

# 中国既往不安全有偿供血感染 HIV 者自然史双向性队列研究

张福杰 豆智慧 于兰 马烨 汪宁 曹广华 李传涛 赵金先 孟向东  
乔晓春 霍伟 赵红心 刘中夫 王烈 尚红

**【摘要】目的** 探讨中国既往不安全有偿供血员 HIV 感染自然史及其影响因素。**方法** 采用双向性队列研究方法,从国家艾滋病综合防治示范区中抽取 6 个省的 10 个县(区),选择所有 2006 年 7 月 24 日前发现并确认既往不安全有偿采血(浆)者 HIV/AIDS 病例,收集其感染、发病、死亡信息及影响因素。采用 SPSS 12.0 统计软件分析。**结果** (1)在 7551 例 HIV 感染者中,典型进展者 6533 例(86.52%,其中 AIDS 患者 4757 例),快速进展者 108 例(1.43%),长期不进展者 910 例(12.05%)。(2)目前已经进展为 AIDS 者 4865 例(64.43%),AIDS 中位潜伏期为 9 年(95% CI:8.96~9.04);至今累计未应用抗病毒药物治疗者 1157 例(占 AIDS 23.78%),其中死亡 283 例,这些未治疗的 AIDS 死亡者中位生存时间为 6 个月(95% CI:4~7),2、3 年病死率分别为 95%、99%。(3)AIDS 潜伏期长短与性别、感染 HIV 时年龄无关( $P>0.05$ );未治疗的 AIDS 患者生存时间长短与性别有关( $P<0.05$ ),但与诊断 AIDS 时年龄、文化程度、婚姻无关( $P>0.05$ )。**结论** 研究结果与 UNAIDS 提出的成年人慢速疾病进展规律比较,所得潜伏期略长而 AIDS 自然生存期较短,但与其他途径感染 HIV 人群潜伏期相近。

**【关键词】** HIV 感染;中位潜伏期;中位生存期;双向性队列研究

An ambispective cohort study of the natural history of HIV infection among former unsafe commercial blood and plasma donors ZHANG Fu-jie\*, DOU Zhi-hui, YU Lan, MA Ye, WANG Ning, CAO Guang-hua, LI Chuan-tao, ZHAO Jin-xian, MENG Xiang-dong, QIAO Xiao-chun, HUO Wei, ZHAO Hong-xin, LIU Zhong-fu, WANG Lie, SHANG Hong. \*National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China  
Corresponding author: SHANG Hong, Email: p3lab@yeah.net

**【Abstract】Objective** Discussing the natural history and the influencing factors of HIV infection among former commercial blood and plasma donors engaged in unsafe blood donation practices in China. **Methods** Using ambispective cohort study, with data obtained from ten counties (districts) from six provinces in the National AIDS Control Demonstration Area. HIV / AIDS cases were found and confirmed prior to July 24, 2006 being former commercial blood. Plasma donors were selected and data regarding infection, incidence, death, and influencing factors was collected. Analysis was performed using SPSS 12.0 statistical analysis software. **Results** (1) In 7551 cases of HIV infection, there were 6533 typical progressors (86.52%, 4757 cases of AIDS), 108 rapid progressors (1.43%), 910 long-term non-progressors (12.05%) with 4865 cases progressed to AIDS (64.43%). The median incubation period for HIV progression to AIDS was nine years (95% CI:8.96-9.04). (2) According to data, from a total of 1157 AIDS cases without ARV therapy (23.78% of total AIDS cases), there were 283 confirmed AIDS-related deaths, of which the median survival time was 6 months (95% CI:4-7) and the two and three year fatality rates were 95% and 99%, respectively. (3) The duration of HIV incubation period was irrespective to gender and age at the time of HIV infection ( $P>0.05$ ). Length of survival for untreated AIDS showed correlation to gender ( $P<0.05$ ) but no correlation with culture, marital status or age at the time of diagnosis of AIDS ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Compared with the UNAIDS theory regarding slow disease progressors among adults, our study showed a longer AIDS incubation period and shorter outlook for untreated survival, but a similar incubation period for other routes of HIV infection.

**【Key words】** HIV infection; Median incubation period; Median survival time; Ambispective cohort study

基金项目:国家“十五”科技攻关课题资助项目(2004BA719A12);卫生部艾滋病防治应用性研究课题资助项目(WA2003-03)

作者单位:100050 北京,中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心治疗关怀室(张福杰、豆智慧、于兰、马烨、汪宁、刘中夫);河南省上蔡县疾病预防控制中心(曹广华);安徽省利辛县疾病预防控制中心(李传涛);湖北省南漳县疾病预防控制中心(赵金先);吉林省疾病预防控制中心(孟向东);山西省疾病预防控制中心(乔晓春);山东省菏泽市疾病预防控制中心(霍伟);北京地坛医院(赵红心);中国医科大学公共卫生学院(王烈);中国医科大学附属第一医院卫生部艾滋病免疫学重点实验室(尚红)

通讯作者:尚红, Email: p3lab@yeah.net

我国 HIV 感染者中既往不安全有偿供血(浆)途径感染者占 10.7%<sup>[1]</sup>,主要在河南及其周边的安徽、山东、湖北、山西等中部省份。通过近几年对这些省份 HIV 高流行村的回顾性流行病学调查显示,该人群 HIV 感染率为 0.2%~56.1%<sup>[2]</sup>。我国在 1994 年发现首例既往不安全有偿供血感染 HIV 阳性病例<sup>[3]</sup>。1996 年 12 月国务院颁布《血液制品管理条例》,严令禁止和取缔非法和不规范采供血(浆)行为<sup>[4]</sup>。2004 年各省按卫生部要求对既往不安全有偿采供血者全面筛查,绝大多数现存活的既往不安全有偿供血感染的 HIV/AIDS 病例被发现和确认(“大筛查”)<sup>[1]</sup>,大部分病例已进入发病期和死亡期,呈现群体发病死亡高峰现象。“大筛查”为本文 HIV 自然史研究提供了重要历史资料基础。

### 对象与方法

1. 研究现场:采用典型抽样方法,确定河南省驻马店市、安徽省亳州市、湖北省襄樊市各 1 个县,山东省菏泽市、山西省运城市各 3 个县及吉林省吉林市 1 个区。

现场特征:①各现场献血感染 HIV 者卖血史相似,呈现同期暴露、群体感染、集中发病现象。②各现场献血感染 HIV 者呈现农村局部地区灶状分布,家族性、村落性、地域性很强。③均为以农业为主的贫困县。④均为国家或省级 AIDS 综合防治示范区<sup>[1]</sup>,流行病学调查和治疗等资料较为翔实,具备回顾研究基础。

2. 研究对象:从研究现场(6 省 10 县/区)累积报告的 HIV/AIDS 病例(共计 9059 例)中,选取所有同时符合下列标准者(共计 7551 例)。

(1)入选标准:①现住址为当地(此与户籍相同者 98.56%);②2006 年 7 月 24 日前发现并经省级以上具备资质认证资格的 HIV 确认实验室进行蛋白印迹试验(WB)确认 HIV 抗体阳性;③既往(1993-1997 年)有偿供血/浆史;④1995 年为成年人( $\geq 18$  岁),即存在卖血感染可能性。

(2)排除标准:①排除其他途径感染的可能性(如输血史、静脉吸毒史与商业性行为史等);②本文从 AIDS 到死亡的自然生存期对象中,排除已经接受抗病毒治疗(ART)者。

3. HIV/AIDS 病例诊断标准:依据中华人民共和国国家标准《HIV/AIDS 诊断标准和处理原则》<sup>[5]</sup>。

4. ART 标准:依据《国家免费艾滋病抗病毒药物

治疗手册》技术规范<sup>[5]</sup>。本研究观察对象 3 种临床结局标准<sup>[5,6]</sup>:缓慢进展者(SP)即截止到观察终点时,不伴 AIDS 相关症状/疾病,CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞 $\geq 500$  个/ $\mu\text{l}$ ,潜伏期 $\geq 12$  年,未接受过任何 HAART 治疗者;快速进展者(RP)即 HIV 感染后 5 年内进展为 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞 $< 200$  个/ $\mu\text{l}$ 或者伴有 AIDS 指征性疾病者;典型进展者(TP)即介于 SP 与 RP 之间,200 个/ $\mu\text{l}$  $\leq$  CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞 $< 500$  个/ $\mu\text{l}$ ,不伴 AIDS 指征性疾病为 HIV 感染者;CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞 $< 200$  个/ $\mu\text{l}$ 或伴有 AIDS 指征性疾病为 AIDS 病例。

### 5. 研究方法:

(1)双向性队列研究方法:本研究观察起点为有偿供血人群 HIV 感染时间(1995 年前后),从感染到研究起点 2004 年 11 月期间的资料(尤其 AIDS 诊断死亡资料),来自历史记录(包括当地 HIV/AIDS 病例报告资料、流行病学资料、AIDS 患者医院或疾病预防控制部门的所有病历和随访记录、其他部门有关记录及当地有关非法采供血/浆站信息等)和回顾调查(核对现有历史资料中缺失有误的必要信息)。2005 年及以后资料来自课题现场调查(对新入选研究对象的相关调查,以入户调查方式为主,结合知情者访谈)和随访调查(对未治疗者或发病死亡结局不明确者,每 6 个月 1 次随访以明确结局)。观察终点为 2006 年 7 月 24 日。

(2)研究内容:①关键信息:HIV 感染时间、HIV 确认时间、AIDS 发病时间、ART 时间、死亡时间、死亡原因、失访时间、观察终点状态;②影响因素信息:包括人口学特征(性别、出生日期、婚姻、文化程度、职业等)、疾病状态(机会性感染、AIDS 指征疾病、CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞水平、随访状态)和选择信息(献血史、感染途径、现住址或者户籍所在地)。

(3)关键变量确定:①HIV 感染时间:本研究将既往不安全有偿供血(浆)感染 HIV 时间确定为 1995 年前后(1994-1996 年)<sup>[3,4,7-10]</sup>。已有文献、文件、媒体、报道对既往有偿供血感染 HIV 时间表述为“1995 年前后”<sup>[8,10]</sup>;各研究现场认可当地既往有偿献血感染 HIV 时间主要集中于 1995 年前后。②AIDS 诊断时间:CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞 $< 200$  个/ $\mu\text{l}$ 最早检测日期或 AIDS 指征疾病最早调查日期。③死亡时间或原因:依据现场历史记录,或查阅医院记录或由家属和其他知情人提供。

6. 统计学分析:用寿命表描述该人群从感染

HIV 到发病(AIDS)、从发病到死亡的时间分布规律。用 Kaplan-Meier 过程图示 AIDS 发病或死亡变化趋势。用 Cox 回归探讨影响 AIDS 发病或死亡各种因素。从感染 HIV 到发病(AIDS)的自然发病曲线以是否 AIDS 为结局事件、以诊断 AIDS 年份与感染 HIV 年份(本研究确定为 1995 年)之差为 AIDS 潜伏期时间(年);从 AIDS 到死亡的自然生存曲线以是否 AIDS 相关疾病死亡为结局事件、以死亡日期与诊断 AIDS 日期之差为生存时间(月)。统计软件为 SPSS 12.0。

### 结 果

#### 1. 一般情况:

(1)人口学特征:7551 例研究对象中男 3716 例(49.21%),女 3835 例(50.79%);检出时年龄最小 18 岁,最大 72 岁,平均(40.63±8.60)岁;婚姻状态以已婚为主,6604 例(87.46%),未婚 277 例(3.46%),离异或丧偶 623 例(8.25%);文化程度分布文盲 1128 例(14.94%),小学 3597 例(47.64%),初中 2591 例(34.31%);职业分布以农民为主,7460 例(98.79%);民族以汉族为主,7413 例(98.13%);籍贯地区以河南省最多,为 6190 例(81.98%),安徽省 902 例(11.95%),湖北省 139 例、山西省 133 例、山东省 100 例、吉林省 87 例。

(2)HIV 感染队列发病情况及结局:①符合研究对象条件 7551 例,其中 RP 108 例(1.43%),TP 6533 例(86.52%),SP 910 例(12.05%)。②截至观察终点 2006 年 7 月 24 日,7551 例 HIV 感染者中发病 4865 例(64.43%),艾滋病相关死亡 845 例(11.19%),其他原因死亡 187 例(2.48%),失访 196 例(2.60%)。③2003 年以后累积治疗 3708 例(占 AIDS 76.22%),治疗中死亡 559 例(占 ART 15.08%)。

2. AIDS 潜伏期时间分布:分析 4865 例 AIDS 潜伏期时间分布规律表明,HIV 感染后第 1-5 年中累积发病概率从 0% 上升到 0.5%,在第 6、7、8 年中开始快速增高,从 2.2% 上升到 46.5%,在第 9、10、11 年中开始迅速增高,各年累积发病概率分别为 76.3%、86.4%、100%。该人群潜伏期中位时间为 9 年(95% CI:8.96~9.04)(图 1)。

3. AIDS 生存期时间分布:分析 283 例未接受抗病毒治疗 AIDS 患者从 AIDS 诊断到死亡的生存率变化趋势,从动态变化看,累积生存率在发病后 0-6 个月下降最快(从 1 降到 0.508),在 7-12 个月继续

下降为 0.163,在 12-24 个月降至 0.046,36 个月时降到 0.011;从累积情况看,1 年生存率为 16.3%,2 年生存率为 5%,3 年生存率为 1%。中位生存时间为 6 个月(95% CI:4~7)(图 2)。

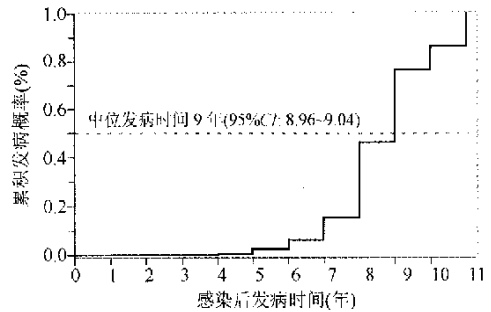


图1 4865 例 AIDS 患者发病时间曲线

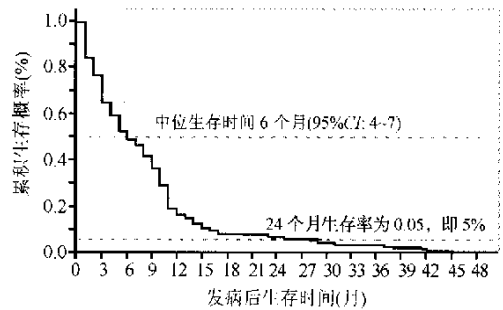


图2 283 例未抗病毒治疗 AIDS 患者生存时间曲线

4. AIDS 发病/死亡影响因素的 Cox 回归分析:由表 1 可见,AIDS 潜伏期长短与性别和感染 HIV 时年龄无关( $P>0.05$ );AIDS 发病后如果不接受抗病毒药物治疗,其发病后自然生存期长短与确诊 AIDS 时年龄、婚姻、文化程度无关( $P>0.05$ ),与性别有关,男性比女性死亡风险大,生存期短( $HR = 1.28, P = 0.04$ )。

### 讨 论

我国既往不安全有偿供血(浆)感染 HIV 人群是一个特殊群体,以已婚青壮年农民为主,文化程度低,生活地点固定;该人群是一个 1995 年前后同期暴露感染以后无续发感染者进入的定群队列。目前,国外未见既往不安全有偿供血(浆)途径感染 HIV 者自然史研究的报道,国内有少量小样本调查<sup>[3,7,8]</sup>。

本研究估计该人群暴露于 HIV 污染血液时间主要集中在 1995 年前后(1994-1996 年)<sup>[3,7,10]</sup>,这可能使实际上 1994 年以前卖血感染 HIV 者中位潜伏期时间低估。本文将 1995 年作为该人群 HIV 感染推测时间来计算 AIDS 潜伏期为 9 年,因此,本研究 AIDS 潜伏期范围 8-10 年。

表1 采血(浆)途径感染 HIV/AIDS 患者发病/死亡影响因素

影响因素	有效例数	单变量 Cox 回归			
		$\beta$	$\chi^2$ 值	P 值	HR 值(95% CI)
HIV 感染到 AIDS 发病					
性别					
男	2406	0.00	0.02	0.90	1.00(0.95~1.06)
女	2459				1.00
感染 HIV 时年龄(岁)					
18~	160				1.00
20~	727	0.04	0.18	0.68	1.04(0.87~1.23)
25~	1198	0.08	0.82	0.36	1.08(0.92~1.27)
30~	1011	0.07	0.66	0.42	1.07(0.91~1.27)
35~	606	0.08	0.76	0.38	1.08(0.91~1.29)
40~	719	0.10	1.25	0.26	1.10(0.93~1.31)
45~	272	0.17	2.88	0.09	1.18(0.97~1.44)
50~	117	0.13	1.07	0.30	1.13(0.89~1.44)
55~	41	0.07	0.17	0.68	1.07(0.76~1.51)
60~	14	0.50	3.18	0.07	1.64(0.95~2.84)
AIDS 发病到死亡(未治疗)					
性别					
男	169	0.25	4.09	0.04	1.28(1.01~1.64)
女	114				1.00
确诊 AIDS 时年龄(岁)					
24~	24				1.00
30~	51	0.12	0.21	0.65	1.13(0.68~1.86)
35~	67	0.23	0.89	0.35	1.26(0.78~2.05)
40~	39	0.23	0.74	0.39	1.26(0.75~2.13)
45~	41	0.03	0.01	0.91	0.97(0.58~1.63)
50~	20	0.02	0.01	0.95	1.02(0.56~1.88)
55~	28	0.16	0.31	0.58	1.17(0.67~2.06)
60~	13	0.02	0.01	0.95	1.02(0.51~2.04)
确诊 AIDS 时婚姻					
未婚	28				1.00
已婚/同居	249	0.11	0.32	0.57	0.89(0.60~1.32)
离异/丧偶	6	-0.15	0.10	0.75	0.86(0.33~2.23)
确诊 AIDS 时文化程度					
文盲	55				1.00
小学	155	0.25	2.40	0.12	1.28(0.94~1.75)
初中及以上	73	0.36	3.86	0.05	1.43(1.00~2.04)

7551 例既往不安全有偿供血(浆)感染 HIV 者存在 3 种临床结局。SP 为 12.05%，略高于国际报道的 8%~10%<sup>[5,6]</sup>；RP 为 1.43%，低于国际报道(8%)<sup>[6]</sup>；TP 为 86.52%。可能原因是：2004 年 HIV “大筛查”之前，大部分 RP 已经死亡和一部分未被诊断就已死亡的 TP，这些病例因为无相关资料记录或记录缺失未被分析，造成对象选择偏倚。

本研究显示既往不安全有偿供血(浆)感染 HIV 人群，从 HIV 感染到 AIDS 发病中位潜伏期为 9 年(95% CI: 8.96~9.04)。此结果短于 UNAIDS 提出发展中国家 HIV 感染中位潜伏期(9.5 年)<sup>[11]</sup>，略长于国内小样本类似研究的中位潜伏期 8.31 年<sup>[7]</sup>，与其他途径感染者潜伏期相似(非洲同性恋人群中的研究表明，中位潜伏期为 8.3 年<sup>[12]</sup>；郑锡文等<sup>[13]</sup>报告显示我国云南省吸毒人群中艾滋病潜伏期为 8~10 年)。此结果可能由于 2003 年“大筛查”之前一些未确诊就已经死亡的 AIDS 病例未能纳入而存在对象选择偏倚，造成该人群中位潜伏期高估；本研究所得潜伏期(9 年)长短与性别、HIV 感染时

年龄无关( $P>0.05$ )，该结果与国际报道相同<sup>[13,14]</sup>。

本调查显示未抗病毒治疗 AIDS 患者发病后中位生存时间为 6 个月(95% CI: 4~7)。该结果短于国内类似报道 9.9 个月，也短于非洲发展中国家报道的 9.3 个月<sup>[12,14]</sup>。本研究未治疗 AIDS 患者中位生存时间偏低的可能原因：① ART 干预(76.22% AIDS 现已被治疗)，使得未治疗的 AIDS 患者也不再是自然人群，其中轻型病例比例趋于增大；使得该人群 AIDS 自然生存期研究对象，只能选择未抗病毒治疗的死亡者，不具有代表性。② 本文未治疗 AIDS 自然生存曲线的研究对象，多是“大筛查”以前自然发现 AIDS 病例，其中晚期 AIDS 比例大，故 AIDS 诊断当年死亡率升高、发病后生存时间缩短而使 AIDS 自然生存期低估。AIDS 发病后未治疗中位生存时间长短与 AIDS 诊断时年龄、婚姻、文化程度无关( $P>0.05$ )<sup>[14]</sup>，但与性别相关，男性比女性发病后生存时间短( $P=0.04$ )<sup>[15]</sup>。

此外，本研究结果也可能与人群遗传背景、免疫特性、病毒学特性的差异等因素有关，尚需进一步探讨。

#### 参 考 文 献

- 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: 8.
- Wu Z, Rou K, Detels D. Prevalence of HIV infection among former commercial plasma donors in rural eastern China. Health Policy Plan. 2001, 16: 41-46.
- 张可. 既往有偿献血人员 HIV 感染自然史分析. 中国艾滋病性病, 2006, 12(4): 291-293.
- 国务院立法委员会. 血液制品管理条例. 1996, 12. <http://www.gov.cn/banshi/2005-08>.
- 张福杰, 曹荫贞, 赵红心, 等. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 194-198.
- Giota T, Angelos H. Natural history of HIV-1 infection. Clin Dermatol, 2000, 18: 389-399.
- 吕繁, 张丽芬, 王哲, 等. 中国中部地区两县既往有偿献血人群艾滋病回顾性队列研究. 中华流行病学杂志, 2005, 26: 311-313.
- 张丽芬, 乔晓春, 聂晓勇, 等. 我国中部地区某县成人经血感染艾滋病病毒病例生存时间回顾性队列研究. 中华流行病学杂志, 2004, 25(11): 941-943.
- LIU Qian. AIDS present situation, characteristic and related policy in Henan province. Journal of US-China Public Administration, 2007, 4: 28-29.
- 胡玉坤. 社会性别与艾滋病——全球化视域下的中国个案. 社会科学论坛, 2007, 5: 556.
- The UNAIDS Reference Group on Estimates. Improved methods and assumptions for estimation of the HIV/AIDS epidemic and its impact; recommendations of the UNAIDS Reference Group on Estimates, Modeling and Projections. AIDS, 2002, 16: w1-w14.
- Jaffar S, Grant AD, Whitworth J, et al. The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections in adults in Africa: a literature review. Bull WHO, 2004, 82(8): 571.
- 郑锡文, 张家鹏, 王小普, 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.
- Julia DA, Ann P, Andrew P, et al. Disease progression and survival in HIV-1-infected Africans in London. AIDS, 1998, 12(10): 1203-1208.
- Manuela G, Inmaculada F, Julia DA, et al. Gender differences in progression to AIDS and death from HIV seroconversion in a cohort of injecting drug users from 1986 to 2001: research report. J Epidemiol Community Health, 2004, 58: 944-950.

(收稿日期: 2007-08-17)

(本文编辑: 张林东)