

经联合抗反转录病毒治疗的因献血感染人类免疫缺陷病毒者肝病相关死亡分析

杨蓉蓉 桂希恩 熊勇 高世成

【摘要】目的 探讨联合抗反转录病毒治疗(cART)对既往因献血感染人类免疫缺陷病毒(HIV)者肝病相关病死率的影响。**方法** 收集2003年1月至2015年12月武汉大学中南医院诊治的940例既往因献血感染HIV者的性别、年龄、诊断时间、治疗情况、死亡日期和主要死因等资料,回顾性分析638例行cART死亡患者(cART治疗组)和302例未行cART死亡患者(未治疗组)的肝病相关死亡影响因素。**结果** cART治疗组患者总体病死率为33.9%(216/638),显著低于未治疗组(93.4%、282/302),差异有统计学意义($\chi^2 = 291.511$ 、 $P < 0.001$);但cART治疗组肝病相关病死率为7.8%(50/638),显著高于未治疗组(4.0%、12/302),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.966$ 、 $P = 0.026$)。其中,cART治疗组患者丙型肝炎病毒感染相关病死率和死亡比例分别为7.1%(45/638)和20.8%(45/216),均显著高于未治疗组[2.6%(8/302)和2.8%(8/282)],差异有统计学意义($\chi^2 = 7.473$ 、 $P = 0.006$ 、 $\chi^2 = 41.655$ 、 $P < 0.001$)。**结论** 在既往因献血感染HIV人群中,cART可降低其总体病死率,但HCV感染相关病死率增加。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒;联合抗反转录病毒治疗;病死率;肝病

Analysis of liver-related mortality among human immunodeficiency virus infected patients after blood donation who received combined antiretroviral therapy Yang Rongrong, Gui Xien, Xiong Yong, Gao Shicheng. Department of Infectious Diseases, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
Corresponding author: Gui Xien, Email: znact@126.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of combined antiretroviral therapy (cART) on liver-related mortality among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients after blood donation. **Methods** From January 2003 to December 2015, gender, age, diagnosis point, treatment status, date of death, main causes of death and other information of 940 patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) were collected. The factors influencing the related death of liver disease of 638 patients with cART (cART treated group) and 302 untreated patients (untreated group) were analyzed, retrospectively. **Results** The overall mortality of patients in cART treated group was 33.9% (216/638), which was significantly lower than that in untreated group (93.4%, 282/302), with significant difference ($\chi^2 = 291.511$, $P < 0.001$). However, the mortality of liver disease of patients in cART group was 7.8% (50/638), significantly higher than that in untreated group (4.0%, 12/302), with significant difference ($\chi^2 = 4.966$, $P = 0.026$). The mortality and fatality rates of hepatitis C virus infection of patients in cART group were 7.1% (45/638) and 20.8% (45/216), which were significantly higher than those in untreated group [2.6% (8/302) and 2.8% (8/282)], with significant differences ($\chi^2 = 7.473$, $P = 0.006$; $\chi^2 = 41.655$, $P < 0.001$). **Conclusions** In previous HIV-infected people, cART could reduce the overall case-fatality rate, but the mortality associated with HCV infection increased.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Combination antiretroviral therapy; Mortality; Liver diseases

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.05.006

基金项目:湖北省卫生计生青年人才项目(No. WJ2015Q019)

作者单位:430071 武汉市,武汉大学中南医院感染科

通信作者:桂希恩, Email: znact@126.com

我国自2002年在获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)人群中开展免费联合抗反转录病毒治疗(combination antiretroviral therapy, cART)以来,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者的免疫功能逐渐改善,机会性感染相关死亡病例显著减少,患者生存期得以延长,因此,AIDS已由“超级癌症”转变成一种可控的慢性传染病。有偿供血是上世纪90年代我国中部地区AIDS暴发流行的重要原因,因丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和HIV有相似的传播途径,HIV合并HCV感染率较高。为探讨cART对既往有偿供血人群的总体病死率和肝病相关病死率的影响,现对武汉大学中南医院2003年1月至2015年12月诊治的940例AIDS患者的临床资料进行分析,报道如下。

资料与方法

一、研究对象

1. 一般资料:940例研究对象均为汉族农民,既往有偿供血员,其中男性680例、女性260例;年龄38~69岁,平均年龄(54.1±4.32)岁,均经湖北省疾病控制与预防中心HIV实验室确诊,符合2008年《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》中的HIV感染诊断标准^[1]。文化程度:文盲255例(27.1%),小学545例(58.0%)和初中140例(14.9%)。940例研究对象中,821例患者抗-HCV阳性,740例患者曾接受HCV RNA检测,552例HCV RNA阳性,即HCV合并感染率为74.6%(552/740)。91例患者HBsAg阳性,HBV合并感染率为9.7%(91/940)。

2. 入选标准及治疗方案:按照2008年《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》^[1],推荐的一线治疗方案为齐多夫定(Azidothymidine, AZT)或替诺福韦酯(Tenofovir disoproxil, TDF)+拉米夫定(2'-3'-deoxy-3'-thiocytydine, 3TC)+奈韦拉平(Nevirapine, NVP)或依非韦伦(Efavirdine, EFV)。

根据是否行cART治疗将940例入组患者分为638例行cART死亡患者(cART治疗组)和302例未行cART死亡患者(未治疗组)。本文为回顾性研

究,经核实,未治疗组的302例患者均为确诊HIV感染后不愿接受cART治疗者;本研究经医院伦理委员会批准(No. 201802)。

二、研究方法

1. 回顾性研究:通过收集2003年1月至2015年12月武汉大学中南医院诊治的既往献血感染HIV患者的基本资料:性别、年龄、诊断时间、治疗情况、死亡日期和主要死因等,回顾性分析cART治疗组和未治疗组肝病相关病死率和死亡比例的差异。

2. 检测和观察指标:HBsAg和抗-HCV检测采用河南华美生物工程有限公司生产的诊断试剂盒,操作与结果判读按照试剂盒使用说明进行。每次试验均设立阴性和阳性对照,且阴性对照的S/CO值<0.5,阳性对照的S/CO值≥4,满足上述条件则结果可信。当待测样品S/CO值<1时被判定为阴性,S/CO值≥1时被判定为阳性。

以死亡为结局进行计算,总病死率定义为死亡例数占总HIV/AIDS报告数的比率(%);肝病相关死亡定义为明确诊断为HBV和(或)HCV感染,且死亡原因为肝功能衰竭、肝硬化或肝癌相关并发症;肝病相关病死率定义为因肝病死亡例数占总HIV/AIDS报告数的比率(%);肝病相关死亡比例定义为因肝病死亡病例数占总死亡病例数的构成比(%)。

三、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,HCV阳性率、HCV相关病死率等计数资料采用百分率进行统计描述,性别、HCV相关死亡比例、HBsAg阳性率、抗-HCV阳性率、HCV RNA阳性率均为计数资料采用构成比进行统计描述,组间差异采用卡方检验或Fisher检验;年龄、自确认感染至治疗平均时间、自确认感染至死亡平均时间均为计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,均符合正态分布,组间差异采用独立样本 t 检验;cART治疗对生存情况的影响采用多因素Logistic回归分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组患者的一般资料

940例研究对象中,死亡552例,其中90.2%(498例)因AIDS相关疾病死亡,9.8%(54例)自杀意外死亡。接受cART治疗患者638例(67.9%);从确认HIV感染至接受cART治疗的

平均时间为(4.5 ± 19.2)个月(0.5~72个月),开始治疗时检测CD4⁺ T淋巴细胞计数平均为(141.5 ± 120.3)个/μl, 9.1% (58/638)患者 < 50个/μl, 63.6% (406/638)患者为50~200个/μl, 18.2% (116/638)为200~350个/μl, 9.1% (58/638) > 350个/μl。940例研究对象平均年龄(54.1 ± 4.32)岁, 男性680例, 占72.3%, HBsAg阳性率为9.7% (91/940), 抗-HCV阳性率为87.3% (821/940), HCV RNA阳性率为74.6% (552/740)。cART治疗和未治疗组的性别构成、年龄、HCV和HBV合并感染率差异均无统计学意义(P均> 0.05), 具有可比性, 见表1。

二、确诊HIV感染至死亡的时间

cART治疗组患者因疾病死亡216例, 从确诊HIV感染至死亡平均(64.4 ± 13.8)个月(5~140个月); 未治疗组患者因疾病死亡282例, 从确诊

HIV感染到死亡平均(7.5 ± 10.4)个月(0.5~36个月)。两组患者从确诊HIV感染至死亡的间隔差异有统计学意义(t = 206.4、P < 0.001)。

三、cART治疗组和未治疗组患者总体病死率和肝病相关病死率

两组患者总体病死率和HCV相关病死率差异均有统计学意义(χ² = 291.511、P < 0.001, χ² = 7.473、P = 0.006), 详见表2。

四、cART治疗组和未治疗组患者各类型肝病相关死亡比例

cART治疗组和未治疗组的HBV相关死亡比例差异无统计学意义(χ² = 0.554、P = 0.457), 但cART治疗组的终末期肝病所占死亡比例、HCV相关死亡比例均显著高于未治疗组, 差异有统计学意义(P均< 0.05), 见表3。

表1 cART 治疗和未治疗组患者的一般资料

组别	例数	男性	年龄	HBsAg阳性	抗-HCV阳性	HCV RNA检测	HCV RNA阳性 [例
		[例 (%)]	($\bar{x} \pm s$, 岁)	[例 (%)]	[例 (%)]	例数	(%)]
cART治疗组	638	462 (72.4)	53.8 ± 3.78	62 (9.7)	555 (87.0)	500	372 (74.4)
未治疗组	302	218 (72.2)	54.6 ± 8.20	29 (9.6)	266 (88.1)	240	180 (75.0)
统计量		χ ² = 0.005	t = 0.193	χ ² = 0.003	χ ² = 0.220	—	χ ² = 0.031
P值		0.942	0.847	0.956	0.639	—	0.861

注: “—”: 无相关数据

表2 cART 治疗组和未治疗组患者总体病死率和肝病相关病死率 [例 (%)]

组别	例数	总病死率 ^a	肝病相关病死率 ^b	
			HBV感染相关 ^c	HCV感染相关 ^d
cART治疗组	638	216 (33.9)	5 (0.8)	45 (7.1)
未治疗组	302	282 (93.4)	4 (1.3)	8 (2.6)
χ ² 值		291.511	0.632	7.473
P值		< 0.001	0.427	0.006

注: ^a: 因疾病死亡, 排除自杀、车祸等意外死亡; ^b: 经专业医生综合判断, 最终认定直接死因与肝病相关; ^c: 直接死因与肝病相关, 且HBV DNA 处于复制状态; ^d: 直接死因与肝病相关, 且HCV RNA 处于复制状态; 肝病相关病死率: cART 治疗组 [50 (7.8)] vs. 未治疗组 [12 (4.0%)] ; χ² = 4.966、P = 0.026

表3 cART 治疗组和未治疗组各类型肝病相关死亡比例 [例 (%)]

组别	总例病死数	肝病相关死亡	按终末期肝病临床类型分类			按肝炎病毒分类	
			肝硬化 ^a	原发性肝癌 ^b	肝功能衰竭	HBV相关	HCV相关
cART治疗组	216	50 (23.1)	34 (15.7)	14 (6.5)	2 (0.9)	5 (2.3)	45 (20.8)
未治疗组	282	12 (4.3)	6 (2.1)	4 (1.4)	2 (0.7)	4 (1.4)	8 (2.8)
χ ² 值		40.054	30.685	9.000	0.072	0.554	41.655
P值		< 0.001	< 0.001	0.003	0.788	0.457	< 0.001

注: ^a: 已确诊为肝硬化的患者, 直接死因为上消化道大出血或腹腔感染等失代偿表现; ^b: 已确诊为肝癌的患者, 直接死因为肝癌破裂失血性休克或多器官功能衰竭等肿瘤晚期表现

讨 论

AIDS抗病毒治疗是AIDS防治工作的重要组成部分, cART有效地降低了AIDS相关机会性感染的发病率和病死率, 使患者生存时间延长。本研究显示, cART治疗组患者, 从确诊HIV感染至死亡的时间较未治疗组死亡患者长, 再次证实cART治疗能够延长AIDS患者的生存期, 与国内外报道一致^[2-4]。

本研究显示, 未治疗组AIDS患者总体病死率为93.4%, 而cART治疗组患者病死率为33.9%, 差异有统计学意义; 但cART治疗后的累计病死率仍高于2009年^[5]和2010年全国平均水平(19.14%)^[6], 可能与本文选择的对象均为既往献血员, 感染HIV时间长有关。

有偿供血是我国上世纪90年代感染HIV和HCV的主要途径, 因此, HIV合并HCV感染较常见。据统计, 在美国与欧洲的HIV感染者中约30%患者同时携带有HCV^[7]。本课题组早期研究发现, 有偿供血感染AIDS人群中, 抗-HCV阳性率高达85.9%^[8], 本研究入组对象HCV RNA阳性率为74.6%, 证实了通过有偿供血途径感染HIV的人群HCV合并感染率较高。本研究显示, cART治疗组患者肝病相关的病死率及肝病死亡所占比例高于未治疗组, 尤其以HCV感染者更为突出, 提示在cART成效日趋显著, HIV机会性感染的发病率显著降低的同时, AIDS患者生存期延长伴随的与人口老龄化密切相关的心脑血管疾病、代谢性疾病以及肿瘤等医学问题逐渐突显, 丙型肝炎相关终末期肝病已成为HIV感染者抗病毒治疗后死亡的主要因素。文献报道, 感染HCV的人群一旦发病, 20%患者会不可避免地进展为肝硬化, 且约25%患者最终死于肝功能衰竭或需肝脏移植^[9]。相比单一的HCV感染者, HIV合并HCV感染者病情更加复杂, 肝纤维化-肝硬化-肝癌进展速度更快。针对病毒蛋白的直接抗病毒药物(direct-acting antivirals, DAAs)可显著抑制HCV病毒复制, 在降低HCV相关的终末期肝病及病死率方面已显现出显著疗效。受经济条件所限, 本研究HIV/HCV合并感染者均未开展DAAs治疗, 基于上述患者在cART治疗过程中出现较高的终末期肝病发生率, 笔者认为, 对HIV/HCV合并感染者开展DAAs治疗是可考虑的降低其病死率的有效途径之一。

既往献血感染HIV人群中, 10.2%患者HBsAg

阳性^[8], 本研究入组对象HBV合并感染率为9.7%。合并HIV感染可加速HBV相关的肝病进展, 病毒复制较活跃, 且cART药物尤其非核苷类逆转录酶抑制剂常可引起肝功能损伤, 因此, HIV/HBV合并感染者的肝病问题在临床上较常见。但在本研究940例研究对象中, 尽管HCV相关的病死率和死亡比例均显著升高, 但HBV相关的病死率和死亡比例在cART治疗组和未治疗组差异无统计学意义。这一结果可能与本研究方法有关: 本研究是针对cART治疗组和未治疗组不同对象的横断面观察, 在国家大力推广“普查普治”的背景下, 多数患者在新确诊HIV感染后, 经历短暂的准备阶段即开始规范化cART治疗。有报道发现, HIV/HBV合并感染者的HIV RNA持续维持在低于检测下限水平可显著降低终末期肝病和肝癌的发生风险^[10]。故要科学全面评估cART对HBV相关肝病的影响, 尚需进行系统的队列观察。

国内外多项研究已经证实^[11-25], 未经cART治疗AIDS患者机会性感染相关的死亡风险较高, 而接受cART治疗AIDS患者HCV相关肝病、肿瘤、心脑血管疾病和代谢性疾病相关死亡的发生风险较高, 也是本研究将要深入探讨的内容。故规范有效的cART治疗可显著延长AIDS患者的生存期, 但与高龄有关的疾病死亡风险逐渐突显, 需引起重视。

综上, 既往献血感染AIDS人群的HCV合并感染率高, cART治疗挽救了AIDS患者的生命, 但HCV相关的病死率及其死亡比例显著升高。如何延缓HIV/HCV合并感染者进展为肝硬化和肝癌, 已成为今后降低既往献血感染HIV人群病死率的重要方向。

参 考 文 献

- [1] 张福杰主编. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:15.
- [2] 豆智慧, 赵燕, 何云, 等. 免费抗病毒治疗降低获得性免疫缺陷综合征患者病死率回顾性队列研究[J]. 中华预防医学杂志, 2009, 43(12):1091-1095.
- [3] 薛子东, 卫军, 原琛利, 等. 山西省艾滋病免费ART病例治疗效果分析[J]. 中国艾滋病性病, 2014, 20(9):641-644.
- [4] Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006, 43(1):27-34.
- [5] Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Effect of earlier initiation of antiretroviral treatment and increased treatment coverage on HIV-related mortality in China: A national observational cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(7):516-524.

- [6] 王璐, 秦倩倩, 丁正伟, 等. 2010年中国艾滋病疫情网络直报现状与分析[J]. 中国艾滋病性病, 2011, 17(3): 275-278.
- [7] Waldrep TW, Summers KK, Chliade PA. Coinfection with HIV and HCV: more questions than answers[J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(12): 1499-1507.
- [8] Yang RR, Gui XE, Gao SC, et al. Interaction of hepatitis B and C viruses in patients infected with HIV[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48(4): 491-492.
- [9] Seeff LB, Hoofnagle JH. Appendix: the national institutes of health consensus development conference management of hepatitis C 2002[J]. *Clin Liver Dis*, 2003, 7(1): 261-287.
- [10] Lo Re V 3rd, Newcomb CW, Carbonari DM, et al. Determinants of liver complications among HIV/hepatitis B virus-coinfected patients[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2019, 82(1): 71-80.
- [11] Chireshe R, Naidoo K, Nyamakura R. Hypertension among human immunodeficiency virus infected patients on treatment at Parirenyatwa Hospital: A descriptive study[J]. *Afr J Prim Health Care Fam Med*, 2019, 11(1): e1-e8.
- [12] Albrecht S, Franzeck FC, Mapesi H, et al. Age-related comorbidities and mortality in people living with HIV in rural Tanzania[J]. *AIDS*, 2019, 33(6): 1031-1041.
- [13] Franzetti M, Ricci E, Bonfanti P. The pattern of non-AIDS-defining cancers in the HIV population: epidemiology, risk factors and prognosis. A review[J]. *Curr HIV Res*, 2019, 17(1): 1-12.
- [14] So-Armah K, Freiberg MS. HIV and cardiovascular disease: Update on clinical events, special populations, and novel biomarkers[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2018, 5(3): 233-244.
- [15] Oliveira RVC, Shimakura SE, Campos DP, et al. Effects of antiretroviral treatment and nadir CD4 count in progression to cardiovascular events and related comorbidities in a HIV Brazilian cohort: a multi-stage approach[J]. *AIDS Care*, 2018, 30(5): 551-559.
- [16] Durand M, Chartrand-Lefebvre C, Baril JG, et al. The Canadian HIV and aging cohort study--determinants of increased risk of cardiovascular diseases in HIV-infected individuals: rationale and study protocol[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 611.
- [17] Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study[J]. *Lancet HIV*, 2015, 2(7): e288-298.
- [18] Zheng H, Wang L, Huang P, et al. Incidence and risk factors for AIDS-related mortality in HIV patients in China: a cross-sectional study[J]. *BMC Public Health*, 2014, 14: 831.
- [19] Zhang F, Dou Z, Yu L, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on mortality among HIV-infected former plasma donors in China[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(6): 825-833.
- [20] Benzaken AS, Girade R, Catapan E, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach[J]. *Braz J Infect Dis*, 2019, 23(3): 182-190.
- [21] Kronfli N, Bhatnagar SR, Hull MW, et al. Trends in cause-specific mortality in HIV-hepatitis C coinfection following hepatitis C treatment scale-up[J]. *AIDS*, 2019, 33(6): 1013-1022.
- [22] Billa O, Chalouni M, Salmon D, et al. Factors associated with non-AIDS-defining cancers and non HCV-liver related cancers in HIV/HCV-coinfected patients- ANRS-CO13 HEPAVIH cohort[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0208657.
- [23] Bruden DJT, McMahan BJ, Townshend-Bulson L, et al. Risk of end-stage liver disease, hepatocellular carcinoma, and liver-related death by fibrosis stage in the hepatitis C Alaska Cohort[J]. *Hepatology*, 2017, 66(1): 37-45.
- [24] Brož J. Screening of diabetes mellitus among people living with HIV[J]. *J Int AIDS Soc*, 2019, 22(6): e25335.
- [25] Han WM, Jiamsakul A, Kiertiburanakul S, et al. Diabetes mellitus burden among people living with HIV from the Asia-Pacific region[J]. *J Int AIDS Soc*, 2019, 22(1): e25236.

(收稿日期: 2019-02-15)
(本文编辑: 孙荣华)

杨蓉蓉, 桂希恩, 熊勇, 等. 经联合抗反转录病毒治疗的因献血感染人类免疫缺陷病毒者肝病相关死亡分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(5): 377-381.