

· 现场调查 ·

云南省德宏州HIV感染者的阴性配偶中新发感染率研究

段松 杨跃诚 项丽芬 叶润华 贾曼红 罗红兵 赵余仙 任达 濮永成
韩文香 杨忠桔 李维美 王继宝 李艳玲 杨锦 傅卓华 何纳

【摘要】 目的 了解德宏州HIV感染者的阴性配偶中HIV新发感染率。方法 2005年11月始在HIV感染者的阴性配偶中建立前瞻性队列,每6个月随访,进行问卷调查和HIV检测。结果至2008年6月底共纳入研究对象790人,随访观察702人,2006—2008年随访期间发病密度为2.58/100人年,各年度发病密度分别为2.22/100人年、2.95/100人年、2.74/100人年。Cox回归模型结果显示,与发病风险有关的因素有:居住于盈江县[风险比(HR)=4.37,95%CI:1.48~12.90, $P=0.008$]、有吸毒史(HR=3.49,95%CI:1.09~11.18, $P=0.035$)以及配偶(指感染者)未接受过抗病毒治疗(HR=3.60,95%CI:1.41~9.16, $P=0.007$)。结论 德宏州HIV感染者的阴性配偶中HIV新发感染率较高,针对某些地区以及本人有吸毒史、或其HIV阳性配偶未接受抗病毒治疗的感染者配偶仍需加强HIV预防干预。

【关键词】 艾滋病; 艾滋病阴性配偶; 新发感染率; 前瞻性队列

Incidence and risk factors of HIV infection among sero-negative spouses of HIV patients in Dehong prefecture of Yunnan province DUAN Song¹, YANG Yue-cheng¹, XIANG Li-fen¹, YE Run-hua¹, JIA Man-hong², LUO Hong-bing², ZHAO Yu-xian³, REN Da⁴, PU Yong-cheng⁵, HAN Wen-xiang⁶, YANG Zhong-ju⁶, LI Wei-mei⁷, WANG Ji-bao¹, LI Yan-ling¹, YANG Jin¹, FU Zhuo-hua⁸, HE Na⁸.
1 Dehong Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Luxi 678400, China; 2 Yunnan Center for Disease Control and Prevention; 3 Yingjiang Center for Disease Control and Prevention; 4 Luxi Center for Disease Control and Prevention; 5 Longchuan Center for Disease Control and Prevention; 6 Ruili Center for Disease Control and Prevention; 7 Lianghe Center for Disease Control and Prevention; 8 Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University

Corresponding author: HE Na, Email: nhe@shmu.edu.cn

This work was supported by grants from the National Science and Technology Support Projects for the "Tenth Five-Year Plan" of China (No. 2004BA719A14) and the National Science and Technology Major Projects of China (No. 2008ZX10001-016).

【Abstract】 **Objective** To study the HIV incidence and risk factors among sero-negative spouses of HIV patients in Dehong prefecture of Yunnan province. **Methods** A cohort of sero-negative spouses of the HIV patients had been developed and followed up since November, 2005. HIV new infections and related behaviors had been investigated every six months. **Results** By the end of June, 2008, 790 sero-negative spouses of HIV patients had been recruited, of whom 702 were followed-up for at least one time. During the total 1202.35 person-years, 31 new HIV infections were identified, with an overall incidence of 2.58/100 person-years. The HIV incidence rates were 2.22/100 person-years in 2006, 2.95/100 person-years in 2007 and 2.74/100 person-years in 2008. Data from the Cox proportional hazard regression model indicated that those who resided in Yingjiang county [hazard ratio (HR) = 4.37, 95% CI: 1.48-12.90, $P=0.008$], ever using drugs (HR=3.49, 95% CI: 1.09-11.18, $P=0.035$), or having an HIV-infected spouse who never exposed to antiretroviral treatment (HR=3.60, 95% CI: 1.41-9.16, $P=0.007$) were at higher risk for HIV infection. **Conclusion** Sero-negative spouses of HIV patients in Dehong prefecture of Yunnan province had a relatively high incidence of HIV new infection during 2006-2008. More efforts should put on those people living in these areas, having a history of drug use or having an HIV-infected spouse who had never been exposed to antiretroviral treatment.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Sero-negative spouses of HIV patients; Emerging incidence; Prospective cohort

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.09.009

基金项目:国家“十五”科技攻关项目(2004BA719A14);国家“十一五”科技重大专项(2008ZX10001-016)

作者单位:678400 潞西,云南省德宏州疾病预防控制中心(段松、杨跃诚、项丽芬、叶润华、王继宝、李艳玲、杨锦);云南省疾病预防控制中心(贾曼红、罗红兵);盈江县疾病预防控制中心(赵余仙);泸西市疾病预防控制中心(任达);陇川县疾病预防控制中心(濮永成、韩文香);瑞丽市疾病预防控制中心(杨忠桔);梁河县疾病预防控制中心(李维美);复旦大学公共卫生学院流行病学教研室 公共卫生安全教育部重点实验室(傅卓华、何纳)

通信作者:何纳, Email: nhe@shmu.edu.cn

HIV感染者的HIV阴性配偶(阴性配偶)因与HIV感染者性接触而具有很高的HIV感染风险;同时,感染HIV的育龄女性又可以经母婴传播途径将HIV传染给其子女,因此HIV感染者的阴性配偶是艾滋病监测和预防干预的重点人群之一。云南省德宏州于1989年从静脉注射毒品者(IDU)中发现了我国最早的HIV感染局部暴发^[1],截止2009年12月底,全州累计报告HIV感染者数已达16 408例。其中,1990年首次从HIV感染者的阴性配偶中发现了HIV阳性者,感染率为3%,此后对该人群的流行病学监测显示:1992、1995、1997和2002年该人群的HIV感染率分别为5%、11%、13%和19%,呈明显上升趋势^[2]。由于感染者基数大,配偶之间的传播已成为全州艾滋病流行的重要途径之一。为此,德宏州疾病预防控制中心(CDC)自2005年起在云南省CDC的支持下,逐步建立HIV感染者阴性配偶的流行病学队列,旨在观察和掌握该人群中HIV新发感染率及其影响因素。

对象与方法

1. 研究现场:云南省德宏州下辖5县(市),为多民族聚居地,主要民族为汉族、傣族和景颇族等,总人口118.5万,其中少数民族人口59万。

2. 研究对象入组标准和随访:HIV感染者的配偶(包括固定性伴),入组时均为HIV阴性且年龄 ≥ 16 岁。本研究为开放性队列研究,全州各县(市)CDC根据疫情报告系统,按知情同意原则招募HIV感染者配偶,招募时对其进行HIV抗体检测,检测阴性者纳入研究。第一批对象于2005年11月入组,之后持续招募合格对象。随访频率为1次/6个月。入组和随访时均进行问卷调查收集其艾滋病相关知识、行为信息,并参照《全国艾滋病检测技术规范》抽取静脉血检测HIV。自参加基线调查后截止2008年底从未接受随访调查者被定义为失访。

研究对象的招募和随访由接受过培训的卫生专业人员负责;对于队列随访中新发现的HIV感染者,终止本研究的随访后纳入HIV感染者常规管理。

3. 相关定义:①HIV抗体转阳定义为研究终点事件,在本文中称为新发感染或发病;若研究对象离异或阳性配偶(指感染者)死亡,则随访终止;截尾事件定义为研究对象离异、配偶本人以及感染者死亡和失访。②暴露人时是以研究对象个体为单位计算,即最近一次检测为HIV阴性的时点与基线调查时点之差;对于随访期间新发现的HIV感染者,取其

HIV阳性检测时点与其最后一次检测为HIV阴性时点的中点,来估计其实际感染时点,并以该时点作为结局时点来计算其暴露人时。③发病密度=HIV新发感染人数/观察人年。

4. 统计学分析:以EpiData 3.0软件录入数据,以SPSS 15.0软件完成统计分析。用时协变量法检验各因素符合比例风险假定后(各因素时协变量的P值均 >0.05),用Cox比例风险模型对HIV新发感染率的影响因素进行单因素和多因素分析。

结 果

1. 研究对象基本情况:至2008年12月底,共纳入研究对象889人,其中99人系2008年7—12月间新纳入,尚未到第一次随访时间,故未进入本研究分析。因此,实际纳入研究的对象共790人,其中2005年11—12月第一批入组363人,2006年年初至2008年6月陆续入组427人。790人均来自于德宏州所辖的5县(市);以女性为主(84.7%);平均年龄36.3岁;民族以汉族(30.6%)、傣族(36.1%)和景颇族(27.1%)为主;65.4%的研究对象为初中以下文化程度(表1);绝大部分(94.6%)研究对象为HIV感染者的配偶,其余5.4%的研究对象为HIV感染者的固定性伴。

2. 随访和失访:790名研究对象中,失访88人。失访者以女性为主(80.7%);平均年龄35.3岁;以汉族(36.4%)、傣族(34.1%)和景颇族(25.9%)为主;初中以下文化程度者占81.8%;84.1%为感染者配偶。随访期间,47名研究对象的阳性配偶(指感染者)死亡,2名研究对象本人死亡,7名研究对象离异(表2)。

有702人至少随访1次,最多者随访7次,中位随访次数为4次;中位随访时间为1.76年;参加随访者以女性为主(85.2%);平均年龄36.4岁,年龄最小者16岁;以汉族(29.9%)、傣族(36.3%)和景颇族(27.4%)为主;63.4%为初中以下文化程度(表1)。

失访者和随访者在性别($\chi^2=1.223, P=0.269$)、年龄($t=-1.189, P=0.235$)、民族($\chi^2=1.768, P=0.622$)分布上的差异无统计学意义;失访者中初中以下文化程度者百分比($\chi^2=11.742, P=0.001$)、来自于盈江县者比例($\chi^2=19.541, P<0.001$)均高于随访者。

3. HIV新发感染率或发病密度:随访的702人累积观察1202.35人年,随访期间新发HIV感染者31人,发病密度为2.58/100人年;其中男、女性发病

表1 云南省德宏州5县(市)研究对象社会人口学特征及其与HIV新发感染率关系的Cox回归分析

特征	纳入人数	观察人数	HIV新发感染例数	观察时间(人年)	发病密度(/100人年)	调整HR值(95%CI)	P值
居住地							
瑞丽	134	123	5	213.97	2.34	2.05(0.56 ~ 7.52)	0.280
潞西	117	102	4	179.72	2.23	2.23(0.57 ~ 8.64)	0.247
梁河	61	59	1	110.02	0.91	1.30(0.14 ~ 12.41)	0.822
盈江	274	225	16	318.83	5.02	4.37(1.48 ~ 12.90)	0.008
陇川	204	193	5	379.82	1.32	1.00	
性别							
男	121	104	4	160.91	2.49	1.00	
女	669	598	27	1041.45	2.59	0.72(0.23 ~ 2.29)	0.582
年龄(岁)							
16~	82	69	3	96.75	3.10	1.00	
26~	302	266	6	468.86	1.28	0.46(0.11 ~ 1.87)	0.278
36~	293	269	16	479.35	3.34	1.01(0.29 ~ 3.53)	0.980
46~	113	98	6	157.40	3.81	1.07(0.26 ~ 4.36)	0.925
民族							
汉	242	210	6	337.94	1.78	1.00	
傣	285	255	14	434.92	3.22	1.07(0.37 ~ 3.11)	0.904
景颇	214	192	8	352.40	2.27	1.52(0.48 ~ 4.83)	0.482
其他	49	45	3	77.09	3.89	2.42(0.58 ~ 10.15)	0.228
文化程度							
初中以下	517	445	25	755.16	3.31	1.00	
初中及以上	273	257	6	447.20	1.34	0.44(0.17 ~ 1.15)	0.096

注:HR为Cox回归分析所得,均调整控制了社会人口学变量的混杂作用

密度分别为2.49/100人年、2.98/100人年;2006、2007、2008年发病密度分别为2.22/100人年、2.95/100人年、2.74/100人年(表2)。

4. HIV新发感染的危险因素:运用Cox比例风险模型进行多因素分析发现,人口学因素中的住址县与HIV新发感染风险相关,来自于盈江县者感染风险高于来自陇川县者[风险比(HR)=4.37, 95% CI: 1.48 ~ 12.90, P=0.008](表1)。在控制人口学因素的混杂作用后,吸毒行为史以及阳性配偶(HIV感染者)是否接受抗病毒治疗与其阴性配偶的HIV新发感染风险相关,有过吸毒史者感染风险高于无吸毒史者(HR=3.49, 95% CI: 1.09 ~ 11.18, P=0.035),未接受过抗反转录病毒治疗(ART)的HIV感染者的阴性配偶感染风险高于接受过ART的HIV感染者的阴性配偶(HR=3.60, 95% CI: 1.41 ~ 9.16, P=0.007),见

表3。

讨 论

本文系对HIV感染者阴性配偶开展的大规模前瞻性队列研究。结果发现2006—2008年云南省德宏州HIV感染者的阴性配偶中HIV新发感染密度依次分别为2.22/100人年、2.95/100人年和2.74/100人年,总体情况较为平稳。该结果与我国中部某省回顾性队列研究的HIV感染发病率接近(2.3%)^[3],但明显低于新疆地区的一项小样本研究结果(32.49/100人年)^[4],可能原因是本研究得到的是德宏州全面实施艾滋病综合防治后的新发感染率。事实上,德宏州自2005年起将感染者配偶的告知、HIV检测和安全套推广使用作为一项常规工作在全州开展,目前全州新报告感染者的配偶告知率和配偶HIV检测率均在90%;来自于德宏州的一项小样本研究报告了安全套推广在阻断家庭内二代传播的作用^[2]。

本研究发现有吸毒史的阴性配偶HIV感染风险较高,而研究对象均否认有注射和共用针具行为,其感染风险高的原因可能是吸毒者依从性差,有更多的暴露于危险性行为。因此,对吸毒者安全性行为教育的干预同样重要。研究还发现,未接受ART的感染者其阴性配偶感染风险高于接受ART感染者

表2 HIV感染者的阴性配偶不同年度、不同性别HIV新发感染率

性别	年份	初人组人数	期间入组人数	期间截尾人数*			HIV新发感染例数	观察时间(人年)	发病密度(/100人年)
				离异	感染者死亡	本人死亡			
男	2005	0	30	0	0	0	0	2.10	0
	2006	30	44	1	0	0	1	47.94	4.17
	2007	70	33	3	3	0	2	63.09	1.58
	2008	94	14	-	-	-	14	47.78	2.09
	计		121	4	3	0	17	160.91	2.49
女	2005	0	333	0	0	0	0	24.68	0
	2006	333	138	1	16	0	27	357.69	1.96
	2007	420	134	2	28	2	13	377.89	3.18
	2008	497	64	-	-	-	31	281.18	2.85
	计		669	3	44	2	71	1041.44	2.98
合计	2005	0	363	0	0	0	0	26.78	0
	2006	363	182	2	16	0	28	405.63	2.22
	2007	508	167	5	31	2	15	440.98	2.95
	2008	647	78	-	-	-	45	328.96	2.74
	计		790	7	47	2	88	1202.35	2.58

注: *当年发生的离异或死亡,需要通过次年的随访进行确定,因部分对象尚未完成2009年第一次随访,因此2008年离异和死亡人数未进行统计

表 3 研究对象行为学特征、感染者特征与 HIV 新发感染率关系的 Cox 回归分析

特 征	观察 人数	HIV 新发 感染例数	观察时间 (人年)	发病密度 (/100人年)	调整 HR 值 (95%CI)*	P 值
与 HIV 阳性配偶性行为频率						
无性行为	21	0	18.17	0	-	
<1次/月	69	3	76.40	3.93	1.04(0.25 ~ 4.32)	0.953
1次/月至1次/周	217	10	369.79	2.70	0.91(0.39 ~ 2.13)	0.828
>1次/周	395	18	737.99	2.44	1.00	
与 HIV 阳性配偶性行为安全套使用情况						
从不用	23	2	13.47	14.85	3.45(0.68 ~ 17.60)	0.137
有时用或一直使用	653	29	1167.31	2.48	1.00	
无性行为或信息缺失 [†]	26	0	21.58	0		
HIV 阳性配偶以外的性伴 [‡]						
无	652	30	1115.18	2.69	1.00	
有	50	1	87.18	1.15	0.51(0.07 ~ 3.92)	0.509
HIV 阳性配偶是否接受过 ART [§]						
是	302	6	571.36	1.05	1.00	
否	400	25	631.00	3.96	3.60(1.41 ~ 9.16)	0.007
研究对象本人吸毒史						
有	36	4	64.00	6.25	3.49(1.09 ~ 11.18)	0.035
无	666	27	1138.36	2.37	1.00	

注：*同表 1；[†]包括无性行为者 21 人和安全套使用信息缺失者 5 人；[‡]指阴性配偶的配偶，即感染者

的阴性配偶，提示 ART 在预防 HIV 家庭二代传播中的积极意义。有研究表明^[5-7]，不管是男性还是女性，ART 降低了生殖道分泌物中的 HIV 病毒载量，从而有可能减少传播的风险。还可能是，接受 ART 者和未接受 ART 者在接受健康教育和行为干预的频度和力度、高危行为改变等方面存在差异。因此，对于预防 HIV 家庭二代传播，应加强对那些未参加抗病毒治疗的感染者夫妻其行为干预力度。本研究同时发现，来自于盈江县者相对来说有较高的感染风险，究其原因值得后续研究深入探讨。夫妻性生活中坚持使用安全套能有效预防 HIV 传播^[8]，本研究因为样本量的关系，未观察到安全套使用与 HIV 感染风险之间的统计学联系。此外有部分对象自我报告在夫妻性生活中一直使用安全套，但却发生了 HIV 感染，说明在随访的行为学调查中，这些对象有意隐瞒了安全套使用实情，提示以后对艾滋病防治措施效果进行评估时不能仅仅依靠调查对象自我报告的行为学指标，而应尽可能采用艾滋病性病新发感染率等客观的生物学指标。

来自盈江县的失访者有较高比例，而研究结果表明该县的研究对象具有相对较高的 HIV 感染风险，提示因失访而导致的偏倚可能使研究结果低估了队列对象的 HIV 新发感染率。

影响夫妻间 HIV 传播相关的因素包括感染者一方的疾病进展、双方的生物学特征、行为学特征等因素^[2,8]，本研究主要分析了 HIV 感染者的阴性配偶人口学因素和行为学因素对其 HIV 新发感染的影响，

后续的研究还将结合感染者的免疫状况、疾病进展等因素进行深入探讨。

参 考 文 献

[1] Ma Y, Li ZZ, Zhang KX, et al. Identification of HIV infections among drug users for the first time in China. Chin J Epidemiol, 1990, 11 (3):184-185. (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感染者.中华流行病学杂志,1990,11(3):184-185.

[2] Duan S, Xiang LF, Ye RH, et al. HIV infection among spouses of HIV-infected individuals after familial condom promotion programs in Dehong prefecture. Chin J AIDS & STD, 2006, 12(5):457. (in Chinese)
段松,项丽芬,叶润华,等.德宏州 HIV 感染者家庭安全套推广使用后配偶 HIV 感染状况分析.中国艾滋病性病,2006,12(5):457.

[3] Chen SL, Zhao HR, Zhang YQ, et al. Retrospective cohort study on transmission of human immunodeficiency virus type 1 between spouses. Chin J AIDS & STD, 2009, 15(1):21-23. (in Chinese)
陈素良,赵宏儒,张玉琪,等. HIV-1 夫妻间传播的回顾性队列研究.中国艾滋病性病,2009,15(1):21-23.

[4] Mao YR, Zheng XW, Re ZY, et al. An epidemiological study on sexual transmission of human immunodeficiency virus among pre-marital group in Yining city, Xinjiang. Chin J Epidemiol, 2004, 25(4):322-324. (in Chinese)
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传播研究.中华流行病学杂志,2004,25(4):322-324.

[5] Fiore JR, Suligoi B, Saracino A, et al. Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. AIDS, 2003, 17(15):2169-2176.

[6] Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. AIDS, 2000, 14(4):415-421.

[7] Chan DJ, Ray JE, McNally L, et al. Correlation between HIV-1 RNA load in blood and seminal plasma depending on antiretroviral treatment status, regimen and penetration of semen by antiretroviral drugs. Curr HIV Res, 2008, 6(5):477-484.

[8] Kumarasamy N, Venkatesh KK, Srikrishnan AK, et al. Risk factors for HIV transmission among heterosexual discordant couples in South India. HIV Med, 2009 Available at: DOI: 10.1111/j.1468-1293.2009.00760.x.

(收稿日期:2010-01-04)

(本文编辑:张林东)