

• HIV/AIDS 预防控制 •

云南省德宏州 3103 例艾滋病患者 抗病毒治疗后生存分析

姚仕堂 段松 项丽芬 叶润华 杨跃诚 李艳玲 王继宝 杨锦 章银娣
杨海芹 时允 李如娟 翟志坚 丁雨生 杨卫华 丁盈盈 何纳

【摘要】 目的 了解云南省德宏州艾滋病患者接受国家免费抗病毒治疗后的生存情况。
方法 采用回顾性研究,对德宏州 2004 年 7 月 1 日至 2009 年 12 月 31 日接受国家免费抗病毒治疗、入组抗病毒治疗时 CD4⁺T 淋巴细胞计数 < 350 个/μl、且年满 16 周岁的所有艾滋病患者进行分析。
结果 共计 3103 例艾滋病患者开展了抗病毒治疗,平均年龄 (36.0 ± 9.9) 岁,62.4% 是男性,感染途径以经异性性传播为主 (66.2%)。病例平均随访治疗时间为 21.7 个月,绝大部分病例依从性 > 90%,即平均每月漏服次数不足 1 ~ 5 次。抗病毒治疗后,第 1、2、3、4、5 年的累计生存率分别为 0.95、0.94、0.93、0.92 和 0.92。Cox 比例风险回归模型分析发现:在控制了年龄、性别、婚姻状况等因素的潜在混杂作用影响后,基线 CD4⁺T 淋巴细胞计数水平以及传播途径与其生存时间之间存在统计学关联。基线 CD4⁺T 淋巴细胞计数在 200 ~ 350 个/mm³ 之间死于艾滋病相关疾病的风险较基线 CD4⁺T 淋巴细胞计数 < 200 个/mm³ 的艾滋病患者低 (HR = 0.16, 95% CI: 0.09 ~ 0.28)、经母婴传播等途径 (不包括经异性性传播途径) 感染 HIV 的患者死于艾滋病相关疾病的风险较静脉注射毒品途径感染 HIV 者低 (HR = 0.35, 95% CI: 0.13 ~ 1.00)。
结论 免费抗病毒治疗显著提高了艾滋病患者的生存率,较早启动抗病毒治疗有望取得更好的生存效果。

【关键词】 艾滋病患者; 抗病毒治疗; 生存分析

Survival analysis on 3103 HIV/AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong prefecture, Yunnan province YAO Shi-tang¹, DUAN Song¹, XIANG Li-fen¹, YE Run-hua¹, YANG Yue-cheng¹, LI Yan-ling¹, WANG Ji-bao¹, YANG Jin¹, ZHANG Yin-di², YANG Hai-qin³, SHI Yun⁴, LI Ru-juan⁵, ZHAI Zhi-jian⁶, DING Yu-sheng⁷, YANG Wei-hua⁸, DING Ying-ying⁹, HE Na¹. 1 Dehong Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Yunnan 678400, China; 2 Dehong Prefecture Medical Corporation; 3 Longchuan County People's Hospital; 4 Luxi City People's Hospital; 5 Lianghe County People's Hospital; 6 Wanding Hospital; 7 Ruili City Ethnicity Hospital; 8 Yingjiang County People's Hospital; 9 Department of Epidemiology and Key Laboratory of Public Health Safety, School of Public Health, Fudan University

Corresponding author: HE Na, Email: nhe@shmu.edu.cn

This work was supported by grants from the National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, and Yunnan Provincial Health Bureau.

【Abstract】 Objective To determine the survival rate of HIV/AIDS patients after receiving free antiretroviral treatment in Dehong prefecture, Yunnan province. **Methods** A retrospective cohort analysis was conducted on all the HIV/AIDS patients aged over 16 years who had started antiretroviral treatment during January 2007 throughout December 2009 in Dehong prefecture. **Results** A total of 3103 HIV/AIDS patients had received antiretroviral treatment during the study period. Among them, the mean age was (36.0 ± 9.9) years and 62.4% were males. 66.2% of them were infected with HIV through heterosexual transmission, and the mean treatment follow-up time was 21.7 months. Most patients well complied with the treatment, i.e., the average times of not taking the medicine were less than 5 per month. The cumulative survival rate of antiretroviral treatment after 1, 2, 3, 4, and 5 years were 0.95, 0.94, 0.93, 0.92, and 0.92, respectively. Data from the Cox proportional hazard regression model analysis indicated that, after adjustment for age, gender, and marital status, the baseline CD4⁺T cell counts and transmission route could significantly predicate the

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.11.003

作者单位: 678400 潞西, 云南省德宏傣族景颇族自治州疾病预防控制中心 (姚仕堂、段松、项丽芬、叶润华、杨跃诚、李艳玲、王继宝、杨锦); 德宏州医疗集团 (章银娣); 陇川县人民医院 (杨海芹); 潞西市人民医院 (时允); 梁河县人民医院 (李如娟); 畹町医院 (翟志坚); 瑞丽市民族医院 (丁雨生); 盈江县人民医院 (杨卫华); 复旦大学公共卫生学院流行病学教研室 公共卫生安全教育部重点实验室 (丁盈盈、何纳)

通信作者: 何纳, Email: nhe@shmu.edu.cn

rates of survival. Those who were with baseline CD4⁺T cell counts as 200–350/mm³ were less likely to die of AIDS than those with CD4⁺T cell counts <200/mm³ (Hazard Ratio or HR=0.16, 95% CI: 0.09–0.28), and HIV-infected through mother-to-child transmission or routes other than heterosexual transmission were less likely to die of AIDS than through injecting drug use (HR=0.35, 95% CI: 0.13–1.00). **Conclusion** Free antiretroviral treatment had significantly improved the survival of HIV/AIDS patients. Earlier initiation of antiretroviral treatment was likely to have achieved better survival effects.

【Key words】 HIV/AIDS patient; Antiretroviral treatment; Survival analysis

高效抗反转录病毒治疗(HAART)能有效改善HIV感染者/AIDS患者(HIV/AIDS)的免疫缺陷状况和生命质量,减少机会性感染的发生并延长其生命。我国开展HAART相对较晚,自2003年起对农村和城市低收入患者提供免费治疗,取得良好效果^[1,2]。云南省德宏州自2004年7月实施大规模免费HAART。为评估和掌握其实际效果,了解HIV/AIDS接受治疗后的生存状况,对2004年7月1日至2009年12月31日全州所有3103例年龄>16岁、基线CD4⁺T淋巴细胞数≤350个/mm³接受HAART的患者进行生存分析。

对象与方法

1. 研究对象:3103例患者均由云南省疾病预防控制中心或德宏州疾病预防控制中心确证实验室确认为HIV阳性。HAART入选标准符合《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》^[3]:除儿童及孕妇外,2007年12月以前入组按CD4⁺T淋巴细胞≤200个/mm³,2008年1月以后入组按CD4⁺T淋巴细胞数≤350个/mm³并愿意接受治疗的患者,阳性孕妇、满15周岁后转入成年人治疗的儿童。

2. 研究方法:采用回顾性队列研究方法,通过查阅国家艾滋病网络直报数据库有关患者HAART随访记录的方法,获得病例相关信息,研究对象开始接受治疗的时间即为其进入研究队列的时间。

(1)研究步骤:研究对象在进入队列之初及随访过程,均按照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》中的要求接受流行病学调查、了解人口学特征、HIV感染史、治疗史、临床症状和体征、既往临床表现、CD4⁺T淋巴细胞计数和相关生化检测等,并按规定时间进行随访。

(2)用药方案:治疗方案均按照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》中提供的方案给药,即2种核苷类反转录酶抑制剂+1种非核苷类反转录酶抑制剂(2NRTIS+1NNRTIS),药品均为国家免费提供。

(3)实验室检查:CD4⁺T淋巴细胞计数检测采

用BD公司FACSCalibur流式细胞仪及CD45/CD3/CD4/CD8抗体试剂检测;所有检测均由经过国家有关部门培训合格的德宏州疾病预防控制中心实验室专业技术人员严格按说明书操作完成并有严格的质控措施。

3. 统计学分析:以EpiData软件建立数据库和数据录入,SPSS 11.5软件统计分析。用Kaplan-Meier方法绘制生存函数曲线,Cox比例风险回归模型用于生存分析,探讨年龄、性别、婚姻状况等社会人口学特征以及基线CD4⁺T细胞水平和传播途径等因素对艾滋病患者HAART后生存率的影响。患者服药依从性作为从上述因素或暴露变量至生存结局的病因链中的中间变量而不能纳入多因素Cox回归分析。结局变量定义:死亡病例。研究截至时间为2009年12月31日。截尾变量定义:以艾滋病死亡为结局变量时,以所有样本中未死亡人群为截尾值,包括死于其他疾病、失访、停药或终止治疗、转诊至其他治疗点。

结 果

1. 一般特征:共有3103例年龄>16岁的艾滋病患者接受HAART。其中男性1935例(62.4%),女性1168例(37.6%)。平均年龄(36.0±9.9)岁。16~25岁377例(12.2%),26~35岁1326例(42.7%),36~45岁923例(29.7%),≥46岁477例(15.4%)。2198例已婚(70.8%),未婚者476例(15.3%),丧偶、离婚或分居者429例(13.8%)。感染途径主要以经异性性传播为主,为2054例(66.2%),其次为经静脉吸毒感染者902例(29.1%),经母婴传播感染者1例(0.0%),经其他途径17例(0.5%),另有127例(4.1%)传播途径尚不明确。281例(9.1%)为2004年以前确诊的HIV阳性,1511例(48.7%)为2004—2006年之间确诊,1311例(42.2%)为2007年及以后确诊。此外,54例(1.7%)在本次免费治疗前有中药物治疗史,56例(1.8%)有HAART史。

2. 基线CD4⁺T淋巴细胞计数及HAART方案:3103例中有3095例在入组启动治疗前进行基线

CD4⁺T淋巴细胞计数检测,平均值为(161.9±98.9)个/mm³,最低为0个/mm³,最高为350个/mm³。其中1851例(59.7%)CD4⁺T淋巴细胞计数<200个/mm³,1244例(40.1%)CD4⁺T淋巴细胞计数在200~350个/mm³之间。治疗方案以D4T+3TC+NVP/EFV为主,有1877例(60.5%)采用此用药方案,有1100例(35.4%)的用药方案为AZT+3TC+NVP/EFV,另有126例(4.1%)采用其他用药方案。

3. 治疗依从性:随访调查发现,1845例(59.5%)患者服药依从性良好,无漏服。另有1118例(36.5%)报告存在不同程度的药物漏服情况。其中,绝大部分病例依从性>90%即漏服次数每月不足1~5次。

4. 随访和生存情况:病例的平均随访时间为21.7个月(1天至64个月)。在整个随访过程中,共有545例治疗终止,其中失访106例,停药或终止治疗151例,转诊至其他治疗点84例,死亡204例。151例停药或终止治疗的原因主要为依从困难(51例)、患者本人决定(49例)、副反应(40例)、其他原因(7例)、经济原因(1例)和不详(3例)。204例死亡病例中,因艾滋病相关疾病死亡145例,因意外、自杀或其他原因死亡有59例。

5. 生存分析:因艾滋病相关疾病死亡145例,其基线平均年龄为37.4(20~79)岁,其中男性104例(71.7%)。传播途径为静脉吸毒的有45例(31.0%),异性性传播96例(66.2%),其他4例(2.8%)。这145例接受治疗的平均时间为7.8个月(5天至52个月)。其中,115例(79.3%)在抗病毒治疗1年内死亡,治疗初3个月内死亡为63例(43.4%)。治疗后,第1、2、3、4、5年生存率分别为0.95、0.94、0.93、0.92和0.92(表1,图1)。

表1 云南省德宏州3103例艾滋病患者接受HAART后的生存情况

项目	随访时间(年)					
	0~	1~	2~	3~	4~	5
暴露例数	3101	2080	1230	668	331	39
死亡例数	115	16	6	5	3	0
退出例数	906	834	556	332	289	39
累计生存率	0.96	0.95	0.94	0.93	0.92	0.92

注:退出例数,即截止例数,大多数为未满足治疗时间的对应年数,其他包括失访、退出或停止治疗、转诊和死于其他疾病的例数

单因素Cox回归分析发现男性、年龄较大者、基线CD4⁺T淋巴细胞计数较低者死于艾滋病相关疾病的风险较高。多因素Cox回归分析显示,在控制了年龄、性别、婚姻状况等因素的潜在混杂作用影响后,基线CD4⁺T淋巴细胞计数水平以及传播途径与

其生存时间之间存在统计学关联。基线CD4⁺T淋巴细胞计数在200~350个/μl之间死于艾滋病相关疾病的风险,较基线CD4⁺T淋巴细胞计数<200个/μl的艾滋病患者低;经母婴传播等途径(不包括经异性性传播途径)感染HIV的患者死于艾滋病相关疾病的风险,较经静脉注射毒品途径感染HIV者低(表2)。

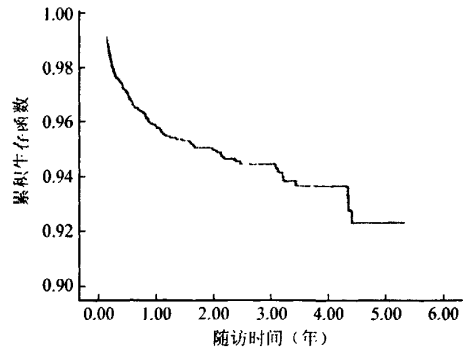


图1 艾滋病患者接受HAART后的Kaplan-Meier累积生存函数曲线

表2 艾滋病患者接受HAART后因艾滋病相关疾病死亡风险的Cox回归分析

特征	单因素分析		多因素分析	
	HR值(95%CI)	P值	HR值(95%CI)	P值
年龄(岁)	1.02(1.00~1.03)	0.039	1.01(1.00~1.03)	0.122
性别				
男	1.00		1.00	
女	0.62(0.43~0.89)	0.010	0.70(0.47~1.06)	0.087
婚姻				
已婚	1.00		1.00	
其他	1.12(0.79~1.60)	0.519	1.10(0.77~1.58)	0.601
基线CD4 ⁺ T细胞计数(个/mm ³)				
<200	1.00		1.00	
200~350	0.16(0.09~0.28)	0.000	0.16(0.09~0.28)	0.000
传播途径				
静脉吸毒	1.00		1.00	
异性性传播	0.97(0.69~1.37)	0.858	0.86(0.57~1.29)	0.467
其他(母婴和其他途径传播等)	0.49(0.18~1.33)	0.160	0.35(0.13~1.00)	0.050

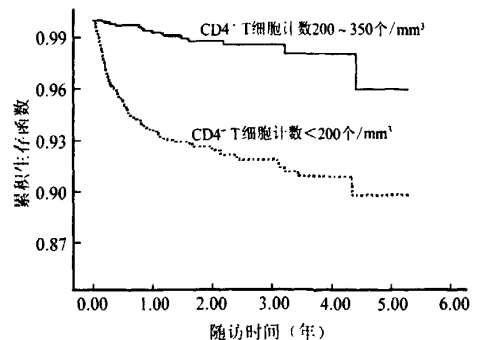


图2 不同基线CD4⁺T淋巴细胞计数水平的艾滋病患者HAART后Kaplan-Meier生存函数曲线

讨 论

Zhang等²对5年来我国HAART效果做了总体分析评估,发现接受治疗的艾滋病患者病死率显著降低,生存率明显提高。丁盈盈等⁴通过对山西省闻喜县142例接受HAART的艾滋病患者观察也发现治疗能有效提高患者生存率,而国内其他地区学者也观察到相同的治疗效果⁵⁻⁸。Coetzee等⁹在南非的研究发现,患者接受HAART后第3和24个月累计生存率分别为0.90和0.87;丁盈盈等⁴报道患者接受治疗后第3、12和24个月累积生存率分别为0.94、0.88和0.87。本研究显示,患者接受治疗后,第1、2、3、4、5年生存率分别为0.95、0.94、0.93、0.92和0.92,高于上述报道。值得注意的是,由于我国启动实施HAART较晚,本研究中随访3年以上的接受治疗病例数并不多,因此,对≥3年的生存率估计可能存在一定误差,还需要进一步随访和评估。同时还发现因艾滋病相关疾病死亡的患者中,有79.3%在治疗1年内死亡,治疗初3个月内死亡为63例(43.4%),与上述文献报道类似^{2,4}。

本研究通过多因素Cox比例风险回归模型分析发现,基线CD4⁺T淋巴细胞计数越高者生存时间越长,与国内外研究结果一致^{2,4,9,10},提示早期提供HAART的重要性。经母婴传播等途径感染HIV者死于艾滋病相关疾病的风险低于经静脉注射毒品途径的感染者,可能与静脉注射毒品者接受治疗的依从性不好,及在静脉注射过程中合并感染如丙型肝炎病毒等有关。

HAART的依从性,不论对个体治疗还是对整个治疗工作的成功均具有举足轻重的意义³。本研究结果显示,59.5%的患者无一次药物漏服,绝大部分病例依从性>90%,漏服次数每月不足1~5次,说明患者总体服药依从性较好,是治疗后生存率高的主要原因之一。

(本研究为中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心和云南省卫生厅资助项目)

参 考 文 献

[1] State Council AIDS Working Committee Office and UN Theme Group on AIDS in China. A Joint Assessment of HIV/AIDS Prevention, Treatment and Care in China (2007). 2007. (in Chinese)
国务院防治艾滋病工作委员会,联合国艾滋病中国专题组. 中

国艾滋病防治联合评估报告(2007). 2007.

[2] Zhang FJ, Dou ZH, Ma Y, et al. Five-year outcomes of the China national free antiretroviral treatment program. *Ann Int Med*, 2009, 151:241-251.

[3] National Center for AIDS and STD Control and Prevention, National Center for Disease Control and Prevention, China. National Manual Book for Free Antiretroviral Treatment of HIV/AIDS. 2nd ed. 2007. (in Chinese)
中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 国家免费艾滋病抗病毒治疗药物手册. 2版. 2007.

[4] Ding YY, Jia WQ, Wang JS, et al. Survival and immune response of 142 rural HIV/AIDS patients after free antiretroviral therapy. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(12):1176-1180. (in Chinese)
丁盈盈,贾望谦,王晋生,等. 142例农村艾滋病病毒感染/艾滋病患者免费抗病毒治疗效果及生存分析. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(12):1176-1180.

[5] Lin YX, Liu XZ, Zheng W, et al. Analysis on change of CD4⁺T cells in HAART treated AIDS patients in Shandong program areas. *Chin J Dis Control Prev*, 2009, 13(4):484-485. (in Chinese)
林云霞,刘学真,郑薇,等. 山东省全球基金艾滋病项目地区抗病毒治疗病人CD4⁺T细胞计数变化分析. *中华疾病控制杂志*, 2009, 13(4):484-485.

[6] Yang HY, Sun J. Evaluation of status of antiretroviral treatment for HIV/AIDS patients in four Global Fund AIDS Program counties in Hubei province. *Chin J Dis Control Prev*, 2009, 13(4):423-426. (in Chinese)
杨红英,孙静. 湖北省全球基金艾滋病项目四项目县抗病毒治疗状况比较分析. *中华疾病控制杂志*, 2009, 13(4):423-426.

[7] Wang HL, Tan Y, Li GY, et al. Clinical assessment of antiretroviral treatment of AIDS patients in Shenzhen city. *Chin J AIDS STDs*, 2009, 15(6):633-636. (in Chinese)
王惠兰,谭艳,李桂英,等. 深圳市艾滋病病人抗病毒治疗状况的临床评估. *中国艾滋病性病*, 2009, 15(6):633-636.

[8] Chen ZQ, Zhang YQ, Li BJ, et al. Analysis of efficacy of antiretroviral treatment of AIDS patients in Hebei province. *Hebei Med J*, 2010, 32(1):113-114. (in Chinese)
陈志强,张玉琪,李保军,等. 河北省艾滋病患者抗病毒治疗效果分析. *河北医药*, 2010, 32(1):113-114.

[9] Coetzee D, Hildebrand K, Boule A, et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS*, 2004, 18(6):887-895.

[10] Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002, 360(9327):119-129.

(收稿日期:2010-04-09)

(本文编辑:张林东)