

---

# HIV流行特征及检测新策略

上海市疾病预防控制中心

王盈 博士

2019. 7. 27 (广州)

*The speech is sponsored by Roche*  
仅供医学专业人士参考，不用于推广

# 内容大纲

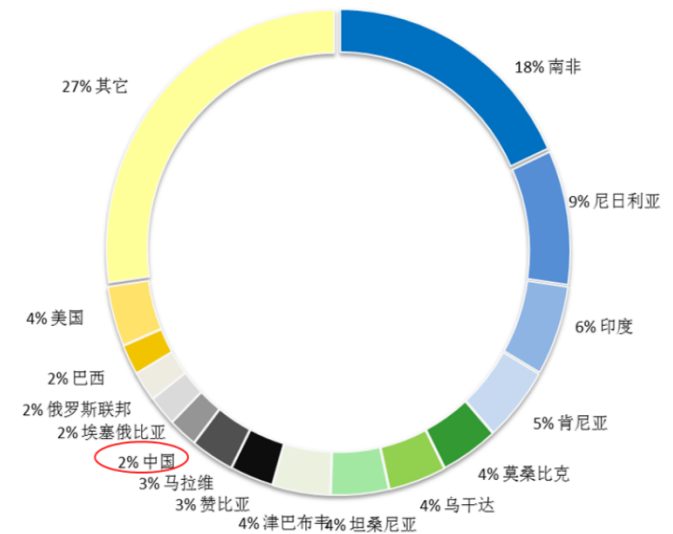
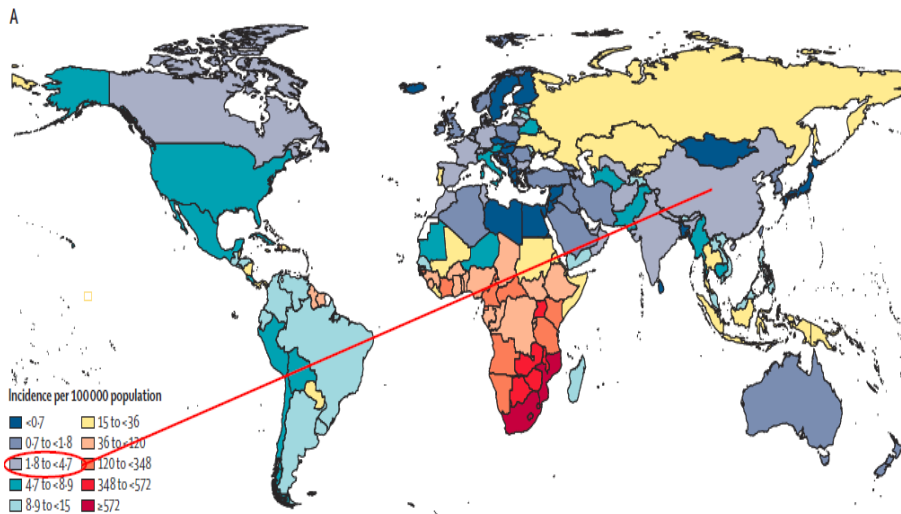
---

- 艾滋病疫情与挑战
- HIV检测技术进展
- HIV检测新策略

# 我国艾滋病疫情在全球的位置

按每10万人口存活总数、新感染数、死亡数三个指标，将全球 188 个国家分成10个流行水平，中国均排在第8类，属于低流行水平。

全球存活HIV/AIDS约 3600万人，75% 集中在 15个国家，中国是其中之一，列第7位。



# 全球和中国HIV-1亚型与重组体的分布

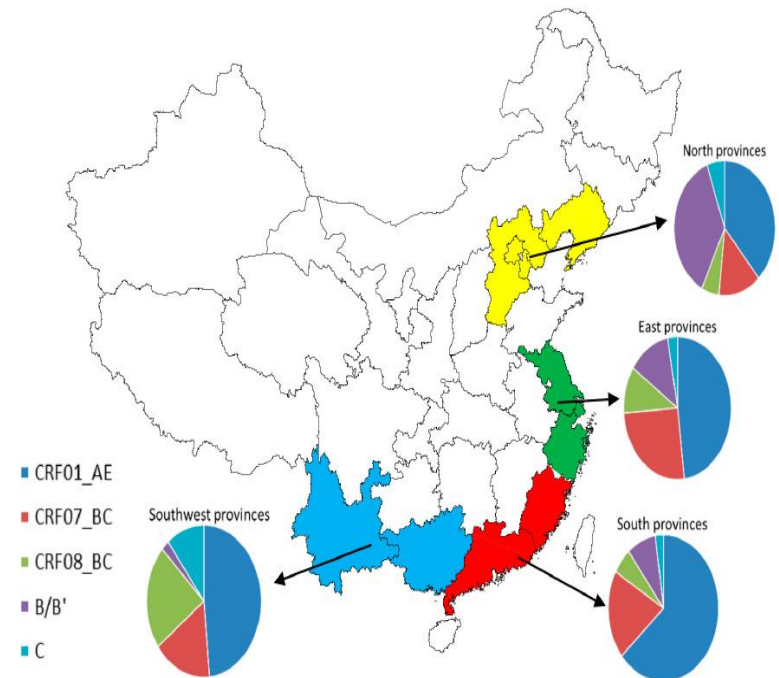
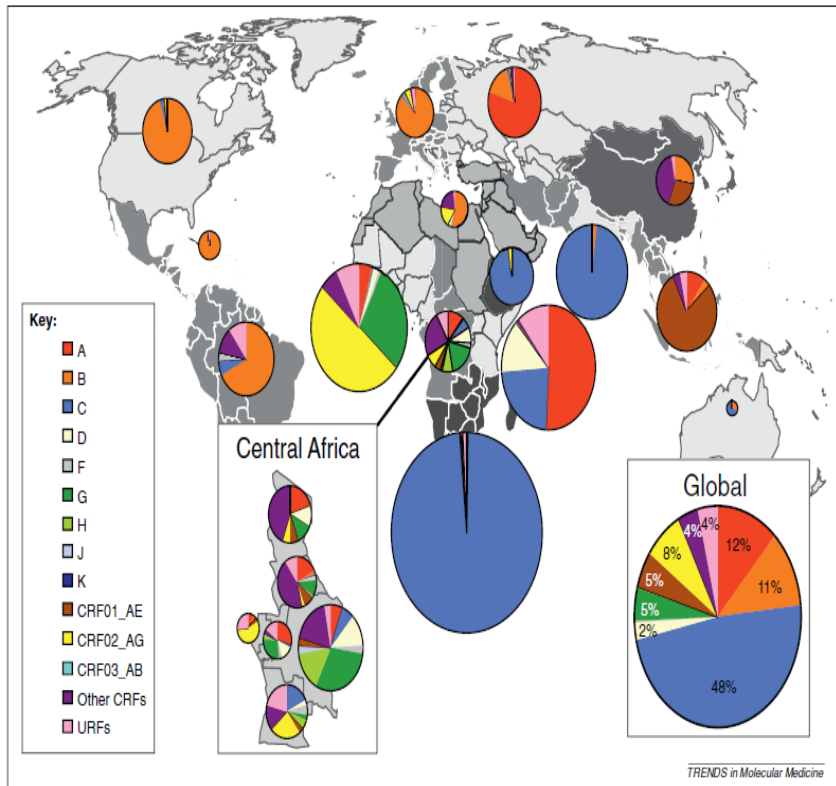


Figure 4. Proportion of HIV-1 subtypes via HST in different geographical provinces.

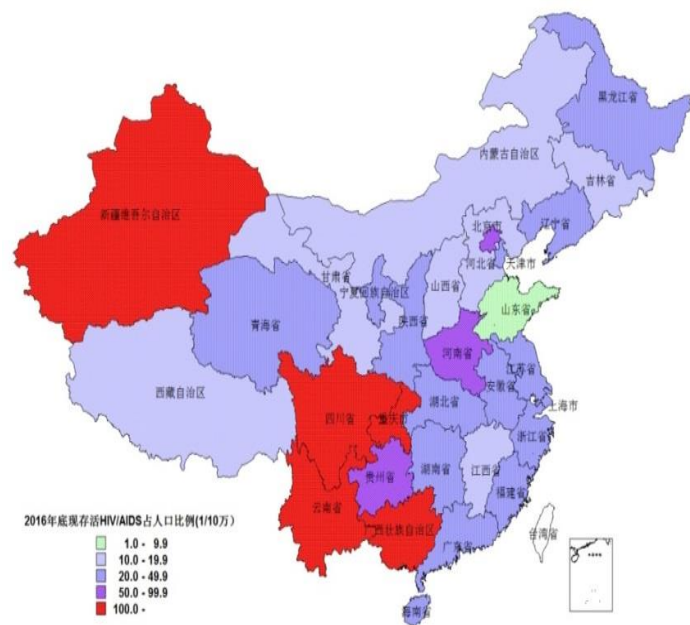
- 全球HIV-1亚型分布呈现多样化，C型占48%
- 中国以CRF01\_AE为主，C型集中在西南省份

# 中国艾滋病疫情



截至2018年底，全国报告存活HIV感染者/AIDS总数**86.1万**，估计存活HIV感染者/AIDS总数**125万**

2018年报告全人群HIV感染率为**9.0/万**；超过0.1%有5个省（市）。

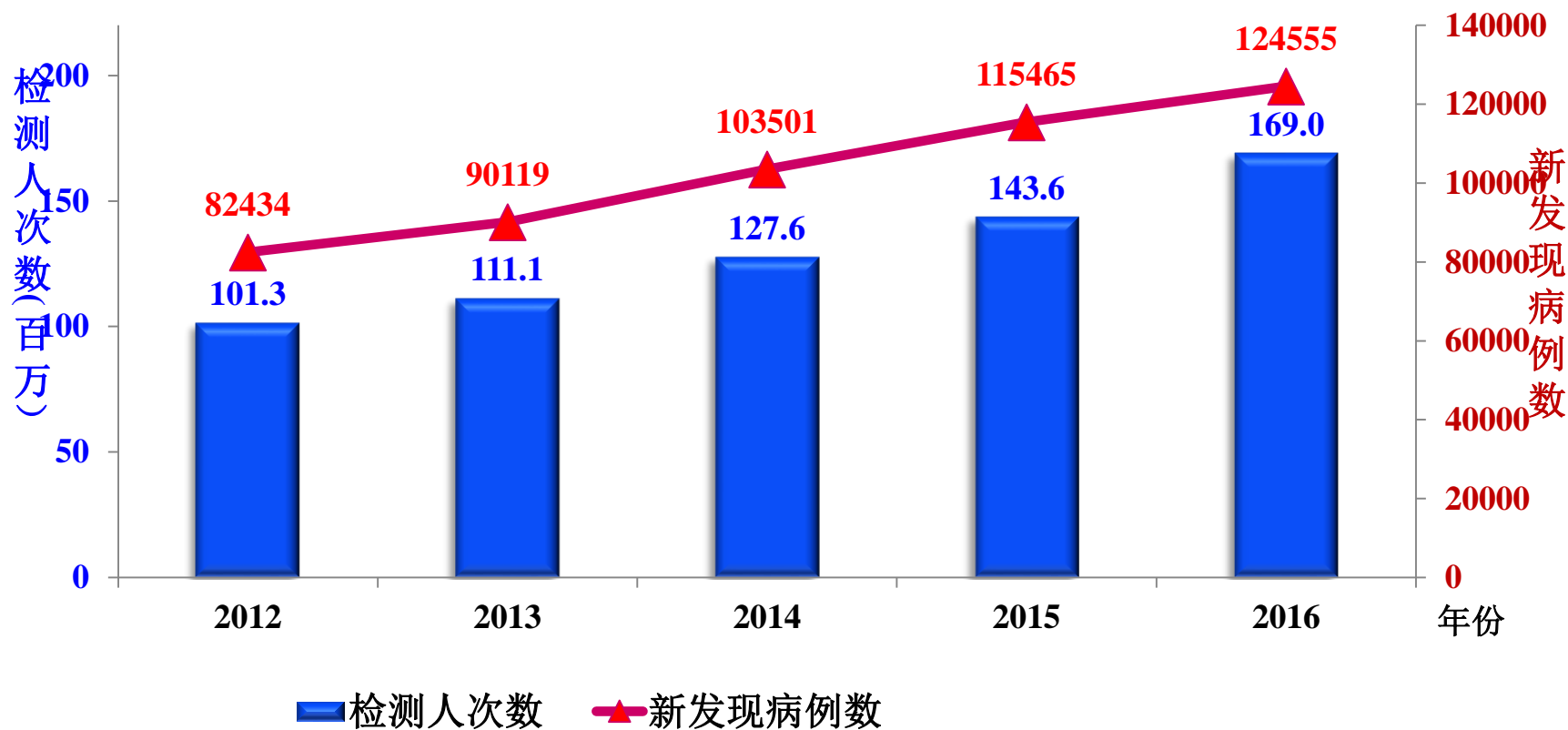


# 2018年中国艾滋病疫情主要特征

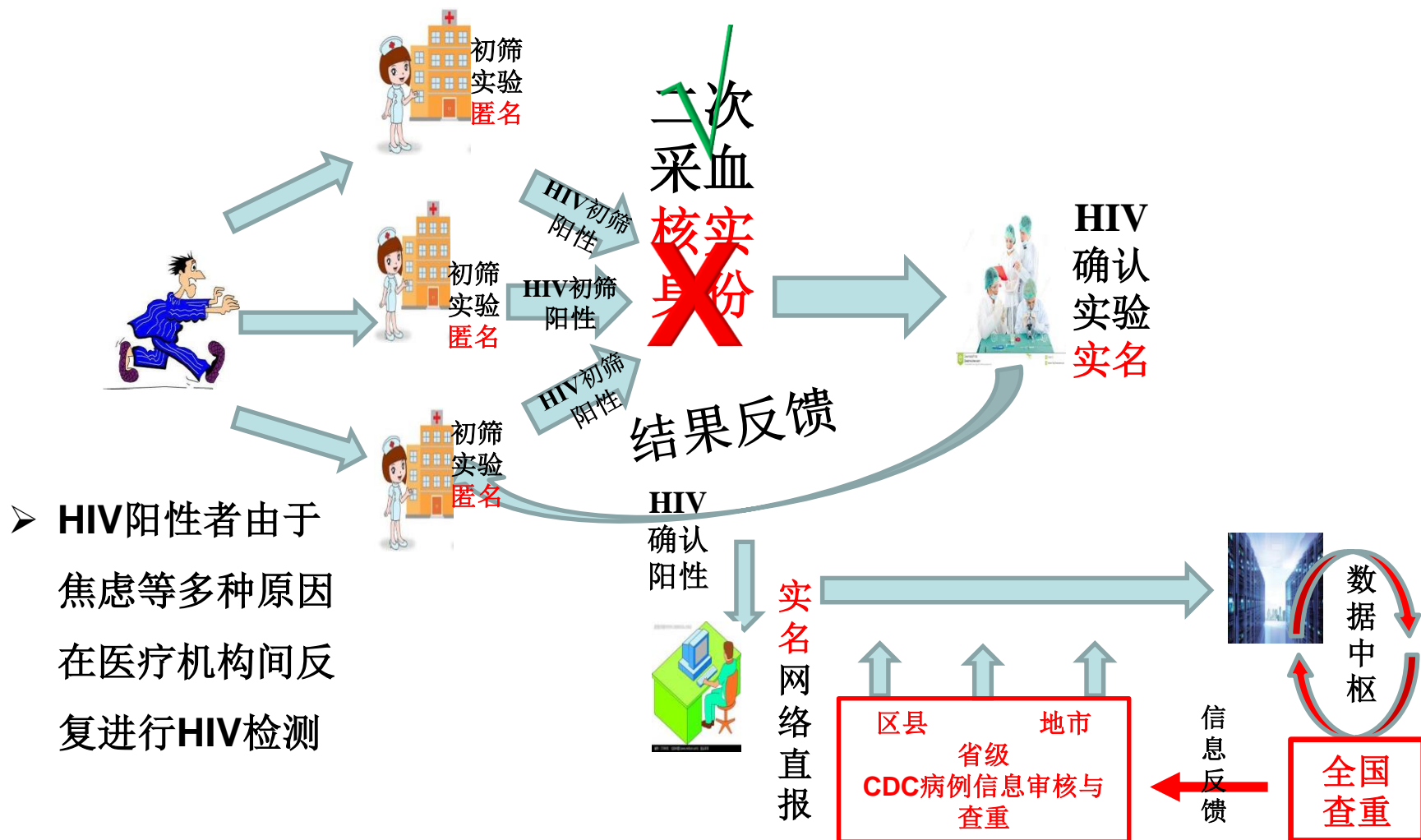
- ◆ 疫情总体保持低流行状态，但部分地区疫情较重
- ◆ 性传播是最主要传播途径 占94.7% 传播方式存在差别
  - 异性传播占71.5%，同性传播占23.3%
  - 男性15-29岁各年龄组以同性传播为主，83.5%
  - 女性15岁以上各年龄组均以异性传播为主
- ◆ 男性老年人病例上升明显

# 艾滋病检测不断扩大

2018年，全国检测 **2.4亿人次**，新发现HIV/AIDS**14.86万**。



# 挑战！初筛阳性者反复筛查而不做确证





# 感染者发现的原动力与报告增加的压力

---

2018年WHO、中国CDC估计HIV/AIDS**125万**

未发现数：

$$125 - 86.1 = 38.9 \text{ 万}$$



没有被发现的在哪里

?

# 内容

---

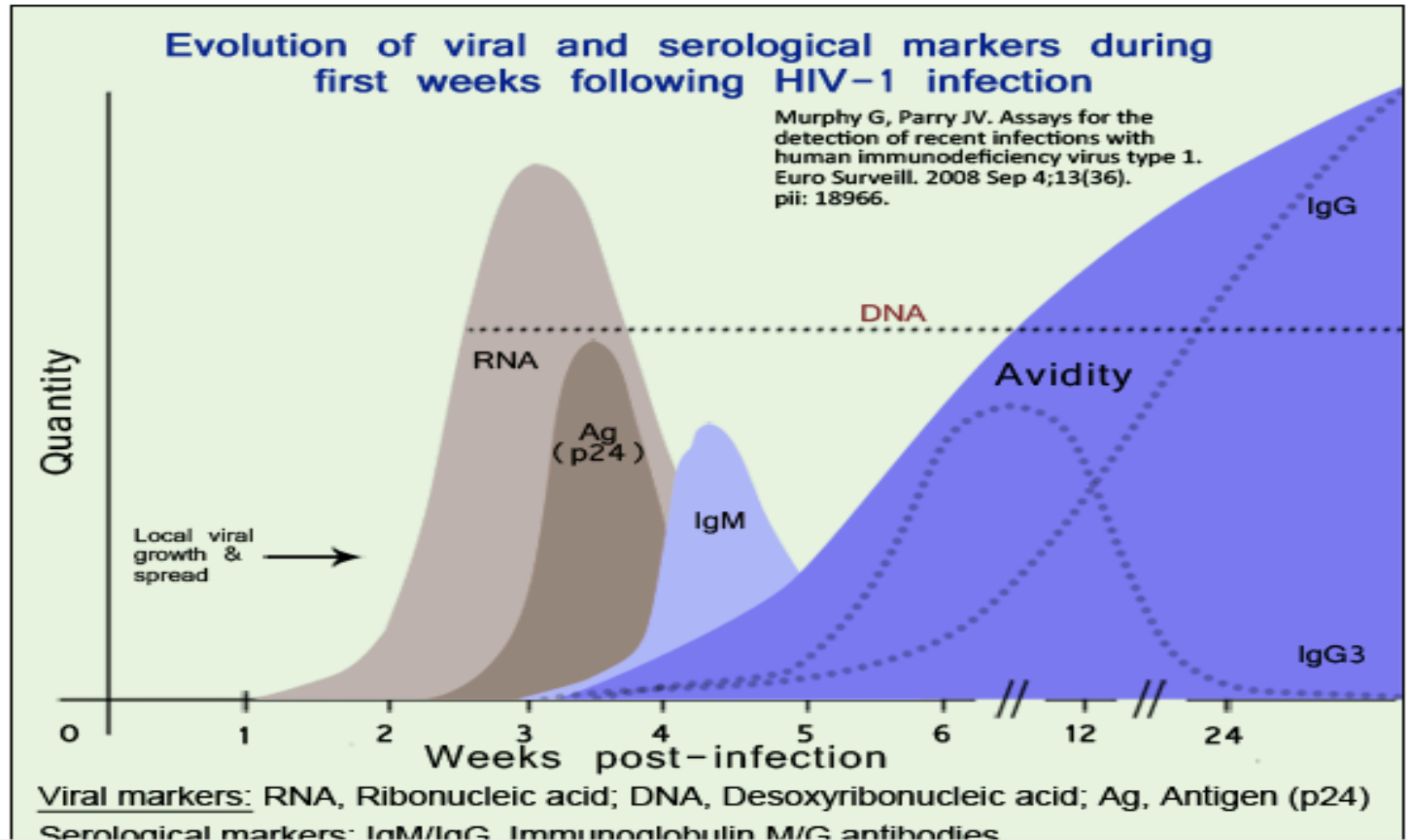
- 艾滋病疫情与挑战
- HIV检测技术进展
- HIV检测新策略解读

# HIV实验室检测

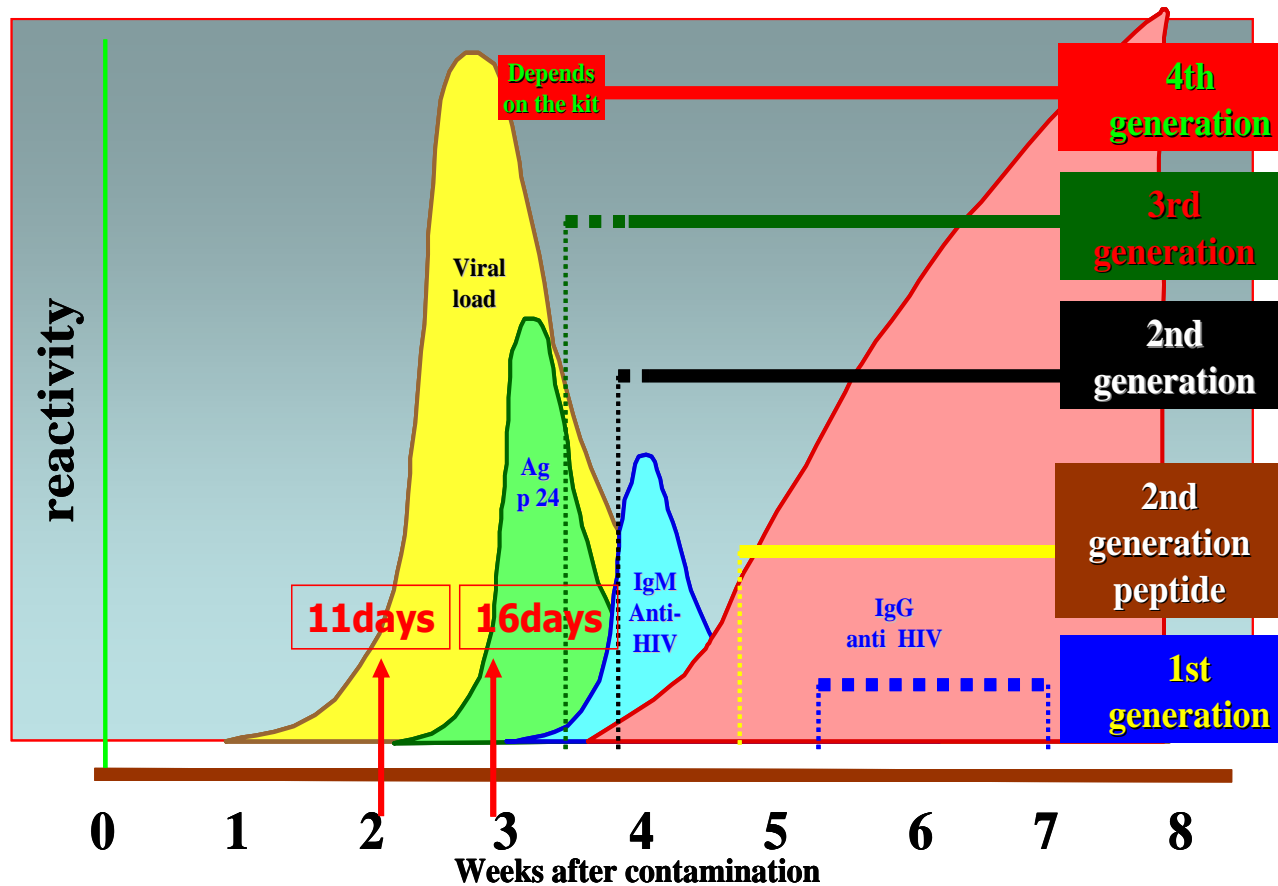
---

- ◆ HIV抗体检测\*\*
- ◆ 核酸检测\*\*
- ◆ CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞检测

# 诊断方法学策略



# HIV检测试剂的发展



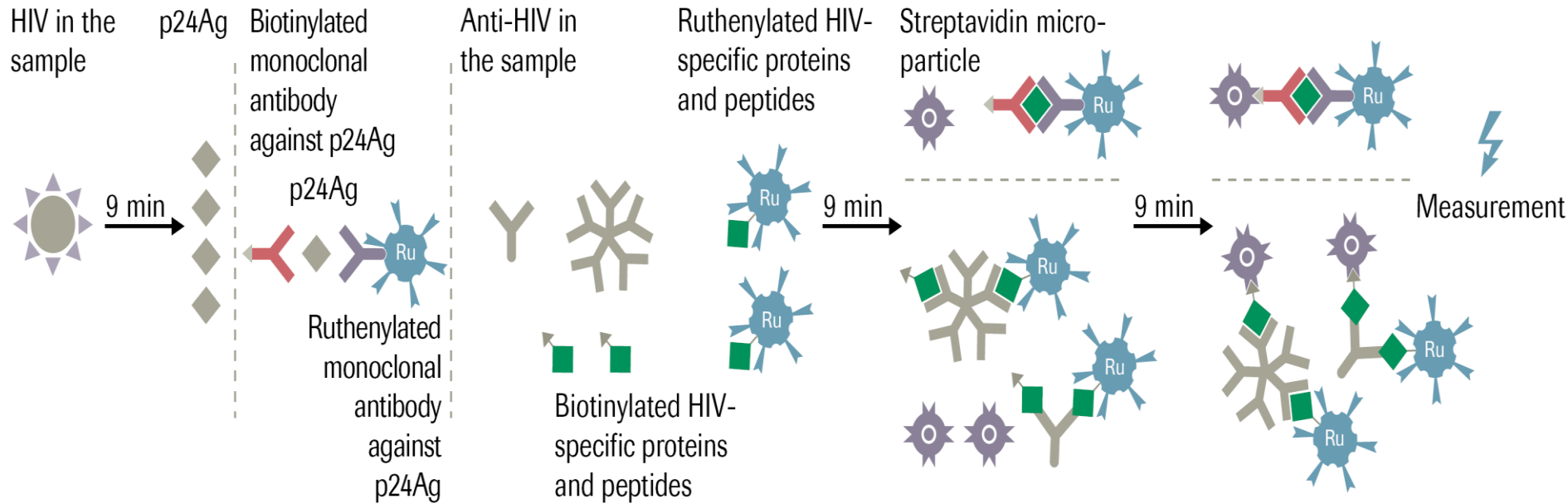
# 四代HIV检测特点—缩短检测窗口期

| 代次  | 使用抗原    | 检测方法 | 检测内容      | 检测时间     |   |
|-----|---------|------|-----------|----------|---|
| 第1代 | 全病毒     | 间接   | HIV Ab    | 6 - 8 星期 |    |
| 第2代 | 重组 / 多肽 | 间接   | HIV Ab    | 4 - 5 星期 |    |
| 第3代 | 重组 / 多肽 | 夹心   | HIV Ab    | 3 - 4 星期 |    |
| 第4代 | 抗原 / 抗体 | 夹心   | HIV Ab/Ag | 2 - 3 星期 |  |

# 检测HIV抗体（筛查方法）

- ◆ 常规使用的实验室诊断方法
  - 酶联免疫吸附试验（ELISA）
  - \*\*化学发光
  - 凝集试验
  - 免疫斑点试验
  - 免疫层析试验
- ◆ 检测标本:血清和血浆, 唾液, 尿液

# 联合检测HIV抗原和抗体原理





# CLIA方法在HIV筛查中的应用

## ◆ 上海市医疗机构HIV筛查实验室分布

➤ 三级医院**57**家、二级医院**87**家、民营**17**家、血液制品**5**家；

## ◆ 仪器使用情况

➤ 进口发光仪器：罗氏、雅培、强生、希森美康等

➤ 国产发光仪器：科美东雅等

➤ **发光法合计131家**

# CLIA初筛与抗体确证的符合率（上海约60%）

---

## 原因思考：

- CLIA在医疗机构的广泛应用
- CLIA敏感性高
  - 发现早期感染/急性期
  - 假阳性

# 常见潜在干扰因素对上述方法的影响

| 样本特征           | 份数 (%)           |
|----------------|------------------|
| 血清干扰因素         | 黄疸 12 (1.7%)     |
|                | 溶血 3 (0.4%)      |
|                | 乳糜 8 (1.1%)      |
|                | 正常 680 (96.7%)   |
| 疾病干扰因素         | 乙肝 31 (4.4%)     |
|                | 丙肝 1 (0.1%)      |
|                | 孕妇 11 (1.6%)     |
|                | 风湿免疫患者 13 (1.8%) |
|                | 肿瘤患者 22 (3.1%)   |
| 其他 625 (88.9%) |                  |

# 筛查cutoff值低也不容忽视（MSM早期感染）

| 初次筛查时间        | 第一次筛查后第 | 四代发光（s/co） |       | 确证实验 |                     | 病毒载量（copies/ml） |
|---------------|---------|------------|-------|------|---------------------|-----------------|
| 2016/8/6      | 1天      | +          | 3.73  | ±    | gp160、p24           | 467             |
| 2016/8/1<br>1 | 6天      | +          | 11.91 | ±    | gp160、p24           | 909             |
| 2016/8/1<br>7 | 12天     | +          | 36.8  | ±    | gp160、p24、p17       | >100000         |
| 2016/9/1      | 27天     | +          | 73.37 | +    | gp160、gp120、p24、p17 |                 |

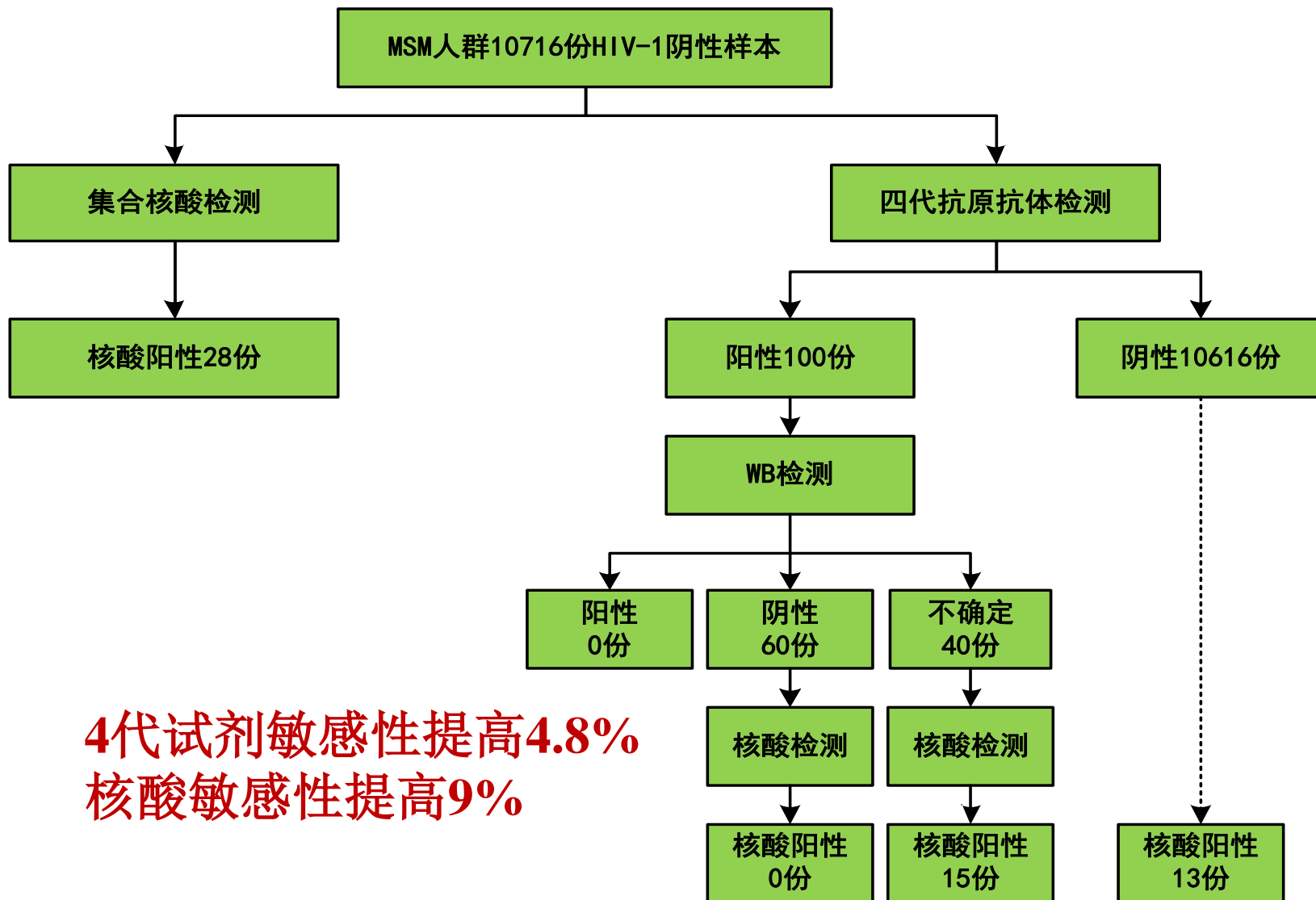
# 四代试剂与核酸检测 (AIDS晚期)

| 初次筛查时间    | 第一次筛查后第 | 四代发光 (s/co) |       | 确证实验 |     | 病毒载量 (copies/ml) | CD4+ |
|-----------|---------|-------------|-------|------|-----|------------------|------|
| 2016/8/1  | 1天      | +           | 23.49 | ±    | p24 |                  |      |
| 2016/8/8  | 8天      | +           | 27.10 | ±    | p24 | 1740000          |      |
| 2016/8/12 | 12天     |             |       |      |     | 7810000          |      |
| 2016/8/29 | 29天     | +           | 424.3 | ±    | p24 |                  | 92   |
| 2016/9/7  | 38天     | +           | 438.8 | ±    | p24 | >10000000        |      |

# 纽约市急性感染者的案例

- 患者男性, 56岁, 因HIV筛查阳性去NYU医院进一步确认。其在近一年内, 有两个性伙伴, 一个固定的, 另一个不知名的, 并否认有发热、喉痛、淋巴结肿大、腹泻等其他急性的前驱的症状
- 对待检者用**第4代试剂**两次检测呈阳性反应, 再用**WB (HIV-1) 确证试验****结果为阴性**, 则报告该待检者未感染HIV。
- 后来, 患者在另外单位用**RT**连续作了两次, 均呈阳性反应; 但**WB**仍然阴性。DOHMH考虑可能为急性HIV感染, 建议做核酸检测 (VL), 结果**100,000 copies/ml**

# HIV抗体与核酸检测结果比较



**4代试剂敏感性提高4.8%**  
**核酸敏感性提高9%**

# 案例分享

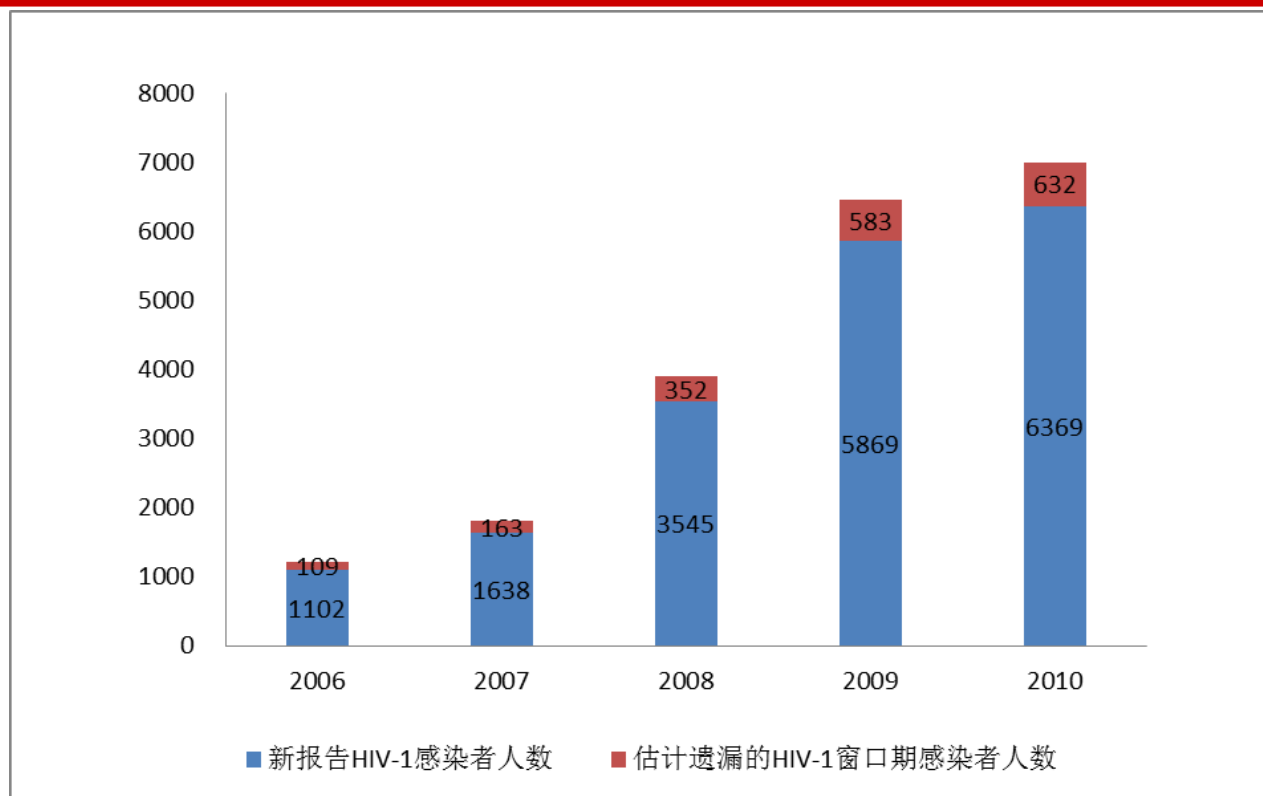
## 案例：

男，46岁；船员，今年6月22日海员体检，初筛化学发光法结果有反应，**S/CO比值8.47**；SD快速检测结果有反应，复检酶联（4代）结果有反应，**S/CO比值11.87，确证检测（MP、IMT）结果均为阴性。**

流调：受检者否认有高危行为。2周后随访，酶联结果有反应，**S/CO比值22.41**，快速检测有反应，确证检测（MP）出现了gp160,120,P24条带，**核酸检测60000COP/ML**；再次流调为MSM.



# MSM人群检测可能漏检的HIV窗口期感染者

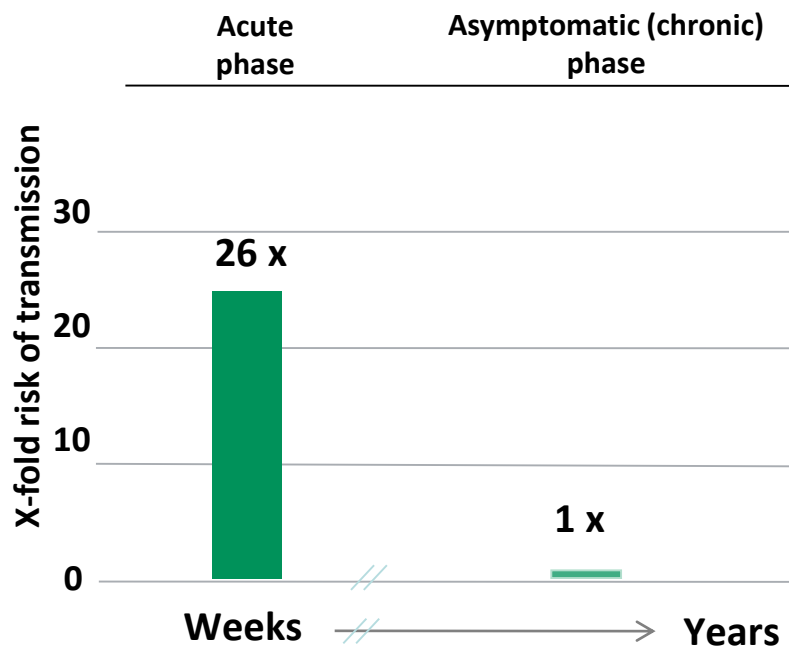


由于窗口期感染者具有极强的传染性，大量的漏检会导致高效传播。因此，及时有效的发现窗口期感染者，对其进行早期干预和治疗具有非常重要的意义。

# 传播风险

## 急性感染传播风险比慢性感染高26倍

- 急性感染期通过性传播的感染率比慢性HIV感染期高26倍
- 10%-50%的HIV-1新发感染发生在急性感染期



# 技术挑战：HIV筛查敏感性↑ 确证阳性率↓？

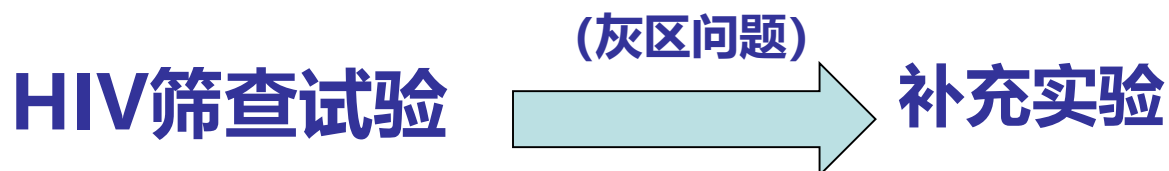
## ◆ 检测方法发生巨大转变

- 化学发光法使用量攀升，抗体确证阳性率下降？**NO！**
- **4代ELISA试剂复检十分必要(高S/CO)！核酸阳性的可能性很大！重点随访\*\***

## ◆ 发光方法需关注的问题

- 低发光值不容忽视
- 发光初筛+4代酶法复检

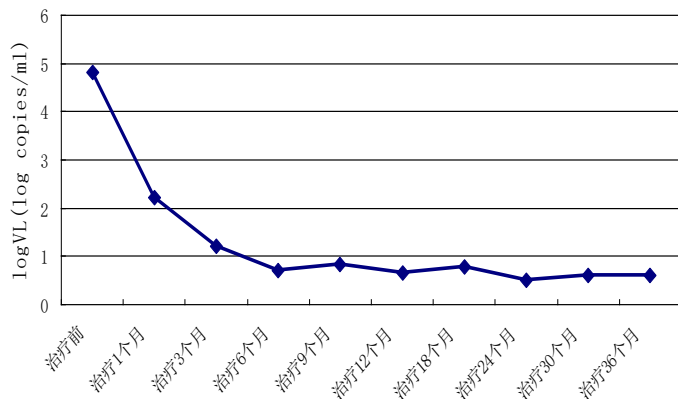
# HIV确证方法—补充实验



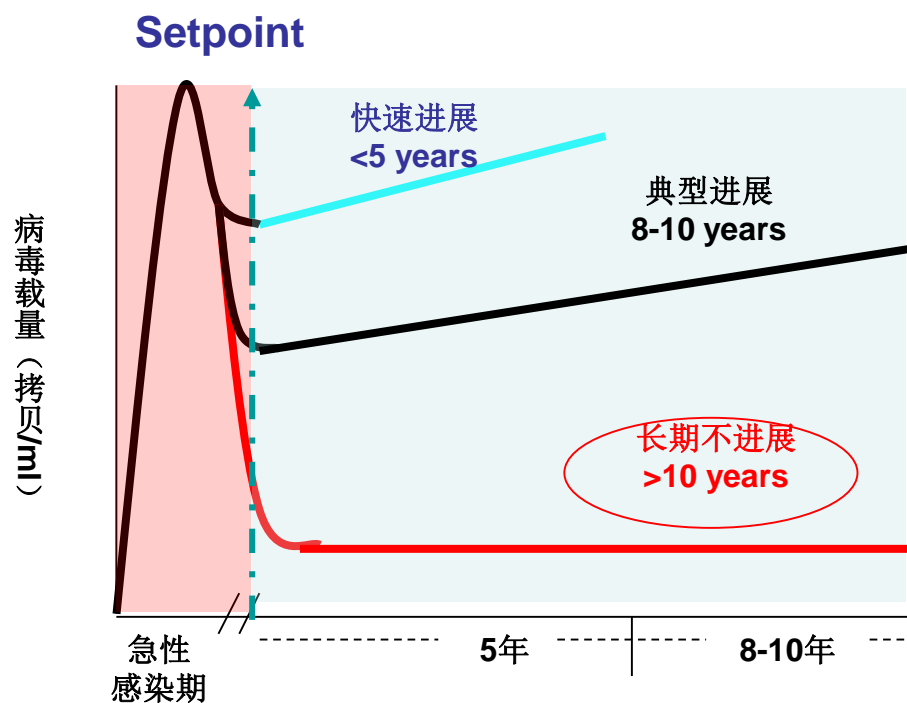
- HIV筛查试验敏感性高
- HIV诊断依靠一系列补充实验联合应用提高准确性
- 补充实验：抗体确证试验和HIV-1 核酸试验

# HIV-1 核酸检测

- 核酸检测的意义
  - 早期诊断
  - 疑难样本的辅助诊断
  - 遗传变异监测
  - 耐药性监测
  - 病程监控及预测
  - 指导抗病毒治疗及疗效判定



抗病毒治疗前后病毒载量变化情况 (n=345)



HIV感染自然病程中病毒载量变化情况

# 核酸检测在HIV诊断和治疗中的作用

- 预测疾病进程
- 评估治疗效果
- 指导治疗方案调整
- 诊断的补充试验，用于急性期/窗口期诊断、晚期患者诊断、**HIV感染诊断**和小于**18个月龄**的婴幼儿**HIV感染诊断**



## 诊断标准：

成人、青少年及**18月龄**以上儿童，符合下列一项者即可诊断：

- **HIV**抗体筛查试验阳性和**HIV**补充试验阳性(抗体补充试验阳性/核酸定性检测阳性/**核酸定量>5000拷贝/ml**)
- **HIV**分离试验阳性

# HIV病毒载量的检测频率推荐

## 初始治疗或调整治疗方案

- **HAART**初始治疗或调整治疗方案前每**4~8周**检测**1次**
- 初始治疗或调整治疗方案初期每**4~8周**检测**1次**

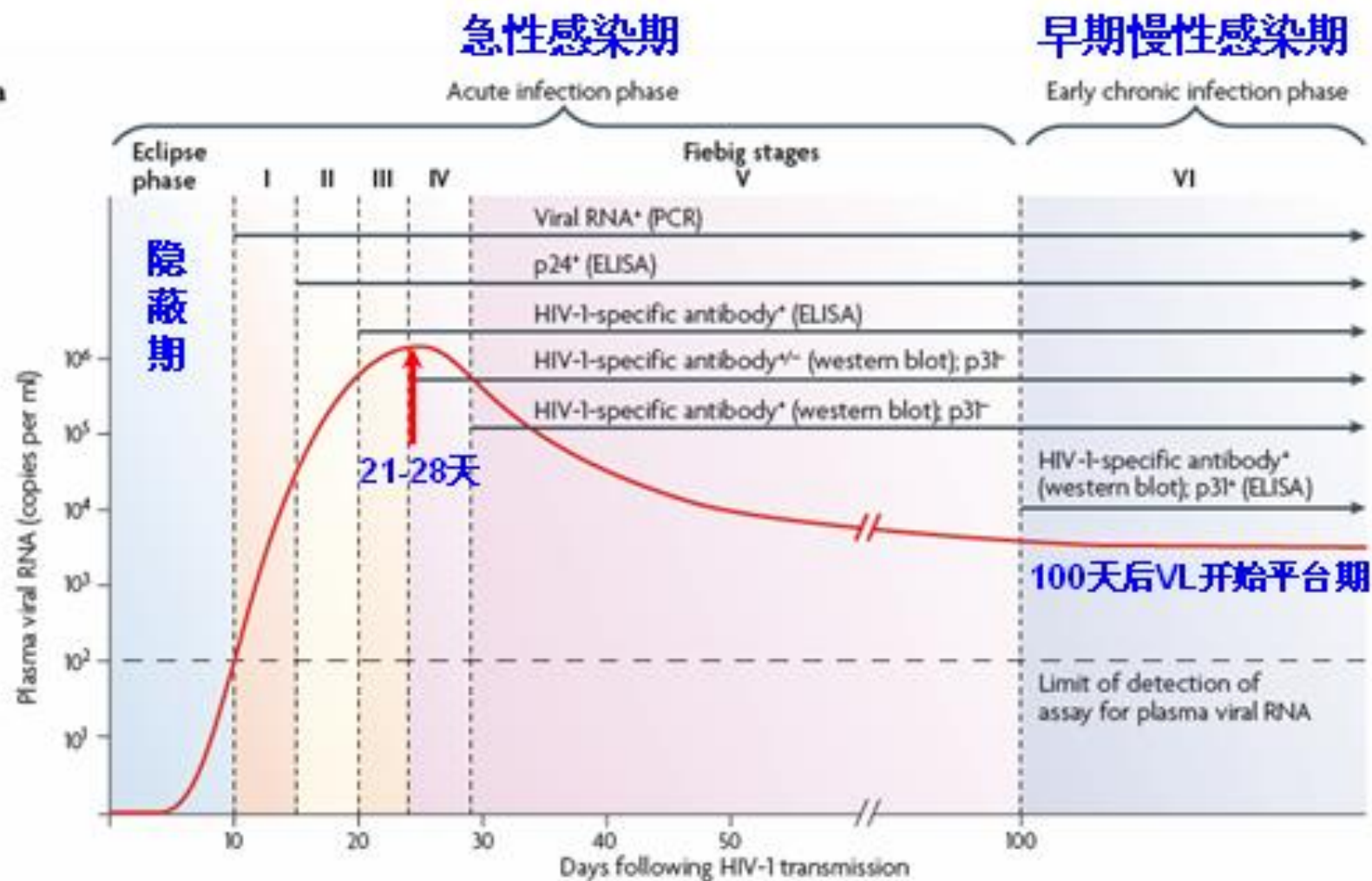
## 治疗低于检测下限后

- 每**3~4个月**检测**1次**
- 对于依从性好、病毒持续抑制达**2~3年**以上、临床和免疫学状态平稳的患者可每**6个月**检测**1次**

## 出现相关症状者

- 如出现**HIV**相关临床症状或使用糖皮质激素或抗肿瘤化疗药物则建议每**3个月**检测**1次HIV**载量

# 急性HIV-1 感染的早期事件





# 补充实验- HIV核酸定性 定量检测

## 目前常用的HIV RNA定量测定方法

- 逆转录PCR实验 (RT-PCR)
- 核酸序列扩增实验 (NASBA) (扩增RNA, 荧光探针)
- 分支DNA杂交实验 (bDNA) (分枝状DNA探针)
- 实时荧光定量PCR方法

最低检测限可达20拷贝/毫升

实验研究报告可检测1-2个拷贝/毫升



# HIV-1核酸定量检测（病毒载量）

- **病毒载量：**指体内复制的病毒的数量，一般以血浆HIV RNA的拷贝数表示
- **急性感染诊断：**急性感染后血浆病毒水平明显升高
- **疑难样本：**AIDS晚期，核酸明显升高
- **抗病毒治疗监测：**有效的抗病毒治疗应该能够显著降低病毒载量。2~8周病毒载量应该下降 1个log以上；16~24周病毒载量降到最低检测限以下，否则应考虑改变治疗方案

# 高灵敏度病毒载量检测的作用

高灵敏度HIV-1 RNA监测在抗病毒治疗中起到重要作用

- 及时发现病毒学失败
- 发现并监测低病毒血症
- 尽早调整治疗方案，降低耐药积累风险
- 预测病毒学反弹以及耐药发生

HAART随访过程中

尤其 对于LLV患者，  
需要高灵敏度  
高精度的HIV-1 RNA检测来监测病毒学应答

优化  
ART疗效

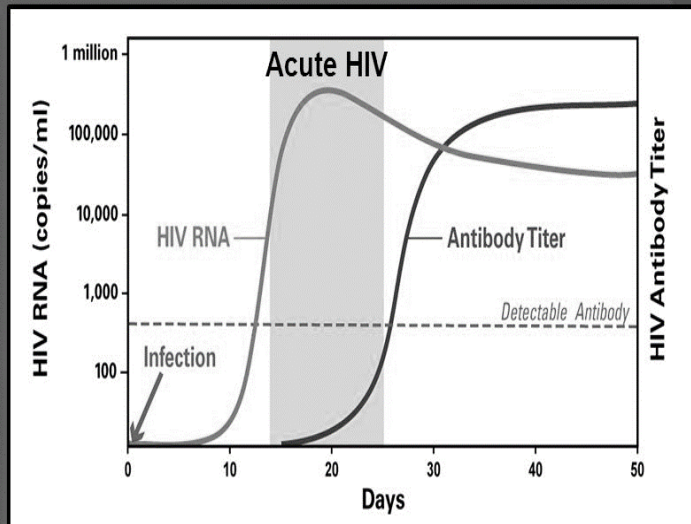
\*cobas病毒载量检测-20cps/ml

# HIV-1 核酸定量检测结果解析

- 提供**HIV-1**感染的实验室依据（建议5000CPS/ml作为判断结果的阈值）
  - 检测值  $> 5000\text{CPS/ml}$ , 报告检测值;
  - 检测值  $\leq 5000\text{CPS/ml}$ , 再次采样检测, 若结果  $> 5000\text{CPS/ml}$ , 报告检测值  
若结果仍  $\leq 5000\text{CPS/ml}$ , 报告检测值; 结合流病史、临床病史等进行综合判断
- 检测值低于最低检测限不能排除HIV-1感染

# 急性期HIV感染的实验室诊断

## Diagnosing Acute HIV: Acute HIV



Acute HIV = patients may present with acute retroviral syndrome/illness

急性HIV-1感染的实验室证据:

- HIV-1核酸定性阳性/定量高于阈值)
- HIV-1/HIV-2抗体检测结果无反应性或结果不确定

- A reactive HIV-1 NAT result and non-reactive or indeterminate HIV-1/HIV-2 antibody differentiation immunoassay result indicates laboratory evidence of acute HIV-1 infection.

# 内容

---

- 艾滋病疫情与挑战
- HIV检测技术进展
- HIV检测新策略

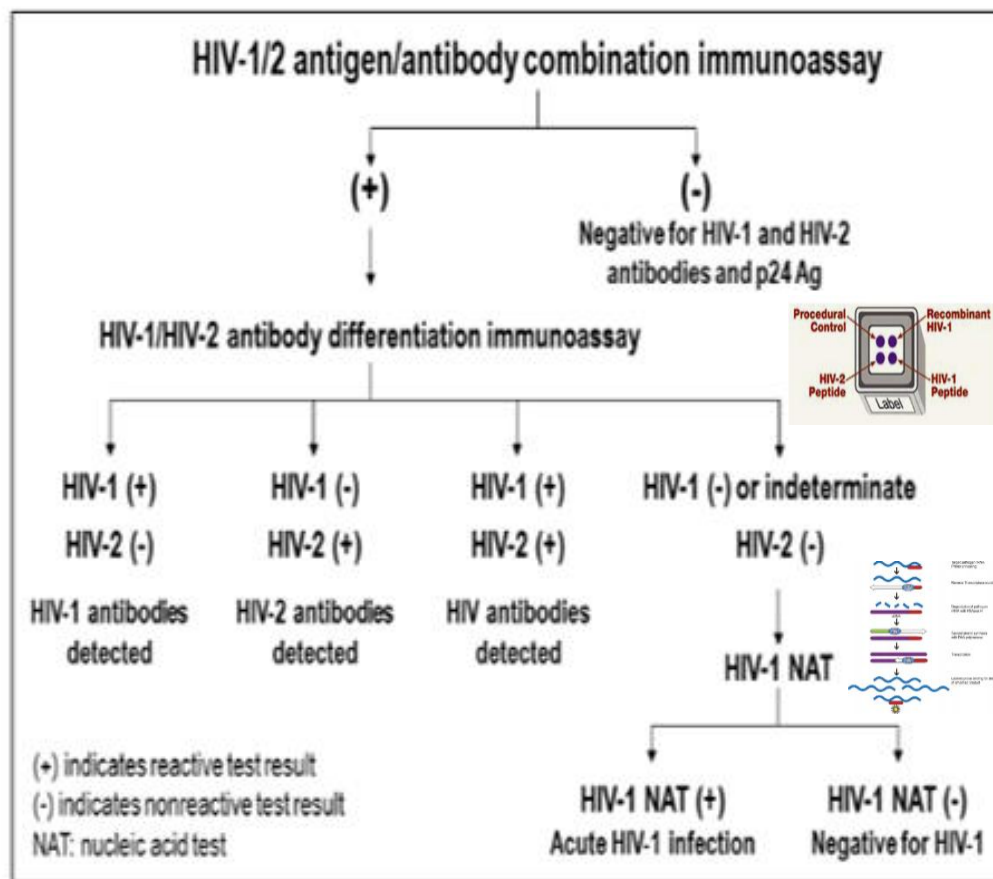
# Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection

Updated Recommendations



# 美国HIV诊断策略重大改革 美国CDC推荐HIV检测新策略

Box 1. Recommended Laboratory HIV Testing Algorithm for Serum or Plasma Specimens



第四代试剂  
HIV-1 抗原  
抗体联合检  
测试剂

HIV-1/-2  
抗体鉴别  
试剂

HIV-1核  
酸检测  
试剂

美国CDC在2014年6月27日美国HIV检测日这天发布了HIV感染诊断实验室检测建议更新版

对全球制定HIV检测策略有重大的影响！

Original Investigation

## Screening Yield of HIV Antigen/Antibody Combination and Pooled HIV RNA Testing for Acute HIV Infection in a High-Prevalence Population

**JAMA 2016**315(7):682-690

两种检测方法在 HIV 高流行人群急性感染中的筛查效果

Philip J. Peters, MD; Emily Westheimer, MSc; Stephanie Cohen, MD, MPH; Lisa B. Hightow-Weidman, MD, MPH; Nicholas Moss, MD, MPH; Benjamin Tsol, MD, MPH; Laura Hall, MPH; Charles Fann; Demetre C. Daskalakis, MD, MPH; Steve Beagle, BS; Pragna Patel, MD, MPH; Asa Radix, MD; Evelyn Foust, MPH; Robert P. Kohn, MPH; Jenni Marmorino, PhD; Mark Pandori, PhD; Jie Fu, PhD; Taraz Samandari, MD; Cynthia L. Gay, MD, MPH

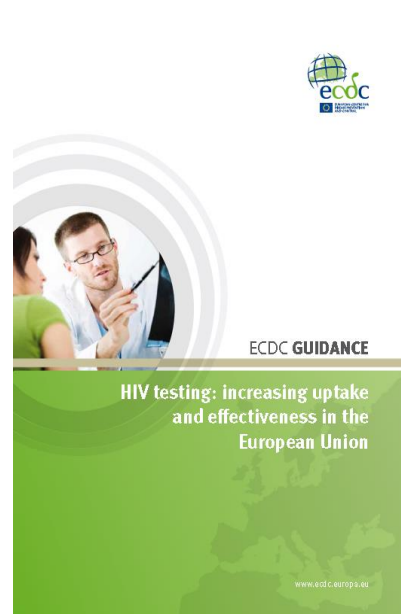
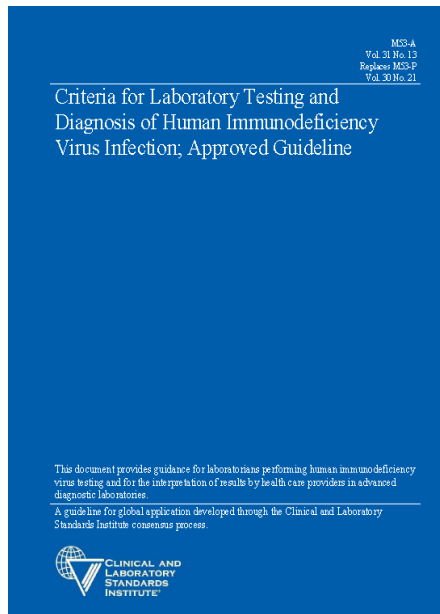
**\*\*美国检测新策略：** 美国CDC已正式推荐第四代  
检测试剂作为HIV首次初筛检测试剂



# WHO和欧盟已推荐四代HIV检测作为常规检测方法

## WHO和欧盟新的指南已将第四代 HIV抗原抗体联合检测作为推荐检测方法

- 对于HIV检测，窗口期应该缩短再缩短<sup>1</sup>
- 欧盟要求：p24 抗原的检测灵敏度要 $<2 \text{ IU/ml}$  <sup>2</sup>



World Health Organization

Home | Statistics | Media centre | Publications | Countries | Programmes and projects | About

Search

### Diagnostics and Laboratory Technology

#### HIV test kit evaluations

Laboratory diagnosis of HIV infection generally focuses on detection of antibody to HIV. However, the new generation assays also incorporate HIV antigen detection to increase the sensitivity of the assay. In this way, a HIV antigen-antibody combination assay is helpful in closing the window period (the time between HIV infection and appearance of antibodies to HIV) as HIV antigen is present in the blood before antibodies to HIV can be detected.

#### Composition of the panel

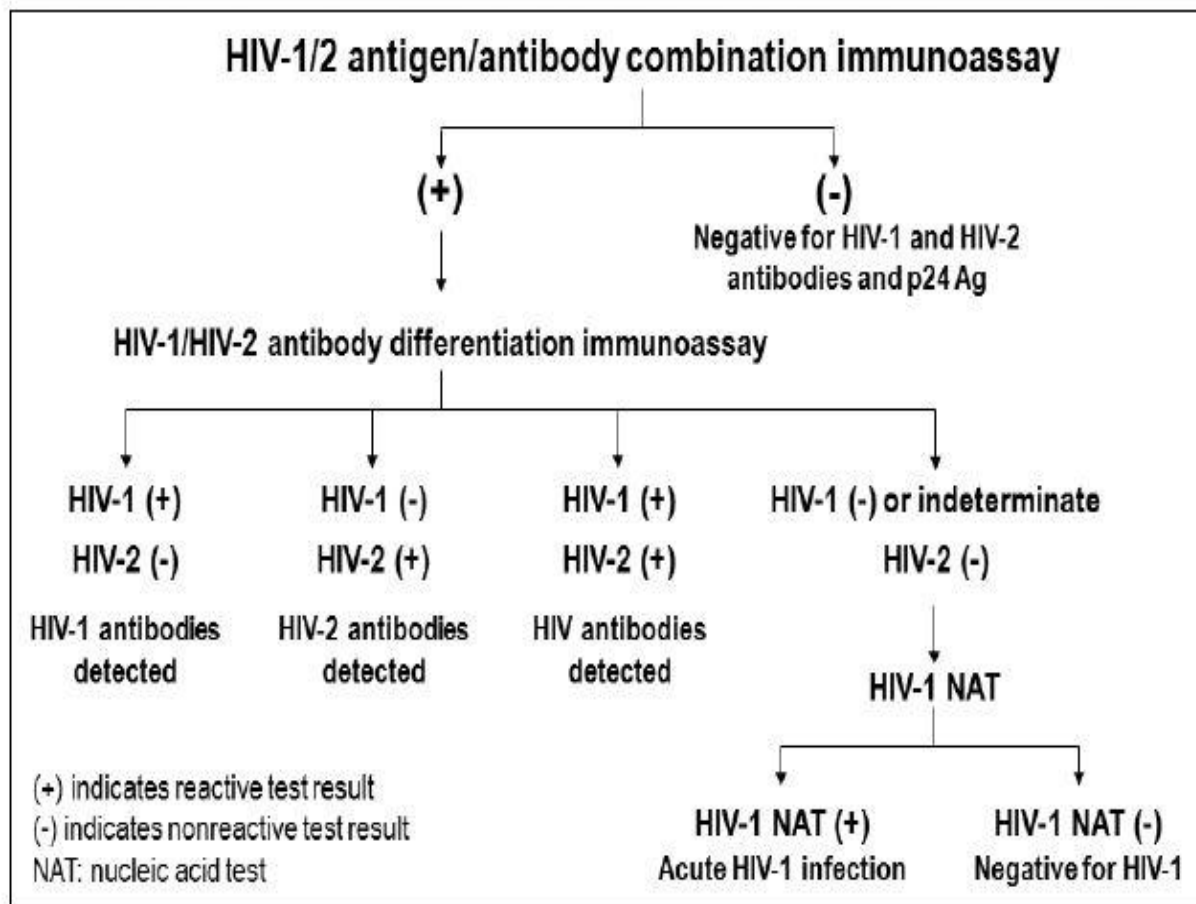
Test kit evaluations are carried out at the WHO Collaborating Centre in Antwerp, on the WHO HIV reference panel of well characterised serum/plasma specimens of geographically diverse origin, seroconversion panels and low titer panels. This approach allows for

1. Criteria for laboratory testing and diagnosis of human immunodeficiency virus infection: approved guideline
2. ECDC Guideline: HIV testing: increasing uptake and effectiveness in the European union

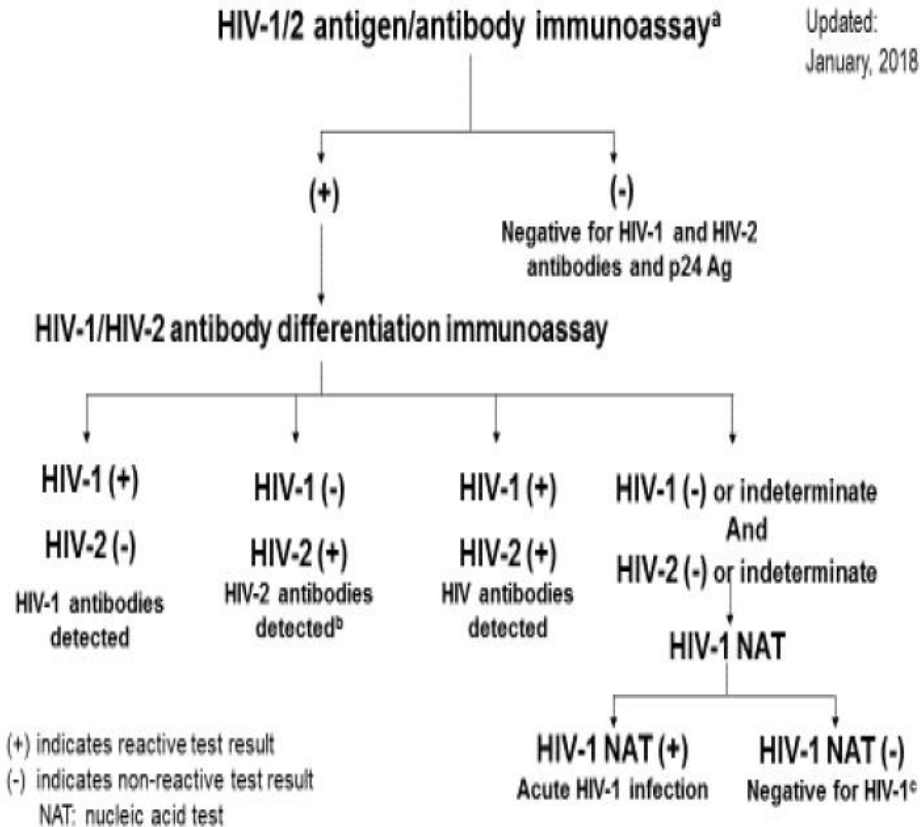
# 2014年美国CDC推荐检测流程

Recommended Laboratory HIV Testing Algorithm for Serum or Plasma Specimens

- 推荐使用第四代抗原抗体联合检测方法
- HIV-1/2抗体复检阴性或不确定的样本应进行核酸检测



# 美国CDC 2018年更新了检测流程



- 实验室应采用**FDA**批准的抗原/抗体免疫试剂作为初筛检测，初筛无反应性的样本无需做进一步检测；
- 近期有暴露行为的初筛无反应性样本，需做**HIV核酸检测**

# 中国提出新策略之目的

- **提高对急性期HIV感染诊断的能力**：使用第四代试剂初检、HIV-1 NAT最终检测。发现和干预急性期HIV感染者对于控制个体的病程以及减少传播都具有重要的意义
- **减少需要随访的不确定结果**：使用WB或IFA对所有初始检测有反应的标本进行确证，有约10-20%的标本被诊断为HIV抗体不确定。新策略将核酸检测做为补充检测，可大幅度减少不确定结果

# 2015年《全国艾滋病检测技术规范》增补要点

## ◆ 新增补充试验概念

➤ 抗体确证试验（WB、RIBA/LIA等）

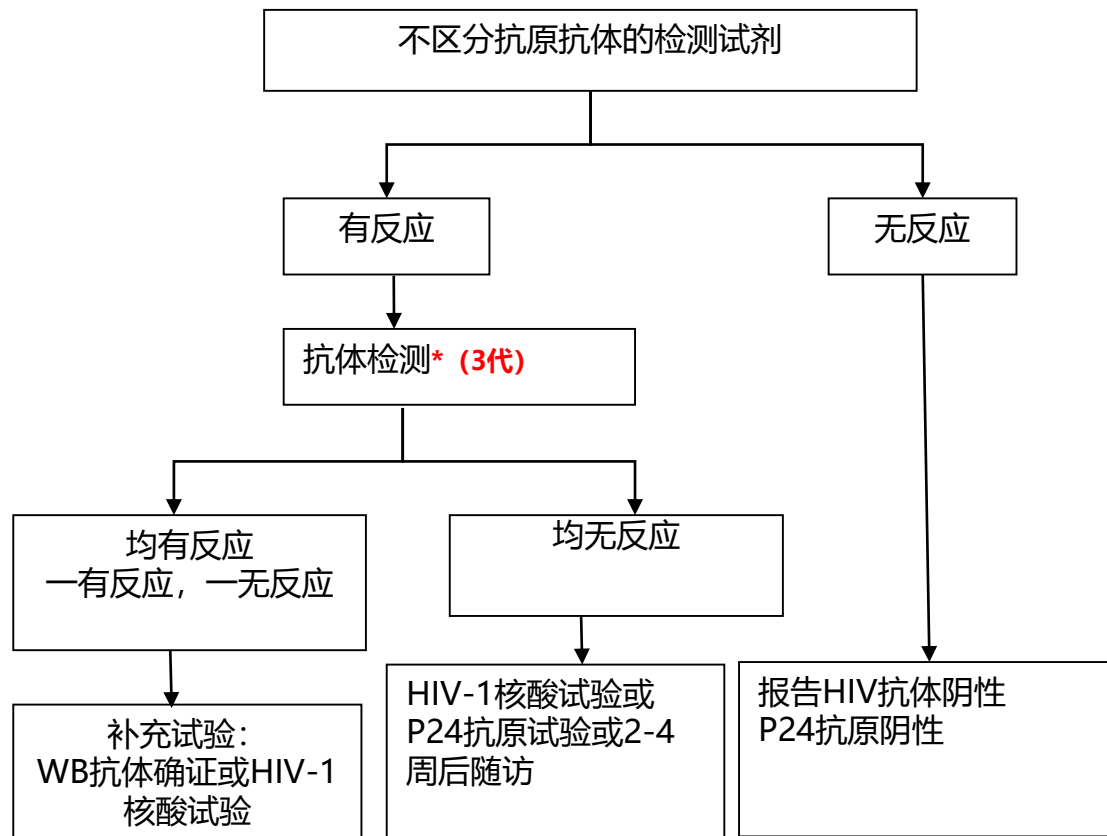
➤ 核酸试验（定性和定量试验）

◆ 完善了不同的检测策略，将其整合为独立的一章

◆ 增加了第4代试剂检测流程

◆ 增加核酸检测流程

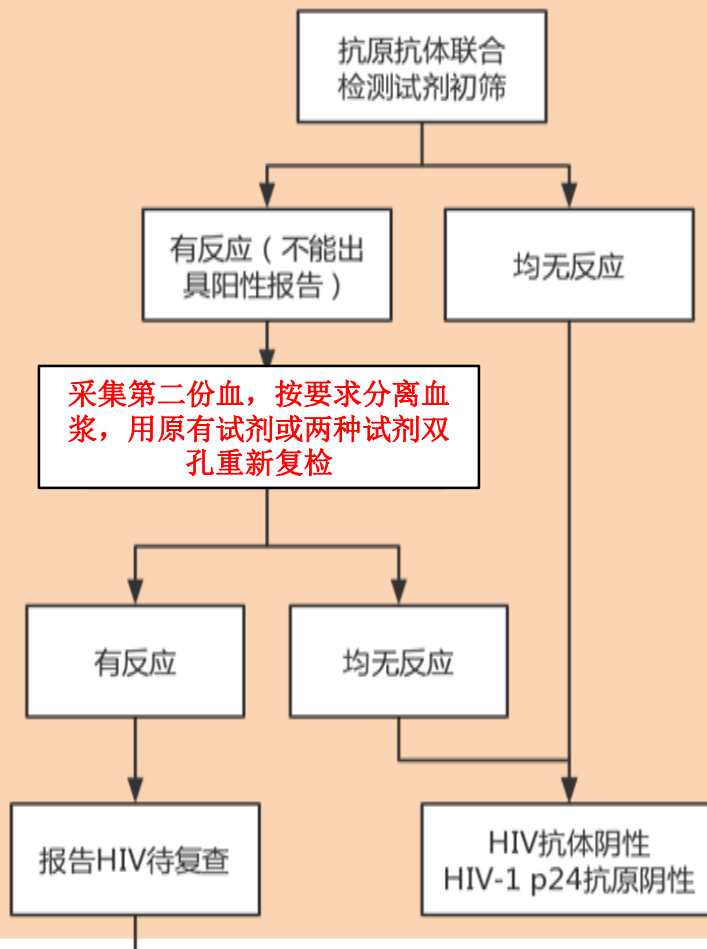
# 《全国艾滋病检测技术规范》 (2015版)



\*抗体检测：双份或双孔检测

图3 使用不区分抗原抗体联合检测试剂的筛查检测流程

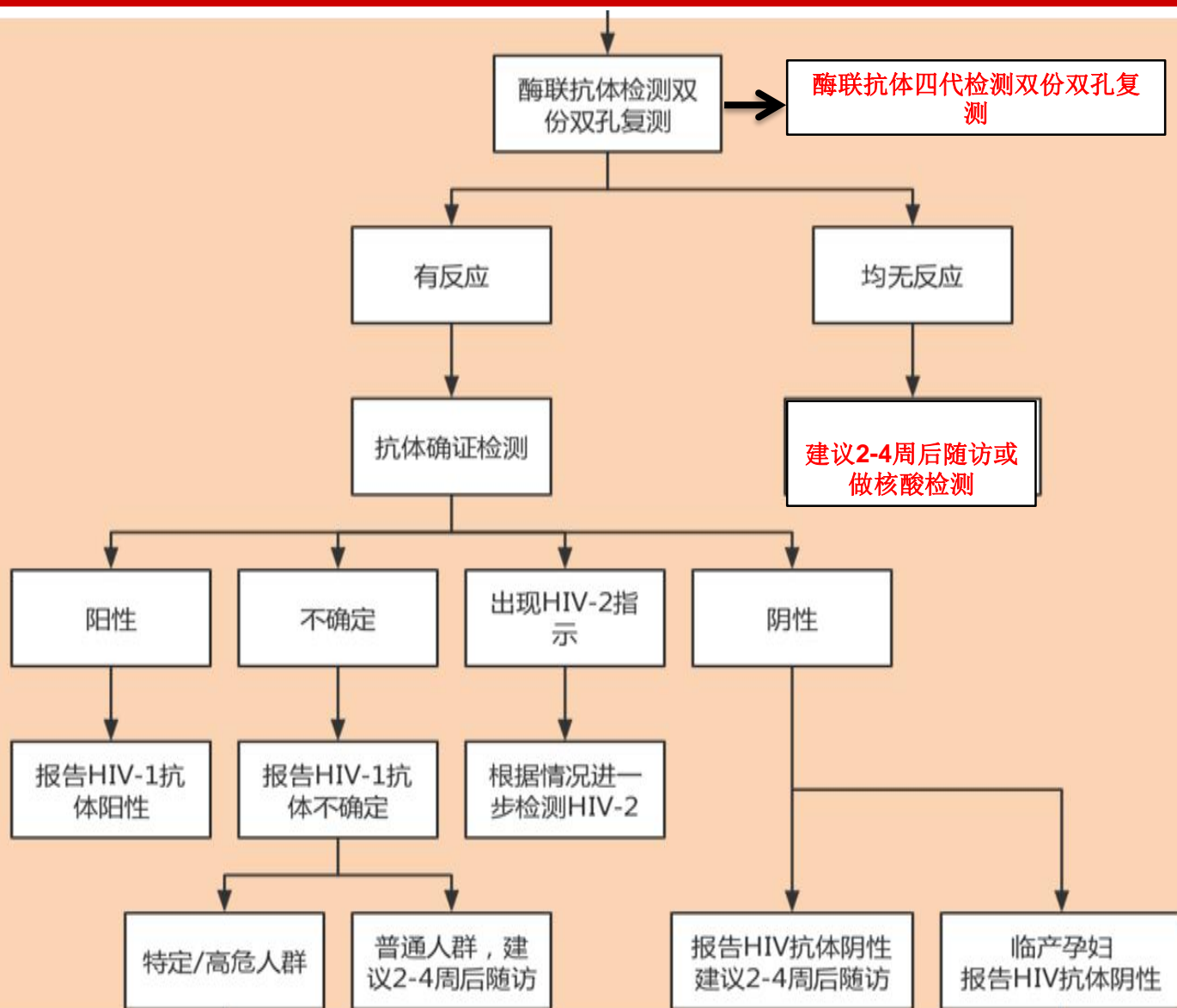
# 上海市艾滋病检测策略（筛查流程）



筛查实验室  
&检测点

**\*\*两种试剂复检，应选用敏感性高的试剂**

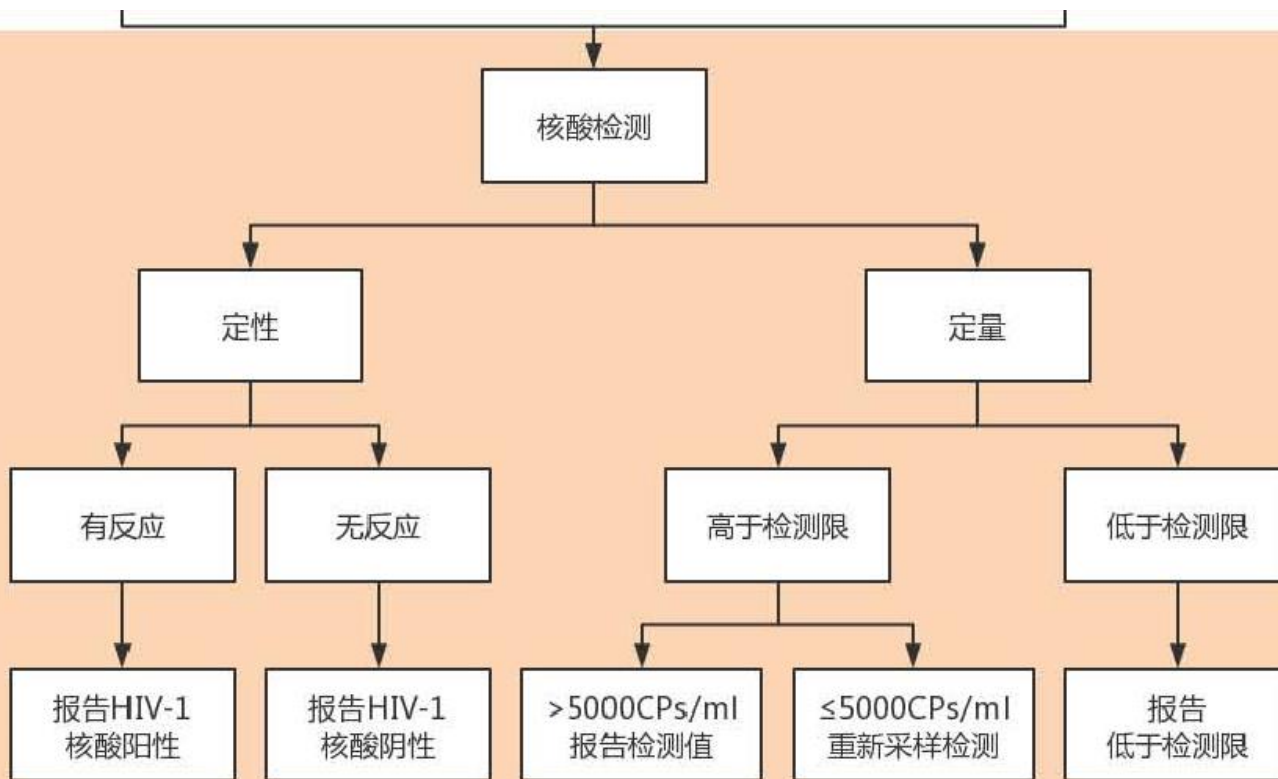
# 上海市艾滋病检测策略（抗体补充试验）



确证兼筛查  
中心实验室



# HIV-1核酸补充实验流程



确证中心  
实验室

# 小结

## ◆HIV检测策略:

- 根据《新规范》及美国CDC的检测策略，建议使用四代试剂做HIV筛查
- 发光+4代酶联试剂均有反应，抗体确证阴性，高度可疑！应做核酸检测/强化随访
- 针对近期有高危行为的人应做核酸检测尽早确证感染状况！

---

谢谢聆听！