

广西壮族自治区2008—2015年艾滋病病毒感染者基线CD₄⁺T淋巴细胞计数水平对抗病毒治疗脱失的影响

刘玄华 朱秋映 苏锦明 孟琴 周信娟 沈智勇 唐振柱 杨文敏
阮玉华 邵一鸣

530028 南宁,广西壮族自治区疾病预防控制中心(刘玄华、朱秋映、苏锦明、孟琴、周信娟、沈智勇、唐振柱、杨文敏); 102206 北京,中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(阮玉华、邵一鸣)

通信作者:杨文敏, Email:ywm5839@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.09.014

【摘要】 目的 探讨HIV感染者开始抗病毒治疗(ART)时基线CD₄⁺T淋巴细胞计数(CD₄)不同水平对治疗脱失的影响。方法 采用回顾性队列研究方法,从艾滋病防治基本信息系统ART库选取2008—2015年广西壮族自治区(广西)首次开始ART、年龄≥18岁的HIV感染者,分析其ART脱失情况,随访时间截至2016年5月30日。采用Cox比例风险模型分析ART时基线CD₄不同水平对ART脱失的影响。结果 共计58 502例HIV感染者进入队列,平均脱失比例为4.8/100人年。在控制了年龄、性别、婚姻状况、感染途径、ART前WHO临床分期、初始治疗方案、目前治疗方案、治疗方案改变、ART开始年份等因素后,基线CD₄为200~、351~、≥500个/μl组HIV感染者的脱失风险分别是<200个/μl组的1.110(95%CI: 1.053~1.171, P<0.001)、1.391(95%CI: 1.278~1.514, P<0.001)、1.695(95%CI: 1.497~1.918, P<0.001)倍。HIV感染者因为依从性差而停药的比例为56.0%(1 601/2 861)。结论 随着HIV感染者接受ART时CD₄水平提高,ART脱失风险明显增加。为减少ART脱失,应充分考虑开始ART时CD₄水平,加强依从性宣传教育和治疗机构人员培训。

【关键词】 艾滋病病毒感染者; 抗病毒治疗; CD₄⁺T淋巴细胞计数; 脱失

基金项目:广西八桂学者艾滋病防控关键技术岗位专项经费

Effect of baseline CD₄⁺ T cell count on drop-out of antiretroviral therapy in HIV infected persons in Guangxi Zhuang Autonomous Region, 2008 — 2015 Liu Xuanhua, Zhu Qiuying, Su Jinming, Meng Qin, Zhou Xinjuan, Shen Zhiyong, Tang Zhenzhu, Yang Wenmin, Ruan Yuhua, Shao Yiming
Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530028, China (Liu XH, Zhu QY, Su JM, Meng Q, Zhou XJ, Shen ZY, Tang ZZ, Yang WM); National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China (Ruan YH, Shao YM)

Corresponding author: Yang Wenmin, Email: ywm5839@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of baseline CD₄⁺ T cell count (CD₄) on drop-out of antiretroviral therapy (ART) in HIV infected persons. **Methods** Retrospective cohort was conducted in this study. HIV infected persons aged ≥18 years and receiving free ART for the first time in Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guangxi) from 2008 to 2015 were selected from the antiretroviral treatment database of National Comprehensive HIV/AIDS Information System, with follow-up conducted till May 30, 2016. Cause-specific Cox proportional hazard models were used to evaluate effect of different CD₄ on the drop-out of ART in the HIV infected persons. **Results** A total of 58 502 eligible study participants were included in this retrospective cohort study. The average drop-out ratio was 4.8/100 person-years. After controlling the following baseline covariates: age, sex, marital status, route of HIV infection, WHO clinical stage before ART, initial/current ART regimen, ART regimen adjustment, and year of initiating ART for potential confounding, the adjusted HR of

drop-out for HIV infected persons with 200– cells/ μ l, 351–cells/ μ l and \geq 500 cells/ μ l were 1.110 (95%CI: 1.053–1.171, $P<0.001$), 1.391 (95%CI: 1.278–1.514, $P<0.001$) and 1.695 (95%CI: 1.497–1.918, $P<0.001$), respectively, in risk for drop-out compared with those with baseline CD₄ <200 cells/ μ l. Among the HIV infected persons, 56.0% (1 601/2 861) of drug withdrawal was due to poor compliance with medication. **Conclusions** With the increase of baseline CD₄ when initiating ART, the risk for the drop-out in HIV infected persons increased significantly. To further reduce the drop-out of ART, it is important to take CD₄ into account in initiating ART and to strengthen the health education on treatment compliancy and training for healthcare providers.

[Key words] HIV infected persons; Antiretroviral therapy; CD₄⁺ T cell count; Drop-out

Fund program: Guangxi Bagui Scholars Program of Key Technical Position for HIV/AIDS Prevention and Control

抗病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)能显著降低HIV感染者死亡风险并改善生存质量,多项随机对照试验研究发现在CD₄⁺T淋巴细胞计数(CD₄)水平高时开始ART更能满足实际需要,治疗效果更好^[1]。WHO对ART的CD₄标准进行了多次调整,从<200个/ μ l提高至 \leq 350个/ μ l^[2],到2015年建议为不考虑CD₄水平或WHO临床分期,所有HIV感染者均可接受ART^[3]。研究表明,早期ART可以延缓艾滋病相关事件的发生、降低发病和死亡,但开始ART时基线CD₄水平高的治疗依从性并非最佳^[4-6]。广西壮族自治区(广西)HIV感染者占全国的12.0%,对我国的艾滋病防治工作进展有重要影响。广西于2003年启动ART工作^[7],2008年成年人HIV感染者ART按照CD₄ \leq 350个/ μ l标准,截至2014年底,HIV感染者在治人数为41 859例^[8]。本研究基于2008—2015年广西艾滋病ART库开展了回顾性队列研究,以检验HIV感染者开始ART时基线CD₄不同水平对队列脱失影响。

对象与方法

1. 研究对象:选取全国艾滋病基本防治信息系统ART库中2008年1月1日至2015年12月31日在广西首次开始ART的成年HIV感染者(包括感染者和患者)。纳入标准:①开始ART的年龄 \geq 18岁;②ART开始日期明确;③开始ART的CD₄检测标准按照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》的实验室标准执行。排除标准:①年龄<18岁;②无随访记录;③无死亡/失访/转出/停药日期;④无治疗方案。

2. 研究方法及内容:采用回顾性队列研究方法,根据《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》要求,收集HIV感染者开始ART时的基线人口学特征、基线CD₄等临床特征及治疗信息、每次随访时的失访/停药(脱失)情况和ART持续时间等信息。在开始ART后第0.5、1、2、3、6、9、12个月,依次进行7次随

访,之后每年随访4次,以评估ART对HIV感染者脱失的影响。研究起点为HIV感染者开始ART的时间,随访终点为2016年5月30日,在随访期间脱失即为结局事件发生,生存时间为开始ART日期到脱失日期间隔,死亡、转出或截至随访终点时仍存活病例的数据按统计学要求作为截尾数据处理。脱失包括失访和停药,指感染者在开始ART一段时间后由于种种原因无法随访到或自行停药而退出治疗。脱失比例为脱失的感染者占队列总随访人年的比例。随访率为在治/死亡/转出等非脱失感染者占队列总随访人年的比例。根据基线CD₄水平分组:<200、200~、351~、 \geq 500个/ μ l及未做CD₄检测组,以CD₄<200个/ μ l组为对照组,探讨HIV感染者基线CD₄与ART后脱失风险的关联。

3. 统计学分析:使用SPSS 23.0软件对数据进行整理分析。分析调查对象脱失比例及其95%CI,按每100人年计算脱失比例。采用Cox比例风险模型进行单因素和多因素分析,在控制了基线年龄、性别、感染途径、治疗前WHO临床分期、初始及目前治疗方案、治疗方案改变、治疗开始年份等潜在混杂因素后,评估基线CD₄水平对HIV感染者治疗脱失的影响。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,双侧检验。

结 果

1. 研究对象基线特征:2008—2015年,共有58 649例HIV感染者在广西开始ART,纳入本研究的感染者58 502例,剔除年龄<18岁138例、无随访记录和无死亡/失访/转出/停药日期9例。截至随访终点,对纳入研究队列的所有感染者共随访177 386.3人年,其中,在治感染者44 758例(158 094.8人年),死亡4 687例(6 064.7人年),转出541例(1 272.9人年),失访5 655例(8 207.0人年),停药2 861例(3 746.9人年),生存时间 $M=2.7$ (0.0~8.4)年,累积随访率为95.4%(169 179.4/177 386.3)。研究对象开始ART年龄为(45.0 \pm 14.5)岁,57.8%(33 806/

58 502) ≥40岁。男性占67.1%(39 235/58 502),已婚占68.6%(40 134/58 502)。HIV感染途径:异性传播占87.0%(50 884/58 502),注射吸毒占8.6%(5 052/58 502),同性传播占2.0%(1 161/58 502),其他占2.4%(1 401/58 502)。开始ART时,基线CD₄<200、200~、351~、≥500个/μl组的HIV感染者分别占57.0%(33 346/58 502)、29.0%(16 982/58 502)、

9.0%(5 275/58 502)和3.3%(1 947/58 502)。开始ART时WHO临床分期为Ⅲ/Ⅳ期的HIV感染者占40.6%(23 734/58 502)。一线、二线方案分别占初始治疗方案的91.5%(53 539/58 502)、8.5%(4 963/58 502),一线方案占目前治疗方案的84.7%(49 543/58 502);随访期间54.4%(31 803/58 502)的HIV感染者更换了治疗方案。见表1。

表1 2008—2015年广西壮族自治区开始抗病毒治疗时HIV感染者的基线特征对治疗后脱失影响的Cox分析

基线特征	例数 (n=58 502)	随访时间 (人年)	脱失数	脱失比例 (/100人年,95%CI)	HR值(95%CI)	P值	aHR值(95%CI)	P值
年龄组(岁)								
18~	24 695	85 030.8	3 152	3.7(3.6~3.8)	1.000		1.000	
≥40	33 806	92 354.9	5 364	5.8(5.7~6.0)	1.435(1.373~1.500)	<0.001	1.290(1.230~1.353)	<0.001
性别 ^a								
男	39 235	113 816.2	6 379	5.6(5.5~5.7)	1.000		1.000	
女	19 266	63 569.5	2 137	3.4(3.2~3.5)	0.626(0.596~0.657)	<0.001	0.773(0.734~0.813)	<0.001
婚姻状况 ^a								
已婚或同居	40 134	126 664.9	5 163	4.1(4.0~4.2)	1.000		1.000	
其他	18 362	50 703.8	3 350	6.6(6.4~6.8)	1.548(1.482~1.617)	<0.001	1.377(1.317~1.441)	<0.001
感染途径 ^a								
异性传播	50 884	154 064.5	6 816	4.4(4.3~4.5)	1.000		1.000	
同性传播	1 161	2 270.2	57	2.5(1.9~3.2)	0.451(0.347~0.585)	<0.001	0.532(0.409~0.692)	<0.001
注射吸毒	5 052	16 438.7	1 447	8.8(8.3~9.3)	2.087(1.972~2.209)	<0.001	1.690(1.588~1.799)	<0.001
其他/不详	1 401	4 596.6	194	4.2(3.6~4.8)	0.995(0.863~1.148)	0.949	1.041(0.902~1.200)	0.585
基线CD ₄ (个/μl)								
<200	33 346	106 734.4	4 814	4.5(4.4~4.6)	1.000		1.000	
200~	16 982	53 580.5	2 496	4.7(4.5~4.8)	1.000(0.953~1.049)	0.997	1.110(1.053~1.171)	<0.001
351~	5 275	11 112.9	712	6.4(5.9~6.9)	1.137(1.051~1.231)	0.001	1.391(1.278~1.514)	<0.001
≥500	1 947	3 735.8	290	7.8(6.9~8.7)	1.315(1.167~1.481)	<0.001	1.695(1.497~1.918)	<0.001
未检测	952	2 222.7	204	9.2(7.9~10.4)	1.755(1.526~2.019)	<0.001	1.497(1.299~1.725)	<0.001
治疗前WHO临床分期								
I/II期	33 574	101 594.2	4 650	4.6(4.4~4.7)	1.000		1.000	
III/IV期	23 734	72 169.9	3 443	4.8(4.6~4.9)	1.069(1.023~1.117)	0.003	0.952(0.905~1.000)	0.052
未分期	1 194	3 622.2	423	11.7(10.6~12.8)	3.000(2.714~3.316)	<0.001	4.001(3.547~4.513)	<0.01
初始治疗方案								
一线	53 539	166 091.1	7 542	4.5(4.4~4.6)	1.000		1.000	
二线	4 963	11 295.2	974	8.6(8.1~9.2)	1.647(1.540~1.761)	<0.001	84.489(74.129~96.295)	<0.001
目前治疗方案								
一线	49 543	144 070.1	8 512	5.9(5.8~6.0)	1.000		1.000	
二线	8 959	33 316.2	4	0	0.002(0.001~0.006)	<0.001	0.000(0.000~0.002)	<0.001
治疗方案调整								
未调整	26 699	74 188.2	301	0.4(0.4~0.5)	1.000		1.000	
内部调整	24 281	76 046.6	7 239	9.5(9.3~9.7)	26.969(24.030~30.267)	<0.001	36.337(32.316~40.858)	<0.001
一线调整为二线	5 759	24 586.3	3	0	0.037(0.012~0.115)	<0.001	168.074(17.423~1 621.360)	<0.001
二线调整为一线	1 763	2 565.2	973	37.9(35.5~40.3)	79.541(69.888~90.528)	<0.001	-	-
治疗开始年份								
2008	3 398	20 534.6	600	2.9(2.7~3.2)	1.000		1.000	
2009	4 337	23 151.7	726	3.1(2.9~3.4)	1.028(0.921~1.148)	0.619	1.274(1.139~1.424)	<0.001
2010	5 717	26 873.1	879	3.3(3.1~3.5)	1.018(0.915~1.133)	0.742	1.678(1.491~1.887)	<0.001
2011	7 745	30 730.4	1 184	3.9(3.6~4.1)	1.122(1.012~1.243)	0.029	1.934(1.725~2.169)	<0.001
2012	9 214	30 151.7	1 422	4.7(4.5~5.0)	1.259(1.138~1.393)	<0.001	2.491(2.223~2.791)	<0.001
2013	8 856	21 888.3	1 351	6.2(5.8~6.5)	1.449(1.308~1.605)	<0.001	3.788(3.374~4.253)	<0.001
2014	9 446	15 805.0	1 307	8.3(7.8~8.7)	1.627(1.467~1.805)	<0.001	6.141(5.457~6.912)	<0.001
2015	9 789	8 251.5	1 047	12.7(11.9~13.5)	1.902(1.706~2.120)	<0.001	8.953(7.917~10.126)	<0.001

注:^a数据有缺失

2. 研究队列逐年脱失比例:截至随访终点,队列脱失 8 516 例,平均脱失比例为 4.8/100 人年;其中失访 5 655 例,停药 2 861 例,失访、停药比例分别为 3.2/100 人年、1.6/100 人年。开始 ART 的第 1 年内平均脱失比例最高,达到 9.1/100 人年,第 2 年开始快速下降。见表 2。停药原因:56.0%(1 601/2 861)为药物依从性差,17.1%(488/2 861)为药物副作用,2.8%(79/2 861)为经济问题,24.2%(693/2 861)为其他原因。

3. 基线特征对研究队列治疗后脱失影响的 Cox 单因素分析:对研究队列开始 ART 时的基线特征和随访期间治疗方案调整情况进行 Cox 单因素分析,结果显示,基线年龄 ≥40 岁、男性、婚姻状况为未婚/离异/丧偶、经注射毒品传播、WHO 临床分期为 III/IV 期或未分期、初始治疗方案是二线方案及随访期间治疗方案在一线方案内部调整、二线方案调整为一一线方案与 HIV 感染者 ART 后的脱失呈正相关;经同性传播与脱失呈负相关。与 2008 年开始 ART 的 HIV 感染者相比,2010—2015 年开始 ART 与脱失呈负相关。见表 1。2008—2015 年开始 ART 的 HIV 感染者基线 CD₄ < 200 个/μl 比例逐年下降 ($\chi^2 = 2\ 002.989, P < 0.001$), 分别为 75.7%(2 573/3 398)、73.7%(3 196/4 337)、67.5%(3 860/5 717)、62.1%(4 806/7 745)、53.8%(4 954/9 214)、51.8%(4 586/8 856)、49.8%(4 708/9 446)、47.6%(4 663/9 789)。

4. 基线 CD₄ 水平对治疗后脱失的 Cox 单因素、多因素分析:未经调整和调整后基线 CD₄ 水平对 HIV 感染者 ART 后脱失的影响见表 1。未调整前, Cox 单因素分析结果显示,与基线 CD₄ < 200 个/μl 组相比, 351 ~、≥500 个/μl 组的脱失风险分别升高了 13.7%、31.5%。调整基线年龄、性别、婚姻状况、HIV 感染途径、WHO 临床分期、初始治疗方案、目前治疗方案、治疗方案改变、ART 起始年后, Cox 多因素分

析结果显示,基线 CD₄ 为 200 ~、351 ~、≥500 个/μl 组 HIV 感染者的脱失风险分别是 <200 个/μl 组的 1.110 (95% CI: 1.053 ~ 1.171, $P < 0.001$)、1.391 (95% CI: 1.278 ~ 1.514, $P < 0.001$)、1.695 (95% CI: 1.497 ~ 1.918, $P < 0.001$) 倍。剔除开始 ART 时未做 CD₄ 检测的 HIV 感染者,仍然观察到类似的 CD₄ 水平对脱失的影响,未调整前,与基线 CD₄ < 200 个/μl 组相比, 351 ~、≥500 个/μl 组的脱失风险分别升高 13.7% (95% CI: 1.051 ~ 1.231, $P = 0.001$)、31.5% (95% CI: 1.167 ~ 1.481, $P < 0.001$); 调整上述协变量后,基线 CD₄ 为 200 ~、351 ~、≥500 个/μl 组的脱失风险分别是 <200 个/μl 组的 1.110 (95% CI: 1.053 ~ 1.171, $P < 0.001$)、1.391 (95% CI: 1.278 ~ 1.514, $P < 0.001$)、1.695 (95% CI: 1.497 ~ 1.918, $P < 0.001$) 倍。

讨 论

联合国艾滋病规划署 (UNAIDS) 2016 年提出终结艾滋病流行的“三个 90%”新防治策略(到 2020 年, 90% 的感染者被诊断、90% 发现的感染者得到 ART、90% 接受 ART 的感染者达到病毒抑制)^[3,9]。2003 年我国艾滋病“四免一关怀”政策出台,迅速扩大免费 ART 覆盖率, 2008 年执行 CD₄ ≤ 350 个/μl 治疗标准,覆盖率由 2009 年的 62.0% 上升至 2011 年 9 月底的 73.5%^[10]。为预防高危人群的 HIV 传播,显著降低艾滋病相关死亡率, 2016 年治疗标准放宽至任何 CD₄ 均建议 ART^[11-13], 但是,距离 UNAIDS 提出的“三个 90%”目标仍有一定差距。

脱失是影响治疗覆盖率和病毒抑制率的重要因素,减少在治感染者脱失是 ART 过程中的关键环节。本研究中感染者治疗后的总脱失比例为 4.8/100 人年,低于其他发展中国家,但高于发达国家^[14-15]。随着基线 CD₄ 增加,与脱失关联性作用进一步增加,呈现出与死亡相反的关联作用^[16]。与基

表 2 2008—2015 年广西壮族自治区开始抗病毒治疗的 HIV 感染者逐年脱失比例

生存时间 (年)	例数	随访时间 (人年)	失访数	停药数	脱失数	失访比例 (/100 人年, 95%CI)	停药比例 (/100 人年, 95%CI)	脱失比例 (/100 人年, 95%CI)
<1	58 502	52 544.3	3 124	1 678	4 802	5.9(5.7 ~ 6.2)	3.2(3.0 ~ 3.3)	9.1(8.9 ~ 9.4)
1 ~	45 810	40 255.5	1 131	507	1 638	2.8(2.6 ~ 3.0)	1.3(1.1 ~ 1.4)	4.1(3.9 ~ 4.3)
2 ~	35 104	30 645.8	601	296	897	2.0(1.8 ~ 2.1)	1.0(0.9 ~ 1.1)	2.9(2.7 ~ 3.1)
3 ~	26 400	22 485.4	356	177	533	1.6(1.4 ~ 1.7)	0.8(0.7 ~ 0.9)	2.4(2.2 ~ 2.6)
4 ~	18 570	14 960.2	223	90	313	1.5(1.3 ~ 1.7)	0.6(0.5 ~ 0.7)	2.1(1.9 ~ 2.3)
5 ~	11 788	9 209.2	125	63	188	1.4(1.1 ~ 1.6)	0.7(0.5 ~ 0.9)	2.0(1.7 ~ 2.3)
6 ~	6 841	5 049.6	68	31	99	1.3(1.0 ~ 1.7)	0.6(0.4 ~ 0.8)	2.0(1.6 ~ 2.3)
7 ~	3 400	2 236.3	27	19	46	1.2(0.8 ~ 1.7)	0.8(0.5 ~ 1.2)	2.1(1.5 ~ 2.7)
合计	58 502	177 386.3	5 655	2 861	8 516	3.2(3.1 ~ 3.3)	1.6(1.6 ~ 1.7)	4.8(4.7 ~ 4.9)

线 $CD_4 < 200$ 个/ μl 相比,在 ≥ 200 个/ μl 时开始 ART 是 HIV 感染者脱失的危险因素, ≥ 500 个/ μl 脱失风险最高,提示虽然在 CD_4 水平高时开始 ART 可以显著降低死亡率^[16],但可能导致高脱失比例的负面效果。剔除未做 CD_4 检测的个体,仍然观察到类似的基线 CD_4 对脱失的影响。研究表明,未做过 CD_4 检测的 HIV 感染者死亡风险是 201 ~ 350 个/ μl 感染者的 5.410 倍,这部分病例大多为失访病例^[17]。

考虑到 CD_4 水平高的 HIV 感染者很多无症状,因而不太愿意接受 ART^[18-19]。服药依从性是影响耐药突变的重要因素^[20],保持服药依从性是减少耐药的重要措施,良好的服药依从性是保证 ART 成功的关键因素。 CD_4 水平高与 ART 依从性低密切相关,因此,对于 CD_4 水平高的 HIV 感染者,需要在开始 ART 前做好充分的依从性教育^[6]。此外,单因素分析结果显示,脱失也与个体和环境因素有关,如 ≥ 40 岁中老年、男性、单身(未婚/离异/丧偶)、经注射毒品传播、中度及严重疾病期(WHO 临床分期 III/IV 期)、依从性差和药物副作用,与国内外研究结果一致^[21-23],应加强对有上述特征感染者的依从性教育,提供有针对性的健康教育和咨询,强化干预措施,提高 ART 医疗卫生机构服务水平,对感染者进行有效的沟通和关怀,协助感染者克服药物副作用,逐渐优化 ART 药物方案,可以有效提高该类人群的治疗保持率,降低死亡、脱失比例。我国替诺福韦(TDF)已经取代了司他夫定(D4T)和齐多夫定(AZT),具有较好的药物低毒性、低剂量和成本效益。因此,在开展 ART 时需考虑这些影响因素并进一步提高治疗效果。

本研究存在不足,有 9 例感染者无死亡/失访/转出/停药日期,可能会导致队列脱失情况的低估。由于广西每年均开展艾滋病数据质量核查,发现问题及时订正,因此缺失比例很低,对队列的脱失影响较小。建议按基线 CD_4 分组,比较这些病例的分布情况,以便了解脱失数据对研究结果造成的潜在偏倚。

综上所述,随着 HIV 感染者接受 ART 时 CD_4 水平提高,ART 脱失风险明显增加。为减少 ART 脱失,应充分考虑 ART 时感染者的 CD_4 水平,加强依从性宣传教育和治疗机构人员培训。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the

Swiss HIV Cohort Study [J]. *HIV Med*, 2008, 9 (6) : 397-405. DOI:10.1111/j.1468-1293.2008.00566.x.

- [2] World Health Organization. Rapid advice: antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents (2009) [EB/OL]. (2018-01-03) [2018-01-04]. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/advice/en/index.html>.
- [3] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 90-90-90-An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic (2017) [EB/OL]. (2018-01-03) [2018-01-04]. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>.
- [4] Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaldo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(4):281-290. DOI:10.1016/S1473-3099(13)70692-3.
- [5] Lima VD, Reuter A, Harrigan PR, et al. Initiation of antiretroviral therapy at high CD_4^+ cell counts is associated with positive treatment outcomes [J]. *AIDS*, 2015, 29 (14) : 1871-1882. DOI:10.1097/QAD.0000000000000790.
- [6] Pasternak AO, de Bruin M, Bakker M, et al. High current CD_4^+ T cell count predicts suboptimal adherence to antiretroviral therapy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140791. DOI:10.1371/journal.pone.0140791.
- [7] 唐志荣,陈杰,鲁鸿燕,等.广西壮族自治区一线抗病毒方案治疗儿童艾滋病患者的临床特点及疗效分析[J]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2010, 4(1): 33-38. DOI:10.3969/j.issn.1674-1358.2010.01.007.
- Tang ZR, Chen J, Lu HY, et al. Clinical characteristics and efficacy of pediatric AIDS patients on first-line highly active antiretroviral therapy in Guangxi Zhuang Autonomous Region [J]. *Chin J Exp Clin Infect Dis: Electr Vers*, 2010, 4(1): 33-38. DOI:10.3969/j.issn.1674-1358.2010.01.007.
- [8] 江河,沈智勇,梁淑家,等.广西艾滋病抗病毒治疗病毒学失败发生规律及风险因素分析[J]. *应用预防医学*, 2016, 22(1): 26-30,33. DOI:10.3969/j.issn.1673-758X.2016.01.007.
- Jiang H, Shen ZY, Liang SJ, et al. Incidence of virological failure and risk factors among patients who receiving highly active antiretroviral therapy in Guangxi [J]. *J Appl Prev Med*, 2016, 22(1): 26-30, 33. DOI:10.3969/j.issn.1673-758X.2016.01.007.
- [9] World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV (2015) [EB/OL]. (2018-01-03) [2018-07-04]. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>.
- [10] 中华人民共和国卫生部,联合国艾滋病规划署,世界卫生组织. 2011年中国艾滋病疫情估计[J]. *中国艾滋病性病*, 2012, 18(1): 1-5. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2012.01.005.
- Ministry of Health, People's Republic of China, United Nations Programme on AIDS, World Health Organization. Estimation on epidemic situation of HIV/AIDS in China in 2011 [J]. *Chin J AIDS STD*, 2012, 18(1): 1-5. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2012.01.005.

- [11] Shen ZY, Zhu QY, Tang ZZ, et al. Effects of CD₄ cell counts and viral load testing on mortality rates in patients with HIV infection receiving antiretroviral treatment: an observational cohort study in rural southwest China [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (1) : 108–114. DOI: 10.1093/cid/ciw146.
- [12] 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. DOI: 10.1016/s1473-3099(11)70097-4.
- [13] Zhao DC, Wen Y, Ma Y, et al. Expansion of China's free antiretroviral treatment program [J]. *Chin Med J*, 2012, 125 (19) : 3514–3521. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.19.028.
- [14] Geng EH, Bangsberg DR, Musinguzi N, et al. Understanding reasons for and outcomes of patients lost to follow-up in antiretroviral therapy programs in Africa through a sampling-based approach [J]. *J Acquir Imm Defic Syndr*, 2010, 53 (3) : 405–411. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181b843f0.
- [15] The Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration, ART Cohort Collaboration (ART-CC) Groups. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries [J]. *Lancet*, 2006, 367 (9513) : 817–824. DOI: 10.1016/s0140-6736(06)68337-2.
- [16] Tang ZZ, Pan SW, Ruan YH, et al. Effects of high CD₄ cell counts on death and attrition among HIV patients receiving antiretroviral treatment: an observational cohort study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:3129. DOI: 10.1038/s41598-017-03384-7.
- [17] 柳忠泉,周宁,柏建芸,等.天津市2004—2014年HIV/AIDS生存时间及影响因素[J].*中华流行病学杂志*, 2017, 38(3) : 369–373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.03.019.
Liu ZQ, Zhou N, Bai JY, et al. Analysis of survival and influencing factors of HIV/AIDS patients in Tianjin, 2004–2014 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38 (3) : 369–373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.03.019.
- [18] Nachega JB, Uthman OA, Del Rio C, et al. Addressing the Achilles' heel in the HIV care continuum for the success of a test-and-treat strategy to achieve an AIDS-free generation [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59 Suppl 1: S21–27. DOI: 10.1093/cid/ciu299.
- [19] Ford N, Kranzer K, Hilderbrand K, et al. Early initiation of antiretroviral therapy and associated reduction in mortality, morbidity and defaulting in a nurse-managed, community cohort in Lesotho [J]. *AIDS*, 2010, 24(17) : 2645–2650. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833ec5b2.
- [20] 姚仕堂,姚媛,时允,等.云南省德宏州2012—2014年成年艾滋病患者抗病毒治疗耐药发生及影响因素研究[J].*中华流行病学杂志*, 2016, 37(7) : 949–954. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.07.009.
Yao ST, Yao Y, Shi Y, et al. Drug resistance and influencing factors in adult AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong, Yunnan province, 2012–2014 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37(7) : 949–954. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.07.009.
- [21] 胡冉,吴亚松,马焱,等.中国成人HIV/AIDS病人抗病毒治疗失访情况及其影响因素分析[J].*中国艾滋病性病*, 2016, 22(4) : 224–227. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2016.04.02.
Hu R, Wu YS, Ma Y, et al. Study on loss to follow-up from antiretroviral therapy among adult HIV-infected individuals in China [J]. *Chin J AIDS STD*, 2016, 22 (4) : 224–227. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2016.04.02.
- [22] Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, et al. Illicit drug use is a significant risk factor for loss to follow up in patients with HIV-1 Infection at a large urban HIV clinic in Tokyo [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8) : e72310. DOI: 10.1371/journal.pone.0072310.
- [23] Zhang Y, Dou ZH, Sun K, et al. Association between missed early visits and mortality among patients of china national free antiretroviral treatment cohort [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 60(1) : 59–67. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31824c3d9f.

(收稿日期:2018-01-22)

(本文编辑:斗智)