

广西壮族自治区结核分枝杆菌/HIV联合感染患者抗病毒治疗对死亡影响的分析

郑志刚 崔哲哲 黄敏莹 潘冬香

【摘要】 目的 分析抗病毒治疗(ART)对结核分枝杆菌/HIV联合感染患者(TB/HIV)死亡的影响。方法 收集2011年广西壮族自治区(广西)各市、县(区)结核病监测系统中既往HIV阳性和新确诊HIV阳性的结核病(TB)患者信息,经核对“中国疾病预防控制中心-艾滋病综合防治信息系统”信息,确定TB/HIV;采用回顾性对照研究方法,按是否开展ART将患者分为ART和非ART两组,用统计学方法比较两组患者特征,并计算死亡比例,采用Kaplan-Meier法分析两组生存情况,同时分析死亡优势比和开始抗结核治疗1年内ART保护率。结果 519例TB/HIV中,100例(19.3%)开展ART;开展抗结核治疗1年内84例(16.2%)死亡,其中ART组8例(9.5%),非ART组76例(占死亡患者90.5%);ART组死亡占TB/HIV总数的8.08%,非ART组死亡占TB/HIV总数的18.7%,两组差异有统计学意义($\chi^2=6.12, P<0.01$);Kaplan-Meier生存曲线显示,ART组TB/HIV治疗开始1年内生存概率大于非ART组;两组生存曲线差异有统计学意义($P<0.05$);相对于ART组,非ART组TB/HIV死亡优势比为2.31;ART组在抗结核第一年内能保护56.7%的TB/HIV免于死亡。结论 在抗结核开始1年内,非ART组TB/HIV死亡比例显著高于ART组;ART患者生存时间较非ART组长;ART可以保护半数以上TB/HIV在抗结核开始1年内免于死亡;为挽救更多生命,需不断提高TB/HIV中ART覆盖面。

【关键词】 抗病毒治疗; 艾滋病; 结核病; 死亡

Effect of antiretroviral therapy in reducing deaths among patients co-infected with *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus in Guangxi Zheng Zhigang, Cui Zhezhe, Huang Mingying, Pan Dongxiang. Guangxi Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530028, China

Corresponding author: Zheng Zhigang, Email: tinygang@hotmail.com

【Abstract】 Objective To understand the effect of antiretroviral therapy (ART) in reducing deaths among patients co-infected with *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus (TB/HIV), and provide data-based evidence for improving ART in TB/HIV patients. **Methods** The information about TB patients who were HIV positive confirmed previously or recently in Guangxi were collected, and the TB/HIV patients were confirmed by using the related data from national AIDS prevention and treatment information system. Then a retrospective case control study was conducted to understand the survivals and deaths in the patients receiving ART or receiving no ART by using Kaplan-Meier method and estimate the ART protective rate within 1 year after TB treatment initiation. **Results** Among 519 TB/HIV patients, 100 received ART (19.3%); Among 84 TB/HIV patients who died within 1 year after TB treatment, 8(9.5%) received ART, while 76(90.5%) received no ART. Compared with the 18.7% mortality rate in non-ART group, TB/HIV patients mortality rate in ART group was only 8.08%, the difference was statistical significant ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival curve showed that the survival rate in patients receiving ART was higher than that in patients receiving no ART within 1 year after TB treatment, the difference was statistical significant (Log-rank=4.96, $P=0.02$). Compared with patients receiving ART, the OR value was 2.31 times higher than that in patients receiving no ART; ART could protect 56.7% of TB/HIV patients against death during the first year of anti-TB therapy. **Conclusion** In the first year of anti-TB therapy, the risk of death in TB/HIV patients receiving no ART was much higher than that in TB/HIV patients receiving ART, and the survival time was longer in the patients receiving ART. The ART coverage should be expanded in TB/HIV patients.

【Key words】 Antiretroviral therapy; AIDS; Tuberculosis; Death influence

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.02.005

作者单位: 530028 南宁, 广西壮族自治区疾病预防控制中心

通信作者: 郑志刚, Email: tinygang@hotmail.com

结核分枝杆菌(TB)感染是导致艾滋病患者死亡的主要原因^[1]。部分国家>50%的TB/HIV联合感染患者(TB/HIV)在抗结核治疗过程中死亡,且常发生在结核病确诊的2个月内^[2-3]。抗病毒治疗(ART)可以减小TB/HIV的死亡危险^[2,4],但在一些资源缺乏地区,TB/HIV的ART覆盖率低于30%^[5-9],导致严重的死亡负担。过去10年,全球TB/HIV的ART覆盖率逐年增加,至2012年达57%^[10]。我国是全球41个高TB/HIV负担国家之一,WHO估计TB/HIV开展ART的比例为59%^[10]。本研究通过回顾性研究在广西壮族自治区(广西)评估ART对TB/HIV的影响。

对象与方法

1. 研究对象:2011年TB/HIV来自结核病网络监测系统,经核对艾滋病综合防治信息系统后,共纳入519名TB/HIV,ART患者明确治疗时间和转归。

2. 研究方法:采用回顾性对照研究的方法,收集2011年登记报告的TB/HIV信息,按是否开展ART分为ART组和非ART组,对照比较两组死亡等相关因素分布情况,阐明ART对TB/HIV死亡的影响。

(1)个案信息收集:收集研究对象在TB专报系统的信息,核对艾滋病综合防治信息系统后形成数据库,研究变量包括年龄、民族、职业、性别、HIV检查时间、HIV状态、最近一次CD₄⁺T淋巴细胞计数、ART开始时间,转归包括死亡、治愈、失败、丢失等;核对结核病基本信息、痰检、X光和痰培养系统后,增加了患者0个月痰检结果、2个月末痰检结果、培养结果、胸部X线检查(CXR)是否异常、肺部是否存在空洞和治疗方案等变量。为了保护患者隐私,数据库删除了患者姓名、报告ID地址及其编码等涉及患者隐私等变量信息。

(2)指标定义:①死亡优势比:非ART组死亡比例除以ART组死亡比例的比值,用以评估前者对于后者的死亡优势程度。②ART保护率:指非ART组和非ART组死亡比例之差除以非ART组死亡比例所得的百分数,说明相对于非ART组,ART组免受死亡的比例。

3. 统计学分析:采用SPSS 17.0软件进行分析。主要指标包括是否开展ART、两组患者一般特征情况、转归、开展抗结核治疗第一年内的生存曲线分析和计算优势比等;采用成组设计四格表资料的公式计算优势比,采用 χ^2 检验比较两组的死亡比例,

采用Log-rank检验两组生存曲线的差异,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般情况:519名TB/HIV中,100名开展ART;ART组8名患者死亡(8.0%),非ART组76名死亡(18.1%);年龄为46.0(36.0~62.0)岁;汉族(70.3%)和壮族(26.6%)患者占绝大部分,瑶族占2.1%;职业以农民(72.3%)和家政及待业人员(10.0%)为主,离退休人员占4.0%;男性患者比例较大(84.4%);53.6%患者来自已知HIV阳性患者,46.4%来自新确诊阳性患者,见表1。

2. ART组及非ART组相关因素比较:ART组年龄 M 值为45.0(四分位数间距, QI :25.0~76.0)岁,非ART组为46.0(3.0~83.0)岁;根据痰涂片显微镜镜检结果,ART组共有22名(22.0%)TB阳性,2个月末转阴比例为77.3%(17/22),非ART组103名(24.6%)TB阳性,2个月末转阴比例为72.8%(75/103);两组CD₄⁺T淋巴细胞计数为153.8(33.3~229.0)cell/mm³,其中ART组为124.4(32.3~195.5)cell/mm³,非ART组为167.1(34.8~245.0)cell/mm³;两组合并其他严重疾病比例分别为15人(15.0%)和64人(15.3%);CXR显示空洞人数分别为4人(4.0%)和55人(13.1%)。两组抗结核治疗方案均采用国家标准化短程化疗方案为主,ART组使用2H3R3Z3E3/4H3R3方案治疗初治患者比例为43.0%(43/100),非ART组为45.8%(192/419);ART组和非ART组使用2HRZE/4HR方案的比例分别为45.0%(45/100)和37.8%(158/419);两组使用其他方案治疗患者的比例相当,非ART组有3名(0.7%)患者数据缺失。ART组抗结核治疗期<2个月、2≤治疗期<6个月、6≤治疗期<8个月、8≤治疗期<12个月及治疗期≥12个月的比例分别为15.0%、9.0%、64.0%、9.0%和3.0%,该比例在非ART组分别为12.2%、16.0%、56.3%、8.9%和6.0%,0.7%患者丢失(表1)。

3. ART时间及两组患者死于严重疾病的比例:100例开展ART患者中,死亡患者从HIV确认阳性到开展ART的时间 M 值为18.5(QI :6.5~70.3)d;存活患者从HIV确认阳性到开展ART时间 M 值为19.5(QI :6.3~64.5)d,两者开展ART时间差异无统计学意义($P>0.1$)。

开展ART的8名死亡患者中,1名(12.5%)死于严重疾病,7名(87.5%)死亡非严重疾病引起。未开

表1 2011年广西TB/HIV一般特征

特 征	合计	ART组	非ART组
人数	519(100.0)	100(23.9)	419(76.1)
死亡	84(16.2)	8(8.0)	76(18.1)
年龄(岁) ^a	46.0(36.0~62.0)	45.0(25.0~76.0)	46.0(3.0~83.0)
民族			
汉	365(70.3)	78(78.0)	287(68.5)
壮	138(26.6)	21(21.0)	117(27.9)
瑶	11(2.1)	1(1.0)	10(2.4)
其他	5(1.0)	0(0.0)	5(1.2)
职业			
农民	375(72.3)	72(72.0)	303(72.3)
家政及待业人员	52(10.0)	9(9.0)	43(10.3)
离退人员	21(4.0)	5(5.0)	16(3.8)
民工	13(2.5)	0(0.0)	13(3.1)
商业服务人员	11(2.1)	5(5.0)	6(1.4)
工人	9(1.7)	5(5.0)	4(1.0)
其他	38(7.4)	4(4.0)	34(8.1)
男性患者	438(84.4)	86(86.0)	352(84.0)
HIV状态			
已知阳性	278(53.6)	80(80.0)	198(47.3)
新确诊阳性	241(46.4)	20(20.0)	221(52.7)
CD ₄ ⁺ T淋巴细胞 计数(cell/mm ³) ^b	153.8 (33.3~229.0)	124.4 (32.3~195.5)	167.1 (34.8~245.0)
痰检			
涂阳	125(24.1)	22(22.0)	103(24.6)
2个月未转阴	92(73.6)	17(77.3)	75(72.8)
涂阴	385(74.2)	78(78.0)	307(73.3)
未查痰	6(1.1)	0	6(1.4)
数据缺失	3(0.6)	0	3(0.7)
痰培养结果			
阳性	8(1.5)	5(5.0)	3(0.7)
阴性	4(0.8)	0	4(1.0)
未培养	507(97.7)	95(95.0)	412(98.3)
空洞	60(11.6)	4(4.0)	55(13.1)
合并严重疾病	79(15.2)	15(15.0)	64(15.3)
抗结核治疗时间			
治疗期<2个月	66(12.7)	15(15.0)	51(12.2)
2≤治疗期<6个月	76(14.6)	9(9.0)	67(16.0)
6≤治疗期<8个月	300(57.8)	64(64.0)	236(56.3)
8≤治疗期<12个月	46(8.9)	9(9.0)	37(8.9)
治疗期≥12个月	28(5.4)	3(3.0)	25(6.0)
丢失	3(0.6)	0	3(0.7)
抗结核治疗方案			
2H3R3Z3E3/4H3R3 ^c	235(45.3)	43(43.0)	192(45.8)
2HRZE/4HR ^c	203(39.1)	45(45.0)	158(37.8)
2HREZ/4H3R3 ^d	8(1.5)	3(3.0)	5(1.2)
2H3R3Z3E3S3/6H3R3E3 ^e	3(0.6)	2(2.0)	1(0.2)
数据缺失	3(0.6)	0	3(0.7)
其他	67(12.9)	7(7.0)	60(14.3)

注:^aM(QI);^b指2个月强化期使用H(异烟肼)、R(利福平)、Z(吡嗪酰胺)和E(乙胺丁醇)治疗,隔日1次;4个月继续期,使用H和R治疗,隔日1次;^c指2个月强化期使用H、R、Z和E治疗,每日1次;4个月继续期,使用H和R治疗,每日1次;^d指2个月强化期使用H、R、Z和E治疗,每日1次;4个月继续期,使用H和R治疗,隔日1次;^e指2个月强化期使用H、R、Z、E和S(链霉素)治疗,隔日1次;6个月继续期,使用H、R和E治疗,隔日1次

展ART的76名死亡患者中,14名(18.4%)死于严重疾病,62名(81.6%)死于非严重疾病。按严重疾病分层,ART组和非ART组死亡差异无统计学意义($\chi^2=0.17, P>0.5$)。

4. 抗结核治疗后12个月内生存曲线分析:519名TB/HIV中,100名开展ART,其比例为19.3%(100/519)。84例(16.2%)死亡,其中ART组死亡8例,占有死亡患者的9.5%(8/84),占ART组的8.0%(8/100);非ART组死亡76例,占有死亡患者的90.5%(76/84),占非ART组的18.1%(76/419);经统计学检验,两组死亡差异有统计学意义($\chi^2=6.12, P<0.01$)。

ART组及非ART组抗结核治疗后12个月内生存曲线显示,ART患者抗结核治疗12个月内曲线下降幅度较慢,提示期间生存率较高;相对而言,非ART组患者则下降较快,生存率较ART组低。两组曲线差异有统计学意义(Log-rank=4.96, P=0.02),见图1。

5. 死亡优势比和ART保护率:非ART组死亡比例为18.7%,ART组死亡比例为8.1%,非ART者抗结核治疗1年内死亡相对危险度是ART患者的2.31倍。相对于非ART患者,56.7%的ART患者在结核病治疗开始1年内免于死亡。

讨 论

本研究显示,2011年广西TB/HIV开展ART的比例仅为19.3%,远落后于非洲地区一些国家如卢旺达2009年开展ART的水平^[11]。低ART水平意味着严重的TB/HIV死亡。有研究显示,2009—2012年广西TB/HIV死亡占同期HIV死亡的平均比例上升7.8个百分点,占同期TB死亡的平均比例从2009年的6.27%上升至2012年的26.88%,上升了20个百分点,超过了全球水平(23%)^[12]。

本研究还显示,开始抗结核治疗第一年内,ART组和非ART组死亡差异有统计学意义,提示ART可以有效保护TB/HIV免于死亡,与已有研究结果一致^[13-14]。同时,在抗结核开始第一年内,非ART组死

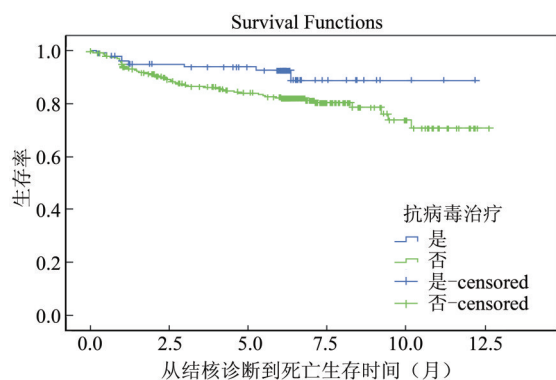


图1 2011年广西TB/HIV ART组及非ART组抗结核治疗12个月内生存曲线

亡比例是ART组的2.31倍;ART组第一年内56.7%受到ART的保护而免于死亡,与Lawn等^[14]在南非的研究结果一致,提示提高ART覆盖面可以提高TB/HIV生存率。从结核诊断到死亡12个月的生存曲线显示,ART组生存率大于非ART组,两组差异有统计学意义,提示ART对TB/HIV生存具有保护作用。开展ART时间和是否合并严重疾病可能是引起TB/HIV死亡的重要因素,但本研究中死亡和存活患者开展ART的时间,以及两组患者死于严重疾病的比例的差异并无统计学意义。

本研究局限于2011年数据,ART组样本数较少,可综合更多年度TB/HIV ART效果,进一步证实ART对TB/HIV死亡的影响。

参 考 文 献

[1] WHO. Guidelines for Intensified Tuberculosis Case-finding and Isoniazid Preventive Therapy for People Living with HIV in Resource-constrained Settings[R]. Geneva: WHO, 2011.

[2] Akksilp S, Karnkawinpong O, Wattanaamornkiat W, et al. Antiretroviral therapy during tuberculosis treatment and marked reduction in death rate of HIV-infected patients, Thailand [J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13(7): 1001-1007.

[3] Cain KP, Kanara N, Laserson KF, et al. The epidemiology of HIV-associated tuberculosis in rural Cambodia [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2007, 11(9): 1008-1013.

[4] Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, et al. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006, 43(1): 42-46.

[5] Harries AD, Lawn SD, Getahun H, et al. HIV and tuberculosis-science and implementation to turn the tide and reduce deaths [J]. Int AIDS Soc, 2012, 15(2): 17396.

[6] WHO. Global Tuberculosis Control[R]. Geneva: WHO, 2011.

[7] Lawn SD, Harries AD, Williams BG, et al. Antiretroviral therapy and the control of HIV-associated tuberculosis. Will ART do it? [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2011, 15(5): 571-581.

[8] Murphy RA, Sunpath H, Taha B, et al. Low uptake of antiretroviral therapy after admission with human immunodeficiency virus and tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(7): 903-908.

[9] Chakaya JM, Mansoor JR, Scano F, et al. National scale-up of HIV testing and provision of HIV care to tuberculosis patients in Kenya [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2008, 12(4): 424-429.

[10] WHO. Global Tuberculosis Report 2013[R]. Geneva: WHO, 2013.

[11] Eric Pevzner, Vandebriel G, Lowrance DW, et al. Evaluation of the Rapid Scale-up of Collaborative TB/HIV Activities in TB Facilities in Rwanda, 2005-2009 [J]. BMC Public Health, 2011, 11: 550-557.

[12] Zheng ZG, Tang ZZ, Lin M, et al. Feature analysis on patients died from co-infection of *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus in Guangxi, from 2007 to 2012 [J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(6): 695-698. (in Chinese)

郑志刚,唐振柱,林玫,等.广西2007-2012年结核分枝杆菌和艾滋病病毒联合感染患者死亡特征分析[J].中华流行病学杂志, 2014, 35(6): 695-698.

[13] Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy [J]. N Engl J Med, 2010, 362(8): 697-706.

[14] Lawn SD, Kranzer K, Edwards DJ, et al. Tuberculosis during the first year of antiretroviral therapy in a South African cohort using an intensive pretreatment screening strategy [J]. AIDS, 2010, 24(9): 1323-1328.

(收稿日期:2014-08-13)

(本文编辑:王岚)