

引用:孙俊,王莉,杨玉琪,瞿广城,王宪东.接受中医药治疗的艾滋病患者 CD4/CD8 影响因素的回归性分析[J].湖南中医杂志,2021,37(8):12-15.

接受中医药治疗的艾滋病患者 CD4/CD8 影响因素的回归性分析

孙 俊,王 莉,杨玉琪,瞿广城,王宪东

(云南省中医中药研究院,云南 昆明,650223)

[摘要] 目的:探讨接受中医药治疗的艾滋病(AIDS)患者 CD4/CD8 变化的影响因素。方法:选取“云南省中医药治疗艾滋病试点项目数据库”中接受中医药治疗达 12 个月,治疗前后均做过 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞检测,人口学数据完整的 847 例患者,采用 Logistic 回归分析法分析 CD4/CD8 变化的影响因素。结果:年龄小、治疗前 CD4⁺T 淋巴细胞计数和 CD4/CD8 较低,中医药介入时已经开始高效抗逆转录治疗(HAART)的艾滋病毒(HIV)/AIDS 患者,中医药治疗后 CD4/CD8 上升的可能性更大;而女性、治疗前 CD4⁺T 淋巴细胞计数和 CD4/CD8 较高,中医药介入时已经开始 HAART 治疗的 HIV/AIDS 患者,中医药治疗 12 个月后 CD4/CD8 处于正常范围的可能性更大。结论:尽早对患者采用中医药联合 HAART 的治疗方案有助于患者 CD4/CD8 的恢复,对存在不利因素的 HIV/AIDS 患者,应针对性地给予治疗,以提高疗效。

[关键词] 艾滋病;中医药;CD4/CD8;影响因素;回归性分析

[中图分类号] R259.129.1 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.08.004

A regression analysis of the influencing factors for CD4/CD8 in AIDS patients receiving traditional Chinese medicine treatment

SUN Jun, WANG Li, YANG Yuqi, QU Guangcheng, WANG Xiandong

(Yunnan Institute of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650223, Yunnan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the influencing factors for the change in CD4/CD8 in AIDS patients receiving traditional Chinese medicine treatment. Methods: Based on the database of Yunnan Provincial Pilot Project on Traditional Chinese Medicine Treatment of AIDS, a total of 847 patients with complete demographic data who received traditional Chinese medicine treatment for at least 12 months and underwent the measurement of CD4⁺T lymphocytes and CD8⁺T lymphocytes before and after treatment were enrolled, and the logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors for the change in CD4/CD8. Results: The HIV/AIDS patients with a relatively young age, relatively low CD4⁺T lymphocyte count and CD4/CD8 ratio before treatment, and highly active antiretroviral therapy (HAART) initiated before traditional Chinese medicine intervention tended to have a higher possibility of increase in CD4/CD8 ratio after treatment. The HIV/AIDS patients with HAART initiated before traditional Chinese medicine intervention tended to have a higher possibility of CD4/CD8 ratio within the normal range after 12 months of traditional Chinese medicine treatment. Conclusion: Traditional Chinese medicine treatment combined with HAART should be performed as early as possible to help with the recovery of CD4/CD8 ratio, and targeted treatment should be given to HIV/AIDS patients with adverse factors to improve their treatment outcome.

[Keywords] AIDS; traditional Chinese medicine; CD4/CD8; influencing factor; regression analysis

艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是一种由感染艾滋病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的传染性疾病,目前尚无可

以彻底根治的特效药物,危害性极大。HIV 主要攻击人体免疫系统最重要的 CD4⁺T 淋巴细胞,导致患者免疫系统衰竭。随着对 AIDS 研究的深入,

CD4/CD8 比值被认为是评估患者免疫衰竭程度、免疫激活状态、HIV 储存库大小和炎症性非 AIDS 事件风险的一个较好指标^[1-2]。为了充分发挥中医药治疗 AIDS 的特色和优势,国家卫生健康委员会、财政部和国家中医药管理局于 2004 年开始联合启动中医药治疗 AIDS 试点项目。实践发现,中药与高效抗逆转录病毒治疗(HAART)联合能减少低 CD4/CD8 比值的 AIDS 患者临床症状体征,提高 CD4⁺T 淋巴细胞计数和 CD4/CD8 比值,改善生存质量^[3]。为了探讨接受中医药治疗的 AIDS 患者 CD4/CD8 比值变化的影响因素,进一步提高中医药治疗 AIDS 的临床疗效,本研究采用二进制 Logistic 回归分析的方法,对“云南省中医药治疗艾滋病试点项目数据库”中接受规范中医药治疗达 12 个月、治疗前后数据完整的 847 例患者资料进行回顾性研究,现报告如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 本次分析的资料来源于“云南省中医药治疗艾滋病试点项目数据库”,所纳入的对象满足以下条件:1)符合艾滋病的确诊标准;2)符合中医辨证标准;3)规范中医药治疗达 12 个月;4)治疗前和治疗 12 个月时均做过 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞检测;5)人口学数据完整;6)患者自愿接受中医药治疗并签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组和中国疾病预防控制中心制定的《中国艾滋病诊疗指南(2018 版)》^[4]执行。

1.2.2 中医辨证标准 参考《中医药治疗艾滋病临床技术方案(试行)》^[5]执行。

1.3 CD4/CD8 正常范围确定 正常人 CD4/CD8 比值尚无公认标准,世界上多以 1.5~2.5 为正常范围^[6]。但国内研究者发现中国人 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞计数均与国外存在差异,故本研究参考国内报道的 16~50 岁健康人群 CD4/CD8 比值结果^[7],取 95% 区间,初步以 0.72 ≤ CD4/CD8 < 2.56 为正常范围。

2 研究方法

2.1 中药治疗 参考《艾滋病中医药治疗手册》^[8]的原则,采用康爱保生丸或扶正抗毒丸对患者进行治疗。1)康爱保生丸(滇药制字 Z20090006A),由紫花地丁、黄芩、桑白皮、人参等组成,具有解毒清

热、活血祛湿、养阴益气的功效,用于治疗证属邪毒炽盛、瘀血湿浊壅遏、肝脾肾俱虚的 HIV/AIDS 患者。口服,1 袋/次,4 次/d。2)扶正抗毒丸(滇药制字 Z20090003A),由黄芪、人参、黄精、白术、灵芝等组成,具有益气养阴、滋肾健脾、清热解毒的功效,主要用于证属气阴两虚、脾肾不足、邪毒内蕴的 HIV/AIDS 患者。口服,1 袋/次,4 次/d。

2.2 HAART 符合《中国艾滋病诊疗指南(2018 版)》^[4]推荐的成人及青少年初治患者 HAART 方案。

2.3 研究内容 采用 Logistic 回归分析法分析 CD4/CD8 的影响因素。将患者性别、年龄、民族、婚况、教育程度、感染途径、疗前 CD4⁺T 淋巴细胞计数、疗前 CD4/CD8、治疗情况作为自变量 X,治疗 12 个月后 CD4/CD8 是否上升、CD4/CD8 是否处于正常范围(0.72 ≤ CD4/CD8 < 2.56)为因变量 Y,赋值情况见表 1。

表 1 HIV/AIDS 患者 CD4/CD8 变化影响因素变量赋值

因素	变量名	赋值
性别	X ₁	男=0,女=1
年龄	X ₂	≤29 岁=0,>29 岁,但≤39 岁=1,>39 岁,但≤49 岁=2,>49 岁=3
民族	X ₃	汉族=0,少数民族=1
婚况	X ₄	已婚=0,未婚=1,离异=2,丧偶=3
教育程度	X ₅	大专以上=0,高中=1,初中=2,小学=3,学龄前=4,文盲=5
感染途径	X ₆	吸毒=0,性接触=1,输血=2,不明=3
疗前 CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数	X ₇	<200 个/mm ³ =0,≥200 个/mm ³ ,但<350 个/mm ³ =1,≥350 个/mm ³ =2
疗前 CD4/CD8	X ₈	<0.72=0,≥0.72=1
治疗情况	X ₉	中医介入时未开始 HAART=0,中医介入时已经开始 HAART=1
疗后 CD4/CD8 上升	Y ₁	否=0,是=1
疗后 CD4/CD8 正常	Y ₂	否=0,是=1

2.4 统计学方法 采用 Minitab 软件进行统计学分析,变量进入模型的标准为 0.05,剔除标准为 0.10,选择 Forward:LR 向前逐步法筛选出有统计学意义的自变量进行 Logistic 回归分析,检验水准 α=0.05。

3 研究结果

3.1 一般情况 共获得患者资料 847 例,其中男 439 例(51.8%),女 408 例(48.2%);年龄 35(29,43)岁(以中位数加四分位间距描述);汉族 594 例(70.1%),少数民族 253 例(29.9%);已婚 580 例(68.5%),未婚 141 例(16.6%),离异 78 例(9.2%),丧偶 48 例(5.7%);高中及以上文化程度(大专及以上文化 77 例,高中文化 135 例)212 例

(25%),初中及以下文化程度(初中文化 374 例,小学文化 171 例,学龄前 3 例,文盲 87 例)635 例(75%);感染途径为输血 13 例(1.5%),吸毒 153 例(18.1%),性接触 556 例(65.6%),不明 125 例(14.8%);CD4⁺T 淋巴细胞计数<200 个/mm³ 116 例(13.7%),200 个/mm³ ≤ CD4⁺T 淋巴细胞计数<350 个/mm³ 195 例(23.0%),CD4⁺T 淋巴细胞计数 ≥ 350 个/mm³ 536 例(63.3%);CD4/CD8<0.72 的有 757 例(89.4%),CD4/CD8 ≥ 0.72 的有 90 例(10.6%)。中医介入时尚未开始 HAART 者 629 例(74.3%),中医介入时已经开始 HAART 者 218 例(25.7%);中医药治疗 1 年后 CD4/CD8 上升的有 467 例(55.1%),下降的有 380 例(44.9%);中医药治疗 1 年后 CD4/CD8 达到正常范围(0.72 ≤ CD4/CD8<2.56)的有 126 例(14.9%),CD4/CD8 比值<0.72 的有 721 例(85.1%)。

3.2 影响 CD4/CD8 升降变化因素的 Logistic 回归分析 以治疗 12 个月后 CD4/CD8 是否上升为因变量(Y_1),在选入变量检验水准为 0.05 和剔除变量检验水准为 0.10 的标准下,以 Forward:LR 向前逐步法筛选出有统计学意义的自变量进行 Logistic 回归分析。结果显示年龄、疗前 CD4⁺T 淋巴细胞计数、疗前 CD4/CD8 的标准化偏回归系数为负值,分别为-0.214、-0.517、-0.774,优势比值均<1,分别为 0.81、0.60、0.46,说明这 3 个因素取值越小,中医药治疗后 CD4/CD8 上升的可能性就越大。治疗情况的系数为正值,为 0.919,优势比>1,为 2.51,说明该因素取值越大,中医药治疗后 CD4/CD8 上升的可能性就越大。(见表 2)

表 2 影响 CD4/CD8 升降变化因素的 Logistic 回归分析

因素	系数	系数标准误	Z 值	P 值	优势比	95%置信区间
常量	1.123	0.221	5.08	<0.001		
年龄	-0.214	0.075	-2.85	0.004	0.81	(0.70,0.94)
疗前 CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数	-0.517	0.110	-4.70	<0.001	0.60	(0.48,0.74)
疗前 CD4/CD8	-0.774	0.243	-3.18	<0.001	0.46	(0.29,0.74)
治疗情况	0.919	0.182	5.05	<0.001	2.51	(1.75,3.58)

3.3 影响 CD4/CD8 恢复正常因素的 Logistic 回归分析 以治疗 12 个月后 CD4/CD8 是否正常(0.72 ≤ CD4/CD8<2.56)为因变量(Y_2),在选入变量检验水准为 0.05 和剔除变量检验水准为 0.10 的标准下,以 Forward:LR 向前逐步法筛选出有统计学意义的自变量进行 Logistic 回归分析。结果显示,性别、疗前 CD4⁺T 淋巴细胞计数、疗前 CD4/CD8、

治疗情况的标准化偏回归系数均为正值,分别为 0.425、0.616、2.293、0.855,优势比均>1,分别为 1.53、1.85、9.90、2.35,说明女性、中医药治疗前已经接受了 HAART 治疗、CD4⁺T 淋巴细胞计数和 CD4/CD8 较高的患者接受中医药干预 12 个月后 CD4/CD8 恢复正常的可能性更大。(见表 3)

表 3 影响 CD4/CD8 恢复正常因素的 Logistic 回归分析

因素	系数	系数标准误	Z 值	P 值	优势比	95%置信区间
常量	-3.637	0.386	-9.43	<0.001		
性别	0.425	0.217	1.96	0.050	1.53	(1.00,2.34)
疗前 CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数	0.616	0.195	3.16	0.002	1.85	(1.26,2.71)
疗前 CD4/CD8	2.293	0.253	9.05	<0.001	9.90	(6.03,16.27)
治疗情况	0.855	0.240	3.56	<0.001	2.35	(1.47,3.77)

4 讨 论

患者受到 HIV 感染后,机体免疫平衡被破坏,CD4⁺T 淋巴细胞减少,CD8⁺T 淋巴细胞升高,导致 CD4/CD8 倒置^[6]。有研究发现,CD4/CD8 能较好地预测患者接受治疗后 CD4 细胞的恢复情况^[2],且在 HAART 2 年时是 HIV 病毒载量低于检测下限的独立影响因素^[9],了解 CD4/CD8 变化的影响因素,对更准确地判断 HIV/AIDS 患者疗效和预后有重要意义。

本研究显示患者接受中医药治疗后 CD4/CD8 获得提升的可能性是随着年龄的增加而下降的,年龄大的患者,免疫系统逐渐衰退,故对于治疗的响应也有所下降。荆凡辉等^[6]认为,对于接受 HAART 治疗的 HIV 感染者来说,年龄的增加可能使 CD4⁺T 淋巴细胞恢复不佳、CD8⁺T 淋巴细胞增加,影响患者 CD4/CD8 比值的恢复。性别方面,在其他因素相等的情况下,女性患者在接受中医药治疗 12 个月时 CD4/CD8 恢复正常的机会比男性高 1.53 倍,这可能与我国成人女性群体 CD4/CD8 普遍较男性群体更高有关^[7]。并且有研究报道,在接受中医药治疗的 HIV/AIDS 患者中,女性患者长期依从性更好^[10],死亡风险也更低^[11]。本次分析发现,疗前 CD4⁺T 淋巴细胞计数和 CD4/CD8 偏低的患者,在接受中医药治疗后更容易获得 CD4/CD8 的提升,但中医药治疗 1 年后比值能够恢复到正常范围的,则以疗前 CD4⁺T 淋巴细胞和 CD4/CD8 较高的患者为多。已有一些研究报道,CD4 ≤ 350 cell/μl 的 HIV/AIDS 患者接受中医药干预后,CD4⁺T 淋巴细胞计数多能获得平稳上升,随着 CD4⁺T 淋巴细胞升高到一定水平(>350 cell/μl),

患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数继续上升的机会有所减少,中药主要表现出稳定 CD4⁺T 淋巴细胞的功能^[12-13],而患者基线时的免疫状态则与其治疗后 CD4/CD8 最终能否恢复正常密切相关。Lu W 等^[2]发现,CD4⁺T 淋巴细胞过低的患者疗后 CD4/CD8 难以恢复正常。基线 CD4⁺T 淋巴细胞较高和 CD8⁺T 淋巴细胞较低则有利于患者 CD4/CD8 的复常^[14],提示虽然中医药治疗对 CD4⁺T 淋巴细胞较低的患者表现出更好的提升 CD4⁺T 淋巴细胞计数和 CD4/CD8 的效果,但临床上也应考虑尽早对基线免疫状态较好的患者开展中医药治疗,更有利于患者 CD4/CD8 恢复正常。另外多项研究显示,起始抗病毒治疗时间的早晚也影响着患者 CD4/CD8 的恢复,患者越早接受 HAART 治疗,其 CD4/CD8 恢复情况就越好^[15-16],本研究结果与上述报道一致。

综上所述,年龄小、疗前 CD4⁺T 淋巴细胞计数和 CD4/CD8 较低,中医药介入时已经开始 HAART 治疗的 HIV/AIDS 患者,中医药治疗后 CD4/CD8 上升的可能性相对更大;而女性、疗前 CD4⁺T 淋巴细胞计数和 CD4/CD8 较高、中医药介入时已经开始 HAART 治疗的 HIV/AIDS 患者,中医药治疗 12 个月 CD4/CD8 恢复或维持在正常范围的可能性更大。故尽早对患者采用中医药联合 HAART 的治疗方案有助于患者 CD4/CD8 的复常,对存在不利因素的 HIV/AIDS 患者,应针对性地给予治疗和支持,提高临床疗效。

参考文献

- [1] 石丽丹. 慢性期 HIV 感染者病毒储存库与 CD4⁺/CD8⁺ 淋巴细胞比值的关系[D]. 北京:北京协和医学院,2019.
- [2] LU W, MEHRAJ V, VYBOH K, et al. CD4/CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients[J]. Journal of the International Aids Society, 2015, 18(1):20052.
- [3] 孙俊,王莉,贺铮铮,等. 康爱保生丸对 HAART 后低 CD4/CD8 比值的 HIV/AIDS 患者疗效分析[J]. 云南中医中药杂志, 2020, 41(10):16-19.
- [4] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 版)[J]. 新发传染病电子杂志, 2019, 4(2):65-84.
- [5] 危剑安,孙利民,王健. 中医药治疗艾滋病临床技术方案(试行)[C]//中国中西医结合学会传染病专业委员会. 第一次全国中西医结合传染病学术会议论文汇编. 北京:中国中西医结合学会传染病专业委员会, 中国中西医结合学会, 2006:

504-507.

- [6] 荆凡辉,吕玮,李太生. HIV 感染者免疫功能重建新视角: CD4/CD8 比值[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(6):643-646.
- [7] 蒋卫民. 中国成人 CD4, CD8 正常值测定及 HIV 感染者初诊时 CD4 值观察[D]. 上海:复旦大学, 2001.
- [8] 中国中医科学院中医防治艾滋病研究中心, 中华中医药学会艾滋病分会. 艾滋病中医药治疗手册[M]. 北京:中医古籍出版社, 2014:15-16.
- [9] 岳永松. HIV-1 慢性感染者抗病毒治疗后外周血 HIV-1 DNA 的变化规律和影响因素研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2018.
- [10] 孙俊,杨玉琪,蔡怡,等. 云南省 HIV/AIDS 患者接受中医药随访治疗时间的人口学影响因素分析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(8):17-19.
- [11] 梁碧颜,王健,张小平,等. HIV/AIDS 患者死亡危险因素 Logistic 回归分析[J]. 传染病信息, 2013, 26(4):212-215.
- [12] 梁杰,赵竞,徐刚,等. 以 CD4⁺T 淋巴细胞为依据探索云南省红河州中医药治疗 HIV/AIDS 人群的最佳时机[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(10):8-10, 96.
- [13] 杨玉琪. 中医药治疗对 CD4 不同分层艾滋病患者 T 细胞亚群影响回顾性分析[C]//中华中医药学会. 中华中医药学会防治艾滋病分会 2016 年学术会议论文集. 北京:中华中医药学会, 中华中医药学会防治艾滋病分会, 2016:156-160.
- [14] FABIENNE C. CD4/CD8 ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals: Incidence and determinants[J]. Aids, 2017, 31(12):1685-1695.
- [15] HOCQUELOUX LAURENT, AVETTAND-FÈNOËL VÉRONIQUE, JACQUOT SOPHIE, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts[J]. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 2013, 68(5):1169-1178.
- [16] 陈凯,姚仕堂,王继宝,等. 早发现早治疗有利于 HIV 感染者 CD4/CD8 比值的恢复[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(9):891-894.

(收稿日期:2021-01-23)

声 明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊已许可多家网络媒体和数据库以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文,其作者文章著作权使用费已采取版面费适当折减与赠送样刊两种形式给付。作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我社上述声明;如作者不同意文章被收录,请在来稿时向本刊声明,本刊将作适当处理。