

中国中部地区经不安全采供血感染 艾滋病的自然病程研究

李东民 王璐 高省 王哲 崔兆麟 宋鲁平 何文生 王水旺 陈长宽 汪宁

【摘要】 目的 研究中国经不安全采供血感染艾滋病(HIV)的发病、死亡自然病程。方法 采用双向性队列研究方法,选择河南省上蔡县既往有无偿献血员较为集中的7个村庄中明确诊断为HIV感染者/艾滋病患者(HIV/AIDS)或疑似AIDS死亡者,收集其发病、死亡及治疗等信息。观察终点为2008年3月31日。用乘积限法计算艾滋病潜伏期和生存时间,对结局事件的时点进行调整分析。结果 2569例既往有无偿献血员HIV感染者,其中疑似AIDS死亡者483例。快速进展者200例(7.8%),长期不进展者337例(13.1%)。AIDS潜伏期为8.5~8.9年,发病率为11.7~12.0例/100人年;HIV生存时间8.8~10.7年,死亡率为6.9~8.3例/100人年;AIDS生存时间为1.2~2.0年,死亡率为34.9~51.5例/100人年。结论 通过对结局事件的时点调整,获得相对可靠的既往有无偿献血员HIV感染者的AIDS潜伏期、AIDS生存时间和HIV生存时间,分别为8.8年、1.2年和9.8年。

【关键词】 艾滋病;既往有无偿献血人员;自然病程;队列研究

Study on the natural history of HIV among former commercial plasma donors caused by contaminated plasma donation in central China Li Dong-min¹, WANG Lu¹, GAO Xing¹, WANG Zhe², CUI Zhao-Lin², SONG Lu-ping², HE Wen-sheng³, WANG Shui-wang⁴, CHEN Chang-kuang⁴, WANG Ning¹. 1 National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 2 Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention; 3 Zhumadian Center for Disease Control and Prevention; 4 Shangcai Center for Disease Control and Prevention

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

This work was supported by a grant from the 10th Five Years Programs for Science and Technology Development of China (No. 2004BA719A02)

【Abstract】 Objective To investigate the natural history of HIV infection caused by contaminated plasma donation among former commercial plasma donors in China. **Methods** Ambispective cohort study among HIV/AIDS cases and suspected AIDS deaths was conducted from January 1, 1995 to March 31, 2008 in 7 administrative villages in Shangcai county of Henan province. Information regarding diagnostic criteria, deaths and anti-retrovirus treatment was collected. Incubation and survival time were calculated using Kaplan-Meier and life-tables method. Sensitive analysis on the time of outcome was conducted. **Results** A total number of 2569 cases of HIV infection including 483 suspected AIDS deaths were involved in a cohort. 200 patients with rapid progress (7.8%) and 337 long-term but non-progressive patients (13.1%) were identified. Results from the sensitive analysis showed that the median incubation period from HIV infection to AIDS was between 8.5 and 8.9 years, with incidence as 11.7-12.0 cases/100 person-years and the median survival time for HIV progression to death was from 8.8 to 10.7 years, with the death rate as 6.9-8.3 cases/100 person-years. The median survival time for AIDS patient was from 1.2 to 2.0 years, with death rate as 34.9-51.5 cases/100 person-years. **Conclusion** According to sensitive analysis, the incubation period for HIV progression to AIDS, the median survival time for HIV progression to death and the median survival time for AIDS patient to death were 8.8 years, 1.2 years and 9.8 years, respectively.

【Key words】 HIV/AIDS; Former commercial plasma donors; Natural history; Cohort study

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.06.007

基金项目:国家“十五”科技攻关课题(2004BA719A02)

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(李东民、王璐、高省、汪宁);河南省疾病预防控制中心(王哲、崔兆麟);驻马店市疾病预防控制中心(宋鲁平、何文生);上蔡县疾病预防控制中心(王水旺、陈长宽)

通信作者:汪宁, Email: wangnbj@163.com

在20世纪90年代前期,由于非法采供血造成了我国中省份献血人群中艾滋病的流行,感染暴露的时间集中在1994—1996年之间。限于当时的检测条件、医疗水平以及歧视、贫穷等多方面的原因,对部分献血员逐渐开展了艾滋病毒(HIV)抗体检测^[1],直到2004年才对既往有偿献血员进行了HIV感染状况普查^[2]。既往对HIV感染者发病、死亡规律的研究,仅限于HIV抗体检测阳性者作为研究对象,使得一些没等到检测就死亡的HIV感染者未能纳入到研究对象中,造成选择偏倚^[3-5]。本研究通过对既往有偿献血员HIV感染者较多的村庄进行全体死亡者的回顾性死因调查,将发现可能死于AIDS的未进行HIV检测的有偿献血员,与已检测为HIV阳性的献血员共同组成一个队列,研究我国经采供血HIV感染者在未经抗病毒治疗的情况下的生存时间、潜伏期及发病、死亡规律。

对象与方法

1. 研究对象:河南省上蔡县既往有偿献血员较为集中的7个村庄中明确诊断为HIV感染者/艾滋病患者(HIV/AIDS),或者疑似AIDS死亡者;在1995年1月1日时年龄在15~60周岁;有过既往有偿供血或血浆史。必须同时符合上述3个条件才纳入研究对象。

2. 研究方法:采用双向性队列研究方法。对1995年1月1日至2007年10月31日间7个村居民中死亡者进行回顾性调查,通过入户调查,填写死亡调查表。根据判断标准,找出疑似AIDS死亡者。对同期报告的HIV/AIDS进行核实调查,找出符合研究要求的HIV/AIDS,将这两部分人群组成一个回顾性队列。以2007年11月1日后新报告的HIV感染者纳入前瞻性队列,对明确检测为血清HIV抗体阳性者和新检出的HIV/AIDS,按照HIV/AIDS管理要求,HIV感染者每6个月随访1次,AIDS每3个月随访1次,观察终点为2008年3月31日。研究内容包括人口学特征(性别、出生日期、文化程度等)、HIV感染时间、HIV确认时间、AIDS发病时间、CD₄⁺T淋巴细胞水平、抗病毒治疗时间、死亡时间。

3. 诊断标准和关键变量确定:

(1)诊断标准:①HIV/AIDS诊断标准:HIV血清抗体检测为阳性;AIDS诊断标准依据文献^[6],并根据CD₄⁺T淋巴细胞检测计数进行校正。②疑似AIDS死亡判断标准:按照AIDS相关死因调查中“艾滋病死因推断量表”进行判断^[7]。③疾病进展判断:

快速进展者指感染HIV后5年内进展为CD₄⁺T淋巴细胞<200个/mm³或者伴有AIDS指征性疾病者;长期不进展者指潜伏期≥10年,不伴AIDS相关症状或疾病,CD₄⁺T淋巴细胞≥500个/mm³;典型进展者介于快速进展者与长期不进展者之间^[8]。

(2)关键变量确定:①HIV感染时间:根据治理整顿单采血浆站的历史、既往对有偿献血员的调查、HIV感染者HIV基因离散率等判定为1995年^[1,9-11]。②AIDS诊断时间:AIDS指征疾病最早出现日期或CD₄⁺T淋巴细胞<200个/mm³最早检测日期。该时间定义为“AIDS诊断时间1”。部分HIV感染者在未出现症状,或者未诊断为AIDS就已经开始了抗病毒治疗,因此,对此部分研究对象的诊断时间应做调整。调整方法1:将抗病毒治疗开始时间作为诊断时间,定义为“AIDS诊断时间2”;调整方法2:将抗病毒治疗开始时间和AIDS指征疾病最早出现日期或CD₄⁺T淋巴细胞<200个/mm³最早检测日期的中间值作为AIDS诊断时间,定义为“AIDS诊断时间3”。③死亡时间:根据现场回顾性调查和HIV/AIDS数据库中记录,该时间定义为“死亡时间1”。参考既往文献^[12,13],对接受抗病毒治疗者的死亡时间做调整。调整方法1:治疗开始时间和死亡时间相差<1年者,死亡时间调整为治疗开始时间和死亡时间的中间值;治疗开始时间和死亡时间相差>1年者,死亡时间调整为治疗开始后的1年;治疗后未死亡者,死亡时间假设为治疗开始后的1年。该调整的死亡时间定义为“死亡时间2”。调整方法2:在调整方法1的基础上,将治疗开始时间和死亡时间相差>1年、治疗后未死亡者,死亡时间假设为治疗开始后的2年。该调整的死亡时间定义为“死亡时间3”。

4. 统计学分析:以EpiData 3.0软件建立数据库和数据录入,以人年为单位计算AIDS发病率、HIV死亡率和AIDS死亡率,用乘积-极限法(Kaplan-Meier)计算艾滋病潜伏期、HIV生存时间和AIDS生存时间等指标,统计软件为SAS 9.1.3。

结 果

1. 一般情况:调查HIV/AIDS共计2569例,其中疑似AIDS死亡483例,其余2086例为HIV抗体检测阳性。男性1214例,女性1355例。平均年龄(33.2±9.2)岁;文化程度分布:小学1253例(48.8%),初中及以上881例(34.4%),文盲431例(16.8%);有输血史者18例(0.7%),接受过抗病毒治

疗1465例(57.0%)。

2. AIDS潜伏期:截至观察终点,以AIDS发病作为结局变量,有2535例发病,占研究对象的98.7%。其中有551例HIV感染者在未出现症状或者未诊断为AIDS就已经开始了抗病毒治疗,占发病人数的21.7%,对此部分人群的AIDS诊断时间进行调整。根据AIDS诊断时间和调整的AIDS诊断时间计算的发病率和潜伏期见表1,发病规律见图1。按照“AIDS诊断时间3”调整后,快速进展者200例(7.8%),长期不进展者337例(13.1%)。

表1 对AIDS诊断时间调整前和调整后的AIDS发病率和潜伏期

AIDS 结局时点	观测人年	病例数	发病率 (例/100人年)	AIDS潜伏期(年)	
				M	95%CI
诊断时间1	21 620	2535	11.7	8.9	8.8~9.0
诊断时间2	21 203	2535	12.0	8.5	8.5~8.6
诊断时间3	21 412	2535	11.8	8.8	8.7~8.8

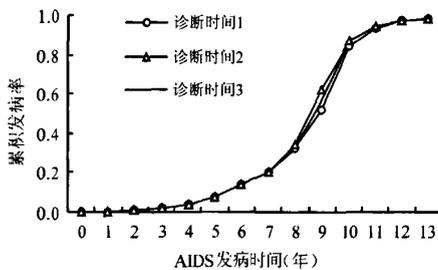


图1 对AIDS诊断时间调整前和调整后的AIDS发病规律

3. HIV生存时间:截至观察终点,以死亡作为观察结局,AIDS死亡或者疑似AIDS死亡974例,另有4例死于意外事故,5例死于自杀。接受过抗病毒治疗有1465例(57.0%);未接受抗病毒治疗1104例;尚存活的有387例,占总研究对象数量的15.1%。因此,接受过抗病毒治疗和尚存活的未治疗者合计占总研究对象的72.1%,这两部分数据均被作为未观察到结局变量的截尾数据,故无法得到中位生存时间。按照治疗与否分为两组,对未接受过抗病毒治疗的1104例HIV/AIDS进行分析,截至观察终点,死亡717例,其中意外事故死亡和自杀各3例(作为剔除数据),得到HIV中位生存时间(M=8.8年)。对治疗者的死亡时间进行调整,得到全体HIV感染者中位生存时间(M=9.8~10.7年)。见表2和图2。

4. AIDS生存时间:2535例AIDS,截至观察终点,发生死亡969例,占AIDS的38.2%。按照治疗与否分为两组,未接受过抗病毒治疗的1074例AIDS死亡706例,得到AIDS中位生存时间(M=1.6

年)。对死亡时间调整后,得到AIDS中位生存时间(M=1.2~2.0年)。见表3和图3。

表2 基于不同死亡时点计算的HIV死亡率和HIV生存时间

结局时点	观测人年	死亡例数	死亡率 (例/100人年)	HIV生存时间(年)	
				M	95%CI
死亡时间1	29 224	974	3.3	-	-
未治疗	10 413	711	6.9	8.8	8.6~9.2
治疗	18 811	263	1.4	-	-
死亡时间2	25 446	2107	8.3	9.8	9.7~9.9
死亡时间3	26 743	2049	7.7	10.7	10.7~10.8

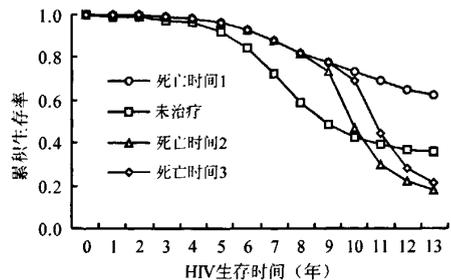


图2 基于不同死亡时点计算的HIV生存时间

表3 对AIDS死亡时间调整前和调整后的AIDS死亡率和生存时间

结局变量 时点	观测人年	死亡例数	死亡率 (例/100人年)	AIDS生存时间(年)	
				M	95%CI
死亡时间1	7633	969	12.7	6.6	6.2~
未治疗	2023	706	34.9	1.6	1.4~1.8
治疗	5610	263	4.7	-	-
死亡时间2	4069	2095	51.5	1.2	1.2~1.3
死亡时间3	5363	2043	38.1	2.0	1.9~2.1

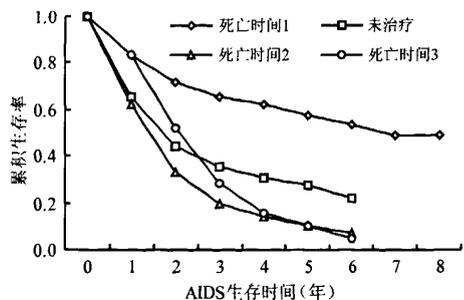


图3 基于不同死亡时点计算的AIDS生存时间

讨论

对于艾滋病自然史的研究,要求研究对象未经过抗病毒治疗;同时,也要求未被治疗的个体能够代表HIV感染者的总体,即研究对象是从未治疗HIV感染者总体中随机抽取的。但是既往的研究,自然史研究对象往往是被治疗筛选剩下者,或者是死亡

筛选剩下者,研究对象并不是感染者的总体,而只是生存时间更长的一部分个体^[5,14],即造成研究对象的选择偏倚。本研究通过死亡调查将既往有偿献血员中已经死亡的快速进展者和一部分未被诊断就已死亡的典型进展者纳入研究对象中,快速进展者、长期不进展者分别占7.8%和13.1%,表明本研究的对象是一个代表HIV感染者整体的研究样本。

本次研究发现,由于当地开展免费抗病毒治疗是在2003年底,但是大规模开始治疗是在2004年对献血员的筛查之后。有的献血员HIV感染者在未进行CD₄⁺T淋巴细胞检测就开始了抗病毒治疗,这就影响了AIDS的诊断时间。针对此部分研究对象(占21.7%)的AIDS诊断时间进行了调整。显然,以开始抗病毒治疗的时间作为AIDS诊断时间可能导致诊断时间提前,以开始抗病毒治疗的时间和出现AIDS症状时间的中间值作为调整的AIDS诊断时间则更为合理。以此计算既往有偿献血员HIV感染者的AIDS中位潜伏期是8.8年(95%CI: 8.7~8.8年)。

由于57.0%的研究对象都接受了抗病毒治疗,若简单地将其作为剔除数据处理,将无法获得中位生存时间。基于既往研究的结果,对接受过抗病毒治疗的HIV/AIDS在没有治疗的情况下假设可能死亡的时间。假设不进行抗病毒治疗将能存活2年,这是一个较高的估计。因此,本研究HIV生存时间将不超过10.7年。而只分析未治疗者,大部分还是早期死亡者,未包括潜伏期较长的病例,可能低估了HIV生存时间。因此,以不进行抗病毒治疗将能存活1年调整死亡时间更符合实际情况,得到HIV生存时间为9.8年(95%CI: 9.7~9.9年),AIDS生存时间为1.2年(95%CI: 1.2~1.3年)。

尽管本研究结果与此前对既往有偿采供血人群的研究数据^[5,14-16]和联合国艾滋病规划署(UNADIS)提出发展中国家HIV感染的中位生存时间($M=9$ 年)相似^[17],但既往研究是以HIV抗体检测阳性者作为研究对象,而未包括没有来得及检测就发生死亡快速进展者,而本次研究将未检测的死亡者也纳入到分析中,即研究的总体更具有代表性。

本研究得到的AIDS生存时间为1.2年,比既往研究的结果要长^[5,14]。这与选择的AIDS诊断方法有关。本研究以最早出现AIDS相关症状的时间作为判断疑似AIDS死亡者的发病时间,有可能将HIV感染者出现一些早期症状的时间作为AIDS发病时间。同时,AIDS的诊断较为困难,如有CD₄⁺T淋巴

细胞检测结果,判断是否发病要相对容易。但调查地点CD₄⁺T淋巴细胞的检测工作主要是在2004年8月对献血员大筛查之后才大规模开展,之前的诊断除HIV抗体阳性外,主要还是通过临床症状进行诊断,且当地县级医疗卫生机构的诊断能力尚存在一定差距。因此,尽管本研究得到的HIV生存时间与AIDS生存时间相比,可能以前者更为准确。

有研究显示,不同传播途径的HIV感染者在潜伏期和生存时间上有所差异^[18,19]。但是,本研究获得既往有偿献血人群HIV感染者的AIDS潜伏期、生存时间,与国内吸毒人群的研究结果相似^[20],考虑可能是相同的种族在HIV易感性方面有相似^[21,22]。

本研究是对我国中部省份既往有偿献血员感染HIV的一个回顾性研究,是对既往一段历史的总结,时间跨度较长。疑似AIDS死亡的发病时点是由回顾调查获得,受到调查对象回忆偏倚、对死者生前症状了解程度等多方面因素的影响,因此可能会对AIDS发病时间的准确性产生影响。但是,由于当时未能对所有的献血员开展HIV检测,因此,这些相关的信息已经无法弥补,本研究只是基于现有的资料对调查地区有偿献血员感染HIV的一个较为准确和全面分析。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Song LP, Li DM, Wei GM, et al. The survey of HIV prevalence among former paid blood donors in Zhumadian prefecture, Henan province. Chin J AIDS STD, 2005, 11(5): 361-362. (in Chinese)
宋鲁平, 李东民, 魏桂梅, 等. 河南省驻马店既往有偿献血员HIV感染状况调查. 中国艾滋病性病, 2005, 11(5): 361-362.
- [3] Costagliola D, Mary JY, Brouard N, et al. Incubation time for AIDS from French transfusion-associated cases. Nature, 1989, 338(6218): 768-769.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Ministry of Health, People's Republic of China. Diagnostic criteria and principles of management of HIV/AIDS [GB 16000-1995]. Beijing: People's Health Publishing House, 1996. (in Chinese)
中华人民共和国卫生部. HIV/AIDS 诊断标准及处理原则 GB 16000-1995. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- [7] Gao X, Wang N, Wang L, et al. Retrospective research on proportion of HIV related death causes in nine counties in China. *Chin J Preven Med*, 2008, 42(12): 884-887. (in Chinese)
高省, 汪宁, 王璐, 等. 我国9个市(县)艾滋病相关死亡回顾性分析. *中华预防医学杂志*, 2008, 42(12): 884-887.
- [8] Touloumi G, Hatzakis A. Natural history of HIV-1 infection. *Clin Dermatol*, 2000, 18(4): 389-399.
- [9] 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感染流行病学研究. *中华流行病学杂志*, 2000, 21(4): 253-255.
- [10] 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.
- [11] Su HC. Analysis on the data of the blood transmitted diseases in part of plasma donors in Henan province. *Dis Surveil*, 1997, 12(7): 251-253. (in Chinese)
苏惠存. 河南省部分献血浆人群血源性传播疾病检测结果分析. *疾病监测*, 1997, 12(7): 251-253.
- [12] Mocroft A, Johnson MA, Phillips AN. Factors affecting survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS*, 1996, 10(10): 1057-1065.
- [13] Curtis JR, Patrick DL. Race and survival time with AIDS: a synthesis of the literature. *Am J Public Health*, 1993, 83(10): 1425-1428.
- [14] 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.
- [15] Qiao XC, Zhang LF, Nie XY, et al. Study on the natural history of AIDS in Shanxi province. *Chin J STD/AIDS Prev Cont*, 2001, 7(4): 225-226. (in Chinese)
乔晓春, 张丽芬, 聂晓勇, 等. 山西省艾滋病自然发展史观察研究. *中国性病艾滋病防治*, 2001, 7(4): 225-226.
- [16] Zhang K. The natural history of HIV infection among paid blood donors in Henan province. *Chin J AIDS /STD*, 2006, 12(4): 291-293, 306. (in Chinese)
张可. 既往有偿献血人员 HIV 感染者自然史分析. *中国艾滋病性病*, 2006, 12(4): 291-293, 306.
- [17] 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(9): W1-14.
- [18] Biggar RJ. AIDS incubation in 1891 HIV seroconverters from different exposure groups. *International Registry of Seroconverters*. *AIDS*, 1990, 4(11): 1059-1066.
- [19] Jensen L, Smith E, Gottschau A. Knowledge of HIV-positivity had no impact on AIDS survival time among Danish AIDS patients 1980-95. *Scand J Infect Dis*, 1998, 30(3): 231-236.
- [20] Zheng XW, Zhang JP, Wang XS, et al. The natural history of HIV infection among IDUs in Ruili, Yunnan province, China. *Chin J Epidemiol*, 2000, 21(1): 17-18. (in Chinese)
郑锡文, 张家鹏, 王小善, 等. 云南省瑞丽市吸毒人群艾滋病病毒感染自然史研究. *中华流行病学杂志*, 2000, 21(1): 17-18.
- [21] Wang SX, Shang H, Han XX, et al. Variant genotyping of CCR2-64I, SDF1-3' A and CCR5 Delta32 in HIV-1 infected Chinese long-term nonprogressors. *Chin J Exp Clin Virol*, 2006, 20(1): 16-19. (in Chinese)
王树祥, 尚红, 韩晓旭, 等. 中国 HIV-1 感染疾病长期不进展者 CCR2-64I, SDF1-3' A 和 CCR5Δ32 的基因变异研究. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2006, 20(1): 16-19.
- [22] Deng XL, Hong KX, Chen JP, et al. Genetic polymorphism of human immunodeficiency virus coreceptor CCR5 Δ 32 and CCR2-64I alleles in Chinese Yi Ethnic group in Sichuan. *Chin J Epidemiol*, 2004, 25(12): 1050-1053. (in Chinese)
邓小玲, 洪坤学, 陈建平, 等. 四川彝族人 HIV-1 辅助受体 CCR5Δ32 和 CCR2-64I 基因多态性分析. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(12): 1050-1053.

(收稿日期: 2009-12-28)

(本文编辑: 张林东)