

云南省 2007—2012 年 HIV/AIDS 高效联合抗病毒治疗 治疗效果及药物不良反应分析

李健健 杨绍敏 张米 钟敏 刘家法 樊红丽

【关键词】 HIV 感染者/艾滋病患者; 抗病毒治疗效果; 不良反应

Analysis on the efficacy in antiretroviral therapy and drug adverse reactions to HIV/AIDS between 2007 and 2012 in Yunnan province Li Jian-jian, YANG Shao-min, ZHANG Mi, ZHONG Min, LIU Jia-fa, FAN Hong-li. Yunnan Provincial Hospital of Infectious Disease, AIDS Care Center, Kunming 650301, China

Corresponding author: YANG Shao-min, Email: smy57@sina.com

【Key words】 HIV/AIDS; Efficacy of antiretroviral therapy; Adverse reactions

云南省 15 个地州级医院自 2004 年陆续开始对 HIV/AIDS 中符合抗病毒治疗指征者进行高效联合抗病毒治疗 (HAART)。为评估 HAART 效果及用药后不良反应, 本研究选择 2007—2012 年 2830 例接受 HAART 的 HIV/AIDS, 监测其病毒载量、CD₄⁺T 淋巴细胞计数, 并分析 1371 例患者换药情况和用药后不良反应。

1. 对象与方法:

(1) 研究对象: 选取云南省 15 个地州医院符合入组国家免费治疗标准并接受 HAART 的 2830 例患者, 其中昆明市 300 例、西双版纳 (版纳) 州 300 例、保山市 300 例、楚雄州 223 例、德宏州 140 例、红河州 300 例、丽江市 36 例、临沧市 240 例、怒江州 70 例、曲靖市 120 例、普洱市 240 例、文山州 226 例、玉溪市 160 例、昭通市 160 例、迪庆州 15 例。纳入标准: 年龄 ≥ 18 周岁, 有完整的抗病毒治疗号, 数据进入国家艾滋病抗病毒治疗数据库, 并愿意提供书面知情同意书者。

(2) 治疗方案: 根据《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》^[1], 采用国内现有抗反转录病毒 (ARV) 药物, 并结合患者病情制定一线抗病毒治疗推荐方案: 齐多夫定 (AZT) (或司他夫定, d4T) + 拉米夫定 (3TC) + 依非韦仑 (EFV) (或奈韦拉平, NVP) 和替代方案: ① AZT (或 d4T) + 3TC + IDV; ② 去羟肌苷 (ddI) + d4T + EFV (或 NVP); ③ AZT + ddI + EFV (或 NVP)。

(3) 调查方法: 研究对象均按国家免费抗病毒治疗的随访流程进行随访^[1], 每 3 个月和每 6 个月随访分别检测 CD₄⁺T 淋巴细胞和病毒载量, 患者自愿接受调查者现场知情同意,

进行个人访谈了解抗病毒治疗服药情况后, 了解其服药后不良反应, 填写患者信息调查表, 按照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》规定, 当患者出现严重不良反应或者治疗半年以上 HIV-1 病毒载量 > 1000 cp/ml 时, 根据情况更换治疗方案。CD₄⁺T 淋巴细胞计数使用美国 BD 公司的 FACS Calibur 流式细胞仪和荧光标记单克隆抗体试剂盒 (CD3/CD4/CD45); HIV-1 病毒载量检测采集 EDTA-K3 抗凝, 全血分离血浆后用 VERSANT™ 440 Molecular System 病毒载量仪进行。

(4) 统计学分析: 建立统计表格, 将患者基本信息、服药情况、每次随访的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数和病毒载量结果采用 EpiData 3.0 软件进行数据双录入、核对整理。最后应用 SPSS 11.0 统计软件处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$, 两组均数比较用 *t* 检验, 多组均数比较用方差分析, *P* < 0.01 为差异有统计学意义^[2]。

2. 结果:

(1) 人口学特征: 2830 例中男性 1706 例, 女 1124 例, 男女性别比为 1.52 : 1; 未婚 520 例 (18.40%), 已婚 2032 例 (71.83%), 离异 112 例 (5.38%), 丧偶 121 例 (4.38%), 不详 45 例; 汉族 2145 例 (75.80%), 佤族 61 例 (2.16%), 彝族 72 例 (2.54%), 傣族 208 例 (7.35%), 拉祜族 14 例 (0.49%), 白族 47 例 (1.67%), 哈尼族 15 例 (0.53%), 壮族 18 例 (0.65%), 回族 91 例 (3.22%), 景颇族 120 例 (4.24%), 其他 39 例 (1.38%); 血液感染途径 843 例 (29.79%), 母婴传播 76 例 (2.69%), 性传播 1595 例 (56.36%), 输血感染 12 例 (0.42%), 不明原因 304 例 (10.74%); 文化程度小学 806 例 (28.48%), 初中 1304 例 (46.08%), 高中 348 例 (12.31%), 大专及以上 163 例 (5.76%), 文盲 193 例 (6.82%), 学龄前儿童 16 例 (0.57%)。

(2) CD₄⁺T 淋巴细胞增长情况: 2830 例基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数均值为 (170 ± 49) cell/μl, 各地州医院基线值为 138 ~ 230 cell/μl, 其中以普洱市为最低 (138 cell/μl), 迪庆州最高 (230 cell/μl), 治疗后 3 ~ 30 个月 CD₄⁺T 淋巴细胞计数均明显增长, 治疗效果显著 (*P* < 0.01), 其中以 3 个月和 6 个月增长较为显著, 增长幅度分别为 (108 ± 43) cell/μl 和 (41 ± 27) cell/μl, 其次为 18 个月和 27 个月, 分别为 (45 ± 64) cell/μl 和 (31 ± 60) cell/μl, 差异有统计学意义 (*F* = 4.891, *P* < 0.01); 在治疗第 33 个月至 48 个月时, 较第 30 个月 CD₄⁺T 淋巴细胞计数无明显增长 (*P* > 0.05), 第 39、45、48 个月甚至出现下降, 即在治疗 30 个月以后 CD₄⁺T 淋巴细胞增长不明显。

(3) 病毒学评估: 2830 例患者治疗前 HIV-1 病毒载量基

线检测均值为 4.94 ± 4.62 (以 \log_{10} 对数值表示), 其中最低基线均值为丽江市 (3.30), 最高为保山市 (5.24), 治疗后各时间段 HIV-1 病毒载量均呈下降趋势, 差异有统计学意义 ($F=56.819, P<0.01$); 在治疗的 6 个月和 12 个月病毒载量降幅最为明显, 分别为 4.92 ± 4.65 和 3.81 ± 3.42 , 治疗 18 个月以后病毒载量均在 3.0 以下, 24 个月以后维持在 2.0 ~ 2.6 之间。

(4) 换药和不良反应: 在 HAART 患者中, 选择发生不良反应或者耐药的 1371 例, 调查发生不良反应 (同时出现多种不良反应症状的患者以引起换药的最主要的不良反应为主) 的类型和换药时间 (表 1)。结果表明换药最多出现在治疗的第 3 个月, 共 439 例, 占总调查人数的 32.0%; 其次是在治疗的第 6 个月, 共 324 例 (23.6%)。其中昆明市高达 66.3% (124/187), 临沧市最低 (38.0%, 46/121)。1371 例患者中出现耐药 157 例 (11.4%)、脂肪消耗异常 84 例 (6.1%)、皮疹 344 例 (25.1%)、周围神经炎 92 例 (6.7%)、乳酸中毒 33 例 (2.4%)、恶心呕吐 252 例 (18.4%)、骨髓抑制 196 例 (14.3%)、肝损伤 164 例 (12.0%)、中枢系统反应 29 例 (2.1%), 由于缺药而换药 7 例 (0.5%)。用药后出现最多的不良反应依次是皮疹、恶心呕吐、骨髓抑制和肝损伤, 而出现皮疹比例最高的地区是文山州 (28.2%, 31/110), 出现恶心呕吐比例最高的地区是红河州 (23.4%, 37/158), 出现骨髓抑制比例最高的地区是德宏州 (22.1%, 32/145), 出现肝损伤比例最高的地区是临沧市 (14.0%, 17/121)。

表 1 云南省 15 个地州 HIV/AIDS 接受抗病毒治疗后换药时间

地区	调查例数	时间(月)								
		3	6	12	18	24	36	48	60	
版纳	80	39	12	10	8	5	1	4	1	
保山	133	53	29	23	9	12	6	1	-	
楚雄	67	17	17	14	6	8	4	1	-	
迪庆	2	1	1	-	-	-	-	-	-	
怒江	10	7	2	1	-	-	-	-	-	
昆明	187	60	64	27	16	11	6	3	-	
丽江	4	2	1	1	-	-	-	-	-	
临沧	121	34	12	19	29	7	15	2	3	
普洱	117	29	31	26	18	8	1	3	1	
德宏	145	43	37	13	28	9	4	7	4	
昭通	76	23	17	9	11	7	2	5	2	
红河	158	49	38	27	17	19	2	2	4	
文山	110	35	27	18	7	11	6	4	2	
曲靖	88	26	19	15	8	10	5	3	2	
玉溪	73	21	17	13	4	8	6	3	1	
合计	1371	439	324	216	161	115	58	38	20	
比例		0.32	0.24	0.16	0.12	0.08	0.04	0.03	0.01	

3. 讨论: 本研究显示, 2007—2012 年云南省 15 个地州的 HIV/AIDS 接受治疗后免疫状况、病毒学评估均得到明显改善, 尤其在治疗后 3 个月和 6 个月 CD_4^+ T 淋巴细胞计数均值增幅较为明显, 说明治疗初期免疫重建较好, 患者依从性也较好, 但到治疗 30 个月均值达到 (499 ± 94) cell/ μ l 后, 患者的 CD_4^+ T 淋巴细胞计数已无明显升高, 即免疫重建已达到稳定阶段, 一些患者放弃了随访治疗, 所以在治疗 30 个月后, 多数地州欠缺随访数据。HIV-1 病毒载量检测的基线均值为 4.94 ± 4.62 , 治疗后各时间段病毒载量均呈下降趋势, 在治疗的 6 个月和 12 个月降幅最为明显, 说明抗病毒药物在 1 年内就能完全控制病毒复制, 治疗 18 个月后病毒载量均 <3.0 , 24 个月后维持在 2.0 ~ 2.6 之间, 是由于部分产生耐药的患者治疗效果不佳, 病毒载量仍然维持在高水平所致^[3]。

本研究还显示, 在 HARRT 3 个月和 6 个月时换药人数比例较高, 即在开始抗病毒治疗的初期药物发生不良反应的情况比较常见。调查中发现, 换药比例最高的是昆明市, 达到 66.3%; 最低为临沧市, 占总调查人数的 38.0%。说明前者抗病毒治疗时在发生不良反应后能及时调整治疗方案。用药后不良反应出现最多的依次是皮疹、恶心呕吐、骨髓抑制和肝损伤, 因此对不同特点的 HIV/AIDS 应选择合适的药物方案, 以避免药物不良反应的发生, 提高患者长期服药的依从性^[4]。

参 考 文 献

[1] Zhang FJ. National AIDS antiviral treatment manual. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 18. (in Chinese)
张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 18.

[2] Luo JY, Chen WZ, Xiang ZL, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy on AIDS patients in Jiaying from 2004 to 2010. Chin J Prev Med, 2012(8): 591-594. (in Chinese)
罗建勇, 陈文忠, 向泽林, 等. 嘉兴市 2004—2010 年艾滋病抗病毒治疗效果分析. 中国预防医学杂志, 2012(8): 591-594.

[3] Anselmi A, Vendrame D, Rampon O, et al. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus type 1-infected children with different virological responses to anti-retroviral therapy. Clin Exp Immunol, 2007, 150(3): 442-450.

[4] Su JH. Analysis of adverse reactions in 792 AIDS patients after antiviral treatment. Jilin Med, 2012(21): 4541-4542. (in Chinese)
苏军汉. 792 例艾滋病患者抗病毒治疗后药物不良反应分析. 吉林医学, 2012(21): 4541-4542.

(收稿日期: 2013-05-13)

(本文编辑: 张林东)