

中国中部农村艾滋病病毒感染状况 不一致夫妻的随访研究

李敬云 李林 李宏 鲍作义 李韩平 王哲 庄道民 刘永健 刘思扬

【摘要】 目的 在河南省某地农村建立艾滋病病毒(HIV)感染状况不一致(DC)的夫妻队列并进行随访,观察 HIV 通过异性性传播的频率及其影响因素。**方法** 通过访谈和血清学检测,确定了 52 对(一方 HIV 阳性而另一方阴性但无吸毒、性乱、输血等 HIV 感染危险行为)夫妻进入研究队列,在 0.5、1 和 2.5 年进行 3 次随访,每次随访均询问夫妻双方的性生活和安全套使用情况,同时抽取 20 ml 抗凝静脉血检测 HIV 抗体、CD4⁺ T 淋巴细胞计数以及病毒载量。**结果** (1)0.5、1 和 2.5 年的随访率分别是 92.3%、75.0% 和 28.8%。在随访的过程中,DC 夫妻中 HIV 阴性一方 HIV 抗体始终保持阴性,未出现 HIV 抗体阳转及 HIV 的传播。(2)在队列建立时(0 年)以及 0.5、1 和 2.5 年随访时,DC 夫妻性生活次数每月 1 次至每周 1 次的分别占 65.4%、72.9%、71.7% 和 80.0%,有时使用或从来不用安全套的比例分别是 76.9%、66.6%、69.1% 和 60.0%,不同随访时间性生活次数和安全套使用频率的差异无统计学意义。(3)DC 夫妻中的 HIV 阳性一方在 0.5、1 和 2.5 年随访时,CD4⁺ T 淋巴细胞计数保持稳定或上升的比例分别是 85.4%、66.6% 和 60.0%。15 对在 2.5 年随访到双方的夫妻,HIV 阳性一方中病毒载量稳定和下降的占 66.7%,绝大部分病毒载量保持稳定或下降者同时 CD4⁺ T 淋巴细胞计数也保持稳定或上升。**结论** 研究中未观察到 HIV 在夫妻之间的传播。HIV 阳性一方稳定的病毒载量和 CD4⁺ T 细胞计数可能是 HIV 未发生传播的原因之一,宿主的遗传免疫学因素以及 HIV 的生物学特性对传播的影响值得深入研究。

【关键词】 艾滋病病毒;异性性传播;艾滋病病毒感染状况不一致夫妻

Cohort study on human immunodeficiency virus discordant couples in the countryside of central China
LI Jing-yun*, LI Lin, LI Hong, BAO Zuo-yi, LI Han-ping, WANG Zhe, ZHUANG Dao-min, LIU Yong-jian, LIU Si-yang. *State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Beijing 100071, China

【Abstract】 Objective To establish a cohort of human immunodeficiency virus(HIV) discordant couples for follow-up studies and to collect data on frequency of HIV heterosexual transmission and related factors. **Methods** A total of 52 HIV discordant couples were identified by face to face interview and serological testing, in which the HIV negative individuals had no HIV infection behaviors including injecting drug use, blood transfusion or having sexual partners other than his/her own wife/husband. Three times of follows-up studies were carried out in 0.5 year, 1 year and 2.5 years to collect information on their sexual practices and condom use through face to face interview together with 20 ml whole blood collected to test HIV antibody, CD4⁺ T cell count and viral load. **Results** (1) In the period of 2.5 years follow-up, no HIV seroconversion and HIV transmission was found. (2) The frequencies of sexual intercourse between once per month to once per week were 65.4%, 72.9%, 71.7% and 80.0% at the time of cohort setup: 0.5 year, 1 year and 2.5 years of follow-up respectively. The rates of "occasional use" to "never use" condoms were 76.9%, 66.6%, 69.1% and 60.0% at the time of cohort setup as: 0.5 year, 1 year and 2.5 years of follow-up, respectively. No significant difference between different times of follow-up for sexual intercourse or condom use. (3) 85.4%, 66.6% and 60.0% of the HIV positive individuals kept their CD4⁺ T cell count stabilized or raised during the 0.5 year, 1 year and 2.5 years follow-up period, respectively. However, 66.7% of them showed stable or declined viral load in the period of 2.5 years follow-up.

基金项目:国家“十五”科技攻关资助项目(2004BA719A01)

作者单位:100071 北京,军事医学科学院微生物流行病学研究所病原微生物与生物安全国家重点实验室(李敬云、李林、鲍作义、李韩平、庄道民、刘永健、刘思扬);河南省疾病预防控制中心(李宏、王哲)

It appeared that stable or raised CD4⁺ T cell and the stable/declined viral load happened simultaneously. **Conclusion** No transmission was identified in this study. The stabilized CD4⁺ T cell count and viral load might be account for the reason of no transmission while the biological factors from host and virus related with transmission need to be further studied.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Heterosexual transmission; Human immunodeficiency virus discordant couples

性传播是艾滋病病毒(HIV)传播和流行的主要原因^[1],全世界大约70%~80% HIV感染者是通过性途径感染的,其中异性性接触传播占60%~70%,男性同性恋传播占5%~10%^[2]。我国 HIV 流行目前已经进入快速增长期,新的证据显示我国近年来经性传播感染的比例有所上升,未来 HIV 的经性传播将成为我国艾滋病流行的主要原因之一,控制 HIV 的经性传播也是我国预防和控制艾滋病的主要目标^[3]。研究我国中部地区农村经采供血途径感染的艾滋病病例经性途径造成后续传播的趋势,揭示影响传播的行为和生物学因素,对于预测流行趋势,制定合理的遏制艾滋病扩散的策略和措施具有重要的意义。我们于 2002 年 10 月在河南省某地农村建立了 HIV 感染状况不一致的夫妻(discordant couples, DC)队列,并进行了随访研究。

资料与方法

1. 研究队列:2002 年 10 月在河南省某地农村建立 HIV-1 感染 DC 队列。入选夫妻的标准:①一方 HIV 阳性,另一方 HIV 阴性;②双方有稳定的婚姻,共同生活;③ HIV 阴性一方没有吸毒、性乱、输血等 HIV 感染危险行为;④身体一般状况好。通过访谈及 HIV 抗体检测,在某村 87 对调查的夫妻中筛选到符合条件的夫妻 80 对。将愿意接受随访和后续调查的 52 对 DC 夫妻作为随访研究的对象,其中男方 HIV 阳性 12 对,女方 HIV 阳性 40 对。HIV 阳性一方感染的原因都是有偿献血浆,估计感染时间为 1995-1996 年。

2. 随访:队列建立后 0.5 年(2003 年 4 月)、1 年(2003 年 10 月)和 2.5 年(2005 年 4 月)共随访 3 次。每次随访均先与调查对象签署知情同意书,然后由经过培训的专业研究人员按照预先设计的方法和调查表对每对夫妻进行访谈和问卷调查,主要内容是询问和了解近 6 个月以来性生活及使用安全套的情况,同时告知 HIV 通过性生活传播的危险及预防方法,由当地疾病预防控制部门免费提供安全套。采集抗凝静脉血 20 ml,分离血浆和外周血淋巴细胞备用。

3. 实验室检测:

(1) HIV 抗体检测:每次随访均对 DC 夫妻中的 HIV 阴性一方进行 HIV 抗体检测,筛查呈阳性反应者进行免疫印迹检测确认,按照试剂盒的说明书操作并判断结果。

(2) 对 DC 夫妻中 HIV 阳性一方和在阴性一方中发现的 HIV 抗体阳转者检测下列指标:① CD4⁺ T 淋巴细胞计数:采用流式细胞仪绝对计数法(BD 公司仪器和试剂);② HIV-1 病毒载量测定:采用 NASBA 方法(法国梅里埃公司仪器和试剂)。

4. 数据分析及定义:使用 SPSS 软件进行统计分析;病毒载量的变化在 0.5 log 以内定义为稳定,上升或下降超过 0.5 log 定义为上升和下降;CD4⁺ T 淋巴细胞绝对数变化在 30% 以内定义为稳定,上升或下降超过 30% 定义为上升和下降。

结 果

1. DC 夫妻的基线特征:进入队列时,DC 夫妻平均年龄男性 37.9 岁,女性 36.7 岁。有 37 名 DC 夫妻中的 HIV 阳性一方病毒载量 > 10⁴ cp/ml,占 71.2%,其中 21 人的病毒载量 > 10⁵ cp/ml,占 40.4%。CD4⁺ T 细胞计数有 29 人 < 300 个/mm³,占 55.8%,其中 13 人 CD4⁺ T 细胞计数 < 100 个/mm³,占 25.0%(表 1)。

表 1 进入队列时 HIV 阳性一方的病毒载量和 CD4⁺ T 细胞数的分布

病毒载量 (cp/ml)	CD4 ⁺ T 细胞数(个/mm ³)				合计
	< 100	101~300	301~500	≥ 501	
< 10 ³	0	1	1	1	3
10 ³ ~10 ⁴	0	1	5	6	12
10 ⁴ ~10 ⁵	2	7	7	0	16
> 10 ⁵	11	7	2	1	21
合计	13	16	15	8	52

注:表内数据为人数

2. 随访的情况:0.5 年时随访到 48 对夫妻,随访率 92.3%;1 年时随访到 39 对夫妻,随访率 75.0%;2.5 年时随访到 15 对夫妻,随访率 28.8%。失访原因:(1) HIV 感染者死亡。至最后一次随访共有 4 名 HIV 感染者死于艾滋病,均为进入队列时 CD4⁺

T 细胞数 < 100 个/mm³、病毒载量 > 10⁵ cp/ml 的男性 HIV 感染者。(2) 外出不在家。除死亡的 HIV 感染者以外, 其他的失访原因均为 HIV 阴性者或夫妻双方外出打工或做生意。

DC 夫妻中的 HIV 阳性一方于 2004 年 8 月开始接受政府提供的免费抗病毒治疗, 治疗方案是 AZT + DDI + NVP, 2.5 年随访的结果显示, 50.8% 的病例不能按照规定的程序和剂量服药, 主要原因是农活忙忘记服药和无法忍受药物的不良反应, 此前部分病例曾断续使用一些中药治疗。

在随访的过程中, DC 夫妻中 HIV 阴性一方 HIV 抗体始终保持阴性, 未出现 HIV 抗体阳转及 HIV 的传播。

3. 性生活及安全套使用情况: 随访 DC 夫妻的性生活次数每月 < 1 次的以及每周 > 2 次的都较少, 每月 1 次至每周 1 次的占很大比例。队列建立时以及 0.5、1 和 2.5 年随访时, DC 夫妻性生活次数每月 1 次至每周 1 次的分别占 65.4%、72.9%、71.7% 和 80.0% (表 2)。不同随访时间各种性生活次数的差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.667, P = 0.955$)。

表 2 不同随访时间 DC 夫妻的性生活频数和
安全套使用情况

项 目	0 年	0.5 年	1 年	2.5 年
性生活频数				
< 1 次/月	10(19.2)	11(22.9)	9(23.1)	1(6.7)
1 次/月	8(15.4)	11(22.9)	7(17.9)	7(46.7)
2~3 次/月	8(15.4)	7(14.6)	8(20.5)	5(33.3)
1 次/周	18(34.6)	17(35.4)	13(33.3)	0(0.0)
2~3 次/周	5(9.6)	2(4.2)	1(2.6)	0(0.0)
> 3 次/周	3(5.8)	0(0.0)	1(2.6)	2(13.3)
合 计	52(100.0)	48(100.0)	39(100.0)	15(100.0)
安全套使用				
从来不用	32(61.5)	23(47.9)	14(35.8)	3(20.0)
有时用 (< 50%)	8(15.4)	9(18.7)	13(33.3)	6(40.0)
经常用 (> 50%)	6(11.5)	7(14.6)	5(12.8)	0(0.0)
每次都用了 (100%)	6(11.5)	9(18.7)	7(17.9)	6(40.0)
合 计	52(100.0)	48(100.0)	39(100.0)	15(100.0)

注: 括号外数据是人数, 括号内数据是构成比 (%)

尽管每次随访都向调查对象讲解 HIV 通过性传播的危险以及预防的方法, 并发放了安全套, 但仍有很大比例的调查对象性生活时仅仅有时使用或从来不用安全套。队列建立时以及 0.5、1 和 2.5 年随访时, 有时使用或从来不用安全套的比例分别是 76.9%、66.6%、69.1% 和 60.0%。值得注意的是从来不用安全套的比例从队列建立时的 61.5% 下降到 2.5 年时的 20.0%, 而每次都用的比例则由 11.5% 上

升到 40.0% (表 2)。

4. DC 夫妻中 HIV-1 阳性一方的病毒载量和 CD4⁺ T 细胞计数: 将各次随访时的病毒载量和 CD4⁺ T 细胞数与进入队列时的检测结果进行比较。0.5、1 和 2.5 年随访时, DC 夫妻中的 HIV 阳性一方 CD4⁺ T 淋巴细胞计数保持稳定或上升的比例分别是 85.4%、66.6% 和 60.0% (表 3), 显示随时间的延长, CD4⁺ T 淋巴细胞数保持稳定或上升的比例降低的趋势。有 13 人自进入队列观察以来 CD4⁺ T 淋巴细胞计数始终保持稳定或上升, 占全部随访对象的 25.0%。15 对 2.5 年随访到双方的 DC 夫妻, HIV 阳性一方保持病毒载量稳定与下降的共有 66.7% (表 3)。

表 3 随访过程中 HIV 阳性者的病毒载量和
CD4⁺ T 细胞数变化

指 标	0.5 年	1 年	2.5 年	
CD4 ⁺ T 细胞	稳定	20(41.6)	19(48.7)	8(53.3)
	上升	21(43.8)	7(17.9)	1(6.7)
	下降	7(14.7)	13(33.3)	6(40.0)
病毒载量	稳定	-	-	6(40.0)
	上升	-	-	5(33.3)
	下降	-	-	4(26.7)

注: 同表 2

15 对在 2.5 年随访到双方的 DC 夫妻, HIV 阳性一方的病毒载量保持稳定和下降的人多数 (8/10) 同时 CD4⁺ T 淋巴细胞计数保持也稳定或上升 (表 4), 而 CD4⁺ 淋巴细胞计数保持稳定或上升的人几乎全部 (8/9) 病毒载量保持稳定或下降。提示病毒载量的稳定或下降预示着 CD4⁺ T 淋巴细胞计数的稳定或上升, 反之亦然。

表 4 HIV 病毒载量与 CD4⁺ T 细胞数的相协变化

病毒载量	CD4 ⁺ T 细胞数		合计
	稳定或上升	下降	
稳定或下降	8	2	10
上升	1	4	5
合 计	9	6	15

注: 同表 1

讨 论

HIV 在 DC 夫妻中传播的危险在不同地区差别很大, 在赞比亚是 7.7/100 人年^[4], 在海地是 5.4/100 人年^[5], 我国新疆伊宁市是 32.49/100 人年^[6]。本研究中尽管队列建立和随访的时间只有 2.5 年, 但 DC 夫妻中 HIV 阳性一方感染的时间估计已有 10 年, 实际上 HIV 阴性者与其 HIV 阳性的配偶共同生活

多数已有 10 年以上,在这样长的时间内,夫妻有正常的性生活,且早期极少使用安全套,但未发生 HIV 的性传播,原因值得深入研究。本课题前期进行的横断面及病例对照研究发现,发生 HIV 性传播的 DC 夫妻占全部有性传播危险夫妻的 11.1%^[7],需要指出的是本研究在 HIV 感染以后的 7-8 年,选择身体状况较好的 DC 夫妻进行队列研究,选择倾向于在较长时期感染以后仍然保持相对健康的人,也就是感染进展缓慢者,这部分人 HIV 感染以后 CD4⁺ T 细胞数和病毒载量长期保持稳定,因此本研究所得到的结果低估了实际 HIV 经性传播的危险。

本研究随访了 2.5 年的 DC 夫妻中的 HIV 阳性一方感染 HIV 的时间估计已有 10 年,有一多半在随访期间病毒载量保持稳定或下降、CD4⁺ T 淋巴细胞计数保持稳定或上升,同时没有艾滋病的临床表现和症状,说明他们在感染多年以后仍然保持相对健康的状态,属于所谓的长期不进展(long term no-progression, LTNP)。LTNP 有独特的免疫和病毒学特征,如有稳定的 CD4⁺ T 细胞计数、强烈和广泛的中和抗体应答、HIV 特异性的 CTL 反应等,同时 HIV 病毒载量测不出或保持稳定、病毒的复制能力和适应性较差、病毒基因的 env 区有独特的序列特征等^[8],这些因素将导致 HIV 传播效率的下降。本研究至少可以确定 15 对长期性生活而未发生 HIV 传播的夫妻,HIV 阴性一方是长期暴露于 HIV 而未感染者。暴露未感染的原因很多,主要可能与宿主的遗传和免疫因素有关,如 HLA 的类型、辅助受体基因的多态性、HIV 特异的 CTL 反应、HIV 特异的黏膜免疫反应等^[9]。对 HIV 感染的 LTNP 和暴露不感染因素的研究有助于揭示机体的保护性免疫的

机制,为 HIV 疫苗研究提供重要的理论基础。

本研究中农民 DC 夫妻的性生活次数以每月 1 次至每周 1 次居多,他们对使用安全套有较大的抵触,尽管经过多次面对面的讲解和宣教,仍有 60% 以上性生活从来不用或仅有时使用安全套。不接受安全套的原因主要有担心影响夫妻感情、不习惯、安全套不易得到等。这一方面提示性生活次数较少以及使用安全套可能是 HIV 未传播的原因之一,另一方面说明改变农民的性行为方式十分困难。

参 考 文 献

- 1 Mayer KH, Anderson DJ. Heterosexual HIV transmission. *Infect Agents Dis*, 1995, 4: 273-284.
- 2 Jay AL. 艾滋病病毒与艾滋病的发病机制. 邵一鸣, 张建慧, 陈刚, 等译. HIV 的性传播. 北京: 科学出版社, 2000. 25-32.
- 3 国务院防治艾滋病工作委员会办公室和联合国艾滋病中国专题组. 中国艾滋病防治联合评估报告. 2004.
- 4 Allen S, Meinzen DJ, Kautzman M, et al. Sexual behavior of HIV discordant couples after HIV counseling and testing. *AIDS*, 2003, 17: 733-740.
- 5 Deschamps MM, Pape JW, Hafner A, et al. Heterosexual transmission of HIV in Haiti. *Ann Intern Med*, 1996, 125: 324-330.
- 6 毛宇嵘, 郑锡文, 热孜燕, 等. 新疆伊宁市婚检人群婚后艾滋病病毒性传播研究. *中华流行病学杂志*, 2004, 25: 322-324.
- 7 李林, 李敬云, 鲍作义, 等. 影响 HIV 异性性传播有关因素的研究. *中华流行病学杂志*, 2003, 24: 980-983.
- 8 Chohan B, Lamg D, Sagar M, et al. Selection for human immunodeficiency virus type 1 envelope glycosylation variants with shorter V1-V2 loop sequences occurs during transmission of certain genetic subtypes and may impact viral RNA levels. *J Virol*, 2005, 79: 6528-6531.
- 9 Iqbal SM, Ball TB, Kimani J, et al. Elevated T cell counts and RANTES expression in the genital mucosa of HIV-1-resistant Kenyan commercial sex workers. *J Infect Dis*, 2005, 192: 728-738.

(收稿日期: 2005-09-01)

(本文编辑: 张林东)

· 消息 ·

本刊 2006 年投稿须知

为提高本刊刊出文章的时效性,缩短文稿的刊出时滞,避免在邮寄过程中的丢失,本刊编辑部决定,请作者投稿前仔细阅读本刊的稿约并予以执行,同时作者可选择两种方式投稿:

①凡采取纸版形式邮寄方式作者务必提供有效的 Email 地址及方便联系的电话,本刊编辑部将根据情况采用 Email 或电话与作者联系。

②本刊欢迎采用 Email 方式投稿,但以电子版方式投稿后请电话通知本刊编辑部,同时最好在寄单位推荐信时邮寄一份纸版稿件。

本刊 Email: lxbonly@public3.bta.net.cn

电话: 010-61739449

本刊编辑部