

德宏傣族景颇族自治州抗病毒治疗的 HIV 感染者血小板动态变化的纵向研究

何佳谕¹ 高洁² 杨跃诚² 叶润华² 曹东冬³ 王继宝² 丁盈盈¹ 段松² 何纳¹

¹复旦大学公共卫生学院流行病学教研室/公共卫生安全教育部重点实验室,上海 200032;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,芒市 678400

何佳谕和高洁对本文有同等贡献

通信作者:何纳,Email: nhe@fudan.edu.cn;段松,Email: dhduansong@sina.com.cn

【摘要】 目的 分析云南省德宏傣族景颇族自治州(德宏州)抗病毒治疗的 HIV 感染者血小板动态变化情况及相关影响因素。方法 纵向观察抗病毒治疗的 HIV 感染者血小板动态变化情况,采用线性混合模型分析血小板动态变化的影响因素,并进行敏感性分析和分层分析。结果 基线招募 761 例 HIV 感染者,随访次数≥1 次的 HIV 感染者 608 例,随访率为 80.0%(608/761),6、12 和 24 个月的随访 HIV 感染者分别为 374、555 和 233 例。基线及各次随访的平均血小板计数和血小板计数偏高($>300 \times 10^9/L$)的比例女性均高于男性($P < 0.05$)。在无明显肝纤维化的 HIV 感染者中,女性的基线及各次随访的平均血小板计数均高于男性($P < 0.05$);有肝纤维化的 HIV 感染者中,基线平均血小板计数女性仍高于男性($P < 0.05$),但各次随访的差异无统计学意义。多因素线性混合模型分析结果显示,随访血小板计数与女性($\beta = 5.90, 95\%CI: 1.09 \sim 10.70, P = 0.016$)、基线血小板计数($\beta = 0.82, 95\%CI: 0.79 \sim 0.86, P < 0.001$)和随访时间($\beta = 1.76, 95\%CI: 1.52 \sim 2.01, P < 0.001$)呈显著正相关。对同时有 12 和 24 个月随访记录的 220 例 HIV 感染者进行敏感性分析,结果提示,随访血小板计数与女性($\beta = 10.50, 95\%CI: 2.24 \sim 18.74, P = 0.013$)、基线血小板计数($\beta = 0.71, 95\%CI: 0.65 \sim 0.77, P < 0.001$)和随访时间($\beta = 1.60, 95\%CI: 1.20 \sim 1.99, P < 0.001$)呈显著正相关;与年龄($\beta = -0.42, 95\%CI: -0.78 \sim -0.06, P = 0.021$)呈负相关。结论 抗病毒治疗后,HIV 感染者血小板计数逐渐增加。女性 HIV 感染者平均血小板计数持续高于男性,应关注 HIV 感染者血小板计数的性别差异,及时给予干预,以减少相关疾病的发病率和病死率。

【关键词】 艾滋病病毒; 血小板计数; 性别; 肝纤维化; 纵向研究

基金项目:国家自然科学基金(81773485);国家科技重大专项(2018ZX10721102-004)

A longitudinal analysis on dynamic change of platelet count in HIV-infected patients with access to antiretroviral therapy in Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture

He Jiayu¹, Gao Jie², Yang Yuecheng², Ye Runhua², Cao Dongdong³, Wang Jibao², Ding Yingying¹, Duan Song², He Na¹

¹Department of Epidemiology, Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Mangshi 678400, China; ³People's Hospital of Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture, Mangshi 678400, China
He Jiayu and Gao Jie contributed equally to the article

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210607-00459

收稿日期 2021-06-07 本文编辑 斗智

引用本文:何佳谕,高洁,杨跃诚,等.德宏傣族景颇族自治州抗病毒治疗的 HIV 感染者血小板动态变化的纵向研究[J].中华流行病学杂志,2021,42(11):1994-2000. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210607-00459.



Corresponding authors: He Na, Email: nhe@fudan.edu.cn; Duan Song, Email: dhduansong@sina.com.cn

【 Abstract 】 Objective To explore the dynamic change of platelet count and related factors in HIV-infected patients with access to antiretroviral therapy (ART) in Dehong Dai and Jingpo autonomous prefecture of Yunnan province. **Methods** A longitudinal analysis was used to analyze the dynamic change of platelet count in HIV-infected patients with access to ART. Linear mixed model (LMM) was used to analyze factors associated with the dynamic change of platelet count. Stratified analysis and sensitivity analysis were also conducted. **Results** A total of 761 HIV-infected patients were recruited and 608 cases had at least one follow-up record (80.0%, 608/761). 374, 555 and 233 cases were investigated in follow-up visits at month 6, 12 and 24, respectively. The mean platelet count and the proportion of higher platelet count ($>300 \times 10^9/L$) were significantly higher in women than in men at both baseline survey and each follow-up visit ($P < 0.05$). Among patients with no obvious liver fibrosis, the mean platelet count was significantly higher in women than in men at baseline survey and each follow-up visit; while in the patients with liver fibrosis, the mean baseline platelet count was still significantly higher in women than in men, but the difference had no significance at follow-up visits. Results of LMM revealed that follow-up platelet count was positively correlated with gender ($\beta = 5.90$, 95%CI: 1.09-10.70, $P = 0.016$), baseline platelet count ($\beta = 0.82$, 95%CI: 0.79-0.86, $P < 0.001$) and time ($\beta = 1.76$, 95%CI: 1.52-2.01, $P < 0.001$). Sensitivity analysis among 220 cases who had both 12- and 24-month follow-up visits further confirmed that follow-up platelets count was still positively associated with gender ($\beta = 10.50$, 95%CI: 2.24-18.74, $P = 0.013$), baseline platelet count ($\beta = 0.71$, 95%CI: 0.65-0.77, $P < 0.001$) and time ($\beta = 1.60$, 95%CI: 1.20-1.99, $P < 0.001$) but negatively associated with age ($\beta = -0.42$, 95%CI: -0.78 - -0.06 , $P = 0.021$). **Conclusions** The platelet count of HIV-infected patients gradually increased after ART. The mean platelet count was consistently higher in women than in men. Attention should be paid to the gender specific difference in platelet count in HIV-infected patients and timely intervention should be given to reduce the morbidity and mortality of platelet-related diseases.

【 Key words 】 HIV; Platelet count; Gender; Liver fibrosis; Longitudinal study

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81773485); National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10721102-004)

抗病毒治疗有效降低了 HIV 感染相关疾病的发病率和死亡率,延长了 HIV 感染者的寿命^[1]。然而,非艾滋病慢性病负担加重,其中心血管疾病是 HIV 感染者最常见的慢性病之一^[2]。有队列研究指出,较高的血小板计数与心血管疾病、癌症的发病风险及死亡风险呈正相关^[3];血小板在动脉粥样硬化、炎症等的发生发展过程中起着重要作用^[4]。目前我国的研究较少报道 HIV 感染者血小板的动态变化情况,国外的研究也相对较少。本研究拟在云南省德宏傣族景颇族自治州(德宏州)接受抗病毒治疗的 HIV 感染者中开展血小板动态变化情况及其影响因素的纵向观察,为进一步提高 HIV 感染者抗病毒治疗效果和生存质量提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:来源于中国疾病预防控制中心信息系艾滋病防治基本信息系统德宏州 HIV 感染者抗病毒治疗数据库。纳入标准:2018 年 1 月至 2020 年 8 月新报告及既往报告的 HIV 感染者,年龄 ≥ 18 岁,入组时尚未接受抗病毒治疗,知情同意。

本研究通过复旦大学伦理委员会审批(IRB# 2019-01-0727)。

2. 调查方法:采用纵向研究设计。现场调查地点分别为德宏州人民医院、德宏州中医医院、瑞丽市人民医院、陇川县人民医院、盈江县人民医院、梁河县人民医院、芒市人民医院、芒市遮放镇中心卫生院和盈江县中医医院的感染科或艾滋病门诊。公共卫生医师、乡村医生对接受抗病毒治疗的 HIV 感染者进行入组前体检,收集社会人口学特征、HIV 感染确证时间、感染途径、血小板计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数(CD4)、病毒载量、生化指标等基线和随访信息。血小板计数采用单通道电阻抗计数法测定。HCV 抗体采用 HCV-Ab ELISA 试剂盒(北京万泰生物药业股份有限公司生产)检测。问卷调查收集研究对象体检指标、相关行为和生活方式情况。随访调查在抗病毒治疗后 6、12、24 个月进行,再次进行问卷调查、体格检查、血液样本采集和实验室指标检测。

3. 相关定义:

(1) 血小板计数^[5]: ① 偏高: $>300 \times 10^9/L$; ② 偏低: $<100 \times 10^9/L$ 。

(2) BMI: ①低体重: <18.5 kg/m²; ②正常体重: 18.5~kg/m²; ③超重或肥胖: ≥24.0 kg/m²。

(3) 肝纤维化指数(FIB-4): 反映 HIV 感染者肝纤维化程度良好的无创性指标^[6]: FIB-4=年龄×AST/血小板计数×ALT^{1/2}: ①得分<1.45 表示正常程度肝纤维化; ②1.45≤得分≤3.25 表示中等程度肝纤维化; ③得分>3.25 表示严重肝纤维化。

4. 质量控制: 加强工作人员培训和复训, 包括问卷调查、血液样本采集等。所有研究对象均收集指纹, 使用指纹识别身份, 减少假名、假姓和重名、重姓导致的身份识别问题, 目前指纹识别率为 91.76%^[7], 对指纹无法识别者, 再使用姓名和身份证等其他信息核对。

5. 统计学分析: 采用 EpiData 3.1 软件建立和录入数据库, 采用 SAS 9.4 软件进行统计学分析。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 偏态分布用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述。计数资料用频数及构成比(%)描述。采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析分类变量的差异, Wilcoxon 秩和检验分析连续变量的差异。由于分析的是重复测量资料, 同一个体的各测量值之间不独立, 存在内部相关性和缺失值, 故不宜采用常规的方差分析方法。本研究采用线性混合模型(linear mixed model), 该模型允许有缺失值, 且没有因变量独立和等方差的要求。线性混合模型一般可表现为:

$$Y = X\beta + Z\gamma + \varepsilon$$

其中, X 为固定效应自变量的设计矩阵, β 是固定效应参数向量, Z 为随机效应变量构造的设计矩阵, γ 为高水平的随机效应向量值, ε 为随机误差向量, 不要求具有一般线性模型独立、等方差的假定。本研究定义模型为固定效应, 将各随访点的血小板计数作为因变量, 以入组时的血小板计数、随访时间等作为协变量, 评估 HIV 感染者血小板纵向动态变化的影响因素。将可能的影响因素和协变量选入模型, 估计模型参数。采用 GraphPad Prism 7.0 软件绘制图形。双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 基线研究对象基本情况: 761 例 HIV 感染者中, 年龄 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 40 (32, 48) 岁, 以男性 (65.3%, 497/761)、汉族 (41.1%, 313/761) 和已婚 (51.1%, 389/761) 为主, 超重/肥胖占 24.7% (184/761), 异性性传播途径占 79.6% (606/761), HIV 感

染确证时间为 2018 年及以后占 66.6% (507/761)。见表 1。

2. 基线及各次随访 HIV 感染者生化指标变化情况: 基线不同性别的 HIV 感染者在 HCV 抗体、血红蛋白、血小板计数及其分类、白细胞计数、肌酐、AST、ALT、FIB-4 指标及其分类、病毒载量的分类差异有统计学意义 ($P<0.05$)。入组 6 个月随访 HIV 感染者 374 例, 12 个月 555 例, 24 个月 233 例; 至少有一次随访记录的 HIV 感染者 608 例, 随访率为 80.0%; 同时有 12 和 24 个月随访记录的 HIV 感染者 220 例。各次随访不同性别的 HIV 感染者在 HCV 抗体、血红蛋白、白细胞计数、肌酐、AST、ALT、血小板计数及其分类方面差异仍有统计学意义 ($P<0.05$)。基线及各次随访调查的平均血小板计数女性均高于男性 ($P<0.001$), 且随时间增加, 各次随访的平均血小板计数逐渐升高。基线及各次随访调查血小板计数偏高的比例女性均高于男性 ($P<0.05$), 且随时间增加, 各次随访血小板计数偏高的比例逐渐增加, 血小板计数偏低的比例逐渐减少。

抗病毒治疗后的 HIV 感染者 CD4>500 个/ μ l 的比例逐渐增加, 病毒载量 $\geq 10^5$ 拷贝数/ml 的比例逐渐降低, 病毒载量低于检测限的比例逐渐增加; FIB-4 指标逐渐降低, 表明抗病毒治疗后肝纤维化程度逐渐改善。HIV 感染者血浆 TC、TG 含量在抗病毒治疗后逐渐增加, 提示抗病毒治疗后 HIV 感染者出现脂质代谢紊乱的现象。见表 2。

3. HIV 感染者随访血小板计数的动态变化分析: 经检验, 性别与时间不存在交互作用, 故未纳入模型进行分析。在校正年龄、基线血小板计数及时间因素后, 多因素线性混合模型结果显示, 女性 ($\beta=5.90, 95\%CI: 1.09\sim 10.70, P=0.016$)、基线血小板计数 ($\beta=0.82, 95\%CI: 0.79\sim 0.86, P<0.001$) 和随访时间 ($\beta=1.76, 95\%CI: 1.52\sim 2.01, P<0.001$) 与 HIV 感染者随访血小板计数呈显著正相关。见表 3。

考虑到各次随访的 HIV 感染者人数不同, 选取同时有 12 和 24 个月随访记录的 HIV 感染者进行敏感性分析, 共纳入 220 例。在校正了年龄、基线血小板计数及时间因素后, 多因素线性混合模型分析结果显示, 年龄 ($\beta=-0.42, 95\%CI: -0.78\sim -0.06, P=0.021$) 与 HIV 感染者的随访血小板计数呈显著负相关, 女性 ($\beta=10.50, 95\%CI: 2.24\sim 18.74, P=0.013$)、基线血小板计数 ($\beta=0.71, 95\%CI: 0.65\sim 0.77, P<0.001$) 和随访时间 ($\beta=1.60, 95\%CI: 1.20\sim 1.99, P<0.001$) 与 HIV 感染者的随访血小板计数呈显著正

表 1 2018–2020 年德宏傣族景颇族自治州抗病毒治疗的 HIV 感染者基线基本特征

变量	合计	男性	女性	χ^2/Z 值	P 值
年龄组(岁)				2.19	0.533
18~	154(20.2)	96(19.3)	58(22.0)		
30~	243(31.9)	166(33.4)	77(29.2)		
40~	218(28.7)	144(29.0)	74(28.0)		
50~76	146(19.2)	91(18.3)	55(20.8)		
民族				8.30	0.040
汉	313(41.1)	221(44.5)	92(34.9)		
傣	199(26.1)	129(26.0)	71(26.9)		
景颇	190(25.0)	114(22.9)	75(28.4)		
其他	59(7.8)	33(6.6)	26(9.8)		
文化程度				26.92	<0.001
文盲	100(13.1)	45(9.1)	55(20.8)		
小学	317(41.7)	202(40.6)	115(43.6)		
初中	243(31.9)	178(35.8)	65(24.6)		
高中及以上	101(13.3)	72(14.5)	29(11.0)		
婚姻状况				36.26	<0.001
未婚	198(26.0)	164(33.0)	34(12.9)		
已婚	389(51.1)	230(46.3)	159(60.2)		
离异/丧偶	174(22.9)	103(20.7)	71(26.9)		
职业				7.34	0.025
农民	553(72.7)	347(69.8)	206(78.0)		
待业	83(10.9)	64(12.9)	19(7.2)		
其他	125(16.4)	86(17.3)	39(14.8)		
腰围(cm, $\bar{x}\pm s$)	81.08±9.10	81.82±8.48	79.68±10.06	-3.18 ^a	0.002
腰臀比($\bar{x}\pm s$)	0.88±0.08	0.89±0.08	0.87±0.06	-4.04 ^a	<0.001
BMI(kg/m ²)				1.70	0.428
<18.5	91(12.2)	57(11.7)	34(13.1)		
18.5~	471(63.1)	315(64.8)	156(60.0)		
≥24.0	184(24.7)	114(23.5)	70(26.9)		
传播途径				88.53	<0.001
同性性传播	32(4.2)	32(6.4)	0(0.0)		
异性性传播	606(79.6)	348(70.0)	258(97.8)		
注射毒品	103(13.6)	103(20.8)	0(0.0)		
其他	20(2.6)	14(2.8)	6(2.2)		
HIV 感染确证年份				38.93	<0.001
2010 年及以前	126(16.6)	105(21.1)	21(8.0)		
2011–2017	128(16.8)	96(19.3)	32(12.1)		
2018	221(29.0)	127(25.6)	94(35.6)		
2019	230(30.2)	129(26.0)	101(38.3)		
2020	56(7.4)	40(8.0)	16(6.0)		
曾经吸烟	463(61.7)	427(87.1)	36(13.8)	386.31	<0.001
首次吸烟年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	17.83±4.04	17.59±3.88	20.69±4.73	4.29 ^a	<0.001
最近 1 个月吸烟人数	411(54.8)	381(77.8)	30(11.5)	386.68	<0.001
吸烟频率(支/d, $\bar{x}\pm s$)	16.28±12.68	17.01±12.70	7.58±8.75	-5.03 ^a	<0.001
曾经饮酒	515(68.7)	418(85.3)	97(37.3)	181.89	<0.001
首次饮酒年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	18.57±4.66	18.14±3.92	20.43±6.70	3.06 ^a	0.002
最近 1 个月饮酒频率				14.13	0.003
每天	45(8.7)	44(10.5)	1(1.0)		
经常	100(19.4)	83(19.9)	17(17.6)		
有时	222(43.2)	167(40.0)	55(56.7)		
从未	148(28.7)	124(29.6)	24(24.7)		
最近 1 个月饮酒类型				38.20	<0.001
白酒	218(59.4)	197(67.0)	21(28.8)		
啤酒	142(38.7)	93(31.6)	49(67.1)		
其他	7(1.9)	4(1.4)	3(4.1)		
吸毒史				132.81	<0.001
是	225(29.6)	216(43.5)	9(3.4)		
否	536(70.4)	281(56.5)	255(96.6)		
经常体育锻炼				0.01	0.958
是	631(82.9)	412(82.9)	219(83.0)		
否	130(17.1)	85(17.1)	45(17.0)		
每次锻炼的时间(min)				2.90	0.235
<15	15(2.4)	11(2.6)	4(1.8)		
15~	77(12.2)	44(10.7)	33(15.1)		
≥30	539(85.4)	357(86.7)	182(83.1)		
锻炼频率(次数/周)				0.02	0.989
1~	82(13.0)	54(13.1)	28(12.8)		
4~	240(38.0)	157(38.1)	83(37.9)		
≥7	309(49.0)	201(48.8)	108(49.3)		

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%); 部分数据有缺失; ^a Wilcoxon 秩和检验

表 2 2018-2020 年德宏傣族景颇族自治州抗病毒治疗的 HIV 感染者基线和随访生化指标

变量	基线 (n=761)			6 个月随访 (n=374)			12 个月随访 (n=555)			24 个月随访 (n=233)		
	女性	男性	χ^2/Z 值 P 值	女性	男性	χ^2/Z 值 P 值	女性	男性	χ^2/Z 值 P 值	女性	男性	χ^2/Z 值 P 值
HCV 抗体												
阳性	14(5.3)	144(29.0)	58.72 <0.001	6(4.2)	64(27.7)	32.09 <0.001	11(5.2)	97(28.2)	44.08 <0.001	2(2.4)	44(29.1)	23.91 <0.001
阴性	250(94.7)	353(71.0)		137(95.8)	167(72.3)		200(94.8)	247(71.8)		80(97.6)	107(70.9)	
HBsAg												
阳性	17(6.6)	36(7.4)	0.17 0.679	9(6.4)	14(6.1)	0.01 0.925	14(6.6)	23(6.7)	0.01 0.974	8(9.8)	13(8.6)	0.09 0.770
阴性	240(93.4)	448(92.6)		132(93.6)	214(93.9)		197(93.4)	320(93.3)		74(90.2)	138(91.4)	
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	124.90±18.03	145.02±23.17	-13.41 ^a <0.001	126.11±17.58	151.62±15.44	-10.55 ^a <0.001	126.34±22.99	151.78±16.15	-12.63 ^a <0.001	127.36±19.11	149.09±17.38	-6.99 ^a <0.001
白细胞($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	5.27±1.71	5.60±1.80	-2.33 ^a 0.020	5.59±1.63	6.09±1.82	-2.15 ^a 0.023	5.81±6.27	6.27±1.97	-2.16 ^a 0.016	5.89±1.77	6.30±2.09	-0.99 ^a 0.323
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.50±0.75	1.63±1.20	-0.29 ^a 0.773	1.52±0.88	2.06±1.91	-2.33 ^a 0.020	1.91±1.50	1.77±1.01	0.16 ^a 0.872	2.03±1.85	1.74±1.12	0.35 ^a 0.725
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.18±0.05	4.14±0.05	1.23 ^a 0.220	4.47±0.79	4.44±1.02	0.55 ^a 0.584	4.67±1.01	4.62±1.16	0.56 ^a 0.574	4.81±1.03	4.53±1.15	2.02 ^a 0.043
肌酐($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	54.41±11.96	72.93±14.32	-16.23 ^a <0.001	55.96±9.92	73.52±14.05	-9.99 ^a <0.001	54.74±11.11	73.17±13.67	-12.41 ^a <0.001	57.06±11.92	71.49±13.18	-7.28 ^a <0.001
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	29.38±19.86	41.03±48.83	-5.71 ^a <0.001	35.91±27.27	48.41±45.29	-2.84 ^a 0.005	29.81±15.46	45.67±47.09	-5.06 ^a <0.001	29.36±16.00	40.39±33.66	-2.43 ^a 0.015
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	23.26±18.48	39.40±39.69	-8.31 ^a <0.001	33.36±27.00	55.61±50.93	-5.19 ^a <0.001	27.27±19.24	52.60±66.37	-7.42 ^a <0.001	25.23±16.77	38.90±26.27	-4.09 ^a <0.001
肝纤维化指数($\bar{x} \pm s$)	1.60±2.80	2.37±7.86	-2.66 ^a 0.008	1.36±1.26	1.65±2.50	-1.63 ^a 0.103	1.05±0.69	1.85±6.26	-3.15 ^a 0.002	1.12±0.76	1.31±0.94	-1.36 ^a 0.174
肝纤维化指数分组												
<1.45	181(68.8)	288(58.4)	9.59 0.008	74(70.5)	107(65.3)	1.66 0.437	117(78.0)	169(68.2)	6.41 0.041	47(77.0)	77(68.8)	2.07 0.355
1.45~	66(25.1)	149(30.2)		27(25.7)	45(27.4)		31(20.7)	66(26.6)		13(21.3)	29(25.8)	
≥3.25	16(6.1)	56(11.4)		4(3.8)	12(7.3)		2(1.3)	13(5.2)		1(1.7)	6(5.4)	
血小板计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	208.97±69.23	185.28±73.77	4.83 ^a <0.001	236.19±78.24	202.89±65.34	3.76 ^a <0.001	242.23±68.63	210.82±65.44	4.79 ^a <0.001	249.40±67.69	216.04±67.10	3.57 ^a <0.001
血小板计数分组($\times 10^9/L$)												
<100	15(5.7)	48(9.7)	7.70 0.021	4(3.8)	10(6.1)	8.21 0.014	1(0.7)	9(3.6)	13.32 0.001	1(1.6)	1(0.9)	5.43 0.066
100~	224(85.2)	420(85.2)		84(79.2)	144(87.8)		125(82.7)	225(90.0)		48(77.4)	102(90.3)	
>300	24(9.1)	25(5.1)		18(17.0)	10(6.1)		25(16.6)	16(6.4)		13(21.0)	10(8.8)	
CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数(个/ μl)												
<200	77(29.2)	149(30.0)	4.24 0.237	10(9.3)	25(15.4)	3.21 0.360	11(8.8)	25(10.6)	3.99 0.262	2(3.4)	10(9.3)	4.89 0.180
200~	66(25.0)	139(28.0)		26(24.3)	36(22.2)		22(17.6)	59(25.1)		10(17.2)	29(26.8)	
350~	50(18.9)	107(21.5)		26(24.3)	45(27.8)		32(25.6)	60(25.5)		8(13.9)	15(13.9)	
≥500	71(26.9)	102(20.5)		45(42.1)	56(34.6)		60(48.0)	91(38.8)		38(65.5)	54(50.0)	
病毒载量(拷贝数/ml)												
<50(检测限)	8(3.1)	4(0.8)	11.29 0.010	96(67.1)	141(61.0)	1.42 0.700	153(86.4)	262(85.1)	2.38 0.498	64(87.6)	118(83.7)	2.73 0.256
50~	18(6.8)	56(11.5)		39(27.3)	75(32.5)		20(11.3)	31(10.1)		8(11.0)	14(9.9)	
1 000~	185(70.6)	312(64.2)		6(4.2)	11(4.8)		3(1.7)	13(4.2)		1(1.4)	9(6.4)	
≥100 000	51(19.5)	114(23.5)		2(1.4)	4(1.7)		1(0.6)	2(0.6)		0(0.0)	0(0.0)	

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);部分数据有缺失;^a Wilcoxon 秩和检验

表 3 2018–2020 年德宏傣族景颇族自治州抗病毒治疗的 HIV 感染者血小板纵向变化分析

参数	β 值(95%CI)	s_e 值	t 值	P 值
模型 1 ^a				
截距	34.57(27.82–41.32)	3.44	10.06	<0.001
女性	5.72(0.91–10.53)	2.45	2.33	0.019
基线血小板计数($\times 10^9/L$)	0.83(0.80–0.86)	0.02	50.41	<0.001
随访时间(月)	1.75(1.50–2.00)	0.13	13.94	<0.001
模型 2 ^b				
截距	42.78(31.83–53.73)	5.58	7.67	<0.001
年龄	-0.18(-0.37–0.01)	0.10	-1.86	0.064
女性	5.90(1.09–10.70)	2.45	2.41	0.016
基线血小板计数($\times 10^9/L$)	0.82(0.79–0.86)	0.02	49.23	<0.001
随访时间(月)	1.76(1.52–2.01)	0.13	14.03	<0.001
模型 3 ^c				
截距	52.58(39.23–65.93)	6.75	7.79	<0.001
女性	10.46(2.17–18.74)	4.22	2.48	0.013
基线血小板计数($\times 10^9/L$)	0.72(0.66–0.78)	0.03	24.12	<0.001
随访时间(月)	1.55(1.16–1.94)	0.20	7.75	<0.001
模型 4 ^d				
截距	70.80(50.34–91.26)	10.41	6.81	<0.001
年龄	-0.42(-0.78–-0.06)	0.18	-2.32	0.021
女性	10.50(2.24–18.74)	4.20	2.50	0.013
基线血小板计数($\times 10^9/L$)	0.71(0.65–0.77)	0.03	23.49	<0.001
随访时间(月)	1.60(1.20–1.99)	0.20	7.98	<0.001

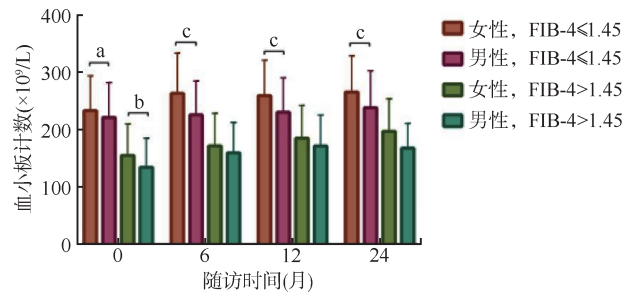
注：^a线性混合模型，以性别、时间、基线血小板计数为固定变量；^b在模型 1 基础上校正年龄变量；^c敏感性分析的线性混合模型，以性别、时间、基线血小板计数为固定变量；^d在模型 3 基础上校正年龄变量

相关。见表 3。

4. 分层分析：考虑肝纤维化的 HIV 感染者血小板计数明显降低，根据肝纤维化指数 FIB-4 进行分层分析，将 HIV 感染者分为有肝纤维化(FIB-4>1.45)和无明显肝纤维化(FIB-4≤1.45)两组。在无明显肝纤维化的 HIV 感染者中，基线及各次随访平均血小板计数女性均高于男性；在有肝纤维化的 HIV 感染者中，基线的平均血小板计数女性仍高于男性，各次随访平均血小板计数女性较男性高，但差异无统计学意义。见图 1。

讨 论

本研究发现，2018–2020 年接受抗病毒治疗的 HIV 感染者抗病毒治疗效果较好，CD4>500 个/ μ l 的比例与病毒载量低于检测限的比例，在随访 6、12 和 24 个月期间逐渐增加，肝纤维化程度逐渐改善；至少有一次随访的 HIV 感染者 608 例，随访率



注：^aP<0.01, ^bP<0.05, ^cP<0.001

图 1 2018–2020 年德宏傣族景颇族自治州抗病毒治疗的 HIV 感染者平均血小板计数随时间变化情况

为 80.0%，表明德宏州 HIV 与衰老相关疾病纵向研究随访率尚可，艾滋病防治工作得到有序开展。

本研究发现，抗病毒治疗的 HIV 感染者平均血小板计数逐渐升高，提示抗病毒治疗有助于血小板计数的恢复，和既往研究结果一致^[8]；基线及随访的平均血小板计数和血小板计数偏高的比例均呈女性比男性高的特点。纵向分析和敏感性分析的结果显示，在校正了可能的影响因素后，平均血小板计数与女性呈显著正相关，表明性别是 HIV 感染者血小板计数升高的独立影响因素。国外有横断面研究发现，在控制环境等可能影响因素后，不同性别、种族和年龄的一般人群血小板计数有差异，且呈现女性较男性高的特点，提示基因及激素可能对血小板计数有影响^[9]。因心血管疾病死亡的女性明显多于男性^[10]，我国>40 岁的女性居民中，心脏性死亡与卒中死亡均已超过恶性肿瘤而分列第一、二位^[11]，性别差异可能影响心血管疾病患者接受各种治疗措施的疗效^[12]。有研究表明，与男性相比，女性血小板更容易被激活而聚集^[13]。与一般人群一致，性别引起的 HIV 感染者血小板计数的差异可能是导致女性 HIV 感染者心血管疾病流行病学和预后差异的机制之一。

在 HIV 感染者中，心血管疾病的发病率较一般人群显著增加^[14]；有研究报道 HIV 感染者更易出现血小板激活和功能失调的现象，导致持续的免疫激活和炎症反应，进而增加了心血管疾病的发病风险^[15]。同时，有研究发现，在启动 3 个月的抗病毒治疗后，HIV 仍然能在血小板内被检测到；因此，血小板在一定程度上也导致了 HIV 在机体中的储存和扩散^[16]。本研究结果提示，应关注女性 HIV 感染者血小板计数偏高的现象，必要时给予干预，减少冠状动脉粥样硬化发生、发展以及血栓的形成，降低心血管疾病的发病率。在女性 HIV 感染者中充

分合理应用阿司匹林能够在合理范围内降低血小板计数,对于心血管疾病特别是脑卒中中的一级与二级预防具有重要意义,同时能够减轻 HIV 感染者体内的免疫和炎症反应^[17]。

本研究存在不足。一是未与疾病结局相关联,未调查 HIV 感染者动脉粥样硬化、颈动脉斑块形成等心血管疾病的发病情况;二是随访有一定的脱落率,未能调查失访 HIV 感染者的抗病毒治疗情况及血小板计数的动态变化;三是队列样本量较小,仍需要大样本队列证实血小板计数在性别方面的差异。考虑到血小板在心血管疾病中的重要作用,本研究为探索 HIV 感染者心血管疾病发病机制相关研究提供参考依据。

综上所述,本研究纵向观察了 HIV 感染者血小板计数的动态变化情况,证实了女性 HIV 感染者平均血小板计数持续高于男性,这种相关性与 HIV 感染者的年龄、肝纤维化程度无关;提示不同性别的 HIV 感染者动脉粥样硬化、炎症的发生发展可能存在差异,应关注女性 HIV 感染者血小板计数的变化情况,及时给予干预,以减少相关疾病的发病率和病死率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 何纳. 中国艾滋病流行新变化及新特征[J]. 上海预防医学, 2019, 31(12): 963-967. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2019.19912.
He N. Emerging changes and characteristics of the HIV epidemic in China[J]. Shanghai J Prev Med, 2019, 31(12): 963-967. DOI:10.19428/j.cnki.sjpm.2019.19912.
- [2] Lin HJ, Ding YY, Ning CX, et al. Age-specific associations between HIV infection and carotid artery intima-media thickness in China: a cross-sectional evaluation of baseline data from the CHART cohort[J]. Lancet HIV, 2019, 6(12):e860-868. DOI:10.1016/S2352-3018(19)30263-2.
- [3] Peng FF, Li ZJ, Yi CY, et al. Platelet index levels and cardiovascular mortality in incident peritoneal dialysis patients:a cohort study[J]. Platelets, 2017, 28(6):576-584. DOI:10.1080/09537104.2016.1246716.
- [4] Khodadi E. Platelet function in cardiovascular disease: activation of molecules and activation by molecules[J]. Cardiovasc Toxicol, 2020, 20(1): 1-10. DOI: 10.1007/s12012-019-09555-4.
- [5] 朱大年,王庭槐. 生理学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013.
Zhu DN, Wang TH. Physiology[M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.
- [6] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection[J]. Hepatology, 2006, 43(6):1317-1325. DOI:10.1002/hep.21178.
- [7] 杨跃诚,靳子义,唐仁海,等. 云南省德宏傣族景颇族自治州静脉注射吸毒者 HIV 新发感染情况的队列研究[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(11):966-970. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.11.009.
Yang YC, Jin ZY, Tang RH, et al. A cohort study of HIV incidence among injecting drug users in Dehong prefecture, Yunnan province[J]. Chin J Prev Med, 2016, 50(11): 966-970. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.11.009.
- [8] 戴国瑞,种雪静,肖江,等. HIV/AIDS 合并血小板减少患者 HAART 后血小板复常的特征及影响因素分析[J]. 传染病信息, 2017, 30(1): 29-33. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2017.01.010.
Dai GR, Chong XJ, Xiao J, et al. Analysis on the normalization rate of thrombocyte counts and related factors in HIV/AIDS patients with thrombocytopenia after HAART[J]. Infect Dis Inform, 2017, 30(1):29-33. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2017.01.010.
- [9] Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States[J]. Ann Epidemiol, 2006, 16(2): 123-130. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.06.052.
- [10] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update:a report from the American heart association[J]. Circulation, 2021, 143(8):e254-743. DOI:10.1161/CIR.0000000000000950.
- [11] 胡大一,郭艺芳. 关注性别差异,提高女性心血管疾病防治水平[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(6): 446-448. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.06.003.
Hu DY, Guo YF. Gender difference should be taken as an important factor in the cardiovascular pharmacotherapeutics[J]. Chin J Int Med, 2008, 47(6): 446-448. DOI:10.3321/j.issn:0578-1426.2008.06.003.
- [12] Wada H, Miyauchi K, Daida H. Gender differences in the clinical features and outcomes of patients with coronary artery disease[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2019, 17(2):127-133. DOI:10.1080/14779072.2019.1561277.
- [13] Gremmel T, Kopp CW, Eichelberger B, et al. Sex differences of leukocyte-platelet interactions and on-treatment platelet reactivity in patients with atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2014, 237(2): 692-695. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.095.
- [14] So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, et al. HIV and cardiovascular disease[J]. Lancet HIV, 2020, 7(4): e279-293. DOI:10.1016/S2352-3018(20)30036-9.
- [15] Madzime M, Rossouw TM, Theron AJ, et al. Interactions of HIV and antiretroviral therapy with neutrophils and platelets[J]. Front Immunol, 2021, 12: 634386. DOI: 10.3389/fimmu.2021.634386.
- [16] 吴逢英,张纪元,代晓朋,等. 血小板在 HIV-1 慢性感染中作用的研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(3):315-318. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2021.03.28.
Wu FY, Zhang JY, Dai XP, et al. Research advances of the role of platelet in HIV-1 infection[J]. Chin J AIDS STD, 2021, 27(3): 315-318. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2021.03.28.
- [17] Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women[J]. N Engl J Med, 2005, 352(13):1293-1304. DOI:10.1056/NEJMoa050613.