

• 临床研究 •

HAART 对 HIV/AIDS 患者实验室指标影响的回顾性研究^{*}

赵 妮,田文广,田 苗,廖 娟,万克强[△]
(重庆医科大学附属永川医院感染科,重庆 402160)

[摘要] **目的** 旨在探讨高效抗逆转录病毒疗法(HAART)对人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)患者血常规、肝肾功能、血脂、血糖的影响,为临床治疗提供指导。**方法** 回顾性分析不同治疗方案的 6 组患者在 6 个随访时间点(0M、3M、6M、12M、18M、24M)的实验室指标变化。**结果** 共纳入 806 例患者,白细胞计数在 D 组 6M、12M 和 E 组 12M、18M 时低于基线,差异均有统计学意义($P<0.05$);血红蛋白在 A 组 3M、6M 和 E 组 6M、12M 时低于基线,差异均有统计学意义($P<0.05$);血小板计数在 E 组 6M、12M、18M 时低于基线,差异均有统计学意义($P<0.05$)。天门冬氨酸氨基转移酶在 A、B 组部分时间点和 E 组 6M、12M、18M 高于基线,差异均有统计学意义($P<0.05$);丙氨酸氨基转移酶在 A 组、E 组、F 组部分时间点高于基线,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肌酐在 C 组 6M、12M、18M 和 B、D、F 组部分时间点高于基线,差异均有统计学意义($P<0.05$)。空腹血糖在 A、B、D、E 组部分时间点和 C 组 12M、18M、24M 高于基线,差异均有统计学意义($P<0.05$);总胆固醇在 B、C、D、E、F 组部分时间点高于基线,差异均有统计学意义($P<0.05$);甘油三酯在 C 组 12M、18M、24M 和 A、B、D、F 组部分时间点高于基线,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 不同 HAART 方案对实验室指标的影响各异,需根据患者个体情况选择方案,并定期监测以处理不良反应。

[关键词] HIV 感染者/AIDS 患者; 高效抗逆转录病毒疗法; 实验室指标
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.01.020 **中图法分类号:**R512.91
文章编号:1009-5519(2026)01-0108-05 **文献标识码:**A

Retrospective study on the impact of HAART on laboratory indicators of HIV/AIDS patients^{*}

ZHAO Ni, TIAN Wenguang, TIAN Miao, LIAO Juan, WAN Keqiang[△]
(Department of Infectious Diseases, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of highly effective antiretroviral therapy(HAART) on blood routine, liver and kidney function, blood lipids, and blood glucose in HIV/AIDS patients, and provide guidance for clinical treatment. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the changes in laboratory indicators of 6 groups of patients with different treatment regimens at six follow-up time points (0 months, 3 months, 6 months, 12 months, 18 months, and 24 months). **Results** A total of 806 patients were included, and white blood cell count levels were lower than baseline at 6M and 12M in group D and 12M and 18M in group E ($P<0.05$). The hemoglobin levels were lower than baseline at 3M and 6M in group A and 6M and 12M in group E ($P<0.05$). The platelet count was lower than baseline at 6M, 12M, and 18M in Group E ($P<0.05$). Aspartate aminotransferase levels were higher than baseline at some time points in group A, group B, and group E at 6M, 12M, and 18M ($P<0.05$). ALT levels were higher than baseline at some time points in groups A, E, and F ($P<0.05$). CREA was higher than baseline at some time points in group C (6M, 12M, 18M) and groups B, D, and F ($P<0.05$). FBG levels were higher than baseline at some time points in groups A, B, D, and E, as well as at 12M, 18M, and 24M in group C ($P<0.05$). TC was higher than baseline at some time points in groups B, C, D, E, and F ($P<0.05$). TG levels were higher than baseline at some time points in group C (12M, 18M, 24M) and groups A, B, D, and F ($P<0.05$). **Conclusion** The effects of different HAART regimens on laboratory indicators vary. It is necessary to select the appropriate regimen based on the individual patient's condition and to conduct regular monitoring to address any adverse reactions.

^{*} 基金项目:重庆市卫生健康委员会市级公共卫生重点专科(学科)“传染病防治”项目(2024145)。
作者简介:赵妮(1999—),硕士研究生,住院医师,主要从事感染相关工作。 [△] 通信作者, E-mail: wkq.1986@163.com。

[Key words] HIV infected individuals/AIDS patients; Efficient antiretroviral therapy; Laboratory indicators

艾滋病,亦称为获得性免疫缺陷综合征(AIDS),是由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的慢性传染病,是传染性极强且危害程度极高的疾病之一,对人类健康构成了重大威胁。当前,我国实施的免费高效抗逆转录病毒疗法(HAART)显著降低了 HIV/AIDS 患者的死亡率,并改善了其生活质量。根据联合国艾滋病规划署(UNAIDS)的统计数据,截至 2020 年底,全球范围内 HIV/AIDS 患者总数达 3 770 万例,其中 2 750 万例正在接受 HAART 的治疗^[1]。然而,长期 HAART 可能影响血液学、生化学及免疫学指标^[2]。因此,回顾性分析 HAART 对实验室指标的影响,可为优化治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取 2014—2023 年于重庆医科大学附属永川医院初次接受 HAART 干预的 HIV/AIDS 患者群体。纳入标准:患者为 HAART 的初次采纳者,且该治疗需维持至少 2 年,同时,患者的人口统计学信息及随访数据保持完整。排除标准:随访过程中调整了治疗方案的患者。最终确定 806 例 HIV/AIDS 患者被纳入本研究。所有入选病例均经重庆医科大学附属永川医院伦理委员会审核批准(批号:2024EC0053)。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 采用回顾性队列研究方法,对 HIV/AIDS 患者实施为期 24 个月的追踪观察。随访时间点设定为 6 个关键节点:0、3、6、12、18、24 个月。研究的时间跨度从基线血液采集开始,直至末次随访完成。收集患者年龄、性别、教育程度、婚姻状况等人口学资料,以及基线 CD4⁺T 淋巴细胞计数、HAART 方案及治疗启动时间等数据。实验室指标包括白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(CREA)、空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)。

1.2.2 HAART 方案分组 依据主要使用的药物种类及其作用机制,将 HIV/AIDS 患者划分为 6 组。本研究涵盖的 HAART 主要药物包括核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs),这类药物通过阻断病毒复制中的逆转录步骤来抑制病毒复制,代表性药物有齐多夫定(AZT)、拉米夫定(3TC)、替诺福韦(TDF)和阿巴卡韦(ABC);非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs),通过与病毒酶直接结合来阻止病毒复制,如依非韦伦(EFV)和奈韦拉平(NVP);整合酶链转移抑制剂(INSTIs),这类药物通过抑制病毒整合酶来阻止病毒基因与宿主细胞基因组的整合,例如多替拉韦(DTG);

蛋白酶抑制剂(PIs),通过抑制病毒蛋白酶的活性来阻断病毒蛋白的合成,如洛匹那韦+利托那韦(LPV/r);以及克替拉韦/恩曲他滨/丙酚替诺福韦(BIC/FTC/TAF),这是一种新型的整合酶抑制剂与 NRTIs 的组合,具有较高的安全性和疗效。具体分组方案如下:A 组采用 3TC+ABC+EFV;B 组采用 3TC+EFV+TDF;C 组采用 3TC+TDF+LPV/r;D 组采用 BIC/FTC/TAF;E 组采用 AZT/3TC+NVP;F 组采用 3TC+DTG+TDF。

1.3 统计学处理 应用 SPSS26.0 统计软件对数据进行分析,采用 K-S 检验,数据服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;对于多组数据采用两独立样本 *t* 检验;对于多个时间点的数据进行重复测量方差分析应用 Graphpad Prism 8.0.2 软件绘制折线图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床资料比较 共纳入 806 例患者,采用 B 组方案(3TC+EFV+TDF)的患者占比最高 81.76%(659/806),其余各组无明显差异($P > 0.05$)。

2.2 在接受不同治疗方案后,HIV/AIDS 患者的血常规指标变化情况 基线时,6 组患者的 WBC、PLT 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但 Hb 水平差异有统计学意义($P < 0.001$)。对于 WBC 水平,A、B 组和 F 组在多个随访点相较于基线水平有所上升($P < 0.05$),而 C 组在治疗 6 个月时显著低于基线($P < 0.01$),D 组在 6 个月和 12 个月时低于基线($P < 0.05$),E 组则在 12 个月和 18 个月时低于基线($P < 0.05$)。对于 Hb 水平,A 组在治疗 3 个月和 6 个月时低于基线($P < 0.05$),B 组和 C 组在某些随访点高于基线($P < 0.05$),而 C 组在治疗 3 个月时低于基线($P < 0.05$),E 组在 6、12 个月时均低于基线($P < 0.05$)。对于 PLT 水平,A 组在治疗 24 个月时高于基线($P < 0.05$),B 组在 12、18、24 个月时均显著高于基线($P < 0.01$),C 组则在 6 个月时低于基线($P < 0.05$),E 组在 6、12、18 个月时均低于基线($P < 0.05$)。见图 1、2、3。

2.3 在接受不同治疗方案后,HIV/AIDS 患者的肝功能指标变化情况 基线时,6 组患者的 AST 与 ALT 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对于 AST 水平,在治疗 3 个月后 A 组高于基线($P < 0.05$),在治疗 12 个月后,B 组高于基线($P < 0.01$),而 E 组在治疗 6、12、18 个月后,AST 水平均高于基线($P < 0.05$)。对于 ALT 水平,A 组在治疗 12 个月和 18 个月后高于基线($P < 0.05$);B 组在治疗 6 个月后高于基线($P < 0.01$),E 组在治疗 6 个月和 12 个月

后均高于基线($P<0.01$),F 组在治疗 3 个月和 18 个月均高于基线($P<0.05$)。见图 4、5。

2.4 在接受不同治疗方案后,HIV/AIDS 患者的肾功能指标变化情况 基线时,6 组患者 CREA 水平比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。B 组在治疗 18 个月后,CREA 水平显著高于基线($P<0.01$),C 组在治疗 6、12、18 个月后,CREA 水平均显著高于基线($P<0.01$),D 组在治疗 6 个月后,CREA 水平显著高于基线($P<0.01$),F 组在治疗 12 个月后,CREA 水平显著高于基线($P<0.01$)。见图 6。

2.5 在接受不同治疗方案后,HIV/AIDS 患者的血脂、血糖指标变化情况 基线时,6 组患者 TC 和 TG 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但 FBG 水平差异有统计学意义($P=0.009$)。对于 FBG 水平,在部分治疗后的随访点,A、B、D 组和 E 组的 FBG 水平均高于基线($P<0.05$),而 C 组在治疗 12、18、24 个月后,FBG 水平均显著高于基线($P<0.01$)。对于 TC 水平,A 组在治疗 12 个月后高于基线($P=0.001$);B 组在治疗 12、18、24 个月后均高于基线($P<0.01$);C 组在治疗 18 个月和 24 个月后均高于基线($P<0.05$);D 组在治疗 6、12、18、24 个月后均高于基线($P<0.05$);E 组在治疗 6、12、18 个月后均高于基线($P<0.05$);F 组在治疗 18 个月和 24 个月后均高于基线($P<0.01$)。至于 TG 水平,A、B、D 组在治疗 6 个月后均高于基线($P<0.05$);C 组在治疗 12、18、24 个月后均高于基线($P<0.05$);F 组在治疗 18 个月和 24 个月后均高于基线($P<0.01$)。见图 7、8、9。

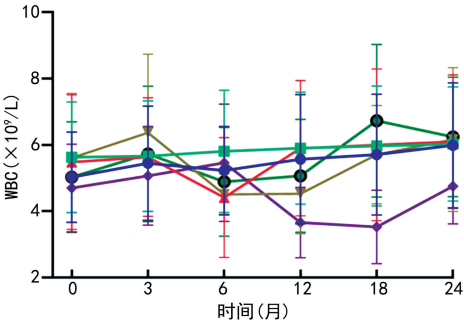


图 1 各种治疗方案在不同时间节点 WBC 的变化

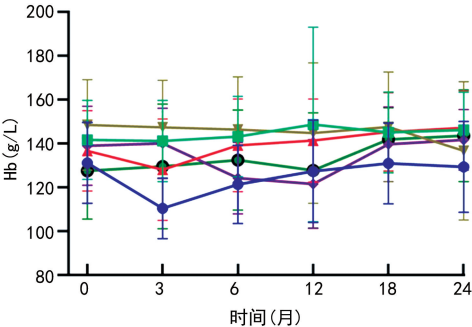


图 2 各种治疗方案在不同时间节点 Hb 的变化

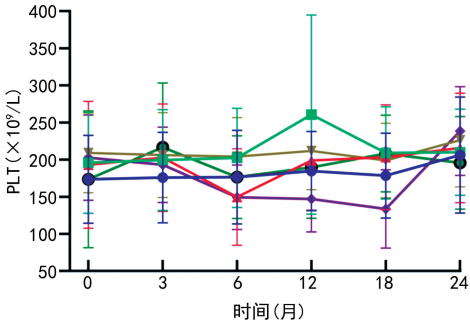


图 3 各种治疗方案在不同时间节点 PLT 的变化

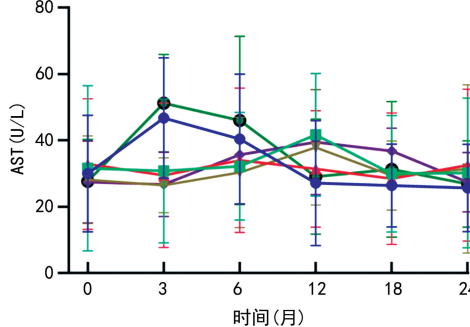


图 4 各种治疗方案 AST 在不同时间节点的变化

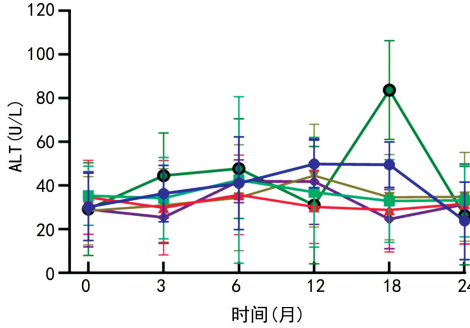


图 5 各种治疗方案 ALT 在不同时间节点的变化

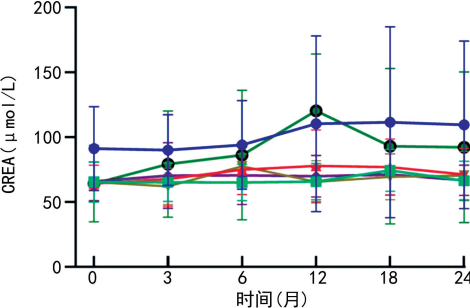


图 6 各种治疗方案 CREA 在不同时间节点的变化

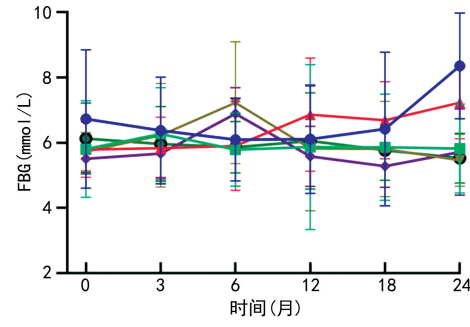


图 7 各种治疗方案 FBG 在不同时间节点的变化

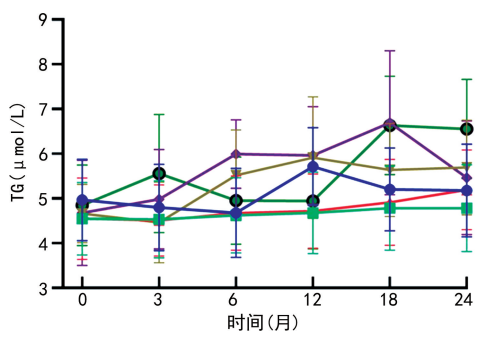


图 8 各种治疗方案 TC 在不同时间节点的变化

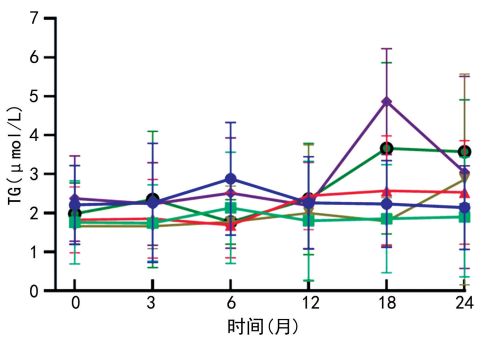


图 9 各种治疗方案 TG 在不同时间节点的变化

3 讨 论

长期采用 HAART,虽显著提高患者的生存质量,却可能伴随不良反应,影响患者日常生活。定期监测可及时发现药物不良反应并干预,保障患者健康。

在接受 HAART 治疗的 HIV/AIDS 患者中,可能发生贫血、血小板减少等骨髓抑制相关的血液学异常^[3]。本研究特别关注了含有 AZT 的 E 组治疗方案,结果显示,在治疗后的某些随访时间点上,患者的 WBC、PLT 及 Hb 水平均有不同程度的下降。既往研究同样强调了 AZT 在 HIV/AIDS 抗病毒治疗中的骨髓抑制不良反应,其中贫血是最常见的并发症之一^[4]。另有研究指出,在接受包含 AZT 的 HAART 方案的 HIV/AIDS 患者中,治疗初期贫血的发生率相对较高^[5]。而在本研究中,贫血现象多集中出现在治疗后 3~12 个月的时间段内。但值得注意的是,除 E 组外,其他治疗方案组也出现了与骨髓抑制相关的血液学问题。因此,对于使用含 AZT 方案的患者,若治疗 3~12 个月内出现 Hb、PLT 或 WBC 水平显著下降,需警惕骨髓抑制风险,建议缩短血常规监测间隔至每月 1 次;若持续恶化,应考虑换用不含 AZT 的方案。对于 A、B、F 组患者,若 WBC、Hb 和 PLT 水平在治疗后持续上升且无明显不良反应,可继续当前方案;若出现异常下降,需加强监测并评估是否需要调整药物。

在接受 HAART 的 HIV/AIDS 患者中,肝功能异常风险为 2%~18%,若合并乙型肝炎或丙型肝炎感染,风险增至 27%^[5-6]。在 HAART 药物中,NRTIs 和 NNRTIs 是引发肝毒性的常见因素,其主要通

过抑制线粒体 DNA 多聚酶-γ 的功能,导致线粒体受损,进而对肝脏功能产生不良影响。本研究结果与这一结论相吻合,含有 NRTIs 和 NNRTIs 的 A、B、E 及 F 组均观察到了不同程度的肝功能损伤。但值得注意的是,NNRTIs 中的 NVP 也被证实具有潜在的肝毒性,其机制可能涉及线粒体功能障碍和内质网应激的诱导^[7]。有研究表明,相对于 EVF,NVP 的肝毒性风险可能更高^[8]。本研究中,含有 NVP 的 E 组对肝功能的影响尤为显著。此外,虽然 DTG 通常被认为对肝脏的影响较小,但在本研究中,使用 DTG 的组别在部分随访时间点上出现了 ALT 水平高于基线的情况,提示即使在少数情况下,DTG 也可能导致严重的肝损伤。因此,对于含 NRTIs 和 NNRTIs 的 A、B、E、F 组患者,建议在治疗后的前 6 个月内每 3 个月监测 1 次肝功能。若 AST 或 ALT 水平超过正常上限 5 倍,需暂停 HAART 并评估是否更换方案。对于含 NVP 的 E 组患者,若 ALT 或 AST 显著升高,应立即停用 NVP 并更换为其他种类药物。

肾功能异常是接受 HAART 治疗的患者在早期阶段常见的不良反应之一^[9]。本研究进一步揭示了使用以 TDF 为基础的 B、C、D 组及 F 组 HIV/AIDS 患者存在发生药物性肾损伤的风险,且 C 组患者的肾功能损伤表现尤为突出。临床数据表明,相较于不含 TDF 的 HAART 方案,采用含 TDF 的治疗方案会导致患者的肾小球滤过率(GFR)出现更为显著的下降^[10]。TDF 诱导肾毒性的主要机制是通过增加有机阴离子转运蛋白的进入和减少流出,降低 GFR,影响药物的清除,从而降低肌酐清除率,引起肾功能损害^[11];导致近端肾小管功能不全、急性肾损伤和慢性肾脏疾病^[12]。基于本研究结果,对于含 TDF 的 B、C、D、F 组患者,建议在治疗 6 个月后加强肾功能的监测。若治疗 6~18 个月后 CREA 水平升高,需评估 GFR,并考虑是否更换为不含 TDF 的方案及调整 3TC 的剂量。

HAART 中的某些药物可能增加 HIV 患者患糖尿病的风险,尤其是 PIs 类药物^[13]。本研究中含有 LPV/r 的 C 组对血糖影响最大。PIs 通过抑制葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)和损害胰腺 β 细胞的葡萄糖敏感性,导致外周胰岛素抵抗和糖耐量受损^[14-16]。此外,有研究发现,累积暴露于 NRTIs 与 HIV 感染者的胰岛素抵抗及糖尿病发病率增加有关^[17]。NRTIs 可以作为线粒体 DNA 聚合酶 γ 的底物,干扰线粒体 DNA 的复制,导致线粒体功能障碍,而这种功能障碍与糖尿病和胰岛素抵抗密切相关。本研究中,含有 3TC、ABC 及 TDF 的 A、B、C、E 组均有不同程度的血糖水平升高。一项研究发现,在调整了年龄、性别、身体质量指数、基线 CD4T 淋巴细胞计数、病毒载量、主要 NRTIs 和其他可能导致糖尿病的药物后,EVF 治

疗会增加 HIV 感染者患糖尿病的风险^[18]。临床上对于使用含 LPV/r 方案的患者,若 FBG 在治疗 12 个月后显著上升,建议每 6 个月筛查血糖,若 FBG>7.0 mmol/L 或糖化血红蛋白(HbA1c)>6.5%,需评估是否诊断糖尿病及更换为不含 LPV/r 的方案,必要时联用降糖药物或换用 INSTIs 类方案。

在接受 HAART 治疗的 HIV/AIDS 患者中,血脂异常问题显著,尤其是高 TG,影响约 76% 的患者^[18]。本研究中,各组方案均会对血脂产生影响,且大多发生在抗病毒治疗 1 年后。NRTIs 如 3TC 和 TDF 会干扰脂质代谢过程,导致脂质在细胞内沉积,引发高脂血症,但影响相对较小^[19]。含 PIs 的抗病毒方案,如 LPV/r,被发现是高脂血症的危险因素^[20]。这与本研究结果相符合,进一步强调了在使用此类药物时需密切关注患者的血脂变化。因此对于含 LPV/r 的 C 组患者,建议在治疗的 6 个月后加强监测血脂。对于 A、B、D、E、F 组患者,若 TC 或 TG 水平显著升高,需加强生活方式干预,如饮食控制、增加运动,根据血脂升高的水平添加降脂药物。

总之,本研究对 HIV/AIDS 患者进行了为期 2 年的随访,但限于观察时间的局限性,未能充分揭示某些治疗方案可能产生的长期效果。此外,本研究仅关注了部分实验室指标,未能全面评估 HAART 对 HIV/AIDS 患者整体实验室指标的影响。因此,有必要开展更长时间、更全面的随访研究,以深入探究这些潜在因素对治疗效果的影响。这样的研究将为临床实践提供更全面的指导,帮助医生制订更加个性化的治疗方案,从而提高患者的生活质量和治疗效果。

参考文献

[1] 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(2021 年版)[J].中国艾滋病性病,2021,27(11):1182-1201.

[2] 陈超余,吴南屏.长期高效抗逆转录病毒治疗对 HIV/AIDS 患者预期寿命的影响[J].国际流行病学传染病学杂志,2019,46(5):398-400.

[3] EGGLETON J S,NAGALLI S. Highly active antiretroviral therapy (HAART). Treasure Island (FL): StatPearls publishing[Z]. 2024;32119420.

[4] 颜海燕,何文明,李国贤,等.含齐多夫定的 HAART 方案致艾滋病患者贫血的发生时间及危险因素分析[J].中国药房,2023,34(21):2620-2624.

[5] SURGERS,L,LACOMBE,et al. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: a systematic review[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2013,37(2):126-133.

[6] MARIN A, NUNE Z. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity[J]. Hepatology,2010,52(3):1143-1155.

[7] 张瑞,吴苑妮,韩晓旭,等.抗艾滋病病毒药物相关性肝损伤的研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(5):490-495.

[8] BENEDICTO A M,FUSTER-MARTÍNEZ I,TOSCA J, et al. NNRTI and liver damage:evidence of their association and the mechanisms involved[J]. Cells,2021,10(7):1687.

[9] 欧汝志,李雪琴,秦英梅,等.替诺福韦减量服用对艾滋病合并慢性肾脏病患者的临床效果分析[J/CD].新发传染病电子杂志,2023,8(3):25-28.

[10] 胡峰,彭武建,李桂霞,等.联合抗病毒治疗药物对艾滋病患者肾损伤的临床观察[J/CD].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2020,20(3):55-56.

[11] JAFARI A,KHALILI H,DASHTI-KHAVIDAKI S, et al. Tenofovir-induced nephrotoxicity: incidence, mechanism,risk factors,prognosis and proposed agents for prevention[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(9):1029-1040.

[12] 乐晓琴,张仁芳.富马酸替诺福韦二吡呋酯对艾滋病患者肾脏毒性的研究进展[J/CD].新发传染病电子杂志,2018,3(3):150-152.

[13] 陈素庭,许国章. HIV 感染及抗病毒治疗与糖尿病关系研究进展[J].中华流行病学杂志,2022,43(4):598-602.

[14] WOERLE H J,MARIUZ P R,MEYER C,et al. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens[J]. Diabetes,2003,52(4):918-925.

[15] KOSTER J C,REMEDI M S,QIU H,et al. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release[J]. Diabetes,2003,112(23):123-134.

[16] HERTEL J,STRUTHERS H,HORJ C B,et al. A structural basis for the acute effects of HIV protease inhibitors on GLUT4 intrinsic activity[J]. J Biol Chem,2004,279(53):55147-55152.

[17] BROWN T T,LI X H,COLE S R,et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the multicenter AIDS cohort study[J]. AIDS,2005,19(13):1375-1383.

[18] 刘甲野,孙丽琴,何云,等.深圳市初治 HIV 感染者高血糖患病率及影响因素分析[J].中国艾滋病性病,2020,26(6):590-594.

[19] 严冬梅,王宗正,蔡琳,等. TLE 方案对初治男男性行为者的 HIV/AIDS 患者血脂及致动脉粥样硬化率的影响[J].中国艾滋病性病,2021,27(1):21-24.

[20] 刘亚楠,马彦民,陈莉华,等.河南某地女性 HIV/AIDS 患者高脂血症及影响因素分析[J].中国皮肤性病学杂志,2021,35(6):646-650.