

## 211例 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗效果分析

王庆<sup>1</sup>, 魏洪霞<sup>2</sup>, 姚文虎<sup>2</sup>, 鲁佳菲<sup>1</sup>, 郑卉<sup>1</sup>, 马文喆<sup>1</sup>, 彭志行<sup>1</sup>, 喻荣彬<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学流行病与卫生统计学系, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京市第二医院感染科, 江苏 南京 210003)

**[摘要]** 目的:通过随访分析 211 例抗病毒治疗的艾滋病患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞指标,分析治疗效果。方法:对不同时段 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞构成比描述,利用 Fisher 确切概率法检验。结果:211 例在治患者接受抗病毒治疗并随访,在不同时段内,CD4<sup>+</sup>T 细胞计数水平构成比随着治疗时间的延长,高水平 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数不断增高,而低水平 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数显著降低,并于后期稳定持续。结论:有效的抗病毒治疗可以增加 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平,提高患者的免疫水平。

**[关键词]** 艾滋病;抗病毒治疗;CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞

**[中图分类号]** R181.8

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)09-1289-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20140930

高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART) 不仅促进机体免疫功能重建,而且也降低了艾滋病患者的病死率和机会性感染风险<sup>[1-2]</sup>。我国于 2003 年启动了大规模的免费抗病毒治疗工作,截至 2011 年 9 月,我国有 106 593 例成人 AIDS 患者接受了抗病毒治疗,抗病毒治疗覆盖率由 2009 年的 62.0% 上升到 2011 年 9 月底的 73.5%<sup>[3]</sup>。南京市第二医院也于 2005 年开展 HAART。本研究根据对 211 例 HIV/AIDS 患者长期跟踪随访记录的分析,初步评估南京市 HIV/AIDS 抗病毒治疗效果。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选择从 2004 年起,符合国家抗病毒治疗标准并在治随访的 HIV 感染者,共 211 例,均为知情同意。

#### 1.2 方法

根据 2008 年卫生部《国家免费抗病毒治疗指南》<sup>[1]</sup>的抗病毒诊断标准给予患者不同的初始治疗方案,分别为:齐多夫定(AZT) + 拉米夫定(3TC) + 奈韦拉平(NVP)33 例、司他夫定(D4T) + 3TC + NVP 39 例、AZT + 3TC + 依非韦伦(EFV) 38 例、AZT +

D4T + EFV 37 例、其他方案 41 例。

血清标本应用酶联免疫吸附试验(ELISA)等方法进行 HIV 抗体初筛,初筛阳性者经江苏省疾病预防控制中心采用免疫印迹法确认,按卫生部颁发的《全国艾滋病检测技术规范》中的标准判定结果。入院时基线 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数检测:采用美国 BD 公司提供的 FACS Calibur 流式细胞仪检测,试剂为 Tri TEST 三色试剂、Multi TEST 四色试剂及 FACS 溶血素。

抗病毒治疗按常规随访流程进行,随访时间为治疗 0、3、6、9、12、18、24 个月。随访内容为临床症状改善情况、药物不良反应;有无药物漏服或错服;进行血常规、肝肾功能、血糖、血脂、血淀粉酶、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数等生化实验检测。

#### 1.3 统计学方法

采用 EpiData3.0 软件录入数据、核对整理,采用 Stata10.0 软件进行统计学分析,采用频数和构成比描述,用 Fisher 确切概率法进行两两检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 基线特征

211 例 HIV/AIDS 抗病毒治疗病例中,男 177 例(83.5%),女 35 例(16.5%);年龄 18~50 岁者 175 例(82.9%);已婚 116 例(54.7%),未婚 66 例(31.1%);传播途径以性传播为主,共 179 例,其中同性性传播 93 例(43.9%),异性性传播 86 例(40.6%)。在患者报告的早期症状中,持续性消瘦和

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81001288,11171268);国家“十二五”科技重大专项(2012ZX1000-001,2011ZX10004-902);江苏省高校优势学科建设工程资助

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:rongbinyu@njmu.edu.cn

体重下降有 33 例(15.6%), 带状疱疹 22 例(10.4%), 其次分别为持续发热>1 个月 13 例(6.2%), 吞咽疼痛和困难 11 例(5.2%), 持续腹泻>1 个月 9 例(4.3%), 其他为不详或无症状(表 1)。

表 1 211 例艾滋病患者基本情况

基线特征	例数	构成比(%)
性别		
男	176	83.5
女	35	16.5
年龄		
< 18 岁	1	0.5
18~50 岁	175	82.9
> 50 岁	35	16.6
婚姻状况		
未婚	66	31.1
已婚	116	54.7
离婚	1	0.5
丧偶	5	2.4
不详	9	4.2
传播途径		
同性性传播	93	43.9
异性性传播	86	40.6
输血	14	6.6
注射吸毒	12	5.7
母婴传播	1	0.5
不详	5	2.4
最早出现症状		
带状疱疹	22	10.4
持续发热>1 个月	13	6.2
吞咽疼痛和吞咽困难	11	5.2
持续腹泻>1 个月	9	4.3
持续性消瘦和体重下降	33	15.6

## 2.2 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平

抗病毒治疗后的免疫重建情况可以通过 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平显示, 这是评价治疗效果的直接指标。本研究治疗前进行基线 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平检测的患者共有 191 例, 其中 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数< 50 个/ $\mu$ l 45 例(23.7%), 50~200 个/ $\mu$ l 76 例(39.7%), 200~350 个/ $\mu$ l 62 例(32.4%); 治疗 0~6、

6~12、12~24 以及>24 个月时, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数构成比最高均为 200~350 个/ $\mu$ l, 分别是 37.1%(56 例)、37.6%(44 例)、46.5%(47 例) 及 50.0%(31 例)(表 2)。在治疗期间, 大多数患者的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平持续增高, 表现为各水平 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数构成比变化。< 50 个/ $\mu$ l、50~200 个/ $\mu$ l 随着治疗时段的构成比变化呈下降趋势, 而 200~350 个/ $\mu$ l、> 350 个/ $\mu$ l 的构成比则表现为上升趋势。< 50 个/ $\mu$ l 和> 350 个/ $\mu$ l 两水平的构成比在治疗 6 个月期间变化幅度较大; 50~200 个/ $\mu$ l、200~350 个/ $\mu$ l 两水平的构成比变化在治疗 12 个月后变化幅度较大(图 1)。

通过对不同时段 CD4<sup>+</sup>T 计数水平的构成比比较, 发现基线 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平构成比分别与 0~6、6~12、12~24、> 24 个月的构成比进行 Fisher 确切概率检验比较, *P* 值均小于 0.001, 差异有统计学意义, 说明治疗后期大多数患者免疫水平得到了有效提高。但对 0~6 个月与 6~12 个月的两组 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平构成比进行 Fisher 确切概率法检验发现无统计学差异(*P* > 0.05)。说明治疗 0~6 个月和 6~12 个月的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平无明显改变, 基本上处于一个稳定水平。后期不同时段 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平构成比两两检验(12~24 个月分别与 0~6、6~12 个月; > 24 个月分别与 0~6、6~12、12~24 个月)的 *P* 值均 < 0.05, 差异有统计学意义(表 3)。随着治疗时间的延长, 研究队列人群 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞变化主要为后期高水平计数的人数比例在不断增加, 而低水平 CD4<sup>+</sup>T 细胞数的人数比例在不断地减少。

## 3 讨论

国内有研究显示接受抗病毒治疗的艾滋病患者的病死率显著降低, 生存时间明显提高<sup>[4]</sup>。在本研究中, 将 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数作为治疗效果评价的指标, 主要因其是 HIV 感染者免疫功能评估的关键实验室指标, 也是决定是否开始抗病毒治疗和预防机会性感染的关键因素之一<sup>[5]</sup>。本研究在对接受一线

表 2 不同时段 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平的构成

治疗时 间(月)	CD4 <sup>+</sup> T 计数 [n(%)]				合计 (例)
	< 50 个/ $\mu$ l	50~200 个/ $\mu$ l	200~350 个/ $\mu$ l	>350 个/ $\mu$ l	
基线	45(23.7)	76(39.7)	62(32.4)	8(4.2)	191
0~6	6(4.0)	54(35.7)	56(37.1)	35(23.2)	151
6~12	1(0.8)	37(31.6)	44(37.6)	35(30.0)	117
12~24	3(3.0)	16(15.8)	47(46.5)	35(34.7)	101
> 24	1(1.6)	8(12.9)	31(50.0)	22(35.5)	62

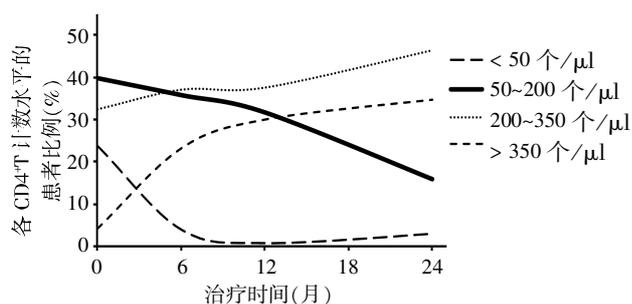


图 1 各水平 CD4<sup>+</sup>T 计数不同时段构成比

表 3 不同时段 CD4<sup>+</sup>T 计数水平构成比两两比较的 Fisher 确切概率检验

时段	基线	0~6 个月	6~12 个月	12~24 个月
0~6 个月	< 0.001	-	-	-
6~12 个月	< 0.001	0.284	-	-
12~24 个月	< 0.001	0.003	0.032	-
> 24 个月	< 0.001	0.003	0.026	0.032

抗病毒治疗的艾滋病患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数分析发现,随着治疗时间延长,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞 > 200 个/μl 者的构成比越高,< 200 个/μl 以下的构成比越低。首先,在患者接受治疗后的 12 个月内 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数增长较为快速,尤其是在治疗的前 6 个月变化趋势最为明显,与基线 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数构成比比较,可以发现在 < 50 个/μl 和 > 350 个/μl 两个水平的构成比变化最大,说明了患者在治疗后免疫功能有较大改善,并且 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平在前 6 个月上升趋势最为明显。而治疗 0~6 个月和 6~12 个月的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平无明显改变 ( $P > 0.05$ ),提示治疗 6 个月后,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数基本上处于平稳增长状态。以上结果与河南的艾滋病治疗研究结果一致<sup>[6]</sup>。

其次,随着治疗时间延长,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞 < 200 个/μl 不同时段构成比逐渐降低 ( $P < 0.05$ ),且不同时间段 CD4<sup>+</sup>T 细胞 < 200 个/μl 的构成比相对于基线也有不同幅度的变化 ( $P < 0.05$ ),尤其在持续治疗 1 年后,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞 < 200 个/μl 的人数构成比由基线的 63.4% 降至 14.5%,提示 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞 < 200 个/μl 是本次抗病毒治疗效果评估的分水岭。然而,CD4<sup>+</sup>T 细胞的逐渐减少将会导致进行性免疫缺陷,进而引起各种机会性感染和肿瘤发生。既往研究表明,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞 < 200 个/μl 是疾病进展到 AIDS 期的标志,与耶氏肺孢子菌肺炎 (pneumocystis carinii pneumonia, PCP) 等机会性感染及恶性肿瘤密切相关<sup>[7]</sup>。并且前期对南京市第二医院在治患者的随访分析发现,治疗前基线 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数与后期机会性感染风险有一定的相关性<sup>[8]</sup>。

在整个治疗过程中,医务人员应遵循国家治疗指南的建议每 3 个月对患者进行 1 次 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数的检测。而在本研究中,当感染者接受抗病毒治疗时,其 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平普遍较低,而且随访的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数检测比例和频数也较低,与其他研究结果相同<sup>[9]</sup>。在后期进行治疗效果评价的同时,也需对 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数与病毒载量、依从性、治疗并发症的药物的相互作用、耐药等因素进行监测,从而提高治疗效果。

随着全球对艾滋病疫情的评估和展望,抗病毒治疗对整个疫情的控制作用越来越显著。通过对江苏省艾滋病疫情的空间分析发现,南京市浦口区 and 城区是江苏省 HIV 感染者的高度集聚区域<sup>[10]</sup>,因此如何降低发病率和病死率的研究工作迫在眉睫。2010 年底,国家已将扩大治疗覆盖面作为国家战略研究目标之一<sup>[11]</sup>。在抗反转录病毒治疗策略研究组 (strategies for management of antiretroviral therapy, SMART) 研究等<sup>[12]</sup> 大规模队列观察中均显示,在 CD4<sup>+</sup>T 细胞 < 350 个/μl 开始抗病毒治疗者进展为 AIDS 或发生机会性感染的风险,远低于以 200 个/μl 为治疗阈的人群。此外,越早开始抗病毒治疗,对药物急性不良反应的耐受性也越好。而且国外 1 项随机临床试验发现,早期的抗病毒治疗可以减少 96% 异性性传播的感染风险<sup>[13]</sup>。提示早期开展检测和治疗,并定期检测 HIV 感染者 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数,可有效监测疾病进程,预防机会性感染的发生,为更好治疗提供有力依据。

[参考文献]

- [1] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 国家免费艾滋病抗病毒治疗药物手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:23-24
- [2] Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(3):609-629
- [3] 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
- [4] Zhang FJ, Don ZH, Ma Y, et al. Five-year outcomes of the China national free antiretroviral treatment program [J]. Ann Internal Med, 2009, 151(2):241-251
- [5] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [OL]. [2009-12-

- 30]. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- [6] 刘佳,崔为国,孙国清,等. 河南省 2005~2008 年艾滋病抗病毒治疗评估:患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数和病毒载量分析[J]. 中华流行病学,2010,31(9):1013-1016
- [7] 汪习成,黄晓婕,张彤,等. HIV/AIDS 患者机会性感染特点分析[J]. 中华内科杂志,2007,46(5):379-382
- [8] 雷娜,姚文虎,魏洪霞,等. 187 例 HIV/AIDS 患者机会性感染特点分析[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2011,31(9):1379-1382
- [9] 李太生,罗玲,戴懿,等. 中国艾滋病抗病毒治疗进展:以奈韦拉平为基础的抗病毒治疗对 198 例艾滋病病人的疗效及安全性研究. 第五届中美临床微生物年会暨艾滋病机会感染研讨会论文集[C]. 上海:微生物与感染杂志社,2009:3-9
- [10] 彭志行,羊海涛,成月佳,等. 应用地理信息系统技术对江苏省艾滋病疫情的空间分析[J]. 中华流行病学杂志,2011,32(1):42-46
- [11] 吴尊友. 中国艾滋病防治面临新形势与新挑战[J]. 中国公共卫生,2011,27(12):1505-1507
- [12] Emery S for the SMART Study Group and INSIGHT. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy (ART) at baseline in SMART: A rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease. the 4th international AIDS society conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention[C]. Sydney: The Medical Journal of Australia, 2007:18-21
- [13] 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
- [收稿日期] 2013-09-10

(上接第 1288 页)

- ophthalmopathy[J]. Croat Med J, 2004, 45(3):318-322
- [11] Levy J, Puterman M, Lifshitz T, et al. Endoscopic orbital decompression for Graves' ophthalmopathy[J]. Isr Med Assoc J, 2004, 6(11):673-676
- [12] Michel O, Oberländer N, Neugebauer P, et al. Follow-up of transnasal orbital decompression in severe Graves' ophthalmopathy [J]. Ophthalmology, 2001, 108 (2):400-404
- [13] Benzimra JD, Quinn AG, Kersey T, et al. Management of patients in a combined thyroid eye clinic in secondary care[J]. Int Ophthalmol, 2013, 34(1):1-6
- [14] Leong SC, Karkos PD, MacEwen CJ, et al. A systematic review of outcomes following surgical decompression for dysthyroid orbitopathy [J]. Laryngoscope, 2009, 119(6):1106-1115
- [15] Boboridis KG, Bunce C. Surgical orbital decompression for thyroid eye disease [J/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 7 (12):CD007630. doi:10.1002/14651858.CD007630.pub2
- [收稿日期] 2014-03-09