

# 德宏傣族景颇族自治州 2010–2019 年 HIV 感染者抗病毒治疗后艾滋病和非艾滋病相关死亡及其影响因素分析

姚仕堂<sup>1</sup> 何春燕<sup>2</sup> 曹东冬<sup>3</sup> 章银娣<sup>3</sup> 时允<sup>4</sup> 李品银<sup>5</sup> 冯艳玲<sup>6</sup> 魏华<sup>7</sup>  
肖桂芳<sup>8</sup> 孙进廷<sup>9</sup> 叶润华<sup>1</sup> 杨跃诚<sup>1</sup> 王继宝<sup>1</sup> 何纳<sup>2</sup> 丁盈盈<sup>2</sup> 段松<sup>1</sup>

<sup>1</sup>德宏傣族景颇族自治州疾病预防控制中心, 芒市 678400; <sup>2</sup>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, 上海 200032; <sup>3</sup>德宏傣族景颇族自治州人民医院, 芒市 678400; <sup>4</sup>芒市人民医院 678400; <sup>5</sup>瑞丽市民族医院 678600; <sup>6</sup>陇川县人民医院 678700; <sup>7</sup>盈江县人民医院 679300; <sup>8</sup>德宏傣族景颇族自治州中医医院, 芒市 678400; <sup>9</sup>梁河县人民医院 679200

姚仕堂和何春燕对本文有同等贡献

通信作者: 丁盈盈, Email: dinggy@fudan.edu.cn; 段松, Email: dhduansong@sina.com.cn

**【摘要】目的** 分析德宏傣族景颇族自治州(德宏州)2010–2019年 HIV 感染者开始抗病毒治疗(ART)后艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡情况、变化趋势及其影响因素。**方法** 基于国家 HIV 感染者 ART 库, 分析德宏州 2010–2019 年开始 ART 的 HIV 感染者。用累积发生函数(CIF)估算 HIV 感染者的死亡概率, 用亚分布比例风险模型(F-G 模型)比较发生艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡的差异, 并分析其影响因素。**结果** 共 7 068 例 HIV 感染者纳入分析, 其中艾滋病相关死亡 388 例, 非艾滋病相关死亡 570 例。对于艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡, 研究对象接受 ART 后第 1、2、3、4、5、7、9 年的累积发生率分别为 2.27%、3.46%、4.47%、5.03%、5.84%、6.61%、7.40% 和 1.63%、3.11%、4.68%、6.02%、7.42%、10.49%、12.75%。F-G 模型多因素结果显示, 开始 ART 年龄较大、男性、未婚、注射吸毒感染途径、基线 BMI 低、基线 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数较低、基线肝纤维化指数(FIB-4)>3.25、基线贫血是艾滋病相关死亡的危险因素; 开始 ART 年龄≥45 岁、男性、傣族、景颇族、未婚、注射吸毒感染途径、基线 BMI 低、基线 FIB-4 >3.25、基线肾小球滤过率估算值 <60 ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>、基线贫血是非艾滋病相关死亡的危险因素。**结论** 2010–2019 年德宏州 HIV 感染者开始 ART 后死亡的累积发生率较低, 发生非艾滋病相关死亡的累积发生率总体高于艾滋病相关死亡的累积发生率。艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡的影响因素也存在差异, 应针对非艾滋病相关死亡的影响因素加强干预。

**【关键词】** 艾滋病病毒; 相关死亡; 竞争风险模型; 影响因素

**基金项目:** 国家科技重大专项(2018ZX10715006-001, 2018ZX10721102-004)

## Incidence and influencing factors of AIDS-related and non-AIDS-related deaths after receiving antiretroviral therapy among HIV-positive individuals in Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture, 2010-2019

Yao Shitang<sup>1</sup>, He Chunyan<sup>2</sup>, Cao Dongdong<sup>3</sup>, Zhang Yindi<sup>3</sup>, Shi Yun<sup>4</sup>, Li Pinyin<sup>5</sup>, Feng Yanling<sup>6</sup>, Wei Hua<sup>7</sup>, Xiao Guifang<sup>8</sup>, Sun Jinting<sup>9</sup>, Ye Runhua<sup>1</sup>, Yang Yuecheng<sup>1</sup>, Wang Jibao<sup>1</sup>, He Na<sup>2</sup>, Ding Yingying<sup>2</sup>, Duan Song<sup>1</sup>

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200903-01121

收稿日期 2020-09-03 本文编辑 斗智

引用本文: 姚仕堂, 何春燕, 曹东冬, 等. 德宏傣族景颇族自治州 2010–2019 年 HIV 感染者抗病毒治疗后艾滋病和非艾滋病相关死亡及其影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(4): 632–637. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200903-01121.



<sup>1</sup>Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Mangshi 678400, China; <sup>2</sup>Department of Epidemiology, School of Public Health, Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China; <sup>3</sup>People's Hospital of Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture, Mangshi 678400, China; <sup>4</sup>Mangshi City People's Hospital, Mangshi 678400, China; <sup>5</sup>Ruili City People's Hospital, Ruili 678600, China; <sup>6</sup>Longchuan County People's Hospital, Longchuan 678700, China; <sup>7</sup>Yingjiang County People's Hospital, Yingjiang 679300, China; <sup>8</sup>Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Mangshi 678400, China; <sup>9</sup>Lianghe County People's Hospital, Lianghe 679200, China

Yao Shitang and He Chunyan contributed equally to the article

Corresponding authors: Ding Yingying, Email: dingyy@fudan.edu.cn; Duan Song, Email: dhduansong@sina.com.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the changing trends and influencing factors of AIDS-related and non-AIDS-related deaths after receiving antiretroviral therapy (ART) among HIV-positive individuals in Dehong Dai Jingpo autonomous prefecture (Dehong) from 2010 to 2019. **Methods** Based on the Chinese National treatment database, HIV patients who initiated ART from 2010 to 2019 were included in the analysis. The cumulative incidence function was used to estimate the cumulative incidence of AIDS-related death and non-AIDS-related death, respectively. The Fine-Grey model was used to compare the differences between AIDS-related and non-AIDS-related deaths and analyze its influencing factors. **Results** A total of 7 068 HIV-positive individuals were included, of which 388 were AIDS-related deaths and 570 were non-AIDS-related deaths. The cumulative mortality rate at years 1, 2, 3, 4, 5, 7 and 9 after receiving ART were 2.27%, 3.46%, 4.47%, 5.03%, 5.84%, 6.61%, 7.40% for AIDS-related deaths, and 1.63%, 3.11%, 4.68%, 6.02%, 7.42%, 10.49%, 12.75% for non-AIDS-related deaths, respectively. In the Fine-Grey model, older age at ART initiation, male, unmarried, injection drug use as the transmission route, lower baseline BMI, lower baseline CD4<sup>+</sup> T cell counts, baseline FIB-4 score >3.25, and baseline anemia were risk factors for AIDS-related death. In contrast, age at ART initiation ≥45 years, male, Dai, and Jingpo minority ethnicities, unmarried, injection drug use as the transmission route, lower baseline BMI, baseline FIB-4 score >3.25, baseline eGFR <60 ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>, and baseline anemia were risk factors for non-AIDS-related deaths. **Conclusions** The cumulative mortality rate was low among HIV-positive individuals after receiving ART in Dehong during 2010-2019. The mortality of non-AIDS-related deaths was higher than that of AIDS-related deaths. There were also differences in the factors influencing AIDS-related and non-AIDS-related deaths and interventions should be intensified to target the influencing factors for non-AIDS-related deaths.

**【Key words】** HIV; Related death; Competing risk model; Influencing factors

**Fund programs:** National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10715006-001, 2018ZX10721102-004)

抗病毒治疗(ART)能够延长 HIV 感染者的生存时间,改善其生存质量。德宏傣族景颇族自治州(德宏州)自 2004 年 7 月以来,辖区内大范围免费推广 ART,使得 HIV 感染者发生艾滋病相关死亡的比例越来越小<sup>[1]</sup>,但出于 HIV 感染者老龄化、长期免疫系统受损、持续存在炎症状态、药物副作用等原因,使得非艾滋病相关死亡的比例呈上升趋势<sup>[2-3]</sup>。随着非艾滋病相关死亡比例的增高,更多非艾滋病相关死亡情况和相应的影响因素需要被考虑,但一直以来国内针对 HIV 感染者死亡情况的研究,大部分只关注艾滋病相关死亡和全因死亡,并未考虑其他死亡的竞争风险<sup>[4-6]</sup>。本研究旨在探究德宏州 HIV 感染者接受 ART 后因艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡的情况及其影响因素。

## 对象与方法

1. 研究对象:来源于中国疾病预防控制中心信息系统艾滋病防治基本信息系统德宏州 HIV 感染者 ART 数据库。研究对象为德宏州 2010 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日接受 ART 的 HIV 感染者,年龄 15~85 岁,基线资料完整。

2. 研究方法:采用回顾性队列研究方法,收集研究对象基线和随访的社会人口学特征、ART、CD4<sup>+</sup>T 细胞计数(CD4)等信息。基线时间为研究对象开始 ART 时间。随访开始时间为研究对象开始 ART 时间(截至 2019 年 12 月 31 日)。

3. 相关定义:

(1) 艾滋病相关死亡病例:排除意外死亡、自

杀、心血管疾病等非艾滋病相关疾病引起的死亡病例,由艾滋病相关疾病(肺孢子菌肺炎、组织胞浆菌病、卡波西肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)引起的死亡,包括死亡原因不明者,死亡前6个月内 $CD4 < 200$ 个/ $\mu l$ 。

(2)非艾滋病相关死亡病例:排除因艾滋病相关疾病引起的死亡,包括死亡原因不明者,死亡前6个月内 $CD4 \geq 200$ 个/ $\mu l$ 。

(3)删失病例:随访中因不明原因死亡、失访、停药、转出及截至2019年12月31日仍存活者。

(4)生存时间:①死亡病例:开始ART的时间与死亡时间的差值;②删失病例:开始ART时间与最后1次随访时间的差值。

(5)肾小球滤过率估算值(eGFR):反映肾功能的指标。基线 $eGFR = 186.9 \times (\text{血清肌酐}/88.4)^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times (0.79 \text{ 女性})^{[7]}$ 。

(6)肝纤维化指数(FIB-4):反映肝脏纤维化程度的指标。基线 $FIB-4 = (\text{年龄} \times AST) / (\text{血小板计数} \times ALT^{1/2})^{[8]}$ 。

4. 统计学分析:采用SAS 9.4软件进行统计学分析。计数资料采用频数、构成比描述。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,偏态分布采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述。采用累积发生函数(CIF)估算HIV感染者的死亡概率,用亚分布比例风险模型(F-G模型)比较不同特征的HIV感染者发生艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡的差异,并分析不同死亡结局的影响因素。CIF是竞争风险模型的一种类型,当存在多个观察终点或竞争风险事件的时候,CIF可以对某一特定的结局进行解释;F-G模型是Fine and Gray提出的边际分布的半参数比例风险模型,它用部分似然函数和加权技术得到估计值,再利用边际风险模型估计出个体的累积风险及95%CI,可以直接估计协变量对边际概率模型的影响<sup>[9]</sup>。CIF和F-G模型可以用于有多种结局的生存分析<sup>[10]</sup>。考虑变量的共线性,排除基线WHO分期、基线血清肌酐升高、基线HCV合并感染和基线 $CD4/CD8$ 比值进行多因素分析,随后基线 $CD4/CD8$ 比值继续纳入多因素分析,纳入标准 $P < 0.05$ ,剔除标准 $P > 0.10$ 。双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 结 果

1. 基本情况:研究对象HIV感染者共7 068例。年龄( $37.88 \pm 10.50$ )岁。其中男性4 484例(63.4%),女性2 584例(36.6%);汉族2 871例(40.6%),傣族

2 103例(29.8%),景颇族1 677例(23.7%),其他民族417例(5.9%)。

2. 随访情况:截至2019年12月31日,5 459例HIV感染者在治,305例失访,986例死亡,215例转出,103例停药。总随访时间为34 415.43人年,随访时间 $M(P_{25}, P_{75})$ 为5.30(2.22, 7.26)年。

3. 生存状况:2010–2019年共有388例HIV感染者发生艾滋病相关死亡,其开始ART年龄( $40.81 \pm 10.14$ )岁,随访时间 $M(P_{25}, P_{75})$ 为1.59(0.43, 3.24)年,男性323例(83.3%);570例发生非艾滋病相关死亡,其开始ART年龄( $41.54 \pm 11.75$ )岁,随访时间 $M(P_{25}, P_{75})$ 为2.98(1.39, 5.03)年,男性482例(84.6%);28例死亡原因不确定。随访第1、2、3、4、5、7、9年艾滋病相关死亡及非艾滋病相关死亡累积发生率分别为2.27%、3.46%、4.47%、5.03%、5.84%、6.61%、7.40%及1.63%、3.11%、4.68%、6.02%、7.42%、10.49%、12.75%。见图1。

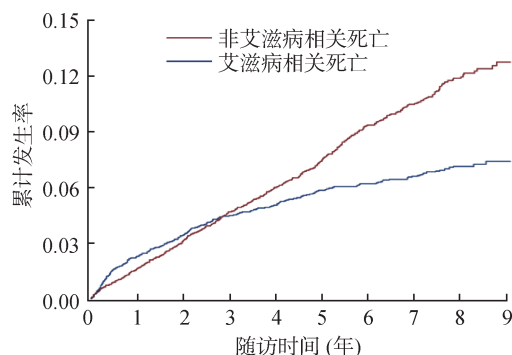


图1 2010–2019年德宏傣族景颇族自治州HIV感染者抗病毒治疗后艾滋病和非艾滋病相关死亡累积发生率

4. 艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡的影响因素单因素分析:单因素分析结果显示,艾滋病相关死亡的影响因素有开始ART年龄、性别、民族、婚姻状况、基线BMI、感染途径、WHO分期、基线 $CD4$ 、基线 $CD4/CD8$ 比值、基线FIB-4得分、基线eGFR、基线血清肌酐升高、基线贫血、基线最近1年肺结核感染。非艾滋病相关死亡的影响因素除基线 $CD4/CD8$ 比值以外,与艾滋病相关死亡的影响因素一致。见表1。

5. 艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡的影响因素多因素分析:亚分布比例风险模型多因素分析结果显示,对于艾滋病相关死亡,相比于开始ART年龄 $< 30$ 岁组,年龄30~和 $\geq 45$ 岁年龄组的aHR值分别为1.64和1.90;相比于男性,女性aHR值为0.55;相比于未婚,已婚/同居的aHR值为0.74;相比

表 1 2010-2019 年德宏傣族景颇族自治州 HIV 感染者抗病毒治疗后艾滋病和非艾滋病相关死亡的影响因素分析

特征	例数 (构成比, %)	艾滋病相关死亡				非艾滋病相关死亡			
		单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
		HR 值(95%CI)	P 值	aHR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值	aHR 值(95%CI)	P 值
年龄组(岁)									
15~	1 670(23.6)	1.00		1.00		1.00		1.00	
30~	3 804(53.8)	2.41(1.74~3.34)	<0.001	1.64(1.18~2.28)	0.003	1.71(1.34~2.20)	<0.001	1.24(0.95~1.61)	0.114
45~	1 594(22.6)	2.80(1.97~3.99)	<0.001	1.90(1.30~2.76)	<0.001	2.72(2.08~3.54)	<0.001	2.04(1.51~2.76)	<0.001
性别									
男	4 484(63.4)	1.00		1.00		1.00		1.00	
女	2 584(36.6)	0.33(0.25~0.43)	<0.001	0.55(0.40~0.74)	<0.001	0.29(0.23~0.36)	<0.001	0.38(0.29~0.50)	<0.001
民族									
汉	2 871(40.6)	1.00		1.00		1.00		1.00	
傣	2 103(29.8)	1.03(0.80~1.31)	0.838	1.13(0.87~1.47)	0.351	1.33(1.09~1.62)	0.005	1.43(1.16~1.75)	<0.001
景颇	1 677(23.7)	1.37(1.07~1.77)	0.012	1.23(0.95~1.59)	0.114	1.35(1.09~1.67)	0.006	1.29(1.03~1.61)	0.026
其他	417(5.9)	0.97(0.61~1.55)	0.912	1.01(0.61~1.66)	0.973	1.05(0.71~1.54)	0.814	1.07(0.73~1.58)	0.718
婚姻状况									
未婚	1 339(18.9)	1.00		1.00		1.00		1.00	
已婚/同居	4 549(64.4)	0.55(0.43~0.70)	<0.001	0.74(0.57~0.96)	0.025	0.60(0.49~0.73)	<0.001	0.69(0.55~0.86)	0.001
其他	1 180(16.7)	0.91(0.68~1.22)	0.541	1.05(0.76~1.45)	0.785	0.95(0.74~1.22)	0.671	0.97(0.74~1.27)	0.825
感染途径									
异性性传播	4 956(70.1)	1.00		1.00		1.00		1.00	
注射吸毒	1 928(27.3)	3.01(2.46~3.68)	<0.001	2.05(1.60~2.61)	<0.001	2.50(2.12~2.94)	<0.001	1.52(1.24~1.86)	<0.001
其他	184(2.6)	1.15(0.51~2.59)	0.738	1.50(0.67~3.38)	0.455	0.26(0.06~1.05)	0.059	0.25(0.06~1.03)	0.055
基线 BMI(kg/m <sup>2</sup> )									
18.5~	4 544(64.3)	1.00		1.00		1.00		1.00	
<18.5	1 474(20.8)	2.02(1.63~2.49)	<0.001	1.35(1.08~1.67)	0.008	1.54(1.29~1.85)	<0.001	1.28(1.05~1.55)	0.013
≥24.0	1 050(14.9)	0.49(0.32~0.75)	0.001	0.76(0.50~1.15)	0.195	0.63(0.46~0.85)	0.003	0.83(0.61~1.14)	0.246
WHO 临床分期									
I	3 563(51.7)	1.00		-		1.00		-	
II	1 127(15.9)	1.74(1.32~2.29)	<0.001	-		1.35(1.07~1.70)	0.011	-	
III	1 723(24.4)	1.51(1.18~1.93)	0.001	-		1.22(1.00~1.48)	0.049	-	
IV	565(8.0)	2.34(1.70~3.21)	<0.001	-		1.38(1.03~1.84)	0.029	-	
基线 CD4(个/μl)									
<200	2 209(31.2)	1.00		1.00		1.00		1.00	
200~	2 183(30.9)	0.36(0.28~0.46)	<0.001	0.52(0.40~0.68)	<0.001	0.73(0.60~0.89)	0.002	0.98(0.80~1.21)	0.859
350~	1 403(19.9)	0.33(0.24~0.45)	<0.001	0.52(0.38~0.72)	<0.001	0.59(0.46~0.76)	<0.001	0.84(0.64~1.10)	0.214
≥500	1 273(18.0)	0.16(0.10~0.25)	<0.001	0.26(0.16~0.42)	<0.001	0.66(0.51~0.85)	0.002	0.95(0.72~1.25)	0.706
基线 CD4/CD8 比值									
<0.4	4 873(68.9)	1.00		-		1.00		-	
0.4~	1 630(23.1)	0.35(0.25~0.49)	<0.001	-		0.85(0.69~1.04)	0.113	-	
≥0.7	565(8.0)	0.44(0.27~0.72)	0.001	-		0.99(0.72~1.34)	0.923	-	
基线 FIB-4 得分									
<1.45	4 026(56.9)	1.00		1.00		1.00		1.00	
1.45~	2 089(29.6)	1.70(1.34~2.17)	<0.001	1.11(0.86~1.43)	0.432	1.52(1.25~1.85)	<0.001	1.06(0.86~1.31)	0.569
>3.25	953(13.5)	3.77(2.95~4.81)	<0.001	1.81(1.37~2.38)	<0.001	3.02(2.47~3.71)	<0.001	1.65(1.31~2.07)	<0.001
基线 eGFR(ml·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> )									
≥60	6 969(98.6)	1.00		1.00		1.00		1.00	
<60	99(1.4)	2.33(1.35~4.02)	0.002	1.18(0.64~2.15)	0.599	3.23(2.16~4.83)	<0.001	2.02(1.33~3.07)	0.001
基线血清肌酐升高									
否	6 786(96.0)	1.00		-		1.00		-	
是	282(4.0)	1.55(1.03~2.31)	0.034	-		2.04(1.51~2.76)	<0.001	-	
基线 HBV 合并感染									
否	5 906(93.1)	1.00		-		1.00		-	
是	438(6.9)	1.02(0.67~1.53)	0.941	-		1.03(0.74~1.44)	0.867	-	
基线 HCV 合并感染									
否	4 427(73.8)	1.00		-		1.00		-	
是	1 572(26.2)	1.57(1.26~1.97)	<0.001	-		2.47(2.07~2.95)	<0.001	-	
基线贫血									
否	5 666(80.2)	1.00		1.00		1.00		1.00	
是	1 402(19.8)	3.51(2.87~4.30)	<0.001	2.28(1.81~2.88)	<0.001	1.95(1.63~2.32)	<0.001	1.59(1.30~1.95)	<0.001
基线最近 1 年肺结核感染									
否	6 686(94.6)	1.00		1.00		1.00		1.00	
是	382(5.4)	2.91(2.17~3.91)	<0.001	1.20(0.87~1.66)	0.263	1.75(1.31~2.34)	<0.001	1.01(0.74~1.37)	0.966

注: -未纳入分析; eGFR: 肾小球滤过率估算值; FIB-4: 肝纤维化指数模型

于异性性传播感染途径,注射吸毒感染途径的 *aHR* 值为 2.05;相比于基线 BMI 正常者,基线 BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> 的 *aHR* 值为 1.35;相比于基线 CD4 < 200 个/μl 组,基线 CD4 为 200~、350~、≥500 个/μl 组的 *aHR* 值分别为 0.52、0.52、0.26;相比于基线 FIB-4 得分 < 1.45, FIB-4 得分 > 3.25 组的 *aHR* 值为 1.81;相比于基线未贫血,基线贫血的 *aHR* 值为 2.28。见表 1。

对于非艾滋病相关死亡,相比于开始 ART 年龄 < 30 岁组, ≥45 岁组的 *aHR* 值为 2.04;相比于男性,女性的 *aHR* 值为 0.38;相比于汉族,傣、景颇族的 *aHR* 值分别为 1.43、1.29;相比于未婚,已婚/同居的 *aHR* 值为 0.69;相比于感染途径为异性性传播,感染途径为注射吸毒的 *aHR* 值为 1.52;相比于基线 BMI 正常者,基线 BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> 的 *aHR* 值为 1.28;相比于基线 FIB-4 得分 < 1.45, > 3.25 组的 *aHR* 值为 1.65;相比于基线 eGFR ≥ 60 ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>, 基线 eGFR < 60 ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup> 组 *aHR* 值为 2.02;相比于基线未贫血,基线贫血的 *aHR* 值为 1.59。见表 1。

单因素结果显示,CD4/CD8 比值是艾滋病相关死亡的影响因素,将其和基线 CD4 同时纳入多因素分析,基线 CD4 仍与艾滋病相关死亡有关联。相比基线 CD4 < 200 个/μl 组, 200~、350~、≥500 个/μl 组发生艾滋病相关死亡的 *aHR* 值分别为 0.55、0.57、0.30,与非艾滋病相关死亡没有关联。基线 CD4/CD8 比值相比于 < 0.4 组,基线 CD4/CD8 比值在 0.4~和 ≥0.7 的 *aHR* 值分别为 0.85 和 0.99,但是这与非艾滋病相关死亡的关联无统计学意义。见表 1。

## 讨 论

本研究发现,当以艾滋病相关死亡为结局时,德宏州 HIV 感染者接受 ART 后第 1、2、3、4、5 年死亡的累积发生率分别为 2.27%、3.46%、4.47%、5.03%、5.84%,总体低于姚仕堂等<sup>[11]</sup>的研究结果,一方面是因为本研究考虑了竞争风险事件,另一方面也与德宏州近年来 ART 政策的完善和卫生服务质量的提升有关;以非艾滋病相关死亡为结局时,第 1、2、3、4、5 年死亡的累积发生率分别为 1.63%、3.11%、4.68%、6.02%、7.42%。艾滋病相关死亡的累积发生率在开始 ART 时上升较快,随后增速下降至平缓;而非艾滋病相关死亡的累积发生率在开始 ART 后一直以较快的速度上升,开始 ART 后 2~3 年,非艾滋病相关死亡的累积发生率超过艾滋病

相关死亡并一直维持较高水平。虽然发生非艾滋病相关死亡的 HIV 感染者平均生存时间比发生艾滋病相关死亡的平均生存时间长,但比例却呈上升趋势<sup>[3]</sup>,HIV 感染者中的非艾滋病相关死亡及其影响因素需要引起重视。

既往研究显示基线贫血是艾滋病相关死亡的独立危险因素<sup>[12]</sup>,但并未揭示其与非艾滋病相关死亡的关系,本研究显示基线贫血是艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡共同的危险因素,在治疗中需要注意改善 HIV 感染者的贫血状况。基线 FIB-4 > 3.25 是艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡的危险因素。在 HIV 感染者中,较高的 FIB-4 得分与肝癌有很强的关联<sup>[13]</sup>,在 HIV/HCV 感染者中是全因死亡的危险因素<sup>[14]</sup>,从而导致发生更多死亡。基线 eGFR < 60 ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup> 是非艾滋病相关死亡的危险因素,但是对于艾滋病相关死亡影响并不显著。在 Ding 等<sup>[7]</sup>的研究中也显示,进展到慢性肾脏疾病与非艾滋病相关死亡有关,但与全因死亡无关<sup>[7]</sup>;另外慢性肾病者由于促红细胞生成素生成不足、炎症等多种原因,更加容易发生贫血<sup>[15]</sup>。因此肾功能的监测对于预防 HIV 感染者发生非艾滋病相关死亡具有重要意义。与肾功能的作用相反,CD4 仅对艾滋病相关死亡影响显著,HIV 感染者的 CD4 具有明确的临床意义,其数量对于了解机体免疫状态和病程进展、确定疾病分期、判断治疗效果和 HIV 感染者的临床并发症和预后有重要的指导意义<sup>[16-17]</sup>。但对于非艾滋病相关死亡,不同基线 CD4 并无显著影响。

此外,不同基线 CD4/CD8 比值 HIV 感染者艾滋病和非艾滋病相关死亡情况也有所不同。对于非艾滋病相关死亡,不同 CD4/CD8 比值的 HIV 感染者死亡状况没有显著差异;但对于艾滋病相关疾病,基线 CD4/CD8 比值 < 0.4 的 HIV 感染者累积死亡率明显升高。CD4/CD8 比值倒置的变化提示 HIV 感染者的治疗效果和免疫功能重建状态,其与非艾滋病相关死亡的影响一直存在争议<sup>[18-20]</sup>。本研究发现,CD4/CD8 比值在 HIV 感染者中对艾滋病相关死亡可能存在作用,这可能是由于 CD4/CD8 比值与 HIV 的疾病进展有关<sup>[21]</sup>。既往研究显示 CD4/CD8 比值与非艾滋病相关死亡有关联<sup>[18]</sup>,与本研究的结论不同,这可能是由于对非艾滋病相关死亡的定义有所不同,该研究排除了自杀和意外死亡的对象,而本研究将其纳入非艾滋病相关死亡,并且本研究存在少数不明原因死亡的对象。

本研究在传统的 HIV 感染者死亡影响因素的基础上,考虑了基线肝肾功能的组合指标和贫血等指标,能够全面反映随着 HIV 主要死亡原因改变疾病影响因素的转变,进一步控制潜在的混杂因素,有助于有针对性地展开预防措施。本研究存在不足,实际工作中可能对于艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡会存在错分,导致一定程度的信息偏倚。

综上所述,2010-2019 年德宏州 HIV 感染者开始 ART 后死亡的累积发生率较低,发生非艾滋病相关死亡的累积死亡率总体高于艾滋病相关死亡的累积死亡率。艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡的影响因素也存在差异,应针对非艾滋病相关死亡的影响因素加强干预。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 杨跃诚,段松,项丽芬,等.云南省德宏州 1989-2011 年 HIV 感染者死亡率及其影响因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(10):1026-1030. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.10.007.
- [2] Yang YC, Duan S, Xiang LF, et al. Study on the mortality and risk factors among HIV-infected individuals during 1989-2011 in Dehong prefecture, Yunnan province[J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33(10):1026-1030. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.10.007.
- [3] Zicari S, Sessa L, Cotugno N, et al. Immune activation, inflammation, and non-AIDS co-morbidities in HIV-infected patients under long-term ART[J]. Viruses, 2019, 11(3):200. DOI:10.3390/v11030200.
- [4] Lucas S. Causes of death in the HAART era[J]. Curr Opin Infect Dis, 2012, 25(1):36-41. DOI:10.1097/QCO.0b013e32834ef5c4.
- [5] 周琳,吴琼海,沈伟伟,等.浙江省台州市接受抗病毒治疗的艾滋病患者生存分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(12):1049-1051. DOI:CNKI:SUN:JBKZ.0.2013-12-012.
- [6] Zhou L, Wu QH, Shen WW, et al. Survival analysis of HIV/AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Taizhou city of Zhejiang Province, China[J]. Chin J Dis Control Prev, 2013, 17(12):1049-1051. DOI:CNKI:SUN:JBKZ.0.2013-12-012.
- [7] 张继红,李怀亮,史宏博,等.宁波市 2004-2015 年抗病毒治疗 HIV/AIDS 患者生存分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(9):1262-1267. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.09.016.
- [8] Zhang JH, Li HL, Shi HB, et al. Survival analysis of HIV/AIDS patients with access to highly antiretroviral therapy in Ningbo during 2004-2015[J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(9):1262-1267. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.09.016.
- [9] 宋玲,蒋岸,赵立华,等.宁夏 1994-2017 年 HIV 感染者生存时间及影响因素[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(9):928-931, 939. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2019.09.14.
- [10] Song L, Jiang A, Zhao LH, et al. Survival time and related factors of HIV/AIDS cases in Ningxia from 1994 to 2017[J]. Chin J AIDS STD, 2019, 25(9):928-931, 939. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2019.09.14.
- [11] Ding Y, Duan S, Ye R, et al. Effects of aging, baseline renal function and stage of HIV infection on post-treatment changes in renal function among HIV-infected patients: a retrospective cohort study[J]. HIV Med, 2019, 20(9):591-600. DOI:10.1111/hiv.12763.
- [12] Ding Y, Duan S, Ye R, et al. More improvement than progression of liver fibrosis following antiretroviral therapy in a longitudinal cohort of HIV-infected patients with or without HBV and HCV co-infections[J]. J Viral Hepat, 2017, 24(5):412-420. DOI:10.1111/jvh.12658.
- [13] Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk[J]. J Am Stat Assoc, 1999, 94(446):496-509. DOI:10.1080/01621459.1999.10474144.
- [14] 张娜,朱晓艳,王国永,等.山东省抗病毒治疗 HIV/AIDS 生存状况及影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(1):74-78. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.015.
- [15] Zhang N, Zhu XY, Wang GY, et al. Survival status and influencing factors of HIV/AIDS on highly active anti-retroviral therapy in Shandong province[J]. Chin J Epidemiol, 2019, 40(1):74-78. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.015.
- [16] 姚仕堂,段松,项丽芬,等.云南省德宏州 3 103 例艾滋病患者抗病毒治疗后生存分析[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(11):1215-1218. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.11.003.
- [17] Yao ST, Duan S, Xiang LF, et al. Survival analysis on 3 103 HIV/AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong prefecture, Yunnan province[J]. Chin J Epidemiol, 2010, 31(11):1215-1218. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.11.003.
- [18] 邓玲,刘中夫,张石则,等.四川省凉山州 2008-2013 年艾滋病患者生存时间及影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(6):569-575. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.007.
- [19] Deng L, Liu ZF, Zhang SZ, et al. Survival time and related influencing factors of AIDS patients in Liangshan prefecture, Sichuan province, during 2008-2013[J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(6):569-575. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.007.
- [20] Park LS, Tate JP, Justice AC, et al. FIB-4 index is associated with hepatocellular carcinoma risk in HIV-infected patients[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(12):2512-2517. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-11-0582.
- [21] Chen XC, Liu X, Tang RH, et al. Fibrosis-4 index predicts mortality in HIV/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in rural China[J]. Biosci Trends, 2019, 13(1):32-39. DOI:10.5582/bst.2018.01299.
- [22] Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(3):423-435. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.09.026.
- [23] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心.中国艾滋病诊疗指南(2018 版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(6):361-378. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2018.06.001.
- [24] AIDS and Hepatitis C Group, Infectious Diseases Branch, Chinese Medical Association, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS(2018 edition) [J]. Inter J Epidemiol Infect Dis, 2018, 45(6):361-378. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2018.06.001.
- [25] 汪澜,黄文鹭,庄鸣华,等.无抗病毒治疗史 HIV 感染者 CD<sub>4</sub> 淋巴细胞计数自然变化特征研究[J]. 上海预防医学, 2014, 26(6):289-292. DOI:CNKI:SUN:SHYI.0.2014-06-001.
- [26] Wang L, Huang WY, Zhuang MH, et al. Characteristics of natural changes in CD<sub>4</sub><sup>+</sup> lymphocyte counts among untreated HIV-infected patients in central districts of Shanghai[J]. Shanghai J Prev Med, 2014, 26(6):289-292. DOI:CNKI:SUN:SHYI.0.2014-06-001.
- [27] Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, et al. CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study[J]. Lancet HIV, 2015, 2(3):e98-106. DOI:10.1016/S2352-3018(15)00006-5.
- [28] 王思苑,孙丽琴,段司沁,等. CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值在 HIV 感染者中临床分析及其预测价值[J]. 新发传染病电子杂志, 2019, 4(2):91-96. DOI:10.3877/j.issn.2096-2738.2019.02.004.
- [29] Wang SY, Sun LQ, Duan SQ, et al. The role of CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> ratio in predicting clinical outcomes in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients[J]. Elect J Emerg Infect Dis, 2019, 4(2):91-96. DOI:10.3877/j.issn.2096-2738.2019.02.004.
- [30] Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, et al. The CD<sub>4</sub>:CD<sub>8</sub> ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery[J]. HIV Med, 2014, 15(1):40-49. DOI:10.1111/hiv.12081.
- [31] Lu W, Mehrav V, Vyboh K, et al. CD<sub>4</sub>:CD<sub>8</sub> ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients[J]. J Int AIDS Soc, 2015, 18(1):20052. DOI:10.7448/IAS.18.1.20052.