

安徽省既往献血员 HIV 感染后生存时间和抗病毒治疗效果研究

王霞 丁心平 苏斌 徐臣 刘媛 张言敏 祝军玲 韩丽涛 阮玉华 邵一鸣

【摘要】 目的 了解安徽省阜阳市因献血感染 HIV 既往献血员的生存时间及抗病毒治疗效果。方法 对 HIV 阳性既往献血员进行回顾性调查,同时统计存活的 HIV 感染者参与抗病毒治疗情况。利用韦伯(Weibull)函数计算中位生存时间,通过比较抗病毒治疗后的实际死亡例数和未治疗感染者的理论死亡例数来评价抗病毒治疗效果。结果 安徽省阜阳市既往献血人群 HIV 感染平均时间为 1994 年底,未接受抗病毒治疗的 HIV 阳性既往献血人群中位生存时间为 10.8 年。截至 2008 年 9 月,感染 HIV 的 159 例既往献血员中有 74 例接受抗病毒治疗,调查时的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数均数为 475.1 个/ μ l,显著高于治疗前的 247.8 个/ μ l($P < 0.0001$)。实际死亡 761 例,比利用韦伯函数计算的预期死亡数减少 31.7%。结论 研究结果与 UNAIDS 提出的未使用抗病毒药物治疗 HIV 感染的中位生存时间为 11 年左右基本相符。自 2003 年以来,艾滋病抗病毒治疗减少了约 1/3 的预期死亡例数。

【关键词】 艾滋病病毒感染;既往献血员;中位生存时间;抗病毒治疗

The median survival and the effect of antiretroviral therapy among HIV-positive former blood donors in Anhui province WANG Xia*, DING Xin-ping, SU Bin, XU Chen, LIU Yuan, ZHANG Yan-min, ZHU Jun-ling, HAN Li-tao, RUAN Yu-hua, SHAO Yi-ming. *School of Public Health, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: SHAO Yi-ming, Email: yshao@bbn.cn

【Abstract】 **Objective** To estimate the median survival and the effect of antiretroviral therapy (ART) among HIV-positive former blood donors of Fuyang in Anhui province, China. **Methods** A retrospective survey was conducted among HIV-positive former blood donors, and data was collected on survivors who had received ART. Weibull function was used to calculate median survival of HIV-positive former blood donors. The effect of ART was estimated through comparing the actual number of deaths after ART with the expected number of deaths in those who did not receive ART. **Results** The median period of HIV infection was at the end of 1994, with the median survival of HIV-positive former blood donors in Fuyang as 10.8 years. By the end of September 2008, among 159 former blood donors, 74 received ART, with their mean CD₄⁺T-cell count increased from 247.8/ μ l to 475.1/ μ l ($P < 0.0001$). 76 of the 159 former blood donors died. When comparing the expected number of deaths calculated by Weibull function, 31.7% of the total number of deaths was reduced. **Conclusion** Result from this study was in consistent to the UNAIDS' figures that in the absence of treatment, the net median survival time after infection with HIV was estimated to be 11 years and ART has reduced about one third of the expected deaths.

【Key words】 Human immunodeficiency virus infection; Former blood donors; Median survival time; Antiretroviral therapy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.11.011

基金项目:国家自然科学基金(10501052);国际科技合作计划项目(2007DFC30230);美国国立卫生研究院基金(U19AI51915)

作者单位:100730 北京协和医学院公共卫生学院(王霞);安徽省阜阳市疾病预防控制中心(丁心平、徐臣);安徽省疾病预防控制中心(苏斌);中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(刘媛、张言敏、祝军玲、阮玉华、邵一鸣);中国人民大学信息学院(韩丽涛)

第一作者现工作单位:100050 北京,中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

王霞与丁心平同为第一作者

通信作者:邵一鸣, Email: yshao@bbn.cn

自 2003 年国家启动艾滋病免费抗病毒治疗后, 艾滋病的病死率比治疗前明显下降^[1]。艾滋病自然史调查显示, 由于缺乏对 HIV 感染时间的了解, 因而获得的 HIV 感染人群的生存时间有一定的偏倚, 也影响到对抗病毒治疗效果的评价^[2-4]。安徽省阜阳市 1995 年首次报道了既往采供血人群 HIV 感染病例, 不合法采集血浆使大部分既往献血员发生 HIV 感染。本研究于 2008 年 9 月, 对安徽省阜阳市检测发现的 159 例 HIV 感染既往献血员进行回顾性调查, 通过数学模型计算其生存时间并评价抗病毒治疗效果情况。

对象与方法

1. 研究对象: 选择安徽省阜阳市 HIV 疫情报告系统中的 HIV 阳性既往献血员 177 例, 均为 1995 年和 1996 年检测中发现。其中 173 例为献血员, 4 例为受血感染; 排除重名 6 例, 查不到人 8 例, 其余 159 例为合格研究对象。所有 HIV 阳性者均无吸毒及卖淫嫖娼等其他高危行为, 本人或死者家属愿意签署书面知情同意书。

2. 调查方法: 于 2008 年 9 月, 对 159 例 HIV 感染既往献血员进行回顾性调查。由当地疾病预防控制中心接受过项目培训的卫生防疫人员对存活的研究对象进行调查, 通过当地居民死亡报告系统或患者家属来了解调查对象的死亡情况。

3. 调查内容: 献血员的性别、出生日期、民族、死亡情况、高危行为史、临床症状、HIV 初筛时间、确诊时间和抗病毒治疗情况。

4. 统计学分析: 采用 EpiData 3.1 软件建立数据库, 双盲录入数据后, 进行一致性比较和修改错误录入数据, 直到两个数据库达到一致性。描述性统计采用 SAS 9.1 软件。韦伯(Weibull)分布是刻画寿命情况的重要分布函数, 参照文献[5]方法, HIV 感染者的生存时间服从韦伯分布, 即有分布函数 $f(t) = e^{-\alpha t^\beta}$ 。韦伯函数各字母的含义以及详细计算步骤参照文献[5]。使用 Matlab 软件, 采用最小二乘法同 1995 年和 1996 年检测发现的 HIV 感染既往献血员的实际生存数据比较, 在总误差最小的情况下估算生存时间和平均 HIV 感染时间, 并分析抗病毒治疗效果。

结 果

1. 一般情况: 159 例 HIV 感染既往献血员中, 1995 年检测发现的为 80 例(50.3%), 1996 年为 79 例

(49.7%)。其中, 男性 75 例(47.2%), 女性 84 例(52.8%); 全部为汉族人。截至 1995 年 1 月 1 日, 平均年龄(35.4±8.0)岁, 最小 18 岁, 最大 57 岁; 截至调查结束时(2008 年 9 月 12 日), 83 例(52.2%)存活, 76 例(47.8%)死亡, 其中 3 例因意外死亡, 其余 73 例均死于艾滋病相关疾病。

调查对象于 2003 年 9 月 24 日开始接受抗病毒药物治疗, 截至调查结束时接受过治疗的人数占 71.2% (74/104)。抗病毒治疗初始方案为去羟基苷(ddI)+拉米夫定(3TC)+奈韦拉平(NVP)的占 70.2%; 司他夫定(d4T)+3TC+NVP 占 21.6%; 齐多夫定(AZT)+3TC+NVP 占 6.8%; AZT+3TC+施多宁(EFV)占 1.4%。接受抗病毒治疗的 74 例中, 有 8 例死亡; 16 例中途停药, 其中 10 例又恢复治疗, 6 例停药后未继续服药; 19 例更换过一次治疗方案, 2 例更换过 2 次治疗方案。目前接受治疗的 60 例中本次随访有 55 例进行了 CD₄⁺T 淋巴细胞检测, 其他 5 例在外务工未做检测。这 55 例在接受治疗前有 50 例进行过 CD₄⁺T 淋巴细胞检测, 均数为 247.8 个/μl, 治疗后是 475.1 个/μl, 显著高于治疗前的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数均数(P<0.0001)。见表 1。

表 1 阜阳市 50 例 HIV 感染既往献血员治疗前和随访时的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数情况

检测	细胞计数分层 (个/μl)	例数	百分比 (%)	细胞计数均数 (个/μl)	95%CI
治疗前	0~	23	46.0	247.8	196.1~299.6
	200~	16	32.0		
	350~	7	14.0		
	500~	4	8.0		
随访时	0~	7	14.0	475.1	389.6~560.5
	200~	12	24.0		
	350~	13	26.0		
	500~	18	36.0		

注: P 值均<0.0001

1995 年发现的感染者为 80 例, 1996 年为 79 例, 截至 2008 年 9 月, 存活例数从起初的 159 例减少为 83 例。开始抗病毒治疗的例数在 2003-2008 年依次为 23、21、11、8、8 和 3 例, 累计治疗 74 例, 其中存活 66 例, 死亡 8 例; 未治疗人群中, 2003 年开始抗病毒治疗之前死亡 55 例, 抗病毒治疗之后死亡 13 例, 目前存活 17 例(表 2)。

2. HIV 感染时间和中位生存时间: HIV 感染者的生存时间服从 Weibull 分布, 即有分布函数 $f(t) = e^{-\alpha t^\beta}$ 。但对于不同的地区和人群来讲, 参

数 α 、 β 的取值不同,因此,需要根据实际情况来确定这 2 个参数的取值。此外,由于所研究的人群最初 HIV 感染时间在一个窗口期,还需要估算出平均感染时间。利用 2003 年抗病毒治疗前的生存数据,通过韦伯函数计算的生存时间分布函数为 $f(t) = e^{-0.0023 t^{1.5}}$, HIV 感染平均时间为 1994 年底,中位生存时间为 10.8 年。由韦伯函数计算的生存曲线和 1995、1996 年发现的 HIV 感染者的实际生存曲线见图 1。

表 2 1995 年和 1996 年阜阳市检测发现的 HIV 感染既往献血员每年存活与死亡例数

年份	存活		死亡	
	未治疗	治疗	未治疗	治疗
1995	160	0	0	0
1996	159	0	0	0
1997	159	0	0	0
1998	157	0	2	0
1999	155	0	2	0
2000	142	0	13	0
2001	133	0	9	0
2002	114	0	19*	0
2003	77	22	14	1*
2004	51	42	5*	1
2005	39	51	1	2
2006	29	59	2	0
2007	20	65	1	2
2008	17	66	0	2

注:推导 HIV 感染者生存时间分布函数利用的是 1996-2002 年数据;由此分布函数可得出 1995 年的生存例数约为 160 例,其中包括 1995 年检测发现的 80 例,以及 1996 年检测发现的 79 例,另外 1 例是 1995 年未发现但存活,而 1996 年死亡的感染者。同样,由此分布函数可得出最初(1994 年底)的感染者例数约为 160 例,且到 1995 年底无死亡;到 1996 年死亡 1 例,变为 159 例。* 2002、2003 和 2004 年死亡的感染者中各包括 1 例因意外死亡的感染者

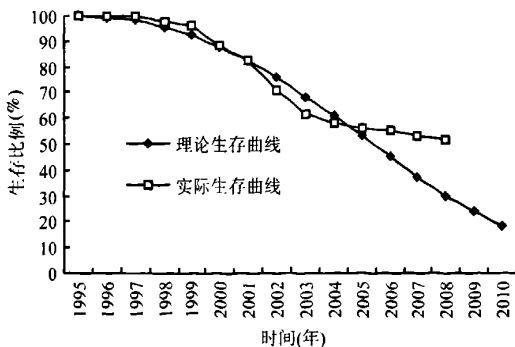


图 1 1995 年和 1996 年阜阳市发现的 HIV 感染者实际生存曲线和理论生存曲线

3. 抗病毒治疗效果评价:通过建立的韦伯函数计算得到预期死亡例数,因抗病毒治疗减少的死亡为从 2003 年 9 月 24 日开始接受抗病毒药物治疗到

调查结束(2008 年 9 月 12 日)调查对象的(预期死亡例数 - 实际死亡例数)/预期死亡例数 = 31.7%(图 1)。本研究实际死亡例数中包括 3 例意外死亡者,只占全部死亡者的 0.04%(3/76);因此不会影响到抗病毒治疗效果的评价。

讨 论

不同地区和人群中开展的 HIV 感染生存时间研究结果有差别,如我国云南省 1989 年 6 月至 1997 年 3 月发现静脉注射吸毒的 625 例 HIV 感染者中位生存时间为 9 年^[6];1983-1985 年英国爱丁堡 260 例吸毒感染 HIV 者的中位生存时间为 12.6 年^[7];1978-1995 年阿姆斯特丹、纽约和旧金山参加乙肝疫苗试验队列的同性恋者中 HIV 感染者中位生存时间为 12.1 年^[8]。这些研究结果的差别可能与社会经济环境、人群特点、样本来源以及研究方法等因素有关^[9]。不同途径感染 HIV 的感染者生存时间也有差别^[10],男同性恋者中位生存时间为 11.2 年,血友病患者、静脉吸毒者、输血者分别为 11.9 年、10.4 年和 11.8 年。

本研究估算的 HIV 感染既往献血员的中位生存时间为 10.8 年,短于输血者的中位生存时间,但与 UNAIDS 提出的未使用抗病毒药物治疗 HIV 感染的中位生存时间为 11 年左右基本相符^[11]。国内外对有偿采供血感染 HIV 的患者死亡情况回顾性调查显示^[2],中位生存时间为 9.5 年。我国中部地区某县 2002 年底前确认的 78 例经血感染病例的中位生存时间为 7.4 年^[3]。豆智慧等^[4]对 2006 年 1 月之前确认的 530 例 HIV 感染者进行回顾性调查,其中 166 例未接受抗病毒治疗的既往献血员平均生存时间为 9.1 年。以上有关 HIV 感染者的中位生存时间都明显短于本研究的结果,也少于 UNAIDS 提出的中位生存时间,主要原因是这些研究存在一定的偏性。确定感染时间对生存时间的研究非常重要,但我国中部地区既往献血员在感染初期无法进行 HIV 相关检测,因而无法得到明确的感染时间。以上调查是通过了解感染者在一定时间段和地点献血浆的首末次时间和频率等信息推测感染时间^[12],以此推测的感染时间来估计生存时间,会产生一定的偏性。值得注意的是本研究与其他研究不同之处在于,上述研究大多数是基于 2000 年以后当地的数据进行研究^[2-4],而本研究是基于 1995-1996 年在安徽省阜阳市检测发现的数据进行研究。前者可能存在发生于从 20 世纪 90 年代中期至调查时各阶段的感染,纳入

的研究对象代表了感染者中疾病进展较快者,部分未检测发现时即已经死亡和处于无症状感染期的病例未被纳入研究。据报道,山西省艾滋病患者中 82.3% 的死亡病例是在发病后的求医过程中发现的^[13],而且均是晚期患者,确认不久即死亡。在发病早期,往往被误认为其他疾病,使得机会性感染得不到及时控制^[14],加之大多数患者为农民,家庭经济条件较差,部分患者在被告知为 HIV 阳性时主动放弃治疗,这些均加速了病程的进展,因此报道的艾滋病自然史发展过程较快。而本研究的调查对象均是在 1995 年和 1996 年检测发现的 HIV 阳性既往献血员,是在 1993-1995 年之间感染的人群向后连续观察的,因而有更高的精确度。虽然本研究的起始时间不是从最初 HIV 感染时间开始,但是利用韦伯函数,可以对整个调查人群完整的生存时间分布进行估计,并且,采用了最小二乘法同 1995 年和 1996 年发现的 HIV 感染既往献血员的实际生存数据比较,在总误差最小的情况下估算了韦伯函数的参数。

本研究通过比较理论生存数据和实际生存数据表明,2003 年启动的国家免费抗病毒治疗减少死亡 31.7%,治疗效果明显。关于抗病毒治疗效果国内外的研究有的是通过比较抗病毒治疗前后一定时间段的数据获得的;有的是与其他研究比较获得,而不是与同一人群未治疗的对照组比较。本研究的理论生存数据是利用 2003 年免费抗病毒治疗之前的死亡数据由韦伯函数计算得到的,因为既往献血员发生 HIV 感染的平均时间是在 1994 年底,到 2003 年开始抗病毒治疗时 34.6% 的感染者已经死亡,这期间死亡情况的变化反映了该队列中 HIV 感染的自然史,因此研究结果可靠。但本研究样本量较小,有待扩大样本量进行更长时间的观察。

参 考 文 献

- [1] 中国艾滋病防治联合评估报告(2007年),中华人民共和国卫生部,2007年12月1日,北京。
[2] 张可. 既往有无偿献血人员 HIV 感染者自然史分析. 中国艾滋病性病,2006,12(4):291-294.

- [3] 张丽芬,乔晓春,聂晓勇,等. 我国中部地区某县成人经血感染艾滋病病毒病例生存时间回顾性队列研究. 中华流行病学杂志,2004,25(11):941-944.
[4] 豆智慧,于兰,赵红心,等. 我国 530 例既往不安全有偿供血感染艾滋病病毒者生存分析. 中华预防医学杂志,2008,42(12):879-883.
[5] Grassly NC. Improved methods and assumptions for estimation of the HIV/AIDS epidemic and its impact: Recommendations of the UNAIDS reference group on estimate, modeling and projections. AIDS,2002,16(9): W1-14.
[6] 郑锡文,张家鹏,王小善,等. 云南省瑞丽市吸毒人群艾滋病病毒感染自然史研究. 中华流行病学杂志,2000,21(1):17-18.
[7] Brettie RP, McNeil AJ, Burns S, et al. Progression of HIV: follow-up of Edinburgh injecting drug users with narrow seroconversion intervals in 1983-1985. AIDS,1996,10(4):419-430.
[8] Koblin BA, van Benthem BH, Buchbinder SP, et al. Long-term survival after infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) among homosexual men in hepatitis B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York City, and San Francisco, 1978-1995. Am J Epidemiol,1999,150(10):1026-1030.
[9] 吕繁,张丽芬,王哲,等. 中国中部地区两县既往有无偿献血人群艾滋病回顾性队列研究. 中华流行病学杂志,2005,26(5):311-313.
[10] Abdel B, Sarab D, Daniela DA, et al. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Lancet,2000,355(9210):1131-1137.
[11] Improving parameter estimation, projection methods, uncertainty estimation, and epidemic classification. Report of a meeting of the UNAIDS Reference Group on Estimates, Modelling and Projections, Prague, Czech Republic, 29 November-1 December 2006. Available at: www.epidem.org/Publications/Prague2006report.pdf. Accessed: 2 September 2007.
[12] 张丽芬,吕繁. HIV 感染自然史及影响因素研究方法. 中国艾滋病性病,2004,10(2):144-145.
[13] 乔晓春,张丽芬,聂晓勇,等. 山西省艾滋病自然发展史观察研究. 中国性病艾滋病防治,2001,7(4):225-226.
[14] 张小波,程何荷,贾曼红,等. 云南省 239 例艾滋病病例分析. 中国性病艾滋病防治,2000,6(2):86-88.

(收稿日期:2009-04-20)

(本文编辑:尹廉)