

云南省德宏州静脉注射吸毒人群艾滋病病毒感染自然史研究

段松 张澜 项丽芬 段一娟 杨忠桔 贾曼红 张勇 张小波 郝承惠 李洲林
叶润华 李志荣 张好芬 张红梅 韩文香 杨跃诚 龚渝蓉 高洁 汪宁

【摘要】 目的 了解静脉注射吸毒人群艾滋病病毒(HIV)感染的生存与死亡规律及其影响因素。方法 收集并分析云南省德宏州1989年8—12月发现的196例静脉注射吸毒HIV感染者20年跟踪随访资料。结果 截止观察终点2009年12月31日,196例HIV感染者中177例(90.3%)死亡,10例(5.1%)存活,9例(4.6%)失访。总死亡密度为98.1/1000人年,艾滋病死亡密度为54.9/1000人年。因艾滋病死亡者占所有死亡者的55.9%,其他疾病死亡原因中以疟疾(2.8%)、败血症(2.3%)为主,非病死亡原因中以吸毒过量(13.0%)、意外伤亡(6.8%)为主。以死亡为结局,静脉注射吸毒人群HIV感染者中位生存时间为8.6年(95%CI:7.6~9.7)。以艾滋病死亡为结局,则中位生存时间为11.3年(95%CI:10.3~12.8),估计的潜伏期约为10.3年。30岁及以上HIV感染者死亡的危险性是30岁以下者的1.9倍(95%CI:1.2~2.7)。吸毒时间越长,生存时间越短(HR=0.7,95%CI:0.6~0.7)。结论 静脉注射吸毒人群非艾滋病死亡人数较多。注射吸毒人群中位生存时间和潜伏期低于发达国家同类人群。年龄是影响HIV感染生存时间的重要因素。

【关键词】 艾滋病病毒; 静脉注射吸毒; 自然史; 潜伏期

Natural history of HIV infections among injecting drug users in Dehong prefecture, Yunnan province DUAN Song¹, ZHANG Lan², XIANG Li-fen¹, DUAN Yi-juan³, YANG Zhong-ju³, JIA Man-hong⁴, ZHANG Yong⁴, ZHANG Xiao-bo⁴, XI Cheng-hui³, LI Zhou-lin³, YE Run-hua¹, LI Zhi-rong⁵, ZHANG Hao-fen⁵, ZHANG Hong-mei⁵, HAN Wen-xiang⁵, YANG Yue-cheng¹, GONG Yu-rong¹, GAO Jie¹, WANG Ning². 1 Dehong Center for Disease Control and Prevention, Luxi 678400, China; 2 National Center for STD/AIDS Prevention and Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention; 3 Ruili Center for Disease Control and Prevention; 4 Yunnan Center for Disease Control and Prevention; 5 Longchuan Center for Disease Control and Prevention
Corresponding author: WANG Ning, Email: wangnbj@163.com

【Abstract】 **Objective** To study the natural history of HIV-1 infection among intravenous drug users (IDUs) detected in late 1989 in the study area and the factors related to survival of these IDUs infected with HIV. **Methods** 196 injecting drug users first detected during August and December, 1989 were observed in Ruili county, Yunnan province. Data gathered from the 20-year follow-up program was collected and analyzed retrospectively. **Results** After 20 years' follow-up period, 90.3% of the 196 IDUs with HIV infection died, 5.1% of them were still alive, and 4.6% were lost. The crude pre-AIDS mortality rate was 98.1/1000 person-years, and the AIDS mortality rate was 54.9/1000 person-years. Malaria, septicemia were the main causes of death among the natural diseases whereas overdose and accidental causes were the principal causes related to those non-disease deaths. The median survival time from sero-conversion to death was 8.6 years (95%CI: 7.6-9.7). The median survival time from sero-conversion to death due to AIDS was 11.3 years (95%CI: 10.3-12.8) with the incubation time as around 10.3 years. People older than 30 years at seroconversion and length of drug usage were associated with shorter survival time, with hazards ratios as 1.9 and 0.7, respectively. **Conclusion** A high pre-AIDS mortality was observed among IDUs. Both the median survival time from sero-conversion to death and the HIV incubation period were shorter than that observed in the developed countries. Age of HIV infection seemed to have a strong effect on survival.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Injecting drug users; Natural history; Incubation period

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.07.010

作者单位:678400 潞西,云南省德宏州疾病预防控制中心(段松、项丽芬、叶润华、杨跃诚、龚渝蓉、高洁);中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(张澜、汪宁);瑞丽市疾病预防控制中心(段一娟、杨忠桔、郝承惠、李洲林);云南省疾病预防控制中心(贾曼红、张勇、张小波);陇川县疾病预防控制中心(李志荣、张好芬、张红梅、韩文香)

段松与张澜同为第一作者

通信作者:汪宁, Email: wangnbj@163.com

HIV 感染的自然史是指在没有使用抗病毒药物的情况下,从感染 HIV 到艾滋病发病(潜伏期)、从艾滋病发病到死亡(生存时间)以及从感染 HIV 到死亡(HIV 感染生存时间)的发展规律。自 1989 年 8 月在德宏州瑞丽市静脉注射吸毒人群中发现 HIV 感染流行, HIV 感染率达到 45.0%^[1]。本研究通过回顾收集并分析德宏州发现的静脉注射吸毒 HIV 感染者的跟踪随访资料,了解该人群的生存死亡规律。

对象与方法

1. 研究对象: 1989 年 8—12 月云南省德宏州艾滋病监测陆续确认、登记的共 196 例静脉注射吸毒 HIV 感染者。

2. 研究方法: 采用回顾性资料收集方法, 收集 196 名 HIV 感染者的基本信息(年龄、性别、民族、职业、婚姻状态等)、高危行为特征(开始口吸时间、开始静脉注射吸毒时间)、生存状况(阳转时间、预后、死亡时间、死亡原因)、实验室检测情况[采血时间、蛋白印迹法(WB)确认时间、检测结果]等信息。

3. 实验室检测及病例诊断: HIV 感染者血清标本在云南省疾病预防控制中心(CDC)艾滋病监测检验中心用 ELISA 进行 HIV 抗体初筛检测(分别使用美国 Abbott 公司和英国 Wellcome 公司提供的试剂盒), 初筛阳性或可疑阳性者进行重复试验, 凡 2 次试验均阳性者送到中国 CDC 艾滋病监测检验中心采用 WB 进行确证试验, 确证试验阳性者定为 HIV 感染者。

病例和死亡报告由县(市)CDC 填写《疑似艾滋病或艾滋病病例报告表》和《HIV 感染者或艾滋病病例死亡报告表》上报州 CDC, 州再上报省 CDC。病例报告由云南省艾滋病防治办公室主持, 经云南省艾滋病专家委员会讨论后确定, 诊断书反馈州、县 CDC。艾滋病例诊断标准按 1990 年中国卫生部《中华人民共和国传染病防治法》传染病诊断标准(试行)。死亡原因由县(市)CDC 依据死者家属提供的有关死亡信息确定。

4. 统计学分析: 使用 Microsoft Excel 2003 软件建立数据库、录入数据, 使用 SAS 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 软件进行数据整理和统计分析。采用乘积极限法(Kaplan Meier 法)计算中位生存时间、绘制生存曲线。由艾滋病到死亡平均经历一年时间^[2], 用计算出的中位生存时间(以艾滋病死亡为结局)推算 HIV 潜伏期。采用比例危险率回归模型(Cox 回归)分析生存时间的影响因素。

结果

1. 感染者一般情况: 196 例 HIV 感染者中 90.8% (178/196) 来自瑞丽市, 8.7% (17/196) 来自陇川县, 0.5% (1/196) 来自潞西市。全部为男性, 确诊 HIV 感染时的年龄最小 15 岁, 最大 58 岁, 平均 (27.9 ± 7.2) 岁(中位数 27.0 岁); 91.8% 为少数民族。口吸毒品类型主要是鸦片, 注射毒品类型多为海洛因。196 例 HIV 感染者中, 192 例吸毒者自报有静脉注射吸毒史, 另外 4 例自报口吸毒品者经反复核实确认, 也存在静脉注射吸毒行为。1985—1989 年开始口吸者占多数, 开始静脉注射时间主要集中在 1988—1989 年。平均吸毒时间为 (12.45 ± 6.31) 年, 最长达 34 年(表 1)。

表 1 196 例 HIV 感染者人口学特征

特征	例数	构成比 (%)	特征	例数	构成比 (%)
感染时年龄(岁)			职业		
<30	119	60.7	农民	185	94.4
≥30	77	39.3	家务及待业	9	4.6
民族			工人	2	1.0
傣族	144	73.5	婚姻状况		
景颇族	35	17.9	已婚	112	57.1
汉族	16	8.2	未婚	58	29.6
白族	1	0.5	离婚	26	13.3

2. 生存情况: 截止观察终点 2009 年 12 月 31 日, 196 例早期 HIV 感染者已有 177 例 (90.3%) 死亡, 10 例 (5.1%) 存活, 存活者中 8 例为无症状感染者, 2 例为艾滋病, 9 例 (4.6%) 失访, 失访时均为无症状感染者。已死亡者平均死亡年龄 (28.1 ± 7.3) 岁。因艾滋病或艾滋病相关综合征死亡的感染者平均死亡年龄为 (27.4 ± 7.6) 岁。

3. 死因分布及死亡密度: HIV 感染者死亡密度为 98.1/1000 人年, 艾滋病的死亡密度为 54.9/1000 人年。177 例死亡中, 除因艾滋病死亡 99 例 (55.9%) 外; 非疾病死亡 41 例 (23.2%), 包括吸毒过量死亡 (23 例)、意外死亡 (12 例)、饮酒死亡 (4 例) 和自杀死亡 (2 例); 因其他疾病死亡 22 例 (12.4%); 包括疟疾死亡 (5 例)、败血症死亡 (4 例) 以及其他病因死亡等。另有死亡原因不详 15 例, 死亡前均未被诊断为艾滋病。

4. 生存时间及潜伏期: 以死亡为结局事件, 196 例 HIV 感染者确诊为 HIV 感染后的中位生存时间为 8.6 年, 95% CI 为 7.6 ~ 9.7 年 (图 1)。以艾滋病死亡为结局事件, 196 例 HIV 感染者从确诊为 HIV 感染

至死亡中位生存时间为 11.3 年, 95%CI 为 10.3 ~ 12.8 年(图 1)。由艾滋病到死亡平均经历一年时间, 推算静脉注射吸毒人群 HIV 中位潜伏期约为 10.3 年, 95%CI 为 9.3 ~ 11.8 年。

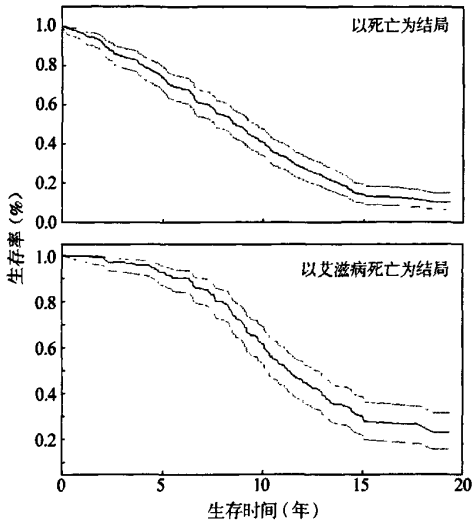


图 1 196 例早期 HIV 感染者生存曲线及 95%CI

5. 生存时间影响因素: 以死于艾滋病为结局事件, 研究主要因素包括感染 HIV 时的年龄 (<30 岁 = 0, ≥30 岁 = 1)、民族(汉族 = 0, 少数民族 = 1)、职业(农民 = 0, 其他职业 = 1)、婚姻状态(已婚 = 0, 未婚/离婚 = 1)、吸毒时间。将 5 个变量分别引入单因素 Cox 回归模型进行分析, 结果显示感染时的年龄、吸毒时间对 HIV 感染者的生存时间有影响。感染时的年龄越大, 感染者的生存时间越短。吸毒时间越短, 感染者的生存时间越长(表 2)。

表 2 艾滋病生存时间影响因素 Cox 回归分析

影响因素	OR 值(95%CI)	P 值
感染 HIV 时年龄(岁)	<30*	1.000
	≥30	1.849(1.239 ~ 2.759)
民族	汉族*	1.000
	少数民族	5.784(0.806 ~ 41.489)
职业	农民*	1.000
	其他	0.351(0.086 ~ 1.424)
婚姻状态	已婚*	1.000
	未婚/离婚	0.646(0.425 ~ 0.983)
吸毒时间(年)	0.663(0.606 ~ 0.726)	<0.001

注: * 参照组

讨 论

云南省于 1987 年首次发现艾滋病传入病例^[3]。我国居民 HIV 阳性者较集中发现于 1989 年 8—12 月与缅甸接壤的德宏州瑞丽市戒毒中心的静脉注射吸

毒人群, 后经反复确认核对, 在陇川县、潞西市亦发现同类人群的 HIV 感染者, 系我国早期发现的首批 HIV 感染者。全部为男性, 少数民族居多, 以农民为主, 绝大多数曾有静脉注射吸毒行为史和共用未经消毒的注射器^[4]。

本次研究显示, 静脉注射吸毒人群 HIV 感染者中以艾滋病死亡为主要死因。在发展为艾滋病前的死亡率较高, 与其他的研究相似^[5,6]。主要死因分为两类, 除艾滋病外的其他疾病及非病死亡, 且后者所占比例高于前者。疟疾、败血症是其他疾病死亡中的主要死因, 吸毒过量、意外伤亡是非病死亡中的主要死因, 仅次于艾滋病; 非疾病死亡所占比例较高。疟疾为其他疾病中 HIV 感染者死亡数最多的病种, 这也与云南边境地区疟疾死亡率较高有关^[7]; 其余死因与同类研究结果相似^[8,9]。静脉注射吸毒人群非艾滋病高死亡率, 提示在对该类人群进行 HIV/AIDS 疫情估计与预测或制定相关治疗措施时应考虑这个因素。欧美国家常用反向计算法估计既往 HIV 感染率及预测新发艾滋病例数, 利用既往报告的艾滋病例数及 HIV 潜伏期数据获得^[10-12]。又如, 笔者使用 Spectrum Project Package 政策模型估计新发艾滋病例数、预测需要接受抗病毒治疗人数时, 都会应用到潜伏期数据。HIV 潜伏期的数据是以所有的 HIV 感染者最终发展为艾滋病为前提。而很多静脉注射吸毒 HIV 感染者在疾病发展为艾滋病前已经死亡, 导致报告的该人群艾滋病例数减少, 考虑非艾滋病死亡与不考虑非艾滋病死亡的 HIV 潜伏期数据是不一样的, 这些就会导致估计的结果产生偏倚, 结果偏高会增加不必要的经济负担, 如果过低则会使很多感染者不能接受应有的治疗。

本次研究根据当时邻国缅甸的 HIV 感染情况以及以前当地 HIV 感染的资料确定 HIV 感染时间。个别吸毒者的吸毒历史始于 20 世纪 50 年代之前, 绝大多数始于 1985 年后, 更集中于 1988、1989 年。1984 年首次出现静脉吸毒者后, 早期感染者静脉注射吸毒行为绝大多数集中在 1988—1989 年, 少数人在 1986—1987 年开始注射^[4], 距离发现 HIV 感染时间在 2 年以内。本次研究中, 研究对象约 82% 的人在 1988 年开始首次静脉注射吸毒, 与以往资料记载的相符, 因此, 选择以首次检测 HIV 抗体阳性时间作为感染时间。

本次研究静脉注射吸毒人群感染 HIV 后的中位生存时间约为 8.6 年, 低于 UNAIDS 推荐的平均 9.5 年, 与郑锡文等^[13]对同一地方相同人群的研究结果

相近;考虑了非艾滋病死亡的情况,即将非艾滋病死亡者与尚存活者和失访者均做为删失值处理,则感染 HIV 的中位生存时间为 11.3 年,较以死亡为结局的中位生存时间长,原因是将死于除艾滋病外的其他死因者视为删失,即将已经死亡者视为到观察结束时仍存活,增加了对存活时间的贡献,产生了竞争死亡偏倚。

本次研究对象为男性静脉注射吸毒人群,结果显示,感染 HIV 时的年龄越小,感染者生存时间越长;感染时的年龄是影响疾病进程的一个重要因素。长时间吸毒会降低生存时间^[14]。

参 考 文 献

[1] Ma Y, Li ZZ, Zhang KX, et al. HIV was first discovered among injection drug users in China. *Chin J Epidemiol*, 1990, 11 (3) : 184. (in Chinese)
马瑛,李祖正,张开祥,等.首次在我国吸毒人群中发现艾滋病病毒感染者. *中华流行病学杂志*, 1990, 11(3):184.

[2] Schneider M, Zwahlen M, Egger M. Natural history and mortality in HIV-positive individuals living in resource-poor settings: a literature review. In. Edited by HQ/03/463871 UO. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2005. Available at: <http://www.epidem.org/publications.htm> (accessed December, 2009).

[3] Zheng XW, Zhu L, Yang GH, et al. AIDS Surveillance in China (1985-1988). *Chin J Epidemiol*, 1989, 10(2):65-67. (in Chinese)
郑锡文,朱棣,杨功焕,等.中国 1985-1988 年艾滋病监测报告. *中华流行病学杂志*, 1989, 10(2):65-67.

[4] Zhao SD, Cheng HH, Zhang JP, et al. AIDS Surveillance in Yunnan province of China(1986-1990). *Chin J Epidemiol*, 1991, 12(2):72-74. (in Chinese)
赵尚德,程何荷,张家鹏,等.云南省艾滋病监测报告(1986-1990). *中华流行病学杂志*, 1991, 12(2):72-74.

[5] Laurichesse HA, Mortimer J, Evans BG, et al. Pre-AIDS mortality in HIV-infected individuals in England, Wales and Northern Ireland, 1982-1996. *AIDS*, 1998, 12(6):651-658.

[6] van Haastrecht HJ, van den Hoek AJ, Coutinho RA. High mortality among HIV-infected injecting drug users without AIDS diagnosis: implications for HIV infection epidemic modellers? *AIDS*, 1994, 8(3):363-366.

[7] Zhu DF. Analysis of Malaria prevalent status in Yunnan province in 1980-1989. *Chin J Parasit Dis Control*, 1990, 3(4):263-266. (in Chinese)
朱德福.云南省 1980-1989 年疟疾流行态势分析. *中国寄生虫防治杂志*. 1990, 3(4):263-266.

[8] Brettle RP, Chiswick A, Bell J, et al. Pre-AIDS deaths in HIV infection related to intravenous drug use. *Q J Med*, 1997, 90 (10):617-629.

[9] Prins M, Hernandez Aguado IH, Brettle RP, et al. Pre-AIDS mortality from natural causes associated with HIV disease progression: evidence from the European Seroconverter Study among injecting drug users. *AIDS*, 1997, 11(14):1747-1756.

[10] Amundsen EJ, Aalen OO, Stigum H, et al. Back-calculation based on HIV and AIDS registers in Denmark, Norway and Sweden 1977-1995 among homosexual men: estimation of absolute rates, incidence rates and prevalence of HIV. *J Epidemiol Biostat*. 2000, 5(4):233-243.

[11] Gail MH, Brookmeyer R. Methods for projecting course of acquired immunodeficiency syndrome epidemic. *J Natl Cancer Inst*, 1988, 80(12):900-911.

[12] Bloom DE, Glied S. Projecting the number of new AIDS cases in the United States. *Int J Forecast*, 1992, 8(3):339-365.

[13] Zheng XW, Zhang JP, Wang XS, et al. The natural history of HIV infection among IDUs in Ruili, Yunnan province, China. *Chin J Epidemiol*, 2000, 21(1):17-18. (in Chinese)
郑锡文,张家鹏,王小善,等.云南省瑞丽市吸毒人群艾滋病病毒感染自然史研究. *中华流行病学杂志*, 2000, 21(1):17-18.

[14] The Italian Seroconversion Study. Disease progression and early predictors of AIDS in HIV-seroconverted injecting drug users. *AIDS*, 1992, 6(4):421-426.

(收稿日期:2010-02-20)

(本文编辑:尹廉)