

广西壮族自治区横县HIV/AIDS患者早期抗逆转录病毒疗效评估

方敏 邓梅花 陈梅娟 周少云 李玫蓉 梁飞立

【摘要】目的 分析人类免疫缺陷病毒感染者/获得性免疫综合征患者(HIV/AIDS)早期抗逆转录病毒治疗(ART)的疗效,为早期ART提供依据。**方法** 对2013年1月至12月广西横县的HIV/AIDS患者疗效进行观察并随访1年,观察早期治疗组及延迟治疗组发生死亡或患AIDS、失访、停药、维持治疗情况、病毒抑制、免疫学恢复情况及药物不良反应。**结果** 共入组288例患者,其中早期治疗组52例,延迟治疗组236例。早期治疗组死亡或患AIDS者2例(3.8%),失访2例(3.8%),停药9例(17.3%),维持治疗40例(76.9%)。延迟治疗组死亡或患AIDS者68例(28.8%),失访13例(5.5%),停药24例(10.2%),维持治疗173例(74.0%)。早期治疗组死亡或患AIDS率显著低于延迟组($\chi^2=14.438$ 、 $P=0.000$)。两组失访率($\chi^2=0.238$ 、 $P=0.625$)、停药率($\chi^2=2.140$ 、 $P=0.143$)和维持治疗率($\chi^2=0.290$ 、 $P=0.590$)差异均无统计学意义。延迟治疗组CD4⁺T细胞计数增幅为144.00(13.00~228.00)/ μl ,早期治疗组增幅为131.00(72.00~195.00)/ μl ,两组增幅差异无统计学意义($Z=-0.026$ 、 $P=0.980$)。早期组病毒完全抑制患者38例(95.0%),延迟组161例(93.1%),两组差异无统计学意义($\chi^2=0.198$ 、 $P=0.656$)。两组患者发生各级药物不良反应差异无统计学意义(1级: $\chi^2=1.297$ 、 $P=0.255$,2级: $\chi^2=2.122$ 、 $P=0.145$,3级: $\chi^2=0.394$ 、 $P=0.530$,4级: $\chi^2=1.426$ 、 $P=0.232$,5级: $\chi^2=0.000$ 、 $P=1.000$)。**结论** 早期ART可显著降低死亡和AIDS相关疾病的发生率,且安全性良好。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒感染者/获得性免疫综合征患者;抗逆转录病毒治疗;疗效;早期

Efficacy and safety of early initiating antiretroviral therapy for patients with HIV/AIDS in Hengxian County of Guangxi Zhuang Autonomous Region Fang Min, Deng Meihua, Chen Meijuan, Zhou Shaoyun, Li Meirong, Liang Feili. Department of Infectious Diseases, Hengxian People's Hospital, Hengxian 530300, China

Corresponding author: Liang Feili, Email: lianfeili@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy of early initiating antiretroviral therapy (ART) for patients with human immunodeficiency virus infection/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS), and to provide scientific evidence for early ART. **Methods** Patients with HIV/AIDS were enrolled and initiated ART for one year in Hengxian County, Guangxi Zhuang Autonomous Region. Patients were divided into early treatment group and delayed treatment group. The cases of death, progress to AIDS, loss to follow-up, treatment withdrawal, treatment retention, virological suppression, immunological recovery and drug adverse reaction were compared between the two groups. **Results** Among the 288 patients, 52 cases were in the early treatment group and 236 cases were in the delayed treatment group. In the early treatment group, 2 cases (3.8%) died or progressed to AIDS, 2 cases (3.8%) were lost to follow-up, 9 cases (17.3%) gave up treatment, 40 cases (76.9%) were under treatment during the whole observation period. In the delayed treatment group, 68 cases (28.8%) died or progressed to AIDS, 13 cases (5.5%) were lost to follow-up, 24 cases (10.2%) gave up treatment, 173 cases (74.0%) were under treatment during the whole observation period. The rate of death/AIDS in the early treatment group was lower than that of the delayed treatment

group ($\chi^2 = 14.438$, $P = 0.000$). There were no differences in rates of loss to follow-up ($\chi^2 = 0.238$, $P = 0.625$), treatment withdrawal ($\chi^2 = 2.140$, $P = 0.143$) and treatment retention ($\chi^2 = 0.290$, $P = 0.590$) in both groups. The CD4⁺ T cell count was 144.00 (13.00-228.00)/ μl in the delayed treatment group and 131.00 (72.00-195.00)/ μl in early treatment group, with no significant difference ($Z = -0.026$, $P = 0.980$). The rate of virological suppression was 95.0% in the early treatment group and 93.1% in the delayed treatment group ($\chi^2 = 0.198$, $P = 0.656$). The adverse reaction rate was with no significant difference in both groups. **Conclusion** The scale-up of early initiating ART significantly reduced the Death/AIDS rate with good safety.

【Key words】 Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS); Antiretroviral therapy; Treatment effect; Early

1987年发现第一个抗病毒药物齐多夫定,特别是1995年多药联合抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)的出现,有效地降低人类免疫缺陷病毒感染者/获得性免疫综合征患者(human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome, HIV/AIDS)的发病率和病死率,但起始治疗的最佳时机选择一直处于争议和不断变化之中^[1-2]。近年来基于对早期ART获益取得的科研证据,国际上各权威指南对于早期治疗(CD4⁺ T细胞计数> 350/ μl 无症状感染者启动ART即为早期治疗)大多采取积极的态度^[1-2],我国于2011年及2014年两度修订治疗指南^[3-4],逐步推进HIV疾病的早期治疗。目前国内对早期ART的报道较少,本文对广西壮族自治区横县2013年HIV/AIDS患者早期ART进行回顾性分析,对其疗效进行评估,现报道如下。

资料与方法

一、资料来源

收集2013年1月至12月于广西壮族自治区横县接受治疗的HIV/AIDS患者共288例。入选标准:年龄 ≥ 18 岁;CD4⁺ T细胞计数 ≤ 500 个/ μl ;合并机会性感染者经治疗病情稳定。排除标准:孕妇;合并严重心、肝、肾和脑疾病。

二、方法

入组患者均随访1年,观察临床表现、药物不良反应、停药、失访、死亡以及病情转归等,定期进行实验室检查。药物不良反应按美国国家癌症研究院不良反应事件评价标准4.03版分为5级^[5]。基线CD4⁺ T细胞计数> 350/ μl 且无世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分期III、IV期疾病者为早期治疗组,基线CD4⁺ T细胞计数 ≤ 350 / μl 患者或有WHO分期III、IV期疾病者为延迟治

疗组。依据国家艾滋病诊疗指南(2011版)^[3]选择治疗方案。治疗中出现或复发AIDS指征性疾病定为AIDS。

三、统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件包进行数据处理。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验,偏态计量资料用中位数(四分位数间距)表示,采用Mann-Whitney U 检验。分类数据及计数资料以率表示,采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般情况

入组患者共288例,其中早期治疗组患者52例,基线CD4⁺ T细胞计数为432.00 (390.25~500.75) / μl ;延迟治疗组患者236例,基线CD4⁺ T细胞计数为106.50 (33.25~228.00) / μl ,两组患者CD4⁺ T细胞计数差异具有统计学意义($Z = -11.228$, $P = 0.000$)。两组性别、年龄和感染途径等具有可比性(P 均 > 0.05),见表1。早期治疗组患者根据WHO分期分为I期52例(100.0%),延迟治疗组I期55例(23.3%),II期53例(22.5%),III期75例(31.7%)以及IV期53例(22.5%)。

二、治疗方案

早期治疗组使用齐多夫定+拉米夫定+依非韦伦患者21例,齐多夫定+拉米夫定+洛匹那韦/利托那韦患者3例,替诺福韦酯+拉米夫定+洛匹那韦/利托那韦患者13例,替诺福韦酯+拉米夫定+依非韦伦患者15例;延迟治疗组使用齐多夫定+拉米夫定+依非韦伦患者55例,齐多夫定+拉米夫定+洛匹那韦/利托那韦患者13例,替诺福韦酯+拉米夫定+洛匹那韦/利托那韦患者71例,替诺福韦酯+拉米夫定+依非韦伦患者95例,齐多夫定+拉米夫定+奈

韦拉平患者2例。在治疗过程中方案可调整。

三、两组患者死亡或患AIDS、失访、停药及维持治疗情况

随访12个月,早期治疗组患者死亡1例(发生免疫重建死亡),发生AIDS患者1例,失访2例,停药9例(因药物不良反应停药8例,家属不支持停药1例),维持治疗40例。延迟治疗组患者死亡26例(AIDS相关性死亡22例,脑梗塞2例,原因不明2例),发生AIDS患者42例,失访13例,停药24例(因药物不良反应停药15例,自觉无不适停药6例,家属不支持3例),维持治疗173例。两组死亡或患AIDS患者数差异有统计学意义($P=0.000$),两组失访率、停药率和维持治疗率差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表2。

四、两组患者治疗病毒学及免疫学恢复情况

除死亡、失访及停药外,早期治疗组40例,延迟治疗组173例均完成12个月随访及检测。早期组基线 $CD4^+$ T细胞计数为424.00(390.25~478.50)/ μl ,12个月为549.50

(419.25~766.25)/ μl ,前后差异具有统计学意义($Z=-3.034$, $P=0.002$)。延迟治疗组患者数基线 $CD4^+$ T细胞计数107.00(42.50~228.00)/ μl ,12个月为252.00(162.00~370.50)/ μl ,差异有统计学意义($Z=-8.746$, $P=0.000$)。延迟治疗组增幅为144.00(13.00~228.00)/ μl ,早期治疗组增幅为131.00(72.00~195.00)/ μl ,两组增幅差异无统计学意义($Z=-0.026$, $P=0.980$)。早期组病毒完全抑制(病毒载量 <50 拷贝/ml)38例(占95.0%),延迟组患者完全抑制161例(占93.1%),两组患者病毒完全抑制率差异无统计学意义($\chi^2=0.198$, $P=0.656$)。

五、药物不良反应

早期治疗组发生1级药物不良反应38例,其中2级12例,3级10例,4级0例,5级0例。延迟治疗组1级153例,其中2级35例,3级37例,4级9例,5级0例。两组药物不良反应情况见表3。两组各级药物不良反应差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表4。

表1 两组 HIV/AIDS 患者的一般资料

一般资料	早期治疗组 (52例)	延迟治疗组 (236例)	统计量	P值
性别 [例 (%)]			$\chi^2=1.020$	
男	40 (76.9)	165 (69.9)		0.312
女	12 (23.1)	71 (30.1)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	54.48 \pm 15.05	54.84 \pm 13.61	$t=-0.170$	0.865
民族 [例 (%)]			$\chi^2=0.235$	
汉	44 (84.6)	193 (81.8)		0.628
少数民族	8 (15.4)	43 (18.2)		
婚姻 [例 (%)]			$\chi^2=0.014$	
已婚/同居	37 (71.2)	166 (70.3)		0.907
未婚/丧偶/独居	15 (28.8)	70 (29.7)		
感染途径 [例 (%)]			$\chi^2=0.988$	
性	51 (98.1)	224 (94.9)		0.32
吸毒	1 (1.9)	12 (5.1)		
文化程度 [例 (%)]			$\chi^2=2.080$	
小学以下	27 (51.9)	148 (62.7)		0.149
初中以上	25 (48.1)	88 (37.3)		

表2 两组患者死亡或患 AIDS、失访、停药及维持治疗情况 [例 (%)]

组别	例数	死亡或患AIDS	失访	停药	维持治疗
早期治疗组	52	2 (3.8)	2 (3.8)	9 (17.3)	40 (76.9)
延迟治疗组	236	68 (28.8)	13 (5.5)	24 (10.2)	173 (74.0)
χ^2 值		14.438	0.238	2.140	0.290
P值		0.000	0.625	0.143	0.590

表3 两组 HIV/AIDS 患者药物不良反应情况 [例 (%)]

组别	例数	消化系统症状	神经系统症状	骨髓抑制	肝功能损害	肾功能损害	过敏	血糖升高
早期治疗组	52	24 (46.2)	29 (55.8)	9 (17.3)	12 (23.1)	11 (21.2)	7 (13.5)	0 (0.0)
延迟治疗组	236	118 (50.0)	103 (43.6)	43 (18.2)	42 (17.8)	34 (14.4)	41 (17.4)	3 (1.3)
χ^2 值		0.252	2.523	0.024	0.780	1.471	0.469	0.668
P值		0.616	0.112	0.877	0.377	0.225	0.493	0.414

表4 两组 HIV/AIDS 患者各级药物不良反应情况 [例 (%)]

组别	例数	药物不良反应分级				
		1级	2级	3级	4级	5级
早期治疗组	52	38 (73.1)	12 (23.1)	10 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
延迟治疗组	236	153 (64.8)	35 (14.8)	37 (15.7)	9 (2.7)	0 (0.0)
χ^2 值		1.297	2.122	0.394	1.426	0.000
P值		0.255	0.145	0.530	0.232	1.000

讨 论

随着AIDS抗病毒治疗研究的不断进展,开展早期治疗已成共识^[6]。HIV感染早期治疗可以获得以下益处^[1]: ①早期治疗有更低的AIDS相关疾病的发病率和病死率。治疗时基线CD4越高,其艾滋病相关疾病及死亡的风险越低^[7-8]。②早期治疗可以显著降低非AIDS相关性事件(包括心血管疾病、肾脏疾病、肝脏疾病以及非AIDS相关性恶性肿瘤)的风险^[9-10]。③早期治疗可以促进免疫功能重建^[11-12]。④早期治疗可以预防母婴传播,显著降低HIV感染者传染给其性伴侣的风险从而防止其传播^[13]。目前国际上广泛使用的各个AIDS治疗指南已更新,一致推荐无论CD4⁺T细胞计数多少,HIV-1感染者应尽早启动ART^[14-17]。

本研究两组性别、年龄和感染途径等具有可比性,随访结果显示早期治疗组与延迟治疗组相比死亡或患AIDS例数差异具有统计学意义,提示早期治疗可显著降低病死率和AIDS发病率,与欧洲艾滋病血清学转化和死亡协作行动(Coordinated action on seroconversion to AIDS and death in Europe, CASCADE)研究项目中结果一致^[18]。早期治疗组死亡1例,考虑为治疗前对潜伏感染未能发现诊断,治疗后发生免疫重建死亡,说明即使很早开始治疗,仍然可能出现死亡,但是延迟治疗病死率风险更高,包括AIDS相关性疾病及非AIDS相关性疾病(主要为心血管疾病以及非AIDS相关性恶性肿瘤)^[10,19]。与李侠等^[20]对我国云南省病例的观察结果比较,本研究延迟组发生AIDS或病死率较高,

可能与本组延迟组基线CD4⁺T细胞较低及开始治疗时WHO临床分期高(病情较重)有关^[21-22],亦表明早期治疗对降低不良预后具有重要的意义。既往有学者认为早期治疗的HIV感染者由于治疗前无症状,因而ART的益处未得到患者的认可,同时进行ART后容易因早期不良反应而轻易地放弃治疗或者影响依从性^[20],从而影响整个抗病毒治疗项目的治疗维持率,但本研究表明早期治疗组与延迟治疗组相比失访、停药及维持治疗情况并无显著差异,然而两组因药物不良反应而停药占多数,与国外报道一致^[23],因此,针对这些原因如何提高患者服药的依从性亦是今后工作的重点。

本研究结果提示,早期治疗和延迟治疗对CD4⁺T细胞计数恢复及病毒完全抑制效果均良好,说明早期治疗并不影响患者坚持服药的依从性。既往研究表明,治疗前CD4⁺T细胞计数水平决定着患者是否可以获得良好的免疫重建,Kelley等研究^[11],在300例启动ART时CD4⁺T细胞计数<200/ μ l的患者,即使出现长达10年的病毒抑制,仍有约40%的患者无法恢复正常的计数水平(>500/ μ l)。Gras等^[12]观察发现,ART治疗7年后CD4⁺T细胞计数维持在高于800/ μ l水平的比例与基线CD4⁺T细胞计数呈正相关。本研究中延迟治疗组基线CD4⁺T细胞中位数107.00/ μ l,按照Kelley等^[11]结论,在以后数年将有部分患者免疫功能无法恢复到正常水平,而早期治疗组可以获得较好的疗效。国外一些研究表明药物不良反应发生与CD4⁺T细胞计数没有显著相关性,CD4⁺T细胞计数较高时开始抗病毒治疗并未增加药物不良反应发生的风险^[24-25],本研究两组发生药物

不良反应无差异,有较好的安全性,再次证实了以上结论,但长期的不良反应仍然需要密切观察和总结。本研究两组患者1级和2级不良反应率均较高,主要为消化系统症状、神经系统症状、骨髓抑制、肝毒性、肾功能损害和过敏等,可能与治疗方案及患者体质有关^[24,26]。

综上,横县2013年早期ART效果良好,可继续广泛开展。但从本研究数据看,进入早期治疗项目的例数较少,原因可能是因CD4⁺T细胞计数高的患者通常无临床症状,未到医院就诊或未检测HIV,未能早期发现;即使已知感染状态但身体无大碍,不同意接受早期ART^[27]。如何解决上述问题,更广泛地推进早期ART工作,是今后工作的重点和方向。

参 考 文 献

- Ricardo A Franco, Michael S Saag. When to start antiretroviral therapy: as soon as possible[J]. BMC Med,2013,14(11):147.
- Lundgren JD, Babiker AG, Gordin FM, et al. When to start antiretroviral therapy: the need for an evidence base during early HIV infection[J]. BMC Med,2013,14(11):148.
- 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版)[J]. 中华传染病杂志,2011,29(10):629-640.
- 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 国家卫生计生委办公厅关于修订艾滋病患者免费抗病毒治疗标准的通知. [EB/OL]. 2014-04-18. http://www.chinaaids.cn/jszn/201405/t20140519_97128.htm
- National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 [EB/OL]. [2010/06/14]. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
- 方敏, 邓梅花, 梁飞立. HIV感染抗逆转录病毒治疗时机的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(2):136-139.
- Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti[J]. N Engl J Med,2010,363(3):257-265.
- Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies[J]. Lancet,2009,373(9672):1352-1363.
- van Sighem A, Kesselring A, et al. ATHENA National Observational Cohort: Risk of non-AIDS-defining events amongst HIV + patients not yet on ART. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 March 2013. Atlanta, GA, USA: Congress on Retroviruses and Opportunistic Infections,2013,Abstract: 1042.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study[J]. J Infect Dis,2008,197(8):1133-1144.
- Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4⁺ cell count restoration in HIV infected patients receiving long-term antiretroviral treatment[J]. Chin Infect Dis,2009,48(6):787-794.
- Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4⁺ cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2007,45(2):183-192.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy[J]. N Engl J Med,2011,365(6):493-505.
- 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南第三版(2015版)[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(5):385-401.
- Panel on Antiretroviral Guidelines For Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents[EB/OL]. 2016-3-25. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/aa_recommendations.pdf
- European AIDS Clinical Society. Guidelines version 8.0. October2015[EB/OL]. 2015-10. http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf
- World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV[EB/OL]. 2015-9. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf
- Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters[J]. Arch Intern Med,2011,171(17):1560-1569.
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival[J]. N Engl J Med,2009,360(18):1815-1826.
- 李侠, 楼金城, 劳云飞, 等. 云南省HIV/AIDS病人早期抗病毒治疗的有效性和安全性分析[J]. 中国艾滋病性病,2014,20(3):165-168.
- 葛维超, 孙良, 丁心平. 阜阳市1 061例艾滋病患者抗病毒治疗效果分析[J]. 中华疾病控制杂志,2013,17((4):321-324.
- 梁飞立, 何艳英, 余丰, 等. 广西横县艾滋病抗病毒治疗早期生存情况及其影响因素分析[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,17(6):5273-5275.
- d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients[J]. AIDS,2000,14(5):499-507.
- Eluwa GI, Badru T, Agu KA, et al. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ARVs): incidence, type and risk factors in Nigeria[J]. BMC Clin Pharmacol,2012,27(12):7.
- Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, et al. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts ≥ 350 cells/mm³ does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2008,47(1):27-35.
- 刘星, 乔晓春, 董少良, 等. 山西省闻喜县艾滋病患者抗病毒治疗的毒副作用[J]. 中国预防医学杂志,2010,11(12):1189-1193.
- 方敏, 邓梅花, 陈梅娟, 等. 某地HIV/AIDS未抗病毒治疗情况及相关因素调查[J]. 中国热带医学,2015,15(3):308-315.

(收稿日期: 2015-07-27)

(本文编辑: 孙荣华)

方敏, 邓梅花, 陈梅娟, 等. 广西壮族自治区横县HIV/AIDS患者早期抗逆转录病毒疗效评估[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(4):402-406.