

云南省德宏傣族景颇族自治州 2004–2018 年启动抗病毒治疗后 HIV/AIDS 贫血发病及危险因素回顾性队列研究

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

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

姚仕堂和何春燕对本文有同等贡献

通信作者: 丁盈盈, Email: dingyy@fudan.edu.cn

【摘要】 目的 了解德宏傣族景颇族自治州(德宏州)2004–2018年启动抗病毒治疗(ART)后 HIV/AIDS 贫血发病及其影响因素。方法 采用回顾性队列研究的方法, 基于德宏州 HIV/AIDS 的 ART 数据库, 纳入分析 2004–2018 年启动 ART 的 HIV/AIDS。采用 Cox 比例风险模型分析启动 ART 后 HIV/AIDS 贫血和中重度贫血新发及其影响因素, 用分段混合线性效应模型拟合基线不同贫血状况随访血红蛋白的变化轨迹。结果 共 8 044 例 HIV/AIDS 纳入分析。基线未患贫血者占 78.8% (6 337/8 044)。6 337 例基线未患贫血的 HIV/AIDS 中位随访时间为 4.43 (P_{25}, P_{75} : 1.50, 6.71) 年, 其中 1 291 例新发贫血和 293 例新发中重度贫血 HIV/AIDS 的中位随访时间分别为 0.16 (P_{25}, P_{75} : 0.07, 1.99) 年、0.48 (P_{25}, P_{75} : 0.09, 2.97) 年, 贫血和中重度贫血的发病密度分别为 4.40/100 人年、0.41/100 人年。多因素 Cox 回归结果显示, 启动 ART 后 HIV/AIDS 发生贫血的危险因素有年龄大、女性、傣族和景颇族、基线 BMI < 18.5 kg/m²、基线 CD4⁺T 淋巴细胞计数 (CD4) < 200 个/μl、初始 ART 方案使用齐多夫定 (AZT), 发生中重度贫血的危险因素有女性、傣族、基线 BMI < 18.5 kg/m²、基线轻度贫血、初始 ART 方案使用 AZT。结论 2004–2018 年德宏州 HIV/AIDS 启动 ART 后贫血的发病风险在某些特征人群中较高, 如 ≥ 60 岁老年人、女性、少数民族、BMI 偏低、基线 CD4 < 200 个/μl、ART 方案使用 AZT 者。应重点加强对这部分人群贫血的筛查及其防治措施。

【关键词】 HIV/AIDS; 贫血; 发病; 危险因素

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

A retrospective cohort study of incidence of anemia and risk factors in HIV/AIDS patients with access to antiretroviral therapy in Dehong Jingpo and Dai Autonomous Prefecture in Yunnan province, 2004–2018

Yao Shitang¹, He Chunyan², Cao Dongdong³, Zhang Yindi³, Shi Yun⁴, Xiao Guifang⁵, Li Pinyin⁶, Xu Yuanwu⁷,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200602-00799

收稿日期 2020-06-02 本文编辑 斗智

引用本文: 姚仕堂, 何春燕, 曹东冬, 等. 云南省德宏傣族景颇族自治州 2004–2018 年启动抗病毒治疗后 HIV/AIDS 贫血发病及危险因素回顾性队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(7): 1218–1224. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200602-00799.



Wei Hua⁸, Sun Jinting⁹, Ye Runhua¹, Yang Yuecheng¹, Wang Jibao¹, He Na², Ding Yingying², Duan Song¹

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

Yao Shitang and He Chunyan contributed equally to the article

Corresponding author: Ding Yingying, Email: dingyy@fudan.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the incidence of anemia and risk factors in HIV/AIDS patients with access to antiretroviral therapy (ART) during 2004-2018 in Dehong Jingpo and Dai Autonomous Prefecture (Dehong). **Methods** A retrospective cohort study was conducted in HIV/AIDS patients receiving ART in Dehong during 2004-2018 based on the data extracted from the National HIV/AIDS antiretroviral therapy database. Cox proportional risk model was used to analyze the factors associated with the incidences of anemia and moderate or severe anemia in the HIV/AIDS patients. And the piecewise linear mixed-effects model was used to depict the trajectory of hemoglobin changes over time after initiating ART according to baseline level. **Results** A total of 8 044 HIV/AIDS patients were included, in whom 6 337 (78.8%) were without anemia at baseline survey and had a median follow up time of 4.43 (P_{25}, P_{75} : 1.50, 6.71) years. The median follow up time for 1 291 new anemia cases and 293 new moderate or severe anemia cases was 0.16 (P_{25}, P_{75} : 0.07, 1.99) years and 0.48 (P_{25}, P_{75} : 0.09, 2.97) years, respectively. The incidence rate of anemia and moderate or severe anemia was 4.40 per 100 person-years and 0.41 per 100 person-years respectively. In multivariable Cox regression analysis, older age, being female, being in Dai and Jingpo ethnic group, baseline BMI <18.5 kg/m², baseline CD4⁺T lymphocyte cell counts (CD4) <200 cells/μl, and zidovudine (AZT) -based initial treatment regimen were factors significantly and positively associated with incidence of anemia after treatment. Factors as being female, being in Dai ethnic group, baseline BMI <18.5 kg/m², mild baseline anemia, and AZT-based initial treatment regimen were significantly and positively associated with incidence of moderate or severe anemia after treatment. **Conclusion** The risk for anemia was higher in HIV/AIDS patients with specific characteristics, such as age ≥60 years, being female, being in Dai and Jingpo ethnic groups, lower BMI, CD4 <200 cells/μl, and treatment of AZT, after initiation of ART in Dehong during 2004-2018. Additional efforts are needed to strengthen the screening, prevention and treatment of anemia in this population.

【Key words】 HIV/AIDS; Anemia; Incidence; Risk factors

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

近年来 HIV/AIDS 抗病毒治疗 (ART) 的普及, HIV/AIDS 生存质量得到了改善, HIV/AIDS 发生艾滋病相关疾病及死亡的比例有所下降, 然而发生慢性并发症和疾病的比例却逐年上升^[1]。贫血是 HIV/AIDS 血液系统最常见的并发症^[2]。尽管 ART 会降低贫血的发生率, 研究显示病毒载量处于抑制的 HIV/AIDS, 其贫血发病风险仍显著高于一般人群^[3]。贫血给 HIV/AIDS 造成了严重的疾病负担^[4]。贫血是艾滋病进展和死亡的独立危险因素^[5], 会使 HIV/AIDS 产生疲劳感, 影响生存时间^[6]和生活质量。近期研究显示, 贫血会增加 HIV/AIDS 神经认知障碍风险^[7]。国内外已有研究大多致力于 ART

以后贫血的改善及对患病情况的描述^[8-10], 对接受 ART 后贫血新发发病密度与影响因素的纵向研究尚不多见, 国内尤其缺乏相关研究。本研究通过对启动 ART 的 HIV/AIDS 进行队列研究, 了解启动 ART 前 HIV/AIDS 的贫血负担, 重点分析接受 ART 后贫血新发发病密度及其影响因素。为进一步提高 HIV/AIDS 贫血预防与干预措施提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象: 数据来源于 2004-2018 年德宏州 HIV/AIDS 的 ART 数据库。纳入标准: ① 15~85 岁

(女性未怀孕);②2004–2018 年启动并首次接受 ART;③CD4⁺T 淋巴细胞计数(CD4)、血红蛋白、身高、体重等基线数据完整;④接受 ART 至少 6 个月、且至少有 2 次的血红蛋白随访检测数据。排除 2 856 例不符合纳入标准的 HIV/AIDS 之后,最终纳入 8 044 例进行分析。

2. 研究方法:本研究是关于德宏州接受 ART 的 HIV/AIDS 的回顾性队列研究。所有接受 ART 的 HIV/AIDS 基线信息和随访信息都由德宏州 HIV/AIDS ART 数据库获得,包括一般人口学信息、ART 开始时间、CD4、血红蛋白值、ART 方案等。血清肌酐正常参考范围的定义:血清或血浆肌酐,男性 53~106 $\mu\text{mol/L}$,女性 44~97 $\mu\text{mol/L}$ ^[11]。贫血的定义:血红蛋白值,男性<120 g/L 或女性<110 g/L 为贫血,其中男性 90~119 g/L 为轻度贫血,<90 g/L 为中重度贫血;女性 90~109 g/L 为中度贫血,<90 g/L 为中重度贫血^[12]。观察终点定义为连续 2 次随访的诊断结果为贫血。截尾事件定义为失访、死亡。失访定义为研究对象未接受过随访调查,或者随访中未测量血红蛋白。研究对象观察开始时间为启动 ART 时间。随访中新发贫血的 HIV/AIDS,观察时间为发生观察终点事件时第一次诊断为贫血时间与开始 ART 时间差值。随访中未发生贫血的 HIV/AIDS,观察时间为随访过程中最后一次血红蛋白测量的时间与开始 ART 时间的差值。观察时间均以人年表示。

3. 统计学分析:使用 SAS 9.4 软件进行统计学分析。用 χ^2 检验比较基线不同贫血状况 HIV/AIDS 一般人口学等特征的分布差异,用 Cox 比例风险回归模型分析启动 ART 的 HIV/AIDS 发生贫血和中重度贫血的影响因素。并进一步用分段混合线性效应模型拟合不同基线特征 HIV/AIDS 启动 ART 后血红蛋白的变化轨迹,时间作为连续型变量引入模型,以 ART 第 0.25、1.00、3.00、6.00、9.00 年为节点建立混合效应线性模型,同时考虑到基线是否贫血和时间的交互作用,以基线是否贫血与时间、时间节点作为交互项引入模型,同时调控 Cox 回归多因素有意义的变量。

结 果

1. 基本情况:在 8 044 例启动 ART 的 HIV/AIDS 中,年龄(37.20±10.25)岁;男性 4 917 例(61.1%),女性 3 127 例(38.9%);汉族 3 473 例(43.2%),傣族

2 377 例(29.5%),景颇族 1 779 例(22.1%)。

共有 6 337 例 HIV/AIDS 基线未患贫血,1 707 例 HIV/AIDS 基线患有贫血;其中轻度贫血 1 301 例,中重度贫血 406 例。单因素 χ^2 检验发现,不同年龄、性别、民族、BMI、传播途径、基线 CD4、基线血清肌酐、WHO 分期、HCV 合并感染、初始 ART 方案使用齐多夫定(AZT)、启动 ART 年份特征的人群中,不同严重程度贫血的分布差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2. 基线未患贫血 HIV/AIDS 随访贫血发病密度:6 337 名基线未患贫血 HIV/AIDS 中位随访时间为 4.43 (P_{25}, P_{75} : 1.50, 6.71) 年,总观察时间为 29 345.24 人年,在随访中发生贫血的人数为 1 291 人,发病密度为 4.40/100 人年。发生贫血的研究对象,从开始随访到发生贫血的中位时间为 0.16 (P_{25}, P_{75} : 0.07, 1.99) 年。新发贫血患者初始 ART 方案使用 AZT 的占 66.2%,使用和未使用 AZT 发生结局的中位时间分别为 0.09 (P_{25}, P_{75} : 0.06, 0.35) 年和 1.84 (P_{25}, P_{75} : 0.14, 4.12) 年。

3. 基线未患贫血 HIV/AIDS 随访中新发贫血的影响因素:单因素 Cox 回归模型分析显示与贫血发生有关的影响因素有年龄、性别、民族、BMI、基线 WHO 分期、基线 CD4、基线合并感染 HCV、初始 ART 方案。将单因素有意义的变量($P<0.1$)纳入多因素分析,考虑共线性和变量信息完整,剔除基线 WHO 分期、基线合并感染 HCV 信息。多因素分析结果显示,HIV/AIDS 接受 ART 后发生贫血的影响因素有开始 ART 年龄、性别、民族、基线 BMI、基线 CD4、初始 ART 方案,见表 2。

4. 不同贫血特征 HIV/AIDS 随访中重度贫血发病密度与影响因素:基线无贫血和轻度贫血者中,随访中新发中重度贫血共 293 例(基线轻度贫血 145 例),中位随访时间为 0.15 (P_{25}, P_{75} : 0.04, 1.57) 年;基线未贫血 148 人,中位随访时间为 0.48 (P_{25}, P_{75} : 0.09, 2.97) 年。基线无贫血 HIV/AIDS 的中重度贫血的发病密度为 0.41/100 人年。多因素 Cox 回归模型结果显示,发生中重度贫血的影响因素有性别、民族、基线 BMI、基线贫血程度、初始 ART 方案,其中基线轻度贫血 HIV/AIDS 发生中重度贫血风险高于基线无贫血组($HR=4.78, 95\%CI: 3.77\sim 6.05$),女性中重度贫血的风险高于男性($HR=1.61, 95\%CI: 1.22\sim 2.13$),傣族的风险高于汉族($HR=1.38, 95\%CI: 1.05\sim 1.81$),BMI ≥ 24.0 kg/m² 组和 18.5~24.0 kg/m² 组风险低于 BMI<18.5 kg/m² 组($HR=0.56,$

表 1 2004–2018 年德宏州 HIV/AIDS 抗病毒治疗基线轻和中重度贫血的患病情况

变 量	合计	无贫血	轻度贫血	中重度贫血	χ^2 值	P 值
年龄组(岁)					48.960	<0.001
15~	2 053(25.5)	1 598(77.8)	342(16.7)	113(5.5)		
30~	4 370(54.3)	3 526(80.7)	621(14.2)	223(5.1)		
45~	1 369(17.0)	1 039(75.9)	270(19.7)	60(4.4)		
60~85	252(3.2)	174(69.0)	68(27.0)	10(4.0)		
性别					95.248	<0.001
男	4 917(61.1)	4 036(82.1)	702(14.3)	179(3.6)		
女	3 127(38.9)	2 301(73.6)	599(19.1)	227(7.3)		
民族					42.914	<0.001
汉	3 473(43.2)	2 844(81.9)	488(14.0)	141(4.1)		
傣	2 377(29.5)	1 794(75.5)	445(18.7)	138(5.8)		
景颇	1 779(22.1)	1 364(76.7)	308(17.3)	107(6.0)		
其他	415(5.2)	335(80.7)	60(14.5)	20(4.8)		
BMI(kg/m ²)					388.954	<0.001
<18.5	1 894(23.5)	1 208(63.8)	488(25.8)	198(10.4)		
18.5~	5 130(63.8)	4 209(82.1)	731(14.2)	190(3.7)		
≥24.0	1 020(12.7)	920(90.2)	82(8.0)	18(1.8)		
感染途径					15.114	<0.001
注射吸毒	2 149(26.7)	1 747(81.3)	322(15.0)	80(3.7)		
其他途径	5 895(73.3)	4 590(77.9)	979(16.6)	326(5.5)		
基线 CD4 (个/ μ l)					627.717	<0.001
<200	3 102(38.6)	2 010(64.8)	803(25.9)	289(9.3)		
200~	2 840(35.3)	2 421(85.2)	341(12.0)	78(2.8)		
350~	1 125(14.0)	1 007(89.5)	88(7.8)	30(2.7)		
≥500	977(12.1)	899(92.0)	69(7.1)	9(0.9)		
基线血清肌酐升高					10.978	0.004
否	7 578(94.2)	5 997(79.1)	1 209(16.0)	372(4.9)		
是	466(5.8)	340(73.0)	92(19.7)	34(7.3)		
WHO 分期					385.455	<0.001
I	3 089(38.4)	2 680(86.8)	329(10.6)	80(2.6)		
II	1 380(17.2)	1 109(80.4)	219(15.8)	52(3.8)		
III	2 485(30.9)	1 897(76.4)	443(17.8)	145(5.8)		
IV	1 090(13.5)	651(59.7)	310(28.5)	129(11.8)		
基线 HBV 合并感染 ^a					3.656	0.161
否	5 788(93.9)	4 626(79.9)	884(15.3)	278(4.8)		
是	379(6.1)	317(83.6)	50(13.2)	12(3.2)		
基线 HCV 合并感染 ^a					6.466	0.039
否	4 200(77.0)	3 334(79.4)	661(15.7)	205(4.9)		
是	1 256(23.0)	1 038(82.6)	166(13.2)	52(4.2)		
基线抗病毒治疗方案使用齐多夫定					135.351	<0.001
否	4 841(60.2)	3 661(75.6)	831(17.2)	349(7.2)		
是	3 203(39.8)	2 676(83.5)	470(14.7)	57(1.8)		
启动抗病毒治疗年份					79.385	<0.001
2004–2007	1 163(14.5)	859(73.9)	230(19.8)	74(6.3)		
2008–2011	2 770(34.4)	2 079(75.0)	520(18.8)	171(6.2)		
2012–2015	3 371(41.9)	2 786(82.6)	458(13.6)	127(3.8)		
2016–2018	740(9.2)	613(82.8)	93(12.6)	34(4.6)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);^a数据有缺失

表 2 2004-2018 年德宏州 HIV/AIDS 抗病毒治疗后贫血发病密度与影响因素分析

特 征	新发贫血人数	观察时间人年	发病密度 (/100 人年)	单因素分析		多因素分析	
				HR 值(95%CI)	P 值	aHR 值(95%CI)	P 值
年龄组(岁)							
15~	301	7 605.16	3.95	1.00		1.00	
30~	708	16 866.50	4.19	1.06(0.93~1.21)	0.395	1.16(1.01~1.33)	0.033
45~	235	4 288.94	5.47	1.27(1.07~1.51)	0.006	1.47(1.24~1.75)	<0.001
60~85	47	584.64	8.03	1.68(1.23~2.28)	0.001	2.06(1.51~2.81)	<0.001
性别							
男	719	18 352.18	3.91	1.00		1.00	
女	572	10 993.06	5.20	1.39(1.25~1.55)	<0.001	1.28(1.14~1.43)	<0.001
民族							
汉	474	14 222.62	3.33	1.00		1.00	
傣	445	7 966.16	5.58	1.58(1.39~1.79)	<0.001	1.67(1.47~1.90)	<0.001
景颇	303	5 805.22	5.21	1.43(1.24~1.65)	<0.001	1.41(1.22~1.63)	<0.001
其他	69	1 351.24	5.10	1.34(1.04~1.73)	0.023	1.35(1.05~1.74)	0.021
BMI(kg/m ²)							
<18.5	341	5 595.30	6.09	1.00		1.00	
18.5~	832	19 530.05	4.26	0.68(0.60~0.77)	<0.001	0.70(0.62~0.80)	<0.001
≥24.0	118	4 219.89	2.79	0.43(0.35~0.53)	<0.001	0.42(0.34~0.51)	<0.001
感染途径							
注射吸毒	351	7 645.35	4.59	1.00			
其他途径	940	21 699.90	4.33	1.00(0.88~1.13)	0.988		
WHO 分期							
I	393	10 733.56	3.66	1.00			
II	251	5 209.89	4.81	1.51(1.28~1.76)	<0.001		
III	436	9 869.34	4.41	1.49(1.30~1.71)	<0.001		
IV	211	3 532.44	5.97	2.15(1.81~2.54)	<0.001		
基线 CD4(个/μl)							
<200	533	9 896.03	5.38	1.00		1.00	
200~	520	12 289.90	4.23	0.78(0.69~0.88)	<0.001	0.76(0.67~0.86)	<0.001
350~	147	3 824.58	3.84	0.56(0.47~0.68)	<0.001	0.61(0.50~0.73)	<0.001
≥500	91	3 334.73	2.72	0.39(0.31~0.49)	<0.001	0.51(0.41~0.64)	<0.001
基线血清肌酐升高							
否	1 206	27 438.18	4.39	1.00			
是	85	1 907.06	4.45	1.18(0.95~1.57)	0.139		
基线合并感染 HBV ^a							
否	886	20 476.08	4.32	1.00			
是	47	1 277.41	3.67	0.80(0.60~1.07)	0.135		
基线合并感染 HCV ^a							
否	644	14 358.07	4.48	1.00			
是	149	3 971.52	3.75	0.76(0.63~0.91)	0.002		
基线抗病毒治疗方案使用齐多夫定							
否	437	17 387.89	2.51	1.00		1.00	
是	854	11 957.35	7.14	2.95(2.63~3.31)	<0.001	2.87(2.55~3.23)	<0.001

注:^a数据有缺失

95%CI: 0.35~0.88; HR=0.73, 95%CI: 0.57~0.94); 初始 ART 方案使用 AZT 的风险高于未使用 AZT 组 (HR=2.70, 95%CI: 2.12~3.45)。

5. 基线不同贫血状况的 HIV/AIDS 在 ART 后血红蛋白变化趋势: 以 ART 第 0.25、1.00、3.00、6.00、9.00 年为节点建立分段混合效应线性模型, 调控潜在的混杂因素如年龄、性别、民族、BMI、基线 CD4 和初始 ART 方案, 得到预测的基线不同贫血状况 HIV/AIDS 接受 ART 后血红蛋白变化趋势: 对于基线贫血的 HIV/AIDS, 启动 ART 后血红蛋白上升,

速度逐渐加快, 1~2 年间上升到最高点, 随后下降; 对于基线无贫血的 HIV/AIDS, 启动 ART 后一段时间血红蛋白轻微下降, 随后上升, 上升速度较基线贫血者慢, 见图 1。

6. 不同贫血特征 HIV/AIDS 的死亡情况: 在基线和随访均发生贫血的对象中死亡密度和 HIV 相关疾病死亡密度最高, 分别为 2.85/100 人年和 1.38/100 人年; 基线和随访均未发生贫血的对象中死亡密度和 HIV 相关疾病死亡密度最低, 分别为 1.62/100 人年和 0.61/100 人年。基线和随访均发生贫血

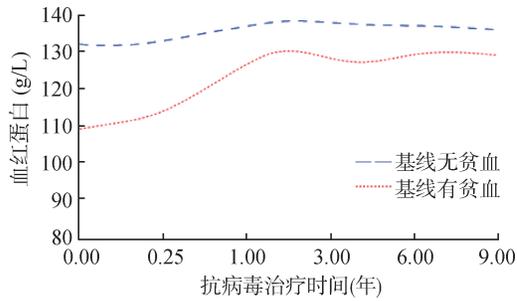


图1 2004-2018年德宏州HIV/AIDS抗病毒治疗后血红蛋白变化曲线

的HIV/AIDS发生死亡和HIV相关死亡的危险性均高于基线和随访无贫血的对象(aHR=1.93, 95%CI: 1.64~2.28, P<0.001; aHR=2.44, 95%CI: 1.89~3.13, P<0.001)。见表3。

讨 论

贫血的患病率和发病密度由于各个地区诊断标准的不同有很大的差异^[5]。本研究观察到HIV/AIDS轻度贫血的患病率整体高于中重度贫血。接受ART之后发生贫血总体的时间较短,但发展为中重度贫血相对缓慢。贫血的发病密度为4.40/100人年,中重度贫血的发病密度为0.41/100人年,总体低于Manaye等^[13]得到的发病密度,因为本研究中连续2次随访血红蛋白测量值符合贫血诊断标准才能判定为新发贫血,判定标准严格,更能反映由于HIV感染引发的持续贫血状况。

本研究发现,随着HIV/AIDS年龄增加,发生贫血的风险增加,尤其在≥60岁老年组发病风险很高,与既往研究结果一致^[14]。≥60岁老年组的发病风险远远大于其他年龄组,基线贫血的患病率也远高于其他年龄组,应重视老年HIV/AIDS接受ART后发生贫血的风险。既往研究显示黑人种族HIV/AIDS发生贫血的风险更高^[5],与其遗传背景有关^[12]。本研究发现,在控制了年龄、性别等因素后,傣/景颇族等少数民族贫血发病风险比汉族高,可能与其饮食习惯和遗传有关,有待进一步研究。

既往研究关于性别对HIV/AIDS发生贫血的影

响仍存在一些不确定性。Volberding等^[15]的研究表明女性是HIV/AIDS发生贫血的危险因素,与本研究结果一致。而李政伟等^[16]的研究显示女性是HIV/AIDS发生贫血的保护因素,这可能是由于不同研究对贫血的诊断标准不同。Mildvan等^[14]的研究发现,当结局定义为贫血(血红蛋白值女性<120 g/L;男性<140 g/L),女性是HIV/AIDS贫血的保护因素;当结局定义为明显贫血(血红蛋白女性<100 g/L;男性<110 g/L),女性为HIV/AIDS贫血的危险因素。本研究中女性基线时轻度贫血和中重度贫血患病率均高于男性,女性是HIV/AIDS发生贫血和中重度贫血的危险因素,对女性HIV/AIDS需重点关注采取预防措施。

本研究发现,基线ART方案使用AZT是发生贫血和中重度贫血重要的危险因素。虽然HIV/AIDS贫血的患病率和发病密度难以估计,但在使用AZT的比例相对较高^[5]。在儿童HIV/AIDS中,基线ART方案使用AZT是重度贫血的危险因素^[17]。Sullivan等^[18]研究也发现,与未使用AZT者相比,使用AZT者的贫血状况改善的时间延迟30%。本研究还发现,初始ART方案使用AZT者发生贫血的中位时间远低于未使用AZT者,说明AZT不仅增加贫血发病风险,其引起贫血发生的时间很快,提示应加强HIV/AIDS的血红蛋白监测,尤其是ART的3个月内,便于及时调整ART方案。而对于基线有贫血的患者,应避免使用AZT。

本研究还发现,基线和随访均发生贫血的HIV/AIDS死亡密度和艾滋病相关疾病的死亡密度最高,而基线和随访均未发生贫血的死亡密度最低。贫血是HIV/AIDS死亡的危险因素^[4-5],说明基线和随访均发生贫血的HIV/AIDS发生死亡和艾滋病相关死亡的危险性高于基线随访均未发生贫血的对象,贫血与HIV/AIDS多种疾病结局都有关联。ART后贫血状态无法得到改善的HIV/AIDS,可能预后相对较差。此外,ART初期HIV/AIDS的血红蛋白有明显增加,但在1~2年内血红蛋白开始维持稳定,这与张美等^[10]研究的血红蛋白变化趋势一致,需长期关注HIV/AIDS贫血状况。而基线无贫

表3 2004-2018年德宏州HIV/AIDS不同贫血特征的死亡情况Cox比例风险回归分析

特 征	死亡人数	死亡密度 (/100人年)	aHR值(95%CI)	P值	艾滋病相关死亡人数	死亡密度 (/100人年)	aHR值(95%CI)	P值
基线和随访均无贫血	489	1.62	1.00		184	0.61	1.00	
基线贫血随访无贫血	88	2.48	1.47(1.17~1.86)	0.001	28	0.79	1.19(0.80~1.79)	0.392
基线无贫血随访贫血	197	2.01	1.24(1.05~1.47)	0.013	71	0.73	1.19(0.90~1.57)	0.225
基线和随访均贫血	223	2.85	1.93(1.64~2.28)	<0.001	108	1.38	2.44(1.89~3.13)	<0.001

血的患者接受 ART 后血红蛋白总体呈轻微下降后再上升的趋势,需要关注 ART 初期血红蛋白下降的问题,尤其是初始 ART 方案使用 AZT 者。

本研究存在不足,基线数据缺失合并感染 HCV 及其他疾病资料,多因素分析无法控制混杂偏倚,而且,无法完整评价这些资料对 HIV/AIDS 贫血的影响。

综上所述,2004–2018 年德宏州 HIV/AIDS 启动 ART 后贫血的发病风险在某些特征人群中较高,如 ≥60 岁老年人、女性、少数民族、BMI 偏低、基线 CD4 < 200 个/μl、ART 方案使用 AZT 者。应重点加强对这部分人群贫血的筛查及其防治措施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D: A: D): a multicohort collaboration[J]. *Lancet*, 2014, 384(9939):241-248. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60604-8.
- [2] Fangman JJW, Scadden DT. Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis, and clinical management[J]. *Curr Hematol Rep*, 2005, 4(2):95-102.
- [3] Akdag D, Knudsen AD, Thudium RF, et al. Increased risk of anemia, neutropenia, and thrombocytopenia in people with human immunodeficiency virus and well-controlled viral replication[J]. *J Infect Dis*, 2019, 220(11):1834-1842. DOI:10.1093/infdis/jiz394.
- [4] Redig AJ, Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013[J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013(1): 377-381. DOI:10.1182/asheducation-2013.1.377.
- [5] Santiago-Rodríguez EJ, Mayor AM, Fernández-Santos DM, et al. Anemia in a cohort of HIV-infected Hispanics: prevalence, associated factors and impact on one-year mortality[J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7(1):439. DOI:10.1186/1756-0500-7-439.
- [6] 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.
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.
- [7] Kallianpur AR, Wang Q, Jia PL, et al. Anemia and red blood cell indices predict HIV-associated neurocognitive impairment in the highly active antiretroviral therapy era [J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(7): 1065-1073. DOI: 10.1093/infdis/jiv754.
- [8] 王晗,赵丽丽,耿伟,等. 人类免疫缺陷病毒阳性患者经高效抗反转录病毒治疗血液学指标变化[J]. *解放军医学院学报*, 2015, 36(8):786-788,793. DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2015.08.006.
Wang H, Zhao LL, Geng W, et al. Hematological parameters changes in HIV positive patients taking active antiretroviral treatment[J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2015, 36(8): 786-788, 793. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-5227.2015.08.006.
- [9] Ezeamama AE, Sikorskii A, Bajwa RK, et al. Evolution of anemia types during antiretroviral therapy-implications for treatment outcomes and quality of life among HIV-infected adults[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 755. DOI: 10.3390/nu11040755.
- [10] 张美,张红,李旺泉,等. 艾滋病免费抗病毒治疗长期疗效和血常规变化[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2017, 11(3): 413-416. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1674-0785.2017.03.012.
Zhang M, Zhang H, Li WQ, et al. Efficacy and blood profile changes of long-term antiretroviral treatment in HIV/AIDS patients[J]. *Chin J Clin: Electron Ed*, 2017, 11(3): 413-416. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1674-0785.2017.03.012.
- [11] 万学红,卢雪峰,刘成玉,等. *诊断学*[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:343.
Wan XH, Lu XF, Liu CY, et al. *Diagnostics*[M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013:343.
- [12] Shen YZ, Wang ZY, Lu HZ, et al. Prevalence of anemia among adults with newly diagnosed HIV/AIDS in China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73807. DOI: 10.1371/journal.pone.0073807.
- [13] Manaye Y, Asrat A, Mengesha EW. Time to development of anemia and predictors among HIV-infected patients initiating ART at Felege Hiwot Referral Hospital, Northwest Ethiopia: a retrospective follow-up study[J]. *BioMed Res Int*, 2020, 2020:7901241. DOI:10.1155/2020/7901241.
- [14] Mildvan D, Creagh T, Leitz G, et al. Prevalence of anemia and correlation with biomarkers and specific antiretroviral regimens in 9 690 human immunodeficiency virus-infected patients: findings of the anemia prevalence study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(2): 343-355. DOI: 10.1185/030079906X162683.
- [15] Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, et al. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(10): 1454-1463. DOI:10.1086/383031.
- [16] 李政伟,金艳涛,李鹏宇,等. 老年 HIV/AIDS 患者贫血及其影响因素分析[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2017, 31(4):442-444. DOI:10.13735/j.cjdv.1001-7089.201608075.
Li ZW, Jin YT, Li PY, et al. Prevalence and influencing factors of anemia in elderly patients with HIV/AIDS[J]. *Chin J Dermatovenereol*, 2017, 31(4): 442-444. DOI: 10.13735/j. cjdv.1001-7089.201608075.
- [17] Bunupuradah T, Kariminia A, Chan KC, et al. Incidence and predictors of severe anemia in Asian HIV-infected children using first-line antiretroviral therapy[J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(10): E806-810. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.04.006.
- [18] Sullivan PS, Hanson DL, Brooks JT. Impact on hemoglobin of starting combination antiretroviral therapy with or without Zidovudine in anemic HIV-infected patients[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48(2): 163-168. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181685714.