

清毒胶囊对 HIV 感染者常用一线 HAART 方案所致相关不良反应疗效观察

李福英 文彬 黎芬芬 邓碧云 姜枫 刘振威 李璇 张亚萍 邓鑫

摘要 **目的** 探讨前 1 个月常用一线高效抗反转录病毒治疗 (HAART) 相关不良反应, 并观察清毒胶囊的有效性及其安全性。**方法** 观察分析 380 例 HIV 感染者常用一线 HAART 方案, 即拉米夫定 (3TC) + 替诺福韦 (TDF) + 依非韦伦 (EFV) 前 1 个月内所致的相关不良反应, 并将患者随机分为对照组和观察组, 每组各 190 例, 对照组给予 HAART + 西医对症治疗, 观察组在对照组治疗基础上 + 清毒胶囊治疗, 疗程均为 15 天。观察两组患者治疗前后 WHO - HIV 生存质量量表、卡氏评分, 并对临床疗效及安全性进行评估。**结果** 高效抗反转录病毒方案 (3TC + TDF + EFV) 相关不良反应主要以消化道症状 (24.5%)、药疹 (20.5%)、中枢神经毒性 (3.1%)、肝功能损害 (25.3%)、肾功能损害 (19.5%) 为主。经治疗后, 观察组临床总有效率为 91.8%, 换药率为 7.9%; 对照组总有效率为 82.6%, 换药率为 17.4%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中胃肠道症状、药疹、肾功能损害等毒性不良反应, 观察组改善率显著优于对照组 ($P < 0.05$); 肝功能损害、中枢神经毒性改善率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。生存质量评分, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗过程中两组患者均无严重不良事件的发生。**结论** 清毒胶囊能够有效减少 HAART 方案 (3TC + TDF + EFV) 所致的胃肠道症状、药疹及肾功能损害等相关不良反应, 提高患者生活质量, 并具有良好的安全性, 值得临床上推广应用。

关键词 高效抗反转录病毒治疗 清毒胶囊 不良反应 临床疗效 生活质量 安全性

中图分类号 R512.91

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.016

Clinical Observation of Qingdu Capsule Related Adverse Reaction on HIV Infection Caused by a Common HAART Scheme. Li Fuying, Wen Bin, Li Fenfen, et al. Chinese Medicine AIDS Research Center, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University, Guangxi 530001, China

Abstract **Objective** To investigate drug - related adverse of common first - line highly active antiretroviral therapy (HAART) in one month before, and observe the efficacy and safety of Qingdu capsule. **Methods** Observed and analyzed adverse reactions of the 380 cases HIV infection who used commonly first - line HAART scheme (3TC + TDF + EFV). The patients were randomly divided into control group and observation group, 190 cases in each group. The control group was given HAART + western medicine symptomatic treatment, the observation group adding Qingdu capsule on the basis of control group, treatment for 15 days. WHO - HIV quality of life scale and Karnofsky score were observed before and after treatment in the two groups, and evaluated the clinical efficacy and safety. **Results** The adverse reactions to HAART (3TC + TDF + EFV) mainly for gastrointestinal symptoms (24.5%), drug eruption (20.5%), neurotoxicity (3.1%), liver function damage (25.3%) and renal dysfunction (19.5%). After treatment, the total efficiency of the observation group was 91.8%, Dressing rate was 7.9%; the control group total effective rate was 82.6%, Dressing rate was 17.4%, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The improvement rate of gastrointestinal symptoms, drug eruption, renal dysfunction and other side effects, The observation group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). Liver function damage and improvement rate of neurotoxicity was not significantly different ($P > 0.05$). Comparing the scores of life quality, the observation group better than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The treatment process of two groups of patients had no serious adverse events. **Conclusion** Qingdu capsule can effectively reduce the adverse reactions which contain gastrointestinal symptoms, drug eruption and impaired renal function caused by HAART (3TC + TDF + EFV), improve the life quality of patients and has good safety. It is worthy

基金项目: 国家科技部国际合作项目 (2014DFA30580); 国家中医药管理局课题基金资助项目 (JDZX2012022); 教育部新世纪优秀人才支持计划基金资助项目 (NCET - 13 - 0745); 广西壮族自治区八桂学者专项基金资助项目; 广西壮族自治区中医药管理局科技专项基金资助项目 (GZZY13 - 24, GZPT1223); 广西壮族自治区科技攻关课题 (14124004 - 2 - 2, 1355006 - 7)

作者单位: 530001 南宁, 广西中医药大学 (李福英、黎芬芬); 530001 南宁, 广西中医药大学附属瑞康医院艾滋病研究中心 (文彬、姜枫、刘振威、李璇、张亚萍、邓鑫); 545600 柳州, 鹿寨县中医院 (邓碧云)

通讯作者: 邓鑫, 电子信箱: wx1358@163.com

of clinical application.

Key words Highly active antiretroviral therapy; Qingdu capsule; Adverse reaction; Clinical efficacy; Quality of life; Safety

高效抗反转录病毒治疗(HAART)极大抑制了人类免疫缺陷病毒(HIV)的复制,降低了机会性感染的发生率和病死率,提高了艾滋病(AIDS)患者的生活质量^[1]。国家“四免一关怀”政策的不断落实和推广,使得众多艾滋病感染者早期即可被发现并进行抗病毒治疗。但艾滋病患者免疫功能整体低下,药物耐受性差,加之抗病毒药物的毒性不良反应及早期免疫重建炎症综合征等,在抗病毒治疗早期不良反应时有发生,严重影响服药依从性,甚至耐药及治疗终止^[2,3]。如何避免或减轻药物相关不良反应成为当前迫切需要解决的问题。中医药治疗以人为本,强调机体五脏六腑,气血阴阳的平衡,在改善艾滋病患者临床症状,减轻抗病毒药物不良反应上有独特优势^[4,5]。笔者前期的探索研究也发现,中药制剂清毒胶囊在提高艾滋病患者生活质量及免疫功能上有一定疗效^[6]。基于此,本研究主要观察评估清毒胶囊对我国目前最常用 HAART(3TC + TDF + EFV)相关不良反应的临床疗效,为进一步推广中医药治疗艾滋病积累经验。

对象与方法

1. 一般资料:随机选取 2012 年 6 月~2014 年 10 月在笔者院及柳州市鹿寨县中医院门诊或住院诊治的 HIV 感染患者 380 例,均符合 2011 版《艾滋病诊疗指南》中无症状期的诊断标准,并且 CD4⁺T 淋巴细胞水平在 200~500 个/升范畴^[7]。其中男性 250 例,平均年龄为 35.27 ± 13.48 岁;女性 130 例,平均年龄为 33.46 ± 12.57 岁。排除标准:①患者 CD4⁺T 淋巴细胞 < 200 个/升。②严重肝、肾功能异常,严重心、肺部疾病;③合并结核病、肿瘤或其他严重的机会性感染;④合并脑膜炎;⑤怀孕或哺乳期女性;⑥同时服用其他药物。两组患者性别,年龄、CD4 水平间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前均进行服药的依从性教育并签署知情同意书。

2. 治疗方案:380 例患者均采用《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》中的一线抗病毒方案,即拉米夫定(3TC) + 替诺福韦(TDF) + 依非韦伦(EFV)治疗方案。自 HAART 后 1 个月内发生不良反应起,对照组给予西医对症治疗(肝损者给予甘草酸二铵胶囊 150mg,每天 3 次;肾损者服用金水宝胶囊 0.99g,每天 3 次;药疹者服用氯雷他定分散片 10mg

每天 1 次;消化道症状给予吗丁啉片 1 片,每天 3 次;神经毒性较重者给予换药)。观察组在对照组治疗基础上 + 清毒胶囊(由黄芪、苍术、黄芩、绞股蓝、茯苓、薏苡仁、灵芝、黑蚂蚁组成)6 粒,每天 2 次,温开水送服。清毒胶囊由广西中医药大学附属瑞康医院提供(桂药制字 Z20110001)。疗程均为 15 天。

3. 观察指标:(1)不良反应观察:观察前 1 个月内高效抗反转录病毒方案(3TC + TDF + EFV)相关不良反应。(2)临床疗效判定:①显效(症状,体征消失或较前改善 2/3 以上,复查血常规、肝肾功能均为阴性);②有效(症状,体征较前改善 1/3 以上,但 < 2/3,复查血常规、肝肾功能较前明显改善);③无效(临床症状,体征无明显改善或加重,血常规、肝肾功能改善不明显。总有效率(%) = [(显效人数 + 有效人数) / 总例数] × 100%。(3)生活质量评分:对两组患者治疗前后的卡氏评分,WHO - HIV 生存质量积分(WHOQOL - HIV - BREF)进行统计分析^[8,9]。(4)严重不良事件及换药率:观察两组患者严重不良事件发生率及因 HAART(3TC + TDF + EFV)相关不良反应而换药的比率。

4. 统计学方法:用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,属正态分布者采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 高效抗反转录病毒方案(3TC + TDF + EFV)相关药物不良反应:380 例患者经高效抗反转录病毒(3TC + TDF + EFV)治疗后,出现的药物不良反应主要以消化道症状(24.5%)、药疹(20.5%)、肝功能损害(25.3%)及肾功能损害(19.5%)、中枢神经毒性(3.1%)等为主(表 1)。

表 1 3TC + TDF + EFV 抗病毒方案主要药物
不良反应发生率

相关不良反应	主要观察项目	n (%)
消化道症状	恶心、呕吐、腹胀、腹泻、食欲不佳	93(24.5)
药疹	斑疹、丘疹、红斑	78(20.5)
肝功能损害	谷丙、谷草转氨酶,总胆红素	96(25.3)
肾功能损害	血肌酐、肌酐清除率,尿素、尿蛋白	74(19.5)
中枢神经毒性	头痛、失眠、注意力不集中、多梦、 抑郁、自杀倾向	11(3.1)
其他不适	皮肤干燥、疲倦、视力改变等	20(5.3)

2. 两组患者临床疗效及换药率:两组患者均无严重不良事件及死亡的发生,对照组有 33 例(17.4%)因不良反应而换药;观察组有 15 例(7.9%)换药,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者在改善胃肠道症状、肾功能损害及药疹方面优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者在改善肝功能损害、中枢神经毒性方面差异无统计学意义($P > 0.05$);综合疗效比较,观察组疗效率优于对照组($P > 0.05$,表 2)。

表 2 两组患者综合疗效及换药率比较

相关不良 反应	对照组		观察组		χ^2	P
	n	疗效率 (%)	n	疗效率 (%)		
胃肠道症状	46	83.6	47	92.5	4.252	0.037
药疹	39	87.2	39	96.7	4.187	0.039
肝功能损害	48	85.1	48	87.3	0.357	0.483
肾功能损害	37	76.6	37	89.5	5.124	0.006
中枢神经毒性	6	81.7	5	82.4	0.216	0.518
其他不适	10	84.3	10	96.2	5.656	0.000
换药率	33	17.4	15	7.9	6.018	0.000
综合疗效率		82.6		91.8	4.261	0.025

表 3 两组患者治疗前后卡氏评分、生活质量量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n		治疗前	治疗后	t	P
对照组	190	卡氏评分	78.1 ± 13.5	85.6 ± 12.7	3.794	0.000
		生活质量量表评分	82.51 ± 8.78	93.37 ± 8.70	4.458	0.000
观察组	190	卡氏评分	75.3 ± 14.2	92.3 ± 13.1	5.205	0.000
		生活质量量表评分	81.64 ± 8.47	99.39 ± 9.30	5.058	0.000
t		卡氏评分	-0.845	2.173		
		生活质量量表评分	1.082	3.250		
P		卡氏评分	0.400	0.037 [#]		
		生活质量量表评分	0.163	0.005 [#]		

研究均表明,药物不良反应与患者依从性之间存在显著的相关性^[11]。

国家“四免一关怀”政策的推进,使得广大感染者得到了及时检测和治疗,极大地避免了发展到艾滋病期。抗病毒方案也更趋成熟、简化,目前 HAART (3TC + TDF + EFV) 方案,由于服药便捷(每天 1 次,睡前服),可以最大限度保护患者隐私,成为首选的一线抗病毒方案,因此研究该方案所致相关不良反应则突显重要。本研究对 380 例 HIV 感染者经 HAART (3TC + TDF + EFV) 后出现的相关不良反应进行了回顾性分析,发现主要以胃肠道症状(24.5%)、药疹(20.5%)、中枢神经毒性(3.1%)、肝功能损害(25.3%)及肾功能损害(19.5%)为主。O'Brien

3. 生活质量评分:治疗前两组患者卡氏评分、生活质量量表评分差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后卡氏评分、生活质量量表评分均显著高于治疗前($P < 0.05$);比较治疗后卡氏评分、生活质量量表评分,观察组优于对照组($P < 0.05$,表 3)。

讨 论

高效抗反转录病毒治疗(HAART)可显著抑制 HIV/AIDS 患者体内病毒的复制,重建机体的免疫功能,提高生存质量,降低病死率,并可控制疫情发展,使艾滋病成为了可防可控的慢性感染性疾病。与其他慢性病不同,艾滋病抗病毒治疗需要长期按时、按量服药才能维持体内足够的血药浓度,如患者自行停药或不规律服药,很容易耐药,从而导致抗病毒治疗的失败,因此保持良好的服药依从性是 HIV/AIDS 患者获得最佳治疗效果的根本保证。然而 HIV/AIDS 患者免疫功能降低及特殊的免疫激活状态,服用抗病毒药后在抑制 HIV 复制的同时也抑制了其他宿主细胞 DNA 聚合酶活性,故难免出现各种各样的不良反应,给患者带来心理和身体的双重负担^[10]。国内外

等^[12]研究结果表明,胃肠道不良反应是导致治疗中止的最主要原因,而姚仕堂等^[13]研究表明 HAART 相关不良反应中,药疹是引起患者换药主要原因,肝损则是停药或终止治疗的重要因素。如何减少或避免这些不良反应,提高患者的服药依从性是治疗 HIV/AIDS 亟待解决的问题。

中医文献并无艾滋病病名,现代多数观点认为艾滋病是人体感染“疫毒”后,人体五脏六腑受损,气血津液失调,从而产生一系列病变。HAART 作为一种鸡尾酒疗法,是复合用药,毒性不良反应易叠加,在抑制体内“疫毒”的同时也损伤了人体的正气。正气虚则肺主皮毛功能失调,卫外不固,故体外易发皮疹;药毒作用于脾,则影响脾胃运化,出现如恶心、呕吐、脘

痞、腹痛、腹泻等胃肠道症状;脾虚肝郁则胁痛、易怒、脉弦等肝脏受损表现;肾气虚则腰膝无力、疲乏、骨质异常等;脑髓失养则出现精神恍惚、记忆力下降等神经毒性反应。目前的研究发现中医药虽然在抗病毒疗效上并不占优,但在增强免疫功能,减少毒性不良反应,提高生活质量上确有西医无法比拟的优势^[14]。

清毒胶囊主要由黄芪、苍术、黄芩、绞股蓝、茯苓、薏苡仁、灵芝、黑蚂蚁等组成。研究结果显示,加服清毒胶囊组在改善胃肠道症状、药疹及肾功能损害方面优于对照组($P < 0.05$)。胃肠道不良反应的改善可能与方中黄芪益气固表,温养脾胃;薏苡仁、苍术、茯苓等健脾胃,渗湿止泻,辟秽之功效有关。黄芩、绞股蓝味苦寒,具有清热燥湿,解毒之效;配合黄芪的益气固表之功,诸药合用可在祛除体内药毒的同时,不忘扶正固本,故在改善 HAART 相关药疹方面有一定优势。灵芝性甘平,补益气血,是中医扶正固本、滋补强壮的珍贵中药;黑蚂蚁性平略温,有扶正固本、滋补肝肾、补益气血等作用;在 HAART 早期治疗中,清毒胶囊通过补肾精,益髓,扶助正气等,从而达到减轻肾损害等毒性不良反应。陈莉华等^[15]通过对艾滋病患者 HAART 后相关不良反应的中医证型进行聚类分析,发现肝郁脾虚湿盛型和脾胃气虚型所占比率大,辨证用药尤注重健脾祛湿,疏肝补肾。在本研究中,清毒胶囊对肝功能损害的改善和对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与本方缺乏补肝益髓药有关,这是今后需要完善之处。

本研究结果也表明,加服清毒胶囊组在改善 HAART 相关不良反应中,综合疗效改善情况显著优于对照组($P < 0.05$),换药率低于对照组($P < 0.05$),而 HAART 相关不良反应的减少,可以避免频繁换药的发生,这无疑有助于减少耐药的发生及服药依从性的提高。研究表明,接受 HAART 治疗后的 1~2 年,患者的生活质量较前确有明显提高,但之后基于种种原因,患者的生活质量确慢慢下降,这严重影响了患者服药依从性^[16]。如何提高患者远期生活质量,是国内外研究者一直探索解决的问题。在笔者的研究中,早期 HAART 加清毒胶囊治疗,在改善生活质量(卡氏评分、生活质量量表评分)上均优于对照组($P < 0.05$),这是否意味着也可以改善患者远期生活质量,是今后需要进一步探索和解决的问题。

参考文献

- Manfredi R. Management of hypertriglyceridaemia caused by combination antiretroviral therapy in HIV - infected patients: role of omega - 3

- polyunsaturated fatty acids at different dosages, compared with fibrates [J]. Int J STD AIDS, 2010, 21 (1): 73 - 74
- Zhu HH, Yuan JJ, Wang Y, et al. Long - term use of first - line highly active antiretroviral therapy is not associated with carotid artery stiffness in human immunodeficiency virus - positive patients [J]. Braz J Infect Dis, 2014, 18 (5): 496 - 500
- Rajesh R, Sudha V, Varma DM, et al. Association between medication adherence outcomes and adverse drug reactions to highly active antiretroviral therapy in indian human immunodeficiency virus - positive patients [J]. J Young Pharmacists, 2014, 4 (4): 250 - 260
- Wang J, Liang BY, Lu JM, et al. A sixty - month study of the change of CD4 T - lymphocyte cell count treated with traditional Chinese medicine in 565 HIV/AIDS patients [J]. Chin J AIDS STD, 2013, 19 (7): 468 - 471
- Liu Y, Zou W, Wang J. General introduction of clinical reserches on HIV/AIDS treatment with TCM [J]. China J Tradit Chin Med and Pharmacy, 2009, 24 (3): 350 - 353
- 苏齐鉴,李益忠,吴卫群,等. 参灵扶正胶囊和清毒胶囊治疗艾滋病的临床疗效分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33 (11): 1476 - 1480
- 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南 (2011 版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4 (6): 321 - 330
- 危建安,陆嘉明,周伟,等. 中医药治疗 HIV/ADIS 临床登记表 [S]. 5 省中医药治疗艾滋病项目临床技术培训资料, 2004: 12 - 25
- 刘为民,何丽云,王建,等. 世界卫生组织艾滋病生存质量量表中文版介绍及其使用说明 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16 (10): 1 - 2, 52
- 高勇,罗瑞得. 核苷类似物 HIV 的研究进展 [J]. 国外医学: 流行病学传染病学分册, 2001, 28 (1): 10
- Rajesh R, Sudha V, Varma D, et al. Association between medication adherence outcomes and adverse drug reactions to highly active antiretroviral therapy in Indian human immunodeficiency virus - positive patients [J]. J Young Pharm, 2012, 4 (4): 250 - 260
- O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, et al. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003, 34 (4): 407 - 414
- 姚仕堂,段松,项丽芬,等. 云南省德宏州 3014 例艾滋病患者接受抗病毒治疗后药物不良反应分析 [J]. 中国病毒病杂志, 2011, 1 (2): 128 - 134
- 李静茹,马建萍,马秀兰,等. 平艾合剂 I 号方治疗 HIV/AIDS 患者 107 例临床研究 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2013, 15 (5): 877 - 879
- 陈莉华,金艳涛,郭会军,等. 艾滋病患者高效抗逆转录病毒治疗后不良反应的中医证型聚类分析 [J]. 中国全科医学, 2012, 15 (35): 4049 - 4051
- Stangl AL, Wamai N, Mermin J, et al. Trends and predictors of quality of life among HIV - infected adults taking highly active antiretroviral therapy in rural Uganda [J]. AIDS Care, 2007, 19 (5): 626 - 636

(收稿日期:2015 - 06 - 17)

(修回日期:2015 - 06 - 22)