

新疆维吾尔自治区艾滋病抗病毒治疗者不同性别死亡率及其影响因素分析

倪明健 陈学玲 马媛媛 胡晓远

【摘要】 目的 了解不同性别抗病毒治疗者死亡率及其影响因素,为提高抗病毒治疗效果提供思路和方法。方法 以新疆维吾尔自治区(新疆)2004年7月至2013年6月进行高效抗反转录病毒治疗的男性8 061例,女性6 001例为研究对象。数据来源于国家“艾滋病综合防治信息系统”中“抗病毒治疗信息系统”。采用回顾性研究方法,分析不同性别抗病毒治疗者死亡率和累积生存率,采用Cox回归模型分析死亡的影响因素。结果 HIV传播途径男性以静脉注射吸毒为主,女性以性途径为主。男性抗病毒治疗者年龄偏大,基线CD₄⁺T淋巴细胞计数水平偏低;整体死亡率高于女性,治疗早期死亡率高达10.87/100人年,两年后降至7.00/100人年以下。女性治疗早期死亡率为4.77/100人年,两年后降至3.00/100人年。Cox回归分析结果显示:死亡率的影响因素为基线CD₄⁺T淋巴细胞计数水平和感染途径。CD₄⁺T淋巴细胞计数(cell/μl) < 200者(对照为≥350),男性的HR=4.08(95%CI: 2.96~5.62),女性的HR=5.11(95%CI: 3.16~8.35)。静脉注射吸毒者(对照为性途径感染),男性的HR=1.99(95%CI: 1.66~2.40),女性的HR=1.77(95%CI: 1.24~2.52)。累积生存率分析结果显示:常规治疗组经性途径感染的男性与女性5年生存率分别为81%与87%,经静脉吸毒感染的男性与女性5年生存率分别为66%与75%,性别差异有统计学意义。早治疗组经性途径感染的男性与女性5年生存率分别为97%与98%,经静脉吸毒感染的男性与女性5年生存率分别为86%与97%,无性别差异。结论 新疆男性抗病毒治疗者较高的死亡率,源于该群体较低的基线CD₄⁺T淋巴细胞计数水平及较高的经静脉注射吸毒感染比例。另外,男性主动服药意愿偏弱及服药依从性偏低为深层次影响因素。

【关键词】 艾滋病抗病毒治疗; 性别; 死亡率; 生存分析

Sex specific mortality in HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy and risk factors in Xinjiang Uyghur autonomous region Ni Mingjian, Chen Xueling, Ma Yuanyuan, Hu Xiaoyuan. Center for AIDS and STD Control and Prevention, Xinjiang Uyghur Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Urumqi 830011, China

Corresponding author: Ni Mingjian, Email: xjnmj@126.com

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Major Project of China (No. 2013ZX10004907).

【Abstract】 Objective To analyze the sex specific mortality in HIV/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) and risk factors in Xinjiang Uyghur autonomous region (Xinjiang), and provide evidence for the evaluation of the effect of HAART. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the mortality and survival of 8 061 male cases and 6 001 female cases of HIV infection, who received HAART during July 2004–June 2013 in Xinjiang. The information of the cases were downloaded from national antiretroviral therapy reporting sub-system in national HIV/AIDS reporting system. Cox proportional hazard model was used to identify the risk factors of deaths. **Results** The male cases were older and had lower CD₄ value at baseline compared with the female cases. The major transmission route was injecting drug use in males, but sexual contact in females. The overall mortality of the male cases was higher than that of the females, which was 10.87/100 person-years during the first three month after receiving HAART, and 7.00/100 person-years two years later in males, but 4.77/100 person-years during the first three month

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.09.014

基金项目: 国家科技重大专项(2013ZX10004907)

作者单位: 830011 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

通信作者: 倪明健, Email: xjnmj@126.com

and 3.00/100 person-years two years later in females. The results from Cox analysis showed that the risk factors were the CD₄ value at baseline and transmission route. Compared with the cases who had lower CD₄ value (CD₄<200 cells/ μ l) at baseline, the HR for the cases who had higher CD₄ value (CD₄≥350 cells/ μ l) was 4.08 (95% CI: 2.96–5.62) in males and 5.11 (95% CI: 3.16–8.35) in females. Compared with sexual transmission, the HR for IDUs was 1.99 (95% CI: 1.66–2.40) in males and 1.77 (95% CI: 1.24–2.52) in females. The results of cumulative survival analysis showed that in conventional treatment group (CD₄<350 cells/ μ l), the five year survival rates were 81% and 87% for the males and females infected through sexual contact and 66% and 75% for the males and females infected through injecting drug use, and in early treatment group (CD₄≥350 cells/ μ l), the five year survival rates were 97% and 98% for the males and females infected through sexual contact and 86% and 97% for the males and females infected through injecting drug use. **Conclusion** In Xinjiang, the higher mortality in male HIV infection cases receiving HAART was related with lower CD₄ value at baseline and higher infection rate through injecting drug use. Besides the weak intention for treatment and poor compliancy would be the deeper risk factors.

【Key words】 Highly active antiretroviral therapy; Sex; Mortality; Survival analysis

高效抗反转录病毒治疗(HAART)可以使HIV感染者/患者降低艾滋病相关死亡率,延长生存时间^[1]。近年来国内出现较多关于抗病毒治疗对HIV感染者生存时间及其影响因素的分析,但基于不同性别视角的研究鲜有报道。前期研究结果发现女性接受抗病毒治疗后生存率远高于男性^[2],但并未对性别背后隐藏的影响因素以及因素之间的交互作用进行深入的挖掘与分析。本研究旨在分析不同性别抗病毒治疗者死亡率及其影响因素,深入探讨性别与基线CD₄⁺T淋巴细胞计数水平及传播途径之间的相互作用,为提高抗病毒治疗效果提供思路和方法。

对象与方法

1. 研究对象和数据来源:以新疆维吾尔自治区(新疆)符合艾滋病抗病毒治疗者为调查对象。HAART的入选标准、纳入步骤、用药方案、随访过程等按照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》第一版、第二版及第三版要求实施^[3],HAART的所有过程资料及时上传至国家“艾滋病综合防治信息系统”中“抗病毒治疗信息系统”。本研究选择截至2013年6月30日,新疆接受HAART者14 441例,剔除<18岁、无个人信息、无随访信息者,共纳入14 062例抗病毒治疗者,其中男性8 061例,女性6 001例。数据收集使用中国疾病预防控制中心信息系统进行数据下载,选择2013年6月30日前的数据进行研究分析。纳入分析的变量包括年龄、感染途径、基线CD₄⁺T淋巴细胞计数水平。

2. 统计学分析:采用Excel 2007软件进行数据整理,核对无误后导入SPSS 17.0软件进行统计学分析。采用Cox回归模型分析抗病毒治疗者死亡的影响因素。采用Kaplan-Meier乘积极限法绘制累积生存率曲线,各组资料间累计生存率比较采用log-rank

检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。①观察人年:以死亡为结局变量,所有样本中未死亡者(失访、转诊及退出治疗)为截尾数据。死亡病例按照进入抗病毒治疗时间与死亡时间的时间差计算;未死亡者病例按照进入抗病毒治疗时间与停药、失访或转诊时间的时间差计算;对于在治的存活病例,按照进入抗病毒治疗时间与最后一次随访时间的时间差计算。②累积生存率与死亡率:运用寿命表法计算接受治疗后不同时期的累积生存率和死亡率。

结 果

1. 一般情况:新疆抗病毒治疗者不同性别在年龄、基线CD₄⁺T淋巴细胞计数值以及传播途径的人群构成存在统计学差异。与女性相比,男性年龄偏大、基线CD₄⁺T淋巴细胞计数值偏低,女性绝大多数经由性途径感染,男性以静脉注射吸毒感染为主,性途径感染亦占相当比例(表1)。

表1 新疆艾滋病抗病毒治疗者不同性别人群特征比较

变 量	男 性	女 性	P 值
年龄组(岁)			<0.001
18~	1 148(14.2)	1 703(28.4)	
30~	5 455(67.7)	3 582(59.7)	
≥45	1 458(18.1)	716(11.9)	
CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数(cell/ μ l)			<0.001
0~	3 229(40.9)	1 960(33.4)	
200~	3 170(40.2)	2 557(43.7)	
≥350	1 496(18.9)	1 344(22.9)	
传播途径			<0.001
性传播	2 724(33.8)	4 859(81.0)	
注射吸毒	4 334(53.8)	455(7.6)	
其他血液传播	80(1.0)	76(1.2)	
不详	923(11.4)	611(10.2)	

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

2. 不同性别死亡率:男性整体死亡率高于女性(图1),尤其是在治疗早期,男性死亡高达10.87/100

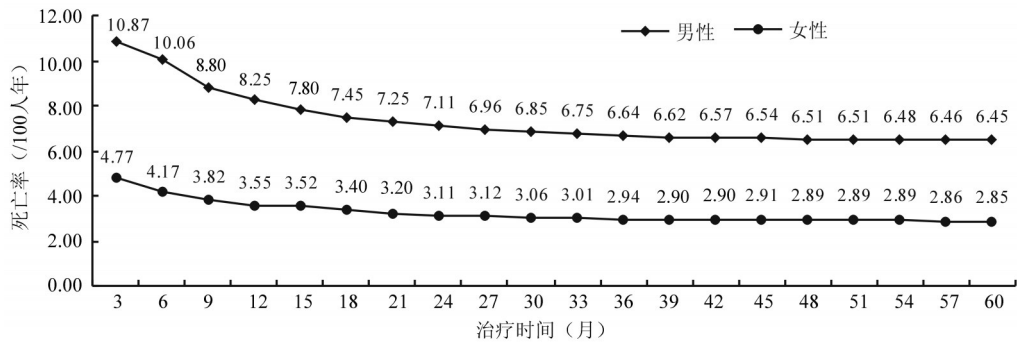


图1 新疆HAART后不同性别死亡率比较

人年,治疗1年后减至8.00/100人年以下,以后逐步减低,在治疗2年后降低至7.00/100人年以下,之后3~5年稳定在6.50/100人年左右。女性死亡率总体平稳,治疗早期为4.77/100人年,之后稳步下降,在治疗2年后基本维持在3.00/100人年左右。

3. 不同性别死亡影响因素:无论男女性基线CD₄⁺T淋巴细胞计数水平较低及注射吸毒感染均为最重要的危险因素(表2~4)。其中男性死亡风险最高为基线CD₄⁺T淋巴细胞计数<200 cell/μl,高达9.33/100人年,其次为注射吸毒感染者(7.92/100人年)。多因素分析CD₄⁺T淋巴细胞计数<200 cell/μl者死亡风险为≥350 cell/μl者的4.08倍,注射吸毒者死亡风险为性途径感染者的1.99倍。女性死亡风险最高亦为CD₄⁺T淋巴细胞计数<200 cell/μl者,达到5.06/100人年,多因素分析CD₄⁺T淋巴细胞计数<200 cell/μl者死亡风险为≥350 cell/μl者的5.11倍。

4. 不同性别基线CD₄⁺T淋巴细胞计数水平与传播途径分层分析:将研究对象按照基线CD₄⁺T淋巴细胞计数水平分为<350 cell/μl组(常规治疗组)和≥350 cell/μl组(早治疗组),并在两组中就性途径感染和吸毒途径感染进行分层,分别就各层面的累积生存概率进行性别比较。结果显示:常规治疗组性途径感染及静脉注射吸毒感染生存率均远低于早治疗组,常规治疗组性途径感染者男性与女性5年生存率分别为81%与87%,静脉吸毒感染者男性与女性5年生存率分别为66%与75%,性别差异均有统计学意义。早治疗组性途径感染者男性与女性5年生存率分别为97%与98%,静脉吸毒感染者男性5年生存率与女性4年生存率(女性吸毒者观察时间

尚未达到5年)分别为86%与97%,差异无统计学意义(图2)。

讨论

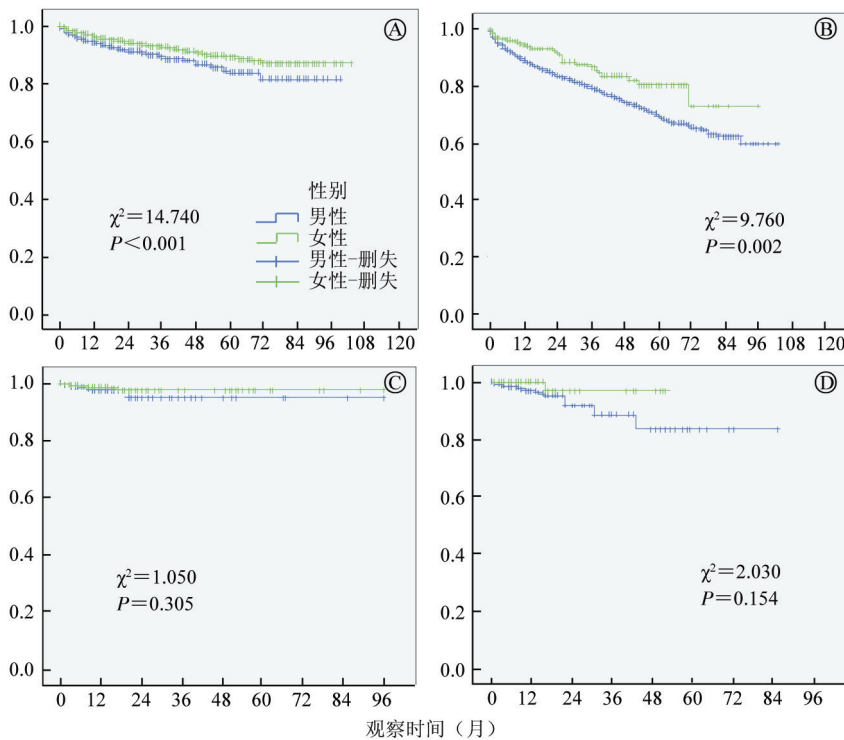
既往研究发现女性接受抗病毒治疗后累积生存率远高于男性^[3],本研究发现男性整体死亡率亦高于女性,尤其是在治疗早期,男性死亡率为女性的2.28倍,治疗2年后降低并逐步平稳至7/100人年之

表2 新疆HAART者不同性别死亡影响因素比较

变量	男性			女性		
	观察人年	死亡人数	死亡率 (/100人年)	观察人年	死亡人数	死亡率 (/100人年)
年龄组(岁)						
18~	1 916	105	5.48	3 050	71	2.33
30~	9 827	662	6.74	6 392	190	2.97
≥45	1 942	134	6.90	992	38	3.83
基线CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数(cell/μl)						
0~	6 485	605	9.33	4 147	210	5.06
200~	5 530	243	4.39	4 811	68	1.41
≥350	1 514	41	2.71	1 348	18	1.34
传播途径						
性传播	3 634	154	4.24	8 424	220	2.61
注射吸毒	8 461	670	7.92	807	35	4.34
其他血液传播	218	7	3.22	172	8	4.66
不详	1 373	70	5.10	1 031	36	3.49

表3 新疆男性艾滋病抗病毒治疗者Cox回归分析

变量	β值	s _e 值	Waldχ ² 值	P值	HR值(95%CI)
年龄组(岁, ≤29为对照)			6.91	0.32	
30~	0.05	0.11	0.23	0.63	1.05(0.85~1.30)
≥45	0.30	0.14	5.03	0.02	1.35(1.04~1.76)
基线CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数 (cell/μl, ≥350为对照)			153.89	0.00	
0~	1.41	0.17	74.21	0.00	4.08(2.96~5.62)
200~349	0.64	0.16	14.02	0.00	1.89(1.35~2.64)
传播途径(性传播为对照)			63.13	0.00	
吸毒传播	0.69	0.09	53.05	0.00	1.99(1.66~2.40)
输血	-0.23	0.39	0.34	0.56	0.80(0.37~1.70)
不详	0.18	0.15	1.52	0.22	1.20(0.90~1.59)



注: ①基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 < 350 cell/μl 且经性途径感染; ②基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 < 350 cell/μl 且经注射吸毒感染; ③基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 ≥ 350 cell/μl 且经性途径感染; ④基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 ≥ 350 cell/μl 且经注射吸毒感染

图 2 新疆 HAART 者不同性别基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数水平与传播途径生存时间分层分析

表 4 新疆女性艾滋病抗病毒治疗者 Cox 回归分析

变量	β值	s _e 值	Waldχ ² 值	P值	HR值(95%CI)
基线 CD ₄ ⁺ T 淋巴细胞计数 (cell/μl, ≥350 为对照)			118.83	0.00	
0 ~	1.63	0.25	43.25	0.00	5.11(3.16 ~ 8.35)
200 ~ 349	0.30	0.27	1.24	0.27	1.35(0.81 ~ 2.30)
传播途径(性传播为对照)			13.42	0.00	
吸毒传播	0.57	0.18	9.73	0.00	1.77(1.24 ~ 2.52)
输血	0.58	0.36	2.58	0.11	1.78(0.88 ~ 3.61)
不详	0.33	0.158	3.35	0.07	1.39(0.98 ~ 1.98)

下;女性死亡率治疗早期最高为 4.77/100 人年,治疗 2 年后基本维持在 3/100 人年左右。该结果远低于 Dou 等^[4]早期对全国抗病毒治疗数据分性别分析的男性 19.0% 和女性 11.4% 的死亡率。进一步分析不同性别死亡影响因素发现,均受基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数水平影响最大,其次为感染途径,男性年龄的影响较弱,女性年龄对死亡率无影响,这些因素与既往研究结果吻合^[2,4-5]。

已有研究显示新疆 HIV 抗病毒治疗者单因素分析男性死亡风险为女性的 2.3(95%CI: 2.01 ~ 2.63) 倍^[2],本研究说明男性较高的死亡率,是由于该群体较低的基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数水平及较高比例的

经静脉注射感染所致,该群体年龄偏大也存在一定的影响。新疆艾滋病流行早期, HIV 经由静脉吸毒者(多为男性)引入,并在该人群中暴发流行,之后逐步经性传播进入吸毒者配偶/性伴及商业性服务工作者,并进一步扩散至一般人群。因此,新疆 HIV/AIDS 中男性静脉吸毒者比例较高,感染时间较长,CD₄⁺T 淋巴细胞计数水平偏低;女性经性途径感染者较多,感染时间较短,CD₄⁺T 淋巴细胞计数水平偏高,上述因素是造成不同性别死亡率差异的部分原因。

另外,多因素分析在排除基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数水平、传播途径和年龄的影响后,男性抗病毒治疗者死亡风险仍为女性的 1.4(95%CI: 1.19 ~ 1.65) 倍^[2],提示男性主动服药意愿偏弱及服药依从性偏低可能为更深层次的影响因素。结合疫情数据, HIV 女性感染者中接受抗病毒治疗比例为 44.5%(6 001/13 476),远高于男性的 33.5%(8 061/24 070);经性途径感染者接受抗病毒治疗比例为 42.7%(7 583/17 769),远高于静脉注射吸毒感染者的 31.4%(4 789/15 264)。虽然近年来国家不断推行扩大抗病毒治疗策略,但主动接受治疗的总是那些有积极治疗意愿,关注自身健康的感染者,如经性途径感

染的女性,该人群接受抗病毒治疗比例高达 48.5%(4 859/10 022)。自 2012 年国家放宽 CD₄⁺T 淋巴细胞计数限制条件后,女性感染者接受早期抗病毒治疗的意愿远高于男性,且她们在接受治疗后更能遵从医嘱,积极克服药物副作用影响,具备较好的服药依从性。另外,本研究发现,早期治疗对男性亦有良好效果,如经性途径感染者 5 年生存率可高达 97%,静脉吸毒感染者亦可达到 86%。

综上所述,目前新疆扩大抗病毒治疗工作对男性和静脉注射吸毒者关注不足,该人群早期抗病毒治疗意愿不强烈,且接受治疗后依从性偏低。建议加强针对男性和静脉注射吸毒者早期抗病毒治疗效

果的宣传,促进该群体早发现、早治疗,并在治疗后及时进行依从性教育。通过提升该群体的抗病毒治疗覆盖率及治疗效果,以延长艾滋病患者的生存时间并提高生存质量。

参 考 文 献

[1] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies [J]. *Lancet*, 2008,26:372(9635):293-299.

[2] Ni MJ, Chen XL, Hu XY, et al. Study on the mortality and risk factors among HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy in Xinjiang Uygur Autonomous Region [J]. *Chin J Prev Med*, 2014,45(11):953-958. (in Chinese)

倪明健,陈学玲,胡晓远,等.新疆维吾尔自治区艾滋病抗病毒治疗者死亡率及其影响因素分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2014,45(11):953-958.

[3] National Center for AIDS and STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention. National manual book for free antiretroviral treatment of HIV/AIDS [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012. (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治疗药物手册 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.

[4] Dou ZH, Xu JH, Jiao JH, et al. Gender difference in 2-year mortality and immunological response to ART in an HIV-infected Chinese population, 2006-2008 [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (8) : e22707.

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

(收稿日期:2015-02-15)

(本文编辑:王岚)

中华预防医学会流行病学分会第七届委员会名单

(按姓氏笔画排序)

主任委员	李立明(北京)					
副主任委员	刘天锡(宁夏)	杨维中(北京)	吴凡(上海)	何耀(北京)	汪华(江苏)	胡永华(北京)
	姜庆五(上海)	詹思延(北京)				
常务委员	王岚(北京)	叶冬青(安徽)	余宏杰(北京)	汪宁(北京)	沈洪兵(江苏)	陆林(云南)
	陈坤(浙江)	周晓农(上海)	赵根明(上海)	段广才(河南)	贺雄(北京)	唐金陵(香港)
	曹务春(北京)	崔莹林(北京)				
委员	于雅琴(吉林)	么鸿雁(北京)	王岚(北京)	王蓓(江苏)	王开利(黑龙江)	王文瑞(内蒙古)
	王定明(贵州)	玉素萍(山西)	王效俊(新疆)	仇小强(广西)	叶冬青(安徽)	冯子健(北京)
	毕振强(山东)	吕筠(北京)	庄贵华(陕西)	刘天锡(宁夏)	刘殿武(河北)	闫永平(陕西)
	许汴利(河南)	严延生(福建)	杜建伟(海南)	李丽(宁夏)	李琦(河北)	李凡卡(新疆)
	李申龙(北京)	李立明(北京)	李亚斐(重庆)	李俊华(湖南)	李增德(北京)	杨维中(北京)
	吴凡(上海)	吴先萍(四川)	邱洪斌(黑龙江)	何耀(北京)	何剑峰(广东)	余宏杰(北京)
	汪宁(北京)	汪华(江苏)	沈洪兵(江苏)	张晋(湖北)	张颖(天津)	陆林(云南)
	陈坤(浙江)	陈可欣(天津)	陈维清(广东)	岳建宁(青海)	周宝森(辽宁)	周晓农(上海)
	单广良(北京)	孟蕾(甘肃)	项永兵(上海)	赵亚双(黑龙江)	赵根明(上海)	胡东生(广东)
	胡代玉(重庆)	胡永华(北京)	胡志斌(江苏)	胡国良(江西)	段广才(河南)	俞敏(浙江)
	施榕(上海)	施国庆(北京)	姜晶(吉林)	姜庆五(上海)	贺雄(北京)	贾崇奇(山东)
	夏洪波(黑龙江)	栾荣生(四川)	唐金陵(香港)	曹广文(上海)	曹务春(北京)	崔莹林(北京)
	董柏青(广西)	程锦泉(广东)	詹思延(北京)	蔡琳(福建)	戴江红(新疆)	魏文强(北京)
秘书长	王岚(北京)					
副秘书长	吕筠(北京)					