

替诺福韦/拉米夫定/依非韦仑联合治疗 老年 HIV/AIDS 疗效分析

李繁, 谢睿彬, 李远, 黄树庭, 廖存章, 孟志杰, 朱秀妮

(广西贺州市人民医院, 广西 贺州 542899 E-mail: lifan28@163.com)

摘要: **目的** 探索贺州市老年 HIV/AIDS 患者使用替诺福韦、拉米夫定和依非韦仑三药联合抗病毒治疗方案的不良反应的发生情况以及疗效。**方法** 采用回顾性分析方法, 选取贺州市人民医院关爱门诊中抗病毒治疗, 初始方案为替诺福韦+拉米夫定+依非韦仑的 HIV/AIDS 患者, 收集其治疗 1 年中不良反应的发生, 抗病毒治疗开始前、3 个月、6 个月及 12 个月的主要临床指标, CD4⁺ 淋巴细胞计数、病毒载量等资料进行分析。**结果** 共入选 100 例病例, 使用期间替诺福韦+拉米夫定+依非韦仑组合抗病毒治疗方案后发生神经系统不良反应共有 68 例, 老年组和非老年组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 老年组治疗后 CD4⁺ 细胞计数较治疗前升高 ($P < 0.05$), 病毒载量下降, 胆固醇较治疗前升高 ($P < 0.05$), 转氨酶、血肌酐和甘油三酯治疗前后无明显变化 ($P > 0.05$)。**结论** 老年人使用替诺福韦+拉米夫定+依非韦仑组合抗病毒治疗方案安全性有效性可靠, 值得在临床中推广应用。

关键词: 老年人; 获得性免疫缺陷综合征; 替诺福韦; 拉米夫定; 依非韦仑; 联合治疗

中图分类号: R512.91 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2016)05-0493-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.05.012

伴随着我们国家的人口老龄化问题, 艾滋病患者也面临着老龄化的问题^[1], 所以研究老年人艾滋病治疗问题也是我们目前在艾滋病治疗工作中的一个重点。高效抗反转录病毒治疗 (Highly active antiretroviral therapy, HAART) 是目前治疗艾滋病 (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) 最有效的疗法, 进行 HAART 治疗可以抑制病毒的复制, 使病毒载量控制在小于 50 拷贝/ml, 降低 AIDS 发病率。一般的抗病毒治疗方案包含三种抗病毒药物, 一线治疗方案由两种核苷类反转录酶抑制剂 (NRTIs) 和一种非核苷类反转录酶抑制剂 (NNRTIs) 组成^[2]。替诺福韦+拉米夫定+依非韦仑联合抗病毒治疗方案是目前推荐使用的一线抗病毒治疗方案^[3]。替诺福韦与拉米夫定属于核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂, 拉米夫定不良反应较少, 替诺福韦常见有肾功能损害及腹泻、恶心呕吐等胃肠道反应。依非韦仑属于非核苷类反转录酶抑制剂, 常见不良反应有皮疹, 发生率为 1.7%; 中枢神经系统症状, 发生率为 52%^[2]。为了解依非韦仑在老年人中使用的安全性及疗效, 本文收集了 2014—2015 年期间初始治疗使用替诺福韦+拉米夫定+依非韦仑联合抗病毒治疗方案的 HIV/AIDS 患者的临床资料, 分析其不良反应及疗效, 具体如下:

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014—2015 年在贺州市人民医院关爱门诊接受抗病毒治疗的 HIV/AIDS 患者, 纳入标准: ①初始治疗方案为替诺福韦+拉米夫定+依非

韦仑联合治疗方案; ②所有患者均经过贺州市疾病预防控制中心用蛋白印迹法 (Western blotting, WB) 确诊; ③均签署抗病毒治疗知情同意书; ④无相关药物禁忌证, 自愿接受抗病毒治疗。排除标准: ①患者合并有严重机会性感染或艾滋病相关恶性肿瘤; ②肾功能不全者。

1.2 方法及指标 将入选病例根据年龄分为老年组 (≥ 60 岁) 和非老年组 (< 60 岁)。治疗一年后, 观察患者期间有无不良反应, 记录治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月和治疗 12 个月时谷丙氨酸转移酶 (ALT)、谷草氨酸转移酶 (AST)、血肌酐 (Cr)、胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG) 情况并进行比较; 记录治疗前、治疗 6 个月和治疗 12 个月时 CD4⁺ T 淋巴细胞计数 (CD4⁺ 细胞) 变化情况; 记录开始治疗时病毒载量及治疗 12 个月后病毒载量情况。其中 CD4⁺ 细胞采用流式细胞仪计数, 病毒载量检测采用 Nu-clisens Easy Q 方法, 病毒载量 < 50 拷贝/ml 为检测限。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件进行数据分析, 两组间计量资料比较采用 t 检验, 多组间计量资料比较采用方差分析, 率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 2014—2015 年使用初始治疗方案为替诺福韦+拉米夫定+依非韦仑联合治疗方案的 HIV/AIDS 患者有 128 例, 共入组 100 例患者。老年组 50 例, 其中男性 30 例, 女性 20 例, 平均年龄 (66 ±

5.22)岁;非老年组 50 例,其中男性 32 例,女性 18 例,平均年龄(38.70±7.44)岁。老年组和非老年组临床指标和 CD4⁺细胞基线水平比较,AST、Cr、TC、TG、CD4⁺细胞计数和病毒载量等差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 疗效评价

2.2.1 老年组各项临床指标比较 老年组治疗后的 6 个月和 12 个月 CD4⁺细胞和治疗前相比差异有统计

学意义($P<0.05$);老年组治疗 3 个月、6 个月和 12 个月的 TC 与治疗前相比差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2.2 非老年组各项临床指标比较 非老年组治疗后 6 个月和 12 个月 CD4⁺细胞和治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$);非老年组治疗 3 个月、6 个月和 12 个月的 TG 与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 老年组和非老年组临床指标基线水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

临床指标	老年组($n=50$)	非老年组($n=50$)	t	P
ALT ^① (U/L)	21.35±15.28	35.02±20.49	3.773	<0.05
AST ^② (U/L)	30.58±17.08	32.56±23.28	0.481	>0.05
Cr ^③ (μmol/L)	66.94±16.78	60.85±18.65	-1.697	>0.05
TC ^④ (mmol/L)	4.20±0.77	3.86±0.92	-2.048	>0.05
TG ^⑤ (mmol/L)	1.41±0.97	1.23±0.58	-1.092	>0.05
CD4 ⁺ 细胞(个/微升)	191.46±135.99	197.92±150.74	0.223	>0.05
病毒载量(拷贝/毫升)	45890.10±29698.65	49323.72±42886.49	0.465	>0.05

注:各指标正常范围:①0~40 U/L;②0~40 U/L;③59~104 μmol/L;④3.35~5.17 mmol/L;⑤0.48~2.30 mmol/L

表 2 老年组抗病毒治疗各项临床指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

临床指标	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月	F	P
CD4 ⁺ 细胞(个/微升)	191.46±135.99	—	381.38±215.56	383.85±238.34	14.406	<0.05
ALT(U/L)	21.35±15.28	32.58±18.12	26.69±11.44	24.21±10.40	5.469	<0.05
AST(U/L)	30.58±17.08	36.04±13.76	33.10±12.35	31.33±9.59	1.588	>0.05
Cr(μmol/L)	66.94±16.78	67.98±21.56	68.99±18.78	69.79±16.07	0.216	>0.05
TC(mmol/L)	4.20±0.77	4.43±0.80	4.59±0.79	4.63±0.81	2.902	<0.05
TG(mmol/L)	1.41±0.97	1.38±0.68	1.52±1.08	1.23±0.63	0.928	>0.05

表 3 非老年组抗病毒治疗各项临床指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

临床指标	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月	F	P
CD4 ⁺ 细胞(个/微升)	197.92±150.74	—	380.80±209.18	432.96±211.34	20.548	<0.05
ALT(U/L)	35.02±40.49	27.60±12.26	33.54±22.01	31.44±21.91	0.753	>0.05
AST(U/L)	32.56±23.28	29.46±15.43	33.92±14.86	33.08±19.86	0.543	>0.05
Cr(μmol/L)	60.85±18.65	57.74±14.57	65.22±13.97	63.19±14.57	2.136	>0.05
TC(mmol/L)	3.86±0.92	4.11±0.97	4.09±0.88	4.31±0.93	2.045	>0.05
TG(mmol/L)	1.23±0.58	1.48±0.82	1.38±0.76	1.07±0.68	3.187	<0.05

2.2.3 老年组与非老年组各项临床指标比较 老年组和非老年组治疗 12 个月后 CD4⁺细胞分别为(383.85±238.34)个/微升和(432.96±211.34)个/微升,差异无统计学意义($t=1.075$, $P>0.05$);治疗 12 个月后两组 TC 分别为(4.63±0.81) mmol/L 和(4.31±0.93) mmol/L,差异无统计学意义($t=-1.205$, $P>0.05$);治疗 12 个月 TG 两组分别为(1.23±0.63) mmol/L 和(1.07±0.68) mmol/L,差异无统计学意义($t=0.709$, $P>0.05$)。

2.3 不良反应 治疗观察 1 年期间,老年组中发生皮疹有 2 例,非老年组发生皮疹有 3 例,其中老年组有 1 例因为严重皮疹更换了其他治疗方案,还有 1 例因发生骨质疏松更换了治疗方案;老年组头晕有 30 例,占 60.00%(30/50),非老年组头晕有 38 例,占 76.00%(38/50),两组神经系统症状发生的概率差异无统计学意义($\chi^2=2.941$, $P>0.05$)。

2.4 病毒载量 老年组治疗前 50 例病毒载量均大于检测限,极大值为(12.23×10⁴)拷贝/毫升,中位数为

(5.324×10^4) 拷贝/毫升;治疗 12 个月后有 6 例病毒载量大于检测限,极大值为 6 920 拷贝/毫升,中位数为 3 020 拷贝/毫升;非老年组治疗前 50 例病毒载量均大于检测限,极大值为(15.521×10^4) 拷贝/毫升,中位数为(6.586×10^4) 拷贝/毫升;非老年组治疗 12 个月后有 3 例病毒大于检测限,极大值为 130 拷贝/毫升,中位数为 80 拷贝/毫升。

3 讨论

不同地区的调查均显示,老年 HIV 感染者/AIDS 患者在人群中所占的比例越来越高^[4-6]。年龄是影响艾滋病患者生存的主要个体因素,随着年龄增长,机体的免疫反应趋于缓慢^[7],所以为了改善患者的预后,延迟 HIV 感染向 AIDS 进展,进行有效的抗病毒治疗是最关键的预防措施。

本文中老年组和非老年组抗病毒治疗前的基线对比,两组之间治疗前 AST、Cr、TG、TC、CD4⁺ 细胞和病毒载量之间没有差别,非老年组 ALT 比老年组 ALT 稍高,但是均在正常范围内。使用替诺福韦+拉米夫定+依非韦伦联合抗病毒治疗后老年组和非老年组 ALT 和 AST 均无明显升高,说明两组间使用该方案进行抗病毒治疗均无明显肝功能损害。在邓晓军等^[8]的研究显示,使用本文中抗病毒治疗方案进行抗病毒治疗对肝肾功能没有明显损害,并且对合并乙肝的患者能够实现血清学的转换。本文中两组患者的血肌酐值无论治疗前后均无明显升高,提示该治疗方案对患者肾功能没有明显影响,与李宁等^[9]的多因素回归分析结果一致,未发现该方案是出现肾功能受损的危险因素。但是本次研究中只对比了血肌酐值,是具有局限性的。两组病例的结果均显示血脂有不同程度的改变。老年组治疗 12 个月后 TC(4.63 ± 0.81) mmol/L 与治疗前(4.20 ± 0.77) mmol/L 相比,略有升高($t = 4.197, P < 0.05$),但仍低于正常值上限。依非韦伦目前还没有明确临床试验表明其使用后会出现高脂血症,但是在临床上有时发生使用依非韦伦后出现高脂血症的病例,主要以 TG、TC 升高为主。要了解本次研究中出现的 TG 轻度升高的原因,还需要进一步的临床实验。

发生中枢神经系统症状是依非韦伦最常见的不良反应。本次研究中出现的相关的不良反应为头晕,老年组和非老年组发生率分别为:60.00% 和 76.00%,发生率较高,但是患者尚可忍受,未换药治疗。其中老年组对于发生头晕的患者,应注意患者的精神状态,积极劝导,一旦发生严重不良反应应及时换药。非老年组中有 3 例发生皮疹,老年组中有 2 例发生皮疹,其中老年组中 1 例在开始抗病毒治疗 2 周后发生严重皮疹,与广西横县医院中治疗的 1 例病人相同^[10],出现

严重皮疹后治疗方案换为替诺福韦、拉米夫定和克立芝联合治疗。文中老年组病例出现严重不良反应而非老年组未发生,可能是由于老年人体各个系统和组织器官逐渐老化,生物效能降低,机体代谢能力下降,免疫功能衰退,体内的细胞免疫和体液免疫功能异常所致。所以可能老年人感染 HIV 后机体免疫功能下降更快,所以应该进行有效的抗病毒治疗提升老年患者的免疫功能。

文献报道,CD4⁺ 细胞水平是影响艾滋病患者生存时间的主要因素^[11]。本文中老年组 CD4⁺ 细胞由开始治疗前(191.46 ± 135.99) 个/微升到治疗 12 个月后上升到(383.85 ± 238.34) 个/微升,进行抗病毒治疗后免疫学疗效较优。本次研究还比较了非老年组治疗前后的 CD4⁺ 细胞水平和治疗后老年组和非老年人的 CD4⁺ 细胞水平,治疗前后非老年组的免疫学应答效果也是非常满意的,治疗后两组间的 CD4⁺ 细胞水平相比是没有明显差异的。由这些初步的结果看来,替诺福韦+拉米夫定+依非韦伦联合抗病毒治疗方案在提升患者免疫功能上是具有较好的疗效的。但是由于两组间病例比较时没有对 CD4⁺ 细胞水平进行分组比较,要了解不同 CD4⁺ 细胞水平间抗病毒治疗效果,还需要进一步的研究。衡量抗病毒治疗效果的还有一个重要指标是病毒载量。CD4⁺ T 淋巴细胞计数和病毒载量在艾滋病患者抗病毒治疗过程中具有重要的临床意义。老年组和非老年组在进行抗病毒治疗后病毒载量均下降明显,绝大部分检测不到,均有效地控制了病毒复制。

综上所述,在研究观察 12 个月期间,老年 HIV/AIDS 患者应用替诺福韦+拉米夫定+依非韦伦联合抗病毒安全有效,可在临床上推广使用。但是本研究随访时间较短,只有 12 个月,不能代表远期效应,在今后的临床工作中,仍需进行长期的、连续的动态监测老年人的各项指标。

参考文献:

- [1] 朱洁群,周碧波. 2005—2014 年宁波市鄞州区 50 岁以上 HIV/AIDS 病例流行病学特征分析[J]. 实用预防医学, 2016, 23(2): 205—207.
- [2] 张福杰,王健,王福生,等. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2012:27,31.
- [3] 马亚飞,吴丹,苑红,等. 1 例依非韦伦致严重精神抑郁患者的护理[J]. 实用临床医药杂志. 2016, 20(8): 207—208.
- [4] 王学燕,葛宪民,唐振柱,等. 广西壮族自治区 2008—2013 年艾滋病流行趋势分析[J]. 应用预防医学, 2015, 21(4): 217—222.

(下转第 506 页)

流、脑氧供有明显增加;Ca-jvDO₂ 在 CO₂ 充气后各时间点明显降低,与 CO₂ 充气前相比差异有统计学意义,提示 CO₂ 充气后脑血流相对脑氧耗有剩余;aLac、jvLac 在 CO₂ 充气后各时间点与 CO₂ 充气前相比变化不大,差异无统计学意义,提示腔镜下经胸乳入路甲状腺手术 CO₂ 充气未造成明显的脑组织缺氧和脑细胞无氧代谢。以上研究结果与沈金美等^[7]的研究结果基本一致,证明 1.07 kPa 的 CO₂ 充气压力对脑血氧含量及脑血流量有显著影响,并且随着手术时间的延长,此影响显著增加,使脑氧供需平衡趋向于失衡,但是大脑器官未有缺氧的表现。

我们的研究病例都是甲状腺良性肿瘤手术,颈部充气时间一般都在 60 min 以内,60 min 以后的情况变化不得而知,当进行甲状腺癌和颈部淋巴结清扫的手术时,手术时间较长,对颈静脉裸化使颈静脉失去组织的支撑力,结果又会有什么变化还是未知数,仍需要广大的科研工作者的深入研究。国内朱武晖等^[4]动物研究证明 1.07 kPa 气体压力维持 150 min 后,同样可以引起脑组织的损伤,随 CO₂ 气压增高和充气时间延长,可以促使脑组织微血管内皮细胞内皮素合成增加,加重脑血管痉挛并出现血管内皮水肿,造成脑组织缺血、脑水肿;同时脑组织神经型一氧化氮合成酶表达增

加,产生大量具有神经毒性的一氧化氮,进而出现神经细胞变性等改变。

参考文献:

[1] Hüscher CS, Chiodini S, Napolitano C, et al. Endoscopic right thyroid lobectomy[J]. Surg Endosc, 1997, 11(8): 877.

[2] Yeung HC, Ng WT, Kong CK. Endoscopic thyroid and parathyroid surgery[J]. Surg Endosc, 1997, 11(11): 1135.

[3] 于文滨. 腔镜甲状腺手术中 CO₂ 充气对大脑影响的实验研究[D]. 济南: 山东大学, 2010.

[4] 朱武晖, 王卫星, 周丁华, 等. CO₂ 气压在颈部腔镜手术中对脑组织 ET、nNOS 影响的实验研究[J]. 微循环学杂志, 2006, 16(2): 32—34.

[5] Schell RM, Cole DJ. Cerebral monitoring: jugular venous oximetry [J] Anesth Analg, 2000, 90(3): 559—566.

[6] 庄心良, 曾因明, 陈伯鸾. 现代麻醉学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1363—1368.

[7] 沈金美, 郑福林, 徐军美, 等. 腔镜下甲状腺手术二氧化碳充气对脑氧供需平衡的影响[J]. 医学临床研究, 2013, 30(1): 132—134.

收稿日期: 2016—08—14; 修回日期: 2016—10—09

(上接第 495 页)

[5] 端琼丽, 张维义, 姚恩龙. 2008—2014 年红河州老年 HIV/AIDS 流行病学特征分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(10): 1743—1745, 1789.

[6] 秦发举, 韩志刚, 徐慧芳, 等. 2008—2012 年广州市老年 HIV 感染者/AIDS 病人流行病学特征[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(3): 374—376.

[7] 陈坚. 抗病毒治疗艾滋病患者生存时间及影响因素的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2015, 37(1): 140—142.

[8] 邓晓军, 阳辉, 欧松, 等. 替诺福韦、拉米夫定、依非韦伦联

合治疗 HBV/HIV 合并感染的疗效和安全性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(2): 132—134.

[9] 李宁, 张程达, 李冠群, 等. 含替诺福韦的治疗方案对中国初治 HIV/AIDS 病人肾功能的影响[J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21(5): 361—365.

[10] 方鹏, 梁飞立, 余丰, 等. 依非韦伦致剥脱性皮炎型药疹 1 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(18): 2020.

[11] 陈坚. 抗病毒治疗对老年艾滋病患者生存影响分析[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(5): 694—696.

收稿日期: 2016—09—05; 修回日期: 2016—10—12