

滞后诊断偏倚对判断艾滋病潜伏期的影响

刘慧鑫 王璐 秦倩倩 丁正伟 汪宁

【摘要】 目的 以经采供血途径感染 HIV 者为例,探讨滞后诊断的 HIV 感染者对艾滋病中位潜伏期的影响。方法 利用全国 HIV/AIDS 病例报告网络直报系统中感染途径为采供血的病例信息,将 1995 年至既往有无偿献血员 HIV 抗体筛查结束期间以采供血途径感染的 HIV 病例为时间截点 1 组,1995~2010 年所有采供血途径感染 HIV 病例为时间截点 2 组;应用乘积极限法计算两时间截点组的艾滋病中位潜伏期,并进行两组间比较。结果 时间截点 1 组(3162 例)的艾滋病中位潜伏期为 9.62 年(SAS 程序未给出 95%CI),时间截点 2 组(4478 例)艾滋病中位潜伏期为 9.83 (95%CI:9.73~9.83)年。结论 未包括滞后诊断病例的既往有无偿献血员艾滋病潜伏期研究存在滞后诊断偏倚,对于中位潜伏期的估算偏短。

【关键词】 人免疫缺陷病毒感染/艾滋病病例;滞后诊断偏倚;潜伏期;既往有无偿献血员

Impact of delayed diagnoses bias on the estimation of AIDS incubation LIU Hui-xin^{1,2}, WANG Lu¹, QIN Qian-qian¹, DING Zheng-wei¹, WANG Ning¹. 1 National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 2 School of Public Health, Peking Union Medical College

Corresponding author: WANG Ning, Email: wangnbj@163.com

This work was supported by grants from the "Eleventh Five-Year Plan" for the National Science and Technology Major Projects of China (No. 2008ZX10001-003).

【Abstract】 Objective Using the HIV positive paid blood donors (PBDs) as example, to investigate the impact of the delayed diagnosed HIV/AIDS patients on the calculated median incubation of AIDS. **Methods** Information was retrospectively collected on HIV/AIDS patients who were infected through paid blood donation. Data was from the national HIV/AIDS case reporting system. The time of diagnosed HIV/AIDS after the screening was defined as delayed diagnoses. All the cases were diagnosed between Jan. 1st 1995 and the end of the screening were classified as group 1, while the cases diagnosed between Jan. 1st 1995 and Dec. 31st 2010 were classified as group 2. Kaplan-Meier method was used to calculate the median AIDS incubation of cases from the two groups. Results from the two groups on their incubation periods were compared. **Results** From the data of group 1, we noticed that the median AIDS incubation was 9.62 years but the 95% CI were not provided in the results of SAS software. When using the data from group 2, we found that the median AIDS incubation was 9.83 years, with the 95% CI as 9.73 to 9.83 years. **Conclusion** Our data showed that, if excluding the delayed diagnosed cases, the AIDS incubation periods were shorter and biased.

【Key words】 HIV/AIDS; Delayed diagnoses bias; Incubation; Former paid blood donors

我国中部地区在 20 世纪 90 年代初由于地下采血浆或不规范采血浆现象造成有无偿献血员中 HIV 感染流行^[1],2004 年卫生部要求对该地区既往不安全有无偿献血员进行 HIV 抗体筛查(“大筛查”)^[2]。其

后,全国每年仍有上千例新诊断的经采供血途径感染 HIV 的病例报告到 HIV/AIDS 病例报告网络直报系统(病例报告系统),病例主要来自河南、安徽等省。由于先前采供血途径感染 HIV 病例艾滋病潜伏期研究未包括或较少包括“大筛查”结束后诊断、报告的采供血途径 HIV 阳性病例,本研究将回顾性收集“大筛查”资料及病例报告系统中采供血途径感染 HIV 病例相关信息,以探讨“大筛查”结束后诊断、报告的经采供血途径感染 HIV 的病例对既往有无偿献血人群艾滋病中位潜伏期的影响。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.09.010

基金项目:国家“十一五”科技重大专项(2008ZX10001-003)

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(刘慧鑫、王璐、秦倩倩、丁正伟、汪宁);北京协和医学院公共卫生学院(刘慧鑫)

通信作者:汪宁, Email: wangnbj@163.com

资料与方法

1. 研究对象:应用典型调查法,选择病例报告系统中河南省尉氏县和安徽省阜阳市颍州区、阜南县、临泉县 2010 年 12 月 31 日前报告的所有感染途径为采供血的病例。纳入标准:在 1995 年时年龄 >15 周岁,既往有无偿献血或血浆史,病例所在地于 2004—2005 年进行过“大筛查”且筛查结束后仍有较多经采供血途径感染的 HIV 病例诊断、报告到病例报告系统中。入选病例必须同时满足上述 3 个条件。

2. 研究方法:以“大筛查”结束时间为时间截点 1,以 2010 年 12 月 31 日为时间截点 2。病例报告系统中,1995 年 1 月 1 日至时间截点 1 期间诊断的符合纳入标准的采供血途径感染 HIV 病例记为时间截点 1 组,1995 年 1 月 1 日至时间截点 2 期间诊断的符合纳入标准的经采供血途径感染 HIV 病例记为时间截点 2 组。回顾性收集两组病例相关信息,包括一般人口学特征(性别、出生日期、婚姻状况等),HIV 阳性确认时间,AIDS 发病时间,历次 CD4⁺T 淋巴细胞水平检测结果。

滞后诊断定义为经采供血途径感染 HIV 者其诊断感染 HIV 的时间是在“大筛查”结束后,即时间截点 1 组为非滞后诊断病例,时间截点 2 组为包括滞后诊断病例的所有经采供血途径感染的 HIV 病例。分别应用两时间截点组的感染、发病信息,计算艾滋病中位潜伏期,探讨滞后诊断病例对艾滋病中位潜伏期估计的影响。

3. 关键变量确定:

(1)HIV/AIDS 时间:根据对既往有无偿献血员的调查、治理整顿单采浆血站的历史、HIV 阳性既往不安全有偿供血员 HIV 基因离散率等研究^[1,3,4],将 HIV 感染时间判定为 1995 年(各研究现场认可当地既往有无偿献血感染 HIV 时间主要集中在 1995 年前后)。AIDS 诊断时间为最早出现疾病指征的日期或 CD4⁺T 淋巴细胞计数 <200/mm³ 最早的检测日期。

(2)潜伏期:指从感染 HIV 到诊断为艾滋病的时间间隔^[5]。

(3)HIV 感染三种临床结局^[6]:①快速进展者:感染者血液中一直维持较高的病毒载量,CD4⁺T 淋巴细胞计数在 2~5 年内迅速下降,并出现临床症状;②典型进展者:感染者在感染早期免疫功能未受损害,但在 8~10 年内免疫力逐渐下降,发展为艾滋病患者;③长期不进展者:感染者血液病毒载量低,

可以维持健康状态 10 年以上,且 CD4⁺T 淋巴细胞计数正常。

4. 统计学分析:应用 SAS 9.1 软件。以人年为单位计算累积发病率,用 Kaplan-Meier 乘积极限法(PL)计算艾滋病中位潜伏期。

结 果

1. 一般情况:4 个研究现场共收集 4478 例符合纳入标准的 HIV 阳性既往有无偿献血员信息,其中男性 2469 例(55.1%),女性 2009 例(44.9%),平均年龄(46.2±8.0)岁,职业分布以农民为主,共 4151 例(92.7%)。

2. 既往有无偿献血人群 HIV 感染率:根据既往对有无偿献血员的“摸底估计”,4 个研究现场共有既往有无偿献血员 37 439 人,其中至时间截点 1,共确诊、报告 3162 例符合纳入条件的 HIV 阳性既往有无偿献血员(时间截点 1 组),计算获得既往有无偿献血人群 HIV 感染率(P1)为 8.4%(3162/37 439),至时间截点 2,4 个研究现场累计确诊、报告 4478 例采供血途径感染 HIV 者(时间截点 2 组),既往有无偿献血人群 HIV 感染率(P2)为 11.9%(4478/37 439)。

3. 既往有无偿献血人群艾滋病中位潜伏期:至 2010 年 12 月 31 日,时间截点 1 组中观察到 2918 例(92.3%)进展为艾滋病,中位潜伏期为 9.62 年(SAS 程序未给出 95%CI);时间截点 2 组中 3942 例(88.0%)进展为艾滋病,中位潜伏期为 9.83(95%CI: 9.73~9.83)年(表 1)。

表 1 两时间截点组艾滋病中位潜伏期

分组	观测人年	AIDS	潜伏期(年)	
			M	95%CI
时间截点 1	31 853	2918	9.62	-
时间截点 2	49 051	3942	9.83	9.73~9.83

两时间截点组病例以艾滋病发病为结局变量所得生存分析结果见图 1。

4. 滞后诊断病例与非滞后诊断病例比较:将滞后诊断与非滞后诊断的经采供血途径感染 HIV 者进行比较,发现两组病例在性别、年龄、艾滋病临床结局构成上的差异有统计学意义,滞后诊断病例的艾滋病临床结局以长期不进展者为主(90.9%)(表 2)。

讨 论

在应用模型法估计艾滋病潜伏期时,以观察到的病例估计潜伏期存在病程长短偏倚(length bias)

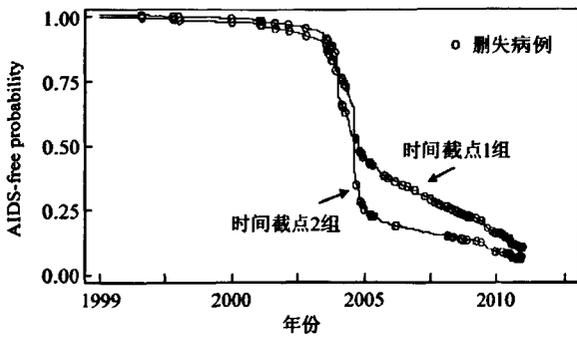


图 1 两时间截点组艾滋病中位潜伏期

表 2 经采供血途径感染 HIV 者非滞后诊断与滞后诊断的比较

变量	非滞后诊断 病例 (n=3162)		滞后诊断 病例 (n=1316)		χ^2 值	P值
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)		
性别					32.8814	<0.0001
男	1657	52.4	812	61.7		
女	1505	47.6	504	38.3		
感染时年龄(岁)					34.9165	<0.0001
15~	106	3.3	76	5.8		
20~	1309	41.4	670	50.9		
30~	1177	37.2	376	28.6		
40~	521	16.5	158	12.0		
50~	49	1.5	36	2.7		
确诊时婚姻状况					0.8197	0.3653
已婚	2699	85.3	1137	86.3		
未婚/离异/丧偶	463	14.6	179	13.6		
临床结局					1452.5695	<0.0001
快速进展/典型进展	2259	71.4	119	9.0		
长期不进展	903	28.5	1197	90.9		

引起的两种偏倚。一是漏掉了潜伏期较短,未被诊断为艾滋病就已经发病、死亡的病例,导致估计的潜伏期较实际潜伏期长;另一种偏倚是未包括那些潜伏期较长,到观察截止时还未发病、诊断的病例,而导致估计的潜伏期较实际潜伏期短^[5]。由于“大筛查”原则上要对所有既往有偿献血员进行检测,在其结束后,一些研究认为绝大多数因采供血途径感染 HIV 的病例已被诊断,进而对该人群的艾滋病中位潜伏期进行研究。本文时间截点 2 组病例算得的艾滋病中位潜伏期(9.83 年,95%CI: 9.73 ~ 9.83)长于用时间截点 1 组病例算得的中位潜伏期(9.62 年),也长于既往对该人群艾滋病中位潜伏期的研究结果(8.3 ~ 9.0 年)^[7-10],这是由于在筛查后诊断、报告的经采供血途径 HIV 感染者多为长期不进展者,而时间截点 1 组和既往对该人群中位潜伏期的研究对象

中未包括或较少包括这部分滞后诊断的潜伏期较长的病例,滞后诊断病例的加入改变了先前研究对潜伏期的估计,即产生了偏倚。

本研究中这种由“大筛查”后诊断、报告的经采供血途径感染 HIV 病例,对先前潜伏期研究造成的偏倚在形式上与病程长短偏倚很相似,但又有不同:如先前以及文献[5]提出的病程长短偏倚是病程自然发展过程所致,而本文中所描述的滞后诊断偏倚是指同时期暴露、感染的人群由于担心受到社会歧视等原因不愿就诊而引起的诊断时间滞后,造成仅用“大筛查”中的诊断病例进行感染率、潜伏期等估计产生的偏倚。这种偏倚也存在于其他急慢性传染病调查中。

我国既往不安全有偿供血感染 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^[8]。对既往有偿献血人群艾滋病歧视状况研究发现:在农村社区内不仅 HIV 感染者本人受到歧视,其配偶、子女也因此受到诸如无法进行正常的社会交往、婚姻等歧视,导致很多 HIV 感染者不愿“暴露”身份,拒绝接受 HIV 检测^[11]。国外一些发达国家也有 HIV 感染者被发现、诊断较晚的报道^[12-19]。

本研究由于不包括未进行 HIV 抗体检测就死亡的 HIV 感染者,故估计的艾滋病中位潜伏期较实际值高,但本研究目的是了解滞后诊断病例对潜伏期研究的影响,因此认为这部分数据的缺失对研究目的影响不大。

参 考 文 献

- [1] Zheng XW, Wang Z, Xu J, et al. The epidemiological study of HIV infection among paid blood donors in one county of China. Chin J Epidemiol, 2000, 21(4): 253-255. (in Chinese)
郑锡文,王哲,徐杰,等.中国某县有偿献血员艾滋病病毒流行病学研究.中华流行病学杂志,2000,21(4):253-255.
- [2] Ministry of Health, People's Republic of China Joint United Nations Program on HIV/AIDS World Health Organization. Estimates for the HIV/AIDS epidemic in China, 2004: 8. (in Chinese)
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.
- [3] Han WG, Su L, Wang Z, et al. Genomic subtypes of HIV-1 in Henan province. Chin J Infect Dis, 1999, 17(4): 253-255. (in Chinese)
韩卫国,苏玲,王哲,等.河南省人免疫缺陷病毒流行株的基因亚型分析.中华传染病杂志,1999,17(4):253-255.
- [4] Yan JY, Zheng XW, Zhang XF, et al. The survey of prevalence of HIV infection among paid blood donors in one county in China. Chin J Epidemiol, 2000, 21(1): 10-12. (in Chinese)
颜江瑛,郑锡文,张险峰,等.我国某县有偿献血员艾滋病病毒

- 感染率调查. 中华流行病学杂志, 2000, 21(1): 10-12.
- [5] Lui KJ, Lawrence DN, Morgan WM, et al. A model-based approach for estimating the mean incubation period of transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(10): 3051-3055.
- [6] Rutherford G, Lifson A, Hessel N, et al. Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow-up study. *BMJ*, 1990, 301: 1183-1188.
- [7] Lv F, Zhang LF, Wang Z, et al. A retrospective cohort study on the natural history of human immunodeficiency virus among formal plasma donors in central China. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(5): 311-313. (in Chinese)
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(5): 311-313.
- [8] Zhang FJ, Dou ZH, Yu L, et al. An ambispective cohort study of the natural history of HIV infection among former unsafe commercial blood and plasma donors. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(1): 9-12. (in Chinese)
张福杰, 豆智慧, 于兰, 等. 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. 中华流行病学杂志, 2008, 29(1): 9-12.
- [9] Zhu XY, Cui ZL, Huang ZJ, et al. Study on AIDS incidence and death in previous paid blood-donated population in central China. *Chin J Prev Med*, 2008, 42(12): 906-910. (in Chinese)
朱新义, 崔兆麟, 黄祚军, 等. 中原地区某村既往有偿献血人群艾滋病发病和死亡规律. 中华预防医学杂志, 2008, 42(12): 906-910.
- [10] Li DM, Wang L, Gao X, et al. Study on the natural history of HIV among former commercial plasma donors caused by contaminated plasma donation in central China. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(6): 633-637. (in Chinese)
李东民, 王璐, 高省, 等. 中国中部地区经不安全采供血感染艾滋病毒的自然病程研究. 中华流行病学杂志, 2010, 31(6): 633-637.
- [11] Cao XB, Feng GZ, Xu J, et al. A study of HIV/AIDS related stigma and discrimination among former plasma donors in rural areas. *Chin J Prev Med*, 2009, 43(11): 1022-1025. (in Chinese)
曹晓斌, 冯国泽, 徐杰, 等. 某地既往有偿献血人群艾滋病歧视状况研究. 中华预防医学杂志, 2009, 43(11): 1022-1025.
- [12] Bindman AB, Osmond D, Hecht FM, et al. Multistate evaluation of anonymous HIV testing and access to medical care. *JAMA*, 1998, 280: 1416-1420.
- [13] Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, et al. Late diagnosis HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS*, 2002, 16: 1945-1951.
- [14] Easterbrook PJ, Yu LM, Goetghebeur E, et al. Ten-year trends in CD4 cell counts at HIV and AIDS diagnosis in a London HIV clinic. *AIDS*, 2000, 14: 561-571.
- [15] Girardi E, Sampaolesi A, Gentile M, et al. Increasing proportion of late diagnosis of HIV infection among patients with AIDS in Italy following introduction of combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 25: 71-76.
- [16] Klein D, Hurley LB, Merrill D, et al. Review of medical encounters in the 5 years before a diagnosis of HIV-1 infection: implications for early detection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 32: 143-152.
- [17] Sackoff JE, Shin SS. Trends in immunologic and clinical status of newly diagnosed HIV-positive patients initiating care in the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 28: 270-272.
- [18] Sullivan AK, Curtis H, Sabin CA, et al. Newly diagnosed HIV infections: review in UK and Ireland. *BMJ*, 2005, 330: 1301-1302.
- [19] Thanawuth N, Chongsuviatwong V. Late HIV diagnosis and delay in CD4 count measurement among HIV infected patients in Southern Thailand. *AIDS Care*, 2008, 20: 43-50.

(收稿日期: 2011-04-12)

(本文编辑: 张林东)

· 征订启事 ·

本刊2012年征订启事

《中华流行病学杂志》是由中华医学会主办的流行病学及其相关学科的高级专业学术期刊, 国内预防医学和基础医学核心期刊、国家科技部中国科技论文统计源期刊, 2004—2009年被中国科学技术信息研究所定为“百种中国杰出学术期刊”, 并被美国国立图书馆医学文献联机数据库(Medline)和美国化学文摘社(CAS)收录。读者对象为医学(预防医学、临床医学、基础医学及流行病学科研与教学)和健康相关学科的科研、疾病控制、临床、管理和教学工作者。刊稿范畴: 重点或新发传染病现场调查与控制; 慢性病的病因学及流行病学调查(含社区人群调查)、干预与评价; 伤害的流行病学与防控; 环境污染与健康; 食品安全与食源性疾病; 临床流行病学和循证医学; 流动人口与疾病; 行为心理障碍与疾病; 分子和遗传流行病学与疾病控制; 我国西部地区重点疾病的调查与控制; 理论流行病学; 流行病学教学与实践等。本刊设有述评, 论著(原著)包括现场调查、监测、实验室研究、临床研究、基础理论与方法, 疾病控制、国家课题总结、国外杂志华人研究导读(科海拾贝)、文献综述、问题与探讨等重点栏目。

全年出版12期, 每期定价9元(含邮费), 全年108元, 由全国各地邮局统一订阅, 邮发代号: 2-73。本刊编辑部常年办理邮购。地址: 北京昌平流字五号《中华流行病学杂志》编辑部, 邮编: 102206, 电话(传真): 010-58900730, Email: lxbonly@public3.bta.net.cn 欢迎广大读者踊跃投稿(<http://www.cma.org.cn>), 积极订阅。

本刊编辑部