

负重。术中可以减少局部血液循环破坏。其抗拉及抗压能力提高,可防止旋转及螺钉向股骨头内侧滑移,同时具有加压作用。PFN 远端交锁孔与主钉远端距离较长,形成“三点固定”,减少主钉远端的应力集中。PFN 治疗股骨转子间骨折,其切口长度小、组织损伤与暴露少、手术时间短,多数不需扩髓,因而出血量少,对稳定性骨折还可以不必常规应用远端锁钉,手术时间缩短,减少了感染的机会,同时避免了对外骨膜的进一步损伤,且保留了骨折愈合过程中起重要作用的骨折处血肿,加快了骨折愈合速度,更适于老年人。对于不稳定型股骨转子间骨折,特别是反转子间骨折,由于髓内钉属中心位固定而具有很好的抗弯能力,应视为首选。

综上所述,对比 4 种内固定的术后疗效后我们得出以下结论:对股骨转子间骨折治疗方式选择应根据患者年龄、骨折类型及全身状况综合分析。DHS 适用于稳定的粗隆间骨折,最适合用于 A1 型转子间骨折,髓外固定的模式,对于骨折端有加压作用,有利于骨折的愈合,但其须切开复位,手术时间较长,出血较多。对于不稳定的股骨转子间骨折, Gamma 钉与 PFN 等髓内固定系统具有优势。PFN 的有点较多,适应证很广泛,由于髓内钉属中心位固定而具有很好的抗弯能力,特别适用于严重粉碎的不稳定的粗隆间骨折,。 Gamma 钉适用于各种类型的股骨转子间骨折,局部加压作用更为直接,其对于反转子间骨折和转子下骨折更有优势。对于转子下骨折, Gamma 钉与 DHS 优势比较明显。DCS、Gamma 钉也可用于不稳定的粗隆间骨折但有一定的限制。

参考文献

- 1 王满宜. 骨折治疗的 AO 原则[M]. 北京:华夏出版社,2003:441 - 444
- 2 荣国威,王承武. 骨折[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:909 - 917
- 3 杨建,陈德权,朱宝林. DHS 结合植骨治疗老年股骨转子间骨折[J]. 临床骨科杂志,2008,11(5):485 - 486
- 4 雷廷文,段桂忠,梁兵,等. 3 种内固定方式治疗老年股骨粗隆间骨折 150 例临床比较[J]. 创伤外科杂志,2005,7(4):266 - 267
- 5 叶一林,柴卫兵,朱天岳,等. 股骨粗隆间骨折内固定手术后并发症原因分析[J]. 中国矫形外科杂志. 2005,13(12):890 - 892
- 6 沈海敏,梁承伟,范永前,等. DHS、Gamma 钉和 PFN 治疗老年股骨转子间骨折的临床研究[J]. 中国临床医学,2007,14(2):226 - 228
- 7 吴岳嵩,禹宝庆. 现代髓内钉外科学[M]. 上海:第二军医大学出版社,2003:111 - 114
- 8 罗太行,余锋,熊松,等. DHS 内固定治疗股骨转子间骨折体会[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(7):884 - 885
- 9 沈海敏,梁承伟,范永前,等. DHS、Gamma 钉和 PFN 治疗老年股骨转子间骨折的临床研究[J]. 中国临床医学,2007,14(2):226 - 228
- 10 罗太行,余锋,熊松,等. DHS 内固定治疗股骨转子间骨折体会[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(7):884 - 885
- 11 Madson JE, Naess L, Aune AK, *et al.* A prospective randomised comparison of the dynamic hip screw and the gamma locking nail[J]. J Orthop Trauma,1998,12:241
- 12 黄坚,孟志斌. 3 种内固定方法治疗股骨转子间骨折的临床评价[J]. 中国现代医学杂志,2008,(17):2257 - 2259
- 13 Adams CL, Robinson CM, Court - Brown CM, *et al.* The treatment of trochanteric fracture of the femur[J]. J Orthop Trauma,2001,15:394
- 14 方大标,王秋根. 95°DCS 治疗股骨粗隆间及粗隆下粉碎性不稳定骨折[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2005,20(8):518 - 520
- 15 邹创锋,胡文彪. DHS 与 DCS 内固定方式治疗股骨转子间骨折的疗效对比[J]. 医护论坛,2010,7(20):162 - 163

(收稿:2011 - 07 - 10)

(修回:2011 - 10 - 24)

我国目前一线抗 HIV 治疗方案的疗效与不良反应

王江蓉 沈银忠 孙建军 郑毓芳 张仁芳 刘 莉 江雪燕 齐唐凯 卢洪洲

摘 要 **目的** 比较我国现有一线抗 HIV 治疗方案(齐多夫定 + 拉米夫定 + 依非韦伦与司他夫定 + 拉米夫定 + 依非韦伦)的临床疗效以及不良反应。**方法** 对 2005 年 9 月 ~ 2010 年 4 月上海市公共卫生临床中心门诊接受一线抗病毒治疗的艾滋病患者的资料进行回顾性分析,分析抗病毒治疗疗效及不良反应的差异。**结果** 共收治 362 例患者,其中接受齐多夫定(AZT) + 拉米夫定(3TC) + 依非韦伦(EFV)治疗的患者 231 例(AZT 组),接受司他夫定(D4T) + 3TC + EFV 的患者 131 例(D4T 组)。两组基线情况无差异。治疗 6 个月时 AZT 组与 D4T 组的有效率分别为 70.8% 和 75.2% ($P > 0.05$);治疗 1 年时 AZT 组与 D4T 组的有效率分别为 50.8% 和 59.8% ($P > 0.05$)。治疗多少年后两组患者中血糖和三酰甘油升高者的比例无统计学差异 ($P >$

0.05),但与治疗前比较,抗病毒治疗后两组患者中血糖和三酰甘油升高者的比例均显著增加($P < 0.05$, $P < 0.05$)。基于 AZT 治疗组患者中有 39 例在 2 年内更换药物治疗,而基于 D4T 治疗组有 19 例更换药物治疗,换药患者的比例两组无显著差异($P > 0.05$);2 年后更换药物治疗的例数两组则分别为 4 例和 25 例,换药患者的比例两组存在($P < 0.05$),其中 D4T 治疗组中 22 例是因为药物不良反应换药,3 例为耐药换药,而 AZT 治疗组则均为药物耐药而换药。**结论** 我国目前常用的一线抗病毒治疗方案的疗效相似,发生血糖和甘油三酯升高的情况相似,但含 D4T 治疗方案用药 2 年以上因药物不良反应而换药的比例较高,在临床上应注意监测。

关键词 艾滋病 抗病毒治疗方案 疗效比较

Comparative Study on Safety and Efficacy of Zidovudine Versus Stavudine Containing Combination Antiretroviral Therapy. Wang Jian-gong, Sheng Yinzong, Sun Jianjun, Zhen Yufang, Zhang Renfang, Liuli, Jiang Xueyan, Qi Tangkai, Lu Hongzhou. Shanghai (Affiliated to Fudan University) Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China

Abstract Objective Earlier reports did not compare treatment regimens according to the nucleoside backbone. We studied a cohort of individuals who did not switch between stavudine and zidovudine. Evaluation of the efficacy and tolerability of various nucleoside-sparing combination antiretroviral therapy (cART) regimens. **Methods** Enrolled 362 ARV-naïve adults between September 2005 and April 2011, treated with zidovudine versus stavudine containing combination antiretroviral therapy. The laboratory results and signs were observed and analyzed with SPSS 11.5 statistical software package. **Results** Totally 231 patients were treated by zidovudine cART regimens, and 131 patients were treated by stavudine cART regimens. No statistically significant difference was found between group zidovudine cART regimens and group stavudine cART regimens in terms of gender, age and the baseline of CD4 cell count. The average CD4⁺ T cell count increase at half year was 76.9 ± 76.5 cells/mm³ and 114.5 ± 99.2 cells/mm³ at one years with no significantly gain in the ZDV/d4T arm. Although after treatment there were a significant raising in sugar and serum triglycerides, there were no statistically significant difference in the ZDV/d4T arm. Thirty nine patients switch the regimens in group zidovudine cART regimens and 19 patients switch the regimens in group stavudine cART regimens in two years and the switch rate were no statistically significant difference. After two years treatment, the switch rate due to the adverse event were raising in group stavudine cART regimens. **Conclusion** No statistically significant difference was found between group zidovudine cART regimens and group stavudine cART regimens in the efficacy and incidence of increase in sugar and serum triglycerides. The switch rate due to the adverse event were raising in group stavudine cART regimens after two years treatment. We should monitor often.

Key words AIDS; Highly active antiretroviral therapy; Comparative regimens of safety and efficacy

自 1981 年首次报告获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS, 简称艾滋病)以来,艾滋病在全球迅速蔓延,已经变成了人类前所未有的最具毁灭性的疾病。随着我国“四免一关怀政策”的落实,很多符合抗病毒治疗条件的 HIV 感染者都接受了免费高效抗反转录病毒治疗(high active antiretroviral therapy, HAART)。齐多夫定(AZT) + 拉米夫定(3TC) + 施多宁(EFV)与司他夫定(D4T) + 拉米夫定(3TC) + 施多宁(EFV)是目前国内常用的 HAART 一线治疗用药方案,两组方案的临床疗效均稳定可靠,但其之间的疗效是否存在差异,不良反应发生率有无差别,目前国内尚无相关文献报道^[1]。现回顾笔者所在中心接受抗病毒患者治疗数据,就这两方案的疗效及安全性进行分析,为临床更好制定抗病毒治疗方案提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:2005 年 9 月 ~ 2010 年 4 月在上海市公共卫

生临床中心就诊并接受抗病毒的 HIV 感染者 362 例(其血液标本均在本科室检测),均符合美国 CDC 1993 年颁布的 HIV/AIDS 诊断标准,并采用 AZT 或 D4T + 3TC + EFV 进行 HAART 治疗的患者。所用药物为国家卫生部提供的 AIDS 免费治疗药物,用药剂量按照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》进行。

2. 方法:(1)治疗和观察:在确定入选病例后,收集患者年龄、性别、治疗方案调整以及基线时 CD4 值,然后根据时间顺序记录患者用药 6、12、24 和 36 个月时的 CD4 值以及不良反应情况(血脂、血糖、脂肪重新分布、末梢神经炎等情况)。(2)免疫学有效的定义:在 HAART 后 3 个月,CD4⁺ T 淋巴细胞数与治疗前相比增加了 30% 或在治疗后 1 年 CD4⁺ T 淋巴细胞数增长 $100/\mu\text{l}$,提示治疗有效。(3)高血糖定义:空腹血糖 $> 7\text{mmol/L}$ 。(4)高三酰甘油的定义:血三酰甘油 $> 1.8\text{mmol/L}$ 。(5)治疗有效率:为得到免疫学有效的患者在所有患者中所占比率。

3. 统计学方法:应用 SPSS11.5 版统计软件包对收集的数据进行成组秩和检验、两样本率的卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:基于齐多夫定方案的患者入选了 231 人,基于司他夫定方案患者入选 131 人,其具体情况见表 1。

表 1 入组患者性别构成、年龄、CD4 测值以及死亡失访患者比例[n(%)]

组别	齐多夫定组(n=231)	司他夫定组(n=131)	P
性别(男性)	198(85.7)	108(82.4)	>0.1
平均年龄(岁)	39.2±11.8	45.3±11.5	>0.1
CD4<200	154(66.7)	100(76.3)	>0.1
200<CD4<350	77(33.3)	31(23.7)	>0.1
死亡、失访	14(6.1)	13(9.9)	>0.1

2. 两治疗组对免疫功能的影响:两组患者在治疗前及治疗后每半年随访 CD4⁺T 淋巴细胞,具体情况见表 2。齐多夫定组有 178 人完成了 1 年的随访,司他夫定组有 113 人完成了 1 年的随访。尽管两组治疗前 CD4⁺T 淋巴数值的均值差异具有统计学意义,但经过治疗两组 CD4⁺T 淋巴细胞均值、升幅、治疗有效率上差异并不显著。

表 2 两治疗组免疫重建效果比较

组别	齐多夫定组	司他夫定组	P
治疗前 CD4 ⁺ T 淋巴细胞	149.8±105.2	124.5±136.4	<0.1
治疗 6 个月 CD4 ⁺ T 淋巴细胞	227.0±119.3	202.5±142.0	>0.1
升幅	76.9±76.5	79.8±122.8	>0.1
有效率(%)	70.8	75.2	>0.1
治疗 1 年 CD4 ⁺ T 淋巴细胞	264.2±131.5	258.6±161.2	>0.1
升幅	114.5±99.2	136.5±118.1	>0.1
有效率(%)	50.8	59.8	>0.1

3. 换药情况:在齐多夫定组 231 例患者长期随访中,有 42 例发生了换药,其中治疗 3 个月内换药的 31 例,3~6 个月换药的 4 例,6~12 个月换药 3 例,2 年以后换药 4 例。2 年以内换药原因除 2 例因消化道症状不能耐受换药外,余均为骨髓抑制;2 年以上换药原因均为耐药。长期随访患者发生换药情况详见表 3。未见用齐多夫定 1 年后出现因骨髓抑制而换药情况。齐多夫定组未见患者发生末梢神经炎。齐多夫定组基线时有 31.4% 的患者存在高甘油三酯血症,治疗 6、12、24 个月时分别达 47.8%、54.3%、57.6%,但无患者因此而换药。

司他夫定组 131 例患者长期随访中,有 44 例发生了换药,其中治疗 1 年内换药 11 例,1~2 年换药 8 例,2~3 年换药 14 例,3~4 年 5 例,4~5 年 3 例,5

年以上换药 3 例。2 年内换药的主要原因为末梢神经炎;2 年以上患者中 3 例因耐药换药,其余均为高三酰甘油血症和脂肪重新分布换药。司他夫定组未见患者发生骨髓抑制。司他夫定组基线时有 26.5% 的患者存在高三酰甘油血症,治疗 6、12、24 个月时分别达 49.5%、68.8%、75.3%,18 例患者因此而换药。

表 3 治疗疗程与换药的关系

组别	齐多夫定组	司他夫定组	P
治疗 2 年以内换药人数比	16.5%(38/231)	16.8%(19/131)	>0.05
治疗 2 年以上换药人数比			
耐药换药	2.1%(4/193)	3.4%(3/89)	>0.1
不良反应换药	0(0/193)	24.7%(22/89)	<0.01

4. 血糖升高情况:两组患者随治疗时间延长,出现血糖升高,具体见表 4。虽然两组在治疗前,治疗后 6、12、24、36、48 个月血糖升高患者比率无统计学差异($P>0.1$),但每组治疗前与治疗后比血糖升高的比率存在统计学差异($P<0.05$)。说明抗病毒治疗会升高患者的血糖。

表 4 两组治疗后血糖升高情况

组别	齐多夫定组	司他夫定组	P
基线	2.2%(4/178)	8.9%(10/113)	>0.1
6 个月	4.5%(8/178)	17.7%(20/113)	>0.1
12 个月	5.7%(10/175)	13.4%(15/112)	>0.1
24 个月	7.6%(9/118)	17.8%(13/73)	>0.1
36 个月	7.8%(5/64)	6.9%(2/29)	>0.1
48 个月	5.6%(1/18)	11.8%(2/17)	>0.1

5. 血三酰甘油升高情况:由于抗病毒药物均会对脂代谢产生影响,随着抗病毒治疗时间延长,高血三酰甘油血症亦增多,两组发生情况见表 5。两组在治疗前均有一定患者存在高血三酰甘油的情况,齐多夫定组为 31.4%,司他夫定组为 26.5%,到治疗第 4 年齐多夫定组达 61.1%,司他夫定组达 76.5%,两组间差异无统计学意义($P>0.1$)。

表 5 血三酰甘油升高率

组别	齐多夫定组	司他夫定组	P
基线	31.4%(56/178)	26.5%(30/113)	>0.1
6 个月	47.8%(85/178)	49.5%(56/113)	>0.1
12 个月	54.3%(95/175)	68.8%(77/112)	>0.1
24 个月	57.6%(68/118)	75.3%(55/73)	>0.1
36 个月	53.1%(34/64)	75.9%(22/29)	>0.1
48 个月	61.1%(11/18)	76.5%(13/17)	>0.1

讨 论

在目前我国抗艾滋病病毒治疗用药中,对于初始接受抗 HIV 治疗人群,齐多夫定、拉米夫定、依非韦伦方案和司它夫定、拉米夫定、依非韦伦方案是两个常用治疗组合^[1]。两者均有可靠的临床抗病毒治疗效果,且有相应的临床不良反应发生率。就本次研究而言,齐多夫定治疗组和司它夫定治疗组在治疗用药后 6、12 个月检测 CD4 淋巴细胞测值时提示免疫学治疗有效率相当。两组治疗用药均可有效延缓病情进展,促使患者免疫重建。在临床初始治疗患者选择抗病毒治疗方案上,两组可预期治疗有效率相当。

接受抗反转录病毒治疗的 70 % HIV 感染患者发生心血管疾病,与高血脂有关。高血脂的特征包括高水平三酰甘油、低水平的高密度脂蛋白(HDL)、高水平的低密度脂蛋白(LDL)^[2]。胰岛素抵抗与 HIV 感染相关,即使未接受 PIs 治疗,可能因 HIV 直接影响胰腺 β 细胞功能和胰岛素的分泌。Polsky 等^[3]研究发现 HIV 感染与抗病毒治疗均会增加高血糖的风险。Calzal 等^[4]报道抗病毒治疗后患者发生糖尿病的比例为 4.5%,发生代谢综合征比例为 9.1%。在不良反应方面我们观察到患者服用司它夫定的治疗方案用药相比服用齐多夫定治疗组患者,在发生三酰甘油升高和血糖水平升高方面,并没有显著差异。已有研究指出,司他夫定可抑制人体线粒体 DNA 聚合酶合成,进而影响脂肪代谢^[6]。因而一般研究认为基于司他夫定治疗组患者发生脂肪代谢异常率要高于齐多夫定^[7-9]。但亦有研究认为,使用 HAART 的患者发生脂肪代谢异常的诱发因素主要为长期使用抗反转录病毒药物、年龄以及 HIV 复制水平和人种因素,与治疗使用齐多夫定、司他夫定的相关性不明显^[9]。这也可能是本研究没有发现基于齐多夫定和司他夫定治疗组间脂肪代谢异常发生率差异的原因之一。

另外,本研究中,未能登记患者是否合并使用降脂药物之情况,因此本研究结果也可能因为患者合并使用纠正脂肪代谢异常药物,以致两个治疗组间未能发现脂肪代谢异常发生率显著异常。本研究观察到在齐多夫定组 231 例患者长期随访中,有 42 例发生

了换药,其换药主要原因为骨髓抑制。而司他夫定组未见骨髓抑制,说明司他夫定可用于有血液系统疾病的患者。本研究观察到脂肪代谢异常发生率高,是司他夫定换药的主要原因。齐多夫定对三酰甘油也有影响,随着治疗时间延长,高三酰甘油症患者病人比率逐年增加,但发生率无司他夫定组高。虽然两组治疗患者发生血糖和三酰甘油升高等不良反应无差异,但是基于 D4T 治疗方案用药 2 年以上因药物不良反应而换药的比例显著增高,在临床上应注意监测。

参考文献

- 1 张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[DB/OL]. <http://www.chinaids.org.cn/n16/n1657/n32880.files/n32881.pdf>, 20110707
- 2 Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions[J]. *An Intern Med*, 1999, 131(2): 81-87
- 3 Polsky S, Floris - Moore M, Schoenbaum EE, *et al.* Incident hyperglycaemia among older adults with or at - risk for HIV infection[J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(2): 181-188
- 4 Calza L, Masetti G, Piergentili B, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus, hyperinsulinaemia and metabolic syndrome among 755 adult patients with HIV - 1 infection[J]. *Int J STD AIDS*, 2011, 22(1): 43-45
- 5 van der Valk M, Casula M, Weverlingz GJ, *et al.* Prevalence of lipodystrophy and mitochondrial DNA content of blood and subcutaneous fat in HIV - 1 - infected patients randomly allocated to zidovudine - or stavudine - based therapy[J]. *Antivir Ther*, 2004, 9(3): 385-393
- 6 Mallal SA, John M, Moore CB, *et al.* Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection[J]. *AIDS*, 2000, 14(10): 1309-1316
- 7 Martínez E, Mocroft A, García - Viejo MA, *et al.* Risk of lipodystrophy in HIV - 1 - infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2001, 357(9256): 592-598
- 8 Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, *et al.* Lipodystrophy - associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population - based HIV/AIDS treatment database[J]. *AIDS*, 2001, 26(2): 231-239
- 9 Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, *et al.* Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy[J]. *JAIDS*, 2001, 27(3): 237-244

(收稿: 2011-08-18)

(修回: 2011-11-28)

欢迎订阅

欢迎赐稿