

## · 现场调查 ·

# 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

张丽芬 乔晓春 聂晓勇 郭晓黎 梅志强

**【摘要】** 目的 了解某县成人经血感染艾滋病病毒(HIV)病例生存时间分布规律。方法 采用回顾性队列研究的方法,收集该县 2002 年底前确认的 78 例经血感染 HIV 病例的生存时间及其影响因素信息,使用 Kaplan-Meier 法描述生存分布,Cox 比例风险模型分析影响因素。结果 78 例感染者中位生存时间为 7.40 年,95% 可信区间为 6.79~8.02 年。感染者总死亡率为 78.57/1000 人年,艾滋病(AIDS)相关死亡率为 72.95/1000 人年。感染时年龄在 30~40 岁组,1995 年底以前感染组生存时间较长。结论 研究结果可能低估了该县经血感染 HIV 者生存时间,在 HIV/AIDS 估计和预测中应予以调整,生存时间还与感染年龄有关,对不同的感染年龄组采取不同的生存时间分布规律。

**【关键词】** 艾滋病病毒;生存时间;队列研究

**A retrospective cohort study on the survival of blood-borne human immunodeficiency virus cases in a county, China** ZHANG Li-fen, QIAO Xiao-chun, NIE Xiao-yong, GUO Xiao-li, MEI Zhi-qiang. Shanxi Provincial Centers for Disease Control and Prevention, Taiyuan 030012, China

**【Abstract】 Objective** To understand the survival rate of adult blood-borne human immunodeficiency virus (HIV) cases in a county. **Methods** A retrospective cohort study was carried out to determine the survival from HIV infection and related factors among 78 adult HIV cases infected by blood and confirmed by the end of 2002. Kaplan-meier method was used to describe the survival distribution and Cox proportional hazard model was used to determine the factors associated with the survival time. **Results** The total mortality after infection was 78.57/1000 p-y and AIDS related mortality was 72.95/1000 p-y. The median survival time was 7.40 years (95% Confidence Interval: 6.79-8.02). After adjustment for the clinical stage at presentation (HIV or AIDS), people who got infected at the age of 30-40 years or infected by the end of 1995 would proceed to death slower than the other groups. **Conclusion** The survival of HIV cases infected by blood at the county level might have been underestimated and should be adjusted when HIV/AIDS was estimated and projected. Survival was associated with age when infection started so different survival functions should be used on different age groups that infection started.

**【Key words】** Human immunodeficiency virus; Survival time; Cohort study

20 世纪 90 年代中期不规范和非法采供血造成了我国中部地区献血员中艾滋病病毒(HIV)的流行,也导致部分受血者感染 HIV。近年来,这些感染者逐渐发展为艾滋病(AIDS)后死亡,由此带来的经济和社会影响也日趋显现。我们对我国中部地区某县历年检出的经血传播 HIV 病例生存时间规律进行了探讨,为估计和预测同类地区 HIV/AIDS 流行形势和趋势提供依据。

## 对象与方法

1. 研究对象:该县共 78 例符合下列条件的 HIV 感染者纳入本研究:病例于 2002 年底前经血

疫印迹试验(WB)确认,经献血或输血感染,能够获得其关于 HIV 感染生存时间关键信息,感染时年龄在 15 岁以上,未经抗病毒治疗。

2. 方法:采取回顾性队列研究的方法;研究对象进入队列时间为推测的感染 HIV 时间,死亡为结局事件;观察终点为 2003 年 6 月 30 日。

(1)调查内容:包括一般信息、HIV、AIDS 和死亡有关信息等。一般信息包括感染者的个人信息、HIV 抗体检测信息以及感染者在观察终点所处的状态、失访时间和原因等;HIV 感染有关信息主要包括各类危险行为史(如献血浆时间和频率、输血时间、血液来源和输血量、卖淫嫖娼史和静脉吸毒史等)和配偶、子女感染情况,并在此基础上判断感染时间和途径;AIDS 有关信息包括出现的 AIDS 相关

症状、时间以及治疗和转归情况等;死亡有关信息包括死亡日期、所处病程阶段和死亡原因等。

(2)资料收集:包括现有资料收集和现场调查。现有资料主要包括:①国家和省级 AIDS 病例报告资料;②HIV 感染者个案流行病学调查资料;③医院病例记录和其他有关部门(如血站)的记录等;④有关非法采供血浆活动的信息。现场调查主要是补充收集现有资料中不能获得或记录不准确的信息,以入户调查的方式为主,调查对象包括感染者本人,其家属或其他知情人(如感染者同伴、医院医生和疾病预防控制中心工作人员等)。

(3)HIV 传播途径的判断方法:曾有危险献血浆行为(即在导致既往献血员感染的主要地点和时间段献血浆),且除外其他危险行为的感染者,判定其经献血感染;1994~1998 年曾输入非正规血站来源的血液,且无献浆等其他危险行为的感染者,判定其经输血感染。

(4)HIV 感染时间和死亡时间的确定:首先了解导致既往献血员感染的主要地点和时间段,若感染者在该地点和时间段首末次献浆时间间隔不超过一年,以其中点推测感染时间,否则结合献血浆频率较高的时间段判断;经输血传播的病例,感染日期为可能导致其感染的输血日期。死亡时间主要由家属或知情人提供。

3. 统计学分析:整理核对所收集的调查表后,以 Epi Info 6.0 软件建立数据库,进行两次录入,录入过程中以 CHECK 模块逻辑纠错,录入结束后使用 VALIDATE 模块比较核对,并进行数据清洗。使用 SPSS 10.0 软件分析。采用 Kaplan-Meier 乘积极限法(PL 法)描述生存分布,使用 Cox 比例风险模型分析各种影响生存时间的因素。

## 结 果

### 1. HIV 感染者一般情况:

(1)感染 HIV 时年龄:10~岁组 5 例(6.4%),20~岁组 15 例(19.2%),30~岁组 40 例(51.3%),40~岁组 15 例(19.2%),50~60 岁组 3 例(3.8%)。

(2)感染 HIV 年份和传播途径:1995 年底以前以献血感染 HIV 为主,占 98.25%;1996 年以后经献血感染者比例降低,占 57.14%。1995 年底前后感染 HIV 者经由献血途径感染的比例差异有统计学意义(Fisher's 精确检验,  $P < 0.001$ ) (表 1)。

(3)HIV 感染者检出时所处状态:在无临床症状期被检出并确认的 HIV 阳性者 41 例,发病以后被检出并确认 37 例。1995 年底前后感染者、两种传播途径的感染者的检出时状态差异均无统计学意义( $P$  值分别为 0.297 和 0.117)。

表1 78 例 HIV 感染者感染年份和传播途径分布

感染年份	传播途径		合计
	献血例数	输血例数	
1994	10	1	11
1995	46	0	46
1996	12	5	17
1997	0	4	4
合计	68	10	78

(4)观察时间:所有感染者的平均观察时间为 6.85 年,标准差 1.40 年;最短观察期 2.58 年,最长 9.34 年。

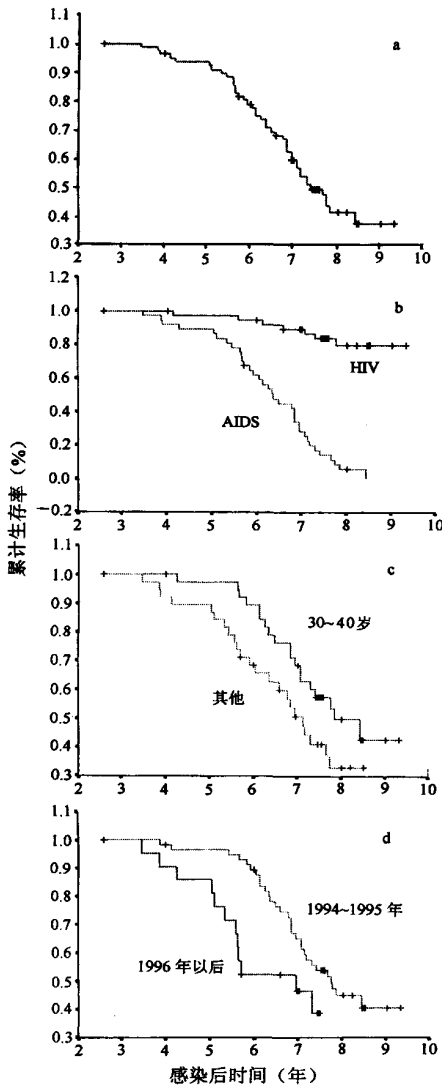
(5)结局情况:截至观察终点,28 例处于无症状感染期,5 例处于 AIDS 病期,42 例已经死亡,其中 2 例死于非 AIDS 相关疾病,1 例死因不明;另外 3 例中途失访,失访时状态均为无症状感染。

2. HIV 感染者生存时间:78 例感染者总死亡率为 78.57/1000 人年,AIDS 相关死亡率为 72.95/1000 人年。中位生存时间为 7.40 年,95% 可信区间(CI)为 6.79~8.02 年。生存时间分布见图 1a,图中显示感染后 5~8 年间生存率下降比较明显,前后的曲线均较为平缓,且前三年生存率始终为 100%。

3. 影响 HIV 生存时间的因素:根据该病的特点,因发病而检出阳性者都已接近死亡的结局,病程进展相对较快,因此比处于 HIV 状态时被检出的病例生存时间短。本研究表明前者中位生存时间为 6.35 年,而后者尚有 50% 以上的感染者仍然存活,生存时间差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),生存曲线比较见图 1b。因而在单因素和多因素分析时,将检出时状态作为混杂因子进行了分层调整。

本研究主要探讨了性别、感染年龄、传播途径、感染年份等因素对生存时间分布的影响。单因素分析结果显示感染年龄、感染年份对生存时间有显著影响(由于是对影响因素的初步探索, $\alpha$  取 0.10) (表 2),即感染年龄在 30~40 岁组、感染年份为 1994~1995 年组的生存时间较长,按照两种影响因素分组的生存曲线比较见图 1c、d。

在单因素分析结果的基础上,首先排除性别对生存时间的影响,将其余三个变量引入 Cox 模型进行多因素分析,结果表明感染年龄和感染年份对生



a: HIV 感染者生存时间分布; b: 按检出时状态分组的生存时间分布; c: 按感染年龄分组的生存时间分布; d: 按感染 HIV 年代分组的生存时间分布

注: 图中竖线代表删失数据

图1 所有 HIV 感染者以及按照检出时状态、感染年龄和感染年份分组的生存时间分布图

存时间有影响(回归方程的显著性检验:  $\chi^2 = 11.007, P = 0.004$ )(表 3), 与单因素分析结果一致。与 1994~1995 年被感染者相比, 1996 以后被感染者死亡的危险性分别为 2.797 倍(95% CI: 1.335~

5.861); 感染年龄 30~40 岁组死亡的危险性是其他年龄组的 0.494 倍(95% CI: 0.259~0.944)。

表2 各种影响因素不同水平下的中位生存时间及单变量 Cox 回归分析结果

影响因素	样本数	生存时间(M, 年) (95% CI)	$\chi^2$ 值	P 值
性别			0.035	0.852
男	51	7.65(6.92~8.39)		
女	27	7.29(6.08~8.51)		
感染年龄(岁)			3.553	0.059
30~40	40	7.84(6.67~9.01)		
其他年龄组	38	7.13(6.60~7.67)		
传播途径			0.737	0.391
献血	68	7.65(6.55~8.76)		
输血	10	5.71(4.22~7.20)		
感染年份			6.613	0.010
1994~1995	57	7.74(6.72~8.76)		
1996~	21	6.95(4.99~8.90)		

### 讨 论

1. 感染 HIV 时间的推测: 感染时间是生存时间研究的关键信息之一, 且很难准确获得。各国的研究者在收集各类信息的基础上, 选择了不同方法的推测感染时间。常见的方法是根据感染者末次血清阴性和首次血清阳性的时间段来判断, 有的研究将感染时间定为上述时间段的中点<sup>[1,2]</sup>, 有的则认为不同时点感染概率大小不同, 根据感染密度曲线(infection density curve), 选择相应的时间点推测感染时间<sup>[3]</sup>。由于本研究现有资料缺乏 HIV 感染者末次血清阴性时间记录, 我们根据当地 HIV 感染流行特点, 并结合感染者的危险行为史推测可能的感染时间。通过调查了解, 导致当地献血员感染的非法采供血浆活动出现于 1994 年, 并于 1996 年初取缔, 且仅局限于该县及周边地区的个别采浆点, 初步确定献血员感染者均在上述的时间段和地点感染 HIV, 再根据收集的感染者献血浆时间、频率和地点等信息, 进一步缩小可能的感染时间段, 故认为本研究推测的经献血感染 HIV 时间误差不超过 1 年。此外, 本研究中 10 例经输血感染病例均报告一次有感染危险的输血史, 感染时间较明确。

表3 多因素 Cox 回归分析结果

变量	$\beta$	$s_{\beta}$	$\chi^2$ 值	P 值	OR 值(95% CI)	$\beta$	标准 $s_{\beta}$
感染年份*	1.029	0.377	7.425	0.006	2.797(1.335~5.861)	0.463	0.170
感染年龄**	-0.705	0.330	4.555	0.033	0.494(0.259~0.944)	-0.353	0.165

\* 1994~1995 年感染组为参照组; \*\* 感染年龄在 30~40 岁以外的其他年龄组为参照组

2. HIV 感染生存时间:不同地区和人群中开展的 HIV 感染生存时间研究结果有差别,可能与社会经济环境、人群特点、样本来源以及研究方法等因素有关,如云南省吸毒人群中 HIV 感染者的中位生存时间为 9 年<sup>[4]</sup>;1978~1995 年阿姆斯特丹、纽约和旧金山参加乙型肝炎疫苗试验队列的同性恋者中的 HIV 感染者中位生存时间为 12.1 年<sup>[5]</sup>;乌干达农村地区的 HIV 感染者中位生存时间长于 10 年<sup>[6]</sup>。UNAIDS 专家组在综合世界各国研究结果的基础上提出,在 HAART 治疗广泛应用之前,发达国家中 HIV 感染者的中位生存时间大约为 11 年,中低收入国家为 9 年(范围 8~11 年)<sup>[7]</sup>。本研究获得的中位生存时间较短,主要是由于纳入研究 HIV 感染者仅为 2002 年底前发现并确认阳性的病例,检出渠道包括在正规血站献血, HIV 感染血清学调查,医院术前常规检测以及作为疑似病例检测等,其中由于发病被检出者占 47.44%,这部分病例代表了感染者中疾病进展较快者,同时许多处于无症状感染期的病例由于漏检而未纳入研究,导致生存时间缩短。此外,从生存时间分布图看出,病例死亡高峰主要在感染后 5~8 年,可能与部分快速进展者和长期无症状者被漏检有关。

3. 影响 HIV 生存时间的因素:本研究结果表明,在调整不同检出时状态的混杂因素之后,性别和传播途径对生存时间没有影响,与其他研究结果一致<sup>[8,9]</sup>,而感染年份和感染年龄对生存时间有影响。感染年份的影响可能与检出病例偏倚有关,即在相同情况下,感染时间早者需要比时间晚者存活更长的时间才有机会被检出,所以生存时间较长。此外,许多研究表明,感染时年龄是影响生存时间的重要因素,感染时年龄越小,生存时间越长<sup>[9-11]</sup>,本研究中得出感染时年龄在 30~40 岁组生存时间较其他感染年龄组长,感染年龄 < 30 岁组多数感染者是在发病以后被检出的,故相对缩短了该组生存时间。

总之,本研究结果可能低估了既往献血员 HIV 感染者的生存时间,建议在 HIV/AIDS 估计和预测时,结合 UNAIDS 关于发展中国家 HIV 感染者生存时间酌情调整,此外,感染时年龄是影响生存时间的重要因素,应针对不同的感染年龄组采用不同的

生存时间规律。

参 考 文 献

- 1 Pehrson PO, Lindback S, Lidman C, et al. Longer survival after HIV infection for injecting drug users than for homosexual men: implications for immunology. *AIDS*, 1997, 11:1007-1012.
- 2 UK Register of HIV Seroconverters. The AIDS incubation period in the UK estimated from a national register of HIV Seroconverters. *AIDS*, 1998, 12:659-667.
- 3 Anzala OA, Nagelkerke NJ, Bwayo JJ, et al. Rapid progression to disease in African sex workers with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 1995, 171:686-689.
- 4 郑锡文,张家鹏,王小善,等. 云南省瑞丽市吸毒人群中艾滋病病毒自然史研究. *中华流行病学杂志*, 2000, 21:17-18.
- 5 Koblin BA, Benthem BH, Buchbinder SP, et al. Long-term survival after infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) among homosexual men in hepatitis B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York City, and San Francisco, 1978-1995. *Am J Epidemiol*, 1999, 150:1026-1030.
- 6 Morgan D, Muwonge R, Mahe C, et al. Natural history of HIV infection in rural Uganda-results after 10 years. XIII international AIDS conference, Durban 2000, [Abstract TuOrC428].
- 7 The UNAIDS Reference Group on Estimates, Modelling and Projections. Improved methods and assumptions for estimation of the HIV/AIDS epidemic and its impact: recommendations of the UNAIDS Reference Group on Estimates, Modelling and Projections. *AIDS*, 2002, 16:W1-W14.
- 8 Quigley M, Mwinga A, Hosp M, et al. The effect of gender on HIV progression and mortality in a cohort of Zambian adults, followed for up to 7 years. VIII international AIDS conference, Durban, 2000, [Abstract TuOrB401].
- 9 Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV survival including the CASCADE EU concerted action on seroconversion to AIDS and death in Europe. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet*, 2000, 355:1131-1137.
- 10 Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK Haemophilia population. *Lancet*, 1996, 347:1573-1579.
- 11 Morgan D, Malamba SS, Maude GH, et al. An HIV-1 natural history cohort and survival times in rural Uganda. *AIDS*, 1997, 11: 633-640.

(收稿日期:2003-11-27)

(本文编辑:尹廉)