

德宏傣族景颇族自治州成年人 HIV/AIDS 抗病毒治疗后 CD4⁺T 淋巴细胞免疫重建及影响因素分析

俞海亮¹ 杨跃诚² 赵燕¹ 曹东冬³ 金聪¹ 叶润华² 曹艳芬² 刘雪娇¹
姚仕堂² 陈晨⁴ 段松² 吴尊友¹

¹中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心, 北京 102206; ²德宏傣族景颇族自治州疾病预防控制中心, 芒市 678400; ³德宏傣族景颇族自治州人民医院公共卫生科, 芒市 678400; ⁴中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所环境流行病学室, 北京 100021

俞海亮和杨跃诚对本文有同等贡献

通信作者: 吴尊友, Email: wuzy@263.net; 段松, Email: dhduansong@sina.com.cn

【摘要】 目的 分析德宏傣族景颇族自治州(德宏州)成年人 HIV/AIDS 开始抗病毒治疗(ART)后 CD4⁺T 淋巴细胞(CD4)纵向变化特征及其影响因素。方法 对德宏州 2007–2016 年开始 ART 的成年人 HIV/AIDS 的回顾性队列随访至 2018 年 12 月 31 日。免疫重建良好的定义为 HIV/AIDS 经 ART 后 CD4 恢复至基本正常(>500 个/μl), 据此将 HIV/AIDS 分为 4 个组, 采用轨迹分析模型描述和分析每组 ART 后 CD4 免疫重建情况, 采用多因素 logistic 回归分析其影响因素。采用 SAS 9.4 软件进行统计学分析。结果 研究对象共 7 605 例 HIV/AIDS, 开始 ART 年龄 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 36(30, 43) 岁, 男性 4 641 例(61.0%), 汉族 3 232 例(42.5%), 小学及以下文化程度 4 624 例(60.8%), 随访时间 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 6.1(4.1, 8.1) 年。CD4 未恢复正常组、CD4 基本恢复正常组、CD4 恢复正常组和 CD4 维持正常组的构成比分别为 34.4%(2 617)、39.8%(3 030)、20.6%(1 562) 和 5.2%(396)。与 CD4 未恢复正常组作为对照组相比, 开始 ART 年龄 <35 岁、女性、中学及以上文化程度、性传播感染途径、基线无机会性感染、开始 ART 时 CD4 ≥ 200 个/μl、含替诺福韦(TDF)标准的 ART 方案、确诊到开始 ART 时间 <1 年是促进 HIV/AIDS 的 CD4 免疫重建良好的影响因素。结论 德宏州 ART 后 HIV/AIDS 的 CD4 免疫重建情况呈多种状况, 在基线 CD4 较高水平时开始 ART 有助于 CD4 恢复至正常水平。建议尽早开始 ART, 注意随访和关注 CD4 水平变化。

【关键词】 艾滋病病毒; 抗病毒治疗; CD4⁺T 淋巴细胞; 免疫重建; 轨迹分析模型

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX10721-102)

Prevalence and related factors of CD4⁺T lymphocytes immune recovery among adult HIV/AIDS on antiretroviral therapy in Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture

Yu Hailiang¹, Yang Yuecheng², Zhao Yan¹, Cao Dongdong³, Jin Cong¹, Ye Runhua², Cao Yanfen², Liu Xuejiao¹, Yao Shitang², Chen Chen⁴, Duan Song², Wu Zunyou¹

¹National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; ²Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture Center for Disease

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210326-00250

收稿日期 2021-03-26 本文编辑 斗智

引用本文: 俞海亮, 杨跃诚, 赵燕, 等. 德宏傣族景颇族自治州成年人 HIV/AIDS 抗病毒治疗后 CD4⁺T 淋巴细胞免疫重建及影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(6): 1050–1055. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210326-00250.



Control and Prevention, Mangshi 678400, China; ³ Department of Public Health, Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture People's Hospital, Mangshi 678400, China; ⁴ Department of Environmental Epidemiology, National Institute of Environmental Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China

Yu Hailiang and Yang Yuecheng contributed equally to the article

Corresponding authors: Wu Zunyou, Email: wuzy@263.net; Duan Song, Email: dhduansong@sina.com.cn

【 Abstract 】 Objective To analyze the longitudinal characteristics of CD4⁺T lymphocytes (CD4) among the adult HIV/AIDS on antiretroviral therapy (ART) and the related factors. **Methods** A retrospective cohort of adult HIV/AIDS starting ART in Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture (Dehong) in 2007-2016 was followed up to December 31, 2018. Group-based trajectory models were utilized to identify CD4 subgroups based on immune recovery (whether and when CD4 reached the average level of >500 cells/ μ l). The demographics and information at ART baseline were described, and the related factors were analyzed with polytomous logistic regression. The SAS 9.4 software was used for statistical analysis. **Results** A total of 7 605 adults with HIV/AIDS were included, of which the median (P_{25}, P_{75}) age at ART were 36 (30, 43) years old, 61.0% were male, 42.5% were Han nationality, and 60.8% with the education of primary school or below. The follow-up duration $M (P_{25}, P_{75})$ was 6.1 (4.1, 8.1) years. HIV/AIDS in Dehong showed four CD4 trajectory subgroups from low to high: below the average level, primary recovery to a normal level, full recovery to a moderate level, and normal steady level, accounting for 34.4%, 39.8%, 20.6%, and 5.2%, respectively. When compared with corresponding control groups, age <35 years at ART, female, education of middle school or above, sexual transmission, no opportunistic infection, CD4 \geq 200 cells/ μ l, baseline regimen with tenofovir (TDF) and time from HIV diagnosis to ART <1 year were the related factors facilitating the higher CD4 subgroups. **Conclusions** The various CD4 immune recoveries of HIV/AIDS were changing patterns after ART. Starting ART with a high CD4 level was beneficial to CD4 recovery to normal level during the follow-up period. Early initiation of ART and exceptional attention to CD4 immune recovery should be encouraged after the ART.

【 Key words 】 HIV; Antiretroviral therapy; CD4⁺T-lymphocytes; Immune recovery; Group-based trajectory model

Fund program: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10721-102)

HIV 感染人体后主要引起 CD4⁺T 淋巴细胞 (CD4) 进行性减少、黏膜屏障功能受损和异常的免疫激活。抗病毒治疗 (ART) 通过抑制 HIV 复制重建 HIV/AIDS 的免疫系统, 显著提高 CD4 水平^[1-3]。不同 HIV/AIDS 的 CD4 随 ART 时间恢复程度并不一致, 呈现不同变化规律^[4], 有些可恢复或接近至正常值水平 (>500 个/ μ l)^[5]。HIV/AIDS 中约 10%~40% 虽然病毒载量抑制成功, 但却一直未能恢复至 CD4 正常值水平^[6-7]。有研究发现, CD4 免疫重建不良与 HIV/AIDS 死亡等结局相关^[8-10]。已有研究发现, HIV/AIDS 性别、感染途径、开始 ART 时年龄、CD4、CD4/CD8 比值等是 CD4 免疫重建的影响因素^[8, 11-15]。ART 后 HIV/AIDS 的 CD4 恢复情况呈现不同的变化规律^[11, 16]。本研究分析德宏傣族景颇族自治州 (德宏州) ART 后成年人 HIV/AIDS 的 CD4 免疫重建及其影响因素, 为改善 ART 效果和提

高 HIV/AIDS 生存质量提供参考依据。德宏州 2007 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日数据库, 包括 ART 基线和随访数据库。德宏州 2007-2016 年开始 ART 的 HIV/AIDS, 随访至 2018 年 12 月 31 日。①入选标准: 开始 ART 时年龄 \geq 18 岁, 随访 \geq 1 次; ②排除标准: 基线 CD4 资料缺失, 或 CD4 检测 < 2 次, 或民族、职业、文化程度等信息缺失。ART 基线库共 10 900 例, 排除不符合研究者, 纳入 7 605 例 HIV/AIDS。

2. 研究方法与内容:

(1) 基本信息: 开始 ART 时年龄、性别、民族、文化程度、感染途径、机会性感染、WHO 临床分期、确诊时间、ART 方案、开始 ART 时间、基线与随访 CD4、CD4/CD8 比值、血红蛋白水平、最终随访状态等。

(2) 相关定义: 免疫重建良好^[5]为 HIV/AIDS 经 ART 后 CD4 恢复至基本正常 (>500 个/ μ l)。

(3) CD4 变化组: ① CD4 未恢复正常组: ART 第 5 年时或随访时间 < 5 年时, 最近 1 次 CD4 \leq 500 个/ μ l; ② CD4 基本恢复正常组: ART 第 3~5 年后 CD4 > 500 个/ μ l; ③ CD4 恢复正常组: ART 后第 1~2 年时 CD4 > 500 个/ μ l; ④ CD4 维持正常组: ART 基线及随

对象与方法

1. 研究对象: 来源于艾滋病防治工作信息系统

访时 CD4>500 个/ μl 。

3. 统计学分析:采用 SAS 9.4 软件进行统计学分析。

(1) 基本情况:计数资料采用例数和构成比(%)描述,计量资料符合正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,符合偏态分布的采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述。采用 χ^2 检验、非参数检验等方法比较不同 CD4 分组的人口学特征、ART 基线、CD4 增加值和随访结局等情况。绘制各组 CD4 中位数随访时间变化趋势图。

(2) ART 后 CD4 免疫重建情况:采用轨迹分析模型(group-based trajectory model, GBTM)分析随访数据的基本思路是假定多次测量的变量存在异质性(即总体中存在多个不同发展轨迹的分组),不同组间具有不同的变化轨迹,但同一组内个体具有相同变化轨迹,利用最大似然估计方法确定分组数^[17-21]。当 HIV/AIDS 在某个随访年内有多次 CD4 值时,纳入分析最后 1 次数值。对 CD4 拟合删截正态分布,以贝叶斯信息准则(BIC)作为评价模型拟合效果的参考。比较不同组数模型间的 BIC 值, BIC 越接近 0,表示该模型的拟合效果越好^[22]。

(3) ART 后 CD4 变化轨迹分组的影响因素分析:采用无序多分类 logistic 回归模型,以 CD4 分组作为应变量,将开始 ART 时年龄、性别、民族、文化程度、感染途径、ART 基线是否有机会性感染、WHO 临床分期、CD4、CD4/CD8 比值、血红蛋白水平、ART 方案、开始 ART 时间、HIV 确诊至 ART 时间等分类变量为自变量,进行单因素和多因素 logistic 回归分析,多因素分析时采用逐步法和专业知识筛选变量。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ (如做多组比较,检验水准则调整为 α /比较次数)。

结 果

1. 基本情况:共 7 605 例 HIV/AIDS,开始 ART 年龄 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 36(30, 43) 岁,男性 4 641 例(61.0%),汉族 3 232 例(42.5%),小学及以下文化程度 4 624 例(60.8%),随访时间 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 6.1(4.1, 8.1) 年。最长随访 12 年。最终随访状态为在治者 5 977 例(78.6%),2012 年及以后开始 ART 者 4 028 例(53.0%)。见表 1。

2. ART 后 CD4 分组:CD4 未恢复正常组、CD4 基本恢复正常组、CD4 恢复正常组和 CD4 维持正常组的构成比分别为 34.4%(2 617)、39.8%(3 030)、20.6%(1 562)和 5.2%(396)。CD4 未恢复

正常组的 M 在 ART 第 10 年时为 394 个/ μl ;CD4 基本恢复正常组的 M 在 ART 第 5 年 >500 个/ μl ;CD4 恢复正常组的 M 在第 1 年 >500 个/ μl ;CD4 维持正常组的基线及随访 CD4 均 >500 个/ μl 。

总体上,4 个组 HIV/AIDS 的 CD4 值随 ART 时间延长而增加,其中,ART 第 1 年的增长速度最快,之后逐渐降低。与基线 CD4 的 M 相比,CD4 未恢复正常组、CD4 基本恢复正常组、CD4 恢复正常组和 CD4 维持正常组在 ART 第 1 年 CD4 的 M 分别增加了 86、135、194 和 265 个/ μl ,ART 第 3 年 CD4 的 M 分别增加了 146、226、308.5 和 383 个/ μl 。CD4 未恢复正常组与其他 3 个组比较,基线和随访 CD4 的 M 增加值均相对较低。见图 1。

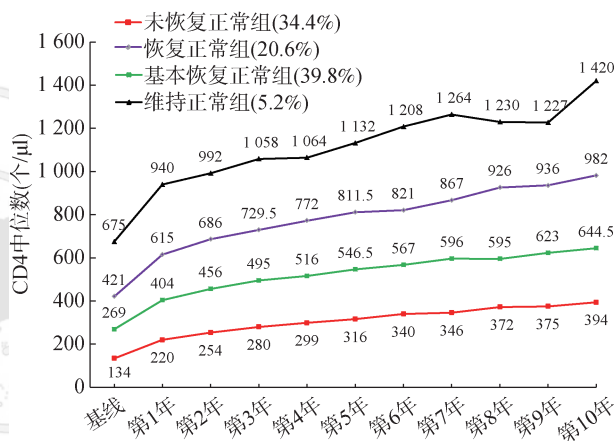


图 1 2007-2016 年德宏傣族景颇族自治州开始抗病毒感染 HIV/AIDS CD4⁺T 淋巴细胞纵向变化分组

与 CD4 未恢复正常组相比,CD4 基本恢复正常组、CD4 恢复正常组和 CD4 维持正常组的年龄 < 35 岁(48.6%、51.7% 和 59.3%)、女性(41.8%、47.1% 和 41.7%)、注射吸毒传播途径(71.2%、78.0% 和 73.0%)、基线无机会性感染(85.9%、93.7% 和 96.5%)、WHO 临床分期为 I 和 II 期(57.1%、72.1% 和 75.0%)、CD4 水平 ≥ 350 个/ μl (23.3%、66.4% 和 90.7%)、CD4/CD8 比值 ≥ 1.0 (1.5%、2.9% 和 6.3%)、血红蛋白 ≥ 110 g/L(83.1%、88.0% 和 90.7%)、ART 方案[替诺福韦(TDF)+拉米夫定(3TC)+依非韦伦(EFV)/奈韦拉平(NVP)](32.2%、50.0% 和 55.8%)的比例相对较多。见表 1。

CD4 未恢复正常组、CD4 基本恢复正常组、CD4 恢复正常组和 CD4 维持正常组最终随访状态为死亡的比例分别为 20.7%、9.5%、6.1% 和 6.1% ($\chi^2=267.4, P<0.000 1$),而艾滋病相关死亡的比例分别为 9.4%、2.8%、1.4% 和 1.5%,差异均有统计学

表 1 2007-2016 年德宏傣族景颇族自治州开始抗病毒治疗 HIV/AIDS 的 CD4⁺T 淋巴细胞计数变化轨迹分组及其影响因素分析

特征	合计 (n=7 605)		CD4 未恢复正 常组(n=2 617)		CD4 基本恢复正常组(n=3 030)		CD4 恢复正常组(n=1 562)		CD4 维持正常组(n=396)	
	M(P ₂₅ , P ₇₅)	例数(%)	M(P ₂₅ , P ₇₅)	例数(%)	M(P ₂₅ , P ₇₅)	例数(%)	M(P ₂₅ , P ₇₅)	例数(%)	M(P ₂₅ , P ₇₅)	例数(%)
年龄组[岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	36(30, 43)	35(30, 43)	38(32, 45)	35(30, 43)	1.41(1.25~1.59)	<0.000 1	1.57(1.33~1.85)	<0.000 1	2.11(1.64~2.73)	<0.000 1
<35	3 494(45.9)	1 473(48.6)	978(37.4)	1 473(48.6)	1.00	754(48.3)	1.00	235(59.3)	1.00	161(40.7)
≥35	4 111(54.1)	1 639(51.4)	1 639(62.6)	1 557(51.4)	1.00	827(52.9)	1.00	231(58.3)	1.00	165(41.7)
性别										
男	4 641(61.0)	1 821(69.6)	1 821(69.6)	1 762(58.2)	1.00	827(52.9)	1.00	231(58.3)	1.00	165(41.7)
女	2 964(39.0)	796(30.4)	796(30.4)	1 268(41.8)	1.73(1.50~1.99)	<0.000 1	2.08(1.72~2.52)	<0.000 1	1.83(1.36~2.47)	<0.000 1
民族										
汉	3 232(42.5)	1 169(44.7)	1 169(44.7)	1 232(40.7)	-	669(42.8)	-	162(40.9)	-	234(59.1)
其他	4 373(57.5)	1 448(55.3)	1 448(55.3)	1 798(59.3)	-	893(57.2)	-	238(60.1)	-	158(39.9)
文化程度										
小学及以下	4 624(60.8)	1 647(62.9)	1 647(62.9)	1 821(60.1)	1.00	918(58.8)	1.00	238(60.1)	1.00	158(39.9)
中学及以上	2 981(39.2)	970(37.1)	970(37.1)	1 209(39.9)	1.28(1.13~1.44)	0.000 1	1.51(1.28~1.79)	<0.000 1	1.43(1.11~1.86)	0.006 4
感染途径										
性传播/其他	2 117(27.8)	795(30.4)	795(30.4)	872(28.8)	1.14(0.98~1.34)	0.096 1	2.10(1.68~2.63)	<0.000 1	1.54(1.10~2.15)	0.011 9
注射吸毒	5 488(72.2)	1 822(69.6)	1 822(69.6)	2 158(71.2)	1.00	1 219(78.0)	1.00	289(73.0)	1.00	107(27.0)
基线有机会性感染										
否/不详	6 400(84.2)	1 951(74.6)	1 951(74.6)	2 604(85.9)	1.00	1 463(93.7)	1.00	382(96.5)	1.00	143(35.5)
是	1 205(15.8)	666(25.4)	666(25.4)	426(14.1)	0.83(0.71~0.97)	0.016 6	0.69(0.53~0.91)	0.007 4	0.54(0.30~0.97)	0.038 6
WHO 临床分期										
I 和 II	4 316(56.8)	1 162(44.4)	1 162(44.4)	1 731(57.1)	-	1 126(72.1)	-	297(75.0)	-	99(25.0)
III 和 IV	3 289(43.2)	1 455(55.6)	1 455(55.6)	1 299(42.9)	-	436(27.9)	-	671.5(489.5, 874.0)	-	671.5(489.5, 874.0)
基线 CD4 [个/μL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]										
<200	2 769(36.4)	1 846(70.5)	1 846(70.5)	827(27.3)	1.00	91(5.8)	1.00	5(1.3)	1.00	32(8.1)
200~	2 695(35.4)	732(28.0)	732(28.0)	1 497(49.4)	4.66(4.10~5.30)	<0.000 1	12.86(10.01~16.53)	<0.000 1	18.21(7.02~47.24)	<0.000 1
≥350	2 141(28.2)	39(1.5)	39(1.5)	706(23.3)	45.30(32.19~63.75)	<0.000 1	579.72(388.80~864.38)	<0.000 1	>999.9	<0.000 1
基线 CD4/CD8 [M(P ₂₅ , P ₇₅)]										
<1	0.3(0.2, 0.4)	0.2(0.1, 0.3)	0.2(0.1, 0.3)	0.3(0.2, 0.4)	-	0.4(0.3, 0.5)	-	0.5(0.4, 0.7)	-	0.5(0.4, 0.7)
≥1	7 478(98.3)	2 606(99.6)	2 606(99.6)	2 985(98.5)	-	1 516(97.1)	-	371(93.7)	-	371(93.7)
≥110	127(1.7)	11(0.4)	11(0.4)	45(1.5)	-	46(2.9)	-	25(6.3)	-	25(6.3)
基线血红蛋白 [g/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]										
<110	131(116, 146)	126(110, 143)	126(110, 143)	132(117, 146)	-	136(122, 150)	-	139(125, 154)	-	139(125, 154)
≥110	1 385(18.2)	649(24.8)	649(24.8)	512(16.9)	-	187(12.0)	-	37(9.3)	-	37(9.3)
≥110	6 220(81.8)	1 968(75.2)	1 968(75.2)	2 518(83.1)	-	1 375(88.0)	-	359(90.7)	-	359(90.7)
基线抗病毒治疗方案										
其他	1 908(25.1)	746(28.5)	746(28.5)	750(24.8)	1.04(0.84~1.27)	0.741 6	0.98(0.75~1.28)	0.890 8	1.58(1.11~2.25)	0.010 6
AZT+3TC+EFV/NVP	3 007(39.5)	1 158(44.2)	1 158(44.2)	1 305(43.1)	0.87(0.72~1.05)	0.149 9	0.61(0.48~0.77)	<0.000 1	0.55(0.38~0.78)	0.001 1
TDF+3TC+EFV/NVP	2 690(35.4)	713(27.2)	713(27.2)	975(32.2)	1.00	781(50.0)	1.00	221(55.8)	1.00	221(55.8)
开始抗病毒治疗时间(年)										
2011 年及以前	3 577(47.0)	1 525(58.3)	1 525(58.3)	1 557(51.4)	1.00	435(27.8)	1.00	60(15.2)	1.00	60(15.2)
2012 年及以后	4 028(53.0)	1 092(41.7)	1 092(41.7)	1 473(48.6)	0.89(0.76~1.05)	0.177 8	1.09(0.88~1.36)	0.429 1	1.37(0.95~2.00)	0.096 1
确诊到抗病毒治疗时间 [年, M(P ₂₅ , P ₇₅)]										
<1	0.9(0.0, 4.2)	0.6(0.0, 3.9)	0.6(0.0, 3.9)	1.1(0.1, 4.1)	-	1.6(0.1, 4.8)	-	0.7(0.0, 4.1)	-	0.7(0.0, 4.1)
≥1	3 862(50.8)	1 430(54.6)	1 430(54.6)	1 496(49.4)	1.01(0.89~1.15)	0.843 1	0.92(0.77~1.09)	0.339 7	1.50(1.15~1.95)	0.003 1
≥1	3 743(49.2)	1 187(45.4)	1 187(45.4)	1 534(50.6)	1.00	843(54.0)	1.00	179(45.2)	1.00	179(45.2)
最终随访状态										
在治	5 977(78.6)	1 884(72.0)	1 884(72.0)	2 463(81.3)	-	1 316(84.3)	-	314(79.3)	-	314(79.3)
失访/转出/停药	679(8.9)	191(7.3)	191(7.3)	279(9.2)	-	151(9.7)	-	58(14.6)	-	58(14.6)
死亡	949(12.5)	542(20.7)	542(20.7)	288(9.5)	-	95(6.1)	-	24(6.1)	-	24(6.1)

注: AZT: 齐多夫定; 3TC: 拉米夫定; EFV: 依非韦仑; NVP: 奈韦拉平; TDF: 替诺福韦; - 多因素分析未纳入或无统计学意义

意义($\chi^2=200.7, P<0.000 1$)。

3. ART 后 CD4 变化轨迹分组的影响因素分析: 无序多分类 logistic 回归模型分析结果显示, 以 CD4 未恢复正常组作为对照组相比, 开始 ART 年龄<35 岁、女性、中学及以上文化程度、性传播感染途径、基线无机会性感染、开始 ART 时 CD4 ≥ 200 个/ μl 、含 TDF 标准的 ART 方案、确诊到开始 ART 时间<1 年是促进 HIV/AIDS 的 CD4 免疫重建良好的影响因素。CD4 基本恢复正常组、CD4 恢复正常组和 CD4 维持正常组这 3 个组中, 相比于基线 CD4<200 个/ μl 者, 基线 CD4 为 200~个/ μl 、 ≥ 350 个/ μl 者分别是其 CD4 恢复正常水平的 4.66 和 45.33 倍、12.86 和 579.72 倍、18.21 和 >999.9 倍。见表 1。

讨 论

本研究发现, 德宏州 7 605 例 ART 后 HIV/AIDS, 开始 ART 年龄 $M=36$ 岁, 男性、汉族、小学及以下文化程度分别占 61.0%、42.5%、60.8%, 随访时间 $M=6.1$ 年。ART 后 HIV/AIDS 的 CD4 分 4 个组描述其免疫重建情况, CD4 未恢复正常组、CD4 基本恢复正常组、CD4 恢复正常组和 CD4 维持正常组分别占 34.4%、39.8%、20.6% 和 5.2%。

总体上, 4 个组的 CD4 值随 ART 时间延长而增加, 且 ART 第 1 年的增长速度最快, 之后逐渐降低, 这与其他相关研究结果基本一致^[15,23-24]。说明 ART 对提高 HIV/AIDS 的 CD4 水平非常重要, 且不论其基线 CD4 水平或病程阶段, 均可提高 CD4 水平, 这为 HIV/AIDS 的 ART 依从性教育提供了参考依据。

本研究采用 GBTM 方法, 相比于常规方法未考虑多次随访 CD4 水平, 更稳定、更全面地反映 CD4 水平纵向变化的特征^[21,25-26], 在一些 MSM 毒品使用、HIV/AIDS 随访、病毒载量变化等研究中均有运用^[27-31], GBTM 比混合效应模型更加直观^[15,24]。运用 GBTM 探索纵向队列研究指标的聚类分析, 可降低 CD4 离散值随时间变化的影响。

本研究发现, 研究对象中 CD4 未恢复正常组占 34.4%, 这与法国、日本的相关研究结果类似^[13-14], 但低于中国香港地区的研究结果^[12], 这可能和观察时长及基线 CD4 水平相关。CD4 未恢复正常组与其他 3 个组比较, 基线和随访 CD4 的 M 增加值均相对较低。也说明 ART 后 HIV/AIDS 的 CD4 水平和增加趋势与其免疫重建有相对一致性。

多因素 logistic 回归分析结果显示, 基线

CD4 水平是重要的影响因素。CD4 基本恢复正常组、CD4 恢复正常组和 CD4 维持正常组这 3 个组中, 相比于基线 CD4<200 个/ μl 者, 基线 CD4 为 200~个/ μl 和 ≥ 350 个/ μl 者的 CD4 免疫重建可能性是其 4.66 倍及以上, 这与相关研究发现的基线 CD4 水平较高者其预后效果较好的研究结论相一致^[15,24,32-33]。本研究发现, CD4 恢复正常组和 CD4 维持正常组的最终随访状态为死亡及艾滋病相关死亡的比例均较低, 可能是这两组基线 CD4 水平较高, 容易接近普通健康人的预期寿命^[34-36], 也可能是本研究随访时间较短。

本研究发现, 与 CD4 未恢复正常组相比 (37.4%), 年龄<35 岁者在 CD4 基本恢复正常组、CD4 恢复正常组和 CD4 维持正常组的比例较多 (48.6%、51.7% 和 59.3%)。这可能是免疫功能随年龄增长而逐渐衰退、进展阶段 CD4 异常化等因素有关^[7]。而 CD4 未恢复正常组中, 男性 (69.6%)、其他民族 (55.3%)、小学及以下文化程度 (60.8%) 的比例较多, 提示需关注 ART 的 HIV/AIDS 的男性、文化程度较低者的随访 CD4 水平。另外, CD4 未恢复正常组中, ART 方案为 AZT+3TC+EFV/NVP 比 TDF+3TC+EFV/NVP 的比例较多 (44.2% 比 27.2%), 提示含 AZT 比含 TDF 的一线标准 ART 方案的 CD4 免疫重建可能性更小, 可能与不同 ART 方案效果或不良反应有关。

本研究存在不足。①存在信息偏倚, 不同时间的 CD4 水平受不同检测仪器、人员等影响, 对 CD4 检测异常值进行复核, 可减少这方面偏倚。②未考虑随访出现脱落、随访时间对 CD4 分组的影响。③未考虑我国免费 ART 指南及标准的发展和变化。④未考虑病毒载量对 CD4 水平的影响, 未排除病毒载量抑制失败者, 有可能高估 CD4 未恢复正常者的比例。⑤未考虑 HIV 基因亚型分子水平的影响。

综上所述, 德宏州 ART 后 HIV/AIDS 的 CD4 免疫重建情况呈多种状况, 在基线 CD4 较高水平时开始 ART 有助于 CD4 恢复至正常水平。建议尽早开始 ART, 注意随访和关注 CD4 水平变化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

致谢 感谢德宏州及市(县)相关工作人员和研究对象的支持

参 考 文 献

- [1] 杨跃诚, 段松, 项丽芬, 等. 云南省德宏州 1989-2011 年 HIV 感染者死亡率及其影响因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(10): 1026-1030. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.10.007.
Yang YC, Duan S, Xiang LF, et al. Study on the mortality and risk factors among HIV-infected individuals during

- 1989-2011 in Dehong prefecture, Yunnan province[J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33(10):1026-1030. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.10.007.
- [2] 姚仕堂, 项丽芬, 李艳玲, 等. 云南省德宏州 1 039 例成人艾滋病患者抗病毒治疗效果评价[J]. 中华传染病杂志, 2010, 28(9): 551-554. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2010.09.010.
Yao ST, Xiang LF, Li YL, et al. Assessment of the effectiveness of highly active antiretroviral therapy in 1 039 adult acquired immune deficiency syndrome patients in Dehong area, Yunnan Province[J]. Chin J Infect Dis, 2010, 28(9): 551-554. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2010.09.010.
- [3] 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): 1-42. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00003.
- [4] The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in Euro Coord. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE[J]. PLoS Med, 2012, 9(3): e1001194. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001194.
- [5] Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV[DB/OL]. [2020-09-20]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- [6] Yang XD, Su B, Zhang X, et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders[J]. J Leukoc Biol, 2020, 107(4): 597-612. DOI: 10.1002/JLB.4MR1019-189R.
- [7] 杨小东, 粟斌, 张彤. HIV-1 感染者免疫重建不良研究进展[J]. 国际病毒学杂志, 2020, 27(1): 82-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2020.01.020.
Yang XD, Su B, Zhang T. Review of studies on HIV-1 immunological non-responders [J]. Int J Virol, 2020, 27(1): 82-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2020.01.020.
- [8] Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(9):1312-1321. DOI:10.1093/cid/ciu038.
- [9] Brennan AT, Maskew M, Sanne I, et al. The interplay between CD4 cell count, viral load suppression and duration of antiretroviral therapy on mortality in a resource-limited setting[J]. Trop Med Int Health, 2013, 18(5):619-631. DOI:10.1111/tmi.12079.
- [10] Ingle SM, May MT, Gill MJ, et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(2):287-297. DOI:10.1093/cid/ciu261.
- [11] Kufa T, Shubber Z, MacLeod W, et al. CD4 count recovery and associated factors among individuals enrolled in the South African antiretroviral therapy programme: An analysis of national laboratory based data[J]. PLoS One, 2019, 14(5):e0217742. DOI:10.1371/journal.pone.0217742.
- [12] Lee SS, Wong NS, Wong BCK, et al. Combining CD4 recovery and CD4:CD8 ratio restoration as an indicator for evaluating the outcome of continued antiretroviral therapy: an observational cohort study[J]. BMJ Open, 2017, 7(9):e016886. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016886.
- [13] Roul H, Mary-Krause M, Ghosn J, et al. CD4⁺ cell count recovery after combined antiretroviral therapy in the modern combined antiretroviral therapy era[J]. AIDS, 2018, 32(17):2605-2614. DOI:10.1097/QAD.0000000000002010.
- [14] Li CX, Li YY, He LP, et al. The predictive role of CD4⁺ cell count and CD4/CD8 ratio in immune reconstitution outcome among HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy: an eight-year observation in China[J]. BMC Immunol, 2019, 20(1):31. DOI:10.1186/s12865-019-0311-2.
- [15] Pantazis N, Papastamopoulos V, Papanizos V, et al. Long-term evolution of CD4⁺ cell count in patients under combined antiretroviral therapy[J]. AIDS, 2019, 33(10): 1645-1655. DOI:10.1097/QAD.0000000000002248.
- [16] Gezie LD. Predictors of CD4 count over time among HIV patients initiated ART in Felege Hiwot Referral Hospital, northwest Ethiopia: multilevel analysis[J]. BMC Res Notes, 2016, 9:377. DOI:10.1186/s13104-016-2182-4.
- [17] Nagin DS, Jones BL, Passos VL, et al. Group-based multi-trajectory modeling[J]. Stat Methods Med Res, 2018, 27(7):2015-2023. DOI:10.1177/0962280216673085.
- [18] Jones BL, Nagin DS, Roeder K. A SAS Procedure based on mixture models for estimating developmental trajectories [J]. Sociol Methods Res, 2001, 29(3): 374-393. DOI: 10.1177/0049124101029003005.
- [19] Jones BL, Nagin DS. Advances in group-based trajectory modeling and an SAS procedure for estimating them[J]. Sociol Methods Res, 2007, 35(4): 542-571. DOI: 10.1177/0049124106292364.
- [20] 冯国双, 于石成, 刘世炜. 轨迹分析模型在追踪数据分析中的应用[J]. 中国预防医学杂志, 2014, 15(3):292-295. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2014.03.009.
Feng GS, Yu SC, Liu SW. The application of trajectory model in longitudinal data analysis [J]. Chin Prev Med, 2014, 15(3): 292-295. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2014.03.009.
- [21] 冯国双, 于石成, 胡跃华. 轨迹分析模型在流行病学研究中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(7):865-867. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.07.024.
Feng GS, Yu SC, Hu YH. The application of trajectory model in epidemiological research[J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(7): 865-867. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.07.024.
- [22] Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research[J]. Annu Rev Clin Psychol, 2010, 6: 109-138. DOI:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413.
- [23] Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA, et al. Long-term increase in CD4⁺ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection[J]. AIDS, 2010, 24(12): 1867-1876. DOI:10.1097/QAD.0b013e32833adbfc.
- [24] Means AR, Risher KA, Ujeneza EL, et al. Impact of age and sex on CD4⁺ cell count trajectories following Treatment Initiation: an analysis of the Tanzanian HIV treatment database[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0164148. DOI: 10.1371/journal.pone.0164148.
- [25] Nakanjako D, Kiragga AN, Musick BS, et al. Frequency and impact of suboptimal immune recovery on first-line antiretroviral therapy within the international epidemiologic databases to Evaluate AIDS in East Africa [J]. AIDS, 2016, 30(12): 1913-1922. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001085.
- [26] Kroeze S, Ondoa P, Kityo CM, et al. Suboptimal immune recovery during antiretroviral therapy with sustained HIV suppression in sub-Saharan Africa[J]. AIDS, 2018, 32(8):1043-1051. DOI:10.1097/QAD.0000000000001801.
- [27] Okafor CN, Cook RL, Chen XG, et al. Trajectories of marijuana use among HIV-seropositive and HIV-seronegative MSM in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), 1984-2013[J]. AIDS Behav, 2017, 21(4): 1091-1104. DOI:10.1007/s10461-016-1445-3.
- [28] Kassaye SG, Wang CW, Ocampo JMF, et al. Viremia trajectories of HIV in HIV-positive women in the United States, 1994-2017[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(5): e193822. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.3822.
- [29] Franklin JM, Shrank WH, Pakes J, et al. Group-based trajectory models: a new approach to classifying and predicting long-term medication adherence[J]. Med Care, 2013, 51(9):789-796. DOI:10.1097/MLR.0b013e3282984c1f.
- [30] Armstrong NM, Surkan PJ, Treisman GJ, et al. Association of long-term patterns of depressive symptoms and attention/executive function among older men with and without human immunodeficiency virus[J]. J Neurovirol, 2017, 23(4):558-567. DOI:10.1007/s13365-017-0527-y.
- [31] Yuen T, Brouillette MJ, Fellows LK, et al. Personalized risk index for neurocognitive decline among people with Well-Controlled HIV Infection[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2017, 76(1):48-54. DOI:10.1097/QAI.0000000000001466.
- [32] Mutoh Y, Nishijima T, Inaba Y, et al. Incomplete recovery of CD4 cell count, CD4 percentage, and CD4/CD8 ratio in patients with human immunodeficiency virus infection and suppressed viremia during long-term antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(6):927-933. DOI: 10.1093/cid/ciy176.
- [33] Ding Y, Duan S, Wu Z, et al. Timing of antiretroviral therapy initiation after diagnosis of recent human immunodeficiency virus infection and CD4⁺ T-cell recovery[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(3):290.e5-290.e8. DOI:10.1016/j.cmi.2015.11.007.
- [34] Mangal TD, Meireles MV, Pascom ARP, et al. Determinants of survival of people living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy in Brazil 2006-2015[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):206. DOI:10.1186/s12879-019-3844-3.
- [35] Limmade Y, Fransisca L, Rodriguez-Fernandez R, et al. HIV treatment outcomes following antiretroviral therapy initiation and monitoring: A workplace program in Papua, Indonesia [J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212432. DOI: 10.1371/journal.pone.0212432.
- [36] Hughes RA, May MT, Tilling K, et al. Long terms trends in CD4⁺ cell counts, CD8⁺ cell counts, and the CD4⁺:CD8⁺ ratio [J]. AIDS, 2018, 32(10): 1361-1367. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001848.