

不同抗病毒药物治疗方案治疗人类免疫缺陷病毒携带者 / 艾滋病的效果研究

乔健健¹, 吴雪琴², 吴亦琴², 徐振¹, 吴寅涛^{3*}

(1. 宜兴市疾病预防控制中心艾滋病防治科, 江苏 无锡 214206; 2. 宜兴市人民医院检验科;

3. 宜兴市人民医院感染科, 江苏 无锡 214299)

摘要: **目的** 探究不同抗病毒药物治疗方案对人类免疫缺陷病毒 (HIV) 携带者 / 艾滋病患者免疫功能的影响与安全性。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月宜兴市人民医院收治的接受抗病毒治疗的 150 例 HIV 携带者 / 艾滋病患者, 按照随机数字表法分为参照组 (采用以齐多夫定为主的治疗方案, 75 例) 和研究组 (采用以替诺福韦为主的治疗方案, 75 例)。对比两组患者治疗前和治疗 6 个月 CD4⁺T 淋巴细胞计数水平、生活质量评分, 治疗前及治疗 3、6 个月后血浆人类免疫缺陷病毒核糖核酸 (HIV-RNA) 病毒载量, 以及不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗 6 个月后两组患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数水平均显著升高, 两组患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数 >350 个 / μ L 的占比均显著升高, 且研究组显著高于参照组; 研究组患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数 <200 个 / μ L 占比显著降低, 且显著低于参照组; 与治疗前比, 治疗 3、6 个月后两组患者血浆 HIV-RNA 病毒载量均呈显著降低趋势, 且治疗 3、6 个月后研究组血浆 HIV-RNA 病毒载量均显著低于参照组; 与治疗前比, 治疗 6 个月后两组患者生理健康得分 (PCS)、心理健康得分 (MCS)、简明健康调查量表 (SF-36) 评分均显著升高, 且研究组均显著高于参照组; 研究组患者不良反应总发生率显著低于参照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 相比于以齐多夫定为主的治疗方案, 以替诺福韦为主的治疗方案治疗 HIV 携带者 / 艾滋病的治疗效果更显著, 且不良反应更少, 安全性更高, 能够显著改善患者的生活质量。

关键词: 艾滋病; 替诺福韦; 齐多夫定; 人类免疫缺陷病毒核糖核酸; T 淋巴细胞

中图分类号: R512.91

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.18.0061.04

艾滋病又被称为获得性免疫缺陷综合征, 其好发于男同性恋者、吸毒者、不洁性交者等人群, 患者因感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 而导致机体抵抗力下降, 从而出现多种感染, 最终导致全身多器官功能衰竭而死亡。目前, 临床对于艾滋病患者一线高效抗逆转录病毒治疗的基本框架是 2 个核苷类逆转录酶抑制剂和 1 个非核苷类逆转录酶抑制剂, 其中齐多夫定和替诺福韦是临床较为常用的 HIV 携带者 / 艾滋病患者治疗药物, 前者作为第一个开发的抗逆转录病毒药物应用范围更加广泛, 能够对 HIV 逆转酶予以有效控制, 对 HIV 链合成与复制形成阻碍, 抑制疾病的进一步发展传播; 另外, 齐多夫定可与拉米夫定、依非韦仑等联合使用获得更好的治疗效果, 但齐多夫定需长时间多次服用, 不仅患者依从性不佳, 且易引起其他不良反应的发生^[1]; 而替诺福韦的服用方法更加简单, 且治疗效果也较为理想, 便于推广, 但是我国对于该药物的研究相对而言较少, 尚未获得充分的数据和经验支持, 因此对于大范围使用替诺福韦仍存在争议。研究表明, 多种抗病毒药物用于治疗 HIV 携带者 / 艾滋病后患者会产生不良反应, 影响其治疗有效性^[2]。基于此, 本文旨在探讨分别以

齐多夫定和替诺福韦为主的治疗方案治疗 HIV 携带者 / 艾滋病的临床效果和安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月宜兴市人民医院收治的接受抗病毒治疗的 150 例 HIV 携带者 / 艾滋病患者, 按照随机数字表法分为参照组和研究组, 各 75 例。参照组患者中男性 44 例, 女性 31 例; 年龄 25~70 岁, 平均 (51.73 ± 5.46) 岁; 临床分期^[3]: I 期 22 例, II 期 20 例, III 期 33 例。研究组患者中男性 48 例, 女性 27 例; 年龄 26~69 岁, 平均 (51.87 ± 5.13) 岁; WHO 临床分期: I 期 21 例, II 期 22 例, III 期 32 例。两组患者一般资料相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《艾滋病诊疗指南 (第三版)》^[4] 中的诊断标准者; 经实验室检查 HIV 抗体阳性者; 有流行病学史 (不安全性生活、静脉注射毒品史等) 者等。排除标准: 恶性肿瘤、糖尿病、代谢综合征等严重系统性基础疾病者; 肝、肾功能明显异常者; 妊娠者等。本研究经宜兴市人民医院医学伦理委员会批准, 且患者对本研究知情并签署知情同意书。

作者简介: 乔健健, 大学本科, 副主任技师, 研究方向: 艾滋病的防控与检测。

通信作者: 吴寅涛, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 传染病。E-mail: wjwh10086@163.com

1.2 方法 参照组患者实施含齐多夫定的治疗方案,具体药物为齐多夫定片(上海现代制药股份有限公司,国药准字H20041972,规格:0.1 g/片)、拉米夫定片(中孚药业股份有限公司,国药准字H20133056,规格:0.3 g/片)及依非韦伦片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20143154,规格:200 mg/片),齐多夫定片0.3 g/次,2次/d;拉米夫定片0.3 g/次,1次/d;依非韦伦片600 mg/次,1次/d。研究组患者实施含替诺福韦的治疗方案,具体药物为富马酸替诺福韦二吡呋酯片(苏州特瑞药业有限公司,国药准字H20193140,规格:0.3 g/片)、拉米夫定片及依非韦伦片,富马酸替诺福韦二吡呋酯片0.3 g/次,1次/d;拉米夫定和依非韦伦服用方法同参照组。两组患者均定期随访6个月后评估临床疗效。

1.3 观察指标 ①对比两组患者治疗前和治疗6个月后CD4⁺T淋巴细胞计数水平,抽取患者外周静脉血5 mL,采用流式细胞仪进行检测。②对比两组患者治疗前和治疗6个月后血浆人类免疫缺陷病毒核糖核酸(HIV-RNA)病毒载量,采血方式同①,取乙二胺四乙酸二钾抗凝,离心(2 000 r/min, 10 min)后分离血浆,采用全自动病毒载量仪进行检测。③对比两组患者治疗前和治疗6个月后生活质量,通过简明健康调查量表(SF-36)^[5]进行比较,其中包含生理健康得分(PCS)和心理健康得分(MCS)2个子量表,SF-36总分和子量表的满分均为100分,分值越高,患者生活质量越好。④统计两组患者治疗期间不良反应,包括肝损伤、肾损伤、皮疹、睡眠质量差、胃肠不适、骨髓抑制等。

1.4 统计学方法 应用SPSS 22.0统计软件分析数据,计数资料用[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多时间点比较采用重复测量方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组患者CD4⁺T淋巴细胞计数比较[例(%)]

组别	例数	CD4 ⁺ T淋巴细胞计数($\bar{x} \pm s$, 个/ μ L)		<200 个/ μ L		200~350 个/ μ L		>350 个/ μ L	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
参照组	75	191.65 \pm 75.83	321.79 \pm 148.87*	33(44.00)	24(32.00)	25(33.33)	22(29.33)	17(22.67)	29(38.67)*
研究组	75	189.86 \pm 76.37	385.64 \pm 142.76*	32(42.67)	12(16.00)*	26(34.67)	18(24.00)	17(22.67)	45(60.00)*
t/χ^2 值		0.144	2.681	0.027	5.263	0.030	0.545	0.000	6.828
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。表3 两组患者生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	PCS		MCS		SF-36 总分	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
参照组	75	55.97 \pm 5.63	59.68 \pm 5.43*	57.37 \pm 5.71	63.38 \pm 5.73*	58.52 \pm 6.14	63.78 \pm 6.04*
研究组	75	56.12 \pm 5.58	62.35 \pm 6.02*	56.94 \pm 5.65	69.29 \pm 5.76*	58.36 \pm 5.97	68.75 \pm 5.39*
χ^2 值		0.164	2.852	0.464	6.300	0.162	5.317
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。PCS:生理健康得分;MCS:心理健康得分;SF-36:简明健康调查量表。

2 结果

2.1 CD4⁺T淋巴细胞计数 与治疗前比,治疗6个月后两组患者CD4⁺T淋巴细胞计数水平均显著升高,两组患者CD4⁺T淋巴细胞计数>350 个/ μ L的占比均显著升高,且研究组显著高于参照组;研究组患者CD4⁺T淋巴细胞计数<200 个/ μ L占比显著降低,且研究组显著低于参照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);而两组患者CD4⁺T淋巴细胞计数在200~350 个/ μ L之间的占比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 血浆HIV-RNA病毒载量 与治疗前比,治疗3、6个月后两组患者血浆HIV-RNA病毒载量均呈显著降低趋势,且治疗3、6个月后研究组血浆HIV-RNA病毒载量均显著低于参照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者血浆HIV-RNA病毒载量

比较($\bar{x} \pm s$, lgcopies/mL)				
组别	例数	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后
参照组	75	4.89 \pm 1.03	4.52 \pm 1.27	4.08 \pm 2.01*
研究组	75	4.90 \pm 1.12	4.05 \pm 1.18*	3.07 \pm 1.50**
t 值		0.057	2.348	3.488
P 值		>0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$;与治疗3个月比,** $P < 0.05$ 。

HIV-RNA:人类免疫缺陷病毒核糖核酸。

2.3 生活质量评分 与治疗前比,治疗6个月后两组患者PCS、MCS、SF-36评分均升高,且研究组均高于参照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

2.4 不良反应 治疗期间研究组患者的不良反应总发生率显著低于参照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

3 讨论

如今,临床上仍未研究出艾滋病的特效药,但已经发现艾滋病主要侵袭CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞,因此抗病

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	肝损伤	肾损伤	皮疹	睡眠质量差	胃肠不适	骨髓抑制	总发生
参照组	75	1(1.33)	2(2.67)	5(6.67)	3(4.00)	3(4.00)	1(1.33)	15(20.00)
研究组	75	1(1.33)	0(0.00)	2(2.67)	1(1.33)	1(1.33)	0(0.00)	5(6.67)
χ^2 值								5.769
P 值								<0.05

毒治疗已经成为艾滋病临床治疗的关键所在。给予艾滋病患者系统性、针对性的抗病毒联合药物治疗虽然无法使患者痊愈,但可以长期地抑制艾滋病患者体内的病毒携带量升高,重建并维持机体免疫功能,进而减少对机体器官的损害,延缓临床症状的出现时间,延长患者生存期。但艾滋病的治疗方案较为复杂且具备针对性与终生性,医师不仅需要考虑到患者的病情变化,还需要考虑患者的用药类型、剂量与饮食搭配需求等,且一旦出现不良反应将会加大患者的生理不适感,容易降低患者的治疗依从性。

齐多夫定能够在较大程度上发挥阻断 HIV 链合成的作用,降低病毒含量,通过减轻对于患者机体的损伤来提升患者免疫力,延长患者生命周期。此外,齐多夫定对于人体 α -DNA 聚合酶不会造成较大影响,因此不会对细胞增殖形成抑制作用。但齐多夫定服用方法较为复杂,也存在骨髓抑制、肝脏毒性反应等毒副作用,因此患者在用药期间需要注意防止出现出血,并定期进行血液检查^[6]。替诺福韦属于核苷酸类似物逆转录酶抑制剂,与齐多夫定一样能够起到阻断 HIV 复制的作用,且相对而言,服用方法更加简单,患者接受度和依从性均更加理想^[7]。但是我国目前对于其使用安全性和有效性仍缺乏足够学术理论支撑,因此在推广应用中仍存在一定争议。

CD4⁺T 淋巴细胞是 HIV 病毒攻击的主要靶细胞, HIV 病毒进入人体后可识别出 CD4⁺T 淋巴细胞表面的特异蛋白分子,从而侵入 CD4⁺T 淋巴细胞,将自己的基因整合进 CD4⁺T 淋巴细胞的 DNA 中,随着 CD4⁺T 淋巴细胞的复制和繁殖而复制和繁殖,并破坏 CD4⁺T 淋巴细胞,而 HIV 大量复制和繁殖出新的 HIV 后又可去感染未感染的 CD4⁺T 淋巴细胞,这样反复循环,血液中就存在大量游离的 HIV,因此 CD4⁺T 淋巴细胞和 HIV-RNA 病毒载量水平高低可反映抗病毒方案治疗作用的疗效^[8]。本研究中,治疗 6 个月后研究组患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数水平改善情况显著优于参照组,且治疗 3、6 个月后研究组患者血浆 HIV-RNA 病毒载量显著低于参照组,治疗 6 个月后研究组患者 PCS、MCS、SF-36 评分均高于参照组,表明相比以齐多夫定为主的治疗方案,以替诺福韦为主的治疗方案治疗艾滋病的效果更显著,且能显著改善患者的生活质

量。分析其原因可能为,以替诺福韦为主的治疗方案 HIV 耐药率更低;此外,齐多夫定服药次数较多、不良反应较多,影响患者的治疗依从性,因而影响病毒学治疗效果,进而影响患者的生活质量^[9]。

抗病毒药物在抑制 DNA 聚合酶抑制 HIV 复制时,也可对宿主细胞的 α 、 β -DNA 聚合酶和线粒体的 γ -DNA 聚合酶产生抑制作用,从而产生毒性作用。进行抗病毒药物治疗时的常见不良反应如下:①肾损伤。肾损伤的机制主要为药物竞争影响肾小管上皮细胞有机阴离子转运蛋白或多耐药蛋白对药物的转运,从而导致药物在血和肾小管细胞内积蓄,损耗肾小管细胞线粒体,导致近端肾小管功能障碍。因此患者在治疗前和治疗时应密切评估和检测患者肾脏功能,若出现肾小球滤过率较基线下降幅度 $\geq 25\%$ 则停用相关药物,若停用后肾小球滤过率持续下降,应转肾内科就诊^[10]。②肝损伤。肝损伤的发生主要与核苷类逆转录酶抑制剂可对 γ -多聚酶产生抑制作用,降低线粒体 DNA 有关,药物浓度越高,导致线粒体毒性也越强,肝损伤也越明显^[11]。因此当临床医师对艾滋病患者开展抗病毒治疗时,也需密切观察患者的肝炎症状变化。③皮疹。长时间抗病毒药物的使用会造成抗原物质过量,进而使皮肤出现免疫反应,发生皮疹^[12]。相当一部分抗病毒药物都会导致患者出现皮疹,若是药物导入期患者出现药物导致的中轻度皮疹,应该将导入期延长一直到患者的皮疹症状得到改善;若导入期之后患者产生中轻度皮疹,应该使用氯苯那敏等抗组胺药进行治疗。④胃肠不适。胃肠不适主要是因为药物的使用会在一定程度上造成胃肠内菌群改变,同时对大肠运动形成刺激,因此应当对症处理,并提醒患者部分药物存在进食限制。⑤睡眠质量差。睡眠质量差多是由依非韦伦引发,依非韦伦可诱导神经元氧化应激,从而导致患者出现中枢神经毒性,出现多梦、恶梦、失眠等表现,影响到睡眠质量^[13]。⑥骨髓抑制。齐多夫定具有血液系统毒性,服用时可出现骨髓抑制,患者在治疗前 4 个月之内可能出现中性粒细胞减少与贫血,因此需在此过程中监测患者的中性粒细胞水平、红细胞比容与血红蛋白水平,决定是否更换齐多夫定。本研究中,研究组患者不良反应总发生率显著低于参照组,表明以替诺福韦为主的治疗方案比以齐多夫定为主的治疗方案安全性更高。这可能与齐多夫定本身的药理机制,以及服药次数较多,患者机体内药物浓度较高,从而增加不良反应的发生有关^[14]。

综上,相比于以齐多夫定为主的治疗方案,以替诺福韦为主的治疗方案治疗艾滋病的治疗效果更显著,且安全性更高,能够显著改善患者的生活质量,值得临床进一步研究与应用推广。

丙戊酸钠联合卡马西平治疗癫痫患儿的应用效果分析

余树强

(恩平市人民医院儿科, 广东 江门 529499)

摘要: **目的** 探讨丙戊酸钠联合卡马西平对癫痫患儿认知功能及血清脂联素 (APN)、瘦素 (Leptin) 水平的影响。**方法** 将恩平市人民医院于2017年6月至2020年4月收治的88例癫痫患儿,按照随机数字表法分为对照组(44例,给予卡马西平治疗)与试验组(44例,给予丙戊酸钠联合卡马西平治疗),两组患儿均进行3个月的治疗。对比两组患儿治疗后临床疗效,治疗前后蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分、氧化应激指标、血清 APN、Leptin 水平,以及治疗期间不良反应。**结果** 与对照组比,试验组患儿治疗后临床总有效率升高;与治疗前比,治疗后两组患儿 MoCA 评分、血清超氧化物歧化酶 (SOD)、APN 水平均升高,且试验组高于对照组;治疗后两组患儿血清过氧化物酶 (MPO)、丙二醛 (MDA) 及 Leptin 水平均降低,且试验组较对照组降低;试验组患儿不良反应总发生率较对照组降低 (均 $P < 0.05$)。**结论** 丙戊酸钠联合卡马西平应用于治疗癫痫患儿,可有效调节患儿血清 APN、Leptin 水平,缓解氧化应激损伤,从而改善患儿认知功能,提高临床疗效,且安全性较高。

关键词: 癫痫; 丙戊酸钠; 卡马西平; 认知功能; 脂联素; 瘦素

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.18.0064.04

癫痫作为一种神经科常见的慢性疾病,其病因在于患儿脑神经元呈现出异常放电现象后导致暂时中枢神经系统失常,对患儿造成的损害较为显著,且该病临床表现为部分发作、全面强直-阵挛性发作、失神发作、强直发作等,呈现出短暂脑功能失调综合征情况,严重影响患儿成长,危害身心健康。临床上多采用卡马西平治疗,其可以阻断神经细胞膜上的钠离子通道,降低神经细胞的兴奋

性,进而抑制异常放电,但其作为一种肝药酶诱导剂,可增加与滑面内质网增生相关的酶蛋白的合成,最终导致药物代谢的加快,降低疗效^[1]。丙戊酸钠是一种神经阻滞剂,可通过促进 γ -氨基丁酸的合成,降低 γ -氨基丁酸降解速度,使其浓度显著提升,进而降低神经元兴奋性,被广泛用于治疗各种类型的癫痫发作^[2]。基于此,本研究旨在探讨丙戊酸钠联合卡马西平治疗癫痫患儿,对其认知功

作者简介: 余树强,大学本科,主治医师,研究方向:儿科神经系统疾病的诊治。

参考文献

- [1] 王丽,解洪明,金春英,等. 含齐多夫定或替诺福韦的两组治疗方案的早期疗效评价 [J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(2): 154-157.
- [2] 周莹,卢静,张之,等. 江苏省艾滋病一线药物抗病毒治疗失败病人的耐药特征及影响因素分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(12): 1191-1194, 1199.
- [3] 温路路,陈丽. 艾滋病的分期及临床表现 [J]. 皮肤科学通报, 2019, 36(3): 311-316.
- [4] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南 (第三版) [J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(10): 577-593.
- [5] 何燕,赵龙超,刘丹萍,等. SF-36 和 SF-12 在人群生命质量调查中的性能比较研究 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(5): 852-861.
- [6] 林永年,何秀华,高艺鹏,等. 替诺福韦片联合拉米夫定片和洛匹那韦利托那韦片治疗艾滋病的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1822-1824.
- [7] 黄敬泉,王传香,钟启盛. 拉米夫定、替诺福韦、依非韦伦联合治疗艾滋病效果 [J]. 齐鲁医学杂志, 2017, 32(4): 421-423.
- [8] 李铃,古雪,敬雨佳,等. 人类免疫缺陷病毒,艾滋病病毒 1 型艾滋病患者 CD4⁺T 淋巴细胞水平与机会感染及病毒载量的相关性分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(2): 13-18.
- [9] 陆珍珍,苏齐鉴,李璇,等. 含替诺福韦或齐多夫定的高效逆转录病毒治疗方案的疗效比较和耐药分析 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(9): 1475-1478.
- [10] 李航,张福杰,卢洪州,等. HIV 感染合并慢性肾脏病患者管理专家共识 [J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(6): 578-580.
- [11] 杨君洋,齐唐凯,张仁芳,等. 119 例艾滋病患者并发药物性肝损伤的临床特点及预后分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1537-1542.
- [12] 徐六妹,陈伟梅,李莎茜,等. 艾滋病患者抗病毒治疗期间药物不良反应的临床观察与护理 [J]. 护士进修杂志, 2016, 31(23): 2146-2148.
- [13] 孙铭泽,王建云,陈继军,等. HIV/AIDS 抗病毒治疗效果及不良反应评价 [J]. 浙江预防医学, 2016, 28(2): 129-131, 135.
- [14] 杨韵秋,陶鹏飞,谢荣慧,等. 高效逆转录病毒疗法治疗艾滋病的效果及对免疫功能的影响 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(4): 505-507, 511.