

BED捕获酶免疫试验方法检测HIV-1新发感染的系统评价

陶钧 赵晶 刘勇 孟令章 于石成 蒋岩 肖瑶

【摘要】 目的 分析BED捕获酶免疫试验(BED-CEIA)是否适合在大范围人群内应用,对BED-CEIA与队列研究获取HIV-1新发感染率的一致性和BED-CEIA错分现象对新发感染率结果影响进行系统评价。**方法** 利用系统评价的方法分析符合纳入标准的文献,其中10篇入选BED-CEIA与队列研究获取HIV-1新发感染率一致性的探讨,11篇文献入选BED-CEIA的错分现象研究。**结果** BED-CEIA计算的HIV-1新发感染率与队列观察的新发感染率一致性与研究地区、研究设计相关,非洲地区的一致性较差,BED-CEIA的样本采集时间与队列随访同步研究获取的新发感染率一致性较好。BED-CEIA的错分现象研究共收集到7303份长期感染者(LTI)样本,错分为新近感染的样本数为432,错分粗率为5.9%,其95%CI:5.36~6.44。BED-CEIA的错分率与HIV-1感染时间和CD4⁺T淋巴细胞计数相关,而与人群(中国女性性工作者、静脉吸毒人群)和地区(中国与非洲地区)无显著相关。**结论** BED-CEIA计算的HIV-1新发感染率与队列研究观察的新发感染率,其一致性随研究地区和研究设计的不同而有差异;BED-CEIA错分现象与HIV-1感染者的免疫状况相关。

【关键词】 BED捕获酶免疫试验; HIV-1感染率; 系统评价

A system review on the application of BED-capture enzyme immunoassay in detecting new HIV-1 infection TAO Jun¹, ZHAO Jing¹, LIU Yong², MENG Ling-zhang¹, YU Shi-cheng³, JIANG Yan¹, XIAO Yao¹. 1 National AIDS/HCV Reference Laboratory, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Diseases Control and Prevention, Beijing 102206, China; 2 Institute of AIDS Control and Prevention, Guizhou Provincial Center for Disease Control and Prevention; 3 Department of Health Statistics Research, Chinese Center for Disease Control and Prevention
Corresponding author: XIAO Yao, Email: xiaoyao@chinaaids.org; JIANG Yan, Email: jiangyan03@263.net

This work is supported by grants from the National Science and Technology Mega-projects of China (No. 2008ZX10001-003) and Beijing Key Scientific and Technological Project (No. D09050704090905).

【Abstract】 Objective To study whether BED-capture enzyme immunoassay (CEIA) is feasible to be used in wide-ranging population, we collect papers and conference abstracts related to BED-CEIA and HIV-1 incidence. **Methods** 10 papers are included for the discussion, regarding the concordance between the estimated HIV-1 incidence from BED-CEIA and the results from a cohort studies; and 11 papers are selected to discuss the related misclassification on the estimation of HIV-1 incidence. **Results** Concordance between the two sets is related to the districts and design of research. Results from Africa are not so satisfactory, but researches, those BED-CEIA samples are collected during the follow-up of the cohort study, have shown better outcomes than other ones. There are totally 7303 samples of LTI (long-term infections) collected for analyzing the misclassification of BED-CEIA. 432 LTI are misclassified as new infections, making the raw rate of misclassification as 5.9% with 95% confidential interval between 5.36 and 6.44. Data from systematic review shows that the BED-CEIA's misclassification rate relates to the count of CD4⁺T lymphocytes and time after the infection but has no relation to the classification of sub-populations (female sexual workers and intravenous drug users in China) and districts (China and Africa). **Conclusion** Our results reveal that the misclassification is relevant to the immune-status of the infected persons.

【Key words】 BED-capture enzyme immunoassay; HIV-1 prevalence rate; System review

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.02.016

基金项目:国家科技重大专项(2008ZX10001-003);北京市重大专项(D09050704090905)

作者单位:102206 北京, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病中心参比室(陶钧、赵晶、孟令章、蒋岩、肖瑶);贵州省疾病预防控制中心艾滋病防治所(刘勇);中国疾病预防控制中心卫生统计研究室(于石成)

通信作者:肖瑶, Email: xiaoyao@chinaaids.org; 蒋岩, Email: jiangyan03@263.net

HIV-1 自 2009 年以来在全球范围内流行的整体态势趋缓,近 8 年其新发感染率减少了 17%,但局部地区流行态势依然严峻^[1]。HIV-1 新发感染率是衡量其传播速度的准确指标,队列研究提供了 HIV 高发人群、高危行为、传播途径及其自然史等信息^[2-4],但队列研究自身的局限性并不能提供对艾滋病流行形势的分析及防治效果的评价。自 2002 年创建 BED 捕获酶免疫试验(BED-CEIA)以来,因其结果稳定、重复性好及可以检测 HIV-1 多亚型的特异性抗体^[5],多个国家利用该方法在横断面研究和哨点监测中获取 HIV-1 新发感染率^[6-8]。尤其是在资源匮乏的国家和地区,BED-CEIA 提供了一种较为便捷和经济的获取 HIV-1 新发感染率的途径。但随着 BED-CEIA 在横断面研究中的应用,其估算的 HIV-1 新发感染率高于实际感染率及错分现象引起关注。针对该问题,美国疾病预防控制中心提供了两种调整公式,即 McDougal 和 Hargrove;而对于错分现象,目前有研究表明:BED-CEIA 与其他血清学试验联合检测可以提高试验的特异度^[9-11];在排除艾滋病患者、低 CD4⁺T 淋巴细胞计数和低病毒载量样本的前提下,也可以提高 BED-CEIA 的特异度。虽然目前关于应用 BED-CEIA 与队列获取的 HIV-1 新发感染率一致性和提高 BED-CEIA 特异度的报道较多,但各文献中两者是否一致性的结论差异较大,影响 BED-CEIA 错分的因素不尽相同。为系统性评价两者一致性和影响 BED-CEIA 错分的因素,本研究收集了相关文献进行系统评价。

资料与方法

1. 资料收集和文献筛选:

(1)资料检索:在 PubMed 和 Embase 中交叉检索,检索关键两个词条分别为:BED-CEIA、“HIV-1 incidence” AND 2002 (BED-CEIA 建立于 2002 年),并在 <http://retroconference.org/2010/> 搜索相关的会议摘要。共收集去重后的 99 篇文献和 3 篇会议摘要,文献研究对象主要分布于非洲和亚洲,文献语种为英文和中文。

(2)文献筛选:文献筛选重复两次,筛选方式为检索文献摘要,不确定的文献阅读全文,以文献包含应用 BED-CEIA 计算 HIV-1 新发感染率与队列观察比较和/或 BED-CEIA 错分现象作为纳入标准,排除仅以队列研究获取 HIV-1 新发感染率、比较其他血清学试验计算与队列研究获取的感染率和以长期哨点监测资料做 HIV-1 新发感染率趋势性研究的文

献。从去重后 99 篇文献、3 篇会议摘要中,剔除 89 篇,10 篇入选定性分析 BED-CEIA 与队列研究获取 HIV-1 新发感染率的一致性,11 篇入选定量分析 BED-CEIA 在长期感染者(long-term infections, LTI)中的错分现象。筛查流程见图 1。

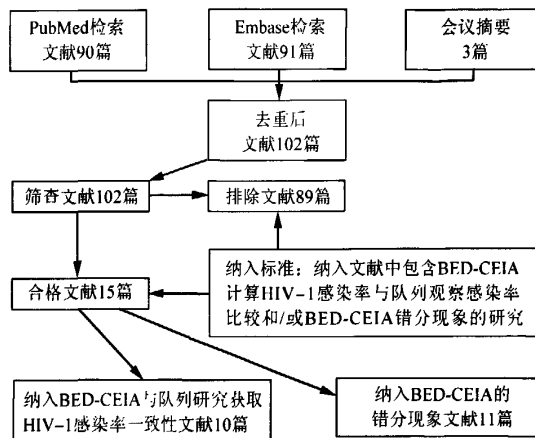


图1 文献筛选流程

(3)数据提取:资料收集过程中,预先准备提取的信息,包括发表时间、研究对象信息、试验参数、样本类型、BED-CEIA 检测样本数、BED-CEIA 确定为新近感染数、队列随访开始人数、随访期间血清学阳转人数、BED-CEIA 检测样本来源、队列招募时间、队列随访起始时间、随访间隔、BED-CEIA 计算的 HIV-1 新发感染率、队列观察的 HIV-1 新发感染率、BED-CEIA 检测的 LTI 样本数、错分为新近感染数、LTI 的感染时间、CD4⁺T 淋巴细胞计数以及病毒载量。数据提取过程重复独立进行,文献中不包含的相关信息联系作者索取。

2. 统计学分析:以 Excel 软件建立数据库,应用 SAS 9.2 统计分析软件进行统计学分析;按感染时间分组的各组间采用 χ^2 趋势性检验和 Cochran-Mantel-Haenszel 分层检验。按 CD4⁺T 淋巴细胞计数、人群和地区分层组间计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. BED-CEIA 和队列观察的 HIV-1 新发感染率比较:纳入定性分析的 10 篇文献信息和数据见表 1。文献发表时间集中于 2005 年后,主要研究对象为男男性行为者(MSM)、静脉吸毒者(IDU)、女性性工作(FSW),该人群主要来自非洲^[11-14]、泰国^[15,16]和中国^[17-19]。队列随访开始时,人数低于 500 人占纳入

表1 纳入分析的10篇文献中BED-CEIA和队列观察的新发感染率比较

第一作者,文献发表年份	地区/国家	人群	BED-CEIA样本量	新感染例数	队列随访人数	队列血清阳转例数	BED-CEIA样本来源	新发感染率BED-CEIA*	队列观察(/100人年)
McDougal, 2006 ^[9]	北美、荷兰	MSM, FSW	111	101	1805	127	①	2.91	3.10
Karita, 2007 ^[12]	非洲	乡村居民	151	39	-	-	③	6.10	1.70
Hu, 2003 ^[20]	泰国	IDU	594	113	-	-	②	17.30	9.00
Gupta, 2007 ^[11]	非洲	FSW	16	2	482	19	①	1.00	0.50
Hargrove, 2008 ^[13]	非洲	VA试验女性	234	123	9589	234	①② ^a	3.50	3.40
Xu, 2010 ^[17]	中国	FSW	267	28	475	4	③	3.40	1.10
Xiao, 2007 ^[18]	中国	IDU	225	34	475	42	③	8.20	8.80
Chalanthorn, 2005 ^[16]	泰国	入伍官兵	-	-	1113	-	①	1.44	1.36
Liu, 2006 ^[19]	中国	IDU	92	10	500	15	③	4.30	3.10
Braunstein, 2010 ^[14]	非洲	FSW	19	-	397	19	①	12.20	4.60

注:① BED-CEIA 样本采集时间与队列随访同步(5篇),即两种方法的研究对象为同一时间同一人群;② BED-CEIA 样本来自队列筛检人群(2篇)中的 HIV 阳性样本,即两种方法的研究对象为不同时间的同一人群;③ BED-CEIA 样本来自与队列目标人群相同的横断面研究(4篇),即两种方法的研究对象为不同时间的非同一个人群;* BED-CEIA 的新发感染率计算公式来自文献[21];^a该文献给出队列筛检人群由 BED-CEIA 计算的新发感染率(6.0/100人年)

文献总数的50%(缺失数据未计算在内),其中60%队列研究中,BED-CEIA估算新发感染率是队列观察的2~3倍。队列随访过程中,血清阳转<50例的占纳入文献总数的50%(缺失数据未计算在内)。BED-CEIA检测样本量<100的占总数30%(缺失数据未计算在内)。

由表1可见,总体上BED-CEIA计算的HIV-1新发感染率高于队列观察,个别研究结果与之相反。按BED-CEIA样本来源分为三类(表1注①②③)。其中第一类研究所估算的感染率与队列观察的感染率一致性较好(非洲1篇文献除外^[14]);第二类研究BED-CEIA估算的HIV-1新发感染率约为同期队列观察感染率的2倍;第三类BED-CEIA计算的HIV-1新发感染率高于队列观察,其中有2个研究结果显示,前者约为后者的3倍。

2. BED-CEIA 错分现象:11篇纳入错分现象文献的研究对象为MSM、IDU、FSW等,主要来自亚洲和非洲^[9, 10, 12-14, 17, 18, 21-24](表2)。纳入的文献中,主要是根据流行病学信息和病例治疗信息确证为LTI。大部分LTI感染时间超过1年,也有为AIDS患者。LTI总例数为7303,错分例数为432。

BED-CEIA 错分情况按LTI的感染时间、CD4⁺T淋巴细胞计数、人群和地区分层数据见表3。按感染时间分层的 χ^2 趋势检验 $P<0.001$,Cochran-Mantel-Haenszel 分层检验 $P<0.0001$,统计结果表明错分率与感染时间存在趋势性,且各层间错分率不完全相同;以CD4⁺T淋巴细胞计数分层 $\chi^2=19.36, P<0.0001$,当CD4⁺T淋巴细胞计数<50/ μ l和>50/ μ l时,错分率差异有统计学意义;以人群和地区分层, χ^2 值分别为0.71和0.027, P 值均>0.05,

表2 纳入分析的11篇文献中BED-CEIA在不同人群中的错分现象分析

第一作者,文献发表年份	地区/国家	人群	LTI例数	错分例数	感染时间
McDougal, 2006 ^[9]	北美、荷兰	MSM, FSW	964	54	>153 d
Karita, 2007 ^[12]	非洲	乡村居民	67	23	>1年
Bamighausen, 2008 ^[22]	非洲	乡村居民	1065	18	<1年
Hargrove, 2008 ^[13]	非洲	VA试验女性	2749	142	>1年
Xu, 2010 ^[17]	中国	FSW	229	10	>1年
Parekh, 2002 ^[21]	泰国、美国	来源不明	456	20	AIDS期
			178	3	>1年
Xiao, 2007 ^[18]	中国	IDU	300	20	>2年
Jörg, 2007 ^[10]	瑞士	MSM, IDU, FSW	161	32	>1年
Edmore, 2010 ^[23]	非洲	抗病毒治疗人群	505	57	AIDS期
Laeyendecker, 2010 ^[24]	美国	Alive cohort	488	44	>2年
Braunstein, 2010 ^[14]	非洲	FSW	141	9	>1年

表3 BED-CEIA 错分情况按感染时间、CD4⁺T淋巴细胞计数、人群和地区分层分析

分层	正确分类例数	错分例数	错分率(%)及其95%CI
LTI的感染时间(年)			
<1	1957	72	3.7(2.9~4.5)
>1	3306	219	6.6(5.8~7.4)
>2	724	64	8.8(6.8~10.8)
AIDS	456	20	4.4(2.6~6.2)
合计	6443	375	5.8(5.2~6.4)
CD4 ⁺ T淋巴细胞计数(μ l)			
<50	116	30	25.7(18.61~32.79)
>50	733	68	9.3(7.29~11.31)
合计	849	98	11.5(9.47~13.53)
人群			
IDU	280	20	7.1(4.19~10.01)
FSW	351	19	5.4(3.10~7.70)
合计	613	39	6.2(4.36~8.05)
地区/国家			
非洲	4278	249	5.8(5.12~6.48)
亚洲/中国	499	30	6.0(8.02~3.98)
合计	4777	279	5.8(5.16~6.44)

中国 FSW 和 IDU 人群的错分率差异无统计学意义,中国与非洲地区的错分率差异无统计学意义。

讨 论

1. BED-CEIA 和队列观察的 HIV-1 新发感染率比较:两者新发感染率存在较大差异的主要原因为①队列观察研究获取 HIV-1 新发感染率与真实感染率存在偏倚。因为队列研究耗费人力、物力和财力巨大,所以一般队列随访的人数相对较少,通常选定高危人群,但该人群在队列中保持率较低,国内报道的 IDU 人群保持率仅为 75%^[25,26]。低随访人数和低保持率降低了队列观察 HIV-1 新发感染率的可信度。尤其是当研究人群中 HIV-1 新发感染率相对较低时,在随访期间内很可能出现无血清学阳转个体或者仅有几例的情况^[17]。②试验的准确度也是一种可能。BED-CEIA 依赖抗原抗体的特异性反应,而人体内的免疫反应存在波动性,因而其灵敏度和特异度受限。此外 BED-CEIA 是用于人群的血清学试验,当检测样本量较低时,假阳性和假阴性结果对 HIV-1 新发感染率的估算产生影响较大。个别低估现象可能是因为检测人群中新近感染人数远高于既往感染人数, BED-CEIA 灵敏度不足以鉴别所有新近感染,而造成假阴性结果。这种现象多出现于队列随访期间采集的样本,因为其中大部分为新近感染样本。

按 BED-CEIA 检测样本来源不同分为三类研究(分类见表 1 注),第一类所估算的感染率与队列观察的一致性较好,这是因为两者人群基本特征保持了同质性,且收集的样本大部分为新近感染样本,错分的影响较小。第二类估算的 HIV-1 新发感染率约为同期队列观察感染率的 2 倍。首先,筛检人群与队列随访人群根本的不同点是随访人群 HIV-1 患病为 0,也就不存在 LTI(有研究表明, BED-CEIA 计算的 HIV-1 感染率随人群感染率的升高而升高^[9]);其次,筛检者与进入队列者高危行为程度可能不同,也不受队列随访过程中咨询的影响。第三类研究中,虽然横断面研究与队列研究目标人群相同,但不能保证目标人群的内部构成与队列相似,因而也会造成两者结果不一致,例如性别比、民族、职业和年龄等(以年龄为例,高龄组新发感染少,既往感染相对较多,而低龄组情况与之相反)。BED-CEIA 的错分情况因新发感染和既往感染在不同年龄组分布不同而各异^[27],如果横断面研究抽取样本中高龄组构成比高于队列人群,那么其估计的感染率就会与队

列观察的不同。

2. BED-CEIA 错分现象:BED-CEIA 的错分现象近几年才得到广泛关注。有研究指出,错分现象随不同的时间、地点、地区及人群而不同^[27]。因为多数文献未给出详细的信息或者样本的关联信息缺失,仅按照感染时间、CD4⁺T 淋巴细胞计数、人群和地区分层讨论对于 BED-CEIA 的错分影响。从感染时间看,错分率与感染时间有趋势关系。Meta 分析结果显示:感染时间 <1 年与感染时间 >1 年和 >2 年的组间错分率差异均存在统计学意义,而感染时间 >1 年和 >2 年与 AIDS 期的组间错分率差异不存在统计学意义。BED-CEIA 依赖的是 HIV-1 IgG/总 IgG 的比值。在 HIV-1 感染后,体内的 HIV-1 IgG/总 IgG 的比值在 2 年内逐渐升高并达到平台期,平台期持续时间相对较长,之后由于病情进展,机体免疫功能下降,抗体滴度下降^[28,29];或者高病毒载量而使抗体与病毒特异性结合导致游离抗体量下降,致使两者比值也下降,所以部分 LTI 和 AIDS 患者被错分为新近感染^[21,30-32]。系统评价结果表明:CD4⁺T 淋巴细胞计数高低影响 BED-CEIA 的假阳性结果,当 CD4⁺T 淋巴细胞计数 <50/μl 时,错分率明显高于高 CD4⁺T 淋巴细胞计数人群。血液中病毒载量低于 10 000 拷贝/μl 时,错分也会增加^[12]。但未搜集到样本关联的病毒载量和抗病毒治疗(ART)信息,无法做 Meta 分析评价低病毒载量和 ART 对 BED-CEIA 假阳性结果的影响。有些研究剔除出低 CD4⁺T 淋巴细胞计数、低病毒载量和 ART 人群后, BED-CEIA 的特异度升高^[14,18,24]。按人群和地区收集数据进行系统分析,虽然差异无统计学意义,但因人群仅为中国境内的 FSW 和 IDU,地区主要为非洲和中国,所以人群与地区对错分现象的影响,还需进一步探讨。

目前,很多国家和地区抽取一定量的样本,用于计算 BED-CEIA 的错分调整系数(ϵ)。虽然系统评价给出结果显示人群(中国)间的错分无差异,亦有文献支持年龄、性别、样本储存时间、共感染等因素不影响 BED-CEIA 的错分现象^[24]。因为 HIV-1 感染率和患病率在不同年龄组和性别间存在差异,当 ϵ 来自人群与使用人群间的年龄、性别构成比不同时,对错分所造成的影响难以估计。此外,两人群的暴露危险也可能存在差别,应对人群进行标化,消除以上因素可能产生的干扰。因 HIV-1 感染率和患病率是一个动态发展的过程, ϵ 需要定期重新测定,以保证 BED-CEIA 计算尽可能接近真实。

参 考 文 献

- [1] UNAIDS. AIDS epidemic update. Geneva Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2009.
- [2] McDougal JS, Parekh BS, Peterson ML. Incidence of sexually transmitted diseases and HIV infection in men who have sex with men related to knowledge, perceived susceptibility, and perceived severity of sexually transmitted diseases and HIV infection: Dutch MSM-Cohort Study. *STD*, 2006, 33: 193-198.
- [3] Valdiserri RO. Mapping the roots of HIV/AIDS complacency: implications for program and policy development. *AIDS Educ Prev*, 2004, 16(5): 426-439.
- [4] Ostrow DE, Fox KJ, Chmiel JS, et al. Attitudes towards highly active antiretroviral therapy are associated with sexual risk taking among HIV-infected and uninfected homosexual men. *AIDS*, 2002, 16(5): 775-780.
- [5] Parekh BS, McDougal JS. New approaches for detecting recent HIV-1 infection. *AIDS Rev*, 2001, 3: 183-193.
- [6] 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: 587-592.
- [7] Nesheim S, Parekh BS, Sullivan K, et al. Temporal trends in HIV type 1 incidence among inner-city childbearing women in Atlanta: use of the IgG-capture BED-enzyme immunoassay. *AIDS Res Human Retrov*, 2005, 21: 537-544.
- [8] 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 Int Med*, 2007, 261: 132-137.
- [9] McDougal JS, Parekh BS, Peterson ML, et al. Comparison of HIV type 1 incidence observed during longitudinal follow-up with incidence estimated by cross-sectional analysis using the BED capture enzyme immunoassay. *AIDS Res Human Retrov*, 2006, 22: 945-952.
- [10] Jörg S, Martin DG, Zuzana T, et al. Assessment of recent HIV-1 infection by a line immunoassay for HIV-1/2 confirmation. *PLoS Med*, 2007, 4(12): e343.
- [11] Gupta SB, Murphy G, Koenig E, et al. Comparison of methods to detect recent HIV type 1 infection in cross-sectionally collected specimens from a cohort of female sex workers in the Dominican Republic. *AIDS Res Human Retrov*, 2007, 23: 1475-1480.
- [12] 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: 403-408.
- [13] Hargrove J, Humphery W, Mutasa JH, et al. Improved HIV-1 incidence estimates using the BED capture enzyme immunoassay. *AIDS*, 2008, 22: 511-518.
- [14] Braunstein S, Nash D, Ingabire C, et al. Performance of BED-CEIA and avidity index assays in a sample of ARV-Naïve, female sex workers in Kigali, Rwanda. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2010.
- [15] Dobbs T, Kennedy S, Pau CP, et al. Performance characteristics of the immunoglobulin G-capture BED-enzyme immunoassay, an assay to detect recent human immunodeficiency virus type 1 seroconversion. *J Clin Microbiol*, 2004, 42: 2623-2628.
- [16] Chalinthorn S, Wasinrapee P, Chaowanachan T, et al. Application of the BED-CEIA to a cohort of military conscripts in Northern Thailand to estimate HIV-1 incidence: a validation study. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, USA, 2005.
- [17] Xu JJ, W HB, Jiang Y, et al. Application of the BED capture enzyme immunoassay for HIV incidence estimation among female sex workers in Kaiyuan city, China, 2006-2007. *Int J Infect Dis*, 2010, xxx: xxx.e1-xxx.5.
- [18] Xiao Y, Jiang Y, Feng JG, et al. Seroincidence of recent human immunodeficiency virus type 1 infections in China. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, 14: 1384-1386.
- [19] Liu W, Chen J, Rodolph M, et al. HIV incidence, retention, and changes of high-risk behaviors among rural injection drug users in Guangxi, China. *Subst Abuse*, 2006, 27: 53-61.
- [20] Hu DJ, Vanichseni S, Mock PA, et al. HIV type 1 incidence estimates by detection of recent infection from a cross-sectional sampling of injection drug users in Bangkok: use of the IgG capture BED enzyme immunoassay. *AIDS Res Human Retrov*, 2003, 19: 727-730.
- [21] 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 Human Retrov*, 2002, 18: 295-307.
- [22] Barnighausen T, Wallrauch C, Welte A, et al. HIV incidence in rural South Africa: comparison of estimates from longitudinal surveillance and cross-sectional cBED assay testing. *PLoS ONE*, 2008, 3: e3640.
- [23] Edmore M, Hargrove J, Preiser W, et al. Significantly diminished long-term specificity of the BED capture enzyme immunoassay among patients with HIV-1 with very low CD4 counts and those on antiretroviral therapy. *J AIDS*, 2010, 53: 496-499.
- [24] Laeyendecker O, Oliver A, Astemborski J, et al. Improved precision of cross-sectional HIV incidence testing using a multi-assay algorithm that includes BED and an avidity assay with modified assay cut-offs. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco, 2010.
- [25] Ruan YH, Qin GM, Liu SZ, et al. HIV incidence and factors contributed to retention in a 12-month follow-up study of injection drug users in Sichuan Province, China. *Epidemiol Soc Sci*, 2005, 39: 459-463.
- [26] Chen XH, Jiang ZQ, Ruan YH. Baseline sociodemographic and high risk behavioral characteristics associated with retention rate of injection drug users in 6 month follow-up study. *Prev Med Inf*, 2004, 20: 616-619. (in Chinese)
陈显焯, 姜正清, 阮玉华. 吸毒人群队列本底的人口学和 HIV 高危行为因素与保持率关系的研究. *预防医学情报杂志*, 2004, 20: 616-619.
- [27] Timothy B, Hallett PG, Barnighausen T, et al. Errors in 'BED'-derived estimates of HIV incidence will vary by place, time and age. *PLoS ONE*, 2009, 4: e5720.
- [28] Sullivan PS, Schable C, Koch W, et al. Persistently negative HIV-1 antibody enzyme immunoassay screening results for patients with HIV-1 infection and AIDS: serologic, clinical, and virologic results. Seronegative AIDS Clinical Study Group. *AIDS*, 1999, 13: 89-96.
- [29] Preiser W, Brink NS, Hayman A, et al. False-negative HIV antibody test results. *J Med Virol*, 2000, 60: 43-47.
- [30] Parekh BS, Dobbs T. A new laboratory assay to detect recent HIV-1 seroconversion among people infected with diverse HIV-1 subtypes for use in incidence estimates. National HIV Prevention Conference. Atlanta, 2001.
- [31] Janssen R, Satten G, Stramer S, 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: 42-48.
- [32] Rawal BS, Janssen R, Hecht F, et al. Development of less-sensitive anti-HIV-1 EIA to detect early HIV-1 infection using 96-well-formatted HIV-1 EIA kits. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2000.

(收稿日期: 2010-09-17)

(本文编辑: 张林东)