

HIV感染/AIDS住院患者高效抗逆转录病毒治疗中发生骨髓抑制致死亡的影响因素[△]

杜红^{1*}, 赵柳红², 覃忠^{3#}, 周嵩煜² (1. 南宁市第四人民医院/广西艾滋病临床治疗中心(南宁), 南宁 530023; 2. 广西-东盟食品药品安全检验检测中心, 南宁 530001; 3. 广西壮族自治区药品不良反应监测中心, 南宁 530022)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4951-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.18

摘要 目的: 探讨人类免疫缺陷病毒(HIV)感染/AIDS住院患者高效抗逆转录病毒治疗(HAART)中发生骨髓抑制致死亡的影响因素。方法: 采用病例对照研究的方法, 调查2011年1月—2015年7月南宁市第四人民医院的735例住院HIV感染/AIDS住院患者, 通过单因素和多因素非条件Logistic分析筛选出导致患者死亡的危险因素。结果: 735例患者中, 生存组648例, 死亡组87例, 病死率为11.8%。单因素Logistic分析显示: 男性、老年、总胆红素升高、内生肌酐清除率降低、基线CD4+ T淋巴细胞数较低、合并机会性感染较多、联合多种具有骨髓抑制的药物、血小板减少、血红蛋白减少是HAART中死亡的危险因素, 而患者HIV感染途径、有齐多夫定的HAART方案、开始HAART时患者的体质量是HAART中死亡的保护性因素; 多因素Logistic回归分析显示: 男性、老年、总胆红素升高、内生肌酐清除率降低、基线CD4+ T淋巴细胞数较低、合并机会性感染较多、联合多种具有骨髓抑制的药物、血小板减少、血红蛋白减少是死亡的危险因素。结论: 临床应针对住院HIV感染者/AIDS患者HAART中发生骨髓抑制致死亡的危险因素, 采取有针对性的治疗和控制措施, 以降低患者病死率。

关键词 人类免疫缺陷病毒; 艾滋病; 骨髓抑制; 危险因素; 病死率

Effects of Myelosuppression in HIV/AIDS Patients on Death during HART Treatment

DU Hong¹, ZHAO Liu-hong², QIN Zhong-yu³, ZHOU Song-yu² (1. Nanning Forth People's Hospital/ Guangxi HIV/AIDS Treatment and Care Center (Nanning), Nanning 530023, China; 2. Guangxi-ASEAN Food and Drug Safety Inspection and Testing Center, Nanning 530001, China; 3. Guangxi Center for ADR Monitoring, Nanning 530022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore risk factors for the death in HIV/AIDS patients suffering from myelosuppression during highly active antiretroviral therapy (HAART) treatment. METHODS: The historical cohort study method was used to choose 735 in-patients from Nanning Forth People's Hospital during Jan. 2011 to Jul. 2015. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to show the risk factors for the death. RESULTS: Of 735 cases, there were 648 survival cases and 87 dead cases, with mortality of 11.8%. Univariate Logistic analysis showed that: male, elder, higher total bilirubin, lower creatinine clearance, lower CD4+T cell count in baseline, combined more opportunistic infection, combined more myelosuppressive drugs, thrombocytopenia, lower hemoglobin were the risk factors for the death of HIV patients with myelosuppression in HART treatment, while route of HIV infection, HAART treatment A including Zidovudine, weight were the protective factors. Multivariate Logistic regression analysis showed male, elder, higher total bilirubin, lower creatinine clearance, lower CD4+ T cell count in baseline, combined more opportunistic infection, combined more myelosuppressive drugs, thrombocytopenia, lower hemoglobin were the risk factors for the death of HIV patients with myelosuppression in HART treatment too. CONCLUSIONS: Pertinence treatment and control methods for HIV/AIDS with myelosuppression in HART treatment should be taken to reduce the mortality in the future.

KEYWORDS HIV; AIDS; Myelosuppression; Risk factor; Mortality

高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的出现极大地改写了艾

[△] 基金项目: “十二五”艾滋病和病毒性肺炎等重大传染病防治科技重大专项(No.2012ZX10001-003-002); 广西壮族自治区食品药品监督管理局科研课题(No.桂食药监科评[2015]001)

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0771-5613826。E-mail: 706430828@qq.com

通信作者: 高级工程师。研究方向: 药物化学。电话: 0771-5652316。E-mail: 1165104597@qq.com

滋病(AIDS)患者的疾病进程, AIDS从一种病死率极高的严重传染病成为了一种可以医治的慢性传染病。为评估抗病毒治疗效果, 本文从人类免疫缺陷病毒(HIV)感染/AIDS住院患者病死率的变化来进行评估, 分析其影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

经南宁市第四人民医院(简称“我院”)医学伦理委员会许可, 选择2011年1月—2015年7月我院收治的735例住院HIV

感染者/AIDS患者,全部病例均满足以下条件:(1)患者均表示自愿接受HAART,并签署知情同意书,且初始方案治疗3个月以上;(2)符合国家HIV/AIDS诊断标准^[1],经酶联免疫试验(ELISA)检测HIV-1抗体阳性并通过免疫印迹试验(WV)法确认;(3)按照2011年中华医学会感染病学分会AIDS学组《艾滋病诊疗指南》^[1]中HAART治疗指征和开始时机接受HAART治疗,依从性好;(4)患者HAART治疗中至少发生过1次Ⅱ级以上骨髓抑制(按WHO标准);(5)排除心、肝、肾等基础疾病者。剔除资料不全者。

1.2 研究方法

采用回顾性病例对照研究方法,将研究对象按预后情况分为死亡组和生存组。收集研究对象的一般情况、临床及实验室指标。

1.3 病例入选标准

骨髓的抑制程度根据WHO标准分为0~Ⅳ级。0级:白细胞 $\geq 4.0 \times 10^9 L^{-1}$,血红蛋白 $\geq 110 g/L$,血小板 $\geq 100 \times 10^9 L^{-1}$;Ⅰ级:白细胞 $3.0 \times 10^9 \sim 3.9 \times 10^9 L^{-1}$,血小板 $75 \times 10^9 \sim 99 \times 10^9 L^{-1}$,或血红蛋白 $95 \sim 109 g/L$;Ⅱ级:白细胞 $2.0 \times 10^9 \sim 2.9 \times 10^9 L^{-1}$,血小板 $50 \times 10^9 \sim 74 \times 10^9 L^{-1}$,或血红蛋白 $80 \sim 94 g/L$;Ⅲ级:白细胞 $1.0 \times 10^9 \sim 1.9 \times 10^9 L^{-1}$,或血小板 $25 \times 10^9 \sim 49 \times 10^9 L^{-1}$,或血红蛋白 $65 \sim 79 g/L$;Ⅳ级:白细胞 $< 1.0 \times 10^9 L^{-1}$,或血小板 $< 25 \times 10^9 L^{-1}$,或血红蛋白 $< 65 g/L$ 。本文中Ⅰ、Ⅱ级骨髓抑制为白细胞、血小板同时减少或血红蛋白减少者,骨髓抑制程度以单项实验室数据较重点项纳入Ⅰ或Ⅱ级骨髓抑制进行统计,多次发生骨髓抑制的以较重点项纳入统计。

其中,(1)总胆红素升高:当升高值 $>$ 正常值上限2倍时,本文计入总胆红素升高;(2)内生肌酐清除率降低:当降低值 $< 50 ml/min$ 时,本文计入内生肌酐清除率降低;(3)血小板减少:当减少值 $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 时,本文计入血小板减少;(4)血红蛋白减少:当减少值 $< 80 g/L$ 时,本文计入血红蛋白减少。具有骨髓抑制作用药物:HAART治疗的患者联合应用具有骨髓抑制作用的药物5 d以上,发生符合本研究规定的总胆红素升高、内生肌酐清除率降低、血小板减少、血红蛋白减少等,计入本文统计。本文有骨髓抑制作用药物具体是指我院常用的万古霉素、哌拉西林/他唑巴坦、头孢菌素类抗菌药物、利奈唑胺、阿奇霉素、复方新诺明(SMZ)、利福平、吡嗪酰胺、对氨基水杨酸、两性霉素B、克林霉素、硫酸阿米卡星、左氧氟沙星、莫西沙星、阿昔洛韦、更昔洛韦、膦甲酸钠、吡哆美辛、氢氯噻嗪、呋塞米、抗肿瘤药(氟尿嘧啶、阿糖胞苷、环磷酰胺)等。

合并机会性感染:具体是指合并以下1种或1种以上感染——细菌感染、结核分支杆菌感染、卡氏肺孢子菌肺炎、弓形虫病、霉菌感染、巨细胞病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、青霉菌、新型隐球菌感染等。

1.4 治疗方法

采用国内常用的HAART用药方案,即国家免费发放的抗病毒药,剂量采用国家标准^[2]。初始方案治疗3个月以上,386例患者采用A方案(含齐多夫定,AZT):AZT 0.3 g,bid+拉米夫定(3TC)0.3 g,qd+奈韦拉平(NVP)0.2 g,bid或依非韦伦(EFV)0.6 g,qd;349例患者采用B方案(不含AZT):司他夫定(D4T)30 mg,bid或替诺福韦酯(TDF)3 g,qd+3TC 0.3 g,qd+NVP 0.2 g,bid或EFV 0.6 g,qd;或TDF 0.3 g,qd+洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)2片,bid+3TC 0.3 g,qd。

1.5 统计学方法

应用SPSS 21.0统计学软件包进行数据处理。计数资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,HIV感染者/AIDS患者HAART过程中出现骨髓抑制影响因素的筛选采用单因素和多因素非条件Logistic回归分析。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 一般情况

入选患者735例,男性508例(69.1%)、女性227例(30.9%),年龄21~78岁,平均年龄(45.6 \pm 12.3)岁, ≥ 60 岁患者210例(28.6%), < 60 岁患者525例(71.4%);性接触感染者609例(82.9%),其中异性性接触感染者481例(79.0%),同性性接触感染者128例(21.0%);静脉吸毒感染者107例(14.6%);感染途径不详者19例(2.6%)。开始HAART时体质量40~49 kg者115例,平均体质量(46.5 \pm 3.4)kg;50~59 kg者558例,平均体质量(54.9 \pm 2.8)kg; ≥ 60 kg者62例,平均体质量(62.7 \pm 4.8)kg。

87例患者死亡(男性70例、女性17例),总病死率为11.8%;其中31例死于感染性休克,28例死于重症肺炎,19例死于中枢神经系统感染,4例死于马尔尼菲青霉菌,3例死于上消化道出血并急性肝衰竭,1例死于颅脑损伤、内脏损伤并呼吸循环衰竭,1例死于失血性休克并腹主动脉瘤破裂。87例死亡患者中合并消化道大出血和/或贫血的有46例(52.9%);13例合并消化道大出血(其中3例同时合并消化道大出血和/或贫血),21例合并极重度贫血(Ⅳ级骨髓抑制),12例合并重度贫血(Ⅲ级骨髓抑制)。87例死亡患者中HAART 3个月内死亡的为61例,死亡率为8.3%(61/735);HAART 3个月后死亡的为26例,由此可推算出HAART 3个月后死亡率应为3.9%[(87-61)/(735-61) $\times 100\%$]。

2.2 单因素非条件Logistic分析

以是否死亡(1=是、0=否)为应变量,以一般情况、临床指标和实验室指标为自变量进行单因素Logistic分析。结果表明,男性、老年、总胆红素升高、内生肌酐清除率降低、基线CD4+T淋巴细胞数较低、合并机会性感染较多、联合多种具有骨髓抑制的药物、血小板减少、血红蛋白减少是HAART中死亡的危险因素,而患者HIV感染途径、有AZT的HAART(A)方案、开始HAART时患者的体质量是HAART中死亡的保护性因素。HIV感染/AIDS患者HAART中发生骨髓抑制致死亡的单因素Logistic分析结果见表1。

2.3 多因素非条件Logistic分析

将单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素非条件Logistic回归模型,采用逐步向后法进行分析($\alpha_{\text{入}}=0.05$, $\alpha_{\text{出}}=0.01$)。结果表明,男性、老年、总胆红素升高、内生肌酐清除率降低、基线CD4+T淋巴细胞数较低、合并机会性感染较多、联合多种具有骨髓抑制的药物、血小板减少、血红蛋白减少是HAART中死亡的危险因素。HIV感染/AIDS患者HAART中发生骨髓抑制致死亡的多因素Logistic分析结果见表2。

3 讨论

研究表明,女性治疗时依从性优于男性^[3]。本研究中男性的死亡风险明显高于女性,其原因除了可能与男性在抗病毒治疗时具有更低的依从性外,还可能与男性具有更多的健康危险行为(如吸毒)或合并其他非AIDS相关疾病(如丙肝)相关^[4]。

≥ 60 岁的老年HIV/AIDS HAART者发病住院时本已合并

表1 HIV感染/AIDS患者HAART中发生骨髓抑制致死死亡的单因素Logistic分析结果

Tab 1 Univariate Logistic regression analysis of related factors for death of HIV/AIDS patients with myelosuppression in HAART treatment

变量	未死例数	死亡例数	发生率, %	P	比值比(OR) 95%置信区间(CI)
性别					
男性	438	70	16.0	0.016	1.974(1.133~3.439)
女性	210	17	8.1		1
年龄,岁					
≥60	175	35	20.0		1
<60	473	52	11.0	0.011	0.550(0.346~0.873)
HIV感染途径					
性接触	541	68	12.6		1
静脉吸毒	91	16	17.6	0.263	1.399(0.777~2.519)
原因不详	16	3	18.8	0.533	1.492(0.424~5.252)
体质量,kg					
40~49	98	17	17.3		1
50~59	498	60	12.0	0.218	0.695(0.389~1.241)
≥60	52	10	19.2	0.812	1.109(0.474~2.595)
治疗方案					
A方案	333	53	15.9	0.096	1.475(0.933~2.330)
B方案	315	34	10.8		1
总胆红素升高					
是	134	28	20.0	0.016	1.820(1.117~2.966)
否	514	59	11.5		1
内生肌酐清除率降低					
是	138	29	21.9	0.013	1.848(1.139~2.998)
否	510	58	11.6		1
基线CD4+T淋巴细胞数,ml ⁻¹					
<100	222	55	24.4		1
100~199	334	29	8.7	0.000	0.350(0.217~0.567)
≥200	92	3	3.3	0.001	0.132(0.040~0.431)
是否合并机会性感染					
否	129	6	4.7		1
1种	194	20	10.3	0.002	0.248(0.105~0.587)
≥2种	325	61	18.8	0.028	0.549(0.322~0.938)
是否联合具有血液系统毒性反应药物					
否	98	7	7.1		1
1种	278	21	7.6	0.901	0.946(0.390~2.293)
2种	118	24	20.3	0.002	2.692(1.443~5.025)
≥3种	154	35	22.7	0.000	3.009(1.692~5.351)
血小板减少					
是	135	33	24.4	0.000	2.322(1.447~3.726)
否	513	54	10.5		1
血红蛋白减少					
是	229	56	24.5	0.000	3.305(2.071~5.275)
否	419	31	7.4		1

各种基础疾病,有研究认为,年龄是AIDS患者死亡的独立危险因素,每增加10岁,死亡风险会相应地增加,AIDS对老年人免疫系统的损害和相关疾病、合并症的易发性,共同造成AIDS患者年龄越高死亡风险越大^[6]。本组从单因素和多因素Logistic分析结果来看,≥60岁HIV/AIDS HAART者死亡风险较高,与Zang F等^[6]的研究结果一致。

另外,≥60岁老年人肾功能已受到损害,加之老年人本身组织器官机能的减退,在发病住院过程中又同时合并有各种慢性疾病,容易加重肝、肾功能的损害,影响患者治疗的依从性,增加死亡风险。本组病例显示,肝、肾功能损害者死亡的

表2 HIV感染/AIDS患者HAART中发生骨髓抑制致死死亡的多因素Logistic分析结果

Tab 2 Multivariate Logistic regression analysis of related factors for death of HIV/AIDS patients with myelosuppression in HAART treatment

变量	B	标准误SE	Wald	P	OR(95% CI)
男性	4.898	1.413	12.008	0.001	133.969(8.394~2 138.265)
<60岁	-3.731	1.503	6.160	0.013	0.024(0.001~0.456)
总胆红素升高	5.709	1.122	25.901	0.000	301.672(33.468~2 719.204)
内生肌酐清除率降低	-2.538	0.797	10.147	0.001	0.079(0.017~0.377)
基线CD4+T淋巴细胞数,ml ⁻¹					
<100					1
100~199	-7.066	1.303	29.390	0.000	0.001(0.000~0.011)
≥200	-9.345	-9.345	-9.345	0.000	0.000(0.000~0.001)
是否合并机会性感染					
否					1
1种	-23.866	6 643.625	0.000	0.997	0.000(0.000~)
≥2种	-4.461	1.301	11.758	0.001	3.462(0.012~0.001)
是否联合有血液系统毒性反应药物					
否					1
1种	23.585	6 643.625	0.000	0.997	17 489 559 460.806(0.000~)
2种	4.083	1.697	5.792	0.016	59.347(2.134~1 650.812)
≥3种	5.933	1.490	15.854	0.000	377.193(20.336~6 996.069)
血红蛋白减少	2.788	1.363	4.184	0.041	16.242(1.123~234.812)
血小板减少	1.364	.639	4.557	0.033	3.911(1.118~13.683)

风险较高。

机会性感染是该类患者的主要死亡原因,HIV感染人体后,病毒大量复制,CD4+T淋巴细胞数进行性减少,细胞免疫功能受损,是HIV/AIDS发生机会性感染的重要原因^[1]。感染导致出血相关死亡增加的可能原因包括:感染加速红细胞及血小板的消耗、炎性因子对血管因素的影响等。本研究证实,患者血小板、血红蛋白减少是HIV感染/AIDS患者HAART中死亡的危险因素。HAART中血小板的急剧降低与出血的发生密切相关,高血红蛋白患者的死亡风险相对低于低血红蛋白患者,可能的原因是低蛋白血症引起患者组织缺氧继而出现神经、循环等系统功能障碍^[7-9]。

HIV感染/AIDS患者HAART中发生骨髓抑制是患者并发感染、出血的高风险因素。本组数据显示,87例死亡患者中,除5例死于非感染性疾病外,其余82例(94.25%)均死于机会性感染;87例死亡患者中,合并消化道大出血和/或贫血的有46例(52.9%);13例合并消化道大出血(其中3例同时合并消化道大出血和/或贫血),21例合并极重度贫血(IV级骨髓抑制),12例合并重度贫血(III级骨髓抑制)。感染对于出血相关死亡的影响,在本研究单因素和多因素Logistic分析中均得以证实。

肺结核为导致AIDS相关死亡的主要机会性感染之一。本研究87例死亡患者中,41例(47.1%)合并结核感染,其中16例(18.4%)患者死亡时合并结核性脑膜炎。由于HIV感染/AIDS患者有免疫功能缺陷,结核病的表现不典型,导致诊断难度加大,患者常常不能及时接受抗结核治疗,最终加速双重感染的发展、恶化甚至死亡。AIDS患者免疫力低下,容易合并各种机会性感染,且临床表现复杂。因本研究中就诊的患者大多为较晚期的患者,病情重,入院时绝大部分患者均合并有多种病原体感染,其中有61例合并2种以上机会性感染,占70.1%。单因素与多因素Logistic分析显示,HIV感染/AIDS

患者 HAART 中,合并机会性感染越多,死亡危险性越大,与 Zhang F 等^[9]研究中具有 2 种及以上机会性感染疾病的死亡危险度为 2.3(95% CI:1.1~4.8)相似。

CD4+T 淋巴细胞是 HIV 主要侵袭的靶细胞,当其数量减少、功能发生缺陷时,会使机体免疫平衡破坏,从而导致各种机会性感染^[10]。AIDS 患者 CD4+T 淋巴细胞水平的下降与临床疾病的恶化是相平行的^[11],患者在开始接受 HAART 时 CD4+T 淋巴细胞水平越低,越反映出患者的机体免疫功能水平低下,当 CD4+T 淋巴细胞低于 $200 \mu\text{l}^{-1}$ 时,患者就会逐渐出现各种临床症状,一定程度上影响病情进展和治疗效果^[12];此时,HIV 对人体免疫系统具破坏性,随着 CD4+T 淋巴细胞水平下降后易发生机会性感染,造成 AIDS 患者死亡。因此,及早发现 HIV 感染患者,在 CD4+T 淋巴细胞水平较高时($300\sim 500 \mu\text{l}^{-1}$)进行 HAART 有助于降低病死率。本研究结果显示,基线 CD4+T 淋巴细胞数越低,AIDS 死亡危险越高,与国外某些研究结果相似^[6,13-16]。

本组研究显示,HAART 3 个月内死亡例数为 61 例,死亡率为 8.3%(61/735),与倪明健等^[17]的 8.26% 接近。研究证实,患者 CD4+T 淋巴细胞计数水平越低,在接受 HAART 的头 6 个月内越易受免疫重建综合征的影响,致死风险性明显增加^[15-16]。

HIV 感染/AIDS 患者由于免疫力低下往往合并机会性感染,不可避免地需要联合用药。研究表明,HIV 合并症的治疗是 HIV 感染/AIDS 患者发生不良反应的一个很大的危险因素^[18]。合并机会性感染与联合应用具有血液系统毒性反应的药品种数是 AIDS 患者 HAART 中死亡的危险因素,可能是部分药物与 HAART 药物的毒副作用相似,在治疗过程中易导致毒副作用叠加,如 SMZ、利福平、两性霉素 B 等均有血液系统损害,与前述 HAART 药物的骨髓抑制重叠,从而加重感染。

综上所述,HIV 感染/AIDS 患者 HAART 时低基线 CD4+T 淋巴细胞水平,治疗过程中低血红蛋白、低血小板、低血肌酐、高胆红素水平,联合多种血液系统毒性药物,合并多种机会性感染是患者死亡的危险因素。临床应采取有针对性的治疗和控制措施,如,及时纠正患者抗病毒治疗过程中的贫血、肝功能和肾功能;有关部门应加强对可能感染 HIV 高危人群的监测,在 CD4+T 淋巴细胞水平较高时($300\sim 500 \mu\text{l}^{-1}$)进行 HAART;加强治疗过程中的监测随访,当患者出现不可接受的毒副作用或治疗失败时,及时更换治疗方案,以减少患者的死亡风险。

参考文献

[1] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(10): 629.

[2] 张福杰, 王玉, 王建, 等. 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: 83-86, 199.

[3] 马媛媛, 胡晓远, 陈学玲, 等. 新疆 HIV 感染者早期抗病毒治疗现状及服药依从性影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(25): 2 965.

[4] Ingle SM, May MT, Gill MJ, et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(2): 287.

[5] Mocroft A, Youle M, Morcinek J, et al. Survival after diagnosis of AIDS: a prospective observational study of 2 625 patients from royal free/chelsea and westminster hospitals collaborative group[J]. *BMJ*, 1997, 314(7 078): 409.

[6] Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Five-year outcomes of the China national free antiretroviral treatment program[J]. *Ann Intern*, 2009, 151(4): 241.

[7] 孙方方, 李文倩, 李建平, 等. 贫血对心脏的影响及其诊治进展[J]. 血栓与止血学, 2013, 19(4): 187.

[8] 刘薇. 老年人贫血的研究进展[J]. 中国医药导报, 2011, 8(17): 9.

[9] Zhang F, Dou Z, Yu L, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on mortality among HIV-infected former donors in China[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(6): 825.

[10] 谢静, 李太生. HIV 感染的 CD4+T 淋巴细胞损伤机制[J]. 中国病毒病杂志, 2011, 1(3): 167.

[11] 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: 29.

[12] Pattanapanyasat K, Thakar MR. CD4+ T cell count as a tool to monitor HIV progression anti-retroviral therapy[J]. *Indian J Med Res*, 2005, 121(4): 539.

[13] No Authors Listed. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on Sero Conversion to AIDS and Death in Europe [J]. *Lancet*, 2000, 355(9 210): 1 131.

[14] Quigley M, Mwinga A, Hosp M, et al. The effect of gender on HIV progression and mortality in a cohort of Zambian adults followed for up to 7 years[C]. Durban: XIII international AIDS conference, 2000: 131-134.

[15] Dou ZH, Zhao Y, Hey, et al. A retrospective cohort study on reduction of AIDS mortality among patients enrolled in national-free antiretroviral treatment programme in tow cities in China[J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2009, 43(12): 1 091.

[16] 邱月锋, 颜莘莘, 谢美榕, 等. 福建省艾滋病抗病毒治疗患者生存时间影响因素分析[J]. 福建医科大学学报, 2012, 46(3): 191.

[17] 倪明健, 陈学玲, 胡晓远, 等. 新疆维吾尔自治区艾滋病抗病毒治疗者死亡率及其影响因素分析[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(11): 953.

[18] Modayil RR, Harugeri A, Parthasarathi G, et al. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ART): an experience of spontaneous reporting and intensive monitoring from ART centre in India [J]. *Pharmoepidemiol Drug Saf*, 2010, 19(3): 247.

(收稿日期: 2015-01-13 修回日期: 2015-09-09)

(编辑: 李 劲)