用药

97例药疹患者中有39例可查询到药疹发生时

的合并用药数量,为6~20种,平均(12.6 ± 4.0)种,合用6~10种(含6种和10种)者14例,10~15种(含15种)15例,15种以上者有10例。

三、过敏史及药疹分析

97例药疹患者中,既往有药物、食物过敏史者23例,EFV组患者发生2级及以下药疹54例(85.71%),NVP组患者发生2级及以下药疹18例(52.94%);EFV组和NVP组患者发生3级以上药疹者分别为9例(14.29%)和16例(47.06%),差异有统计学意义($\chi^2 = 12.398$ 、 $P < 0.001$)。

四、药疹发生的潜伏期

68例(70.10%)患者药疹发生在抗病毒治疗2周内,EFV组和NVP组患者发生药疹分别为51例(81.95%)和17例(50.00%),两组差异无统计学意义(P 均 > 0.05);但较EFV组,NVP组患者于2~4周内发生药疹的比例更高,差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.750$ 、 $P = 0.029$),详见表1。

五、药疹发生时患者CD4⁺T细胞计数

回顾性提取入组患者的病例资料显示,EFV组和NVP组患者分别有53例和22例患者行CD4⁺T细胞检测,CD4⁺T细胞 ≤ 200 个/ μl 患者药疹的发生率较高(54/97, 55.67%),且EFV组高于NVP组,差

异有统计学意义($\chi^2 = 4.705$ 、 $P = 0.030$);CD4⁺T细胞为201~499个/ μl 的患者中NVP组药疹发生率高于EFV组($\chi^2 = 7.109$ 、 $P = 0.008$);两组患者中CD4⁺T细胞 ≥ 500 个/ μl 者药疹发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

六、药疹发生时的患者嗜酸性粒细胞百分比

EFV组和NVP组患者分别有61例和32例患者检测EO%,74.19%(69/93)药疹患者的EO%升高,EFV组和NVP组患者中EO%升高者分别为44例(72.13%)和25例(78.13%),差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

七、药疹的治疗

97例药疹患者经治疗后全部好转或治愈出院。治疗措施主要有:①停用可疑药物:EFV组停药者14例,NVP组停药者27例,两组差异有统计学意义($\chi^2 = 7.109$ 、 $P = 0.008$),EFV组和NVP组继续治疗者分别为49例和2例,NVP组更换治疗方案者5例(14.71%);②所有患者均接受抗组胺药和钙剂抗过敏治疗;③53.61%(52/97)的药疹患者接受甘草酸制剂和糖皮质激素治疗,但EFV组[28例(44.44%)]高于NVP组[24例(70.59%)],差异有统计学意义($\chi^2 = 6.069$ 、 $P = 0.014$)。④丙种

表1 患者发生药疹的潜伏期[例(%)]

组别	例数	≤ 1 周	1~2周	2~4周	4~6周	6~8周
EFV组	63	26 (41.27)	25 (39.68)	10 (15.87)	2 (3.17)	0 (0.00)
NVP组	34	10 (29.41)	7 (20.59)	12 (35.29)	4 (12.90)	1 (2.94)
χ^2 值		1.330	3.642	4.750	1.523	0.099
P 值		0.249	0.056	0.029	0.217	0.753

表2 两组患者CD4⁺T细胞计数[例(%)]

组别	行CD4 ⁺ T细胞检测例数	0~200个/ μl	201~499个/ μl	500~700个/ μl	≥ 700 个/ μl
EFV组	53	42 (79.25)	7 (13.21)	4 (7.54)	0 (0.00)
NVP组	22	12 (35.29)	9 (26.47)	0 (0.00)	1 (2.94)
χ^2 值		4.705	7.109	0.578	0.209
P 值		0.030	0.008	0.447	0.648

表3 药疹患者的嗜酸性粒细胞百分比[例(%)]

组别	行EO%检测例数	升高	正常	降低
EFV组	61	44 (69.84)	12 (19.05)	5 (7.94)
NVP组	32	25 (73.53)	6 (17.65)	1 (2.94)
χ^2 值		0.394	< 0.001	0.252
P 值		0.530	1.000	0.616

表4 药疹患者的治疗 [例 (%)]

组别	例数	停用可疑 药物	更换治疗 方案	抗组胺药和钙剂 抗过敏治疗	甘草酸制剂和 糖皮质激素	丙种球蛋白
EFV组	63	14 (22.22)	0 (0.00)	63 (100.00)	28 (44.44)	0 (0.00)
NVP组	34	27 (79.41)	5 (14.71)	34 (100.00)	24 (70.59)	1 (2.94)
χ^2 值		27.300	6.992	—	6.069	0.099
P值		< 0.001	0.008	—	0.014	0.753

注：“—”无相关数据

球蛋白：仅NVP组中1例患者使用，见表4。

讨 论

药疹是临床常见的药物不良反应之一，HIV/AIDS患者发生药疹的机制与普通药疹相同，均由免疫机制介导，目前主要有两种学说：一是半抗原学说^[7]，认为药物代谢产物与组织细胞结合导致；另一种为危险信号学说^[8]，认为药物代谢产物导致细胞氧化应激损伤，从而引发体内细胞因子介导的一系列级联反应。有研究^[9]认为HIV/AIDS患者发生药疹可能与抗病毒治疗药物剂量大、机会性感染以及毒性代谢产物在体内蓄积等相关。本研究中药疹发生合并用药为6~20种，各种药物及其代谢产物间相互作用、代谢产物所致免疫损伤均可增加药物的不良反应发生率，过多药物联合应用可能是药疹发生的危险因素之一。

目前国内的ART药物有核苷类反转录酶抑制剂（nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs）、非核苷类反转录酶抑制剂（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs）、蛋白酶抑制剂（protease inhibitors, PIs）和整合酶抑制剂共4类。ART治疗方案为2种NRTIs + 1种NNRTIs或2种NRTIs + 1种加强型PIs。多种抗病毒药物联合辅助用药，增加了确定致敏药物的难度，但ART治疗中每种药物均有相对应的不良反应，NRTIs中仅阿巴卡韦引发的药疹多见，其他药物引发药疹的报道并不常见^[8]。AZT不良反应主要为骨髓抑制；3TC不良反应少，且较轻微，偶有头痛、恶心和腹泻等不适症状；D4T可引起胰腺炎和周围神经炎^[10-11]；TDF不良反应主要为导致肾功能损伤。临床常用NNRTIs为EFV和NVP，其引起药疹较常见。

不同药物所致药疹的潜伏期以及引起药疹严重程度均不同，EFV所致药疹相对较轻，停药或更换药

物比率较低；药疹也是最常见的NVP相关不良反应之一，严重者可导致史蒂芬-约翰逊综合征（Stevens-Johnson Syndrome）和表皮松解坏死综合征。有研究提示NVP代谢产物12-羟基化奈韦拉平可作为抗原物质激活CD4⁺T细胞介导的免疫反应^[12]，与重症药疹发生相关，可导致患者停药或换药^[13-14]。本研究结果显示，NVP治疗更易于治疗2~4周内引发药疹，引起重症药疹的比率显著高于较EFV组，停药和更换治疗方案者达94.12%，与文献报道一致^[15]。

CD4⁺T细胞是HIV感染最主要的靶细胞，其计数可反映机体的免疫状态^[16]，HIV感染人体后，CD4⁺T细胞进行性减少，细胞免疫功能受损^[17]。有研究指出NVP药物相关药疹是由T细胞介导的迟发性炎性变态反应^[18]。Shenton等^[19]研究显示NVP相关不良反应的发生与抗原物质激活CD4⁺T细胞介导的免疫反应有关，进一步证实了CD4⁺T细胞在药疹的发生中起主要促进作用。本研究显示，EFV组中CD4⁺T细胞≤200个/μl患者药疹发生率较高，提示EFV导致药疹可能与患者免疫力低下有关；NVP组中CD4⁺T细胞为201~499个/μl的患者更易发生药疹，提示相对较高CD4⁺T细胞是NVP治疗发生药疹的危险因素，也是EFV和NVP引起药疹的不同之处。

HIV/AIDS患者一旦启动ART，不宜无故停药或更改治疗方案，否则会造成患者耐药而治疗失败^[20]，因此，ART治疗后即使出现药疹，也需权衡利弊，以免引起更多的药物不良反应^[21-22]。EFV所致药疹，皮损轻，可不停药，同时给予抗过敏治疗；研究显示甘草酸制剂有类激素样作用，糖皮质激素治疗重症药疹有效，可降低病死率^[23-24]，本研究中NVP组使用甘草酸制剂或糖皮质激素治疗患者多于EFV组，可能与NVP引起重症药疹比例较高有关。AIDS患者合并各种机会性感染和肿瘤等，病情复杂，个体免疫状态差异大，用药种类多，潜在不良反应和相互作用多，ART治疗过

程中应严密监测CD4⁺ T细胞和药物不良反应^[25],嗜酸性粒细胞可增强炎症反应过程,调节细胞迁移、黏液分泌及血管舒缩等,本研究中70.10%药疹患者EO%升高,提示EO%可作为监测药疹发生的辅助手段。但本研究中部分患者在院外发生药疹,导致CD4⁺ T细胞和EO%的监测数据部分缺失,故研究结果可能有所偏倚,尚需更多的临床数据证实。

综上所述,尽管EFV和NVP引起皮疹有各自的特点,但通常均发生在4周内,NVP更易引起重症皮疹;CD4⁺ T≤200个/μl时易发生,合并用药种类多可能是一个危险因素,药疹发生时患者EO%升高,EO%可作为监测皮疹发生的指标。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. HIV/AIDS[EB/OL]. (2017-7) [2017-11-8]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/zh/>.
- [2] World Health Organization Global Health Sector Strategy on HIV 2016-2021 Towards Ending AIDS[EB/OL]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246178/1/WHO-HIV-2016.05-eng.pdf>.
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南第三版(2015版)[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(5):385-401.
- [4] Li LH, Hu FY, Chen WS, et al. Genetic diversity analysis of *Penicillium marneffe* isolated from AIDS patients in Guangdong, China using randomly amplified polymorphic DNA[J]. Chinese J Med Sci,2012,125(5):823-827.
- [5] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版)[J]. 中华临床感染病杂志,2011,4(6):321-330.
- [6] 《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》编写组. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 3版,北京:人民卫生出版社,2012:16-20.
- [7] Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medication[J]. Acta Derm Venereol,2003,83(1):1-9.
- [8] Zelalem T, Gagan B. HIV and drug allergy[J]. Immunol Allergy Clin N Am,2004,24(24):521-531.
- [9] 陈官芝. AIDS/HIV感染患者的药疹特点[J]. 中国医学文摘·皮肤科学,2016,33(6):801-807.
- [10] 陈诺捷,贾卫东,谭行华,等. 高效联合抗反转录病毒治疗对艾滋病患者生存质量的影响[J]. 实用医学杂志,2011,27(19):3498-3500.
- [11] 郑毓芳,刘莉,张仁芳,等. 上海地区艾滋病患者初始一线抗反转录病毒治疗药物更换原因的比较研究[J]. 中国感染与化疗杂志,2012,12(1):5-9.
- [12] 刘安,叶江竹,王凤华,等. 188例HIV/AIDS病人接受包含奈韦拉平的ART后药疹发生情况临床分析[J]. 中国艾滋病性病,2015,21(4):273-279.
- [13] Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2004,35(5):538-539.
- [14] Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, et al. Liver toxicity caused by nevirapine[J]. AIDS,2002,16(2):290-291.
- [15] 陈忠明. 艾滋病371例HAART疗法不良反应临床观察[J]. 中国社区医师,2014,30(32):75-76.
- [16] 陈官芝,张洋,路晓琳,等. HIV阳性药疹患者CD4⁺, CD8⁺ T细胞水平以及临床特征分析[J]. 中华皮肤科杂志,2015,12(1):27-29.
- [17] 杨文杰,樊盼英,梁妍,等. 2008-2013年河南省艾滋病患者抗病毒治疗对HIV的抑制效果及其影响因素分析[J]. 中华预防医学杂志,2015,49(1):13-20.
- [18] 邢艳玲,张玉环,许建. IP-10对变应性接触性皮炎小鼠Th1/Th2型细胞因子表达的影响[J]. 天津医科大学学报,2008,14(4):492-494.
- [19] Shenton JM, Teranishi M, Abu-AsabMS, et al. Characterization of a potential animal model of an idiosyncratic drug reaction: nevirapine-induced skin rash in the rat[J]. Chem Res Toxicol,2003,16(9):1078-1089.
- [20] 崔为国,刘佳,薛秀娟,等. 河南省长期接受抗病毒治疗的艾滋病患者耐药横断面分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2012,26(3):168-171.
- [21] World Health Organization. The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection[M]. Switzerland: World Health Organization,2013:112-154.
- [22] 曹静,王敏. 347例成人艾滋病抗病毒治疗不良反应所致换药情况分析[J]. 中国医疗前沿,2013,8(7):39-40.
- [23] Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a Meta-analysis with meta-regression of observational studies[J]. Int J Dermatol,2015,54(1):108-115.
- [24] Chantaphakul H, Sanon T, Klaewsongkram J. Clinical characteristics and treatment outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. Exp Ther Med,2015,10(2):519-524.
- [25] Murray M, Hogg RS, Lima VD, et al. The effect of injecting drug use history on disease progression and death among HIV-positive individual initiating combination antiretroviral therapy: collaborative cohort analysis[J]. HIV Med,2012,13(2):89-97.

(收稿日期: 2017-11-24)

(本文编辑: 孙荣华)

王丽君, 战寒秋. 抗病毒治疗致药疹的HIV/AIDS患者97例临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(4):392-396.