

艾滋病的自然史研究进展

李东民 汪宁

【关键词】 艾滋病; 自然史

Research on the natural history of acquired immunodeficiency syndrom LI Dong-min, WANG Ning. National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

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

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrom; Natural history

艾滋病的自然史是指在未使用抗病毒药物的情况下,从感染艾滋病病毒(HIV)到艾滋病发病(即潜伏期)和死亡(HIV生存时间),以及艾滋病发病到死亡(艾滋病生存时间)的发展规律。自1981年发现HIV以来,世界各国的学者对艾滋病的自然史以及影响因素做了很多研究,为开展治疗、评价治疗效果、预测流行状况等方面提供了重要的基础数据。

1. 研究方法和模型:最早的艾滋病研究始于1986年;Lui等^[1]采用回顾性调查方法,对输血感染HIV的血友病患者进行研究。很多国家都利用医疗卫生服务系统对登记的HIV感染者进行追踪,由于要对登记的患者进行10年以上的长期跟踪调查,因此这些研究数据主要来自有较为完善且网络化的医疗卫生服务系统的国家,如荷兰、英国、意大利等欧洲国家^[2,3]。

此后,更多的研究是采用队列研究设计,实际上早期的研究也是采用了队列研究的思想,但是在信息收集时,由于医疗卫生服务系统只能登记感染发病的人群,对于感染后未发病的那些个体因为不知道其感染状况就无法调查随访,导致尚未发病者未能包括在内。根据研究的目的和可获取的资料等研究条件,可分为回顾性、前瞻性 and 双向性队列研究^[4-8]。

在对艾滋病潜伏期的研究中,采用的分析方法和模型可分为参数法和非参数法。参数法,是在对潜伏期分布特点的了解和假设的基础上,建立模型并估计相应的参数,对疾病自然史进行相对准确的描述,并获得影响生存时间的因素。常用的参数模型包括威布尔分布^[9]、伽马分布^[10]。但由于艾滋病的潜伏期分布类型不易确定,采用非参数或半参数法的结果能帮助研究者找到合适的分布,因而有较高的估计效率。常用的非参数法包括乘积极限法(又称为Kaplan-

Meier, KM法)^[11]、寿命表法^[12]。非参数法还能够检验分组变量各水平所对应的生存曲线是否一致。

半参数模型主要是Cox模型(又称比例危险率模型),是用危险函数的比值(即危险度)作为因变量,可灵活地处理多因素的资料,允许研究对象在不同的时间进入或退出,对于失访资料可作为删失数据处理,能分析多种因素对生存时间的影响。因此,广泛应用于艾滋病自然史的研究中^[6,13]。

2. 研究结果:国外不同研究得到的艾滋病潜伏期有较大差别,潜伏期长度从4~12年不等。早期的研究潜伏期偏短,主要是由于未将尚未发病者包括在内,使得结果存在低估^[1,9]。早期的艾滋病潜伏期研究根据经输血感染的血友病患者的治疗记录,将患者的输血时间和发病时间通过拟合参数分布和运用非参数方法分析,得到潜伏期为5年左右。

医疗卫生服务较为发达的国家,如荷兰、英国、意大利等欧洲国家,通过医疗卫生服务系统对登记的HIV感染者进行定期追踪,得到潜伏期为7~12年^[3,14]。英国的登记系统追踪10年发现,HIV潜伏期为8.83年,HIV感染生存时间为10.25年^[2]。更多的研究通过队列研究的方法获得不同人群HIV感染的潜伏期,尤其是前瞻性队列研究。

纽约的一项研究显示^[15],艾滋病中位生存时间为0.96年,1~3年累计存活率分别为48.8%、29.0%及18.3%。另一研究的结果与之相似,艾滋病中位生存时间为1.14年,1~3年累计存活率分别为55%、32%和23%^[16]。对于从感染HIV到死亡的生存时间,研究结果也多在10~12年之间。南非对HIV阳性矿工的队列研究显示,中位生存时间为10.5年^[4]。美国男男性行为者(MSM)队列研究显示,中位生存时间为12.1年(95%CI:11.4~12.9)^[17]。

基于各种研究结果,联合国艾滋病规划署(UNAIDS)提出发展中国家HIV感染的中位生存时间为9年,发达国家为11年^[18]。

3. 影响艾滋病自然史的主要因素:

(1) 感染途径:不同传播途径的HIV感染者在潜伏期和生存时间上也有所差异。对输血人群感染HIV的研究较早,主要是输入被HIV污染的血制品的血友病患者,潜伏期在5.3~8.2年^[9,19,20]。另一项研究也发现,输血和血制品的感染者在诊断为艾滋病后,生存时间较短^[21]。输入污染血制品感染的血友病患者曾被认为可能有较短的潜伏期,但未发现血友病患者的病情与潜伏期有关。对我国既往有偿采供血人群的调查数据显示^[5,22],潜伏期在4.7~8.5年,艾滋病发病后生存时间为0.83年,HIV生存时间为5.3~9.5年。一项在北美、欧洲和澳大利亚的联合研究显示,将已知血清阳转时间的HIV感染者1891例建立前瞻性队列,包括不同途径的感

染者。结果显示,血友病患者发展为艾滋病的速度比 MSM 快,不同感染途径的潜伏期不同^[23]。

在英国、美国、澳大利亚和加拿大男男性行为人群中的研究表明,HIV 潜伏期为 8~9 年^[24-26]。荷兰阿姆斯特丹、美国纽约和旧金山等的研究认为,MSM HIV 感染者的生存时间为 12.1 年^[17],且各城市间未发现差异。有研究发现^[27],感染 HIV 后 10 年 54% 的 MSM 发展为艾滋病,51% 死亡。MSM HIV 感染者由于患卡波氏肉瘤的机会较高,并且发病较早,容易被早期发现,故可能具有较短的潜伏期^[28]。

与 MSM 相比,吸毒 HIV 感染者的潜伏期略长,一般在 7~11 年^[14,29,30]。荷兰阿姆斯特丹的静脉吸毒人群从 1985 年就开始被监测,每隔 4 个月随访 1 次,追踪至 1996 年,估计 HIV 潜伏期为 10.5 年^[29]。英国爱丁堡研究 HIV 的潜伏期为 11.6 年;美国纽约等城市静脉吸毒感染者的研究发现 HIV 潜伏期为 9 年左右,法国、意大利等欧洲国家的 HIV 潜伏期为 7.5 年左右。HIV 感染后 10 年吸毒人群发病和死亡的比例分别为 24% 和 16%。我国云南省吸毒人群中艾滋病潜伏期为 8~10 年^[8],可能是由于静脉吸毒者年龄相对较轻,其发展为艾滋病的速度可能比其他途径感染者要慢。但静脉吸毒者在艾滋病发病前的死亡率较高,对静脉吸毒人群死亡率及死因队列研究发现,吸毒过量致死是静脉吸毒者的主要死亡原因^[31]。因此以吸毒人群作为研究对象,观察到因艾滋病发病而死亡的人数可能有限,对潜伏期和生存时间的计算会有一些影响。

对女性工作者的艾滋病自然史的研究相对较少,泰国和肯尼亚的研究均显示^[32,33],女性工作者感染 HIV 的潜伏期明显较短。泰国女性工作者从感染 HIV 到 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 < 200 个/ml 的时间为 6.9 年,而肯尼亚的女性工作者从感染到发展为艾滋病第四期的 A 阶段和 C 阶段的时间仅为 3.5 年和 4.4 年,但是该研究使用威尔布分布进行拟合,威尔布分布的假设是感染后随着时间增加,艾滋病发病危险率增加。但是感染 HIV 后艾滋病发病的危险先增高,5~7 年后随时间增加而逐渐减小,与威布尔分布的特点不一致。因此,肯尼亚的研究可能估计的潜伏期偏短。

(2) 年龄:年龄对艾滋病潜伏期的影响作用已在多数研究中都得到了相同的结论,HIV 感染时的年龄被认为是疾病进展的一个协同因素^[4,34]。对于成年人,无论是 MSM、静脉吸毒者,还是输血者、血友病患者,在 HIV 感染时的年龄越大,艾滋病发病的危险越大,其相应的潜伏期越短,发病后的进展快,死亡的比例也增加^[9,19,20]。

Ewings 等^[6]研究对 HIV 感染时的年龄进一步分析,发现 HIV 感染时的年龄每增加 1 岁,发病的危险率增加 4%,每增加 10 岁发病危险率增加 42%。Babiker 等^[34]在研究不同年龄 HIV 感染者的生存时间时发现,在控制年龄的作用后,HIV 感染时的年龄仍与潜伏期和生存时间有关。也有一些研究未能发现年龄对疾病进程的影响,可能的原因是样本量偏小或者年龄分组过多^[35]。对于 HIV 感染时年龄的原因可能由于年龄大时免疫系统功能降低,CD₄⁺T 淋巴细胞再生能力降

低等。

(3) 性别:多数的研究均未发现不同性别间的艾滋病潜伏期和生存时间有不同之处,但是发现男性和女性发展为艾滋病时 CD₄⁺T 淋巴细胞数和病毒载量的变化速度有不同,性别对于疾病的临床表现和实验室检测结果有一定的影响^[11,36-40]。与男性相比,女性 HIV 感染者在感染后较短的时间内,CD₄⁺T 淋巴细胞计数较高,病毒载量水平较低,在发展为艾滋病和死亡时有更高的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数,除了在接近艾滋病阶段时,男性 CD₄⁺T 淋巴细胞数下降速度快于女性,而在其他阶段 CD₄⁺T 淋巴细胞的下降与性别无关^[41]。其他研究也不支持病程的发展与性别有关^[38],但是有研究显示,尽管潜伏期在男女间的差异无统计学意义,但是与男性有相同的病毒载量的女性比男性更易发展为艾滋病^[39]。对不同性别的静注吸毒者的研究^[40],尽管在单因素分析时,发现女性发展为艾滋病的危险性低于男性,但是在多因素分析时性别间的差异无统计学意义,这种差异可能是由于男性和女性静注吸毒者在吸毒严重程度、吸毒方式等其他原因的不同所致。在非洲卢旺达的一个队列研究显示^[11],该国女性感染者中位生存时间与高收入国家类似,为 9.2 年,但是感染 15 年以后的生存率比预期增高。也有少数研究表明,女性 HIV 感染者比男性的潜伏期要短,分别为 11.1 个月和 14.6 个月^[42]。

(4) 种族:尽管国外有研究提示不同的地理位置、种族之间艾滋病潜伏期没有明显的差别^[43]。北美、欧洲和澳大利亚的联合研究,也未发现各大洲间 HIV 感染者的潜伏期有差异^[23]。对入院治疗的美国白人和黑人 HIV 感染者的随访调查,未发现白人和黑人在入院后的死亡率和长期随访的生存时间上有差异^[44]。对非洲裔美国人和欧洲裔美国人的调查发现,未开展抗病毒治疗和开展抗病毒治疗后,两者在生存时间上差异都没有统计学意义^[45]。进一步的研究发现,不同的种族和民族由于生活方式、习惯等的不同,发生 HIV 感染的主要危险因素有一定的差异^[46]。美国黑人死亡率高于白人,生存时间低于白人,原因是黑人暴露在艾滋病相关危险行为或疾病的机会更高^[47]。

(5) 宿主因素:HIV 感染者本身的免疫功能、营养状况、血液中微量元素含量等多方面的因素都对艾滋病病程的发展有影响。CCR5 是一种协同受体,发生基因突变后,人体产生遗传抵抗力,HIV 就无法进入细胞内部。研究认为,CCR2-64I、SDF1-3' A 和 CCR5Δ32 基因突变可能是中国 HIV-1 感染者疾病长期不进展的保护性因素之一^[48]。CCR5Δ32、CCR2-64I 等位基因多态性与 HIV 感染有关^[49]。在控制了 CD₄⁺T 淋巴细胞计数和抗病毒治疗等因素后,血浆中锌含量低、血浆铜锌比例高于 1 与感染 HIV 后死亡率的增加有关,RR 值分别为 4.98(95%CI: 1.30~19.00) 和 8.28(95%CI: 1.03~66.58),但血浆中铜含量与死亡率无关^[50]。另外,有研究认为,生存时间与检测出 HIV 抗体的时间无关,即早发现与晚发现 HIV 感染并未对生存时间产生影响^[21]。

(6) 病毒亚型:早期的研究显示,不同的 HIV-1 病毒亚型的感染者 CD₄⁺T 淋巴细胞下降的速度没有差异,但是观察的

时间偏短,样本量也较小^[51]。以色列的研究显示,病毒亚型不是疾病进展的决定因素,宿主和环境因素更为重要^[52]。但是,也有研究表明,与 A 亚型相比,D 亚型、重组亚型和多亚型的感染者发展为艾滋病的危险性分别为 2.13 倍、2.16 倍和 4.40 倍,发生死亡的危险性分别为 5.65 倍、6.70 倍和 7.67 倍,CD₄⁺T 淋巴细胞数下降的速度也较快^[53]。

4. 影响自然史研究结果的主要因素:

(1) HIV 感染时间的判定方法:对于潜伏期的研究,确定感染者的感染时间,即血清转化时间是首先要解决的问题,能否获得准确的血清阳转时间决定了估计得到潜伏期的准确性。通常使用末次阴性检测时间和首次阳性检测时间的中间值来作为感染时间^[7]。但是,该方法需要能获得血清转化时间间隔,且该区间较短,否则结果影响较大。泰国利用军队入伍体检和定期体检的卫生服务系统,对 HIV 阳转者进行追踪随访,研究对象血清 HIV 抗体阳转的时间间隔在 6 个月以内^[54]。而 Biggar^[23]的研究中末次血清 HIV 抗体阴性和首次血清 HIV 抗体阳性时间间隔 > 2.1 年,因此,得到的潜伏期可能偏长。

(2) 艾滋病诊断标准的改变:艾滋病的诊断标准是随着对艾滋病的认识发生变化的。最重要的 2 次变化都是美国疾病预防控制中心提出的,分别是在 1987 年和 1993 年修订的^[55,56]。1993 年诊断标准增加了根据 CD₄⁺T 淋巴细胞计数进行艾滋病诊断,将 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 < 200 个/mm³ 被诊断为艾滋病病例,故一部分无症状感染者将被诊断为病例,导致潜伏期缩短。另外,MSM 感染 HIV 后,在早期 CD₄⁺T 淋巴细胞计数较高时就常出现卡波氏肉瘤,而卡波氏肉瘤是艾滋病诊断标准之一,会得到 MSM 人群中感染者潜伏期比其他人群短的结论^[28]。我国现行的诊断标准是 2008 年 9 月执行的“艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准(WS 293-2008)”^[57],与以前执行的“HIV/AIDS 诊断标准及处理原则(GB 16000-1995)”相比^[58],将原来的“CD₄⁺T 淋巴细胞数 < 200 个/mm³ 或 200~500 个/mm³”修订为“CD₄⁺T 淋巴细胞数 < 200 个/mm³”。因此,艾滋病诊断标准的改变影响了自然史的研究结果。

(3) HIV 感染者未能全部纳入:HIV 感染者的临床表现分为典型进展者、快速进展者和缓慢进展者三种转归。快速进展者在感染 HIV 后 2~5 年发展成艾滋病者,占 10% 左右。缓慢进展者指 HIV 潜伏期 > 12 年者,而典型进展者即介于快速进展者和缓慢进展者之间^[59]。因此,在研究艾滋病自然史时须将这 3 种类型的病例都包括在内才是完整的自然史研究对象。但是由于快速进展者在感染 HIV 后较短时间内就发生死亡,由于某些原因未能及时检测。如我国对既往有无偿献血员的一些研究显示^[5],调查对象均经免疫印迹方法(WB)确认为 HIV 抗体阳性,通过献血浆感染且未经抗病毒治疗者,没有考虑到未做 WB 确认试验的 HIV 感染者以及在感染后较短时间死亡的感染者,使得研究对象中该部分病例的比例偏低,导致潜伏期和生存时间偏长。而长期不进展者由于未出现症状就不会主动寻求做 HIV 检测,故长期不进展

者的遗漏可能导致潜伏期和生存时间偏短。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] UKRHS Steering Committee. The AIDS incubation period in the UK estimated from a national register of HIV seroconverters. *AIDS*, 1998, 12(6):659-667.
- [3] Downs AM, Ancelle-Park RA, Costagliola D, et al. Transfusion-associated AIDS cases in Europe: estimation of the incubation period distribution and prediction of future cases. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1991, 4(8):805-813.
- [4] Glynn JR, Sonnenberg P, Nelson G, et al. Survival from HIV-1 seroconversion in Southern Africa: a retrospective cohort study in nearly 2000 gold-miners over 10 years of follow-up. *AIDS*, 2007, 21(5): 625-632.
- [5] 吕繁,张丽芬,王哲,等. 中国中部地区两县既往有无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.
- [6] Ewings FM, Bhaskaran K, McLean K, et al. Survival following HIV infection of a cohort followed up from seroconversion in the UK. *AIDS*, 2008, 22(1):89-95.
- [7] Isingo R, Zaba B, Marston M, et al. Survival after HIV infection in the pre-antiretroviral therapy era in a rural Tanzanian cohort. *AIDS*, 2007, 21 Suppl 6: S5-13.
- [8] 郑锡文, 张家鹏. 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.
- [9] Costagliola D, Mary JY, Brouard N, et al. Incubation time for AIDS from French transfusion-associated cases. *Nature*, 1989, 338(6218): 768-769.
- [10] Hendriks JC, Medley GF, van Griensven GJ, et al. The treatment-free incubation period of AIDS in a cohort of homosexual men. *AIDS*, 1993, 7(2):231-239.
- [11] Peters PJ, Karita E, Kayitenkore K, et al. HIV-infected Rwandan women have a high frequency of long-term survival. *AIDS*, 2007, 21 Suppl 6: S31-37.
- [12] Dunne MT, Ruskin HJ, Mulcahy FM. Survival with AIDS in Ireland. *AIDS*, 1997, 11(10):1281-1290.
- [13] Ghirardini A, Puopolo M, Rossetti G, et al. Survival after AIDS among Italian haemophiliacs with HIV infection. The Italian Group on Congenital Coagulopathies. *AIDS*, 1995, 9(12):1351-1356.
- [14] Alcabes P, Munoz A, Vlahov D, et al. Maturity of human immunodeficiency virus infection and incubation period of acquired immunodeficiency syndrome in injecting drug users. *Ann Epidemiol*, 1994, 4(1):17-26.
- [15] Chang HG, Morse DL, Noonan C, et al. Survival and mortality patterns of an acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) cohort in New York State. *Am J Epidemiol*, 1993, 138(5):341-349.
- [16] Blum S, Singh TP, Gibbons J, et al. Trends in survival among persons with acquired immunodeficiency syndrome in New York city. The experience of the first decade of the epidemic. *Am J Epidemiol*, 1994, 139(4):351-361.
- [17] Koblin BA, van 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(10):1026-1030.
- [18] 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.
- [19] Medley GF, Anderson RM, Cox DR, et al. Incubation period of AIDS in patients infected via blood transfusion. *Nature*, 1987,

- 328(6132):719-721.
- [20] 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. *UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Lancet*, 1996, 347(9015):1573-1579.
- [21] Jensen L, Smith E, Gottschau A. Knowledge of HIV-positivity had no impact on AIDS survival time among Danish AIDS patients 1980-1995. *Scand J Infect Dis*, 1998, 30(3):231-236.
- [22] 张可. 既往有无偿献血人员 HIV 感染者自然史分析. *中国艾滋病性病*, 2006, 12(4):291-293, 306.
- [23] Biggar RJ. AIDS incubation in 1891 HIV seroconverters from different exposure groups. *International Registry of Seroconverters. AIDS*, 1990, 4(11):1059-1066.
- [24] Lui KJ, Darrow WW, Rutherford GW, et al. A model-based estimate of the mean incubation period for AIDS in homosexual men. *Science*, 1988, 240(4857):1333-1335.
- [25] Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*, 1989, 338(6212):251-253.
- [26] Giesecke J, Scalia-Tomba G, Hakansson C, et al. Incubation time of AIDS; progression of disease in a cohort of HIV-infected homo- and bisexual men with known dates of infection. *Scand J Infect Dis*, 1990, 22(4):407-411.
- [27] Pehrson P, 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(8):1007-1012.
- [28] Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, et al. Predictive value of CD₄ lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1991, 4(8):770-776.
- [29] Hendriks JC, Satten GA, van Ameijden EJ, et al. The incubation period to AIDS in injecting drug users estimated from prevalent cohort data, accounting for death prior to an AIDS diagnosis. *AIDS*, 1998, 12(12):1537-1544.
- [30] Porter K, Johnson AM, Phillips AN, et al. The practical significance of potential biases in estimates of the AIDS incubation period distribution in the UK register of HIV seroconverters. *AIDS*, 1999, 13(14):1943-1951.
- [31] 张莉, 阮玉华, 姜正清, 等. 四川省凉山彝族自治州静脉吸毒人群死亡率及死因的前瞻性队列研究. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(3):190-193.
- [32] 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(3):686-689.
- [33] Kilmarr PH, Limpakarnjanat K, Kaewkungwal J, et al. Disease progression and survival with human immunodeficiency virus type 1 subtype E infection among female sex workers in Thailand. *J Infect Dis*, 2000, 181(5):1598-1606.
- [34] Babiker AG, Peto T, Porter K, et al. Age as a determinant of survival in HIV infection. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54 Suppl 1: S16-21.
- [35] 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.
- [36] Collazos J, Asensi V, Carton JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS*, 2007, 21(7):835-843.
- [37] Prins M, Robertson JR, Brettle RP, et al. Do gender differences in CD₄ cell counts matter? *AIDS*, 1999, 13(17):2361-2364.
- [38] Vella S, Giuliano M, Florida M, et al. Effect of sex, age and transmission category on the progression to AIDS and survival of zidovudine-treated symptomatic patients. *AIDS*, 1995, 9(1):51-56.
- [39] Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet*, 1998, 352(9139):1510-1514.
- [40] Garcia de la Hera M, Ferreros I, del Amo J, et al. Gender differences in progression to AIDS and death from HIV seroconversion in a cohort of injecting drug users from 1986 to 2001. *J Epidemiol Community Health*, 2004, 58(11):944-950.
- [41] Prins M, Meyer L, Hessel NA. Sex and the course of HIV infection in the pre- and highly active antiretroviral therapy eras. *AIDS*, 2005, 19(4):357-370.
- [42] Lemp GF, Hirozawa AM, Cohen JB, et al. Survival for women and men with AIDS. *J Infect Dis*, 1992, 166(1):74-79.
- [43] Sha BE, Benson CA, Pottage JC Jr, et al. HIV infection in women: an observational study of clinical characteristics, disease progression, and survival for a cohort of women in Chicago. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995, 8(5):486-495.
- [44] Giordano TP, Morgan RO, Kramer JR, et al. Is there a race-based disparity in the survival of veterans with HIV? *J Gen Intern Med*, 2006, 21(6):613-617.
- [45] Silverberg MJ, Wegner SA, Milazzo MJ, et al. Effectiveness of highly-active antiretroviral therapy by race/ethnicity. *AIDS*, 2006, 20(11):1531-1538.
- [46] Celentano DD, Sifakis F, Hylton J, et al. Race/ethnic differences in HIV prevalence and risks among adolescent and young adult men who have sex with men. *J Urban Health*, 2005, 8(4):610-621.
- [47] Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet*, 2000, 355(9210):1131-1137.
- [48] 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.
- [49] 邓小玲, 洪坤学, 陈健平, 等. 四川彝族人群 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.
- [50] Lai H, Lai S, Shor-Posner G, et al. Plasma zinc, copper, zinc ratio, and survival in a cohort of HIV-1-infected homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 27(1):56-62.
- [51] Alaeus A, Lidman K, Bjorkman A, et al. Similar rate of disease progression among individuals infected with HIV-1 genetic subtypes A-D. *AIDS*, 1999, 13(8):901-907.
- [52] Galai N, Kalinkovich A, Burstein R, et al. African HIV-1 subtype C and rate of progression among Ethiopian immigrants in Israel. *Lancet*, 1997, 349(9046):180-181.
- [53] Kiwanuka N, Laeyendecker O, Robb M, et al. Effect of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2008, 197(5):707-713.
- [54] Rangsiri R, Piyaraj P, Sirisanthana T, et al. The natural history of HIV-1 subtype E infection in young men in Thailand with up to 14 years of follow-up. *AIDS*, 2007, 21 Suppl 6:S39-46.
- [55] Centers for Disease Control. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1986, 35(20):334-339.
- [56] National Center for Infectious Diseases. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*, 1992, 41(RR-17):1-19.
- [57] 中华人民共和国卫生部. WS 293-2008 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准. 北京:人民卫生出版社, 2008.
- [58] 中华人民共和国卫生部. GB 16000-1995 HIV/AIDS 诊断标准及处理原则. 北京:人民卫生出版社, 1996.
- [59] Touloumi G, Hatzakis A. Natural history of HIV-1 infection. *Clin Dermatol*, 2000, 18(4):389-399.

(收稿日期: 2008-12-02)

(本文编辑: 尹廉)