

外用杀微生物剂预防性传播疾病/艾滋病的可接受性研究进展

韩琳 乌正赓

【关键词】 杀微生物剂; 艾滋病病毒; 性传播疾病

The acceptability on vaginal microbicides to prevent human immunodeficiency virus/sexually transmitted diseases

HAN Lin, WU Zheng-lai. School of Nursing, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WU Zheng-lai, Email: wuzl@public3.bta.net.cn

【Key words】 Microbicides; Human immunodeficiency virus; Sexually transmitted diseases

2007 年联合国艾滋病规划署 (UNAIDS) 与世界卫生组织 (WHO) 估计, 全世界 HIV 感染者中 46.39% 为女性^[1]。尽管采取了各种预防 HIV/AIDS 的措施, 如使用安全套、减少性伴等, 但 HIV/AIDS 的流行趋势并未减弱, 特别是女性感染者数量逐年增加。因此, 研究开发新的预防感染 HIV 的措施很有必要^[2]。2007 年我国估计的 5 万新发 HIV 感染者中, 经异性性传播的占 44.70%, 经男性同性性行为传播的占 12.20%。历年报告的 HIV/AIDS 中经男男和异性性传播的比例逐年上升, 其中通过异性性传播的比例从 2005 年的 10.70% 上升至 2007 年的 37.90%。性接触已逐渐成为 HIV/AIDS 主要的传播途径^[3]。由于使用安全套受到男性知识与意愿的较大影响, 所以在一定程度上限制了其预防 HIV 感染的作用。而杀微生物剂不需性伴的合作与同意, 女性有自主权, 可控制性较好, 有提高女性保护自己 and 性伴的可能性。因而, 研究者们认为杀微生物剂有可能成为预防、减少 HIV 感染的一种新的有效措施^[4]。

一、杀微生物剂概述

1. 定义: 杀微生物剂是一类在性交前置入阴道或肛门, 可有效预防 HIV/AIDS 及其他性传播疾病 (STD) 的药物, 可制成凝胶、乳膏、片剂、栓剂、阴道环等剂型^[4-6]。杀微生物剂既可单独使用, 也可与安全套等物理屏障方法联用以加强预防效果。在男性主导的性生活中, 由于杀微生物剂可在性伴不易察觉的情况下使用, 因而对于预防 HIV/AIDS 和其他 STD 很有价值。

2. 特点: 理想的预防 HIV/AIDS 的杀微生物剂应具有如下特点^[7]: 能有效抵抗大部分 HIV 病毒株, 能广泛抵抗其他 STD 病原体, 对阴道、宫颈及直肠黏膜上皮细胞无损伤, 有避孕功能, 可耐受阴道环境的酸碱度, 并能增强酸性, 当体温较

高时稳定, 无嗅、无色、无味, 易于使用, 价格低廉等。杀微生物剂不仅能保护一般人群免受 HIV 感染, 还能减少存活 HIV 感染者受 STD 感染及耐药 HIV 感染的危险^[8], 更重要的是可增加 HIV 阳性妇女安全孕育 HIV 阴性婴儿的机会。

3. 临床研究: 杀微生物剂是一类新的外用药物, 目前处于开发阶段, 尚无安全有效的产品上市。但有关预防 HIV/AIDS 杀微生物剂的研究进展十分迅速, 现在已有 60 多种正在研究的候选产品。来自“杀微生物剂开发联盟”的数据表明, 目前进入临床评价阶段的候选杀微生物剂共有 10 种^[4]。其中 6 种产品在全世界多个国家进行 I 期临床安全性评价。II 期临床试验主要在一些非洲国家、美国和印度开展, 处于此研究阶段的产品有 BufferGel、PRO 2000 和 PMPA 凝胶。III 期临床试验正在南非、坦桑尼亚、乌干达、赞比亚等 HIV 疫情较严重的地区开展, 试用的品种有 PRO 2000 和 Carraguard。

二、杀微生物剂的类型及作用机制^[2, 9]

1. 进入机体组织及融合抑制剂: 包括 Carraguard、Cyanoviran、硫酸纤维素、PRO 2000。这类产品中有一部分是非特异性阻断剂, 是通过与病原体发生粘附, 阻止他们与宿主细胞结合, 另一部分能与宿主靶细胞结合, 形成一层保护性包被, 从而阻止病原体与机体的组织、细胞结合。

2. 表面活性剂: 如 C31G 和 octoxynol-9 kill, 他们是通过破坏生物体的包膜或外壳, 使细菌和病毒失活。由于安全性原因, 研究人员着重研究的是低浓度表面活性剂类杀微生物剂。

3. 阴道防御增强剂: 包括 BufferGel、Acidform、Mucocept 以及一种能在阴道内不断产生酸的乳酸菌产品。具有酸缓冲作用的杀微生物剂能中和精液的碱性, 保持阴道的酸性环境, 从而灭活精子以及包括 HIV 在内的其他 STD 病原体。

4. 病毒复制抑制剂: 如 Tenofovir (PMPA 凝胶), 其作用机制在于阻止病毒进入细胞中大量复制。目前研究的这种杀微生物剂是通过抑制靶向 HIV 反转录酶, 从而特异性抑制 HIV 的复制。

三、杀微生物剂可接受性的研究

1. 定义: Severy 和 Newcomer^[10]将“可接受性”定义为: 在有选择的情况下自愿坚持使用一种方法。Mantell 等^[11]认为, “杀微生物剂的可接受性”包括感知的可接受性和性交中正确持续使用两个方面, 后者是基于对替代产品的体验获得的。在早期的杀微生物剂安全性研究中, 可接受性完全被认为是产品本身的特征被接受的程度^[12]。随着研究的深入, 人们发现这个概念并非完全客观、静止的, 其涉及产品、使用

者、性伴、环境及社会文化准则等因素的联合和交互作用,是一个很复杂、需要深入理解的概念。

2. 研究策略:对于杀微生物剂可接受性的研究,目前主要采用四种策略:①对研究对象进行假想产品(hypothetical product)的描述^[11];②对研究对象进行假想产品的描述及替代品的展示^[14];③请研究对象使用非处方类杀精剂;④在临床试验中短期使用处于评价阶段的阴道或直肠杀微生物剂^[12, 15, 16]。假想产品的描述以及替代品展示都是为了解研究对象对假想杀微生物剂的可接受性,这两种方法便于实施,但是由于研究对象没有体验杀微生物剂,其结果与使用产品后的真实可接受性可能存在差异。在临床 I 到 III 期安全性和有效性试验的同时,请研究对象试用产品,并对其可接受性进行研究能较为真实地反映研究对象对杀微生物剂的接受性。但临床研究是在严格控制的条件下进行的,有严格的纳入及排除标准,因此,研究结果的外在真实性受限。

3. 研究对象:由于杀微生物剂是女性主导的一种预防 HIV/AIDS 的方法,此类研究大部分是针对女性的^[17-19]。部分研究也选择男性^[20]、或男性及女性^[21]、性工作者等作为研究对象^[22, 23]。也有极少数研究以夫妇^[24, 25]、青少年^[26]、吸毒相关人群^[27]、男男性接触者^[27]、健康教育提供者作为主要研究对象^[28]。关于研究对象 HIV 感染状况,大部分研究文献都没有报道。在报告有 HIV 感染状况的研究中,多为只有 HIV 阴性人群的研究^[16-18, 29],其次为包括 HIV 阴性及阳性人群的研究^[30],个别研究是专门针对 HIV 阳性人群的^[29, 31]。由于 HIV 阳性与阴性人群在健康状况、性交频率、避孕方法的选择和使用上都有所不同^[11],他们对于杀微生物剂的可接受性可能存在较大差别。进一步的研究应加强对 HIV 阳性人群的调查,探索 HIV 感染状态对可接受性的影响,为杀微生物剂在不同人群中的推广及使用提供依据。

4. 研究方法:杀微生物剂的可接受性研究使用定性和定量两种方法收集数据。量性研究多采用问卷调查的形式,质性研究大多采用深入访谈^[22, 24]、焦点小组讨论(FGD)^[14, 23],或将二者结合;还有部分研究采用了记“性生活日志”^[25]、诱导练习等方法^[32]。有学者认为,焦点小组讨论和深入访谈能以受访者自己的语言深刻地描述他们丰富的经验和不同的态度,加深对问题更细微的理解,如对杀微生物剂效用的理解、杀微生物剂对性快感的作用等^[11]。

5. 研究结果:

(1)杀微生物剂的可接受性:大部分研究结果显示,研究对象对杀微生物剂有较高的可接受性^[16, 25, 26, 33-35]。对 HIV 感染人群的调查发现,他们对杀微生物剂有较高的可接受性^[31]。对中国南方农村妇女的一项调查结果显示,杀微生物剂的可接受性平均得分是 2.89(满分 4 分,表示非常愿意接受),说明她们对此产品持有积极的态度^[19]。另外一些研究结果显示,女性对杀微生物剂的可接受性因性伴的类型不同而异。一项多中心研究的结果发现,90%的女性性工作者愿意在与客人发生性关系时使用杀微生物剂,有 78%的女性愿意在与主要性伴发生性关系时使用杀微生物剂,二者差异存

在统计学意义^[13]。

(2)可接受性的影响因素:关于可接受性的影响因素,由于不同研究的侧重点不同,因此所获结果非常复杂,差别很大。主要可归纳为如下几个方面:①产品本身的特点和功能:泰国的一项对夫妇双方的调查结果表明,杀微生物剂的使用与性生活情趣及频率的增加有关,提示杀微生物剂可从疾病预防和增强性生活情趣两方面进行推广,使可接受性增加^[25];Coetzee 等^[17]的研究发现,凝胶状的杀微生物剂不会减少性情趣和频率;另一项研究中,男性认为要广泛使用杀微生物剂,不仅产品本身要安全有效,而且对性情趣要有负面影响^[26]。②女性的承受能力:一项针对女性的研究表明,建议使用预防 HIV/AIDS 的措施导致嫖客的暴力行为与杀微生物剂的可接受性成负相关^[13];Weeks 等^[33]在美国的研究也发现,可接受性与女性身体遭受暴力和性虐待经历呈负相关;Tolley 等^[21]发现女性对自己性控制力的感知可影响杀微生物剂的使用。③其他避孕和预防 HIV/AIDS 的措施:一项在中国南方的研究发现,可接受性与妇女使用阴道避孕产品和药物的经历呈正相关,而与安全套的使用呈负相关^[19];另有研究发现,女性愿意使用杀微生物剂的原因是避免要求性伴使用安全套,杀微生物剂比安全套更易于使用等^[17],不常要求性伴使用安全套的女性更倾向于自己使用杀微生物剂;上述这些结果提示,在女性群体中推广杀微生物剂对于预防 HIV 感染有着更加积极和深远的意义。④对 HIV/AIDS 及 STD 风险的感知:理论上,感知到的 HIV/AIDS 风险越大,越容易接受采取疾病预防的方法;然而,Weeks 等^[33]的研究发现可接受性与 HIV/AIDS 风险的感知呈负相关;Wang 等^[19]的研究发现,可接受性与 STD 风险的感知呈正相关,但与 HIV/AIDS 风险的感知无关;考虑到结论的复杂性,尚需进一步研究明确二者的关系。

四、小结

尽管杀微生物剂还未上市,但不论是发达国家还是发展中国家的研究结果都表明,不同社会文化背景的人对杀微生物剂都很感兴趣^[11]。许多疾病预防措施开发之后,需要数年时间才能被广泛接受。随着 HIV/AIDS 疫情的蔓延,留给我们开发、推广并使用有效的预防措施的时间越来越少。既然杀微生物剂的开发和测试在加速,那么尽早进行可接受性的研究,对于缩短其推广时间、提高预防 HIV/AIDS 的效果,有着积极的意义。

参 考 文 献

- [1] UNAIDS/WHO. AIDS Epidemic Update. Available at: <http://www.unaids.org/en/>, on March 30, 2008.
- [2] WHO. Microbicides. Available at: <http://www.who.int/hiv/topics/microbicides/microbicides/en/>, on March 30, 2008.
- [3] 国务院防治艾滋病工作委员会办公室, 联合国艾滋病中国专题组. 中国艾滋病防治联合评估报告(2007). 北京, 2007: 7.
- [4] Alliance for Microbicide Development. Microbicide Pipeline-Clinical Overview. Available at: <http://www.microbicide.org/cs/clinical>, on December 3, 2008.
- [5] Stein ZA. HIV prevention: The need for methods women can

- use. *Am J Public Health*, 1990, 80(4):460-462.
- [6] Elias C, Heise L. Challenges for the development of female-controlled vaginal microbicides. *AIDS*, 1994, 8(1): 1-9.
- [7] Balzarini J, Van Damme L. Microbicide drug candidates to prevent HIV infection. *Lancet*, 2007, 369(9563):787-797.
- [8] 张冬梅, 曾忠铭, 兰建萍. 预防艾滋病和其他性传播疾病的杀微生物剂研究进展. *中国新药与临床杂志*, 2006, 25(8):4.
- [9] Alliance for Microbicide Development. Microbicide Watch. Available at: <http://www.microbicide.org/>, on March 30, 2008.
- [10] Severy LJ, Newcomer S. Critical issues in contraceptive and STI acceptability research. *J Soc Issue*, 2005, 61(1):45-65.
- [11] Mantell JE, Myer L, Dieguez AC, et al. Microbicide acceptability research: current approaches and future directions. *Soc Sci Med*, 2005, 60(2):319-330.
- [12] Bentley ME, Morrow KM, Fullem A, et al. Acceptability of a novel vaginal microbicide during a safety trial among low-risk women. *Family Plan Perspect*, 2000, 32(4):184-188.
- [13] Hammett TM, Norton GD, Mason TH, et al. Drug-involved women as potential users of vaginal microbicides for HIV and STD prevention: a three-city survey. *J Women Health Gend Med*, 2000, 9(10):1071-1080.
- [14] Veldhuijzen N, Nyinawabega J, Umulisa M, et al. Preparing for microbicide trials in Rwanda: focus group discussions with Rwandan women and men. *Cult Health Sex*, 2006, 8(5): 395-406.
- [15] Coggins C, Blanchard K, Alvarez F, et al. Preliminary safety and acceptability of a carrageenan gel for possible use as a vaginal microbicide. *Sex Transm Infect*, 2000, 76(6):480-483.
- [16] Joglekar N, Joshi S, Kakde M, et al. Acceptability of PRO2000 vaginal gel among HIV un-infected women in Pune, India. *AIDS Care*, 2007, 19(6):817-821.
- [17] Coetzee N, Blanchard K, Ellertson C, et al. Acceptability and feasibility of Micralax applicators and of methyl cellulose gel placebo for large-scale clinical trials of vaginal microbicides. *AIDS*, 2001, 15(14):1837-1842.
- [18] Mayer KH, Peipert J, Fleming T, et al. Safety and tolerability of BufferGel, a novel vaginal microbicide, in women in the United States. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(3):476-482.
- [19] Wang Y, Liao SS, Weeks MR, et al. Acceptability of hypothetical microbicides among women in sex establishments in rural areas in Southern China. *Sex Transm Dis*, 2008, 35(1):102-110.
- [20] Jaspers V, Buve A, Van Damme L. Safety trial of the vaginal microbicide cellulose sulfate gel in HIV-positive men. *Sex Transm Dis*, 2007, 34(7):519-522.
- [21] Tolley EE, Eng E, Kohli R, et al. Examining the context of microbicide acceptability among married women and men in India. *Cult Health Sex*, 2006, 8(4):351-369.
- [22] Sharma A, Bukusi E, Posner S, et al. Sex preparation and diaphragm acceptability in sex work in Nairobi, Kenya. *Sex Health*, 2006, 3(4):261-268.
- [23] Mantell JE, Morar NS, Myer L, et al. "We have our protector": misperceptions of protection against HIV among participants in a microbicide efficacy trial. *Am J Public Health*, 2006, 96(6): 1073-1077.
- [24] Low-Beer N, Gabe R, McCormack S, et al. Dextrin sulfate as a vaginal microbicide: randomized, double-blind, placebo-controlled trial including healthy female volunteers and their male partners. *J AIDS*, 2002, 31(4):391-398.
- [25] Whitehead SJ, Kilmarx PH, Blanchard K, et al. Acceptability of Carraguard vaginal gel use among Thai couples. *AIDS*, 2006, 20(17):2141-2148.
- [26] Short MB, Perfect MM, Auslander BA, et al. Measurement of microbicide acceptability among U.S. adolescent girls. *Sex Transm Dis*, 2007, 34(6):362-366.
- [27] Carballo-Dieguez A, O'Sullivan LF, Lin P, et al. Awareness and attitudes regarding microbicides and nonoxynol-9 use in a probability sample of gay men. *AIDS & Behavior*, 2007, 11(2): 271-276.
- [28] Otuonye NM, O'dunukwe NN, Adeneye AK, et al. Knowledge, perception and acceptability of microbicides among healthcare workers in Lagos, Nigeria. *Brit J Biomed Sci*, 2006, 63(3): 140-141.
- [29] Joshi S, Joglekar N, Ghate M, et al. Phase I safety & preliminary acceptability of nonoxynol-9 vaginal pessary as a vaginal microbicide in low risk women in Pune, India. *Ind J Med Res*, 2003, 117:152-157.
- [30] Gross M, Celum CL, Tabet SR, et al. Acceptability of a bioadhesive nonoxynol-9 gel delivered by an applicator as a rectal microbicide. *Sex Transm Dis*, 1999, 26(10):572-578.
- [31] El-Sadr WM, Mayer KH, Maslankowski L, et al. Safety and acceptability of cellulose sulfate as a vaginal microbicide in HIV-infected women. *AIDS*, 2006, 20(8):1109-1116.
- [32] Weeks MR, Abbott M, Liao S, et al. Opportunities for woman-initiated HIV prevention methods among female sex workers in southern China. *J Sex Res*, 2007, 44(2):190-201.
- [33] Weeks MR, Mosack KE, Abbott M, et al. Microbicide acceptability among high-risk urban U.S. women: experiences and perceptions of sexually transmitted HIV prevention. *Sex Transm Dis*, 2004, 31(11):682-690.
- [34] Carballo-Dieguez A, Exner T, Dolezal C, et al. Rectal microbicide acceptability: results of a volume escalation trial. *Sex Transm Dis*, 2007, 34(4):224-229.
- [35] Doh AS, Ngho N, Roddy R, et al. Safety and acceptability of 6% cellulose sulfate vaginal gel applied four times per day for 14 days. *Contraception*, 2007, 76(3):245-249.
- [36] Coggins C, Blanchard K, Friedland B. Men's attitudes towards a potential vaginal microbicide in Zimbabwe, Mexico and the USA. *Reprod Health Matter*, 2000, 8(15):132-141.
- [37] Mosack KE, Weeks MR, Sylla LN, et al. High-risk women's willingness to try a simulated vaginal microbicide: results from a pilot study. *Women Health*, 2005, 42(2):71-88.

(收稿日期:2008-04-27)

(本文编辑:尹廉)