

上海市 2005—2017 年艾滋病抗病毒治疗患者生存情况分析

傅洁¹, 岳清¹, 庄鸣华¹, 郑轶玲¹, 尹鹤峰², 宁镇¹

1. 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336; 2. 上海市肺科医院, 上海 200433

摘要: **目的** 了解上海市接受抗病毒治疗的艾滋病病毒感染者和病人生存情况及其影响因素, 评估上海市艾滋病抗病毒治疗效果。 **方法** 采用回顾性队列方法, 收集上海市 2005—2017 年开始抗病毒治疗的艾滋病病毒感染者和病人的随访信息, 随访截止时间为 2018 年 12 月 31 日, 用寿命表法计算治疗对象的生存率, 用 Cox 比例风险模型进行生存分析。 **结果** 9 251 例纳入队列的治疗对象平均年龄 (38.2±13.2) 岁, 以男性 (8 447 例, 91.3%) 和同性性传播 (5 536 例, 59.8%) 为主。生存时间中位数为 21.9 个月, 因艾滋病死亡 194 人, 治疗 1、3、5、10 年的累计生存率分别为 0.983、0.979、0.972、0.963。多因素 Cox 分析发现, 年龄、基线 CD4⁺T 细胞计数、初始治疗方案、是否更换治疗方案、传播途径是治疗对象生存时间的影响因素 ($P<0.05$)。 **结论** 上海市艾滋病抗病毒治疗效果显著, 应在扩大治疗覆盖面的基础上, 尽早开始抗病毒治疗, 及时进行必要的治疗方案调整, 改善生存质量。

关键词: 艾滋病; 抗病毒治疗; 生存分析; 影响因素

中图分类号: R512.91 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2020)11-1345-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.11.016

Survival analysis of HIV/AIDS patients with highly active antiretroviral therapy in Shanghai, 2005–2017

FU Jie¹, YUE Qing¹, ZHUANG Ming-hua¹, ZHENG Yi-ling¹, YIN He-feng², NING Zhen¹

1. Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China;

2. Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China

Corresponding authors: YIN He-feng, E-mail: yhf850217@163.com; NING Zhen, E-mail: ningzhen@scdc.sh.cn

Abstract: **Objective** To investigate the survival status of people living with HIV/AIDS (PLHIV) receiving antiretroviral therapy (ART) and its influencing factors in Shanghai, and to evaluate the effect of ART. **Methods** A retrospective cohort study was used to analyze the follow-up data about PLHIV receiving ART in Shanghai from 2005 to 2017. The follow-up was completed on December 31, 2018. Life table method was used to calculate the survival rate of PLHIV with ART, and Cox proportional hazards regression model was employed to explore associated factors of survival time. **Results** The average age of 9,251 PLHIV enrolled in this study was (38.2±13.2) years, and most were males (8,447 cases, 91.3%) and homosexual transmission (5,536 cases, 59.8%). The median survival time was 21.9 months. Deaths due to AIDS added up to 194. The accumulated survival rates of 1-, 3-, 5- and 10-year after initiating ART were 0.983, 0.979, 0.972 and 0.963, respectively. According to Cox proportional hazards regression analysis results, the factors affecting the survival time of PLHIV receiving ART were age, baseline CD4⁺ T-cell count, initial ART regimen, adjustment of the regimen and transmission route (all $P<0.05$).

Conclusions The effect of ART in PLHIV in Shanghai is remarkable. ART coverage should be extended, and early ART initiation should be applied to PLHIV. Supervision of ART effect and timely adjustment of the regimen are crucial to improving survival quality of PLHIV.

Key words: AIDS; antiretroviral therapy; survival analysis; influencing factor

抗病毒治疗是控制艾滋病的有效措施, 通过治疗能提高艾滋病病毒感染者和病人的生存质量, 延长生存时间, 减少艾滋病病死率^[1-3]。我国自 2002 开展艾

滋病免费抗病毒治疗工作以来, 治疗覆盖面不断加大, 接受抗病毒治疗人数从 2012 年的 17.1 万人增加到 2017 年的 61.0 万人, 2017 年治疗覆盖率为 80.4%、治疗成功率维持在 90% 以上^[4]。上海市自 2005 年以来, 截至 2018 年底, 已累计治疗艾滋病病毒感染者和病人一万余例。为了解艾滋病抗病毒治疗的效果, 本次研究对上海市 2005—2017 年接受艾滋病抗病毒治

作者简介: 傅洁 (1985-), 女, 浙江省宁波市人, 硕士, 主管医师, 主要从事艾滋病性病防治工作。

通信作者: 尹鹤峰, E-mail: yhf850217@163.com; 宁镇, E-mail: ningzhen@scdc.sh.cn。

疗的感染者和病人进行生存分析,了解治疗对象的生存情况,并探索生存时间的影响因素,为相关政策和措施的制定提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2005—2017 年开始艾滋病抗病毒治疗,并且年满 18 周岁的艾滋病病毒感染者和病人作为本次研究的对象,共 9 251 例。纳入治疗标准依据《国家免费抗病毒治疗药物治疗手册》^[5]:年龄>14 周岁,除儿童及孕妇外,2007 年 12 月前入组按照 CD4⁺T 淋巴细胞(简称 CD4 细胞)计数≤200 个/μl、2011 年 12 月前入组按照 CD4 细胞计数≤350 个/μl、2012 年后按照 CD4 细胞计数≤500 个/μl 或符合一定条件时也可开始治疗,2016 年之后不论 CD4 细胞计数均纳入治疗。

1.2 研究方法 采用回顾性队列研究,治疗对象开始抗病毒治疗的时间即为进入研究队列的时间。查阅治疗对象的治疗随访记录及国家艾滋病综合信息防治系统中的治疗信息,收集随访相关信息,了解一般情况、CD4 细胞计数等实验室检测信息、临床症状及体征、依从性、治疗方案等相关信息,随访截止时间为 2018 年 12 月 31 日。

1.3 统计方法 用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。用 Kaplan-Meier 方法绘制生存函数曲线,寿命表法计算累计生存率。用 Cox 比例风险回归模型进行生存分析,初步探索治疗对象生存时间的影响因素,检验水准 $P=0.05$,结局定义为因艾滋病相关疾病死亡,至截至随访时间未死亡、失访、转出、停药及因非艾滋病相关疾病死亡的治疗对象视为截尾值。

2 结 果

2.1 一般情况 9 251 例艾滋病抗病毒治疗对象中以男性(8 447 例,91.3%)为主,婚姻状况以未婚或分居(5 640 例,61.0%)为主。感染途径最多的是同性性传播(5 536 例,59.8%),职业以商业服务(1 923 例,20.8%)为主。9 251 例治疗对象平均年龄(38.2 ± 13.2)岁,其中男性平均年龄(37.8 ± 13.0)岁,女性平均年龄(42.5 ± 14.3)岁。治疗开始时间以 2012—2015 年(4 562 例,49.3%)及 2016—2017 年(2 855 例,30.9%)为主。79.0%(7 310 例)的治疗对象在 HIV 确诊后一年内开始抗病毒治疗,8.2%(759 例)治疗对象在确诊后 1~2 年内开始抗病毒治疗,见表 1。

2.2 基线 CD4 T 细胞计数和治疗方案 9 251 例治疗对象中,有 8 725 例在开始抗病毒治疗时进行了基线 CD4 细胞计数检测,8 725 例治疗对象基线 CD4 细

胞计数中位数为 232 个/μl (IQR: 104 ~ 331 个/μl)。基线治疗方案使用最多的是拉米夫定(lamivudine, 3TC)+替诺福韦(tenofovir, TDF)+依非韦伦(efavirenz, EFV),占 51.7%(4 781 例),见表 1。

表 1 上海市 2005—2017 年艾滋病抗病毒治疗患者情况表

特征	项目	例数	构成比(%)
性别	男	8 447	91.3
	女	804	8.7
婚姻情况	未婚或分居	5 640	61.0
	已婚或同居	3 499	37.8
	其他	112	1.2
感染途径	异性性传播	2 951	31.9
	同性性传播	5 536	59.8
	静脉吸毒	221	2.4
	其他	543	5.9
职业	商业服务	1 923	20.8
	干部职员	1 458	15.8
	家政及待业	1 411	15.2
	离退休人员	744	8.0
	工人	740	8.0
	学生	433	4.7
	农民	211	2.3
	其他	2 331	25.2
开始治疗时间(年)	2005—2007	284	3.1
	2008—2011	1 550	16.7
	2012—2015	4 562	49.3
	2016—2017	2 855	30.9
基线 CD4 ⁺ T 淋巴细胞(个/μl)	<200	3 741	42.9
	200~	3 296	37.8
	350~	1 197	13.7
	≥500	491	5.6
基线治疗方案	3TC+TDF+EFV	4 781	51.7
	3TC+AZT+EFV	2 362	25.5
	3TC+D4T+EFV	501	5.4
	3TC+AZT+NVP	457	4.9
	其他	1 150	12.5

注:拉米夫定(lamivudine, 3TC)、替诺福韦(tenofovir, TDF)、依非韦伦(efavirenz, EFV)、齐多夫定(zidovudine, AZT)、司他夫定(stavudine, D4T)、奈韦拉平(nevirapine, NVP)。

2.3 随访情况 9 251 例治疗对象的平均随访时间为 48.3 个月(2 d~170 个月)。截至 2018 年 12 月 31 日,在治对象 6 455 例,共有 2 796 例对象终止治疗,其中失访 227 例,停药 143 例,死亡 374 例,转诊其他省市治疗 2 052 例。143 例治疗对象停药的理由依次为对象自行停药(95 例,66.4%)、依从困难(17 例,11.9%)、离开监管场所(12 例,8.4%)、病人自行购药(10 例,7.0%)和副反应(9 例,6.3%)。374 例死亡病例中,艾滋病相关死亡 194 例。86.9%(8 036 例)治疗对象在治疗随访期间未出现漏服药物现象。25.1%

(2 326例)的治疗对象更换过治疗方案,更换理由最多的是由于副反应(1 752 例,75.3%)。

2.4 生存分析 194 例因艾滋病相关死亡病例的基线平均年龄 49.6 岁,其中男性 173 例(89.2%),传播途径以异性性传播(95 例,49.0%)为主,其他包括同性性传播(56 例,28.9%)、输血(8 例,4.1%)、静脉吸毒(6 例,3.1%)和其他(29 例,14.9%),生存时间中位数为 21.9 个月。35.6%(69 例)的对象在开始治疗后 3 个月内死亡,52.6%的(102 例)对象在开始治疗后 1 年内死亡。开始治疗后的 3 个月、1、2、3、4、5、6、7 年后的累计生存率分别为 0.992、0.988、0.983、0.981、0.979、0.976、0.972、0.970,开始治疗 8 年到 14 年的累计生存率稳定在 0.962 左右,见表 2 和图 1。

表 2 上海市 2005—2017 年艾滋病抗病毒治疗患者生存情况(寿命表)

随访时间 (年)	观察 例数	截尾 例数	有效观察 例数	死亡 例数	死亡率 (%)	生存率 (%)	累计生存率 (%)	累积生存率 的标准误
0~	9 251	921	8 790.5	102	1.2	98.8	98.8	0.00
1~	8 228	1 616	7 420.0	39	0.5	99.5	98.3	0.00
2~	6 573	1 279	5 933.5	13	0.2	99.8	98.1	0.00
3~	5 281	1 202	4 680.0	11	0.2	99.8	97.9	0.00
4~	4 068	1 090	3 523.0	9	0.3	99.7	97.6	0.00
5~	2 969	1 022	2 458.0	11	0.4	99.6	97.2	0.00
6~	1 936	580	1 646.0	3	0.2	99.8	97.0	0.00
7~	1 353	527	1 089.5	4	0.4	99.6	96.7	0.00
8~	822	321	661.5	1	0.2	99.8	96.5	0.00
9~	500	188	406.0	1	0.2	99.8	96.3	0.00
10~	311	105	258.5	0	0.0	100.0	96.3	0.00
11~	206	81	165.5	0	0.0	100.0	96.3	0.00
12~	125	51	99.5	0	0.0	100.0	96.3	0.00
13~	74	74	37.0	0	0.0	100.0	96.3	0.00

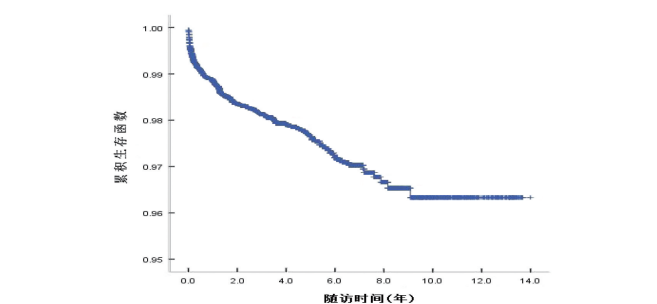


图 1 艾滋病抗病毒治疗对象开始治疗后的 Kaplan-Meier 累积生存函数曲线

单因素 Cox 分析发现,治疗对象的年龄、婚姻情况、艾滋病感染途径、基线 CD4 细胞计数、初始治疗方案、是否更换治疗方案与治疗对象的生存时间存在统计学相关。将这些因素进行多因素 Cox 分析,发现年龄较大的治疗对象因艾滋病相关疾病死亡风险较高($OR=1.05,95\%CI:1.03\sim1.06$),更换过治疗方案($OR=0.31,95\%CI:0.21\sim0.44$)的治疗对象因艾滋病相关疾病死亡的风险较低,经其他传播途径($OR=6.36,95\%CI:4.52\sim8.96$)相对于异性性传播的治疗

对象因艾滋病相关疾病死亡的风险较高,而经同性性传播($OR=0.66,95\%CI:0.44\sim0.99$)相对于异性性传播的治疗对象因艾滋病相关疾病死亡的风险较低,初始治疗方案为其他组($OR=3.21,95\%CI:2.15\sim4.80$)相比较的 3TC+TDF+EFV/NVP 组的治疗对象因艾滋病死亡风险较高,基线 CD4 细胞计数大于等于 200 而小于 350 个/ μl ($OR=0.29,95\%CI:0.19\sim0.44$)、大于等于 350 而小于 500 个/ μl ($OR=0.25,95\%CI:0.12\sim0.55$)较基线 CD4 细胞计数小于 200 个/ μl 的治疗对象因艾滋病相关疾病死亡的风险较低,见表 3。

表 3 治疗对象生存时间的 Cox 回归分析

变量	项目	单因素分析		多因素分析	
		HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄		1.06(1.05~1.07)	<0.001	1.05(1.03~1.06)	<0.001
感染途径	异性性传播	1.0		1.0	
	同性性传播	0.34(0.24~0.51)	<0.001	0.66(0.44~0.99)	0.043
	静脉吸毒	0.50(0.12~2.04)	0.334	0.80(0.20~3.30)	0.763
	其他	5.90(4.27~8.15)	<0.001	6.36(4.52~8.96)	<0.001
性别	男	1.0			
	女	0.84(0.53~1.31)	0.445		
婚姻状况	未婚或分居	1.0		1.0	
	已婚有配偶	2.55(1.90~3.41)	<0.001	1.07(0.76~1.50)	0.71
	其他	1.49(0.37~6.06)	0.580	1.37(0.33~5.63)	0.67
开始治疗时间(年)	2005—2007	1.0			
	2008—2011	1.11(0.48~2.55)	0.807		
	2012—2015	1.31(0.85~2.02)	0.218		
	2016—2017	1.44(0.93~1.97)	0.062		
初始治疗方案	3TC+TDF+EFV/NVP	1.0		1.0	
	3TC+AZT+EFV/NVP	1.40(0.94~2.07)	0.096	1.39(0.92~2.11)	0.117
	其他	4.39(3.07~6.27)	<0.001	3.21(2.15~4.80)	<0.001
是否更换治疗方案	否	1.0		1.0	
	是	0.68(0.48~0.97)	0.031	0.31(0.21~0.44)	<0.001
基线 CD4 细胞(个/ μl)	<200	1.0		1.0	
	200~	0.21(0.14~0.32)	<0.001	0.29(0.19~0.44)	<0.001
	350~	0.18(0.08~0.39)	<0.001	0.25(0.12~0.55)	<0.001
	≥ 500	0.39(0.17~0.87)	0.022	0.55(0.24~1.26)	0.160

3 讨论

本次研究发现,上海市艾滋病病毒感染者和病人接受抗病毒治疗后 1 年、3 年、5 年、10 年的累计生存率为 0.983、0.979、0.972、0.963,14 年的累计生存率为 0.963,北京^[6]、杭州^[7]、台州^[8]等地的研究中 5 年累计生存率 0.920~0.982,与本研究结果类似,高于湖北等地研究结果^[9-12],但低于国际上其他发达国家的报道水平^[13]。原因可能是上海市艾滋病免费抗病毒治疗管理工作较规范,艾滋病病毒感染者发现后的动员转介、治疗医学随访、依从性治疗均开展良好,定期的 CD4 细胞计数检测、病毒载量检测也及时为治疗效果的监测提供了依据。同时,本次研究发现三分之一左右和一半以上艾滋病相关死亡都发生在治疗开始后的三个月和一年内,提示应更重视治疗开始早期依从性、不良反应和死亡的监测,及时了解治疗效果。

本次研究中发现,可能影响艾滋病病毒感染者和病人抗病毒治疗后生存时间的因素包括年龄、开始治疗时 CD4 细胞计数、初始治疗方案、感染途径和是否更换过治疗方案。年龄越大的治疗对象艾滋病相关死亡的风险更高,这与国内的一些研究结果一致^[6,8,12],这可能与老年人基础情况较差、合并其他疾病较多等原因相关。本次研究中发现基线 CD4 细胞计数较高的治疗对象因艾滋病死亡风险较低,这也与国内其他研究结果一致^[8-9,14],有研究表明^[8,11,14],基线 CD4 细胞计数越低会增加出现机会性感染和恶性肿瘤的风险,从而增加死亡的风险。随着我国艾滋病抗病毒的治疗标准的变化,艾滋病病毒感染者和病人在免疫水平较高时能被纳入抗病毒治疗,对延长生存时间和降低病死率有着重要意义^[14]。

有研究表明,初始治疗方案不同的治疗对象,生存时间长短不同^[9,15]。本次研究中,发现初始治疗方案为其他组(不包括 3TC+AZT+EFV/NVP)相比较 3TC+TDF+EFV/NVP 组的治疗对象因艾滋病死亡风险较高,结果与以上研究结果类似,可能的原因包括 TDF 的副反应更少等^[15]。本次研究中还发现,更换过治疗方案的治疗对象因艾滋病死亡的风险较低,同时超过 75% 的更换治疗方案的对象理由是由于不良副反应,这与广东^[16]开展的研究结果一致。提示可能由于及时根据治疗对象的副反应或其他情况,调整了治疗方案,改善了治疗效果,从而延长了生存时间。因此更应重视治疗医学随访中副反应的监测,综合治疗对象的情况,必要时及时调整治疗方案,取得更好的治疗效果。国内外研究关于传播途径对接受抗病毒治疗的艾滋病病毒感染者和病人生存时间的影响尚无统一结论^[6,17-18]。本次研究中发现,与异性性传播相比,其他传播途径的治疗对象因艾滋病相关疾病死亡的风险较高,这可能与其它途径中存在艾滋病病毒感染者谎报、瞒报传播途径有关;与异性性传播相比,经同性性传播因艾滋病相关疾病死亡的风险较低,这与国内其他一些研究结果中发现静脉吸毒传播的对象因艾滋病死亡风险较高等研究结果^[10]不同,还需要进一步的研究来探究传播途径对生存时间的影响。

本次研究为回顾性队列研究,回顾的时间跨度较大,抗病毒治疗信息的收集方式也发生过一些变化,因此治疗对象部分信息存在缺失。部分由治疗对象自我报告的信息,如依从性和漏服药物情况,存在一定程度上的错报和漏报。治疗对象在转出或失访后,治疗随访信息也无法获得和分析。上海市艾滋病抗病毒治疗工作开展以来已经收到了显著的效果,治疗覆盖率和

成功率不断提升。今后应继续完善抗病毒治疗工作,扩大治疗覆盖率,尽早治疗,同时加强治疗效果的相关监测,及时进行必要的治疗方案调整,改善治疗对象生存质量,延长生存时间。

参考文献

- [1] Zhang F, Dou Z, Yu L, et al. The effect of highly active anti-retroviral therapy on mortality among HIV-infected former plasma donors in China[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(6):825-833.
- [2] Rossi SM, Maluf EC, Carvalho DS, et al. Impact of antiretroviral-therapy under different treatment regimens[J]. Rev Panam Salud Publica, 2012, 32(2):117-123.
- [3] INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection[J]. N Engl J Med, 2015, 373(9):795-807.
- [4] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委员会 2018 年 11 月 23 日例行新闻发布会散发材料之一:我国艾滋病防治工作进展[EB/OL]. (2018-11-23) [2020-02-01]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/xwdt/201811/5fe377b577d04d369a057970c0f816d1.shtml>.
- [5] 张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒治疗手册[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2012:15-18.
- [6] 陈婧,徐敏,赵啸,等. 北京市 2005—2015 年艾滋病抗病毒治疗患者生存及其影响因素[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(12):1225-1228.
- [7] 李西婷,罗艳,程洁,等. 杭州市 2004—2014 年艾滋病患者抗病毒治疗的分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(1):20-25.
- [8] 周琳,吴琼海,沈伟伟,等. 浙江省台州市接受抗病毒治疗的艾滋病患者生存分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(12):1049-1051.
- [9] 郑武,笪琴,张薇,等. 湖北省 2003—2015 年艾滋病抗病毒治疗患者生存状况分析[J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18(12):885-889.
- [10] 姚书杰,吕娅妮,王莉,等. 辽宁省 2003—2015 年 7 255 例艾滋病抗病毒治疗患者的生存分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(12):1203-1207.
- [11] 崔倩,俞文祥,祁耀,等. 盐城市 2005—2015 年艾滋病抗病毒治疗患者生存分析[J]. 实用预防医学, 2018, 25(5):538-542.
- [12] 何海,李巧巧,周超,等. 重庆市 2004—2013 年艾滋病抗病毒治疗患者生存时间及影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(1):21-25.
- [13] Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada[J]. PLoS One, 2013, 8(12):e81355.
- [14] Zhang F, Dou Z, Yu L, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on mortality among HIV-infected former plasma donors in China[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(6):825-833.
- [15] 曾亮,马焯,豆智慧,等. 我国艾滋病抗病毒治疗标准调整前后治疗病人生存情况研究[J]. 中国艾滋病性病, 2016, 22(7):488-492.
- [16] 付笑冰,林鹏,刘勇鹰,等. 广东省艾滋病患者抗病毒治疗后生存时间分析[J]. 华南预防医学, 2009, 35(3):1-4.
- [17] Egger M, May M, Chêne G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies[J]. Lancet, 2002, 360(9327):119-129.
- [18] 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.