

· 现场调查 ·

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

邓玲 刘中夫 张石则 豆智慧 王启兴 马烨 龚煜汉
余刚 王菊 俞海亮 苗逢雨

【摘要】 目的 分析四川省凉山州 2008—2013 年艾滋病患者抗病毒治疗情况,探讨其生存时间及影响因素,为制订艾滋病综合防治策略提供科学依据。**方法** 采用回顾性队列研究方法,从国家艾滋病综合防治信息管理系统选取凉山州 2008—2013 年期间诊断的艾滋病患者,收集其基本人口学及感染、发病、治疗、死亡等相关信息,利用 Cox 比例风险回归模型分析可能影响因素。**结果** 8 321 例艾滋病患者确诊艾滋病年龄范围 18~87.5 岁,平均 (34.2 ± 9.8) 岁,死亡 3 021 例,接受抗病毒治疗(ART)患者 3 721 例。研究对象总病死率由 2008 年的 43.9/100 人年下降到 2013 年的 20.7/100 人年,治疗组病死率由 2008 年的 27.3/100 人年下降到 2013 年的 5.1/100 人年,未治疗组病死率维持在 45.0/100 人年至 50.8/100 人年;治疗比例逐年上升,由 2008 年的 5.8% 上升到 2013 年的 54.5%。所有艾滋病患者中位生存时间为 35.1 个月,其中未治疗组为 18.4 个月;所有艾滋病患者生存时间与治疗、确诊艾滋病年龄以及感染 HIV 途径有关($P < 0.05$),未接受治疗患者的死亡风险是接受治疗者的 5.78 倍,但与性别、民族无关($P > 0.05$);治疗组艾滋病患者生存时间与性别、确诊艾滋病时年龄、民族、感染 HIV 途径、确诊艾滋病时 CD_4^+ T 细胞计数、治疗基线 CD_4^+ T 细胞计数和基线贫血有关($P < 0.05$);未治疗组艾滋病患者生存时间主要与确诊艾滋病年龄有关($P < 0.05$),与其余因素无关($P > 0.05$)。**结论** 抗病毒治疗是影响艾滋病患者生存时间的重要因素,治疗时机对于治疗效果至关重要,治疗基线 CD_4^+ T 淋巴细胞计数水平是影响治疗效果的关键指标,提示加强 CD_4^+ T 淋巴细胞计数的检测与监测、及早发现和确证艾滋病患者、扩大抗病毒治疗覆盖面、选择合适的治疗时机是提高抗病毒治疗效果、降低病死率、延长艾滋病患者生存时间的重要途径。

【关键词】 艾滋病;病死率;抗病毒治疗;生存时间;回顾性队列研究

Survival time and related influencing factors of AIDS patients in Liangshan prefecture, Sichuan province, during 2008–2013 Deng Ling¹, Liu Zhongfu¹, Zhang Shize², Dou Zhihui¹, Wang Qixing³, Ma Ye¹, Gong Yuhua³, Yu Gang³, Wang Ju³, Yu Hailiang³, Miao Fengyu¹. 1 National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 2 The Infectious Disease Hospital of the First People's Hospital of Liangshan Prefecture; 3 Liangshan Prefectural Center for Disease Control and Prevention
Corresponding authors: Liu Zhongfu, Email: zhongfuliu@163.com; Zhang Shize, Email: 171430700@qq.com

This work was supported by a grant from the China-MSD HIV/AIDS Partnership Program (No. 640701).

【Abstract】 Objective To investigate the survival time and affecting factors among AIDS patients under antiretroviral treatment, between 2008 and 2013 in Liangshan, Sichuan province. **Methods** Observational retrospective cohort study method was applied. AIDS patients were chosen from China's national comprehensive prevention and control management system of AIDS in Liangshan, during 2008–2013. Related information on demographics, source of infection, pathogenesis, treatment and death was collected. Cox proportional hazards model was applied to analyze the factors that might affect the survival on patients. **Results** Among the 8 321 cases, ranging from 18 to 87.5 years old (mean age as 34.2 ± 9.8), 3 021 died and 3 721 patients had

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.007

基金项目:中国-默沙东艾滋病防治合作项目(640701)

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(邓玲、刘中夫、豆智慧、马烨、俞海亮、苗逢雨);凉山州第一人民医院传染病院(张石则);凉山州疾病预防控制中心(王启兴、龚煜汉、余刚、王菊)

通信作者:刘中夫, Email: zhongfuliu@163.com; 张石则, Email: 171430700@qq.com

received HAART treatment. The total mortality rate dropped from 43.9/100 person-years to 20.7/100 person-years from 2008 to 2013. In the treatment group, mortality rate dropped from 27.3/100 person-years to 5.1/100 person-years, while in the untreated group it remained high—between (45.0–50.8)/100 person-years. Proportion for the treatment coverage increased gradually, from 5.8% in 2008 to 54.5% in 2013. Median survival time of all the AIDS patients was 35.1 months, but 18.4 months in the untreated group. Survival of all the AIDS patients was associated with factors as: treatment, age when AIDS diagnosis was made and route of HIV infection ($P < 0.05$). The risk of death among untreated patients was 5.78 times to the treated ones, but did not seem to relate to gender or nationality ($P > 0.05$). Survival of the treated group was associated with factors as gender, age when AIDS diagnosis was made, nationality, route of HIV infection, CD_4^+ T cell count when AIDS diagnosis was made, CD_4^+ T cell count at treatment baseline, anemia at the treatment baseline ($P < 0.05$). Survival of the untreated group was mainly associated with age when AIDS was diagnosed ($P < 0.05$) while other factors did not seem to be significantly related ($P > 0.05$). **Conclusion** Antiretroviral therapy appeared an important factor that affecting the survival of AIDS patients, timely treatment and CD_4^+ T cell count provided at the baseline for treatment, were two key factors that affecting the outcome of treatment. Our findings pointed out that tactic factors as: strengthening the detection, monitoring on CD_4^+ T cell count, early diagnose and treatment, expanding the coverage of antiretroviral therapy, and appropriate timing for treatment *etc.*, were important ways to enhance the effects of treatment, so as to reduce the mortality rate and prolong the time of survival.

【Key words】 AIDS; Mortality rate; Antiretroviral therapy; Survival time; Retrospective cohort study

高效抗反转录病毒治疗(HAART)作为目前最有效的 AIDS 抗病毒治疗方法,在国内外艾滋病临床治疗上得到了广泛应用。国外自 1996 年开展 HAART 治疗,而我国开展 HAART 时间相对较晚。自 2003 年由中原地区逐步在全国展开。对全国农村户口和城市低收入 AIDS 患者提供免费抗病毒治疗,取得良好治疗效果^[1-3]。

本研究现场选择的凉山州位于四川省西南部,为全国最大的彝族聚居区,地处境外毒品流向内地通道。受毒品的影响,AIDS 传入并迅速传播蔓延。HIV/AIDS 主要通过静脉共用针具注射吸毒途径感染。其次为非商业多性伴经性接触途径感染,安全套使用率低,并且性接触途径传播比例呈逐年上升的趋势。感染者以农村、青壮年、男性、低文化者为主;存在 AIDS 与肝炎、结核等其他传染病多重感染情况等。自 1995 年发现首例 HIV 感染者以来,其艾滋病疫情占四川省疫情的近 60%^[4],为全国艾滋病高流行区。该地区大部分 HIV/AIDS 主要自 2008 年凉山州开展“大筛查”及其后的主动与扩大检测工作中被发现。结合当地 HIV/AIDS 数量多,治疗比例和质量有待进一步提升等问题,本研究重点剖析 2008—2013 年凉山州 AIDS 患者的治疗比例及病死率、生存时间及影响因素等,为进一步提高治疗比例,降低患者病死率和提高治疗质量提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象:截至 2013 年 12 月 31 日国家艾滋病综合防治管理系统累计报告凉山州共有 HIV/AIDS 26 805 例,选取符合下列标准者作为研究对象

(艾滋病的诊断标准依据《HIV/AIDS 诊断标准和处理原则》、抗病毒治疗标准依据《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》第三版)。调查对象入选标准:①经蛋白印迹试验(WB)确诊 HIV 抗体阳性;② 2008—2013 年确诊为 AIDS 病例(包含第一次报告即诊断为 AIDS 及由 HIV 感染者转为 AIDS 患者两部分);③确诊 AIDS 时年龄 ≥ 18 岁;④户籍为四川省凉山州;共纳入 9 527 例。排除标准:① AIDS 确诊日期早于 HIV 阳性诊断 30 d 以上;② 死亡或失访日期早于 HIV 阳性诊断 30 d 以上;③ 死亡或失访日期早于 AIDS 指征疾病或症状 1 d 以上;④ 死亡或失访日期早于开始 HAART 治疗 1 d 以上;⑤ 因自杀、吸毒过量、意外死亡者。最终符合并纳入的研究对象共 8 321 例。

2. 研究方法:

(1) 研究现场:采用整群抽样方法从“国家艾滋病综合防治信息管理系统”上选取四川省凉山州所有 17 个县(市)为研究现场。

(2) 回顾性队列研究:观察时间:2008 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日;调查对象的研究起点为 AIDS 确诊时间,研究终点为最后联系日期(死亡者为死亡日期,失访者为末次失访日期,随访者为末次随访日期)。研究对象基线调查和随访调查内容均依据“国家艾滋病综合防治信息系统”数据库中的调查问卷,收集其基本人口学信息及感染、发病、治疗、死亡等相关信息。

(3) 收集内容:①人口学信息:性别、出生日期、婚姻状况、文化程度、职业、感染途径;②疾病相关信息:HIV 阳性诊断日期、AIDS 确诊日期、抗病毒治

疗开始日期、死亡原因及死亡日期、随访状态、随访/在治/失访时间、有无进行抗病毒治疗、HAART 治疗基线信息(包括机会性感染症状个数, CD_4^+ T 淋巴细胞计数, 随访状态及末次随访时间等)和治疗基线贫血情况(男性血红蛋白 <120 g/L, 女性血红蛋白 <110 g/L)等。

(4) AIDS 确诊日期确定: ①首次 CD_4^+ T 淋巴细胞计数 <200 cells/ μ l 日期; ②如未进行 CD_4^+ T 淋巴细胞检测, 则用临床确诊 AIDS 日期; ③无上述两信息者, 若确诊 HIV 阳性后未进行 HAART 治疗并且 3 年内死亡, 则用 HIV 阳性日期作为 AIDS 确诊日期^[5]。

(5) 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信息确定。排除因自杀、意外死亡、吸毒过量等导致的非 AIDS 相关死亡病例。

3. 统计学分析: 运用 SPSS 19.0 进行统计学分析。本研究中, 某年 AIDS 患者病死率 = 当年因艾滋病相关死亡数 / AIDS 患者观察人年数 $\times 100$; 某年艾滋病治疗比例 = 当年在治人数 / AIDS 患者数。AIDS 患者观察人年数采用寿命表法计算: AIDS 患者观察人年数 = 年初存活 AIDS 患者数 + (当年新诊断 AIDS 患者数 - 当年死亡数 - 当年失访/转出/停药人数) / 2。利用 Kaplan-Meier 方法绘制生存函数曲线, 观察总体生存情况及各分层因素下生存曲线的差异。AIDS 患者生存因素分析采用 SPSS 19.0 软件的 Cox 比例回归风险模型, 先进行单因素分析, 以 $P < 0.1$ 为入选标准, 将变量引入多因素 Cox 回归模型, 用逐步向前回归法筛选可能的影响生存时间变量。生存状态指是否死亡; 结局事件是指艾滋病相关死亡; 截尾删失包括: 在治、失访、转出、停药等。生存时间(月) = 最后联系日期 - 艾滋病确诊日期。Cox 等比例回归风险模型的适用前提(PH 假定)利用各因素分层下两条或多条生存曲线是否有明显交叉来判别, 假设检验选择双侧 $\alpha = 0.05$ 。将符合 PH 假定的因素纳入多因素 Cox 回归分析; 不符合者作为分层因素, 进行分层 Cox 比例风险回归模型分析。

结 果

1. 一般人口学特征: 在 8 321 例 AIDS 患者中, 确诊艾滋病年龄范围 18 ~ 87.5 岁, 平均 (34.2 ± 9.8) 岁; 死亡 3 021 例, 占 36.3%, 存活 5 300 例, 占 63.7%; 接受 HAART 治疗患者 3 721 例, 占 44.7%, 未接受

HAART 治疗患者 4 600 例, 占 55.3%。见表 1。

2. 病死率与治疗比例: 在凉山地区大规模开展免费 HAART 以来, 总病死率由 2008 年的 43.9/100 人年下降到 2013 年的 20.7/100 人年, 总体呈下降趋势, 后期变幅减弱; 治疗组病死率由 2008 年的 27.3/100 人年下降到 2013 年的 5.1/100 人年, 总体也呈下降趋势, 后期趋稳; 未治疗组病死率维持在 45.0/100 人年至 50.8/100 人年间, 居高不下。治疗比例由 2008 年的 5.8% 上升到 2013 年的 54.5%, 总体呈上升趋势但有提升的空间。见图 1。

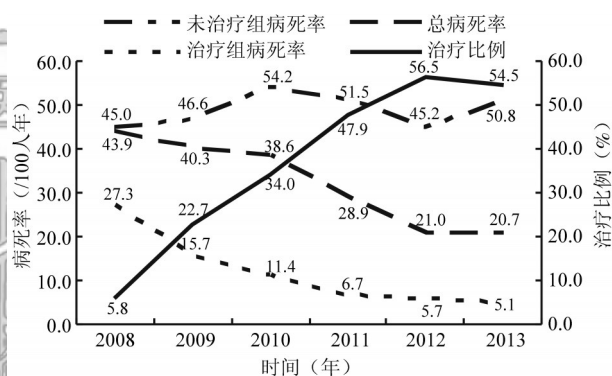


图1 2008—2013年凉山州AIDS患者病死率及治疗比例变化情况

3. 生存时间及影响因素:

(1) 总体生存时间及影响因素分析: 所有 AIDS 患者平均生存时间为 41.3 (95% CI: 40.4 ~ 42.2) 个月, 中位生存时间为 35.1 (95% CI: 33.1 ~ 37.2) 个月。6 个月、1 年、3 年和 5 年生存率分别为 86.40%、78.90%、48.80%、40.00%; 治疗组 AIDS 患者平均生存时间为 61.6 (95% CI: 60.5 ~ 62.7) 个月, 但尚未观察到中位生存时间。6 个月、1 年、3 年和 5 年生存率分别为 98.00%、96.00%、85.30%、76.10%; 未治疗 AIDS 患者平均生存时间为 23.5 (95% CI: 22.6 ~ 24.3) 个月, 中位生存时间为 18.4 (95% CI: 17.6 ~ 19.3) 个月。6 个月、1 年、3 年和 5 年生存率分别为 76.30%、63.80%、17.20%、11.70%。所有 AIDS 患者随着生存时间的增加, 生存率逐渐降低。

对所有 AIDS 患者生存时间进行 Cox 回归分析。单因素分析发现, 所有 AIDS 患者生存时间与治疗、性别、确诊 AIDS 年龄、民族、感染 HIV 途径以及确诊艾滋病时 CD_4^+ T 淋巴细胞计数等因素均有关 ($P < 0.05$); 将有统计学意义的因素进行 PH 假定检验, 结果发现, 只有确诊 AIDS 时 CD_4^+ T 淋巴细胞计数各水平 KM 生存曲线有交叉, 其余因素均符合 PH 假定, 故将确诊艾滋病时 CD_4^+ T 淋巴细胞计数作为

表1 2008—2013 年凉山州 AIDS 患者治疗及死亡相关信息

项 目	合计 (构成比, %)	治疗情况		死亡情况	
		接受治疗 (构成比, %)	未接受治疗 (构成比, %)	治疗病死数 (病死率, %)	未治疗病死数 (病死率, %)
性别					
男	6 269(75.3)	2 743(73.7)	3 526(76.7)	321(11.7)	2 010(57.0)
女	2 052(24.7)	978(26.3)	1 074(23.3)	77(7.9)	613(57.1)
确诊艾滋病年龄(岁)					
18 ~	7 442(89.4)	3 242(87.1)	4 200(91.3)	327(10.1)	2 336(55.6)
≥45	879(10.6)	479(12.9)	400(8.7)	71(14.8)	287(71.8)
民族					
彝	7 458(89.7)	3 151(84.7)	4 307(93.7)	358(11.4)	2 390(56.7)
其他	856(10.3)	568(15.3)	288(6.3)	40(7.0)	193(67.0)
感染 HIV 途径					
性传播	2 585(31.1)	1 305(35.1)	1 280(27.8)	104(8.0)	721(56.3)
吸毒传播	5 556(66.7)	2 352(63.2)	3 204(69.7)	284(12.1)	1 803(56.3)
其他/不详	180(2.2)	64(1.7)	116(2.5)	10(15.6)	99(85.3)
确诊艾滋病时CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数(cells/μl)					
≥200	2 930(42.9)	1 614(43.4)	1 316(42.3)	116(7.2)	727(55.2)
50 ~	3 506(51.4)	1 888(50.8)	1 618(52.0)	234(12.4)	344(21.3)
<50	389(5.7)	213(5.7)	176(5.7)	45(21.1)	75(42.6)
治疗基线 CD ₄ ⁺ T 淋巴细胞计数(cells/μl)			N		N
≥200	2 271(69.3)	2 271(69.3)		196(8.6)	
50 ~	922(28.1)	922(28.1)		144(15.6)	
<50	84(2.6)	84(2.6)		22(26.2)	
治疗基线贫血			N		N
否	2 774(89.2)	2 774(89.2)		266(9.6)	
是	335(10.8)	335(10.8)		69(20.6)	
治疗基线症状			N		N
无	3 005(80.8)	3 005(80.8)		284(9.5)	
有	716(19.2)	716(19.2)		114(15.9)	

注: N 表示该分类不纳入统计; 数据库中民族信息有 7 例未填报、确诊艾滋病时 CD₄⁺T 淋巴细胞计数信息缺失 1 496 例、治疗基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数信息缺失 444 例、治疗基线贫血信息缺失 612 例

分层因素进行多因素分析。多因素 Cox 回归分析发现, 所有 AIDS 患者生存时间与治疗、确诊艾滋病年龄以及感染 HIV 途径有关($P<0.05$), 与性别以及民族因素无关($P>0.05$); 未治疗 AIDS 患者比接受治疗 AIDS 患者生存时间短, 其死亡风险是接受治疗患者的 5.78 倍($P<0.001$), 可见由于 HAART 治疗的介入, 接受治疗患者的生存率明显高于未治疗者; 确诊艾滋病时年龄越大, 死亡风险越高。≥45 岁组死亡风险是 18 ~ 44 岁组的 1.91 倍($P<0.001$); 通过吸毒传播感染 HIV 的患者其死亡风险比性传播感染 HIV 的患者大, 其死亡风险为后者的 1.20 倍($P=0.004$)。见表 2。由于 HAART 治疗是影响生存时间的关键因素, 故进一步分层分析治疗组和未治疗组的生存时间及其影响因素。

(2) 分层生存时间及影响因素分析: 对接受 HAART 治疗 AIDS 患者生存时间进行 Cox 回归分析(表 2)。单因素分析发现, 接受治疗者生存时间和

基线时是否感染乙肝或丙肝无关($P>0.05$), 与性别、诊断艾滋病时年龄、民族、感染 HIV 途径、确诊艾滋病时 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、基线是否贫血以及治疗基线有无症状有关($P<0.05$)。将有统计学意义的因素进行 PH 假定检验, 所有因素的水平 KM 生存曲线均无交叉(限于文章篇幅, 此处仅显示确诊艾滋病时 CD₄⁺T 淋巴细胞计数的生存曲线, 图 2A), 故均可纳入多因素分析。多因素分析结果显示, 接受 HAART 治疗 AIDS 患者生存时间和治疗基线有无症状无关($P>0.05$), 与性别、诊断艾滋病时年龄、民族、感染 HIV 途径、确诊艾滋病时 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、治疗基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数以及治疗基线是否贫血均有关($P<0.05$); 男性 AIDS 患者生存时间比女性患者短, 死亡风险是女性患者的 1.51 倍($P=0.009$); 确诊艾滋病时年龄越大死亡风险越高, ≥45 岁组死亡风险是 18 ~ 44 岁组的 2.38 倍($P<0.001$); 彝族 AIDS 患者的死亡风险是其他民族 AIDS 患者的 2.18 倍($P<0.001$); 通过吸毒传播感染 HIV 的患者其死亡风险比性传播感染 HIV 的患者大, 其死亡风险为后者的 1.61 倍($P=0.003$); 确诊艾滋病时 CD₄⁺T 淋巴细胞计数越低, 生存时间越短, 死亡风险越高, < 50 cells/μl 组及 50 ~ 199 cells/μl 组的死亡风险是 ≥ 200 cells/μl 组的 3.27 倍(两者均有 $P<0.001$); 治疗基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数中, 只有 < 50 cells/μl 组有统计学意义, 其死亡风险是 ≥ 200 cells/μl 组的 2.10 倍; 治疗基线贫血患者的死亡风险是无贫血患者的 2.29 倍($P<0.001$)。

对所有未接受 HAART 治疗的 AIDS 患者生存时间进行 Cox 回归分析(表 2)。单因素分析发现, 未

表2 治疗组及未治疗组生存时间及影响因素分析

因素	所有艾滋病患者(死亡 3 021 例)			HAART(死亡 398 例)			未进行 HAART(死亡 2 623 例)		
	单因素HR 值 (95%CI)	多因素HR 值 (95%CI)	多因素 P 值	单因素HR 值 (95%CI)	多因素HR 值 (95%CI)	多因素 P 值	单因素HR 值 (95%CI)	多因素HR 值 (95%CI)	多因素 P 值
治疗				N	N	N	N	N	N
是	1.00	1.00							
否	8.96(8.05 ~ 9.96)	5.78(5.14 ~ 6.51)	<0.001 ^a						
性别									
女	1.00	1.00		1.00	1.00		1.00	1.00	
男	1.10(1.01 ~ 1.20)	—	0.844	1.55(1.21 ~ 1.99)	1.51(1.11 ~ 2.07)	0.009 ^a	0.88(0.80 ~ 0.96)	—	0.265
确诊艾滋病年龄(岁)									
18 ~	1.00	1.00		1.00	1.00		1.00	1.00	
≥45	1.31(1.17 ~ 1.46)	1.91(1.62 ~ 2.24)	<0.001 ^a	1.59(1.23 ~ 2.05)	2.38(1.76 ~ 3.22)	<0.001 ^a	2.11(1.86 ~ 2.39)	2.04(1.67 ~ 2.49)	<0.001 ^a
民族									
其他	1.00			1.00	1.00		1.00	1.00	
彝	1.51(1.32 ~ 1.73)		0.098	1.81(1.31 ~ 2.51)	2.18(1.45 ~ 3.28)	<0.001 ^a	0.53(0.45 ~ 0.61)	—	0.062
感染 HIV 途径									
性传播	1.00	1.00		1.00	1.00		1.00	1.00	
吸毒传播	1.17(1.08 ~ 1.27)	1.20(1.06 ~ 1.35)	0.004 ^a	1.96(1.02 ~ 3.75)	1.61(1.18 ~ 2.20)	0.003 ^a	0.79(0.72 ~ 0.86)	—	0.906
其他/不详	1.82(1.49 ~ 2.22)	1.39(0.99 ~ 1.96)	0.055	1.62(1.29 ~ 2.02)	1.71(0.85 ~ 3.46)	0.135	1.14(0.93 ~ 1.41)	—	0.547
确诊艾滋病时 CD ₄ ⁺ T 淋巴细胞计数(cells/μl)	N	C	C					C	C
≥200	1.00			1.00	1.00		1.00		
50 ~	1.22(1.10 ~ 1.36)			3.37(2.69 ~ 4.23)	3.27(2.45 ~ 4.38)	<0.001 ^a	1.01(0.88 ~ 1.15)		
<50	1.79(1.48 ~ 2.17)			4.66(3.30 ~ 6.60)	3.27(2.03 ~ 5.27)	<0.001 ^a	1.50(1.18 ~ 1.91)		
治疗基线 CD ₄ ⁺ T 淋巴细胞计数(cells/μl)		N	N				N	N	N
≥200				1.00	1.00				
50 ~				2.11(1.70 ~ 2.62)	0.99(0.75 ~ 1.30)	0.936			
<50				4.10(2.64 ~ 6.38)	2.10(1.15 ~ 3.85)	0.016 ^a			
治疗基线贫血	N	N	N				N	N	N
否				1.00	1.00				
是				2.64(2.03 ~ 3.44)	2.29(1.73 ~ 3.04)	<0.001 ^a			
治疗基线症状	N	N	N				N	N	N
无				1.00	1.00				
有				1.72(1.38 ~ 2.14)	—	0.114			
治疗基线合并乙肝	N	N	N		NM	NM	N	N	N
否				1.00					
是				1.15(0.85 ~ 1.55)					
治疗基线合并丙肝	N	N	N		NM	NM	N	N	N
否				1.00					
是				1.06(0.93 ~ 1.21)					

注:“该因素在 0.05 水平上有统计学意义; —:该因素在 0.05 水平上无统计学意义,SPSS 软件未予显示其 HR 值; NM:该因素单因素分析无意义故未纳入多因素回归分析; N:该因素不纳入分析; C:该因素不符合 PH 假定,只作为分层因素

治疗 AIDS 患者生存时间和性别、诊断艾滋病时年龄、民族、感染 HIV 途径以及确诊艾滋病时 CD₄⁺T 淋巴细胞计数有关($P<0.05$)。将各有统计学意义因素进行 PH 假定检验,结果只有确诊艾滋病时 CD₄⁺T 淋巴细胞计数各水平 KM 生存曲线有交叉(图 2B),其余因素均符合 PH 假定,故将确诊艾滋病时 CD₄⁺T 淋巴细胞计数作为分层因素进行多因素分析。多因素 Cox 回归分析发现,未接受 HAART 治疗 AIDS 患者生存时间和性别、民族、感染 HIV 途径无关($P>0.05$),与诊断艾滋病时年龄有关($P<0.05$):确诊艾滋病时年龄越大死亡风险越高,≥45 岁组死亡风险是 18 ~ 44 岁组的 2.04 倍($P<0.001$)。

讨 论

凉山州于 2008 年依托中国-默沙东艾滋病合作项目(中默项目)开展 HIV 大规模筛查与抗病毒治疗工作,采取政府领导下的“人盯人”等随访管理模式,有效地提高了随访管理率和治疗覆盖率与依从性,从而提高抗病毒治疗效果^[6-8]。

本研究通过对凉山州艾滋病抗病毒治疗近六年工作分析发现,接受治疗的 AIDS 患者平均生存时间比未接受治疗者长 38 个月,提示抗病毒治疗是影响生存时间的重要因素。本研究还显示,接受治疗 AIDS 患者各累积生存率均较未接受治疗者高,可见

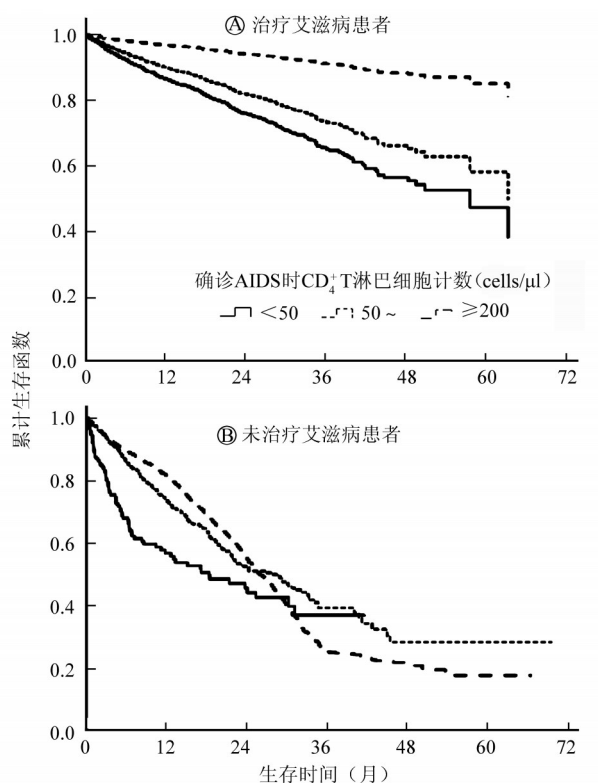


图2 确诊艾滋病时 CD_4^+ T 淋巴细胞计数

由于 HAART 治疗的介入,使得生存率提高较为明显,与 Zhang 等^[1]报道的生存率变化一致^[9-10]。治疗组 AIDS 患者的病死率逐年下降,其结果与国内外相关研究结果类似^[11-12]。但本研究结果与美国的 Palella 等^[13]报道的病死率下降仍有一定差距,可能与凉山州患者的治疗依从性有关。本研究同时显示,未接受治疗 AIDS 患者病死率维持在较高水平,约 45.0/100 人年,其病死率明显高于接受治疗 AIDS 患者。提示艾滋病抗病毒治疗对于有效降低 AIDS 患者病死率起到至关重要的作用。通过生存时间分析同样显示,接受抗病毒治疗可以有效地延长生存时间,降低死亡风险,与国内外研究一致^[14-16]。

本研究的多因素分析发现,静脉注射吸毒途径感染的 AIDS 患者其死亡风险较性接触途径感染的患者高,与其他研究报道一致^[17],可能是因为共用针具吸毒,容易导致多种疾病混合感染,加速疾病进程以及易发生机会性感染等因素有关,但也有研究报道感染途径与生存时间并无统计学意义^[18]。本研究发现男性 AIDS 患者死亡风险较女性高,与国内外研究一致^[19-20],同样应与治疗依从性有关。当然本研究该结论不排除与前述的吸毒途径感染 HIV 的患者比性传播感染 HIV 的患者死亡风险大的结论有关。因为凉山州感染者/患者男性居多且多为吸毒途径感染,而女性多因配偶或性伴通过性接触途径感

染。本研究得出的确诊艾滋病时年龄越大死亡风险越高的结论,与相关研究报道一致^[21-22]。关于彝族 AIDS 患者的死亡风险较其他民族 AIDS 患者高的结论,与凉山州感染者多为彝族男性、吸毒途径感染以及当地感染者/患者受教育程度普遍偏低、对治疗认知和服药依从性差等有关,与民族本身应无关。

本研究的另外一个重要结论是确诊艾滋病时 CD_4^+ T 淋巴细胞计数水平和治疗基线 CD_4^+ T 淋巴细胞计数水平与治疗及预后直接相关。 CD_4^+ T 淋巴细胞水平越低,患者病情越危重,预后也就越差,死亡风险也越高,与国内外研究报道一致^[23-24],提示在评估患者具有好的依从性前提下, CD_4^+ T 淋巴细胞计数在较高水平时越早开展抗病毒治疗效果会更好;治疗基线血红蛋白越低,死亡风险越高,与 Stringer 等^[11-12]的报道一致,这提示我们需要注意 AIDS 患者的营养状况,改善其营养状况,从而延长生存时间。

多因素分析显示,经校正后,未接受治疗患者生存时间只与确诊艾滋病时年龄有关。确诊艾滋病年龄越大,其死亡风险越高,与 Zhang 等^[25]的报道一致,可能与疾病发展进程有关。但也有研究显示确诊时年龄并无统计学意义^[26]。多因素分析发现,性别、民族、感染途径均无统计学意义,但有研究报道,未治疗 AIDS 患者中,男性的死亡风险较女性高^[11]。

就数据质量而言,确诊时 CD_4^+ T 淋巴细胞计数共缺失 1 496 例,其中,接受治疗 AIDS 患者此数据缺失较少(6 例,占 0.16%),而未接受治疗 AIDS 患者中则缺失较多(1 490 例,占 32.39%);治疗基线 CD_4^+ T 淋巴细胞计数信息共缺失 444 例,这些均反映了凉山地区的检测能力仍需加强,由于缺少 CD_4^+ T 淋巴细胞的检测数据,大部分 AIDS 患者未能及早进入治疗,耽误了治疗最佳时机和进入治疗的机会。

本研究显示,凉山州 AIDS 患者治疗比例逐年上升,总的病死率呈逐年下降趋势。治疗组与未治疗组的病死率比较有统计学意义,治疗组患者病死率明显低于未治疗组。说明接受和开展抗病毒治疗可以有效降低患者病死率。为我国扩大艾滋病抗病毒治疗覆盖面及强化疗效,以降低病死率和延长患者生存时间提供依据。但凉山地区 AIDS 患者总病死率相对以往其他文献研究仍然较高^[25, 27-28]。这与本研究发现的凉山州影响死亡和生存时间因素紧密关联,研究对象通过静脉吸毒感染 HIV 占 66.7%,远高于同类研究^[28]。研究提示凉山州选择合适的治疗时机是提高抗病毒治疗效果、降低病死率、延长 AIDS 患者生存时间的重要途径。应强调 CD_4^+ T 淋巴细胞

检测的及时性以及治疗时机对于疗效的重要作用。加强 CD₄⁺T 淋巴细胞计数的检测、及早发现 AIDS 患者、进一步注重和强化治疗质量,在评估患者具有好的依从性前提下循序渐进地扩大抗病毒治疗覆盖面。

参考文献

- [1] Zhang FJ, Dou ZH, Ma Y, et al. Five-year outcomes of the China National Free Antiretroviral Treatment Program [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(4): 241–251, 52.
- [2] Srikantiah P, Ghidinelli M, Bachani D, et al. Scale-up of national antiretroviral therapy programs: progress and challenges in the Asia Pacific region [J]. *AIDS*, 2010, 24 Suppl 3: S62–71.
- [3] State Council AIDS Working Committee Office and UN Theme Group on AIDS in China. A Joint Assessment of HIV/AIDS Prevention, Treatment and Care in China [G]. Beijing: UN Theme Group on HIV/AIDS in China, 2007.
- [4] Wu DF, Wang L. The preliminary of social determinants for the HIV epidemic in China [J]. *Chin J Social Med*, 2013, 30(3): 173–175. (in Chinese)
吴顶峰, 王林. 中国艾滋病流行的社会决定因素初探 [J]. *中国社会医学杂志*, 2013, 30(3): 173–175.
- [5] Zhang FJ, Dou ZH, 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.
- [6] Nan L, Wang QX, Wei DY, et al. A new model of AIDS integrated management in Liangshan, Sichuan [J]. *Chin J AIDS STD*, 2012, 18(4): 258–259. (in Chinese)
南磊, 王启兴, 卫大英, 等. 四川省凉山州艾滋病综合管理新模式 [J]. *中国艾滋病性病*, 2012, 18(4): 258–259.
- [7] Wang ZQ, Nan L, Sun Y, et al. Study on the effectiveness and existing problems in AIDS integrated management mode at township level in Liangshan [J]. *Chin J AIDS STD*, 2013, 19(6): 434–435. (in Chinese)
王召乾, 南磊, 孙研, 等. 凉山州乡级艾滋病综合管理模式的效果和存在的问题 [J]. *中国艾滋病性病*, 2013, 19(6): 434–435.
- [8] Yin BB, Wen Y. The experience and effect of integrated management of HIV/AIDS in Liangshan [J]. *Chin J AIDS STD*, 2013, 19(6): 460–462. (in Chinese)
尹碧波, 文毅. 凉山州 HIV/AIDS 病人综合管理的经验和效果 [J]. *中国艾滋病性病*, 2013, 19(6): 460–462.
- [9] Ding YY, Jia WQ, Wang JS, et al. Survival and immune response of rural HIV/AIDS patients after free antiretroviral therapy [J]. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(12): 1176–1180. (in Chinese)
丁盈盈, 贾望谦, 王晋生, 等. 142 例农村艾滋病病毒感染者/AIDS 患者免费抗病毒治疗效果及生存分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(12): 1176–1180.
- [10] Lai WH, Yu H, Luo YJ, et al. Survival analysis for AIDS patients in Sichuan province after antiretroviral therapy [J]. *Chin J Public Health*, 2011, 27(12): 1521–1522. (in Chinese)
赖文红, 喻航, 罗映娟, 等. 四川省艾滋病抗病毒治疗患者生存时间分析 [J]. *中国公共卫生*, 2011, 27(12): 1521–1522.
- [11] Stringer JSA, Zulu I, Levy J, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes [J]. *JAMA*, 2006, 296(7): 782–793.
- [12] Sun DY, Wang Q, Yang WJ, et al. Survival analysis on AIDS antiretroviral therapy in Henan province during 2003–2009 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(2): 181–184. (in Chinese)
孙定勇, 王奇, 杨文杰, 等. 河南省 2003–2009 年艾滋病抗病毒治疗患者生存状况分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(2): 181–184.
- [13] Jr Palella FJ, 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(1): 27–34.
- [14] Holtgrave DR. Causes of the decline in AIDS deaths, United States, 1995–2002: prevention, treatment or both? [J]. *Int J STD AIDS*, 2005, 16(12): 777–781.
- [15] Marins JR, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients [J]. *AIDS*, 2003, 17(11): 1675–1682.
- [16] Mayor AM, Gomez MA, Rios-Oliveras E, et al. Mortality trends of HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy: analysis of a cohort of 3 322 HIV-infected persons [J]. *Ethn Dis*, 2005, 15(4 Suppl 5): S5–57, 62.
- [17] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 46(5): 607–615.
- [18] Alencar WK, Duarte PS, Waldman EA. Survival analysis of acquired immune deficiency syndrome patients with and without hepatitis C virus infection at a reference center for sexually transmitted diseases/acquired immune deficiency syndrome in São Paulo, Brazil [J]. *Braz J Infect Dis*, 2014, 18(2): 150–157.
- [19] Chen JM, Yu B, Wang YS, et al. Expansion of HIV care and treatment in Yunnan province, China: treatment outcomes with scale up of combination antiretroviral therapy [J]. *AIDS Care*, 2014, 26(5): 633–641.
- [20] Taylor-Smith K, Tweya H, Harries A, et al. Gender differences in retention and survival on antiretroviral therapy of HIV-1 infected adults in Malawi [J]. *Malawi Med J*, 2010, 22(2): 49–56.
- [21] Zhu H, Napravnik S, Eron JJ, et al. Decreasing excess mortality of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy: comparison with mortality in general population in China, 2003–2009 [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63(5): e150–157.
- [22] Egger M, May M, Chêne G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies [J]. *Lancet*, 2002, 360(9327): 119–129.
- [23] Lei N. Therapeutic effects and influencing factors among HIV/AIDS patients received HAART [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2012. (in Chinese)
雷娜. HIV/AIDS 抗病毒治疗效果评价及影响因素分析 [D]. 南京: 南京医科大学, 2012.
- [24] Coetzee D, Hildebrand K, Boule A, et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa [J]. *AIDS*, 2004, 18(6): 887–895.
- [25] Zhang FJ, Dou ZH, Yu L, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on mortality among HIV-infected former plasma donors in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(6): 825–833.
- [26] Zhang FJ, Dou ZH, Yu L, et al. An ambispective cohort study of the natural history of HIV infection among former unsafe commercial blood and plasma donors [J]. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(1): 9–12. (in Chinese)
张福杰, 豆智慧, 于兰, 等. 中国既往不安全有偿供血感染 HIV 者自然史双向性队列研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(1): 9–12.
- [27] 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 [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(13): 853–860.
- [28] 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 program 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征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.

(收稿日期: 2015-02-27)

(本文编辑: 王岚)