

早期抗病毒治疗对艾滋病患者生存状况的影响

杨文杰 安伟锋 马彦民 李宁 朱谦 孙定勇 黄学勇 许汴利

【摘要】 目的 比较不同时间开始抗病毒治疗对艾滋病患者生存状况的影响,并探讨抗病毒治疗最佳时机。**方法** 利用国家艾滋病抗病毒治疗信息系统,收集2007—2012年河南省加入抗病毒治疗的艾滋病患者基本和随访信息,并按照基线免疫学水平,将所有研究对象分为早期治疗组(基线 CD_4^+ T淋巴细胞计数350~500 cell/ μ l)和常规治疗组(基线 CD_4^+ T淋巴细胞计数 \leq 350 cell/ μ l),采用生存分析方法进行全死因回顾分析。**结果** 共纳入16 282例艾滋病患者,常规治疗组病死率明显高于早期治疗组(5.78/100人年 vs. 1.64/100人年),中位生存期低于早期治疗组中位生存期(2.07年 vs. 3.15年)。常规治疗组6年累积生存率低于早期治疗组(77.39% vs. 92.10%, $\chi^2=156.00, P<0.01$)。多因素分析显示,开始治疗时年龄、性别、婚姻状况、感染途径、初始治疗方案和基线症状数为常规治疗组生存时间的影响因素($P<0.05$),开始治疗时的性别、初始治疗方案和基线症状数为早期治疗组生存时间的影响因素($P<0.05$)。**结论** 早期抗病毒治疗可提高河南省接受抗病毒治疗的艾滋病患者生存率,延长其生存时间。

【关键词】 艾滋病; 早期抗病毒治疗; 生存影响

Survival effect regarding earlier initiation of antiretroviral treatment on AIDS patients Yang Wenjie^{1, 2}, An Weifeng², Ma Yanmin², Li Ning², Zhu Qian², Sun Dingyong², Huang Xueyong², Xu Bianli². 1 The College of Public Health of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2 Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: Xu Bianli, Email: xubl@hncdc.com.cn

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Major Project of China (No. 2012ZX10004905).

【Abstract】 Objective To compare the survival effect of initiation of antiretroviral treatment on AIDS patients at different stages so as to explore the best time of initiation with the treatment. **Methods** Information regarding the dates of AIDS patient initially receiving the anti-retroviral therapy during 2007–2012 was collected from the Chinese HIV/AIDS Integrated Control System. According to the level of baseline immunology, all the participants were divided into earlier treatment group (baseline CD_4^+ T cell counts between 350/ μ l and 500/ μ l) and conventional treatment group (baseline CD_4^+ T cell counts \leq 350/ μ l). Data was analyzed under Survival and Review methods. **Results** A total number of 16 282 cases were selected. The mortality of conventional treatment group was obviously higher than the earlier treatment group (5.78/100 person year vs. 1.64/100 person year), and the median survival time was lower than the earlier treatment group (2.07 year vs. 3.15 year). The cumulative survival rate of the 6-year conventional treatment group was lower than the earlier treatment group (77.39% vs. 92.10%, $\chi^2=156.00, P<0.01$). By means of multi-variable analysis, we found that factors as age, gender, marital status, route of transmission, schedule on initial therapy, number of symptoms at the baseline etc. in the conventional treatment group were associated with survival time of patients after the ART initiation ($P<0.05$), while gender, schedule for initial therapy, number of symptoms at baseline etc. in the earlier treatment group, were associated with survival time of patients after the initiation of ART ($P<0.05$). **Conclusion** Earlier initiation of antiretroviral treatment on AIDS patients could improve the survival rate and prolong the survival time.

【Key words】 AIDS; Earlier initiation of antiretroviral treatment; Survival effect

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.09.022

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10004905)

作者单位: 450001 郑州大学公共卫生学院(杨文杰); 河南省疾病预防控制中心(杨文杰、安伟锋、马彦民、李宁、朱谦、孙定勇、黄学勇、许汴利)

通信作者: 许汴利, Email: xubl@hncdc.com.cn

高效抗反转录病毒治疗(抗病毒治疗)是目前治疗艾滋病最主要方法^[1],但对起始治疗最佳时机的选择仍存在不同认识^[2,3]。目前国内对艾滋病早期抗病毒治疗的研究主要集中于国家层面大样本队列,而河南省是我国艾滋病疫情高发省份之一,艾滋病流行模式和治疗现状不同于其他地区,且目前尚无影响艾滋病患者早期抗病毒治疗效果研究的报道。为此本研究回顾性分析河南省 2007—2012 年加入抗病毒治疗的艾滋病患者,比较不同治疗开始时间的生存结局,并探索艾滋病抗病毒治疗最佳时机,为制定河南省艾滋病防制策略和措施提供数据支持及理论参考。

对象与方法

1. 研究对象:来自国家艾滋病抗病毒治疗数据库(截至 2012 年 12 月 31 日)。纳入标准①2007 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日首次开始免费抗病毒治疗;②开始抗病毒治疗时年龄≥15 岁;③开始治疗时有完整的基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数信息,随后有较为完善的生存信息。

2. 研究方法:通过回顾性研究进行全死因分析。根据患者开始接受抗病毒治疗时基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数水平分为早期治疗组(基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 350~500 cell/μl)和常规治疗组(基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数≤350 cell/μl),比较两组抗病毒治疗后不同时间累积生存率,分析影响生存时间的潜在危险因素。

3. 统计学分析:采用 Excel 2010 软件整理数据,利用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,连续变量的统计描述采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位间距, IQR),分类变量的描述采用频数和百分比。使用寿命表法计算两组患者的死亡概率和累积生存率,以 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线(K-M 曲线),生存时间比较采用 log-rank 检验,危险因素和生存时间的关系采用单变量和多变量 Cox 比例风险模型进行分析, Cox 比例风险模型的生成采用基于偏最大似然估计的前进法,逐步回归分析中模型选入变量的显著性水平为 $P \leq 0.05$,剔除变量为 $P > 0.10$ 。

结 果

1. 一般特征:共入组 16 282 例艾滋病患者,其中早期治疗组 2 124 例,常规治疗组 14 158 例。男性 9 246 例,女性 7 036 例,性别比例为 1.31:1;治疗开始时患者最大年龄 88 岁,平均(44.01±10.86)岁,其

中 30~50 岁 10 706 例(65.75%);婚姻状况为已婚或同居 12 069 例(74.12%);感染途径多为血液传播(10 881 例, 66.83%);职业多为农民(13 853 例, 85.08%);教育程度以小学及以下和中学居多,分别为 8 052 例(49.45%)和 7 670 例(47.11%);所在治疗机构多为乡级或村级(13 812 例, 84.83%),见表 1。

表 1 两组研究对象基本特征

变 量	常规治疗组	早期治疗组	P 值
年龄(岁)			0.07
15~	1 090(7.70)	156(7.34)	
30~	4 151(29.32)	580(27.31)	
40~	5 143(36.33)	832(39.17)	
50~	3 774(26.66)	556(26.18)	
性别			0.11
女	6 152(43.45)	884(41.62)	
男	8 006(56.55)	1 240(58.38)	
婚姻状况			0.00
已婚或同居	10 431(73.68)	1 638(77.12)	
其他	3 727(26.32)	486(22.88)	
感染途径			0.01
血液	9 451(66.75)	1 430(67.33)	
性行为	3 675(25.96)	576(27.12)	
其他	1 032(7.29)	118(5.56)	
治疗机构			0.00
乡或村级	11 928(84.25)	1 884(88.70)	
县级及以上	2 230(15.75)	240(11.30)	
职业			0.00
农民	11 986(84.66)	1 867(87.90)	
其他	2 172(15.34)	257(12.10)	
教育程度			0.00
小学及以下	6 916(48.85)	1 136(53.48)	
中学	6 753(47.70)	917(43.17)	
大专及以上学历	489(3.45)	71(3.34)	
治疗方案			0.00
D4T/AZT+3TC+NVP/EFV	11 467(80.99)	1 712(80.60)	
TDF+3TC+NVP/EFV	644(4.55)	187(8.80)	
其他	2 047(14.46)	225(10.59)	
基线症状数			0.00
0	4 152(29.33)	889(41.85)	
1	2 354(16.63)	411(19.35)	
2~3	5 431(38.36)	603(28.39)	
4~5	2 221(15.69)	221(10.40)	
合 计	14 158(100.00)	2 124(100.00)	

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

2. 初始治疗方案和基线症状数:初始治疗方案以“D4T/AZT+3TC+NVP/EFV”为主(13 179 例, 80.94%)。将基线症状分为发热、呼吸道(包括咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸痛、夜间盗汗、肺门淋巴结肿大)、胃肠道(包括腹泻、恶心、喷射性呕吐)、皮肤或黏膜(包括皮疹、鹅口疮、口腔毛状白斑)、中枢神经系统(包括头痛、视力下降、视力模糊)症状 5 类^[4]。患者在开始接受抗病毒治疗时无以上症状和有 2~3 类症状者居多,分别有 5 041 例(30.96%)和 6 034 例(37.06%),见表 1。

3. 生存分析:研究期间共有 2 080 例死亡,病死率为 5.13/100 人年(2 080/40 520.95),中位生存期为

2.20(IQR:1.03 ~ 3.96)年。常规治疗组共 1 976 例死亡,病死率为 5.78/100 人年(1 976/34 180.50),中位生存期为 2.07(IQR:1.01 ~ 3.75)年。早期治疗组共有 104 例死亡,病死率为 1.64/100 人年(104/6 340.45),中位生存期为 3.15(IQR:1.45 ~ 4.50)年。

采用寿命表法计算显示,常规治疗组开始治疗 1 ~ 6 年的死亡概率从 9.17% 降至 3.16%,累积生存率从 90.83% 降至 77.39%,其中治疗第 1 年死亡人数占整个研究期的 60.43%(1 194/1 976)(表 2);早期治疗组开始治疗 1 ~ 6 年的死亡概率从 2.84% 降至 1.33%,累积生存率从 97.16% 降至 92.10%,其中治疗第 1 年死亡人数占整个研究期的 53.85%(56/104)(表 2)。

采用 K-M 曲线显示,早期治疗组的累积生存率显著高于常规治疗组,通过 log rank 检验 $\chi^2=156.00, P<0.01$ (图 1)。

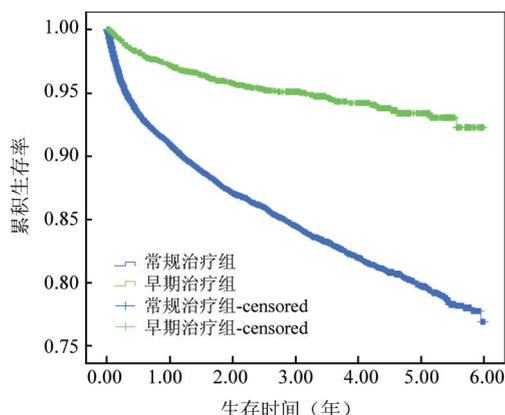


图 1 研究期间两组患者 K-M 曲线

4. 生存时间影响因素分析:将患者开始治疗时的年龄、性别、婚姻状况、感染途径、治疗机构级别、职业、教育程度、初始治疗方案、基线症状数分别引入 Cox 比例风险模型。在常规治疗组,单因素分析发现,年龄、性别、婚姻状况、感染途径、教育程度、初始治疗方案和基线症状数与生存时间影响的差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素调整后分析发现,开始治疗时年龄、性别、婚姻状况、感染途径、初始治疗方案和基线症状数与生存时间影响的差异有统计学意义($P<0.05$)(表 3)。在早期治疗组,单因素分析和多因素调整后分析均显示,性别、初始治疗方案和基线

症状数对生存时间影响的差异有统计学意义($P<0.05$)(表 3)。两组单因素和多因素分析均显示,性别、初始治疗方案和基线症状数对生存时间有显著影响,在常规治疗组,男性死亡风险是女性的 1.44 倍(调整后 $HR=1.44, 95\%CI:1.31 \sim 1.58$);相对于其他治疗方案,采用“TDF+3TC+NVP/EFV”方案的死亡风险最低(调整后 $HR=0.23, 95\%CI:0.16 \sim 0.33$);相对于基线时无症状,基线症状数增加的患者,死亡风险也增加(调整后 $HR=1.40, 95\%CI:1.34 \sim 1.47$)。在早期治疗组,男性死亡风险是女性的 1.70 倍(调整后 $HR=1.70, 95\%CI:1.12 \sim 2.59$);相对于其他治疗方案,采用“TDF+3TC+NVP/EFV”方案的患者死亡风险最低(调整后 $HR=0.15, 95\%CI:0.04 \sim 0.49$);相对于基线时无症状,基线症状数增加的患者,死亡风险也增加(调整后 $HR=1.48, 95\%CI:1.23 \sim 1.78$)(表 3)。

讨 论

至 2012 年底河南省艾滋病抗病毒治疗累计病例占全国的 19.27%,在治病例占全国的 17.66%,正在使用二线药物治疗的病例占全国的 35.94%。按照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册(第 2 版)》的要求,河南省从 2009 年将 HIV 感染者开始抗病毒治疗的免疫学标准(CD_4^+ T 淋巴细胞计数)从 $<200 \text{ cell}/\mu\text{l}$ 提升至 $\leq 350 \text{ cell}/\mu\text{l}$ 。近年来国外一些观察性治疗队列结果显示,启动抗病毒治疗时 CD_4^+ T 淋巴细胞计数 $<350 \text{ cell}/\mu\text{l}$ 者的死亡风险要比 $350 \sim 500 \text{ cell}/\mu\text{l}$ 者高 69%^[5],启动治疗前末次 CD_4^+ T 淋巴细胞计数每增加 $100 \text{ cell}/\mu\text{l}$,其发生艾滋病的风险将降低 44%^[6]。国内的一些研究也表明,开始治疗时基线 CD_4^+ T 淋巴细胞计数越高,生存率越高^[4,7,8]。

本文显示,在整个研究期内常规治疗组病死率明显高于早期治疗组,中位生存期低于早期治疗组中位生存期。通过寿命表法计算显示,治疗初期死亡概率要高于以后,特别是常规治疗组治疗第 1 年死亡概率高达 9.17%,显著高于早期治疗组的 2.84%,常规治疗组治疗第 1 年死亡人数占整个研究期内的 60.43%,也高于早期治疗组 53.85%,结果与

表 2 两组患者累积生存率

生存时间 (年)	常规治疗组					早期治疗组				
	观察 例数	有效观察 例数	死亡 例数	死亡概率 (%)	累积生存率 (%)	观察 例数	有效观察 例数	死亡 例数	死亡概率 (%)	累积生存率 (%)
0 ~	14 158	13 017.50	1 194	9.17	90.83	2 124	1 969.50	56	2.84	97.16
1 ~	10 683	9 157.00	374	4.08	87.12	1 759	1 601.00	23	1.44	95.76
2 ~	7 257	6 465.50	188	2.91	84.58	1 420	1 259.50	9	0.71	95.08
3 ~	5 486	4 395.50	130	2.96	82.08	1 090	958.50	9	0.94	94.18
4 ~	3 175	2 425.00	64	2.64	79.92	818	560.50	5	0.89	93.34
5 ~	1 611	823.00	26	3.16	77.39	298	150.00	2	1.33	92.10

表 3 加入抗病毒治疗后患者生存时间影响因素分析

变 量	常规治疗组(n=14 158)				早期治疗组(n=2 124)			
	单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95%CI)	P 值	调整后 HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值	调整后 HR 值(95%CI)	P 值
年龄(岁)	1.19(1.13 ~ 1.25)	0.00	1.19(1.13 ~ 1.25)	0.00	1.15(0.92 ~ 1.44)	0.23		
性别								
女	1		1		1		1	
男	1.46(1.33 ~ 1.60)	0.00	1.44(1.31 ~ 1.58)	0.00	1.69(1.11 ~ 2.56)	0.01	1.70(1.12 ~ 2.59)	0.01
婚姻状况								
已婚或同居	1		1		1			
其他	1.23(1.12 ~ 1.35)	0.00	1.26(1.14 ~ 1.39)	0.00	1.49(0.98 ~ 2.27)	0.06		
感染途径								
血液	1	0.00	1	0.00	1	0.67		
性行为	0.78(0.70 ~ 0.88)	0.00	0.95(0.84 ~ 1.07)	0.37	1.08(0.69 ~ 1.67)	0.75		
其他	1.38(1.18 ~ 1.63)	0.00	1.71(1.45 ~ 2.01)	0.00	0.62(0.20 ~ 1.98)	0.42		
治疗机构								
乡或村级	1				1			
县级及以上	1.04(0.91 ~ 1.19)	0.55			1.79(0.98 ~ 3.28)	0.06		
职业								
农民	1				1			
其他	0.91(0.79 ~ 1.05)	0.18			0.73(0.34 ~ 1.58)	0.43		
教育程度	0.90(0.83 ~ 0.98)	0.01			1.18(0.83 ~ 1.68)	0.37		
治疗方案								
其他	1	0.00	1	0.00	1	0.00	1	0.00
D4T/AZT+3TC+NVP/EFV	0.43(0.39 ~ 0.48)	0.00	0.50(0.45 ~ 0.55)	0.00	0.29(0.19 ~ 0.46)	0.00	0.34(0.21 ~ 0.53)	0.00
TDF+3TC+NVP/EFV	0.17(0.12 ~ 0.24)	0.00	0.23(0.16 ~ 0.33)	0.00	0.10(0.03 ~ 0.32)	0.00	0.15(0.04 ~ 0.49)	0.00
基线症状数	1.47(1.41 ~ 1.54)	0.00	1.40(1.34 ~ 1.47)	0.00	1.59(1.33 ~ 1.91)	0.00	1.48(1.23 ~ 1.78)	0.00

文献报道一致^[4]。开始抗病毒治疗后初期死亡率高的原因可能与艾滋病的自然发展史有关,而不仅仅是免疫重建综合征^[4],在艾滋病发生早期开展治疗或许能降低治疗初期的高死亡率,本文结果也一定程度上支持该观点。K-M 曲线显示,早期治疗组 6 年累积生存率较常规治疗组提高了 19.01%,且差异有统计学意义,并与国外一些研究结果类似^[5,9]。其原因可能为相对于早期治疗组,常规治疗组患者开始治疗时机体免疫系统可能受损更严重,合并较多的机会性感染,此时开始抗病毒治疗有部分患者可能未得到有效的免疫功能重建就已死亡。

研究中通过 Cox 比例风险模型单因素和多因素调整后分析发现,对生存时间的影响因素较多,无论是常规治疗组还是早期治疗组,开始治疗时性别、初始治疗方案和基线症状数均为生存时间的影响因素,这与国内外研究结果类似^[4,7,8]。男性和基线症状数越多是影响生存时间的危险因素,尤其在早期治疗组更为显著,提示应重视早期抗病毒治疗,特别是男性患者为主的高危人群。女性患者死亡风险低于男性,考虑原因可能为女性的服药依从性更好^[10,11],而服药依从性对抗病毒治疗效果具有决定性作用^[12]。基线症状数越多死亡风险越大,考虑原因可能为开始接受抗病毒治疗时主要的机会性感染症状较多且未得到较好控制,直接影响了抗病毒治疗效果,缩短其生存时间^[13]。

综上所述,本研究结果支持对艾滋病患者早期

抗病毒治疗。

参 考 文 献

- [1] Dabis F, Newell ML, Hirschel B. HIV drugs for treatment, and for prevention[J]. Lancet, 2010, 375(9731): 2056-2057.
- [2] Toro PL, Kataly M, Carter RJ, et al. Initiation of antiretroviral therapy among pregnant women in resource-limited countries: CD₄⁺ cell count response and program retention[J]. AIDS, 2010, 24: 515-524.
- [3] Wilkin TJ, Gulick RM. When to start antiretroviral therapy?[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47: 1580-1586.
- [4] Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Five-year outcomes of the China National Free Antiretroviral Treatment Program[J]. Ann Intern Med, 2009, 151: 241-251.
- [5] Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of earlier versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival[J]. N Engl J Med, 2009, 360: 1815-1826.
- [6] Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD₄⁺ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection[J]. AIDS, 2008, 22: 841-848.
- [7] 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.
- [8] Zhang F, Dou Z, 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: 516-524.
- [9] Gallant JE. When to start antiretroviral therapy? NA-ACCORD stimulates the debate[J]. AIDS Read, 2009, 19(2): 49-50, 61.
- [10] Gust DA, Mosimaneotile B, Mathebula U, et al. Risk factors for non-adherence and loss to follow-up in a three-year clinical trial in Botswana[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18435.
- [11] Maqutu D, Zewotir T, North D, et al. Determinants of optimal adherence over time to antiretroviral therapy amongst HIV positive adults in South Africa: a longitudinal study[J]. AIDS Behav, 2011, 15(7): 1465-1474.
- [12] Nozaki I, Dube C, Kakimoto K, et al. Social factors affecting ART adherence in rural settings in Zambia[J]. AIDS Care, 2011, 23(7): 831-838.
- [13] Yao X, Zhan FX, Peng GP, et al. Analysis of factors leading to the termination of AIDS antiretroviral therapy in Hubei province[J]. Chin J AIDS STD, 2006, 12(6): 495-497. (in Chinese) 姚璇, 詹发先, 彭国平, 等. 湖北省艾滋病抗病毒治疗终止原因分析[J]. 中国艾滋病性病, 2006, 12(6): 495-497.

(收稿日期: 2014-03-11)
(本文编辑: 张林东)