

18 岁及以上 HIV 感染者抗病毒治疗后 CD₄⁺T 淋巴细胞计数水平比较

郭小茜 马烨 豆智慧 吴亚松 赵德才 蔡卫平 李勇 董兴齐

102206 北京, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心治疗与关怀室(郭小茜、马烨、豆智慧、吴亚松、赵德才); 510060 广州市第八人民医院传染科(蔡卫平); 545005 柳州, 广西壮族自治区龙潭医院(李勇); 650000 昆明, 云南省艾滋病关爱中心(董兴齐)

通信作者: 马烨, Email: artinfo@chinaaids.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.010

【摘要】 目的 观察并比较 ≥18 岁 HIV 感染者(感染者)接受国家免费艾滋病抗病毒治疗(ART)36 个月内, 不同年龄组 CD₄⁺T 淋巴细胞(CD₄)计数水平, 探讨年龄因素对参加 ART 的感染者 CD₄ 计数水平的影响。方法 研究对象为 2010 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日在广州市、柳州市和昆明市 3 家艾滋病治疗定点医院初次接受 ART 年龄 ≥18 岁感染者, 观察时间为初次接受 ART 之日(基线)起满 36 个月。研究对象基线和随访数据通过国家 ART 信息系统收集。按照基线年龄分组为 18~49 岁组、50~59 岁组和 ≥60 岁组。CD₄ 计数按照基线水平分为 <200 个/μl 和 200~350 个/μl 两层。以基线和治疗 36 个月内不同时间 CD₄ 计数水平为因变量, 应用混合效应线性模型分析基线年龄、病毒抑制情况、性别、基线 CD₄/CD₈ 比值以及开始 ART 方案等因素对 CD₄ 计数水平的影响。结果 共收集 5 331 例感染者数据。基线 CD₄ <200 个/μl 和 200~350 个/μl 两层的年龄构成差异无统计学意义 ($\chi^2=0.13$, $P=0.938$)。在基线 CD₄ <200 个/μl 层, 50~59 岁组和 ≥60 岁组在 ART 36 个月内的 CD₄ 计数水平均低于 18~49 岁组; 在基线 CD₄ 为 200~350 个/μl 层, 50~59 岁组与 18~49 岁组的 CD₄ 计数水平差异无统计学意义, ≥60 岁组的 CD₄ 计数水平低于 18~49 岁组。结论 年龄是 ART 后 CD₄ 计数水平的相关影响因素, 针对 ≥50 岁感染者应该更早启动 ART, 有助于其免疫功能恢复。

【关键词】 艾滋病; 抗病毒治疗; 年龄; CD₄⁺T 淋巴细胞计数; 混合效应线性模型

CD₄⁺ T lymphocyte responses to anti-retroviral therapy, among HIV/AIDS patients aged 18 and over Guo Xiaoxi, Ma Ye, Dou Zhihui, Wu Yasong, Zhao Decai, Cai Weiping, Li Yong, Dong Xingqi

Division of Treatment and Care, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, China Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China (Guo XX, Ma Y, Dou ZH, Wu YS, Zhao DC); Department of Infectious Diseases, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou 510060, China (Cai WP); The Guangxi Longtan Hospital, Liuzhou 545005, China (Li Y); Yunnan AIDS Care Center, Kunming 650000, China (Dong XQ)

Corresponding author: Ma Ye, Email: artinfo@chinaaids.cn

【Abstract】 **Objective** To compare the differences of CD₄⁺ T lymphocyte (CD₄) counts between patients aged 18 and over, to explore the effect of age on treatment, 36 months after having received the China National Free AIDS Antiretroviral Treatment on HIV/AIDS. **Methods** Through the National ART Information System, we selected those HIV/AIDS patients who initiated the ART 36 months after the ART, between January 1, 2010 and December 31, 2012 in Guangzhou, Liuzhou and Kunming. Patients were divided into age groups as 18-49, 50-59 and 60 or over year olds, at the baseline of treatment. Under different levels of baseline CD₄ counts, we chose the baseline and different time-point of CD₄ counts as dependent variables, applied mixed linear model to analyze the effects of age, viral suppression, gender, baseline CD₄/CD₈ ratio and initial treatment regimen. **Results** A total of 5 331 HIV/AIDS patients were recruited. No differences were found on age group ratios between different levels of baseline CD₄ counts. At the level of baseline CD₄ <200 cells/μl, both

the 50–59 and 60 or above years old groups had lower CD₄ counts than the 18–49 year-old group, within 36 months after the initiation of ART. However, at the baseline CD₄ level of 200–350 cells/ μ l, no significant differences on CD₄ counts between the 50–59 year-old and 18–49 year-old groups were noticed. CD₄ counts seemed lower in the 60 and above year-old group than in the 18–49 year-old group. **Conclusion** Age might serve as an influencing factor on CD₄ counts within 36 months after the initiation of ART, suggesting that earlier initiation of ART might be of help to the recovery of immune function in the 50–59 year-old group.

【Key words】 AIDS; Anti-retroviral therapy; Age; CD₄⁺ T lymphocyte counts; Mixed linear model

研究表明艾滋病已经具有高龄化的趋势,原因可能来自两个方面,一是抗病毒治疗(anti-retroviral therapy, ART)有效地延缓了HIV感染者(感染者)的病程进展、延长了生存期,更多的感染者自然衰老,成为高龄感染者;另一方面, ≥ 50 岁人群新发感染者的人数也在不断增加^[1]。据估计全球 ≥ 50 岁感染者已达420万,非洲撒哈拉沙漠以南地区, ≥ 50 岁感染者占该地区 ≥ 15 岁感染者人口的14%^[2-3],我国 ≥ 50 岁感染者占全部报告感染者的比例也在逐渐上升^[4]。面对这一趋势,许多国家已经关注了 ≥ 50 岁感染者的治疗效果,并发现尽管该人群也会从ART中受益,但是其与较年轻感染者相比,早期死亡率更高、艾滋病进程更迅速^[5-6]。导致这种现象的原因还不清楚,开始治疗时免疫水平和治疗后免疫重建可能与之有关^[7]。CD₄⁺ T淋巴细胞(CD₄)计数是指导ART用药和评价免疫学效果的指标之一。年龄对CD₄计数的影响一直是研究的热点,但是还未得到一致的结论^[8-9]。为了解我国 ≥ 50 岁感染者的免疫学效果和年龄对CD₄计数恢复的影响,本研究从我国该人群所占比例较大的广东省、广西壮族自治区和云南省,选取3家艾滋病治疗定点医院,利用其治疗数据,通过混合效应线性模型比较 ≥ 18 岁感染者在治疗36个月内的CD₄计数水平。

对象与方法

1. 研究对象:2010年1月1日至2012年12月31日期间,在广州市第八人民医院、广西壮族自治区龙潭医院和云南省艾滋病关爱中心初次接受ART的感染者。研究对象入选标准:①基线年龄 ≥ 18 岁;②开始ART治疗方案为标准一线方案;③有基线CD₄和CD₈计数数据。按照2013年前的治疗标准^[10],只有66例 ≥ 50 岁感染者的基线CD₄计数 > 350 个/ μ l,故本研究对基线CD₄计数 > 350 个/ μ l感染者不做分析。感染HIV后,机体CD₄/CD₈比值多发生倒置而 < 1 ,只有极少数基线该比值 ≥ 1 的感染者,所以本研究也不对其进行分析。本研究已通过中国CDC性

病艾滋病预防中心伦理委员会审查。

2. 研究方法:

(1)研究内容与数据收集:不同基线CD₄分层中,分别以基线年龄分组、病毒抑制情况、性别、婚姻状况、基线CD₄/CD₈比值和开始治疗方案为影响治疗后的CD₄计数水平的研究因素,以基线和治疗3、6、9、12、18、24、30和36个月时的CD₄计数为混合效应线性模型的因变量。其中基线年龄分为18~49岁组(参照组)、50~59岁组和 ≥ 60 岁组^[5, 11],基线CD₄分为 < 200 个/ μ l和200~350个/ μ l两层^[12]。

治疗过程中,各医院对研究对象在第1年内每3个月进行1次CD₄、CD₈亚群检测,之后每年2次检测;每年进行1次病毒载量检测。研究对象的基线资料、实验室检测结果以及治疗状态(在治、失访、死亡、停药和转诊)均由医院收集并上报至国家艾滋病ART信息系统。本研究通过该系统收集研究对象的基线和治疗36个月内的治疗数据。

(2)相关定义:①基线:研究对象开始ART的时间;②观察时间:观察在治者到ART满36个月,如未36个月发生失访、死亡、停药和转诊等情况,则观察到发生该事件时;③失访:将研究对象在规定的领药日期之后90 d内无新的随访信息,定义为失访,发生失访之日为规定的领药日期之后第90天^[10];④病毒抑制:保持病毒抑制定义为治疗6个月后保持病毒载量 < 400 拷贝/ml,病毒抑制失败定义为治疗6个月后有病毒载量 ≥ 400 拷贝/ml的检测结果,无病毒载量检测结果记为缺失;⑤标准一线ART方案:替诺福韦(TDF)/齐多夫定(AZT)/司他夫定(d4T)+拉米夫定(3TC)+依非韦伦(EFV)/奈韦拉平(NVP)。

(3)统计学分析:基线人口学特征描述与分析用M(IQR)描述基线年龄的集中与离散趋势,用频数或构成比(%)描述分类资料,分类资料的统计分析选择 χ^2 检验。混合效应线性模型分析:首先根据因变量,拟合常见的协方差结构,对比其检验统计量,选取检验统计量数值较小的协方差结构(若统计量很

接近则选取含参数个数最少的)作为适合模型的协方差结构。在该结构下进行研究因素的单因素、多因素分析。多因素分析时将时间的平方效应和基线年龄与病毒抑制情况的二阶交互项纳入模型,对模型中所有因素进行筛选,逐步剔除不具有统计学意义的协变量($P \geq 0.05$),最后求解基线年龄及剩余协变量的固定效应参数估计值(*Estimate*)。以变量中某组为参照(*Estimate*=0.00),另一组的*Estimate*为负值,则说明该组在治疗 36 个月内 CD₄计数低于参照组,反之,则说明该组在 CD₄计数高于参照组。计算校正影响因素后 3 个年龄组在不同治疗时间的 CD₄校正均数。数据处理和分析均采用 SAS 9.3 软件。

结 果

确定 5 331 例研究对象进入队列,其中 18 ~ 49 岁组 4 187 例(78.5%)、50 ~ 59 岁组 632 例(11.9%)、≥ 60 岁组 512 例(9.6%)。

1. 基线情况与病毒抑制情况:基线 CD₄< 200 个/μl 层中,3 个年龄组的构成比分别为 78.5% (2 986/3 806)、11.8% (451/3 806) 和 9.7% (369/3 806),基线 CD₄为 200 ~ 350 个/μl 层中,3 个年龄组的构成比分别为 78.8% (1 201/1 525)、11.9% (181/1 525)和 9.4%(143/1 525),这两层的年龄构成差异无统计学意义($\chi^2=0.13, P=0.938$)。在这两层中,3 个年龄组在性别构成($\chi^2=20.01, P<0.001$; $\chi^2=8.11, P=0.017$)和婚姻状况构成($\chi^2=37.15, P<0.001$; $\chi^2=50.10, P<0.001$)的总体差异

存在统计学意义(表 1)。

基线 CD₄<200 个/μl 层中,3 个年龄组分别有 77.5%(2 315/2 986)、70.1%(316/451)和 60.7%(224/369)感染者在治疗过程中保持病毒抑制,其构成差异无统计学意义($\chi^2=0.05, P=0.974$);基线 CD₄为 200 ~ 350 个/μl 层中,3 个年龄组分别有 85.7% (1 029/1 201)、81.8%(148/181)和 67.8%(97/143)感染者在治疗过程中保持病毒抑制,构成差异无统计学意义($\chi^2=0.82, P=0.665$)。

2. 研究对象的 CD₄计数水平影响因素分析:本研究确定空间幂相关结构作为适合模型的协方差结构。基线 CD₄<200 个/μl 层中,分析表明 50 ~ 59 岁和 ≥60 岁感染者在治疗 36 个月中 CD₄计数均低于 18 ~ 49 岁组,*Estimate* 分别为 -18.87($P=0.001$)和 -20.68($P=0.003$)。其余变量的*Estimate*见表 2。基线 CD₄为 200 ~ 350 个/μl 层中,分析表明 ≥60 岁感染者在治疗 36 个月内 CD₄计数低于 18 ~ 49 岁组,*Estimate* 为 -34.06($P<0.001$)。50 ~ 59 岁感染者在治疗 36 个月内 CD₄计数与 18 ~ 49 岁组差异无统计学意义。其余变量的固定效应参数估计值见表 2。

3. 研究对象的 CD₄校正均数比较:在基线 CD₄< 200 和 200 ~ 350 个/μl 这两层中,3 个年龄组的 CD₄校正均数逐渐上升。基线 CD₄<200 个/μl 层中,在治疗 3、6、9 和 12 个月时,50 ~ 59 岁感染者和 ≥60 岁感染者与 18 ~ 49 岁感染者的 CD₄校正均数差异均无统计学意义,但是 12 个月后,50 ~ 59 岁感染者和 ≥60 岁感染者的 CD₄校正均数均低于 18 ~ 49 岁感染者。基线 CD₄为 200 ~ 350 个/μl 层中,50 ~ 59 岁感

表 1 5 331 例 ≥18 岁 HIV 感染者基线特征描述与分析

基线特征	合计	基线 CD ₄ <200 个/μl			χ^2 值	P 值	200 个/μl ≤ 基线 CD ₄ ≤ 350 个/μl			χ^2 值	P 值
		基线年龄(岁)					基线年龄(岁)				
		18 ~ 49	50 ~ 59	≥60			18 ~ 49	50 ~ 59	≥60		
基线年龄(岁)											
M(IQR)		36(30 ~ 41)	55(52 ~ 57)	65(62 ~ 70)							
性别					20.01	<0.001			8.11	0.017	
男	3 559	2 006(67.2)	323(71.6)	288(78.1)			730(60.8)	108(59.7)	104(72.7)		
女	1 772	980(32.8)	128(28.4)	81(21.9)			471(39.2)	73(40.3)	39(27.3)		
婚姻状况*					37.15	<0.001				50.10	<0.001
已婚或同居	3 556	1 936(64.8)	334(74.1)	288(78.0)			732(60.9)	148(81.8)	118(82.5)		
未婚、离异或分居、丧偶	1 760	1 045(35.0)	115(25.5)	81(22.0)			462(38.5)	33(18.2)	24(16.8)		
基线 CD ₄ /CD ₈ 比值					6.19	0.045				2.05	0.359
<0.30	4 361	2 787(93.3)	407(90.2)	339(91.9)			663(55.2)	94(51.9)	71(49.7)		
0.30 ~ 0.99	970	199(6.7)	44 (9.8)	30(8.1)			538(44.8)	87(48.1)	72(50.3)		
开始治疗方案					1.31	0.519				1.81	0.405
AZT/d4T+3TC+EFV/NVP	4 910	2 754(92.2)	412(91.4)	345(93.5)			1 096(91.3)	170(93.9)	133(93.0)		
TDF+3TC+EFV/NVP	421	232(7.8)	39(8.6)	24(6.5)			105(8.7)	11(6.1)	10(7.00)		
合 计	5 331	2 986(78.5)	451(11.8)	369(9.7)			1 201(78.8)	181(11.9)	143(9.4)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);*有数据缺失(婚姻状况合计缺失 15 例,不同基线 CD₄分层中分别缺失 7 和 8 例)

表2 ≥18岁HIV感染者ART 36个月内CD₄计数水平的影响因素固定效应分析

影响因素	基线CD ₄ <200个/μl							基线CD ₄ 为200~350个/μl						
	例数 (%)	单因素分析			多因素分析			例数 (%)	单因素分析			多因素分析		
		Estimate	s _E	P值	Estimate	s _E	P值		Estimate	s _E	P值	Estimate	s _E	P值
基线年龄组(岁)														
18~	2 986 (78.5)	0.00			0.00			1 201 (78.8)	0.00			0.00		
50~	451 (11.9)	-22.03	6.85	0.001	-18.87	5.89	0.001	181 (11.9)	-14.60	9.63	0.130	-13.60	8.61	0.114
≥60	369 (9.7)	-29.33	7.96	<0.001	-20.68	6.93	0.003	143 (9.4)	-42.79	11.41	<0.001	-34.06	10.44	0.001
病毒抑制情况 ^a														
保持病毒抑制	2 855 (91.3)	0.00			0.00			1 274 (94.0)	0.00			0.00		
病毒抑制失败	271 (8.7)	-63.19	7.96	<0.001	-59.98	6.64	<0.001	82 (6.0)	-79.33	13.32	<0.001	-76.17	11.88	<0.001
性别														
男	2 617 (68.8)	0.00			0.00			942 (61.8)	0.00			0.00		
女	1 189 (31.2)	46.08	4.55	<0.001	41.15	3.92	<0.001	583 (38.2)	30.06	6.30	<0.001	27.40	5.72	<0.001
基线CD ₄ /CD ₈ 比值														
<0.30	3 533 (92.8)	0.00			0.00			828 (54.3)	0.00			0.00		
0.30~0.99	273 (7.2)	98.31	8.07	<0.001	94.82	15.94	<0.001	697 (45.7)	32.41	6.15	<0.001	26.66	5.57	<0.001
婚姻状况 ^a														
已婚或同居	2 558 (67.3)	0.00			-			998 (65.8)	0.00			-		
未婚、离异或分居、丧偶	1 241 (32.7)	-11.39	4.61	0.014	-19.15	-	-	519 (34.2)	1.63	6.54	0.803	-	-	-
开始治疗方案														
AZT/d4T+3TC+EFV/NVP	3 511 (92.2)	0.00			0.00			1 399 (91.7)	0.00			0.00		
TDF+3TC+EFV/NVP	295 (7.8)	8.72	8.00	0.276	14.50	6.79	0.033	126 (8.3)	29.95	11.03	0.007	26.19	9.83	0.008

注:括号内数据为构成比(%);^a有数据缺失(病毒抑制情况合计缺失849例,不同基线CD₄分层分别缺失680和169例;婚姻状况合计缺失15例,不同基线CD₄分组分别缺失7和8例);Estimate为影响因素的固定效应参数估计值

者与18~49岁感染者在不同时间的CD₄校正均数差异均无统计学意义。在治疗12个月内,≥60岁感染者与18~49岁感染者的CD₄校正均数差异均无统计学意义,在12、30和36个月时其校正均数均低于与18~49岁感染者。见表3。

讨论

本研究比较ART 36个月内不同年龄组感染者的CD₄应答差异,结果显示治疗后不同年龄组感染者CD₄计数均逐步上升,与既往研究一致^[13]。年龄影响CD₄应答,≥60岁组CD₄计数低于18~49岁组,免疫功能恢复情况较差与Semeere等^[11]研究结论一致。治疗后高年龄组CD₄计数低于低年龄组,主要与免疫衰老有关:包括胸腺随着年龄增长体积萎缩、部分被脂肪组织替代及内环境失衡,免疫细胞多次复制后激活凋亡机制致使T淋巴细胞进入复制衰老

状态,诸如纯真T淋巴细胞在内的T淋巴细胞计数下降以及T淋巴细胞分泌细胞因子紊乱等^[14];并且高年龄感染者免疫系统还受到HIV的破坏,免疫衰老会更加迅速。本研究还发现在基线CD₄<200个/μl层,50~59岁组和≥60岁组在治疗3、6和9个月时的CD₄校正均数均与18~49岁组无差异,Semeere等^[11]也发现治疗第1年内不同年龄组感染者CD₄恢复没有差异。这可能与治疗后CD₄增长的来源不同有关:治疗第1年内CD₄增长主要靠淋巴组织中细胞的重新分布和外周记忆T淋巴细胞的增殖,此后CD₄增长主要由新生的纯真T淋巴细胞补充。所以尽管免疫衰老可以影响CD₄,但是这种影响对高年龄感染者的纯真CD₄增殖更加明显。

机体免疫系统内还存在免疫生长因子和细胞因子的调控机制,因此纯真CD₄计数随年龄增长而下降是一个长期的过程^[15]。在基线CD₄为200~

表 3 ≥18 岁 HIV 感染者 ART 36 个月内不同时间的 CD₄校正均数(个/μl, $\bar{x} \pm s_x$)

基线 CD ₄ 计数 (个/μl)	ART 时间 (月)	18 ~ 49 岁组			50 ~ 59 岁组			≥60 岁组			
		$\bar{x} \pm s_x$	95%CI	P 值	$\bar{x} \pm s_x$	95%CI	P 值	$\bar{x} \pm s_x$	95%CI	P 值	
<200	3	171±2.64	166 ~ 176	<0.001	181±7.19	167 ~ 195	<0.001	188±8.57	171 ~ 205	<0.001	
	6	191±2.63	185 ~ 196	<0.001	189±7.14	175 ~ 203	<0.001	193±8.57	176 ~ 210	<0.001	
	9	213±2.64	208 ~ 218	<0.001	209±7.17	195 ~ 223	<0.001	213±8.55	196 ~ 229	<0.001	
	12	237±2.64	231 ~ 242	<0.001	220±7.19	206 ~ 234	<0.001	224±8.61	207 ~ 241	<0.001	
	18	279±2.68	273 ~ 284	<0.001	252±7.34	238 ~ 266	<0.001	247±8.81	230 ~ 264	<0.001	
	24	310±2.75	304 ~ 315	<0.001	273±7.57	258 ~ 288	<0.001	261±9.14	243 ~ 279	<0.001	
	30	331±2.79	326 ~ 337	<0.001	286±7.73	271 ~ 302	<0.001	289±9.31	270 ~ 307	<0.001	
	36	352±2.86	346 ~ 357	<0.001	310±7.99	294 ~ 325	<0.001	293±9.80	274 ~ 312	<0.001	
	200 ~ 350	3	368±4.61	359 ~ 377	<0.001	364±12.11	340 ~ 388	<0.001	358±14.95	329 ~ 388	<0.001
		6	390±4.59	381 ~ 399	<0.001	386±12.11	363 ~ 410	<0.001	367±14.80	340 ~ 398	<0.001
9		417±4.60	408 ~ 427	<0.001	402±12.17	378 ~ 426	<0.001	389±15.20	359 ~ 418	<0.001	
12		429±4.60	420 ~ 438	<0.001	412±12.24	388 ~ 436	<0.001	382±15.02	353 ~ 412	<0.001	
18		468±4.68	459 ~ 478	<0.001	443±12.46	419 ~ 468	<0.001	436±15.62	405 ~ 466	<0.001	
24		495±4.80	486 ~ 504	<0.001	478±12.70	453 ~ 502	<0.001	457±16.01	426 ~ 489	<0.001	
30		520±4.86	510 ~ 529	<0.001	505±13.07	479 ~ 530	<0.001	463±16.37	431 ~ 495	<0.001	
36		525±5.01	515 ~ 534	<0.001	507±13.38	481 ~ 533	<0.001	476±16.80	443 ~ 509	<0.001	

350 个/μl 层, 50 ~ 59 岁组在治疗 36 个月内 CD₄ 恢复情况与 18 ~ 49 岁组是相似的, 说明较高的基线 CD₄ 水平, 治疗后 50 ~ 59 岁组的纯真 CD₄ 下降并不明显; 对比基线 CD₄ < 200 个/μl 层中, 50 ~ 59 岁组 CD₄ 计数低于 18 ~ 49 岁组的表现, 说明在较低的基线 CD₄ 水平, 衰老对免疫重建影响更明显。不同的基线 CD₄ 水平下开始治疗, 50 ~ 59 岁组 CD₄ 恢复情况并不一定与 18 ~ 49 岁组存在差异。这也提示现有的治疗后 CD₄ 与基线年龄关系的研究结论存在分歧, 可能是由于各研究设计中基线 CD₄、年龄构成以及对其校正的方法不同造成的。

CD₄/CD₈ 比值也是评价机体免疫功能的指标之一, 反映 T 淋巴细胞激活状态。大部分感染者该比值 < 1, 并且在治疗一段时间内, 该比值仍会保持 < 1, 现有研究多关注治疗后该比值恢复 > 1 的影响因素如基线 CD₄ 水平^[16], 有关该比值对 CD₄ 计数影响的研究还不多。Tang 等^[17]的研究表明感染早期 CD₄/CD₈ 比值与感染后 CD₄ 可以保持 > 350 个/μl 有关。Hocqueloux 等^[18]研究认为治疗前 CD₄/CD₈ 比值 > 0.50 是免疫恢复的保护因素。本研究发现, 与 CD₄/CD₈ 比值 < 0.30 的感染者比较, 基线 CD₄/CD₈ 比值为 0.30 ~ 0.99 的感染者 CD₄ 恢复情况较好。

对其他影响因素的分析表明, 女性在治疗 36 个月内 CD₄ 计数高于男性, 可能是女性酒精摄入量低的生活习惯(酒精对 ART 药物有负面影响)和缺乏雄性激素对胸腺的抑制作用^[19-20]; 接受含 TDF 治疗方案者 CD₄ 计数较高, 与 Zhang 等^[21]接受 TDF 治疗者免疫恢复优于接受 AZT/d4T 治疗者的研究结论

一致。

感染者在接受治疗的过程中接受了多次 CD₄ 检测, 各时点 CD₄ 计数存在内部相关, 因此采用混合效应线性模型分析研究对象 CD₄ 应答特点。该方法既能考虑到重复测量资料的内部相关性, 又不拘泥于应用条件, 还可以利用具有缺失值的资料, 更适合本研究的数据资料特点^[22]。研究对象均来自 3 家省级传染病医院, 基本消除了不同级别医疗机构对于治疗效果的影响。

综上所述, 在 ART 36 个月内, 基线 CD₄ ≤ 350 个/μl 的 ≥ 60 岁感染者 CD₄ 计数低于 18 ~ 49 岁感染者, 两者产生差距主要在治疗 12 个月后; 50 ~ 59 岁感染者在较高的基线 CD₄ 水平下接受治疗, 其 CD₄ 计数可以达到与 18 ~ 49 岁感染者相似的水平。年龄和基线 CD₄ 水平均可以影响高年龄组感染者的 CD₄ 计数水平的恢复, 年龄是 ART 后 CD₄ 计数水平的相关影响因素, 针对 ≥ 50 岁感染者应该更早启动 ART, 有助于其免疫功能恢复。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 许艳, 王璐. 国内外 ≥ 50 岁年龄组人群艾滋病流行特征及危险因素[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(11): 1166-1169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.11.025.
- Xu Y, Wang L. The prevalence characteristics and risk factors of AIDS among people fifty years or older, at home and abroad[J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32(11): 1166-1169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.11.025.
- [2] Negin J, Cumming RG. HIV infection in older adults in sub-Saharan Africa: extrapolating prevalence from existing data

- [J]. Bull World Health Organ, 2010, 88 (11) : 847-853. DOI: 10.2471/BLT.10.076349.
- [3] Mahy M, Autenrieth CS, Stanecki K, et al. Increasing trends in HIV prevalence among people aged 50 years and older: evidence from estimates and survey data [J]. AIDS, 2014, 28 Suppl 4: S453-459. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000479.
- [4] 黑发欣, 王璐, 秦倩倩, 等. 中国50岁以上人群艾滋病疫情特点及流行因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32 (5) : 526-527. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.05.025. Hei FX, Wang L, Qin QQ, et al. Epidemiological analysis on the characteristics and related factors of HIV/AIDS in 50-year and older Chinese population [J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32 (5) : 526-527. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.05.025.
- [5] Cardoso SW, Torres TS, Santini-Oliveira M, et al. Aging with HIV: a practical review [J]. Braz J Infect Dis, 2013, 17 (4) : 464-479. DOI: 10.1016/j.bjid.2012.11.007.
- [6] Heigele A, Joas S, Regensburger K, et al. Increased susceptibility of CD₄⁺ T cells from elderly individuals to HIV-1 infection and apoptosis is associated with reduced CD₄ and enhanced CXCR4 and FAS surface expression levels [J]. Retrovirology, 2015, 12: 86. DOI: 10.1186/s12977-015-0213-1.
- [7] Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. Poor initial CD₄⁺ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2008, 48(5) : 541-546. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31817bebb3.
- [8] Fatti G, Mothibi E, Meintjes G, et al. Antiretroviral treatment outcomes amongst older adults in a large multicentre cohort in South Africa [J]. PLoS One, 2014, 9(6) : e100273. DOI: 10.1371/journal.pone.0100273.
- [9] Szadkowski L, Tseng A, Walmsley SL, et al. Short communication: effects of age on virologic suppression and CD₄ cell response in HIV-positive patients initiating combination antiretroviral therapy [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2012, 28 (12) : 1579-1583. DOI: 10.1089/AID.2012.0018.
- [10] 张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 184-185. Zhang FJ. National guidelines for free AIDS antiretroviral treatment in China [M]. 3rd ed. Beijing: People Hygiene Press, 2012: 184-185.
- [11] Semeere AS, Lwanga I, Sempa J, et al. Mortality and immunological recovery among older adults on antiretroviral therapy at a large urban HIV clinic in Kampala, Uganda [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2014, 67 (4) : 382-389. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000330.
- [12] Asfaw A, Ali D, Eticha T, et al. CD₄ cell count trends after commencement of antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tigray, Northern Ethiopia: a retrospective cross-sectional study [J]. PLoS One, 2015, 10(3) : e0122583. DOI: 10.1371/journal.pone.0122583.
- [13] 江河, 朱秋映, 蓝光华, 等. 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 [J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36 (10) : 1125-1128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.019. Jiang H, Zhu QY, Lan GH, et al. Analysis on dynamic variations of CD₄⁺ T-Lymphocytes counts and influencing factors among patients receiving highly active antiretroviral therapy in Guangxi Zhuang autonomous region [J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36 (10) : 1125-1128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.019.
- [14] Moro-García MA, Alonso-Arias R, López-Larrea C. When aging reaches CD₄⁺ T-Cells: phenotypic and functional changes [J]. Front Immunol, 2013, 4: 107. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00107.
- [15] Qin L, Jing X, Qiu Z, et al. Aging of immune system: immune signature from peripheral blood lymphocyte subsets in 1 068 healthy adults [J]. Aging, 2016, 8(5) : 848-859. DOI: 10.18632/aging.100894.
- [16] Leung V, Gillis J, Raboud J, et al. Predictors of CD₄: CD₈ ratio normalization and its effect on health outcomes in the era of combination antiretroviral therapy [J]. PLoS One, 2013, 8(10) : e77665. DOI: 10.1371/journal.pone.0077665.
- [17] Tang JM, Li XL, Price MA, et al. CD₄: CD₈ lymphocyte ratio as a quantitative measure of immunologic health in HIV-1 infection: findings from an African cohort with prospective data [J]. Front Microbiol, 2015, 6: 670. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00670.
- [18] Hocqueloux L, Avettand-Fènoël V, Jacquot S, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68 (5) : 1169-1178. DOI: 10.1093/jac/dks533.
- [19] Olsen NJ, Kovacs WJ. Evidence that androgens modulate human thymic T cell output [J]. J Invest Med, 2011, 59(1) : 32-35.
- [20] Kipp W, Alibhai A, Saunders LD, et al. Gender differences in antiretroviral treatment outcomes of HIV patients in rural Uganda [J]. AIDS Care, 2010, 22 (3) : 271-278. DOI: 10.1080/09540120903193625.
- [21] Zhang FD, Sun MY, Sun JJ, et al. The risk factors for suboptimal CD₄ recovery in HIV infected population: an observational and retrospective study in Shanghai, China [J]. Bio Sci Trends, 2015, 9(5) : 335-341. DOI: 10.5582/bst.2015.01107.
- [22] 臧春鹏, 赵德才, 豆智慧, 等. 利用混合效应线性模型分析 HAART 后的 CD₄⁺ 细胞变化 [J]. 中国热带医学, 2007, 7(12) : 2206-2207, 2222. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2007.12.013. Zang CP, Zhao DC, Dou ZH, et al. Observation on the variations of CD₄⁺ cell after highly-active antiretroviral treatment utilizing linear mixed effects model [J]. Chin Trop Med, 2007, 7 (12) : 2206-2207, 2222. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2007.12.013.

(收稿日期: 2017-03-01)

(本文编辑: 斗智)