

HIV/HBV 抗病毒治疗药物的不良反应

殷琦敏 肖江 伦文辉 郜桂菊*

首都医科大学附属北京地坛医院感染中心 (北京 100015)

【摘要】目的: 介绍抗 HIV/HBV 病毒药物的不良反应, 指导临床工作者早发现、早处理。**方法:** 总结 PubMed 数据库及万方数据库近 10 年来 35 篇有关抗病毒药物不良反应的文章。**结果:** 依非韦伦 (efavirenz, EFV) 常见的不良反应为中枢神经系统毒性、皮疹、脂代谢异常。替诺福韦 (tenofovir, TDF) 具有潜在肾毒性, 主要导致肾小管损伤。阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV) 的结构与 TDF 相似, 均可导致肾毒性。蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors, PIs) 主要不良反应为代谢综合征。拉米夫定 (lamivudine, 3TC) 的不良反应事件少见, 少数发生严重皮疹。**结论:** 不同类型抗病毒药物具有不同的不良反应。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 乙型肝炎病毒; 高效抗逆转录病毒治疗; 药物不良反应

【中图分类号】 R978.7

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.07.011

Adverse Reactions of Antiviral Drugs for HIV/HBV Coinfection

YIN Qi-min, XIAO Jiang, LUN Wen-hui, GAO Gui-ju* Infection center, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100015, China

【Abstract】Objective: To introduce adverse reactions of HAART for HIV/HBV coinfection: so that clinical staff can take actions on early detection and early treatment for adverse drug reactions. **Methods:** Through searching Pubmed database and Wanfang database, author obtained 35 articles on adverse reactions of antiviral treatment nearly the latest decade. **Results:** Common adverse reactions of EFV are the central nervous system toxicity, skin rash and dyslipidemia. TDF has potential nephrotoxicity, which can cause renal tubular damage. Because the structure of ADV is similar to TDF, both of them can lead to renal toxicity. Major adverse reactions of PIs are lipid metabolism. 3TC rarely causes adverse reactions, such as serious rashes. **Conclusion:** Different types of HAART drugs manifest different adverse reactions.

【Keywords】 HIV; HBV; highly active antiretroviral therapy; adverse drug reaction

为了防止 HIV 和 HBV 耐药性的发生, 对共感染患者的治疗用药应该慎重选择。当需要同时抗 HIV 和 HBV 治疗时, 推荐采用两种对 HBV 均有效的核苷类逆转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) 组成的抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 方案, 即替诺福韦酯 (TDF) 联

合拉米夫定 (3TC) 或恩曲他滨 (emtricitabine, FTC), 这就降低了 HBV 耐药的发生, 目前推荐的 ART 一线治疗方案为 TDF+3TC/FTC+ 依非韦伦 (EFV) / 奈韦拉平 (nevirapine, NVP)。二线方案为齐多夫定 (zidovudine, AZT) +TDF+3TC+ 克力芝 (lopinavir/ritonavir, LPV/r)。在不需要开始 ART 治疗的患者, 抗 HBV 治疗的

基金项目: 北京自然科学基金“瘦素、脂联素基因多态性与艾滋病并发脂肪肝相关性分析”(7112065); 十二五国家科技重大专项课题: 成人艾滋病适宜治疗策略研究与应用 (2012ZX10001003); 十二五国家科技重大专项“中医药防治重大传染病临床科研基地与技术平台建设 (2012ZX10005010-003)

* 通讯作者: 郜桂菊 E-mail: guiju.gao@163.com

药物可选择长效干扰素或阿德福韦酯 (ADV)。

笔者就 HIV/HBV 抗病毒治疗药物的不良反应做一介绍,以便在临床中做到早发现、早处理。

1 依非韦伦

EFV 属非核苷类逆转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs), 其药物不良反应主要有以下几方面:

1.1 中枢神经系统毒性^[1]

中枢神经系统毒性为 EFV 最常见的不良反应,在 EFV 起始治疗阶段,神经系统不良反应可能持续 3 个月,甚至 2 年^[2]。症状包括头晕、共济失调、失眠、嗜睡、记忆缺失、注意力分散、幻觉、梦魇。严重的中枢神经系统不良反应少有发生,例如严重抑郁、自杀倾向、攻击性行为、妄想、偏执、躁狂^[3]。Gallego 等^[4]对服用 EFV 的患者进行脑电图监测,发现其睡眠结构改变,这可以解释 EFV 相关失眠。Fumaz 等^[2]发现这些不良反应并不会导致患者生命质量或药物依从性下降,并且观察到 EFV 血浆浓度与不良反应的发生无关。但 Gallego 等^[4]的研究表明睡眠障碍与血药浓度呈正相关。最近的一项试验^[5]表明 EFV 与严重的神经系统疾病无相关性,但是在出现严重的中枢神经系统症状时应考虑停药,换用蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors, PIs) 抗病毒治疗。

1.2 皮疹

NNRTIs 相关皮疹十分多见,常导致药物治疗中断,并且可能引起严重后果。与 NVP 相比,EFV 导致的皮疹发生率较低,通常为轻-中度斑丘疹,发生在治疗的 3 周内,在 1 月内或治疗终止后会自行消退,当再次使用 EFV,可联合使用抗组胺药和 (或) 糖皮质激素。时当发生严重的皮疹时,应立即终止治疗。

细胞介导的超敏反应和基因遗传性被认为是 NNRTIs 相关皮疹的主要原因^[6]。一项研究^[7]显示,免疫重建炎症反应综合征 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) 可能是 NNRTIs 相关皮疹的发病机制。

一项回顾性病例研究^[8]表明 EFV 相关皮疹的主要特点是环形红斑和散在分布斑片状皮疹,但仍需大规模前瞻性研究。多形性红斑和 Stevens-Johnson 综合征在成人中极少发生 (0.1%),而儿童发生率为 5%,且通常需要停药。

1.3 脂代谢紊乱

脂代谢紊乱在 PIs 中常见,一项关于抗病毒药物副作用数据分析 (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs, DAD) 的试验^[9],则发现 NVP 和 EFV 较 PIs 较少引起脂代谢紊乱,但与 NVP 相比,EFV 会导致血清总胆固醇和甘油三酯的水平更高。Manfredi 等^[10]研究表明,与 NVP 相比,EFV 会引起更高水平的甘油三酯、胆固醇、血糖。另一项试验表明 EFV 治疗 8 周后,血清总胆固醇、甘油三酯、HDL-C 升高。但与 PIs 相比,EFV 很少引起动脉粥样硬化样改变,因为 EFV 可以提高血清 HDL-C 水平,从而对血管产生保护作用^[11]。

1.4 致畸

一项报告^[12]表明孕妇服用 1 个月 EFV,407 名新生儿中 13 名为先天性缺陷;服用 2~3 月,37 名新生儿中 2 名即出现先天性缺陷,因此孕妇及计划怀孕的妇女禁用。

1.5 男性乳房发育

男性乳房发育是少见的,西欧男性 HIV 患者接受 2 年以上 EFV 治疗后,其中 2.8% 的患者出现乳房发育^[13]。仅有 5 次病例报道了男性儿童乳房发育^[14]。尽管少见,临床工作者应认真鉴别男性乳房发育和代谢综合征。

尽管 EFV 可以引起一系列不良反应,但作为 ART 治疗的一线药物,EFV 显著提高了患者的生活质量。

2 替诺福韦酯

TDF 相关肾毒性并不常见,且大多数是短期改变。一些病例研究^[15]发现 TDF 相关的肾毒性是可逆的。

一项体外研究^[16]表明 TDF 在近端肾小管

细胞内聚集, 这导致肾小管细胞内线粒体的毒性。线粒体功能损伤引起肾小管细胞破坏, 从而导致肾小管坏死和肾小球滤过率下降^[17]。TDF 通过位于肾小管基底膜侧的人类有机转运蛋白 1 (human organic anion transporter1, HOAT1) 的直接转运作用使药物聚集于肾小管细胞内, 并且可与 PIs (如 LPV) 产生竞争抑制作用^[18]。一旦聚集, TDF 通过位于近端肾小管细胞上皮面的多重耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance-associated protein-type2, MRP2) 分泌于尿液中。Izzedine 等^[19]实验也表明 MRP2 与 TDF 引起的近端肾小管损伤相关。

临床患者肾毒性常表现为尿糖、蛋白尿、血磷降低、血肌酐升高。一些患者出现范可尼综合征 (Fanconi syndrome) 和骨密度下降, 不到 2% 的患者需要进行透析或经历过骨折。

目前国际指南提出当肌酐清除率 $<50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 时, 避免使用 TDF 或减少药物剂量。国际指南提出应每 6 个月监测 1 次肾功能, 包括肾小球滤过率的估算值 (estimates of glomerular filtration rate, eGFR)、血磷、尿蛋白和尿糖^[20-21]。

3 阿德福韦酯

ADV 为核苷类抗 HBV 药物, 是一种逆转录酶抑制剂, 对 HBV 野生株及对 3TC 耐药的 HBV 变异株均有抑制作用。

ADV 的结构与 TDF 相似, 均可导致肾毒性。在体内转化为阿德福韦, 主要经肾排出, 作用于近曲小管, 影响其重吸收功能, 致使对磷的重吸收减少, 血磷降低和血清肌酐升高, 因此具有潜在的肾毒性。肾毒性与剂量呈正相关, 文献^[22]报导其肾毒性可见于常规剂量 $10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 达 48 周以上者, 表现为肾小管损伤、肾功能异常伴血磷下降。

4 蛋白酶抑制剂

4.1 PIs 与葡萄糖转运

PIs 抑制脂肪细胞糖原摄取。PIs 对脂肪细胞的主要作用是对糖原摄取的直接抑制, 导致甘油三酯合成的减少。此外, 脂肪细胞内的 PIs

导致蛋白质聚集, 并且诱导雌激素受体应激反应^[23-24]。PIs 的这两个作用可能是脂肪细胞变性和脂肪萎缩的主要机制。

4.2 PIs 对胰岛 β 细胞功能的影响

PIs 抑制糖原刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素的功能。对于胰岛 β 细胞, 葡萄糖的升高会导致 ATP:ADP 比率升高、ATP 依赖 K^+ 通道关闭、细胞膜去极化、电压依赖性 Ca^{2+} 通道开放, Ca^{2+} 通道开放导致细胞内外 Ca^{2+} 浓度的升高, 从而引发胰岛素释放^[25]。而 PIs 抑制了 Ca^{2+} 通道开放, 即抑制了胰岛素释放的级联反应。

4.3 PIs 与脂类代谢

PIs 通过促进细胞核固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding proteins, SREBPs) 调节转录因子的活化来激活肝脏脂类合成。在不参与脂质合成时, SREBPs 位于内质网膜上, 与固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白 (SREBP cleavage activating protein, SCAP) 的闭合状态相关。当固醇减少时, SREBPs-SCAP 复合体就从内质网移至高尔基体, 在此处 1-磷酸神经鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 修剪膜外 SREBPs 的动态螺旋环 (basis helix-loop-helix, bHLH) 位点。然后 SREBPs 转运因子进入核内并且连接到脂类合成基因的反应元件上, 诱导转运和增加胆固醇和甘油三酯的合成。SREBPs 在核内的半衰期是由核内的蛋白酶体的退变速率决定的。PIs 抑制蛋白酶体的水解作用, 延长 SREBPs 的半衰期, 因此进一步增加肝内脂质合成^[26]。

4.4 PIs 与脂肪代谢综合征

脂肪代谢综合征包括胰岛素抵抗、血脂异常和脂肪重新分布。PIs 抑制葡萄糖摄取导致肌细胞和脂肪细胞新陈代谢减缓。因胰岛 β 细胞功能下降, 外周组织获得性胰岛素敏感性下降加重。一旦引发, 级联反应可能因慢性 HIV 感染产生的炎症因子而进一步加重^[27-28]。结果导致高脂血症、肝细胞脂毒性、脂肪组织内脂肪萎缩和胰岛素抵抗。这些过程共同解释了 HIV

患者接受 PIs 治疗后出现的脂肪代谢障碍和代谢综合征。

临床表现：在服用 3 个月或以上 PIs 后，一部分患者在体重不变的情况下，出现了脂肪组织的异常沉积，其表现为“水牛背”（即颈底部的脂肪组织）、“壶状腹”或“满月脸”。另外，一些患者在服用 PIs 后出现了四肢和脸部的脂肪消耗。上述症状在柯兴综合征患者中十分常见，该综合征是由于血清皮质酮异常升高引起，但在这些患者中没有发现血清皮质酮升高的证据。

脂肪代谢综合征最终会加速患心血管疾病的风险。其他危险因素包括高脂高蛋白饮食，缺乏锻炼，肥胖，高血压，吸烟，遗传，代谢异常综合征。循环中游离脂肪酸（free fatty acids, FFA）会引起不同组织毒性作用，包括肝脏（脂肪变性）、骨骼肌、胰腺，导致了多器官的胰岛素抵抗。肝脏增加的脂肪和葡萄糖的产生促使脂质代谢异常和动脉粥样硬化。当出现血脂异常时，需调整饮食结构，低脂低蛋白饮食，进行适当的锻炼。当患者甘油三酯 $\geq 500 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 时，需予以他汀类药物降血脂。

5 拉米夫定

3TC 的不良反应少，NRTIs 尤其是 AZT、ddI、司他夫定（stavudine, d4T），常见的不良反应如脂肪变性、乳酸酸中毒、横纹肌溶解等，在 3TC 治疗中均较少出现。国外一研究^[29]报道了 4 例患者在服用 3TC 后出现严重皮疹，表明 3TC 可能引起严重的皮肤反应，包括中毒性表皮坏死松解症，此时必须中断使用。日本一项关于阿巴卡韦和 3TC 安全性研究发现其心肌缺血事件和超敏反应的发生率低^[30]。

国内关于 3TC 的不良反应报道包括变态反应、脂肪代谢紊乱、骨髓抑制、肾结石、精神障碍、冻肩综合征、甲沟炎、进行性多发性脑白质病变、斑秃，但这些不良反应仅在极少数患者身上出现，不具备完全的统计学意义，需进一步观察^[31-32]。

6 小结

联合抗病毒治疗可使 HIV/HBV 患者获得免疫学重建和病毒学抑制。但不同种类的抗病毒药物可引起不同的不良反应。EFV 常见的不良反应为中枢神经系统毒性和皮疹；同时可引起脂代谢异常，但 EFV 通过升高 HDL-C 水平对血管实现保护作用；其少见的不良反应为致畸和男性乳房发育。TDF 通过线粒体毒性作用引起肾小管损伤，具有潜在肾毒性。当患者肌酐清除率 $< 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时，避免使用 TDF 或减少药物剂量。ADV 的结构与 TDF 相似，均可导致肾毒性。PIs 主要不良反应为脂肪代谢综合征，导致心血管事件高发，需通过药物、饮食、运动进行干预。3TC 的不良反应事件少见，有报道会发生严重皮疹，其他症状仅在少数患者中出现。临床医生应严格掌握抗病毒药物的不良反应，以做到早发现、早处理。

【参考文献】

- [1] Van leth F, Rews S, Grinszten B, et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART[J]. Aids, 2005, 19(5):463-471.
- [2] Fumas CR, Munoz-Moreno JA, Molto J, et al. Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence[J]. Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 38(5):560-565.
- [3] Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study[J]. Lancet, 2001, 358(9290):1322-1327.
- [4] Gallego L, Barriro P, Del RR et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with efavirenz[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(3):430-432.
- [5] Journot V, Chene G, De Castro N, et al. Use of efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders: a substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(12):1790-1799.
- [6] Umapathy S, Pawar A, Bajpai S, et al. HLA involvement in nevirapine-induced dermatological reaction in antiretroviral-treated HIV-1 patients[J]. J Pharmacol Pharmacother, 2011, 2(2):114-115.
- [7] Sarfo FS, Sarfo MA, Norman B, et al. Incidence and determinants of nevirapine and efavirenz-related skin rashes in West

- Africans: nevirapine's epitaph? [J]. PLoS One, 2014, 9(4):e94854.
- [8] Isaacs T, Ngwanya MR, et al. Annular erythema and photosensitivity as manifestations of efavirenz-induced cutaneous reactions: a review of five consecutive cases[J]. J Antimicrob Chemother. 2013, 68(12):2871-2874.
- [9] Fontas E, Vanleth F, Sabin CA, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? [J]. J Infect Dis, 2004, 189(6):1056-1074.
- [10] Manfredi R, Calza L, Chiodo F. An extremely different dysmetabolic profile between the two available nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: efavirenz and nevirapine[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 38(2):236-238.
- [11] Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, et al. Relationship of paraoxonase 1(PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk[J]. JAMA, 2008, 299(11): 1265.
- [12] Bera E, McCausland K, Nonkwelo R, et al. Birth defects following exposure to efavirenz-based antiretroviral therapy during pregnancy: a study at a regional South African hospital. [J]. AIDS, 2010, 24(2):283-289.
- [13] Meerkotter D. Gynaecomastia associated with highly active antiretroviral therapy (HAART)[J]. J Radiol Case Rep, 2010, 4(7):34-40.
- [14] Tukei VJ, Asiimwe A, Maganda A, et al. Safety and tolerability of antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents in Uganda[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2012, 59(3):274-280.
- [15] Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, et al. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(8): 1194-1198.
- [16] Vidal F, Domingo JC, Guallar J, et al. In vitro cytotoxicity and mitochondrial toxicity of tenofovir alone and in combination with other antiretrovirals in human renal proximal tubule cells[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(11):3824-3832.
- [17] Madeddu G, Quirino T, Carradori S, et al. Renal toxicity in HIV-infected patients receiving HAART[J]. Infez Med, 2006, 14(3):125-134.
- [18] Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(2): 283-290.
- [19] Izzedine H, Hulot JS, Villard E, et al. Association between ABC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy[J]. J Infect Dis, 2006, 194(11):1481-1491.
- [20] WHO. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents [EB/OL]. (2011-12-17)[2014-07-01]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf?ua=1.
- [21] National Department of Health South. [EB/OL]. (2014-12-21)[2014-07-01]. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/southafrica.art.pdf>.
- [22] Illoeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load[J]. Gastroenterology, 2006, 130(3):678-686.
- [23] Buettner C, Camacho RC. Hypothalamic control of hepatic glucose production and its potential role in insulin resistance[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008, 37(4):825-840.
- [24] Mulligan K, Khatami H, Schwarz JM, et al. The effects of recombinant human leptin on visceral fat, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy and hypoleptinemia[J]. Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4):1137-1144.
- [25] Hruz PW. Molecular mechanisms for insulin resistance in treated HIV infection[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(3): 459-468.
- [26] Bastard JP, Caron M, Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipodystrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance[J]. Lancet, 2002, 359(9311):1026-1031.
- [27] Minami R, Yamamoto M, Takahama S, et al. Comparison of the influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effect of raltegravir and atazanavir [J]. J Infect Chemother, 2011, 17(2):183-188.
- [28] Tsiodras S, Perelas A, Wanke C, et al. The HIV-1/HAART associated metabolic syndrome – novel adipokines, molecular associations and therapeutic implications[J]. J Infect, 2010, 61(2):101-103.
- [29] Modak D, Guha SK. Severe skin rash with lamivudine in HIV infected patients: some unusual case reports[J]. Indian J Pharmacol, 2013, 45(3):298-300.
- [30] Kurita T, Kitaichi T, Nagao T. Safety analysis of Epzicom® (lamivudine/abacavir sulfate) in post-marketing surveillance in Japan[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014, 23(4):372-381.
- [31] 黄小红 吴佳滨. 拉米夫定的不良反应和预防措施 [J] 淮海医药, 2010, 28(1):90-91.
- [32] 贺学新. 81 例拉米夫定药物不良反应分析 [J] 现代医药卫生, 2006, 22(3):452-453.