依非韦伦转换为利匹韦林对艾滋病患者血脂的影响

张长平，朱晓虹，刘 炜
（首都医科大学附属北京佑安医院药学部，北京 100069）

摘要：目的 探讨依非韦伦（efavirenz，EFV）转换为利匹韦林（rilpivirine，RPV）的抗病毒治疗方案对成人人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感染者/艾滋病（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS）患者（简称“HIV/AIDS患者”）血脂的影响。**方法** 回顾性分析2019年3月至2021年9月首都医科大学附属北京佑安医院由EFV转换为RPV的67例HIV/AIDS患者的临床资料，比较RPV转换前后HIV病毒载量、CD4细胞数、血脂及肝肾功能情况。**结果** 转换后，三酰甘油（triglycerides，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）及高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein-cholesterol，HDL-C）水平下降，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein-cholesterol，LDL-C）水平虽有所下降，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。转换后，血脂总异常率升高，TC及LDL-C异常率降低，但差异无统计学意义（$P>0.05$）；TG异常率由52.24%降至32.84%，HDL-C异常率则由31.34%升至68.66%，差异有统计学意义（$P<0.05$）。转换后方案中不含替诺福韦是LDL-C水平升高的危险因素。转换后，患者的谷丙转氨酶、谷草转氨酶及肌酐均较前下降，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** RPV可显著降低TG和TC水平，但同时降低HDL-C水平，其在血脂方面的获益仍需更多研究。

关键词：依非韦伦；利匹韦林；血脂；艾滋病
中图分类号：R978.7；R512.91 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)06-0730-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.014

Effects of conversion of efavirenz to rilpivirine on blood lipid in acquired immunodeficiency syndrome patients

ZHANG Changping, ZHU Xiaohong, LIU Wei
(*Department of Pharmacy, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effect of conversion of efavirenz(EFV) to rilpivirine(RPV) on blood lipids in adult human immunodeficiency virus(HIV)/acquired immunodeficiency syndrome(AIDS) patients. ***Methods*** The clinical data of 67 patients with HIV/AIDS who were converted from EFV to RPV in Beijing Youan hospital, capital medical university, from March 2019 to September 2021 were retrospectively analyzed. The HIV viral load, CD4 cell count, blood lipid, liver and kidney function before and after RPV conversion were compared. ***Results*** After the conversion, the levels of triglycerides(TG), total cholesterol(TC) and high density lipoprotein-cholesterol(HDL-C) decreased, and the differences were statistically significant($P<0.05$). The level of low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C) decreased, but the difference was not statistically significant($P>0.05$). After the conversion, the total abnormal rate of total blood lipid was increased, and the abnormal rates of TC and LDL-C decreased, but the differences were not statistically significant($P>0.05$). The abnormal rate of TG decreased from 52.24% to 32.84%, and the abnormal rate of HDL-C increased from 31.34% to 68.66%, the differences were statistically significant($P<0.05$). The absence of tenofovir in regimens was a risk factor for elevated LDL-C. After conversion, the levels of alanine aminotransferase, glutamine aminotransferase and creatinine decreased, and the differences were statistically significant($P<0.05$). ***Conclusions*** RPV can significantly reduce TG and TC, but also reduce the level of HDL-C. Its benefit in blood lipid still needs more research.

Key words: efavirenz; rilpivirine; blood lipid; acquired immunodeficiency syndrome

收稿日期：2022-01-27
作者简介：张长平，副主任药师，研究方向：抗感染药学。
基金项目：首都医科大学附属北京佑安医院中青年人才孵育项目(BJYAYY-GL2019-01)

抗逆转录病毒治疗（antiretroviral therapy，ART）的广泛应用将艾滋病（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS）从致死性疾病变为可防、可控的慢性疾病。ART 的开展可有效抑制人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）的复制，降低 AIDS 相关死亡率；心血管疾病尤其是动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）已成为 HIV 感染者死亡的主要原因之一[1]。ART 虽然能降低病毒载量（virus load，VL），但抗病毒药物可能会引发血脂代谢异常；血脂水平恶化是 ART 增加 ASCVD 发生风险最显著的机制[2]。因此，抗病毒药物引起血脂异常可能会增加 HIV 感染者 /AIDS 患者（以下简称“HIV/AIDS 患者”）的 ASCVD 发生率[3]。

依非韦伦（efavirenz，EFV）是第 1 代非核苷类反转录酶抑制剂（nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors，NNRTIs），是我国免费抗病毒治疗的一线药物，但患者在治疗期间头晕及血脂异常等不良反应影响了用药依从性。随着新一代 NNRTIs 利匹韦林（rilpivirine，RPV）2012 年进入我国市场，2019 年被纳入医保目录，为 EFV 治疗失败或不能耐受者提供了新的可能。RPV 克服了第 1 代 NNRTIs 耐药屏障低的缺点，且用药剂量较小（一日 25 mg），相互作用少，但在我国的使用经验有限。本研究分析由 EFV 转换为 RPV 治疗 1 年及以上的 HIV/AIDS 患者的血脂变化情况，以期为临床选择 RPV 抗病毒治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2019 年 3 月至 2021 年 9 月于首都医科大学附属北京佑安医院就诊，且抗病毒治疗方案由 EFV 转换为 RPV 的 HIV/AIDS 患者 75 例，最终纳入本研究 67 例。纳入标准：①确诊为 HIV/AIDS 成人患者。②转换前 ART 方案中含 EFV，转换后 ART 方案中含 RPV。③方案中其他 2 种药物继续应用。④ RPV 治疗时间 1 年及以上者。⑤未使用降脂药物。⑥ HIV-VL ≤ 10^5 拷贝 /ml。排除标准：①妊娠期女性。②转换前 ART 方案中除 EFV 外，其他药物也有更换。③转换前后的血脂数据缺失者。

1.2 方法

回顾性分析患者的一般资料、治疗方案、转换为 RPV 前基线及治疗后 1 年的 VL、CD4 细胞数、三酰甘油（triglycerides，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein-cholesterol，HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein-cholesterol，LDL-C）、谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）及肌酐（creatinine，Cr）变化情况。血脂检测的时间点为转换前后 1 周（含转换当天）。血脂异常判断参考《中国血脂异常防治指南（2016 修订版）》[4]，标准如下：TC ≥ 5.2 mmol/L，TG ≥ 1.7 mmol/L，HDL-C < 1.0 mmol/L，LDL-C ≥ 3.4mmol/L，以上任意一项异常即为血脂异常。上述所有病历资料均取得患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计量资料若符合正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较使用 t 检验；若不符合正态分布，用中位数和四分位数间距表示，组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验；计数资料以 n(%) 表示，采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

纳入的 67 例患者因头晕、反复皮疹、失眠、血脂异常及异梦等不良反应（共 62 例）或治疗效果不佳（共 7 例）由 EFV 转换为 RPV，其中男性 66 例（98.51%），女性 1 例（1.49%）；年龄最小为 25 岁，最大为 68 岁，平均（37.18±9.81）岁，40 岁以下 45 例（67.16%），40 岁及以上 22 例（32.84%）；有高血压 1 例，糖尿病 1 例。

转换前，基线 VL ≥ 40 拷贝 /ml 者 7 例（10.45%），<

40 拷贝 /ml 者 60 例（89.55%），最高 97 401 拷贝 /ml；RPV 治疗后所有患者均 VL ＜ 40 拷贝 /ml。基线 CD4 细胞数为 584.00（449.00, 779.00）个 /μl，＜ 350 个 /μl 者 7 例（10.45%），≥ 350 个 /μl 者 60 例（89.55%）；转换后 CD4 细胞数增至 671.00（459.00, 858.00）个 /μl，转换前后差异有统计学意义（P ＝ 0.001），免疫学应答更佳，＜ 350 个 /μl 者 3 例（4.48%），≥ 350 个 /μl 者 64 例（95.52%）。所纳入 67 例患者均为标准三联 ART 方案，方案中 EFV 转换为 RPV；EFV 的剂量为一日 600 mg，RPV 的剂量为一日 25 mg；其他两种药物继续使用，转换前方案中拉米夫定＋替诺福韦＋ EFV 者 58 例（86.57%），齐多拉米双夫定＋ EFV 者 7 例（10.45%），恩曲他滨替诺福韦＋ EFV 者 1 例（1.49%），拉米夫定＋阿巴卡韦＋ EFV 者 1 例（1.49%）。

2.2 RPV 转换前后血脂水平变化

转换为 RPV 后，所有患者 TG、TC 及 HDL-C 水平均较转换前降低，差异有统计学意义（P ＜ 0.05）；LDL-C 水平亦较前下降，但差异无统计学意义（P ＞ 0.05），详见表 1。转换后，TG 及 TC 下降幅度大，差值分别为 0.42、0.35 mmol/L；HDL-C 及 LDL-C 下降幅度小，前后差值分别为 0.16、0.04 mmol/L。

表 1 RPV 转换前后血脂水平比较
（n ＝ 67，单位：mmol/L）

Table 1 Comparison of blood lipid levels before and after RPV conversion（n=67，unit：mmol/L）

血脂指标	转换前	转换后	Z值	P值
TG	1.73（0.98, 2.20）	1.31（0.86, 1.99）	−2.948	0.003
TC	4.56（4.03, 5.09）	4.21（3.64, 4.68）	−5.023	0.000
HDL-C	1.08（0.94, 1.27）	0.92（0.78, 1.03）	−6.539	0.000
LDL-C	2.81（2.37, 3.51）	2.77（2.31, 3.20）	−1.383	0.167

2.3 RPV 转换前后血脂异常构成情况分析

与转换前相比，转换为 RPV 后，患者血脂总异常率升高，但差异无统计学意义（P ＞ 0.05）；转换后 TG 异常率下降，差异有统计学意义（P ＜ 0.05），TC 及 LDL-C 异常率下降，但差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。转换后 HDL-C 异常率较转换前升高，差异有统计学意义（P ＜ 0.05）。转换前，TG 异常率最高（52.24%），TC 异常率最低（22.39%）；转换后，HDL-C 异常率最高（68.66%），TC 异常率最低（10.45%），详见表 2。转换前，异常指标分布如下：12 例患者 1 项指标异常，18 例患者 2 项指标异常，12 例患者 3 项指标异常，1 例 4 项指标异常；转换后，异常指标分布如下：25 例患者 1 项指标异常，17 例患者 2 项指标异常，6 例患者 3 项指标，3 例患者 4 项指标异常。转换前 3 项及以上指标异常患者占 55.22%，转换后明显下降，占 37.13%，差异有统计学意义（χ^2 ＝ 4.323，P ＝ 0.038）。

表 2 RPV 转换前后血脂异常率比较［n（%）］

Table 2 Comparison of dyslipidemia rates of before and after RPV conversion［n（%）］

血脂指标	转换前	转换后	χ^2值	P值
TG	35（52.24）	22（32.84）	5.160	0.023
TC	15（22.39）	7（10.45）	3.481	0.060
HDL-C	21（31.34）	46（68.66）	18.657	0.000
LDL-C	17（25.37）	14（20.90）	0.378	0.539
总异常率	43（64.18）	51（76.12）	2.281	0.131

2.4 影响 HDL-C 和 LDL-C 水平异常单因素分析

分析影响 HDL-C 水平的因素，患者年龄≥ 40 岁（χ^2 ＝ 0.039，P ＝ 0.842）、基线 VL ＞ 40 拷贝 /ml（P ＝ 0.419）、基线 CD4 细胞数＜ 350 个 /μl（P ＝ 0.419）及转换后治疗方案中含替诺福韦（P ＝ 0.698），差异均无统计学意义（P ＞ 0.05），以上因素均不是 HDL-C 水平降低的危险因素。

分析影响 LDL-C 水平的因素，年龄≥ 40 岁、基线 VL ＞ 40 拷贝 /ml、基线 CD4 细胞数＜ 350 个 /μl 的差异均无统计学意义（P ＞ 0.05）；转换后治疗方案中是否含替诺福韦的差异有统计学意义（P ＜ 0.05），进一步对方案中含替诺福韦分层分析，提示转换后方案中不含替诺福韦是 LDL-C 水平升高的危险因素，详见表 3。

表 3 LDL-C 升高的单因素分析［n(%)］

Table 3 Monofactor analysis of LDL-C elevation［n(%)］

因素	异常	正常	比值比	95%置信区间
年龄/岁			4.300	1.228～15.060
＞40	7(41.18)	10(58.82)		
≤40	7(14.00)	43(86.00)		
VL/拷贝·ml^{-1}			0.469	0.053～4.148
≥40	0(0.00)	7(100.00)		
＜40	14(23.33)	46(76.67)		
CD4/个·μl^{-1}			0.625	0.108～3.624
＞350	2(28.57)	5(71.43)		
≤350	12(20.00)	48(80.00)		
方案中含替诺福韦			0.204	0.044～0.956
是	10(16.95)	49(83.05)		
否	4(50.00)	4(50.00)		

2.5 RPV 转换后安全性

因不良反应换药的患者转换为 RPV 后，2 例出现轻度皮疹，给予对症处理后继续使用，无患者再出现头晕、失眠及异梦；因血脂异常换药的患者 TG、TC 水平降至正常，LDL-C 水平略降低。RPV 转换后患者的 ALT 值由 33.00(25.00, 44.00)U/L 降至 24.00(18.00, 41.00)U/L，两组间差异有统计学意义（Z = −3.460，P < 0.05）；AST 值略降低，由 26.00(21.00, 31.00)U/L 降至 25.00(21.00, 32.00)U/L，两组间差异无统计学意义（Z = −0.734，P > 0.05）；转换后，患者 Cr 值由（69.88±10.2)μmol/L 增至（79.52±11.89)μmol/L，且差异有统计学意义（t = −8.954，P < 0.05），但仍在正常值范围内。

3 讨论

转换前，10.45% 的患者 VL ＞ 40 拷贝 /ml，转换为 RPV 后，所有患者均达到病毒抑制；RPV 较好的病毒抑制能力在法国 16 119 例 HIV/AIDS 患者中也得到验证 [5]。RPV 的Ⅲ期临床研究（THRIVE 和 ECHO 研究）结果提示，VL ＞ 10^5 拷贝 /ml 的患者 RPV 的病毒学失败率更高 [6]。本研究未出现治疗失败病例，与入组患者的 VL 均≤ 10^5 拷贝 /ml 有关。转换前 EFV 治疗效果不佳的病例除药物的特异性外，也应考虑耐药的可能。NNRTIs 主要突变位点 K103N，是一种非多态性突变，对 EFV 高度耐药 [7]，但 RPV 并没有对此位点表现出交叉耐药性 [8]；若应用 EFV 出现此位点突变，在没有其他更好选择的情况下可以选择 RPV。因此，RPV 抗病毒治疗的效果确切，可以作为不能耐受 EFV 或出现特定位点耐药者的替代选择。

本研究中 RPV 转换前后患者的血脂总异常率分别为 64.18% 和 76.12%，远高于近年来我国成人血脂总异常率 34.7% 的水平 [9]，提示在 HIV/AIDS 患者长期抗病毒治疗的过程中，需密切关注血脂变化。从 EFV 转换为 RPV 后，虽然血脂总异常率有所上升，但患者的血脂水平总体呈下降趋势，情况得到改善，尤其是 TG 和 TC 的下降幅度较大。HIV/AIDS 患者由 EFV 转换为 RPV 后治疗 24 周的数据也显示血脂状况较前好转 [10]，与本研究结果一致。SCOLTA 和 RESPOND 研究提示，与转换为整合酶抑制剂相比，EFV 转换为 RPV 血脂异常发生率更低，且 TG 及 LDL-C 水平降低更显著 [11-12]。因此，RPV 作为 EFV 转换治疗，对血脂存在有利影响。RPV 对血脂的有利作用，考虑与多重因素有关。脂肪细胞、脂联素及促炎细胞因子等均参与脂代谢 [13]，当 EFV 的药物浓度为 2 μmol/L 时，其会严重损害脂肪细胞分化，抑制脂联素基因的表达，并增加促炎细胞因子基因的表达，进而导致脂代谢紊乱，而高浓度（10 μmol/L）RPV 才会导致类似情况，两者对脂肪细胞的作用相似，但 RPV 强度较 EFV 小得多 [14]。一日 25 mg 的 RPV，血药浓度约为 0.2 μmol/L，远低于体外试验中出现有害作用的 10 μmol/L[15]。此外，EFV 在脂肪组织中的浓度高于血液，但没有证据表明 RPV 在脂肪组织中的浓度高于血液 [16]。

血脂异常，尤其是 LDL-C 水平升高是导致 ASCVD 发生发展的关键因素，LDL-C 在 ASCVD 的发生中起着核心作用 [4]。本研究中转换为 RPV 后，LDL-C 水平呈小幅下降趋势。PRO-STR 研究显示，EFV 转换为 RPV 48 周后，LDL-C 水平呈小幅下降趋势 [17]。泰国一项针对青少年展开的相关研究也获得了类似结果 [18]。LDL-C 水平升高是 EFV 引发血脂异常的主要特点 [19]。一日 600 mg 的 EFV 对患者

LDL-C 水平有明确的影响[20]。目前，国内 EFV 的使用剂量多由一日 600 mg 调整为一日 400 mg，能否改变对 LDL-C 水平的影响还需探究。现已证实 LDL-C 水平升高是 ASCVD 发生最为重要的危险因素[21]。因此，国内外指南[4,22]均提倡通过降低 LDL-C 水平来防控 ASCVD 的发生，我国更是推荐以 LDL-C 为首要干预靶点。本研究结果显示，转换为 RPV 后，在保证抗病毒疗效的同时 LDL-C 水平未升高，故不会增加 ASCVD 的发生风险。随着 RPV 治疗时间延长，LDL-C 是否会出现显著下降还需进一步探究。本研究显示，ART 方案中不含替诺福韦是 LDL-C 水平升高的危险因素。替诺福韦是我国一线免费抗病毒治疗药物，对脂代谢影响较小[23]，可降低 HIV/AIDS 患者的 LDL-C 水平[24]。因此，针对血脂异常，尤其是 LDL-C 水平升高的 HIV/AIDS 患者，优化 ART 方案是 RPV 是较佳的选择，替诺福韦是可以考虑的有利因素。

低 HDL-C 水平被认为是 HIV/AIDS 患者重要的血脂异常特征[25]。本研究结果显示，HDL-C 水平降低是转换后血脂总异常率升高的主要原因。HIV 本身可导致胆固醇从巨噬细胞的逆向转运，进而造成 HDL-C 水平降低[26]。EFV 则可升高 HDL-C 水平[27]。转换为 RPV 后，去除 EFV 对血脂的影响，加之 RPV 的影响等多种因素，导致 HDL-C 水平的降低。研究显示，由一线 NNRTIs（其中 89.27% 为 EFV）转换为 RPV 治疗 12 个月后，患者 HDL-C 水平降低[28]。但也有学者持不同意见，Palanuphap 等[29]的研究结果显示，转换为 RPV 治疗后，患者 HDL-C 水平升高。HDL-C 降低与 ASCVD 发生风险升高在一定范围内呈负相关，HDL-C 每增加 4 mmol/L，ASCVD 发生风险降低 2% ～ 3%[30]。本研究显示，转换为 RPV 后，患者 HDL-C 水平降低，这可能会增加 ASCVD 的发生风险，故应关注 HIV/AIDS 患者 HDL-C 水平的变化，防范 ASCVD 的发生。更长时间（＞ 1 年）的 RPV 治疗是否会引起 HDL-C 水平的进一步降低或出现恢复、升高，需要进一步研究。

转换为 RPV 后，患者 ALT 及 AST 较前均降低；同时，Cr 在正常值范围内较前有所增长，对于存在中、重度肾损伤的 HIV/AIDS 患者，是否会加重肾损伤的的程度还有待药代动力学的深入研究。总之，目前 RPV 安全性良好，对肝肾功能无明确的不良影响。

本研究亦存在不足之处，如本研究为单中心回顾性研究，研究时间仅为 1 年，前瞻性的大规模研究或将得到更全面的数据。此外，本研究中未纳入吸烟、饮酒等生活方式相关数据，故对血脂影响因素的分析可能受到一定的限制，还需在今后的研究中进一步完善。

4 结论

EFV 转换为 RPV 对 HIV/AIDS 患者的血脂有良性影响，可降低 TG、TC 水平，但同时会降低 HDL-C 水平，其在血脂方面的获益仍需更多研究进一步证实。

参考文献：

[1] Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, *et al*. Patterns of cardiovascular mortality for HIV-infected adults in the United States: 1990 to 2003[J]. Am J Cardiol, 2016, 117(2): 214-220.

[2] 夏欢, 闫忠芳, 粟斌, 等. HIV 相关动脉粥样硬化性心血管疾病的发病机制研究进展[J]. 中华试验和临床病毒学杂志, 2020, 34(3): 337-340.

[3] 吕玮, 林雪, 李太生. 人类免疫缺陷病毒感染者相关心血管疾病危险因素的管理建议[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(2): 72-79.

[4] 中国成人血脂异常防治指南制定委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华心血管杂志, 2016, 44(10): 833-853.

[5] Potard V, Gallien S, Canestri A, *et al*. Use of rilpivirine in HIV-1 infected individuals in routine clinical practice from 2012 to 2017 in France[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(2): 467-476.

[6] Putcharoen O, Kerr SJ, Ruxrungtham K. An update on clinical utility of rilpivirine in treatment-naïve patients[J]. HIV AIDS (Auckl), 2013, 5: 231-241.

[7] 陈昭云, 孙燕, 李超峰, 等. 艾滋病抗病毒治疗失败患者的耐药情况分析[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(8): 480-484.

[8] Kabbara WK, Ramadan WH. Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV-1 infection in adults[J]. J Infect Public Health, 2015, 8(5): 409-

417.

[9] 李苏宁, 张林峰, 王馨, 等. 2012～2015 年我国≥35 岁人群血脂异常状况调查[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(7): 681-687.

[10] Thamrongwonglert P, Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, *et al*. Improvement of lipid profiles when switching from efavirenz to rilpivirine in HIV-infected patients with dyslipidemiea[J]. HIV Clin Trials, 2016, 17(1): 12-16.

[11] Taramasso L, Tatarelli P, Ricci E, *et al*. Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine oonce-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study(SCOLTA)[J]. Bio Med Central Infect Dis, 2018, 18(1): 357.

[12] The RESPOND Study Group. Incidence of dyslipidemia in people with HIV who are treated with integrase inhibitors versus other antiretroviral agents[J]. AIDS, 2021, 35(6): 869-882.

[13] Behl S, Adem A, Hussain A, *et al*. Effects of rilpivirine, 17β-estradiol and β-napthoflavone on the inflammatory status of release of adipocytikines in 3T3-L1 adipocytes *in vitro*[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(3): 2643-2655.

[14] Diaz-Delfin J, Domingo P, Mateo MG, *et al*. Effects of rilpivirine on human adipocyte differentiation, gene expression, and ralease of adipokines and cytokines[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(6): 3369-3375.

[15] Crauwels H, Vingerhoets J, Ryan R, *et al*. Pharmacokinetic parameters of once-daily rilpivirine following administration of efavirenz in healthy subjects[J]. Antivir Ther, 2012, 17(3): 439-446.

[16] Dupin N, Buffet M, Marcelin AG, *et al*. HIV and antiretroviral drug distribution in plasma and fat tissue of HIV-infected patients with lipodystrophy[J]. AIDS, 2002, 16(18): 2419-2424.

[17] Ocampo A, Domingo P, Fernandez P, *et al*. Lipid changes and tolerability in a cohort of adult HIV-infected patients who switched to riplivirine/emtricitabine/tenofovir due to intolerance to previous combination ART: the PRO-STR study[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(8): 2171-2176.

[18] Phongsamart W, Jantarabenjakul W, Chantaratin S, *et al*. Switching efavirenz to rilpivirine in virologically suppressed adolescents with HIV: a multi-centre 48-week effiency and safety study in Thailand[J]. J Int AIDS Soc, 2022, 25(1): e25862.

[19] 刘敏, 石峰, 刘倩, 等. 依非韦伦和洛匹那韦/利托那韦对成人艾滋病患者血脂水平影响的对比研究[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(3): 175-177.

[20] 刘敏, 石峰, 吴玉珊, 等. 以依非韦伦为基础的抗病毒治疗方案对成人人类免疫缺陷病毒感染者血之影响的临床研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(4): 366-370.

[21] Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, *et al*. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic and therapeutic insiights:a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2020, 41(24): 2313-2330.

[22] Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al*. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111-188.

[23] Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, *et al*. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of international antiviral society-USA panel[J]. J Am Med Assoc, 2018, 320(4): 379-396.

[24] Santos JR, Saumoy M, Curran A, *et al*. The lipid-lowering effect of tenofovir, emtricitabine: a randomized crossover, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clini Infect Dis, 2015, 61(3): 403-408.

[25] Zhou DT, Kodogo V, Chokuona KFV, *et al*. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk profiles of patients attending an HIV treatment clinic in Harare, Zimbabwe[J]. HIV AIDS(Auckl), 2015, 7: 145-155.

[26] 何盛华, 谭清, 周仲辉, 等. 中青年男性人类免疫缺陷病毒感染者/艾滋病患者初始抗反转录病毒治疗前后血脂变化及影响因素分析[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(6): 449-453.

[27] Lagathu C, Bereziat V, Gorwood J, *et al*. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment[J]. Expert Opion Drug Saf, 2019, 18(9): 829-840.

[28] Gatechompol S, Avihingsanon A, Apornpong T, *et al*. Efficany and improvement of lipid profile after switching to rilpivirine in resource limited setting: real life clinical practice[J]. AIDS Res Ther, 2019, 16(1): 7.

[29] Palanuphap K, Sungkanuparph S. Switching protease inhibitors to rilpivirine in HIV-positive individuals with complete viral suppression and without prior HIV drug resistance in a resource-limited setting: a randomized controlled trial[J]. J Int AIDS Soc, 2020, 23(4): e25462.

[30] 周黎, 李俊宜, 何平平, 等. 高密度脂蛋白结构、代谢和功能研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(10): 911-916.

(编辑：王 佳)