

## 艾滋病抗病毒治疗生存分析研究进展

郑锦雷 徐云 何林 蒋均 杨介者

【关键词】 艾滋病; 抗病毒治疗; 生存分析

**Research progress on survival analysis of highly antiretroviral therapy for HIV/AIDS** Zheng Jinlei, Xu Yun, He Lin, Jiang Jun, Yang Jieze. Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China  
Corresponding author: Yang Jieze, Email: jzhyang@cdc.zj.cn  
This work was supported by a grant from the 2014 Health and Family Planning Technology Research of Zhejiang Province.

【Key words】 AIDS; Antiviral therapy; Survival analysis

高效抗反转录病毒治疗(HAART)是提高艾滋病病毒感染者和艾滋病患者(HIV/AIDS)生存质量,减少病死率,延长生存寿命的最有效方法,更是预防HIV传播的重要措施<sup>[1]</sup>。研究证实,通过HAART和预防机会性感染的相关治疗,可使中青年HIV感染者延长20~50年的生存时间<sup>[2-4]</sup>,几乎可达到正常人的期望寿命<sup>[5]</sup>。除了少数国家(巴西、南非等)较早开展了HAART<sup>[6-7]</sup>,大多数发展中国家是在2002年WHO与UNAIDS联合提出“三五计划”后才开始大规模开展HAART<sup>[8]</sup>。

2002年,WHO首次制订了HIV/AIDS抗病毒治疗(ART)标准(指南),后又历经数次修改。2002年版指南推荐CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数<200 cells/ $\mu$ l、WHO临床Ⅲ期和Ⅳ期开始治疗;2006年版指南推荐CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数<200 cells/ $\mu$ l,WHO临床Ⅲ期和Ⅳ期,或CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数 $\leq$ 350 cells/ $\mu$ l也可以开始治疗;2010年版指南推荐CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数 $\leq$ 350 cells/ $\mu$ l,WHO临床Ⅲ期和Ⅳ期,或合并活动性结核分枝杆菌(TB)、HBV感染时开始治疗<sup>[9]</sup>。2013年版指南推荐CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数 $\leq$ 500 cells/ $\mu$ l,WHO临床Ⅲ期和Ⅳ期,或合并活动性TB、HBV感染,或感染HIV的孕妇和哺乳妇女,或HIV单阳配偶中感染一方可以开始治疗<sup>[10]</sup>。

2007—2009年,全球接受ART的人数增至525万人<sup>[11]</sup>。我国于2003年出台了“四免一关怀”政策,为HIV/AIDS提供免费ART<sup>[12]</sup>。截至2014年12月31日,全国累计363 085例成年HIV/AIDS接受了治疗,正在治疗者291 261例<sup>[13]</sup>。CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数、HIV病毒载量是艾滋病治疗中判断和预测病程,指导ART、评价治疗效果的标准<sup>[14]</sup>,而艾滋病治疗生存的影响因素是学术界争相探讨的问题。本文将对影响艾滋病ART生存的影响因素进行综述。

1. 基线年龄:年龄对艾滋病ART的生存有重要影响,开始ART时年龄越大,治疗的死亡风险也越高。Huang等<sup>[15]</sup>对深圳市2003—2014年的2 172例ART队列的研究指出:年龄为 $\geq$ 50岁者,死亡概率是18~30岁组的1.42倍(95%CI: 1.01~2.02)。Zhang等<sup>[16]</sup>对中国1985—2009年ART的145 484例HIV/AIDS的队列研究发现:年龄越大者死亡风险越大,年龄分组在 $\geq$ 60岁、45~59岁、30~44岁组的死亡风险,分别是15~29岁组的2.35、1.54、1.28倍。Zhang等<sup>[17]</sup>对中国1993—2006年因既往有无偿献血(浆)感染HIV的4 093例ART者研究指出: $\geq$ 50岁组的治疗死亡风险是 $<$ 50岁组的1.6倍(95%CI: 1.3~2.1)。Carriquiry等<sup>[18]</sup>对拉美和加勒比地区的2000—2014年16 996名ART者的研究发现: $\geq$ 50岁组的死亡风险是30~40岁组的1.47倍(95%CI: 1.29~1.69)。Eguzo等<sup>[19]</sup>对尼日利亚2008—2013年的1 069例ART队列研究发现: $\geq$ 45岁组的死亡比例高于15~44岁组( $P<0.001$ ),年龄 $\geq$ 45岁是ART生存的危险因素。Suligo等<sup>[20]</sup>对意大利1999—2009年的5 706例ART队列研究发现:年龄 $\geq$ 60岁组的死亡风险是 $<$ 35岁组的5.28倍(95%CI: 4.41~6.32)。Edwards等<sup>[21]</sup>对美国1998—2013年的3 532例ART研究发现:年龄是延迟ART的重要因素;45~65岁组的治疗延迟率是18~34岁组的2.30倍(95%CI: 1.29~5.42)。

年龄对艾滋病ART生存的影响在我国中医艾滋病治疗中也有同样作用。Jin等<sup>[22]</sup>对中国中原地区2004—2012年896例艾滋病中医治疗研究发现:年龄 $\geq$ 50岁组中医治疗艾滋病者的死亡风险是年龄 $<$ 40岁组的2.5倍(95%CI: 1.77~3.57)。

2. 基线性别:性别与艾滋病ART生存之间的影响,一直存在争议。有研究认为女性的ART生存率与男性相比差异无统计学意义, Lee等<sup>[23]</sup>对亚太地区12个国家的3 899例不同性别AIDS病例ART分析发现:女性病毒载量抑制成功率是男性的1.7倍,但ART生存情况差异无统计学意义。Lesko等<sup>[24]</sup>对美国10 017例艾滋病ART患者随访10年后发现,男性死亡率与女性相比无统计学差异。有研究显示,对欧洲和北美地区的43 355例艾滋病ART患者进行研究发现,女性病死率低于男性,预期生存寿命高于男性,男性生存率低于女性<sup>[25]</sup>。Cornell等<sup>[26]</sup>发现在南非女性ART患者生存率高于男性,并认为这一现象可由开始ART时男女性别的基线状态不同来解释,更多的是由与艾滋病无关的男女性别死亡率的差异引起。

3. 基线CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数:基线CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数是影响艾滋病ART效果的重要因素之一,对治疗后CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数增长幅度和存活时间有影响。Zhang等<sup>[17]</sup>研究发

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.12.027

基金项目:2014年浙江省人口计划生育科研项目  
作者单位:310051 杭州,浙江省疾病预防控制中心  
通信作者:杨介者, Email: jzhyang@cdc.zj.cn

现:首次治疗时 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数 $<50$  cells/ $\mu$ l是艾滋病相关死亡的重要危险因素之一,开始治疗时较低的 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数会有更高的死亡风险。卫军等<sup>[27]</sup>对山西省运城市602例艾滋病免费ART病例的生存分析发现:治疗前 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数 $\leq 50$  cells/ $\mu$ l组的死亡风险是 $>50$  cells/ $\mu$ l组的7.46倍。豆智慧等<sup>[28]</sup>对中国530例既往有有偿供血感染HIV者生存分析也得到类似的结论,在感染后的12.5年中,AIDS患者平均生存时间在治疗前基线 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数水平上差异有统计学意义( $P<0.05$ ),ART前基线 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数 $<50$  cells/ $\mu$ l组的死亡风险是 $>200$  cells/ $\mu$ l组的10.9倍( $P<0.01$ )。姚仕堂等<sup>[29]</sup>对云南省德宏州3103例患者ART后生存分析发现,基线 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数在200~350 cells/ $\mu$ l之间者,死于艾滋病相关疾病的风险较 $<200$  cells/ $\mu$ l者低( $HR=0.16, 95\%CI:0.09\sim 0.28$ )。Maman等<sup>[30]</sup>对24037例ART患者研究发现:基线 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数 $<500$  cells/ $\mu$ l者死亡风险高于 $>500$  cells/ $\mu$ l者,治疗前 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数越低,死亡风险越高,且治疗时间越长,死亡风险也越高。

$CD_4^+$ T淋巴细胞计数水平常作为开始治疗时机的指标。当其 $<500$  cells/ $\mu$ l时应立即进行ART,治疗有效的判断标准是 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数显著上升。因此,密切监测 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数有助于把握治疗时机,了解疾病进程及机体免疫重建情况,进而对疗效做出准确评价。但在ART基线 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数时机的选择时,早期ART存在着“领先时间偏倚”,即较高的基线 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数和较低的 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数之间存在着下降的时间差,这种 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数水平自然下降所需的时间被解释为因早期ART而延长的生存时间,这种表面上延长的生存时间,实际上是因ART提前所致的偏倚。Facciorusso等<sup>[31]</sup>认为:在检查频率较高的无症状人群中,疾病可以在早期被诊断,导致“领先时间偏倚”,其无法用多因素分析完全消除。Hutchison和Shapiro<sup>[32]</sup>认为:当诊断方法能早期诊断疾病时,如果疾病生存率的提高没有修正,就会有一种生存率延长的假象,从而产生“领先时间偏倚”。Duffy等<sup>[33]</sup>研究发现:领先时间偏倚的纠正,需要评估由早期发现和/或治疗而导致增加的随访存活时间。根据疾病的从无症状到有症状的转化率的指数分布常数 $\lambda$ ,推导出相应的校正公式。因此,在选择艾滋病早期ART策略时,应充分考虑到领先时间偏倚的影响。

4. 病毒载量:能直接而客观地反映病毒在体内的复制水平,是判断治疗成功与否的重要标准。HAART治疗虽不能根除体内的HIV,但可以使HIV/AIDS体内病毒载量降低到可以检测到的水平以下。病毒载量反映血浆中的病毒浓度,是病毒复制和机体免疫清除机制共同作用的结果,因而在判断疾病进程与治疗效果中是一项很重要的指标。Castel等<sup>[34]</sup>研究认为:HIV/AIDS的病毒载量可以作为HIV传播和进展状况的生物学标记。Huang等<sup>[35]</sup>也认为:病毒载量是评价ART效果和病情进展的最常用指标之一。彭志行等<sup>[36]</sup>认为:在最大程度抑制病毒的情况下,测得的HIV病毒载量可以作

为评估ART的效果指标。有效的治疗效果应该是1个月内病毒载量下降1个 $\log_{10}$ 以上,4~6个月内病毒载量降至检测水平以下。Lesko等<sup>[24]</sup>对美国10017例艾滋病ART患者随访10年后发现,治疗之前的病毒载量 $M=4.7 \log_{10}$  copies/ml;ART一年后,病毒载量抑制成功率为66.6%(95%CI:65.7%~67.5%);两年后,病毒载量抑制成功率为75.9%(95%CI:75.1%~76.8%)。Ma等<sup>[37]</sup>对中国5256例ART患者研究发现:平均病毒载量抑制成功率为72%;其中6~11个月、12~23个月和 $>24$ 个月的病毒载量抑制成功率分别是82%、73%和67%;中国的艾滋病ART策略对患者体内的病毒载量抑制效果显著。

但也有研究认为:虽然病毒载量短期内可明显下降,但病毒仍有可能未被抑制而持续复制,随着治疗时间的延长,免疫系统可以被重建,而血浆中病毒浓度又再次处于高水平且出现耐药性<sup>[38]</sup>。因此,密切检测体内HIV病毒浓度有助于评估治疗效果,预测存活时间,可根据患者情况及时更换药物或治疗方案。

5. 耐药性:随着药物治疗时间的延长,病毒基因突变率显著增加,并出现交叉耐药和多重耐药现象,ART的疗效下降。Xing等<sup>[39]</sup>研究发现:我国艾滋病ART患者病毒载量 $>1000$  copies/ml者耐药发生率为12.4%,耐药随访发生率为3.5/100人年,耐药发生率高于发达国家。耐药发生的影响因素:治疗前基线 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数较低、治疗前基线病毒载量较高、开始治疗时用去羟肌苷(DDI)方案、在乡镇卫生院或村卫生室治疗随访。Liao等<sup>[40]</sup>研究发现:2002—2004年新加入ART的365例患者,每隔6个月随访1次,随访至2010年5月,随访时间为1974.3人年,随访时间 $M=6.1$ 人年,耐药发生率为64.4%(235/365),75例死亡(20.5%,3.8/100人年)。从ART开始到病毒学失败的时间 $M=17.5$ 个月,耐药发生时间为36.6个月,免疫学失败的发生时间是55.2个月。治疗开始时的基线 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数 $<50$  cells/ $\mu$ l与耐药发生有显著性关联。

Sohn等<sup>[41]</sup>研究认为:中国MSM人群HIV感染者具有更高的耐药传播风险,最常见的耐药基因型是CRF07\_BC(46%)和CRF01\_AE(43%)。logistic回归模型分析显示:男男同性传播是耐药发生的危险因素( $OR=2.9, 95\%CI:1.0\sim 8.5$ )。Ma等<sup>[42]</sup>对中国3个省份的8个ART定点机构的耐药预警系统耐药发生的监测结果显示:对依从性、药品服用及时性、病毒载量检测等重要指标进行早期检测、及时预警,可评估ART效果,减少耐药发生。

6. 治疗依从性:依从性已逐渐成为影响ART疗效的最大问题。研究表明,治疗依从性不足,将导致耐药的发生和治疗失败<sup>[43-46]</sup>。Ortego等<sup>[47]</sup>将依从性的评估方法划分为自我报告评估法、RB评估法、药物计数评估法、电子设备评估法、血药浓度评估法5种,其中自我报告评估法最常用。全球艾滋病ART依从性 $>90\%$ 的平均比例为62%,该研究对20个国家的84个艾滋病治疗依从性 $\geq 90\%$ 的观察研究分析发现,依从性为100%的报道为21个(25.00%), $\geq 95\%$ 的36个

(42.85%), ≥90%的27个(32.15%);影响艾滋病ART患者服药依从性的因素:人类发展指数(HDI)、地区、种族、传播途径为MSM或静脉注射毒品、美沙酮治疗、临床感染分期、焦虑等。Boussari等<sup>[48]</sup>研究了塞内加尔从1999—2009年的317例艾滋病ART患者的依从性与病死率的关系发现:ART的依从性与CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数恢复、病毒抑制和病死率之间显著关联;平均依从性越高,病死率越低。Abaasa等<sup>[49]</sup>从2004年5月至2006年12月,对乌干达首都坎帕拉的897例社区艾滋病ART患者研究发现:95%以上的治疗依从性率为78.2%(701例),依从性差者治疗死亡风险是依从性好者的7.0倍(42.5/6.1);在社区的ART患者,提高治疗依从性可显著提高生存率。Rai等<sup>[50]</sup>从2007年对印度贾坎德邦的239例艾滋病ART患者随访3年研究发现:随访服药依从性较差组的病死率(64.5%, 95%CI: 50.5%~82.4%),高于依从性较好组(15.4%, 95%CI: 11.3%~21.0%);其死亡风险调整比为3.9倍(95%CI: 2.6~6.0)。Cluver等<sup>[51]</sup>研究了684例10~19岁的青少年ART依从性发现:在青少年中告知HIV感染状态可有效提高ART依从性,减少治疗病死率。Eticha和Berhane<sup>[52]</sup>研究发现:做好心理咨询和疏导,加强与病患的沟通,减少给药次数,选择不良反应小的药物,耐药性较好的治疗方案可提高ART患者的服药依从性。较高的依从性是提高ART效果和生存状况的重要保障。

7. 基线BMI值:在艾滋病ART出现之前,已有研究发现超重和肥胖的HIV/AIDS有更高的CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数恢复值和更好的病毒载量抑制水平<sup>[53-55]</sup>。Blashill等<sup>[56]</sup>研究发现:超重和肥胖组的MSM人群HIV感染者,进行ART后,其CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数恢复情况和病毒载量抑制情况,都明显高于BMI值正常组,可能与超重和肥胖组人群体内的Leptin瘦蛋白含量较多有关,而Leptin瘦蛋白有助于人体恢复免疫功能。

Yuh等<sup>[57]</sup>对4311例艾滋病ART患者BMI的治疗前后变化情况与ART生存的关联性进行分析认为,ART后体重增加对生存率的提高程度,取决于ART基线时的BMI值;ART后体重增加,病死率明显降低。Olsen等<sup>[58]</sup>在埃塞俄比亚的研究发现:ART开始时给予营养支持,增加ART患者的BMI值,能有效提高ART效果。Tang等<sup>[59]</sup>研究发现,必要的营养支持对艾滋病ART患者的免疫恢复非常重要,营养支持和咨询服务、干预、慢性非传染性疾病预防一样,可以延长治疗患者的生存寿命。Koethe等<sup>[60]</sup>对北美地区1998—2010年的8381例ART患者队列分析发现,与基线BMI值小于或高于30 kg/m<sup>2</sup>相比,ART基线BMI值在30 kg/m<sup>2</sup>左右,治疗12个月者的CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数恢复度最高。较高的基线BMI值是艾滋病ART生存的保护因素。

8. ART方案:国际上常用2种核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)+1种非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI),或是2种NRTI+1种蛋白酶抑制剂(PI),即由3种药物组成的HAART。

(1)NNRTI:目前,国内外较常用的有奈韦拉平(NVP)和

依非韦仑(EFV)。对这两种NNRTI类药物的比较一直存在较多争议。有研究认为:EFV的病毒学抑制水平、生存率都高于NVP方案组;但也有研究认为NVP的作用效果与EFV无明显差异。支持EFV好于NVP的研究。一项由美国和欧洲地区联合协作的队列研究显示<sup>[61]</sup>:含NVP方案组的ART患者,其死亡风险是含EFV方案组的1.59倍(95%CI: 1.27~1.98)。Pillay等<sup>[62]</sup>研究发现:对比含EFV和含NVP两种治疗方案,在病毒学失败方面,EFV组的病死率( $RR=0.76$ , 95%CI: 0.67~0.87)和病毒学失败率( $RR=0.65$ , 95%CI: 0.59~0.71)均低于NVP组,而病毒抑制成功率高于NVP组( $RR=1.06$ , 95%CI: 0.67~0.87)。Shearer等<sup>[63]</sup>对南非约翰内斯堡的12840名ART患者进行研究发现:在调整年龄、性别、基线CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数后,在ART前12个月,含NVP方案组的患者,其病毒学失败率显著高于EFV方案组( $aRR=1.58$ , 95%CI: 1.13~2.22)。在ART第一年,NRTI药物中,分别含司他夫定(D4T)组、齐多夫定(AZT)组、替诺福韦(TDF)组3种药物的ART生存率差异无统计学意义。Shubber等<sup>[64]</sup>对8个随机对照试验和26个队列研究中的26446例成年人和3975例儿童ART进行研究发现:服用NVP的患者因药物不良反应而终止治疗率为服用EFV患者的2倍。支持EFV与NVP无显著性差异的研究:Annan等<sup>[65]</sup>研究发现,含EFV组和含NVP组的ART患者,病毒载量抑制成功和治疗成功率差异无统计学意义( $HR=0.98$ , 95%CI: 0.83~1.15)。Kryst等<sup>[66]</sup>研究发现:EFV与其他NNRTI药物相比,生存状况上差异无统计学意义( $RR=1.06$ , 95%CI: 0.66~1.68)。

(2)NRTI:目前,国内最常用的有TDF、AZT、3TC(拉米夫定)3种药。D4T因为较严重的毒副作用和较低的治疗效果,已经被更低毒副作用、更高治疗效果的TDF取代<sup>[67]</sup>。Velen等<sup>[68]</sup>对南非6196例ART队列研究发现:NRTI药品中,TDF的死亡率为9.2/100人年(95%CI: 5.9~14.4),D4T的死亡率为17.8/100人年(95%CI: 11.9~26.4),AZT的死亡率是11.1/100人年(95%CI: 7.3~16.7)。Cox多因素生存分析显示:D4T和AZT的调整死亡风险比例分别是TDF的2.7(95%CI: 2.0~3.7)倍和1.4(95%CI: 1.3~1.5)倍,含TDF方案组比含AZT方案组、D4T方案组有更高的生存率。NNRTI药品中,NVP的调整死亡风险比是EFV的1.0(95%CI: 0.9~1.0)倍,含NVP方案组的死亡风险与含EFV组差异无统计学意义。Labhardt等<sup>[69]</sup>对南非莱索托的1539例ART患者研究发现:TDF+3TC+EFV方案比AZT+3TC+EFV方案具有更高的病毒抑制率(93.8% vs. 88.1%; 加权比值比为2.15, 95%CI: 1.29~3.58,  $P=0.003$ )。TDF+3TC+NVP方案与AZT+3TC+NVP方案相比,差异无统计学意义(89.4% vs. 86.7%, 加权比值比为1.99, 95%CI: 0.83~4.75,  $P=0.121$ ),该研究对WHO推荐的TDF+3TC+EFV作为一线ART方案提供了依据。

9. 生存曲线分析:Kaplan-Meier生存曲线是进行生存分析的重要工具。豆智慧等<sup>[28]</sup>研究发现:我国334例AIDS生存分析中,168例ART患者的生存时间 $M=12.1$ (95%CI:

11.9~12.3)年,166例未接受ART患者的生存时间 $M=9.1$ (95%CI:8.7~9.4)年。何昌宇等<sup>[70]</sup>研究发现:唐河县124例ART患者的生存时间 $M=4.73$ (95%CI:4.53~4.92)年,26例未接受ART患者的生存时间是3.36(95%CI:2.66~4.06)年。齐杰等<sup>[71]</sup>研究发现:ART组的平均存活时间是130.8(95%CI:117~145)个月,未接受ART组的平均存活时间是74.9(95%CI:59~90)个月。Kaplan-Meier生存曲线还广泛应用于ART效果评估。O'Connor等<sup>[72]</sup>对英国400例基线 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数 $<100$  cells/ $\mu$ l的ART患者,随访5年后病毒载量抑制成功,以 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数恢复值为终点,恢复到100、150、200、350和500 cells/ $\mu$ l的比例分别是98%、95%、90%、59%和25%。

总之,ART疗效和生存状况受众多因素的影响,对ART高死亡风险的患者重点关注,是提高治疗效果,降低病死率的重要措施。在新的形势下,ART不仅是延长患者生存寿命、改善生存质量的手段,还是预防HIV传播的重要措施。注重对治疗效果的评价、提高患者服药依从性,治疗规范、加强治疗管理队伍的能力建设,药物供应的可及性和新药的开发,都是以后研究的重点内容。对艾滋病ART生存状况的影响因素分析,应进行多因素综合分析,并从临床医学、病毒学、社会医学等专业深入分析各因素间的逻辑关系,并进行多重共线性检验,避免互为因果的循环逻辑错误。

### 参 考 文 献

- [1] Ping LH, Jabara CB, Rodrigo AG, et al. HIV-1 transmission during early antiretroviral therapy: evaluation of two HIV-1 transmission events in the HPTN 052 prevention study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e71557.
- [2] Knoll B, Lassmann B, Temesgen Z. Current status of HIV infection: a review for non-HIV-treating physicians [J]. *Int J Dermatol*, 2007, 46(12): 1219-1228.
- [3] 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, 372(9635): 293-299.
- [4] Sloan CE, Champenois K, Choisy P, et al. Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults[J]. *AIDS*, 2012, 26(1): 45-56.
- [5] van Sighem AI, Gras LA, Reiss P, et al. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals [J]. *AIDS*, 2010, 24(10): 1527-1535.
- [6] Greco DB, Simão M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives [J]. *AIDS*, 2007, 21 Suppl 4: S37-45.
- [7] Achmat Z, Simcock J. Combining prevention, treatment and care: lessons from South Africa [J]. *AIDS*, 2007, 21 Suppl 4: S11-20.
- [8] WHO. Treating 3 million by 2005: making it happen [EB/OL]. (2013-01-03) [2015-06-30]. <http://www.who.int/3by5/publications/documents/en/3by5-StrategyMakingItHappen.pdf>.
- [9] Vitoria M, Vella S, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: adapting guidance to meet the challenges [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2013, 8(1): 12-18.
- [10] World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach (2013 version) [R]. Geneva: WHO, 2013.
- [11] WHO, UNAIDS, UNICEF. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector-progress report 2010 [R]. Geneva: WHO, 2010.
- [12] 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): 241-251, W-52.
- [13] NCAIDS, NCSTD, China CDC. Updating on the AIDS/STD epidemic in China and main response in control and prevention in December, 2014 [J]. *Chin J AIDS STD*, 2015, 21(2): 87. (in Chinese)  
中国疾病预防控制中心,性病艾滋病预防控制中心,性病控制中心. 2014年12月全国艾滋病性病疫情及主要防治工作进展 [J]. *中国艾滋病性病*, 2015, 21(2): 87.
- [14] Kalish LA, McIntosh K, Read JS, et al. Evaluation of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 load,  $CD_4^+$  T cell level, and clinical class as time-fixed and time-varying markers of disease progression in HIV-1-infected children [J]. *J Infect Dis*, 1999, 180(5): 1514-1520.
- [15] Huang P, Tan JG, Ma WZ, et al. Outcomes of antiretroviral treatment in HIV-infected adults: a dynamic and observational cohort study in Shenzhen, China, 2003-2014 [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(5): e007508.
- [16] Zhang FJ, Dou ZH, 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(7): 516-524.
- [17] Zhang FJ, Dou ZH, Yu L, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on mortality in HIV-infected former plasma donors in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(6): 825-833.
- [18] Carriquiry G, Fink V, Koethe JR, et al. Mortality and loss to follow-up among HIV-infected persons on long-term antiretroviral therapy in Latin America and the Caribbean [J]. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18(1): 20016.
- [19] Eguzo KN, Lawal AK, Eseigbe CE, et al. Determinants of mortality among adult HIV-infected patients on antiretroviral therapy in a rural hospital in southeastern Nigeria: a 5-year cohort study [J]. *AIDS Res Treat*, 2014, 2014: 867827.
- [20] Suligoi B, Zucchetto A, Grande E, et al. Risk factors for early mortality after AIDS in the cART era: A population-based cohort study in Italy [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 229.
- [21] Edwards JK, Cole SR, Westreich D, et al. Age at entry into care, timing of antiretroviral therapy initiation, and 10-year mortality among HIV-seropositive adults in the United States [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(7): 1189-1195.
- [22] Jin YT, Wang X, Li ZW, et al. Survival of AIDS patients treated

- with traditional Chinese medicine in rural central China: a retrospective cohort study, 2004–2012 [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:282819.
- [23] Lee MP, Zhou J, Messerschmidt L, et al. Impact of gender on long-term treatment outcomes of highly active antiretroviral therapy (HAART) in the TREAT Asia HIV observational database[J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2015, 29(5):229–231.
- [24] Lesko CR, Cole SR, Miller WC, et al. Ten-year survival by race/ethnicity and sex among treated, HIV-infected adults in the United States[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(11):1700–1707.
- [25] 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, 372(9635):293–299.
- [26] Cornell M, Schomaker M, Garone DB, et al. Gender differences in survival among adult patients starting antiretroviral therapy in South Africa: a multicenter cohort study [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(9):e1001304.
- [27] Wei J, Jia SX, Ning SP, et al. Survival analysis of HIV/AIDS cases receiving free antiretroviral therapy in Yuncheng of Shanxi Province [J]. *Chin J AIDS STD*, 2012, 18(7):448–450. (in Chinese)  
卫军, 贾少贤, 宁少萍, 等. 运城市艾滋病免费ART病例生存分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2012, 18(7):448–450.
- [28] Dou ZH, Yu L, Zhao HX, et al. Survival analysis of 530 HIV infected former unsafe commercial blood and plasma donors [J]. *Chin J Prev Med*, 2008, 42(12):879–883. (in Chinese)  
豆智慧, 于兰, 赵红心, 等. 我国530例既往不安全有偿供血感染艾滋病病毒者生存分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2008, 42(12):879–883.
- [29] Yao ST, Duan S, Xiang LF, et al. Survival analysis on 3 103 HIV/AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong prefecture, Yunnan province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(11):1215–1218. (in Chinese)  
姚仕堂, 段松, 项丽芬, 等. 云南省德宏州3 103例艾滋病患者ART后生存分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(11):1215–1218.
- [30] Maman D, Pujades-Rodriguez M, Nicholas S, et al. Response to antiretroviral therapy: improved survival associated with CD<sub>4</sub> above 500 cells/ $\mu$ l [J]. *AIDS*, 2012, 26(11):1393–1398.
- [31] Facciorusso A, Ferrusquia J, Muscatiello N, et al. Lead time bias in estimating survival outcomes [J]. *Gut*, 2015, doi: 10.1136/gutjnl-2015-310199.
- [32] Hutchison GB, Shapiro S. Lead time gained by diagnostic screening for breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1968, 41(3):665–681.
- [33] Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M, et al. Correcting for lead time and length bias in estimating the effect of screen detection on cancer survival [J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 168(1):98–104.
- [34] Castel AD, Befus M, Willis S, et al. Use of the community viral load as a population-based biomarker of HIV burden [J]. *AIDS*, 2012, 26(3):345–353.
- [35] Huang W, De Gruttola V, Fischl M, et al. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy [J]. *J Infect Dis*, 2001, 183(10):1455–1465.
- [36] Peng ZX, Wang N, Wang L, et al. Development of methods for estimation and prediction on epidemic situation of HIV/AIDS [J]. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(3):294–297. (in Chinese)  
彭志行, 汪宁, 王璐, 等. 艾滋病疫情估计和预测方法研究进展 [J]. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(3):294–297.
- [37] Ma Y, Zhao DC, Yu L, et al. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected adults receiving first-line antiretroviral therapy in 8 provinces in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2):264–271.
- [38] Wu Z, Sullivan SG, Wang Y, et al. Evolution of China's response to HIV/AIDS [J]. *Lancet*, 2007, 369(9562):679–690.
- [39] Xing H, Wang X, Liao LJ, et al. Incidence and associated factors of HIV drug resistance in Chinese HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e62408.
- [40] Liao LJ, Xing H, Su B, et al. Impact of HIV drug resistance on virologic and immunologic failure and mortality in a cohort of patients on antiretroviral therapy in China [J]. *AIDS*, 2013, 27(11):1815–1824.
- [41] Sohn AH, Srikantiah P, Sungkanuparph S, et al. Transmitted HIV drug resistance in Asia [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2013, 8(1):27–33.
- [42] Ma Y, Zhang FJ, Li HQ, et al. Monitoring HIV drug resistance using early warning indicators in China: results from a pilot survey conducted in 2008 [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54 Suppl 4: S300–302.
- [43] Ballif M, Ledergerber B, Battegay M, et al. Impact of previous virological treatment failures and adherence on the outcome of antiretroviral therapy in 2007 [J]. *PLoS One*, 2009, 4(12):e8275.
- [44] Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50(5):529–536.
- [45] Lima VD, Harrigan R, Murray M, et al. Differential impact of adherence on long-term treatment response among naïve HIV-infected individuals [J]. *AIDS*, 2008, 22(17):2371–2380.
- [46] Lima VD, Johnston K, Hogg RS, et al. Expanded access to highly active antiretroviral therapy: A potentially powerful strategy to curb the growth of the HIV epidemic [J]. *J Infect Dis*, 2008, 198(1):59–67.
- [47] Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis [J]. *AIDS Behav*, 2011, 15(7):1381–1396.
- [48] Boussari O, Subtil F, Genolini C, et al. Impact of variability in adherence to HIV antiretroviral therapy on the immunovirological response and mortality [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2015, 15:10.
- [49] Abaasa AM, Todd J, Ekoru K, et al. Good adherence to HAART

- and improved survival in a community HIV/AIDS treatment and care programme: the experience of The AIDS Support Organization (TASO), Kampala, Uganda[J]. *BMC Health Serv Res*, 2008, 8: 241.
- [50] Rai S, Mahapatra B, Sircar S, et al. Adherence to antiretroviral therapy and its effect on survival of HIV-infected individuals in Jharkhand, India[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66860.
- [51] Cluver LD, Hodes RJ, Toska E, et al. "HIV is like a tsotsi. ARVs are your guns": associations between HIV-disclosure and adherence to antiretroviral treatment among adolescents in South Africa[J]. *AIDS*, 2015, 29 Suppl 1: S57-65.
- [52] Eticha T, Berhane L. Caregiver-reported adherence to antiretroviral therapy among HIV infected children in Mekelle, Ethiopia[J]. *BMC Pediatr*, 2014, 14: 114.
- [53] Jones CY, Hogan JW, Snyder B, et al. Overweight and human immunodeficiency virus (HIV) progression in women: associations HIV disease progression and changes in body mass index in women in the HIV epidemiology research study cohort [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 Suppl 2: S69-80.
- [54] Shor-Posner G, Campa A, Zhang G, et al. When obesity is desirable: a longitudinal study of the Miami HIV-1-infected drug abusers (MIDAS) cohort [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 23(1): 81-88.
- [55] Shuter J, Chang CJ, Klein RS. Prevalence and predictive value of overweight in an urban HIV care clinic [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 26(3): 291-297.
- [56] Blashill AJ, Mayer KH, Crane HM, et al. Body mass index, immune status, and virological control in HIV-infected men who have sex with men [J]. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 12(5): 319-324.
- [57] Yuh B, Tate J, Butt AA, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(12): 1852-1859.
- [58] Olsen MF, Abdissa A, Kæstel P, et al. Effects of nutritional supplementation for HIV patients starting antiretroviral treatment: randomised controlled trial in Ethiopia [J]. *BMJ*, 2014, 348: g3187.
- [59] Tang AM, Quick T, Chung M, et al. Nutrition assessment, counseling, and support interventions to improve health-related outcomes in people living with HIV/AIDS: a systematic review of the literature [J]. *J Acquire Immune Defic Syndr*, 2015, 68 Suppl 3: S340-349.
- [60] Koethe JR, Jenkins CA, Shepherd BE, et al. Body mass index and early CD<sub>4</sub> T-cell recovery among adults initiating antiretroviral therapy in North America, 1998-2010 [J]. *HIV Med*, 2015, 16(9): 572-577.
- [61] The HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of efavirenz versus nevirapine-containing regimens on immunologic, virologic and clinical outcomes in a prospective observational study [J]. *AIDS*, 2012, 26(13): 1691-1705.
- [62] Pillay P, Ford N, Shubber Z, et al. Outcomes for efavirenz versus nevirapine-containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68995.
- [63] Shearer K, Brennan AT, Maskew M, et al. The relation between efavirenz versus nevirapine and virologic failure in Johannesburg, South Africa [J]. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17: 19065.
- [64] Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *AIDS*, 2013, 27(9): 1403-1412.
- [65] Annan NT, Nelson M, Mandalia S, et al. The nucleoside backbone affects durability of efavirenz-or nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naive individuals [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(2): 140-146.
- [66] Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-based regimens in antiretroviral-naive HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0124279.
- [67] Gallant JE. Antiretroviral therapy in resource-limited settings: is there still a role for stavudine? [J]. *Antivir Ther*, 2012, 17(8): 1507-1509.
- [68] Velen K, Lewis JJ, Charalambous S, et al. Comparison of tenofovir, zidovudine, or stavudine as part of first-line antiretroviral therapy in a resource-limited-setting: a cohort study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64459.
- [69] Labhardt ND, Bader J, Lejone TI, et al. Is zidovudine first-line therapy virologically comparable to tenofovir in resource-limited settings? [J]. *Trop Med Int Health*, 2015, 20(7): 914-918.
- [70] He CY, Zhao T, Xing YS. Analysis on survival situation and evaluation of the effect of treatment for villages with high HIV/AIDS prevalence in Tanghe County [J]. *Chin J Dis Control Prev* 2009, 13(4): 486-488. (in Chinese)  
何昌宇, 赵涛, 邢运生. 唐河县艾滋病疫情高发村抗病毒治疗效果评价和生存情况分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2009, 13(4): 486-488.
- [71] Qi J, Li LT, Zhang FL, et al. Analysis on influential factors of the survival time of patients with HIV/AIDS in Luohu District of Shenzhen [J]. *Mod Prev Med*, 2013, 40(12): 2196-2197, 2202. (in Chinese)  
齐杰, 李林涛, 张风雷, 等. 深圳市罗湖区艾滋病患者生存时间影响因素分析 [J]. *现代预防医学*, 2013, 40(12): 2196-2197, 2202.
- [72] O' Connora JL, Smitha CJ, Lampe FC, et al. Failure to achieve a CD<sub>4</sub><sup>+</sup> cell count response on combination antiretroviral therapy despite consistent viral load suppression [J]. *AIDS*, 2014, 28(6): 919-924.

(收稿日期: 2015-07-01)

(本文编辑: 王岚)