·监测·

河南省2005—2008年艾滋病抗病毒治疗评估:患者CD4+T淋巴细胞计数和病毒载量分析

刘佳 崔为国 孙国清 朱新朋 田随安 孙定勇 杨文杰 李宁 朱谦 王哲

【摘要】 **目的** 为评估和预测河南省艾滋病抗病毒治疗状况,分析患者CD4+T淋巴细胞和病毒载量。**方法** 通过"河南省艾滋病检测实验室网络数据库"收集河南省艾滋病人群2009年CD4+T淋巴细胞计数和病毒载量检测结果及相关信息。对其中未治疗和2005—2008年加入一线抗病毒治疗人群(>13岁)的检测结果构成比进行横断面研究。**结果** 在2009年上、下半年河南省未治疗的艾滋病人群中,CD4+T淋巴细胞检测<200个/μl者均>20%(χ^2=2.059,P=0.151),200~350个/μl者的构成比则由上半年27.61%上升到下半年的29.41%(χ^2=4.636,P=0.031),>350个/μl者的构成比从上半年51.49%下降到下半年的48.60%(χ^2=9.767,P=0.002)。在未治疗的艾滋病人群中,病毒载量>10 000 copy/ml和>30 000 copy/ml者所占百分比分别为34.53%和19.65%。2005—2008年间加入一线抗病毒治疗的艾滋病人群中,治疗时间越长,CD4+T淋巴细胞>350个/μl者的构成比越高(χ^2=148.689,P<0.001),<200个/μl者的构成比则越低(χ^2=46.686,P<0.001);同时,病毒载量<500 copy/ml者的构成比越低(χ^2=9.066,P=0.003),>10 000 copy/ml者的构成比则越高(χ^2=6.597,P=0.010)。**结论** 河南省多年来进行的艾滋病一线抗病毒治疗疗效显著,但随着治疗时间的增加,治疗失败的风险也逐渐加大,应及时进行耐药监测,更换治疗方案。同时应加强未治疗人群的检测,加大抗病毒治疗的投入并扩大纳入治疗的范围。

【关键词】 艾滋病;治疗;CD4+淋巴细胞;HIV病毒载量

Study on the situation of antiretroviral therapy against HIV/AIDS in Henan province based on the CD4+ T cells count and virus load

LIU Jia, CUI Wei-guo, SUN Guo-qing, ZHU Xin-peng, TIAN Sui-an, SUN Ding-yong, YANG Wen-jie, LI Ning, ZHU Qian, WANG Zhe. Institute for Prevention and Control of STD and AIDS, Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China

Corresponding author: WANG Zhe, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Mega-Projects of China (No. 2009ZX10001-017).

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the CD4+T cells and virus load in HIV/AIDS affected population and to evaluate the HIV/AIDS antiretroviral therapy programs in Henan province. **Methods** "Henan HIV/AIDS Testing Laboratory Network Database" was used to collect the data on CD4+ T cells and virus load (VL) value and corresponding information in HIV/AIDS population of Henan in 2009. Cross-sectional studies was used to study the constituent ratio of CD4+T cells and virus load value in individuals who had not received antiretroviral-treated (ART) and had joined first-line ART between the year of 2005 to 2008 among HIV/AIDS population of Henan. **Results** As to these people living with HIV/AIDS that had not received ART in the first half and the second half year of 2009, the constituent ratio of individuals whose CD4+T cells were less than 200 cells/μl both accounted for more than 20% (χ^2=2.059, P=0.151). The constituent ratio of individuals whose CD4+T cells were in 200-350 cells/μl and more than 350 cells/μl increased from 27.61% to 29.41% (χ^2=4.636, P=0.031) and decreased from 51.49% to 48.60% (χ^2=9.767, P=0.002), respectively. Meanwhile, we saw 34.53% and 19.65% of the patients whose virus load was >10 000 copy/ml

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.09.013

基金项目:国家科技重大专项(2009ZX10001-017)

作者单位:450016 郑州,河南省疾病预防控制中心性病艾滋病防治研究所

通信作者:王哲, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

and >30 000 copy/ml in this population. Patients that joined first-line ART during 2005-2008 showed the following results: the longer of the therapy time, the higher constituent ratio of individuals whose CD4+ T cells were more than 350 cells/μl (χ^2=148.689, P<0.001) and the lower constituent ratio of individuals of whose CD4+ T cells were less than 200 cells/μl (χ^2=46.686, P<0.001). Simultaneously, the lower constituent ratio of individuals whose viral load was less than 500 copy/ml (χ^2=9.066, P=0.003) and the higher constituent ratio of individuals whose virus load was more than 10 000 copy/ml (χ^2=6.597, P=0.010). **Conclusion** Significant curative effect had been achieved in AIDS first-line ART of Henan, but along with the increasing treatment time, the risk of treatment failure also increased. Drug resistance test and changing of treatment protocols were needed. To reach better and more efficient effects on therapy, factors as more detections and investments on ART, expanding the scope of treatment etc. were needed on those people living with HIV/AIDS that had not received ART.

【Key words】 AIDS; Therapy; CD4+T cells; HIV virus load

CD4+T淋巴细胞计数和HIV病毒载量是艾滋病治疗中判断和预测病程，指导抗病毒治疗、评价治疗效果的标准[1,2]。河南省2003年开始艾滋病一线抗病毒治疗，截止2009年底有2万多例正在接受治疗，但还有部分已知感染者未接受治疗。2003年河南省为HIV感染者/艾滋病患者(HIV/AIDS)开展免费CD4+T淋巴细胞计数和病毒载量检测，到2009年该项检测已基本覆盖省内所有已知的HIV/AIDS。而省内未接受治疗的HIV感染者情况如何，是否迫切需要进入治疗，正在接受治疗的艾滋病人群情况怎样，随着治疗时间的延长是否出现耐药，抗病毒治疗一线药的应用情况以及换药的必要性如何，这些都需要全面大量的检测数据进行说明。本研究根据"河南省艾滋病检测实验室网络数据库"收集的2009年CD4+T淋巴细胞计数和病毒载量检测数据，评估和预测河南省艾滋病治疗情况。

资料与方法

1. 资料来源和研究对象：来自河南省疾病预防控制中心自主开发的"河南省艾滋病检测实验室网络数据库"，该数据库包含全省已知HIV/AIDS的基本人口信息、治疗信息和CD4+T淋巴细胞计数/病毒载量检测信息。本研究将数据库内>13岁的检测者分成未治疗以及2005、2006、2007和2008年接受一线抗病毒治疗的人群。

2. CD4+T淋巴细胞和病毒载量的检测：大多数已知的HIV/AIDS均进行了检测。包括未治疗的HIV感染者和治疗一年以上的HIV/AIDS每半年提供一次免费CD4+T淋巴细胞检测，每年提供一次免费病毒载量检测。由省、市、县三级疾病预防控制中心负责检测。CD4+T淋巴细胞绝对计数采用BD FACSCalibur/FACSCount流式细胞仪；使用bioMérieux NucliSens® mini MAG™/NucliSens® easy MAG™提取HIV RNA；病毒载量检测在bioMérieux NucliSens® EasyQ上进行。

3. 统计学分析：对未治疗人群上、下半年CD4+T淋巴细胞和病毒载量检测值的构成比进行横断面研究，利用χ^2检验比较上、下半年的构成比差异；分别对2005、2006、2007和2008年加入治疗人群的2009年下半年CD4+T淋巴细胞计数和病毒载量检测值构成比进行横断面研究，并应用趋势χ^2检验分析不同治疗时间人群的检测结果及人员构成比。使用SPSS 13.0软件进行统计学分析。

结　果

1. 未治疗的HIV感染者分析：对2009年上半年5483名和下半年4332名未治疗的HIV感染者(>13岁)CD4+T淋巴细胞3个水平(<200、200~350和>350个/μl)检测结果进行统计分析。由表1可见，上、下半年两个时间段中，CD4+T淋巴细胞<200个/μl者的构成比均在20%以上，而>350个/μl者的构成比只占50%左右。CD4+T淋巴细胞<200个/μl者在两个时间段中构成比的差异无统计学意义(χ^2=2.059, P=0.151)，但>350个/μl的构成比从上半年的51.49%降到下半年的48.60%(χ^2=9.767, P=0.002)，200~350个/μl的构成比则由上半年的27.61%升到下半年的29.41%(χ^2=4.636, P=0.031)。

表1　2009年上、下半年河南省未治疗艾滋病人群CD4+T淋巴细胞计数3个水平的比较

CD4+T淋巴细胞计数(个/μl)	上半年	下半年	χ^2值	P值
<200	1110(20.90)	1439(21.99)	2.059	0.151
200~350	1466(27.61)	1924(29.41)	4.636	0.031
>350	2734(51.49)	3180(48.60)	9.767	0.002
合计	5310	6543		

注：括号外数据为人数，括号内数据为构成比(%)

对3420名未治疗的HIV感染者2009年病毒载量检测结果进行统计分析，结果病毒载量<500 copy/ml者占34.85%(1192/3420)，500～10 000 copy/ml者占30.61%(1047/3420)，>10 000 copy/ml者占34.53%(1181/3420)，>30 000 copy/ml者则占19.65%(672/3420)。

2. HIV/AIDS一线抗病毒治疗分析：对2009年下半年7848名接受一线抗病毒治疗者(2005—2008年加入治疗且年龄>13岁)的$CD4^+$T淋巴细胞检测结果进行统计分析。治疗者按照加入治疗的年份划分4组人群，$CD4^+$T淋巴细胞检测结果同样分成3个水平进行统计(表2)。2005、2006、2007和2008年加入治疗的人群，$CD4^+$T淋巴细胞检测<200个/μl的构成比分别为22.37%、25.86%、25.51%和31.55%，>350个/μl的构成比分别为49.67%、44.03%、40.90%和32.43%。趋势χ^2检验的结果表明，接受抗病毒治疗1～5年的人群，治疗的时间越长，$CD4^+$T淋巴细胞>350个/μl的构成比越高(χ^2=148.689，P<0.001)，200～350个/μl的构成比也越高(χ^2=42.322，P<0.001)，<200个/μl的构成比则越低(χ^2=46.686，P<0.001)(图1)。

表2 2009年下半年河南省不同治疗时间的HIV/AIDS $CD4^+$T淋巴细胞检测结果比较

治疗时间(年)	$CD4^+$T淋巴细胞计数(个/μl)			合计
	<200	200～350	>350	
2005	640(22.37)	800(27.96)	1421(49.67)	2861
2006	468(25.86)	545(30.11)	797(44.03)	1810
2007	547(25.51)	720(33.58)	877(40.90)	2144
2008	677(31.55)	773(36.02)	696(32.43)	2146

注：同表1

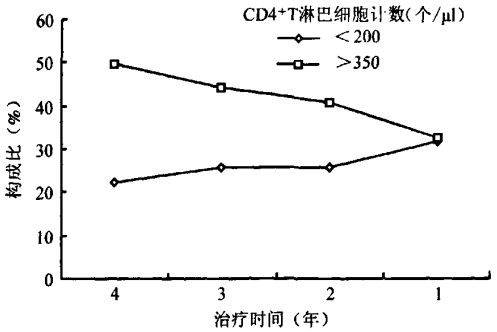

图1 2009年下半年检测河南省不同治疗时间HIV/AIDS的$CD4^+$T淋巴细胞计数构成比变化趋势

对2009年5368名接受一线抗病毒治疗者(2005—2008年加入治疗且年龄>13岁)的病毒载量检测结果进行分析。治疗者同样按照加入治疗的年份和检测结果(<500、500～10 000和>10 000 copy/ml)进行划分(表3)。结果表明接受抗病毒治疗1～5年的人群，其治疗时间越长病毒载量<500 copy/ml的构成比越低(χ^2=9.066，P=0.003)，>10 000 copy/ml的构成比则越高(χ^2=6.597，P=0.010)(图2)。

表3 不同治疗时间的HIV/AIDS 2009年病毒载量检测结果比较

治疗时间(年)	病毒载量(copy/ml)			合计
	<500	500～10 000	>10 000	
2005	999(56.83)	370(21.05)	389(22.13)	1758
2006	660(59.41)	224(20.16)	227(20.43)	1111
2007	819(61.53)	252(18.93)	260(19.53)	1331
2008	721(61.73)	232(19.86)	215(18.41)	1168

注：同表1

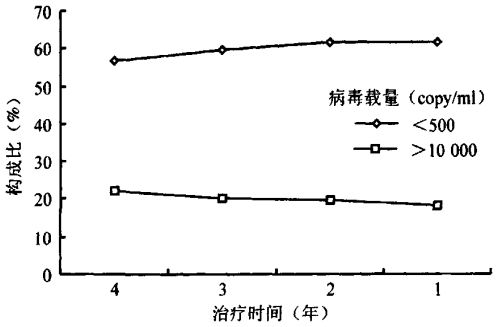

图2 2009年下半年检测河南省不同治疗时间HIV/AIDS的病毒载量构成比变化趋势

讨 论

河南省依照我国政策对2009年以前$CD4^+$T淋巴细胞检测<200个/μl的HIV感染者立即开始抗病毒治疗，而从2009年始对<350个/μl的感染者即进行抗病毒治疗。2009年上、下半年对未经治疗艾滋病人群的$CD4^+$T淋巴细胞检测结果表明，需要立即进行治疗者(<200个/μl)在上述两个时间段的检测中均占两成以上，>350个/μl的构成比从上半年的51.49%降到下半年的48.60%。从3453名未经治疗的感染者2009年病毒载量检测结果可见，体内病毒含量低(<500 copy/ml)者只占34.85%，而体内病毒含量高(>10 000 copy/ml)者却占34.53%，>30 000 copy/ml者更是占到了19.65%。从未治疗人群的$CD4^+$T淋巴细胞和病毒载量检测结果分析，2009年河南省未治疗艾滋病人群中有五成左右者机体免疫水平很低，且该人群中多数人机体免疫功能持续下降，还有三成以上者体内病毒含量较高。说明河南省未接受治疗的HIV感染人群其疾病进展将加快，发展成艾滋病的可能性也将逐步增加，需要接受抗

病毒治疗者将持续增多。本研究还发现，在2009年上、下半年的检测中，未治疗人群中的需要立即进行治疗者（CD4+T淋巴细胞<200个/μl）均占两成以上，在已经降低了纳入治疗的实验室标准同时，产生这种现象的原因除了该人群中有较多的人出现机体免疫功能下降之外，极有可能还存在其他原因（需要进一步调查2009年上半年CD4+T淋巴细胞<200个/μl病例的治疗状况）。

河南省开展的艾滋病抗病毒治疗大大降低了艾滋病人群的死亡率。本研究在2009年对2005—2008年接受一线抗病毒治疗的艾滋病人群CD4+T淋巴细胞和病毒载量检测发现，治疗时间越长，CD4+T淋巴细胞>350个/μl者的构成比越高，<200个/μl的构成比越低；而病毒载量值<500 copy/ml的构成比则相应越低，>10 000 copy/ml的构成比相应越高。考虑到治疗期间病例的死亡可能会影响CD4+T淋巴细胞检测结果的构成比，本研究对2005—2008年加入治疗病例的死亡情况进行了统计，但病例死亡未对CD4+T淋巴细胞检测结果的统计有实质性影响（数据未列出）。上述情况说明随着治疗时间的增加，患者免疫功能虽有恢复，但体内的病毒并未得到抑制。有研究认为[3]，CD4+T淋巴细胞维持在200个/μl以上是进行抗病毒治疗的主要指标，而病毒载量则是指导治疗是否失败的标准。从本研究2009年下半年的检测结果可见，河南省长期的一线抗病毒治疗能够有效地恢复治疗者的免疫功能，达到较好的治疗效果，但是也应看到，随着治疗时间增加，越来越多的治疗者体内病毒含量较高，也说明病毒的复制没有被完全抑制，而持续的病毒复制将导致耐药突变的积累，从而演变成病毒载量的升高和疾病进展的风险加大[4]。提示河南省开展的艾滋病抗病毒治疗需要及时进行耐药监测并更换治疗方案。

在发达国家和资源有限国家进行的各种治疗艾滋病方案中也经常出现上述现象（机体免疫功能恢复而体内病毒却没有得到完全抑制）[5-7]，其原因与患者治疗年龄较小、开始治疗时CD4+T淋巴细胞水平过低及病毒载量过高有关，还可能与使用蛋白酶抑制剂有关[7]。但河南省接受一线抗病毒治疗的艾滋病人群不存在治疗年龄小以及使用含有蛋白酶抑制剂治疗方案的原因，所以造成此现象更有可能是由于患者开始治疗时CD4+T淋巴细胞水平过低以及病毒载量过高。如2009年始终有大约一半的患者CD4+T淋巴细胞<350个/μl，而<200个/μl者也始终占两成以上；病毒载量>10 000 copy/ml者占三成以上，>30 000 copy/ml者更是占到19.65%。说明河南省有必要进一步扩大艾滋病人群治疗的纳入范围。

综上所述，河南省2009年的CD4+T淋巴细胞计数和病毒载量检测结果表明，多年来进行的艾滋病一线抗病毒治疗疗效显著，但是随着治疗时间增加，越来越多的治疗者面临着治疗失败的危险，需要及时进行耐药检测并更换治疗方案。同时应进一步加强未治疗艾滋病人群的监测，加大抗病毒治疗的投入并扩大纳入治疗的范围，对艾滋病人群更好的有效治疗。

参 考 文 献

[1] Kalish LA, Mclntosh K, Read JS, et al. Evaluation of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 load, CD4 T cell level, and clinical class as time-fixed and time-varying markers of disease progression in HIV-1-infected children. J Infect Dis, 1999, 180(5): 1514-1520.

[2] Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2009.

[3] Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. Lancet, 2004, 364(9428): 51-62.

[4] Deeks SG. Treatment of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 infection. Lancet, 2003, 362(9400): 2002-2011.

[5] Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, et al. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. AIDS, 2002, 16(2): 201-207.

[6] Schechter M, Tuboi SH. Discordant immunological and virological responses to antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(3): 506-510.

[7] Tuboi SH, Brinkhof MW, Egger M, et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration. J Acquir Immune Defic Syndr, 2007, 45(1): 52-59.

（收稿日期：2010-04-19）

（本文编辑：张林东）