

洛匹那韦/利托那韦的不良反应及其机制研究进展

王丹¹, 张艳¹, 吴新玉², 徐永寿³, 邓艳², 成蕾², 唐富山^{1*}, 叶林虎^{1, 2, 4*}

1. 遵义医科大学 药学院 临床药学教研室, 贵州 遵义 563006

2. 毕节市第一人民医院 药剂科, 贵州 毕节 551700

3. 贵阳市第四人民医院, 贵州 贵阳 550000

4. 华南理工大学附属第六医院, 广东 佛山 528225

摘要: 洛匹那韦/利托那韦主要用于人类免疫缺陷(艾滋病)病毒感染的治疗, 临床上超说明书用于新型冠状病毒感染的治疗。临床发现使用该药后易引发多种不良反应, 主要包括胃肠道反应、肝损伤、代谢紊乱、心血管和神经毒性不良反应。洛匹那韦/利托那韦不良反应机制可能与内质网应激、氧化应激、线粒体应激、细胞凋亡等有关, 具有剂量相关性, 剂量越高则不良反应越大, 主要由肝脏 CYP3A 代谢, 当其与某些具有较强 CYP3A4 抑制作用的药物共同使用时, 往往会加重其不良反应。综述了洛匹那韦/利托那韦片的不良反应及其发生机制, 为临床安全、合理用药提供参考。

关键词: 洛匹那韦/利托那韦; 不良反应; 胃肠道反应; 肝损伤; 代谢紊乱; 内质网应激; 氧化应激

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)04-1014-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.044

Research progress on adverse reaction and mechanism of lopinavir/ritonavir

WANG Dan¹, ZHANG Yan¹, WU Xin-yu², XU Yong-shou³, DENG Yan², CHENG Lei², TANG Fu-shan¹, YE Lin-hu^{1, 2, 4}

1. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

2. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Bijie, Bijie 551700, China

3. The Fourth People's Hospital of Guiyang, Guiyang 550000, China

4. The Sixth Affiliated Hospital of South China University of Technology, Foshan 528225, China

Abstract: Lopinavir/ritonavir is mainly used in treatment of HIV/AIDS infection, and it has also been reported that off-label use in COVID-19 clinical research. A variety of adverse reactions of lopinavir/ritonavir were caused after clinical use, mainly including gastrointestinal reaction, liver injury, metabolic disorder, cardiovascular and neurotoxicity, and so on. The adverse reaction mechanism of lopinavir/ritonavir may be related to endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, mitochondrial stress, cell apoptosis, etc. Lopinavir/ritonavir has a dose-dependent relationship, and the higher the dose, the greater the adverse reaction. Lopinavir/ritonavir is mainly metabolized by liver CYP3A. When used together with some drugs with strong CYP3A4 inhibition, it often aggravates its adverse reactions. This article reviews the adverse reactions of lopinavir/ritonavir and their mechanisms, providing reference for clinical safe and rational use of drugs.

Key words: lopinavir/ritonavir; adverse drug reaction; gastrointestinal reaction; liver injury; metabolic disorder; endoplasmic reticulum stress; oxidative stress

感染人类免疫缺陷病毒 1 型所致艾滋病严重威胁人类健康^[1]。洛匹那韦主要通过阻断 Gag-Pol 聚合蛋白的分裂, 产生未成熟的、无感染力的病毒颗粒,

发挥抗人类免疫缺陷病毒(HIV)作用。洛匹那韦主要由肝细胞色素 P450(CYP450)酶代谢, 尤其是 CYP3A 同工酶。利托那韦不但是一种 HIV 蛋白

收稿日期: 2023-01-03

基金项目: 毕节市应急计划项目(毕科合字[2022]01 号); 毕节市联合基金项目(毕科联合字 sy[2022]10 号); 毕节市个体化用药人才团队项目

作者简介: 王丹, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 2315631607@qq.com

*通信作者: 唐富山, 男, 教授, 博士生导师, 博士, 研究方向为生物药剂学。E-mail: fstang@vip.163.com

叶林虎, 男, 主任药师, 硕士生导师, 博士, 主要从事医院药学研究。E-mail: yelinhu@126.com

酶抑制剂,而且还是一个强效的 CYP3A 酶抑制剂。低剂量利托那韦可抑制洛匹那韦在体内的代谢,提高洛匹那韦在血浆中的浓度,增强抗病毒作用,因此,临床上常把两者按 4:1 的比例进行使用。复方制剂洛匹那韦/利托那韦片于 2000 年被美国食品药品监督管理局批准上市,商品名为克力芝^[2-4]。洛匹那韦/利托那韦片主要用于人类免疫缺陷(艾滋病)病毒感染的治疗,或与其他抗逆转录病毒药物联用于成人和 6 个月以上儿童的 HIV 感染治疗。新型冠状病毒(SARS-CoV-2)疫情爆发后,洛匹那韦/利托那韦片成为“老药新用”的热点^[5],临床上超说明书用于新型冠状病毒感染(COVID-19)的治疗。随着洛匹那韦/利托那韦使用频率的增加,临床发现用药后易引发多种不良反应,主要包括胃肠道反应、肝损伤、代谢紊乱、心血管和神经毒性等。洛匹那韦/利托那韦不良反应机制可能与内质网应激、氧化应激、线粒体应激、细胞凋亡等有关。因此本文综述了洛匹那韦/利托那韦片的不良反应及其发生机制,为临床安全、合理用药提供参考。

1 胃肠道反应

洛匹那韦/利托那韦最常见的不良反应包括腹泻(12%~27%)、恶心(4%~15%)^[6]。Liu 等^[7]进行荟萃分析显示洛匹那韦/利托那韦用于 COVID-19 患者时腹泻、恶心和呕吐的频率增加。腹泻的发生率与剂量有关,洛匹那韦/利托那韦(800 mg/200 mg, 1 次/d)发生的频率高于洛匹那韦/利托那韦(400 mg/100 mg, 2 次/d)^[8]。Heiser 等^[9]报道益生菌、可溶性纤维素和 L-谷氨酰胺可减少洛匹那韦/利托那韦相关的腹泻。Wu 等^[10]通过小鼠体内外研究发现洛匹那韦和利托那韦诱导内质网应激,使碱性磷酸酶(ALP)活性降低和未折叠蛋白质反应(UPR)增加,这种激活的内质网应激通过促进肠上皮细胞凋亡而损害部分上皮屏障的完整性。

2 肝损伤

在美国国家生物技术中心的肝毒性专栏中报道了 1 名长期感染 HIV 的 35 岁男子在接受抗逆转录病毒治疗(ART)(包括洛匹那韦/利托那韦、司他夫定和拉米夫定)17 个月 after 出现黄疸、瘙痒。血液检查显示血清胆红素(总胆红素 12.6 mg/dL,直接胆红素 8.5 mg/dL)、ALP(435 U/L)和谷丙转氨酶(ALT, 200 U/L)升高,但甲型、乙型和丙型肝炎检测均呈阴性。所有抗逆转录病毒药物被停用,血清 ALP 水平继续上升。1 周后,患者的肝功能开始改

善,重新开始使用司他夫定、拉米夫定和奈非那韦进行 ART。继续治疗 8 周后,患者的血清胆红素和转氨酶水平降至正常水平。ART 期间出现胆汁淤积性肝炎,导致肝损伤最有可能的原因是洛匹那韦/利托那韦,而不是已经耐受了数年的司他夫定和拉米夫定,因再次治疗后没有再出现肝损伤,肝活检未出现司他夫定典型的脂肪变性和线粒体损伤特征。由于没有其他诊断,该病例由洛匹那韦/利托那韦引起肝损伤的可能性最大^[11-12]。Sulkowski 等^[13]报道 89 名患者接受两种核苷类逆转录酶抑制剂和洛匹那韦/利托那韦(200 mg/100 mg, 2 次/d)治疗;在开始治疗 4 周后检测转氨酶,3~4 级肝损伤发生率为 9%。在艾滋病病毒携带者中,合并感染乙型/丙型肝炎病毒是很常见的;在中国,感染艾滋病毒合并感染乙型/丙型肝炎病毒患者的肝毒性发生率高于单独感染艾滋病毒的患者^[14]。在 ART 期间,乙肝或丙肝表面抗原阳性的患者发展为 3~4 级肝损伤的相对风险增加 8 倍^[15]。此外,研究表明洛匹那韦/利托那韦在治疗重症 COVID-19 患者过程中血清转氨酶、γ-谷氨酰转氨酶和总胆红素水平显著高于对照组^[16-17]。Levy 等^[18]报道 42 例 COVID-19 患者,对前 12 例患者进行洛匹那韦/利托那韦治疗(每 12 小时给予 400 mg 洛匹那韦和 100 mg 利托那韦,持续 14 d),这 12 例患者与第 2 组 30 例患者(采用标准治疗)进行比较,结果洛匹那韦/利托那韦组中 33% 的患者胆红素或黄疸增加,而标准治疗组中仅为 6.7%。另外, Cai 等^[19]报道在 417 例 COVID-19 患者中,76.3% 的患者在住院期间出现肝检查异常,21.5% 的患者出现肝损伤,这与使用洛匹那韦/利托那韦密切相关。

Wang 等^[20]使用 C57BL/6J 野生型和 C/EBP 同源蛋白(CHOP)敲除的小鼠、小鼠原代肝细胞研究,结果表明 CHOP 是内质网应激、炎症和肝脏脂肪毒性的关键分子,CHOP 表达增加是利托那韦和洛匹那韦导致肝损伤事件的关键因素。Griffin 等^[21]通过三明治培养大鼠肝细胞发现,洛匹那韦/利托那韦导致牛磺胆酸在细胞内积聚,这表明洛匹那韦/利托那韦诱导的肝毒性可能是干扰肝细胞中胆汁酸的外排。此外,有研究报道洛匹那韦和利托那韦是多药耐药相关蛋白 2(MRP2)的重要抑制剂(MRP2 是肝细胞中的顶端外排转运蛋白,有助于胆汁酸的排泄)^[22]。Khalatbari 等^[23]通过总 RNA 测序发现,经利托那韦和洛匹那韦处理的 HepG2 细胞中,宿主蛋

白酶 Ras 转化 CAAX 内肽酶 1 (RCE1) 的转录发生改变; 在经利托那韦和洛匹那韦处理的 HepG2 细胞和小鼠原代肝细胞以及小鼠肝脏中, RCE1 蛋白水平受到抑制, 同时伴有 RCE1 的两种潜在底物抑制, 表明利托那韦和洛匹那韦抑制 RCE1 和其潜在底物蛋白使肝脏对细胞器应激和损伤变得敏感。

接受 HIV 蛋白酶抑制剂治疗的 HIV 感染患者同时摄入或滥用酒精, 导致肝损伤风险显著增加。Han 等^[24]通过 HepG2 细胞和小鼠原代肝细胞研究发现, 洛匹那韦/利托那韦激活了 UPR 的两个分支, 而没有激活第 3 个激活转录因子 6 分支, 表明洛匹那韦/利托那韦或洛匹那韦/利托那韦联用酒精会破坏内质网到高尔基体的运输, 导致随后的内质网应激和肝脏损伤。Kao 等^[25]通过 C57BL/6 小鼠、小鼠原代肝细胞和人原代肝细胞研究酒精与利托那韦、洛匹那韦三者合用对肝细胞的影响, 结果显示, 在小鼠中, 与对照组相比, 单剂量酒精 (5 g/kg) 加上利托那韦和洛匹那韦 (各 15 mg/kg) 导致血清 ALT 增加 5 倍以上, 酒精诱导的肝脂堆积和内质网应激反应的协同增加, 以及心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶 (SERCA) 的降低; 在小鼠原代肝细胞中, 利托那韦和洛匹那韦加酒精还抑制了 SERCA 表达, 并增加了葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)、CHOP、甾醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP1c) 和磷酸化 c-Jun N-末端激酶 2 的表达, 与酒精或单独的利托那韦和洛匹那韦相比, 伴随着细胞死亡的增加; 在人原代肝细胞中, 用利托那韦和洛匹那韦或单独酒精处理会增加剪接的 X-盒结合蛋白的信使 RNA 并降低 SERCA, 伴随着细胞内钙水平的降低。Ji 等^[26]使用利托那韦和洛匹那韦 (10~20 mg/kg) 与含有酒精 (4.8 g/kg) 的流质食物混合饲养肝脏特异性 GRP78 缺失的小鼠, 研究结果发现 GRP78 的缺失扰乱了 UPR, 并加剧小鼠肝脏疾病, 体现了 GRP78 在管理蛋白负荷和抑制肝细胞凋亡方面的重要性。

3 代谢紊乱

脂肪营养不良综合征的特征是脂肪萎缩和/或脂肪堆积, 与脂肪营养不良相关的代谢异常包括胰岛素抵抗、高三酰甘油血症^[27]。在临床试验中, 服用洛匹那韦/利托那韦的患者中有 7%~20% 的患者发生了体脂成分的变化^[6]。此外, Calza 等^[28]对使用 HIV 蛋白酶抑制剂治疗的 HIV 阳性患者进行了随访观察, 研究发现服用利托那韦或洛匹那韦/利托那韦的患者血清三酰甘油 (TG) 水平升高的发生率显

著高于其他 HIV 蛋白酶抑制剂组 (服用利托那韦的患者 TG 升高者比例达 66.6%, 服用洛匹那韦/利托那韦的患者 TG 升高者比例达 60.7%)。由于高三酰甘油血症可引起的急性胰腺炎, 洛匹那韦/利托那韦诱导的急性胰腺炎病例还可能有一定的死亡风险^[29]。Lee 等^[30]研究洛匹那韦/利托那韦对 HIV 阴性受试者糖脂代谢的影响, 结果显示 HIV 阴性的男性患者进行 4 周的洛匹那韦/利托那韦治疗会导致 TG、极低密度脂蛋白胆固醇和游离脂肪酸水平升高, 证实了洛匹那韦/利托那韦恶化糖脂代谢是直接的药物不良反应, 而不是疾病状态或身体成分的变化。

长期使用洛匹那韦/利托那韦可减少小鼠外周脂肪沉积。Prot 等^[31]用洛匹那韦/利托那韦 100/25、200/50 或 300/75 mg/kg 处理 C57BL/6J 雄性小鼠 2~8 周, 结果发现洛匹那韦/利托那韦 100/25 mg/kg 处理 2 周的小鼠迅速变成高三酰甘油血症, TG 水平为 200 mg/dL, 而对照组的小鼠 TG 水平为 80 mg/dL; 处理 8 周后分析小鼠腹股沟外周脂肪堆积情况, 与对照组相比, 洛匹那韦/利托那韦处理组小鼠的腹股沟外周脂肪部位体质量显著减轻 25%, 这种效应与腹股沟部位 *SREBP-1c* 基因表达增加 5.5 倍有关。Zha 等^[32]使用小鼠原代脂肪细胞和人脂肪细胞来研究洛匹那韦/利托那韦对脂肪细胞分化的影响, 结果表明单独的洛匹那韦或与利托那韦组合显著激活脂肪细胞中的内质网应激反应, 抑制细胞分化和自噬活性, 并诱导细胞凋亡; 还通过敲除 CHOP 的小鼠原代脂肪细胞证实 CHOP 参与了洛匹那韦/利托那韦诱导的脂肪细胞分化的抑制。这项研究表明内质网应激的激活和自噬活性的抑制参与洛匹那韦/利托那韦诱导的脂肪细胞脂质代谢失调。

在接受洛匹那韦/利托那韦治疗的 HIV 感染患者中, 胰岛素抵抗是一种普遍的早期症状, 并且可以在未发生脂肪营养不良或高脂血症的情况下导致胰岛素抵抗^[33]。Zhang 等^[34]通过体内外研究发现洛匹那韦或利托那韦可通过激活线粒体途径来诱导胰岛 B 细胞凋亡, 并损害胰岛素分泌。Djedaini 等^[35]研究发现洛匹那韦改变了人脂肪细胞的分化和细胞因子的产生, 诱导了 UPR, 减少了胰岛素刺激的葡萄糖摄取, 促进了胰岛素抵抗, 并发现真核细胞起始因子 α 的磷酸化是洛匹那韦削弱胰岛素信号的基础。Tanaka 等^[36]研究发现法尼基转移酶抑制剂可预防洛匹那韦/利托那韦诱导的小鼠脂肪营养

不良和代谢综合征。

4 心血管系统不良反应

艾滋病毒和 ART 都可能加剧血管老化和相关心血管疾病,如动脉粥样硬化、冠状动脉疾病^[37-38]。Mcarthur 等^[39]报道了 1 例因母亲感染 HIV 在妊娠 32 周早产的双胞胎新生儿,双胞胎 A 在接受洛匹那韦/利托那韦治疗时出现完全性心脏传导阻滞和扩张型心肌病,双胞胎 B 则出现轻度心动过缓。Naksuk 等^[40]报道在洛匹那韦/利托那韦用于治疗 COVID-19 时,可延长 QT 间期,导致阵发性室上性心动过速。线粒体功能障碍可能是导致心脏并发症的主要原因,El Hoss 等^[41]通过小鼠体内研究发现洛匹那韦/利托那韦在小鼠肝细胞中引起的线粒体功能障碍主要是上调解偶联蛋白 2 的表达发生的。Deng 等^[42]使用新西兰大白兔分离得到的心室肌细胞和小鼠 HL-1 心肌细胞的研究发现,利托那韦和洛匹那韦通过线粒体活性氧(ROS)诱导心肌细胞中敏感的 Ca^{2+} 电流导致心脏不良反应的发生。此外,Reyskens 等^[43]使用 1%乙醇溶解洛匹那韦/利托那韦,注射到手术植入 Wistar 大鼠体内的小渗透泵中,持续给药 8 周,研究表明与 1%乙醇溶剂对照组和假手术对照组相比,洛匹那韦/利托那韦可抑制心肌泛素蛋白酶体系统,使钙调磷酸酶和连接蛋白 43 表达升高,这可能导致心脏收缩功能障碍。

动脉粥样硬化是一种复杂的慢性炎症性疾病,巨噬细胞是动脉粥样硬化性病变的发生和进展的关键因素^[44]。Chen 等^[45]研究发现细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路参与洛匹那韦诱导的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 表达,洛匹那韦诱导的内质网应激反应介导 ERK 激活,并增加巨噬细胞中 TNF- α 和 IL-6 mRNA 的稳定性和蛋白表达。Zhan 等^[46]通过体内外研究发现洛匹那韦/利托那韦处理会激活肿瘤抑制基因 P53,上调的 P53 会增加血管壁及其内皮细胞 miR-34a 的表达(miR-34 家族为小 RNA 之一),增加的 miR-34a 可通过下调其直接靶基因沉默信息调节因子 1,诱导接受洛匹那韦/利托那韦处理的患者和小鼠的血管内皮细胞衰老和血管老化。Crane 等^[47]通过对 HIV 患者进行队列研究发现,洛匹那韦/利托那韦的治疗与血压升高显著相关,这一效应似乎是通过增加体质指数来调节的。另外,洛匹那韦/利托那韦可作用于心脏 HERG 钾离子通道,引起 QT 间期延长,从而导致心脏毒性^[48]。

5 神经系统不良反应

HIV 蛋白酶抑制剂除了可导致心血管疾病发生外,还可导致神经系统的并发症^[49]。在接受 HIV 蛋白酶抑制剂治疗的艾滋病毒感染者中,部分患者伴随神经认知并发症^[50]。1 项基于欧洲药品不良事件数据库对洛匹那韦/利托那韦不良事件的快速挖掘的研究发现,神经系统类不良事件主要集中在轻度头痛(199 例, 31.6%)、头昏(70 例, 11.1%);另外,洛匹那韦/利托那韦诱发癫痫发作(54 例, 8.6%)、周围神经病变(33 例, 5.2%),药品说明书也明确注明洛匹那韦/利托那韦可能诱发周围神经炎^[51]。Pistell 等^[52]连续给予 C57BL/6 小鼠洛匹那韦/利托那韦(50/12.5~200/50 mg/kg) 3 周后,通过神经功能评估发现即使是最低剂量的洛匹那韦/利托那韦也会导致小鼠在多单元 T 迷宫评估中的显著认知功能障碍。Tricarico 等^[53]使用人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 研究洛匹那韦/利托那韦的神经毒性,结果表明洛匹那韦/利托那韦导致线粒体损伤、血红素加氧酶 RNA 表达水平升高和 ROS 的产生,继而导致神经细胞凋亡。此外,Gratton 等^[54]通过人脑胶质母细胞瘤细胞 U-87 MG 研究发现洛匹那韦/利托那韦(25、50 μ mol/L)可显著增加 ROS 的生成,导致线粒体损伤,并以不依赖于 caspase 的方式诱导细胞凋亡。Vivithanaporn 等^[55]通过 Vpr 转基因小鼠和人星形胶质细胞研究洛匹那韦的神经毒性作用,结果发现洛匹那韦处理的 Vpr 转基因小鼠脑皮质中神经递质 L-谷氨酸、L-天冬氨酸和 L-丝氨酸的浓度降低,且洛匹那韦处理的人星形胶质细胞中 L-谷氨酸水平也降低,这会导致神经胶质增生,引起神经行为缺陷和神经病理学相关特征。

6 其他不良反应

洛匹那韦/利托那韦除有以上不良反应外,还有许多病例报告报道了洛匹那韦/利托那韦治疗后严重的不良反应事件。雅培公司曾报道 1 例感染了 HIV 的早产儿在接受 6.5 mL (为该婴儿计算剂量的 10 倍)的洛匹那韦/利托那韦口服溶液 9 d 后,死于心源性休克^[56]。Kariyawasam 等^[57]进行随机、双盲、对照试验发现洛匹那韦/利托那韦会损害婴儿的肾上腺功能。Kandel 等^[58]通过体外肝微粒体孵育研究发现洛匹那韦/利托那韦对新生儿肾上腺功能损害机制可能是由于利托那韦对 CYP3A7 的直接抑制,并且新生儿肝脏中洛匹那韦清除率较低,应避免将该药物纳入新生儿治疗。另外,Manfredi 等^[59]报道

1 名 38 岁女性 HIV 感染者单用洛匹那韦引起严重的皮肤黏液皮疹、髓系、肝和肾等多器官过敏反应。沈曦凤等^[60]报道 1 名护士因职业暴露担心感染 SARS-CoV-2 而服用洛匹那韦/利托那韦, 首次用药后 4 h 即出现全身皮疹, 8.5 h 后出现休克, 同期未联用其他药物, 确诊为洛匹那韦/利托那韦导致的过敏性休克。

7 结语

洛匹那韦/利托那韦在临床取得较好的疗效, 但长期用药也存在一系列的不良反应, 当前研究认为洛匹那韦/利托那韦不良反应机制可能与内质网应激、氧化应激、线粒体应激, 细胞凋亡等有关。洛匹那韦/利托那韦的不良反应具有剂量相关性, 剂量越高则不良反应越大。洛匹那韦/利托那韦主要由肝脏 CYP3A 代谢, 当与某些具有较强 CYP3A4 抑制作用的药物共同使用时, 往往会加重其不良反应, 故在用药前应充分了解洛匹那韦/利托那韦与其他药物的相互作用, 在长期用药过程中应定期监测肝功能。因此, 全面了解洛匹那韦/利托那韦的不良反应及其发生机制有助于临床安全、有效用药, 从而降低患者的用药风险, 提高洛匹那韦/利托那韦的临床治疗质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mathers C D, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442.
- [2] Hurst M, Faulds D. Lopinavir [J]. *Drugs*, 2000, 60(6): 1371-1379.
- [3] 叶小文, 何冬黎, 程万清. 洛匹那韦/利托那韦临床应用概述 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(23): 2496-2500.
- [4] Mangum E M, Graham K K. Lopinavir-ritonavir: A new protease inhibitor [J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(11): 1352-1363.
- [5] Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(4): 379-381.
- [6] Corbett A H, Lim M L, Kashuba A D M. Kaletra (lopinavir/ritonavir) [J]. *Ann Pharmacother*, 2002, 36(7/8): 1193-1203.
- [7] Liu W, Zhou P, Chen K, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2020, 192(27): E734-E744.

- [8] Johnson M A, Gathe J C, Podzamczar D, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43(2): 153-160.
- [9] Heiser C R, Ernst J A, Barrett J T, et al. Probiotics, soluble fiber, and L-glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV)- or lopinavir/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea [J]. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*, 2004, 3(4): 121-129.
- [10] Wu X, Sun L, Zha W, et al. HIV protease inhibitors induce endoplasmic reticulum stress and disrupt barrier integrity in intestinal epithelial cells [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(1): 197-209.
- [11] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. [EB/OL]. [2017-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547961/>
- [12] Zell S C. Clinical vignette in antiretroviral therapy: jaundice [J]. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*, 2003, 2(4): 133-139.
- [13] Sulkowski M S, Mehta S H, Chaisson R E, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir [J]. *AIDS*, 2004, 18(17): 2277-2284.
- [14] Su S, Fairley C K, Sasadeusz J, et al. HBV, HCV, and HBV/HCV co-infection among HIV-positive patients in Hunan province, China: Regimen selection, hepatotoxicity, and antiretroviral therapy outcome [J]. *J Med Virol*, 2018, 90(3): 518-525.
- [15] Murphy R L, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results [J]. *AIDS*, 2001, 15(1): F1-F9.
- [16] Ali N. Relationship between COVID-19 infection and liver injury: A review of recent data [J]. *Front Med*, 2020, 7: 458.
- [17] Sodeifian F, Seyedalhosseini Z S, Kian N, et al. Drug-induced liver injury in COVID-19 patients: A systematic review [J]. *Front Med*, 2021, 8: 731436.
- [18] Levy C, Lassailly G, Parmentier E, et al. Caution with the use of lopinavir/ritonavir in severely ill patients for the treatment of SARS-CoV-2: A report of severe jaundice [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(10): 1716-1718.
- [19] Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 566-574.
- [20] Wang Y, Zhang L, Wu X, et al. The role of CCAAT enhancer-binding protein homologous protein in human immunodeficiency virus protease-inhibitor-induced hepatic lipotoxicity in mice [J]. *Hepatology (Baltimore)*, 2013,

- 57(3): 1005-1016.
- [21] Griffin L M, Watkins P B, Perry C H, *et al.* Combination lopinavir and ritonavir alter exogenous and endogenous bile acid disposition in sandwich-cultured rat hepatocytes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(1): 188-196.
- [22] Bierman W F W, Scheffer G L, Schoonderwoerd A, *et al.* Protease inhibitors atazanavir, lopinavir and ritonavir are potent blockers, but poor substrates, of ABC transporters in a broad panel of ABC transporter-overexpressing cell lines [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(8): 1672-1680.
- [23] Khalatbari A, Mishra P, Han H, *et al.* Ritonavir and lopinavir suppress RCE1 and CAAX Rab proteins sensitizing the liver to organelle stress and injury [J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(6): 932-944.
- [24] Han H, He Y, Hu J, *et al.* Disrupted ER-to-Golgi trafficking underlies anti-HIV drugs and alcohol-induced cellular stress and hepatic injury [J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(2): 122-139.
- [25] Kao E, Shinohara M, Feng M, *et al.* Human immunodeficiency virus protease inhibitors modulate Ca²⁺ homeostasis and potentiate alcoholic stress and injury in mice and primary mouse and human hepatocytes [J]. *Hepatology*, 2012, 56(2): 594-604.
- [26] Ji C, Kaplowitz N, Lau M Y, *et al.* Liver-specific loss of glucose-regulated protein 78 perturbs the unfolded protein response and exacerbates a spectrum of liver diseases in mice [J]. *Hepatology*, 2011, 54(1): 229-239.
- [27] Hussain I, Garg A. Lipodystrophy syndromes [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016, 45(4): 783-797.
- [28] Calza L, Manfredi R, Farneti B, *et al.* Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 22(1): 54-59.
- [29] Qin W, Zhao B, Shang Y, *et al.* Clinical profile of acute pancreatitis following treatment with protease inhibitors: A real-world analysis of post-marketing surveillance data [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(9): 1109-1115.
- [30] Lee G A, Seneviratne T, Noor M A, *et al.* The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men [J]. *AIDS*, 2004, 18(4): 641-649.
- [31] Prot M, Heripret L, Cardot-Leccia N, *et al.* Long-term treatment with lopinavir-ritonavir induces a reduction in peripheral adipose depots in mice [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(12): 3998-4004.
- [32] Zha B S, Wan X, Zhang X, *et al.* HIV protease inhibitors disrupt lipid metabolism by activating endoplasmic reticulum stress and inhibiting autophagy activity in adipocytes [J]. *PloS One*, 2013, 8(3): e59514.
- [33] Mulligan K, Grunfeld C, Tai V W, *et al.* Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 23(1): 35-43.
- [34] Zhang S, Carper M J, Lei X, *et al.* Protease inhibitors used in the treatment of HIV+ induce beta-cell apoptosis via the mitochondrial pathway and compromise insulin secretion [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(4): E925-E935.
- [35] Djedaini M, Peraldi P, Drici M D, *et al.* Lopinavir co-induces insulin resistance and ER stress in human adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(1): 96-100.
- [36] Tanaka T, Nakazawa H, Kuriyama N, *et al.* Farnesyltransferase inhibitors prevent HIV protease inhibitor (lopinavir/ritonavir)-induced lipodystrophy and metabolic syndrome in mice [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1314-1320.
- [37] Gibellini D, Borderi M, Clò A, *et al.* HIV-related mechanisms in atherosclerosis and cardiovascular diseases [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013, 14(11): 780-790.
- [38] Sharma T S, Messiah S, Fisher S, *et al.* Accelerated cardiovascular disease and myocardial infarction risk in patients with the human immunodeficiency virus [J]. *J Cardiometa Syndr*, 2008, 3(2): 93-97.
- [39] McArthur M A, Kalu S U, Foulks A R, *et al.* Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(12): 1127-1129.
- [40] Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit T B. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: A review and proposed monitoring protocol [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2020, 9(3): 215-221.
- [41] El Hoss S, Bahr G M, Echtay K S. Lopimune-induced mitochondrial toxicity is attenuated by increased uncoupling protein-2 level in treated mouse hepatocytes [J]. *Biochem J*, 2015, 468(3): 401-407.
- [42] Deng W, Baki L, Yin J, *et al.* HIV protease inhibitors elicit volume-sensitive Cl⁻ current in cardiac myocytes via mitochondrial ROS [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(5): 746-752.
- [43] Reyskens K M S E, Fisher T L, Schisler J C, *et al.* Cardio-metabolic effects of HIV protease inhibitors (lopinavir/ritonavir) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73347.
- [44] Hansson G K, Robertson A K L, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Annu Rev Pathol*,

- 2006, 1: 297-329.
- [45] Chen L, Jarujaron S, Wu X, *et al.* HIV protease inhibitor lopinavir-induced TNF-alpha and IL-6 expression is coupled to the unfolded protein response and ERK signaling pathways in macrophages [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(1): 70-77.
- [46] Zhan J, Qin S, Lu L, *et al.* miR-34a is a common link in both HIV- and antiretroviral therapy-induced vascular aging [J]. *Aging* (Albany NY), 2016, 8(12): 3298-3310.
- [47] Crane H M, Van Rompaey S E, Kitahata M M. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy [J]. *AIDS*, 2006, 20(7): 1019-1026.
- [48] Zequn Z, Yujia W, Dingding Q, *et al.* Off-label use of chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir in COVID-19 risks prolonging the QT interval by targeting the hERG channel [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 893: 173813.
- [49] Pepping J K, Otvos L, Surmacz E, *et al.* Designer adiponectin receptor agonist stabilizes metabolic function and prevents brain injury caused by HIV protease inhibitors [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2014, 9(3): 388-398.
- [50] Pettersen J A, Jones G, Worthington C, *et al.* Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(5): 816- 824.
- [51] 田晓江, 贾运涛, 王柯静, 等. 基于欧洲药品不良事件数据库对洛匹那韦/利托那韦不良事件的快速挖掘和分析 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29: 1073-1080.
- [52] Pistell P J, Gupta S, Knight A G, *et al.* Metabolic and neurologic consequences of chronic lopinavir/ritonavir administration to C57BL/6 mice [J]. *Antiviral Res*, 2010, 88(3): 334-342.
- [53] Tricarico P M, de Oliveira Franca R F, Pacor S, *et al.* HIV protease inhibitors apoptotic effect in SH-SY5Y neuronal cell line [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(4): 1463-1470.
- [54] Gratton R, Tricarico P M, Guimaraes R L, *et al.* Lopinavir/ritonavir treatment induces oxidative stress and caspaseindependent apoptosis in human glioblastoma U-87 MG Cell Line [J]. *Curr HIV Res*, 2018, 16(2): 106- 112.
- [55] Vivithanaporn P, Asahchop E L, Acharjee S, *et al.* HIV protease inhibitors disrupt astrocytic glutamate transporter function and neurobehavioral performance [J]. *AIDS*, 2016, 30(4): 543-552.
- [56] 雅培公司警告洛匹那韦/利托那韦过量致婴儿死亡 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2008, 27(2): 152.
- [57] Kariyawasam D, Peries M, Foissac F, *et al.* Lopinavir-ritonavir impairs adrenal function in infants [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(4): 1030-1039.
- [58] Kandel S E, Lampe J N. Inhibition of CYP3A7 DHEA-S oxidation by lopinavir and ritonavir: An alternative mechanism for adrenal impairment in HIV antiretroviral-treated neonates [J]. *Chem Res Toxicol*, 2021, 34(4): 1150-1160.
- [59] Manfredi R, Sabbatani S. Serious, multi-organ hypersensitivity to lopinavir alone, involving cutaneous- mucous rash, and myeloid, liver, and kidney function [J]. *AIDS*, 2006, 20(18): 2399-2400.
- [60] 沈曦凤, 余运文, 郭建辉. 洛匹那韦/利托那韦片致迟发性过敏性休克 [J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(3): 215-216.

【责任编辑 解学星】