

## 传染病动力学模型在我国艾滋病研究领域中的应用

吴静 汪宁

【关键词】 艾滋病; 动力学模型

A review on HIV/AIDS dynamic mathematical models in China Wu Jing, Wang Ning. National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

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

This work was supported by grants from the "Twelfth Five-Year Plan" for National Science and Technology Major Projects of China (No. 2012ZX10001001).

【Key words】 HIV/AIDS; Dynamic mathematical model

自 1985 年我国发现首例艾滋病患者以来<sup>[1]</sup>,截至 2011 年底,我国 HIV/AIDS 估计人数已达 78 万<sup>[2]</sup>,艾滋病流行甚至改变了某些地区的人口学特征<sup>[3]</sup>。观察性研究及干预性研究已部分验证了预防干预措施的有效性<sup>[4]</sup>,但这类研究存在着费用昂贵、实施困难等问题。因此,采用传统流行病学调查方法评价不同强度、不同干预措施对 HIV/AIDS 流行趋势的影响存在一定局限性。相比之下,传染病动力学模型能够通过理论模型构建、拟合 HIV 在人群中的流行动态或在个体内的传染过程,可以弥补实际调查的不足,进行流行预测,评价干预效果等。根据模型构建时考虑 HIV 在人群间传播还是在个体内传染,传染病动力学模型分为:病原体在人群间的传播(人群动力学模型)及病原体、其侵入机体后激活的细胞及因子在个体内的动态变化(感染动力学模型)。本文拟分析传染病动力学模型在我国艾滋病研究领域的应用情况。

1. 传染病动力学模型的输出参数:建模者根据研究目的构建模型结构,进而确定模型的输入参数及初始值,而模型的输出参数相对固定,主要包括再生数(reproductive number)、发病率、疾病增长率、流行最终规模等。本文以人群动力学模型为例介绍传染病动力学模型的输出参数<sup>[5]</sup>,并在感染动力学模型中将以下概念中的“人”改为“感染细胞”或“免疫因子”进行类似解释。在经典的传染病模型中,再生数的阈值为 1,此为判断疾病流行与否的标志<sup>[6]</sup>。若模型出现多个稳定平衡点,此时需通过比较再生数与超阈值(阈值为 1)及亚阈值的关系来判断疾病的流行趋势<sup>[6]</sup>。基本再生数( $R_0$ )、有效再生数 $[R_e(t)]$ 和实际再生数 $[R_a(t)]$ 是再生数

的 3 种类型,其中  $R_0$  最为常用。再生数可定义为平均一个病例在其患病期间感染他人的数量<sup>[6-8]</sup>。但 3 类再生数适用条件不同, $R_0$  适用于疾病流行初期且人群均为易感者时<sup>[7,8]</sup>,常用于研究人群中无免疫力的急性传染病,而  $R_e(t)$  及  $R_a(t)$  不要求人群中所有个体均为易感者。此外, $R_0$  及  $R_e(t)$  均描述疾病的流行趋势,而  $R_a(t)$  则反映疾病当前或过去的流行情况<sup>[7]</sup>。在人群同质且随机混和(random mixing)条件下,3 种再生数间可相互推断: $R_e(t) = R_a(t) = R_0 \times S(t)/N(t)$ <sup>[7]</sup>,其中  $S(t)/N(t)$  为易感人群在总人群中所占比例。总之,再生数描述个体增值过程。与再生数不同,疾病增长率反映流行增值过程。疾病增长率包括内禀增长率及时间依赖性增长率,其适用于慢性传染病如 HIV/AIDS,用来描述流行的指数级增长情况。 $0$  为增长率的阈值,其意义同再生数的阈值 1。内禀增长率与  $R_0$  相似,适用于传染病流行初期,指一定时间内在感染人群中新发感染率与移除率之差。而时间依赖性增长率如  $R_e(t)$ ,考虑了某时点易感人群在总人群中所占比例,在疾病流行的任何时期均适用<sup>[8,9]</sup>。

发病率是在一定时间内一定人群中某病新病例数出现的频率。研究者在流行病学模型中引入 3 种发病率:标准发病率、简单质量作用发病率(或双线性发病率)及饱和发病率,前两者常被用于经典传染病模型中。其中标准发病率对总人口数没有要求,适用范围更广。而饱和发病率在感染者较多或易感人群存在有效免疫力时适用,此时感染者不能有效接触易感者或传播疾病<sup>[10,11]</sup>。

疾病流行最终规模即为流行终止时某病所有感染者的数量,是判断疾病流行严重程度或干预措施有效与否的重要标志。诸多因素如易感人群比例、传播机制等均可影响流行最终规模<sup>[12,13]</sup>。

2. 我国 HIV/AIDS 动力学模型文献检索及基本特征:检索时间为 2013 年 6 月。中文文献检索数据库为中国知网(CNKI)期刊全文数据库及万方期刊论文全文数据库,检索策略为在标题、关键词及摘要中以下列检索词的组合进行检

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.04.028

基金项目:国家“十二五”科技重大专项(2012ZX10001001)

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

通信作者:汪宁, Email: wangnbj@163.com

索：“HIV”+“AIDS”+“艾滋病”+“获得性免疫缺陷综合征”+“人类免疫缺陷病毒”×（“数学模型”+“动力学模型”）。英文文献在 PUBMED 数据库中，在任何字段下以下列检索方式进行检索：（“HIV” or “AIDS” or “human immunodeficiency virus” or “acquired immunodeficiency”） and [（mathematical or mathematic or dynamic or dynamics） and（model or models or modelling or modeling）] and China。文献入选标准：①艾滋病动力学模型；②国内作者为第一作者或研究地点为中国或文献发表在中国期刊（不包括港澳台）；③公开发表且经同行评议的文献。经过标题、摘要、全文筛选，加上手工检索，最后共有 112 篇文献符合要求。

由表 1 可见，我国艾滋病动力学模型中干预模型所占比例不多，约占 30%；2006 年后文献数量迅速增加，近年来感染动力学模型文献增幅更快；第一作者以数学领域专家为主，医学类专家仅占 15%。检索发现，中国科学院数学研究所并竹君<sup>[14]</sup>于 1990 年首次介绍了艾滋病人群动力学模型。当时国外专家构建的模型已考虑到传染过程中传染力及危险行为的变化，但基于当时条件限制并未进行数学分析。我国专家在 1992 年首次构建感染动力学模型<sup>[15]</sup>，描述了 HIV 与靶细胞（即 T 细胞，包括健康的及感染的细胞）的关系，与当前感染动力学模型基本相似，勾勒出 HIV 侵入人体后的自然进程，但选取的输入参数未附参考文献。我国第一个人群动力学模型是由刘旭阳<sup>[16]</sup>于 1996 年构建，他考虑 HIV 感染者的多个感染阶段，并推算出每个感染阶段的再生数，分析模型无病平衡点，但该文未进行实际数据的模拟。我国带有数据模拟的人群动力学模型始于 2002 年<sup>[17]</sup>，分析模型输入数据，构建吸毒人群动力学模型，并结合非吸毒人群估计预测 2000—2010 年云南省 HIV/AIDS 流行趋势。静脉吸毒者患病率预测趋势与 Zhang 等<sup>[18]</sup>预测结果相反：前者呈上升趋势，后者呈下降趋势。估计是因为前者模型构建更早，当时输入参数的相关数据有限，但该研究在数据输入、输出及科研方法选择应用方面值得借鉴。

3. 人群动力学模型在我国艾滋病研究领域的应用：总体来说，我国 HIV/AIDS 人群动力学模型结构相对简单，与 HIV/AIDS 流行实际环节相比不够具体，未将影响流行的某些主要因素纳入到模型结构中，但近年已逐步完善。分析 58 篇建模文献特征：①考虑人群异质性，如把人群分为不同性活跃程度的年龄组（5 篇），或分为不同高危人群组（15 篇），感染者按是否被诊断、治疗、干预进行分类（13 篇），只有 1 篇文献考虑高危人群内部异质性；②考虑不同传染阶段传播力不同，多数分为无症状感染阶段和 AIDS 阶段（24 篇），少数按 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞计数将无症状感染阶段进一步分类（9 篇），但其中只有 3 篇有具体的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞阈值水平并进行数值模拟，仅 1 篇考虑急性期感染；③考虑 AIDS 患者在传播中的作用（5 篇）；④考虑母婴传播（5 篇）；⑤考虑高危人群间的关联性，如女性工作者与嫖客一起构建模型（4 篇）；⑥考虑干预措施对疫情的影响，如检测治疗、安全套、宣传教育、针具交换、美沙酮门诊、低效疫苗等（21 篇）。约三分之一的

表 1 我国艾滋病动力学模型相关文献的基本特征

特 征	人群动力学(n=64)	感染动力学(n=48)
文献类型		
知识介绍或综述	6	5
建模	58	43
包含干预的模型	21	13
发表年份		
1990—2005	14	3
2006—2010	39	23
2011—2013*	11	22
语言		
英文	18	21
中文	46	27
第一作者工作单位		
数学类院系	36	40
医科类院系或机构	16	1
其他	12	7

注：\*截止于 2013 年 6 月

人群动力学模型在模型构建或数据模拟过程中考虑到以上措施中的一种或部分组合，但部分模型未交待具体采用何种措施。只有 1 篇文献中的模型考虑了干预措施的经济效益。55.2%（32/58）人群动力学模型利用数据进行模拟，但部分模型的输入数据未明确参考依据，部分数据模拟目的是为了分析模型特性；而另一些模型则为输出模拟结果。我国 HIV/AIDS 人群动力学模型输入参数以某时点或时段 HIV/AIDS 流行规模及 R<sub>0</sub> 为主要输出参数，而发病率则少见。再生数的使用未考虑人群中已存在 HIV 感染者，尽管我国 HIV/AIDS 患病率呈低流行水平<sup>[2]</sup>，但在部分高发地区不合适使用 R<sub>0</sub>。

研究发现，我国有 26 篇文献进行数值模拟预测全国或某地区 HIV/AIDS 流行趋势或干预措施的效果，预测的研究对象为男男性行为者（MSM）、暗娼、母婴传播、嫖客、吸毒者等高危人群或全人群。其中，Lou 等<sup>[19]</sup>根据我国 MSM 在性交中不同体位偏好构建动力学模型，并比较不同危险行为、治疗、疫苗措施下 R<sub>0</sub> 及患病率的变化，该模型未考虑不同阶段下传播力的不同。Wang 等<sup>[20]</sup>模拟我国母婴传播的动力学模型，其假设合理，结果显示在当前措施下经母婴传播感染 HIV 的儿童数呈持续增长趋势，但随着 HIV 检测成为孕妇必检项目及高效抗病毒治疗大幅降低母婴传播率<sup>[21]</sup>，母婴传播情况势必降低。Xu 等<sup>[22]</sup>对江苏省暗娼和嫖客人群进行模拟，感染者按 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞计数分为 3 类，考虑病例疾病进程、治疗对疫情的影响，并进行敏感性分析，发现该人群 HIV/AIDS 流行拐点为 2020 年，传播概率是 HIV 患病率的敏感参数，而治疗覆盖率对 HIV 患病率影响不敏感。Bacær 等<sup>[23]</sup>探讨静脉吸毒与性工作者对云南省 HIV/AIDS 疫情的影响，按性行为危险程度、性别、是否吸毒将人群分为 18 类，结果表明静脉吸毒者对当地疫情影响大，应为当地主要干预人群。输入参数通常取自文献，但四川省西昌市所构建模型中<sup>[24,25]</sup>，输入参数取自现场调查，研究结果表明干预覆盖率水平越高，疫情控制越好，甚至能在该地区阻断 HIV 流

行。Merli 和 Hertog<sup>[26]</sup>根据中国人民大学对普通人群性调查数据进行模拟,预测一般人口学数据对我国 HIV/AIDS 长远影响。Zhang 等<sup>[27]</sup>考虑人群的异质性及检测治疗作用,将不同高危人群预测结果进行综合评价,验证 HIV 检测与治疗的协同作用,HIV 检测率提高可降低发病率,而治疗覆盖率提高可降低 HIV 相关死亡。Xiao 等<sup>[28]</sup>将全国按省划分构建模型,显示 HIV/AIDS 的流动对全国疫情影响不大,四川和重庆为重点干预地区,敏感性分析结果显示传染系数及诊断率对疾病流行影响最大。

4. 感染动力学模型在我国艾滋病研究领域的应用:相对于我国 HIV/AIDS 人群动力学模型结构的多样性,我国多数 HIV/AIDS 感染动力学模型结构都是在 Perelson 等<sup>[29]</sup>构建的模型基础上进行改进或简化,此模型建构了健康 T 细胞、激活感染 T 细胞、潜伏感染 T 细胞、HIV 四者间的关系及在个体内的动态变化。我国多数模型(36/43)都是在此模型基础上进行如下改进而成:①考虑病毒进入感染细胞后需经过一段时间才释放新的病毒,因此模型中加入时滞;②考虑健康及激活感染 T 细胞自身复制;③考虑杀伤性 T 细胞抗病毒防御机制;④考虑感染 T 细胞死亡呈非线性;⑤考虑干预措施(药物治疗及疫苗)的作用;⑥考虑耐药;⑦不考虑潜伏感染 T 细胞。我国约半数 HIV/AIDS 感染动力学模型进行数据模拟,其中部分模型输入参数没有文献参考或来源介绍,模拟目的是为了分析模型特性或输出模拟结果。我国 HIV/AIDS 感染动力学模型以再生数为主要输出参数且主要进行模型特性分析,很少以感染细胞、病毒数量为输出结果。其中再生数分为两类:一类考虑感染细胞或病毒的动态变化;一类考虑病毒侵入后免疫因子的动态变化。

另外,Lou 等<sup>[30-32]</sup>对艾滋病相关癌症的模拟也是由上述基本模型改建而成,通过常微分方程组及延迟微分方程组构建两个模型分析平衡态的存在性、稳定性及生物学意义,并研究 Hopf 分支现象(系统结构不稳定,经扰动后出现极限环)。李学志和王海霞<sup>[33]</sup>在构建模型时考虑细胞感染年龄不同,致病毒产生能力不同,但因构建模型过于复杂而未对模型方程组进行分析。

以上模型主要是根据细胞与 HIV 间的相互作用而建立的感染动力学模型,还可根据病毒侵入后免疫因子及病毒间的动态变化构建动力学模型。娄洁等<sup>[34]</sup>通过 HIV 表型间的变化反应 HIV 变异,用免疫因子白介素-2 及抗病毒因子分别代表 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞及 CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T 细胞,反映两种表型及两种免疫因子的模型平衡时患者趋于两种状态:快速进展者或长期不进展者,这与实际结果相符。免疫因子与病毒间关系的动力学模型典范是通过病毒感染因子-抗病毒蛋白清晰描述病毒-宿主间的关系<sup>[35]</sup>,抗病毒蛋白降低新病毒感染力,却增加突变概率,该模型验证了模拟结果与实验数据的关系,可信度高。第三军医大学分别构建 T 细胞<sup>[36]</sup>、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞及病毒在外周血、淋巴结、中枢神经系统的动态变化,模型构建原理同简单的感染动力学模型,但结构更为复杂,模拟结果与临床实际情况基本吻合。

5. 国内外艾滋病动力学模型研究的差距:国外 HIV/AIDS 动力学模型构建了复杂的应用性研究,而我国模型仍以理论研究为主,尤其我国感染动力学模型的应用研究很少,但呈逐年增多趋势。我国模型结构过于简单,与 HIV/AIDS 在我国的实际流行过程仍有相当差距。国外模型结构复杂,充分考虑感染者异质性进行分类研究<sup>[37-40]</sup>:①根据 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞计数水平划分感染阶段,一般以 200 cells/mm<sup>3</sup>, 350 cells/mm<sup>3</sup>, 500 cells/mm<sup>3</sup> 为界分为 4 个阶段,且考虑急性期及 AIDS 期的传播,该分类方法是病毒载量数据缺失情况下的最优替代方法;②是否诊断;③是否治疗,治疗失败率,治疗方案;④是否耐药。我国复杂结构的模型研究仅在分阶段基础上考虑是否治疗,这种差距的出现可能与数据缺乏有关,也可能与建模者多为数理专家,缺乏对 HIV/AIDS 深入了解有关。干预措施在我国模型构建过程中太过笼统,未对治疗、安全套、检测、包皮环切术、针具交换等措施进行分类研究。我国近几年的模型研究已开始与国际接轨,已将措施分类说明。国外模型在输入参数选取上参考很多文献,模拟结果可信度高,而国内模型输入参数选取参考文献较少,输出参数可信度低。国外数据模拟的 HIV/AIDS 动力学模型中流行规模为主要输出参数,而在理论研究中则以再生数为主要输出参数。这与我国当前 HIV/AIDS 动力学模型研究输出参数使用情况一致,可见流行规模是疫情及疾病发展严重与否的最直观指标。

此外,国内尚没有模拟 HIV/AIDS 合并其他疾病如心血管疾病、肾病、结核或其他性传播疾病的动力学模型,也没有治疗前预防、预防联合治疗对 HIV/AIDS 流行影响的动力学模型,干预措施经济效益动力学模型研究也较少。干预措施的经济效益、治疗前预防与治疗的联合作用、治疗对结核的预防、治疗的预防效果、耐药等措施都是 WHO 关注的重点<sup>[41]</sup>。

6. 结论:传染病动力学模型在艾滋病领域的应用,首先贴上了“艾滋病”的标签,而非水痘或其他传染病,因此要充分考虑到艾滋病这个疾病本身的特点。如该病基本无法治愈,存在具有传染性但 HIV 抗体检测呈阴性的窗口期,疾病感染与诊断期间有延迟,疾病传播途径的多样性,治疗后产生的耐药及耐药传播,干预措施对疾病进展或传播的影响,在接受或未接受治疗情况下病毒进入机体后产生的免疫反应及病毒复制情况等。艾滋病的这些特征在动力学模型中均有所体现,这些在前文中已详述。总之,动力学模型要根据疾病本身的特点及研究目的构建模型结构<sup>[42]</sup>。此外,艾滋病动力学模型具有自身特点,如动力学模型是现实的简化版<sup>[42]</sup>,能在宏观及微观水平上构建复杂的、多层次的模型结构去分析疾病在过去、现在和将来的流行情况,依据模型结构与参数将定性研究与定量研究结合,是利用参数进行的思维实验(thought experiment)<sup>[43]</sup>。

但是,艾滋病动力学模型也存在因疾病及模型所致的缺陷。①根据疾病特点及研究目的所构建的模型,可能未抓住模型内部的影响因素<sup>[44]</sup>,如在艾滋病领域可能存在尚未发现

且对疾病流行起重要作用的因素会对模型结果产生一定的影响。②输入参数没有代表性或初始值与当时状况有较大差距亦会影响模型结果<sup>[44]</sup>。如何利用现场及既往文献数据作为模型参数,时间、地点、研究类型、研究质量等是研究者要考虑的方面。③好的模型结构能真实反映现实情况,但可能模型所需参数无法从既往文献或研究现场获得。尽管数据模拟可获得数据,但大量模拟数据会降低模型结果的正确性。④模型验证。艾滋病疾病诊断往往滞后,所以模拟结果不能像其他传染病一样以疫情直报系统为金标准,只能与其他模型结果进行相互验证。因此,在模型构建过程中,要求研究者对模型和疾病均要详尽了解,且要认真考虑可提供参数数量及质量、模型结构的主次方面及模型结果的可分析性,以确定模型的复杂程度,尽可能更接近现实情况。

综上所述,艾滋病动力学模型综合有艾滋病疾病及数学模型的双重特点,虽然存在一定缺陷,但能在一定程度上完成现场流行病学难以实现的工作,动态模拟疾病的传播或传染过程。我国艾滋病动力学模型与国际水平仍有一定差距,但正处于不断发展之中。随着我国艾滋病动力学模型研究的深入,并经过长期校正,动力学模型将成为我国 HIV/AIDS 预测及评估的又一重要工具。

#### 参 考 文 献

- [1] Settle E. AIDS in China: An Annotated Chronology 1985–2003 [M]. Montreal: China AIDS Survey, 2003.
- [2] Ministry of Health of China, The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS, World Health Organization. 2011 estimates for the HIV/AIDS epidemic in China [R]. 2012. (in Chinese)  
中华人民共和国卫生部,联合国艾滋病规划署,世界卫生组织. 2011 年中国艾滋病疫情估计工作报告 [R]. 2012.
- [3] Lu L, Jia M, Ma Y, et al. The changing face of HIV in China [J]. Nature, 2008, 455(7213): 609–611.
- [4] Wu ZY, Sullivan SG, Wang Y, et al. Evolution of China's response to HIV/AIDS [J]. The Lancet, 2007, 369(9562): 679–690.
- [5] Altmann M. Susceptible-infected-removed epidemic models with dynamic partnerships [J]. J Mathematic Biol, 1995, 33 (6) : 661–675.
- [6] van den Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission [J]. Mathematic Biosci, 2002, 180 (1) : 29–48.
- [7] Amundsen E, Stigum H, Rottingen J, et al. Definition and estimation of an actual reproduction number describing past infectious disease transmission: application to HIV epidemics among homosexual men in Denmark, Norway and Sweden [J]. Epidemiol Infection, 2004, 132(6): 1139–1149.
- [8] Gran JM, Wasmuth L, Amundsen EJ, et al. Growth rates in epidemic models: application to a model for HIV/AIDS progression [J]. Statistics Med, 2008, 27(23): 4817–4834.
- [9] Yan P. Separate roles of the latent and infectious periods in shaping the relation between the basic reproduction number and the intrinsic growth rate of infectious disease outbreaks [J]. J Theoret Biol, 2008, 251(2): 238–252.
- [10] Mena-Lorca J, Hethcote HW. Dynamic models of infectious diseases as regulators of population sizes [J]. J Mathematic Biol, 1992, 30(7): 693–716.
- [11] Ruan S, Wang W. Dynamical behavior of an epidemic model with a nonlinear incidence rate [J]. J Differential Equations, 2003, 188 (1): 135–163.
- [12] Kiss IZ, Green DM, Kao RR. The effect of contact heterogeneity and multiple routes of transmission on final epidemic size [J]. Mathematic Biosci, 2006, 203(1): 124–136.
- [13] Brauer F. Age-of-infection and the final size relation [J]. Mathematical Biosciences and Engineering, 2008, 5(4): 681–690.
- [14] Jing ZJ. Mathematics—AIDS [J]. Mathematic Prac Theor, 1990, (4): 47–60. (in Chinese)  
井竹君. 数学—艾滋病 [J]. 数学的实践与认识, 1990, (4): 47–60.
- [15] Wu XB. A dynamic model of HIV infection [J]. ACTA Biophysica Sinica, 1992, 8(3): 369–372. (in Chinese)  
吴祥宝. 一个 HIV 感染的动力学模型 [J]. 生物物理学报, 1992, 8(3): 369–372.
- [16] Liu XY. A kind of AIDS model of multi-infection phase [J]. J Mathematic Med, 1996, 9(4): 293–296. (in Chinese)  
刘旭阳. 一类多传染阶段的艾滋病模型 [J]. 数理医药学杂志, 1996, 9(4): 293–296.
- [17] Yuan JH, Lonit G, Xu Y, et al. The HIV/AIDS projection in Yunnan [J]. Chin J STD/AIDS Pre Cont, 2002, 8(2): 78–81. (in Chinese)  
袁建华, Lonit G, 许屹, 等. 云南省 HIV/AIDS 预测 [J]. 中国性病艾滋病防治, 2002, 8(2): 78–81.
- [18] Zhang T, Jia M, Luo H, et al. Study on a HIV/AIDS model with application to Yunnan province, China [J]. Applied Mathematic Model, 2011, 35: 4379–4392.
- [19] Lou J, Wu J, Chen L, et al. A sex-role-preference model for HIV transmission among men who have sex with men in China [J]. BMC Public Health, 2009, 9 Suppl 1: S10.
- [20] Wang JJ, Reilly KH, Han H, et al. Dynamic Characteristic Analysis of HIV Mother to Child Transmission in China [J]. Bio Envir Sci, 2010, 23(5): 167–172.
- [21] Song J, Feng T, Bulterys M, et al. An integrated city-driven perinatal HIV prevention program covering 1.8 million pregnant women in Shenzhen, China, 2000 to 2010 [J]. Sexually Transmitted Dis, 2013, 40(4): 329–334.
- [22] Xu X, Xiao Y, Wang N. Modeling sexual transmission of HIV/AIDS in Jiangsu province, China [J]. Mathematical Methods Appl Sci, 2012, 36(2): 234–248.
- [23] Bacaër N, Abdurahman X, Ye J. Modeling the HIV/AIDS epidemic among injecting drug users and sex workers in Kunming, China [J]. Bull Mathematic Biol, 2006, 68 (3) : 525–

- 550.
- [24] Han LT, Lou J, Ruan YH, et al. The analysis of the HIV/AIDS mathematical model for the injection drug use population [J]. *J Biomathematics*, 2008, 23(3): 429-434. (in Chinese)  
韩丽涛, 娄洁, 阮玉华, 等. 静脉注射吸毒人群 HIV/AIDS 数学模型分析 [J]. *生物数学学报*, 2008, 23(3): 429-434.
- [25] Han LT, Ruan YH, Zhou YC, et al. An analysis of HIV/AIDS prevalence trends among the injection drug users in Xichang of Sichuan province [J]. *Chin J AIDS/STD*, 2004, 10(4): 257-259. (in Chinese)  
韩丽涛, 阮玉华, 周义仓, 等. 西昌市静脉吸毒人群 HIV/AIDS 流行趋势分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2004, 10(4): 257-259.
- [26] Merli MG, Hertog S. Masculine sex ratios, population age structure and the potential spread of HIV in China [J]. *Demogr Res*, 2010, 22(3): 63-94.
- [27] Zhang L, Gray RT, Wilson DP. Modelling the epidemiological impact of scaling up HIV testing and antiretroviral treatment in China [J]. *Sexual Health*, 2012, 9(3): 261-271.
- [28] Xiao Y, Tang S, Zhou Y, et al. Predicting an HIV/AIDS epidemic and measuring the effect of population mobility in mainland China [J]. *J Theoretic Biol*, 2013, 317: 271-285.
- [29] Perelson AS, Kirschner DE, De Boer R. Dynamics of HIV infection of  $CD_4^+$  T cells [J]. *Mathematic Biosci*, 1993, 114(1): 81-125.
- [30] Lou J, Ruggeri T, Tebaldi C. Modeling cancer in HIV-1 infected individuals: equilibria, cycles and chaotic behavior [J]. *Mathematical Biosci Engineer*, 2006, 3(2): 313-324.
- [31] Lou J, Wen QZ. Modelling cancer dynamics in HIV-1 infected individuals [J]. *Chin J Engineer Mathematics*, 2010, 27(2): 375-379.
- [32] Lou J, Wang XW, Lou MZ. Two differential equation models about AIDS-related cancer [J]. *Chin J Engineer Mathematics*, 2008, 25(5): 779-787.
- [33] Li XZ, Wang HX. Analysis of an age-structured models of HIV infection of  $CD_4^+$  T-cells [J]. *ACTA Mathematicae Applicatae Sinica*, 2009, 32(2): 207-224. (in Chinese)  
李学志, 王海霞. 具有感染年龄结构的  $CD_4^+$  T-细胞感染 HIV 病毒模型分析 [J]. *应用数学学报*, 2009, 32(2): 207-224.
- [34] Lou J, Ma ZE, Shao YM. Modeling the Interactions between the HIV-1 phenotypes and the cytokines [J]. *ACTA Mathematica Scientia*, 2007, 27(5): 898-906. (in Chinese)  
娄洁, 马知恩, 邵一鸣. HIV-1 的表型间变异与免疫因子相互作用的动力学模型 [J]. *数学物理学报*, 2007, 27(5): 898-906.
- [35] Wang Y, Lai LH. Modeling the intracellular dynamics for Vif-APO mediated HIV-1 virus infection [J]. *Chin Sci Bull*, 2010, 55(14): 1310-1321. (in Chinese)  
王懿, 来鲁华. Vif-APO 相关的 HIV-1 病毒模型 [J]. *科学通报*, 2010, 55(14): 1310-1321.
- [36] Li Q, Lu F, Wang K. Modeling of HIV-1 infection: insights to the role of monocytes/macrophages, latently infected T4 cells, and HAART regimes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46026.
- [37] Blower S, Gershengorn HB, Grant R. A tale of two futures: HIV and antiretroviral therapy in San Francisco [J]. *Science*, 2000, 287(5453): 650-654.
- [38] Goudsmit J, Weverling GJ, van der Hoek L, et al. Carrier rate of zidovudine-resistant HIV-1: the impact of failing therapy on transmission of resistant strains [J]. *AIDS*, 2001, 15(17): 2293-2301.
- [39] Bezemer D, de Wolf F, Boerlijst MC, et al. 27 years of the HIV epidemic amongst men having sex with men in the Netherlands: an in depth mathematical model-based analysis [J]. *Epidemics*, 2010, 2(2): 66-79.
- [40] Sorensen SW, Sansom SL, Brooks JT, et al. A mathematical model of comprehensive test-and-treat services and HIV incidence among men who have sex with men in the United States [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e29098.
- [41] World Health Organization. The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS, United Nations International Children's Emergency Fund. Global HIV/AIDS Response: Epidemic Update and Health Sector Progress towards Universal Access: Progress Report 2011 [M]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
- [42] Britton T, Lindenstrand D. Epidemic modelling: aspects where stochasticity matters [J]. *Mathematic Biosci*, 2009, 222(2): 109-116.
- [43] Wang QF. *Advanced System Dynamics* [M]. Beijing: Tsinghua University press, 1995. (in Chinese)  
王其藩. *高级系统动力学* [M]. 北京: 清华大学出版社, 1995.
- [44] The HIV Modelling Consortium Treatment as Prevention Editorial Writing Group. HIV treatment as prevention: models, data, and questions—towards evidence-based decision-making [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(7): e1001259.

(收稿日期: 2013-11-20)

(本文编辑: 王岚)