

· 综述 ·

HIV 感染者和 AIDS 患者生存时间研究进展

栾承 刘民

艾滋病(AIDS)的流行已 20 余年, AIDS 的危机已远远超过 10 年前的预测^[1]。在缺乏治愈手段之前,人免疫缺陷病毒(HIV)感染者/AIDS 患者生存时间的研究对了解 AIDS 的自然史,估计人群感染率、发病率及死亡率有着重要的意义。为了深入了解 HIV 感染和 AIDS 发病的自然史,了解病程的进展,及时提供切实有效的治疗措施,世界各国均开展了有关 HIV 感染者/AIDS 患者生存时间的研究,现将有关进展综述如下。

一、生存时间研究的方法

目前,一般采用队列研究(cohort study)的方法获取生存时间的相关信息。研究者根据可获得的现有资料和所具备的研究条件,选择历史性^[2,3]、前瞻性^[4,5]和双向性^[6]队列研究。历史性队列研究是通过汇总整理现有资料,包括相关研究收集的信息、HIV/AIDS 或其他有关疾病病例登记系统的资料以及医疗卫生机构(包括临床和实验室)的日常工作记录等,获得所需的信息进行分析。前瞻性队列研究则是对队列成员进行定期随访,收集有关信息进行分析。双向性队列研究是上述两种方法的结合。

生存分析(survival analysis)是生存时间研究中最常用的方法,它是将 HIV 感染者/AIDS 患者发生的结果和生存时间两个因素结合在一起分析的一种统计分析方法,它不仅能分析完全数据的资料,同时也可以分析包含截尾数据(censored data)的资料。基本分析方法有 3 种:

1. 非参数法:非参数法的特点是不论资料是什么样的分布形式,只根据样本提供的顺序统计量对 AIDS 生存率进行估计。常用的方法有乘积极限法^[7,8]和寿命表法^[3,9]。(1)乘积极限法:乘积极限法(product-limited method),又称为 Kaplan-Meier 法,是利用条件概率及概率乘法的原理来计算生存率。适用于样本量较少的资料,不需要对病人的随访时间进行分组,而是直接计算其生存率。它将完全数据和截尾数据如实加入生存率的计算,因而能够充分利用每一病例资料信息^[10];(2)寿命表法:寿命表法(life table)是根据各时期的生存概率及概率的乘法原理,得到从开始观察到各个时点的生存率,适用于样本量较大的资料。要求截尾数据和完全数据要均匀分布于观察期内,而且截尾数据和生存时间要相互独立。此时随访病例的生存时间常可按年、月或日分组计算,故其实质上是乘积极限法的一种近似。

基金项目:北京市科技计划重大项目基金资助(H020920021090)

作者单位:100083 北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系

通讯作者:刘民 Email: liumin@bjmu.edu.cn

2. 参数法: 参数法的特点是假定生存时间服从于特定参数的分布, 然后根据已知分布的特点对影响生存时间进行分析。常用的方法有威布尔分布 (Weibull distribution)^[8]、指数分布 (Exponential distribution)、伽马分布 (Gamma distribution)^[8]、泊松分布 (Poisson distribution)^[11]、马可夫模型 (Markov model)^[12] 等, 通过估计的参数得到生存率的估计值。参数法精确度高, 但需要知道生存时间数据的准确分布, 故适用面较窄^[10]。

3. 半参数法: 半参数法兼有参数法和非参数法的特点, 虽然可以用来估计出多种类型的生存率, 但是其主要用于分析影响生存时间和生存率的因素, 典型方法是 Cox 模型分析法^[2,3,6,13,14]。(1) 原理: Cox 模型分析是一种比例风险率模型 (proportional hazards model), 在估计出基础生存率 $S_0(t)$ 后, 再结合各协变量的回归系数就可以计算出生存率。另外其在流行病学中的一个重要应用就是计算相对危险度 (relative risk, RR), 从而分析影响生存时间的因素; (2) 适宜条件: 由于 Cox 回归模型对基准生存分布没有特殊要求, 应用时不受生存时间分布的影响, 能利用截尾数据, 既反映了危险在病人之间的差别, 又反映了风险随时间变化的情况; 并能得到影响疾病预后的因素的相对危险度, 故比其他生存分析方法应用范围更广。但是 Cox 模型也有一定的局限性, 在估计参数时首先要假定偏似然函数具有最大似然的性质, 这一假定在理论上有待完善; 而且其不是利用精确的生存时间估计参数, 而是利用生存时间的顺序统计量, 损失了一定的样本信息; 另外该模型对异常值较为敏感。

二、描述生存时间的指标

生存分析研究中通过计算得到生存时间相关的指标, 从而用来描述所研究的 HIV 感染者或 AIDS 患者的生存率、平均存活时间以及生存时间的分布特点, 并绘制生存曲线等。

1. 函数: 用于描述生存时间分布规律的函数主要包括生存函数 (survival function)、死亡密度函数 (death density function) 和风险函数 (hazard function)。

2. 生存曲线: 生存曲线 (survival curve), 是以生存时间为横轴、生存率为纵轴绘制的一条曲线, 用以描述生存过程, 并可以根据具有相同协变量 χ 不同取值的总体的生存曲线的高低, 直观的比较协变量 χ 对生存过程的影响。

生存曲线有阶梯形曲线和折线形曲线 2 种。乘积极限法生存曲线根据死亡时点分段, 逐个估计死亡时点的生存率, 所以其图形是左连续的阶梯形曲线, 间断点的纵坐标值在下一个台阶处。寿命表法估计的是时间区间右端点上的生存率, 两点间生存率肯定有变化, 但又不知其变化规律如何, 故用直线连接之, 因此寿命表法生存曲线为折线形。

3. 中位生存时间: 中位生存时间 (median survival time), 即生存时间的中位数, 表示刚好有 50% 的个体生存时间大于该时间, 是生存分析中最常用的概括性统计量, 计算方法有图解法和线性内插法。

4. 生存时间的比较: 通过经乘积极限法或寿命表法得到的生存率及其标准

误或生存曲线,对各样本的生存率进行比较,以探讨各总体的生存时间是否有差别。

比较 2 条或 2 条以上生存曲线是否有显著性差异一般用 log-rank 检验,基本思想是实际死亡数与期望死亡数之间的比较,是对各组生存率作整体的比较。用 log-rank 检验对样本的生存率进行比较时,要求各组生存曲线不能交叉,若交叉则提示存在某种混杂因素,此时应采用分层的方法^[9]或 Mantel-Haenszel 检验^[15]来校正混杂因素。

除了 log-rank 检验外,用于检验分组变量各水平所对应的生存曲线是否一致的方法常用的还有 Wilcoxon 检验^[9,16]、Mann-Whitney U 检验^[4,17]、Kruskal-Wallis 秩和检验^[3,9]等。

三、生存时间的确定

目前,AIDS 生存分析研究中对生存时间的定义有:从 HIV 血清学阴性到死亡^[15]、从 HIV 感染到死亡^[2,15,18,20]、从 HIV 感染到 AIDS 发病^[5,8]以及从 AIDS 发病到死亡^[9,11,13,14,21]等 4 种时间跨度。

1. 确定观察起点:当以 HIV 感染为观察起点时,需确定 HIV 感染时间,常使用血清阳转时间代替(血液中检出抗-HIV 的时间),但是这一时间一般不能准确获得(尤其是回顾性调查)。因此,很多研究将其定为末次血清抗-HIV 阴性时间和首次抗-HIV 阳性时间的中点^[4,7,15,19],并要求 2 次检测时间间隔在 2 年内。有的研究根据当地 HIV 流行特点,认为感染者在研究时段的不同时刻感染 HIV 的几率是不同的,按照相应的感染密度选择不同时间点来推测感染时间^[18]。对于明确传播途径的 HIV 感染者,可根据其危险行为的时间来推测感染时间^[2]。若了解某人群发生 HIV 感染流行的时间段和地点,可通过调查 HIV 感染者在上述时间和地点发生危险行为的时间和频率来判断感染时间^[2]。另外,感染时间可结合 HIV 急性感染阶段症状出现时间和实验室诊断时间判断;或者基于 HIV 在当地某人群中开始传播的时间估计(需距感染者首次血清阳性时间 2 年内)。若以 AIDS 发病为观察起点时,常根据首先出现 AIDS 诊断相关症状的时间来确定^[9,13],判断定义 AIDS 相关症状的标准一般参照 1993 年美国疾病预防控制中心(CDC)修订的 AIDS 诊断标准^[22]。

2. 确定观察终点:观察终点除了失访(终止时间以最后一次访问时间为准)、随访截止(研究结束观察对象仍存活,终止时间为研究结束时间)和死于非 AIDS 及相关疾病(终止时间为死亡时间)外,根据研究目的的不同,观察终点通常分为 2 种:即一是死于 AIDS 及相关疾病^[9,20,21],终止时间为死亡时间。二是 AIDS 发病(进入 AIDS 期),终止时间为临床上确诊 AIDS^[5],诊断标准依据 1993 年美国 CDC 修订的 AIDS 诊断标准^[22]。

3. 确定随访间隔和随访时间:当研究队列为前瞻性队列时,需要对研究对象进行定期随访,收集有关信息。AIDS 生存时间研究的随访间隔一般为 3 个月^[4,15]、6 个月^[7,23,24]等,随访时间根据不同的研究目的和研究设计而不同。若观

察从 HIV 感染到 AIDS 发病或死亡的生存过程,则随访时间相对较长,如国外有研究随访了 9 年^[7]、11 年^[4]、13 年^[8]等,通常不少于 5 年。若观察从 AIDS 或其相关症状发病到死亡的生存过程,随访时间明显较前者短,如 1 年^[25]、2 年^[21]等。随访内容包括问卷调查,如与上一次随访问期内的用药和性生活情况^[15]、机会性感染的情况^[7]等,体格检查^[5,15],相关实验室检查:CD4 + 淋巴细胞计数、总淋巴细胞、病毒载量、血红蛋白、白蛋白等^[5,21]以及血清抗-HIV(检测是否阳转)^[15]。有些研究要求入选的对象至少要活到下一次随访,否则将从队列中剔除^[23]。

四、HIV 感染者/AIDS 患者的生存率及生存时间

对所收集的 HIV 感染者/AIDS 患者生存时间的数据,根据不同的研究背景及条件,选择不同的方法进行生存分析,即可得到研究对象的生存率及中位生存时间。

1. 生存率: Fonseca 等^[7]在巴西圣保罗对以无症状的 HIV 血清学阳性的出院病人为基础的队列进行 AIDS 的发病率和生存时间研究时,运用 Kaplan-Meier 法得到无症状 HIV 阳性病人 2 年生存率为 $(79.0 \pm 3.7)\%$,4 年生存率为 $(64.4 \pm 5.1)\%$ 。Phillips 等^[8]基于对 111 例处于 AIDS 无症状期的血友病患者的队列研究,用 CD4 + 淋巴细胞计数预测长期生存。通过 Kaplan-Meier 法得到 < 15 岁的病人 11 年生存率为 $(74 \pm 19)\%$,15 ~ 29 岁为 $(57 \pm 14)\%$, > 30 岁为 $(46 \pm 19)\%$ 。

Lundgren 等^[3]对 17 个欧洲国家 52 个临床中心的被诊断为 AIDS 的患者的生存时间进行分析,探查 AIDS 病人的生存模式和相关因素。作者用寿命表法估计 3 年生存率为 $(16 \pm 1)\%$ 。Stehr-Green 等^[9]对美国血友病合并 AIDS 的病人的监测数据进行生存分析,通过寿命表法得到一年生存率为 $(49.2 \pm 2.0)\%$,两年为 $(28.9 \pm 2.3)\%$ 。

2. 中位生存时间:有研究认为我国吸毒人群 HIV 感染中位生存时间 9 年,中位潜伏期为 8 年,一般约比中位生存期短一年^[19];既往有偿献血人员 HIV 感染中位生存时间 9.5 年,中位潜伏期 8.5 年^[18],也有研究发现其中位生存期约为 8.3 年^[6]。目前普遍认为从血清阳转到 AIDS 发病大约 10 年时间甚至更长^[26]。国外有研究发现 HIV 感染中位生存时间约 9.8 年^[4],AIDS 发病的中位生存时间变异较大,受很多因素影响,有研究发现平均 9.2 个月^[4],也有研究发现为 17 个月^[3]和 20 个月^[13]。虽然不同的研究得到的中位生存时间差异较大,但是随着诊断和治疗水平的提高,AIDS 生存时间总的趋势是延长的。

参 考 文 献

- 1 丁贤彬,韩孟杰. HIV 感染者和 AIDS 病人的生存现状及需求. 现代预防医学,2006,33: 930-939.
- 2 张丽芬,乔晓春,聂晓勇,等. 我国中部地区某县成人经血感染艾滋病病毒病例生存时间回顾性队列研究. 中华流行病学杂志,2004,25:941-944.
- 3 Lundgren JD, Pedersen C, Clumeck N, et al. Survival differences in European patients with AIDS, 1979-89. The AIDS in Europe Study Group. Br Med J, 1994, 308:1068-1073.
- 4 Morgan D, Mahe C, Mayanja B, et al. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival

- compared with that in industrialized countries? AIDS,2002,16:597-603.
- 5 Graham NM, Hoover DR, Park LP, et al. Survival in HIV-infected patients who have received zidovudine: comparison of combination therapy with sequential monotherapy and continued zidovudine monotherapy. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *Ann Intern Med*, 1996, 124:1031-1038.
 - 6 卫军, 张莉, 阮玉华, 等. 输血量对血源性艾滋病感染者死亡影响的研究. *中华传染病杂志*, 2006, 24:106-108.
 - 7 Fonseca LA, Reingold AL, Casseb JR, et al. AIDS incidence and survival in a hospital-based cohort of asymptomatic HIV seropositive patients in Sao Paulo, Brazil. *Int J Epidemiol*, 1999, 28:1156-1160.
 - 8 Phillips AN, Sabin CA, Elford J, et al. Use of CD4 lymphocyte count to predict long-term survival free of AIDS after HIV infection. *Br Med J*, 1994, 309:309-313.
 - 9 Stehr-Green JK, Holman RC, Mahoney MA. Survival analysis of hemophilia-associated AIDS cases in the US. *Am J Public Health*, 1989, 79:832-835.
 - 10 董秀羽. 医学期刊中的生存分析及存在的问题. *数理医药学杂志*, 2003, 16:421-422.
 - 11 Hall HI, McDavid K, Ling Q, et al. Survival after diagnosis of AIDS, United States. *Ann Epidemiol*, 2005, 15:652-652.
 - 12 King JT Jr., Justice AC, Roberts MS, et al. Long-term HIV/AIDS survival estimation in the highly active antiretroviral therapy era. *Med Decis Making*, 2003, 23:9-20.
 - 13 Mocroft A, Youle M, Morcinek J, et al. Survival after diagnosis of AIDS: a prospective observational study of 2625 patients. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *Br Med J*, 1997, 314:409-413.
 - 14 Barchielli A, Acciai S, Lazzeri V, et al. Survival after AIDS diagnosis in Tuscany (Italy), 1985-1992. *Eur J Epidemiol*, 1997, 13:125-132.
 - 15 Morgan D, Malamba SS, Maude GH, et al. An HIV-1 natural history cohort and survival times in rural Uganda. *AIDS*, 1997, 11:633-640.
 - 16 Metadilokul O, Jirathitikal V, Bourinbaier AS. Prolonged survival of end-stage AIDS patients immunized with therapeutic HIV vaccine V-1 immunitor. *Biomed Pharmacother*, 2005, 59:469-473.
 - 17 Poznansky MC, Coker R, Skinner C, et al. HIV positive patients first presenting with an AIDS defining illness: characteristics and survival. *Br Med J*, 1995, 311:156-158.
 - 18 张可. 既往有偿献血人员 HIV 感染者自然史分析. *中国艾滋病性病杂志*, 2006, 12:291-293.
 - 19 郑锡文, 张家鹏, 王小善, 等. 云南省瑞丽市吸毒人群艾滋病病毒感染自然史研究. *中华流行病学杂志*, 2000, 21:17-18.
 - 20 The CASCADE (Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe) Collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *Lancet*, 2000, 355:1158-1159.
 - 21 Turner BJ, Markson L, Taroni F. Estimation of survival after AIDS diagnosis: CD4 T lymphocyte count versus clinical severity. *J Clin Epidemiol*, 1996, 49:59-65.
 - 22 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*, 1992, 41(RR-17):1-19.
 - 23 Stein DS, Graham NM, Park LP, et al. The effect of the interaction of acyclovir with zidovudine on progression to AIDS and survival. Analysis of data in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Ann Intern Med*, 1994, 121:100-108.
 - 24 Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4 + lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann intern Med*, 1997, 126:946-954.
 - 25 Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, et al. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J*, 2001, 77:769-773.
 - 26 Mindel A, Tenant-Flowers M. ABC of AIDS: Natural history and management of early HIV infection. *Br Med J*, 2001, 322:1290-1293.

(收稿日期:2007-01-20)

(本文编辑:成军)