·综 述·

获得性免疫缺陷综合征合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的研究进展

何小清，沈银忠*
（上海市（复旦大学附属）公共卫生临床中心感染与免疫科，上海 201508）

摘要：随着抗病毒治疗（ART）在临床的广泛应用以及人免疫缺陷病毒（HIV）感染者生存期的延长，获得性免疫缺陷综合征（AIDS）患者冠状动脉粥样硬化性心脏病［简称冠心病（CAD）］的发生率明显增加。目前，CAD 已经成为影响 AIDS 患者预后及生存质量的主要因素之一。了解 HIV 感染与 CAD 的关系对提高临床对 AIDS 合并 CAD 的认识具有重要意义。本文主要综述 AIDS 患者 CAD 流行现状、发病的危险因素、临床特征及诊治进展。

关键词：获得性免疫缺陷综合征（AIDS）；人免疫缺陷病毒（HIV）；抗病毒治疗；冠状动脉粥样硬化性心脏病
中图分类号：R512.91；R541.4；R972^{+}.6；R978.7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）11-0737-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.11.004

Recent advances on the acquired immunodeficiency syndrome combined with coronary artery disease

HE Xiao-qing, SHEN Yin-zhong*
(*Department of Infection and Immunology, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China*)

Abstract: With the widespread use of antiretroviral therapy（ART）in clinical practice and the prolongation of the survival time of the people infected with human immunodeficiency virus（HIV）, the incidence of coronary artery disease（CAD）in acquired immunodeficiency syndrome（AIDS）patients has been increased significantly. At present, CAD has become one of the main factors, which affects the prognosis and life quality of AIDS patients. Therefore, it is very significant to understand the relationship between HIV infection and CAD for clinical practice. This review summarizes the prevalence and clinical characteristics of CAD in AIDS patients, and its related diagnosis and treatment.

Key words: acquired immunodeficiency syndrome（AIDS）; human immunodeficiency virus（HIV）; antiretroviral therapy; coronary artery disease

获得性免疫缺陷综合征（AIDS）是由人免疫缺陷病毒（HIV）引起的以免疫功能受损为主要特点的一种全身性疾病。近年，随着抗逆转录病毒疗法（ART）的成功实施，AIDS 已经逐渐演变为一种可以治疗但尚无法完全治愈的慢性疾病[1]。AIDS 患者需要长期接受 ART，随着 AIDS 患者生存期的延长，各种非 AIDS 定义性疾病的发生率呈升高趋势，其中心血管疾病已经成为影响“后 ART 时代”AIDS 患者预后和生存质量的主要因素之一，研究表明 HIV 感染本身和 ART 均会促进心血管疾病的发生[2]。冠状动脉粥样硬化性心脏病，又称冠心病（CAD）是常见的心血管疾病[3]。近年来 AIDS 患者中 CAD 的发病呈现增长趋势，并且发病年龄趋于年轻化，CAD 已逐渐成为影响 AIDS 患者生存质量与预后的重要疾

收稿日期：2018-08-21；**修回日期：**2018-09-28
作者简介：何小清，硕士研究生，主要进行免疫缺陷人群机会感染的诊治研究。
通信作者：沈银忠，副主任医师，副教授，博士，主要从事感染性疾病的临床诊治和研究工作。
基金项目：国家十三五传染病重大专项（2017ZX10202101）；上海市科委医学引导类科技支撑项目（17411969600）；中国博士后科学基金项目（2014M560869）。

病[4]。了解 HIV 感染与 CAD 的关系对提高临床对 AIDS 合并 CAD 的认识具有重要意义。本文就 AIDS 合并 CAD 的研究进展进行综述，重点介绍 AIDS 患者 CAD 的流行现状、发生的风险因素、临床特征以及诊治进展。

1 AIDS 患者合并 CAD 的流行状况

现有文献报道的 AIDS 患者发生 CAD 的患病率不尽相同。调查发现，新确诊的心血管疾病患者中 10% 患者为 AIDS 患者，其中最常见的 HIV 相关性心血管疾病依次是心肌病（38%）、心包疾病（13%）和肺动脉高压（8%），而心包疾病中 HIV 相关的心血管疾病占比超过 40%[5]；一项在法国开展的研究表明，AIDS 患者 CAD 的发病率为普通人群的 1.5 倍（男性为 1.4 倍，女性为 2.7 倍）[6]。根据 d'Ettorre 等[7]对 55 例心血管疾病发生风险低的 AIDS 患者（无代谢综合征，超声心动图及负荷心电图正常）进行冠状动脉 CT 成像（CTA），发现冠状动脉狭窄程度超过 50% 的患者多达 29.1%。提示即使 CAD 风险低的 AIDS 患者，其 CAD 实际发生率也很高。资料表明 AIDS 患者罹患急性心肌梗死比非 AIDS 患者高 1.7 倍[8]。资料还表明 HIV 感染患者心肌梗死的平均年龄为 48 岁，远低于普通人群，且 HIV/AIDS 患者的 CAD 相关死亡率较高。AIDS 患者 CAD 的患病率高于一般人群，且 CAD 是 AIDS 患者主要的死亡原因之一，有资料表明，法国 HIV 感染患者因心血管疾病死亡占总死因的 8%，而北美该项占比达 15%[9]。

2 AIDS 患者合并 CAD 发病的危险因素

AIDS 患者发生 CAD 的主要机制之一是慢性炎症损伤血管内皮细胞，HIV 感染引起血管慢性炎症反应促进了 CAD 的发生、发展，AIDS 患者 CAD 的发生不仅仅与 CAD 传统的高危因素有关，更是与 HIV 感染本身及 ART 等相关。

2.1 HIV 感染

HIV 感染本身也是引起 CAD 的危险因素之一。HIV 感染者颈动脉内中膜厚度及高敏 C 反应蛋白显著升高，上述这两项指标均为提示炎症反应的常见参考指标，而炎症是促进动脉粥样硬化发生、发展的重要因素之一[10]。2006 年报道的一项研究共纳入 5 472 例 HIV 感染者，以 CD4+T 细胞计数为观察指标，该研究观察连续或间断 ART 患者的预后差异，平均随访 16 个月。结果发现，间断治疗组患者心肌梗死风险是对照组的 1.6 倍[11]。此研究提示，病毒复制及其引起的免疫功能障碍可能是造成心肌梗死风险增加的原因。同时，HIV 感染者也存在血管内皮功能障碍。体外试验表明，HIV 病毒蛋白 gp120 诱导 CD4 细胞及趋化因子受体 CXCR4 与血管内皮的黏附作用，导致炎症[12]；HIV-1 可诱导 HIV-1 转基因大鼠血管氧化应激和一氧化氮耗竭[13]。这一系列研究指出，HIV 感染可能促进血管炎症反应导致 CAD 的发生。此后还有研究认为 HIV 感染的 T 细胞比 HIV 本身更能激活内皮细胞[14]，并发现这些 T 细胞是依赖 HIV-Nef 蛋白表达的，故认为表达 Nef 蛋白的 T 细胞对内皮细胞的黏附作用更强，且可以直接侵入到内皮下层造成内皮功能障碍从而导致炎症[15]。HIV 感染还可造成血管内皮功能减退[16]，刺激血管平滑肌细胞增殖，从而促进动脉粥样硬化形成[17]。HIV 感染造成的凝血功能亢进包括 D- 二聚体、纤维蛋白原、凝血Ⅶ因子及组织因子浓度增高[16]，这些改变可促进冠状动脉内血栓形成。此外，老年 HIV 阳性者血浆中 D- 二聚体含量明显升高，其可能原因为 HIV 感染后所导致的动脉粥样硬化斑块在形成中出现破裂，激活了体内纤溶酶系统所致，且其增加水平与 CAD 严重程度明显相关[18]。研究提示，免疫激活及凝血功能异常均可导致 CAD 发生[19]。Baker 等[20]研究表明，HIV 感染可通过免疫激活、慢性炎症及凝血功能亢进等促进动脉粥样硬化。

AIDS 患者 CAD 危险因素除高血压、糖尿病、高脂血症、代谢综合征及吸烟等传统危险因素外，还存在一些自身特殊性的因素如病毒载量、CD4 计数等也是其 CAD 发病的危险因素[21]。Siegel 等[22]研究发现，HIV 感染可使高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）结构和功能受损，AIDS 患者 HDL-C 结构

中的对氧磷酶不论是含量还是活性都较未感染者低；而且未接受 ART 的患者 HDL-C 的外流能力与病毒载量呈负相关。该结果提示，AIDS 患者在病毒载量高时，HDL-C 起不到保护血管的作用。且 HIV 感染患者初期 HDL-C 无显著变化、甚至下降，而血浆三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平升高，这可能是引起 CAD 的潜在危险因素。此外，这些患者吸毒的发生率相对较高，也是 CAD 的一个少见但极重要的危险因素 [23]。

2.2 ART

有文献指出 ART 与 CAD 发生密切相关 [24]。目前，ART 药物主要有以下几类：核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI)、非 NRTI(NNRTI)、蛋白酶抑制剂 (PI)、整合酶抑制剂及附着抑制剂，其中 PI 和 NRTI 应用较为广泛。ART 主要引起血脂代谢异常，尤其是 PI 对血脂有显著影响。报道指出 PI 将会增加心血管发病率，主要是通过增加血三酰甘油和胆固醇水平影响心血管疾病的发展 [25]。其三酰甘油水平增加，总胆固醇与 HDL-C 之比升高，HDL2 与 HDL3 之比下降，血清脂蛋白 -α 水平明显增加，出现胰岛素抵抗 / 高胰岛素血症，这些都是致动脉粥样硬化的危险因素。抗 HIV 药物不良反应材料收集研究观察到阿巴卡韦、去羟肌苷可使心肌梗死的危险性增加 [26]。加拿大的一项研究也表明 AIDS 患者心肌梗死的发生率高，阿巴卡韦可使心肌梗死的发生风险增加 [27]。目前暂无研究发现整合酶抑制剂可对心血管疾病产生影响 [28]。

3 AIDS 患者合并 CAD 的临床特征和预后

总的来说，AIDS 患者发生心血管疾病的特征与预后与普通人群无显著差异。AIDS 合并 CAD 临床表现可多样，轻者可无明显不适，重者可出现如急性冠状动脉综合征 (ACS) 如胸闷、胸痛、气急、心悸黑朦及咳嗽咳痰、下肢水肿、活动耐量下降等症状，许多患者常以 ACS 为首发症状。有文献表明，AIDS 合并 CAD 的患者多为年轻人，50 岁以下的患者超过 90%，53% ～ 96% 的患者应用了 ART(通常包括 PI 类药物)，患者常有吸烟史和血脂异常 [9]。AIDS 患者 CAD 的疾病谱与普通人群相似，其往往 ACS 为首发表现。研究表明，29% ～ 64% 的患者表现为 ST 段抬高性心肌梗死，20% ～ 48% 的患者表现为非 ST 段抬高性心肌梗死，18% ～ 46% 的患者表现为不稳定型心绞痛；且上述患者中有 81% ～ 97% 为男性 [29]。AIDS 患者免疫功能状态与动脉粥样硬化存在一定相关性。近期一项研究指出，AIDS 患者冠状动脉造影提示，无斑块组较有斑块组有更高的 CD4+T 淋巴细胞计数，CD4+T 细胞计数和冠脉粥样硬化斑块的增多呈负相关 [30]。所以，积极控制 HIV 病毒复制、恢复免疫功能在预防 CAD 发生、发展也极为重要。研究表明，AIDS 患者 ACS 住院死亡率为 0% ～ 8%，住院期间心力衰竭和再梗死发生率与一般人群无差别；长期随访发现，AIDS 患者复发性缺血事件发生率高于一般人群，但心血管疾病相关死亡率和总死亡率与一般人群无差别 [9]。AIDS 患者发生 ACS 后经皮冠状动脉介入治疗疗效与一般人群相近，安装支架后近期和远期支架内血栓形成的发生率与一般人群相近；安装支架后再狭窄发生率为 9% ～ 52%，与一般人群相差不大；药物洗脱支架同样可减少该类人群支架后再狭窄的发生率 [31]。最近一项荟萃分析表明，AIDS 患者发生 ACS 后再次心肌梗死的发生率高 [32]。而冠状动脉旁路术不影响 ART。HIV 感染不应当视作心脏移植的禁忌证，但需心血管科医生和 AIDS 医生协商后根据个体化原则积极处理。

4 AIDS 患者合并 CAD 的防治

HIV 感染、CD4 计数及病毒载量均是 CAD 的危险因素。HIV 感染合并 CAD 的患者需要尽早启动 ART，并尽可选择对心血管影响小的 ART 方案。阿巴卡韦、地达诺新、地瑞那韦、膦沙那韦、茚地那韦及洛匹那韦可能对缺血性心脏病产生严重不良反应，需谨慎使用。如患者有急性心肌梗死病史，应尽量避免使用以上药物。应定期监测血脂、血糖及肝、肾功能等指标，ART 期间尤其需警惕 PI 和阿巴卡韦的不良反应。ART 期间建议定期复查心电图，因一

些 ART 药物可引起 QT 间期延长的情况，故需谨慎与能引起 QT 延长的心血管药物的联用，必要时应请心血管科医生会诊协助诊疗。对于已经接受 ART 并存在 CAD 的患者，可能需要调整 ART 方案。新型抗病毒药物如整合酶抑制对心血管影响小，这类药物在这方面具有优势，常可选择这类药物。

AIDS 患者的 CAD 防治，除干预性戒烟、加强锻炼外，在药物防治上主要包括调脂、控制血压及抗血小板治疗等[28]。目前认为男性＞ 45 岁、女性＞ 55 岁，患高血压或糖尿病或有早发 CAD 家族史的患者均应接受调脂治疗，并且在开始 ART 前，接受治疗后的 3、6 个月以及（若血脂正常）以后每年均应常规检测血脂，尤其是血三酰甘油浓度。对于 AIDS 患者，在应用调脂药物时需特别注意药物间的相互作用（表 1）[28]。尤其需要注意的是 PI 药物可以抑制细胞色素酶，阻碍他汀类药物代谢，增加其不良反应；非 NRTI 又可通过诱导细胞色素酶而减弱他汀类药物的调脂作用[33]。推荐使用的他汀类药物为普伐他汀、阿托伐他汀或低剂量瑞舒伐他汀，上述药物与 PI 药物相互作用较小。此外，匹伐他汀目前尚未发现不良反应，也可以作为选择之一。在控制血压时，考虑到对血管及肾功能的保护作用，首选肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统抑制剂。

临床上可使用 Framingham 危险评分来预测发生 CAD 的风险。但 AIDS 患者因患病年纪较小等因素可能会导致 Framingham 评分低估其患 CAD 风险，故需要进一步针对 AIDS 患者开发出灵敏度、特异度高的预测 CAD 发生的危险评估表。另外，随着 CT 技术的发展，临床上可以采用 CTA 了解 HIV 感染患者亚临床粥样硬化斑块形成的情况，尤其是容易导致心血管事件的易损斑块。对 HIV 感染患者斑块的准确评估和分析有助于临床对其进行心血管疾病的预防和治疗。

5 结语

随着 ART 在临床的广泛应用以及 HIV 感染者生存期的延长，AIDS 患者合并 CAD 的发生率呈明显上升趋势。HIV 感染往往损伤患者的血管内皮细胞，引起慢性炎症或免疫激活，从而促进动脉粥样硬化的形成，最终导致 CAD 等心血管疾病的发生和发展。AIDS 患者 CAD 的发生除传统的危险因素外，还与 HIV 感染本身、ART 所致的代谢紊乱等有关。HIV/AIDS 患者 CAD 的表现与预后与非 AIDS 患者并无本质区别。AIDS 患者 CAD 的防治原则与普通人群类似，重点需要尽早启动 ART 并选择心血管疾病发生风险小的 ART 方案，根据情况调整 ART 方案，尤其是需要注意 ART 药物与心血管药物之间的相互作用。对于 AIDS 患者，无论是否已经启动 ART，均应定期评估 CAD 发生的风险并给予相应处理。

表 1 ART 与调脂药物相互作用

Table 1 Interaction between ART and lipid regulating drugs

药物类别	通用名	剂量	不良反应	建议与抗逆转录病毒药物联合使用的他汀类药物	
				与 PI/利托那韦联合使用	与 NNRTI 联合使用
他汀类药物	阿托伐他汀	10～80 mg/d	胃肠道症状、头痛、失眠、横纹肌溶解（罕见）及中毒性肝炎	从低剂量开始（最大剂量 40 mg）	考虑更高的剂量
	氟伐他汀	20～80 mg/d		考虑更高的剂量	考虑更高的剂量
	普伐他汀	20～80 mg/d		考虑更高的剂量	考虑更高的剂量
	罗素伐他汀	5～40 mg/d		从低剂量开始（最大剂量 20 mg）	从低剂量开始
	辛伐他汀	10～40 mg/d		禁忌	—
胆固醇吸收抑制剂	依折麦布	10 mg/d	胃肠道症状	无已知和抗逆转录病毒药物的药物相互作用	
枯草溶菌素转化酶 9 抑制剂	依伏库单抗	每周两次（每次 140 mg）或每月 420 mg	无	无药物相互作用预期	

参考文献：

[1] Vorkoper S, Kupfer LE, Anand N, *et al*. Building on the HIV chronic care platform to address noncommunicable diseases in sub-Saharan Africa: a research agenda[J]. AIDS, 2018, 32 (Suppl 1): S107-S113.

[2] Bloomfield GS, Khazanie P, Morris A, *et al*. HIV and noncommunicable cardiovascular and pulmonary diseases in low- and middle-income countries in the ART era: what we know and best directions for future research[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2014, 67(Suppl 1): S40-S53.

[3] Demir OM, Candilio L, Fuster D, *et al*. Cardiovascular disease burden among human immunodeficiency virus-infected individuals[J]. Int J Cardiol, 2018, 265: 195-203.

[4] Toribio M, Fitch KV, Stone L, *et al*. Assessing statin effects on cardiovascular pathways in HIV using a novel proteomics approach: Analysis of data from INTREPID, a randomized controlled trial[J]. E Bio Med, 2018, doi: 10.1016/j.ebiom.2018.08.039.

[5] Syed FF, Sani MU. Recent advances in HIV-associated cardiovascular diseases in Africa[J]. Heart, 2013, 99(16): 1146-1153.

[6] Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, *et al*. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population[J]. AIDS, 2010, 24(8): 1228-1230.

[7] d'Ettorre G, Francone M, Mancone M, *et al*. Significant coronary stenosis detected by coronary computed angiography in asymptomatic HIV infected subjects[J]. J Infect, 2012, 64(1): 82-88.

[8] Masia M, Padilla S, Garcia JA, *et al*. Decreasing rates of acute myocardial infarction in people living with HIV: a nationwide cohort study in Spain, 2004-2015[J]. HIV Med, 2018, 19(7): 491-496.

[9] Boccara F, Mary-Krause M, Teiger E, *et al*. Acute coronary syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients: characteristics and 1 year prognosis[J]. Eur Heart J, 2011, 32(1): 41-50.

[10] Mangili A, Polak JF, Quach LA, *et al*. Markers of atherosclerosis and inflammation and mortality in patients with HIV infection[J]. Atherosclerosis, 2011, 214(2): 468-473.

[11] El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, *et al*. $CD4^+$ count-guided interruption of antiretroviral treatment[J]. N Engl J Med, 2006, 355(22): 2283-2296.

[12] Takano Y, Shimokado K, Hata Y, *et al*. HIV envelope protein gp120-triggered $CD4^+$ T-cell adhesion to vascular endothelium is regulated via CD4 and CXCR4 receptors[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1772(5): 549-555.

[13] Kline ER, Kleinhenz DJ, Liang B, *et al*. Vascular oxidative stress and nitric oxide depletion in HIV-1 transgenic rats are reversed by glutathione restoration[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(6): H2792-H2804.

[14] Wang T, Green LA, Gupta SK, *et al*. Transfer of intracellular HIV Nef to endothelium causes endothelial dysfunction[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91063-e91063.

[15] Stolp B, Imle A, Coelho FM, *et al*. HIV-1 Nef interferes with T-lymphocyte circulation through confined environments *in vivo*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(45): 18541-18546.

[16] Gresele P, Falcinelli E, Sebastiano M, *et al*. Endothelial and platelet function alterations in HIV-infected patients[J]. Thromb Res, 2012, 129(3): 301-308.

[17] Feingold KR, Grunfeld C. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport[J]. J Lipid Res, 2010, 51(4): 682-684.

[18] 王昌敏, 赵进, 刘熔, 等. 老年患者人免疫缺陷病毒阳性者D-二聚体水平与冠心病程度的关系[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4605-4606.

[19] Lang S, Mary-Krause M, Simon A, *et al*. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(4): 600-607.

[20] Baker JV, Lundgren JD. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection[J]. Eur Heart J, 2011, 32(8): 945-951.

[21] 黄震华. 人类免疫缺陷病毒感染与冠心病[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(4): 245-248.

[22] Siegel MO, Borkowska AG, Dubrovsky L, *et al*. HIV infection induces structural and functional changes in high density lipoproteins[J]. Atherosclerosis, 2015, 243(1): 19-29.

[23] Khan R, Arshed S, Jehangir W, *et al*. Cocaine-induced delayed myocardial infarction complicated by apical thrombus[J]. J Clin Med Res, 2016, 8(1): 59-61.

[24] 胡建华, 李秀惠, 刘颖, 等. HAART 后 HIV/AIDS 脂肪代谢障碍综合征临床研究进展与展望[J]. 中国医学创新, 2014, 11(3): 136-139.

[25] Alvi RM, Neilan AM, Tariq N, *et al*. Protease inhibitors

and cardiovascular outcomes in patients with HIV and heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(5): 518-530.

[26] Worm SW, Sabin C, Weber R, *et al*. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study[J]. J Infect Dis, 2010, 201(3): 318-330.

[27] Durand M, Sheehy O, Baril JG, *et al*. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2011, 57(3): 245-253.

[28] Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, *et al*. Highlights of the 2017 European AIDS clinical society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0[J]. HIV Med, 2018, 19(5): 309-315.

[29] Boccara F, Lang S, Meuleman C, *et al*. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(5): 511-523.

[30] 邵兵. HIV感染患者冠脉斑块、狭窄程度的评估及其影响因素的判断[D]. 郑州大学, 2017.

[31] Ren X, Trilesskaya M, Kwan DM, *et al*. Comparison of outcomes using bare metal versus drug-eluting stents in coronary artery disease patients with and without human immunodeficiency virus infection[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(2): 216-222.

[32] D'Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, *et al*. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy[J]. Eur Heart J, 2012, 33(7): 875-880.

[33] Escárcega RO, Franco JJ, Mani BC, *et al*. Cardiovascular disease in patients with chronic human immunodeficiency virus infection[J]. Int J Cardiol, 2014, 175(1): 1-7.

（责任编辑：王 佳）

FDA 批准 pembrolizumab 一线治疗鳞状细胞性非小细胞肺癌

2018 年 10 月， 默沙东公司宣布，美国 FDA 批准该公司的 pembrolizumab（Keytruda）与卡铂和紫杉醇联用，作为一线疗法治疗转移性鳞状细胞性非小细胞肺癌（NSCLC）。本批准是抗程序性细胞死亡蛋白 -1（PD-1）方案首次获批作为一线疗法治疗鳞状细胞性 NSCLC，且无需考虑肿瘤的 PD-L1 表达水平。

肺癌是癌症导致死亡的首要原因之一。每年死于肺癌的患者数量超过死于结肠癌、乳腺癌和前列腺癌患者数量的总和。NSCLC 是最常见的肺癌种类，大约占肺癌患者总数的 85%。在美国，确诊的肺癌患者的 5 年生存率约为 18%。

本品能通过阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的结合，激活 T 淋巴细胞，从而发现和攻击肿瘤细胞。自问世以来，本品已获得批准治疗多种类型的癌症，其中包括黑色素瘤、肺癌、头颈癌、霍奇金淋巴瘤等。

本次批准是基于一项名为 KEYNOTE-407 的Ⅲ期临床研究的结果。该研究为一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究。研究结果显示，与单纯化疗相比，本品联合卡铂和紫杉醇能显著提高患者的总生存期，将患者死亡风险降低 36%；同时，患者的无进展生存期和客观缓解率也得到统计学的显著改善。

本次批准进一步扩大了本品治疗的肺癌适应证范围，包括了作为联合疗法治疗鳞状细胞性 NSCLC 患者，这意味着本品能改善更多患者的生存情况。

（编译自：https://www.businesswire.com/news/home/20181030006098/en/FDA-Approves-Merck%E2%80%99s-KEYTRUDA%C2%AE-pembrolizumab-Combination-Carboplatin）