

山西省南部地区HIV/AIDS病死率及其影响因素分析

宁少萍 薛子东 卫军 穆生财 续雅娟 贾少贤 仇超 徐建青

【摘要】 目的 探索HIV/AIDS病死率的影响因素和提高抗病毒治疗效果的方法。方法 采用回顾性队列研究方法,通过艾滋病综合防治信息系统,选择山西省南部4市截至2012年底的HIV/AIDS病例报告和抗病毒治疗信息,收集资料补充调查,计算病死率、治疗比例,采用Cox比例风险回归模型进行分析。结果 共收集HIV/AIDS确诊病例4 040例,平均年龄为(36.0±12.9)岁,男性占65.3%,已婚者占56.5%,文化程度初中及以下占73.5%,农民占58.4%,经性传播占54.3%(其中异性传播占40.1%、同性传播占14.2%)、经血传播占38.9%(其中采血浆占20.2%、输血/血制品占16.2%、注射毒品占2.4%)。接受抗病毒治疗比例由2004年的14.8%上升到2012年的63.4%,同期HIV/AIDS病死率从40.2/100人年降低到6.3/100人年。Cox回归分析显示:最主要死亡风险是未接受抗病毒治疗($RR=14.9$, 95% $CI: 12.7 \sim 17.4$)。对1 938例接受抗病毒治疗病例进行Cox回归分析显示:治疗前BMI过低和肥胖病例的死亡风险高于正常和超重病例($RR=2.7$, 95% $CI: 1.6 \sim 4.5$)、治疗前 CD_4^+ T淋巴细胞 ≤ 50 cell/ μl 者的死亡风险高于 >50 cell/ μl 者($RR=2.6$, 95% $CI: 1.5 \sim 4.5$)。对2 102例未接受抗病毒治疗病例Cox回归分析显示:首次诊断为AIDS的死亡风险高于首次诊断为HIV病例($RR=3.4$, 95% $CI: 2.9 \sim 4.0$)。结论 抗病毒治疗显著降低了HIV/AIDS的病死率,提示强化抗病毒治疗工作可进一步降低病死率。

【关键词】 艾滋病;病死率;抗病毒治疗;Cox比例风险回归分析

HIV/AIDS related mortality in southern Shanxi province and its risk factors Ning Shaoping¹, Xue Zidong², Wei Jun¹, Mu Shengcai², Xu Yajuan², Jia Shaoxian¹, Qiu Chao³, Xu Jianqing³. 1 Yuncheng Center for Disease Control and Prevention, Yuncheng 044000, China; 2 Shanxi Provincial Center for Disease Control and Prevention; 3 Institutes of Biomedical Sciences Fudan University and Shanghai Public Health Clinical Center

Corresponding author: Wei Jun, Email: 0359-2052102@163.com

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Major Project of China (No. 2012ZX10001-006).

【Abstract】 Objective To explore factors influencing mortality rate of HIV/AIDS and to improve the effectiveness of antiretroviral therapy (ART). **Methods** By means of retrospective cohort study and the AIDS control information system, HIV/AIDS case reports and antiviral treatment information of 4 cities in southern Shanxi province up to end of December 2012 were selected, to calculate the mortality rate and treatment coverage based on further data collected, along with analysis using the Cox proportional hazards survival regression. **Results** 4 040 cases confirmed of HIV/AIDS were included in this study. The average age was (36.0±12.9) years, with 65.3% being male, 56.5% being married, 73.5% having junior high school education or lower, 58.4% being peasants, 54.3% with sexually transmitted infection (40.1% were heterosexual, 14.2% were homosexual), and 38.9% were infected via blood transmission (20.2% were former plasma donors, 16.2% blood transfusion or products recipients, 2.4% were injection drug users). Overall mortality decreased from 40.2 per 100 person/year in 2004 to 6.3 per 100 person/year in 2012, with treatment coverage concomitantly increasing from almost 14.8% to 63.4%. Cox proportional hazards survival regression was used on 4 040 qualified cases, demonstrating the top mortality risk factor was without antiretroviral therapy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.03.012

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10001-006)

作者单位: 044000 运城市疾病预防控制中心(宁少萍、卫军、贾少贤); 山西省疾病预防控制中心(薛子东、穆生财、续雅娟); 复旦大学生物医学研究院 上海市公共卫生临床中心(仇超、徐建青)

通信作者: 卫军, Email: 0359-2052102@163.com

($RR=14.9$, $95\% CI: 12.7-17.4$). Cox proportional hazards survival regression was made on 1 938 cases of antiviral treatment, demonstrating that the mortality risk of underweight or obese before treatment was higher than those of normal and overweight cases ($RR=2.7$, $95\% CI: 1.6-4.5$), and the mortality of those having a CD_4^+ T-lymphocyte count ≤ 50 cells per μl before treatment was more than 50 cases ($RR=2.6$, $95\% CI: 1.5-4.5$); Cox proportional hazards survival regression was made on 2 102 cases of untreated cases, demonstrating the mortality risk of those initially diagnosed as AIDS was higher than those initially diagnosed as HIV ($RR=3.4$, $95\% CI: 2.9-4.0$). **Conclusion** The ART could successfully make lower HIV/AIDS mortality rate, indicating effective ART can further decrease mortality.

【Key words】 Acquired immune deficiency syndrome; Mortality rate; Antiretroviral therapy; Cox proportional hazards survival regression

山西南部地区是山西省较早报告 HIV/AIDS 的地区,也是艾滋病疫情较为严重区域^[1],山西省于 2004 年 6 月开展艾滋病免费抗病毒治疗工作。为评估抗病毒治疗效果,本文从艾滋病病死率的变化来进行评估,分析其影响因素。

对象与方法

1. 研究对象:选择山西省南部的运城、临汾、长治、晋城 4 市,通过艾滋病综合防治信息系统 HIV/AIDS 病例报告的病例,截止时间为 2012 年底的 HIV/AIDS 确诊病例为研究对象,共 4 040 例。其中剔除现住址为外省和首次随访为失访的病例;抗病毒治疗入选标准参照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》^[2]:除儿童及孕产妇外,2007 年底以前按 CD_4^+ T 淋巴细胞计数 ≤ 200 cells/ μl ,2008 年初以后按 CD_4^+ T 淋巴细胞计数 ≤ 350 cells/ μl 入选。

2. 研究方法:采用回顾性队列研究方法,研究对象的观察起点为 HIV/AIDS 确诊时间,观察终点为 2012 年 12 月 31 日。通过国家艾滋病综合防治信息系统的 HIV/AIDS 病例报告和抗病毒治疗管理(包括成人与儿童)收集主要信息,并对缺失、有误的资料进行补充调查。①调查内容:研究对象在进入队列时接受流行病学调查,了解其人口学特征、HIV 感染史等,以后每 6 个月随访 1 次,了解病程进展是否需要开展抗病毒治疗,并定期进行 CD_4^+ T 淋巴细胞计数检测,对部分病例进行 HIV-1 病毒载量的检测等。抗病毒治疗病例在治疗前还要进行治疗史、临床症状和体征、抗病毒治疗方案等调查,并在治疗后的 0.5、1、3 个月对病例进行随访,以后每 3 个月随访 1 次,进行相关流行病学调查,以及了解抗病毒治疗情况、 CD_4^+ T 淋巴细胞计数和病毒载量的检测等。②治疗用药:治疗用药方案为两种核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)类药物和一种非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)类药物,共服用 3 种抗病毒治疗药物,均为国家免费提供。药物的剂型和用量严格按

照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》^[2]执行。每个抗病毒治疗对象指定 1 名服药监督员,每个月到县级疾病预防控制中心领 1 次药。③实验室检查:由山西省和 4 个市级疾病预防控制中心分别完成 HIV 抗体确认试验(WB)、流式细胞仪(Becton Dickinson FACSCount)检测 CD_4^+ T 淋巴细胞计数、病毒载量检测仪(Nuclisens EasyQ)检测 HIV 病毒载量。相关生化检查由市级传染病医院自动生化仪完成检测。

3. 统计学分析:不同年份 HIV/AIDS 病死率为每年 HIV/AIDS 全死因死亡病例数除以 HIV/AIDS 观察人年数,其中 HIV/AIDS 观察人年数采用寿命表法[即每年年初存活在访 HIV/AIDS 病例数+(当年新确诊 HIV/AIDS 数-当年死亡 HIV/AIDS 数-当年失访 HIV/AIDS 数) $\div 2$]。不同年份治疗比例为每年年中累计抗病毒治疗在治病例数[(每年年初抗病毒治疗在治病例数+当年年底治疗存活病例数) $\div 2$]除以每年年中累计存活 HIV/AIDS 病例数[(每年年初存活 HIV/AIDS 病例数+当年年底存活 HIV/AIDS 病例数) $\div 2$]。病死率影响因素分析采用 SPSS 19.0 软件的 Cox 比例风险回归模型,对影响病死率的变量(基本情况)先进行单因素分析,将没有统计学和专业意义的变量剔除,再用逐步回归法做多因素分析,进入和剔除模型中变量的显著性水平分别为 0.05、0.10,采用似然比检验方法。结局变量定义为死亡病例(全死因),研究截止时间为 2012 年 12 月 31 日;截尾变量定义:以死亡为结局变量时,以研究对象中未死亡病例为截尾值,包括失访、停药、转诊。Cox 比例风险回归模型适用条件为进入模型的变量分组 Kaplan-Meier 生存曲线无明显交叉,并且 Log minus log 曲线图应基本平行(图方法)。

结 果

1. 基本情况:山西省南部 4 市从 1996 年 1 月 1 日到 2012 年 12 月 31 日共报告 HIV/AIDS 确诊病例 4

040例, HIV抗体确诊时年龄平均为(36±12.9)岁, M=36岁, 范围1.5~84岁。传播途径: 异性传播占40.1%(1 620/4 040)、同性传播占14.2%(575/4 040), 采血浆占20.2%(818/4 040)、输血/血制品占16.2%(655/4 040), 注射毒品占2.4%(97/4 040), 母婴传播占3.2%(128/4 040), 传播途径不详占3.6%(147/4 040)。未接受抗病毒治疗病例占HIV/AIDS总数的52.0%(2 102/4 040), 接受抗病毒治疗病例占48.0%(1 938/4 040)。BMI过低(BMI<18.5)占15.3%(160/1 043)、正常(BMI为18.5~24.0)占68.5%(714/1 043)、超重(BMI为24.1~27.9)占13.7%(143/1 043)、肥胖(BMI≥28.0)占2.5%(26/1 043)。治疗前CD₄⁺T淋巴细胞为≤50 cell/μl占30.2%(577/1 911), 51~100 cell/μl占11.7%(223/1 911), 101~200 cell/μl占26.0%(496/1 911), 201~350 cell/μl占31.3%(598/1 911), >350 cell/μl占0.9%(17/1 911), 见表1。

2. 病死率和治疗比例: 山西省南部4市自1998年报告HIV/AIDS死亡病例, 病死率为3.4/100人年, 到2003年HIV/AIDS全死因病死亡率达到最高值, 为40.2/100人年。2004年6月山西省实施国家免费抗病毒治疗政策, 接受抗病毒治疗比例不断提高, 由2004年的14.8%增加到2012年的63.4%。随着治疗比例的增加, 病死率逐渐降低, 到2012年底降至6.3/100人年, 见图1。

3. 病死率影响因素: 对HIV/AIDS进行Cox回归分析, 在单因素Cox回归分析中有14个变量有统计学和专业意义, 多因素Cox回归分析显示病死率的影响因素为HIV抗体确诊年龄、文化程度、感染途径、首次诊断疾病名称、初诊机构和抗病毒治疗6个因素。其中, 未接受抗病毒治疗病例的死亡风险是接受治疗病例的14.9倍(95%CI: 12.7~17.4), 见表2。对1 938例接受抗病毒治疗病例进行Cox回归分析, 在单因素Cox回归分析中有16个变量有统计学和专业意义, 多因素Cox回归分析显示病死率的影响因素为HIV抗体确诊年龄、初诊机构、治疗前BMI和治疗前CD₄⁺T淋巴细胞计数4个因素。治疗前BMI过低和肥胖病例的死亡风险是BMI正常和超重病例的2.7倍(95%CI: 1.6~4.5); 治疗前CD₄⁺T淋巴细胞≤50 cell/μl病例的死亡风险是CD₄⁺T淋巴细胞>50 cell/μl病例的2.6倍(95%CI: 1.5~4.5)。对2 102例未接受抗病毒治疗病例进行Cox回归分析, 在单因素Cox回归分析中有16个变量有统计学和专业意义, 多因素Cox逐步回归分析显示病死率的影

表1 HIV/AIDS病例人口学特征

变 量	例数	构成比(%)
性别		
男	2 639	65.3
女	1 401	34.7
年龄(岁)		
≥40	1 472	36.4
<40	2 568	63.6
婚姻状况		
已婚有配偶	2 283	56.5
非已婚有配偶	1 722	42.6
不详	35	0.9
文化程度		
初中及以下	2 968	73.5
高中及以上	981	24.3
不详	91	2.2
民族		
汉	3 860	95.5
其他	123	3.0
不详	57	1.5
职业		
农民	2 358	58.4
非农民	1 682	41.6
传播途径		
经性传播	2 195	54.3
经血传播	1 570	38.9
其他和不详	275	6.8
首次诊断		
HIV	1 657	41.0
AIDS	2 383	59.0
初诊机构分类		
临床检测	1 859	46.0
预防性检测	2 181	54.0
诊断与发病时间差(d)		
<30	3 413	84.5
≥30	627	15.5
CD ₄ ⁺ T淋巴细胞检测		
是	2 996	74.2
否	1 044	25.8
死亡时诊断		
HIV	400	30.5
AIDS	698	53.2
不详	215	16.3
抗病毒治疗		
是	1 938	48.0
否	2 102	52.0
治疗前BMI*		
正常和超重	857	82.2
过低和肥胖	186	17.8
治疗前CD ₄ ⁺ T淋巴细胞数 >50 (cell/μl)*	1 334	69.8
≤50	577	30.2

注: *为抗病毒治疗病例情况和实际测量、检测病例数

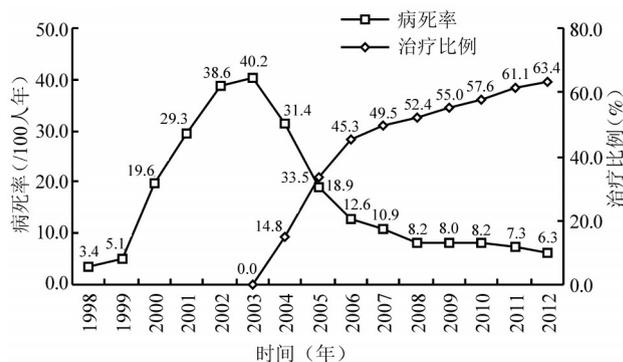


图1 HIV/AIDS病例病死率和治疗比例

响因素为性别、HIV抗体确诊年龄、文化程度、感染途径、首次诊断疾病名称、初诊机构6个因素,见表2。

讨 论

随着 HIV/AIDS 病例报告的逐年增多,如果不

采取抗病毒治疗和其他有效干预措施,艾滋病病死率会逐年升高^[3-4]。山西南部4市接受抗病毒治疗比例由2004年的14.8%增加到2012年的63.4%,病死率由2003年的最高值40.2/100人年,下降到2012年6.3/100人年,降幅达84.3%。与豆智慧^[5]的研究结果基本一致,说明抗病毒治疗措施是降低艾滋病病

表2 HIV/AIDS病死率影响因素Cox回归分析

因 素	HIV/AIDS总病例(死亡1 313例)			接受HAART病例(死亡261例)			未接受HAART病例(死亡1 052例)		
	病死率 (%)	单因素 RR值 (95%CI)	多因素 RR值 (95%CI)	病死率 (%)	单因素 RR值 (95%CI)	多因素 RR值 (95%CI)	病死率 (%)	单因素 RR值 (95%CI)	多因素 RR值 (95%CI)
性别			- ^a			- ^a			
男	29.6 (782/2 639)	1.0					43.6 (624/1 431)	1.0	1.0
女	37.9 (531/1 401)	1.2 (1.1~1.3)					63.8 (428/671)	1.6 (1.4~1.8)	1.2 (1.1~1.4)
HIV抗体确诊年龄(岁)									
<40	28.2 (724/2 568)	1.0	1.0	11.0 (129/1 172)	1.0	1.0	42.6 (595/1 396)	1.0	1.0
≥40	40.0 (589/1 472)	1.5 (1.4~1.7)	1.4 (1.3~1.6)	17.2 (132/766)	1.6 (1.2~2.0)	1.8 (1.1~3.0)	64.7 (457/706)	1.9 (1.7~2.2)	1.4 (1.2~1.6)
文化程度						- ^a			
初中以上	14.2 (139/981)	1.0	1.0	6.3 (28/441)	1.0		20.6 (111/540)	1.0	1.0
初中及以下	37.2 (1 104/2 968)	2.4 (2.0~2.8)	1.6 (1.3~1.9)	15.4 (229/1 483)	1.9 (1.3~2.9)		58.9 (876/1 488)	3.0 (2.4~3.6)	1.5 (1.2~1.9)
感染途径						- ^a			
其他	18.0 (419/2 323)	1.0	1.0	7.9 (83/1 048)	1.0		27.0 (329/1 220)	1.0	1.0
血液	51.3 (806/1 570)	2.6 (2.3~2.9)	1.4 (1.2~1.6)	20.3 (177/874)	1.8 (1.4~2.4)		83.4 (646/775)	3.6 (3.1~4.1)	1.4 (1.2~1.7)
首次诊断疾病名称						- ^a			
HIV	24.7 (409/1 657)	1.0	1.0	2.1 (5/239)	1.0		28.5 (404/1 418)	1.0	1.0
AIDS	37.9 (904/2 383)	1.3 (1.1~1.4)	3.6 (3.0~4.2)	15.1 (256/1 699)	3.9 (1.6~9.5)		94.7 (648/684)	5.6 (5.0~6.4)	3.4 (2.9~4.0)
HIV/AIDS初诊机构									
预防保健机构	20.1 (439/2 181)	1.0	1.0	11.0 (107/972)	1.0	1.0	30.6 (329/1 075)	1.0	1.0
临床诊疗机构	47.0 (874/1 859)	3.2 (2.8~3.6)	2.5 (2.2~2.8)	17.3 (152/881)	1.8 (1.4~2.3)	2.3 (1.3~4.3)	70.4 (723/1 027)	4.3 (3.7~4.9)	2.6 (2.2~3.0)
抗病毒治疗						- ^b			- ^b
是	13.4 (260/1 938)	1.0	1.0						
否	50.1 (1 053/2 102)	6.8 (5.9~7.8)	14.9 (12.7~17.4)						
治疗前BMI									- ^b
18.5≥BMI<28				5.6 (48/857)	1.0	1.0			
BMI<18.5和BMI≥28				18.3 (34/186)	3.3 (2.1~5.2)	2.7 (1.6~4.5)			
治疗前CD ₄ ⁺ T淋巴细胞数(cell/μl)			- ^b						- ^b
>50				8.5 (113/1 334)	1.0	1.0			
≤50				24.3 (140/577)	3.0 (2.3~3.9)	2.6 (1.5~4.5)			
合计	32.5 (1 313/4 040)			13.5 (261/1 938)			50.0 (1 052/2 102)		

注：“病死率(%)”为死亡病例数÷相应总病例数×100%；^a按检验水准(α=0.05)该变量不能进入多因素Cox回归模型，^b该变量不引入Cox回归模型

死亡率的有效策略。本研究结果低于2009年HIV/AIDS病死率14.2/100人年的全国平均水平^[6],但高于美国2006年抗病毒治疗病死率1.3/100人年^[7],可能与选择的艾滋病治疗药物种类、医务人员技能和医疗设备等有关。

多因素Cox模型分析结果显示:HIV/AIDS病死率的最主要影响因素为是否接受抗病毒治疗,抗病毒治疗可以大幅降低病死率;HIV抗体确诊年龄、文化程度、感染途径、首次诊断疾病名称和HIV/AIDS初诊机构也是病死率的影响因素。对接受抗病毒治疗病例的多因素Cox模型分析结果显示:病死率的影响因素为治疗前BMI、治疗前CD₄⁺T淋巴细胞数、HIV抗体确诊年龄和HIV/AIDS初诊机构。对未接受抗病毒治疗病例的Cox模型分析结果显示:病死率的主要影响因素为首次诊断疾病名称、HIV/AIDS初诊机构、性别、HIV抗体确诊年龄、文化程度和感染途径,这与国内外同类研究结果类似^[4-8]。因此,降低艾滋病病死率的建议:①继续加强“扩大检测、扩大治疗”的防治策略,尽早发现HIV感染者和艾滋病患者,及时提供关怀和抗病毒治疗。②强化现有模式下的抗病毒治疗工作,探索符合我国国情的新型模式,巩固和提升抗病毒治疗比例,提高抗病毒治疗个性化和精确化诊疗水平。③建立健全市、县级综合医院参与或主导抗病毒治疗的机制,特别是从制度上保障县级综合医院开展抗病毒治疗工作,加强抗病毒治疗医务人员知识技能培训和提高抗病毒治疗医疗设备的保障力度。同时提高抗病毒治疗药品的更新水平,在保障抗病毒治疗药品及时、足量供应的基础上,加快药品的更新和推广。④开展抗病毒治疗效果的综合评估,比较不同地区或者不同类型抗病毒治疗的差异,不断加以改进,进一步提高抗病毒治疗的综合效果。

参 考 文 献

[1] Wei J, He N, Ning SP, et al. Study of HIV/AIDS identification and surveillance system in rural areas of central China [J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(9): 680-683. (in Chinese)

卫军,何纳,宁少萍,等.中国中部某农村地区艾滋病疫情发现和监测系统研究[J].中华流行病学杂志,2005,26(9):680-683.

[2] National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention. National Manual Book for Free Antiretroviral Treatment of HIV/AIDS [M]. 2nd ed. 2008, 1. (in Chinese)

中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心.国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M].2版.2008年1月.

[3] Zhang K. The natural history of HIV infection among paid blood donors in Henan province [J]. Chin J AIDS STD, 2006, 12(4): 291-293. (in Chinese)

张可.既往有偿献血人员HIV感染者自然史分析[J].中国艾滋病性病,2006,12(4):291-293.

[4] Li N, Wang Z, Sun DY, et al. Analysis on HIV/AIDS epidemic characteristics in Henan province [J]. Chin J Dis Control Prev, 2010, 14(1): 43-45. (in Chinese)

李宁,王哲,孙定勇,等.河南省艾滋病流行特征分析[J].中华疾病控制杂志,2010,14(1):43-45.

[5] Dou ZH, Zhao Y, He Y, et al. A retrospective cohort study on reduction of AIDS mortality among patients enrolled in national-free antiretroviral treatment programme in two cities in China [J]. Chin J Prev Med, 2009, 43(12): 1091-1095. (in Chinese)

豆智慧,赵燕,何云,等.免费抗病毒治疗降低获得性免疫缺陷综合症患者病死率回顾性队列研究[J].中华预防医学杂志,2009,43(12):1091-1095.

[6] Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Effect of earlier initiation of antiretroviral treatment and increased treatment coverage on HIV related mortality in China: a national observational cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(7): 516-524.

[7] Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral Therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006, 43: 27-34.

[8] Wei J, Jia SX, Ning SP, et al. Survival analysis of HIV/AIDS cases receiving free antiretroviral therapy in Yuncheng of Shanxi province [J]. Chin J AIDS STD, 2012, 18(7): 451-453. (in Chinese)

卫军,贾少贤,宁少萍,等.运城市艾滋病免费抗病毒治疗病例生存分析[J].中国艾滋病性病,2012,18(7):451-453.

(收稿日期:2014-09-01)

(本文编辑:王岚)