

· 临床论著 ·

两种 COX 模型分析中医药对艾滋病患者死亡影响因素的比较

金艳涛¹ 杨春玲² 李鹏宇¹ 袁君¹ 马秀霞^{1,2} 许前磊^{1,2} 郭会军^{1,2}

摘要 **目的** 采用 COX 比例风险回归模型和边缘结构 COX 模型分析中医药治疗对艾滋病患者死亡的影响因素, 并比较两种模型结果差异及其优劣。**方法** 使用艾滋病患者常规治疗数据库, 设计回顾性队列研究, 以是否参与中医项目为分组, 死亡为结局指标, 采用 COX 比例风险回归模型和边缘结构 COX 模型分析中医药治疗对艾滋病患者死亡的影响因素, 比较两种模型的结果并使用赤池信息量准则 (AIC) 比较模型的优劣。**结果** 本研究共纳入 3 134 例艾滋病患者, 其中中医治疗组 1 402 例, 共随访 9 613 人年, 死亡 272 例, 死亡密度为 2.83/100 人年; 非中医治疗组 1 732 例, 共随访 11 997.5 人年, 死亡 422 例, 死亡密度为 3.52/100 人年。两个模型的结果都显示中医治疗、女性、低年龄、受教育时间长和 CD4⁺T 细胞计数多是艾滋病患者死亡的保护因素。边缘结构 COX 模型的 AIC 值小于 COX 比例风险回归模型。**结论** 中医药治疗有助于降低艾滋病患者的病死率, 边缘 COX 模型可更精确地分析中医药治疗对艾滋病患者死亡的影响因素。

关键词 艾滋病; 中医; 死亡; COX 比例风险回归模型; 边缘结构 COX 模型

Comparison of Influencing Factors of Chinese Medicine on the Death of AIDS Patients by Two Cox Models JIN Yan-tao¹, YANG Chun-ling², LI Peng-yu¹, YUAN Jun¹, MA Xiu-xia^{1,2}, XU Qian-lei^{1,2}, and GUO Hui-jun^{1,2} *1 Clinical Research Center of AIDS, First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou (450000); 2 First Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou (450046)*

ABSTRACT Objective To analyze the influencing factors of Chinese Medicine (CM) on the deaths of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) patients by using the COX proportional hazards model (PHM) and the marginal structure COX model (MSM), and compare the difference between the two models and their merits and demerits. **Methods** A retrospective cohort study was designed based on the conventional treatment database of AIDS patients. The participants in CM projects or not was the reason for grouping and death was taken as the outcome index. PHM and MSM were used to analyze the factors influencing the mortality of AIDS patients. akaike information criterion (AIC) was used to compared the merits of the two models. **Results** A total of 3 134 AIDS patients were included in this study. Among them, 1 402 cases in the CM treatment group were followed up for 9 613 person-years, 272 cases died, and the death density was 2.83/100 person-years. In the non-CM treatment group, 1 732 cases were followed up for 11 997.5 person-years, 422 cases died, and the death density was 3.52/100 person-years. The results of both models showed that CM therapy, female, younger age, longer education and CD4⁺T cell count were more protective factors for death in AIDS patients. The AIC of MSM is lower than it of PHM. **Conclusions** CM treatment could reduce the mortality rate of AIDS patients. The MSM can more accurately analyze the factors influencing the death of AIDS patients treated by Chinese medicine.

KEYWORDS acquired immune deficiency syndrome; Chinese medicine; death; COX proportional hazard regression model; marginal structural models

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81803953, No. 81873187); 中国博士后基金项目 (No. 2017M612406, No. 2018T110729); 河南省科技攻关项目 (No. 182102310264)

作者单位: 1. 河南中医药大学第一附属医院艾滋病临床研究中心 (郑州 450000); 2. 河南中医药大学第一临床医学院 (郑州 450046)

通讯作者: 郭会军, Tel: 0371-66268505, E-mail: guo628505@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210730. 086

在纵向研究中,重复测量变量会随着时间的变化而变化,如在艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)临床疗效分析中 CD4⁺T 细胞计数、患者是否服用联合抗逆转录病毒治疗(combine antiretroviral therapy, cART)等,这些因素都会对 AIDS 患者死亡产生影响;而且 CD4⁺T 细胞计数决定了 AIDS 患者是否会服用 cART,而中医药治疗和 cART 又会对 CD4⁺T 细胞计数产生影响^[1]。这种随时间变化而变化的变量,称为时依协变量;如果时依协变量既是研究结局的一个影响因素,又与研究的暴露因素有关联,那么这个时依协变量即为时依混杂因素^[2]。近年来研究认为边缘结构 COX 模型可以控制依时混杂偏倚,从而准确估计当依时混杂偏倚存在时暴露与结局之间的因果效应^[3,4]。在最终数据分析时忽略依时混杂因素构建模型会对研究结局有何影响?相关的报道较少。

本研究基于既往 AIDS 临床治疗数据,设计回顾性队列研究,使用常规模型 COX 比例风险回归模型和边缘结构 COX 模型分析中医药治疗 AIDS 死亡的影响因素,并比较两种模型结果差异,以期得出更加明确的中医药治疗 AIDS 的疗效,并探讨适用于纵向研究的分析数据模型。

资料与方法

1 诊断标准 AIDS 患者诊断标准参考 AIDS 诊疗指南第 3 版(2015 版)^[5]。

2 纳入标准 (1)河南省参与中医救治项目地区的 AIDS 患者;(2)2004 年 10 月 30 日前经 Western Blot 检测 HIV 阳性;(3)年龄 18~65 岁;(4)至少有 1 次 CD4⁺T 细胞计数记录;(5)本项目经河南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准,豁免研究对象签署知情同意。

3 排除标准 (1)中医药项目;(2)数据库中记录信息逻辑错误(如服药时间早于确诊时间)。

4 数据来源 本研究建立的数据模型使用的信息来自于河南中医项目地区“AIDS 综合防治信息系统”数据库和《中医中药治疗 HIV/AIDS 项目数据库》记录的 AIDS 患者信息。本研究采用回顾性队列研究,起止时间 2004 年 10 月 30 日—2012 年 10 月 30 日。收集的信息包括人口学特征(性别、出生日期、婚况、职业、文化程度等),疾病相关信息(感染途径、HIV 阳性确诊时间、CD4⁺T 细胞计数及检测时间),治疗信息(服 cART 方案及时间、参加和退出中医项目时间),结局状态(退出治疗时间及原因、死亡时间及

原因)。以上信息中,参加和退出中医项目信息来自于《中医中药治疗艾滋病项目数据库》,CD4⁺T 细胞计数和检测时间来源于两个数据库,其余信息均来自于“艾滋病综合防治信息系统”数据库。本项目经过河南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(No. 2019HL-068)。

5 COX 比例风险模型分析的变量 结局指标为死亡;中医药治疗退出治疗者、非中医治疗 AIDS 患者未随访到者均为失访病例,失访病例和在观察结束时间尚存活着均为截尾病例;从以是否参与中医项目为分组变量;性别、年龄、婚况、文化程度、队列开始时是否服用 cART、队列结束时是否服用 cART,队列开始时的 CD4⁺T 细胞计数为模型协变量。

6 边缘结构 COX 模型分析的变量 模型的结局、截尾病例、分组变量、性别、婚况、文化程度的信息同 COX 比例风险模型。每半年重复一次测量记录(队列起始时间和结束时间分别为一条记录,CD4⁺T 细胞计数可能为空),对应当时的结局、分组、年龄、性别、婚况、文化程度、CD4⁺T 细胞计数、是否服用 cART 等信息。年龄,是否服用 cART,CD4⁺T 细胞计数为依时协变量。CD4⁺T 细胞计数将来源于两个数据库的数据合并后,取半年 CD4⁺T 细胞计数值的均值作为半年的 CD4⁺T 细胞计数值。

7 统计学方法 所有分析使用 SAS 9.40 进行,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间的比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用频数和频率描述,两组间的比较采用卡方检验。累计观察人年和死亡密度使用寿命表法,两组间累积生存率的比较采用 Kaplan-Meier 检验。每个变量对结局的影响使用风险比(hazard ratio, HR)及其 95% 置信区间描述。两个模型的优劣比较使用并使用赤池信息量准则(akaike information criterion, AIC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组一般资料比较(表 1) 本次研究共纳入 3 134 例 AIDS 患者,其中中医治疗组 1 402 例(44.7%)非中医治疗组 1 732 例(55.3%);其中男性 1 560 例(49.8%),女性 1 574 例(50.2%);年龄 21~65 岁,平均年龄(41.0 ± 7.8)岁;未婚/丧偶 786 例(25.1%),已婚有配偶 2 348 例(74.9%);文化程度小学及以下 2 004 例(63.9%),初中及以上 1 130 例(36.1%);3 115 例(99.4%)农民。本次研究中 3 021 例(96.4%)为采血感染途径传播,

2 938 例 (93.7%) 在 2003 年 1 月—2004 年 10 月确诊, 196 例在 2003 年 1 月以前诊断。1 455 例 (46.4%) AIDS 患者在 2004 年 10 月 30 日前已开始服用抗病毒药; 2 806 例 (86.2%) 在 2012 年 9 月 30 日前开始服用抗病毒药。2 359 例 (75.3%) AIDS 患者有 CD4⁺T 细胞计数记录, 均值为 (331.8 ± 207.6) 个 /mL, 其中中医治疗组及非中医治疗组分别为 (338.3 ± 205.5) 个 /mL 和 (323.6 ± 210.1) 个 /mL。两组 AIDS 患者一般信息比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 两组死亡密度和累积生存率比较 (图 1) 截止 2012 年 10 月 30 日, 纳入分析的 3134 例 AIDS 患者中, 死亡 694 例, 8 年累积死亡率为 22.1%; 失访 169 例, 累计失访率为 5.4%。共随访 21 610 人年, 死亡密度为 3.21/100 人年。中医治疗组 1 402 例 AIDS 患者, 死亡 272 例, 8 年累积死亡率为 21.4%; 失访 112 例, 累计失访率为 8.0%。共随访 9 613 人年, 死

亡密度为 2.83/100 人年。非中医治疗组 1 732 例 AIDS 患者, 死亡 422 例, 8 年累积死亡率 25.6%; 失访 57 例, 累计失访率 3.3%。共随访 11 997.5 人年, 死亡密度为 3.52/100 人年。中医治疗组 AIDS 患者 1、3、5、8 年的累积生存率分别为 97.8%、91.7%、85.1% 和 79.6%, 非中医治疗组 AIDS 患者 1、3、5、8 年的累积生存率分别为 96.8%、88.4%、81.9% 和 75.4%, 均低于中医药治疗组 AIDS 患者累积生存率 ($P < 0.05$)。

3 两种模型分析结果比较 (图 2) 两个模型的结果都显示中医治疗、女性、低年龄、受教育时间长和 CD4⁺T 细胞计数多是 AIDS 患者死亡的保护因素。COX 比例风险模型显示, 在队列开始时服用 cART 是死亡的危险因素, 在队列结束时服用 cART 是死亡的保护因素。边缘结构 COX 模型分析服 cART 动态的变化对死亡的影响, 显示 cART 是死亡的保护因素。虽然两个模型的结果基本相同, 但边缘结构 COX 模型每个因素的 HR 值的置信区间更小。在本

表 1 两组 AIDS 患者基线信息比较 [例 (%)]

人群特征	中医治疗组 (1 402 例)	非中医治疗组 (1 732 例)	χ^2	P 值
性别				
男	708 (50.5)	852 (49.2)	0.530	0.467
女	694 (49.5)	880 (50.8)		
年龄 (岁)				
< 30	88 (6.3)	139 (8.0)	7.644	0.054
30~40	611 (43.6)	800 (46.2)		
41~50	505 (36.0)	576 (33.3)		
> 50	198 (14.1)	217 (12.5)		
婚况				
未婚 / 丧偶	337 (24.0)	449 (25.9)	1.472	0.226
已婚	1065 (76.0)	1283 (74.1)		
文化程度				
小学及以下	887 (63.3)	1117 (64.5)	0.504	0.478
初中及以上	515 (36.7)	615 (35.5)		
开始是否服用 cART				
是	787 (56.1)	668 (38.6)	96.123	0.001
否	615 (43.9)	1064 (61.4)		
结束是否服用 cART				
是	1313 (93.7)	1493 (86.2)	45.905	0.001
否	89 (6.3)	239 (13.9)		
CD4 ⁺ T 细胞计数 (个 /mL)				
> 500	238 (17.0)	192 (11.1)	485.708	0.001
351~500	307 (21.9)	199 (11.5)		
200~350	418 (29.8)	320 (18.5)		
< 200	354 (25.2)	330 (19.1)		
不详	85 (6.1)	691 (39.9)		

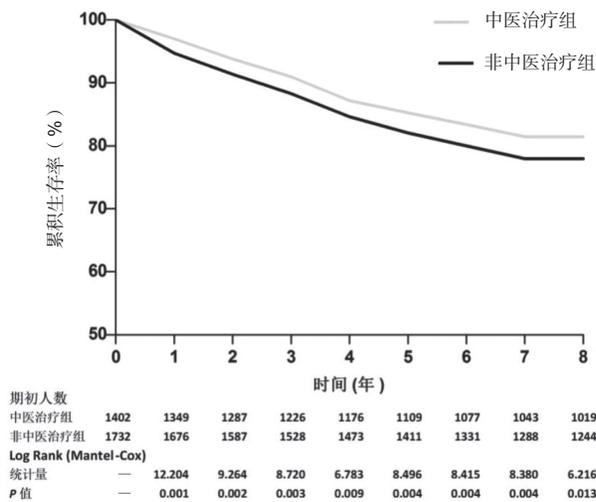


图 1 两组死亡密度和累积生存率比较

研究使用的两个模型中, COX 比例风险模型的 AIC 值为 10 428.558, 边缘结构 COX 模型的 AIC 值为 10 253.305, 边缘结构 COX 模型的拟合优于 COX 比例风险模型。

讨 论

AIDS 是由人类免疫缺陷病毒引起的以免疫缺陷为特征的传染性疾病。cART 的应用, 大大降低了 AIDS 患者的病死率, 使 AIDS 由致死性疾病成为慢

性、可控性疾病^[6]。然而 cART 药物的不良反应和耐药问题一直困扰着医务工作者, 因此中医药以补充和替代治疗的方法进入了 AIDS 的治疗领域。河南省地区从 2004 年 10 月开始全面启动了中医药治疗 AIDS 试点项目 (以下简称中医项目)^[7], 通过对参与中医项目的 AIDS 患者的数据分析, 发现中医药治疗可以降低 AIDS 病患者的病死率, 提高其生活质量^[8-10], 但既往的研究中并未考虑时依混杂因素的影响。本研究使用边缘结构 COX 模型控制时依混杂因素, 与 COX 比例风险回归模型结果比较, 以期更明确中医药治疗 AIDS 的疗效及影响因素。

Robins JM 等^[11]提出了时依混杂因素的概念并认为边缘 COX 模型可以控制此种混杂带来的偏倚。边缘结构模型是基于虚拟事实通过逆概率加权的方法 (inverse probability weighting, IPW) 来控制混杂因素^[12], 近年来在纵向研究中有多有应用^[13-15]。本研究中, 两个模型的结果都显示中医治疗、女性、低年龄、受教育时间长和 CD4⁺T 细胞计数多是 AIDS 患者死亡的保护因素, 但边缘结构 COX 模型每个因素的 HR 值的置信区间更小, 提示其结果更稳健。

AIC 是衡量统计模型拟合优良性的一种标准, 对于相同数据不同模型拟合, AIC 小的模型相对优良^[16], 基于 AIC 评价边缘结构 X 模型和 COX 比例风险回归

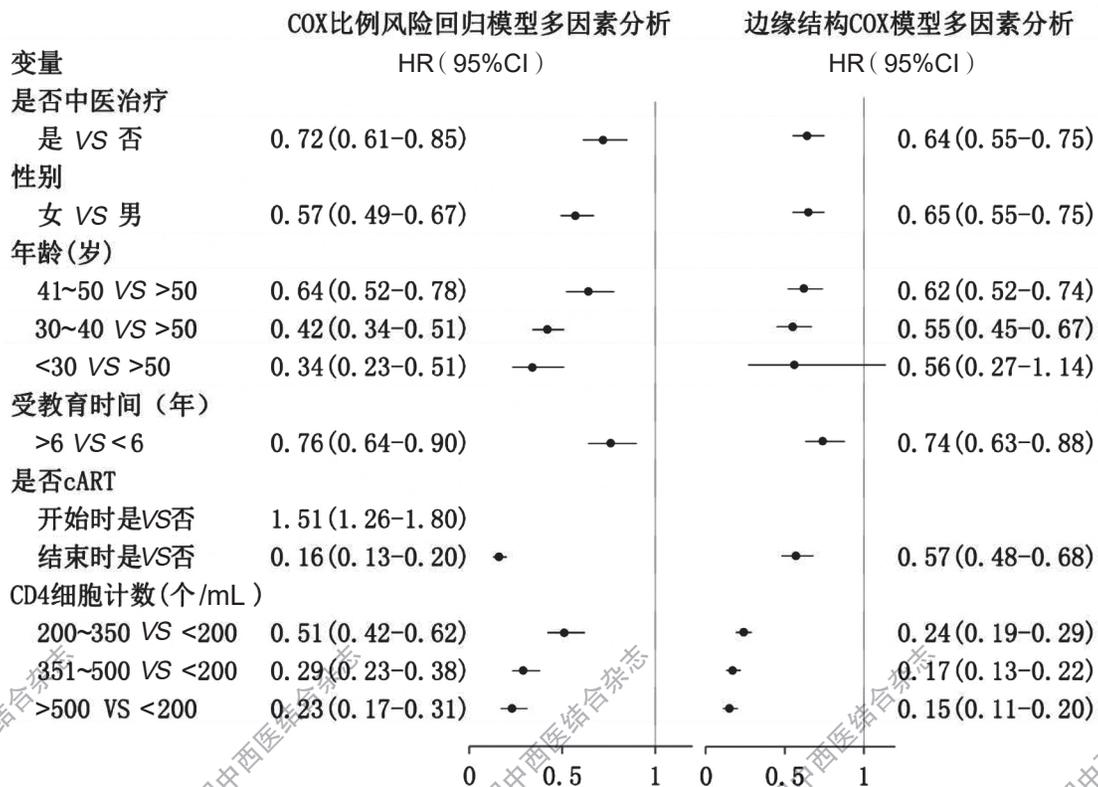
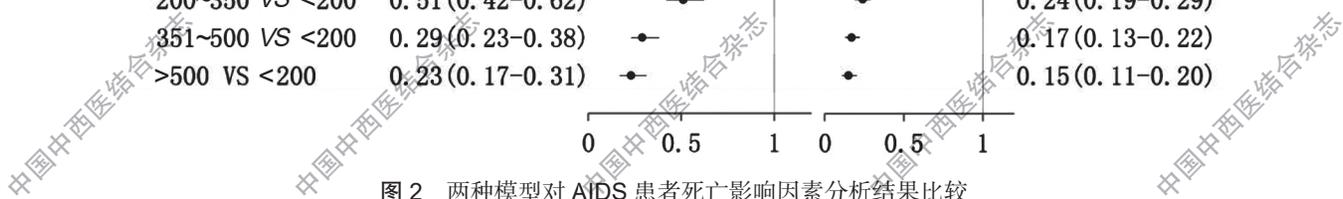


图 2 两种模型对 AIDS 患者死亡影响因素分析结果比较



模型的优劣,前者优于后者。本研究中服用 cART 是评价中医药治疗 AIDS 临床疗效的重要混杂因素,在此研究的队列中服用 cART 的人数不断的发生变化,随着队列时间的延长,人数在增加,增加不固定,对于这种混杂因素,COX 比例风险模型处理起来显得无力。采用 COX 比例风险回归模型只能分析队列开始和队列结束时服用 cART 的对结局的影响,两个时间点服用 cART 得出的结果完全相反,增加了结果解释的难度,而边缘结构 COX 模型正好可以处理此种混杂,这正是边缘结构 COX 模型的优势所在。

本研究使用边缘 COX 模型控制时依混杂因素,仍然得出中医药治疗有助于降低 AIDS 患者的病死率,且边缘 COX 模型得出影响死亡因素的风险度的置信区间更小,研究结果更稳定,AIC 值小于 COX 比例风险回归模型。因此,本研究结果提示,使用边缘 COX 模型可以更精确地分析中医药治疗对 AIDS 患者死亡的影响因素。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Barron Y, Cole SR, Greenblatt RM, et al. Effect of discontinuing antiretroviral therapy on survival of women initiated on highly active antiretroviral therapy[J]. AIDS, 2004, 18 (11): 1579-1584.
- [2] 刘慧鑫,苏迎盈,李峥,等. 队列研究中的依时混杂偏倚和随访时间偏倚 [J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35 (10): 1169-1171.
- [3] Keogh RH, Seaman SR, Gran JM, et al. Simulating longitudinal data from marginal structural models using the additive hazard model[J]. Biom J, 2021, Doi: 10.1002/bimj.202000040.
- [4] Shinozaki T, Suzuki E. Understanding marginal structural models for time-varying exposures: pitfalls and tips[J]. J Epidemiol, 2020, 30 (9): 377-389.
- [5] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗治疗第三版(2015版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8 (5): 385-401.
- [6] Yoshimura K. Current status of HIV/AIDS in the ART era[J]. J Infect Chemother, 2017, 23 (1): 12-16.
- [7] Xu LR, Guo HJ, Liu ZB, et al. Unified-planning, graded-administration, and centralized-controlling: a management modality for treating acquired immune deficiency syndrome with Chinese medicine in Henan Province of China[J]. Chin J Integr Med, 2015, 21 (4): 243-248.
- [8] Jin Y, Guo H, Wang X, et al. Traditional Chinese medicine could increase the survival of people living with HIV in rural central China: a retrospective cohort study, 2004-2012[J]. Am J Chin Med, 2014, 42 (6): 1333-1344.
- [9] Jin Y, Wang X, Li Z, et al. Survival of AIDS patients treated with traditional Chinese medicine in rural central China: a retrospective cohort study, 2004-2012[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 282819.
- [10] Xu QL, Guo HJ, Jin YT, et al. Advantages of Chinese medicine for patients with acquired immunodeficiency syndrome in rural central China[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24 (12): 891-896.
- [11] Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology[J]. Epidemiology, 2000, 11 (5): 550-560.
- [12] 刘慧鑫,彭志行,苏迎盈,等. 应用边际结构模型控制依时混杂偏倚 [J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36 (7): 759-761.
- [13] Ewald H, Speich B, Ladanie A, et al. Marginal structural models and other analyses allow multiple estimates of treatment effects in randomized clinical trials: Meta-epidemiological analysis[J]. J Clin Epidemiol, 2019, 107: 12-26.
- [14] Almasi-Hashiani A, Mansournia MA, Rezaeifard A, et al. Causal effect of donor source on survival of renal transplantation using marginal structural models[J]. Iran J Public Health, 2018, 47 (5): 706-712.
- [15] Buikema AR, Brekke L, Anderson A, et al. The effect of delaying initiation with umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: an observational administrative claims database analysis using marginal structural models[J]. Multidiscip Respir Med, 2018, 13: 38.
- [16] Vrieze SI. Model selection and psychological theory: a discussion of the differences between the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC) [J]. Psychol Methods, 2012, 17 (2): 228-243.

(收稿: 2020-06-30 在线: 2021-10-20)

责任编辑: 汤 静