·临床研究·

中国 HIV-1 患者使用利匹韦林为基础抗病毒方案的长期疗效和安全性及耐受性

张宏伟[1]，蔡卫平[2]，何浩岚[2]，卢洪洲[3]，张仁芳[3]，李兴旺[4]，吴　焱[4]，黄晓婕[1]，吴　昊[1]
（1 首都医科大学附属北京佑安医院感染中心，北京 100069；2 广州市第八人民医院感染科，广州 510060；
3 上海公共卫生临床中心感染科，上海 201500；4 首都医科大学附属北京地坛医院，北京 100011）

［摘要］ **目的**：评估利匹韦林（rilpivirine，RPV）联合 2 种核苷类逆转录酶抑制剂（NRTIs）对中国 HIV-1 型感染者的长期安全性、耐受性和疗效。**方法**：本研究为 RPV 开放多中心Ⅲ期延长研究 TMC278-TiDP6-C222 的中国亚组分析，入组患者在既往 RPV Ⅱb 和Ⅲ期研究结束后签署知情同意自愿纳入延长研究，继续接受 RPV 25 mg（*qd*）联合 2 N［t］RTLs. RPV 治疗的获益通过疗效以及安全性进行评估。**结果**：2011 年 2 月 25 日起来自 RPV Ⅱb 和Ⅲ期研究共 26 例中国 HIV-1 型感染者进入 C222 延长研究，数据收录截止日期为 2018 年 2 月 8 日，平均随访 6.07 年。随访期间大部分不良反应为 1 或 2 级，只有 2 例（7.7%）患者报告出现 3 或 4 级不良反应，没有 RPV 相关严重不良反应报告。随访期间只有 1 例（3.8%）患者在 96～120 周出现一过性低病毒血症（242 copies·mL^{-1}），并在后面随访中恢复病毒载量（VL）< 50 copies·mL^{-1}。所有患者在随访期间至少有一次 CD_4 > 500 cell·mL^{-1}，除了 192～240 周之间短暂下降，整体 CD_4 细胞计数持续缓慢增加到 336 周。**结论**：使用 RPV 25 mg（*qd*）联合 2 N（t）RTIs 治疗，对于中国 HIV-1 型感染者有效，整体来讲安全性和耐受性良好。

［关键词］ 利匹韦林；长期疗效；耐受性；安全性
［中图分类号］ R969.4；R978.7 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1003－3734（2021）02－0145－05

Long-term efficacy, safety and tolerability of rilpivirine-based ART regimen in HIV-1 infected Chinese patients

ZHANG Hong-wei[1], CAI Wei-ping[2], HE Hao-lan[2], LU Hong-zhou[3], ZHANG Ren-fang[3], LI Xing-wang[4], WU Yan[4], HUANG Xiao-jie[1], WU Hao[1]
（1 *Infectious Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100069, *China*;
2 *Department of Infectious Disease, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou* 510060, *China*;
3 *Department of Infectious Disease, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai* 201500, *China*;
4 *Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100011, *China*）

［**Abstract**］ **Objective**: To evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of antiretroviral therapy (ART) regimen with rilpivirine (RPV) combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (N［t］RTIs) in human immunodeficiency virus (HIV)-infected Chinese subjects. **Methods**: This is a Chinese subgroup study derived from the clinical study, TMC278-TiDP6-C222, which is a phase Ⅲ open-label multicenter, roll-over study. Patients received RPV 25 mg once daily (*qd*) in combination with two N［t］RTLs. The benefits from RPV treatment were evaluated by efficacy (HIV-1 RNA and CD_4^+ cell count) and safety (AE, SAE). **Results**: Overall, 26 HIV-1 infected Chinese subjects were treated in this extended C222 study. AE leading to permanent discontinuation of study drug were reported in one (3.8%) subject. Most AEs were grade 1 or 2 in severity. Grade 3 or 4 AEs were reported in two (7.7%) subjects. No RPV-related serious AEs (SAEs) were reported. During follow-up, only one (3.8%) subject experienced a blip between week 96 to week 120 (242 copies·mL^{-1}) and then returned to VL < 50 copies·mL^{-1} subsequently. All patients had at least one time of CD_4 > 500 cell·mL^{-1} and the CD_4^+ cell count

［作者简介］ 张宏伟，男，主任医师，研究方向：艾滋病基础和临床研究。联系电话：（010）83997431，E-mail：hongwei9988@sina.com。
［通讯作者］ 吴昊，男，主任医师，博士生导师，研究方向：艾滋病基础和临床研究。联系电话：（010）83997431，E-mail：whdoc@ccmu.edu.cn。

gradually increased over time until week 336 except a decrease occurred between week 192 to week 240. **Conclusion**: Long-term treatment with RPV 25 mg *qd* in combination with two N(t)RTIs is effective, generally safe and well tolerated in Chinese adult patients with HIV-1 infection.

[**Key words**] rilpivirine; long-term efficacy; safety; tolerability

利匹韦林(rilpivirine,RPV),也被称为 TMC278,已经在随机对照研究中证实对 HIV 感染初治且基线病毒载量 $<1\times10^5$ copies·mL^{-1}的患者非劣于依非韦伦(efavirenz,EFV)为基础的方案[1-4]。同时 RPV 药物相互作用更少[5],而且 2~4 级不良反应特别是神经精神和血脂异常不良反应比例更低[6-7]。作为口服单片或复方制剂,RPV 已经在很多国家或地区被批准并上市用于治疗 HIV-1 型感染,包括美国、加拿大、欧洲。2012 年 12 月 31 日 RPV 在中国批准并于 2018 年 10 月上市,用于 12 岁以上 HIV-1 型且基线 RNA≤100 000 copies·mL^{-1}的初治患者。RPV 针对儿童患者适应证的研究也正在进行,计划根据年龄和体重来制作成相应的口服分散片[8]。

本项研究为 RPV 开放、多中心、Ⅲ期延长研究(TMC278-TiDP6-C222)的中国亚组分析,入组患者在既往 RPV Ⅱb 期(C204 研究)和Ⅲ期(C215 研究)研究结束后签署知情同意自愿纳入延长研究。C204 研究是一项在初治 HIV-1 感染受试者中观察不同 RPV 剂量对比 EFV 组在 48 周和 96 周病毒疗效、免疫学改变、安全性和耐受性。C215 研究是一项在初治 HIV-1 感染受试者中观察 RPV 25 mg(*qd*)对比 EFV 组在 48 周的非劣效性。

研究数据录入截止时期 2018 年 2 月 8 日,TMC278-TiDP6-C222 总研究共 45 例患者(9.3%),中国亚组共 21 例患者仍在本研究中。本研究收集了中国 HIV 患者使用 RPV 的长期安全性数据,除此之外疗效数据(如果有的话)包括病毒学失败时耐药的数据都收录在该研究中,见图 1。

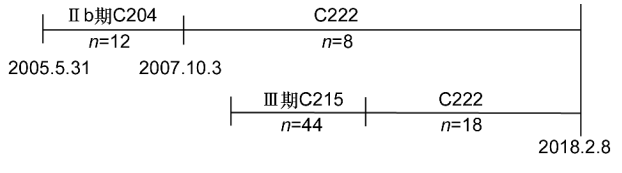


图 1 C222 研究流程图

资料与方法

1 病例选择

该研究为一项Ⅲ期、开放性、多中心延长研究,评估在Ⅱb 期 C204 研究和Ⅲ期 C215 研究中随机分组接受 RPV 治疗的患者继续接受该方案治疗。主要研究终点是评估患者接受 RPV 治疗的疗效和安全性评估。该项研究获得首都医科大学附属佑安医院伦理委员会审批。

该研究纳入 HIV-1 型感染的患者(男性或女性),年龄 18 岁,被认为可以继续通过 RPV 治疗带来获益,而且签署知情同意书(ICF)。所有患者在Ⅱb 期和Ⅲ期初始接受 RPV 治疗时病毒载量(viral load,VL)≥5 000 copies·mL^{-1},无 *NNRTI* 相关基因突变且对 N(t)RTIs 敏感。在进入 C222 研究前都实现了病毒学抑制(VL < 50 copies·mL^{-1})并继续接受 RPV 为基础的方案,直至可以通过商业获得或者通过其他政府项目获得。

2 方法

根据不良反应和实验室参数来评估安全性,基于病毒应答率,CD_4^+ 细胞数以及治疗中断或治疗失败来评估疗效,并且将最终结果汇集到 eCRF 中。对此延长研究,没有进行正式的样本量测定。意向性治疗(ITT)人群是最主要且唯一用于分析的人群。本研究中的基线情况是指 C204 或 C215 研究的最后一次随访,也是 C222 研究的第一次随访。病毒载量检测是使用不同中心各自的检测方式,使用 KaplanMeier 估计值和 95% 置信区间(CIs)来计算累计病毒学应答率。CD_4^+ 细胞计数是基于观察的数据进行分析。

结 果

1 人口学基线特征

共纳入 26 例患者,其中男性 18 例,大部分患者 <50 岁($n=22$,84.6%),最常报告的 HIV-1 亚型是 B 型(9 例,36%),既往 C204/C215 研究中 RPV 平均使用时间为 3.1 年(见表 1)。骨干药物中主要治疗药物是拉米夫定(lamivudine,3TC,$n=26$,100%)和齐多夫定(zidovudine,AZT,$n=20$,76.9%),其他方案包括替诺福韦(TDF,$n=3$,11.5%)和司他夫定(stavudine,d4T,$n=1$,3.8%)。在治疗过程中,使用 AZT 的 5 例患者和使用 d4T 的 1 例患者更换为 TDF

治疗。所有患者于 2011 年 2 月 25 日开始进入 C222 研究,数据截止日期时(2018 年 2 月 8 日)仍在进行中的患者为 21 例(84.6%),期间 5 例患者终止研究(1 例发生妊娠不良反应,2 例受试者撤回知情同意,1 例受试者由于依从性差转换为 DRV 相关方案,1 例因入狱中断治疗)。

表 1 意向治疗人群人口统计数据(研究 TMC278-C222-中国)

参数	利匹韦林(RPV)		
	RPV(C204)(n=8)	RPV(C215)(n=18)	All Subjects (n=26)
性别/n(%)			
男性	6(75.0)	12(66.7)	18(69.2)
女性	2(25.0)	6(33.3)	8(30.8)
基线年龄/岁			
均数(标准)	42.9(8.29)	38.0(9.57)	39.5(9.32)
中位数	45.5	35.0	38.0
范围	(29~54)	(27~57)	(27~57)
HIV 传播人群/n(%)			
男男性行为	4(50)	7(38.9)	11(42.3)
异性接触	3(37.5)	10(55.5)	13(50)
血液传播	0(0)	1(5.6)	1(3.85)
其他未知	1(12.5)	0(0)	1(3.85)
RPV 治疗的平均持续时间/年	2.4	4.6	3.1
乙肝病史/n(%)	1(12.5)	1(5.6)	2(7.7)
丙肝病史/n(%)	0	1(5.6)	1(3.8)
亚型/n(%)			
未知	1	0	1
N	7	18	25
AE	2(28.6)	0	2(8.0)
B	4(57.1)	5(27.8)	9(36.0)
C	0	1(5.6)	1(4.0)
CRF01_AE	0	8(44.4)	8(32.0)
其他[a]	1(14.3)	4(22.2)	5(20.0)

种族、乙肝病史、丙肝病史、亚型在父母研究的 CRF 上收集;a:其他类别的亚型包括 A1,AG,BC,BF,BG,CRF02_AG,CRF03_AB,CRF07_BC,CRF08_BC,CRF12_BF,D,F1,F2

2 安全性分析

在 83 人年的随访中共有 14 例患者发生了不良事件。可能、可疑和无关的不良事件分别为每 100 人年 3.6,3.6,9.6。大多数不良事件的严重程度为 1 级或 2 级,有 2 例患者报告发生了 3 或 4 级不良事件(胆石症和肝脓肿),没有报告 RPV 相关的严重不良反应(见表 2)。

表 2 意向人群不良事件汇总表(研究 TMC278-C222-中国) n(%)

不良反应	利匹韦林(RPV)		
	RPV(C204)(n=8)	RPV(C215)(n=18)	All Subjects(n=26)
至少有 1 种不良反应	2(25.0)	12(66.7)	14(53.8)
至少有 1 种严重不良反应	0(0)	2(11.1)	2(7.7)
至少有 1 种致命不良反应	0(0)	0(0)	0(0)
至少具有 1 种 1 级或 2 级不良反应	2(25.0)	11(61.1)	13(50.0)
至少具有 1 种 3 级或 4 级不良反应	0(0)	2(11.1)	2(7.7)
至少具有 1 种 4 级不良反应	0(0)	0(0)	0(0)
至少有 1 种造成药物永久停用的不良反应	0(0)	1(5.6)	1(3.8)
至少有 1 种至少可能与 RPV 有关的不良反应	0(0)	3(16.7)	3(11.5)
至少有 1 种至少可能与 RPV 有关的严重不良反应	0(0)	0(0)	0(0)
至少有 1 种至少可能与 RPV 有关的至少 3 级或 4 级的不良反应	0(0)	0(0)	0(0)
至少有 1 种与 HIV 有关的不良反应	0(0)	2(11.1)	2(7.7)

3 疗效分析

3.1 病毒学抑制率

以≥50 copies·mL^{-1}作为截断值,本研究的第 48,96 和 360 周 Kaplan-Meier 估计值为 100%,100%,96.2%。在治疗周期内,有 1 例(3.8%)受试者在第 96 周至第 120 周之间 VL 出现波动(242 copies·mL^{-1}),然后在随访期间恢复至 VL < 50 copies·mL^{-1},见表 3。

表 3 每个分析时间点反弹的受试者的累积数量(%)

时间点	RPV(C204)(n=8)		RPV(C215)(n=18)		All Subjects(n=26)	
	Incidence	Rate[a]	Incidence	Rate[a]	Incidence	Rate[a]
	n(%)	r(95% CI)	n(%)	r(95% CI)	n(%)	r(95% CI)
直到第 24 周	0(0)	0.0(0.0,53.5)	0(0)	0.0(0.0,28.4)	0(0)	0.0(0.0,19.9)
直到第 48 周	0(0)	0.0(0.0,32.1)	0(0)	0.0(0.0,17.1)	0(0)	0.0(0.0,12.0)
直到第 72 周	0(0)	0.0(0.0,22.9)	0(0)	0.0(0.0,12.2)	0(0)	0.0(0.0,8.5)
直到第 96 周	0(0)	0.0(0.0,17.8)	0(0)	0.0(0.0,9.5)	0(0)	0.0(0.0,6.6)
直到第 120 周	0(0)	0.0(0.0,14.6)	1(5.6)	2.3(0.1,11.5)	1(3.8)	1.6(0.0,8.1)
直到第 144 周	0(0)	0.0(0.0,12.4)	1(5.6)	2.0(0.1,9.8)	1(3.8)	1.3(0.0,6.9)
直到第 168 周	0(0)	0.0(0.0,10.7)	1(5.6)	1.7(0.0,8.6)	1(3.8)	1.2(0.0,6.0)
直到第 192 周	0(0)	0.0(0.0,9.5)	1(5.6)	1.6(0.0,7.6)	1(3.8)	1.0(0.0,5.4)
直到第 216 周	0(0)	0.0(0.0,8.6)	1(5.6)	1.4(0.0,6.9)	1(3.8)	0.9(0.0,4.8)
直到第 240 周	0(0)	0.0(0.0,7.9)	1(5.6)	1.3(0.0,6.3)	1(3.8)	0.9(0.0,4.4)
直到第 264 周	0(0)	0.0(0.0,7.3)	1(5.6)	1.2(0.0,5.8)	1(3.8)	0.8(0.0,4.1)
直到第 288 周	0(0)	0.0(0.0,6.7)	1(5.6)	1.1(0.0,5.4)	1(3.8)	0.7(0.0,3.8)
直到第 312 周	0(0)	0.0(0.0,6.3)	1(5.6)	1.0(0.0,5.1)	1(3.8)	0.7(0.0,3.6)
直到第 336 周	0(0)	0.0(0.0,6.1)	1(5.6)	1.0(0.0,5.1)	1(3.8)	0.7(0.0,3.5)
直到第 360 周	0(0)	0.0(0.0,6.1)	1(5.6)	1.0(0.0,5.1)	1(3.8)	0.7(0.0,3.5)

a:每 100 个患者年的病毒学反弹次数,计算方式为:(反弹次数为 100 的受试者人数)/(所有受试者的试验天数总和/365.25)

4 免疫学分析

直到 336 周为止,相比于基线,CD_4^+ 的中位细胞数逐渐增加,但在 192 ~240 周之间出现了下降(图 2)。所有患者至少有 1 次 CD_4 ≥500 个·μL^{-1},其中包括 10 例开始治疗时基线 CD_4 <200 个·μL^{-1} 的患者(最低 CD_4 计数为 31 个·μL^{-1})。

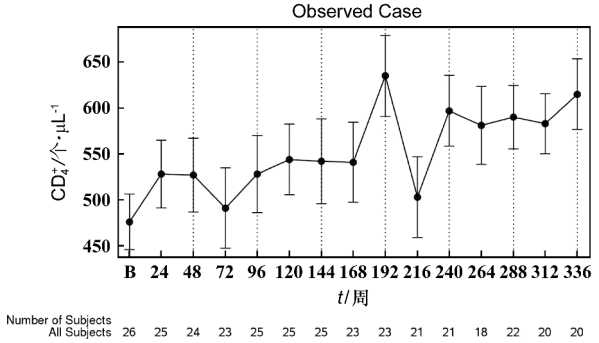


图 2 意向治疗人群随时间变化的中位数(±SE)CD_4^+ 细胞计数(个·μL^{-1})

讨 论

非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)是广泛用于 ART 初治患者的抗逆转录病毒药物,尤其是在资源有限的国家中。RPV 是第二代 NNRTI,具有强大的抗逆转录病毒活性,并且具有良好的安全性和耐受性[6-7,9]。2017 年,RPV 由中国政府纳入医保报销,并且是 2018 年中国 HIV/AIDS 指南中推荐的第 3 种药物[10]。

目前 C222 是已知报道研究时间最长的 ART 治疗性研究,平均随访 9 年以上(从 C204 和 C215 中的初始治疗开始),除 1 例患者出现一过性病毒血症外,所有患者均保持病毒学抑制。且本研究也观察到亚洲人与白人和黑人或非裔美国人相比病毒学应答比例更高的趋势,这与 ECHO 和 THRIVE 的种族亚组分析一致,即 48 周中 RPV 对于亚裔患者的应答率最高(95%)[11-12]。一项瑞士 HIV 队列研究招募了 644 例开始使用 RPV/TDF/FTC 的个体,其中 7.5% 为初治患者,这些患者 24 个月病毒学抑制率达到 100%[13]。同时法国的一项观察性研究招

募了 286 例开始使用 RPV/TDF/FTC 的患者,其中有 17 例为初治患者,在中位随访 30 个月后没有发生病毒学失败[14]。

在安全性方面,本研究在 83 人年的随访期间只有 1 例患者(3.8%)是由于不良反应(怀孕)停药,其余 4 例均为患者自主决定或依从性差导致的停药。由 RPV 引起的可能或可疑 AE 比例均为 3.6/100 人年,这也和既往真实世界研究中 RPV 较好的安全性和耐受性相一致。瑞典研究表明 3 年初治患者使用 RPV 患者的停药率为 17%,EFV 为 35%[15]。此外意大利 ICONA 的研究发现 RPV 的 2 年停药率为 13%,EFV 为 26%($P<0.000\,1$),特别是由于不耐受和毒性停药的患者两组差异更为显著[16]。一项来自西班牙的研究报道的 1 年 RPV 停药率为 13.7%,与 DTG 无差异(16.5%)[17]。

CD_4^+ T 淋巴细胞计数是治疗 HIV-1 感染过程中的重要标志之一,并且与发病率和死亡率显著相关[18]。Moore 和 Keruly 报告称,基线 CD_4^+ T 淋巴细胞计数 >350 个·μL^{-1} 的患者在进行 c-ART 治疗后 CD_4 细胞数恢复更高[19]。本项研究中患者的 CD_4 中位数持续增加直至 336 周,并且所有患者至少出现了一次 $CD_4 \geqslant 500$ 个·μL^{-1},其中包括 10 例开始治疗时基线 CD_4 低于 200 个·μL^{-1} 的患者(最低 CD_4 计数为 31 个·μL^{-1})。在长期随访中 RPV 可以为患者提供长期的免疫学应答。

本研究存在一些局限性,样本量相对较小,并且未设置对照组。此外由于这是Ⅲ期临床研究的扩展,不能完全代表中国真实世界 RPV 临床使用情况。

总之,RPV 25 mg(*qd*)与 2 N(t)RTIs 联合长期治疗在感染 HIV-1 的中国成年患者中是有效的,整体安全且耐受性良好。

[参 考 文 献]

[1] COHEN C, WOHL D, ARRIBAS JR, *et al*. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults[J]. *Aids*, 2014,28(7):989 - 997.

[2] COHEN CJ, ANDRADE-VILLANUEVA J, CLOTET B, *et al*. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2011,378(9787):229 - 237.

[3] COHEN CJ, MOLINA JM, CAHN P, *et al*. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naive HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE trials[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012,60(1):33 - 42.

[4] MOLINA JM, CAHN P, GRINSZTEJN B, *et al*. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 378(9787):238 - 246.

[5] IMAZ A, PODZAMCZER D. The role of rilpivirine in clinical practice: strengths and weaknesses of the new nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for HIV therapy[J]. *AIDS Rev*, 2012,14(4):268 - 278.

[6] MOLINA JM, CLUMECK N, ORKIN C, *et al*. Week 96 analysis of rilpivirine or efavirenz in HIV-1-infected patients with baseline viral load ≤ 100 000 copies/mL in the pooled ECHO and THRIVE phase 3, randomized, double-blind trials[J]. *HIV Med*, 2014,15(1):57 - 62.

[7] NELSON MR, ELION RA, COHEN CJ, *et al*. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies[J]. *HIV Clin Trials*, 2013,14(3):81 - 91.

[8] FALCON-NEYRA L, PALLADINO C, NAVARRO GÓMEZ ML, *et al*. Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients: A multicenter study[J]. *Medicine* (*Baltimore*), 2016,95(24):e3842.

[9] VICIANA P. Rilpivirine: the key for long-term success[J]. *AIDS Rev*, 2017,19(3):156 - 166.

[10] 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.

[11] BEHRENS G, RIJNDERS B, NELSON M, *et al*. Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA ≤ 100,000 copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis[J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2014,28(4):168 - 175.

[12] HODDER S, ARASTEH K, DE WET J, *et al*. Effect of gender and race on the week 48 findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in the randomized, phase III trials ECHO and THRIVE[J]. *HIV Med*, 2012,13(7):406 - 415.

[13] SCULIER D, GAYET-AGERON A, BATTEGAY M, *et al*. Rilpivirine use in the Swiss HIV cohort study: a prospective cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2017,17(1):476.

[14] BERNAUD C, KHATCHATOURIAN L, RODALLEC A, *et al*. Optimizing the virological success of tenofovir DF/FTC/rilpivirine in HIV-infected naive and virologically suppressed patients through strict clinical and virological selection[J]. *Infect Dis* (*Lond*), 2016,48(10):754 - 759.

[15] HÄGGBLOM A, LINDBÄCK S, GISSLÉN M, *et al*. HIV drug therapy duration; a Swedish real world nationwide cohort study on InfCareHIV 2009 - 2014[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171227.

[16] TARAMASSO L, DI BIAGIO A, MAGGIOLO F, *et al*. First-line antiretroviral therapy with efavirenz plus tenofovir disiproxil fumarate/emtricitabine or rilpivirine plus tenofovir disiproxil fumarate/emtricitabine: a durability comparison[J]. *HIV Med*, 2018,19: 475 - 484.

[17] JARRIN I, SUAREZ-GARCIA I, MORENO C, *et al*. Durability of first-line antiretroviral regimens in the era of integrase inhibitors: a cohort of HIV-positive individuals in Spain, 2014 - 2015[J]. *Antivir Ther*, 2019,24(3):167 - 175.

[18] LANOY E, MAY M, MOCROFT A, *et al*. Prognosis of patients treated with cART from 36 months after initiation, according to current and previous CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA measurements[J]. *Aids*, 2009,23(16):2199 - 2208.

[19] MOORE RD, KERULY JC. CD4 + cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression[J]. *Clin Infect Dis*, 2007,44(3):441 - 446.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 08 - 24