



乙肝和丙肝的感染对于接受艾滋病抗病毒药物人群的影响

张福杰

传染科教授

治疗关怀室

性病艾滋病预防控制中心

内容:

- 背景
- 目的
- 方法
- 结果
- 结论

背景

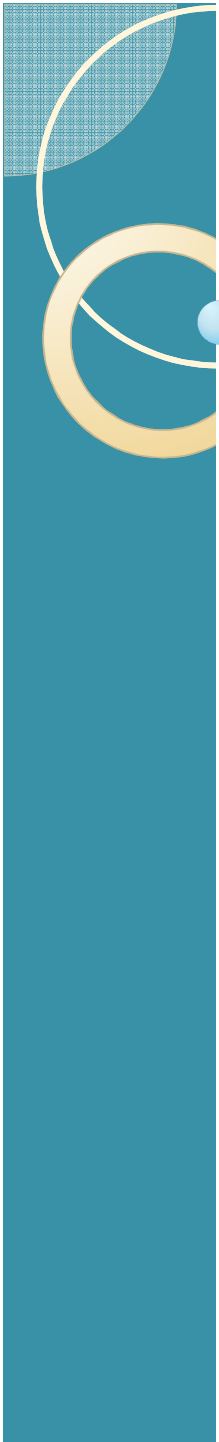
- 随着抗病毒治疗的应用, 艾滋病人的生存时间显著提高, 同时艾滋病所引起的致残率也显著下降 [1,2].
- 但是, 乙肝或丙肝所引起的慢性肝部疾病却逐渐成为导致死亡和致残一种隐患 [3,4].

背景

- 既往研究表明艾滋病可明显加速乙肝或丙肝的相关肝病进程 [4,5].
- 与之相比, 乙肝和/或丙肝对于艾滋病的进程, 病毒学或者免疫学的研究却并未明了 [6,7].
- 美国在1997-2001年的研究中发现丙肝合并感染可影响艾滋病的生存时间 [8].
- Sheng 等学者在台湾地区的研究发现乙肝的合并感染也可以增加死亡或者病毒学失败的危险 [9].
- 与之相反, zhou等学者研究发现乙肝或丙肝的感染并未增加死亡, 病毒学及免疫学失败 [10].

目标

- 描述在接受抗病毒治疗人群中乙肝, 丙肝, 以及三重感染的感染率.
- 评估乙肝, 丙肝或者三重感染对于艾滋病的生存时间的影响。
- 评估乙肝, 丙肝或者三重感染对于艾滋病的病毒学和免疫学的影响.
- 评估乙肝, 丙肝或者三重感染对于艾滋病病人维持率的影响.



方法

方法：实验人群

- 2010-2011年开始治疗的艾滋病人
- 年龄18岁及以上
- 未接受过抗病毒治疗
- 可知乙肝和丙肝的血清学检测结果

分析方法

生存时间评估.

- 估算总死亡和非伤死亡的生存时间
- 从开始治疗到死亡或者移除日期计算人月数.
- 病人移除日期包括退出, 失访, 或者2012年12月31日.
- 总体和分合并感染状态的生存曲线以Kaplan-Meier方法计算. The log-rank检验同时被应用.
- Cox 模型用来估计未校正和校正后的危险比和95%CI可信区间.

分析方法

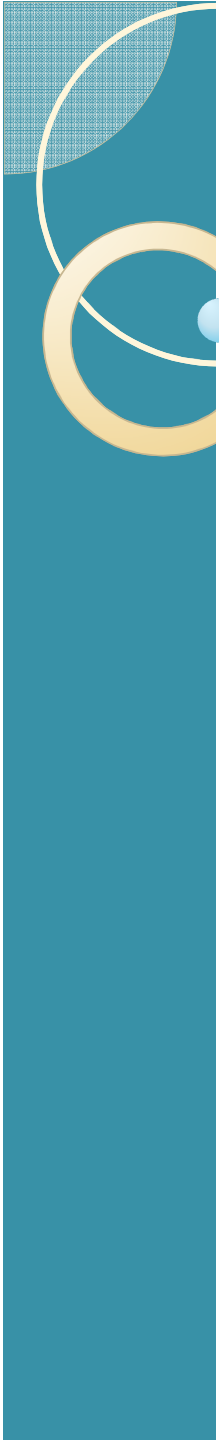
病毒学和免疫学反应评估

- 病毒学反应采用病毒学失败的比例评估。病毒学失败定义为在治疗12月 (± 180 days) 时是否病毒载量 ≥ 400 copies/mL .
- 免疫学反应采用治疗后12个月(± 90 days)的CD4是否增长30%的比例作为评价指.
- 病毒学和免疫学反应按照合并感染状态计算.
- Logistic模型被采用计算未调整和调整后的比值比以及95%的可信区间.

分析方法

评估维持治疗的状态

- 维持治疗状态根据在治疗后一年分为在治疗, 死亡, 停药及失访.
- 失访定义为病人错过应诊时间后90天.
- 维持治疗状态采用缺失的比例作为评价指标, 缺失包括死亡, 停药及失访.
- Logistic模型被采用计算未调整和调整后的比值比以及95%的可信区间.



结果

总体基本人口学信息

- 本次研究总共包括 **33861** 人
- HIV单纯感染, HBV/HIV, HCV/HIV, HIV/HBV/HCV 的感染率为**69.8%, 8.7%, 18.2% and 3.3%**。
- 在33861个病人中, 66.6% 为男性, 66.7% 为异性传染, 43.9% 接受县以下医院治疗.
- 中位年龄为37岁 (四分位数 31.0-46.0 岁)
- 基线CD4中位数为**195 cells/ μ L** (四分位数82-283 cells/ μ L). 主要基线CD4人群在200至349 cells/ μ L (40.9%), 其次在50 至199 cells/ μ L (33.4%).
- 66.0% 病人初始治疗策略为AZT+3TC+NVP/EFV.

分合并感染途径的基本人口学信息

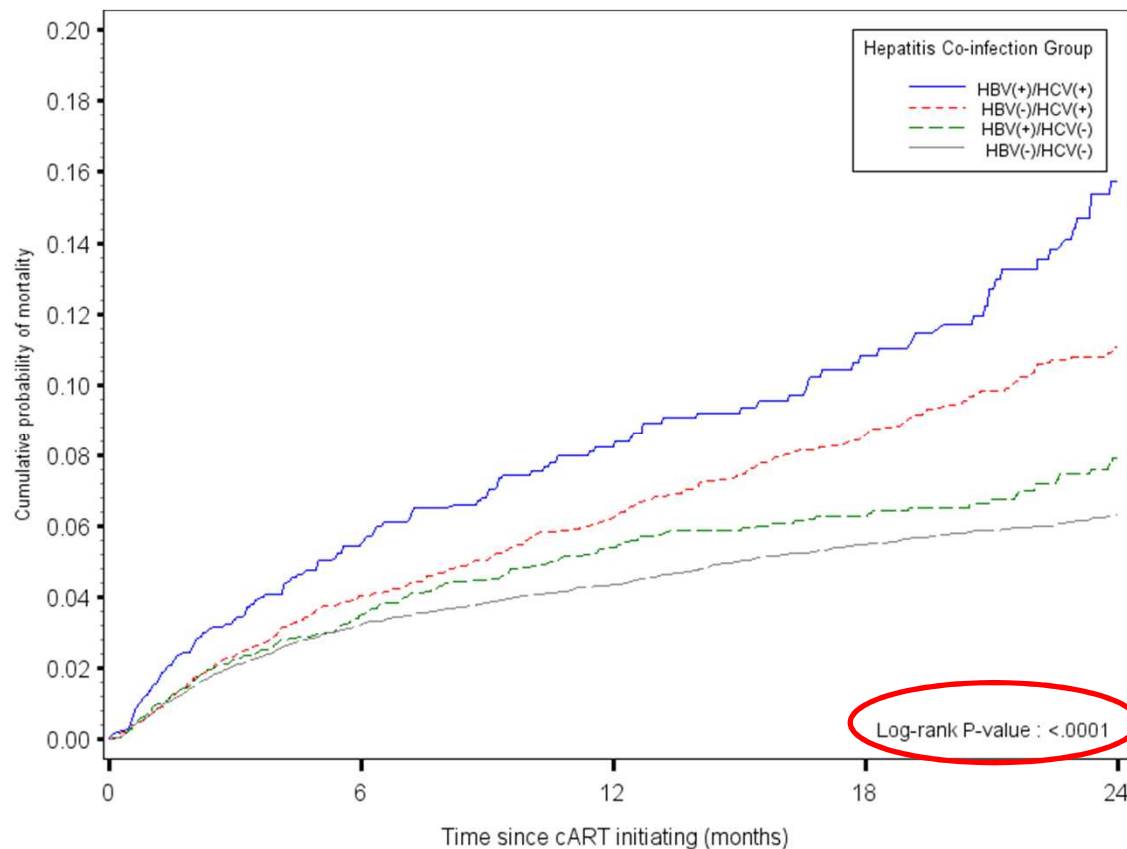
与其他组比, 丙肝合并感染 (**HCV**) 和三重感染 (**HBV/HCV**)人口信息学分布相似:

- 男性为主 (84.6% 比80.5%)
- 吸毒为主(74.8% 比 75.9%)
- 县级以下医院治疗 (58.9% vs. 53.2%)
- 中位数CD4 (223 cells/ μ L vs. 216 cells/ μ L)

生存时间

- 在33861感染者中,共有2054病人在研究期间死亡,随访556,400人月.
- 累积全因死亡率分别为半年3.4%,一年5.0%,二年7.6%.
- 单因素分析中,三重感染(**HBV/HCV**)的风险度最(粗风险比(**cHR**))为2.32; 95%可信区间: 1.94, 2.77.
- 丙肝合并感染(**HCV**)(**cHR**=1.62; 95%CI: 1.46, 1.80)或乙肝合并感染(**HBV**)(**cHR**=1.21; 95%CI: 1.03, 1.41)与全因死亡率显著相关.

分合并感染途径的累积全因死亡率



Co-infection status

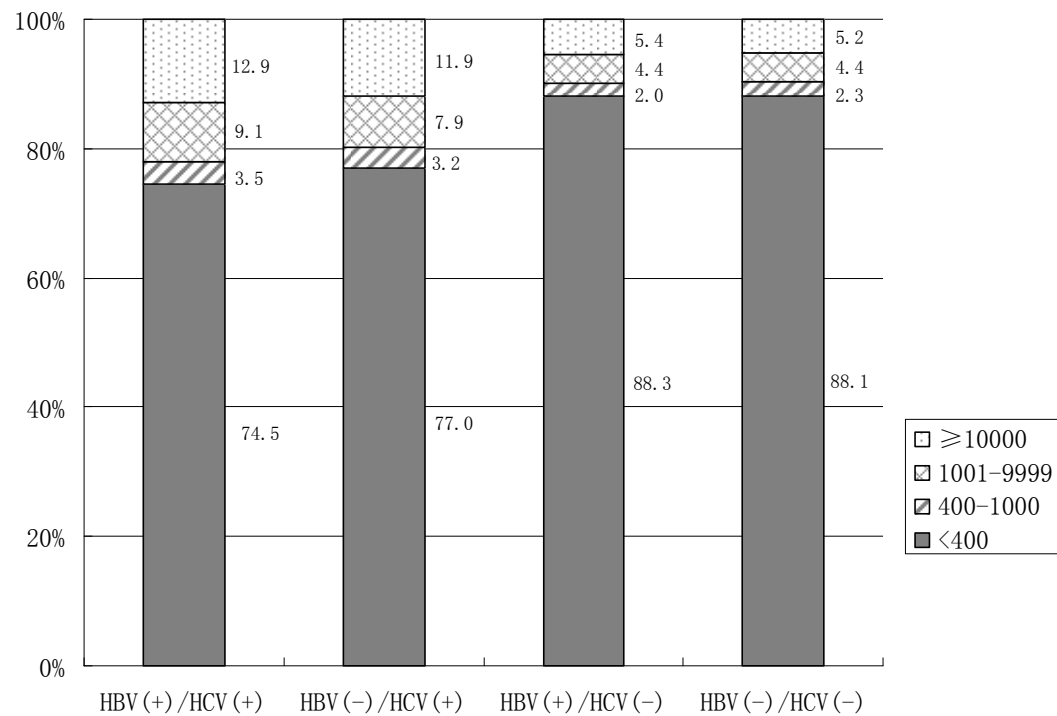
HBV(+)/HCV(+)	1114	969	730	438	224
HBV(-)/HCV(+)	6149	5423	3773	2198	1182
HBV(+)/HCV(-)	2958	2722	1966	1143	563
HBV(-)/HCV(-)	23640	21709	15818	8877	4683

生存时间

- 多因素COX分析中,三重感染 (HBV/HCV)的校正风险度比艾滋病单纯感染高2倍 (校正风险度(aHR) 1.90; 95% 可信区间: 1.53, 2.37].
- 丙肝合并感染 (HCV) 比艾滋病单纯感染高1.5倍 (aHR=1.46; 95%可信区间: 1.25, 1.70).
- 乙肝合并感染 (HBV) 未检出显出性差异 (aHR=1.06; 95% CI: 0.89, 1.26).
- 根据感染途径分层之后,每组的校正风险度结果与上述类似.

病毒学反应

Viral load response after 12 months on cART

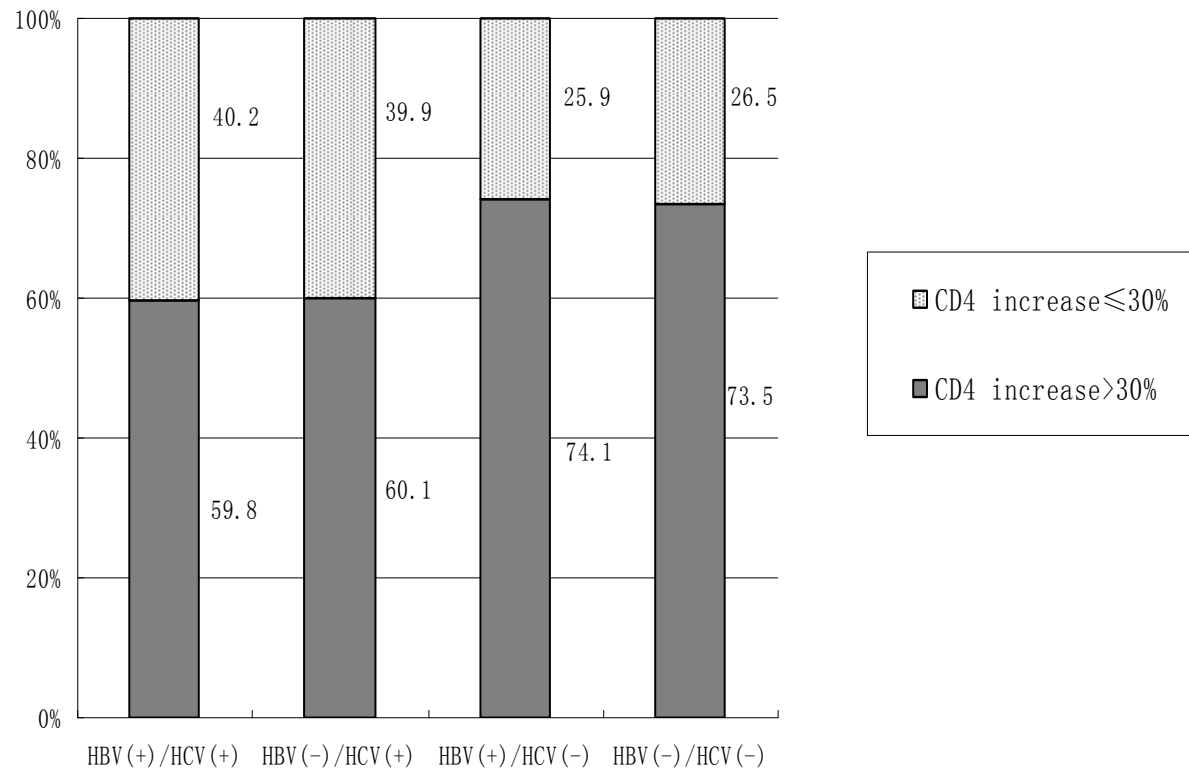


病毒学反应

- **23,991** 病人治疗12月后进行了病毒检测
- **三重感染 (HBV/HCV)** 的病毒抑制率最低 (<400 copies/ml), 仅有 **74.5%**.
- **丙肝合并感染 (HCV)** 的病毒抑制率与三重感染相近 (77.0%).
- **乙肝合并感染 (HBV)** 和HIV单纯感染的病毒抑制率较高 (88.3% 和 88.1%).
- **三重感染 (HBV/HCV)**, **丙肝合并感染 (HCV)**, **乙肝合并感染 (HBV)** 及HIV单纯感染中病毒载量超过10,000 copies/ml 的比例为 12.9%, 11.9%, 5.4% 和 5.2%.

免疫学反应

CD4 change after 12 months on cART

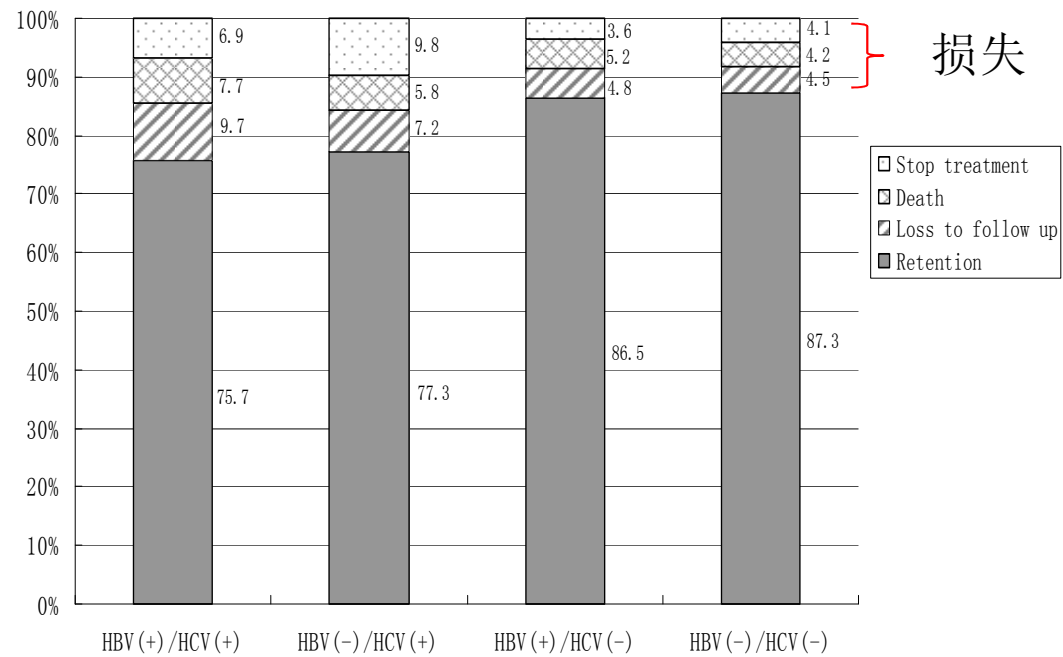


免疫学反应

- **25,303**人治疗12月后进行了CD4检测
- 三重感染（**HBV/HCV**），丙肝合并感染（**HCV**），乙肝合并感染（**HBV**）及HIV单纯感染中，CD4 increase>30% 的比例为 **59.8%**, **60.1%**, **74.1%** 和 **73.5%**.

维持率

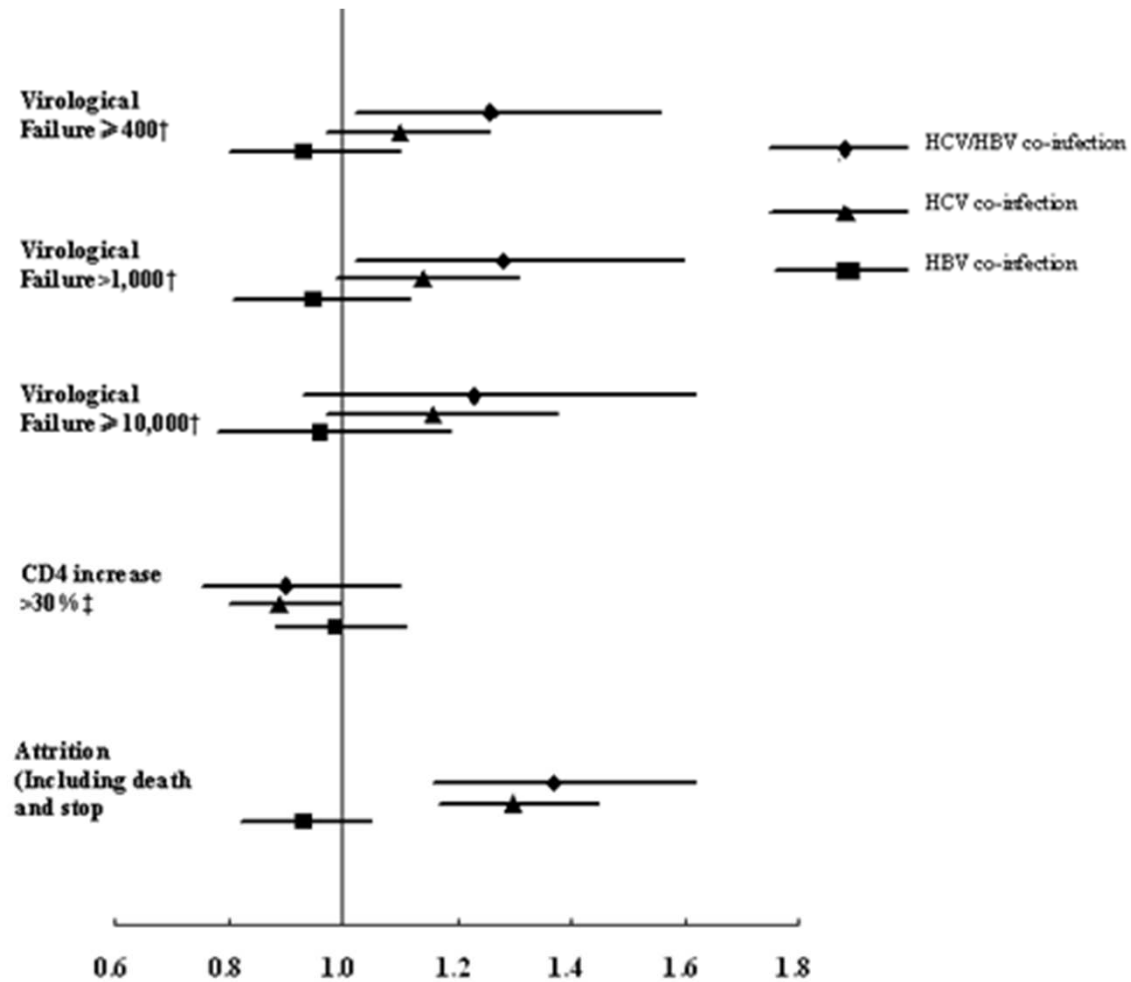
Retention status after 12 months on cART



维持率

- 三重感染 (HBV/HCV) 最易失访 (9.7%), 其次丙肝合并感染 (HCV) 为 7.2%.
- 乙肝合并感染 (HBV) 和 HIV 单纯感染的失访比例相近, 分别为 4.8% 和 4.5%.

肝炎合并感染和病毒学, 免疫学及维持率的关联(图)



肝炎合并感染和**病毒学**失败的多因素分析

- 按照病毒载量 ≥ 400 copies/ml 定义, 在多因素分析中三重感染(**HBV/HCV**)失败的比值比为 1.26 (95% CI, 1.02-1.56).
- 丙肝合并感染(**HCV**)倾向于病毒学失败, 尽管未检出显著性 (AOR=1.10; 95% CI: 0.97, 1.26).
- 乙肝合并感染(**HBV**)未发现显著性。
- 此外在**敏感性**分析中, 即病毒失败以 >1000 copies/ml 和 $\geq 10,000$ copies/ml 定义. 结果与按照 ≥ 400 copies/ml 的定义所得结果一致。

肝炎合并感染和免疫学增加和失访的多因素分析

- 多因素分析Logistic中,未发现肝炎合并感染与免疫学增加的统计学关联
- 三重感染(**HBV/HCV**) (AOR =1.37; 95% CI: 1.16, 1.62)和丙肝合并感染(**HCV**) (AOR=1.30; 95% CI: 1.17, 1.45)与失访有显著性关联。
- 未发现乙肝合并感染 (**HBV**) 的显著性关联(AOR=0.93; 95% CI: 0.82, 1.05).

讨论

- HIV单纯感染, HBV/HIV, HCV/HIV, HIV/HBV/HCV 的感染率为**69.8%, 8.7%, 18.2% and 3.3%**.
- 三重感染(**HBV/HCV**)和丙肝合并感(**HCV**)染会影响生存时间和维持率.
- 同时, 三重感染(**HBV/HCV**)也会增加病毒学失败的风险.
- 未发现 丙肝 (**HCV**) 和乙肝(**HBV**)合并感染对病毒学和免疫学反应的影响.

讨论

局限性:

1. 未能确认乙肝急性感染状态.
2. 有可能存在隐性HBV感染者错分.
3. 存在HCV感染的错分.
4. 未能考虑其他共变量, 比如酒精和吸烟使用.
5. 未能很好区分艾滋病和非艾滋病相关死亡.



感谢:

朱昊博士

吴亚松博士

窦智慧副研究员

张嶢博士

Marc B MD. PhD