技术与方法

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.10.021

# 艾滋病暴露前用药优先干预人群筛选研究

贾元元[1],钟晓妮[1],张 燕[1],彭 斌[1],黄文祥[2],梁 浩[3],邹云锋[4],戴江红[5],罗锦昆[6],彭鸿斌[6],刘倩萍[7],宋本莉[7],黄爱龙[8]

(1. 重庆医科大学公共卫生学院卫生统计与信息管理教研室,重庆 400016;2. 重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆 400012;3. 广西医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室,南宁 530021;4. 广西医科大学公共卫生学院毒理学教研室,南宁 530021;5. 新疆医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室,乌鲁木齐 830000;6. 四川省南充市顺庆区疾病预防控制中心,南充 37000;7. 四川省西昌市皮肤病性病防治站,西昌 615000;
8. 重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室,重庆 400016)

【摘 要】目的:筛选艾滋病暴露前用药(Preexposure prophylaxis,PrEP)扩大规模临床试验的适宜高危人群。方法:采用 Topsis 法对高危人群的 9 个指标基于PrEP 必要性和可行性两个层面进行评估。结果:男性性行为者为最佳目标人群,艾滋病病毒(Human immunodeficiency virus,HIV)感染者配偶次之,女性性工作者为较不适宜人群。结论:评价结果符合实际情况,选择的评价指标代表性较好,结果可靠。

【关键词】艾滋病暴露前用药;高危人群;筛选

【中国图书分类法分类号】R512.91 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-04-04

# Research on pre exposure prophylaxis(PrEP) for preferred intervention crowd screening

*JIA Yuan-yuan[1],ZHONG Xiao-ni[1],ZHANG Yan[1],PENG Bin[1],HUANG Wen-xiang[2],LIANG Hao[3],ZOU Yun-feng[4],DAI Jiang-hong[5],LUO Jin-kun[6],PENG Hong-bin[6],LIU Qian-ping[7],SONG Ben-li[7],HUANG Ai-long[8]*

*(1.Department of Health Statistics and Information Management,College of Public Health,Chongqing Medical University;2.Department of Infection,the First Affiliated Hospital,Chongqing Medical University;3.Department of Epidemiology and Health Statistics,College of Public Health,Guangxi Medical University;4.Department of Toxicology,College of Public Health,Guangxi Medical University;5.Department of Epidemiology and Health Statistics,College of Public Health,Xinjiang Medical University;6.Center for Disease Control and Prevention in Shunqing;7.Skin Disease and Venereal Disease Prevention Station;8.Infectious Diseases in the Key Laboratory of Molecular Biology,Chongqing Medical University)*

【Abstract】*Objective*:To screen the appropriate high-risk group for the expanded scale clinical trials of PrEP. *Methods*:The high risk groups'9 indexes,which were based on the necessity and feasibility of PrEP,were assesde with Topsis. *Results*:MSM are the best target population,PARs are in the second,and FSWs are Less appropriate. *Conclusion*:The results accord with actual situation,and the representative to the chosed evaluation indexes is better and reliable.

【Key words】preexposure prophylaxis(PrEP);high risk group;screening

自 1981 年在美国发现首例艾滋病(Acquired immune deficiency syndrome,AIDS)以来,AIDS 在全球范围内蔓延扩散,给人类社会造成了严重危害,AIDS 已经成为全球 15~59 岁人群的主要死因[1]。2008 年全球约有 3 340 万 AIDS 感染者,全年新发 HIV 感染人数 270 万人。虽然全球总体新发感染人数较 2001 年的 320 万减少了 50 万,但拉丁美洲、中东、非北、北美等地区却在持续增加[2]。据估计,截止 2009 年底,我国存活的 AIDS 感染者和病人约 74 万人,2009 年新发 AIDS 感染者 4.8 万人,其中异性传播占 42.2%,同性传播占 32.5%[3]。为了阻止 HIV 的传播与蔓延,人们一直在努力寻找各种有效的措施与方法。

HIV感染的暴露前用药(Preexposure prophylaxis,PrEP)

作者介绍:贾元元(1986-),女,硕士,
研究方向:流行病与卫生统计学。
通信作者:钟晓妮,女,教授,Email:zxn66@vip.sina.com。

基金项目:国家科技重大专项资助项目(编号:2008ZX10001-016)。

是目前研究的热点，很可能成为预防 HIV 感染的一种强有力的措施，为感染 HIV 高危人群提供另外一层强有力的保护。PrEP 是指高感染风险的 HIV 阴性个体在潜在的 HIV 暴露之前或暴露期间连续每天服用单一的或复方的抗逆转录病毒药物（Antiretroviral drugs，ARVs）以期降低感染风险。PrEP 是正在研究中的 1 项实验性生物医学预防 AIDS 策略，全球一系列关于 PrEP 安全性和有效性的实验正在进行或计划进行中。参加试验的人群包括 AIDS 高流行区的异性恋男性和女性、HIV 感染者配偶、静脉吸毒者、男同性恋和男男性行为者以及女性性工作者等。“我国西部高危人群暴露前用药减少 HIV 新发感染的可行性研究”项目以男男性行为者（Men have sex with men，MSM）、女性性工作者（Female sex workers，FSWs）和 HIV 感染者配偶（HIV Infected partners，PARs）3类高危人群为目标人群，前期研究工作包括 PrEP 现况调查，药理学研究以及临床小规模人群干预试验。现况调查已经表明 PrEP 在上述 3 类高危人群中均有较高的接受意愿，药理学研究以及临床小规模人群干预试验也初步证明该药物的安全性。作为 1 项新型 HIV 感染预防措施，在前期小规模人群干预试验基础上，尚需进行 PrEP 扩大规模临床试验，进一步探索 PrEP 的有效性与安全性。但考虑到临床试验相关资金的优先权、目前 HIV 流行现状以及高危人群特征等，需要筛选出必要性强、可行性好的高危人群作为扩大规模临床试验的目标人群。

## 1 研究方法

采用综合评价方法中的 Topsis 法，在前期研究基础上，基于干预的必要性与可行性开展适宜人群筛选。

## 2 指标体系及原始信息

### 2.1 评估指标的选择及原则

充分利用本项目研究结果，遵循可获得性原则，从 PrEP 用药的必要性与可行性 2 个层面筛选 9 个指标，其中必要性指标包括筛选人群感染率、安全套使用率及性行为方式风险评分；可行性指标包括流动性评分、隐蔽性评分、社会认同度评分、用药意愿、漏服率和失访率。

### 2.2 指标来源

本研究指标主要来自 2 个方面：①引用本项目前期研究的相关结果；②查阅文献并根据专家意见进行等级评分。

2.2.1 来自现况调查结果的指标 （1）流动性评分：引自现况调查问卷中的“在目前居住地居住时间：①<3 月；②3~月；③6~月；④1~年；⑤2 年及以上”，并对各类人群的回答进行编秩，计算各类人群平均秩得分，以秩得分代表流动性大小，分数越大表示流行性越小。（2）安全套使用率：基于现况调查问卷中的“最近半年，您与男/女性伴发生性行为时是否全程使用安全套？”计算而获得。（3）用药意愿：基于现况调查问卷中的“如果艾滋病暴露前用药对预防 AIDS 安全、有效，您会使用吗？”计算而获得。

2.2.2 来自小规模临床试验的指标 （1）筛选人群感染率：引自前期小规模临床试验筛查对象 HIV 检测结果。（2）漏服率和失访率：引自前期小规模临床试验随访结果。

2.2.3 根据专家意见进行等级评分的指标 （1）性行为方式风险评分：性行为方式风险方面，MSM 人群以肛交为主，多性伴，风险最高；FSW人群以阴道性交和口交为主，多性伴，风险次之；PAR 人群以阴道性交为主，一般为一个固定性伴，风险性最小。（2）隐蔽性评分：根据本次研究实际工作经验和以往文献数据进行等级评分。PAR 人群隐蔽性最高，MSM 人群的隐蔽性最低，而 FSW 人群介于两者之间。（3）社会认同度评分：PAR 人群是被同情和保护的一类人群，社会认同度最高；FSW 人群被歧视，甚至是“扫黄”的打击对象，该人群的社会认同度最低，MSM 人群介于两者之间。

### 2.3 原始信息

按照上述资料来源收集信息见表 1。

**表 1 3 类高危人群各指标原始信息**

| | 指标 | MSM | FSWs | PARs |
|---|---|---|---|---|
| PrEP必要性 | 筛选人群感染率(%) | 15.7 | 0.4 | 3.4 |
| | 安全套使用率(%) | 56.7 | 81.4 | 77.9 |
| | 性行为方式风险评分 | 3 | 2 | 1 |
| PrEP可行性 | 流动性评分 | 4.4 | 3.7 | 4.9 |
| | 隐蔽性评分 | 3 | 2 | 1 |
| | 社会认同度评分 | 2 | 1 | 3 |
| | 用药意愿(%) | 80.4 | 69 | 80.3 |
| | 漏服率(%) | 28.9 | 31.6 | 21.1 |
| | 失访率(%) | 36.5 | 82 | 28.4 |

## 3 Topsis 法步骤和结果

### 3.1 利用原始数据进行指标同趋势化，将低优指标进行倒数法转化

公式为：$x'_{ij}=\frac{1}{x_{ij}}$，其中$x_{ij}$表示原始数据，为低优指标；$x'_{ij}$表示转换后的数据，为高优指标。转化后数据见表2。

**表 2 3 类高危人群各指标同趋势化后数据**

| 指标 | MSM | FSWs | PARs |
|---|---|---|---|
| 筛选人群感染率(%) | 15.70 | 0.40 | 3.40 |
| 安全套使用率(%) | 1.45 | 3.16 | 1.22 |
| 性行为方式风险评分 | 3.00 | 2.00 | 1.00 |
| 流动性评分 | 4.40 | 3.70 | 4.90 |
| 隐蔽性评分 | 3.00 | 2.00 | 1.00 |
| 社会认同度评分 | 2.00 | 1.00 | 3.00 |
| 用药意愿(%) | 80.40 | 69.00 | 80.30 |
| 漏服率(%) | 3.46 | 3.16 | 4.74 |
| 失访率(%) | 2.74 | 1.22 | 3.52 |

3.2 对同趋势化后的数据矩阵进行归一化并建立矩阵Z

公式为：$Z_{ij}=\frac{x_{ij}}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n}x_{ij}^2}}$，（原始数据为高优指标），

$Z_{ij}=\frac{x'_{ij}}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(x'_{ij})^2}}$，（原始数据为低优指标）。归一化后矩阵Z数据见表3。

**表3 3类高危人群归一化后Z矩阵**

| 指标 | MSM | FSWs | PARs |
|---|---|---|---|
| 筛选人群感染率 | 0.98 | 0.02 | 0.21 |
| 安全套使用率 | 0.70 | 0.49 | 0.51 |
| 性行为方式风险 | 0.80 | 0.53 | 0.27 |
| 流动性 | 0.58 | 0.49 | 0.65 |
| 隐蔽性 | 0.80 | 0.53 | 0.27 |
| 社会认同度 | 0.53 | 0.27 | 0.80 |
| 用药意愿 | 0.60 | 0.52 | 0.60 |
| 漏服率 | 0.52 | 0.47 | 0.71 |
| 失访率 | 0.59 | 0.26 | 0.76 |

3.3 根据归一化矩阵Z得最优向量和最劣向量（正理想解和负理想解）

公式为：正理想解$Z^+=(z_{i1}^+,z_{i2}^+\cdots z_{im}^+)$

负理想解$Z^-=(z_{i1}^-,z_{i2}^-\cdots z_{im}^-)$

式中$i=1,2\cdots n;j=1,2\cdots m$。$Z_{ij}^+$和$Z_{ij}^-$分别表示评价对象在第$j$个指标的最大值和最小值。

3.4 计算各评价对象指标值与正理想解和负理想解的距离$D_i^+$和$D_i^-$

公式为：$D_i^+=\sqrt{\sum_{j=1}^{m}(Z_{ij}-Z_j^+)^2}$

$D_i^-=\sqrt{\sum_{j=1}^{m}(Z_{ij}-Z_j^-)^2}$

3.5 计算各评价对象指标值与正理想解和负理想解的相对接近程度$C_i$值

公式为：$C_i=\frac{D_i^-}{D_i^++D_i^-}$

3.6 根据相对接近程度系数$C_i$的大小对评价对象的优劣进行排序

**表4 3类高危人群与正理想解的接近程度及排序**

| 指标 | MSM | FSWs | PARs |
|---|---|---|---|
| D+ | 0.14 | 1.72 | 1.19 |
| D- | 1.72 | 0.14 | 0.66 |
| Ci | 0.92 | 0.08 | 0.35 |
| 排序 | 1 | 3 | 2 |

从表4可见，Topsis法结果显示MSM人群是最适宜的临床试验目标人群，PAR人群次之。此外，本研究还采用了综合评分法及秩和比法进行适宜高危人群的筛选，其结果与Topsis法一致。

## 4 讨 论

目前我国AIDS形势严峻，性传播已经成为我国AIDS的主要传播途径，其中以同性传播上升速度最为明显，我国MSM的HIV感染率高。从历年报告的AIDS病例可见，MSM性传播所占比例从2006年的2.5%上升到2009年的8.6%，新发感染率所占比例从2007年的12.2%上升到2009年的32.5%[3]。石卫东等[4]报道的2008年武汉市男男性行为人群感染率高达5.4%。本项目前期小规模临床试验MSM的筛选人群感染率高达15.7%，位于3类高危人群之首。我国MSM人群基数庞大，根据张北川主持的1999-2001年的3次调查估计我国MSM约占男性人口的10%~15%[5]。陈彦方等[6]对14个省26所高校进行的“2000年中国大学生性文明现状调查”发现，6.7%男性有同性恋倾向，并据此估计同性恋者占我国人口的2%。男男性行为者中普遍存在多性伴和无保护性性行为，同时还有一部分人与女性发生性行为，是AIDS传播到其女性性伴的桥梁人群[7~11]。据1项针对天津、银川和杭州的635名MSM的调查结果表明，近半年平均男男性伴数为5.52人，而最近6个月发生男男性行为时52.9%的调查对象未能每次都使用安全套[12]。另据调查显示，只有21.6%的MSM在每次肛交时坚持使用安全套[13]。本项目前期现况调查也表明，MSM的安全套使用率为56.7%，位于3类高危人群最低水平。种种迹象表明MSM人群是急需干预的人群，且对该人群进行干预对控制HIV疫情的扩散传播有着重要的意义。

从临床试验可行性角度看，首先MSM人群AIDS知晓率高，AIDS威胁感知强，临床试验参与意愿较高。且绝大多数拥有固定的工作，流动性相对较小，便于长期追踪随访；其次，MSM人群拥有自己的“草根”组织，长期以来与疾病控制中心建立了良好的合作关系，这有利于临床试验受试者招募与组织管理。项目前期研究结果显示，MSM人群的PrEP用药意愿高，临床试验随访时漏服率和失访率相对较低，这些都为临床试验的顺利开展奠定了良好的基础。对于PAR人群，尽管其参加临床试验意愿较强，但隐蔽性高，临床试验中人群招募困难。而FSW人群具有流动性大，隐蔽性强，社会认同度低，用药意愿低以及漏服率高等特征。上述人群特点表明：MSM人群作为大规模临床试验目标人群可行性较高。

综上所述，笔者认为PrEP较大规模临床试验最佳目标人群为MSM，其次是PARs，而较不适合纳入的人群为FSWs。

## 参 考 文 献

[1] WHO.Health and millennium development goal[R].Geneva:World Health Organization,2005.

[2] UNAIDS and WHO.AIDS epidemic update 2009;2009.vailable

技术与方法 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.10.022

# 人细胞色素 P450 2A13 与 GFP 融合基因共表达慢病毒载体的构建与表达

范晓丽，谭 宁，孙 莉
（桂林医学院基础医学院组织学与胚胎学教研室，桂林 541004）

【摘 要】目的：构建人细胞色素 P450 2A13(CYP2A13)基因与绿色荧光蛋白(Green fluorescent protein，GFP)共表达的慢病毒载体，并转染肺腺癌 A549 细胞使之持续高表达 CYP2A13 基因。方法：采用基因重组技术，将 CYP2A13 基因与 GFP 连接，构建慢病毒载体。转染 293T 细胞，包装后产生病毒液，测定其滴度。包装后的病毒感染 A549 细胞。激光共聚焦显微镜检测 GFP-CYP2A13 融合蛋白在 A549 细胞中的定位；Real-time PCR 和 Western blot 检测 A549 细胞中 CYP2A13 表达情况。结果：成功构建人细胞色素CYP2A13 基因与 GFP 共表达的慢病毒载体，转染 293T 细胞后，荧光显微镜下可见有大量的绿色荧光。激光共聚焦显微镜观察，感染后的 A549 细胞的胞核和胞浆中有绿色荧光，Real-time PCR 和 Western blot 检测到 A549 细胞中 CYP2A13 的高表达。结论：成功构建了 CYP2A13 与 GFP 基因共表达的慢病毒表达载体，为研究 CYP2A13 基因与呼吸系统肿瘤的关系，提供了稳定的感染细胞的载体。

【关键词】CYP2A13；绿色荧光蛋白；慢病毒载体；转染
【中国图书分类法分类号】Q782 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-03-24

# Construction and expression of CYP2A13 and GFP gene co-expressing lentiviral vector

*FAN Xiao-li, TAN Ning, SUN Li*
(*Department of Histology and Embryology, College of Basic Medicine, Guilin Medicial University*)

【Abstract】*Objective*: To construct human cytochrome enzyme P450 2A13 (CYP2A13) and green fluorescent protein (GFP) co-expressing lentiviral vector, and transfect A549 lung cancer cells for highly expressing CYP2A13 gene continuously. *Methods*: Gene recombinant technology was employed to link CYP2A13 and GFP genes for constructing lentiviral vector. After transfecting 293T cells, virus was collected and the titer was

作者介绍：范晓丽(1985-)，女，硕士，研究方向：肿瘤相关基因。
通信作者：孙 莉，女，教授，Email：sunli2196@glmc.edu.cn。
基金项目：2003 年广西教育厅科研基金资助项目(编号：桂教科研[2003] 22 号)。

from:http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700 Epi Update 2009 en.pdf. [cited:August 6,2010].
[3] 卫生部，联合国 AIDS 规划署，WHO.2009 年中国 AIDS 疫情估计工作报告[R].北京：卫生部，2010.
[4] 石卫东，李 刚，杨 涛，等.武汉市 456 例男男性接触者高危性行为及 HIV、梅毒与丙肝调查[J].医学与社会，2009，22(10)：42-43.
[5] 张北川，李季芳，史同新，等.对中国男同/双性爱人口数量与 AIDS 病毒感染率的初步估测[J].中国性病 AIDS 防治，2002，8(4)：197-199.
[6] 胡 珍.2000 年中国大学生性 调查对比分析[J].中国性科学，2001，10(4)：28-33.
[7] 师 伟，李新旭，阮玉华，等.男男性接触者异性性行为特征的调查研究[J].中国 AIDS 性病，2007，13(1)：33-36.
[8] Choi K H, Gibson D R, Hart L, et al. High levels of unprotected sex with men and women among men who have sex with men: a potential bridge of HIV transmission in Beijing China[J]. AIDS Education and Prevention, 2004, 16(1): 19-30.
[9] Dandona L, Dandona R, Gutierrez J P, et al. Sex behavior of men who have sex with men and risk of HIV in Andhra Pradesh, India[J]. AIDS, 2005, 19(6): 611-619.
[10] Xia Q, Osmond D H, Tholandi M, et al. HIV prevalence and sexual risk behaviors among men who have sex with men[J]. J Acquit Immune Defic Syndr, 2006, 41(2): 238-245.
[11] Wade A S, Kane C T, Diallo P A, et al. HIV infection and sexually transmitted infection among men who have sex with men in Senegal[J]. AIDS, 2005, 19(18): 2133-2140.
[12] 高 省，王丽艳，丁正伟，等.中国部分城市男男性行为人群性行为特征及 HIV 感染状况的研究[J].中国 AIDS 性病，2008，14(6)：548-551.
[13] 曹 淦，管文辉，吴小刚，等.某同性恋浴室男男性接触者 HIV/梅毒感染状况的研究[J].南京医科大学学报，2007，27(6)：637-640.

（责任编辑：张学颖）