

· 临床论著 ·

广西壮族自治区一线抗病毒方案治疗儿童艾滋病患者的临床特点及疗效分析

唐志荣 陈杰 鲁鸿燕 胡月英 崔建军 赵燕

【摘要】 目的 描述和评价广西壮族自治区接受一线高效抗反转录病毒治疗方案的儿童艾滋病患者的临床特点及疗效。**方法** 以68例以往未接受过抗反转录病毒治疗的儿童艾滋病患者作为研究对象进行队列分析,对治疗基线以及治疗后每3~6个月患儿的CD4⁺T淋巴细胞百分比以及病毒载量进行统计分析,以评估该组儿童艾滋病患者抗病毒治疗效果。**结果** 患儿平均年龄为3岁(0.2~8岁),其中男39例,女29例,感染途径皆为母婴传播。高效抗反转录病毒治疗方案:行AZT + 3TC + NVP者52例,D4T + 3TC + NVP者16例。患儿接受抗反转录病毒治疗后,CD4⁺T淋巴细胞百分比显著升高,治疗满12个月、24个月、36个月的患儿CD4⁺T淋巴细胞百分比分别为23.8%、28.0%、30.0%。治疗1年以上,病毒载量控制在400拷贝/ml以下的患儿比例为62%~83%。**结论** 在资源有限地区,规范使用一线AZT/D4T + 3TC + NVP方案,可以明显改善儿童艾滋病患者免疫学和病毒学状况。

【关键词】 儿童艾滋病;抗病毒治疗

Clinical characteristics and efficacy of pediatric AIDS patients on first-line highly active antiretroviral therapy in Guangxi Zhuang Autonomous Region TANG Zhi-rong, CHEN Jie, LU Hong-yan, HU Yue-ying, CUI Jian-jun, ZHAO Yan. Guangxi Center for Diseases Prevention and Control, Nanning 530028, China
Corresponding author: ZHAO Yan, Email: zhaoyanmly@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To describe and evaluate the clinical characteristics and efficacy of pediatric AIDS patients on first-line highly active antiretroviral therapy in Guangxi Zhuang Autonomous Region. **Methods** Total of 68 antiretroviral-naive, AIDS children were enrolled in this study. CD4⁺T lymphocytes percentage and HIV-1 RNA viral load were measured before HAART and effect of HARRT in this region was assessed every 3-6 months during treatment. **Results** The median age was 3 (0.2-8) years old, 39 (57.4%) were male and 29 (42.6%) were female. All of them were infected with HIV via mother-to-child-transmission. Fifty two patients

基金项目:国家“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项资助项目(2008ZX10001-007)

作者单位:530028 南宁市,广西壮族自治区疾病预防控制中心(唐志荣、陈杰、鲁鸿燕、胡月英);中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(崔建军、赵燕)

通讯作者:赵燕,Email: zhaoyanmly@yahoo.com.cn

(76.5%) began with AZT + 3TC + NVP regimen as well as 16 (23.5%) with D4T + 3TC + NVP regimen. CD4⁺ T lymphocytes percentage increased to 23.8%, 28.0% and 30.0% after 12 months, 24 months and 36 months treatment, respectively. After 12 months, the percentage of children's viral load less than 400 copies/ml ranged from 62% to 83%. **Conclusions** This study suggests that first-line HARRT with AZT or D4T + 3TC + NVP regimen may induce beneficial virological and immunological outcomes from AIDS children in resource limited areas.

【Key words】 Children with acquired immune deficiency syndrome (AIDS); Antiretroviral therapy

根据联合国艾滋病规划署最新统计数据,全球现存 HIV/AIDS 患儿 3300 (3030 ~ 3610) 万例,其中感染 HIV-1 者约 200 (190 ~ 230) 万,每年新发感染儿童 60 万例,仅 2007 年一年有 27 (25 ~ 29) 万儿童死于 AIDS,约 95% 的 HIV-1 感染发生在医疗资源可及性差的发展中国家^[1]。儿童感染者虽然只占 HIV-1 感染者总数的 4%,但死于 AIDS 的儿童却占总死亡人数的 20%。根据国家疫情估计数字显示:中国通过母婴传播的患者人数约占总估计患者人数的 1%^[2]。广西壮族自治区 1989 年报告首例艾滋病病毒感染者,目前 HIV 流行疫情在全国占第二位,感染患者及家庭多数经济情况不佳。广西壮族自治区于 2003 年 7 月开始艾滋病抗病毒治疗,其中累计儿童患者共 185 例。

世界卫生组织 (WHO) 推荐各国采用公共策略为艾滋病患者提供抗病毒治疗^[3]。2004 年国家公布为患者提供免费治疗的“四免一关怀”政策,并于 2005 年开始儿童艾滋病抗病毒治疗工作^[4]。目前,我国使用的一线抗病毒治疗方案为 WHO 推荐的资源有限地区的 2 种核苷类逆转录酶抑制剂 + 1 种非核苷类逆转录酶抑制剂的方案,即齐多夫定 (AZT) 或司他夫定 (D4T) + 拉米夫定 (3TC) + 奈韦拉平 (NVP) 或依非韦伦 (EFV),目前接受抗病毒治疗的患者多以 5 岁以上患者居多,由于儿童患者治疗难度大,服药依从性相对困难,因此在农村地区抗病毒治疗的效果有待进一步提高^[4]。

本文对广西壮族自治区疾病预防控制中心门诊治疗的儿童艾滋病患者一线方案的治疗效果进行评估分析,以了解该地区儿童抗病毒治疗患者特点及现状。

资料与方法

一、研究对象

2005 年 10 月 ~ 2008 年 12 月,广西壮族自治区疾病预防控制中心门诊就诊的符合抗病毒治疗标准的儿童患者共 84 例。为使治疗效果和评价更具有可比性,排除治疗时间少于 6 个月 (即 2008 年 6 月 31 日以后开始治疗) 以及非 AZT/D4T + 3TC + NVP 一线治疗的患者共 16 例,共有 68 例纳入分析。该组患者开始抗病毒治疗前未曾服用过任何抗反转录病毒药物。

二、诊断标准及药物剂量

18个月以上的患儿经 HIV 抗体确认实验(Western blot)诊断,18个月以内患儿经病毒学诊断,包括 HIV RNA 及 HIV DNA 方法。符合国家免费艾滋病抗病毒治疗入选标准:即出现 WHO 临床分期 3 期以上的表现或 CD4⁺ T 淋巴细胞计数 < 200/μl 或 CD4⁺ T 淋巴细胞百分比 < 15% (5 岁以上),CD4⁺ T 淋巴细胞计数 < 350/μl 或 CD4⁺ T 淋巴细胞百分比 < 15% (3 ~ 5 岁),CD4⁺ T 淋巴细胞计数 < 750/μl 或 CD4⁺ T 淋巴细胞百分比 < 20% (1 ~ 3 岁),CD4⁺ T 淋巴细胞计数 < 1500/μl 或 CD4⁺ T 淋巴细胞百分比 < 25% (< 1 岁)。

药物剂量参见国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册中儿童抗病毒治疗体重剂量表,AZT:180 ~ 240 mg/(m² · 次),D4T:1 mg/kg,3TC:4 mg/(kg · 次),NVP:180 ~ 240 mg/(m² · 次),均为每日 2 次^[6]。

三、研究方法

采用病例报告表收集患者人口学、流行病学、临床及实验室资料。病例 CD4 及病毒载量(VL)的测定均在具有国家认证的实验室完成。采用美国 BD 公司 FACS Calibur 流式细胞仪检测患儿外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞绝对计数或 CD4⁺ T 淋巴细胞百分比。法国生物酶里埃公司 NucliSens Easy QTM 试剂检测病毒载量。

四、统计学方法

数据采用 SPSS 13.0 统计软件处理。计数资料进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、基本情况

共 68 例患者纳入分析,入选患者的平均年龄 3 岁(0.2 ~ 8 岁),其中男 39 例,女 29 例。用药方案为 AZT + 3TC + NVP(52 例)和 D4T + 3TC + NVP(16 例)。有 1 名患儿死于 HIV 感染相关疾病,7 名患儿因各种原因转诊,60 名患儿持续在本中心门诊治疗。68 名患儿的基线情况见表 1,所有患者均通过母婴传播感染,5 岁以下患者居多,CD4⁺ T 淋巴细胞计数及 CD4% 显示患者均处于严重免疫抑制状态,患者平均病毒载量为 5 log₁₀ 拷贝/ml 以上。

表 1 68 名接受一线抗病毒治疗儿童患者的基本情况及临床特点

年龄(岁)	人数	平均年龄(岁)	性别(男/女)		感染方式
			I ~ II 期	III ~ IV 期	
≤1	10	0.8(0.2 ~ 1.0)	6/4		母婴
1 ~ 3	29	2.1(1.2 ~ 3.0)	21/8		母婴
3 ~ 5	19	3.7(3.1 ~ 4.7)	8/11		母婴
>5	10	6.5(5.2 ~ 8.0)	4/6		母婴
总计	68	3.0(0.2 ~ 8.0)	39/29		母婴

年龄(岁)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞 胞均数(/μl)	CD4 百分比均数(%)	WHO 分期(%)		病毒载量(log ₁₀ 拷贝/ml)
			I ~ II 期	III ~ IV 期	
≤1	1346	15.2	20.0	80.0	5.78
1 ~ 3	488	8.9	51.9	48.1	5.65
3 ~ 5	216	6.2	68.8	31.2	5.72
>5	230	7.2	66.7	33.3	5.41
总计	500	8.8	53.2	46.8	5.70

二、疗效评价

1. CD4⁺ T淋巴细胞百分比(CD4%)的变化:CD4%是评价儿童艾滋病患者免疫功能、疾病进展程度以及治疗效果的重要指标。图1反映了接受抗病毒治疗儿童艾滋病患者不同时间CD4%变化情况。患者治疗3个月时CD4%的上升最为显著,且随着时间的延长CD4%呈逐渐升高趋势,治疗满12个月、24个月、36个月的患者平均CD4%为23.8%、28.0%、30.0%。分别对治疗12个月和24个月患者的平均CD4%与基线CD4%比较,统计学分析显示 $P < 0.001$,具有显著统计学差异。

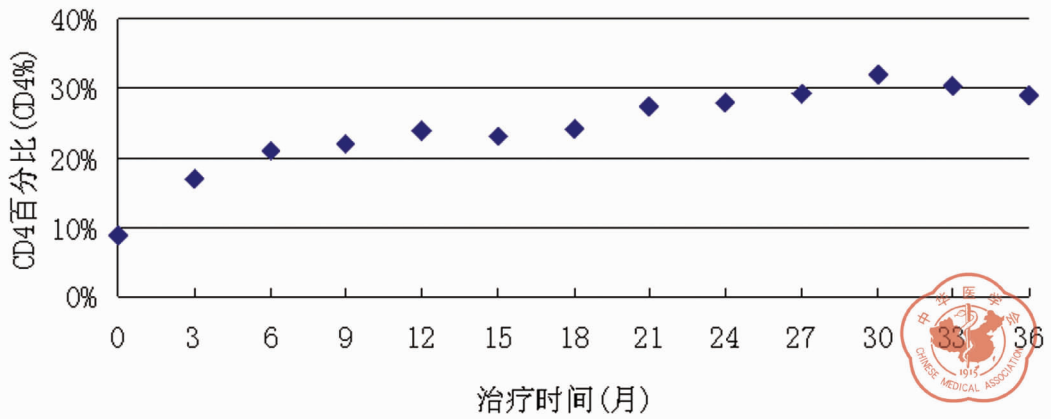


图1 接受抗病毒治疗的儿童艾滋病患者不同时间CD4%变化情况

2. 病毒载量(VL)变化:VL的变化直接反映了药物对病毒的抑制情况,多数患者在接受抗病毒治疗后6个月,VL就可以维持在比较低的水平。该组患者治疗满6个月、12个月、24个月和36个月时检测患者的病毒载量 < 400 拷贝/ml的比例分别为54%、62%、82%和83%。

表2 接受抗病毒治疗儿童艾滋病患者不同时间病毒载量变化情况

治疗时间	检测人数(例)	VL < 400 拷贝/ml人数	患者百分比(%)
6个月	59	32	54
12个月	42	26	62
24个月	22	18	82
36个月	6	5	83

讨 论

儿童感染HIV后发病特点与成人不同,表现为疾病进展迅速、高病毒血症、快速的免疫学抑制等特点^[7,8]。另外,由于存在药物可及性、用药剂量个体化、特殊体内药代动力学变化等因素,接受抗病毒治疗后治疗成功的难度更大^[9]。但是抗反转录病毒治疗是目前公认的最有效控制HIV感染后疾病进展的手段^[10]。由于儿童群体的特殊性,儿童艾滋病的抗病毒治疗在全球范围内都具有挑战性,

目前全球仅有 10% 需要治疗的儿童患者接受了治疗。我国艾滋病儿童免费抗病毒治疗工作 2005 年正式启动,最早开始于中原地区的省份如河南等^[11],接受治疗的儿童患者年龄较本省偏大,平均 7~8 岁,主要是由于中原地区 HIV 感染的流行较早,集中在 90 年代早中期^[12]。儿童感染 HIV 的方式主要为母婴传播,在本治疗点就诊的患者均由该方式感染,患者接受抗病毒治疗时处于高病毒血症及严重免疫抑制状态。另外,本中心门诊接诊的该组病例年龄较小,开始抗反转录病毒治疗平均年龄为 3 岁,提示患者多为近年感染,因此预防母婴传播 HIV 的工作亟待进一步加强。

目前本区儿童感染者人数有限,且分布在多个地市。为了提高治疗质量,本省对儿童艾滋病患者治疗采取集中管理的方式,区疾病预防控制中心门诊是为儿童艾滋病患者提供治疗的主要治疗点之一,患者在此可以得到规范的实验室检测、治疗及健康宣教。在提供治疗前,专业人员首先对患儿和家长进行治疗前咨询和依从性教育,让患儿家长明确治疗的必要性及相关药物使用信息,在每次随访时进行规范的体检和检测,同时由护士使用药片计数方法确定患者服药依从性。

儿童免疫功能评价需要进行 CD4⁺ T 淋巴细胞百分比检测,尤其是 5 岁以下的患者,目前本中心门诊治疗点全部为儿童患者提供 CD4⁺ T 淋巴细胞百分比检测,更便于监测结果的统一,利于病情监测。同时为儿童患者提供病毒载量的检测,可及时对患者治疗效果进行评价。

WHO 建议资源有限地区的一线抗病毒治疗药物是 2 种核苷类逆转录酶抑制剂 + 1 种非核苷类逆转录酶抑制剂,核苷类逆转录酶抑制剂为 AZT/D4T + 3TC,非核苷类逆转录酶抑制剂主要是 NVP 或 EFV,但是 EFV 限用于 3 岁以下儿童。我国目前的治疗也采用上述推荐方案,在中原农村地区,治疗一年时病毒学成功率接近 60%^[13]。本中心门诊就诊患者各时间点的病毒学治疗效果均在 60% 以上。

患者接受抗病毒治疗后,免疫学反应明显,无论起始治疗时患者年龄及基线 CD4% 如何,在接受治疗 6 个月后 CD4% 均可上升到 20%。当患者的免疫抑制程度改善后,患者出现相关疾病的可能性就会大大改善,从而改善生活质量、延长生命。但患者只有最终达到长期病毒学抑制才能维持免疫状态的改善。一般来说,儿童患者达到并维持长期的病毒学抑制要比成人患者困难。泰国一组儿童患者的前瞻性观察研究显示,治疗 1 年时 EFV 组和 NVP 组病毒学成功率为 91%、64%,一年半时分别为 98%、71%,说明 NVP 方案差于 EFV 方案,同时发现儿童患者达到病毒学抑制需要时间更长,超过一年或更久。其中基线情况、用药方案、依从性都影响患者疗效^[14]。非洲的队列观察研究结果显示,使用同样的治疗方案,治疗 3 年的病毒学成功率在 45% 左右^[15]。一项大型的针对发达国家和发展中国家儿童抗病毒治疗的效果及影响因素的研究分析显示,即使是 CD4% 在 5% 以下,年龄越小的儿童患者接受治疗后免疫学反应越好,但在大年龄段儿童却并

非如此,原因有待进一步研究。该研究还发现,1年时的病毒学成功率在67%~71%,CD4%上升12%~13%^[16]。治疗失败多与服药依从性、不正确的药物剂量或药物效力有关,早期的病毒载量控制与患者的预后相关^[17]。

本中心从治疗点的治疗效果分析,这组患者均使用NVP方案,与其他文献队列研究结果近似,多数患者取得了较好的病毒学和免疫学结果,并且随着治疗时间延长效果更加明显。由于该队列为开放队列,患者的治疗时间长短不一,因此限制了数据分析。同时,对于患者的长期治疗效果及反应需要加大病例观察人数并延长观察时间。

参 考 文 献

- 1 Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO) 2007. AIDS epidemic update; 2007. <http://www.unaids.org/>.
- 2 国务院防治艾滋病工作委员会办公室,联合国艾滋病中国专题组. 中国艾滋病联合评估报告. <http://www.chinaaids.cn/>.
- 3 Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet*,2006,368:505-510.
- 4 Zhang FJ, Pan J, Yu L, et al. Current progress of China's free ART program. *Cell Res*,2005,15:877-882.
- 5 赵燕,郭万申,贾曼红,等. 全国六省市儿童HIV感染者流行病学调查. *中国医学科学院学报*,2006,28:655-657.
- 6 张福杰主编. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册. 北京:人民卫生出版社,2007. 48-52.
- 7 王临虹主编. 艾滋病儿童抗病毒治疗与关爱手册. 北京:人民卫生出版社,2005. 5-7.
- 8 Chakraborty R. HIV-1 infection in children: a clinical and immunologic overview. *Curr HIV Res*,2005,3:31-41.
- 9 Eley B, Nuttall J. Antiretroviral therapy for children: challenges and opportunities. *Ann Trop Paediatr*,2007,27:1-10.
- 10 World Health Organization. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. 2006. <http://www.who.int/>.
- 11 赵燕,张福杰,豆智慧,等. 儿童艾滋病275例临床特点分析. *中华传染病杂志*,2008,26:430-432.
- 12 Zhang FJ, Au MC, Bouey PD, et al. The diagnosis and treatment of HIV-infected children in China: challenges and opportunities. *J Acquir Immune Defic Syndr*,2007,44:429-434.
- 13 Zhang FJ, Haberer JE, Zhao Y, et al. Chinese pediatric highly active antiretroviral therapy observational cohort: a 1-year analysis of clinical, immunologic, and virologic outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr*,2007,46:594-598.
- 14 Puthanakit T, Oberdorfer A, Akarathum N, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children participating in Thailand's National Access to Antiretroviral Program. *Clin Infect Dis*,2005,41:100-107.
- 15 Rouet F, Fassinou P, Inwoley A, et al. Long-term survival and immuno-virological response of African HIV-1-infected children to highly active antiretroviral therapy regimens. *AIDS*,2006,20:2315-2319.
- 16 Kekitiinwa A, Lee KJ, Walker AS, et al. Differences in factors associated with initial growth, CD4, and viral load responses to ART in HIV-infected children in Kampala, Uganda, and the United Kingdom/Ireland. *J Acquir Immune Defic Syndr*,2008,49:384-392.
- 17 Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, et al. Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral therapy programme in South Africa: a cohort study. *BMC Infect Dis*,2008,8:93.

(收稿日期:2009-06-01)

(本文编辑:温少芳)

唐志荣,陈杰,鲁鸿燕,等. 广西壮族自治区一线抗病毒方案治疗儿童艾滋病患者的临床特点及疗效分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2010,4(1):33-38.