

第六届全国艾滋病学术大会
2019年10月15日-18日 中国·杭州



广东省不同感染途径HIV感染者的治疗结局和依从性的性别差异：一项回顾性队列研究

袁探微，李凌华，王俊峰，Thomas Fitzpatrick，唐小平，
徐国红，陈达辉，梁博文，蔡卫平，邹华春

中山大学公共卫生学院（深圳）

广州市第八人民医院

荷兰莱顿大学医学中心生物医学数据科学

美国华盛顿大学医学院



1

研究背景

RESEARCH BACKGROUNDS



HIV患者对联合抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 在**治疗结局**方面存在的**性别差异**

系统综述和Meta分析

纳入**65**篇文献，发现**全球范围内**，**女性死亡风险显著低于男性**（合并RR及95%CI：**0.72 [0.69-0.75]**）。

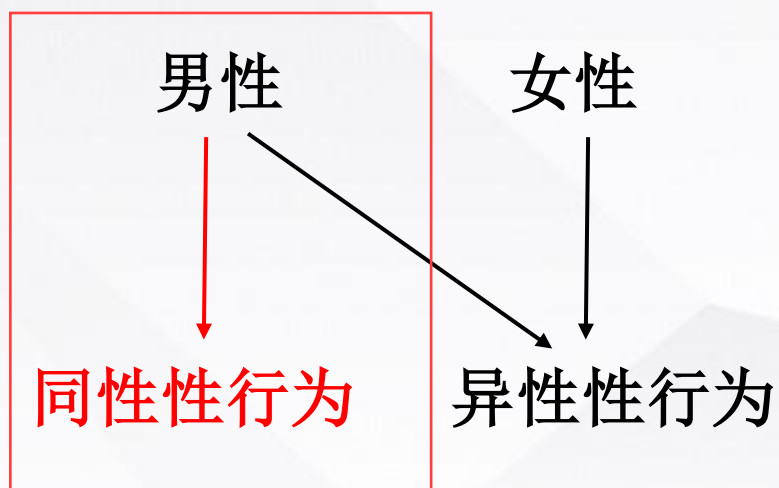
国内研究

与女性相比，**男性有更高的全因死亡和HIV病毒抑制失败的风险**。

设想：**HIV感染途径**可能影响**男女在ART治疗结局和依从性**方面的差异

- **静脉吸毒途径**: **男性比例 > 女性比例**，而**静脉吸毒**人群死亡率高，依从性差。

- **性途径**:



感染HIV的男男性行为人群（Men who have sex with men [MSM]）ART治疗结局和依从性各**研究结果不一**。

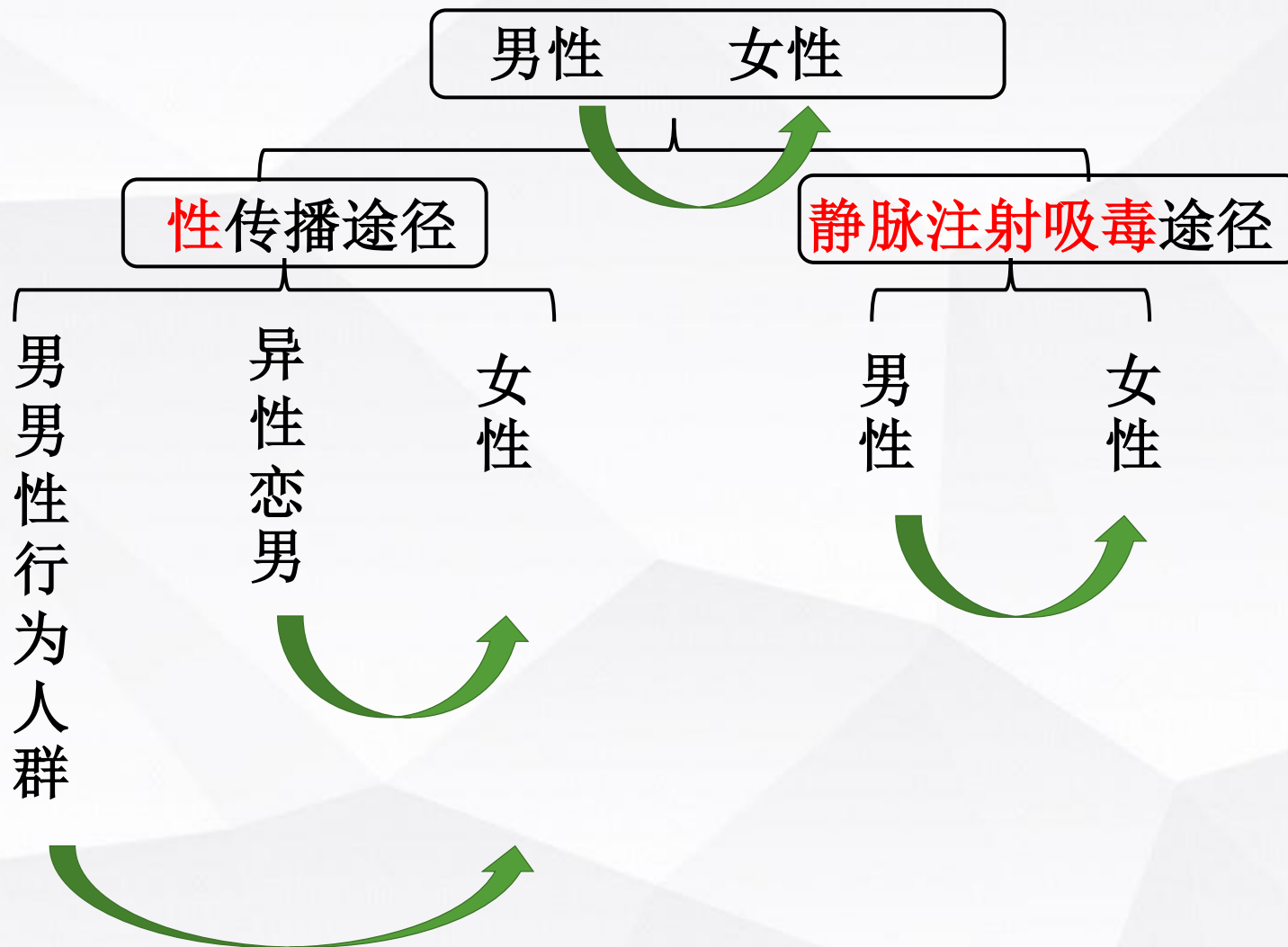
Nicastri E, AIDS, 2005

Coelho L, Lancet HIV, 2016

Jiang H, PLoS One, 2013

Saunders P, HIV Medicine, 2016

研究目的



比较:

- **ART治疗结局**
- **依从性**



2

研究方法 RESEARCH Methods



- **数据来源**：国家免费抗逆转录病毒治疗项目数据库（2014 - 2016，广东省）
- **研究类型**：回顾性队列研究
- **纳入标准**：
 - 1) 年龄**18-80岁**；
 - 2) 通过**性行为或注射吸毒**方式感染HIV；
 - 3) **无ART使用史**；
 - 4) **基线接受一线ART治疗**，
 - 5) **随访时间 ≥ 60 天**。

结局指标

治疗结局

- 1) 临床结局
- 2) 免疫应答
- 3) HIV病毒学反应

依从性

- 4) ART依从性
- 5) ART副作用
- 6) 治疗保持

结局指标

- 1) 临床结局
- 全因死亡
 - 疾病进展为艾滋病期
- 2) 免疫应答
- CD4细胞计数与基线相比上升30% (用药后9-15个月时)
 - CD4/CD8比例正常化 : 基线CD4/CD8 < 0.8 的病人中 , 随访过程中连续两次CD4/CD8 > 1

Zhang F, Lancet Infect Dis, 2014

Mussini C, Lancet HIV, 2015
11/6/2019

结局指标

- 3) HIV病毒学反应
 - 病毒学抑制成功：病毒载量 < 400 copies/mL (用药后6-18月时)
 - 病毒学失败：400-999 copies/mL ; > 1000 copies/mL

- 4) 依从性
 - 检测CD4细胞 ≥ 2次/年
 - 检测HIV病毒载量 ≥ 1次/年
 - ART依从性：每次随访自报前一周漏药次数
 - ART副作用
 - 治疗保持
 - 停药
 - 失访

Zhang F, Lancet Infect Dis, 2014

Shen Z, Clin Infect Dis 2016

统计方法

- 全因死亡
- 疾病进展为艾滋病期



Cox比例风险模型

- 免疫学反应
- HIV病毒学反应
- 失访



泊松回归模型

- ART副作用
- 依从性
- 停药



重复测量分析



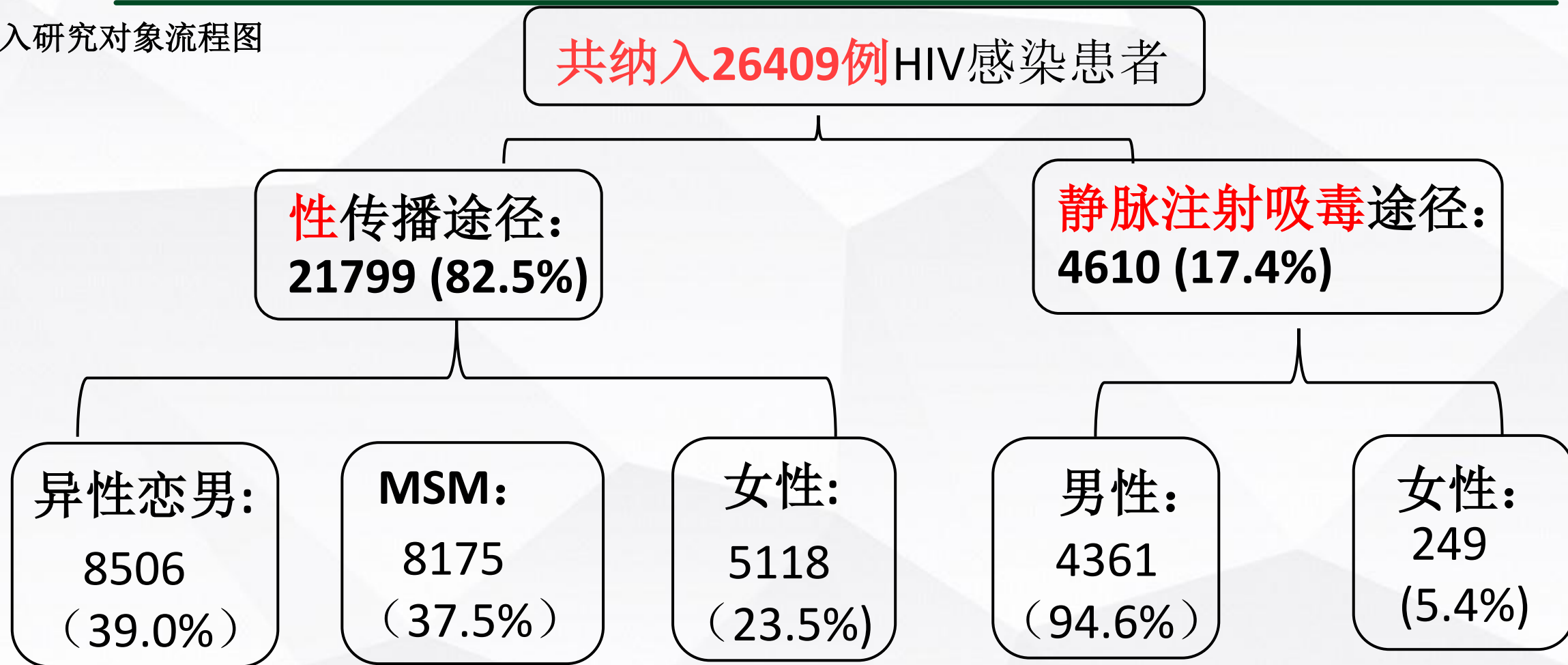
3

结果

Results



图1: 纳入研究对象流程图



中位随访时间
(月, IQR)

24 (12-45)

15 (8-30)

33 (14-54)

29 (12-55)

31 (12-54)

表1: 基线特征表

	Sexual route (n=21799)			p value
	Heterosexual men (n=8506)	Women (n=5118)	MSM (n=8175)	
ART initiation year				
2004-2011	1029 (12-10)	971 (18-97)	240 (2-94)	<0-001
2012-2013	1964 (23-09)	1379 (26-94)	1161 (14-20)	
2014-2016	5513 (64-81)	2768 (54-08)	6774 (82-86)	
Baseline ART regimen				
AZT+3TC+EFV/NVP	2422 (28-47)	1494 (29-19)	1620 (19-82)	<0-001
D4T+3TC+EFV/NVP	1375 (16-17)	1154 (22-55)	364 (4-45)	
TDF+3TC+EFV/NVP	4709 (55-36)	2470 (48-26)	6191 (75-73)	
>350	909 (10-69)	522 (10-20)	1661 (20-32)	<0-001
201-350	2587 (30-41)	1692 (33-06)	3758 (45-97)	
51-200	2555 (30-04)	1663 (32-49)	2071 (25-33)	
≤50	2084 (24-50)	1022 (19-97)	628 (7-68)	
Hepatitis B/C diagnosis	1147 (13-48)	585 (11-43)	987 (12-07)	<0-001
Tuberculosis diagnosis	630 (7-41)	235 (4-59)	151 (1-85)	<0-001

性传播途径组:

- 异性恋男性平均年龄最大，而MSM平均年龄最小。
- 异性恋男性CD4细胞计数最低，合并感染乙肝，丙肝，肺结核率最高，而上述指标在MSM中相反。
- 大多数MSM在2014年后入组，使用替诺福韦一线ART药。

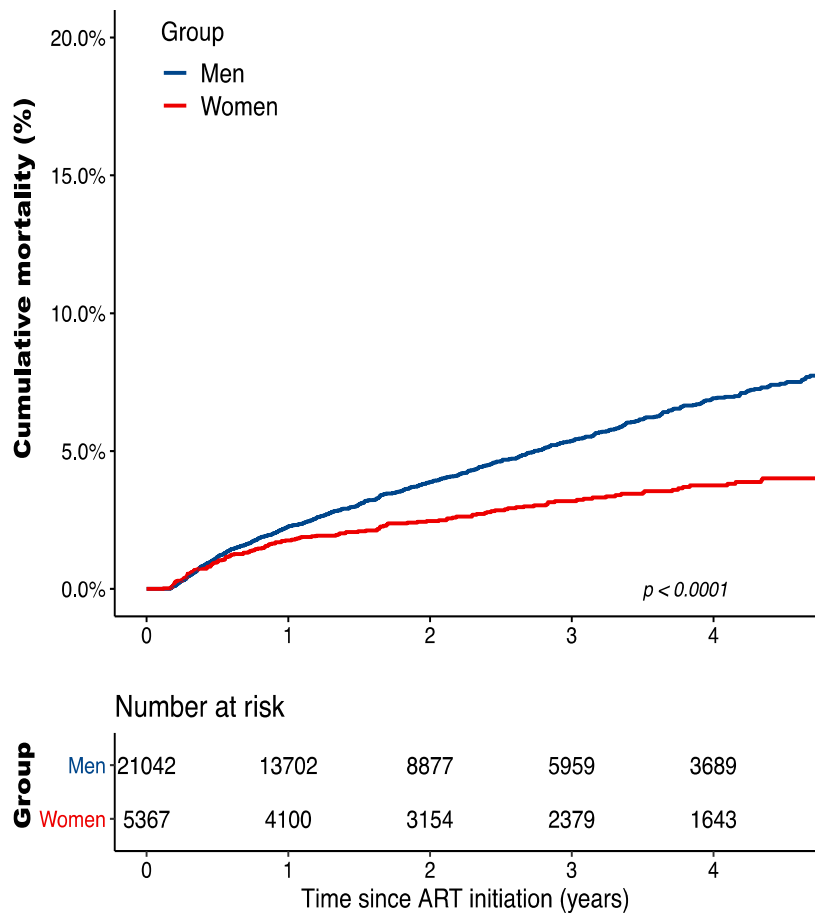
表1: 基线特征表

静脉吸毒途径组:

与女性比, 男性有更低的CD4细胞计数, 更高的合并感染乙肝和丙肝率。

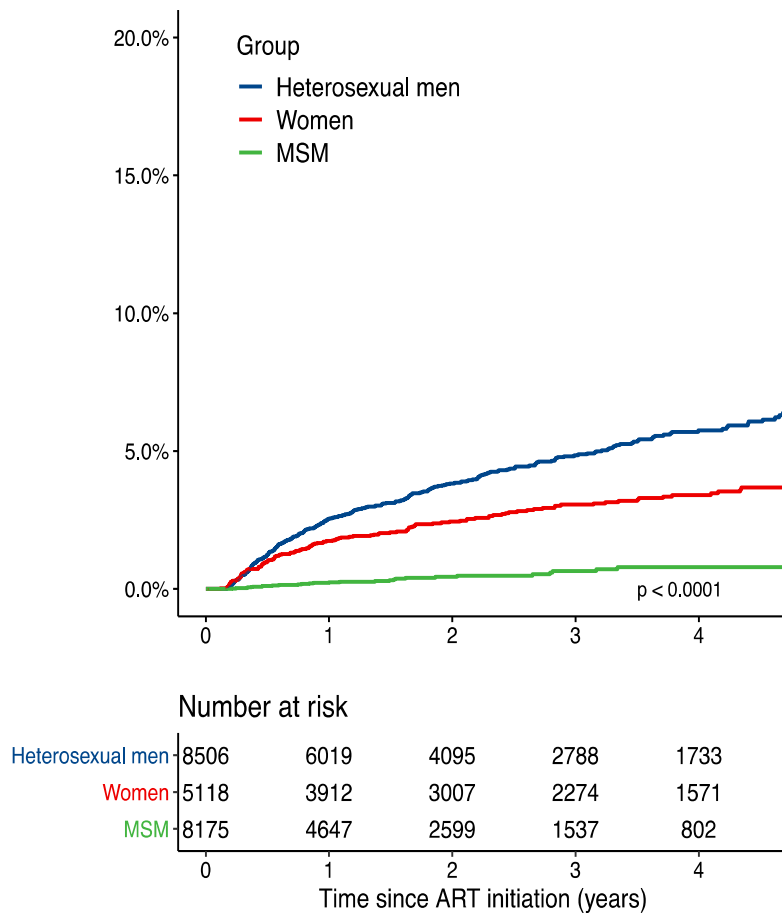
	Injection drug use (4610)		p value
	Women (n=249)	Men (n=4361)	
Age at enrollment			
Median (IQR)	36-96 [32-71, 41-96]	37-85 [33-55, 42-28]	0-070
16-30	34 (13-65)	431 (9-88)	
30-39	126 (50-60)	2312 (53-02)	
40-49	80 (32-13)	1372 (31-46)	
≥50	9 (3-61)	246 (5-64)	0-147
Residence			
Rural	10 (4-02)	339 (7-77)	0-040
Urban	239 (95-98)	4022 (92-23)	
Baseline CD4 cell count (cell)			
Median (IQR)	210 [81, 283]	183 [81, 290]	0-522
>350	16 (6-43)	480 (11-1)	<0-001
201-350	100 (40-16)	1398 (32-06)	
51-200	71 (28-51)	1563 (35-84)	
≤50	36 (14-46)	773 (17-73)	
Hepatitis B/C diagnosis	116 (46-59)	2271 (52-08)	0-005
Tuberculosis diagnosis	16 (6-43)	413 (9-47)	0-197

总体



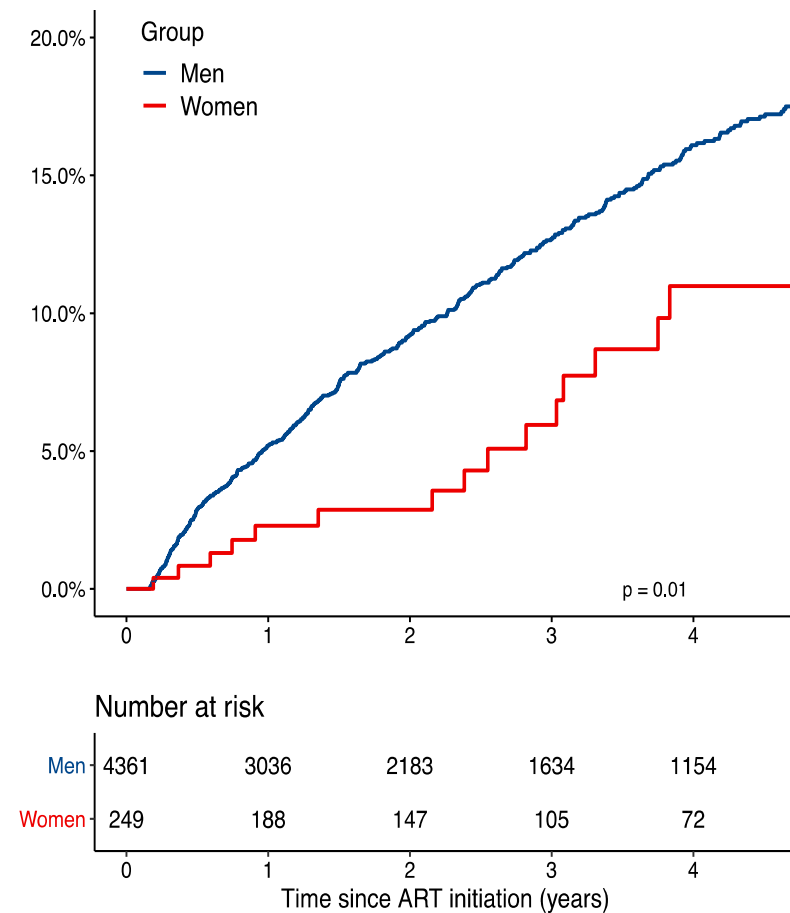
Adjusted HR 1.78 (1.49, 2.14)
95% CI

性传播途径



异性恋男: 1.48 (1.20, 1.83)
MSM: 0.49 (0.32, 0.76)

静脉吸毒途径



1.72 (1.03, 2.85)

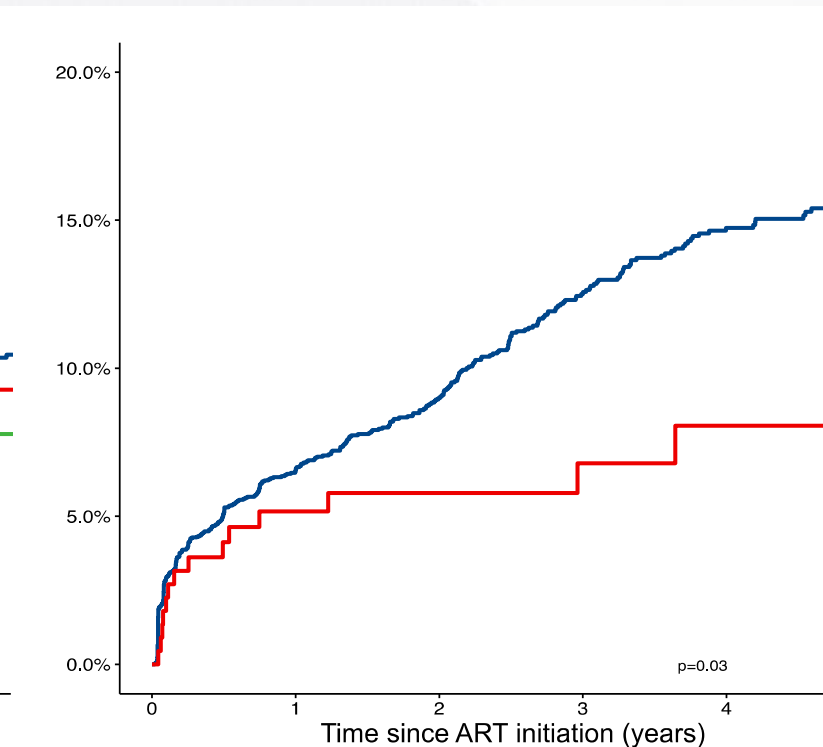
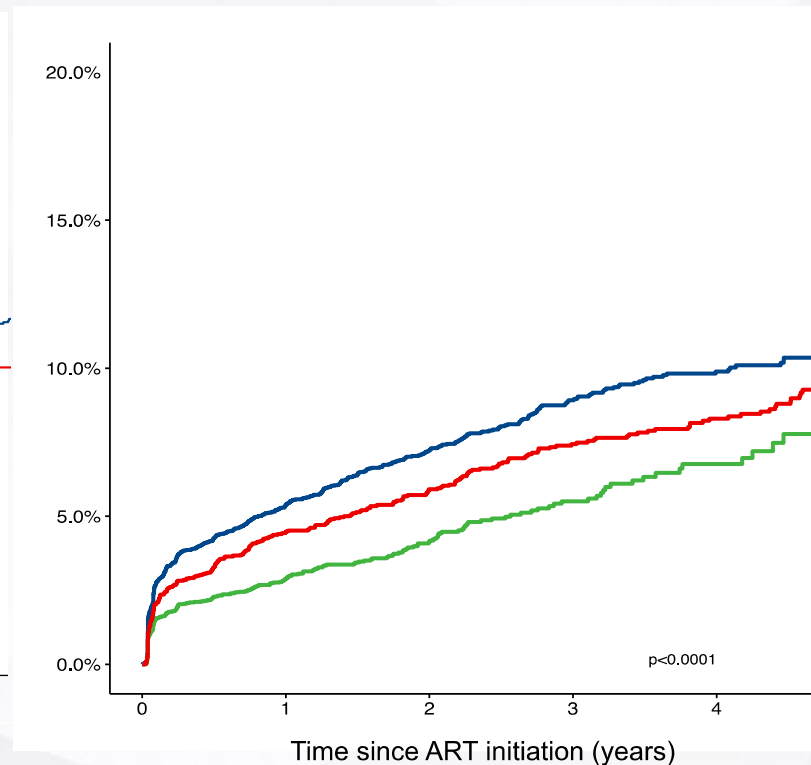
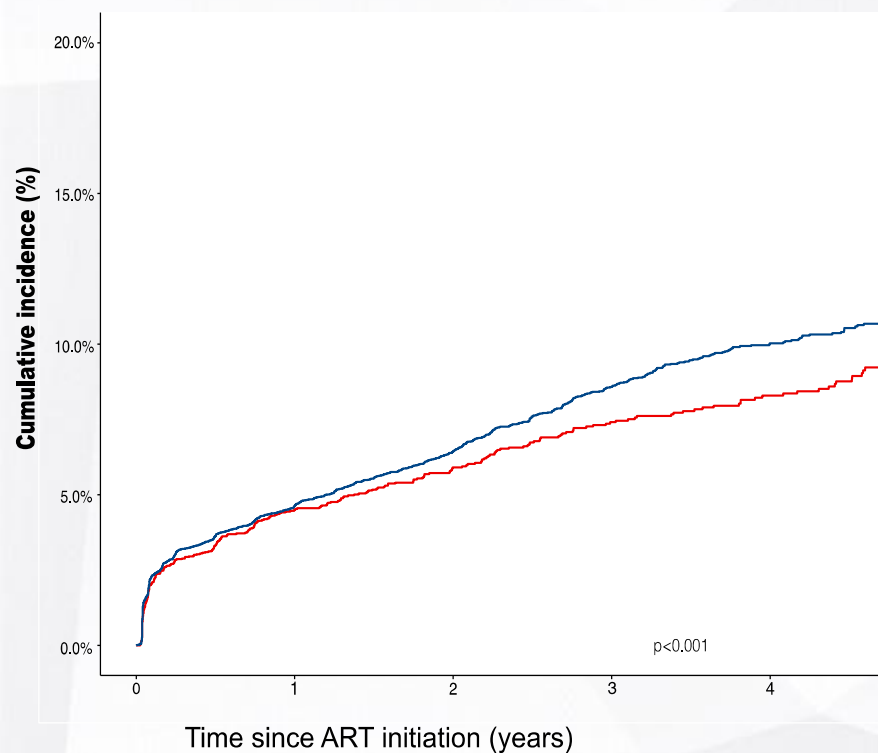
11/6/2019

图 2.1: 全因死亡 KM 生存曲线

总体

性传播途径

静脉吸毒途径



Adjusted HR 1.16 (1.02, 1.33)
95% CI

异性恋男: 1.27 (1.09, 1.47)
MSM: 0.83 (0.68, 1.00)

2.05 (1.18, 3.57),

图 2.2: 艾滋病进展的累积发病率曲线

表2: 矫正后各结果 (adjusted OR (95% CI))

	总体	性途径		吸毒途径
	男性/女性	异性恋男性/女性	MSM/女性	男性/女性
CD4细胞计数上升30%	0.95 (0.94, 0.97)	0.94 (0.93, 0.96)	1.00 (0.98, 1.02)	0.89 (0.81, 0.99)
CD4/CD8比值正常化	0.59 (0.53, 0.65)	0.63 (0.56, 0.71)	0.63 (0.55, 0.72)	0.38 (0.21, 0.69)
HIV病毒抑制失败 (≥ 400)	1.41 (1.25, 1.60)	1.27 (1.09, 1.48)	0.81 (0.67, 0.99)	1.81 (1.19, 2.76)
HIV病毒抑制失败 (≥ 1000)	1.44 (1.25, 1.65)	1.27 (1.08, 1.50)	0.81 (0.67, 0.99)	1.73 (1.09, 2.74)
CD4细胞检测 ≥ 2次/年	0.98 (0.97, 0.99)	0.98 (0.97, 0.99)	1.08 (1.07, 1.10)	0.92 (0.87, 0.97)
HIV病毒载量检测 ≥ 1次/年	1.00 (0.99, 1.02)	0.98 (0.97, 1.00)	1.13 (1.12, 1.15)	0.97 (0.91, 1.04)
ART依从性差	1.14 (1.06, 1.24)	1.00 (0.91, 1.10)	0.54 (0.49, 0.61)	1.02 (0.84, 1.23)
经历ART副作用	0.83 (0.79, 0.87)	0.79 (0.74, 0.83)	0.51 (0.47, 0.54)	1.78 (1.43, 2.22)
ART停药	1.47 (1.28, 1.70)	1.12 (0.92, 1.36)	0.34 (0.26, 0.44)	2.29 (1.50, 3.50)
失访	1.25 (1.14, 1.36)	1.22 (1.10, 1.35)	0.56 (0.49, 0.65)	1.14 (0.92, 1.42)



4

讨论

Discussion



在这项针对中国接受ART治疗的HIV感染者的回顾性队列研究中，以各HIV传播途径组中女性为参照，我们发现：

- 异性恋男性，全因死亡，疾病进展为艾滋病期，HIV病毒抑制失败，以及失访的风险更高。
- 而MSM人群有更低的死亡和疾病进展为艾滋期，和病毒抑制失败的风险；MSM更积极进行CD4细胞检测和病毒学载量检测，并且更不倾向于漏药，停药，或者失访。
- 与女性注射吸毒者相比，男性注射吸毒者有更高全因死亡，疾病进展为艾滋病期，病毒抑制失败的风险，更多报告ART副作用和停药。

- 异性恋男性和男性注射吸毒者与女性相比，全因死亡，疾病进展为艾滋病期，和HIV病毒抑制失败的风险更高。

➤ 可能原因1:

男性获得艾滋病病毒检测服务的机会比女性少
(e.g., 产前保健)

社会心理：对健康不重视，艾滋病病耻感

HIV检测少，发现晚

免疫抑制程度重

年纪大

合并感染肝炎，肺结核率高

病情监测不规律，ART依从性差

预后差

Greig A, AIDS, 2008

Chu R, AIDS Res Ther 2013

- 可能原因2：男女ART药代动力学和免疫反应的生物学差异；女性达到更高的ART的血浆浓度，且有更高的免疫激活水平。
- 可能原因3：男性背景死亡率（非艾滋病相关死亡）比女性高；男性更多不良生活方式（吸烟 饮酒），暴力性死亡。

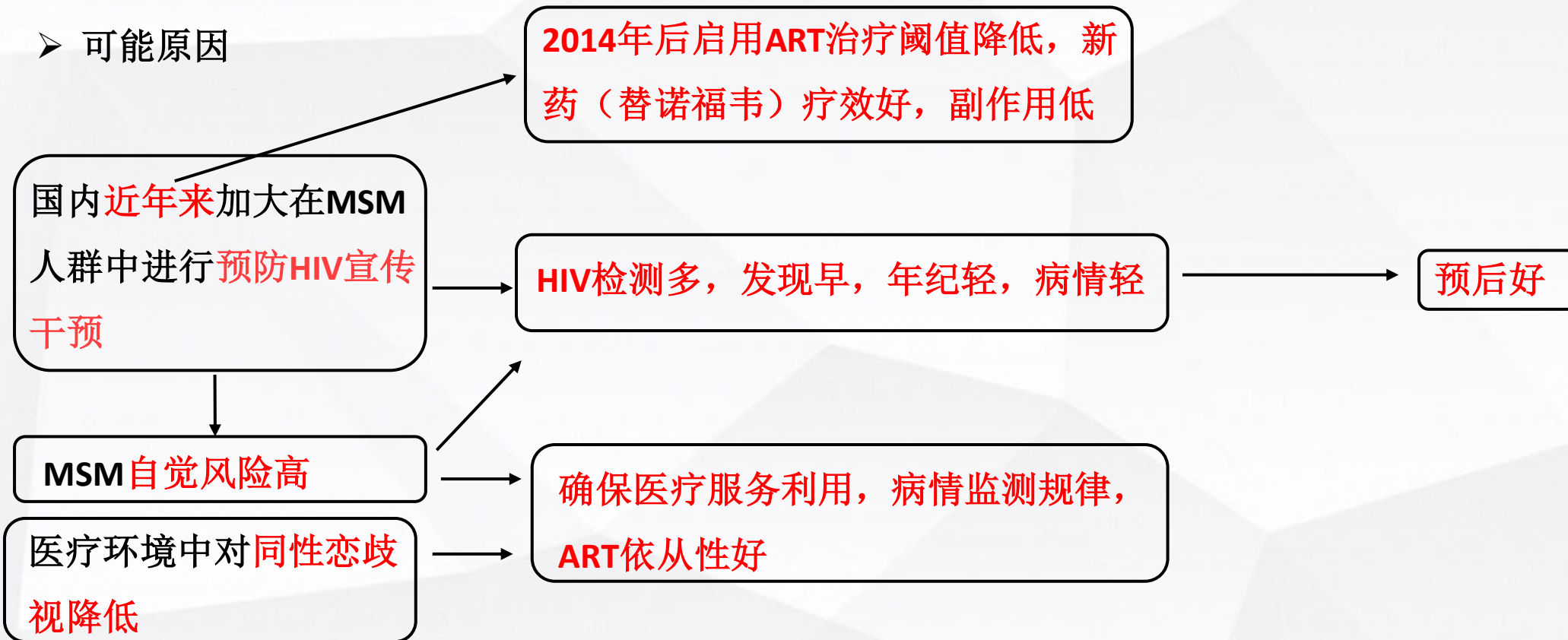
Anderson PL, AIDS 2003

Fish EN, Nat Rev Immunol 2008

Cornell M, PLoS Med, 2012

- MSM人群有更低的死亡和疾病进展为艾滋期，和病毒抑制失败的风险。

➤ 可能原因



- 本研究MSM人群的随访时间较短。

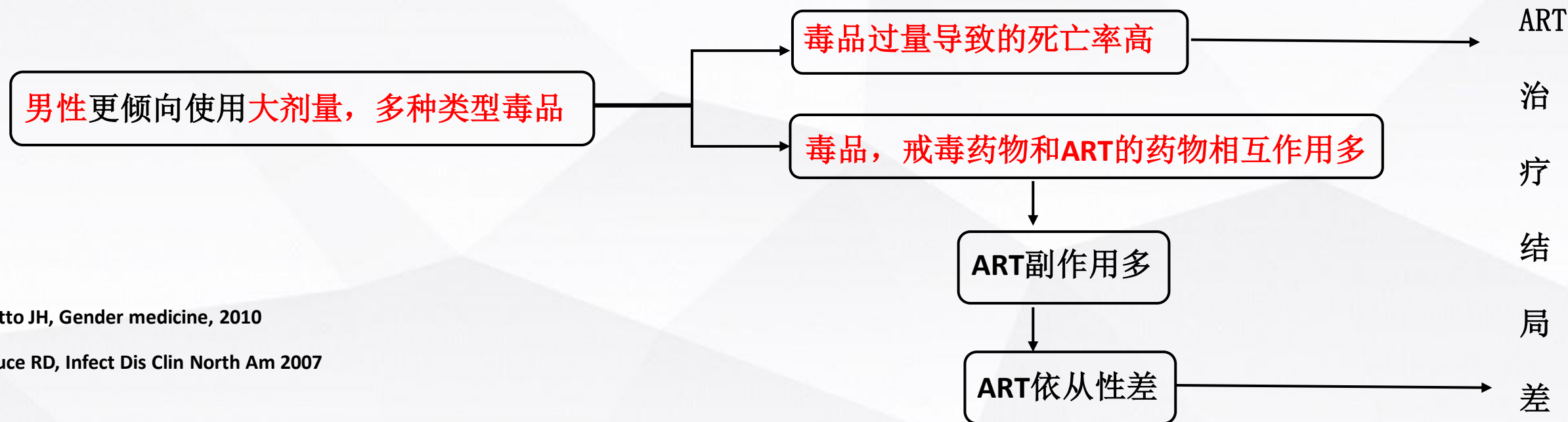
Stupiansky NW, AIDS Patient Care STDS 2017

Li M, Scientific Reports, 2016

Zhang BC, Cell Res, 2005

- 静脉注射吸毒者中男性的治疗结局比女性差更多；且男性比女性报告更多ART副作用。

➤ 可能原因：



Cotto JH, Gender medicine, 2010

Bruce RD, Infect Dis Clin North Am 2007

- 本研究局限

1. HIV感染途径为自报，可能存在分类误差；
2. 死因信息有限，无法区别艾滋病相关死亡和非艾滋病相关死亡；
3. 女性吸毒者占比低（5.4%），限制统计功效；
4. MSM人群随访时间短，代表性有限。

- 展望

1. 应发现**潜在HIV高危的异性恋男性人群**（居住在**农村的老年男性**，**男性进城务工人员**，以及**男性性工作**者），对之进行**HIV健康教育和HIV检测**干预。
2. 在针对**静脉吸毒人群**的干预中，**需要重视男性**，包括**HIV早期发现**和治疗，合并感染的治疗，**药物相互作用管理**，以及提高依从性，维持治疗。
3. **未来针对感染HIV的MSM人群的研究**，应**增加随访时间**，观察其长期治疗效果和依从性。

- 总结

1. 通过性传播途径感染HIV的人群中，与女性相比，异性恋男性ART治疗预后差，死亡率和失访率高，而男男性行为人群预后好，依从性高。
2. 通过静脉吸毒途径感染HIV的人群中，与女性相比，男性死亡风险高，ART治疗预后差，ART副作用多，依从性差。

邹华春课题组研究方向

- 艾滋病流行病学；
 - 高危人群艾滋病/性病干预和防治；
 - 人乳头瘤病毒（HPV）自然史，相关肿瘤流行病学，疫苗接种策略；
 - 传染病监测大数据研究。
-
- 大学生MSM人群HIV综合干预模式的队列研究
 - 短信提醒对男男性行为人群HIV检测行为影响的随机对照试验研究（T2T）
 - 应用微信平台提高中国MSM人群生物预防手段接受意愿的随机对照研究
 - 基于健康行为理论分析并促进MSM人群接受包皮环切手术以预防HIV感染
 - 产业工人艾滋病综合防控研究
 - 全国艾滋病自检试纸搜索和采购行为时空分布研究

邹华春课题组人才招募信息

- 招收博士后专职科研、研究员、副研究员
- 热诚欢迎热爱科学研究的优秀学生报考硕士生和博士生
- 接收本科生进行科研培训实习

University student HIV test intervention (UniTest): a randomized controlled trial

大学生MSM人群HIV综合干预模式的随机对照性研究



检测让我们更健康

TESTING MAKES US HEALTHIER

性爱有风险·检测能避免

TESTING PROTECTS US



Evaluation of Automated
Text Messages to Test for
HIV/STIs among Men who
Have Sex with Men: a
Randomized Controlled
Trial
(the T2T Study)

Zou et al., BMJ Open, 2017



Infor-Me

应用微信提高中国男男性
行为人群HIV生物预防手段
接受意愿的随机对照研究

课题组





“三校区五校园”格局



北校园



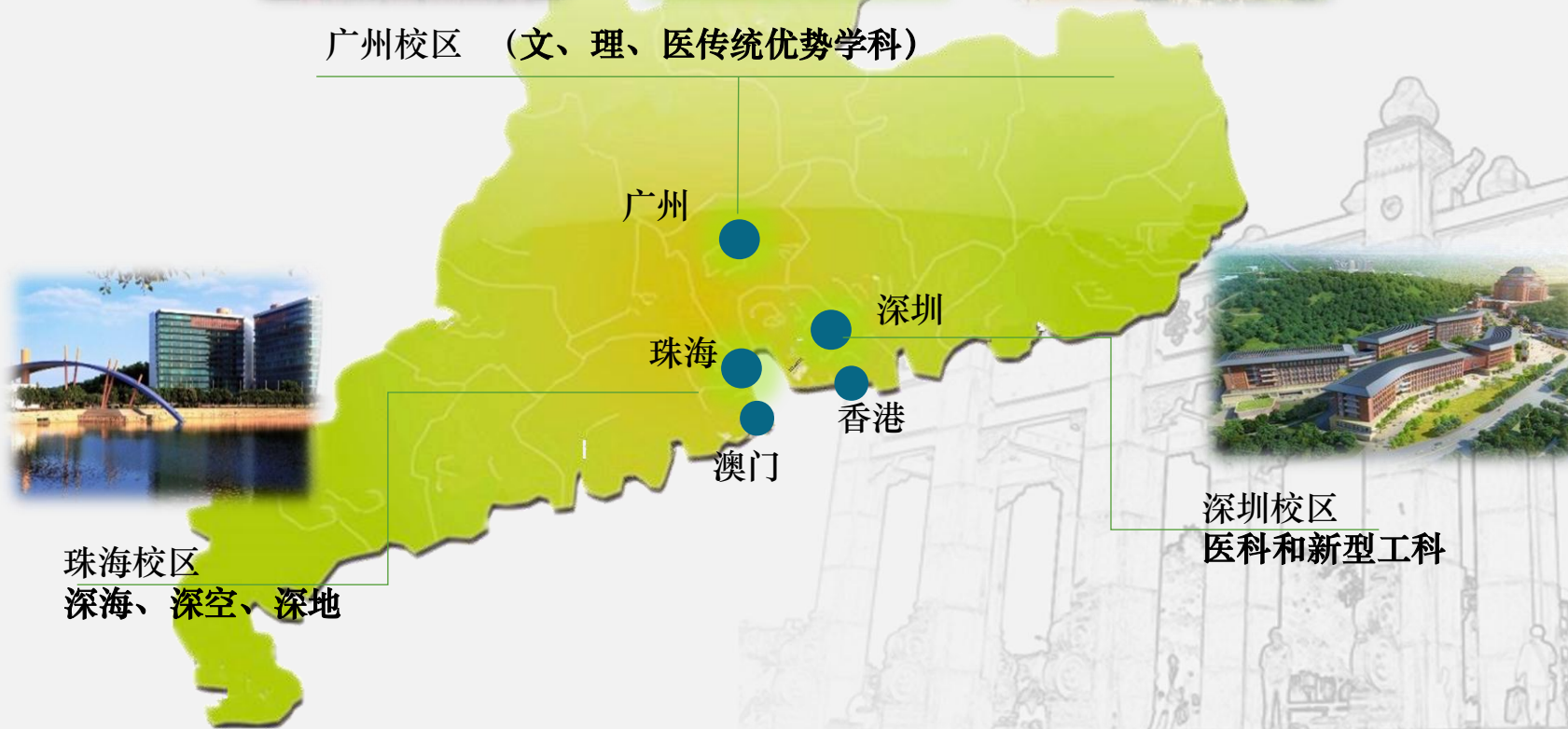
南校园



东校园



广州校区（文、理、医传统优势学科）





深圳校区重点建设——医科和新型工科

医学院

1

公共卫生学院

2

药学院

3

生物医学工程学院

4



5

航空航天学院

6

电子与通信工程学院

7

智能工程学院

8

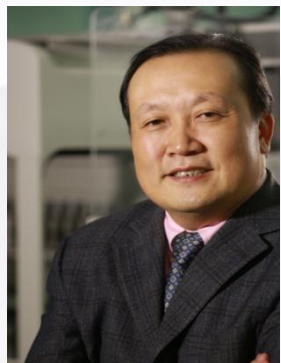
材料学院

9

农学院



教授和副教授



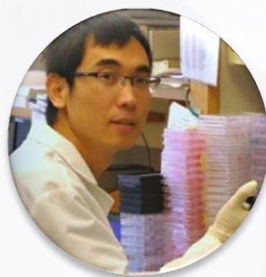
舒跃龙 教授



杨燕 教授



杜向军教授



孙彩军教授



邹华春教授



孙力涛教授



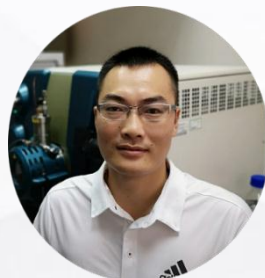
陈耀庆教授



周继昌副教授



孟荟萃副教授



陆少游副教授



刘宽程副教授



蒋亚文副教授



罗欢乐副教授



厉子剑副教授



蒋国治副教授



重点学科方向

病原与传染病
防控

流行病与系
统生物学

营养与食品
安全





中山大学欢迎你！

Sun Yat-sen University Welcomes you!

國立廣東大學成立訓詞
博審慎明
學問思辨行
孫文
中華民國十三年十一月

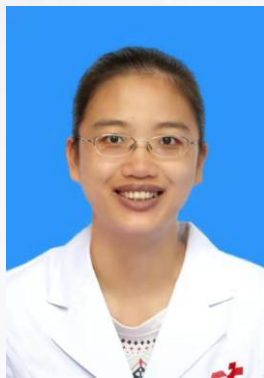
广州市第八人民医院



蔡卫平 主任



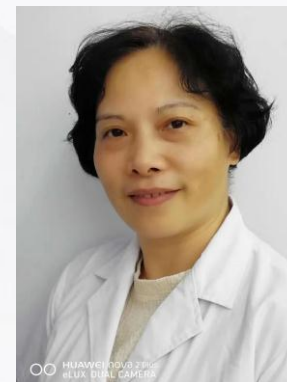
李凌华 主任



李全敏 医师



唐小平 博士



徐国红 护士

荷兰莱顿大学



王俊峰 博士

美国华盛顿大学



Dr. Thomas Fitzpatrick

中山大学



邹华春 教授



陈达辉



梁博文

联系我们



邹华春 教授

中山大学公共卫生学院（深圳）

zouhuachun@mail.sysu.edu.cn



蔡卫平 主任

广州市第八人民医院

gz8hcwp@126.com



感谢聆听

- 请各位专家批评指正！