

· 现场调查 ·

艾滋病感染者抗病毒治疗的服药依从性及其相关因素的研究

李宏 王哲 崔为国 梁妍 辛天义 李洁

【摘要】 目的 了解河南省艾滋病病毒感染者/艾滋病患者(HIV/AIDS)高效联合抗病毒疗法(HAART)的服药依从性及其相关因素。方法 抽取了 2 个 AIDS 综合防治示范区、1 个 AIDS 高发县。未服药和服药在 2-12 个月 HIV 感染者作为被调查对象,分别对服药依从性、不良反应及临床表现,治疗前后临床症状改善状况及治疗保障措施等项目,通过访谈问卷调查;同时抽取静脉血,测定评价服药者 CD_4^+ T 淋巴细胞,病毒载量,用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法扩增 HIV-1 *POL* 区基因,进行基因型耐药性分析。结果 治疗组治疗时间在 4-8 个月的人数最多占 78.24%,服药依从性达到 90%~100% 的占 67.51%,停药和漏服药物的主要原因是不良反应占 66.95%,最显著的不良反应是服药后引起的恶心、呕吐、皮疹等不适。治疗组坚持服药症状明显改善的占 87.57%,停药和漏服药症状未明显改善的占 11.01%。服药依从性对病情趋势变化具有显著影响($P < 0.05$)。治疗组服药后 CD_4^+ T 细胞总数保持稳定或有所增加,但实际速度较缓慢。抗病毒治疗 3 个月和 6 个月时,患者的病情好转率分别是 55.1% 和 50.8%, CD_4^+ T 细胞数较未服药治疗的患者显著提高。耐药性毒株的流行率显著增加,由未服药人群的 13.9% 快速上升到服药 3 个月的 45.4% 和服药 6 个月的 62.7%,其中对非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)类药物耐药性的增加最为明显,导致中高度以上耐药率的显著增加。结论 采取有效的抗病毒治疗以后,HIV/AIDS 患者在接受抗病毒治疗过程中,服药依从性直接关系治疗效果以及对治疗计划的实施。避免耐药毒株的出现,必须提高服药依从性,这对今后评价治疗效果具有重要意义。

【关键词】 艾滋病病毒; 抗病毒治疗; 耐药性

Study on adherence and interrelated factors of acquired immunodeficiency syndrome patients receiving antiretroviral treatment LI Hong*, WANG Zhe, CUI Wei-guo, LIANG Yan, XIN Tian-yi, LI Jie.
*Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450003, China

【Abstract】 **Objective** To study on the compliance antiretroviral (ARV) drugs and interrelated factors of HIV/AIDS patients undertaking highly active antiretroviral therapy (HAART) to improve clinical treatment. **Methods** 3 counties in Henan province were selected including 2 counties from China Cares Program points and one county where HIV/AIDS was serious. All cases studied had already received antiretroviral therapy (ART) for 2-12 months. Several indicators through questionnaire were studied including drug adherence, side effect, symptoms status before and after treatment and ART measures etc. At the same time, blood was collected to analyze CD_4^+ T-lymphocyte, the virus loads of HIV and drug genotype resistance by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** In the therapy group, most patients had taken ARV drugs for 4-8 months, which accounted for 78.24% of the total number, with the adherence rate above 90% as 67.51%. The main reason for the patients not listening to their doctor's advice was due to ART drug's side effects (66.95%), including queasiness, vomiting and tetter. In the therapy group, 82.57% of patients' symptoms were obvious. Adherence had a great impact on the improvement ($P < 0.05$). After therapy, the total count of patients' CD_4^+ T-lymphocyte's kept stable or improved with slow speed. At the time of 3 months and 6 months after ART, the rates of improvement were 55.1% and 50.8%. However CD_4^+ count did not show much difference between the two group. The prevalence rate of HIV drug resistance strain rose from 13.9% in non-remedial group to 45.4% at the time of 3 months after therapy and 62.7% at the time of 6 months after therapy. The resistance against non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) had improved obviously.

Conclusion Patients with HIV/AIDS receiving HAART, compliance seemed directly affect the curative effect and the implementation of therapy schedule and should be improved to avoid drug resistance.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Antiretroviral therapy; Drug resistance

河南省疾病预防控制中心(CDC)协同其他研究单位于 2003 年 4-7 月在河南省艾滋病综合示范区开展了对艾滋病病毒感染者/艾滋病患者(HIV/AIDS)抗病毒药物治疗,并分别进行了 HIV/AIDS 服药依从性及其相关因素的现场研究。

对象与方法

1. 研究对象:在河南省 2 个艾滋病综合防治示范区和 1 个艾滋病高发县(地处山区),抽取未服药和服药在 2-12 个月的部分 HIV/AIDS 患者作为被调查对象,将采用两种不同治疗方案的患者分为 3 个治疗组,并在本地区同一村庄抽取未治疗的 HIV 感染者(暂不符合抗病毒药物治疗指征,设未治疗组为获取 HIV 毒株耐药性突变的类型及流行水平的本底数据)作为对照组,共获得确认 HIV 抗体阳性样本 433 例,接受药物治疗组 354 例,未接受治疗的对照组 79 例。调查对象人口学特征:除 3 例为 7~10 岁儿童外,其他年龄均在 18~55 岁;职业为农民;文化程度有文盲,以小学、初中为主;男性占 41.80%,女性占 58.19%;97% 经血液感染 HIV,感染时间在 1995 年前后,其他为夫妻间性传播,儿童为母婴传播。

2. 调查方法:被调查者现场知情同意,逐个进行访谈调查填表,同时抽取静脉血 5~10 ml,采用流式细胞技术分析服药者 CD₄⁺ T 淋巴细胞水平,检测病毒载量,用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法扩增 HIV-1 POL 区基因,进行基因型耐药性分析。

结 果

1. 治疗组服药情况:接受治疗的 354 例患者分布在 2 个艾滋病示范区(第 1 组 108 例,第 3 组 157 例)和 1 个艾滋病高发县(第 2 组 89 例)。治疗时间在 0-4 个月有 60 例占 16.95%,4-8 个月的有 277 例占 78.25%,8-12 个月的有 17 例占 4.8%。第 1 和第 3 组用药方案是齐多呋定(AZT)+去羟肌苷(DDI)+奈韦拉平(NVP),第 2 组用药方案是司他呋定(D₄T)+DDI+NVP。HIV/AIDS 患者获得治疗药物情况见表 1,服药依从性(实际服用抗病毒药物的总次数/应服用抗病毒药物总次数×100)见表 2。HIV/AIDS 患者停药与间断药物原因分析见表 3。

2. 服药不良反应:3 个治疗组 HIV/AIDS 患者服药后出现的主要不良反应及临床表现见表 4。

表1 治疗组 HIV/AIDS 患者获得治疗药物情况

项 目	患者获得治疗药物情况
患者对 HAART 的态度	所有自愿接受治疗的患者最初对服药的态度都是积极配合的
获得药物的方式及难易程度	患者相对较集中的村庄:省 CDC-市 CDC-县 CDC-乡卫生院-村卫生室(38 个高发村)→患者 患者相对较分散的村庄:省 CDC-市 CDC-县 CDC→患者
医生是否接受过服药的培训	患者持有治疗证,很容易得到免费药品。河南省对患者的抗机会性感染的药品有 100 种 2004 年省卫生厅共组织五期对乡村医生 AIDS 救治知识的培训近 2000 人
患者阅读服药宣传材料情况	县、乡、村医生在发药时会向患者明确交代服药有关事宜,患者基本明确服药剂量及时间,药品说明书随药可以得到。省 CDC 向市、县、乡、村发放过大量的 AIDS 宣传材料
监督服药情况	按要求乡村医生每月向患者随访一次,并每月向省 CDC 上报随访记录,由省 CDC 录入计算机存档

表2 HIV/AIDS 3 个治疗组服药依从性

服药依从性	服药治疗组例数			合计	构成比 (%)
	1 组	2 组	3 组		
完全停药或 < 50%	4	1	22	27	7.63
50%~90% 间断服药	63	24	1	88	24.86
90%~100% 坚持服药	41	64	134	239	67.51
合 计	108	89	157	354	100.00

表3 HIV/AIDS 3 个治疗组停药、间断服药原因

停药和间断服药原因	停药和间断服药例数			合计	构成比 (%)
	1 组	2 组	3 组		
不良反应	46	13	18	77	66.96
忘记	6	4	2	12	10.43
每天服药不方便	6	3		9	7.83
机会性感染	4	3	3	10	8.69
农活忙错过服药时间	4	1		5	4.35
其他疾病影响	1	1		2	1.74
合 计	67	25	23	115	100.00

3. 3 个治疗组 354 例患者开始用药后自我感觉及症状改善状况:用药后症状明显改善的有 310 例,占 87.57%;用药后症状未明显改善的有 39 例,占 11.02%;不如以前的有 5 例,占 1.41%。

(1) 抗病毒药物治疗的临床效果:按照主要临床表现(持续发热 2 周以上、生活不能自理、每天 3 次以上腹泻持续 1 周以上等)在服药前后的变化,将治

疗的临床效果分为好转(2种或2种以上临床症状减轻或消失)、病情无变化(治疗前后症状无变化)、病情恶化(治疗后症状加重)三个等级(表5)^[1]。

表4 HIV/AIDS患者服药后主要不良反应及临床表现

临床表现	治疗1组 (n=108)	治疗2组 (n=89)	治疗3组 (n=157)
头痛、恶心、呕吐、胸闷、头晕	59(54.62)	52(58.42)	82(52.22)
手足麻木或肢体疼痛	38(35.18)	40(44.94)	19(12.10)
视力下降与视觉模糊	17(15.7)	9(10.11)	27(17.19)
过敏性皮疹、瘙痒	43(39.81)	49(55.05)	34(21.65)
服药期间间断咳嗽	42(38.9)	14(15.73)	31(19.74)
气短、盗汗	56(51.85)	37(41.57)	4(2.54)
极度疲惫被迫卧床	19(17.59)	4(4.49)	7(4.45)
颜面浮肿、少尿	-	16(17.97)	10(6.36)

注:有些患者同时出现2种或2种以上症状;括号外数据为例数,括号内数据为百分比(%)

表5 抗病毒药物治疗不同时间 HIV/AIDS患者的临床变化

组别	未服药	服药3个月	服药6个月
CD ₄ ⁺ T淋巴细胞数(μl , $\bar{x} \pm s$)	201.4 ± 8.7	458.4 ± 27.9*	371.7 ± 22.2
病毒载量对数(lg, $\bar{x} \pm s$)	4.8 ± 1.5	4.5 ± 1.3	4.2 ± 1.2
服药依从性(%)	-	78.8	33.9#
病情好转(%)	-	55.1	50.8
病情无变化(%)	-	41.4	40.3
病情恶化(%)	-	3.4	8.9

* $P < 0.05$, 与未服药的患者相比(t 检验); # $P < 0.005$, 与服药3个月的患者相比(χ^2 检验)

(2)未接受与接受抗病毒药物治疗的服药不同时间耐药性比较:见表6。

表6 未服药及服药不同时间患者的 HIV 耐药性比较

组别	未服药	服药3个月	服药6个月
总耐药性突变率(%)	13.9	45.4	62.7
NRTI 突变率(%)	8.3	11.9	14.8
NNRTI 突变(%)	13.9	39.5	47.9
PI 突变(%)	11.1	2.0	0.0
中度以上耐药率(%)	9.5	44.5	61.3

讨 论

分组的意义在于观察同一治疗方案在不同地方的服药依从性、不同的服药支持系统与抗病毒药物治疗的效果有无联系。目前 AIDS 患者获得药物都很容易。1 组配有中医药辅助治疗副反应研究组,但服药依从性却相对不好的原因是患者不能很好理解抗病毒药和抗机会性感染药及中药作用的关系,中药和抗机会性感染药对病毒治疗的副反应有很好的支持作用,但患者容易放弃抗病毒药的治疗。2 组地处山区患者较分散,抗病毒药物治疗服药副反应就很少有群体反应。3 组患者较多而集中,有家

庭护理员培训项目支持,项目人员入村对患者进行宣传教育,播放 VCD 宣传片,开展个人访谈,服药依从性从表 2 中可以看出坚持服药的人较多。

1. HIV/AIDS 患者的服药依从性与自身认识有关:采取有效的抗病毒药物治疗以来,接受抗病毒药物治疗的 354 例 HIV/AIDS 患者,服药依从性达到 90%~100% 的占 67.51%,服药后症状明显改善的占 87.57%,未明显改善的占 11.0%。服药依从性对病情趋势变化具有显著影响($P < 0.05$)。调查发现坚持服药时间越长依从性越好症状改善度越好。有些患者在药物治疗的初期服药积极性是高的,不良反应一但出现患者就停服、漏服甚至难以坚持,由于患者不了解服药依从性,也不知道不规则用药会产生耐药株造成治疗失败,这是治疗依从性差的原因。对一些坚持服药,症状又明显改变的患者,用现身说法来进行服药依从性教育也是行之有效的办法。HIV/AIDS 患者抗病毒药物治疗是需要长期坚持并终身服药的一个艰难过程,服药依从性的好与差直接影响抗病毒药物治疗效果和对治疗计划的实施。让患者保持良好的依从性,提高患者对服药依从性的认识就要对患者进行抗病毒药物治疗前的教育。抗病毒药物治疗虽不能治愈艾滋病,但如果规范治疗就可延长生命、提高生存质量,要让患者理解这一点很重要。

2. 不良反应是造成 HIV/AIDS 患者服药依从性不高的主要原因:抗病毒药物治疗显著改善了患者的主要症状,服药后出现的不良反应主要是头痛、恶心、呕吐等占 52.22%~58.42%,若患者在出现不良反应时乡村医生应告诉患者随着服药期的延长副反应会相应减小,对药物不良反应不能耐受的要进行辅助治疗,大部分是可以缓解的,不应该由于出现药物的不良反应而停服药物。同时治疗机会性感染也能提高服药依从性。CD₄⁺ 细胞数($> 500/\mu\text{l}$)无症状的带毒者,急于求治,服药后反应不如以前,应做好解释工作,可以暂不服药或中药治疗,一旦需要服抗病毒药会发挥较好的作用^[2]。同时不良反应给患者带来的痛苦,需要对患者从生活上关怀和给予心理上的支持。

3. 病毒载量有所降低,CD₄⁺ T 淋巴细胞总数有所增加,但速度较缓慢,不易在短期内看到差别。3 个治疗组和未治疗组共 433 例,由于医疗原因,治疗组在服药前无条件检测 CD₄⁺ T 淋巴细胞总数和病毒载量,治疗组在服药后检测的 CD₄⁺ T 淋巴细胞总

数和病毒载量数无法与服药前比较。因此,将治疗组与未治疗组 CD₄⁺ T 细胞总数的均值进行比较, (第 1 组) $P=0.513$, (第 2 组) $P=0.278$ 。实验结果显示, 治疗组服药后 CD₄⁺ T 细胞总数保持稳定或有所增加, 但实际速度较缓慢。(第 3 组) 服药 3 个月和 6 个月患者的病情好转率分别是 55.1% 和 50.8%。服药 3 个月时, 患者的 CD₄⁺ T 细胞数较未服药治疗的患者显著提高 (t 检验, $P<0.05$), 但服药 6 个月的患者 CD₄⁺ T 细胞数又有所下降。这三类患者的病毒载量基本保持稳定, 没有显著变化。总体上抗病毒药物治疗取得了比较好的临床效果。值得注意的是, 能够按照规程服药的患者由治疗 3 个月的 78.8% 下降到治疗 6 个月的 33.9%, 也就是到治疗 6 个月时, 大部分患者由于种种原因已不能坚持服药^[1]。

血浆病毒载量大于最低检测限 (LDL) 的患者中, 治疗 1 组和治疗 2 组分别与未治疗组进行几何均数的检验, $P_1=0.189$, $P_2=0.528$ 。病毒载量在治疗组中检出率明显下降, 在治疗时间 < 2 个月的患者中病毒的检出率明显低于未接受治疗的患者, 而治疗在 2-7 个月以及 8 个月以上停服药的患者中病毒载量的检出率与未治疗组之间无差异, 造成这种情况的原因是否与服药依从性不好或耐药性产生

有关, 有待进一步观察。抗病毒药物治疗开始后, 随着治疗时间的延长, 耐药性毒株的流行率显著增加, 由未服药人群的 13.9% 快速上升到服药 3 个月的 45.4% 和服药 6 个月的 62.7%。其中对 NNRTI 类药物耐药性的增加最为明显, 导致中高度以上耐药率的显著增加^[1]。

4. 病毒的耐药性是抗病毒药物治疗中一个重要问题。已接受抗病毒药物治疗的患者, 如何避免滥服药物而产生耐药等现象, 何时需要调整治疗方案, 这是抗病毒药物治疗中亟待关注的问题, 需要现场研究提供信息, 以便及时掌握耐药性发生的特点和流行的规律, 更好的为治疗提供依据, 只有这样才能及时发现是否治疗失败。否则, 如果因为出现耐药而更换治疗方案, 目前国内可选择的药物很有限, 因此, 必须强调服药依从性, 这对今后评价治疗效果具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 李敬云, 李宏, 李韩平, 等. 河南省部分地区 HIV 耐药性毒株流行状况及进化特征研究. 军事医学科学院院刊, 2005, 29: 10.
- 2 张可. 中国农村地区 AIDS 临床发病特点及应对策略. 中国艾滋病性病, 2004, 2: 13-15.

(收稿日期: 2004-08-25)

(本文编辑: 尹廉)

· 疾病控制 ·

403 例腹泻患者溶组织内阿米巴感染流行情况分析

许礼发 张荣波 李朝品

阿米巴病是由溶组织内阿米巴原虫 (*E. histolytica*, Eh) 引起的一种重要肠道传染性寄生虫病, 人感染 Eh 后可出现严重的侵袭性阿米巴病症状, 危害健康。为了解腹泻患者溶组织内阿米巴感染情况, 我们于 2004 年夏秋季在肠道门诊对此进行了调查, 现报道如下。

腹泻患者共 403 例 (男性 241 例, 女性 162 例), 年龄 6~52 岁。询问腹泻病史; 采用直接镜检法对患者的粪便、肝脓肿患者穿刺物、腹腔积液、脓肿切开引流物进行病原体分离; 用 ELISA 检测患者血清特异性阿米巴抗体; 所有受检患者进行常规 X 线摄片检查。腹泻患者粪便 403 份, 检出 Eh 21 份, 检出率为 5.21%, 其中稀便、水样便、黏液脓血便中 Eh 检出率依次为 3.70% (21/305)、4.23% (3/81) 和 0 (0/17), 相互

比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。腹泻患者中 Eh 的男、女检出率分别为 4.56% (11/241) 和 6.17% (10/162), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。城乡腹泻患者 Eh 检出率分别为 5.45% (12/220) 和 4.92% (9/183), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

讨论: 阿米巴病呈世界性分布, 人群感染主要通过人际经口传染, 主要传播环节是被含有包囊的粪便污染的水源。预防该病早诊断、早治疗是关键。阿米巴病的诊断较难, 粪检通常为阴性, 从吸出的脓液查见滋养体也不多见, 免疫学诊断虽属间接的辅诊手段, 却具有很大的实用价值。高滴度的特异性抗体是 Eh 感染的重要指标, 血清 IgM 出现最早, 具有早期诊断价值。通过筛查血清中的抗体, 粪便、脓液中的抗原等技术, 可大大地降低阿米巴病的误诊和漏诊率。

(收稿日期: 2005-04-11)

(本文编辑: 张林东)

作者单位: 232001 淮南, 安徽理工大学医学院病原学与免疫学教研室