

DOI: 10.3969/j.issn.1005- 8982.2017.03.013

文章编号: 1005- 8982 (2017) 03- 0064- 05

## 艾滋病抗病毒治疗对配偶间人类免疫缺陷病毒传播的影响分析\*

陈坚<sup>1</sup>, 柳智豪<sup>2</sup>, 梁旭<sup>1</sup>, 高建华<sup>1</sup>, 廖建英<sup>3</sup>, 汤健闻<sup>1</sup>, 黄丽花<sup>1</sup>, 农慧桃<sup>1</sup>

(1. 广西壮族自治区百色市疾病预防控制中心 艾滋病科, 广西 百色 533000; 2. 广西壮族自治区百色市卫生监督所, 广西 百色 533000; 3. 右江民族医学院 公共卫生与管理学院, 广西 百色 533000)

**摘要:目的** 了解艾滋病抗病毒治疗对单阳配偶间人类免疫缺陷病毒(HIV)传播的影响。**方法** 采取回顾性队列研究的方法,选择百色市 2005~2014 年 797 例艾滋病患者及其未感染 HIV 的配偶为研究对象,根据患者接受抗病毒治疗状态分为治疗组和未治疗组随访观察阴性配偶的 HIV 转归,按患者不同年随访时间和基线特征分别计算阴性配偶每 100 人年 HIV 阳转率,并运用 COX 比例风险模型来评估治疗的风险比,运用 Kaplan-Meier 分析 HIV 阴性配偶仍保持阴性的概率。**结果** 在 HIV 血清结果不一致的 797 例阳性配偶中,治疗组与未治疗组患者分别为 487 例和 310 例,平均年龄分别为(41.234±12.326)和(36.903±12.267)岁,基线 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数分别为(222.856±145.112)和(514.900±233.792)个/mm<sup>3</sup>,中位随访时间分别为 29 [IQR:15~46] 和 31 个月 [IQR:18~52],两组均以男性、18~44 岁、高中以下文化程度、已婚、农民及农民工、壮族和异性性途径感染为主。随访期间共 33 例阴性配偶发生 HIV 阳转,阳转率为 1.414/100 人年,其中治疗组 HIV 阳转 12 例,阳转率为 0.881/100 人年,非治疗组 HIV 阳转 21 例,阳转率为 2.159/100 人年,经抗病毒治疗后配偶间 HIV 传播的危险性降低 68.2% [AHR=0.318 (95%CI:0.125,0.807)],但抗病毒治疗对配偶间 HIV 传播的保护性作用有统计学意义仅是随访的第 2 年 [AHR=0.157 (95%CI:0.031,0.786)]。**结论** 在当前社会环境下,抗病毒治疗对预防配偶间 HIV 传播作用显著,但这种保护作用的持久性在桂西少数民族山区乃至发展中国家仍需进一步观察和研究,才能更好地推广治疗即预防的公共卫生策略。

**关键词:** 艾滋病;抗病毒治疗;单阳配偶;人类免疫缺陷病毒传播

**中图分类号:** R512.91

**文献标识码:** A

## Effect of antiviral therapy on prevention of HIV transmission between spouses\*

Jian Chen<sup>1</sup>, Zhi-hao Liu<sup>2</sup>, Xu Liang<sup>1</sup>, Jian-hua Gao<sup>1</sup>, Jian-ying Liao<sup>3</sup>,  
Jian-wen Tang<sup>1</sup>, Li-hua Huang<sup>1</sup>, Hui-tao Nong<sup>1</sup>

(1. Department of Acquired Immunodeficiency Syndrome, Baise Center for Disease Control and Prevention, Baise, Guangxi 533000, China; 2. Baise Health Supervision Institute, Baise, Guangxi 533000, China 3. College of Public Health and Management, Youjiang Medical University of Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China)

**Abstract: Objective** To understand the effect of antiviral therapy on HIV transmission among serodiscordant partners. **Methods** In this retrospective cohort study, 797 cases of serodiscordant partners in Western Guangxi Baise City between 2005 and 2014 were selected for the study. The annual rate and baseline characteristics of HIV infection were analyzed in the HIV negative partners during follow-up, and stratified by treatment status of the patients. The HIV positive rate of the HIV negative partners was calculated in 100

收稿日期:2016-04-13

\* 基金项目:广西壮族自治区百色市科技计划(No:140801-3)

[通信作者] 柳智豪, E-mail: bsdcalds@163.com

person per year. COX proportional hazard model was used to estimate relative risks between the treatment and untreated groups. Kaplan–Meier analysis was used to calculate the probabilities of the HIV–negative partners remaining negative. **Results** In the 797 HIV–positive spouses with inconsistent serum results, there were 487 in the treated group and 310 patients in the untreated group. In the the treated group and the untreated group, the average age was  $(41.234 \pm 12.326)$  years and  $(36.903 \pm 12.267)$  years respectively, the mean base–line  $CD4^+$  count was  $(222.856 \pm 145.112)$  cells/mm<sup>3</sup> and  $(514.900 \pm 233.792)$  cells/mm<sup>3</sup> respectively, the median follow–up time was 29 months (IQR:15–46) and 31 months (IQR: 18–52) respectively. The two groups mainly included the male patients of 18–44 years with or without high–school education, being married, farmers or migrant workers, Zhuang nationality and heterosexual infection. During the follow–up period, a total of 33 HIV–negative spouses became HIV–positive, the positive rate was 1.414/100 person per year, among which 12 cases in the treatment group had seroconversion, the positive rate was 0.881/100 person per year and 21 cases in the untreated group had seroconversion, the positive rate was 2.159/100 person per year. There was an overall reduction of 68.2% in the risk of HIV transmission after antiretroviral treatment [adjusted HR = 0.318 (95% CI: 0.125, 0.807) ]. The treatment was significantly protective only in the second year of follow–up [adjusted HR = 0.157 (95% CI: 0.031, 0.786)], but not in the first year or in subsequent years. **Conclusions** In the real social environment, antiretroviral therapy has significant effect on prevention of HIV transmission among serodiscordant couples. However, the persistence of this protective effect in western Guangxi minority areas and even developing countries still need further observation and study, to better promote treatment–as–prevention of public health strategies.

**Keywords:** acquired immune deficiency syndrome; antiretroviral therapy; serodiscordant spouse; human immunodeficiency virus transmission

目前,经性传播已成为艾滋病的主要传播方式,而家庭内配偶间经性传播已成为艾滋病进一步蔓延的重要因素之一,2011年我国估计的78万艾滋病患者中经性传播达63.9%,其中异性传播占46.5%,在异性传播中,约1/4为配偶间性传播<sup>[1]</sup>,而广西百色市<sup>[2]</sup>和桂林市<sup>[3]</sup>对配偶间人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)传播调查结果显示,感染率分别高达38.3%和37.7%。因此了解配偶间HIV传播状况及其影响因素,预防配偶间HIV经性传播显得尤为重要。目前,抗病毒治疗已被证实可有效降低艾滋病患者体内的病毒载量,延长生命,降低病死率<sup>[4]</sup>。一项随机临床观察试验则证明,抗病毒治疗也可减少配偶间HIV的传播<sup>[5]</sup>,但其在现实环境下的适用性和持久性仍未可知。本研究通过分析广西百色市艾滋病抗病毒治疗对单阳配偶HIV传播的影响,观察其在桂西少数民族山区的适用性和持久性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2005~2014年百色市797对单阳配偶为研究对象。单阳配偶指配偶中一方经HIV抗体检测为阳性,另一方为HIV抗体阴性。配偶的定义为:法定婚姻中的配偶或同居 $\geq 6$ 个月的固定性伴。患者纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②患者已婚或有固定同

居性伴;③患者HIV确诊后其配偶接受 $\geq 1$ 次HIV检测;④患者配偶首次HIV检测结果为阴性;⑤配偶无吸毒、多性伴和卖血等危险行为。

### 1.2 方法

采取回顾性队列研究的方法,根据患者抗病毒治疗状态分治疗组和未治疗组随访观察阴性配偶的HIV转归。未治疗患者经HIV确诊后即进入队列观察,抗病毒治疗患者则从治疗开始进行观察。研究对象由地方疾病预防控制中心根据国家艾滋病患者随访工作要求,随访1次/6个月,并对其阴性的配偶进行HIV检测,结果记录在国家随访数据库中。HIV检测方法为阴性配偶的血清送艾滋病筛查实验室,采用酶联免疫吸附法进行HIV抗体筛查检测。HIV抗体筛查阳性的血清则送确诊实验室行Western blot检测,阳性者判定为HIV抗体阳性。在随访过程中,如果患者 $CD4^+$ T淋巴细胞计数 $\leq 350$ 个/mm<sup>3</sup>或出现世界卫生组织临床III、IV期疾病或患者有抗病毒治疗意愿的给予抗病毒治疗,治疗方案采用《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》推荐的3种药物联合治疗<sup>[6]</sup>。队列随访截止时间为2015年6月30日,结局事件为阴性配偶在随访期间发生HIV阳转。阳转时间判定:为配偶最后1次HIV阴性检测时间和第1次阳性确诊时间的中位时间。阳转时间间隔=配偶阳转时间-进入队列初始时间,以月为单位进行计算。截尾事件为研究对象失访、离异、死亡或到观察

截止时间配偶 HIV 仍未阳转,截尾时间为上述截尾事件发生时,最后 1 次配偶接受 HIV 检测的时间。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计,计数资料以率表示,用  $\chi^2$  检验,运用 COX 比例风险模型来评估治疗的风险比率,Kaplan-Meier 分析 HIV 阴性的配偶仍保持阴性的概率, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

治疗组和未治疗组患者的基线特征在性别、婚姻状况、职业和民族分布等方面比较,差异无统计学意义。治疗组和未治疗组患者的平均年龄分别为 (41.234±12.326) 和 (36.903±12.267) 岁;基线 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数分别为 222.856±145.112 和 514.900±233.792 个/mm<sup>3</sup>;中位随访时间分别为 29 (IQR: 15~46) 和 31 个月 (IQR: 18~52)。见表 1。

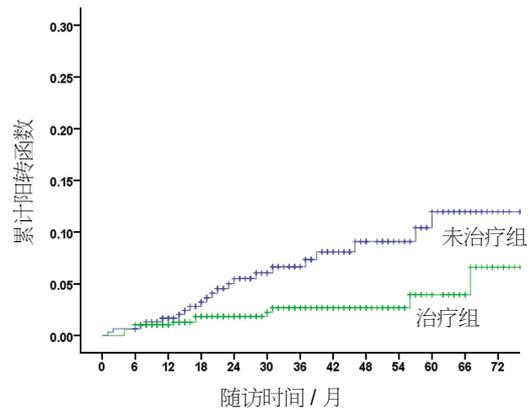
### 2.2 配偶 HIV 阳转率

在随访期间,共 33 例阴性配偶发生 HIV 阳转,总阳转率为 1.414/100 人年,其中治疗组 12 例阳转,阳转率为 0.881/100 人年,非治疗组 21 例阳转,阳转率为 2.159/100 人年,经抗病毒治疗患者配偶间 HIV 传播的危险性降低 68.2% [校正危险比 (adjusted hazard ratio, AHR) = 0.318, (95% CI: 0.125, 0.807)]。

在持续随访的 1~6 年,治疗组阴性配偶 HIV 累积阳转率分别为 0.011、0.018、0.027、0.027、0.041 和 0.069;非治疗组分别为 0.017、0.050、0.067、0.091、0.105 和 0.123,其阳转曲线差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.854, P=0.009$ )。见附图。

### 2.3 不同年随访时间和基线特征的配偶 HIV 阳转率

因为治疗组和未治疗组一些基线特征存在差异,本实验对患者不同年随访时间和基线特征进行分层,来计算配偶间 HIV 的阳转率,并运用 COX 比例风险模型来评估治疗的风险比 (hazard ratio, HR),以便于直接比较。相对于未治疗患者,抗病毒治疗对配偶间 HIV 传播的保护性作用有统计学意义的



附图 阴性配偶 HIV 累积阳转曲线

表 1 两组一般资料比较 (例 %)

组别	性别		年龄		文化程度		婚姻状况		职业	
	男性	女性	18~44 岁	≥ 45 岁	高中以下	高中及以上	已婚	同居	农民及农民工	其他职业
治疗组	326 (66.940)	161 (33.060)	328 (67.351)	159 (32.649)	375 (77.002)	112 (22.998)	448 (91.992)	39 (8.008)	282 (57.906)	205 (42.094)
未治疗组	192 (61.935)	118 (38.065)	238 (76.774)	72 (23.226)	262 (84.516)	48 (15.484)	275 (88.710)	35 (11.290)	192 (61.935)	118 (38.065)
$\chi^2$ 值	2.086		8.172		6.666		2.423		1.276	
P 值	0.149		0.004		0.010		0.120		0.259	

组别	民族		感染途径			CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数			
	壮族	其他民族	异性性途径	同性性途径	注射吸毒途径	≤ 200 个/mm <sup>3</sup>	200~350 个/mm <sup>3</sup>	>350 个/mm <sup>3</sup>	缺失
治疗组	378 (77.618)	109 (22.382)	453 (93.018)	8 (1.643)	26 (5.339)	216 (44.353)	200 (41.068)	71 (14.579)	0 (0.000)
未治疗组	241 (77.742)	69 (22.258)	276 (89.032)	1 (0.323)	33 (10.645)	17 (5.484)	54 (17.419)	229 (73.871)	10 (3.226)
$\chi^2$ 值	0.002		10.121			347.781			
P 值	0.967		0.005			0.000			

表 2 不同年随访时间和基线特征的配偶 HIV 阳转率及治疗风险比率

因素	治疗组			未治疗组			HR	95%CI		AHR	95%CI	
	阳转例数	观察数 / 人年	100 人年阳转率	阳转例数	观察数 / 人年	100 人年阳转率		下限	上限		下限	上限
总体	12	1361.500	0.881	21	972.500	2.159	0.400	0.196	0.814	0.318	0.125	0.807

续表 2

因素	治疗组			未治疗组			HR	95%CI		AHR	95%CI	
	阳转例数	观察数 / 人年	100 人年 阳转率	阳转例数	观察数 / 人年	100 人年 阳转率		下限	上限		下限	上限
持续随访时间												
<1 年	5	468.699	1.067	5	301.082	1.661	0.640	0.185	2.212	0.962	0.226	4.097
1~2 年	3	347.005	0.865	8	234.721	3.408	0.254	0.067	0.956	0.157	0.031	0.786
2~3 年	2	238.685	0.838	3	165.159	1.816	0.454	0.076	2.719	0.128	0.011	1.438
3~4 年	0	151.912	0.000	3	112.433	2.668	0.011	0.000	141.494	0.000	0.000	∞
4~5 年	1	84.707	1.181	1	73.849	1.354	0.959	0.060	15.357	2.296	0.000	∞
>5 年	1	70.493	1.419	1	85.252	1.173	1.042	0.065	16.668	0.587	0.000	∞
性别												
男性	6	926.784	0.647	11	595.827	1.846	0.341	0.126	0.922	0.336	0.087	1.301
女性	6	434.718	1.380	10	376.668	2.655	0.538	0.194	1.493	0.411	0.114	1.484
年龄												
18~44 岁	6	948.655	0.632	16	800.619	1.998	0.311	0.121	0.797	0.170	0.046	0.635
≥ 45 岁	6	412.847	1.453	5	171.877	2.909	0.546	0.167	1.791	1.019	0.242	4.283
文化程度												
高中以下	9	1 035.888	0.869	18	836.181	2.153	0.393	0.176	0.877	0.219	0.078	0.617
高中及以上	3	325.614	0.921	3	136.315	2.201	0.429	0.087	2.126	0.955	0.153	5.950
婚姻状况												
已婚	12	1 226.551	0.978	20	808.589	2.473	0.394	0.192	0.807	0.363	0.140	0.939
同居	0	134.951	0.000	1	163.907	0.610	0.014	0.000	∞	0.001	0.000	∞
职业												
农民及农民工	7	751.367	0.932	17	526.827	3.227	0.291	0.120	0.703	0.153	0.046	0.510
其他职业	5	610.134	0.819	4	445.668	0.898	0.861	0.230	3.222	1.014	0.236	4.350
民族												
壮族	9	1 039.318	0.866	18	722.816	2.490	0.344	0.154	0.766	0.281	0.096	0.818
其他	3	322.184	0.931	3	249.679	1.202	0.723	0.144	3.644	0.472	0.052	4.305
感染途径												
异性性途径	11	1 253.866	0.877	21	794.715	2.642	0.333	0.161	0.691	0.283	0.108	0.740
同性性途径	0	15.885	0.000	0	1.323	0.000	-	-	-	-	-	-
注射吸毒途径	1	91.751	1.090	0	176.458	0.000	85.012	0.000	∞	91.295	0.000	∞
CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数												
≤ 200 个 /mm <sup>3</sup>	4	661.184	0.605	1	35.378	2.827	0.213	0.023	1.975	0.053	0.003	0.901
200~350 个 /mm <sup>3</sup>	7	542.564	1.290	4	147.833	2.706	0.479	0.140	1.636	0.693	0.191	2.513
>350 个 /mm <sup>3</sup>	1	157.753	0.634	16	751.162	2.130	0.291	0.038	2.207	0.216	0.028	1.673
缺失	0	0.000	-	0	38.123	0.000	-	-	-	-	-	-

仅是随访的第 2 年,这种保护性作用同样见于 18~44 岁年龄组、高中以下文化程度、已婚、农民和农民工、壮族、异性性途径感染和 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 ≤ 200 个 /mm<sup>3</sup> 的患者。见表 2。

### 3 讨论

抗病毒治疗作为预防 HIV 经性途径传播发挥

着积极作用。一项前瞻性随机临床试验 (HPTN 052) 结果显示,血清 HIV 抗体结果不一致的夫妇经早期开始治疗后,HIV 总的传播风险降低 89%,直接关联性传播风险相对减少 96%<sup>[8]</sup>。而在中国的一项观察性研究中,血清 HIV 抗体结果不一致的夫妇经抗病毒治疗后,HIV 传播风险减少 26%<sup>[7]</sup>。本研究在现实环境中抗病毒治疗使配偶间 HIV 传播的危险性降低

68.2%, 差异最为显著的是随访的第 2 年, 该结果有别于 HPTN 052<sup>[9]</sup>和中国西南地区研究<sup>[10]</sup>的结果, 其治疗的保护性作用分别维持 1~3 年和 3 个月~3 年。在随访的第 1 年, 治疗组中阳转病例多是 6 个月内发生, 可能是患者接受治疗后病毒尚未得到有效抑制之前既已发生传播, 随着治疗时间的延长, 配偶间 HIV 传播的风险并未得到有效持续控制, 其原因可能与当地治疗条件、患者治疗依从性、耐药性等因素相关。在早期抗病毒治疗中, 二线治疗方案在我国并没有得到广泛使用<sup>[9]</sup>。而治疗依从性不良则可导致病毒抑制程度和抑制时间的下降<sup>[10]</sup>, 同时也可导致耐药性的产生从而降低疗效<sup>[11]</sup>。因此, 随着时间的推移, 提高治疗的依从性, 稳定二线治疗方案资源的可获得性及推广使用, 减少耐药的发生, 可能有助于治疗保护作用的持久性。

与 JIA 等<sup>[7]</sup>的研究结果一样, 本研究抗病毒治疗对于异性性途径感染的患者其配偶间 HIV 传播的保护作用差异有统计学意义。对于男性同性性行为者, 因为观察人数太少, 并未观察到其配偶阳转率差异有统计学意义的结果。但对于注射毒品感染的患者其保护作用差异无统计学意义, 可能的潜在因素包括吸毒患者治疗依从性不良至治疗失败或产生耐药性或配偶间非 HIV 同源性传播。因为本研究为回顾性研究, 笔者并没有测试配偶间病毒的同源性, 同时吸毒者的配偶也可能注射毒品并与配偶以外的吸毒人员共用针头或发生婚外性行为, 因此, 经注射吸毒感染 HIV 的患者其配偶可能比其他人有更高的 HIV 感染概率, 从而否定了抗病毒治疗的预防作用。该潜在因素同样有助于解释为什么保护作用只发生在 18~44 岁、高中以下文化、已婚、农民/农民工和壮族等患者。

本研究由于治疗组患者比未治疗组患者有更低的基线 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数水平, 笔者将其分成 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数 ≤ 200、200~350 和 >350 个/mm<sup>3</sup> 3 层后分析, 结果显示, 抗病毒治疗对 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数 ≤ 200 个/mm<sup>3</sup> 的患者能有效降低配偶间 HIV 的传播, 对 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数 >200 个/mm<sup>3</sup> 的患者, 治疗对配偶间 HIV 传播比较, 差异无统计学意义。因 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数水平与病毒载量水平呈负相关<sup>[12]</sup>, CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数水平越高, 意味着患者有越低的病毒载量水平, 越低病毒载量水平的 HIV 传播风险相对也就越低<sup>[9]</sup>。虽然抗病毒治疗

对较高 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数水平的患者降低配偶间 HIV 传播风险差异无统计学意义, 但早期治疗仍可给患者带来良好的临床收益<sup>[9]</sup>。

总之, 在当前社会环境下, 抗病毒治疗对预防配偶间 HIV 的传播作用显著, 本研究中, 抗病毒治疗使配偶间 HIV 传播的危险性降低 68.2%, 但这种保护作用的持久性在桂西少数民族山区乃至发展中国家, 仍需进一步的观察和研究, 才能更好地推广治疗即预防的公共卫生策略。

#### 参 考 文 献:

- [1] 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.
- [2] 潘新莲, 柳智豪, 陈坚, 等. 235 对夫妻 HIV/AIDS 感染情况调查[J]. 应用预防医学, 2010, 16(4): 209-212.
- [3] 张振开, 邓燕, 文小青, 等. 桂林市 HIV 感染者/病人配偶间 HIV 传播状况及影响因素的调查研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2012, 16(2): 127-129.
- [4] ZHANG F, DOU Z, MA Y, et al. Five-year outcomes of the China national free antiretroviral treatment program[J]. Annals of Internal Medicine, 2009, 151(4): 241-251.
- [5] COHEN M S, CHEN Y Q, MCCAULEY M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy[J]. N Engl J Med, 2011, 365(6): 493-505.
- [6] 张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 25-59.
- [7] JIA Z, MAO Y, ZHANG F, et al. Antiretroviral therapy to prevent HIV transmission in serodiscordant couples in China (2003-11): a national observational cohort study[J]. Lancet (London, England), 2013, 382(9899): 1195-1203.
- [8] TANG Z, LAN G, CHEN Y Q, et al. HIV-1 treatment-as-prevention: a cohort study analysis of serodiscordant couples in rural southwest China[J]. Medicine, 2015, 94(24): DOI: 10.1097/MD.0000000000000902.
- [9] DOU Z, CHEN R Y, XU J, et al. Changing baseline characteristics among patients in the China national free antiretroviral treatment program, 2002-09[J]. Int J Epidemiol, 2010, 39(Suppl 2): 56-64.
- [10] PATERSON D L, SWINDELLS S, MOHR J, et al. Adherence to Protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection[J]. Ann Intern Med, 2000, 133(1): 21-30.
- [11] WALSH J C, HERTOOGS K, GAZZARD B. Viral drug resistance, adherence and pharmacokinetic indices in HIV-1 infected patients on successful and failing protease inhibitor based HAART[A]. 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy[C]. Toronto: Canada. 2000.
- [12] 中国疾病预防控制中心. 艾滋病临床治疗与护理培训教材[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2003: 21-24.

(童颖丹 编辑)