

181 例艾滋病患者高效抗逆转录病毒治疗效果评价

许奕华 廖巧红 王重建 刘建平 向浩 冉鹏 何卫华 张晓东 金小舟 聂绍发

【摘要】 目的 探讨艾滋病患者经高效抗逆转录病毒疗法(HAART)治疗后所取得的临床效果。
方法 采用流行病学描述性研究的方法,从 5 个纬度对湖北省随州市 181 例艾滋病患者治疗后临床症状、79 例病毒载量和免疫功能的改变情况进行描述,用 Epi Data 双人录入数据,SPSS 13.0 软件建立数据库,并进行统计学分析。
结果 对不规则发热、咳嗽、腹泻、淋巴结肿大、体质量下降、皮疹、真菌感染有效率分别为 81.39%、85.00%、84.62%、81.89%、82.86%、66.07% 和 45.45%。用药后 CD4⁺T 淋巴细胞计数明显升高,3 个月 CD4⁺T 淋巴细胞计数平均为 276 × 10⁶/ml (65 × 10⁶/ml~824 × 10⁶/ml),上升 129 × 10⁶/ml。6 个月 CD4⁺T 淋巴细胞计数平均为 294 × 10⁶/ml (102 × 10⁶/ml~750 × 10⁶/ml)。用药后 6 个月与 3 个月相比较无明显变化。停药者中死亡人数 14 例,病死率 29.79%;未停药者死亡人数 3 例,病死率 2.24%。
结论 HAART 治疗可明显改善艾滋病患者的临床症状,有效降低病毒载量,提高临床依从性可降低病死率。

【关键词】 艾滋病; 高效抗逆转录病毒治疗; 临床依从性

Evaluation on the highly active anti-retroviral therapy in 181 AIDS patients XU Yi-hua*, LIAO Qiao-hong, WANG Chong-jian, LIU Jian-ping, XIANG Hao, RAN Peng, HE Wei-hua, ZHANG Xiao-dong, JIN Xiao-zhou, NIE Shao-fa. *Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
 Corresponding author: NIE Shao-fa, Email: sf_nie@mails.tjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To study the clinical effect under highly active anti-retroviral therapy (HAART) in AIDS patients and for improving the curative effect and prognosis. **Methods** Epidemiological method was used from five aspects to describe the post-treatment clinical symptoms of 181 AIDS patients in Suizhou, and to evaluate the change of virus load and immune function of 79 AIDS patients. Data was doubly recorded by Epi Data and database was set up by SPSS 13.0 for analysis. **Results** The effective powers of anomal-fever, cough, diarrhoea, lymphadenectasis, weight drop, erythra, mycotic infection were 81.39%, 85.00%, 84.62%, 81.89%, 82.86%, 66.07% and 45.45% respectively. CD4⁺T lymphocyte count rose obviously after treatment, with an averag of 276 × 10⁶ cells/ml (65 × 10⁶-824 × 10⁶ cells/ml), an 129 × 10⁶ cells/ml increase in three months and was 294 × 10⁶ cells/ml (102 × 10⁶-750 × 10⁶ cells/ml) in six months. The count change of CD4⁺T lymphocyte between 3 months and 6 months did not show significant difference. The number of deaths among drug withdrawals was 14, with a case fatality rate as 29.79%; while the number of deaths among non-drug withdrawals was 3, with the case fatality rate as 2.24%. **Conclusion** Results through this study showed that HAART could obviously improve the clinical symptom of AIDS patients, and to increase the number of virus load. Improving the compliance could also reduce the case fatality rate.

【Key words】 AIDS; Highly active anti-retroviral therapy; Clinical compliance

自高效抗逆转录病毒疗法(HAART)应用以来,许多研究发现艾滋病患者的病死率显著下降,生命

质量明显提高^[1]。HAART 不仅能够缓解和改善临床症状,而且有利于病毒载量的控制和免疫功能的重建。湖北省在对艾滋病患者“四免一关怀”政策实施后,扩大了抗病毒治疗的覆盖面,使得经济困难的患者也有机会参加抗病毒治疗^[2];为了评估湖北省艾滋病防治策略的实施效果,本项目组在湖北省某市对艾滋病患者进行了临床治疗效果观察,了解患

基金项目:中英艾滋病策略支持项目(19513028)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学系(许奕华、廖巧红、王重建、刘建平、向浩、冉鹏、聂绍发);湖北省随州市疾病预防控制中心(何卫华、张晓东、金小舟)

通讯作者:聂绍发,Email:sf_nie@mails.tjmu.edu.cn

者经 HAART 疗法后在临床症状、病毒载量和免疫功能三方面的改变情况,评价 HAART 的治疗效果。

对象与方法

1. 调查对象:对随州市 188 例艾滋病患者进行问卷调查,患者均符合中华人民共和国国家标准(GB 16000-1995)。治疗方案根据患者出现的症状、检测的病毒载量和免疫学指标以及是否出现机会性感染确定。具体方案:有核苷类的司他夫定(D4T)+去羟肌苷(DDI)+非核苷类的奈韦拉平(NVP),或 D4T+DDI+非核苷类的依非韦仑(EFV)。剂量:体质量 ≥ 60 kg者,DDI、D4T 每日 2 次,分别为 200 mg、40 mg;体质量 < 60 kg者,DDI、D4T 每日 2 次,分别为 125 mg、30 mg;NVP 前 14 d 每日口服 200 mg,以后每日口服 2 次,一次 200 mg;EFV 每日口服 600 mg,睡前服用。观察对象的入选标准:初筛和免疫印迹法 ANTI-HIV 阳性,并开始进行高效联合逆转录抗病毒治疗的 HIV 感染者或艾滋病患者。

2. 调查内容:主要包括:①患者一般特征:年龄、性别、职业、文化程度。②患者感染、检测和治疗的情况:包括感染途径、检测出 HIV 抗体阳性的时间、开始抗病毒治疗的时间、就诊方式、累计治疗时间。③临床表现:分别调查患者治疗前出现的临床症状和治疗后是否改善,临床症状选用 7 项指标:发热、腹泻、皮疹、淋巴结肿大、体质量下降、咳嗽、真菌感染。④病毒学和免疫学指标:了解治疗前的检测结果和治疗后的变化情况。⑤临床依从性:调查是否中途停药及停药的原因。

3. 实验室检测方法:病毒学指标通过运用逆转录聚合酶链反应测量血浆病毒载量,操作严格按照说明书进行。免疫学指标采用流式细胞计数仪测量 CD4⁺ T 淋巴细胞的绝对值数量,对部分患者进行动态观察测定。

4. 统计学分析:应用 Epi Data 双人录入数据,并进行数据核查。然后数据导出成 SPSS 格式文件,用 SPSS 13.0 软件进行数据分析。对两个样本率的检验用 χ^2 检验。

结 果

1. 调查对象的一般特征:共收集到 188 份问卷,其中 7 份因数据不完整或信息不可靠,作为无效问卷处理,有效问卷是 181 份,有效应答率为 96.3%。

患者平均年龄 42 岁,最小年龄 29 岁,最高 63 岁。181 例患者中男性 112 例(61.88%),女性 69 例,男女比例为 1.6:1。调查对象均为农民,文化程度都在初中或小学水平。

2. 患者感染、检测和治疗情况:

(1)感染途径:收集病例中多数是因供血感染(177 例,占 97.79%),1 例通过受血感染,1 例通过性传播途径感染,2 例感染途径不明。

(2)就诊形式:86.34% 的患者(158/181)通过“温馨家园”方式给予治疗,其余患者就诊形式不详。问卷调查了患者对医疗服务的满意程度,其中感到满意的患者占 60.22%(109 例),感到比较满意的有 23.21%(42 例),其他 30 例未表示任何意见。

(3)HIV 抗体检测:本次调查对象检测时间范围分布在 2001 年 12 月到 2005 年 7 月。检测出 HIV 抗体阳性至开始抗病毒治疗的间隔时间分布:平均间隔时间 6 个月,最长可达到 3 年。

(4)累计用药时间:平均累计用药时间为 16 个月,最短用药时间只有 1 个月,最长达 3 年。其中用药时间少于 1 年的有 87 例(48.07%),介于 1-2 年期间的有 32 例(17.68%),超过 2 年的有 62 例(34.25%)。

3. 临床症状的改变情况:临床症状预后效果的评价采用 7 项指标在治疗前出现的例数和百分比,以及治疗后症状消失、好转、无改变和恶化分别出现的例数和百分比见表 1。

(1)不规则发热持续 1 个月以上共 172 例(95.03%),经过治疗后症状基本消失者占 79.07%(136/172),症状好转者占 2.32%(4/172),有效率达 81.39%。

(2)用药前出现咳嗽症状者 160 例(88.40%)。经过治疗后 134 例(83.75%)患者症状基本消失,2 例(1.25%)出现好转,有效率达 85.00%。

(3)每日腹泻 3~5 次,持续时间超过 3 个月共 130 例(71.82%)。其中 105 例(80.77%)患者在治疗后症状基本消失,5 例(3.85%)患者出现好转,有效率为 84.62%。

(4)淋巴结肿大的时间超过 1 个月以上 127 例(70.17%)。用药后 59 例(46.46%)症状基本消失,45 例(35.43%)出现好转,有效率为 81.89%。

(5)体质量下降 105 例(58.01%)。用药后 71 例(67.62%)患者症状基本消失,16 例(15.24%)患者症状好转,有效率为 82.86%。

表1 172 例艾滋病患者治疗前后临床症状改变情况

症状指标	治疗前		预 后 效 果									
			基本消失		好转		无变化		加重		不详	
	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)
发热	172	95.03	136	79.07	4	2.32	3	1.74	9	5.23	20	11.63
咳嗽	160	88.40	134	83.75	2	1.25	2	1.25	5	3.13	17	10.63
腹泻	130	71.82	105	80.77	5	3.85	2	1.54	6	4.62	12	9.23
淋巴结肿大	127	70.17	59	46.46	45	35.43	2	1.57	6	4.72	15	11.81
体质量下降	105	58.01	71	67.62	16	15.24	6	5.71	0	0.00	12	11.43
皮疹	56	30.94	34	60.71	3	5.36	1	1.79	4	7.14	14	25.00
真菌感染	22	12.15	10	45.45	0	0.00	0	0.00	5	22.73	7	31.82

(6) 皮疹共 56 例(30.94%)。其中用药后治疗有效者 37 例,有效率为 66.07%。

(7) 真菌感染 22 例(12.15%)。其中 10 例(45.45%)患者症状基本消失,5 例(22.73%)患者出现恶化。其中 7 例不详。

4. 病毒学和免疫学指标:

(1) 用药前 RNA 病毒载量的测定:调查者中仅 79 例进行了 HIV-RNA 的检测,本研究对患者的病毒载量进行分析。患者用药前最近一次 HIV-RNA 病毒载量检测结果(最近一次限制在用药前 6 个月以内)见表 2。

表2 79 例艾滋病患者治疗前病毒载量检测及治疗后病毒载量变化情况

RNA 载量	例数	构成比 (%)	RNA 载量	例数	构成比 (%)
LLD			下降数		
<50	17	21.52	>0.5 对数	6	7.59
~500	17	21.52	<0.5 对数	62	78.48
≤5 000	16	20.25	无变化	5	6.34
≤50 000	20	25.32	上升	6	7.59
>50 000	9	11.39			

(2) 治疗后 RNA 载量变化情况:从表 2 可以看出下降数 >0.5 对数的占 7.59%;而下降 <0.5 对数占 78.48%,其可能原因是治疗不规范以及患者的临床依从性所造成的。

(3) 用药前 CD4⁺T 淋巴细胞绝对值计数:共有 102 份问卷填写了用药前最近一次 CD4⁺T 淋巴细胞绝对值计数(用药前最近一次限制在用药前 6 个月以内),均数为 147 × 10⁶/ml(10 × 10⁶/ml ~ 521 × 10⁶/ml),见表 3。

(4) 用药后 3 个月、6 个月 CD4⁺T 淋巴细胞绝对值计数:用药后 CD4⁺T 淋巴细胞计数明显升高,3 个月 CD4⁺T 淋巴细胞计数平均为 276 × 10⁶/ml

(范围是 65 × 10⁶/ml ~ 824 × 10⁶/ml),上升 129 × 10⁶/ml。6 个月 CD4⁺T 淋巴细胞计数平均为 294 × 10⁶/ml(范围是 102 × 10⁶/ml ~ 750 × 10⁶/ml)。用药后 6 个月与 3 个月相比较无明显变化。

表3 102 例艾滋病患者 CD4⁺T 淋巴细胞绝对值计数检测结果

CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数(×10 ⁶ /ml)	例数	百分比 (%)
<100	28	27.45
100~	54	52.94
200~	16	20.25
>350	29	36.71

5. 临床依从性:

(1) 中途停药:治疗中患者因各种因素影响停止服药。治疗过程中出现中途停药的患者 47 例(25.97%),未停药者(包括自开始服药至调查日期结束未曾停药或中途因副作用改变治疗方案但继续服药者)130 例(71.82%),情况不明者 4 例(2.21%)。

(2) 停药原因:47 例停药患者中,31 例因药物副作用停药,1 例因情绪低落停药,15 例停药原因不明。其中最主要的副作用是肝损伤,有 15 例(31.91%),其他因头晕(1 例)、贫血(2 例)、肾结石(1 例)、精神病(1 例)、心脏病(1 例)停药。

(3) 死亡情况:停药者中死亡 14 例(29.79%),未停药者死亡 3 例(2.24%)。经过 χ^2 检验中的 Fisher's 确切概率法计算, $P < 0.001$,停药者的病死率高于未停药者。

讨 论

目前 HAART 的效果已得到国际艾滋病学界的广泛认可和证实。在本次研究中,选取 7 项临床症

状指标和 2 个实验室指标,观察患者 HAART 后的治疗效果。HIV 是一种逆转录病毒,通过侵袭人体的 CD4⁺ T 淋巴细胞并在细胞内繁殖,继之杀死 CD4⁺ T 淋巴细胞,因此 CD4⁺ T 淋巴细胞数量急剧下降,造成机体免疫功能缺陷,继发各种机会性感染和肿瘤^[3]。规范的治疗能有效的抑制病毒复制,部分恢复已经破坏的免疫系统功能,从而能够缓解临床症状,延长生存时间,提高生活质量^[4]。

本研究表明:在治疗前绝大多数患者均有发热和咳嗽症状,占观察指标中的首位和第二位。肺部感染是艾滋病机会性感染中最常见的一种疾病^[5],而发热和咳嗽是肺部感染的主要临床表现。患者进行抗病毒药物治疗后,除皮疹和真菌感染外,其余 5 项指标的有效率均达到 80% 以上。本研究对象职业均为农民,经济条件较差,无法保证患者均能得到抗感染治疗,影响了这两项指标的有效率。

因病毒载量测定费用较高,经济贫困的患者一般难以支付。本次调查对象仅有 79 例患者进行了病毒载量的检测,经过治疗后病毒载量显著下降。说明 HAART 具有一定的抗病毒作用。而病毒载量下降不显著的原因,可能是因为这些患者中的临床依从性较差以及治疗时间而影响了病毒学疗效。

艾滋病患者经 HAART 后,其 CD4⁺ T 淋巴细胞数量的重建分两个阶段。第一阶段:快速增长期,发生在治疗后最初 3 个月内,特征是伴随着 HIV 血浆病毒载量的快速下降,CD4⁺ T 淋巴细胞快速增加。第二阶段:为缓慢增长期,紧随第一期后,以 CD4⁺ T 淋巴细胞的缓慢增加为特征^[6]。HAART 疗法降低 HIV 病毒载量的同时,还能逐渐恢复被破坏的免疫系统功能。本研究患者在治疗后 3 个月内上升了 $129 \times 10^6/\text{ml}$, CD4⁺ T 淋巴细胞数量显著增加。可见,患者进行抗病毒治疗后能够促进机体免疫重建。

抗病毒药物治疗是一个需要长期坚持的过程,患者的服药依从性对治疗效果具有决定性的作用。

然而严重的药物毒副作用,治疗时机延误以及治疗方案不妥当使 HAART 治疗仍有相当高的失败率^[6]。HAART 治疗会引起诸多不良反应,其中多数抗病毒药物会导致转氨酶升高和肝毒性^[7],本次研究还显示 32% 的患者是因为肝毒性停药,影响了治疗效果。因此,在治疗中应注意观察药物的毒副作用,适时变换治疗方案,或者采取科学间断用药的服药方式。还发现患者检测出 HIV 抗体阳性至开始治疗的时间间隔平均仅为 6 个月,多数患者治疗前均已出现临床症状,已经进入第三期(艾滋病相关综合征),说明患者发现 HIV 感染的时间偏晚,可能延误了最佳治疗时机,影响了临床依从性。因此,对于高危人群应早期发现,早期诊断,争取早期得到治疗,提高治疗效果。我们认为影响到治疗效果的因素还有很多比如病原学的变异、免疫学、临床等多方面因素还需要继续研究。

参 考 文 献

- [1] Chris D, Stephen JK, Kiat R. HIV disease progression in a patient cohort treated via a clinical research network in a resource limited setting. *AIDS*, 2005, 19(2): 169-178.
- [2] 何卫华, 周沛林, 何华仙, 等. 艾滋病病毒耐药性及其影响因素的研究. *疾病控制杂志*, 2006, 10(3): 259-261.
- [3] 张仁芳, 孙洪清, 刘惜年, 等. 国产抗逆转录病毒治疗 HIV/AIDS 的疗效观察. *世界感染杂志*, 2005, 5(2): 134-135.
- [4] 刘静, 尚红, 姜拥军, 等. 佳息惠联合施多宁治疗 HIV 感染者/AIDS 患者 6 个月效果及耐药性初步观察. *中国艾滋病性病*, 2005, 11(4): 247-251.
- [5] 邵桂菊, 张福杰, 姚均, 等. HIV 感染者/AIDS 患者 CD4 细胞计数与机会性感染对应关系的临床分析. *中国艾滋病性病*, 2005, 11(4): 241-243.
- [6] 陈亮, 吴南屏. 艾滋病病毒耐药性研究的概况及进展. *国外医学流行病学传染病学分册*, 2005, 32(3): 159-161.
- [7] 李在村, 吴昊. 高效抗逆转录病毒治疗的不良反应. *国外医学流行病学传染病学分册*, 2005, 32(6): 338-340.

(收稿日期: 2006-12-15)

(本文编辑: 张林东)