

# HIV 合并 HBV 感染者启动 HAART 后肾功能损害情况及影响因素分析

朱金辉, 杨文敏, 沈智勇, 朱秋映, 阮玉华

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81460510,81360442); 国家科技重大专项(编号:2018ZX10715-008); “八桂学者”经费资助项目

作者单位: 530028 南宁,广西壮族自治区疾病预防控制中心(朱金辉,杨文敏,沈智勇,朱秋映); 102206 北京,中国疾病预防控制中心(阮玉华)

作者简介: 朱金辉(1982-),男,医学博士,副主任医师,研究方向:艾滋病防控工作。E-mail:36953001@qq.com

通讯作者: 阮玉华(1965-),男,博士,研究员,研究方向:艾滋病防治。E-mail:ruanyuhua92@163.com

**[摘要]** **目的** 了解人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者启动高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral treatment, HAART)后肾功能损害情况,并分析其影响因素。**方法** 回顾性分析 2010-01~2015-06 广西启动 HAART 的 3 395 例 HIV 合并 HBV 感染者,采用 Logistic 回归模型分析启动治疗第 12 个月肾功能损害发生的影响因素。**结果** 研究对象在启动 HAART 后第 12 个月的肾功能损害发生率为 14.76%。服用含克力芝的一线治疗方案(AOR = 4.19, 95% CI = 2.76~6.38)及启动治疗时 WHO 分期为 3/4 期(AOR = 1.86, 95% CI = 1.49~2.33)是治疗后第 12 个月发生肾功能损害的危险因素。与启动治疗时 CD4 计数 <200 个/μL 者相比,启动治疗时 CD4 计数为 200~349 个/μL (AOR = 0.66, 95% CI = 0.50~0.85)、350~499 个/μL (AOR = 0.54, 95% CI = 0.34~0.84)、≥500 个/μL 者(AOR = 0.36, 95% CI = 0.18~0.74)治疗后第 12 个月肾功能损害风险较低。**结论** HIV 合并 HBV 感染者应尽早启动 HAART,选择含替诺福韦的一线治疗方案可以有效降低治疗第 12 个月肾功能损害风险。

**[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; 肾功能

**[中图分类号]** R 512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)09-0956-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.09.06

**Prevalence of renal impairment and its influencing factors in HIV/HBV-coinfected patients after initiating highly active anti-retroviral treatment** ZHU Jin-hui, YANG Wen-min, SHEN Zhi-yong, et al. Guangxi Center for Diseases Prevention and Control, Nanning 530028, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the prevalence of renal impairment and its influencing factors in HIV (human immunodeficiency virus)/HBV (hepatitis B virus)-coinfected patients after initiating highly active anti-retroviral treatment (HAART). **Methods** Three thousand three hundred and ninety-five HIV/HBV-coinfected patients who had completed a 12-month initiated HAART from Guangxi from January 2010 to June 2015 were enrolled in this study. Logistic regression model was conducted to analyze the factors leading to renal impairment at the 12th month after the initiation of HAART. **Results** The incidence of renal impairment 12 months after initiation of antiviral therapy was 14.76%. The first-line treatment regimen containing lopinavir (AOR = 4.19, 95% CI = 2.76~6.38) and the WHO stage of the initiation of treatment being 3/4 stages (AOR = 1.86, 95% CI = 1.49~2.33) were the risk factors of renal impairment at the 12th month after treatment. Compared with those who started HAART at the level of CD4 <200/μL, the patients who started HAART at the level of 200~349/μL (AOR = 0.66, 95% CI = 0.50~0.85), 350~499/μL (AOR = 0.54, 95% CI = 0.34~0.84) or ≥500/μL (AOR = 0.36, 95% CI = 0.18~0.74) had lower risk of renal impairment after 12 months of HAART. **Conclusion** For HIV/HBV-coinfected patients, initiation of antiviral therapy as early as possible and selection of first-line treatment with tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

can effectively reduce the risk of renal impairment at the 12th month of treatment.

[Key words] Human immunodeficiency virus(HIV); Hepatitis B virus(HBV); Highly active anti-retroviral treatment(HAART); Renal function

截至2016年,我国累计报告人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染者664 751例,同时我国也是世界上乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染报告例数最多的国家,HIV合并HBV感染流行情况较为严峻<sup>[1,2]</sup>。合并其他疾病是导致启动抗病毒治疗的HIV感染者死亡的重要原因。由于HBV和HIV的传播方式极为相似,HBV感染成为HIV感染者常见的合并感染。广西是我国HBV感染严重的地区,广西HIV合并HBV感染率达15.3%,高于全国平均水平(10.9%)<sup>[3]</sup>。本研究通过对广西HIV合并HBV感染者启动高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral treatment,HAART)后肝功能损伤情况进行分析,为HIV合并HBV感染治疗提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2010-01~2015-06广西启动HAART成人HIV合并HBV感染者3 395例。纳入标准:(1)启动HAART时接受了HBV抗体检测和血清肌酐(Scr)检测;(2)启动HAART后第12个月接受血清Scr检测。排除标准:(1)启动HAART时年龄<18岁;(2)启动HAART后没有后续随访信息;(3)启动HAART日期距研究终止日期不足1年。

1.2 方法 本研究数据来源于国家艾滋病抗病毒治疗信息系统生成的截至2016年广西抗病毒治疗数据库。根据《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》(第4版)<sup>[4]</sup>,由各级治疗机构对接受HAART者在启动治疗时进行人口学资料采集和采血检测,并进行随访监测。由医师根据HIV感染者的流行病学和临床情况,判断其感染途径及世界卫生组织(WHO)临床分期,并选用合理的抗病毒治疗方案。HIV抗体检测采用Western blot法,HBV抗体检测采用Elisa法,CD4计数采用流式细胞法,血清Scr检测采用比浊法。本研究采用研究对象启动治疗时和启动治疗后第12个月Scr检测结果,按CKD-EPI公式计算肌酐清除率(eGFR),以启动治疗第12个月eGFR下降超过基线eGFR 25%作为肾功能损害标准<sup>[5]</sup>。见表1。

表1 CKD-EPI公式估算eGFR

性 别	血清 Scr 值 (mg/dl)	计算公式
男	≤0.9	$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	>0.9	$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

续表 1

性 别	血清 Scr 值 (mg/dl)	计算公式
女	≤0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	>0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

1.3 统计学方法 应用SPSS15.0统计软件对数据进行分析。计数资料以百分率(%)表示,采用Logistic回归模型分析启动治疗第12个月肾功能损害影响因素。先后进行Logistic回归的单因素及多因素分析,估计未校正其他研究因素和校正其他研究因素后的优势比(odds ratio,OR)及95%CI,将单因素分析中P<0.10或研究关注的变量纳入多因素分析,估计校正混杂因素后的死亡风险比(adjusted odds ratio,AOR)及其95%CI。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染者的基本情况 3 395例感染者在启动HAART和治疗后第12个月接受了血清Scr检测,研究对象年龄以18~49岁为主(73.70%);性别以男性为主(71.13%);婚姻状况以已婚或同居为主(67.04%);传播途径以异性性途径为主(88.10%);启动HAART时CD4计数以<200个/μL居多(57.76%);WHO临床分期以1/2期居多(57.03%);启动HAART时方案以含替诺福韦(TDF)的一线方案为主(61.71%);在市级和县级启动HAART者分别占41.97%和41.89%;每年启动HAART人数呈上升趋势。

2.2 感染者的肾功能损害情况及影响因素分析 3 395例中501例在启动HAART第12个月出现了肾功能损害(eGFR比基线下降25%),肾功能损害发生率为14.76%。与使用含司坦夫定(D4T)的一线方案者相比,使用含齐多夫定(AZT)或TDF的一线方案者治疗后第12个月肾功能损害风险差异无统计学意义,含克力芝(LPV/r)的一线方案者治疗后第12个月更易发生肾功能损害(AOR=4.19,95%CI=2.76~6.38)。与启动HAART时CD4计数<200个/μL者相比,启动治疗时CD4计数为200~349个/μL(AOR=0.66,95%CI=0.50~0.85)、350~499个/μL(AOR=0.54,95%CI=0.34~0.84)、≥500个/μL(AOR=0.36,95%CI=0.18~0.74)者治疗后第12个月肾功能损害风险较低。与启动HAART时WHO临

床分期为 1/2 期者相比,启动治疗时 WHO 临床分 害 (AOR = 1.86, 95% CI = 1.49 ~ 2.33)。见表 2。  
期为 3/4 期者治疗后第 12 个月更易发生肾功能损

表 2 HIV 合并 HBV 感染者启动 HAART 第 12 个月肾功能损害情况及影响因素分析结果 [n (%)]

变 量	观察人数 (%)	肾功能损害人数	肾功能损害率 (%)	OR(95% CI)	P	AOR(95% CI)	P
合计	3395 (100.00)	501	14.76				
性别							
男	2415 (71.13)	358	14.82	1.00		1.00	
女	980 (28.87)	143	14.59	0.98 (0.80 ~ 1.21)	0.863	-	-
年龄(岁)							
18 ~ 49	2502 (73.70)	366	14.63	1.00		1.00	
≥50	893 (26.30)	135	15.12	1.04 (0.84 ~ 1.29)	0.723	-	-
婚姻状况							
未婚	659 (19.41)	111	16.84	1.00		1.00	
已婚或同居	2276 (67.04)	322	14.15	0.81 (0.64 ~ 1.03)	0.086	-	-
其他	460 (13.55)	68	14.78	0.86 (0.62 ~ 1.19)	0.355	-	-
传播途径							
异性性途径	2991 (88.10)	446	14.91	1.00		1.00	
静脉注射吸毒	253 (7.45)	33	13.04	0.86 (0.59 ~ 1.25)	0.422	-	-
同性性途径	74 (2.18)	8	10.81	0.69 (0.33 ~ 1.45)	0.329	-	-
其他	77 (2.27)	14	18.18	1.27 (0.70 ~ 2.28)	0.428	-	-
启动 HAART 时 CD4 计数(个/μL)							
<200	1961 (57.76)	357	18.20	1.00		1.00	
200 ~ 349	961 (28.31)	99	10.30	0.52 (0.41 ~ 0.65)	0.000	0.66 (0.50 ~ 0.85)	0.002
350 ~ 499	300 (8.84)	26	8.67	0.43 (0.28 ~ 0.65)	0.000	0.54 (0.34 ~ 0.84)	0.006
≥500	137 (4.03)	9	6.57	0.32 (0.16 ~ 0.63)	0.001	0.36 (0.18 ~ 0.74)	0.006
不详	36 (1.06)	10	27.78	1.73 (0.83 ~ 3.62)	0.146	1.87 (0.88 ~ 3.98)	0.104
启动 HAART 时 WHO 分期							
1/2 期	1936 (57.03)	203	10.49	1.00		1.00	
3/4 期	1459 (42.97)	298	20.42	2.19 (1.81 ~ 2.66)	0.000	1.86 (1.49 ~ 2.33)	0.000
启动 HAART 方案							
含 D4T 的一线方案	320 (9.43)	46	14.38	1.00		1.00	
含 AZT 的一线方案	691 (20.35)	85	12.30	0.84 (0.57 ~ 1.23)	0.362	1.14 (0.77 ~ 1.69)	0.520
含 TDF 的一线方案	2095 (61.71)	282	13.46	0.93 (0.66 ~ 1.30)	0.657	1.24 (0.88 ~ 1.75)	0.213
含 LPV/r 的一线方案	279 (8.22)	87	31.18	2.70 (1.81 ~ 4.04)	0.000	4.19 (2.76 ~ 6.38)	0.000
其他	10 (0.29)	1	10.00	0.66 (0.08 ~ 5.35)	0.699	0.88 (0.11 ~ 7.20)	0.902
抗病毒治疗机构级别							
省级	548 (16.14)	81	14.78	1.00		1.00	
市级	1425 (41.97)	218	15.30	1.04 (0.79 ~ 1.37)	0.774	-	-
县级	1422 (41.89)	202	14.21	0.95 (0.72 ~ 1.26)	0.744	-	-
启动 HAART 年份							
2010	352 (10.37)	52	14.77	1.00		1.00	
2011	530 (15.61)	75	14.15	0.95 (0.65 ~ 1.39)	0.797	-	-
2012	619 (18.23)	102	16.48	1.14 (0.79 ~ 1.64)	0.485	-	-
2013	679 (20.00)	94	13.84	0.93 (0.64 ~ 1.34)	0.685	-	-
2014	800 (23.57)	122	15.25	1.04 (0.73 ~ 1.48)	0.835	-	-
2015 年 1 ~ 6 月	415 (12.22)	56	13.49	0.90 (0.60 ~ 1.35)	0.612	-	-

### 3 讨论

#### 3.1 HIV 感染会引发肾脏形态、生理和功能异常,

既往研究<sup>[6]</sup>发现,约 30% 的 HIV 感染者出现肾功能不全。HIV 感染者合并其他疾病、继发其他机会性

感染、使用各类药物均可能加重肾功能损害<sup>[7,8]</sup>。本研究发现,广西启动 HAART 的 HIV 感染者合并 HBV 感染率为 14.76%,高于全球平均水平(7.4%)<sup>[9]</sup>。在当前中国采取艾滋病扩大治疗策略下,越来越多的 HIV 合并 HBV 感染启动了 HAART, HIV 合并 HBV 感染的治疗工作应当引起更高的关注。

**3.2 HAART 方案中的核苷酸类药物兼具治疗 HIV 感染和 HBV 感染作用。**2008 年,WHO 推荐 HIV 合并 HBV 感染者使用含拉米夫定(3TC)的 HAART 方案,2012 年中国采用 TDF/AZT + 3TC + 依非韦伦(EFV)/奈韦拉平(NVP)作为 HIV 合并 HBV 感染治疗方案。TDF 可以有效治疗 HBV 感染,作为 HAART 方案药物之一,其降低 HBV DNA 效果与 3TC + TDF 联合用药相当。与李宁等<sup>[5]</sup>研究结果相似,本研究未观察到含 TDF 抗病毒治疗方案较其他方案更易造成肾功能损害,可能需要更长时间的随访来评估 TDF 的肾毒性。

**3.3 CD4 计数是判断 HIV 感染者免疫功能状况的指标,CD4 计数较低意味着人体免疫系统已遭受严重损害,免疫系统重建困难<sup>[10,11]</sup>。**本研究发现,与启动 HAART 时 CD4 计数 < 200 个/μL 者相比,启动治疗时 CD4 计数为 200 ~ 349 个/μL, 350 ~ 499 个/μL, ≥ 500 个/μL 者治疗后第 12 个月发生肾功能损害风险较低。WHO 分期是判断 HIV 感染者临床状况的指标,WHO 分期为 3 期或 4 期者,多数已发生病毒、细菌、真菌等各种机会性感染,累及人体各系统、器官,是 HIV 感染者死亡的重要原因<sup>[12~14]</sup>。本研究发现,与启动 HAART 时 WHO 临床分期为 1/2 期者相比,启动治疗时 WHO 临床分期为 3/4 期者治疗后第 12 个月发生肾功能损害风险较高。

**3.4 本研究发现,除启动 HAART 时 CD4 计数和 WHO 临床分期外,年龄、性别、婚姻状况、传播途径、抗病毒治疗机构级别和启动 HAART 年份均不是启动治疗后第 12 个月肾功能损害影响因素,与冯润川等<sup>[7,15]</sup>研究结果一致。**晚发现、晚治疗已经是影响艾滋病病例治疗效果的重要因素。本研究发现启动 HAART 时 CD4 计数较低、WHO 分期为 3/4 期的 HIV/HBV 感染者在启动治疗第 12 个月更易于发生肾功能损害,从保护肾功能角度而言,此类感染者也应当尽早启动 HAART。此外,因副作用和治疗效果等原因,中国不再将 D4T 纳入 HAART 方案,本研究基于现实环境获得的结果为这一策略提供了依据。

## 参考文献

- 1 Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6):383-403.
- 2 中国疾病预防控制中心,性病艾滋病预防控制中心,性病控制中心. 2016 年 12 月全国艾滋病性病疫情[J]. *中国艾滋病性病*, 2017, 23(2):93.
- 3 Shen YZ, Wang ZY, Qi TK, et al. Serological survey of viral hepatitis markers among newly diagnosed patients with HIV/AIDS in China [J]. *HIV Med*, 2013, 14(3):167-175.
- 4 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]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2016:68-70.
- 5 李 宁,张程达,李冠群,等. 含替诺福韦的治疗方案对中国初治 HIV/AIDS 病人肾功能的影响[J]. *中国艾滋病性病*, 2015, 21(5):361-365.
- 6 李重熙,田 波,白劲松,等. AIDS 病人基线肌酐清除率异常的发生率及影响因素[J]. *中国艾滋病性病*, 2015, 21(4):262-264.
- 7 冯润川,兰玲鲜,彭智鹏,等. HIV/AIDS 合并肾功能损害 1129 例患者临床特征及预后因素分析[J]. *广东医学*, 2018, 39(Z1):74-78,81.
- 8 吕日英,李国坚. 高效抗逆转录病毒疗法在艾滋病治疗中的应用进展[J]. *中国临床新医学*, 2015, 8(9):887-890.
- 9 Su M, Liao L, Xing H, et al. Characteristics of HBV infection in 705 HIV-infected patients under lamivudine-based antiretroviral treatment from three regions in China[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11:1635-1644.
- 10 董利民,张建新,李 群,等. 艾滋病抗病毒治疗效果及影响因素的分析[J]. *预防医学情报杂志*, 2017, 33(2):138-140.
- 11 陈国春,卫 峥,马 波,等. 艾滋病患者高效抗病毒治疗后免疫重建及预后影响因素的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(22):3414-3417,3421.
- 12 Mutanga JN, Mutembo S, Ezeamama AE, et al. Long-term survival outcomes of HIV infected children receiving antiretroviral therapy: an observational study from Zambia (2003-2015)[J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1):115.
- 13 Titou H, Baba N, Kasouati J, et al. Survival in HIV-1 patients receiving antiretroviral therapy in Morocco[J]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2018, 66(5):311-316.
- 14 McNairy ML, Jannat-Khah D, Pape JW, et al. Predicting death and lost to follow-up among adults initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings: Derivation and external validation of a risk score in Haiti[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e201945.
- 15 冯润川,兰玲鲜,谢志满,等. 450 例 HIV/AIDS 合并肾功能损害患者临床病因与预后评价分析[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(10):96-100.

[收稿日期 2019-03-19][本文编辑 余 军 吕文娟]