

快速启动艾滋病抗病毒治疗成效观察及影响因素分析

田波, 刘俊, 李重熙, 张伟, 房梅芹, 陈海云, 柏静萍, 周鑫, 程雷, 金永梅
(昆明市第三人民医院/云南省传染病临床医学中心感染一科, 云南昆明 650041)

[摘要] **目的** 了解昆明市快速启动艾滋病抗病毒治疗 48 周患者的成效, 同时分析非快速启动的影响因素。**方法** 回顾性收集 2018 年 1 月至 2022 年 12 月昆明市第三人民医院初始接受艾滋病抗病毒治疗患者的资料, 确诊到开始治疗时间间隔 ≤ 7 d 为快速启动组, > 7 d 为非快速启动组。卡方检验及 t 检验对比分析 2 组患者基线人口学及临床特征差异, Logistic 回归分析影响因素。卡方检验比较 2 组患者治疗 48 周的 CD4 计数、病毒抑制率、队列保持率及病死率差异。**结果** 快速启动率为 32.70%, 非快速启动组 48 周失访率更高 ($\chi^2 = 11.169$, $P = 0.001$), 病死率更高 ($\chi^2 = 3.924$, $P = 0.048$)。无配偶患者非快速启动的风险是有配偶患者的 1.212 倍 ($P = 0.040$)。静脉注射吸毒传播的患者非快速启动的风险是异性性接触传播的 2.987 倍 ($P < 0.001$)。基线 CD4/CD8 < 0.5 的患者非快速启动的风险是 CD4/CD8 ≥ 0.5 患者的 1.423 倍 ($P = 0.001$), CD4 计数 ≤ 350 个/ μL 的患者非快速启动的风险更高 ($P = 0.047$)。治疗 48 周快速启动组病毒抑制率高于非快速启动组 ($P = 0.031$), CD4/CD8 ≥ 0.5 的患者比例快速启动组更高 ($P < 0.001$)。**结论** 快速启动抗病毒治疗, 有利于提高病毒抑制率及队列保持率, 降低病死率。对于无配偶, 静脉注射传播以及 CD4/CD8 < 0.5 的患者应给予更多的干预措施, 帮助患者尽快接受抗病毒治疗。

[关键词] 艾滋病; 人类免疫缺陷病毒; 抗逆转录病毒治疗; 快速启动; 早期; 疗效

[中图分类号] R512.91; R373.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)09-0163-05

Effect Observation and Influencing Factors Analysis of Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy

TIAN Bo, LIU Jun, LI Chongxi, ZHANG Wei, FANG Meiqin, CHEN Haiyun,
BAI Jingping, ZHOU Xin, CHENG Lei, JIN Yongmei
(Dept. of Infection One, The 3rd People's Hospital of Kunming/Yunnan Clinical Medical Center for Infectious Diseases, Kunming Yunnan 650041, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of 48 weeks of rapid initiation of HIV antiviral therapy in Kunming, and analyze the influencing factors of Non-rapid initiation. **Methods** Data of patients initially receiving HIV antiviral treatment in The Third People's Hospital of Kunming from January 2018 to December 2022 were retrospectively collected. The time interval between diagnosis and treatment initiation was ≤ 7 days in the rapid ART group, and > 7 days in the non-rapid ART group. Chi-square test and T-test were used to compare the baseline demographic and clinical characteristics between the two groups and logistic regression analysis was used to analyze the influence factors. The chi-square test was used to compare the difference of CD4 count, viral inhibition rate, cohort retention rate and mortality between the two groups after 48 weeks of treatment. **Results** The Rapid ART rate was 32.70%, the Non-rapid ART group has higher loss rate in 48 week ($\chi^2 = 11.169$, $P = 0.001$), higher mortality ($\chi^2 = 3.924$, $P = 0.048$). The risk of Non-rapid initiation was 1.212 times higher in patients without a

[收稿日期] 2024-04-17

[基金项目] 云南省科技厅-大理大学地方高校联合专项基金资助项目(202001BA070001-194); 昆明市卫生科技项目(2022-03-08-013, 2022-03-08-007)

[作者简介] 田波(1986~), 女, 云南鹤庆人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事艾滋病抗病毒治疗及随访管理工作。

[通信作者] 金永梅, E-mail: 297431394@qq.com

spouse($P = 0.040$). The risk of Non-rapid initiation in patients transmitted by intravenous drug use was 2.987 times that of heterosexual transmission($P < 0.001$). Patients with baseline CD4/CD8 <0.5 had a 1.423 times greater risk of Non-rapid initiation than patients with CD4/CD8 ≥ 0.5 ($P = 0.001$), patients with CD4 counts $\leq 350/\mu\text{L}$ were at higher risk for Non-rapid initiation($P = 0.047$). After 48 weeks of treatment, the virus inhibition rate in the Rapid ART group was higher than that in the Non-rapid ART group($P = 0.031$), the proportion of patients with CD4/CD8 ≥ 0.5 was higher in the Rapid ART group($P < 0.001$). **Conclusion** Rapid initiation of antiviral therapy is beneficial to improve viral inhibition rate and cohort retention rate, and reduce mortality. For patients without spouses, with intravenous transmission and CD4/CD8 <0.5 , more interventions should be given to help patients receive antiviral therapy as soon as possible.

[**Key words**] HIV; AIDS; ART; Rapid ART; Early; Effect

世界卫生组织在 2017 年提出了“快速启动”抗逆转录病毒治疗(antiviral therapy, ART)的概念,建议无临床禁忌的 HIV 感染者于确诊 7 d 内启动 ART(若已做好治疗准备,可在确诊当天启动治疗)^[1]。快速启动治疗可快速获得病毒学抑制,降低病死率^[2]。美国在实施快速启动后,患者病毒学抑制的中位时间缩短了 20 d^[3]。广西的研究显示快速启动组的 HIV 感染者病死率较对照组降低 62%^[4]。中国快速启动艾滋病抗病毒治疗专家共识^[5]建议:确诊 HIV 感染者 7 d 内启动 ART。鉴于快速启动抗病毒治疗的种种优势,为进一步评估快速启动抗病毒治疗的成效,同时分析快速启动的影响因素。本研究收集了 2018—2022 年昆明市艾滋病抗病毒治疗患者数据进行分析,旨在为提高 HIV 感染者的治疗效果和 ART 及时性提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 对象

将 2018 年 1 月至 2022 年 12 月在昆明市第三人民医院初始进行 ART 的艾滋病患者作为研究对象。纳入标准:(1)HIV 抗体确证,实验室确诊阳性,诊断标准符合中国艾滋病诊疗指南 2021 版^[6];(2)签署了 ART 知情同意书;(3)治疗时间 ≥ 48 周。排除标准:(1)年龄 <18 岁;(2)治疗 48 周(± 24 周)存活在治但未检测 CD4 细胞计数或 HIVRNA 者。伦理声明:本次研究采用回顾性、匿名的资料收集方法,不涉及患者隐私,故伦理审查中同意免除知情同意签字。本研究经昆明市第三人民医院伦理委员会批准(20220222013)。

1.2 方法

数据来源于中国疾病预防控制中心信息系统,回顾性收集患者初始治疗及治疗 48 周的数据。CD4

计数及病毒载量选取距离 48 周最近的一次检测数据。患者确诊到开始治疗的时间间隔 ≤ 7 d 为快速启动组, >7 d 为非快速启动组。

1.3 评价指标及其定义

病毒抑制按指南^[6]定义:规律治疗 24 周以上, HIVRNA <50 拷贝/mL。

1.4 统计学处理

使用 EXCEL 收集整理数据, R 语言提取患者 48 周(± 24 周)时间范围内的 CD4 计数及病毒载量, SPSS 20.0 进行统计分析。正态分布数值变量用($\bar{x} \pm s$)描述, t 检验比较 2 组间均值的差异;非正态分布数值变量用中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,采用秩和检验分析;分类变量用 χ^2 检验比较各组间的差异。采用二元 Logistic 回归模型分析快速启动的影响因素。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗 48 周失访率及病死率比较

共纳入 2755 例患者,其中快速启动组 901 例,非快速启动组 1854 例,ART 快速启动率为 32.70%。治疗 48 周失访 239 例,其中快速启动组 55 例(6.10%),非快速启动组 184 例(9.92%),非快速启动组失访率更高($\chi^2 = 11.169$, $P < 0.01$);48 周死亡 105 例,其中快速启动组 25 例(2.77%),非快速启动组 80 例(4.31%),非快速启动组病死率高于快速启动组($\chi^2 = 3.924$, $P < 0.05$)。

2.2 研究对象基线特征比较及快速启动影响因素分析

治疗 48 周存活在治且进行了 CD4 和病毒载量检测者 2411 例。快速启动组和非快速启动组在年龄和性别分布上没有统计学差异。快速启动组已婚患者比例高于非快速启动组($P < 0.05$),而

静脉注射传播的患者比例显著低于非快速启动组 ($P < 0.01$)。2组患者基线的病毒载量没有差异, 但快速启动组 CD4 计数大于 350 个/μL 的患者比例 ($P < 0.05$) 以及 CD4/CD8 ≥ 0.5 的患者比例高于非快速启动组 ($P < 0.01$)。见表 1。

把单因素分析结果 $P < 0.1$ 的变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示非婚患者非快速启动

的风险是已婚患者的 1.212 倍 ($P < 0.05$)。与异性性接触传播相比, 静脉注射吸毒传播者非快速启动的风险是 2.987 倍 ($P < 0.01$), 而同异性性接触和其他途径传播的患者没有差异。CD4/CD8 < 0.5 的患者非快速启动的风险是 CD4/CD8 ≥ 0.5 患者的 1.423 倍 ($P < 0.01$)。CD4 计数 ≤ 350 个/μL 的患者非快速启动的风险更高 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 快速启动 ART 与非快速启动者基线特征比较及影响因素分析 [$(\bar{x} \pm s)/n(\%)$]

Tab. 1 Comparison of baseline characteristics and analysis of influencing factors between rapid initiation ART and non-rapid initiation groups [$(\bar{x} \pm s)/n(\%)$]

项目	快速启动组 (n=821)	非快速启动组 (n=1590)	单因素分析		多因素分析	
			F/ χ^2	P	OR(95%CI)	P
年龄(岁)	41.60±14.87	41.40±13.61	0.332	0.740		
性别			0.363	0.547		
男性	555(67.60)	1094(68.80)				
女性	266(32.40)	496(31.20)				
婚姻状况			7.168	0.028*		
已婚	386(47.02)	676(42.51)			1	
非婚	435(52.98)	914(57.49)			1.212(1.009 ~ 1.456)	0.040*
传播途径			30.537	<0.001*		
异性性接触	566(68.94)	1022(64.28)			1	
静脉注射吸毒	27(3.29)	151(9.50)			2.987(1.820 ~ 4.892)	<0.001*
同性性接触	149(18.15)	273(17.17)			1.002(0.747 ~ 1.744)	0.990
其它	79(9.62)	144(9.05)			0.942(0.663 ~ 1.339)	0.739
HIVRNA(拷贝/mL)			1.667	0.197		
≤ 100000	560(68.21)	1125(70.75)				
> 100000	261(31.79)	465(29.25)				
CD4计数(个/μL)			4.536	0.033*		
< 350	571(69.55)	1171(73.65)			1	
≥ 350	250(30.45)	419(26.35)			0.827(0.685 ~ 0.998)	0.047*
CD4/CD8			22.594	0.001*		
≥ 0.5	258(31.43)	358(22.52)			1	
< 0.5	563(68.57)	1232(77.48)			1.423(1.148 ~ 1.785)	0.001*

* $P < 0.05$ 。

2.3 治疗 48 周后的疗效差异

治疗 48 周快速启动组病毒抑制率高于非快速启动组 ($P = 0.031$); 快速启动组治疗 48 周中位 CD4 计数高于非快速启动组 ($P < 0.001$); CD4/CD8 ≥ 0.5 的患者比例快速启动组明显高于非快速启动组 ($P < 0.001$); 组内分别比较 2 组患者的基线和 48 周病毒学疗效和免疫学疗效都有显著的统计学差异 ($P < 0.001$)。见表 2。

3 讨论

本研究结果显示, 7 d 快速启动 ART 的患者

比例为 32.7%, 高于国内其他研究(魏来等的研究显示国内快速启动率仅为 18.7%^[7])。昆明市第三人民医院多年来在院内实施一站式服务, 实验室出确证报告后由 VCT 工作人员联系并陪同患者到抗病毒门诊接受治疗, 从而减少了中间环节, 促进了 ART 的快速启动。但与中国台湾(68.3%^[8])及美国(95%^[9])相比仍有一定的差距, 还有很大的进步空间。

已婚有配偶的患者更容易快速启动抗病毒治疗, 也反映出家庭支持对于 HIV/AIDS 患者的治疗具有重要的意义。云南的 1 项研究^[10]也报告了已婚有配偶的感染者更容易在 7 d 内启动治疗。1

表 2 快速启动组与非快速启动组治疗 48 周的疗效比较 [n(%)]

Tab. 2 Comparison of 48-week treatment efficacy between rapid initiation and non-rapid initiation groups [n(%)]

项目		快速启动组 (n=821)	非快速启动组 (n=1590)	Z/ χ^2	P
HIVRNA(拷贝/mL)				4.679	0.031*
≤50	基线	289(35.20)	618(38.87)		
	48周	786(95.74)	1488(93.58)		
>50	基线	532(64.80)	972(61.13)		
	48周	35(4.26)	102(6.42)		
	χ^2	665.418	1064.150		
	P	<0.001*	<0.001*		
CD4(个/ μ L)	基线	259(135, 377)	214(84, 358)	-5.176	<0.001*
	48周	415(266, 594)	356(209, 542)		
	Z	-13.603	-30.104		
	P	<0.001*	<0.001*		
CD4/CD8				17.632	<0.001*
≥0.5	基线	258(31.42)	358(22.51)		
	48周	451(54.93)	730(45.91)		
<0.5	基线	563(68.58)	1232(77.49)		
	48周	370(45.07)	860(54.09)		
	χ^2	92.461	193.340		
	P	<0.001*	<0.001*		

*P < 0.05。

项在马拉维开展的针对孕产妇的调查研究^[11]显示,获得伴侣的支持是影响快速启动抗病毒治疗的因素。患者每天按时服药,需要家人的理解、支持及帮助,加大对艾滋病的宣传,可以提高民众对疾病的认识,减少歧视。

静脉注射吸毒传播的患者非快速启动的风险相比于异性性接触传播者更高,静脉注射吸毒人群由于对毒品的依赖以及毒品对患者中枢神经系统的麻痹作用,让他们不能清楚地认识到积极治疗的重要性。静脉注射吸毒人群因其自身的特性,隐蔽性极强^[12],医务人员劝导确诊的患者快速启动治疗比较困难。另外静脉注射吸毒者作为一个违法者处于躲避法律制裁的状态,很难对其采取有效的组织和教育^[13]。

CD4 细胞计数 ≥ 350 个/ μ L 的患者更容易快速启动治疗,主要原因可能是 CD4 细胞计数低的患者可能合并有一些急需治疗的疾病,从而延迟了抗病毒治疗的时间,也可能是“发现即治疗”的广泛开展,更多的高 CD4 患者在早期接受了抗病毒治疗。基线 CD4/CD8 < 0.5 的患者非快速启动的风险更高,治疗 48 周后快速启动治疗组 CD4/CD8 ≥ 0.5 的患者比例更高,也反应出快速启动抗病毒治疗更有利于患者的 CD4/CD8 比值恢复。1

项病例对照研究显示, CD4/CD8 较高的患者在 ART 2 a 后更可能达到较低 HIV-1 DNA 水平,且 96 周时的 CD4/CD8 是唯一与超低 HIV-1 DNA 水平相关的因素^[14]。较低 HIV-1 DNA 水平和较好的免疫状态是获得功能性治愈的关键^[15],因此,快速启动抗病毒治疗更有利于患者保持低的 HIV-1 DNA 和高的免疫功能。

研究显示,快速启动抗病毒治疗患者 48 周的病毒抑制率比常规入组者提高 16.1%^[16]。本研究结果治疗 48 周快速启动组病毒抑制率高于非快速启动组,与贵阳的研究结果相同^[17]。快速持久的病毒抑制状态有利于患者保持更健康的身体,减少并发症的发生,从而降低传染的风险。因此不论从患者健康角度还是公共卫生角度看,快速启动抗病毒治疗都有着重要意义。

本研究发现快速启动抗病毒治疗能够提高队列保持率,降低失访率。全国范围的观察性队列研究也发现,诊断阳性至开始治疗间隔时间越长,失访率越高^[18]。良好的队列保持率是治疗成功的关键,失访率的提高也增加了病死率。海地的一项研究显示,确诊当天开始接受抗病毒治疗的患者病死率比常规入组者降低了 57%^[19]。本研究中非快速启动治疗的患者病死率更高,由于非快速

启动的患者病毒抑制率低且失访率高, 导致抗病毒治疗不能保持长期稳定的病毒抑制状态, 是病死率增高的主要原因。

综上所述, 快速启动抗病毒治疗, 可以提高病毒抑制率及队列保持率, 降低病死率, 更有利于患者保持较低的 HIV-1 DNA 和较高的免疫状态。对于无配偶, 缺少家庭支持者、静脉注射传播者以及 CD4/CD8<0.5 的患者应该给予更多的干预措施, 帮助患者尽快接受抗病毒治疗。

[参考文献]

- [1] World Health Organization, Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy[G]. July 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.ISBN-13: 978-92-4-155006-2. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/publications/who-guidelines>.
- [2] Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy[J]. *AIDS*, 2018, 32(1): 17-23.
- [3] Colasanti J, Sumitani J, Mehta C C, et al. Implementation of a rapid entry program decreases time to viral suppression among vulnerable persons living with HIV in the Southern United States[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(6): ofy104.
- [4] Wu Z, Zhao Y, Ge X, et al. Simplified HIV testing and treatment in China: Analysis of mortality rates before and after a structural intervention[J]. *PLoS Med*, 2015, 12(9): e1001874.
- [5] 代丽丽, 陈仁芳, 陈耀凯, 等. 快速启动艾滋病抗病毒治疗专家共识 [J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29(7): 737-744.
- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版) [J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(11): 1182-1201.
- [7] 魏来, 赵燕, 甘秀敏, 等. 我国 HIV 感染者抗病毒治疗及时性分析(2011—2020) [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2022, 49(6): 365-370.
- [8] Huang Y C, Sun H Y, Chuang Y C, et al. Short-term outcomes of rapid initiation of antiretroviral therapy among HIV-positive patients: real-world experience from a single-centre retrospective cohort in Taiwan [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(9): e33246.
- [9] Coffey S, Bacchetti P, Sachdev D, et al. RAPID antiretroviral therapy: High virologic suppression rates with immediate antiretroviral therapy initiation in a vulnerable urban clinic population [J]. *AIDS*, 2019, 33(5): 825-832.
- [10] 马静, 罗云学, 陈勇志, 等. 云南省两州市异性传播 HIV 感染者确诊后即治疗影响因素 [J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(12): 1211-1214.
- [11] Katirayi L, Namadingo H, Phiri M, et al. HIV-positive pregnant and postpartum women's perspectives about Option B+ in Malawi: A qualitative study [J]. *J Int AIDS Soc*, 2016, 19(1): 20919.
- [12] 马迪辉. 重庆市静脉注射吸毒人群艾滋病疫情的 SIR 模型 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [13] 孟聪. 艾滋病防治对毒品政策转型的影响和启示 [D]. 北京: 中国人民公安大学, 2021.
- [14] Yue Y, Wang N, Han Y, et al. A higher CD4/CD8 ratio correlates with an ultralow cell-associated HIV-1 DNA level in chronically infected patients on antiretroviral therapy: a case control study [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 771.
- [15] Calin R, Hamimi C, Lambert-Niclot S, et al. Treatment interruption in chronically HIV-infected patients with an ultralow HIV reservoir [J]. *AIDS*, 2016, 30(5): 761-769.
- [16] Labhardt N D, Ringera I, Lejone T I, et al. Effect of offering same-day ART vs usual health facility referral during home-based HIV testing on linkage to care and viral suppression among adults with HIV in Lesotho: The CASCADE randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(11): 1103-1112.
- [17] 周筑, 蒋继泽, 符燕华, 等. 快速启动抗反转录病毒治疗对 HIV/AIDS 患者病毒学抑制的影响 [J]. *传染病信息*, 2023, 36(4): 336-340.
- [18] Zhao Y, Wu Z, McGoogan J M, et al. Nationwide cohort study of antiretroviral therapy timing: treatment dropout and virological failure in China, 2011-2015 [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(1): 43-50.
- [19] Koenig S P, Dorvil N, Devieux J G, et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: A randomized unblinded trial [J]. *PLoS Med*, 2017, 14(7): e1002357.