

状况调查[J]. 中国公共卫生, 2009, 25(4): 483 - 485.

· 论 著 ·

艾滋病 7 年高效抗逆转录病毒治疗的多中心前瞻性观察

郑煜煌¹, 周华英¹, 何艳¹, 邓晓军², 朱章萍², 符政远³, 申红连⁴, 王建国⁵, 王为德⁶, 文森⁷, 黎雪峰⁸, 郑力文¹
(1 中南大学湘雅二医院, 湖南长沙 410011; 2 衡阳市第三人民医院, 湖南衡阳 421101; 3 怀化市第一人民医院, 湖南怀化 418000; 4 岳阳市第一人民医院, 湖南岳阳 414000; 5 益阳市第四人民医院, 湖南益阳 413001; 6 湘潭市第五人民医院, 湖南湘潭 411300; 7 萍乡市安源区人民医院, 湖南萍乡 337000; 8 萍乡市湘东区人民医院, 湖南萍乡 337000)

[摘要] **目的** 前瞻性长期观察人免疫缺陷病毒感染者和获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)患者的高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)一线药物抗 HIV 及免疫重建效果和主要毒副反应, 探索我国艾滋病长期抗病毒治疗的规律。**方法** 437 例 HIV/AIDS 患者先后启动 HAART, 一线方案为 2 个核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI)加 1 个非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)。随访监测 CD4 + T 细胞数量、HIV 病毒载量, 追踪血常规和主要生化指标的变化; 观察发生的机会感染和药物毒副反应并及时处理, 对出现病毒学失败或严重毒副反应者及时调整用药。**结果** 对 437 例接受 HAART 的 HIV/AIDS 患者平均追踪了 4.69 年(3.15 ~ 7.34 年), 总病死率 6.86%, 大部分死亡发生在 HAART 启动的 6 个月内。启动 HAART 12 个月时, 90.80% 的患者 HIV 载量小于可检测下限; 至治疗 4、5、6、7 年(± 1 个月)时, 仍分别有 63.46%、69.41%、70.00% 和 72.22% 的患者病毒载量小于可检测下限。CD4 + 细胞数量在治疗的 0、1、2、3、4、5、6、7 年(± 1 个月)时分别为 115、246、301、334、363、356、386 和 373 个/μL。67.73% 出现过各种可能与药物毒副作用相关的表现, 主要有消化道症状、神经系统症状、肝功能损害、骨髓毒性、皮疹和血脂升高, 多发生于治疗启动 12 个月内; 血脂分布异常和乳酸酸中毒较少见, 多发生于启动 2 年以后; 41 例患者先后发生过 III/IV 级毒副反应。因毒副反应而更换为其他一线药物者占 19.22%, 因病毒耐药或毒副反应而更换为二线药物者占 11.67%。**结论** 通过对 HIV/AIDS 患者 HAART 3 ~ 7 年的多中心前瞻性观察, 明确我国 2 个 NRTI 加 1 个 NNRTI 的 HAART 一线方案对大多数 HIV/AIDS 患者长期有效, 病毒持续抑制, CD4 + 细胞增加; 主要的毒副反应和死亡多发生在启动治疗 12 个月内。大多数 HIV/AIDS 患者可长期坚持一线药物治疗, 少数因药物毒副反应或病毒耐药须换为二线药物治疗。

[关键词] 艾滋病; 高效抗逆转录病毒治疗; 不良反应; 临床观察; 长期治疗

[中图分类号] R512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2010)05-0310-06

A 7-year multicenter prospective study on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients in China

ZHENG Yu-huang¹, ZHOU Hua-ying¹, HE Yan¹, DENG Xiao-jun², ZHU Zhang-ping², FU Zheng-yuan³, SHEN Hong-lian⁴, WANG Jian-guo⁵, WANG Wei-de⁶, WEN Seng⁷, LI Xue-feng⁸, ZHENG Li-wen¹ (1 The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; 2 The Third People's Hospital of Hengyang, Hengyang 421101; 3 The First People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000; 4 The First People's Hospital of Yueyang, Yueyang 414000; 5 The Fourth People's Hospital of Yiyang, Yiyang 413001; 6 The Fifth People's Hospital of Xiangtan, Xiangtan 411300; 7 Anyuan District People's Hospital, Pingxiang 337000; 8 Xiangdong District People's Hospital, Pingxiang 337000)

[Abstract] **Objective** To prospectively observe the efficacy, tolerance, immune reconstruction and toxicity of long-term highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-infected patients in China. **Methods** Four hundred and thirty-

[收稿日期] 2010-06-22

[基金项目] 卫生部艾滋病防治应用研究项目(WA2003-15)
“十五攻关”国家科技计划项目(2004BA719A10)

[作者简介] 郑煜煌(1952-), 男(汉族), 湖南省长沙市人, 教授、博士生导师, 主要从事艾滋病临床治疗与研究。

[通讯作者] 郑煜煌 E-mail: yzhyz2006@yahoo.com.cn

seven HIV-infected patients initiated HAART and originally received two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), and were traced HIV RNA levels, T lymphocyte subsets, blood routine tests, main laboratory parameter changes and treated for active opportunistic infections. Patients with severe side effects or virological failure changed to the second line regimens. **Results** 437 patients from 8 hospitals received a mean of 4.69 years (3.15 ~ 7.34) follow-up. Total mortality was 6.86%, and the majority of patients died within the first 6 months of the treatment. The proportion of subjects who had HIV-1 RNA < 500 copies/mL were 90.80%, 63.46%, 69.41%, 70.00%, and 72.22% at 1, 4, 5, 6 and 7 year (± 1 month) respectively. CD4 + T cell count were 115, 246, 301, 334, 363, 356, 386 and 373 cells/ μ L at 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 year (± 1 month) of follow-up, respectively. 67.73% of HIV-infected patients showed various drug-related side effects, the majority were digestive system symptoms, neurological system symptoms, liver dysfunction, marrow toxicity, skin rash, and hyperlipemia, *et al.* 19.22% of patients changed their primary regimens into other first-line drugs for drug-related side effects, 11.67% of patients switch to second-line regimen for viral resistance. **Conclusion** This paper firstly reported the 3 to 7-year results from the multicenter prospective follow-up of HIV-infected patients in China taking potent antiretroviral therapy. The study demonstrated antiretroviral therapy with two NRTI and one NNRTI regimen may persistently suppress HIV and increase CD4 cell in a majority of subjects. The majority of subjects take first-line regimen effectively, minor switch to second-line regimen for drug-related side effects or viral resistance.

[**Key words**] acquired immunodeficiency syndrome; highly active antiretroviral therapy; side effect; clinical observation; long-term treatment

[Chin Infect Control, 2010, 9(5): 310-315]

获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 严重威胁着人们的健康和生命。高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 能有效抑制人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 的复制, 重建机体免疫, 控制机会感染和减少病毒传播, 对于减少 AIDS 发病率和病死率都具有决定性的意义^[1]。近年我国已有不少关于 HAART 疗效和毒副作用的观察报告^[2-3], 但多数为 1~3 年内的资料, 或横断面的回顾性资料分析。由于抗 HIV 需要终生服药, 因此中长期 HAART 的资料更具临床价值^[3-4]。我国自 2004 年在全国逐步推广艾滋病免费抗病毒治疗以来, 接受 HAART 治疗的艾滋病感染者数不断增加, 有效地遏制了艾滋病疫情的发展。本课题组在国家卫生部和科技部有关科研项目的资助下, 自 2002 年底开始对艾滋病患者进行 HAART 治疗并作多中心前瞻性的观察研究, 不断积累病例和资料。现对 437 例 HIV/AIDS 患者经 3~7 年 HAART 治疗的有关资料分析报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2003 年 2 月—2007 年 5 月, 共有 437 例 HIV/AIDS 患者先后启动 HAART 治疗, 定期随访至 2010 年 5 月。这些感染者分别来自中南大学湘雅二医院艾滋病专科和湖南省、江西省的 8 所

艾滋病收治医院, 均经各医院 HIV 抗体初筛实验室和省疾病预防控制中心 HIV 抗体确认实验室血液检测阳性。其中, 男性 262 例, 女性 175 例; 平均年龄 (33.72 \pm 13.58) 岁; 均符合我国 2001 年制定的《HIV/AIDS 诊断标准及处理原则》标准 (试行)。所有患者均未使用过抗 HIV 药物, 女性无妊娠者; 启动治疗时部分已发病。均签署了 HAART 治疗“知情同意书”。另有健康对照者 31 例, 系中南大学的教师和学生, 男性 20 例, 女性 11 例; 平均年龄 (31.14 \pm 5.46) 岁; 均身体健康, HIV 抗体检测阴性, HIV RNA 检测阴性。

1.2 用药方案 本项目中 437 例 HIV/AIDS 患者启动 HAART 时均使用我国一线治疗方案, 见表 1。

表 1 437 例 HIV/AIDS 患者启动 HAART 时的一线治疗方案

Table 1 The first line regimens of HAART for 437 AIDS cases

治疗方案	例数	用药方案
1	50	司他夫定 + 去羟肌苷 + 奈韦拉平
2	37	齐多夫定 + 去羟肌苷 + 奈韦拉平
3	128	司他夫定 + 拉米夫定 + 奈韦拉平
4	142	齐多夫定 + 拉米夫定 + 奈韦拉平
5	45	司他夫定 + 拉米夫定 + 依非韦伦
6	35	齐多夫定 + 拉米夫定 + 依非韦伦

各药物的用法: 齐多夫定 (AZT) 300 mg, 2 次/d; 司他夫定 (D4T) 30~40 mg, 2 次/d; 拉米夫定 (3TC) 300 mg, 1 次/d; 去羟肌苷 (DDI) 200 mg, 2

次/d;依非韦伦(EVP) 600 mg, 1 次/d;奈韦拉平(NVP)200 mg, 1 次/d, 用 14 d, 未发生明显皮疹和肝功能损害后再改为 2 次/d 并延续下去。

1.3 观察方法

1.3.1 病例随访 根据国家免费艾滋病抗病毒治疗的有关规定^[5], 接受 HAART 的 HIV/AIDS 患者, 在治疗启动前须进行全面的体检和依从性教育, 记录体重和查询病情, 并进行血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血淀粉酶、血糖、X 线胸片和 CD4 + 细胞数检测;启动后的 0、0.5、1、2、3 个月到有关医疗单位随访, 查询病情和药物毒副作用并及时处理, 检测肝功能和血、尿常规等;以后每 3 个月回访 1 次, 检测各项常规、生化指标以及 CD4 + 细胞数;每年检测 1 次 HIV 病毒载量。除此以外, 对出现药物毒副作用或不良事件者, 根据需要随时进行必要的检验。

1.3.2 淋巴细胞亚群检测和血浆艾滋病毒定量检测 在 HAART 启动前和各随访检测时间, 以 EDTA 真空采血管采集患者静脉血 2 mL, 每支试管各取 100 μL 全血分别加入 CD3-PreCP、CD4-PE、CD8-PE 荧光单克隆抗体(美国 BD 公司产品), 混合后置室温避光孵育, 加入溶血素再避光孵育, 离心弃上清 PBS 洗涤 2 次, 送 FACS Calibur 型流式细胞仪(美国 BD 公司产品)检测。以 Cell Quest 软件收集并分析处理好的标本, 分析 CD3 + 淋巴细胞数、CD3 + CD4 + 淋巴细胞数和 CD3 + CD8 + 淋巴细胞数。离心分离的血浆置 -80℃ 保存待测, HIV 核酸扩增荧光定

量检测(FQPCR HIV RNA)试剂盒由深圳市 PG 生物工程公司提供(国药准字 SZ20020041), Gene Amp 7300 序列检测系统为美国 PE 公司产品。操作程序严格按试剂盒说明进行, 定量线性范围 500 ~ 10 000 000 拷贝/mL。

1.3.3 药物毒副作用及其处理 HAART 启动后, 各治疗医院(门诊)均与治疗者保持密切的联系, 如发生明显的毒副作用或出现感染等不良事件时及时根据病情进行处理, 必要时暂停抗 HIV 治疗, 对症处理或改药和住院治疗。随访中详细记录其消化系统反应(恶心、呕吐、腹泻等)、周围神经炎(四肢疼痛、麻木和感觉异常)、皮疹(多种表现)、中枢神经系统损害(头痛、失眠、精神改变)和腹胀、腹痛、发热、脱发、脂肪分布异常等毒副作用及其程度, 记录感染等不良事件和处理方法, 并了解和记录服药依从性情况。如果发生死亡, 尽可能调查其死亡原因并作详细记录。

1.4 换药和二线药物的使用

1.4.1 药物毒副作用和换药 按上述随访时段查询和检测, 判断药物毒副作用的发生及其分级^[5-6], 必要时随时检验和处理。一般发生 I、II 级毒副作用时, 常以对症处理为主, 无须更换药物; III 级毒副作用需短期停药观察或更换为其他一线药物; 出现 IV 级毒副作用, 多住院处理并更换单一药物(其余两药可不变), 或更换为二线方案。常用的更换方案见表 2。

表 2 HAART 常见毒副作用(III/IV 级)换药方案

Table 2 Change in HAART regimen for side-effects

药物	消化道反应	神经毒性	皮疹	肝功能损害	骨髓抑制	乳酸中毒
D4T		AZT	AZT	AZT		TDF
DDI		3TC				TDF
AZT	D4T				D4T	TDF
NVP			EFV 或 LPV/r	EFV		
EVP		NVP	LPV/r	LPV/r		

TDF: 替洛福韦; LPV/r: 克力芝; EFV: 依非韦伦

1.4.2 病毒耐药的判断和二线药物 HAART 一线治疗效果受多种因素的影响, 如出现下列情况可视为治疗失败: (1) 启动 HAART 6 个月, HIV 病毒载量仍未达到可检测水平以下; (2) 进行 HAART 12 个月, CD4 + T 细胞数量较 0 月时未上升 50 个/μL 或低于 0 月时; (3) HAART 启动 3 个月后仍出现新的机会感染(除外免疫重建炎性综合征)。

治疗失败者将进行影响因素评估(药物吸收不

良或依从性差等) 并进行提高治疗依从性的教育。HAART 治疗 12 个月以上出现治疗失败(HIV 病毒载量 >1 000 拷贝/mL) 的患者, 先对患者进行依从性教育, 在确认依从性良好的情况下, 继续原方案服药 3 个月后再次复查, 仍超过 1 000 拷贝/mL 者, 将更换为二线药物(更换 2 种或 3 种药): TDF(300 mg, 1 次/d) + LPV/r(400 mg /100 mg, 2 次/d) + 3TC(300 mg, 1 次/d)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件处理本实验各组数据,组间显著性检验采用配对 *t* 检验法,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 患者的一般情况和依从性 437 例接受 HAART 一线药物治疗的 HIV/AIDS 患者一般情况见表 3。换药的时间为平均 20.52 个月[四分位区间(IQR)为 16.3~30.2 个月]。

2.2 HAART 病毒学效果和免疫重建效果 本研究中观察对象系从 2003 年 2 月—2007 年 5 月 4 年中先后陆续启动 HAART 治疗,定期随访至 2010 年 5 月,历时 7 年多,总的观察病例数随着时间的延长而递减,期间还有部分病例死亡、失访和停止治疗(自行停药或因 CD4 + T 细胞过高停药)。随着 HAART 逐步进行,患者的病毒载量逐渐下降,6 个月和 12 个月时下降到可检测水平以下的比率分别为 92.98% 和 90.80%;1 年以后下降趋于缓慢,在部分患者,因毒副反应或病毒耐药而更换治疗药物的条件下,绝大部分追踪的病例平均 HIV 病毒载量可长期保持在低于或接近可检测水平。CD4 + 细胞从开始到治疗 1 年时增加了 131 个/ μL ,显示快速增长;第 2 年内增加了 55 个/ μL ;而从治疗 2 年后至治疗 7 年时平均每年仅增加 14.4 个/ μL ,似进入了缓慢增

长阶段。在整个治疗期间,没有患者 CD4 + 细胞计数 $> 1\,000$ 个/ μL 。在治疗中,CD8 + 细胞数不断下降,CD4 + /CD8 + 比例不断上升,和短期 HAART 资料的变化倾向一致^[2,7],但各细胞亚群数量在 7 年治疗后仍与正常对照组有差异($P < 0.001$)。详见表 4。

表 3 437 例接受 HAART 一线治疗的 HIV/AIDS 患者一般情况

Table 3 General characters tics of 437 HIV/AIDS cases received HAART

一般情况	相关数据
男/女(例)	262/175
年龄(平均年龄,岁)	33.72(14.51~56.50)*
感染途径(% ,n)	
性传播	47.60(208)
供/受血传播	4.58(20)
静脉吸毒传播	37.98(166)
传播途径不明	9.84(43)
启动 HAART 时的 WHO 分期(% ,n)	
I 期	17.16(75)
II 期	26.09(114)
III 期	42.79(187)
IV 期	13.96(61)
HAART 的情况	
HAART 治疗时间(平均数,月)	56.28(37.80~88.07)*
HAART 0 月 CD4 计数(平均数,个/ μL)	115(2~452)*
HAART 0 月血浆 HIV RNA (平均 lg 拷贝/mL)	4.73(2.68~5.87)*

* 括号中数据为 IQR 范围

表 4 3~7 年的 HAART 治疗效果

Table 4 HAART efficacy during 3~7 years

	0 月	6 个月	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年	6 年	7 年	正常对照组
观察病例数	437	401	382	363	335	246	167	89	57	31
HIV RNA(lg 拷贝/mL)	4.73	2.76	2.57	2.75	2.94	2.83	2.95	2.79	2.77	-
<500 拷贝/mL(%)	12.20	92.98	90.80	81.58	72.39	63.46	69.41	70.00	72.22	-
	(15/123)	(53/57)	(227/250)	(155/190)	(118/163)	(66/104)	(59/85)	(42/60)	(39/54)	
CD3 + CD4 +(个/ μL)	115 ± 79	201 ± 97	246 ± 83	301 ± 155	334 ± 163	363 ± 156	356 ± 177	386 ± 135	373 ± 149	863 ± 263
CD3 + CD8 +(个/ μL)	1 047 ± 551	912 ± 671	875 ± 437	813 ± 567	776 ± 433	793 ± 307	715 ± 244	755 ± 467	697 ± 468	412 ± 195
CD4 + /CD8 +	0.1098	0.2204	0.2811	0.3702	0.4304	0.4451	0.5119	0.4980	0.5352	2.1947
死亡病例数	-	19	5	1	2	2	1	0	0	-
更换药物例数▲	-	20/0	27/2	9/8	18/15	6/14	3/7	1/5	0/0	-

▲:因毒副反应更换单药例数/因病毒耐药或严重毒副反应更换二线药物例数

2.3 主要追踪情况 对 437 例接受 HAART 的 HIV/AIDS 患者平均追踪了 4.69 年(3.15~7.34 年)。随访期间,死亡、停止治疗和更换治疗用药的情况见表 4。死亡主要发生在 HAART 启动的前 6 个月以内(19 例),均为启动时 CD4 + 细胞 < 50 (1~48) 个/ μL 的艾滋病晚期患者,并发各种严重的机会感染(如肺孢子菌肺炎或其他肺部感染、败血症、

颅内感染或淋巴瘤、播散性结核和深部真菌感染或多重感染等)。失访和自行停止服药者以 HAART 的第 1~3 年较多,能坚持 3 年以上者往往能长期坚持下去。因消化道症状、神经系统症状、肝功能损害、骨髓毒性、皮疹和血脂升高等副作用更换另一种一线药物者,多发生在 HAART 启动的 2 年内,3 年以上的毒副作用换药主要是由于乳酸中毒和血脂分

布异常。因病毒耐药而改换二线药物常发生在 HAART 的第 2~4 年,因此,本研究中超过 4 年治疗换药者较少。但是由于历史的原因,我国在 2002 年至 2004 年部分初治患者启动方案为司他夫定或齐多夫定 + 去羟肌苷 + 奈韦拉平,后来由于去羟肌苷

逐渐被淘汰而代之为拉米夫定(69 例),其并非因毒副作用或病毒耐药而换药者,未纳入表 4 统计中。

2.4 主要毒副作用 毒副作用发生情况见表 5。67.73% (296/437) 出现过各种可能与药物相关的毒副作用。

表 5 7 年 HAART 的主要毒副作用(例次)

Table 5 Main side effects in seven year HAART program (case)

	胃肠道反应	神经炎	皮疹	肝功能异常	血象降低	血脂升高	脱发	血乳酸中毒
I/II 级	156	58	67	103	77	60	33	22
III/IV 级	9	2	5	5	14	5	0	5
发生率(%)	37.76	13.73	16.48	24.71	20.82	14.87	7.55	6.18

3 讨论

联合国艾滋病规划署(UNAIDS)和世界卫生组织(WHO)于 2009 年 11 月 24 日在上海发布的最新数据显示,全球目前仍存活有 3 340 (3 110~3 580) 万 HIV 感染者,2008 年约有 200 (170~240) 万人死于 AIDS^[8]。与此同时,我国卫生部部长陈竺通报,中国大陆至 2009 年 10 月 31 日,全国累计报告 HIV/AIDS 病例 319 877 例,其中 AIDS 102 323 例,已死亡 49 845 例;卫生部和 WHO 估计我国目前实际存活的感染者约 74 万,其中艾滋病患者约 10.5 万^[8]。艾滋病防治工作形势仍十分严峻。HAART 是目前最有效的防治艾滋病的手段。国外 HAART 治疗起步较早,目前对短期和长期的 HAART 追踪报告已有不少^[9-11]。中国大陆近年累计已有 6 万多例 HIV/AIDS 患者接受了 HAART^[12],但迄今关于我国 HAART 治疗的研究多为 1~4 年的回顾性总结,较少见 5 年以上的长期资料,特别是罕见前瞻性的长期追踪研究报告。因为不同人种、不同国家或地域以及不同的 HAART 用药方案,其治疗效果、不良事件和处理措施均有所异同,因此整理我国 HIV/AIDS 长期 HAART 的有关资料并加以分析,探索适合中国国情的长期最佳方案,有着重要的科学价值和实用价值。

本文对 2003 年 2 月—2007 年 5 月期间先后启动 HAART 的 437 例 HIV/AIDS 病例,定期随访到 2010 年 5 月,即 3~7 年的有关资料进行分析报告。结果显示,本组病例感染途径中,性传播、供/受血传播、静脉吸毒传播和途径不明者各占 47.60%、4.58%、37.98% 和 9.84%,与国内总体情况及部分地区报道^[6,12]相似。因我们仅统计 14 岁以上病例的

资料,故无母婴传播数据。启动 HAART 时患者的 WHO 分期属于 I、II、III、IV 期者分别占 17.16%、26.09%、42.79% 和 13.96%,故大多数患者是在已出现临床症状后才开始抗 HIV 治疗的,这主要是由于我国原定的 HAART 启动标准为 CD4 + T 细胞 < 200 个/ μ L 所致。根据国内外文献^[6,11],较低 CD4 + 细胞才开始抗病毒治疗易发生较多的并发症,且较易发生 HAART 所致的免疫重建炎症综合征(im-mune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)。但近年来已改为 CD4 + T 细胞 < 350 个/ μ L 即可启动抗病毒治疗,相信上述情况将有所改善。

本研究中病例总病死率为 6.86% (30/437),尚未包括因严重并发症在 HAART 启动前即已死亡的晚期患者。HAART 启动的前 6 个月以内有 19 例病例死亡,主要是 CD4 + T 细胞数过低且机会感染反复发生的患者。资料显示,如果患者在开始抗病毒治疗的前几个月内能够存活,病毒的复制得到有效抑制,那么一年后随着免疫功能逐渐恢复,存活率可望明显升高。

HAART 启动后 HIV 病毒载量小于可检测水平的比率,在 6 个月(92.98%)和 12 个月(90.80%)时最高,2 年时仍有 81.58%,以后几年大约维持在 60%~70%。平均 HIV 病毒载量也是在 6 个月时即降至接近可检测水平,1 年以后大约可长期保持在 2.75 lg~2.95 lg。同时平均 CD4 + 细胞数一直在上升,在治疗开始后的第 1 年平均增加了 131 个/ μ L,第 2 年内增加了 55 个/ μ L,而从治疗 2 年到治疗 7 年时平均每年仅增加 14.4 个/ μ L,似进入了缓慢增长阶段。CD8 + T 细胞的变化趋势与 CD4 + T 细胞相反,导致 CD4/CD8 的比例不断上升。由此可见,在保持较好的服药依从性和发生毒副作用或耐药时能及时调整用药的条件下,绝大部分接受

HAART 的患者都显示出了较好的和长期的抗病毒与免疫重建效果。其特征一般显示为:HAART 启动的最初 6~12 个月是病毒学效果和免疫学效果最明显的时期,以后变化逐步趋缓,可长期维持在一个较好的水平以内。但值得注意的是,各细胞亚群数量在 7 年治疗后仍与正常对照组有一些差异($P < 0.001$)。

抗病毒药物相关的毒副作用一直是影响患者依从性和治疗效果的重要问题,且少数可能产生严重的临床后果^[1,13]。本研究 HIV/AIDS 病例中 67.73% (296/437) 出现过各种可能与药物毒副作用相关的表现,主要是消化道症状(腹部不适、腹痛腹泻、恶心呕吐等)、神经系统症状(头痛、失眠、四肢乏力和疼痛等)、肝功能损害(转氨酶上升、黄疸等)、骨髓毒性(血白细胞减少、贫血、血小板下降等)、皮疹(过敏性皮疹为主)和血脂升高(主要是血甘油三酯和胆固醇上升)等,多发生于治疗启动 12 个月以内(217 例);脂肪分布异常(45 例,表现为面部消瘦和躯体四肢脂肪分布异常)和血乳酸酸中毒(27 例)较少见,多发生于 1~2 年以后;41 例患者先后发生过 III/IV 级毒副作用。因毒副作用而更换为其他一线药物者占 19.22% (84/437),因病毒耐药或毒副作用而更换为二线药物者占 11.67% (51/437)。另外,由于我国自 2006 年逐渐淘汰去羟肌苷而代之以拉米夫定(69 例),此部分未纳入本研究的因毒副作用或病毒耐药而换药的统计中。

综上所述,2 个核苷类逆转录酶抑制剂加 1 个非核苷类逆转录酶抑制剂的 HAART 一线方案对大多数 HIV/AIDS 患者长期有效,病毒持续抑制,CD4 + T 细胞增加;主要的毒副作用和死亡多发生在治疗 12 个月内。大多数 HIV/AIDS 患者可长期坚持一线药物治疗,少数因药物毒副作用或病毒耐药须换为二线药物治疗^[14]。部分患者因依从性差影响其治疗效果或失访。对我国 HIV/AIDS 患者长期 HAART 的效果、副反应及其他有关情况的观察研究,仍有必要不断持续下去^[15-16]。

[参 考 文 献]

[1] 张春迎,陈军,郑煜煌,等. 艾滋病患者高效抗逆转录病毒治疗两年的效果和副作用[J]. 中华内科杂志, 2006,45(6):494-496.

- [2] Zhou H Y, Zheng Y H, Zhang C Y, *et al.* Evaluation of human immunodeficiency virus type 1-infected Chinese patients treated with highly active antiretroviral therapy for two years[J]. *Viral Immunol*, 2007, 20(1):180-187.
- [3] 郑煜煌,陈军,雷建华,等. 高效抗逆转录病毒疗法治疗 HIV-1 感染者的免疫学变化[J]. 中华皮肤科杂志, 2006,39(5):42-46.
- [4] Hunt P W, Deeks S G, Rodriguez B, *et al.* Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy [J]. *Aids*, 2003, 17(13):1907-1915.
- [5] 中国疾病预防控制中心. 国家免费艾滋病抗病毒治疗手册 [M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2008.
- [6] Zhou H Y, Zheng Y H, He Y H, *et al.* Evaluation of 6_year highly active antiretroviral therapy in Chinese HIV-1 infected patients[J]. *Intervirology*, 2010,53(4):240-246.
- [7] Tarwater P M, Margolick J B, Jin J, *et al.* Increase and plateau of CD4 T-cell counts in the 3(1/2) years after initiation of potent antiretroviral therapy[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001,27(2):168-175.
- [8] 中华人民共和国卫生部. WHO,UNAIDS:“2009 年艾滋病流行报告” [R]. 上海, 2009:11.
- [9] Resino S, Resino R, Micheloud D, *et al.* Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up[J]. *Clin Infect Dis*, 2006,42(6):862-869.
- [10] Wood E, Hogg R S, Lima V D, *et al.* Highly active antiretroviral therapy and survival in HIV-infected injection drug users[J]. *JAMA*, 2008,300(5):550-554.
- [11] Patel K, Hernán M A, Willams P L, *et al.* Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection: a 10-year follow-up study [J]. *Clin Infect Dis*, 2008,46(4):507-515.
- [12] Ma Y, Zhao D C, Yu L, *et al.* Predictors of virologic failure in HIV-1-infected adults receiving first-line antiretroviral therapy in 8 provinces in China[J]. *Clin Infect Dis*,2010,50(2):264-271.
- [13] Michael G, Sension M D. Long-term suppression of HIV infection: benefits and limitations of current treatment options[J]. *J Assoc Nurses in AIDS Care*, 2007,18(1 Suppl): S2-S10.
- [14] Granich R, Crowley S, Vitoria M, *et al.* Highly active antiretroviral treatment for the prevention of HIV transmission[J]. *J Int AIDS Soc*, 2010,13(1):1-4.
- [15] 袁宏丽,郑煜煌,周华英,等. 湖南省未经抗病毒治疗的 HIV-1 感染者耐药基因变异研究[J]. 中国感染控制杂志, 2008,7(1):5-8.
- [16] 李瑛,郑煜煌,周华英,等. 艾滋病 100 例临床分析与机会感染治疗转归[J]. 中国感染控制杂志, 2007,6(5):311-315.