

· 临床论著 ·

河南三个重点县 HIV/AIDS 抗病毒治疗者病毒学失败率横断面研究

崔为国 豆智慧 刘佳 孙国清 王水旺 王超峰 范二军 王哲 赵德才

【摘要】 目的 探讨河南省 3 个重点县 HIV/AIDS 抗病毒治疗者病毒学失败率,为 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗效果分析提供依据。**方法** 采用流行病学横断面研究方法,调查 2009~2010 年河南省上蔡县、新蔡县和尉氏县经病毒载量(VL)检测的在治 HIV/AIDS 成人患者共 5957 例,VL 检测率为 81% (5957/7385)。**结果** 入组的 5957 例 HIV/AIDS 成人患者抗病毒治疗 1 年以上,病毒完全抑制者(VL < 400 拷贝/ml)占 60.2%,治疗 1~7 年中病毒完全抑制率自 64.7% 逐渐下降为 59.7%;不确定者(VL:400~999 拷贝/ml)占 4.0%;可疑抑制者(VL:1000~9999 拷贝/ml)占 16.4%;不完全抑制者(VL > 10000 拷贝/ml)占 19.4%。对于患者病毒载量 ≥ 400 拷贝/ml 比例,男性高于女性,村卫生所治疗者高于乡镇卫生院治疗者,接受去羟肌苷(ddI)治疗方案者高于接受含拉米扶定(3TC)治疗方案者、最近 7 天漏服药物者高于近 7 天未漏服药物者,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 各地卫生行政部门应加强农村基层艾滋病临床医护人员的专业培训,加强患者服药依从性教育以及随访管理,优化抗病毒治疗方案,加强病毒载量的疗效监测,以上均为提高患者病毒抑制成功率的有效措施。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征;抗逆转录病毒治疗;高效;回归分析;横断面研究

Cross-sectional study on the rate of virologic failure in HIV/AIDS patients with highly active antiretroviral therapy in three key counties of Henan CUI Wei-guo, DOU Zhi-hui, LIU Jia, SUN Guo-qing, WANG Shui-wang, WANG Chao-feng, FAN Er-jun, WANG Zhe, ZHAO De-cai. Institute for STD/AIDS Control and Prevention, Henan Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China
Corresponding author: ZHAO De-cai, Email: zdcde@chinaaids.cn

【Abstract】 Objective To investigate the rate of virologic failure in HIV/AIDS patients who received highly active antiretroviral therapy (HAART) treatment in three key counties of Henan, and provide the reference for analyzing the effect of HAART treatment in HIV/AIDS. **Methods** Cross-sectional study were carried out on 5957 adult patients who received HAART and had virus load tested more than once were investigated in Shangcai, Xincui and Weishi counties of Henan from 2009 to 2010, with the rate of virus load tested as 81% (5957/7385). **Results** All 5957 adult AIDS patients received antiretroviral treatment for more than one year, the most recent viral load (VL) test indicated that the ratio of individuals with virus completely suppressed (VL < 400 copies/ml) was 60.2%, which gradually declined from 64.7% to 59.7% in the treatment of 1 to 7 years; uncertain suppression rate (VL: 400-999 copies/ml) was 4.0%; suspicious suppression rate (VL: 1000-9999 copies/ml) was 16.4%; not completely suppressed (VL > 10000 copies/ml) rate was 19.4%. The proportions of VL ≥ 400 copies/ml in male patients, patients whose treatment program including di-deoxynosine (ddI), patients receiving village health clinic treatment and without compliance (missed medication in the last 7 days) were higher than that in female patients, patients whose treatment program including Lamivudine (3TC), patients receiving country health clinic treatment and with compliance (didn't missed medication in the last 7 days). The difference were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** To improve the success rate of viral suppression, local health administration department should strengthen the professional training of clinical staff working on AIDS in

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.01.002

基金项目:国家“十一五”重大科技专项资助(2009ZX10001-017)

作者单位:450016 郑州,河南省疾病预防控制中心性病艾滋病防治研究所(崔为国、刘佳、孙国清、王哲);中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(豆智慧、赵德才);河南省上蔡县疾病预防控制中心(王水旺);河南省新蔡县疾病预防控制中心(王超峰);河南省尉氏县疾病预防控制中心(范二军)

通讯作者:赵德才,Email:zdcde@chinaaids.cn

grass roots, enhance the education of treatment compliance and follow-up the management of patients, optimize the antiretroviral therapy programs and enhance the efficacy monitoring of viral load.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Antiretroviral therapy, highly active; Information management; Cross-sectional studies

河南省是我国农村艾滋病免费治疗人数最多且开展最早的地区。本研究旨在通过艾滋病治疗重点县大样本横断面研究来评价抗病毒治疗病毒学效果及其影响因素,为艾滋病患者二线治疗需求提供参考。

资料与方法

一、调查现场与对象

采用典型整群抽样法选取河南省驻马店市上蔡县、新蔡县和开封市尉氏县为调查现场,这 3 个县治疗人数多、治疗时间长、治疗方案相同且管理模式相似。2008 年国家开始实施对免费抗病毒治疗 6 个月以上患者进行每年 1 次免费病毒载量检测政策,2009 年逐渐普及,因此选择调查现场 2009 年 1 月 1 日正在进行抗病毒治疗者和 2009 ~ 2010 年新开始抗病毒治疗的所有 HIV/AIDS 患者(8026 例)作为观察对象。排除标准:治疗时年龄 < 15 岁者(51 例);2009 ~ 2010 年未检测病毒载量(viral load, VL)者(1428 例);治疗时间 < 6 个月者(269 例);治疗方案缺失或非三联者(272 例);最后随访日期缺失或有误者(49 例);最后确定横断面调查对象为 2009 ~ 2010 年正在抗病毒治疗且进行了 1 次以上病毒载量检测的 HIV/AIDS 成人患者 5957 例。

二、调查方法

1. 横断面调查:调查对象的治疗信息主要依据当地按照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》^[1]中规定的调查内容、随访要求和质控措施,进行调查、收集及填报《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗信息管理系统》。调查对象的 2009 ~ 2010 年病毒载量数据主要依据《河南省艾滋病实验室检测信息管理系统》。调查对象病历信息与病毒载量数据通过上述两个数据库中患者抗病毒治疗编号进行链接。历史数据中缺失或有误的关键信息通过现场回顾性调查进行核补。

2. 本研究收集内容:(1)关键信息:抗病毒治疗编号、开始治疗时间及治疗方案、随访时间及随访状态、服药依从性、更换方案时间、二线治疗时间、退出治疗时间、死亡时间、失访时间、病毒载量及检测时间;(2)人口学特征:性别、出生日期、婚姻状况、文化程度、感染途径、现住址(或户籍所在地)、治疗机构;(3)疾病状态:CD₄⁺ T 淋巴细胞计数、机会性感染症状(opportunistic infections, OIs)。

3. 关键变量定义:(1)病毒载量(VL):检测方法为 Cobas Amplicor HIV-1 Monitor test (Roche Diagnostic Systems) 或 NucliSens EasyQ HIV-1 test (bioMe'rieux);病毒学失败标准^[2]: VL < 400 拷贝/ml 为完全抑制,400 ~ 999 拷贝/ml 为不确定,1000 ~ 9999 拷贝/ml 为可疑抑制以及 ≥ 10000 拷贝/ml 为不完全抑制。(2)机会性感染症状划分 5 类^[3]:发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸痛、盗汗、淋巴结肿大、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、鹅口疮、毛状白斑、头痛、视力改变。

三、统计学处理

HIV/AIDS 患者抗病毒治疗病毒学失败率影响因素分析采用 SPSS 19.0 软件的 Binary Logistic Regression 模型。模型中因变量定义分为:1 (VL ≥ 400 拷贝/ml) 和 0 (VL < 400 拷贝/ml),协变量为年龄、性别、婚姻、文化、治疗机构级别、基线 CD4 水平、OIs 分类、治疗方案、依从性、是否更换方案和是否二线治疗。根据专业知识选定进入多因素 Logistic 回归模型中的协变量,以 $P < 0.1$ 为进入标准,用逐步向前回归法筛选变量。假设检验为双侧,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。结果依据多因素 Logistic 回归,即校正率比(AOR)95% 可信区间。

结 果

一、一般情况

5957 例调查对象地区分布:河南驻马店市上蔡县占 62.7%、新蔡县占 11.7% 和开封市尉氏县占 25.6%;人口学特点分布为平均年龄(41.7 ± 9.3)岁,男性 45.7%,女性 54.3%;感染途径以血液传播为主(95.6%)。入组患者抗病毒治疗时间(四分位数)为 74(51 ~ 81)个月。基线 CD4 检测 2746 例,其四分位数为 150(83 ~ 200)个/ μ l。开始治疗方案为 AZT/D4T + ddI + NVP/EFV 者占 33.2%,AZT/D4T + 3TC + NVP/EFV 者占 66.8%,频数分布情况见表 1。

二、病毒学失败

5957 例抗病毒治疗 1 年以上的 HIV/AIDS 成人患者病毒完全抑制率(VL < 400 拷贝/ml)为 60.2%,且随治疗时间的延长,病毒完全抑制率由治疗第 1 年的 64.7% 逐渐下降为治疗第 7 年的 59.7%;此外,病毒抑制不确定者占 4.0%、可疑抑制者占 16.4% 和不完全抑制者占 19.4%(图 1)。

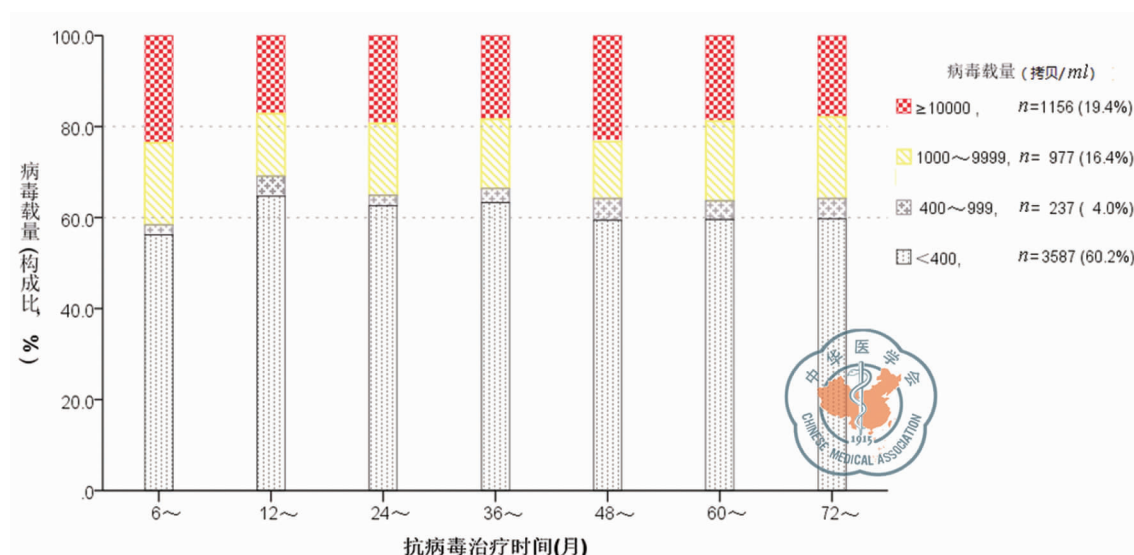


图1 5957 例 ART 者在不同治疗时间病毒学失败率

三、病毒学失败率影响因素

多因素 Logistic 回归分析显示,在抗病毒治疗的 74(51~81)个月中,5957 例 HIV/AIDS 患者病毒载量 ≥ 400 拷贝/ml 比例在性别、治疗方案、治疗机构类型、依从性(最近 7 天漏服药物)等方面比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。其中对于病毒载量 ≥ 400 拷贝/ml 者的比例,男性患者是女性 1.2 倍(95% CI:1.1~1.4);村卫生室(所)治疗者是乡镇卫生院治疗者 1.3 倍(95% CI:1.1~1.5);开始治疗方案为 AZT/D4T + 3TC + NVP/EFV 者是治疗方案为 AZT/D4T + ddI + NVP/EFV 者的 0.5 倍(95% CI:0.4~0.6);最近 7 天漏服药物者是未漏服药物患者 2.8 倍(95% CI:1.9~4.1)。而在病毒载量 ≥ 400 拷贝/ml 比例,其他 8 个因素(年龄、婚姻、文化、合并 OIs 症状、基线 CD4 水平、是否更换方案、是否二线治疗和治疗时间)差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

讨 论

艾滋病作为世界范围内的公共卫生难题,目前尚无有效的疫苗问世,但却可以通过高效反转录抗病毒治疗来有效地抑制病毒复制,延长患者寿命,从而改善其生活质量^[2-4],且有效的抗病毒治疗可以在群体水平上起到预防艾滋病传播的效果^[5-6]。自 2003 年我国“四免一关怀”政策出台以来,在全国范围内迅速开展了规范有效的艾滋病抗病毒治疗工作^[7-8],并且取得了很好的效果^[9-11]。

河南省作为全国开展艾滋病抗病毒治疗工作较早的地区,自 2003 年开始在 AIDS 患者聚集的农村地区,依托县乡村基层医疗机构有限资源和人力技

术水平,开展了农村艾滋病医疗救治工作。至 2010 年,河南省艾滋病治疗人数已超过 3 万,本文选择该地区艾滋病治疗 3 个重点县,从病毒学失败及其影响因素方面进行疗效评估,以期二线治疗需求提供参考。HIV/AIDS 患者疗效评价中,病毒载量结果是国际上公认的金标准。本研究 5957 例 HIV/AIDS 成人患者抗病毒治疗 1 年以上的病毒完全抑制比例为 60.2%,而且在治疗 1~7 年中从 64.7% 逐渐下降为 59.7%。此结果低于马焱等^[9]在我国 8 省成人一线抗病毒治疗者病毒学失败率(72%)及其他国内研究结果^[12],但是与李群辉等^[4]研究结果接近,可能与二者研究对象中都有相当一部分患者使用 ddI 方案有关。同时,本研究结果与南非、澳洲、加拿大等国 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗 1 年以上的病毒完全抑制比例 50%~80%^[13-14] 结果一致。

本研究表明 HIV/AIDS 成人患者抗病毒治疗 1 年以上的病毒完全抑制比例的影响因素,男性、含 ddI 治疗方案、最近 7 天漏服药物、在村卫生所(室)治疗者分别比女性、含 3TC 治疗方案、最近 7 天未漏服药物、在乡镇以上卫生院治疗者高,这与其他同类研究结果相似^[9,13-14]。这可能与男性因经常外出打工较女性服药依从性低^[9]、含 ddI 治疗方案比含 3TC 治疗方案毒不良反应更大更多而降低服药依从性且增加治疗退出率^[1,9,15]、依从性差(最近 7 天存在漏服药物)以及村卫生室(所)较乡镇卫生院医疗设施和诊疗水平低有关^[9,15]。2005 年以后国家开始批量进口 3TC 等不良反应小且疗效好的抗病毒药物以替代 ddI 等药物,积极优化一线治疗方案,目前 ddI 抗病毒药物在我国已基本停用。

表 1 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗病毒学失败率 Logistic 回归分析

因素	例数	VL \geq 400 拷贝/ml(%)	单因素 OR(95% CI)	多因素 AOR(95% CI) (n = 4702)
基线时				
年龄(岁)				
15 ~	238	39.9	1.0	
30 ~	3764	40.5	1.0(0.8 ~ 1.3)	
45 ~	1811	38.9	0.9(0.7 ~ 1.3)	
60 ~	144	31.9	0.7(0.5 ~ 1.1)	
性别				
男	2722	42.2	1.2(1.1 ~ 1.3) ^a	1.2(1.1 ~ 1.4) ^a
女	3235	37.7	1.0	1.0
婚姻				
在婚或同居	5137	39.8	1.0	
未婚或离异或丧偶	818	39.6	1.0(0.9 ~ 1.2)	
文化程度				
小学及以下	3715	39.8	1.0	
初中及以上	2083	39.7	1.0(0.9 ~ 1.1)	
CD4(个/ μ l)				
<50	398	25.6	0.5(0.4 ~ 0.7) ^a	
50 ~ 199	1615	37.6	0.9(0.7 ~ 1.0)	
\geq 200	730	41.0	1.0	
合并 OIs 症状(分类)				
0	522	36.0	1.0	
1	510	39.2	1.1(0.9 ~ 1.5)	
2 ~ 3	2150	39.1	1.1(0.9 ~ 1.4)	
4 ~ 5	2775	41.2	1.2(1.0 ~ 1.5)	
治疗机构类型				
村卫生所	3648	40.7	1.1(1.1 ~ 1.2) ^a	1.3(1.1 ~ 1.5) ^a
乡镇卫生院	2309	38.4	1.0	1.0
治疗方案				
AZT/D4T + 3TC + NVP/EFV	1980	32.9	0.6(0.5 ~ 0.7) ^a	0.5(0.4 ~ 0.6) ^a
AZT/D4T + ddI + NVP/EFV	3977	43.2	1.0	1.0
随访中				
最近 7 天漏服药物				
是	135	60.7	2.5(1.8 ~ 3.6) ^a	2.8(1.9 ~ 4.1) ^a
否	5085	38.1	1.0	1.0
更换方案				
是	2956	39.4	1.0(0.9 ~ 1.2)	
否	2960	40.4	1.0	
二线治疗				
是	1654	40.7	1.0(0.9 ~ 1.2)	
否	4262	39.6	1.0	
治疗时间(年)				
1	431	35.3	0.8(0.7 ~ 1.0)	
2	486	37.4	0.9(0.7 ~ 1.1)	
3	422	36.7	0.9(0.7 ~ 1.1)	
4	837	40.6	1.0(0.9 ~ 1.2)	
5	1481	40.4	1.0(0.9 ~ 1.2)	
\geq 6	1850	40.3	1.0	

注:^a 指 Logistic 回归分析 $P < 0.05$

尽管病毒载量检测设备昂贵,检测技术复杂,检测费用高,但 2008 年国家实施了对治疗 6 个月以上患者进行每年 1 次病毒载量免费检测政策,省市级病毒载量免费检测工作得以普及开展。因此,本研究选择调查现场 2009 ~ 2010 年在治和新治的抗病毒治疗患者,无法包括调查现场 2009 年以前抗病毒治疗中死亡、失访和退出的 1321 例患者,影响了本研究结果的准确性;同时,也因无法分析而排除了调查现场 2009 年以后未行病毒载量检测的 1428 例抗病毒治疗者,造成对象选择性偏倚。尽管如此,在队列研究不能开展的资源有限的农村地区,本横断面研究结果仍有其现实意义。

本研究提示,在探索和建立以市(县)级艾滋病治疗定点医院为中心、以乡镇卫生院(社区服务中心)为延伸治疗点的工作管理机制中,需要加强农村基层艾滋病临床医护人员的专业培训,加强患者服药依从性教育与随访管理,优化抗病毒治疗方案,加强疗效监测,是提高患者病毒抑制成功率的有效措施。

志谢 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豆智慧副研究员统计指导

参 考 文 献

- 1 张福杰, 吴昊, 赵红心, 等. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- 2 Brenda C, Angelina V, Arturo G, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART) among HIV-infected patients in Mexico. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2010, 26(4): 373-388.
- 3 张春迎, 陈军, 郑煜煌, 等. 艾滋病患者高效抗逆转录病毒治疗两年的效果和不良反应. *中华内科杂志*, 2006, 45(6): 494-496.
- 4 李群辉, 高艳青, 孙欣, 等. HIV/AIDS 患者高效抗逆转录病毒治疗效果的临床评价. *中国艾滋病性病艾滋病杂志*, 2008, 14(4): 453-455.
- 5 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 Infect Dis*, 2008, 198(1): 59-67.
- 6 Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*, 2009, 373(9657): 48-57.
- 7 Wu Z, Sullivan SG, Wang Y, et al. Evolution of China's response to HIV/AIDS. *Lancet*, 2007, 369(9562): 679-690.
- 8 马烨, 赵燕, 臧春鹏, 等. 中国艾滋病抗病毒治疗进展与挑战. *传染病信息*, 2006, 20(6): 327-330.
- 9 Ma Y, Zhao D, Dou Z, et al. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected adults receiving first-line antiretroviral therapy in 8 provinces in China. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2): 264-271.
- 10 Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Five-year outcomes of the China national free antiretroviral treatment program. *Ann Intern Med*, 2009, 151(4): 242-251.
- 11 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. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(7): 516-524.
- 12 郑锦雷, 杨介者, 徐云, 等. 高效抗逆转录病毒治疗艾滋病方案的效果评价. *浙江预防医学*, 2010, 22(1): 5-7.
- 13 Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, et al. Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral therapy programme in South Africa: a cohort study. *BMC Infect Dis*, 2008, 8: 93.
- 14 Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial-Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA*, 1998, 279(12): 930-937.
- 15 Zhang F, Dou Z, Yu L, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy of mortality in HIV-infected former plasma donors in China. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(6): 825-833.

(收稿日期: 2011-06-23)

(本文编辑: 孙荣华)

崔为国, 豆智慧, 刘佳, 等. 河南三个重点县 HIV/AIDS 抗病毒治疗者病毒学失败率横断面研究[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2012, 6(1): 5-9.