

## 江苏省男男性行为人群人类免疫缺陷病毒感染者潜伏期及其影响因素研究

叶 鲁<sup>1</sup>,徐 青<sup>2</sup>,杨蒙蒙<sup>1</sup>,嵇冬静<sup>2</sup>,杨传坤<sup>2</sup>,闫红静<sup>3</sup>,李建军<sup>3</sup>,傅更锋<sup>3</sup>,还锡萍<sup>3</sup>,羊海涛<sup>1,3\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系,江苏 南京 210029;<sup>2</sup>东南大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系,江苏 南京 210009;<sup>3</sup>江苏省疾病预防控制中心,江苏 南京 210009)

**[摘要]** 目的:探讨江苏男男性行为人群人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的潜伏期及其影响因素。方法:采用双向性队列研究,选择江苏省南京和镇江两市有明确 HIV 感染时间、经男男性接触途径感染艾滋病(AIDS)的病例,应用 Kaplan-Meier 乘积极限法计算潜伏期,用 COX 回归模型探讨 AIDS 发病的影响因素。结果:本次调查观察到男男性行为人群 HIV 感染者的平均潜伏期为(46.129 ± 2.795)个月,95%可信区间为 40.651~51.606 个月,多因素 COX 回归分析显示,基线 CD4、半年 CD4 值较高是延迟进入 AIDS 发病期的保护因素。结论:江苏省男男性行为人群潜伏期短于国内外既往文献报道经其他途径传播的 AIDS 潜伏期,建议在有条件的情况下对男男性行为人群提供相应的卫生服务,通过早期治疗,延长其生存时间,提高生存质量。

**[关键词]** 艾滋病;潜伏期;双向性队列研究;男男性行为者

**[中图分类号]** R512.91

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)07-1017-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20150723

### A study on the HIV incubation period and its influencing factors among MSM of Jiangsu

Ye Lu<sup>1</sup>, Xu Qing<sup>2</sup>, Yang Mengmeng<sup>1</sup>, Ji Dongjing<sup>2</sup>, Yang Chuankun<sup>2</sup>, Yan Hongjing<sup>3</sup>, Li Jianjun<sup>3</sup>, Fu Gengfeng<sup>3</sup>, Huan Xiping<sup>3</sup>, Yang Haitao<sup>1,3\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Health Statistics, College of Public Health, NJMU, Nanjing 210029;

<sup>2</sup>Department of Epidemiology and Health Statistics, College of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009; <sup>3</sup>Center for Disease Control and Prevention in Jiangsu Province, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the incubation period and the influencing factors of HIV infection among men who have sex with men (MSM) in Jiangsu. **Methods:** An ambispective cohort study was conducted to collect a HIV infection and AIDS cases in two cities in Jiangsu Province with certain time mark of infected and onset. The average incubation period was calculated by Kaplan-Meier product-limited method. Cox regression model was used to explore the influencing factors. **Results:** The average incubation period of HIV infection was (46.129 ± 2.795) months, 95%CI was 40.651-51.606 months, among MSM with HIV/AIDS through homosexual transmission in Jiangsu. COX proportional hazards regression model showed that higher CD4 counts at baseline and 6 months after diagnosis were the protective factors of incubation period. **Conclusion:** Incubation period of homosexual transmission AIDS may be lower than that of other previously reported data. The present study suggested that it was important for public health service institutes to provide proper service for the early treatment of MSM infectors to prolong their survival time and to improve their survival quality.

**[Key words]** AIDS; incubation period; ambispective cohort study; men who have sex with men (MSM); influencing factor

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(07): 1017-1021]

艾滋病 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 的疾病病程一般分为 3 个阶段: 原发感染期、感染中期 (潜伏期)、艾滋病期<sup>[1]</sup>。其中, 潜伏期是一

个具有重要意义的发展阶段, 如果通过治疗手段延长或者使感染者长期处于潜伏期, 生存时间亦会延长。潜伏期的长短受多种因素的影响, 同时直接影响人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者的结局, 对判断艾滋病流行规律、制订防治策略及评价治疗效果也有重要的意义。近年, HIV 在男男性行为 (men who

**[基金项目]** 江苏省医学重点人才 (RC2011087, RC2011086)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: yht@jscdc.cn

have sex with men, MSM) 人群中的流行已处于较高水平,江苏省部分城市 MSM 人群队列研究的 AIDS 发病率在 7.85%~13.59% 之间<sup>[2-3]</sup>,2011~2013 年新报告的 HIV 感染者/艾滋病患者 (HIV/AIDS) 中 MSM 的新发感染比例最高<sup>[4]</sup>。有研究认为 MSM 人群感染 HIV 后的潜伏期较其他感染途径更短<sup>[5-8]</sup>,中国地区 MSM 的疾病进展较欧洲、澳大利亚、加拿大等地区更快<sup>[9]</sup>,但国内对 AIDS 潜伏期的研究主要集中在静脉注射吸毒和有偿采供血的人群,没有针对 HIV 阳性 MSM 人群潜伏期的系统研究。本研究拟探讨 MSM 人群感染 HIV 后的潜伏期及其影响因素。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取江苏省南京、镇江两市作为研究地区,并按以下标准筛选研究对象。

入选标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②2013年10月底前经蛋白印迹试验(WB)确证 HIV 抗体阳性,且确诊时间明确;③HIV 感染途径为男男性接触传播;④经流行病学调查为新近感染,即确诊前半年内 HIV 抗体检测结果为阴性或有其他能够证明其 HIV 抗体阴性状态的标志事件(在开展 HIV 检测的医疗机构内输血、献血或者外科手术)。

排除标准:①AIDS 发病前已接受艾滋病抗病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)者;②调查对象死亡,但死因非 AIDS 引起的机会性感染和恶性肿瘤等。

### 1.2 方法

双向性队列研究。本研究的观察起点定为其估算 HIV 感染的时间,研究起点为 2012 年 3 月,结局时间为 AIDS 发病时间。在知情同意的前提下对 2012 年前两市存活的 MSM 感染者和 2012 年 1 月~2013 年 10 月新发现的 HIV 阳性 MSM 进行面对面的问卷调查,了解其社会人口学信息、感染后症状体征、行为学信息等情况,将符合入组条件者纳入队列,每 6 个月随访 1 次以明确结局,观察终止时间为 2014 年 7 月 31 日。

潜伏期计算:采用 Kaplan-Meier 乘积极限法(K-M)计算潜伏期并图示 AIDS 发病变化趋势,截至观察终点未发病且未接受治疗者作为截尾数据纳入模型。

主要变量的定义:①HIV 感染时间:末次血清抗 HIV 抗体阴性的时间或其他能够证明其 HIV 抗体阴性状态的标志事件时间与首次 HIV 抗体阳性时间的

中点;②AIDS 发病时间:临床诊断 AIDS 发病日期或接受治疗前 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数 $< 200$  个/ $\mu\text{L}$  的最早检测日期或 AIDS 指征性疾病最早诊断日期;③“基线 CD4”:确认 HIV 感染时的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数,“半年 CD4” 确认感染 6 个月后的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数。CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数、艾滋病指征性疾病等相关数据,来自江苏省艾滋病抗病毒治疗信息数据库。

### 1.3 统计学方法

采用 EpiData3.0 软件双轨录入后进行逻辑核查。采用 SPSS13.0 软件进行数据统计学分析,用 COX 回归模型探讨影响 AIDS 发病的各种因素,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本研究共筛选研究对象 333 例,排除 176 例,符合条件者 157 例。感染 HIV 时最小年龄 18 岁,最大 62 岁,中位年龄 29.0 岁(四分位间距:24.0~39.0 岁);民族以汉族为主,155 例(98.7%);最短随访时间为 3.20 个月,最长随访时间为 76.77 个月,平均随访时间为(27.25 $\pm$ 17.10)个月,其他一般特征见表 1。

表 1 调查对象一般情况

变量	例数	构成比(%)
婚姻		
未婚	86	54.8
已婚有配偶	40	25.5
离异或丧偶	25	15.9
其他	6	3.8
文化程度		
初中及以下	37	23.6
高中或中专	46	29.3
大专及以上	74	47.1
职业		
学生	10	6.4
职工、职员及干部	10	6.4
离退、家务及待业	8	5.1
工人、农牧渔民	58	36.9
餐饮服务、商业服务	50	31.8
其他	21	13.4

### 2.2 AIDS 潜伏期

截至观察终点,有 64 例发病(临床诊断 45 例,CD4<sup>+</sup>淋巴细胞计数 $< 200$  个/ $\mu\text{L}$  16 例,AIDS 指征性疾病 3 例)。感染后发病密度为 18.20/100 人年。将 157 例感染者纳入 K-M 模型进行分析,估算得

MSM 人群的平均潜伏期为 (46.129 ± 2.795) 个月 (95%CI:40.651~51.606, 图 1)。

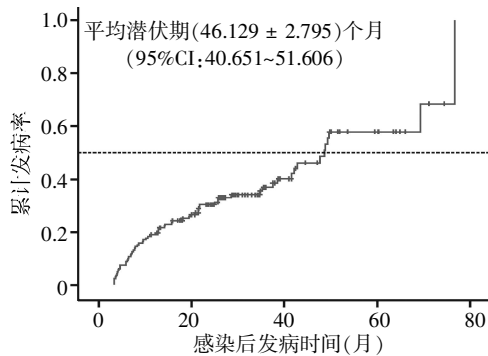


图 1 AIDS 发病时间曲线

Figure 1 Survival curve of AIDS patients

### 2.3 潜伏期影响因素分析

以 AIDS 是否发病作为结果变量,以 HIV 感染时年龄、婚姻状况、基线 CD4、半年 CD4、行为学信息等作为自变量进行单因素 COX 回归分析,结果显示,HIV 感染时年龄、婚姻状况、基线 CD4、半年 CD4 是 MSM 感染 HIV 后潜伏期的影响因素(表 2)。

将感染 HIV 时年龄、婚姻状况、基线 CD4、半年

CD4 全部进入 COX 回归模型,结果显示,基线 CD4 和半年 CD4 越高,潜伏期越长(表 3)。由图 2、3 可见,不同基线 CD4、半年 CD4 的潜伏期生存曲线的分离趋势明显。

### 3 讨论

本研究估算经男男性接触途径感染 AIDS 的平均潜伏期为 46.129 个月(约 4 年),低于既往文献报道的其他途径感染 AIDS 患者的潜伏期<sup>[10-14]</sup>,说明江苏 MSM 人群 HIV 感染者潜伏期较短,疾病进展较快。

相关分析显示,基线 CD4 和半年 CD4 是延长潜伏期的保护因素,免疫能力越好,潜伏期越长,与既往研究结果一致<sup>[15]</sup>。感染 HIV 时的年龄在国内外研究中多次被证实是 AIDS 潜伏期的影响因素,本研究的多因素分析中未发现存在相关。由于既往研究在探讨 AIDS 潜伏期与年龄的关系时,多未加入 CD4 值这一因素,而 CD4<sup>+</sup>T 细胞淋巴值与年龄显著相关,年龄越大,发生血清转换时的 CD4<sup>+</sup>T 细胞淋巴值越低<sup>[16]</sup>,这可能是本研究与既往研究结论不一致的原因。

表 2 影响潜伏期的单因素分析

Table 2 Univariable analysis for the influencing factors of incubation period

影响因素	发病数/例数(%)	$\chi^2$ 值	P 值	HR 值	95%CI
感染时年龄(岁)					
<30	25/84(29.8)			1.000	
30~50	34/64(53.1)	6.773	0.009	1.996	1.186~3.359
≥50	5/9(55.6)	3.415	0.065	2.485	0.946~6.524
婚姻状况					
未婚	27/86(31.4)			1.000	
已婚有配偶	22/40(55.0)	4.762	0.029	1.893	1.067~3.358
离异或丧偶	12/25(48.0)	2.982	0.084	1.823	0.922~3.604
其他	3/6(50.0)	3.415	0.065	3.108	0.934~10.349
基线 CD4(个/mL)					
<350	41/43(95.3)			1.000	
350~499	18/52(34.6)	38.069	0.000	0.168	0.095~0.296
≥500	5/62(8.1)	43.833	0.000	0.042	0.017~0.108
半年 CD4(个/mL)					
<350	40/41(97.6)			1.000	
350~499	15/54(27.8)	31.911	0.000	0.176	0.096~0.321
≥500	9/62(14.5)	45.620	0.000	0.081	0.039~0.167
确认感染后 1 年内同性性伴数					
0	27/58(46.6)			1.000	
1~2	27/67(40.3)	0.300	0.584	0.859	0.500~1.478
3~5	5/23(21.7)	2.886	0.089	0.435	0.167~1.136
≥6	5/9(55.6)	0.127	0.722	1.190	0.456~3.111
合并感染梅毒					
否	50/124(40.3)			1.000	
是	14/33(42.4)	0.408	0.523	1.220	0.662~2.250

表 3 影响潜伏期的多因素分析

Table 3 Multivariable analysis for the influencing factors of incubation period

影响因素	$\chi^2$ 值	P 值	HR 值	95%CI
基线 CD4(个/mL)				
<350			1.000	
350~499	10.972	0.001	0.278	0.131~0.593
$\geq 500$	16.410	0.000	0.079	0.023~0.270
半年 CD4(个/mL)				
<350			1.000	
350~499	6.276	0.012	0.332	0.140~0.787
$\geq 500$	4.495	0.034	0.322	0.113~0.918

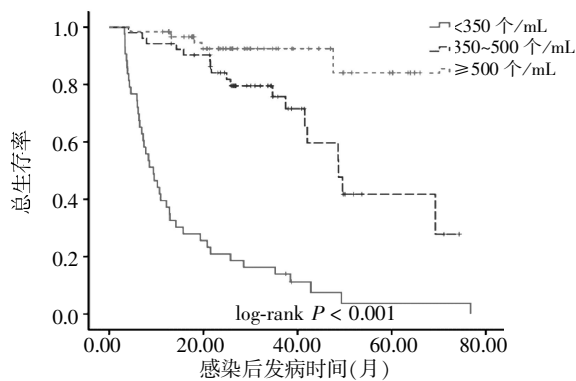


图 2 不同基线 CD4 水平生存时间曲线图

Figure 2 Curve of survival according to CD4 cell count at baseline

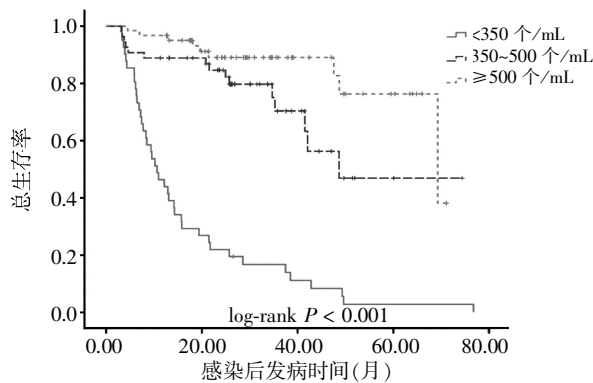


图 3 不同半年 CD4 水平生存时间曲线图

Figure 3 Curve of survival according to CD4 cell count at six months after diagnosis

本研究是江苏省首次进行针对经同性传播途径感染 HIV 患者的潜伏期进行的研究,经同性途径传播的感染者,往往难以获得准确的 HIV 感染时间,常用的是以末次血清 HIV 抗体检测阴性和首次阳性的时间中点作为感染时间,这种方法适用于时间区间<2 年的调查,本研究收集所有感染时间可以确定在半年内的调查对象,调查结果有一定的参考价值。采用的乘积极限法是估算潜伏期最常用的方法,适合分析右删失(未观察到发病)数据,通过各调查对象从感染到发病的时间,获得不同时刻的发

病概率,对感染后不同时刻的发病情况、潜伏期长度进行描述。本次调查仍存在一些不足:①2012 年以后我国开始采用 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞值 $\leq 350$  个/ $\mu\text{L}$  作为提供抗病毒治疗的标准,部分感染者尚未发病即开始接受抗病毒治疗,本研究的样本量受到一定的限制;②问卷调查可能存在一定的回忆偏倚。以上问题待今后进一步研究和解决。

本研究为我国展开的“全员治疗”试点提供了理论支持<sup>[7]</sup>,建议在条件许可的情况下,应加强对 MSM 人群的卫生资源储备,早期发现,早期治疗,以延长发病时间,提高生存质量。

[参考文献]

- [1] 卫生部传染病标准专业委员会. 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准[J]. 中国艾滋病性病,2012,18(4):272-275
- [2] Yang HT, Tang W, Xiao ZP, et al. Worsening epidemic of HIV and syphilis among men who have sex with men in Jiangsu Province, China[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(12): 1753-1759
- [3] 徐金水, 还锡萍, 刘晓燕, 等. 江苏省 3348 名男男性接触人群艾滋病和梅毒感染状况分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(9): 1678-1680
- [4] 胡海洋, 刘晓燕, 张 之, 等. 江苏省 2011-2013 年新报告 HIV 感染者/艾滋病患者新发感染状况分析[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(10): 1115-1118
- [5] Li Y, Han Y, Xie J, et al. CRF01\_AE subtype is associated with X4 tropism and fast HIV progression in Chinese patients infected through sexual transmission[J]. AIDS, 2014, 28(4): 521-530
- [6] Yan H, Yang H, Li J, et al. Emerging disparity in HIV/AIDS disease progression and mortality for men who have sex with men, Jiangsu Province, China[J]. AIDS and Behavior, 2014, 18(Suppl 1): S5-10
- [7] Roman-Montoya Y, Bueno-Cavanillas A, Lara-Porras AM. Evolution of HIV incubation times in AIDS patients[J]. AIDS Care, 2013, 25(8): 1051-1061
- [8] 郭建中, 杨小平, 徐立然, 等. 不同感染途径、CD4<sup>+</sup>绝对值计数对 1 189 例无症状期 HIV 感染者潜伏期影响的横断面研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(9): 1806-1808
- [9] Huang X, Lodi S, Fox Z, et al. Rate of CD4 decline and HIV-RNA change following HIV seroconversion in men who have sex with men: a comparison between the Beijing PRIMO and CASCADE cohorts [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2013, 62(4): 441-446
- [10] 段 松, 张 斓, 项丽芬, 等. 云南省德宏州静脉注射吸毒人群艾滋病病毒感染自然史研究[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(7): 763-766

- [11] 吴兴华,唐振柱,杨进业,等. 广西经异性传播艾滋病潜伏期回顾性调查[J]. 应用预防医学,2011,17(6): 327-330
- [12] 陈素良,白广义,李巧敏,等. 河北省有偿供血感染 HIV 者潜伏期和生存期回顾性队列研究[J]. 中华预防医学杂志,2012,46(4):316-319
- [13] 张 莹,时景璞,施建春. 南阳市既往有偿采供血 HIV 感染者潜伏期及其影响因素的研究[J]. 中国医科大学学报,2013,42(7):657-659
- [14] Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection;a review [J]. AIDS Res Ther,2007,14(4):11
- [15] Zhou J, Kumarasamy N, TREAT Asia HIV Observational Database. Predicting short-term disease progression among HIV-infected patients in Asia and the Pacific region; preliminary results from the TREAT Asia HIV Observational Database(TAHOD)[J]. HIV Med,2005,6(3): 216-223
- [16] Phillips A, Pezzotti P, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era[J]. AIDS,2004,18(1): 51-58
- [17] 羊海涛. 对我国开展艾滋病“全员治疗”的思考[J]. 中华预防医学杂志,2013,47(11):981-983
- [收稿日期] 2015-02-27

.....

(上接第 1007 页)

- [16] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease [J]. Nature, 2013,496(7446):445-455
- [17] Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation;a magic bullet? [J]. Science,2013,339(6117):286-291
- [18] Zaidi MR, Davis S, Noonan FP, et al. Interferon-gamma links ultraviolet radiation to melanomagenesis in mice [J]. Nature,2011,469(7331):548-553
- [19] Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis [J]. Cell,2010,141(1):39-51
- [20] DeNardo DG, Andreu P, Coussens LM. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity[J]. Cancer Metastasis Rev,2010,29(2):309-316
- [21] Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime; functions of cells recruited to the tumor microenvironment[J]. Cancer Cell,2012,21(3):309-322
- [22] Condeelis J, Pollard JW. Macrophages; obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis [J]. Cell,2006,124(2):263-266
- [23] Su S, Liu Q, Chen J, et al. A positive feedback loop between mesenchymal-like cancer cells and macrophages is essential to breast cancer metastasis[J]. Cancer Cell, 2014,25(5):605-620
- [收稿日期] 2014-12-25