

人的治疗, 以及造血干细胞移植病人的预防用药。不良反应包括发热、恶心、呕吐、嗜酸性粒细胞升高、转氨酶升高等。

【参考文献】

- [1] 斯崇文, 贾辅忠, 李家泰主编. 深部真菌感染的治疗. 感染病学. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 1531~1539
- [2] Wong - Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. Clin Infect Dis, 1998, 27: 603~618
- [3] White MH, Anaissie EJ, Kusne S, et al. Amphotericin B colloidal dispersion vs amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis, 1997, 24: 635~642
- [4] Johnson HB, Kaeffmen CA. Voriconazole: An ewtriazole antifungal agent. Clin Infect Dis, 2003, 36: 610~617
- [5] Uchida K, Yokota N, Yamaguchi H. In vitro antifungal activity of posaconazole against various pathogenic fungi. Int J Antimicrob Agents, 2001, 18: 167~172
- [6] Arikan S, Rex JH. New agents for the treatment of systemic fungal infections - current status. Expert Opin Emerging Drugs, 2002, 7: 241~244
- [7] Lefschler BV, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of an new antifungal class. J Antimicrob Chemother, 2003, 51: 513~521
- [8] Frommeling RA. Micafungin Sodium (FK63). Drug Today, 2002, 38: 245~257
- [9] Uzun O, Kocagoz S, Cetinkaya Y, et al. In vitro activity of a new echinocandin, LY303366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical yeast isolates. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41: 1156~1157
- [10] Frommeling RA. Micafungin Sodium (FK463). Drug Today, 2002, 38: 245~257

文章编号: 1672-3384(2005)-05-0013-04

艾滋病的抗病毒治疗

【作者】 李太生

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R512.91; R978.7

【文献标识码】 B

艾滋病 (AIDS) 是由艾滋病病毒 (HIV) 感染引起的一种传染病。其特征是 HIV 特异性地侵犯人体免疫系统的中枢指挥部分——CD4 + T 淋巴细胞, 造成 CD4 + T 淋巴细胞数量和功能的进行性破坏及感染和癌变, 导致艾滋病。

据联合国艾滋病规划署 (UNAIDS) 统计, 从 1981 年美国发现首例艾滋病至今, 全世界已有约 6 000 万艾滋病患者和 HIV 感染者, 且每天新增感染者 16 000 人, 并已造成 2 000 多万人死亡。中国自 1985 年发现首例艾滋病以来, 至 2004 年底已有约 84 万感染者和病人, 且呈指数般速度上升。目前仍缺乏根治 HIV 感染的药物, 多采用综合治疗: 抗 HIV 病毒治疗、预防和治疗机会性感染、增加机体免疫

功能、支持疗法以及心理方面的关怀, 其中以抗病毒治疗最为关键。

针对 HIV 的抗病毒治疗研究经历了多个阶段: 1987 年首先开始的核苷类单药治疗效果不佳, 仅能维持短期疗效。1992 - 1994 年试用两个核苷类药物联合治疗, 虽较单药治疗有进步, 但仍不尽如人意。1995 - 1997 年, 在发现 HIV 蛋白酶抑制剂的基础上, HIV 的治疗有了重大突破, 即出现了高效联合抗病毒治疗 (HAART, 俗称“鸡尾酒”疗法)。HAART 的目标是最大限度地抑制病毒复制, 保存和恢复免疫功能, 降低病死率和 HIV 相关性疾病的发病率, 提高患者的生活质量, 减少艾滋病的传播。现就我国的成人抗 HIV 治疗进展做一介绍。

1 国内现有抗逆转录病毒(antiretrovirus, ARV)药物

目前国际上 ARV 药物有 4 类 24 种, 分为核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI)、非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTI)、蛋白酶抑制剂 (PI) 和融合抑制剂 (FI)。目前国内有前 3 类共 12 种 ARV 药物 (详见表 1)。

2 开始 HAART 的指征和推荐方案

抗病毒治疗的指征, 目前国际上无统一的意见, 尤其是否要早期开始治疗争论更大。确实, 持续的 HIV 复制导致免疫系统的损伤和疾病的进展, 但抗病毒治疗的毒副作用、耐药株的产生、昂贵的治疗费用、需长期用药等都限制了早期治疗的开展。根据我们的经验, 建议在以下情况下可以开始 HAART (见表 2)。

表 2 成人及青少年 HIV 或 AIDS 病人开始 HAART 的指征和时机

临床分期	CD4 + T 细胞计数	推荐意见
急性期	无论 CD4 + T 细胞计数为多少	考虑治疗
无症状期	>350/mm ³ , 无论血浆病毒载量检测值为多少 200 ~ 350/mm ³	定期复查, 暂不治疗 定期复查, 出现以下情况之一即进行治疗: ① CD4 + T 细胞计数 1 年内下降 >30%; ② 血浆病毒载量 >100000/mL ③ 病人迫切要求治疗, 且保证有良好的依从性
艾滋病期	无论 CD4 + T 细胞计数为多少	进行治疗

需要提出的是, 在开始进行 HAART 前, 如果病人存在严重的机会性感染, 应控制感染后再开始治疗。

根据目前国际上已有的 ARV 药物, 多数联合 ART 起始方案使用 3 种药物组合: 可以使用 2 种 NRTI 联合 1 种 NNRTI 或联合 1 种 PI 的方案, 或 3 种 NRTI 联合应用方案等。按我国已有药物为基础推荐以下几种组合方案: ① 一线推荐方案: AZT(或 d4T) + 3TC + EFV(或 NVP)。② 替代方案: a. AZT(或 d4T) + 3TC + IDV; b. ddI + d4T + EFV(或 NVP); c. AZT + ddI + EFV(或 NVP)。

需要提出的是, 每种方案都有其优缺点, 例如毒性、耐药性对以后治疗产生的影响、实用性和可行性等, 需根据病人的具体情况来掌握。

3 疗效的评估

治疗有效与否主要通过病毒学指标、免疫学指标和临床症状三个方面进行评估, 其中最重要的是病毒学指标的改变。

3.1 病毒学指标

血浆病毒载量 (血浆 HIV - RNA 水平) 是监测 HIV 复制的指标。一般来讲, 治疗有效的病人, 在治疗 4 周末其血浆中病毒载量水平应下降 1 个 log 拷贝/mL 以上, 3 ~ 6 个月内应达到检测不出的水平。

3.2 免疫学指标

CD4 + T 淋巴细胞水平是 HIV 感染的主要免疫学指标。治疗 3 个月后, 患者的 CD4 + T 淋巴细胞计数较治疗前基线水平增加 30%, 或治疗 1 年后 CD4 + T 淋巴细胞计数增长 100/mm³, 提示治疗有效。

3.3 临床症状

治疗有效时, 患者体重增加, 临床症状能够缓解, 机会性感染的发生率降低。

4 换药的指征

4.1 治疗失败: ① 治疗方案不能有效控制病毒的复制。治疗 8 周后, 患者血浆中病毒载量较治疗前降低 1 个 log 拷贝/mL, 或治疗 6 个月后血浆中病毒载量没有降至“测不出”的水平。② 血浆中病毒载量经 HAART 治疗已达到“测不出”的水平后又出现明显反跳。③ CD4 + T 淋巴细胞计数不升高或治疗过程中出现 CD4 + T 淋巴细胞计数下降且低于治疗前的基线水平。④ HAART 过程中, 病人仍反复发生机会性感染和 (或) HIV 相关性疾病。

4.2 出现 ARV 药物的严重毒副作用: 如骨髓抑制、胰腺炎、重症皮疹、高脂血症、严重的肝功能异常等。

因药物毒副作用换药的方案 (以我国现有药物为基础, 见表 3)。

表1 国内现有12种ARV药物简介

药物名称	类别	用法与用量	主要毒副作用	ARV药物间相互作用和注意事项
齐多夫定 ¹ (zidovudine ,AZT)	NRTI	成人 300mg/次 q12h 新生儿/婴幼儿 2mg/kg q4次/d 儿童 160mg/m ² 体表面积 q8h	①骨髓抑制、严重的贫血或嗜中性粒细胞减少症；②胃肠道不适 恶心、呕吐、腹泻等；③肌酸激酶和谷丙转氨酶升高 乳酸酸中毒和(或)脂肪肝变性。	不能与 d4T 合用
拉米夫定 ¹ (lamivudine ,3TC)	NRTI	成人 150mg/次 q12h 或 300mg/次 qd 新生儿 2mg/kg q12h ;儿童 4mg/kg q12h	少且较轻微 偶有头痛、恶心、腹泻等不适	
去羟肌苷 ² (didanosine ,ddI)	NRTI	片剂 戒人体重≥60kg 200mg/次 q12h ; 适 体重<60kg 125mg/次 q12h 散剂 戒 人体重≥60kg 250mg/次 q12h 体重< 60 kg 167mg/次 q12h 新生儿/婴幼儿 : 50mg/m ² 体表面积 q12h 儿童 120mg /m ² 体表面积 q12h 空腹服用	①胰腺炎；②外周神经炎；③胃肠道不 如恶心、呕吐、腹泻等；④乳酸酸中毒 和(或)脂肪肝变性	与 IDV、RTV 合用应间隔 2h ; 与 d4T 合用会使二者的毒副 作用叠加
司坦夫定 ² (stavudine ,d4T)	NRTI	成人 体重≥60kg 40mg/次 q12h 体重< 60kg 30mg/次 q12h ;儿童 1mg/kg q12h (体重>30kg 按 30kg 计算)	①外周神经炎；②胰腺炎；③乳酸酸中 毒和(或)脂肪肝变性	不能与 AZT 合用 与 ddI 合用 会使二者的毒副作用叠加
阿巴卡韦 ³ (abacavir ,ABC)	NRTI	成人 300mg/次 q12h 新生儿/婴幼儿 不 建议用本药；儿童 8mg/kg q12h 最大剂 量 300mg q12h	①高敏反应一旦出现 应终身停用本 药；②恶心、呕吐、腹泻等	
Combivir ⁴	NRTI	成人 1片/次 q12h	见 AZT 与 3TC	见 AZT 与 3TC
Trizivir ³ (AZT + 3TC + ABC)	NRTI	成人 1片/次 q12h	见 AZT、3TC 和 ABC	见 AZT、3TC 和 ABC
奈韦拉平 ¹ (nevirapine ,NVP)	NNRTI	成人 200mg/次 q12h 新生儿/婴幼儿 : 5mg/kg q12h ;儿童 ≤8岁 4mg/kg q12h >8岁 7mg/kg q12h 注意 奈韦拉平 有导入期 即在开始治疗的最初 14d 需 先从治疗量的一半开始(qd) 如果无严 重的副作用才可以增加到足量(q12h)	①皮疹 出现严重的或可致命性的皮 疹应终身停用本药；②肝损害 出现重 症肝炎或肝功能不全应终身停用本药。	可引起 PI 类药物血浓度下降 , 与 IDV 合用时 剂量调整 至每次 1 000mg、q8h
依非韦伦 ⁴ (efavirenz ,EFV)	NNRTI	成人 600mg/次 qd ;儿童 体重 15 ~ 25 kg 200 ~ 300mg qd 26 ~ 40kg 300 ~ 400 mg qd ;>40kg 600mg qd 睡前服用	①中枢神经系统毒性 如头晕、头痛、 失眠、非正常思维等；②皮疹；③肝损 害；④高脂血症和高甘油三酯血症。	与 IDV 合用时 剂量调整 到每次 1 000 mg、q8h 不建议 与 SQV 合用
茚地那韦 ² (indinavir ,IDV)	PI	成人 800mg/次 q8h ;儿童 500mg/m ² 体 表面积 q8h 空腹服用	①肾结石；②对血友病病人有可能加 重出血倾向；③腹泻、恶心、呕吐等；④ 甲外翻、甲沟炎、脱发、溶血性贫血等； ⑤高胆红素血症；⑥高脂血症、糖耐量 异常、脂肪重新分布	与 NVP、EFV 合用时 剂量增 至每次 1 000mg q8h 服药期 间每日均匀饮水 1.5 ~ 2L
利托拉韦 ³ (ritonavir ,RTV)	PI	成人 在服药初至少用 2 周的时间将服用 量逐渐增加至 600mg/次 q12h 通常为第 1、2 天口服 300mg/次 q12h 第 3 ~ 5 天口 服 400mg/次 q12h 第 6 ~ 13 天口服 服 500mg/次 q12h	①恶心、呕吐、腹泻、头痛等；②外周神 经感觉异常；③转氨酶和 γGT 的升高； ④血脂异常；⑤糖耐量降低 但极少出 现糖尿病；⑥应用时间较长可出现脂 肪的重新分布	由于 RTV 可引起较重的胃肠 道不适 大多数病人无法耐受 本药 故多作为其他 PI 类药 物的激动剂 仅在极少的情况 下单独应用
洛匹那韦/ 利托那韦 ³ (lopinavir/ritonavir , kaletra ,LPV/RTV)	PI	成人 3 粒/次 q12h(kaletra 每粒含量 : LPV 133.3mg RTV 33.3mg) ;儿童 体重 7 ~ 15kg LPV 12mg/kg 和 RTV 3mg/kg , q12h ;15 ~ 40kg LPV 10mg/kg 和 RTV 2.5mg/kg q12h	主要为腹泻、恶心、血脂异常 也可出 现头痛和转氨酶升高	与 ddI 合用时 ddI 应在本药服 1h 或 2h 再口服

注 1 :已有国产药 2 :已有国产和进口药 3 :已注册 4 :已有进口药。

表3 HAART 中因药物毒副作用换药的原则和方案

治疗药物	主要的毒副作用(换药的原因)	可更换的药物
AZT	骨髓抑制作用、严重的胃肠道反应	d4T
d4T	外周神经炎、胰腺炎	AZT
	脂肪丢失或脂肪重新分布	ABC
NVP	严重的肝损害	EFV
	重症皮疹(非致命性的)	EFV
	致命性的皮疹	IDV
EFV	中枢神经系统毒性	NVP

5 结论

近年来的临床应用表明,HAART 治疗不仅能重建艾滋病患者的免疫功能,而且能显著减少 HIV 感染者

的各种机会性感染的发生率,降低艾滋病患者的死亡率,重建艾滋病病人的免疫功能。流行病学研究已经表明,西方国家自 1996 年应用 HAART 治疗以来,艾滋病患者的死亡率较前已下降了 5 倍之多,新发 HIV 感染人数也显著减少。艾滋病已不再是“不治之症”。除药物的毒副作用外,HAART 治疗也有其很大的局限性,如不能根除体内的 HIV 病毒、需长期维持治疗及昂贵的药费等。因此,在 HIV 领域内,对联合 ART 新的治疗策略的评估,以及高效、安全、具有良好药理特性且不产生耐药毒株的 ART 药物的研发仍是当务之急。

文章编号:1672-3384(2005)-05-0016-08

硫糖铝药理作用与临床应用现状

【作者】 杨昭徐

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R975.6

【文献标识码】 B

1968 年硫糖铝 (sucralfate) 作为抗消化性溃疡制剂在日本问世后,相继在世界各国广泛应用^[1,2]。该药作为重要的黏膜保护剂,近 20 年在基础研究和临床应用研究方面均有长足进展,本文就此作一综述。

1 硫糖铝的药理作用

硫糖铝是含 8 个硫酸根的蔗糖硫酸酯铝盐,分子量为 2086.74,呈非结晶形式,弱碱性。化学结构式为 $C_{12}H_{30}Al_8O_{15}S_8 \cdot xAl(OH)_3 \cdot yH_2O$,其 8 个硫糖蔗糖部分在碱性的氢氧化铝部分的分子之间交联,形成立体结构的桥形复合物,有显著的黏附性,带负电荷,可与许多带正电荷的化学基团结合,如与大分子蛋白(黏液、糖脂蛋白)以及与其他蛋白、肽、药物、金属等结合。可与胃十二指肠黏膜表面的黏液结合,形成复合的胶状物,通过物理、机械、离子交换和细胞因子介导等方面起黏膜保护作用^[3]。

硫糖铝的作用可概括为两方面:一是选择性地直接黏附在溃疡病灶部位起保护作用;二是激发黏膜的防御机制,起细胞保护作用^[4],即包括:①抗胃蛋白酶活性和吸附胆酸;②促进碳酸氢盐的分泌;③通过促进黏液分泌和改变黏液成分增强黏膜抵抗力;④刺激前列腺素(PG)分泌;⑤保护血管;⑥通过保护和刺激黏膜增殖促进上皮增生;⑦刺激生长因子如表皮生长因子产生。

1.1 结合胃蛋白酶、结合胆酸

硫糖铝可明显减轻由 aspirine 单一作用或 aspirine 与胆酸联合作用引起的黏膜损伤。这种保护作用不仅限于在酸性环境中,在胃酸分泌受抑时硫糖铝仍保持其黏膜保护作用。胃蛋白酶和胆酸均对胃黏膜有损伤作用,是消化性溃疡发病中的重要损害因素。硫糖铝能与胃蛋白酶结合,使其活性减弱或消失,减低它对黏膜的损害。硫糖铝所含有的铝具