

美国的艾滋病发病率监测

王愨杰 蒋岩

【关键词】 艾滋病病毒; 发病率; 监测

Surveillance on human immunodeficiency virus incidence in the United States WANG Min-jie, JIANG Yan. *National AIDS Reference Laboratory, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China*

Corresponding author: JIANG Yan, Email: jiangyan03@263.net

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Incidence; Surveillance

HIV发病率对于艾滋病的预防和控制至关重要。美国公共卫生领域的专家们研发了一种“用于检测HIV新近感染者血清阳转的血清学检测规程”(serologic testing algorithm for recent HIV seroconversion, STARHS)^[1],能够在群体水平上监测HIV发病率;基于此项技术,依托于较为完善的HIV/AIDS病例报告系统,美国于2005年开始在全国建立的HIV发病率监测系统逐渐趋于完善^[2]。本文对这种新型发病率监测体系的建立、发展及其运行状况综述如下。

1. HIV/AIDS报告系统的运行与建立发病率监测系统的需求:美国疾病预防控制中心(CDC)负责全国庞大的疾病监测系统网络的运行。美国在1981年发现首例艾滋病病例,CDC于同年将AIDS列入法定报告传染病;从1985年起,美国部分州开始将HIV感染者(非AIDS)纳入病例报告系统,实行保密实名报告制度;至2004年底,随着HIV/AIDS法定报告制度在最后一个州——乔治亚州的获准实施,CDC在全国50个州建立起全国性的HIV/AIDS监测;但HIV/AIDS保密实名报告制度(confidential, name-based HIV/AIDS reporting system),直到2006年4月才真正在全国范围内得以实施^[3]。至此,美国所有的州都制定了相应的法律法规,要求本辖区内的各级医疗卫生机构要依照相关法律规定将所有的HIV/AIDS病例向当地或州一级的公共卫生机构报告。工作人员尽可能地收集每例HIV感染者的人口统计学数据(如姓名、性别、年龄等相关信息)、高危行为、临床症状、病毒学及免疫学的检测结果等信息。在剔除了相应的个体识别信息(如姓名、社会保险号、家庭住址等信息)后,将根据感染者的姓名、出生日期、性别等信息编制成个人姓名代码(soundex code),连同感染者的其他资料一起上传至病例报告系统;然后,在亚特兰大CDC总部进行重复病例的审查工

作。在CDC,如果某病例与另一个州上报的病例个人姓名代码、出生日期以及性别均一致的话,会把2病例发给州一级的病例监测协调员,然后调出2病例的原始信息进行核对,以最终确定2病例是否是同一个感染者^[2]。这种严格的病例筛查工作,在最大限度上避免了重复报告。

HIV/AIDS报告系统能够密切监控全国的HIV/AIDS疫情,为全国、州或者局部地区公共卫生机构的项目规划以及资源调控提供了第一手资料;在HIV的预防控制方面发挥了极其重要的作用。但是,HIV/AIDS病例报告系统只能提供HIV的感染率,无法识别上报的病例为HIV新近感染还是长期感染,也就无法从中直接获得美国HIV感染者的发病率数据(即所有HIV/AIDS报告病例中新近感染HIV的个体数),因而无法真实反映出当前最新的HIV疫情。

单一的HIV病例报告系统已经无法完全满足艾滋病预防控制的需求,在这种情况下,美国医学研究院在2001年撰写报告指出,“CDC应着力于发展一种新型的HIV/AIDS监控系统,使其能够更好地提供疫情的最新数据”^[4];这就是“HIV发病率监测系统”的提出。随着医学生物技术的发展,专家们的这种期待逐渐成为现实。

2. HIV发病率估算方法在美国的发展历程: CDC从20世纪80年代末期就开始对全国HIV新感染者的例数进行估算,最初采用的是反向计算法^[5],是建立在HIV感染者自然病程相当恒定的基础之上的一种统计学计算方法;美国在2005年对全国2003年底的HIV/AIDS疫情估计就采用了这种方法。然而,随着抗反转录病毒治疗(ART)的使用,HIV感染者的自然病程发生了巨大改变,也使得这种方法的估算结果容易出现偏差。

另一种发病率估算的方法采用数据合成的方式,即将已经公开发表的队列研究的感染率和发病率的数据整合在一起,来估算HIV发病率^[5]。使用这种方法,CDC估算出全美国1994年以来每年新增的HIV感染者人数约为40 000例。这种发病率估算方法的费用高,且仅适用于小规模的特定人群。显而易见,上面提到的这两种发病率估算方法都不能直接测算得到HIV的发病率,还存在多种缺陷。

从20世纪90年代的早期起,美国开始将一些新型的实验室血清学检测方法应用于HIV新近感染者的检测,并通过专门的数学公式来估算HIV发病率。专家们将这些用于估算发病率的实验室检测方法统称为“特定时点监测方法”^[6];该方法根据HIV感染者在疾病进展过程中所出现的生物标记的不同来区分长期感染与新近感染。早于抗体出现在HIV感染者体内的p24抗原是最先被应用的此类生物标记物质;但是,从p24抗原出现,到HIV抗体发生阳转,这一阶段

的窗口期非常短,只有几周的时间;因此也需要较大样本量的观察才能够准确地估算出发病率。Janssen 等^[1]于 1998 年报道了一种新型的血清学检测方法,进行了较多的研究且得到广泛应用,这就是 STARHS;其原理是, HIV 感染者体内的 HIV 特异性抗体水平在血清阳转后最初的几个月里逐渐增加。这种实验方法的窗口期相对较长,大约为 6 个月;这也是目前公认的用于估算发病率的此类方法的最佳窗口期。STARHS 的应用,使得公共卫生机构可以在群体水平上将 HIV 新近感染者与长期感染者区分开来;在与传统的 HIV/AIDS 病例报告系统紧密结合在一起后,根据特定时段新诊断的 HIV 感染者中新近感染者人数的比例,就能够在群体水平上估算出一个地区甚至全国的 HIV 发病率。

目前, CDC 采用的 STARHS 是 BED HIV-1 发病率捕获酶联免疫试验^[6] (BED HIV-1 Incidence Capture EIA, BED-CEIA), 实验原理是^[7]: HIV-1 感染者血清阳转后,其体内的 HIV-1 特异性 IgG 抗体与总 IgG 抗体的比例随感染时间的增加而增高。从感染者的抗体检测结果呈阳性开始到 BED-CEIA 的 OD-n 值达到一个设定的临界值(用来区分 HIV-1 长期感染与新近感染)为止的这段时间,为 BED-CEIA 的窗口期。不同的感染者个体之间以及不同的 HIV-1 亚型之间,其窗口期也不尽相同;使用 BED-CEIA 在群体水平上估算 HIV-1 发病率时,推荐使用的窗口期为 155 d。需要强调的是,该实验方法在个体水平上的临床意义和诊断价值尚不明确,只能视为公共卫生领域用于发病率监测的一种有效手段,用于群体水平上 HIV 发病率的估算。美国食品和药品管理局(FDA)也规定 BED-CEIA“只适用于监测目的,不能用于诊断或临床”^[8]。因此, CDC 及其各级监测机构严格禁止将 BED-CEIA 的检测结果反馈给个体或其监护人。

3. 美国的 HIV 发病率监测系统的建立: 在新型的实验室检测方法出现以后, CDC 着手研究如何将 STARHS 应用于 HIV 新近感染者以及发病率的估算。从 2001—2005 年,美国 CDC 先后召集流行病学、监测、生物统计学、实验室医学、伦理学、政策以及州立公共卫生机构等多方面的专家举行了五次咨询会,就建立 HIV 发病率监测系统展开讨论^[9]。

第一次专家咨询会上,专家们针对发病率监测系统拟采用的监测方法提出的相关建议,对于整个发病率监测系统的建立非常关键,可以说是建立整个发病率监测系统的基石。当时,专家们考虑了多种发病率估算方法,包括全国家庭问卷调查、无关联血清调查、回顾性队列研究以及 STARHS。在那个时候, HIV/AIDS 病例报告系统已经运行了 15 年,全面、准确、及时地收集了在此期间全美国所有上报至 CDC 的 HIV/AIDS 相关资料;而且,全美所有的州陆续通过地方立法,在辖区内实施 HIV/AIDS 保密实名制病例报告系统。在对上述其他几种方法的优缺点进行全盘比较后,鉴于 CDC 拥有运行良好的全国 HIV/AIDS 病例报告系统,经综合考虑后,专家们一致认为,“应将 HIV 发病率监测系统建立在现存的全国 HIV/AIDS 病例报告系统之上”;并最终建议,“将 STARHS 纳入到 HIV/AIDS 病例报告系统中, 对该系统

中所有新报告的 HIV 感染者血清进行检测, 来获得 HIV 发病率”^[2,4,6]。由此,确定了 STARHS,即实验室检测方法在 HIV 发病率监测系统的主导地位。

此后的几次咨询会,专家们深入讨论了如何完善并尽快将 STARHS 应用于美国人群的 HIV 发病率监测;讨论的焦点包括具体的监测方法、统计处理方法、政策及伦理学、实施步骤、样本的运输以及实验室的检测等。专家们的讨论意见和建议促使全国 HIV 发病率检测监测系统得到极大的完善。至 2005 年 3 月,随着 BED-CEIA 这种新型实验方法的日渐成熟^[6,7],美国 CDC 的“HIV 发病率监测方案”最终确定了 BED-CEIA 在发病率监测中的应用;在 2005 年的 7 月,全美国已有 34 个州正式立法授权在辖区内实施 HIV 发病率监测,覆盖了美国大约 85% 的 HIV 流行地区^[2,4,6]。HIV 发病率监测系统已于 2006 年在美国所有的公立和私立医疗机构中全面实施,并在 2008 年 8 月第一次估算出 2006 年美国新增 56 300 例 HIV 感染病例, HIV 发病率为 0.228‰ (95% CI: 0.195 ~ 0.261)^[6]。

4. HIV 发病率监测系统与 HIV/AIDS 病例报告系统的整合与运行: 尽管 HIV/AIDS 病例报告系统已经相当完善,仍存在许多不尽人意之处;因此,要实现两个系统的有效整合,还存在一定的困难。首先,尽管美国的 HIV/AIDS 病例报告系统已经运行了二十多年,但该系统保密实名制于 2006 年 4 才真正在全美国范围内得以实施^[9]。只有在 HIV/AIDS 病例报告系统平稳运行一年以上之后,才能对下年度该系统中报告的所有病例进行甄别,以区分“新诊断病例”和“旧病例”;然后才能对新年度的“新诊断病例”进行 STARHS 检测,估算发病率。其次,现有的 HIV/AIDS 病例报告系统并不能发现该年度中所有的 HIV 新发感染病例;也就是说,只有那些感染了 HIV 并进行 HIV 抗体检测的个体才能被发现,然后报告到 HIV 监测系统中来。对于匿名检测和那些根本没有进行 HIV 抗体检测的个体, HIV/AIDS 病例报告系统显得无能为力。因此,要想通过 HIV 病例报告系统中新发现的 HIV 感染者(大多是自愿检测)估算的 HIV 发病率来代表该年度的 HIV 发病率,必须采取适当的统计学方法以减少偏倚。最后,在 HIV/AIDS 发病率监测系统的技术方法确定以后,还需要得到监测方面流行病学专家的全力帮助和配合,才能保障该系统的顺利运行。为了尽快地实现两个系统的有效整合, CDC 为每个监控地区提供了流行病学方面的技术支持,在数据收集、发布以及发病率计算等方面提供帮助,也使得所有的 HIV 数据能够在州一级的水平上更加有效地得到利用^[2,3]。

在美国的每个州,还设有专门的州 HIV 发病率监测协调员^[9]。某感染者在检测实验室被确认为 HIV 阳性并被上报到监测机构的同时,其血液样品也被分装并送到所在州的公共卫生机构实验室;州一级的 HIV 发病率监测协调员在对该病例进行核实并确认为新报告病例后,通知公共卫生实验室将该样品按照新近感染检测规定重新编号,在规定的时间内(一般每个季度一次)移交给全国惟一的 CDC STARHS 实验室完成 HIV 新近感染检测;整个检测过程, STARHS 实验室

的相关人员不能接触样品的个体识别信息。新近感染检测完成后,该实验室将样品的 STARHS 检测结果(新近感染或长期感染)反馈给每个州的 HIV 发病率检测协调员,以便在州一级的水平上估算 HIV 发病率^[9]。

此外,在使用 STARHS 进行发病率监测时,首先应充分估计新感染者在 HIV 感染发生后的一个较短的时间内完成 HIV 检测的概率;也就是感染者在 BED-CEIA 实验的窗口期内进行 HIV 检测的概率。由于 HIV/AIDS 病例报告系统中,有相当一部分的 HIV 感染者是自愿检测,因而该概率显得非常关键。它取决于个体的检测频率,而这些信息只能通过每个样品的历史检测记录(包括检测的次数和具体的检测时间)来获得。由此也可以看出,HIV 发病率监测系统应该、且必须建立在运行良好的 HIV/AIDS 病例报告系统之上。

5. 美国 HIV 发病率监测中的影响因素与适用条件: BED-CEIA 在美国得到应用的同时,也包括中国在内的许多国家进行了一系列的尝试,并取得较大的成功^[4, 5, 9-14]。然而泰国、非洲一些国家使用 BED-CEIA 方法估算得到的 HIV 发病率均明显高于数学模型和前瞻性队列研究方法得到的发病率^[5, 10];这些研究结果促使 UNAIDS 在 2005 年发表声明,认为“该方法存在明显的缺陷,应暂缓其在 HIV 发病率监测中的应用”^[16]。

在经过大量的调研之后,CDC 的专家认为^[9, 17],非洲国家在使用 BED-CEIA 估算发病率时,检测样本中往往混杂了一定数量的 AIDS 患者样品(由于感染者免疫力的降低,其特异性 IgG 抗体的水平较低,导致特异性 IgG 抗体/总 IgG 抗体的比例减低,最终出现 BED 假阳性结果)、接受 ART 的感染者和 HIV-2 型样本,甚至一些 HIV 假阳性样本;此外,非洲地区共感染患者的比例较高(总 IgG 水平高,同样会导致特异性 IgG 抗体/总 IgG 抗体的比例减低,最终出现 BED 假阳性结果);还有,样本保存状况不佳(未低温保存、反复冻融以及缺乏冷链运输等);还有非常重要的一点是,非洲地区流行的 HIV 亚型与美国不同,故使用 BED-CEIA 的窗口期存在差异;上述原因直接导致了 BED-CEIA 方法估算的发病率过高。而在美国,情形就完全不同:相对完善的病例报告系统,能够在 BED-CEIA 检测前将 AIDS 患者和接受 ART 的感染者排除,避免了 BED-CEIA 出现假阳性结果的可能;其次,只有经免疫印迹实验(WB)或免疫荧光实验(IFA)确认为 HIV-1 抗体阳性的样本才进行 BED-CEIA 的检测,排除了假阳性样品以及 HIV-2 型样品的干扰;再次,美国 HIV 感染者共感染的发生率较低,因感染者总 IgG 水平过高引起的 BED-CEIA 假阳性结果的可能性低;还有,美国 HIV 感染者的流行亚型相当单一,且其窗口期经过队列的验证;最后,美国具有良好的样品保存、运输条件。在对 1192 例 HIV-1 感染者的 2532 份系列阳转血清的 BED-CEIA 结果进行综合分析后,CDC 的专家们还提出了 BED-CEIA 发病率计算的校正公式^[17-19]。在排除了 HIV-2、AIDS、接受 ART 感染者等干扰因素以后,研究人员应用 BED-CEIA 校正公式在南非得出与数学模型相一致的 HIV 发病率^[20]。由此也就不难看出,BED-CEIA 的应用

必须建立在大量的前期工作和研究的基础之上。归结到一点,我们认为,BED-CEIA 能够在美国得以应用于 HIV 发病率监测并取得巨大成功,其最关键原因在于,CDC 将基于 BED-CEIA 的 HIV 发病率监测系统与病例报告系统有机的整合在一起。

6. 总结与展望:最新的实验室技术(BED-CEIA)加上原有的较为完善的 HIV/AIDS 病例报告系统,使得美国建立了一种新型的艾滋病发病率监测系统,也使得美国首次能够更为准确的、直接测算出全国 2006 年新增 HIV 感染者为 56 300 例,比此前估计的 40 000 例上升了 40%;CDC 在同期发表的一项回顾性 BED-CEIA 检测结果显示,美国每年的 HIV 新增感染者人数自 20 世纪 90 年代末期即保持在这个水平上,并无疫情加重的迹象^[9]。HIV 发病率的估算及 HIV 新感染者数量的确定,有利于分析跟踪流行趋势、评价预防控制项目,从而为公共卫生机构的官员们提供更直观、更准确的 HIV 流行病学资料,进而指导 HIV 防治领域的确定、资源的分配以及新防治项目的设计,最终实现降低 HIV 新感染人数的预防控制目标。

中国 CDC 国家艾滋病参比实验室也在 2005 年底引进了 BED-CEIA 这项技术;在过去几年中,该方法显示出良好的实验性能^[21],并在艾滋病监测哨点的应用中表现出与队列研究数据良好的一致性^[9-11],参比室还通过较为系统的研究初步获得了适合中国 HIV-1 感染的发病率校正公式(待发表)。截至 2006 年底,我国各级 CDC 共设立国家级艾滋病监测哨点 393 个和省级哨点 500 个,包括性病门诊就诊者、暗娼、吸毒者、孕产妇以及男性同性恋哨点等,且大多运行良好^[22];在这种情况下,深入探讨美国的艾滋病发病率监测系统,或许对于在中国建立一个基于哨点监测、采用 BED-CEIA 方法的全国 HIV 发病率监测系统具有一定的借鉴和指导意义。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report, 2006. Vol. 18. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2008. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/>.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Using the BED HIV-1 Capture EIA Assay to Estimate Incidence Using STARHS in the Context of Surveillance in the United States. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2007; 10. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/HIV/AIDS/Science/Facts/>.
- [4] Lee LM, McKenna MT. Monitoring the incidence of HIV infection in United States. *Public Health Rep*, 2007, 122 Suppl: S72-79.
- [5] Parekh BS, McDougal JS. Application of laboratory methods for estimation of HIV-1 incidence. *Indian J Med Res*, 2005, 121 (4): 510-518.

- [6] Centers for Disease Control. HIV Incidence Surveillance: Estimating National and Local HIV Incidence Using a Population-based Serologic Method to Detect Recent HIV-1 Infection. Atlanta, March 20, 2005. Available at: www.cdc.gov/NCHSTP/.
- [7] 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.
- [8] Hall HI, Song R, Rhodes P, et al. Estimation of HIV Incidence in the United States. *JAMA*, 2008, 300(5): 520-529.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 韩梅, 王豫林, 王慧杰, 等. 应用 BED-CEIA 方法估算重庆市静脉吸毒人群艾滋病病毒感染的发病率. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(11): 1077-1080.
- [12] 王慧杰, 段松, 项丽芬, 等. 云南省德宏州 HIV-1 新近感染者基因型耐药分析. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(9): 905-908.
- [13] Lu L, Jia M, Ma Y, et al. The changing face of HIV in China. *Nature*, 2008, 455: 609-611.
- [14] 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 Inter Med*, 2007, 261(2): 132-137.
- [15] 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.
- [16] UNAIDS. Statement on the use of the BED-assay for the estimation of HIV-1 incidence for surveillance or epidemic monitoring. Report of a meeting of the UNAIDS Reference Group for Estimates, Modelling and Projections. Athens, Greece, December 13-15th 2005. Available at: www.epidem.org/Publications/BED_statement.pdf/.
- [17] Centers for Disease Control, Surveillance and Survey and Laboratory Working Groups. Guidelines for the Use of the BED Capture Enzyme Immunoassay for Incidence Estimation and Surveillance. Atlanta, November 21, 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/NCHSTP/OD/GAP/>.
- [18] 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 Hum Retroviruses*, 2006, 22(10): 945-952.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 王慧杰, 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): 295-297.
- [22] 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(2007). Available at: <http://www.chinacdc.net.cn/>.

(收稿日期: 2008-04-24)

(本文编辑: 尹廉)

· 消息 ·

中华医学会系列杂志从 2009 年开始标注数字对象惟一标识符

数字对象惟一标识符 (digital object identifier, DOI) 是对包括互联网信息在内的数字信息进行标识的一种工具。在传统的出版物中, 书刊、磁带、光盘都有国际标准编号 (ISBN、ISSN、ISCN) 及其条形码, 作为出版物的惟一标识。这些标识使出版物得到有效的管理, 便于读者查找和利用。而网上的文档一旦变更了网址便无从追索。数字信息标注 DOI 如同出版物的条形码, 是一个永久和惟一的标识号。随着时间推移, 数字对象的某些有关信息可能会有变化 (包括存储的物理位置), 而 DOI 可让使用者直接由此链接到出版商的数据库、文献、摘要甚至是全文, 识别码可以直接指引到出版物的本身, 使国内外各种来源、不同物理地址的各种类型的学术信息实现互联互通。DOI 是一个可供全球期刊快速链接的管理系统, 整个系统由国际 DOI 基金会 (IDF) 进行全球分布式管理。随着 DOI 的普及, 可以借助其进行相关的科研评价, 分析高被引频次作者、单位和论文等相关信息, 了解各个领域学术研究的热点、影响和趋势, 以及研究者在本研究领域的影响力及最新研究成果。中文和外文资源, 一次和二次文献, 科技文献和数据通过 DOI 可实现动态的、开放式的知识链接, 整体提升包括期刊在内的数字资源的使用率, 为读者提供更好的服务。进而逐步提高中国期刊的被引率, 整体上提高中国精品期刊在国际上的影响力和显示度, 最终推动并建立一个与世界接轨的、永久的、开放互动、成员主动参与、覆盖主要学术研究信息领域的知识链接系统, 推动数字期刊的发展和繁荣。

为了实现在中华医学会系列杂志内容资源的有效数字化传播, 同时保护这些数字资源在网络链接中的知识产权和网络传播权, 为标识对象的版权状态提供基础, 实现对数字对象版权状态的持续追踪, 自 2009 年第 1 期开始, 中华医学会系列杂志纸版期刊和数字化期刊的论文将全部标注 DOI。即中华医学会系列杂志除科普和消息类稿件外, 其他文章均需标注 DOI, DOI 标注于每篇文章首页页注的第 1 项。由中华医学会杂志社各期刊编辑部为决定刊载的论文标注 DOI。

参照 IDF 编码方案 (美国标准 ANSI/NISO Z39.84-2000) 规定, 中华医学会系列杂志标注规则如下: “DOI: 统一前缀/学会标识. 信息资源类型. 杂志 ISSN. ****-****. 年期. 论文流水号”。即: “DOI: 10.3760/cma.j.issn.****-****.yyyy.nm.zzz”。

中华医学会系列杂志标注 DOI 各字段释义: “10.3760” 为中文 DOI 管理机构分配给中华医学会系列杂志的统一前缀; “cma” 为中华医学会 (Chinese Medical Association) 缩写; “j” 为 journal 缩写, 代表信息资源类别为期刊; “issn.****-****” 为国际标准连续出版物号 (ISSN); “yyyy” 为 4 位出版年份; “nm” 为 2 位期号; “zzz” 为 3 位本期论文流水号。