

广西壮族自治区艾滋病抗病毒治疗患者 CD₄⁺T 淋巴细胞动态趋势及影响因素分析

江河 朱秋映 蓝光华 刘伟 周崇兴 沈智勇

【摘要】 目的 了解广西壮族自治区(广西)抗病毒治疗患者 CD₄⁺T 淋巴细胞动态趋势及影响因素。**方法** 选择 2013 年 1 月 1 日后首次开始抗病毒治疗的成年艾滋病患者,对基线、治疗后 6 个月和 12 个月时间段的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数结果进行回顾分析,采用一般线性模型重复测量方差分析描述和分析患者 CD₄⁺T 淋巴细胞动态趋势及影响因素。**结果** 4 082 例患者基线、治疗后 6 个月和 12 个月的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数均值分别为 (195.3±155.7) cells/mm³、(331.9±202.6) cells/mm³ 和 (380.9±221.3) cells/mm³, 仅有时间效应时,总体差异有统计学意义 ($F=3\ 161.124, P=0.000$)。治疗后 CD₄⁺T 淋巴细胞计数随时间推移而提升,主要影响因素为性别、年龄、基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、治疗方案、漏服药物和停药。受性别、年龄、治疗方案、漏服药物、停药等因素影响,治疗后 CD₄⁺T 淋巴细胞计数随时间推移而呈线性提升趋势。受基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、停药等因素影响,治疗后 CD₄⁺T 淋巴细胞计数提升趋势符合二次方曲线方程。**结论** 广西艾滋病患者抗病毒治疗后 CD₄⁺T 淋巴细胞计数提升速度受多种因素影响。针对不同患者适时进行抗病毒治疗可以获得良好预后结果。

【关键词】 高效联合抗反转录病毒治疗; CD₄⁺T 淋巴细胞; 影响因素

Analysis on dynamic variations of CD₄-Positive T-Lymphocytes counts and influencing factors among patients receiving highly active antiretroviral therapy in Guangxi Zhuang autonomous region Jiang He, Zhu Qiuying, Lan Guanghua, Liu Wei, Zhou Chongxing, Shen Zhiyong. Institute of HIV/AIDS Prevention and Control, Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530028, China

Corresponding author: Shen Zhiyong, Email: shenzhiyong99999@sina.com

This work was supported by a grant from the AIDS Prevention and Control Key Technical Jobs of Bagui Scholars in Guangxi.

【Abstract】 Objective To understand dynamic variation of CD₄-Positive T-Lymphocytes counts and influencing factors among patients receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART) in Guangxi. **Methods** Adult patients who received antiviral treatment for the first time after 1 January 2013 were selected. Their CD₄-Positive T-Lymphocytes counts at baseline, 6 months and 12 months after treatment were analyzed. By using the general linear model repeated measures ANOVA, CD₄-Positive T-Lymphocytes dynamic variations and influencing factors were described and analyzed. **Results** The average CD₄ cell counts of 4 082 patients at baseline, 6th months and 12th months were (195.3±155.7) cells/mm³, (331.9±202.6) cells/mm³ and (380.9±221.3) cells/mm³, respectively. The time specific differences in CD₄-Positive T-Lymphocytes count among them were statistically significant ($F=3\ 161.124, P=0.000$). CD₄-Positive T-Lymphocytes counts increased over time after treatment. The main influencing factors were sex, age, baseline CD₄ cell count, medication, discontinuation of treatment or dose miss. Influenced by sex, age, medication, discontinuation of treatment or dose miss, the increased CD₄-Positive T-Lymphocytes count showed a linear trend. Influenced by baseline CD₄-Positive T-Lymphocytes counts and dose miss, the increase of CD₄-Positive T-Lymphocytes count showed a trend which was conformed to quadratic curvilinear equation. **Conclusion** CD₄-Positive T-Lymphocytes counts among patients receiving HAART in Guangxi were influenced by many factors. It is necessary to select the time to start treatment according to patient's characteristics to get good outcome.

【Key words】 Highly active antiretroviral therapy; CD₄-Positive T-Lymphocytes; Influence factors

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.019

基金项目: 广西八桂学者艾滋病防控关键技术岗位专项经费

作者单位: 530028 南宁, 广西壮族自治区疾病预防控制中心艾滋病防治所

通信作者: 沈智勇, Email: shenzhiyong99999@sina.com

艾滋病是以 T 淋巴细胞功能缺陷为主要表现的一种免疫缺陷病^[1]。CD₄⁺T 淋巴细胞计数是评价 T 淋巴细胞功能和疾病状态的重要指标,CD₄⁺T 淋巴细胞<200 cells/mm³时,发生机会性感染的概率为 69.6%,>350 cells/mm³时概率为 10.7%^[2]。此外,CD₄⁺T 淋巴细胞计数也是指导抗病毒治疗用药和评价治疗效果的重要指标。虽然大多数患者在接受抗病毒治疗后 CD₄⁺T 淋巴细胞计数迅速提升,但提升速度有差异,14% 的患者在病毒受到抑制的情况下,CD₄⁺T 淋巴细胞计数仍长期停滞不升^[3]。为了解抗病毒治疗患者 CD₄⁺T 淋巴细胞动态变化趋势并分析其影响因素,本研究对广西艾滋病患者抗病毒治疗基线和随访资料进行了分析。

资料与方法

1. 研究对象:数据来源于“中国疾病预防控制中心信息——成年人抗病毒治疗管理”历史卡片数据库。纳入标准:2013 年 1 月 1 日后开始艾滋病抗病毒治疗、年龄≥18 岁、档案信息中治疗基线、治疗后 6~11 个月和 12~17 个月均有 CD₄⁺T 淋巴细胞计数检测记录的患者。剔除不符合上述要求的患者。

2. 样本量估算:选取的患者均必须包含基线、治疗后 6 个月和 12 个月 3 个时段的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数结果。根据上述历史卡片数据库中 2013 年 1 月 1 日后开始抗病毒治疗的患者 CD₄⁺T 淋巴细胞计数结果计算,3 个时段 CD₄⁺T 淋巴细胞均值分别为 (166.310±148.495) cells/mm³、(303.533±202.518) cells/mm³ 和 (334.968±197.790) cells/mm³。设定容许误差为 10 cells/mm³,根据计量资料的样本估计公式($n=4 S^2/d^2$)计算^[4],3 个时段样本量分别为 882 例、1 641 例和 1 565 例。本研究至少选取患者 1 565 例。

3. 统计学分析:使用 SPSS 20.0 统计软件。收集整理患者治疗基线记录和后续随访记录,描述社会人口学特征,计算患者基线、治疗后 6 个月和 12 个月 CD₄⁺T 淋巴细胞计数均值。若同一患者治疗后 6~11 个月和 12~17 个月中有多次 CD₄⁺T 淋巴细胞计数检测结果,则取该时间段中首次检测结果。各时段 CD₄⁺T 淋巴细胞计数均值差异检验、CD₄⁺T 淋巴细胞计数随时间变化趋势分析及影响因素采用一般线性模型重复测量方差分析研究。其中,影响因素首先使用单因素分析筛选,再将具有统计学意义的因素纳入多因素分析,影响因素内各分组的组间差异两两比较选择 LSD 法,变化趋势拟合线性和二次方曲线方程检验。本研究中 $P<0.05$ 为差异有统计

学意义。

结 果

1. 基本情况:获取 2013 年 1 月 1 日后首次抗病毒治疗患者 18 248 例。经筛选,剔除 15~17 岁患者 47 例,剔除不符合纳入标准的患者 14 119 例,最终纳入分析的患者为 4 082 例,人口学及临床特征分布见表 1。

表 1 调查对象人口学及临床特征分布情况

因 素	例数	构成比(%)
性别		
男	2 712	66.4
女	1 370	33.6
年龄组(岁)		
18~	604	14.8
30~	2 684	65.8
60~	794	19.5
感染途径		
性途径	3 788	92.8
静脉吸毒	211	5.2
其他/不详	83	2.0
基线 CD ₄ ⁺ T 淋巴细胞计数(cells/mm ³)		
0~	2 178	53.4
200~	1 272	31.2
350~	632	15.5
WHO 临床分期		
I	1 866	45.7
II	710	17.4
III	719	17.6
IV	787	19.3
治疗医院		
县级	1 961	48.0
地市级	1 456	35.7
自治区(省)级	665	16.3
治疗方案		
一线	3 602	88.2
二线	480	11.8
曾经漏服药物		
无	3 299	80.8
有	783	19.2
曾经停药		
无	3 824	93.7
有	258	6.3

2. CD₄⁺T 淋巴细胞计数:4 082 例患者治疗基线、治疗后 6 个月和 12 个月的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数均值分别为 (195.3±155.7) cells/mm³、(331.9±202.6) cells/mm³ 和 (380.9±221.3) cells/mm³。见表 2。当患者因素与时间无交互效应时,3 个时段 CD₄⁺T 淋巴细胞计数均值总体差异有统计学意义($F=3 161.124, P=0.000$)。

3. 影响因素分析:与时间交互后,性别($F=8.645, P=0.000$)、年龄($F=12.088, P=0.000$)、基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数($F=6.249, P=0.000$)、治疗方

表2 调查对象基线及治疗后CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数均值 (cells/mm ³ , $\bar{x} \pm s$)				
因 素	基线	6个月	12个月	
性别				
男	195.3±155.7	331.9±202.6	380.9±221.3	
女	230.2±155.1	378.4±206.7	433.5±229.1	
年龄组(岁)				
18~	225.7±168.3	380.3±222.9	442.2±237.9	
30~	185.3±155.9	322.9±200.7	373.7±221.6	
60~	206.3±141.1	325.3±187.5	358.6±198.5	
感染途径				
性途径	194.7±153.5	331.5±201.9	380.7±219.7	
静脉吸毒	193.7±178.3	315.9±196.3	365.6±222.7	
其他/不详	230.0±190.7	389.5±240.6	429.0±279.9	
基线CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数				
0~	75.6±61.7	213.6±124.4	255.3±138.3	
200~	274.2±42.1	419.3±150.8	471.7±173.4	
350~	449.2±116.5	563.4±221.3	631.0±237.9	
WHO分期				
I	277.2±141.7	415.1±205.5	469.3±226.7	
II	198.0±134.7	324.0±181.0	374.0±203.2	
III	132.0±132.1	267.1±169.6	312.0±188.7	
IV	56.8±85.0	200.8±140.0	240.3±141.2	
治疗医院				
县级	215.5±158.8	347.6±210.0	399.3±231.4	
地市级	176.0±147.2	319.1±189.6	367.3±205.5	
自治区(省)级	178.4±157.7	313.5±204.9	356.4±220.2	
治疗方案				
一线	188.9±153.1	323.6±197.8	371.9±213.1	
二线	243.6±166.8	394.1±226.3	448.4±265.8	
曾经漏服药物				
无	197.6±157.7	336.6±207.0	388.5±224.6	
有	186.0±147.0	312.1±181.9	348.7±204.2	
曾经停药				
无	195.8±156.5	335.1±204.1	383.1±221.1	
有	188.6±144.7	284.0±173.7	347.6±222.4	
合 计	195.3±155.7	331.9±202.6	380.9±221.3	

案($F=11.098, P=0.000$)、曾经漏服药物($F=7.713, P=0.000$)、曾经停药($F=9.851, P=0.000$)是影响治疗后CD₄⁺T淋巴细胞计数提升的主要因素(表3)。

影响因素多个分组间CD₄⁺T淋巴细胞提升速度的两两比较:①年龄:18~29岁患者CD₄⁺T淋巴细胞提升速度分别较30~59岁和≥60岁患者快($P=0.000$),30~59岁和≥60岁患者组间差异无统计学意义($P=0.521$)。②基线CD₄⁺T淋巴细胞计数:≥350 cells/mm³、200~349 cells/mm³和0~199 cells/mm³患者CD₄⁺T淋巴细胞提升速度之间均存在差异,差异有统计学意义($P=0.000$)。基线CD₄⁺T淋巴细胞计数高的患者,治疗后提升速度较快(表4)。

4. CD₄⁺T淋巴细胞计数变化趋势:受性别、年龄、治疗方案、漏服药物、停药等因素影响,治疗后CD₄⁺T淋巴细胞计数随时间推移呈线性提升趋势。受基线CD₄⁺T淋巴细胞计数、停药等因素影响,治疗

后CD₄⁺T淋巴细胞计数提升趋势符合二次方曲线方程(表5)。

表3 CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数提升的影响因素 (与时间作用交互)				
因 素	单因素分析		多因素分析	
	F值	P值	F值	P值
性别	13.902	0.000	8.645	0.000
年龄	15.130	0.000	12.088	0.000
感染途径	1.198	0.309	—	—
基线CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数	8.475	0.000	6.249	0.000
WHO分期	2.229	0.038	1.279	0.263
治疗医院	1.822	0.121	—	—
治疗方案	4.531	0.011	11.098	0.000
曾经漏服药物	10.226	0.000	7.713	0.000
曾经停药	12.070	0.000	9.851	0.000

表4 不同影响因素对CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数均数 影响程度的两两比较				
因 素	分组1	分组2	均值差值 (分组1/分组2)	P值
年龄组(岁)	18~	30~	55.421	0.000
		60~	52.690	0.000
	30~	18~	-55.421	0.000
		60~	-2.731	0.521
基线CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数	≥60	18~	-52.690	0.000
		30~	2.731	0.521
	0	200~	-206.919	0.000
		350~	-366.374	0.000
	200~	0~	206.919	0.000
		350~	-159.455	0.000
	350~	0~	366.374	0.000
		200~	159.455	0.000

表5 CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数均数变化趋势拟合方程检验			
因 素	拟合方法	F值	P值
性别	线性	14.933	0.000
	二次方曲线	2.209	0.137
年龄	线性	16.747	0.000
	二次方曲线	0.248	0.780
基线CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数	线性	2.132	0.119
	二次方曲线	3.341	0.036
治疗方案	线性	19.561	0.000
	二次方曲线	0.198	0.656
漏服药物	线性	15.379	0.000
	二次方曲线	0.079	0.778
停药史	线性	9.882	0.002
	二次方曲线	9.567	0.002
总体	线性	588.334	0.000
	二次方曲线	35.734	0.000

讨 论

目前我国对艾滋病抗病毒治疗患者推荐的CD₄⁺T淋巴细胞检测时间为基线、治疗后第6个月、12个月、18个月,并以此类推^[5]。因同一患者历次检测结果之间存在相关性,本研究在分析患者3个时

间段内CD₄⁺T淋巴细胞计数动态变化趋势和影响因素时采用一般线性模型重复测量方差分析方法,提高了分析精确度^[6]。

本研究结果显示,艾滋病患者抗病毒治疗后6个月的CD₄⁺T淋巴细胞计数均值高于基线均值,12个月均值高于6个月均值。CD₄⁺T淋巴细胞计数均值具有随时间推移而提升的趋势,与既往研究结果一致^[7-8]。虽然艾滋病患者在接受抗病毒治疗后CD₄⁺T淋巴细胞计数得到提升,但是提升速度受多种因素影响。性别、年龄、基线CD₄⁺T淋巴细胞计数3个因素是重要的影响因素^[9-12]。本研究分析发现,年龄因素中,18~29岁患者治疗后CD₄⁺T淋巴细胞提升速度分别较30~59岁和≥60岁患者快,而30~59岁和≥60岁患者间无差异,提示老年患者接受抗病毒治疗后仍能获得与30岁以上青壮年患者同等的预期效果。基线CD₄⁺T淋巴细胞因素中,虽然基线CD₄⁺T淋巴细胞高的患者免疫功能较易恢复,但基线CD₄⁺T淋巴细胞计数均值为(75.6±61.7)cells/mm³的一组患者,治疗后12个月CD₄⁺T淋巴细胞计数均值恢复到(255.3±138.3)cells/mm³,同样获得了免疫重建。WHO临床分期对CD₄⁺T淋巴细胞提升速度无影响,与福建研究结果相似^[13],提示即使患者治疗前疾病状态较差,接受抗病毒治疗也可获得良好预后效果。漏服药物和曾经停药2个因素在于兰等^[14]的调查中认为是影响CD₄⁺T淋巴细胞增长率的重要危险因素,患者漏服药物和停药反映了治疗依从性,提示治疗依从性是影响艾滋病抗病毒治疗的重要因素。在治疗方案上,我国目前艾滋病抗病毒治疗以一线方案为主,二线方案为辅。二线方案常在发生耐药、严重药物不良反应等特殊情况下使用^[15]。本研究中使用二线方案的患者CD₄⁺T淋巴细胞提升速度快于使用一线方案的患者,其结果可能受其他因素影响。另外,广西的抗病毒治疗门诊均设置在县级以上医院,县级、地市级和自治区(省)级治疗医院就诊的患者CD₄⁺T淋巴细胞提升速度差异无统计学意义,提示目前各级医院治疗效果相似,患者可以选择就近医院及时就诊。

综上所述,广西艾滋病患者接受抗病毒治疗后,CD₄⁺T淋巴细胞计数呈增长趋势,性别、年龄、基线CD₄⁺T淋巴细胞计数、治疗方案、漏服药物和停药是主要影响因素。本研究存在一定的局限性,如患者人口学和临床特征资料涵盖内容不够全面;CD₄⁺T淋巴细胞计数结果缺失患者未能纳入分析,影响了结果的代表性。今后,为获取更准确和全面的结果

需开展前瞻性队列研究。

参 考 文 献

- [1] Wang LD. The AIDS[M]. 3rd ed. Beijing: Beijing Publishing House, 2009:19-20. (in Chinese)
王陇德. 艾滋病学[M]. 3版. 北京:北京出版社, 2009:19-20.
- [2] Ghate M, Deshpande S, Tripathy S, et al. Incidence of common opportunistic infections in HIV-infected individuals in Pune, India: Analysis by stages of immunosuppression represented by CD₄ counts[J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(1): e1-8.
- [3] Moore DM, Hogg RS, Chan K, et al. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response[J]. AIDS, 2006, 20(3): 371-377.
- [4] Zhan SY. Epidemiology[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 45-48. (in Chinese)
詹思延. 流行病学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2012: 45-48.
- [5] Zhang FJ, Wang J, Wang FS, et al. Handbook of national free highly active antiretroviral therapy[M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 130-132. (in Chinese)
张福杰, 王健, 王福生, 等. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2012: 130-132.
- [6] Zhang WT, Dong W. Statistical analysis of SPSS advanced tutorial[M]. 2nd ed. Beijing: Higher Education Press, 2013: 53-60. (in Chinese)
张文彤, 董伟. SPSS统计分析高级教程[M]. 2版. 北京:高等教育出版社, 2013: 53-60.
- [7] Lin YX, Liu XZ, Zheng W, et al. Analysis on change of CD₄⁺T cells in HAART treated AIDS patients in Shandong program areas[J]. Chin J Dis Control Prev, 2009, 13(4): 484-485. (in Chinese)
林云霞, 刘学真, 郑薇, 等. 山东省全球基金艾滋病项目地区抗病毒治疗病人CD₄⁺T细胞计数变化分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2009, 13(4): 484-485.
- [8] Li Y, Luo ZY, Huang L. Changes of CD₄ cell count in AIDS patients in Huizhou city before and after antiviral treatment[J]. China Trop Med, 2014, 14(6): 733-734. (in Chinese)
李钰, 罗泽燕, 黄琳. 惠州市艾滋病患者抗病毒治疗前后CD₄细胞计数变化特征[J]. 中国热带医学, 2014, 14(6): 733-734.
- [9] Yang CM, Yu AL, Zhou YQ, et al. Efficacy of HAART in AIDS patients with different baseline CD₄ cell counts[J]. Chin J Public Health, 2014, 30(8): 1073-1074. (in Chinese)
杨常敏, 余爱玲, 周莹莹, 等. 艾滋病患者不同基线CD₄水平抗病毒治疗效果分析[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(8): 1073-1074.
- [10] Liu J, Wu SF, Cui WG, et al. The change of CD₄⁺T-lymphocyte cell count with anti-virus treatment in 116 newly diagnosed AIDS patients, Henan[J]. Chin J Viral Dis, 2011, 1(4): 276-278. (in Chinese)
刘佳, 吴素方, 崔为国, 等. 河南省116例首诊艾滋病患者抗病毒治疗免疫学效果评价[J]. 中国病毒病杂志, 2011, 1(4): 276-278.
- [11] Li YW, Huo W. Analysis of CD₄⁺T lymphocyte count and HIV viral load in ART patients with ADIS in Heze[J]. Chin J Health Lab Technol, 2015, 25(1): 80-81. (in Chinese)
李一苇, 霍伟. 菏泽市艾滋病抗病毒治疗患者CD₄⁺T淋巴细胞计数及病毒载量分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(1): 80-81.
- [12] Wang J, Liu J, Wu JJ, et al. Efficacy and drug resistance profiles among HIV-1-infected patients receiving long-term antiretroviral therapy in a resource-limited setting[J]. Chin J AIDS STD, 2013, 19(11): 791-794. (in Chinese)
王晶, 刘佳, 吴建军, 等. 长期ART的AIDS病人更换二线药物的效果及耐药情况[J]. 中国艾滋病性病, 2013, 19(11): 791-794.
- [13] Qiu YF, Yan PP, Wu SL, et al. Analysis on the change of CD₄⁺T cell and the influencing factors in AIDS patients after one year treatment in Fujian, China[J]. Strait J Prev Med, 2013, 19(5): 4-6. (in Chinese)
邱月峰, 颜莘莘, 吴守丽, 等. 福建省AIDS病人治疗1年后CD₄⁺T淋巴细胞变化及影响因素分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2013, 19(5): 4-6.
- [14] Yu L, Dou ZH, Qu SX, et al. Adhere effect on CD₄ increase rate in HAART for AIDS patients[J]. Chin J AIDS STD, 2005, 11(4): 255-257. (in Chinese)
于兰, 豆智慧, 曲淑霞, 等. HAART药物依从性对CD₄细胞增长率的影响研究[J]. 中国艾滋病性病, 2005, 11(4): 255-257.
- [15] Lei JK, Li HQ. Discussion of Yunnan province AIDS second-line antiretroviral therapy management and operation mechanism[J]. J Med Theor Prac, 2014, 27(22): 3079-3080. (in Chinese)
雷隽元, 李惠琴. 云南省艾滋病二线抗病毒治疗管理和运行机制探讨[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(22): 3079-3080.

(收稿日期: 2015-03-12)

(本文编辑: 王岚)