

HIV 新近感染检测方法研究进展

沈圣 蒋岩

【关键词】 艾滋病病毒; 新近感染; 检测方法

Advances on the assays for newly infected HIV cases
SHEN Sheng, JIANG Yan. National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: JIANG Yan, Email: jiangyan03@263.net
This work was supported by a grant from the "Eleventh Five-Year Plan" of the National Key Science & Technology Program (No. 2008ZX10001-003); "Eleventh Five-Year Plan" of Beijing Key Science & Technology Program (No. D09050704090905)

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Incidence; Assays

我国在“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项“十一五”计划中明确提出“减少艾滋病病毒新近感染人数,降低艾滋病新发感染率”的目标,其评估的必要手段是进行 HIV 新近感染检测,估算 HIV 新发感染率并观察其动态变化趋势,估计 HIV 新近感染人数及比例。

流行病学方法中的前瞻性队列研究,一直被认为是监测 HIV 新发感染率的“金标准”,但由于需要极大的人力、时间及经费投入,队列研究无法广泛应用。另外,队列研究存在失访,因此半开放或开放队列由于监测人群存在较大变化,一旦无法控制好队列质量,整个队列将出现偏移甚至失去代表性^[1]。更为重要的是,在队列观察过程中,随访人群往往容易受到不同程度的行为干预,从而低估目标人群的 HIV 新发感染率,并且这一影响往往会随着队列研究的进行而不断加深累积,从而导致 HIV 新发感染率出现逐渐下降的趋势,干扰人们对于疫情的准确判断,错失采取预防控制措施的最佳时机。

正是基于队列研究的上述缺陷,以横断面调查样本为基础,通过实验室检测估算 HIV 新发感染率的方法,其优势得以凸显。其基本原理是:人体在感染 HIV 后,会出现与感染时间有关的标志物,通过检测这些标志物存在与否或质量/数量的变化,以及所使用的新近感染检测方法的“窗口期”,即可判断出 HIV-1 感染时间的长短。新近感染检测方法的窗口期不同于过去所说的 HIV 检测的窗口期,其是指从患者感染 HIV 开始,将感染者判定为新近感染的一段时间(通常

取平均值);而 HIV 检测窗口期则是指患者感染 HIV 早期,所用检测方法未能将其判定为阳性的一段时间(盲区)。除 HIV 核酸检测法外,所有这些方法均可统称为 STARHS (Serological Testing Algorithm for Recent HIV Seroconversion, HIV 新近感染血清学检测法),最早由 Janssen 等^[2]在 1998 年提出。由于在横断面研究中,人群没有受到调查干预,只要合理的定义选择好目标人群,所估算的 HIV 新发感染率能很好的代表该人群的真实流行情况。该方法的另一巨大优势是,只要人们保存好历史样本,就能获得 HIV 新发感染率的历史数据。由于 STARHS 方法是基于机体感染 HIV 后出现的各种指标变化而判定感染时间长短的,但人体由于受到各种因素,特别是抗病毒治疗、疾病进程、个体先天/后天免疫状况及感染的病毒株亚型等影响,会导致上述指标的变化受到干扰或出现反复,从而不能与感染时间保持绝对的线性关系,因此目前所有的 STARHS 方法均不能用于个体诊断,即不能把结果返给个体,而仅限于公共卫生角度的调查和科学研究^[3],主要是 HIV 新发感染率的监测、新近感染人群的行为特征及危险因素分析等。

近年来出现的 HIV 新近感染检测方法均是针对 HIV-1 型,主要有以下几种:

1. BED-CEIA: BED-CEIA 全称是 HIV-1 BED 捕获 EIA 法,简称 BED 法,是美国疾病预防控制中心(CDC)的 Parekh 等^[4]于 2002 年报道的一种免疫学方法。BED 法的原理是:抗-HIV 特异性 IgG 占总 IgG 的比例,会随着感染时间的延长而增加,通过检测计算该比例值,即可区分新近感染和长期感染。该方法之所以叫做 BED,是因为研究者最初设计该方法时,主要针对的是美国和泰国的主要流行株 B、CRF01_AE 和 D 3 种亚型,但实际上该方法同样适用于 HIV-1 的其他亚型^[4]。该方法 2005 年成为美国监测全国 HIV-1 新发感染率的标准实验室方法后^[5],迅速在全球推广,特别是亚洲和非洲艾滋病疫情较严重的国家。如埃塞俄比亚通过检测其首都近 10 年保存的阳性样本,发现该地区的 HIV 新发感染率在 1994 年达到高峰后开始逐年下降^[6];柬埔寨通过检测 1999—2002 年既往哨点样本,获得毒品滥用者(IDU)、警察、暗娼和性病门诊患者多年的 HIV 新发感染率动态变化趋势,发现除性病门诊患者外,其他人群的新发感染率均呈下降趋势^[7];南非则在 2005 年开始应用 BED 法,监测该国不同年龄、性别、地区和种族的 HIV 新发感染率,并观测不同社会行为因素的影响^[8];在乌干达,研究人员对 BED 判定为新近感染的人群,进行多因素分析,为该国今后确定艾滋病重点防治人群以及制定有效的艾滋病预防控制措施提供了科学依据^[9]。BED 方法早年在非洲的应用结果曾遭到部分学者的

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.04.024

基金项目:国家“十一五”科技重大专项(2008ZX10001-003);北京市“十一五”科技重大专项(D09050704090905)

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心艾滋病性病预防控制中心

通信作者:蒋岩, Email: jiangyan03@263.net

质疑^[10,11],其中的主要原因是由于非洲国家受电力和低温冰箱等硬件设施的影响样品保存不当,同时工作人员在方法应用和结果解释上缺乏系统培训,因此研究人员提出在运用 BED 法时应针对不同流行株流行的地区和检测环境,对 BED 估算的新发感染率进行校正,即不同的检测环境有不同的窗口期和校正系数,以使得 BED 在不同的检测环境能得到更为准确的结果^[12,13]。BED 法是目前应用最为广泛最成功的 HIV-1 新发感染率监测实验室方法,并成为其他新近感染检测方法评价的重要参照,也是迄今为止惟一真正拥有商品化试剂盒的新近感染检测方法。目前全世界有 4 家公司拥有相关产品的生产专利,国产 BED 试剂的研制已经纳入北京市“十一五”重大专项研究。

BED 法在我国 HIV 新近感染监测中发挥了重要作用。目前我国对 BED 法的研究主要集中在以下两个方面:一是方法学的评价。前期的研究表明,BED 法在我国具有较好的重复性和稳定性^[14],与队列监测结果差异无统计学意义^[15],并且可以使用于血斑样本^[16];但在我国使用 BED 法时,须使用中国校正系数对所获得的 HIV-1 新发感染率进行校正^[17]。二是 BED 法本身的应用。我国运用 BED 法监测 HIV 新发感染率主要集中在 IDU 人群,在暗娼、性病门诊、自愿咨询检测(VCT)、孕产妇、婚检和男男性行为者(MSM)几个人群中也已开始试用。Lu 等^[18]通过对我国云南省多个人群的多年观察,发现云南省作为我国最早发现本土艾滋病病例的地区,随着流行时间的延长,HIV-1 患病率不断增加,且 HIV 病毒的序列变得更加复杂;但由于采取了有效的防控措施,HIV-1 新发感染率在历年中处于波动却未见明显增加。这一观点也同样为其他研究所证实^[19]。而目前防控形势最为严峻的是 MSM 人群,从现有数据资料来看,MSM 人群的新发感染率显著高于除 IDU 以外的其他人群,并呈现快速增长的趋势^[20,21],加强对该人群的健康教育和行为干预刻不容缓。

2. 条带免疫印迹试验:2007 年,瑞士学者发表了应用条带免疫印迹试验区分 HIV 新近感染和长期感染的方法^[22]。其原理与免疫印迹(WB)类似,所不同的是,该方法在完成 HIV 的确认检测后,将通过某些条带颜色的深浅进行评分。条带的颜色越浅,得分越低,说明感染时间越短;反之,则说明感染时间越长。该方法最大的优势在于,在完成对样本 HIV 确认试验的同时,可得到新近感染检测结果。但该方法对个体临床诊断的背景信息要求较高,与 BED 法相比,其对中晚期病程患者的识别效果较差。另外,在估算新发感染率时,该方法同样需要进行校正。

3. IgG3 抗体:人体抗 HIV 特异性 IgG 可分为 4 种亚型,分别为 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4^[23],其中,IgG3 会在人体感染 HIV 后,随着感染时间的延长而出现一过性的高峰。因此,IgG3 也可成为 HIV 新近感染检测的指标。IgG3 的平均窗口期适中,一般为 100 d,且检测费用较低,目前还没有商品化的试剂盒。将该指标用于新近感染检测仍在改良当中,有研究表明,该指标的假阳性较高,易高估新发感染率^[24]。

4. 凝集试验:2007 年 Li 等^[25]报道了一种根据 S/SL

(sensitive/less sensitive)方法改良的低成本凝集实验区分 HIV 新近感染和长期感染。其原理是:将病毒的裂解抗原包被在明胶颗粒上,当样本中存在特异性抗体时,颗粒发生凝集;由于人体感染 HIV 后产生的特异性抗体滴度,会随着感染时间的延长而增加,因此样本发生凝集的稀释度越高,则表示感染的时间越长。该方法最大的特点是操作简便,成本低廉,不需要特殊仪器设备,通过肉眼观察即可得到结果,适用于偏远地区及硬件设施不足的实验室。有限的研究表明,凝集实验与 BED 两种方法在 HIV 新近感染比例的判断上无显著差异,但区分 HIV 近期感染的一致性较低,而区分 HIV 长期感染的一致性则较高^[26]。目前该方法仍处于实验室研究阶段,还未见应用于实际人群检测的报道。

5. 基于唾液样本的新近感染检测:该方法与凝集试验相类似,也是根据 S/SL 的原理改良的方法。研究表明,将唾液标本按 1:50 稀释后,该方法与 DV(dilutional vironostika)检测法相比,对新近感染和长期感染样本判断的一致性达到最佳,分别为 73.6%和 89.6%^[27]。不过目前未见使用已知感染时间的样本对该方法进行评价的报道,因此其判断感染时间的检验效能还有待进一步研究。

6. 亲和力试验:上述实验室方法针对的是 HIV 感染后抗体数量发生的变化而进行新近感染和长期感染的区分。而亲和力实验则不同,其原理是针对 HIV 感染后,抗-HIV 特异性的 IgG 对 HIV 的结合能力,会随着感染时间的延长而增加,是基于抗体质量的变化^[28]。低 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、低病毒载量和抗病毒治疗等因素对亲和力试验无明显影响^[29];通过对已知感染时间样本的检测,亲和力实验与 BED 检测法相比,两者在结果的判断上差异不具有统计学意义,但其实验费用要远高于 BED 检测法,从而有可能限制其在基层单位和大规模人群中的应用^[30]。

7. 其他用于新近感染检测的指标:HIV 在感染人体后,其自身的各种抗原会随着感染时间的延长先后出现而得以检测。通常,p24 抗原为早期感染的检测指标,其出现一般早于特异性抗体,当 HIV 特异性抗体为阴性,p24 抗原为阳性时,往往提示感染者处于早期感染;而 p31 相对于 p24,则是相对较晚的感染检测指标,一般感染 100 d 之内的样本,很少出现该条带。理论上,单独使用上述 2 种指标,均能用于人群 HIV 新发感染率的监测。p24 抗原的缺点主要是窗口期较短,且出现一过性高峰后,其水平往往迅速下降至不能检测的水平^[31]。而 p31 抗原的窗口期较适中,可将其作为长期感染和近期感染的指标^[32]。该方法目前仍在研发当中,其错分率如何仍有待进一步研究。

抗-HIV 特异性 IgM 为 HIV 早期感染的另一常见指标。抗-HIV 特异性 IgM 检测阳性,往往说明患者为 HIV 早期感染^[33]。但该指标的缺点主要是窗口期太短,且出现一过性高峰后,其水平往往迅速下降至不能检测的水平,并且存在波动^[34]。在监测过程中,当采集到样本时,这个指标往往早已出现并且消失,这时会低估监测的新发感染率。

此外,HIV 在感染后是以准种的形式存在于人体内。早期研究表明,HIV 在感染人体后的 1~8 年时间里,其多样性

指数 (diversity index) 会随着感染时间的延长而不断增加^[35,36]。利用这一指标,理论上也可用于估计人体感染 HIV 的时间。但考虑到 HIV 准种检测费用较高,以目前的技术还不具备在大规模人群范围使用的条件。

HIV 核酸检测同样可以应用于新近感染检测,其原理是:人体在感染 HIV 后经过一段时间才能产生特异性的抗病毒抗体,若患者的 HIV 初筛检测结果为阴性,而 HIV 核酸检测为阳性,则说明该患者正处于 HIV 抗体检测的窗口期,为早期感染。HIV-1 RNA 检测为新近感染的敏感指标,HIV 核酸检测可分为定性和定量 2 种方法^[37],具有较高的新近感染预测值,其阳性结果可以返给个体。通过 HIV RNA 检测发现窗口期感染者后,应用校正公式,也可得到不同人群的新近感染率^[38,39]。该方法的主要缺点,一是成本太高,但通过集合核酸检测策略,可极大地降低“窗口期”感染者的检测成本;二是窗口期太短,在实际横断面的调查中,很难采集到 HIV 抗体阴性而核酸阳性的样本;三是随着第四代 HIV 筛

查试剂的推广使用,极大地缩短了检测的“窗口期”,因此更难采集到初筛检测阴性而核酸检测阳性的新近感染样本^[40]。

近年来出现的新近感染检测方法见表 1。尽管 HIV-1 新近感染检测的方法众多且还在不断丰富,但其中多数未经过系统评价,其灵敏度和特异性不得而知,更没有应用于大规模的人群检测。因此,众多学者积极呼吁应加强新近感染检测方法的研究和应用经费投入^[41]。对于未来新近感染检测方法的发展,主要有二:一是在人群应用水平上,最大限度的提高现有方法的灵敏度和准确性,并重视和加强评估新发感染率流行病学信息的收集;加强联合检测策略的研究与评价是未来该领域的重点,即 2 种方法联合使用,如 BED 检测法联合亲和力检测法;根据美国 CDC 的初步评估,2 种方法联合使用将明显提高检测的准确性,大大降低新近感染的误判率。二是积极探索新的检测指标,使其能更加精确的反映人体感染 HIV 的时间点或个体传播的先后关系,并最终实现个体水平的新近感染检测。

表 1 常见 HIV 新近感染检测方法

| 序号 | 检测方法 | 检测指标 | 窗口期(d) | 优点 | 缺点 |
|----|-------------|---------------------|--------|---|------------------------------------|
| 1 | BED-CEIA | 抗-HIV 特异性 IgG/总 IgG | 155 | 窗口期较长,操作简便使用广泛,适用于 HIV 多种亚型,有商品化试剂盒 | 应用时结果可能需要校正 |
| 2 | 条带免疫印迹试验 | 条带数量及质量 | 67 | 完成 HIV 确证实验后无需二次实验,成本低廉,上样量小 | 对样本背景信息要求高,方法的灵敏度和特异性不得而知 |
| 3 | IgG3 抗体 | 是否检出 IgG3 | 100 | 窗口期适中,操作简便成本低廉 | 假阳性率可能较高 |
| 4 | 凝集试验 | 是否发生凝集反应 | 190 | 操作简便成本低廉,不需要特殊仪器,可通过肉眼观察结果,有商品化试剂盒 | 未经过系统评价,未见应用于实际人群 |
| 5 | 唾液样本的新近感染检测 | HIV 抗体含量 | 不确定 | 采样简单,操作简便成本低廉 | 未经过系统评价 |
| 6 | 亲和力试验 | HIV 抗体亲和力大小 | 不确定 | 操作简便,改良后准确性较高,受低 CD ₄ ⁺ T 淋巴细胞计数、低病毒载量和抗病毒治疗影响小 | 商品化试剂盒研发中,成本较高 |
| 7 | p24 | 是否检出 p24 | 14 | 有商品化试剂盒 | 窗口期太短 |
| 8 | p31 | 是否检出抗-HIV 整合酶 | 70 | 窗口期适中 | 研发中,未经过系统评价 |
| 9 | IgM 抗体 | 是否检出 HIV IgM | 14 | 检测方法简便 | 窗口期太短 |
| 10 | 基因多样性 | HIV 基因多样性指数 | 不确定 | 可能用于个体诊断 | 操作复杂对实验人员要求高,需要特殊仪器设备,未经过系统评价,成本巨大 |
| 11 | HIV 核酸检测 | 是否检出 HIV RNA | 19 | 近期感染预测值高,可以用于个体诊断 | 成本较高,窗口期太短,需要特殊的仪器 |

Suppl 1: S72-79.

参 考 文 献

[1] Brookmeyer R. Should biomarker estimates of HIV incidence be adjusted. *AIDS*, 2009, 23(4):485-491.

[2] Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, et al. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA*, 1998, 280(1): 42-48.

[3] Lv F, Zhao JK, Jiang Y, et al. The application of BED HIV-1 incidence assay. *Chin J AIDS STD*, 2006, 12(2): 179-180. (in Chinese)
吕繁, 赵金扣, 蒋岩, 等. BED HIV-1 发病监测方法及其应用. *中国艾滋病性病*, 2006, 12(2): 179-180.

[4] Parekh BS, Kennedy MS, Dobbs T, et al. Quantitative detection of increasing HIV type 1 antibodies after seroconversion: a simple assay for detecting recent HIV infection and estimating incidence. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002, 18(4): 295-307.

[5] Lee LM, McKenna MT. Monitoring the incidence of HIV infection in the United States. *Public Health Rep*, 2007, 122

[6] Wolday D, Meles H, Hailu E, et al. Temporal trends in the incidence of HIV infection in antenatal clinic attendees in Addis Ababa, Ethiopia, 1995-2003. *J Intern Med*, 2007, 261(6): 132-137.

[7] Saphonn V, Parekh BS, Dobbs T, et al. Trends of HIV-1 seroincidence among HIV-1 sentinel surveillance groups in Cambodia, 1999-2002. *J AIDS*, 2005, 39(5): 587-592.

[8] Rehle T, Shisana O, Pillay V, et al. National HIV incidence measures - new insights into the South African epidemic. *S Afr Med J*, 2007, 97(3): 194-199.

[9] Mermin J, Musinguzi J, Opio A, et al. Risk factors for recent HIV infection in Uganda. *JAMA*, 2008, 300(5): 540-549.

[10] Sakarovitch C, Rouet F, Murphy G, et al. Do tests devised to detect recent HIV-1 infection provide reliable estimates of incidence in Africa. *J AIDS*, 2007, 45(1): 115-122.

[11] Karita E, Price M, Hunter E, et al. Investigating the utility of the HIV-1 BED capture enzyme immunoassay using cross-sectional and longitudinal seroconverter specimens from Africa. *AIDS*,

- 2007, 21(4):403-408.
- [12] Hargrove JW, Humphrey JH, Mutasa K, et al. Improved HIV-1 incidence estimates using the BED capture enzyme immunoassay. *AIDS*, 2008, 22(4):511-518.
- [13] Westreich D, Pettifor A, Karita E, et al. Overestimation of the South African HIV incidence using the BED IgG assay. *S Afr Med J*, 2007, 97(7):476, 478.
- [14] Wang MJ, Jiang Y, Han M, et al. Research on the performance of BED-CEIA, an assay to detect recent HIV-1 infection. *Chin J AIDS STD*, 2007, 13(4):305-307. (in Chinese)
王懋杰, 蒋岩, 韩梅, 等. 检测 HIV-1 新近感染的 BED 捕获酶免疫实验的重复性和稳定性评价. *中国艾滋病性病*, 2007, 13(4):305-307.
- [15] Jiang Y, Wang M, Ni M, et al. HIV-1 incidence estimates using IgG-capture BED-enzyme immunoassay from surveillance sites of injection drug users in three cities of China. *AIDS*, 2007, 21 Suppl 8:S47-51.
- [16] Shen S, Tian F, Jiang HZ, et al. Evaluation of BED-CEIA assay with dried blood spot specimens in China. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(3):273-276. (in Chinese)
沈圣, 田飞, 江华洲, 等. 应用 BED-CEIA 检测干血斑样本监测 HIV-1 发病率的可行性研究. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(3):273-276.
- [17] Xiao Y, Jiang Y, Feng J, et al. Seroincidence of recent human immunodeficiency virus type 1 infections in China. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, 14(10):1384-1386.
- [18] Lu L, Jia M, Ma Y, et al. The changing face of HIV in China. *Nature*, 2008, 455(7213):609-611.
- [19] Yang L, Ma YL, Luo HB, et al. A dynamic analysis on incidence and trend of HIV-1 epidemics among Intravenous Drug Users, attendants at the STD clinics and pregnant women in Yunnan province, China. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(12):1204-1207. (in Chinese)
杨莉, 马艳玲, 罗红兵, 等. 云南省 2002-2007 年静脉吸毒者、性病就诊者和孕产妇 HIV-1 新近感染率及流行趋势变化. *中华流行病学杂志* 2008, 29(12):1204-1207.
- [20] Shenwei L, Xiaoyan Z, Xinxu L, et al. Detection of recent HIV-1 infections among men who have sex with men in Beijing during 2005-2006. *Chin Med J*, 2008, 121(12):1105-1108.
- [21] Feng LG, Wang MJ, Han M, et al. Drug resistance among recent HIV-1 infected men who have sex with men in Chongqing municipality of China. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(5):455-458. (in Chinese)
冯连贵, 王懋杰, 韩梅, 等. 重庆市男男性接触人群中 HIV-1 新近感染者耐药监测. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(5):455-458.
- [22] Schupbach J, Gebhardt MD, Tomasik Z, et al. Assessment of recent HIV-1 infection by a line immunoassay for HIV-1/2 confirmation. *PLoS Med*, 2007, 4(12):e343.
- [23] Jefferis R, Kumararatne DS. Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. *Clin Exp Immunol*, 1990, 81(3):357-367.
- [24] Wilson KM, Johnson EI, Croom HA, et al. Incidence immunoassay for distinguishing recent from established HIV-1 infection in therapy-naive populations. *AIDS*, 2004, 18(17):2253-2259.
- [25] Li H, Ketema F, Sill AM, et al. A simple and inexpensive particle agglutination test to distinguish recent from established HIV-1 infection. *Int J Infect Dis*, 2007, 11(5):459-465.
- [26] Li H, Lu L, Jia MH, et al. The comparing research of between the BED-CEIA and the PA-LS to detect the HIV-1 recent infection. *J Derm Vener*, 2007, 29(3):1-3. (in Chinese)
李洪, 陆林, 贾曼红, 等. BED-CEIA 与 PA-LS 检测 HIV-1 近期感染的比较性研究. *皮肤病与性病*, 2007, 29(3):1-3.
- [27] Sill AM, Kreisel K, Deeds BG, et al. Calibration and validation of an oral fluid-based sensitive/less-sensitive assay to distinguish recent from established HIV-1 infections. *J Clin Lab Anal*, 2007, 21(1):40-45.
- [28] Chawla A, Murphy G, Donnelly C, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) antibody avidity testing to identify recent infection in newly diagnosed HIV type 1 (HIV-1)-seropositive persons infected with diverse HIV-1 subtypes. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(2):415-420.
- [29] Suligoi B, Galli C, Massi M, et al. Precision and accuracy of a procedure for detecting recent human immunodeficiency virus infections by calculating the antibody avidity index by an automated immunoassay-based method. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(5):4015-4020.
- [30] Loschen S, Batzing-Feigenbaum J, Poggensee G, et al. Comparison of the HIV-1 specific IgG capture ELISA (BED-CEIA) with the avidity index method for identification of recent HIV-infections. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(1):341-345.
- [31] Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*, 2003, 17(13):1871-1879.
- [32] Sudha T, Lakshmi V, Teja VD. Western blot profile in HIV infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2006, 72(5):357-360.
- [33] Lange JM, Parry JV, de Wolf F, et al. Diagnostic value of specific IgM antibodies in primary HIV infection. *AIDS*, 1988, 2(1):31-35.
- [34] Henrard DR, Daar E, Farzadegan H, et al. Virologic and immunologic characterization of symptomatic and asymptomatic primary HIV-1 infection. *J AIDS Hum Retrovirol*, 1995, 9(3):305-310.
- [35] Nowak MA, Anderson RM, McLean AR, et al. Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS. *Science*, 1991, 254(5034):963-969.
- [36] Mayer-Hamblett N, Self S. A regression modeling approach for describing patterns of HIV genetic variation. *Biometrics*, 2001, 57(2):449-460.
- [37] Soroka SD, Granade TC, Phillips S, et al. The use of simple, rapid tests to detect antibodies to human immunodeficiency virus types 1 and 2 in pooled serum specimens. *J Clin Virol*, 2003, 27(1):90-96.
- [38] Quinn TC, Brookmeyer R, Kline R, et al. Feasibility of pooling sera for HIV-1 viral RNA to diagnose acute primary HIV-1 infection and estimate HIV incidence. *AIDS*, 2000, 14(17):2751-2757.
- [39] Brookmeyer R. Analysis of multistage pooling studies of biological specimens for estimating disease incidence and prevalence. *Biometrics*, 1999, 55(2):608-612.
- [40] Pandori MW, Hackett J, Jr Louie B, et al. Assessment of the ability of a fourth-generation immunoassay for human immunodeficiency virus (HIV) antibody and p24 antigen to detect both acute and recent HIV infections in a high-risk setting. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(8):2639-2642.
- [41] Barin F, Nardone A. Monitoring HIV epidemiology using assays for recent infection: where are we. *Euro Surveill*, 2008, 13(6):pii 18967.

(收稿日期:2009-10-13)

(本文编辑:尹廉)