

HIV 阻断母婴传播联合用药的亚急性毒性作用研究

葛宪民, 温平镜, 黄超培, 王彦武, 覃辉艳, 李彬, 杨慧, 罗海兰
高玉秋, 蓝光华, 陈欢欢, 孟琴, 罗柳红, 李珊珊, 刘帅凤, 吴秀玲
广西壮族自治区疾病预防控制中心, 广西 南宁 530028

摘要: **目的** 研究 HIV 阻断母婴传播 (prevention of mother to child transmission, PMTCT) 联合药物方案齐夫多定 (zidovudine, AZT) + 拉米夫定 (lamivudine, 3TC) + 克力芝 (lopinavir/ritonavir, LPV/r) (简称联合药物) 对大鼠的亚急性毒性效应。 **方法** 将 72 只成年 SD 大鼠随机分为联合药物高、中、低剂量组 and 对照组, 每组 18 只大鼠 (9 ♀ + 9 ♂), 分别给予浓度为 2.00、0.65、0.22 g/kg (以有效成分计) 的药物及纯水, 每天给大鼠灌胃受试物 1 次, 连续 28 d; 观察大鼠的一般情况、行为表现和体重变化, 实验结束进行血常规、生化指标和淋巴细胞凋亡率检测, 并对主要脏器进行病理组织学检查。 **结果** 给予联合药物后, 高、中、低剂量雄鼠及高剂量雌鼠总增重小于对照组 ($P < 0.01$)。与对照组比较, 三个联合药物组雄雌鼠的肝脏/体重增大 ($P < 0.01$ 或 0.05), 高剂量组雄雌鼠肾脏、脾脏及脑/体重比值均大于对照组 ($P < 0.01$), 而高、中剂量雌鼠胸腺/体重比值则减小 ($P < 0.05$)。高、中剂量组雄雌鼠的 HGB 及高、中剂量组雄鼠的 RBC 均低于对照组 ($P < 0.01$ 或 0.05); 高、中剂量组雄雌鼠的 WBC 高于对照组 ($P < 0.01$ 或 0.05); 3 个剂量组雄鼠外周血淋巴细胞凋亡率均高于对照组 ($P < 0.01$ 或 0.05)。与对照组比较, 3 个剂量组雌雄鼠的 ALP、高剂量组雌雄鼠的 ALT 和 LDH、高、中剂量组雄鼠的 GGTP 及高剂量组雄鼠 Glu 均升高 ($P < 0.01$ 或 0.05); 3 个剂量组大鼠血清 TP 和 Alb 均低于对照组 ($P < 0.01$)。高剂量组雄雌大鼠 BUN 及高、低剂量组雄鼠 Cr 高于对照组 ($P < 0.05$)。3 个剂量组大鼠血清 Ca 水平下降 ($P < 0.01$ 或 0.05)。病理学检查发现, 联合药物组部分大鼠的甲状腺滤泡增生, 胶质减少, 脾脏脾窦内 RBC 增多而淋巴细胞减少。 **结论** 在本实验条件下, AZT+3TC+LPV/r 联合药物对于大鼠具有潜在的亚急性毒性。

关键词: HIV; 阻断母婴传播; 联合药物; 大鼠; 亚急性毒性

中图分类号: R965.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2023)04-0411-05 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2023.04.006

Subacute toxicity of combined drugs for prevention of mother to child transmission of HIV

GE Xian-min, WEN Ping-jing, HUANG Chao-pei, WANG Yan-wu, QIN Hui-yan, LI Bin, YANG Hui, LUO Hai-lan, GAO Yu-qiu, LAN Guang-hua, CHEN Huan-huan, MENG Qin, LUO Liu-hong, LI Shan-shan, LIU Shuai-feng, WU Xiu-ling
Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Prevention and Control, Nanning, Guangxi 530028, China

Corresponding author: HUANG Chao-pei, E-mail: gxhcp@163.com

Abstract: **Objective** To study the subacute toxic effects of prevention of mother to child transmission (PMTCT) of human immunodeficiency virus (HIV) combined drugs of zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) + lopinavir/ritonavir (LPV/r) on rats. **Methods** Seventy two adult SD rats were randomly divided into the high, medium and low dose groups and the control group, with 18 rats in each group (9 males and 9 females). The rats were given drugs by gavage with the concentrations of 2.00, 0.65 and 0.22 g/kg (based on active ingredients) and pure water, once a day for 28 days, respectively. The rats' general condition, behavior and weight changes were observed. At the end of the experiment, blood routine, biochemical indexes and lymphocyte apoptosis rate were detected, and the main organs were examined by histopathology. **Results** After administration of the combined drugs, the total weight gain of male rats in the high, medium and low dose groups and female rats in the high dose group was less than that of the control group ($P < 0.01$). Compared with the control group, the liver/body weight of male and female rats in the three combined drug groups increased ($P < 0.01$ or 0.05). The ratios of kidney/body weight, spleen/body weight and brain/body weight of male and female rats in the high dose group were all higher than those in the control group ($P < 0.01$), while

基金项目: 广西重点研发计划项目 (桂科 AB17195010); 广西重点研发计划课题 (桂科 AB19245044); 国家传染病防治科技重大专项 (2018ZX10715008); 广西八桂学者艾滋病防控关键技术岗位专项 (桂办厅发[2019]79 号)

作者简介: 葛宪民 (1955-), 男, 壮族, 广西南宁人, 研究生学历, 博士研究生导师, 主要从事疾病预防控制工作。葛宪民与温平镜并列第一作者。

通信作者: 黄超培, E-mail: gxhcp@163.com。

the ratio of thymus/body weight of female rats in the high and medium dose groups decreased ($P<0.05$). HGB of male and female rats in the high and medium dose groups and RBC of male rats in the high and medium dose groups were all lower than those in the control group ($P<0.01$ or 0.05). WBC of male and female rats in the high and medium dose groups was higher than that in the control group ($P<0.01$ or 0.05). The apoptosis rate of peripheral blood lymphocytes in male rats of the three dose groups was higher than that in the control group ($P<0.01$ or 0.05). Compared with the control group, these indicators increased, including ALP of male and female rats in the three dose groups, ALT and LDH of male and female rats in the high dose group, GGTP of male rats in the high and medium dose groups and Glu of male rats in the high dose group ($P<0.01$ or 0.05). Serum TP and Alb in the three dose groups were lower than those in the control group ($P<0.01$). BUN of male and female rats in the high dose group and Cr of male rats in the high and low dose groups were higher than those in the control group ($P<0.05$). Serum Ca of rats in three dose groups decreased ($P<0.01$ or 0.05). Pathological examination showed that some rats in the combined drug group had follicular hyperplasia and decreased glia in the thyroid gland as well as increased red blood cells and decreased lymphocytes in the splenic sinuses of spleen. **Conclusion** Under the experimental conditions, AZT+3TC+LPV/r combination drug has potential subacute toxicity to rats.

Keywords: human immunodeficiency virus; prevention of mother to child transmission; combination drug; rat; subacute toxicity

母婴传播是近年来导致我国 15 岁以下儿童感染 HIV 的主要原因^[1], 因此, 采取有效措施阻断 HIV 母婴传播 (prevention of mother-to-child transmission, PMTCT) 是控制 HIV 感染进一步扩散蔓延的关键。目前, 以高效抗逆转录病毒药物联合治疗的干预措施, 已经使 HIV 母婴传播率大幅降低^[2-4], 阻断效果显而易见, 但在服药过程中出现一些不良反应, 如骨髓抑制、高脂血症、消化系统症状、皮疹和 18 月龄幼儿身体发育不良等^[5-10]。前期本团队已对齐夫多定 (zidovudine, AZT) + 拉米夫定 (lamivudine, 3TC) + 克力芝 (lopinavir/ritonavir, LPV/r, 又称洛匹那韦/利托那韦) 联合用药的急性经口毒性和致突变作用进行研究, 发现其可升高小鼠 RBC 骨髓微核率^[11], 本研究拟对 HIV PMTCT 的常用联合药物 AZT+3TC+LPV/r 的亚急性毒性进行研究, 以期观察长期服药后人体可能出现的毒性反应, 为评价 HIV PMTCT 联合用药的安全性提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 受试物及处理 选择目前比较常用的 HIV PMTCT 联合药物^[12] AZT+3TC+LPV/r 作为受试物, AZT 和 3TC 购于上海迪赛诺生物医药有限公司, 产品批号分别为: AM18029 和 AZ19011; AZT 规格为 520 mg/片, 3TC 为 618 mg/片, 其有效成分含量均为 300 mg/片。LPV/r 购于 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (德国), 产品批号为 1104498, 规格为 1 250 mg/片, 每片含洛匹那韦 200 mg 和利托那韦 50 mg。该联合药物孕产妇每日推荐量为: AZT 2 片, 3TC 1 片, LPV/r 2 片, 3 种药品的有效成分摄入量合计 1 400 mg, 按 60 kg 体重计算, 折合剂量为 23.3 mg/kg。试验前, 按上述 2:1:2 的比例将 3 种药片混在一起, 粉碎成粉末 (有效成分含量为 33.67%), 密

封保存备用, 临用前用纯水溶解并配成需要的浓度。

1.2 实验动物及饲养环境 SPF 级健康 SD 大鼠 72 只, 雌雄性各半, 体重 180~220 g, 由广西医科大学实验动物中心繁殖, 实验动物生产许可证号: SCXK (桂) 2014-0002, 实验动物质量合格证号: 45000300000636。动物饲料由广东省医学实验动物中心生产, 生产许可证号: (粤) 2013-0002, 质量合格证编号: 44200300010338。动物房为屏障系统, 使用许可证号: SYXK (桂) 2016-0002。动物实验室温度: 22℃~25℃, 相对湿度: 55%~70%。

1.3 实验方法 将大鼠随机分为联合药物高、中、低剂量组和对照组, 每组 18 只大鼠 (9♀+9♂), 分别给予浓度为 2.00、0.65、0.22 g/kg (以有效成分计) 的药物及纯水。按 10 ml/kg 的体积给大鼠灌胃, 每天 1 次, 连续给药 28 d, 动物自由摄食和饮水。实验期间, 每天观察大鼠的行为表现, 每周称 1 次体重。实验结束, 动物隔夜禁食 16 h (不限饮水), 然后称空腹体重, 处死大鼠, 采 3 份血样。一份血抗凝, 检测 HGB、RBC、PLT、WBC 及其分类等血常规指标; 一份血用于提取血淋巴细胞, 检测其细胞凋亡率; 另一份血不抗凝, 分离血清, 用试剂盒和全自动生化分析仪检测血清 AST、ALT、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyltranspeptidase, GGTP)、BUN、Cr、TC、TG、Glu、TP、Alb、Ca、K 和 Na 等指标。采血之后, 解剖动物, 取肝、肾和脾等脏器进行称重, 计算脏器/体重比值 (脏器重/空腹体重 $\times 100\%$), 取肝脏、肾脏、脾脏、胃、十二指肠、睾丸和卵巢等脏器组织进行病理组织学检查。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 数值满足正态分布且方差

齐,组间均数比较采用单因素方差分析进行统计学检验,方差不齐时用 Games–Howell 校正检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 动物一般表现 在给药 1~2 周后,联合药物3 个剂量组的大鼠出现不同程度活动和进食减少、易激惹等表现,高、中剂量组的部分大鼠出现毛发蓬松、脏乱,

少数动物出现脱毛。
2.2 HIV PMTCT 联合药物对大鼠体重增长的影响 给药后 1~4 周,联合药物高剂量组雄雌鼠的大鼠体重均小于对照组($P<0.01$ 或 0.05)。实验期间联合药物组大鼠的体重增长比对照组缓慢,高、中、低剂量雄鼠及高剂量雌鼠总增重小于对照组($P<0.01$),见表 1。

表 1 HIV PMTCT 联合药物对大鼠体重增长的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)

时间点	对照组		高剂量组		中剂量组		低剂量组	
	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠
实验前体重(g)	200.0±14.5	181.8±8.4	196.7±21.1	187.0±10.6	194.0±19.6	181.1±11.9	207.2±12.2	185.6±5.1
第 7 d 体重(g)	243.1±16.9	206.7±12.7	221.8±20.6 ^a	166.2±18.8 ^b	245.6±27.2	191.3±15.9 ^a	262.6±15.1	212.0±5.2
第 14 d 体重(g)	299.8±16.9	234.3±7.9	247.0±22.1 ^b	179.3±21.3 ^b	278.8±27.1 ^a	205.9±14.7 ^a	287.2±17.7	225.7±18.6
第 21 d 体重(g)	364.7±24.5	238.8±12.7	299.7±27.3 ^b	211.2±24.3 ^b	339.4±31.4	228.6±10.3 ^a	349.8±23.5	242.9±9.3
第 28 d 体重(g)	393.6±28.0	247.6±12.9	318.6±29.8 ^b	220.6±20.4 ^b	358.0±27.2 ^a	240.9±15.5	367.2±23.7	244.4±9.0
体重增长(g)	193.6±19.6	65.8±11.5	121.9±20.5 ^b	33.6±18.7 ^b	164.0±10.1 ^b	59.8±15.6	160.0±12.3 ^b	58.8±6.5

注: 与对照组比较,a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$ 。

2.3 HIV PMTCT 联合药物对大鼠脏器系数的影响 PMTCT 联合药物对脏器的影响主要表现在肝、肾、脾和胸腺等脏器,3 个剂量组的雌雄鼠肝脏/体重比值明显高于对照组($P<0.01$ 或 0.05);高剂量组雌雄鼠的肾脏、脾脏及大脑的脏器/体重比值亦大于对照组

($P<0.01$);而高、中剂量组雌鼠胸腺脏器/体重比值小于对照组($P<0.05$);心脏、肾上腺和睾丸/卵巢等脏器的脏器/体重比值与对照组的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 HIV PMTCT 联合药物对大鼠脏器系数的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)

脏器	对照组		高剂量组		中剂量组		低剂量组	
	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠
肝(%)	2.75±0.17	2.73±0.17	4.44±0.18 ^b	5.13±0.15 ^b	3.38±0.12 ^b	3.96±0.37 ^b	3.42±0.30 ^b	3.85±0.46 ^a
肾(%)	0.69±0.05	0.72±0.05	0.77±0.06 ^b	0.80±0.06 ^b	0.70±0.06	0.77±0.07	0.76±0.04	0.76±0.04
脾(%)	0.20±0.03	0.23±0.06	0.27±0.05 ^b	0.32±0.05 ^b	0.22±0.02	0.25±0.04	0.23±0.03 ^a	0.25±0.04
胸腺(%)	0.17±0.04	0.22±0.03	0.16±0.02	0.18±0.02 ^a	0.16±0.04	0.18±0.04 ^a	0.16±0.03	0.22±0.03
大脑(%)	0.51±0.05	0.77±0.04	0.60±0.06 ^b	0.84±0.01 ^b	0.54±0.05	0.79±0.05	0.52±0.07	0.76±0.04

注: 与对照组比较,a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$ 。

2.4 HIV PMTCT 联合药物对大鼠血液指标的影响 高、中剂量组雄雌鼠的 HGB 及高、中剂量组雄鼠的 RBC 均低于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。高、中剂量组雄雌鼠的 WBC 则高于对照组,但高、中剂量组雄雌鼠嗜酸性粒细胞比例均下降($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。随

着药物剂量增加,淋巴细胞的凋亡率有增高趋势,3 个剂量组雄鼠的外周血细胞凋亡率均高于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$),但 4 组间雌鼠的外周血细胞凋亡率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3、表 4。

表 3 HIV PMTCT 联合药物对大鼠血液指标的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)

血常规指标	对照组		高剂量组		中剂量组		低剂量组	
	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠
HGB(g/L)	184.4±11.1	161.6±6.9	146.7±4.0 ^b	151.8±6.4 ^a	144.4±5.6 ^b	155.3±8.4 ^a	176.7±14.2	157.8±4.2
RBC($\times 10^{12}$ /L)	9.75±0.42	8.73±0.49	7.60±0.38 ^b	8.04±0.47	7.46±0.48 ^b	8.25±0.54	9.38±0.67	8.31±0.35
WBC($\times 10^9$ /L)	6.78±0.96	3.65±1.05	9.64±1.52 ^b	6.59±0.84 ^b	8.75±0.77 ^a	5.96±0.94 ^b	7.79±0.94	6.11±0.89 ^b

续表 3

血常规指标	对照组		高剂量组		中剂量组		低剂量组	
	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠
淋巴细胞(%)	90.1±1.4	84.4±2.2	84.9±0.7 ^b	84.1±3.9	86.7±1.4	86.4±2.6	85.7±2.5 ^b	83.4±1.9
中性粒细胞(%)	5.9±1.1	12.2±2.5	10.3±1.3 ^a	12.6±3.0	7.8±1.1	10.3±2.9	9.5±1.6	12.7±1.9
单核细胞(%)	3.4±0.9	2.0±0.5	4.3±0.9	2.6±1.0	5.1±0.7 ^a	2.6±1.0	4.2±1.1	3.1±0.7
嗜酸性粒细胞(%)	0.58±0.15	1.28±0.25	0.49±0.22 ^a	0.67±0.24 ^b	0.44±0.14 ^a	0.63±0.21 ^b	0.58±0.16	0.70±0.22 ^b
嗜碱性粒细胞(%)	0.07±0.14	0.09±0.15	0.09±0.15	0.10±0.16	0.07±0.10	0.11±0.15	0.08±0.10	0.12±0.19
PLT(×10 ⁹ /L)	1 389.1±138.0	1 158.9±103.5	1 212.7±115.3	1 182.4±70.1	1 146.7±94.5	1 224.0±124.5	1 407.2±108.5	1 224.2±92.3

注：与对照组比较,a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$ 。

表 4 HIV PMTCT 联合药物对大鼠
淋巴细胞凋亡率的影响($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

动物性别	细胞凋亡率(%)			
	对照组	高剂量组	中剂量组	低剂量组
雄性大鼠	2.1±1.4	9.4±5.0 ^b	6.1±3.4 ^b	5.5±3.7 ^a
雌性大鼠	4.4±1.5	6.1±2.6	5.5±2.4	3.2±1.2

注：与对照组比较,a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$ 。

2.5 HIV PMTCT 联合药物对大鼠血清生化指标的影响 联合药物 3 个剂量组的大鼠血清 ALP、ALT 和 LDH 明显升高,其中 3 个剂量组雌雄鼠的 ALP 高于对照组($P<0.01$),高剂量组雌雄性大鼠的 ALT 和 LDH

高于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。高、中剂量组雄鼠的血清 GGTP 高于对照组($P<0.01$),但雌鼠的 GGTP 未见明显增高。高剂量组雄鼠 Glu 高于对照组($P<0.01$),但雌鼠的血糖未见增高。血清 AST、TC 和 TG 未见明显增高。3 个剂量组大鼠血清 TP 和 Alb 均低于对照组($P<0.01$)。血清 BUN 和 Cr 有升高趋势,其中高剂量组雄雌大鼠 BUN 均高于对照组($P<0.01$ 或 0.05),高、低剂量组雄鼠 Cr 高于对照组($P<0.05$)。3 个剂量组大鼠血清 Ca 明显下降($P<0.01$ 或 0.05)。血清 K 和 Na 未见明显变化,见表 5。

表 5 HIV PMTCT 联合药物对大鼠血清生化指标的影响($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

血生化指标	对照组		高剂量组		中剂量组		低剂量组	
	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠
AST(U/L)	88.68±5.42	88.69±3.10	81.63±6.14 ^a	92.00±5.92	84.14±5.72	86.96±6.61	89.02±7.73	95.97±7.94
ALT(U/L)	63.5±5.1	57.8±3.2	69.4±5.6 ^a	66.8±4.2 ^b	70.7±6.6 ^a	60.2±6.9	60.3±7.3	60.3±7.6
ALP(U/L)	141.4±29.7	170.4±21.9	238.6±36.0 ^b	239.0±43.6 ^b	213.4±37.2 ^b	219.0±39.5 ^b	239.1±31.7 ^b	250.5±22.7 ^b
LDH(U/L)	208.6±62.4	213.0±67.4	342.5±51.8 ^b	300.0±55.4 ^b	249.7±61.5	253.1±39.4	228.0±34.1	226.0±58.3
GGTP(mmol/L)	5.1±1.2	2.6±0.4	16.7±2.0 ^b	2.4±0.9	21.0±4.4 ^b	2.8±0.6	4.3±1.3	2.5±0.7
TC(mmol/L)	3.93±0.59	2.97±0.51	3.08±0.37 ^a	2.65±0.67	3.96±0.33	3.40±0.55	2.87±0.43	2.57±0.52
TG(mmol/L)	0.9±0.2	1.0±0.1	0.9±0.2	0.9±0.2	1.5±0.4 ^b	0.8±0.2	1.1±0.3	1.2±0.4
TP(g/L)	86.7±3.8	85.0±7.5	70.3±4.3 ^b	67.6±2.5 ^b	72.4±5.4 ^b	76.8±6.9 ^b	73.6±5.2 ^b	72.5±6.1 ^b
Alb(g/L)	44.87±2.83	40.98±2.81	34.77±2.03 ^b	34.33±1.51 ^b	35.91±2.22 ^b	37.90±3.31 ^b	36.53±2.36 ^b	36.90±0.76 ^b
Cr(μmol/L)	83.5±4.6	79.9±4.6	89.7±5.0 ^a	81.9±3.6	87.5±7.5	82.4±6.9	90.7±6.4 ^a	82.3±2.8
BUN(mmol/L)	5.49±0.8	4.87±0.13	6.43±0.87 ^a	5.75±0.43 ^b	5.99±0.83	6.14±0.83 ^b	5.73±0.4	5.10±0.58
Glu(mmol/L)	7.07±0.45	7.04±0.45	8.03±0.46 ^b	6.79±0.68	7.32±0.39	6.82±0.47	6.99±0.55	6.99±0.56
Ca(mmol/L)	4.05±0.09	3.98±0.21	3.81±0.13 ^b	3.66±0.13 ^b	3.87±0.11 ^a	3.85±0.24	3.85±0.24 ^b	3.77±0.09 ^a
K(mmol/L)	6.2±0.3	6.2±0.2	6.2±0.2	6.2±0.3	6.1±0.4	6.2±0.4	6.2±0.3	6.2±0.2
Na(mmol/L)	172.0±2.6	171.78±1.5	172.8±1.5	174.6±4.2	172.4±2.4	170.8±3.1	173.5±2.9	174.2±1.7

注：与对照组比较,a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$ 。

2.6 HIV PMTCT 联合药物对大鼠脏器组织的影响 病理组织学检查,联合药物高剂量组和对对照组均有少数动物的肝组织可见肝细胞轻度脂肪变性和点状坏

死,肝组织汇管区和肾脏皮质部间质可见少量炎性细胞浸润,两组的肝和肾脏的病变程度相似,属于动物的自发型病变;部分动物的甲状腺可见滤泡增生,胶质

减少及少量变性脱落上皮细胞(高剂量组 7 ♂ 和 5 ♀, 中剂量组 6 ♂ 和 5 ♀, 低剂量组 3 ♂ 和 4 ♀, 对照组 1 ♀ 和 1 ♂); 部分动物的脾脏可见脾窦内 RBC 增多, 淋巴细胞相对减少(高剂量组 6 ♂ 和 8 ♀, 中剂量组 4 ♂ 和 3 ♀, 低剂量组 3 ♂ 和 1 ♀, 对照组 1 ♂); 脑、胸腺、肺、心脏、肾上腺、胃、肠道及肠系膜淋巴结、胰腺、睾丸、卵巢、膀胱等脏器组织未见明显异常。以上结果提示, 该联合药物对大鼠的脏器组织结构的影响主要表现为甲状腺滤泡增生, 胶质减少及少量上皮细胞变性脱落, 脾脏的脾窦内 RBC 增多而淋巴细胞减少, 而肝和肾等脏器组织未发现有明显病理学改变。

3 讨论

自从应用高效抗逆转录病毒药物对 HIV 的母婴传播进行干预以来, 陆续有报道患者在服药过程中身体出现一些不良反应, 如服用 AZT 的部分患者有头痛、乏力、恶心呕吐等副作用, 严重的可导致骨髓抑制、白细胞减少和贫血^[7-8]; 3TC 的不良反应包括过敏、肝脂肪变性、高乳酸血症、新生儿贫血、皮疹等^[8]; LPV/r 的不良反应比较多见高脂血症^[9]。本团队前期的现场研究结果表明, 采用 HIV PMTCT 联合药物干预措施, 母婴传播阻断率超过 90%, 但服药孕妇所产的 18 月龄幼儿身体发育不良率超过 14.57%^[10]。因此, 长期服用联合药物产生的不良反应是不能忽视的, 但 PMTCT 联合药物的毒理学研究报道尚较少见。本团队前期对联合药物 AZT+3TC+LPV/r 的急性毒性和遗传毒性研究结果^[11], 表明其无急性经口毒性, 体外细菌回复突变试验和小鼠精原细胞染色体畸变试验结果均为阴性, 而骨髓细胞微核试验结果阳性, 其致突变性有待进一步探讨和验证。

本试验在给予大鼠 2.00、0.65、0.22 g/kg(以有效成分计)3 个剂量组的联合药物 AZT+3TC+LPV/r 后, 大鼠的活动和进食减少、易激惹, 高、中剂量组的部分大鼠出现毛发蓬松、脏乱和脱毛现象, 体重增长比对照组显著减缓, 表明摄入该联合药物对动物的体重增长有明显的抑制作用, 与上述联合药物干预导致新生儿的体格发育不良的结果一致。摄入联合药物的大鼠, 其肝脏、肾脏、脾脏、大脑等脏器的脏器/体重比值增大, 而胸腺/体重比值则减小, 结果提示该联合药物可能影响大鼠肝脏、肾脏、脾脏、大脑的功能; 对血象的影响主要是 HGB 和 RBC 数值降低, 与临床观察到的服用 AZT 出现的骨髓抑制和贫血相吻合; 但是 WBC 数比对照组有所升高, 与临床上服用 AZT 后部分患者出现白细胞减少不相符^[6], 原因尚不清楚, 可能提示有

炎症存在或者与服药时间的长短不同等因素有关; 随着药物剂量增加, 外周血淋巴细胞凋亡率出现升高趋势。血清 ALT、ALP、LDH、BUN 和 Cr 水平升高, 而血清 TP、Alb 及 Ca 降低, 表明给予联合药物后大鼠的肝肾功能出现异常改变, 该结果与联合药物对脏器/体重比值影响的结果一致。病理学检查发现, 部分大鼠的甲状腺滤泡增生, 胶质减少及少量变性脱落上皮细胞, 脾脏的脾窦内 RBC 增多而淋巴细胞减少, 但肝和肾脏组织未发现有明显的组织学病变, 与上述的肝肾功能生化指标异常改变不一致, 这可能反映, 在对外来药物反应时, 机体的生化(功能)指标改变比相关器官组织的结构改变更为敏感, 而肝肾等的脏器/体重比值增大是否因为药物额外增加的代谢负担而导致的脏器代偿性增大, 另外停药后上述异常改变是否能恢复正常, 尚需进一步试验研究。

参考文献

- [1] 冯婧, 代容, 梁翼, 等. 我国 HIV 感染孕产妇妊娠、分娩及婴儿喂养方式的 meta 分析[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(11): 1220-1231.
- [2] 周小华. 孕期联合用药在预防艾滋病母婴阻断中的效果分析[J]. 大家健康(学术版), 2015, 9(4): 136-137.
- [3] Vogler MA, Smeaton LM, Wright RL, et al. Combination antiretroviral treatment for women previously treated only in pregnancy: week 24 results of AIDS clinical trials group protocol a5227[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2014, 65(5): 542-550.
- [4] 闻立芳, 黄晓媚, 蒙雨莎, 等. 2015—2019 年深圳市罗湖区预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播效果分析[J]. 实用预防医学, 2021, 28(1): 83-85.
- [5] 陈慧雯, 谭剑明. 艾滋病病人国家免费抗病毒药物治疗不良反应观察[J]. 泰山医学院学报, 2014, 35(9): 919-920.
- [6] 周玉川, 蒲美君, 蒋红云. 基于齐多夫定服用者不良反应占比及临床处置表达[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(13): 71-72.
- [7] 杨成彬, 雷霆, 火补莫木作. 齐多夫定治疗艾滋病发生贫血的临床分析[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(13): 21-22.
- [8] 雷远正, 栗家言, 郭军. 拉米夫定的不良反应[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(4): 600-601.
- [9] 樊梦怡, 徐志. 克力芝的合成及抗病毒研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2020, 41(5): 339-346.
- [10] 葛宪民, 蓝光华, 朱金辉, 等. 广西 8 市 HIV 抗体阳性母亲使用预防艾滋病母婴传播药物后对 18 月龄幼儿身体发育不良的 9 年回顾性研究[J]. 实用预防医学, 2022, 29(1): 37-41.
- [11] 葛宪民, 李彬, 黄超培, 等. 抗 HIV 药物齐多夫定、拉夫米定和克力芝联合用药的急性经口毒性和致突变作用[J]. 癌变·畸变·突变, 2021, 33(6): 466-469, 474.
- [12] 《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]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 5-15.

收稿日期: 2022-05-15