

·论 著·

86 例 HIV 感染患者的肾功能状态与危险因素分析

张志宏, 王金泉

[摘要] 目的 分析 HIV 患者肾功能状态与危险因素, 深化对该人群肾损害风险的认识。方法 收集 HIV 患者临床资料, 包含年龄、性别、高血压和糖尿病病史、感染途径、抗逆转录病毒治疗 (ART) 等, 检测血常规, 完善外周血 CD4 淋巴细胞计数、乙肝表面抗原定性、抗丙型肝炎病毒抗体定性和 HIV-RNA 定量分析, 运用血肌酐值估算肾小球滤过率 (eGFR), Logistic 回归分析各因素与肾功能状态的相关关系。结果 86 例黑人 HIV 患者, 女性 20 例 (23.3%), 年龄 (45.3±10.7) 岁, eGFR 水平 (74.9±23.4) mL/(min·1.73m²)。肾功能损害 25 例, 肾功能正常 61 例。肾功能损害组患者年龄、高血压与糖尿病比例、WHO 临床分期和基线 HIV-RNA 定量均显著高于肾功能正常组患者, 而 Hb、入院 CD4 淋巴细胞计数和 eGFR 水平均显著低于肾功能正常组患者 (P 均 < 0.05)。肾功能正常组含替诺福韦 (TDF) 方案的患者 eGFR 水平显著低于未含 TDF 方案的患者 (P < 0.05)。多因素 Logistic 回归分析显示 HIV 患者肾功能损害的独立相关因素为年龄 ≥ 50 岁、合并糖尿病和 WHO 临床分期。结论 除传统危险因素外, HIV 感染及某些 ART 药物均可能与 HIV 患者肾功能损害有关。

[关键词] 人类免疫缺陷病毒; 慢性肾脏病; 危险因素

[中图分类号] R512.91 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.06.007

Risk factors for abnormal renal function in HIV-positive individuals

ZHANG Zhi-hong, WANG Jin-quan. National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] Objective To evaluate the prevalence and risk factors for impaired renal function in HIV-positive population. Methods A cross-sectional study of HIV-positive patients was conducted. Baseline clinical characteristics such as gender, age, diabetes, blood pressure, route of transmission, antiretroviral therapy (ART) regimens were obtained. Serum creatinine, hemoglobin (Hb), CD4 lymphocytes (CD4 cell) counts, HBV antigen, HCV antibody, and viral load were measured by standard laboratory techniques. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the Modification of Diet and in Renal Disease (MDRD) equation. Risk factors for abnormal renal function, as defined by eGFR < 60 mL/(min·1.73m²) were assessed by Logistic regression model. Results A total of 86 patients were recruited, among them 25 patients with impaired renal function and 61 patients with normal renal function. There were 20 (23.3%) female patients. The mean age was (45.3±10.7) years. The mean eGFR was (74.9±23.4) mL/(min·1.73m²). Age, prevalence of hypertension and diabetes, WHO clinical stage and baseline HIV-RNA load were significantly higher in the patients with abnormal renal function, while Hb levels, admission CD4 cell counts and eGFR levels were lower in the patients with abnormal renal function (all P < 0.05). eGFR levels in individuals with normal renal function and exposure to tenofovir were significant lower than those without exposure (P < 0.05). Multivariate logistic regression revealed older age, diabetes mellitus and WHO clinical stage were associated with impaired renal function. Conclusion Both traditional and HIV-related risk factors (HIV infection, ART regimens that included tenofovir) were associated with impaired renal function in HIV-positive patients.

[Key words] human immunodeficiency virus; chronic kidney disease; risk factors

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染是世界范围极具破坏力的传染病, 自 1981 年首度证实以来, 已有超过 3000 万人死于 HIV 感染。截至 2011 年, 全球累计报

道 6400 万人感染 HIV, 平均每天新增患者 7000 例。中国大陆 2011 年报道的 HIV 感染患者约 78 万 (区间 62 万~94 万), 年新增 HIV 感染患者 4.8 万^[1]。自高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 推广以来, HIV 感染快速蔓延趋势得到一定程度抑制, 患者的预期寿命已接近一般人群^[2]。2016 年世界卫生组织 (WHO) 新修订的 HIV 感染防治指南 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>) 强烈推荐对所有成人 HIV 感染患者不论临床分期或外周血 CD4 淋巴细胞计数, 均应常规接受抗逆

作者单位: 210002 江苏南京, 南京大学医学院附属金陵医院 (南京军区南京总医院) 国家肾脏疾病临床医学研究中心 全军肾脏病研究所 [张志宏 (中国第 19 批援赞比亚军医组成员)]

通讯作者: 王金泉, E-mail: wangjq@medmail.com.cn

引用格式: 张志宏, 王金泉. 86 例 HIV 感染患者的肾功能状态与危险因素分析 [J]. 东南国防医药, 2016, 18 (6): 581-584, 590.

转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART)。目前 HIV 感染防治仍面临严峻挑战,除病毒耐药不断出现外,HIV 感染患者慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的发病率亦显著增加,以肾小球滤过率 (eGFR) $<60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 定义 CKD,普通人群的 CKD 发病率约为 1.7% (95%CI: 1.5~1.9),而 HIV 感染患者 CKD 发病率可高达 24%~48.5%^[3],相应的终末期肾病和肾源性死亡风险亦显著升高^[4-5]。

除高血压和糖尿病等传统危险因素外,HIV 感染本身及其合并症、ART 潜在肾毒性均可能加剧 HIV 感染患者的肾功能损害^[6]。新近从抗 HIV 药物不良反应汇聚研究总结的 D:A:D 危险评分系统将 HIV 感染有关危险因素进行定量分析,是评估 HIV 感染患者肾功能损害风险的重要工具^[7]。迄今,国内从肾脏专科角度研究 HIV 感染患者的报告仍有限。本研究总结医疗援非过程中所在机构 HIV 感染患者肾脏损害特点,并分析患者肾功能损害危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究人群 将 2016 年 1-5 月在赞比亚 Maina Soko 军队医院内科住院的 HIV 感染患者纳入研究。纳入标准:年龄 18~65 岁,驻地黑人,男女不限,所有患者均接受至少 2 次 HIV-RNA 定量分析。排除标准:重度浮肿、合并恶性肿瘤、恶病质、任何形式的肾脏替代治疗。本研究符合医学伦理准则,纳入分析患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 收集患者年龄、性别、既往高血压和糖尿病病史、静脉注射毒品史、输血史、性接触史等临床信息。入院后次日清晨空腹检测患者身高与体重,计算体重指数,检测尿常规,完善血红蛋白 (Hb)、外周血 CD4 淋巴细胞计数、血清肌酐 (Scr)、乙肝表面抗原定性 (HBsAg)、抗丙型肝炎病毒抗体定性 (HCV-Ab) 和 HIV-RNA 定量分析。eGFR 计算采用欧盟 HIV 第 7 次框架合作协议推荐的简化 MDRD 方程 (<http://hivpv.org/Home/Tools/ChronicKidneyDisease-Tool.aspx>)。为叙述方便,本研究将 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 患者归入肾功能损害组,将 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 患者归入肾功能正常组,描述两组患者临床表现与实验室检验特点。对肾功能正常组运用 D:A:D 危险评分系统进行分组^[7],其中 D:A:D 评分 ≤ 0 为低危,1~4 为中危, ≥ 5 分为高危 (表 1)。另外,选择同期门诊就诊年龄和性别匹配的 40 例非 HIV 感染 CKD 患者设为对照组。

表 1 D:A:D 危险评分系统

评分	项目
+2	静脉注射毒品
+1	HCV 抗体阳性
+4	年龄 35~49 岁
+7	年龄 50~60 岁
+10	年龄 >60 岁
+6	基线 $\text{eGFR} < 70 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$
-6	基线 $\text{eGFR} > 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$
+1	女性
+1	最低 CD4 淋巴细胞 $< 200 \text{ 个}/\text{mm}^3$
+1	高血压
+1	心血管病史
+2	糖尿病
0	无静脉注射毒品;HCV 抗体阴性;年龄 < 35 岁; $\text{eGFR} 70 \sim 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$;CD4 淋巴细胞 $\geq 200 \text{ 个}/\text{mm}^3$;男性;无糖尿病;无高血压或心血管病史

注:低危 ≤ 0 分,中危 1~4 分,高危 ≥ 5 分

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料采用百分率表示。计量资料组间比较采用 t 检验或非参数分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。运用 Logistic 回归分析各因素与肾功能损害的相关关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 86 例 HIV 患者,感染途径:性接触 71 例,输血或血制品 6 例,9 例原因不详,无静脉注射毒品。患者均为黑人,其中女性 20 例 (23.3%),年龄 24~65 (45.3 ± 10.7) 岁,HIV 感染病程 1.4~9.8 (5.1 ± 1.5) 年,WHO 临床分期 III~IV 期 14 例 (16.3%),体重指数 (21.9 ± 2.4) kg/m^2 。患者中合并肝炎病毒感染 31 例 (36.0%),其中 HBV 感染 14 例 (16.3%),HCV 感染 20 例 (23.3%),3 例为 HBV 合并 HCV 感染。基线 HIV-RNA 定量 (363.3 ± 131.0) copies/mL,入院 HIV-RNA (192.2 ± 95.3) copies/mL;基线 CD4 淋巴细胞 (165.2 ± 69.1) $\text{个}/\text{mm}^3$,入院 CD4 淋巴细胞 (272.1 ± 125.2) $\text{个}/\text{mm}^3$;入院 Hb (119.6 ± 16.3) g/L。接受 ART 患者 76 例 (88.4%),ART 方案中含替诺福韦 (TDF) 49 例 (64.4%)。与非 HIV 感染对照组相比,HIV 患者合并高血压比例相近 (68.6% vs 57.5%, $P = 0.22$),合并糖尿病比例相对较低 (27.9% vs 47.5%, $P = 0.03$),eGFR 水平相对较高 [$(74.9 \pm 23.4) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ vs $(65.4 \pm 17.5) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $P = 0.01$],尿蛋白阳性率相对较低 (33.7% vs 67.5%, $P < 0.01$)。

2.2 伴肾功能损害的 HIV 患者临床特点 86 例 HIV 患者中,肾功能损害组患者 25 例(29.1%),肾功能正常组患者 61 例(70.9%)。肾功能损害组患者年龄、高血压与糖尿病比例、WHO 临床分期和基线 HIV-RNA 定量均显著高于肾功能正常组患者,血 Hb、入院 CD4 淋巴细胞计数和 eGFR 均显著低于肾功能正常组患者(P 均 <0.05)。多因素 Logistic 回归显示 HIV 患者肾功能损害的独立相关因素为年龄 ≥ 50 岁、合并糖尿病和 WHO 临床分期。见表 2 和表 3。

表 2 肾功能损害组与正常组患者临床与实验室资料比较

项目	肾功能损害组 ($n=25$)	肾功能正常组 ($n=61$)
年龄(岁)	52.6 \pm 9.5*	42.3 \pm 9.8
女性[n (%)]	8(32.0)	12(19.7)
WHO 临床分期Ⅲ~Ⅳ期[n (%)]	9(36.0)*	5(8.2)
体质指数(kg/m ²)	21.6 \pm 2.5	22.1 \pm 2.3
合并高血压[n (%)]	21(84.0)*	38(62.3)
合并糖尿病[n (%)]	14(56.0)*	10(16.4)
合并肝炎病毒感染[n (%)]	9(36.0)	22(36.1)
基线 HIV-RNA 定量(copies/mL)	410.6 \pm 119.2*	344.1 \pm 131.7
入院 HIV-RNA(copies/mL)	227.3 \pm 124.2	177.8 \pm 77.2
基线 CD4 淋巴细胞(个/mm ³)	151.1 \pm 65.1	171.1 \pm 70.2
入院 CD4 淋巴细胞(个/mm ³)	223.8 \pm 96.3*	291.9 \pm 103.8
入院血红蛋白(g/L)	107.5 \pm 15.5*	124.5 \pm 13.9
入院 eGFR[mL/(min \cdot 1.73m ²)]	45.1 \pm 9.2*	87.2 \pm 14.8
入院尿蛋白阳性[n (%)]	10(40.0)	19(31.1)
抗逆转录病毒治疗[n (%)]	23(92.0)	53(86.9)

注:与肾功能正常组比较,* $P<0.05$

2.3 肾功能正常的 HIV 患者 D:A:D 评分分析 肾功能正常组 61 例患者 D:A:D 评分中位值为 5(min, max: -4, 19)。因病例数较少,以 D:A:D 评分 5 为界值将肾功能正常组患者分为两组,其中 D:A:D 评分 ≥ 5 的高危组患者 28 例,D:A:D 评分 <5 的非高危组患者 33 例。高危组患者年龄、女性比例、合并高血压比例和入院 HIV-RNA 定量均显著高于非高危组患者,同时基线 CD4 淋巴细胞计数和 eGFR 水平均显著低于后者(P 均 <0.05)。61 例肾功能正常组患者入院 HIV-RNA 水平与入院 eGFR 水平之间呈显著负相关($r=-0.35$, $P<0.01$),见图 1;肾功能正常组患者中有 53 例接受 ART 疗法,其中含替诺福韦(TDF)方案的患者入院 eGFR 水平显著低于未含

TDF 方案的患者($P<0.05$),见图 2。

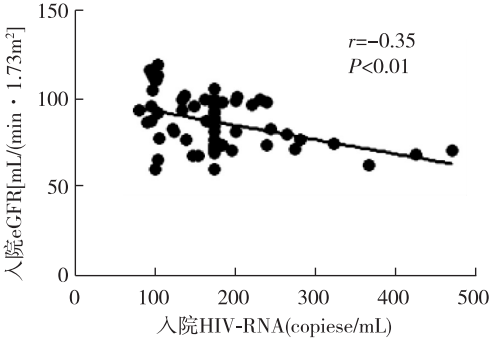


图 1 肾功能正常组 61 例患者入院 HIV-RNA 水平与入院 eGFR 水平之间相关关系

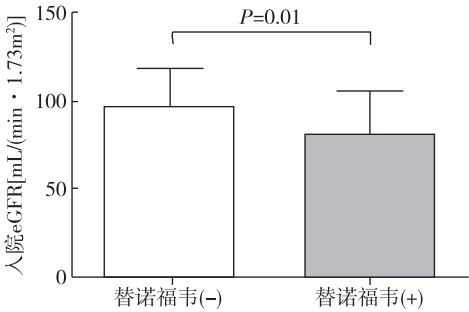


图 2 接受 ART 疗法的 53 例肾功能正常患者使用替诺福韦与入院 eGFR 水平的关系

3 讨论

分析 HIV 患者的肾脏损害特点与危险因素,揭示病情发展规律,监控肾功能变化,及时提出针对性的诊疗建议是 HIV 感染防控医师与肾脏专科医师需要共同面临的挑战。本研究中 HIV 患者出现肾功能损害占 29.1%,多因素 Logistic 分析显示除年龄 ≥ 50 岁和合并糖尿病因素外,WHO 临床分期亦是患者肾功能损害的独立相关因素;此外,TDF 的潜在肾毒性也应引起临床重视。

有研究指出,HIV 患者肾脏损害的病理类型既往主要为 HIV 相关性肾病,随着 ART 疗法推广,HIV 相关性免疫复合物肾损害的重要性愈发显著^[8]。本组 HIV 患者中 33.7% 出现尿蛋白阳性,由于缺乏患者基线就诊资料,所在机构医疗条件有限,无法获取更详进的肾损害评价指标,更无法行肾活检进行病理分析,因而患者肾脏损害的主导因

表 3 HIV 感染患者肾功能损害多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	OR 值	95%CI	χ^2 值	P 值
年龄(≥ 50 岁 vs <50 岁)	2.04	0.70	7.75	1.96~30.69	8.52	<0.01
糖尿病(有 vs 无)	2.06	0.70	7.89	2.00~31.14	8.71	<0.01
WHO 临床分期(\geq Ⅲ vs $<$ Ⅲ期)	1.80	0.89	6.06	1.04~35.14	4.04	0.04

素未能明确,我们仅能根据入院后检查结果对患者合并的危险因素进行分析。

WHO 临床分期、HIV-RNA 定量和 CD4 淋巴细胞计数均是评价 HIV 感染的重要指标。本研究发现肾功能损害组患者 WHO 临床分期和基线 HIV-RNA 定量均显著高于肾功能正常组患者,而入院 CD4 淋巴细胞计数显著低于肾功能正常组患者;多因素 Logistic 回归分析也发现 WHO 临床分期与患者肾功能损害相关性存在独立相关性,上述结果提示 HIV 感染可能是患者肾功能损害的重要危险因素。中国 NFATP 数据库资料^[9]显示,校正多项因素后,接受 ART 疗法中位时间 15 个月后血清 HIV 负荷仍高于 400 copies/mL 组患者发生 CKD 风险较 HIV 负荷量较低组患者升高 1.7 倍(95%CI: 1.80, 4.03; $P < 0.001$);基线 CD4 淋巴细胞计数 < 200 个/mm³组患者与 CD4 淋巴细胞计数 > 350 个/mm³组患者比较,发生 CKD 风险亦有临界升高趋势[HR(95%CI): 1.79(0.93, 3.42); $P = 0.081$]。荷兰艾滋病治疗评价队列(ATHENA)研究也发现^[10],如以基线 CD4 淋巴细胞计数 ≥ 350 个/mm³为参照,随着基线 CD4 淋巴细胞计数下降,患者新发 CKD 风险升高 1.78~5.18 倍不等($P < 0.001$);若以随访期间 CD4 淋巴细胞最低计数 ≥ 350 个/mm³为参照,随访期间 CD4 淋巴细胞最低计数 ≤ 100 个/mm³患者新发 CKD 风险是前者 1.73 倍(95%CI: 1.09, 2.75; $P = 0.02$)。

按照抑制 HIV 的生长周期,ART 药物可分为逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂和整合酶抑制剂四种类型。部分 ART 药物的肾毒性已引起临床关注,如蛋白酶抑制剂代谢后在尿液中容易形成结晶,通过近端小管离子转运体 1 在肾小管上皮细胞基膜侧积聚,诱发间质性肾炎,甚至急性肾损伤。本研究对肾功能正常的患者进行 D:A:D 危险评分后发现,接受 TDF 治疗的患者入院 eGFR 水平显著低于其他方案患者相应指标。D:A:D 研究多因素回归分析也显示^[11],有三种 ART 方案对患者肾功能有显著影响,分别为:含 TDF[HR(95%CI): 1.14(1.10, 1.19)],利托那韦增效的阿扎那韦[HR(95%CI): 1.20(1.13, 1.16)]和利托那韦增效的洛匹那韦[HR(95%CI): 1.11(1.06, 1.16); P 均 < 0.001]。尽管 ART 药物存在肾毒性,但控制 HIV 感染的关键是抑制病毒复制。2016 年 WHO 新版 HIV 感染防控指南特别指出拟采用 ART 方案的 HIV 感染患者应在开始治疗前常规监测患者肾功能,治疗开始后每 3 个月复查,以后至少每年复查;对于 eGFR < 50 mL/(min ·

1.73 m²)或合并高血压/糖尿病的 HIV 感染患者,应尽量避免选择含有 TDF 的治疗方案。值得关注的是,一些研究提出适配子或中成药方剂治疗 HIV 感染,同样需要关注肾毒性因素^[12]。

本研究为单中心横断面观察,存在一定局限性。首先是肾脏损害评价指标不够全面。除尿蛋白和 GFR 外,肾脏病理、肾小管功能指标以及胱抑素 C 均有助于评价 HIV 患者的肾损害;第二,本研究中患者肾功能评估采用以肌酐为基础的 MDRD 方程。血清肌酐(Scr)或胱抑素 C(CysC)是肾功能估算公式中不可或缺的项目,而 HIV 感染可能影响 Scr 水平,潜在原因包括:①艾滋病消瘦综合征;②部分 ART 药物具有线粒体毒性;③营养不良;④合并病毒性肝炎;⑤合并使用磺胺甲基异噁唑,后者干扰肾小管分泌肌酐。利用抗逆转录病毒管理(SMART)研究队列,Lucas 等^[13]发现应用 CysC 评估 HIV 患者的肾功能,有助于改善对患者全因死亡、心血管事件和机会性感染结局的预测价值。最后,D:A:D 危险评分系统是以欧美 HIV 患者为研究对象构建的方程,该方程起初用于评估 ART 之前患者的风险,本研究中将该评分系统外延应用于已接受 ART 的黑人患者,是否适用有待随访验证。

HIV 患者肾功能损害的独立相关因素为年龄 ≥ 50 岁、合并糖尿病和 WHO 临床分期;此外,某些 ART 药物的肾毒性亦是不可忽视因素。目前,全球 HIV 感染形势不容乐观,HIV 患者肾功能损害的危险因素需要高度重视;HIV 患者肾功能评价体系与风险预测模型需要更多研究验证与完善。肾脏专科医师应积极行动起来,与 HIV 感染防控医师共同携手,努力实现 WHO 制定的至 2030 年全球消灭 HIV 传播行动目标。

致谢:衷心感谢赞比亚 Maina Soko military hospital 的 Richard Kahyata Kahalu 与 James Brian Ndawa 对本研究病例收集给予的大力支持。

【参考文献】

- [1] Lin W, Chen S, Seguy N, et al. Is the HIV sentinel surveillance system adequate in China? Findings from an evaluation of the national HIV sentinel surveillance system[J]. Western Pac Surveill Response J, 2012, 3(4): 76-85.
- [2] Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2016, 73(1): 39-46.
- [3] Adedeji TA, Adedeji NO, Adebisi SA, et al. Prevalence and pattern of chronic kidney disease in antiretroviral-naïve patients with HIV/AIDS[J]. J Int Assoc Provid AIDS Care, 2015, 14(5): 434-440.

(下转第 590 页)

3 讨 论

在传统的固体发酵中,基质的作用仅是单向性为真菌提供所需的营养物质。近年来,利用药用真菌发酵中药从而产生新的活性物质和提高药效,成为了研究热点。但目前对中药渣的生物转化研究相对较少,而且基本集中在利用药渣生产蛋白饲料等方面,而以药用真菌发酵中药渣进行新药及功能性饲料添加剂的开发具有极大的潜力。王建芳等^[11]发现,利用香菇发酵鼻渊舒系列产品的药渣,最终的发酵菌质能显著促进小鼠的生长和免疫器官发育。

本研究以多糖和灵芝酸为主要的检测指标,优化了灵芝菌-玄七通痹胶囊双向发酵体系。进而发现发酵后生产的多糖^[12]及灵芝酸组分均与未添加药渣的发酵产物有所差异。在今后的研究中,将探讨这两种组分的药理学活性。本研究不仅将为解决中药渣直接排向环境造成的污染等问题提供参考,而且还为实现中药渣再利用、新药及功能饲料添加剂的开发提供依据。

【参考文献】

[1] 王 浩,严嘉敏,罗 佳. 中药药渣深入利用的研究进展[J].

中药与临床,2015,6(3):62-65.

- [2] 刘文伟,刘玉璇,赵 宇,等. 中药渣综合利用研究进展[J]. 药学研究,2013,32(1):49-50.
- [3] 潘文华,邓乔丹,冯毅翀,等. 中药渣综合利用的可行性分析[J]. 时珍国医国药,2011,22(8):2026-2027.
- [4] Liu L, Kurashiki K, Fukuta A, et al. Quantitative determination of the representative triterpenoids in the extracts of *Ganoderma lucidum* with different growth stages using high-performance liquid chromatography for evaluation of their 5 α -reductase inhibitory properties[J]. Food Chem, 2012,133(3):1034-1038.
- [5] 丁 妍,周向毅,崔 莉,等. 灵芝多糖对辐射损伤小鼠的防护作用[J]. 医学研究生学报,2014, 27(11):1152-1155.
- [6] 庄 毅,潘 扬,谢小梅,等. 药用真菌“双向发酵”的起源、发展及其优势与潜力[J]. 中国食用菌,2007,26(2):3-6.
- [7] 陈 合,赵 燕,陈 明,等. 利用中药渣培养灵芝菌及生物活性成分的研究[J]. 食品工业科技,2006,27(10):58-63.
- [8] 庄 毅,洪 净. 药用真菌双向固体发酵工程与中成药药渣开发[J]. 中国中药杂志,2006,31(22):8191-8192.
- [9] 陈玉胜,阮 鸣,张李阳,等. “芝芪菌质”发酵配方的筛选及主要有效成分的含量测定[J]. 安徽农业科学,2008,36(4):1310-1311,1313.
- [10] 于 淼,原 源. HPLC 测定益心酮片中四种黄酮类成分的含量法[J]. 东南国防医药,2015,17(2):157-159,165.
- [11] 王建芳,徐 春,徐萌萌,等. 利用香菇发酵中药废渣提高利用价值的研究[J]. 四川大学学报,2007,44(12):451-454.
- [12] 郑浩然,杨海龙. 铁皮石斛对灵芝多糖深层发酵的影响[J]. 安徽农业科学,2016, 44(19):141-142.

(收稿日期:2016-07-21;修回日期:2016-09-07)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)

(上接第 584 页)

- [4] Ryom L, Kirk O, Lundgren JD, et al. Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe[J]. HIV Med, 2013,14(8):503-508.
- [5] Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study[J]. J Infect Dis, 2013,207(9):1359-1369.
- [6] 苏凯杰,唐子勇. 慢性肾病患者的胰岛素抵抗与心血管并发症[J]. 医学研究生学报,2016,29(6):653-657.
- [7] Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, et al. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study[J]. PLoS Med, 2015, 12(3): e1001809.
- [8] Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, et al. HIV-associated immune complex kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(5):291-300.
- [9] Zhao Y, Zhang M, Shi CX, et al. Renal function in Chinese HIV positive individuals following initiation of antiretroviral therapy[J].

PLoS One, 2015,10(8): e0135462.

- [10] Schoffelen AF, Smit C, van Lelyveld SF, et al. Diminished impact of ethnicity as a risk factor for chronic kidney disease in the current HIV treatment era[J]. J Infect Dis, 2015, 212(2): 264-274.
- [11] Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study[J]. Lancet HIV, 2016,3(1):e23-32.
- [12] 张鲜惠,甘龙杰,王开宇,等. 适配子治疗获得性免疫缺陷综合征的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2012,25(1):80-84.
- [13] Lucas GM, Cozzi-Lepri A, Wyatt CM, et al. Glomerular filtration rate estimated using creatinine, cystatin C or both markers and the risk of clinical events in HIV-infected individuals[J]. HIV Med, 2014,15(2):116-123.

(收稿日期:2016-10-13;修回日期:2016-10-30)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)