

抗病毒治疗对广西壮族自治区HIV单阳家庭阴性配偶抗体阳转的预防效果

朱秋映 杨小艺 江河 谭广杰 熊润松 廖玲洁 邢辉
阮玉华 沈智勇 唐振柱 邵一鸣

【摘要】 目的 了解抗病毒治疗(ART)对HIV单阳家庭阴性配偶抗体阳转的预防效果。**方法** 以2008年1月1日至2014年12月31日广西壮族自治区(广西)所有上报到艾滋病综合防治数据信息管理系统(HIV单阳家庭)为研究对象,采用时间相依协变量Cox模型分析ART对阴性配偶HIV抗体阳转的预防效果。**结果** 共纳入7 694个HIV单阳家庭,其中394个家庭的阴性配偶发生HIV抗体阳转。总HIV抗体阳转率为2.5/100人年(95%CI:2.2/100人年~2.7/100人年),其中未治疗队列阳转率为4.3/100人年(95%CI:3.7/100人年~4.8/100人年),治疗队列阳转率为1.6/100人年(95%CI:1.4/100人年~1.9/100人年)。ART对HIV单阳配偶抗体阳转的预防效果为51%($HR=0.49$, 95%CI:0.40~0.60),调整性别、年龄、文化程度、婚姻状况、职业、感染途径、基线 CD_4^+ T淋巴细胞后预防效果为45%($AHR=0.55$, 95%CI:0.43~0.69)。ART对年龄 ≥ 25 岁、初中及以下学历、已婚、农民、基线 CD_4^+ T淋巴细胞 < 500 cells/mm³、通过异性途径感染的先证者阴性配偶血清抗体阳转的预防效果有统计学意义。**结论** ART作为广西HIV单阳家庭的一项干预措施是可行且有效的,扩大HIV单阳家庭ART的覆盖面有利于降低HIV夫妻间的传播。

【关键词】 艾滋病病毒; 抗病毒治疗; 单阳家庭; 预防效果

Efficacy of antiviral therapy on prevention of HIV transmission among sero-discordant couples in Guangxi Zhuang autonomous region Zhu Qiuying¹, Yang Xiaoyi^{1,2}, Jiang He¹, Tan Guangjie¹, Xiong Runsong¹, Liao Lingjie¹, Xing Hui¹, Ruan Yuhua¹, Shen Zhiyong¹, Tang Zhenzhu¹, Shao Yiming^{1,2}. 1 HIV/AIDS Prevention and Control Institute, Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530021, China; 2 Epidemiology and Health Statistics Teaching and Research Section, Guangxi Key Laboratory of AIDS Prevention and Treatment, School of Public Health, Guangxi Medical University

Corresponding author: Shen Zhiyong, Email: shenzhiyong99999@sina.com

This work was supported by a grant from the Special Funds for Guangxi Bagui Scholars of Key Technical Position of HIV/AIDS Prevention and Control.

【Abstract】 Objective To understand the efficacy of antiviral therapy on prevention of HIV transmission and to assess the feasibility of treatment-as-prevention strategy in public health practice, among sero-discordant couples in Guangxi Zhuang autonomous region (Guangxi). **Methods** Data was gathered through the AIDS prevention and control information system in Guangxi from January 1, 2008 to December 31, 2014, on HIV sero-discordant couples. Time-dependent Cox Model was used to analyze the efficacy of antiviral treatment. **Results** A total of 7 694 sero-discordant couples were followed and 394 appeared positive from those negative spouses. The overall HIV positive seroconversion rate was 2.5 (2.2–2.7)/100 person-year. The HIV positive sero-conversion rates were 4.3 (3.7–4.8)/100 person-year in the untreated cohort and 1.6 (1.4–1.9) per 100 person-year in the treated cohort. Rate of HIV transmission declined by 51% in the treated cohort ($HR=0.49$, 95%CI: 0.40–0.60) but appeared as 45% ($AHR=0.55$, 95%CI: 0.43–0.69) after adjusting for factors as sex, age, education, marital status, occupation, transmission route and baseline CD_4^+ T lymphocyte cell count. The rate of reduction in transmission was significant among couples in which the HIV-positive

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.12.019

基金项目: 广西八桂学者艾滋病防控关键技术岗位专项经费

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区疾病预防控制中心艾滋病防治所(朱秋映、杨小艺、江河、谭广杰、熊润松、廖玲洁、邢辉、阮玉华、沈智勇、唐振柱、邵一鸣); 广西艾滋病防治研究重点实验室 广西医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室(杨小艺、邵一鸣)

通信作者: 沈智勇, Email: shenzhiyong99999@sina.com

spouses showing the following features as: aged ≥ 25 years, married, farmers, with educational level of junior high school or below, baseline CD4⁺T lymphocyte cell count < 500 cells/mm³ and infection was through heterosexual intercourse. **Conclusion** Antiviral therapy as a prevention strategy among sero-discordant couples seemed feasible and effective in Guangxi. Expansion of the coverage on antiviral therapy would reduce the spread of HIV in married couples.

【Key words】 HIV; Antiviral therapy; Sero-discordant couples; Preventive effect

高效联合抗病毒疗法(highly active antiretroviral therapy, HAART)1995 年开始广泛应用于临床的艾滋病抗病毒治疗(ART)^[1]。目前 ART 不仅大大降低了艾滋病相关的发病率和死亡率^[2-3],在保护 HIV 单阳家庭阴性配偶血清抗体阳转方面也起到了一定的预防效果,早期接受 ART 的患者,其传染率至少降低 96%^[4]。不同地区和人群中 ART 对单阳家庭阴性配偶的预防效果差异较大^[5]。未接受 ART 的感染者阴性配偶发生阳转的风险大于接受治疗者的阴性配偶^[6]。本研究采用含时间相依协变量的 Cox 模型对广西壮族自治区(广西)HIV 单阳家庭总体样本量进行回顾性分析,评价 ART 对 HIV 单阳家庭阴性配偶抗体阳转的预防效果。

对象与方法

1. 数据来源:国家艾滋病综合防治数据信息管理系统中的广西艾滋病病例报告数据库、个案随访库和成年人 ART 基本信息库的个案流行病学调查资料和随访资料。

2. 研究对象:2008 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日所有上报到艾滋病综合防治数据信息管理系统 HIV 单阳家庭。纳入标准:①先证者第一次随访时其配偶/固定性伴的感染状况为阴性;②阴性配偶有 ≥ 2 次的 HIV 检测结果;③入组时年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①随访过程更换过配偶/固定性伴;②病例报告数据库、个案随访库和 ART 基本信息库不能一对一链接的。

3. 研究方法:采用回顾性队列研究方法,将符合纳入标准的研究对象根据是否接受 ART、治疗开始时间和阴性配偶第一次随访时间分为未治疗组、治疗前组和治疗后组。未治疗组为阴性配偶在随访过程中先证者从未接受过 ART,治疗前组为阴性配偶在随访过程中先证者未接受 ART,治疗后组为阴性配偶在随访过程中先证者接受 ART。其中未治疗组和治疗前组归入未治疗队列。结局事件:随访检测发现阴性配偶阳转。研究结束时结局事件尚未发生、失访或因其他原因等终止观察为截尾数据。人年计算方法:对于阳转的配偶,先计算阳转时间,阳转时间为最后一次阴性随访时间和第一次阳性随访

时间的中间时间,人年=阳转时间-入组时间(未治疗组和治疗前组的入组时间为第一次阴性随访时间,治疗后组的入组时间为 ART 开始时间);对于未阳转和失访的人,人年=末次随访时间-入组时间。

4. 统计学分析:使用 SPSS 17.0 和 SAS 9.1 软件进行资料整理分析,分类资料的比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$;以先证者的 ART 状态作为时间相依协变量,应用含时间相依协变量的 Cox 模型分析 ART 对阴性配偶抗体阳转的预防效果。

结果

1. 数据库的链接与清理情况:通过唯一的卡片 ID 链接病例报告数据库和个案随访库,然后通过唯一的 ART 号链接成年人 ART 基本信息库,根据纳入标准和排除标准选择 HIV 单阳家庭,数据库的清理过程见图 1。

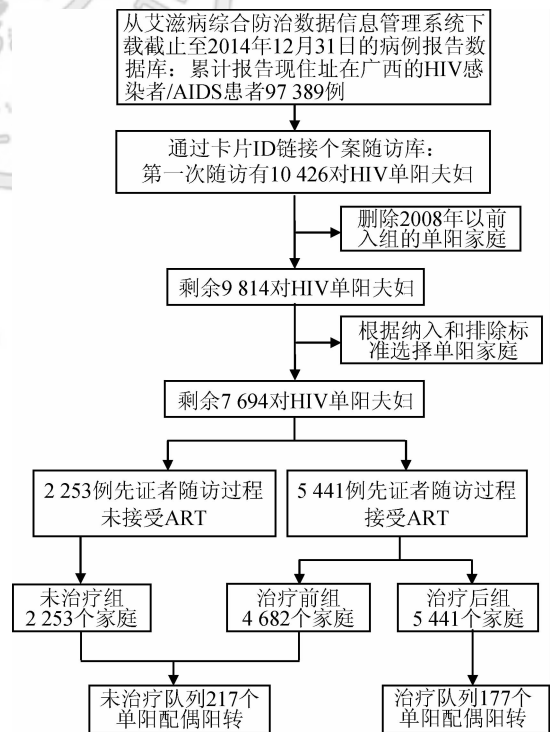


图1 数据库的清理过程

2. 基线特征:7 694 个 HIV 单阳家庭先证者中,男性居多,未阳转家庭男性 5 512 例(75.5%),阳转家庭男性 255 例(64.7%);年龄以 25 ~ 44 岁居多;文化程度以初中及以下为主;婚姻状况以已婚为主;职业以

农民/民工为主;感染途径主要是异性传播,见表1。

表1 未阳转家庭和阳转家庭先证者的基本情况

特 征	未阳转家庭	阳转家庭	χ^2 值	P值
总人数	7 300	394		
性别			23.167	<0.001
男	5 512(75.5)	255(64.7)		
女	1 788(24.5)	139(35.3)		
年龄组(岁)			1.803	0.406
18~	533(7.3)	34(8.6)		
25~	3 799(52.0)	211(53.6)		
≥45	2 968(40.7)	149(37.8)		
文化程度			2.028	0.567
文盲	261(3.6)	18(4.6)		
小学	2 467(33.8)	131(33.2)		
初中	3 573(48.9)	198(50.3)		
高中及以上	999(13.7)	47(11.9)		
婚姻状况			0.338	0.561
同居	465(6.4)	28(7.1)		
已婚	6 835(93.6)	366(92.9)		
职业			4.150	0.042
农民/农民工	5 526(75.7)	316(80.2)		
其他	1 774(24.3)	78(19.8)		
感染途径			0.808	0.668
异性传播	6 706(91.9)	359(91.1)		
注射吸毒	390(5.3)	25(6.3)		
其他或不详	204(2.8)	10(2.5)		
性病史			13.471	0.001
有	772(10.6)	42(10.7)		
无	5 538(75.9)	273(69.3)		
不详	990(13.6)	79(20.1)		
基线CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数(cells/mm ³)			44.221	<0.001
<200	2 935(40.2)	131(33.2)		
200~	1 507(20.6)	57(14.5)		
350~	941(12.9)	52(13.2)		
≥500	592(8.1)	32(8.1)		
缺失值	1 325(18.2)	122(31.0)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

3. 随访情况:共随访7 694个HIV单阳家庭,各年入组的夫妻对数见图2。研究对象平均随访人年为(1.84±1.48)年,未治疗队列平均随访人年为(0.73±1.07)年,治疗队列平均随访人年为(2.00±1.53)年。随访期间,5 441个HIV单阳家庭的先证者接受了ART,占有随访家庭的70.7%。其中4 682例先证者刚入组时未接受ART,随访一段时间后才开始治疗,759例先证者刚入组就已经接受治疗。随访过程中394个家庭的阴性配偶HIV抗体发生阳转,总的HIV抗体阳转率为2.5/100人年(95%CI:2.2/100人年~2.7/100人年),其中未治疗队列217例阴性配偶发生阳转,阳转率为4.3/100人年

(95%CI:3.7/100人年~4.8/100人年),治疗队列177例阴性配偶发生阳转,阳转率为1.6/100人年(95%CI:1.4/100人年~1.9/100人年)。

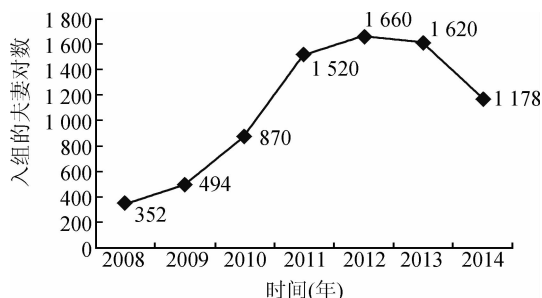


图2 2008—2014年广西各年入组的夫妻对数

4. ART的预防效果:ART对阴性配偶或固定性伴抗体阳转的预防效果为51%(HR=0.49,95%CI:0.40~0.60),调整性别、年龄、民族、文化程度、婚姻状况、职业、感染途径、基线CD₄⁺T淋巴细胞后预防效果为45%(aHR=0.55,95%CI:0.43~0.69)。对先证者不同基线特征分层后发现年龄≥25岁、初中及以下学历、农民、已婚、异性传播途径、基线CD₄⁺T淋巴细胞<500 cells/mm³的先证者接受ART可以减少配偶间的传播,而年龄<25岁、高中及以上学历、非农民/民工、同居、注射吸毒或其他传播途径、基线CD₄⁺T淋巴细胞≥500 cells/mm³的先证者,ART的预防效果无统计学意义,见表2。

讨 论

本研究对广西2008—2014年7 694对HIV单阳家庭回顾性队列研究观察结果显示,ART对阴性配偶HIV抗体阳转的预防效果为45%。早期对河南省2006—2008年1 927对以有偿献血感染为主的HIV单阳家庭的研究结果并未显示ART对夫妻间传播有预防效果^[7]。后期随着观察时间的延长,Smith等^[8]对河南省2006—2012年期间的4 916对HIV单阳家庭的研究结果显示,ART对夫妻间传播的预防效果为48%。云南省德宏傣族景颇族自治州农村地区2009—2011年1 101对HIV单阳家庭的研究显示,ART能减少66%的配偶间艾滋病传播^[9]。一项全国性的2003—2011年回顾性观察38 862对HIV单阳家庭研究结果表明,对HIV血清单阳配偶进行ART可以降低26%的传播^[10]。此项大规模研究首次在公共卫生实践中证明对单阳家庭先证者进行ART可以减少HIV配偶间传播的风险。

目前不同时期不同地区不同人群中ART对阴性配偶HIV抗体阳转的预防效果差异较大,可能与

表2 未治疗队列和治疗队列阴性配偶HIV抗体阳转情况

特 征	未治疗队列			治疗队列			HR 值(95%CI)	aHR 值(95%CI) ^a
	人年	阳转人数	阳转率 (/100人年)	人年	阳转人数	阳转率 (/100人年)		
性别								
男	3 496.38	137	3.9	7 984.82	118	1.5	0.48(0.37 ~ 0.62)	0.54(0.41 ~ 0.73)
女	1 577.46	80	5.1	2 911.08	59	2.0	0.54(0.38 ~ 0.77)	0.57(0.38 ~ 0.85)
年龄组(岁)								
18 ~	668.07	25	3.7	642.77	8	1.2	0.35(0.15 ~ 0.80)	0.44(0.18 ~ 1.10)
≥25	4 405.78	192	4.4	10 253.13	169	1.6	0.50(0.40 ~ 0.62)	0.56(0.44 ~ 0.71)
文化程度								
初中及以下	4 427.55	194	4.4	9 232.52	153	1.7	0.48(0.38 ~ 0.59)	0.53(0.41 ~ 0.68)
高中及以上	646.29	23	3.6	1 663.38	24	1.4	0.59(0.33 ~ 1.06)	0.70(0.35 ~ 1.39)
婚姻状况								
同居	462.42	18	3.9	587.73	10	1.7	0.51(0.23 ~ 1.13)	0.47(0.19 ~ 1.17)
已婚	4 611.43	199	4.3	10 308.17	167	1.6	0.49(0.39 ~ 0.60)	0.56(0.44 ~ 0.71)
职业								
农民/农民工	4 043.17	185	4.6	8 166.41	138	1.7	0.46(0.37 ~ 0.58)	0.49(0.38 ~ 0.64)
其他	1 030.68	32	3.1	2 729.49	39	1.4	0.66(0.41 ~ 1.08)	0.89(0.50 ~ 1.58)
感染途径								
异性传播	4 506.66	199	4.4	9 816.71	160	1.6	0.47(0.38 ~ 0.58)	0.52(0.41 ~ 0.67)
注射吸毒	378.88	14	3.7	671.81	11	1.6	0.52(0.22 ~ 1.20)	0.71(0.25 ~ 2.05)
其他或不详	188.30	4	2.1	407.37	6	1.5	1.34(0.36 ~ 5.00)	1.69(0.35 ~ 8.21)
基线 CD ₄ ⁺ T 淋巴细胞计数(cells/mm ³)								
<500	2 605.55	109	4.2	10 488.76	170	1.6	0.56(0.44 ~ 0.73)	0.56(0.44 ~ 0.73)
≥500	1 219.81	37	3.0	268.14	5	1.9	0.75(0.29 ~ 1.92)	0.72(0.28 ~ 1.85)
缺失	1 248.49	71	5.7	139.00	2	1.4	0.26(0.06 ~ 1.04)	0.25(0.06 ~ 1.01)
合 计	5 073.85	217	4.3	10 895.90	177	1.6	0.49(0.40 ~ 0.60)	0.55(0.43 ~ 0.69)

注: ^a调整性别、年龄、民族、文化程度、婚姻状况、职业、感染途径、基线 CD₄⁺T 淋巴细胞数

不同时期 ART 的入选标准、覆盖面、治疗方案、服药依从性等相关。本研究从 2008 年开始回顾性分析, 此时广西的艾滋病 ART 已覆盖 14 个地市, 工作方案比较完善, 研究结果能从公共卫生实践层面上评价 ART 的预防效果。

本研究显示, ART 对 ≥25 岁人群的预防效果为 44%, <25 岁没有预防效果; 对初中及以下文化水平的预防效果为 47%, 对高中及以上文化水平没有预防效果; 对已婚的预防效果为 44%, 对同居没有预防效果; 对农民/农民工的预防效果为 51%, 对其他职业没有预防效果; 对异性传播的预防效果为 48%, 对其他感染途径没有预防效果。对于以上人口学特征 ART 预防效果无统计学意义的原因可能是样本量不足, 观察人年数不够, 也有可能是 ART 依从性不好或者婚外性行为等。此外, 本研究还显示, ART 对先证者开始治疗时 CD₄⁺T 淋巴细胞 <500 cells/mm³ 的患者有预防效果, 而对 CD₄⁺T 淋巴细胞水平在 ≥500 cells/mm³ 的患者没有预防效果。虽然国外有研

究表明早期 ART 可以快速达到病毒学应答, 减少耐药突变的发生, 获得更好的临床疗效^[11-12]。然而, 这必须基于患者能够保证良好的依从性的前提下, 为了确保 ART 的有效性, 应至少保证 >95% 的治疗依从性^[13]。有学者对我国 ART 者的随访研究发现, CD₄⁺T 淋巴细胞水平越高的治疗者服药的依从性越差^[14]。这可能是 ART 对 CD₄⁺T 淋巴细胞水平在 ≥500 cells/mm³ 没有预防效果的原因之一。

本研究存在局限性。第一, 缺乏分子生物学信息确认其阳转配偶 HIV 是否来自家庭内的传播; 第二, 随访时间太短, 大部分研究对象是因为近几年 HIV 检测力度不断加大才被发现的, 因此还需要开展更长随访时间的研究来进一步观察; 第三, 回顾性研究在资料收集及随访过程未受到研究者的控制, 部分信息为自我报告, 可能存在一定的信息偏倚; 第四, 部分混杂因素, 如配偶间性行为发生情况、安全套使用情况、毒品使用情况和病毒载量水平等关键信息缺失过多或无法获取, 从而影响了研究分析的

精度。

参 考 文 献

- [1] Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel[J]. JAMA, 1997, 277(24):1962-1969.
- [2] Zhu H, Napravnik S, Eron JJ, et al. Decreasing excess mortality of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy: comparison with mortality in general population in China, 2003-2009 [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2013, 63(5): e150-e157.
- [3] Zhang FJ, Dou ZH, Yu L, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on mortality among HIV-infected former plasma donors in China [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(6): 825-833.
- [4] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy [J]. N Engl J Med, 2011, 365(6):493-505.
- [5] Wang L, Peng ZH, Li LM, et al. HIV seroconversion and prevalence rates in heterosexual discordant couples in China: a systematic review and meta-analysis [J]. AIDS Care, 2012, 24(9):1059-1070.
- [6] Chen FF, Wang L, Han J, et al. HIV sero-conversion rate and risk factors among HIV discordant couples in Zhumadian city, Henan province [J]. Chin J Epidemiol, 2013, 34(1): 10-14. (in Chinese)
陈方方,王岚,韩娟,等.河南省驻马店市HIV单阳家庭阴性配偶抗体阳转率及其影响因素研究[J].中华流行病学杂志, 2013,34(1):10-14.
- [7] Lu W, Zeng G, Luo J, et al. HIV transmission risk among serodiscordant couples: a retrospective study of former plasma donors in Henan, China[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 55(2):232-238.
- [8] Smith MK, Westreich D, Liu H, et al. Treatment to Prevent HIV Transmission in Serodiscordant Couples in Henan, China, 2006 to 2012[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(1):111-119.
- [9] He N, Duan S, Ding YY, et al. Antiretroviral therapy reduces HIV transmission in discordant couples in rural Yunnan, China [J]. PLoS One, 2013, 8(11):e77981.
- [10] Jia ZW, Mao YR, Zhang FJ, et al. Antiretroviral therapy to prevent HIV transmission in serodiscordant couples in China (2003-11): a national observational cohort study [J]. Lancet, 2013, 382(9899):1195-1203.
- [11] Uy J, Armon C, Buchacz K, et al. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009, 51(4):450-453.
- [12] UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance, UK CHIC Study Group. Long-term probability of detecting drug-resistant HIV in treatment-naive patients initiating combination antiretroviral therapy [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(9): 1275-1285.
- [13] Zhang FJ. Handbook of national free antiretroviral treatment of AIDS[M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012. (in Chinese)
张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [14] Zhu H, Napravnik S, Eron J, et al. Attrition among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients initiating antiretroviral therapy in China, 2003-2010[J]. PLoS One, 2012, 7(6):e39414.

(收稿日期:2015-05-07)

(本文编辑:王岚)

中华流行病学杂志第七届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏汉语拼音排序)

陈曦(湖南)	党少农(陕西)	窦丰满(四川)	高婷(北京)	高立冬(湖南)	还锡萍(江苏)	贾曼红(云南)
金连梅(北京)	荆春霞(广东)	李琦(河北)	李十月(湖北)	李秀央(浙江)	林玫(广西)	林鹏(广东)
刘莉(四川)	刘玮(北京)	刘爱忠(湖南)	马家奇(北京)	倪明健(新疆)	欧剑鸣(福建)	潘晓红(浙江)
彭晓旻(北京)	彭志行(江苏)	任泽舫(广东)	施国庆(北京)	汤奋扬(江苏)	田庆宝(河北)	王丽(北京)
王璐(北京)	王金桃(山西)	王丽敏(北京)	王志萍(山东)	武鸣(江苏)	谢娟(天津)	解恒革(海南)
严卫丽(上海)	阎丽静(北京)	么鸿雁(北京)	余运贤(浙江)	张宏伟(上海)	张茂俊(北京)	张卫东(河南)
郑莹(上海)	郑素华(北京)	周脉耕(北京)	朱益民(浙江)	祖荣强(江苏)		