

联合雷特格韦用于 HIV-1 初次治疗有效性和安全性的 Meta 分析

张峰^{1,2}, 张芝晴^{1,2}, 白诗梦^{2,3}, 高双全^{1,2}, 田金辉⁴, 顾颖^{2,3}, 曲成毅⁵

【摘要】 目的 评价联合雷特格韦治疗方案用于人类免疫缺陷病毒-1 (human immunodeficiency virus 1, HIV-1) 初次抗病毒治疗的安全性和有效性。方法 检索联合雷特格韦用于 HIV-1 感染者初次抗病毒治疗的临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 采用 Rev Man 5.2 软件和 Stata 12.0 进行 Meta 分析。结果 纳入 17 个 RCT, Meta 分析结果: 以血浆病毒载量 < 50 拷贝/ml 为治疗有效。在治疗 48 周及 96 周, 试验组有效率分别为 84.21%、87.30%, 与对照组相比差异均无统计学意义 (均有 $P > 0.05$); 治疗 240 周, 试验组有效率高于对照组 (70.2% 和 61.5%), 合并效应量 ($RR = 1.15$, 95% CI : 1.03 ~ 1.28, $P = 0.010$)。试验组与对照组在腹泻、恶心、头晕、头痛、失眠等常见不良反应差异均无统计学意义 (均有 $P > 0.05$); 其中 96 周及 144/156 周时脂质代谢异常增高合并效应量 (RR (95% CI) 分别为: 低密度脂蛋白 0.16 (0.05 ~ 0.49)、0.20 (0.08 ~ 0.48), 甘油三酯 0.12 (0.02 ~ 0.59)、0.12 (0.03 ~ 0.59), 总胆固醇 0.04 (0.00 ~ 0.40)、0.04 (0.00 ~ 0.34)。脂质代谢指标异常增高发生率, 试验组均少于对照组, 差异均有统计学意义 (均有 $P < 0.05$)。结论 雷特格韦联合核苷类逆转录酶抑制剂、非核苷类逆转录酶抑制剂或蛋白酶抑制剂可以作为 HIV-1/艾滋病初次抗病毒治疗的可选方案, 与目前推荐的抗病毒治疗方案疗效相当, 且安全性较好, 其中脂质代谢异常增高明显减少, 但受纳入研究对象的限制, 需要更多研究进一步验证。

【关键词】 HIV; 获得性免疫缺陷综合征; Meta 分析; 随机对照试验

【中图分类号】 R512.91; R181

【文献标识码】 A

【文章编号】 1674-3679(2017)05-0504-06

DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.05.018

Efficacy and safety of raltegravir-based therapy in antiretroviral-naive patients with HIV-1 infection: A Meta-analysis ZHANG Feng^{1,2}, ZHANG Zhi-qing^{1,2}, BAI Shi-meng^{2,3}, GAO Shuang-quan^{1,2}, TIAN Jin-hui⁴, GU Ying^{2,3}, QU Cheng-yi⁵. 1. School of public health, Xiamen University, Xiamen 361102, China; 2. State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, Xiamen 361102, China; 3. School of Life Science, Xiamen University, Xiamen 361102, China; 4. Evidence-Based Medicine Center of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 5. Department of Epidemiology, School of public health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】 Objective To systematically review the efficacy and safety of raltegravir-based therapy in antiretroviral-naive patients with HIV infection. **Methods** The data on randomized controlled trial (RCT) of raltegravir-based therapy in antiretroviral-naive patients with HIV-1 infection were collected, and analyzed using Rev Man 5.2 and Stata 12.0 software. **Results** A total of 17 RCTs were included. At weeks 48, 96, there were no significant differences (all $P > 0.05$) between the raltegravir group and control group, proportion of patients with virological response (plasma viral load < 50 copies/ml) in raltegravir group were 84.2% and 87.3%, respectively. At weeks 240, 70.2% versus 61.5% achieved plasma viral load < 50 copies/ml in the raltegravir group and control group ($RR = 1.15$, 95% CI : 1.03-1.28, $P = 0.010$). The incidence rate of drug-related clinical common adverse events (including diarrhea, nausea, dizziness, headache, insomnia) in both groups were not significantly different (all $P > 0.05$) at weeks 48 and 96, respectively. At weeks 96, 144/156, the mean changes from baseline in LDL-cholesterol (LDL) 0.16 (0.05-0.49), 0.20 (0.08-0.48), triglyceride (TG) 0.12 (0.02-0.59), 0.12 (0.03-0.59) and total cholesterol (TC), 0.04 (0.00-0.40), 0.04 (0.00-0.34) concentrations, the raltegravir-based regimens group had a lower incidence rate than the control group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Current evidence shows that the raltegravir-based therapy had long-term and well tolerated antiretroviral activity, which was non-inferior to current regimens recommended for antiretroviral-naive adults and adolescents with HIV-infection. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies would be needed to verify the above conclusion.

【Key words】 HIV; Acquired immunodeficiency syndrome; Meta-analysis; Randomized controlled trial

(Chin J Dis Control Prev 2017 21(5): 504-509)

【基金项目】 国家自然科学基金 (81371818); 福建省科技创新平台 (2014Y2004)

【作者单位】 ¹ 厦门大学公共卫生学院, 福建 厦门 361102

² 分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室, 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 福建 厦门 361102

³ 厦门大学生命科学学院, 福建 厦门 361102

⁴ 兰州大学循证医学中心, 甘肃 兰州 730000

⁵ 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室, 山西 太原 030001

【作者简介】 张峰 (1988 -) 男, 陕西丹凤人, 在读硕士研究生。主要研究方向: HIV-1 分子流行病学。

【通讯作者】 顾颖, E-mail: guying@xmu.edu.cn

曲成毅, E-mail: quchengyi0012@163.com

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是全球性公共卫生问题,当前尚无有效的疫苗,高效抗反转录病毒治疗能够有效控制人类免疫缺陷病毒-1(human immunodeficiency virus 1, HIV-1)感染者病毒载量,降低 AIDS 相关疾病的发病率和死亡率^[1]。我国治疗方案主要是 2 种核苷类逆转录酶抑制剂 + 1 种非核苷类逆转录酶抑制剂,但随着用药时间延长及病毒变异极易发生耐药。新上市的整合酶和蛋白酶抑制剂具有较好抗病毒活性,与核苷类逆转录酶抑制剂、非核苷类逆转录酶抑制剂相比,新型药物线粒体毒性、骨髓抑制、脂质代谢异常增高、神经系统毒性等毒副作用较低^[2]。

雷特格韦是美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)于 2007 年批准上市的第一个整合酶链转移抑制剂,已有实验比较了基于雷特格韦多药联合的治疗方案与现有推荐的抗病毒治疗方案的有效性和安全性^[3],但是缺乏系统评价报道。本研究采用 Meta 分析方法系统评价基于雷特格韦的抗病毒方案用于 HIV-1/AIDS 初次抗病毒治疗的有效性和安全性,以期为临床应用提供证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索 The Cochrane Library、PubMed、EMbase、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang 数据库并查阅相关文献书籍,收集关于雷特格韦研究的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。检索时间为各库建库至 2016 年 3 月。多次预检索后,检索词根据具体数据库进行调整,查询同义词提高目标文献的检出率。检索参照 Cochrane 系统评价手册推荐的检索策略。中文检索词: HIV、艾滋病、雷特格韦、随机对照试验;英文检索 检索策略以 Pubmed 为例: #1 HIV OR (human immunodeficiency virus) OR (viruses, human immunodeficiency) OR (immunodeficiency virus, human) OR (AIDS virus) OR (virus, AIDS) OR (viruses, AIDS) OR (acquired immune deficiency syndrome virus) OR (aids associated lentivirus) OR (aids associated retrovirus) OR (aids associated virus) OR (aids related virus) OR (immunodeficiency associated virus) OR (immunodeficiency viruses primate); #2 randomized controlled trial OR randomized controlled trial as topic OR controlled clinical trial OR controlled clinical trial as topic OR random; #3 Raltegravir OR RAL OR Isentress; #4 #1 AND #2 AND #3。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型

治疗随访时间 ≥ 48 周的 RCT。

1.2.2 研究对象

纳入标准: 确诊 HIV-1 感染者,初次接受抗病毒治疗,年龄 ≥ 18 周岁。

1.2.3 干预措施

试验组接受雷特格韦(400 mg/片,每日 2 次)联合核苷类逆转录酶抑制剂、非核苷类逆转录酶抑制剂或蛋白酶抑制剂,对照组给予 FDA 推荐的 HIV-1 抗病毒治疗药物联合,包括核苷类逆转录酶抑制剂、非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶链转移抑制剂,且两组背景治疗及处理措施完全相同。

1.2.4 结局指标

(1) 抗病毒治疗 48 周、96 周,血浆病毒载量 < 50 拷贝/ml 发生率; (2) CD4⁺ 细胞增加数; (3) 与服药相关常见不良反应事件发生率。

1.2.5 排除标准

(1) HIV-1 合并乙肝病毒、丙肝病毒、结核感染者; (2) 感染者年龄 < 18 周岁; (3) 非初次接受抗病毒治疗者; (4) HIV-1 抗病毒治疗失败者; (5) 伴发 HIV-1 感染相关免疫缺陷性疾病者; (6) 非随机临床对照试验; (7) 试验组与对照组均使用雷特格韦; (8) 雷特格韦联合的抗病毒药物未获得 FDA 批准。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0^[4] 评价纳入 RCT 的方法学质量。同时利用改良后 Jadad 量表进行文章质量评分,该量表由随机序列产生、随机化隐藏、盲法、撤出与随访 4 部分组成,每部分为 0~1/2 分,总分为 0~7 分,1~3 分视为低质量,4~7 分为高质量)。

1.4 统计分析

采用 RevMan 5.2 和 Stata 12.0 进行分析。二分类变量采用 RR 及其(95% CI)为效应统计量。 χ^2 检验分析结果间异质性。若各研究结果间有统计学同质性($P > 0.1$, $I^2 < 50%$),采用固定效应模型。若各研究结果间是统计学异质性($P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50%$),分析异质性来源,进行亚组分析,若各研究结果间及亚组间有足够相似性时($P > 0.1$, $I^2 < 50%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性而无临床异质性或临床差异无统计学意义时,采用随机效应模型。当 P 值与 I^2 值出现矛盾时,采用 I^2 值。异质性过大则进行描述性分析。评价发表偏倚的失安全系数(Nfs)中,若 $Nfs > 5K + 10$ (K 为研究个数)则结果可靠性好,结论受发表偏倚影响不大,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得文献 669 篇,经过逐层,最终纳入 17 篇英文文献^[5-21],尚无中文关于雷

特格韦临床随机对照试验结果报道。17 个纳入的研究主要来自于 Protocol004、STARTMRK、PROGRESS、RADAR、ACTG5257、SPRING-2 study、SPARTAN、NEAT001 ANRS143 等 7 个临床随机对照试验,包括 5 006 例患者,文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征、质量评价和发表偏倚分析 纳入的研究包括 7 个大型跨地区关于雷特格韦随机临床对照试验,纳入研究的基本特征见表 1。针对纳入研究的文章进行 AMSTAR 和改良后 Jadad 量表质量评价结果见表 2。利用 Stata 12.0,对纳入研究的文章发表偏倚分别进行 Begg 秩相关、Egger 线性回归和失安全系数检验,以抗病毒治疗 48 周,血浆病毒载量 <50 拷贝/ml 为例进行分析。抗病毒治疗 48 周血浆病毒载量 <50 拷贝/ml, Begg 法检验 $Z=0.24, P=0.806$; Egger 法检验 $t=-0.85, P=0.456$ 。 $Nfs_{0.05}=117.84$ 提示无明显发表偏倚。

2.3 有效性与安全性分析

2.3.1 基于雷特格韦用于 HIV-1 感染者初次抗病毒治疗有效性分析 试验组(雷特格韦联合核苷类逆转录酶抑制剂、非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂)与对照组相比,以血浆病毒载量 <50 拷贝/ml 定为抗病毒治疗有效。Meta 分析合并结果:试验组抗病毒治疗有效率 48 周为 84.21% (图 2) 及 96 周为 87.30% (图 3) 与对照组相比,抗病毒有效率差异均无统计学意义(均有 $P>0.05$)。其中两项纳

入 756 名 HIV-1 感染者初次抗病毒治疗的 5 年随机、双盲、对照实验中^[9,14],试验组使用雷特格韦联合 2 种核苷类逆转录酶抑制;对照组给予依法韦仑联合 2 种核苷类逆转录酶抑制剂。其中 70.2% 试验组的患者、61.5% 对照组的患者达到抗病毒有效标准,两组治疗率差 ($RD=9\%$, $95\% CI: 0.02 \sim 0.16, P=0.010$) (见图 4)。合并效应量 ($RR=1.15$, $95\% CI: 1.03 \sim 1.28, P=0.010$) ,显示出基于雷特格韦的治疗方案在初次接受抗病毒治疗的患者中相比于对照组具有较好的抗病毒效果。通过对比随用药时间延长,试验组具有较好的远期抗病毒疗效。

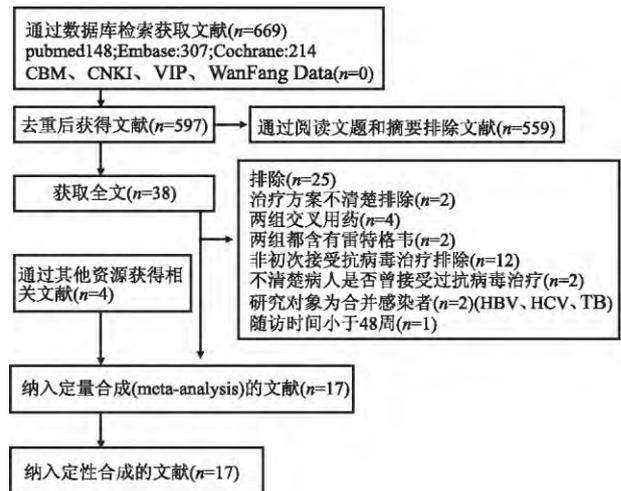


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Flow diagram of selected articles and results

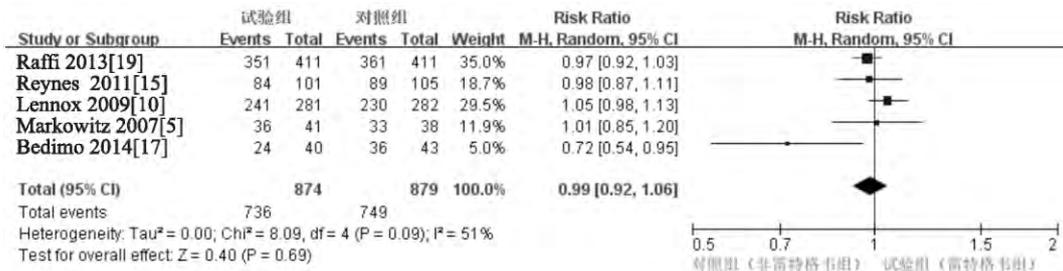


图 2 抗病毒治疗 48 周后血浆病毒 <50 拷贝/ml

Figure 2 PVL <50 copies/ml by antiviral therapy at weeks 48

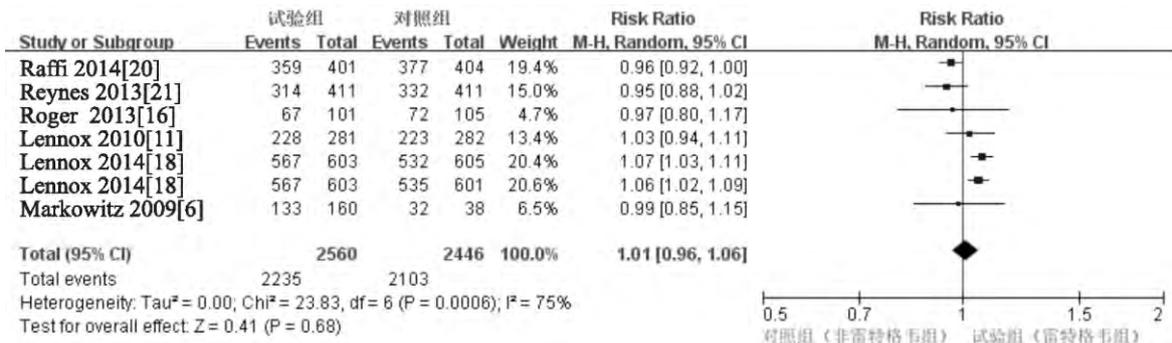


图 3 抗病毒治疗 96 周后血浆病毒 <50 拷贝/ml

Figure 3 PVL <50 copies/ml by antiviral therapy at weeks 96

表 1 纳入研究的基本特征^a
Table 1 Characteristic of the RCTs for raltegravir compared to different regimens

纳入研究文献	随访时间	研究对象基本特征 ^b	干预措施 (N = 样本量)
Markowitz 2007 ^[5]	48 周	特征 1	A: RAL + TDF + 3TC (N = 41) , B: EFV + TDF + 3TC (N = 38)
Markowitz 2009 ^[6]	96 周	特征 1	A: RAL + TDF + 3TC (N = 160) , B: EFV + TDF + 3TC (N = 38)
Gotuzzo 2009 ^[7]	144 周	特征 1	A: RAL + TDF + 3TC (N = 160) , B: EFV + TDF + 3TC (N = 38)
Gotuzzo 2010 ^[8]	192 周	特征 1	A: RAL + TDF + 3TC (N = 160) , B: EFV + TDF + 3TC (N = 38)
Gotuzzo 2012 ^[9]	240 周	特征 1	A: RAL + TDF + 3TC (N = 160) , B: EFV + TDF + 3TC (N = 38)
Lennox 2009 ^[10]	48 周	特征 1	A: RAL + TDF/FTC (N = 281) , B: EFV + TDF/FTC (N = 282)
Lennox 2010 ^[11]	96 周	特征 13	A: RAL + TDF/FTC (N = 281) , B: EFV + TDF/FTC (N = 282)
Rockstroh 2011 ^[12]	156 周	特征 1	A: RAL + TDF/FTC (N = 281) , B: EFV + TDF/FTC (N = 282)
DeJesus 2012 ^[13]	192 周	特征 1	A: RAL + TDF/FTC (N = 281) , B: EFV + TDF/FTC (N = 282)
Rockstroh 2013 ^[14]	240 周	特征 1	A: RAL + TDF/FTC (N = 281) , B: EFV + TDF/FTC (N = 282)
Reynes 2011 ^[15]	48 周	特征 2	A: RAL + LPV/r (N = 101) , B: LPV/r + TDF/FTC (N = 105)
Reynes 2013 ^[16]	96 周	特征 2	A: RAL + LPV/r (N = 101) , B: LPV/r + TDF/FTC (N = 105)
Bedimo 2014 ^[17]	48 周	特征 1	A: RAL + DRV/RTV (N = 40) , B: TDF/FTC + DRV/RTV (N = 43)
Lennox 2014 ^[18]	96 周	特征 2	A: RAL + TDF/FTC (N = 603) , B: ATV + RTV + TDF/FTC (N = 605) , C: DRV + RVT + TDF/FTC (N = 601)
Raffi 2013 ^[19]	48 周	特征 2	A: RAL + NRTI (N = 411) , B: DTG + NRTI (N = 411)
Raffi 2013 ^[20]	96 周	特征 2	A: RAL + NRTI (N = 411) , B: DTG + NRTI (N = 411)
Raffi 2014 ^[21]	96 周	特征 3	A: RAL + DRV/r (N = 401) , B: DRV/r + TDF/FTC (N = 404)

注: ^aART(anti-retroviral therapy): 抗反转录病毒治疗, PVL(plasma viral load): 血浆病毒载量, RAL: 雷特格韦, TDF: 替诺福韦酯, 3TC: 拉米夫定, EFV: 依法韦仑, FTC: 恩曲他滨, LPV/r: 洛匹那韦/利托那韦, DRV/RTV: 达茹那韦/利托那韦, ATV: 阿扎那韦, DTG: 度鲁特韦, ABC: 阿巴卡韦, ATV/r: 阿扎那韦/利托那韦, NRTI = TDF/FTC or ABC/3TC; ^b基本特征: 特征 1: 初次 ART 年龄 > 18 岁, PVL > 5000 拷贝/ml, CD4⁺ > 100 cells/mm³; 特征 2: 初次 ART, > 18 岁, PVL > 1000 拷贝/ml, CD4⁺ 数不限; 特征 3: 初次 ART, > 18 岁, PVL > 5000 拷贝/ml, CD4⁺ < 500 cells/mm³。

2.3.2 试验组与对照组 CD4⁺ 细胞增加数 本文所纳入的研究中, 针对 CD4⁺ 细胞数测定方法不一致, 在结果中只提及平均增加数, 没有标准差, 数据缺乏, 所以针对本部分的研究, 采用描述性分析。在纳入的研究中, 试验组与对照组都可以增加 CD4⁺ 细胞数, 其中一项纳入 563 名初次抗病毒治疗的 HIV-1 感染者 5 年随机、双盲、对照实验中^[9], 试验组与

表 2 纳入研究 AMSTAR 偏倚风险评价和 Jadad 评分
Table 2 Methodological quality of included RCTs with AMSTAR and Jadad score

纳入研究	随机方法 ^a	分配隐藏 ^b	盲法		结局数据完整性 (退出/失访)	Jadad 评分
			研究者受试者	结局测量者		
Markowitz 2007 ^[5]	1	1	双盲	否	2 例失访, 3 例退出	6
Markowitz 2009 ^[6]	1	1	双盲	否	1 例失访, 5 例退出	6
Gotuzzo 2009 ^[7]	1	1	双盲	否	7 例失访, 13 例退出	6
Gotuzzo 2010 ^[8]	1	1	双盲	否	8 例失访, 13 例退出	6
Gotuzzo 2012 ^[9]	1	1	双盲	否	11 例失访, 14 例退出	6
Lennox 2009 ^[10]	1	2	双盲	否	10 例失访, 49 例退出	6
Lennox 2010 ^[11]	1	2	双盲	否	16 例失访, 70 例退出	6
Rockstroh 2011 ^[12]	1	2	双盲	否	22 例失访, 103 例退出	6
DeJesus 2012 ^[13]	1	2	双盲	否	不清楚	6
Rockstroh 2013 ^[14]	1	2	双盲	否	34 例失访, 135 例退出	6
Reynes 2011 ^[15]	2	3	否	否	6 例失访, 13 例退出	2
Reynes 2013 ^[16]	2	3	否	否	12 例失访, 22 例退出	2
Bedimo 2014 ^[17]	1	4	否	否	9 例失访, 6 例退出	5
Lennox 2014 ^[18]	2	4	否	否	86 例失访, 176 例退出	3
Raffi 2013 ^[19]	3	3	双盲	施盲	11 例失访, 92 例退出	6
Raffi 2013 ^[20]	3	3	双盲	施盲	16 例失访, 125 例退出	6
Raffi 2014 ^[21]	4	3	否	否	34 例失访, 26 例退出	5

注: ^a随机方法: 1 2 3 A; ^b分配隐藏: 1 2 3 A。

对照组患者 CD4⁺ 细胞数每立方毫米分别平均增加 374、312, 雷特格韦对于恢复 HIV-1 感染者的免疫功能具有积极作用。

2.3.3 基于雷特格韦用于 HIV-1 感染者初次抗病毒治疗安全性分析 基于雷特格韦多药联合抗 HIV-1 治疗 5 年后, 对于不良反应事件发生率大于 2% 的视为药物相关不良反应事件, 主要包括腹泻、恶心、头晕、头痛、失眠, 大多数不良反应事件都是轻度至中度, 并且不良反应发生的频率与服药频次无相关性^[22], Meta 分析结果显示: 48 周和 96 周时, 试验组与用药相关常见不良反应事件(除 96 周腹泻)发生率与对照组相比差异均无统计学意义(均有 $P > 0.05$), 见表 3。其中低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG) 等脂质代谢指标异常增高发生率, 差异均有统计学意义(均有 $P < 0.05$), 试验组少于对照组, 见表 4。

3 讨论

治疗 HIV-1/AIDS, 要综合考虑患者身体情况、病毒耐药情况及药物可获得性。高效、病人耐受性好、治疗方案简便、不同靶点药物联合使用是抗病毒治疗的发展趋势^[2]。HIV-1 整合酶对病毒复制具有重要作用, 是抗 HIV-1 药物理想靶点。雷特格韦与 HIV-1 整合酶的镁或辅酶因子结合, 阻止整合前

表3 药物相关常见不良反应事件 Meta 分析结果

Table 3 Meta-analysis on drug-related common adverse events

不良事件	随访周数	文献	实验组 (n/N)	对照组 (n/N)	异质性检验		效应模型	Meta 分析结果	
					I ² (%)	P 值		RR (95% CI) 值	P 值
腹泻	48	4 ^[5,10,15,19]	61/834	73/836	0	0.390	固定	0.84 (0.61 ~ 1.16)	0.280
	96	5 ^[5,11,16,18,20]	149/2 410	184/2 042	39	0.150	固定	0.75 (0.61 ~ 0.92)	0.006
恶心	48	3 ^[5,10,19]	65/733	74/731	0	0.940	固定	0.87 (0.64 ~ 1.20)	0.400
	96	4 ^[6,11,16,20]	149/2 058	161/1 937	0	0.950	固定	0.83 (0.67 ~ 1.03)	0.100
头晕	48	3 ^[5,10,19]	28/733	52/730	81	0.005	随机	0.33 (0.08 ~ 1.40)	0.130
	96	3 ^[6,11,20]	43/852	53/731	81	0.005	随机	0.44 (0.16 ~ 1.19)	0.110
头痛	48	3 ^[5,10,19]	65/733	73/730	0	0.710	固定	0.88 (0.64 ~ 1.21)	0.440
	96	4 ^[6,10,18,20]	164/2 058	157/1 937	45	0.120	固定	0.96 (0.78 ~ 1.18)	0.670
失眠	48	3 ^[5,10,19]	29/733	34/731	0	0.630	固定	0.85 (0.52 ~ 1.38)	0.500
	96	3 ^[6,11,20]	42/852	38/731	0	0.770	固定	0.84 (0.54 ~ 1.31)	0.440

表4 脂质代谢异常 Meta 分析结果

Table 4 Meta-analysis on abnormal lipids metabolism

脂质水平 (mg/dl)	随访周数	文献	实验组 (n/N)	对照组 (n/N)	异质性检验		效应模型	Meta 分析结果	
					I ² (%)	P 值		RR (95% CI) 值	P 值
LDL > 190	96	2 ^[6,11]	4/431	19/300	0	0.790	固定	0.16 (0.05 ~ 0.49)	0.001
		2 ^[7,12]	6/431	25/300	0	0.660	固定	0.20 (0.08 ~ 0.48)	<0.001
TC > 300	96	2 ^[6,11]	0/430	13/305	0	0.940	固定	0.04 (0.00 ~ 0.40)	0.006
		2 ^[7,12]	0/436	16/305	0	0.850	固定	0.04 (0.00 ~ 0.34)	0.004
TG > 750	96	2 ^[6,11]	1/436	7/305	8	0.300	固定	0.12 (0.02 ~ 0.59)	0.009
		2 ^[7,12]	2/436	9/305	0	0.640	固定	0.12 (0.03 ~ 0.59)	0.009

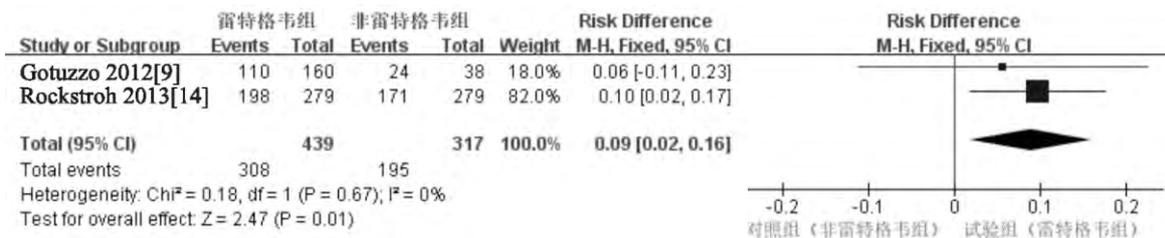


图4 抗病毒治疗 240 周后血浆病毒载量 < 50 拷贝/ml

Figure 4 PVL < 50 copies/ml by antiviral therapy at weeks 240

复合物形成,抑制病毒链转移,在早期阻断病毒复制。

Meta 分析结果显示:对于初次接受抗病毒治疗的 HIV-1 患者,经过 48 周及 96 周后,试验组与对照组相比较,差异均无统计学意义。同时在 240 周治疗随访实验中,基于雷特格韦抗病毒方案血浆病毒抑制率优于依法韦仑联合的抗病毒方案。研究^[17]显示雷特格韦对于骨骼损伤小,由于试验组 3 药联合 (RAL + DRV/RTV) 与对照组 4 药联合 (TDF/FTC + DRV/RTV) 的差异,导致在抗病毒效果上试验组劣于对照组。药物相关常见不良反应中 LDL、TC、TG 异常增高发生率差异有统计学意义,试验组均少于对照组。基于雷特格韦抗病毒治疗方案可以作为 HIV-1 感染者初次抗毒治疗,能够有效抑制病毒复制,且具有较好的安全性,尤其是脂质代谢异常发生率显著减少。随着抗 HIV-1 治疗复合制剂逐步应

用,雷特格韦将是复合制剂的重要备选药物,具有一定的推广应用价值。

本研究共纳入 17 篇 RCT,总体样本量较大,对于部分观察指标如病毒耐药,样本量不足,同时针对一些指标评价标准不统一,影响结果的准确性及证据的强度。2013 年,中国第三版抗 HIV-1 治疗指南已经将雷特格韦 + 替诺福韦 + 拉米夫定作为推荐抗病毒治疗方案用于 HIV-1 的治疗,但我国尚无雷特格韦治疗 HIV-1 的相关临床试验结果报道。

纳入研究的局限性:部分纳入研究方法学报告不规范,文中只是提及随机、隐藏、盲法,未见详细报告;除少部分研究外,大部分研究样本量偏小,文中对于恢复免疫功能的指标报道不够详细及数据报告不统一,例如 CD4⁺ 细胞平均改变数及标准差未见报道,所以本文未能进行相关分析。

全面、准确的对雷特格韦联合其他药物对 HIV

- 1 感染者初次抗病毒治疗的长期有效性、安全性及经济学评价, 还需更多设计、执行和报告规范的高质量 RCT, 同时结合我国抗病毒治疗现状综合考虑以便更好地指导临床决策。

参 考 文 献

- [1] 何海, 李巧巧, 周超. 重庆市 2004-2013 年艾滋病抗病毒治疗患者生存时间及影响因素分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(1): 21-25.
- [2] 章银娣, 段兴钧. 艾滋病免费抗病毒药物的不良反应 [J]. 大理学院学报, 2007, 6(B06): 234-235, 237.
- [3] Okeke NL, Hicks C. Role of raltegravir in the management of HIV-1 infection [J]. HIV AIDS(Auckl), 2011, 3: 81-92.
- [4] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0. 2011 [EB/OL]. (2011-03-01) [2016-6-12]. <http://handbook.cochrane.org/>.
- [5] Markowitz M, Nguyen B, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2007, 46(2): 125-133.
- [6] Markowitz M, Nguyen B, Gotuzzo E, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009, 52(3): 350-356.
- [7] Gotuzzo E, Nguyen B, Markowitz M, et al. Sustained Antiretroviral Efficacy of Raltegravir as part of Combination ART in Treatment-Naïve HIV-1 infected patients: 144-week data (5th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention) [EB/OL]. (2009-07-22) [2016-6-12]. http://natap.org/2009/IAS/IAS_18.htm
- [8] Gotuzzo E, Nguyen B, Markowitz M, et al. Sustained antiretroviral efficacy of raltegravir after 192 weeks of combination ART in treatment-naïve HIV-1 infected patients [EB/OL]. (2010-02-16) [2016-10-21]. http://www.hivandhepatitis.com/2010_conference/croi/posters/gotuzzo.pdf.
- [9] Gotuzzo E, Markowitz M, Winai R, et al. Sustained efficacy and safety of raltegravir after 5 years of combination antiretroviral therapy as initial treatment of HIV-1 infection: final results of a randomized, controlled, phase II study (Protocol 004) [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2012, 61(1): 73-77.
- [10] Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial [J]. Lancet, 2009, 374(9692): 796-806.
- [11] Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 55(1): 39-48.
- [12] Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(8): 807-816.
- [13] DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, et al. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK [J]. HIV Clin Trials, 2012, 13(4): 228-232.
- [14] Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2013, 63(1): 77-85.
- [15] Reynes J, Lawal A, Pulido F, et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-week results [J]. HIV Clin Trials, 2011, 12(5): 255-267.
- [16] Reynes J, Trinh R, Pulido F, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2013, 29(2): 256-265.
- [17] Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, et al. The RADAR study: week 48 safety and efficacy of Raltegravir combined with boosted DARunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naïve patients. Impact on bone health [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e106221.
- [18] Lennox JL, Landovitz RJ, Landovitz HJ, et al. A phase III Comparative study of the efficacy and tolerability of three non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve HIV-1-infected volunteers: A randomized controlled trial [J]. Ann Intern Med, 2014, 161(7): 461-471.
- [19] Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study [J]. Lancet, 2013, 381(9868): 735-743.
- [20] Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(11): 927-935.
- [21] Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial [J]. Lancet, 2014, 384(9958): 1942-1951.
- [22] FDA. Isentress side effects [EB/OL]. (2016-05-13) [2016-6-12]. <http://www.drugs.com/sfx/isentress-side-effects.html#refs>.

(收稿日期: 2016-10-12)

(修回日期: 2017-01-12)

(本文编辑: 李骏)