

Markov 模型在艾滋病研究领域中的应用

张夏燕 邢健男 钱莎莎 李萌 王璐

【关键词】 艾滋病; Markov 模型

A review on the application of Markov model in AIDS research Zhang Xiayan, Xing Jiannan, Qian Shasha, Li Meng, Wang Lu. National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Wang Lu, Email: wanglu64@163.com

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Markov model

Markov 模型是生物医学上常用的一种随机过程模型。随机过程 $X = \{X(t), t \in T\}$ 是一组依赖于 t 的随机变量,即对于每一个 t, X_t 是一个随机变量,称为过程在 t 时刻的状态。 X_t 的所有可能取值称为过程的状态空间。当给定 X_t 的值时, X_{t+1} 的概率分布只依赖于 X_t 的值,而与 X_1, X_2, \dots, X_{t-1} 的值无关。即将来的状态只与现在状态有关,与过去状态无关,这种特性称为 Markov 性^[1]。Markov 模型通常用来模拟有限数量的具有 Markov 性质的系统,在医学上,利用 Markov 模型可以根据各状态在一定时期内的转移概率来模拟疾病的发展过程。艾滋病病程呈现多阶段的特点,不同阶段对健康的影响不同,在实际分析中常常需要研究不同阶段的特点和影响因素等,此时利用传统的统计方法和决策树模型不够准确,而 Markov 模型却可以很好的解决上述问题。在艾滋病领域 Markov 模型的应用主要集中于卫生经济学评价、疫情估计和预测、病程规律及其影响因素研究 3 个方面,为此本文围绕这 3 方面阐述其原理和分析步骤。

1. 艾滋病经济学评价: Markov 模型用于艾滋病经济学评价是通过模拟艾滋病发展的过程,按不同阶段对健康的影响划分为多个不同的状态,确定在一定时间内各状态间的相互转化图和转移概率,计算各个周期下的成本、效益与效用,通过多次 Markov 循环估计出整个事件发展过程中的成本效果、效益与效用^[2]。

分析步骤: ①根据研究目的划分不同的 Markov 状态并确定各状态间的转化关系。不考虑干预和治疗,按对健康影响程度不同,艾滋病病程可分为 4 个状态(图 1),分别为健康、HIV 感染、AIDS 和死亡,其中死亡为吸收态(是指不能向其他状态转移的状态),图中长箭头表示状态之间的转换,每

个状态上的箭头表示在一个循环周期内可以停留在该状态而不向其他状态转换。②确定循环周期和各状态的转移概率。循环周期是指模型的运行周期。转移概率是指在一个循环周期内,状态之间发生转换的概率,由转移概率组成的矩阵为转移概率矩阵(图 2)。③确定各状态的健康效用值及各周期的资源消耗。健康效用值是指质量调整生命年(QALY)的调整权重值, QALY 能够考虑不同状态生命质量的差别^[3]。资源消耗即成本,包括直接成本和间接成本^[4]。④经过多次循环,计算相应指标如成本效果比和增量成本效果比^[5]。成本效果比(cost/effectiveness)指每单位效果消耗的成本。增量成本效果比($\Delta\text{cost}/\Delta\text{effectiveness}$)是指每获得一个增加的效果所消耗的增量成本。一般认为每获得一个 QALY 的费用低于人均 GDP 的 3 倍时即符合成本效果,当小于人均 GDP 时为非常符合成本效果^[6,7]。⑤对模型进行敏感度分析。对 Markov 模型来说,其中的变量来源于不同的文献研究和专家意见,这会导致参数存在不确定性,敏感度分析就是考察变量在一定范围内变化时,模拟结果的稳定性^[8,9]。

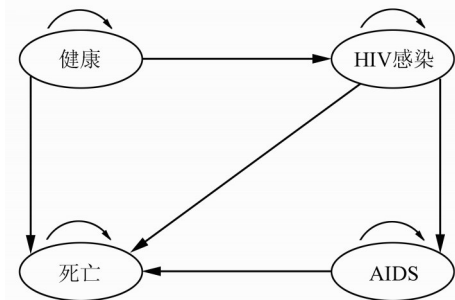


图 1 艾滋病自然病程 Markov 模型

$$P = \begin{pmatrix} 1 - P_1 - P_2 & P_1 & 0 & P_3 \\ 0 & 1 - P_3 - P_4 & P_3 & P_4 \\ 0 & 0 & 1 - P_5 & P_5 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

注: P_1 : 一般人群 HIV 年感染概率; P_2 : 一般人群的非 AIDS 年死亡率; P_3 : HIV 感染者中 AIDS 年发病率; P_4 : HIV 感染者中非 AIDS 年死亡率; P_5 : AIDS 年病死率

图 2 艾滋病自然病程 Markov 模型转移概率矩阵

经济学分析可以指导艾滋病预防控制,并优化、合理配置和利用资源,为决策提供科学依据。艾滋病经济学评价主要包括抗病毒治疗药物经济学分析和干预措施评价两个方面。①抗病毒治疗药物经济学分析: 艾滋病抗病毒药物有 30 多种,药物作用位点和机制各不相同,药物效果和成本也有

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.05.031

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: 王璐, Email: wanglu64@163.com

很大差别。科学的对抗病毒药物进行经济学评价,能为制定合理有效的抗病毒治疗方案提供参考。美国卫生部 2012 年发布艾滋病抗病毒指南中建议,以依法韦仑(EFV)+恩曲他滨+替诺福韦作为首选一线以非核苷类反转录酶抑制剂为基础的药物治疗方案,而利匹韦林(RPV)+恩曲他滨+替诺福韦作为备选方案^[10]。为了比较 EFV 组合和 RPV 组合的成本效果, Bonafede 等^[5]建立了包含 14 个状态的 Markov 模型进行模拟计算,结果显示,EFV 组合的 10 年成本低于 RPV 组合(214 031 美元 < 222 090 美元),两种药物组合抑制病毒年数相同。该结论认为 EFV 组合比 RPV 组合更符合成本效用原则。意大利的一项研究中, Foglia 等^[11]首次考虑抗病毒治疗后慢性肾病的发生情况,比较一天两次洛匹那韦或利托那韦(LPV/r)和一天一次阿扎那韦加利托那韦(ATV+r)两种抗病毒药物方案的成本效果。研究者建立 Markov 模型估计两种方案的长期效果,结果发现,两组的平均生存时间分别为 24.061 年(LPV/r)和 24.081 年(ATV+r)年,成本效果比分别为 15 310.556 欧元/QALY(LPV/r)和 15 524.85 欧元/QALY(ATV+r),一天两次 LPV/r 方案比一天一次 ATV+r 方案更具成本效用,该结果支持一天两次 LPV/r 方案的继续实施。每日一次单药片抗病毒药物合剂的发展是艾滋病抗病毒药物研究的一项重要成果, Colombo 等^[12]建立 Markov 模型以估计抗病毒药物合剂和传统多片药物治疗的成本效果,结果表明,单片复合药物治疗组依从性好,相较于不治疗组,单片复合药物治疗组增量成本效果比为 22 017 欧元/QALY,多片药物治疗组增量成本效果比为 26 558 欧元/QALY,单片复合药物符合成本效果。②艾滋病干预措施评价:针对不同干预措施开展卫生经济学评价,可以量化投入产出关系,为决策者合理分配利用卫生资源提供科学依据。Prinja 等^[13]在印度评价暗娼干预的成本效果,结果发现每避免一例 HIV 感染需要费用 104 美元,每挽救一个 DALY 需要 10.7 美元,研究认为根据印度当时国内生产总值水平,针对暗娼干预是符合成本效果的措施。俄罗斯的一项研究中, Coffin 和 Sullivan^[14]建立 Markov 模型分析发放纳洛酮对于减少过量吸毒死亡的成本效果,研究发现,发放纳洛酮较不发放的增量成本效果比为 94 美元/QALY,该研究认为在特定人群中对海洛因成瘾者使用纳洛酮能减少吸毒过量死亡,也是符合成本效果的。Assoumou 等^[15]建立 Markov 模型,分析 MSM 人群 HIV 感染者上皮内瘤样变治疗后肛门镜检查的成本效果,结果发现,在感染 6 个月和 12 个月随访时做高分辨率肛门镜检查检查和直肠细胞检验的成本效果比为 17 373 美元/QALY,符合成本效果。一项评估不同检测咨询策略的 Markov 模拟研究显示,相较于传统的 HIV 检测咨询,由护士动员筛查,进行 HIV 快速检测咨询的模式符合成本效果,其成本效果比为 10 660 美元/QALY^[16]。国内辛倩倩等^[17]利用 Markov 模型对广州市医疗机构实施 HIV 检测措施进行经济学评价,结果显示每挽回 1 个 QALY 需要 2 210 元,该措施符合成本效用原则。

2. 艾滋病疫情估计和预测: Markov 模型用于艾滋病疫情估计和预测是通过将艾滋病发病率或患病率分为若干状

态,根据现有发病率或者患病率资料计算各状态间的转移频数,由转移频数计算转移概率矩阵,以矩阵中最大转移概率做出预测。分析步骤:①状态划分。根据发病资料和各状态取值范围,划分各周期发病率所处的状态。②一阶转移概率矩阵计算。按照状态间相互转化出现的频率,计算一阶转移概率矩阵。③按式 $P_{(n)} = [P_{(1)}]^n$ 计算 N 阶转移概率矩阵,取最大值进行预测。Markov 模型的转移是双向的, i_t 状态可以转移为 i_{t-1} 状态,也可能转移为 i_{t+1} ,但其概率大小有差异,取转移概率大者为其流行趋势^[18]。

科学地预测艾滋病在一定地区和时间流行规模及速度,能更有针对性地采取措施,控制流行,鉴于 Markov 模型对于多阶段疾病的适用性,越来越多研究者用其预测 HIV/AIDS 疫情。Aalen 等^[19]基于 1994 年之前数据,通过 Markov 模型预测 1995—1999 年英格兰和威尔士地区 AIDS 病例数,估计结果说明当地 AIDS 病例数趋于平缓。撒哈拉以南非洲的一项研究运用 Markov 链预测模型分析抗病毒治疗组和非治疗组的疾病发展情况^[20],进而预测当地疫情流行发展趋势,结果表明,当抗病毒治疗的覆盖面扩大 3 倍时,传染性从 1.6% 降低到 0.6%,两年内 HIV 的发病率从 7% 降低至 2%,11 年内患病率将从 12% 降至 6%,5 年内 HIV 感染者的死亡率降低 50%。Markov 模型不仅能够预测艾滋病疫情在时间轴上的变化趋势,还可以综合考虑其他因素,例如人群、地理等,估计疫情在人群间和空间上的变化。在美国路易斯安那州, Posner 等^[21]提出利用 1981—1996 年路易斯安那州季度 HIV/AIDS 监测数据,拟合 Markov 模型预测 HIV 新发感染数,估计结果表明当地 HIV 流行从白人和 MSM 人群向妇女、黑人和高危异性恋人群过渡。赞比亚的一项研究中^[22],研究者以 Markov 链 Monte Carlo 模拟为基础,综合考虑地理位置信息,估计空间分布上 HIV/AIDS 患病率的变化情况,结果表明,6 年内,总体水平 HIV/AIDS 患病率没有明显改变,但是不同省呈现不同的模式,西部省份从 2001 年的较低流行区(13.4%)发展为 2007 年的较高流行区(17.3%),南部省份从 2001 年的最高流行区(17.3%)变为 2007 年的较低流行区(15.9%)。

3. 艾滋病病程进展规律及其影响因素研究:将艾滋病病程分为若干状态,用纵向资料拟合多状态 Markov 模型,确定转移状态频数矩阵,用极大似然法进行参数估计,计算各状态转移的平均时间,同时也可以将协变量纳入模型进行单因素分析和多因素分析,研究状态间转移的危险因素。

分析步骤:①根据研究目的划分不同的 Markov 状态,确定状态间的转移。②结合各状态频数资料,用极大似然估计法估计相应参数。③计算特定状态的停留时间。④多状态 Markov 模型回归分析。包括单因素分析和多因素分析,研究状态间转移的危险因素^[23]。

自 1981 年发现 HIV 以来,研究者对于艾滋病病程进展规律及其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参考依据。20 世纪 90 年代, Markov 模型被应用到艾滋病领域时, Longini 等^[24]利用连续时间 Markov 过程模拟 HIV 感染者体内 CD_4^+ T 淋巴细

胞减少的过程,他们把美国 1 796 名感染者数据纳入模型进行分析,研究显示,从血清 HIV 抗体阳转到 CD₄⁺T 淋巴细胞介于 349 ~ 500 cells/mm³ 所需平均时间为 4.1 年, CD₄⁺T 淋巴细胞降到 200 以下需要约 8 年,从抗体阳转到出现机会性感染的时间约为 9.6 年。之后,有学者研究 HIV 在不同人群中的疾病发展规律, Barnhart 等^[25] 研究儿童围产期感染 HIV 的自然史,结果显示从出生到发展为 AIDS 的平均时间为 4.8 (95% CI: 4.5 ~ 5.2) 年。这些数据为艾滋病防治政策的制定和实施提供了重要的依据。还有研究者利用 Markov 模型拟合艾滋病病程,并将协变量纳入分析,研究影响状态间转移的危险因素。Mathieu 等^[26] 根据病毒载量 (VL) 和 CD₄⁺T 淋巴细胞建立 Markov 模型,并将艾滋病病程分为 4 个阶段,以代表不同疾病状态的不同特点,分别是低病毒载量低 CD₄⁺T 淋巴细胞水平 (状态 1), 低病毒载量高 CD₄⁺T 淋巴细胞水平 (状态 2), 高病毒载量高 CD₄⁺T 淋巴细胞水平 (状态 3) 和高病毒载量低 CD₄⁺T 淋巴细胞水平 (状态 4), 状态 2 患者预后最好, 而状态 4 患者预后最差。根据实际观察数据确定状态间转化关系, 具体为状态 1 和状态 4, 状态 2 和状态 3 可以相互转化, 状态 1 可以转化为状态 2, 状态 4 可以转化为状态 3。模型结果显示, 状态 2 是稳定期, 患者在这个状态停留的时间最长, 逗留时间约为 500 d, 状态 1 和状态 4 逗留时间较短, 分别为 139 d 和 156 d。把性别和年龄作为协变量纳入模型分析结果显示, 从状态 3 到状态 2, 女性比男性转换慢, 从状态 2 到状态 3 和从状态 1 到状态 4, 大于 40 岁患者比小于 40 岁患者转换慢, 年龄大于 40 岁患者比年龄小于 40 岁患者预后好。随着全球范围内艾滋病抗病毒治疗的广泛开展, 研究者将关注患者开始抗病毒治疗后艾滋病疾病发展情况及其影响因素。Piroth 等^[27] 利用时间齐性 Markov 模型模拟随访 10 年后不同时间开始抗病毒治疗者生存情况, 结果显示对于基线病毒载量 $\geq 5 \log_{10}$ copies/ml, CD₄⁺T 淋巴细胞 ≥ 500 cells/mm³ 的感染者立即开始蛋白酶抑制剂治疗, 其发病或死亡时间约为 6.40 年, 若 CD₄⁺T 淋巴细胞水平处于 350 ~ 499 cells/mm³ 之间, 其发病或死亡时间为 5.57 年。加拿大一项研究中, 研究者根据 CD₄⁺T 淋巴细胞水平数将 HIV 感染者疾病发展进程分为 5 个状态, 分别是 CD₄⁺T 淋巴细胞 ≥ 500 cells/mm³, 500 ~ 350 cells/mm³, 350 ~ 200 cells/mm³, < 200 cells/mm³ 和死亡, 利用 1996—2011 年人群水平数据拟合 Markov 模型, 分析影响状态间转移的影响因素, 结果发现, 是否标准治疗, 现行治疗策略和基础 CD₄⁺T 淋巴细胞水平与治疗过程中 CD₄⁺T 淋巴细胞水平提高有关^[28]。

4. 小结和展望: 目前我国艾滋病流行形势复杂, 国家出台了一系列政策和实施计划, 并设立专项经费支持艾滋病防治工作, 但由于资源有限, 如何利用有限资源取得最大效果并达到既定目标十分关键。可信的卫生经济学评价结果能为卫生管理者和政府合理配置资源、科学决策提供指导依据。虽然 Markov 模型的无后性假设对其应用有一定限制, 因为在实际过程中, 艾滋病的发展往往与既往史有关, 但是 Markov 模型可以很好的适应艾滋病多阶段的特点, 目前国

外已将 Markov 模型广泛应用在艾滋病病程进展规律及影响因素研究, 疫情估计和预测、抗病毒药物的经济学评价和艾滋病相关决策分析中, 但在我国相关研究较少, 因此亟需展开相关研究, 为艾滋病防治提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] Fang JQ, Lu Y. Advanced Medical Statistics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002. (in Chinese)
方纪乾, 陆盈. 现代医学统计学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [2] Wang Q, Jin PH. Markov model in health economics evaluation [J]. Chin J Health Statistics, 2000, 17(2): 86-88. (in Chinese)
王倩, 金丕焕. Markov 模型在卫生经济评价的应用 [J]. 中国卫生统计, 2000, 17(2): 86-88.
- [3] Juday T, Correll T, Anene A, et al. Cost-effectiveness of the once-daily efavirenz/emtricitabine/tenofovir tablet compared with the once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir tablet as first-line antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the US [J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2013, 5: 437-445.
- [4] Yang SJ, Wen YY, Shao Y, et al. Application of health economic decision analytical model [J]. Modern Prev Med, 2011 (9): 1650-1652. (in Chinese)
杨淑娟, 温圆圆, 邵英, 等. 卫生经济决策模型的应用 [J]. 现代预防医学, 2011(9): 1650-1652.
- [5] Bonafede M, Juday T, Lenhart G, et al. Cost-effectiveness of efavirenz vs rilpivirine in HIV patients initiating first-line combination antiretroviral therapy [J]. J Med Econ, 2013, 16(4): 552-559.
- [6] Sachs JD. Macroeconomics and health: investing in health for economic development [J]. Revista Panamericana de Salud Pública, 2002, 12(2): 143-144.
- [7] Evans DB, Edejer TT-T, Adam T, et al. Methods to assess the costs and health effects of interventions for improving health in developing countries [J]. BMJ, 2005, 331(7525): 1137-1140
- [8] Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models [J]. Pharmacoeconomics, 2000, 17(5): 479-500.
- [9] O'Hagan A, McCabe C, Akehurst R, et al. Incorporation of uncertainty in health economic modelling studies [J]. Pharmacoeconomics, 2005, 23(6): 529-536.
- [10] Department of Health and Human Services (DHHS). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [R]. 2012. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- [11] Foglia E, Bonfanti P, Rizzardini G, et al. Cost-utility analysis of lopinavir/ritonavir versus atazanavir + ritonavir administered as first-line therapy for the treatment of HIV infection in Italy: from randomised trial to real world [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57777.
- [12] Colombo GL, Di Matteo S, Maggiolo F. Antiretroviral therapy in HIV-infected patients: a proposal to assess the economic value of

- the single-tablet regimen [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2013, 5:59-68.
- [13] Prinja S, Bahuguna P, Rudra S, et al. Cost effectiveness of targeted HIV prevention interventions for female sex workers in India [J]. *Sex Transm Infect*, 2011, 87(4):354-361.
- [14] Coffin PO, Sullivan SD. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal in Russian cities [J]. *J Med Econ*, 2013, 16(8):1051-1060.
- [15] Assoumou SA, Mayer KH, Panther L, et al. Cost-effectiveness of surveillance strategies after treatment for high-grade anal dysplasia in high-risk patients [J]. *Sex Transm Dis*, 2013, 40(4):298-303.
- [16] Sanders GD, Anaya HD, Asch S, et al. Cost-effectiveness of strategies to improve HIV testing and receipt of results: economic analysis of a randomized controlled trial [J]. *J Gen Intern Med*, 2010, 25(6):556-563.
- [17] Xin QQ, Xu HF, Liang CY, et al. Cost-effectiveness analysis of HIV testing strategy in hospitals from 2006 to 2010 in Guangzhou [J]. *Chin J Prev Med*, 2013, 47(6):547-551. (in Chinese)
辛倩倩, 徐慧芳, 梁彩云, 等. 2006—2010年广州市医疗机构HIV检测措施的成本效果分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2013, 47(6):547-551.
- [18] Kang DM, Wang JZ, Xue FZ, et al. Application of Markov model in prediction on epidemic trend of HFRS in Shandong province [J]. *Modern Prev Med*, 2006, 33(9):1665-1666. (in Chinese)
康殿民, 王洁贞, 薛付忠, 等. Markov模型在山东省肾综合征出血热流行趋势预测中的应用[J]. *现代预防医学*, 2006, 33(9):1665-1666.
- [19] Aalen OO, Farewell VT, De Angelis D, et al. A Markov model for HIV disease progression including the effect of HIV diagnosis and treatment: application to AIDS prediction in England and Wales [J]. *Stat Med*, 1997, 16(19):2191-2210.
- [20] Palombi L, Bernava GM, Nucita A, et al. Predicting trends in HIV-1 sexual transmission in sub-Saharan Africa through the Drug Resource Enhancement Against AIDS and Malnutrition model: antiretrovirals for 5 reduction of population infectivity, incidence and prevalence at the district level [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(2):268-275.
- [21] Posner SJ, Myers L, Hassig SE, et al. Estimating HIV incidence and detection rates from surveillance data [J]. *Epidemiology*, 2004, 15(2):164-172.
- [22] Kandala NB, Brodish P, Buckner B, et al. Millennium development goal 6 and HIV infection in Zambia: what can we learn from successive household surveys [J]. *AIDS*, 2011, 25(1):95-106.
- [23] An XM, Ling L, Wang C, et al. The application of multi-state markov model on diabetic-foot study [J]. *Chin J Health Statistics*, 2009, 26(3):234-236. (in Chinese)
安小妹, 凌莉, 王成, 等. 多状态 Markov 模型在糖尿病足研究中的应用[J]. *中国卫生统计*, 2009, 26(3):234-236.
- [24] Longini IM, Jr Clark WS, Gardner LI, et al. The dynamics of CD₄⁺ T-lymphocyte decline in HIV-infected individuals: a Markov modeling approach [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1991, 4(11):1141-1147.
- [25] Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project [J]. *Pediatrics*, 1996, 97(5):710-716.
- [26] Mathieu E, Loup P, Dellamonica P, et al. Markov modelling of immunological and virological states in HIV-1 infected patients [J]. *Biom J*, 2005, 47(6):834-846.
- [27] Piroth L, Fournel I, Mahy S, et al. A decision tree to help determine the best timing and antiretroviral strategy in HIV-infected patients [J]. *Epidemiol Infect*, 2011, 139(12):1835-1844.
- [28] Nosyk B, Min J, Lima VD, et al. HIV-1 disease progression during highly active antiretroviral therapy: an application using population-level data in British Columbia: 1996-2011 [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63(5):653-659.

(收稿日期:2013-12-20)

(本文编辑:王岚)