

河南省 2003—2009 年艾滋病抗病毒治疗患者生存状况分析

孙定勇 王奇 杨文杰 朱谦 王哲

【摘要】 目的 了解河南省艾滋病患者接受抗病毒治疗后的生存状况及影响患者治疗后生存时间的因素。**方法** 利用国家成年人 DataFax 抗病毒治疗信息系统, 收集 2003—2009 年全省抗病毒治疗者的生存、死亡信息, 采用 Cox 比例风险回归模型对影响艾滋病患者抗病毒治疗生存时间的因素进行分析。**结果** 共收集 24 669 例有效接受抗病毒治疗的艾滋病患者流行病学信息, 其中存活 18 683 例, 死亡 5986 例。艾滋病患者总病死率从 2003 年的 20.1/100 人年降到 2008 年的 5.1/100 人年。艾滋病患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数水平不同、合并机会性感染情况不同的感染者生存曲线差异有统计学意义。多因素 Cox 回归分析显示, 影响艾滋病患者生存时间的危险因素是: 基线 CD4⁺ T 淋巴细胞 < 50 cells/ μ l ($HR=4.4$)、CD4⁺ T 淋巴细胞在 50 ~ 199 cells/ μ l ($HR=2.0$)、血红蛋白 < 90 g/L 的中度贫血 ($HR=1.8$)、基线合并机会性感染症状数多者死亡风险高 ($HR=1.7$)。其他影响艾滋病治疗者生存时间的危险因素为年龄 ≥ 60 岁、男性、未婚或离异、谷丙转氨酶值较高、性传播或注射毒品传播 (HR 值分别为 2.2、1.6、1.5、1.3、1.2)。影响艾滋病患者治疗后生存时间的保护因素: 开始抗病毒时间较早 ($HR=0.8$) 和抗病毒治疗前配偶也是 HIV 感染者 ($HR=0.8$)。**结论** 河南省艾滋病免费抗病毒治疗降低了艾滋病死亡率, 延长患者的生存时间; 需要进一步监测艾滋病患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞数量变化及机会性感染情况, 及时开展艾滋病的抗病毒治疗。

【关键词】 艾滋病; 抗病毒治疗; 病死率

Survival analysis on AIDS antiretroviral therapy in Henan province during 2003–2009 SUN Ding-yong, WANG Qi, YANG Wen-jie, ZHU Qian, WANG Zhe. Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China

Corresponding author: WANG Zhe, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

【Abstract】 Objective To study the effect of a government-provided-free highly active antiretroviral treatment (HAART) program, on the reduction of mortality and relevant risk factors among adult (AIDS) patients in Henan province. **Methods** Data on the survival and deaths of AIDS patients were collected from the National HAART reporting system between 2003 and 2009. Cox proportional hazards model was applied to analyze those factors that affecting the survival time of the patients. **Results** 24 669 cases were enrolled to this study in Henan province, from 2003 to 2009. The overall mortality declined from 20.1/100 person-years in 2003 to 5.1/100 person-years in 2009. There was significant difference between the survival curves of different CD4⁺ T counts and different numbers of opportunistic infection syndromes. Results from the Multivariate Cox proportional hazards regression analysis indicated that CD4⁺ T cell counts (>200 cells/ μ l, 50–199 cells/ μ l) was a risk factor to death, with hazard ratio as 4.4 and 2.0 respectively. Hb of the patients that lower than 90, was a risk factor to death with the $HR=1.8$. Number of opportunistic infection (OIs) episodes was a risk factor to the mortality ($HR=1.7$). In addition, other risk factors would include age (≥ 60 years, old), being male, unmarried or divorced, ALT > 100 μ l, and other routes of infection, other than Former Plasma Donors (FPDs), with HR as 2.2, 1.6, 1.5, 1.3 and 1.2. However, the protective factors would include: (1) the earlier the HAART began, the longer the survival time would last ($HR=0.8$); (2) when one spouse had already had the infection of HIV, it seemed helpful for the other spouse to live longer ($HR=0.8$). **Conclusion** The National Free Treatment Program had significantly reduced the AIDS mortality rate. Some effective measures should be further taken to monitor the CD4⁺ T and the opportunistic infection of the AIDS patients. Patients who were in need to take the HARRT should be adopted into the ART timely. At the same time, the occurrence of opportunistic infections should be actively prevented.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Antiretroviral therapy; Mortality

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.02.012

作者单位: 450016 郑州, 河南省疾病预防控制中心

通信作者: 王哲, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

对艾滋病患者进行高活性抗反转录病毒药物联合治疗(HAART)是目前治疗艾滋病的有效手段^[1]。该疗法可有效的抑制 HIV 的复制,从而重建机体的免疫功能,推迟 HIV 感染到艾滋病的发病时间,降低病死率^[2],河南省自 2003 年开始在全省对符合抗病毒治疗指征的患者开展免费抗病毒治疗,从而使艾滋病患者提高了生存质量,延长生存时间。本次研究通过总结河南省艾滋病患者的抗病毒治疗及生存情况,评价抗病毒治疗效果和探讨影响治疗效果的因素。

对象与方法

1. 对象:以截至到 2009 年 12 月 31 日为观察终点,河南省累计报告的接受国家免费抗病毒治疗的艾滋病患者共 24 669 例作为研究对象,并均有完整抗病毒治疗信息及有关随访记录。

2. 方法:抗病毒治疗者的观察起点为开始接受治疗的时间,截止时间为 2009 年 12 月 31 日;观察期间的资料来自现场历史记录(包括当地艾滋病病例报告随访资料、抗病毒药物治疗资料)及回顾调查(核补缺失有必要的信息)。现场历史记录主要依据《全国艾滋病综合防治数据信息管理手册》中规定的表格内容、随访和质控要求收集,每 3 个月随访 1 次。按照患者基线机会性感染疾病种类的多少和 CD4⁺ T 淋巴细胞计数分别进行分组。

3. Cox 比例风险回归有关变量确定(表 1):①艾滋病确诊时间:按 CD4⁺ T 淋巴细胞 < 200 cells/μl 最早检测日期或艾滋病指征疾病最早调查日期为准,以此对历史记录进行核补排误;②死亡时间及原因:依据当地疾病预防控制中心、医院、家属或其他知情人提供的历史记录,因死于艾滋病以外其他原因的病例数较少,故本研究为全死因分析。

表 1 抗病毒治疗者生存资料变量赋值

因素	变量及赋值
性别	女=0,男=1
诊断艾滋病时年龄(岁)	<50=0, ≥50=1
婚姻状况	非在婚=0,在婚=1
文化程度	初中及以上=0,小学及以下=1
传播途径	血液=0,性或注射毒品=1
HIV 诊断地点	疾控系统=0,医疗系统=1
配偶感染状况	感染=0,未感染=1
CD4 ⁺ T 淋巴细胞水平(cells/μl)	≥200=1, 50~199=2, <50=3
基线血红蛋白(Hb, g/L)	≥90=0, <90=1
谷丙转氨酶(ALT, μl)	≤100=0, >100=1
入选时机会性感染数	1种=1, 2~3种=2, 4~5种=3
开始抗病毒治疗时间(年)	2003-2004=1, 2005-2006=2, 2007-2009=3
生存结局	删失=0,死亡=1

4. 资料收集:①关键信息:免疫印迹法(WB)确认时间、艾滋病确诊日期、抗病毒治疗时间及退出治疗原因、死亡时间及死亡原因、失访时间、观察终点状态;②人口学特征:性别、出生日期、婚姻状况、文化程度、职业、感染途径、现住址(或户籍所在地)等;③疾病状态:机会性感染症状(包括发热、腹泻、鹅口疮、口腔毛状白斑)、艾滋病指征疾病、CD4⁺ T 淋巴细胞计数、随访状态。

5. 统计学分析:采用 EpiData 3.1 软件建立数据库双录入进行数据质量控制,用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。使用 Kaplan-Meier 法计算病例生存时间,多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响艾滋病抗病毒者生存的有关因素。

结 果

1. 基本情况:接受艾滋病抗病毒治疗的 24 669 例中,截至观察时间死亡 5986 例,存活 18 683 例。其中男性 12 782 例,女性 11 887 例,男女性别比 1.08:1;平均年龄 41.3 岁,其中 18~30 岁 1233 例,占 4.9%;30~45 岁 14 554 例,占 58.9%;45~60 岁 8387 例,占 33.9%;60 岁以上占 2.0%。已婚 19 981 例(80.9%);42.0% 的患者文化程度是小学,高中及以上的占 36.0%,文盲占 12.0%;超过 80.0% 的患者传播途径为血液传播。

2. 抗病毒治疗者生存时间及病死率:24 669 例抗病毒治疗者从开始治疗到观察终点,队列观察时间为 0~7 年,平均(2.4±1.7)年。死亡率从 2003 年的 20/100 人年下降到 2009 年的 5/100 人年,中位生存时间为 6 个月。开始抗病毒治疗 12 个月后死亡率迅速下降至 5.3%,并保持稳定(图 1)。基线 CD4⁺ T 淋巴细胞计数水平的不同,生存曲线有差异,计数越高,生存率越高(图 2);患者基线机会性感染的疾病数的不同,生存曲线亦有差异,基线机会性感染疾病数越多生存率越低(图 3)。

3. 单因素分析:经单因素分析患者的年龄、性别、婚姻状况、感染途径、ALT 水平、Hb 水平、CD4⁺ T 淋巴细胞水平等对生存时间的影响有统计学意义(表 2)。

4. 多因素分析:在单因素分析的基础上,以 P < 0.05 为入选标准将有意义的变量引入多因素 Cox 回归模型,用逐步向前回归法筛选变量,在该模型中生存状态指是否死亡,死亡为结局事件,存活在访、失访或退出治疗为截尾删失;生存时间为最后联系日期(指死亡、失访或退出治疗末次随访日期)与开始

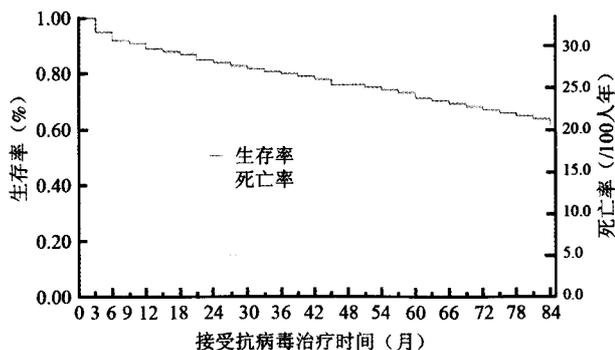


图1 2003—2009年河南省艾滋病抗病毒治疗者生存状况趋势

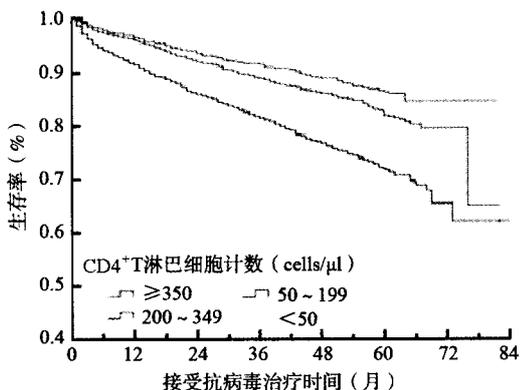


图2 2003—2009年河南省艾滋病抗病毒治疗者不同CD4⁺T淋巴细胞水平的生存趋势

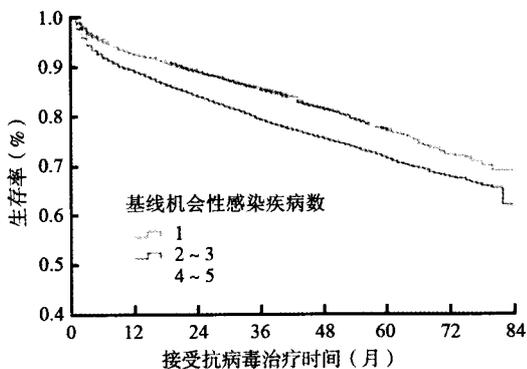


图3 2003—2009年河南省艾滋病抗病毒治疗者机会性感染症状数量不同的患者生存趋势

抗病毒治疗日期之差(月),最终结果表明,治疗开始时CD4⁺T淋巴细胞水平数、机会性感染症状数、抗病毒治疗开始的时间是死亡的影响因素(表3)。

讨论

我国从2003年开始实施艾滋病免费抗病毒治疗政策,评价该政策效益具有重要现实意义。本研究显示,抗病毒治疗者队列观察时间为0~7年,艾滋病死亡率在逐年下降,基线CD4⁺T淋巴细胞水平

表2 河南省艾滋病患者抗病毒治疗生存率Cox单因素分析

变量	$\hat{\beta}$	s_e	P值	RR值(95%CI)
男性	0.406	0.125	0.003	1.5(1.4~1.6)
诊断艾滋病时年龄≥50岁	0.531	0.213	<0.001	1.7(1.5~1.8)
非在婚(未婚、离异、丧偶)	0.307	0.123	0.012	1.3(1.1~1.4)
小学及以下的文化程度	0.182	0.045	<0.001	1.2(1.1~1.3)
传播途径是性传播或注射毒品	0.642	0.221	0.034	1.9(1.7~2.1)
在医疗系统诊断HIV	0.531	0.213	0.014	1.7(1.6~1.9)
抗病毒治疗前配偶是感染者	-0.223	0.116	0.023	0.8(0.7~0.9)
CD4 ⁺ T淋巴细胞水平	1.485	0.350	<0.001	4.4(4.0~4.8)
基线Hb<90 g/L	0.588	0.218	<0.001	1.8(1.5~2.2)
ALT>100 μl	0.471	0.147	0.003	1.6(1.3~1.9)
入选时机性感染症状数	0.531	0.213	<0.001	1.7(1.3~5.2)
开始抗病毒治疗时间	-0.223	0.116	<0.001	0.8(0.7~0.8)

表3 艾滋病抗病毒治疗生存率Cox多因素分析

变量	$\hat{\beta}$	s_e	P值	RR值(95%CI)
CD4 ⁺ T淋巴细胞水平	1.248	0.350	<0.001	3.48(2.6~4.8)
入选时机性感染症状数	0.426	0.213	<0.001	1.53(1.3~5.2)
开始抗病毒治疗时间	-0.264	0.116	<0.001	0.77(0.6~0.8)

数高,患者生存率就高;而机会性感染症状数多,患者的生存率低。河南省根据大量艾滋病患者集中发病,而且主要呈现灶状分布在农村的特点,及时建立了艾滋病救治主要依托县乡村基层医疗机构开展,重症转诊的救治制度。提高艾滋病患者获得医疗服务的可及性,提高了治疗的覆盖率,降低了病死率,改善了患者的生存质量^[1,3,4]。

影响艾滋病治疗效果的因素很多,本研究显示,CD4⁺T淋巴细胞水平数、机会性感染症状数、抗病毒治疗开始时间是死亡的影响因素(表3)。因此,最关键的因素仍然是治疗时机的选择。多因素分析结果表明接受治疗者主要死亡风险为患者的晚期治疗,此时机体免疫系统已经严重受损,治疗不能使免疫功能得到有效重建,合并较多的机会性感染。与一些国家相关研究结果类似^[4-6]。

一些研究表明,如果艾滋病患者抗病毒治疗有良好的依从性可以保持体内药物浓度的稳定^[7,8],增加疗效,本研究为回顾性研究,2006年以前相关患者的治疗信息收集还不完善和系统,对治疗的依从性关注较少,统计结果与一些研究结果有差距,故没有进一步阐述。由于历史资料回顾性研究局限,信息偏倚不可避免,因考虑伦理因素未设未治疗组作为对照,且2005年以前艾滋病诊断主要依据指征疾病,而2005年以后主要依据CD4⁺T淋巴细胞计数(<200 cells/μl),病例诊断偏倚可能使2005年以前临床诊断艾滋病中晚期者多而高估其病死率。上述不足和局限,使本研究结果外推受限,本研究现场为

血液途径传播为主的地区,不能反映性和吸毒传播为主的地区其抗病毒治疗情况。

参 考 文 献

[1] Zhang FJ, Cao YZ, Zhao HX, et al. National HIV/AIDS Free Antiretroviral Therapy Manual. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008. (in Chinese)
张福杰, 曹韵贞, 赵红心, 等. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册. 北京: 人民卫生出版社, 2008.

[2] Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med, 1998, 338: 853-860.

[3] Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Five-year outcomes of the China National Free Antiretroviral Treatment Program. Ann Intern Med, 2009, 151: 242-251.

[4] Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. Ann Intern Med, 2001, 135: 17-26.

[5] Dou ZH, Yu L, Zhao HX, et al. Survival analysis of 530 HIV

infected former unsafe commercial blood and plasma donors. Chin J Prev Med, 2008, 42: 879-883. (in Chinese)
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: 879-883.

[6] Stringer JS, Zulu I, Levy J, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. JAMA, 2006, 296: 782-793.

[7] Descamps D, Flandre P, Calves V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction maintenance therapy trilege agence national de recherche sur le SIDA 072 Study Team. JAMA, 2000, 283: 205-211.

[8] Sun LJ, Wang SZ, Yao QW, et al. An analysis of adherence to ARV treatment among people living with HIV / AIDS in rural of China and strategy for its improvement. Chin J AIDS/STD, 2007, 13(4): 317-320. (in Chinese)
孙丽君, 王署照, 姚勤伟, 等. 农村地区艾滋病抗病毒治疗依从性及应对策略分析. 中国艾滋病性病, 2007, 13(4): 317-320.

(收稿日期: 2011-08-18)

(本文编辑: 尹廉)

中华流行病学杂志第六届编辑委员会通讯编委名单

- | | | |
|---------------------|-------------------|-----------------------|
| 陈 曦(湖南省疾病预防控制中心) | 赛丰满(成都市疾病预防控制中心) | 高 婷(北京市疾病预防控制中心) |
| 姜宝法(山东大学公共卫生学院) | 李 杰(北京大学医学部) | 李十月(武汉大学公共卫生学院) |
| 李秀央(浙江大学医学院公共卫生学院) | 廖苏苏(中国医学科学院基础医学院) | 林 玫(广西壮族自治区疾病预防控制中心) |
| 林 鹏(广东省疾病预防控制中心) | 刘爱忠(中南大学公共卫生学院) | 刘 刚(四川省疾病预防控制中心) |
| 刘 静(北京安贞医院) | 刘 莉(四川省疾病预防控制中心) | 刘 玮(军事医学科学院微生物流行病研究所) |
| 鲁凤氏(北京大学医学部) | 欧剑鸣(福建省疾病预防控制中心) | 彭晓旻(北京市疾病预防控制中心) |
| 邱洪斌(佳木斯大学) | 赛晓勇(解放军总医院) | 苏 虹(安徽医科大学公共卫生学院) |
| 汤 哲(首都医科大学附属宣武医院) | 田庆宝(河北医科大学公共卫生学院) | 王 蓓(东南大学公共卫生学院) |
| 王素萍(山西医科大学公共卫生学院) | 王志萍(山东大学公共卫生学院) | 谢 娟(天津医科大学公共卫生学院) |
| 徐爱强(山东省疾病预防控制中心) | 徐慧芳(广州市疾病预防控制中心) | 严卫丽(新疆医科大学公共卫生学院) |
| 阎丽静(中国乔治中心) | 杨春霞(四川大学华西公共卫生学院) | 余运贤(浙江大学医学院公共卫生学院) |
| 曾哲淳(北京安贞医院) | 张 波(宁夏回族自治区卫生厅) | 张宏伟(第二军医大学) |
| 张茂俊(中国疾病预防控制中心传染病所) | 张卫东(郑州大学公共卫生学院) | 赵亚双(哈尔滨医科大学公共卫生学院) |
| 朱 谦(河南省疾病预防控制中心) | 祖荣强(江苏省疾病预防控制中心) | |