

暗娼人群艾滋病队列研究中失访对 HIV 新发感染估计的影响

苏迎盈 丁国伟 刘慧鑫 李峥 王桂香 方岗刚 常东方 汪宁

【摘要】 目的 分析在云南省开远市暗娼(female sex worker, FSW)队列中的失访率、HIV 新发感染率及其影响因素,探讨失访对 HIV 新发感染率估计的影响。方法 云南省开远市 FSW 人群开放式队列研究,始于 2006 年 3 月,每 6 个月进行 1 次调查,截止 2013 年 6 月,共进行了 7 年的随访调查。本研究选取 2006 年 3 月基线调查的 661 名 HIV 阴性 FSW 人群,分析其 7 年随访调查的失访率,采用 Cox 回归模型探讨 HIV 新发感染的危险因素及影响失访的因素。同时于 2013 年 6 月通过联系本人或知情人士对失访的 FSW 人群进行失访原因调查,分析失访对 HIV 新发感染估计的影响。结果 661 例 HIV 阴性 FSW 人群共随访 1 238.5 人年, HIV 新发感染率为 1.29 (95%CI: 0.74 ~ 2.10)/100 人年,失访的发生率为 48.68 (95%CI: 44.88 ~ 52.73)/100 人年。Cox 多因素分析显示,对于 HIV 新发感染,吸毒是 FSW 感染 HIV 的独立危险因素(aRR=4.15, 95%CI: 1.43 ~ 12.02);对于失访,年龄>25 岁(aRR=0.68, 95%CI: 0.57 ~ 0.81)、吸毒(aRR=0.52, 95%CI: 0.35 ~ 0.79)的 FSW 有着较低的失访率,更易保持在队列中。结论 开远市 FSW 队列在长期随访中存在较高的失访率,而失访人群发生 HIV 感染的风险低于 HIV 随访的人群,可能高估了该市 FSW 的新发感染率,今后有必要进一步研究 FSW 人群失访的原因,同时研究提高 FSW 人群队列随访保持率的策略。

【关键词】 暗娼; 人类免疫缺陷病毒; 队列研究; 失访

Influencing factors for loss to follow-up in a longitudinal study on HIV incidence of female sex workers Su Yingying¹, Ding Guowei¹, Liu Huixin¹, Li Zheng^{1,2}, Wang Guixiang², Fang Ganggang², Chang Dongfang², Wang Ning¹. 1 National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 2 Yunnan Kaiyuan Center for Disease Control and Prevention

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

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Major Project of China (No. 2012ZX10001-001).

【Abstract】 Objective To study the loss to follow-up (LTF) rate, HIV emerging incidence and influencing factors in the longitudinal study of female sex workers (FSWs) in Kaiyuan, Yunnan, and their influence on HIV emerging incidence estimate. **Methods** The open cohort study on FSWs was launched in March 2006 and ended in June 2013 in Kaiyuan, Yunnan. Investigations were made every six months and lasted for 7 years. 661 FSWs found as HIV negative in the baseline study in March 2006 were chosen to study their LTF in the 7 year follow-up investigation. The Cox regression model was used to explore risk factors for HIV emerging infection and those for LTF. In June 2013, a survey was also conducted to explore the detailed reasons for loss to follow-up by contacting FSWs themselves. **Results** During 1 238.5 person-years of follow-up among 661 HIV negative FSWs, the HIV incidence rate was 1.29 (95% CI: 0.74-2.10)/100 person-year, and the LTF incidence rate was 48.68 (95% CI: 44.88-52.73)/100 person-year. The multivariate analysis showed drug abuse as an independent risk factor for FSWs' infection of HIV (adjusted risk ratio=4.15, 95% CI: 1.43-12.02); FSWs over 25 years old (adjusted risk ratio=0.68, 95% CI: 0.57-0.81), and drug abuse (adjusted risk ratio=0.52, 95% CI: 0.35-0.79) were found with lower LTF rate to remain in the cohort.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.03.013

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10001-001)

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(苏迎盈、丁国伟、刘慧鑫、李峥、汪宁); 云南省开远市疾病预防控制中心(李峥、王桂香、方岗刚、常东方)

通信作者: 汪宁, Email: wangnbj@163.com

Conclusion High LFT rate was found in FSW cohort study in Kaiyuan, Yunnan, while the HIV infection risk exposure of the LFT group was lower than the groups of HIV follow-up. HIV prevalence of FSWs in the city might be overestimated. Causes of LFT of FSWs group required further study in the future, and the cohort follow-up retention strategy for FSWs needs to be developed.

【Key words】 Female sex worker; Human immunodeficiency virus; Cohort study; Loss to follow-up

前瞻性队列研究是获得 HIV 新发感染率的金标准方法,能提供可靠的 HIV 发病率的估计^[1],对掌握艾滋病疫情十分重要。在队列研究长期随访中,因为死亡、退出、搬迁等造成的失访难以避免,失访率随着随访时间的延长而增加^[2]。在暗娼队列研究中,由于研究人群存在较高流动性,在调查过程中涉及一些敏感信息等原因^[3-4],导致该人群难以维持较高的随访率,从而使得研究结果存在一定的偏倚^[5]。本研究通过分析在我国云南省开远市暗娼队列中的失访率及影响随访的相关因素,探讨失访对 HIV 新发感染率的影响。

对象与方法

1. 研究对象:云南省开远市自我报告近3个月提供过商业性服务,年龄大于16周岁的女性,愿意签署知情同意书并提供联系信息。

2. 研究方法:云南省暗娼人群队列研究为开放式队列研究,始于2006年3月,通过外展人员招募的方式,每6个月对研究对象进行1次横断面调查,通过研究对象的指纹比对判断其是否为重复参加调查的研究对象,从而在系列横断面中保持一个开放式队列,截止2013年6月,共进行了7年的随访调查。本研究选取2006年3月基线调查的661名 HIV 抗体阴性暗娼人群,分析其7年随访调查的失访率,探讨影响 HIV 新发感染及队列失访的危险因素,同时于2013年6月通过联系本人或知情人士对失访的暗娼人群进行失访原因调查,分析失访对队列研究结果的影响。①调查内容:基线研究对象的年龄,民族,户籍,受教育程度,婚姻,服务档次,是否吸毒,首次从事性服务的年龄。②研究结果定义:HIV 新发感染:研究对象从 HIV 抗体阴性状态转为阳性状态,定义为 HIV 新发感染。HIV 新发感染时间:研究对象最后1次抗体阴性时间与最早1次抗体阳性时间的中间时间点为 HIV 新发感染时间。失访:未能参加2013年6月(即最后1次)的随访调查的研究对象。

3. 实验室检测:HIV 抗体检测在每次横断面调查中进行,如果在检验中发现某个调查对象 HIV 抗体阳性,那么在今后的调查中将不再对其重复检测 HIV 抗体。HIV 抗体检测采用两次 ELISA 进行初筛

和复检,复检阳性标本通过蛋白印迹法(WB)进行确认。

4. 统计学分析:采用 R 软件进行统计学分析。以人年为单位,分别计算 HIV 发病密度及失访发生密度,二者的 95% 可信区间(CI)的计算采用 Poisson 分布确切概率计算法。采用 Kaplan-Meier 失效曲线表示吸毒与非吸毒人群 HIV 累计发病率及失访累计发生率。本研究采用 Cox 回归模型对 HIV 新发感染的危险因素及失访因素分别进行分析,单因素 Cox 回归分析 $P < 0.20$ 或其他研究发现有影响的变量引入多因素 Cox 回归模型,采用逐步分析法建立多因素模型。最终用双尾 $P < 0.05$ 作为有统计学意义的标准。采用调整风险比值(aRR)及其 95% CI 来估计影响因素与 HIV 新发感染及失访的关系。

结果

1. HIV 感染率及失访率:2006年3月的基线调查中,共调查 HIV 抗体阴性暗娼人群 661 人。截至 2013 年 6 月,共随访调查 1 238.5 人年,平均随访 (1.87 ± 2.21) 年,其中 225 人(34.03%)仅参加过 1 次调查,436 人(65.96%)参加过 2 次及以上调查。共 16 人发生 HIV 抗体阳转,HIV 新发感染率为 1.29 (95% CI: 0.74 ~ 2.10)/100 人年。最后 1 次调查未参与的研究对象共计 603 人,失访率为 48.68 (95% CI: 44.88 ~ 52.73)/100 人年。

将调查对象按照吸毒与否进行分层分析,661 例 HIV 阴性人群中吸毒者 35 人,共随访 120.75 人年,5 人发生 HIV 抗体阳转,HIV 新发感染率为 4.14 (95% CI: 1.34 ~ 9.66)/100 人年,失访 24 人,失访率为 19.88 (95% CI: 12.73 ~ 29.57)/100 人年;非吸毒者 626 人,共随访 1 117.75 人年,11 人发生 HIV 抗体阳转,HIV 新发感染率为 0.98 (95% CI: 0.49 ~ 1.76)/100 人年,失访 579 人,失访率为 51.80 (95% CI: 47.67 ~ 56.20)/100 人年。采用 Kaplan-Meier 失效曲线分析显示,吸毒暗娼的 HIV 累计发病率高于不吸毒暗娼,而吸毒暗娼累计失访率低于不吸毒暗娼(图 1)。

2. HIV 新发感染及失访因素 Cox 回归分析:单因素 Cox 回归分析显示,对于 HIV 新发感染,有统计学意义 ($P < 0.05$) 的变量为吸毒,从事性服务时间

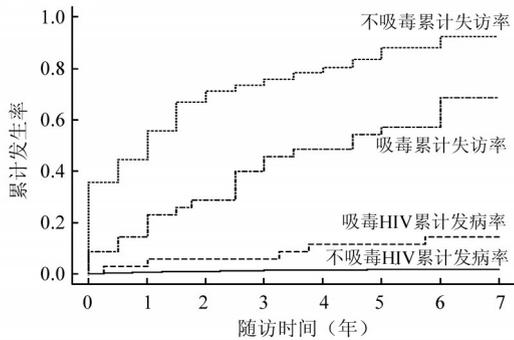


图1 暗娼人群HIV 累计发病率及累计失访率 (按吸毒与否分层)

更不容易失访,即更易保持在队列中(表2)。

表2 暗娼人群HIV 新发感染及失访危险因素的
多因素Cox 回归分析

基线变量	aRR 值(95%CI)	P 值
HIV 新发感染		
吸毒(是/否)	4.15(1.43 ~ 12.02)	0.01
失访		
年龄(>25 岁/≤25 岁)	0.68(0.57 ~ 0.81)	<0.001
吸毒(是/否)	0.52(0.35 ~ 0.79)	0.002

3. 失访原因分析:对失访的 248 人(41.12%, 248/603)进行失访原因调查,未联系上的调查对象 140 人(56.45%, 140/248),联系上 108 人,其中 53 人声明不再从事性服务工作,6 人在其他市,7 人不愿意参与随访调查,42 人还在继续从事性服务工作,表示愿意参与接下来的随访调查。

讨 论

在队列研究中,失访是影响研究结果的重要因素,可导致偏倚的产生^[6]。在循证医学中,按照队列随访率的高低来划分队列研究的证据等级^[7]。虽然在队列研究中保持高的随访率是必要且重要的,但在现实随访过程中,失访不可避免,且失访率会随着随访时间的延长而增高^[2]。另外,由于暗娼人群本身的特殊性^[3,8](高流动性,隐蔽性等)及艾滋病调查过程中涉及敏感信息^[4],使得该人群的队列研究更加难以保持较高的随访率^[5]。本研究主要通过对开远市暗娼人群建立的长期队列进行分析,探讨了在艾滋病高危人群中建立长期队列时,失访对 HIV 发病率估计的影响。

2~3 年;对于失访,有统计学意义($P<0.05$)的变量为年龄、从事性服务时间和吸毒(表 1)。

为了排除混杂因素的影响,将单因素分析中 $P<0.20$ 的变量纳入多因素分析模型,多因素 Cox 回归分析显示,对于 HIV 新发感染,有统计学意义的变量仍为吸毒;对于失访,有统计学意义的变量为年龄和吸毒。对于 HIV 新发感染,与无吸毒史的暗娼相比,有吸毒史的暗娼感染 HIV 风险更高($aRR=4.15$, $95\%CI: 1.43 \sim 12.02$),其他因素均无统计学意义。对于失访,年龄 >25 岁($aRR=0.68$, $95\%CI: 0.57 \sim 0.81$)、吸毒($aRR=0.52$, $95\%CI: 0.35 \sim 0.79$)的暗娼

本研究发现,暗娼人群随访 7 年的 HIV 新发感染率为 1.29($95\%CI: 0.74 \sim 2.10$)/100 人年。在我国西昌地区暗娼队列人群 6 个月随访的 HIV 新发感染率为 1.00/100 人年^[9],在云南省德宏地区,采用 IgG 捕获 BED 酶联免疫法(BED-CEIA)估计当地暗娼的年新发感染率为 1.3%~1.4%^[10],与本研究的结果类似。

国外暗娼队列研究中, Hoffmann 等^[11] 32 个月的队列研究中随访率为 70%, van Loggerenberg 等^[4] 2 年的队列研究随访率为 86.1%,均高于本研究的 2 年随访率

表1 暗娼人群HIV 新发感染及失访危险因素的
单因素Cox 回归分析

基线变量	例数	HIV 新发感染			失 访		
		例数	RR 值(95%CI)	P 值	例数	RR 值(95%CI)	P 值
年龄(岁)							
≤25	415	6	1.00		396	1.00	
>25	246	10	1.71(0.61 ~ 4.76)	0.30	207	0.66(0.55 ~ 0.78)	<0.001
民族							
其他	217	3	1.00		200	1.00	
汉族	444	13	0.81(0.55 ~ 1.18)	0.27	403	0.97(0.93 ~ 1.02)	0.27
户籍							
本地	125	5	1.00		108	1.00	
本省外市	397	11	1.04(0.36 ~ 3.02)	0.94	370	1.36(1.10 ~ 1.68)	0.005
外省	139	0	0.00	0.99	125	1.20(0.93 ~ 1.55)	0.17
婚姻							
未婚/离异/丧偶	457	12	1.00		417	1.00	
在婚	204	4	0.69(0.22 ~ 2.14)	0.51	186	0.95(0.80 ~ 1.13)	0.55
文化程度(年)							
≤6	236	5	1.00		214	1.00	
>6	425	11	1.21(0.42 ~ 3.50)	0.72	389	1.00(0.85 ~ 1.19)	0.97
性服务场所							
中高档	558	12	1.00		513	1.00	
低档	103	4	1.41(0.45 ~ 4.38)	0.55	90	0.82(0.66 ~ 1.03)	0.08
从事性服务时间(年)							
≤1	223	7	1.00		212	1.00	
2~3	267	3	0.23(0.06 ~ 0.92)	0.03	243	0.77(0.64 ~ 0.92)	0.005
>3	171	6	0.56(0.18 ~ 1.71)	0.31	148	0.62(0.50 ~ 0.77)	<0.001
吸毒							
否	626	11	1.00		579	1.00	
是	35	5	4.15(1.429 ~ 12.02)	0.01	24	0.48(0.32 ~ 0.73)	0.001

(37.1%)。本研究7年的队列失访率为48.68(95%CI: 44.88~52.73)/100人年,高于肯尼亚的暗娼队列失访率(23.4/100人年)^[5]。与国内研究相比,本研究6个月的失访率(34.03%)低于西昌地区的暗娼队列研究失访率(46.7%)^[9]。

对HIV新发感染的危险因素分析发现,吸毒为HIV新发感染的独立危险因素,与其他研究结果一致^[12]。队列失访的影响因素分析发现,吸毒的暗娼更易保持在队列中,这可能与吸毒暗娼熟悉当地购买毒品的途径,在外地不容易获得毒品有关^[8],因此相对于失访的暗娼,留在队列中的暗娼感染HIV的风险更高。本研究也显示高龄暗娼更易保持在队列中,与肯尼亚暗娼长期队列随访研究结果一致^[5],这可能与低年龄暗娼有较高的流动性有关^[8]。另一方面,有研究显示亚洲国家暗娼平均从业时间为2.9年^[13],低于其他国家暗娼的平均从业时间,而我国社会学家潘绥铭^[14]教授研究显示,我国的暗娼平均从业时间约2年,其中大多数暗娼并不是“转场”,而是“转业”,改做其他工作。对失访原因分析结果也显示,大部分暗娼失访的原因为不再从事性服务工作,即停止HIV感染的高危险行为,也表明在本队列研究中,失访人群发生HIV感染的风险低于HIV随访的人群^[5],本研究可能高估了开远市暗娼的新发感染率。

这也给我们提出一个问题,队列研究中,研究对象由于终止暴露因素而不再参与研究,该研究对象是否应该定义为失访?由于终止暴露,该研究对象不再发生由于暴露而导致的结局,该类研究对象数据应该如何处理?这类现象在实际中是普遍存在的,如在职业病调查中,研究对象不再从事与研究暴露相关的工作;在研究行为因素与疾病的关系时,研究对象停止该行为暴露等。笔者认为处理此类资料时,统一将其定义为失访而作为删失数据处理是不合适的,应统计该研究对象终止暴露的时间,将其作为一个结局变量,采用竞争风险模型估计累计发生率不失为一个比较好的方法。所谓竞争风险是指研究对象除了会出现研究者感兴趣的结局,还会出现其他意外结局,它的出现会导致感兴趣的事件永远不会发生,这被认为是与右删失数据(right censored data)的最大差别,即出现了竞争^[15]。

本研究显示,在我国暗娼队列长期随访中存在较高的失访率,而失访暗娼发生HIV感染的风险低于随访的暗娼,这可导致HIV新发感染的估计存在偏倚,今后有必要进一步研究暗娼人群失访的原因,

同时研究如何提高暗娼人群的队列随访保持率。

参 考 文 献

- [1] Dokubo EK, Kim AA, Le LV, et al. HIV incidence in Asia: a review of available data and assessment of the epidemic [J]. *AIDS Rev*, 2013, 15(2): 67-76.
- [2] Fewtrell MS, Kennedy K, Singhal A, et al. How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomised trials and prospective studies? [J]. *Arch Dis Child*, 2008, 93(6): 458-461.
- [3] Ramesh S, Ganju D, Mahapatra B, et al. Relationship between mobility, violence and HIV/STI among female sex workers in Andhra Pradesh, India [J]. *BMC Public Health*, 2012, 12: 764.
- [4] van Loggerenberg F, Mlisana K, Williamson C, et al. Establishing a cohort at high risk of HIV infection in South Africa: challenges and experiences of the CAPRISA 002 acute infection study [J]. *PLoS One*, 2008, 3(4): e1954.
- [5] Graham SM, Raboud J, McClelland RS, et al. Loss to follow-up as a competing risk in an observational study of HIV-1 incidence [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59480.
- [6] Touloumi G, Pocock SJ, Babiker AG, et al. Impact of missing data due to selective dropouts in cohort studies and clinical trials [J]. *Epidemiology*, 2002, 13(3): 347-355.
- [7] Oxford CEBM. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.
- [8] Wang H, Chen RY, Sharp GB, et al. Mobility, risk behavior and HIV/STI rates among female sex workers in Kaiyuan city, Yunnan province, China [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 198.
- [9] Tian LG, Ma ZE, Ruan YH, et al. Incidence rates of human immunodeficiency virus and syphilis as well as the rate of retention in a 6 month follow-up study of female sex workers in areas with heavy drug use in Xichang of Sichuan province, China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(11): 939-942. (in Chinese)
- [10] 田利光, 马泽恩, 阮玉华, 等. 吸毒严重地区的暗娼HIV和梅毒新发感染及队列保持研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(11): 939-942.
- [11] Duan S, Shen S, Bulterys M, et al. Estimation of HIV-1 incidence among five focal populations in Dehong, Yunnan: a hard hit area along a major drug trafficking route [J]. *BMC Public Health*, 2010, 10: 180.
- [12] Hoffmann O, Zaba B, Wolff B, et al. Methodological lessons from a cohort study of high risk women in Tanzania [J]. *Sex Transm Infect*, 2004, 80 Suppl 2: ii69-73.
- [13] Wang H, Reilly KH, Brown K, et al. HIV incidence and associated risk factors among female sex workers in a high HIV- prevalence area of China [J]. *Sex Transm Dis*, 2012, 39(11): 835-841.
- [14] Fazito E, Cuchi P, Mahy M, et al. Analysis of duration of risk behaviour for key populations: a literature review [J]. *Sex Transm Infect*, 2012, 88 Suppl 2: i24-32.
- [15] Pan SM. Sex industry and sex work: Preface Sex Revolution in China: Its Origin, Expressions and Evolution [M]. Taiwan: Taiwan Wanyou Press, 2008. (in Chinese)
- [16] 潘绥铭. 性产业与性工作总论. 《中国性革命纵论》[M]. 台湾: 万有出版社, 2008.
- [17] Tao Z. Competing risk analysis using R: an easy guide [J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2008, 25(6): 638-639. (in Chinese)
- [18] 陶庄. 使用R软件分析竞争风险模型简明攻略 [J]. *中国卫生统计*, 2008, 25(6): 638-639.

(收稿日期: 2014-09-27)

(本文编辑: 王岚)