

应用贝努利过程模型拟合艾滋病病毒感染单阳家庭配偶间性传播及干预措施效果分析

汤后林 毛宇嵘 吴尊友

102206 北京, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心综合防治与评估室

通信作者: 毛宇嵘, Email: maoyr@chinaaids.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.012

【摘要】 **目的** 了解艾滋病病毒感染单阳家庭配偶间性传播风险, 并通过统计学模型分析预防单阳家庭配偶阳转措施的效果。**方法** 根据广西壮族自治区、云南省、新疆维吾尔自治区和河南省4个省的30个县(市、区)4 481个单阳家庭数据库, 在2011年1月1日至2012年12月31日队列观察分析配偶间性行为、安全套坚持使用率和抗病毒治疗比例等影响因素, 拟合配偶间性传播的贝努利过程模型(Bernoulli process model), 运用Excel 2010软件编制计算公式, 纳入相关参数进行模型模拟过程和敏感性分析, 模拟不同干预措施的覆盖面对减少单阳家庭配偶阳转的作用。**结果** 在安全套坚持使用率85%和抗病毒治疗覆盖60%的情况下, 年性行为频次40次, 单阳家庭配偶年阳转概率为1.76%; 若抗病毒治疗覆盖率为90%且安全套坚持使用率为90%的情况下, 单阳家庭配偶年阳转累积概率仅为0.55%; 在抗病毒治疗覆盖率为90%水平下, 如果安全套坚持使用率从50%提高到90%, 可以减少80.7%配偶阳转的风险; 在安全套坚持使用率为90%水平下, 抗病毒治疗覆盖率为50%提高到90%, 可以减少64.5%的配偶阳转的风险。**结论** 提高单阳家庭安全套坚持使用率、阳性一方及时抗病毒治疗并保持良好依从性, 可以使其配偶间性传播风险保持在非常低的水平。

【关键词】 艾滋病病毒; 配偶; 贝努利过程模型; 性行为; 传播

Application of Bernoulli Process Model fitting the effect of intervention measures on sexual transmission among HIV sero-discordant couples

Tang Houlin, Mao Yurong, Wu Zunyou

Division of Integration and Evaluation, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Mao Yurong, Email: maoyr@chinaaids.cn

【Abstract】 **Objectives** To understand the outcomes of major intervention measures on sexual transmission among HIV sero-discordant couples. **Methods** Bernoulli Process Model was applied to model the major influencing factors of HIV transmission among HIV sero-discordant couples. The major influencing factors appeared as consistent condom use, antiretroviral therapy, frequency of sexual behavior. These parameters were from the HIV sero-discordant couples in 30 counties in 4 provinces (Guangxi Zhuang Autonomous Region, Yunnan Province, Xinjiang Uygur Autonomous Region and Henan provinces) from January 1, 2011 to December 31, 2012. According to the main factors, modeling-intervention strategies and measures on reduction HIV transmission among sero-discordant couples were formed. **Results** Data from the present proportion of consistent condom use (85%) modeling and the coverage of antiretroviral treatment (60%) showed that, the proportion of cumulative seroconversion among the spouses was 1.76%. Results from the sensitivity analysis on modeling the consistent condom use and the antiretroviral treatment showed that, when the coverage of antiretroviral treatment was as 90% and the proportion of consistent condom use increased from 50% to 90%, with 80.7% of the risk of spouse seroconversion could be reduced. Or, when the proportion of consistent condom use was as 90% and the coverage of antiretroviral treatment increased from 50% to 90%, with 64.5% of the risk of spouse seroconversion could be reduced. **Conclusions** With measures as consistent condom use plus provision of timely antiretroviral therapy to HIV positive index spouses, the risk of sexual transmission among sero-discordant couples could be greatly reduced.

【Key words】 HIV; Couples; Bernoulli process model; Sexual behavior; Transmission

HIV 经性途径传播已成为我国艾滋病流行和传播的主要方式。2011 年疫情估计异性传播占 46.5%，其中约 1/4 为配偶间性传播。家庭内配偶间性传播风险已经引起国内外广泛关注，预防 HIV 感染单阳家庭（夫妻双方仅有一方为 HIV 感染者的家庭配偶间性传播已经成为预防控制 HIV 传播的重点之一^[1]。2010 年全国新发现已婚有配偶的 HIV 感染者中，其配偶阳性检出比例达到 44.3%^[2]。预防单阳家庭配偶间性传播干预措施主要有单阳家庭配偶及早检测发现、强化检测咨询、及早抗病毒治疗、安全套坚持使用、定期随访干预和男性包皮环切等。数学模型对于估计公共卫生干预措施预防 HIV 传播效果非常有用，多个模型研究表明，抗病毒治疗可以减少 HIV 传播^[3-5]。目前，对于单阳家庭配偶间性传播预防的动力学模型主要是累积概率模型（Cumulative probability model）^[6-9]，即贝努利过程模型（Bernoulli process model），并进行模型的敏感性分析^[10-11]。本文利用该模型预测抗病毒治疗、安全套坚持使用等措施对预防单阳家庭配偶性传播影响的大小，并预测单阳家庭配偶 HIV 新发感染的风险，并在此基础上优选防治措施，为今后进一步强化单阳家庭管理及预防配偶间性传播提供依据。

资料与方法

1. 资料来源：HIV 单阳家庭来自艾滋病综合防治数据信息系统中病例报告数据库和随访数据库，根据国家科技重大专项所覆盖的广西、云南、新疆和河南 4 个省（自治区）的 30 个县（市、区）4 481 个单阳家庭在 2011 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日期间队列观察分析结果^[12]。

2. 研究方法：贝努利过程是一个由有限个或无限个的独立随机变量 X_1, X_2, X_3, \dots ，所组成的离散时间随机过程。贝努利过程模型即重复进行 n 次独立的贝努利试验，重复是指各次试验的条件是相同的，意味着各次试验中事件发生的概率保持不变。独立是指各次试验的结果不互相影响，基于 n 重贝努利试验建立的模型，即为贝努利模型，也即是一种累积

概率模型^[6-9]。单阳家庭配偶 HIV 阳转的贝努利过程模型是基于单阳家庭 HIV 传播中每次性行为传播的概率保持不变，每次发生性行为是相互对立的事件，事件发生的两种结果为配偶阳转或配偶阴性。本研究根据对研究期间单阳家庭配偶间性行为发生频率、安全套使用率、抗病毒治疗覆盖及治疗依从性，拟合贝努利过程模型，预测单阳家庭阳转率并进行模型敏感性分析。

首先，在不考虑安全套使用和抗病毒治疗情况下，单阳家庭 1 年内阳转累积概率 $(\varphi_c): 1 - (1 - \alpha)^n$ ， α 为每次发生性行为传播的概率， n 为每年发生性行为的次数^[3]。其次，在考虑安全套使用、抗病毒治疗等情况下，单阳家庭配偶间性传播的累积概率^[5]， $P_{ij} = (1 - \lambda_{ij}) [1 - (1 - (\prod_{i=1}^n RR_i) \beta_{si})^{\alpha_{ij}}]$ ，其中， j 为单阳家庭， i 为某个单阳家庭， si 为某个单阳家庭性行为（男传女，或女传男）； λ 为单阳家庭另一方阳性的概率； n 为干预措施或危险行为的个数； RR 为单项某种行为（措施）的风险（或效果）； β 为单阳家庭（男传女或女传男）的概率； α 为性行为发生的次数。最后，对模型的参数进行模拟和敏感性分析^[13]，预测不同干预措施及覆盖率（安全套坚持使用率、抗病毒治疗覆盖及依从性）下单阳家庭配偶间性传播情况：单阳家庭 HIV 新发感染率，减少的 HIV 新发感染比例和减少的 HIV 新发感染人数。贝努利过程模型拟合参数，见表 1。

3. 分析方法：根据贝努利过程模型计算公式，运用 Excel 2010 软件编制计算公式，纳入相关参数进行模型模拟过程和敏感性分析，并绘制单阳家庭配偶阳转概率预测图。

结 果

根据对研究期间单阳家庭配偶间性行为发生频率、安全套使用率、抗病毒治疗覆盖及治疗依从性，拟合贝努利过程模型，预测单阳家庭阳转率并进行模型敏感性分析。

1. 不考虑安全套使用和抗病毒治疗作用时，单

表 1 应用贝努利过程模型拟合参数

参 数	参数值	来 源
α : 每年发生性行为次数	40	专题调查 ^[12,14]
φ : 每次性行为不使用安全套感染 HIV 的概率	0.3% ~ 0.7%	Boily, 2009 ^[15]
Cc: 单阳家庭安全套坚持使用率	85%	专题调查 ^[12]
Ce: 单阳家庭安全套使用保护效果	90% ~ 95%	Del Romero J, 2010 ^[16] , Pinkerton, 1997 ^[17] ; 专题调查 ^[12] (95%)
Tr: 单阳家庭抗病毒治疗比例	60%	专题调查 ^[12]
Te: 单阳家庭抗病毒治疗的保护效果	70% ~ 96%	Cohen, 2011 ^[18] ; “十一五”国家科技重大专项; 专题调查 ^[12] (90%)

阳家庭配偶阳转情况:根据文献回顾结果, $\alpha=0.5\%$ (女传男概率为0.3%, 男传女概率为0.7%), 根据专题调查结果, 单阳家庭平均每年发生的性行为次数为40次, 单阳家庭性传播的累积阳转概率为18.2%。拟合不同性行为频次和单次传播概率与配偶间性传播的风险, 见图1。

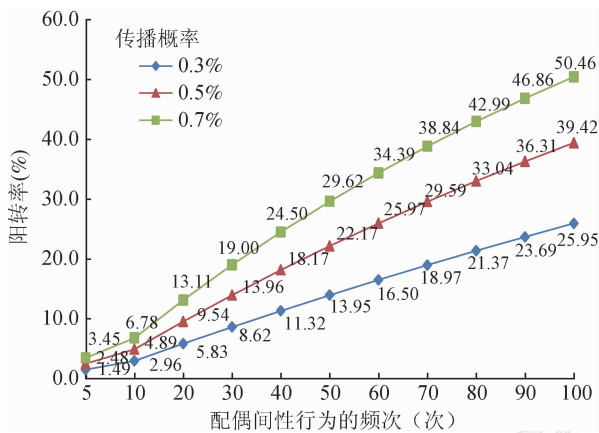


图1 贝努利过程模型拟合 HIV 单阳家庭配偶间性行为次数与传播风险的预测

2. 在安全套使用和抗病毒治疗等因素作用下, 单阳家庭配偶阳转情况: 根据贝努利过程模型公式, 结合专题调查结果, $\lambda=0$ (单阳家庭一方为阳性); 安全套使用 $RR=1-(C_c \times C_e)$, $C_c=85\%$, $C_e=95\%$; 抗病毒治疗 $RR=1-(C_c \times C_e)$, $C_c=60\%$, $C_e=90\%$ 。 $n=2$ (两种干预措施即安全套坚持使用和抗病毒治疗); $\beta=0.005$; $\alpha=40$ 次。得出调查地区目前单阳家庭观察 1 年其配偶阳转的累积概率为 1.76%。

如果采取坚持使用安全套和抗病毒治疗等干预措施达到不同的水平下, 预测减少单阳家庭配偶间传播情况: 单阳家庭 HIV 新发感染率, 减少的 HIV 新发感染比例和减少的 HIV 新发感染人数。

(1) 抗病毒治疗覆盖率一定水平情况下, 安全套坚持使用率对配偶阳转的作用: 根据调查地区的单阳家庭数并结合新报告的单阳家庭数, 取整调查地区有单阳家庭 5 000 个, 若抗病毒治疗覆盖率为 90% 且安全套坚持使用率为 90% 的情况下, 所有对象观察 1 年, 单阳家庭配偶阳转的累积概率为 0.55%, 则其配偶阳转的人数为 $5\ 000 \times 0.55\% = 28$ 人; 若在抗病毒治疗覆盖率为 90% 和安全套坚持使用率为 50% 的情况下, 根据预测结果, 所有对象观察 1 年, 单阳家庭配偶阳转的累积概率为 2.90%, 则其配偶阳转的人数为 $5\ 000 \times 2.90\% = 145$ 人。由此可见, 在抗病

毒治疗覆盖率不变(90%)的情况下, 如果单阳家庭坚持使用比例从 50% 提高到 90%, 可以减少 80.7% (117/145) 的单阳家庭配偶阳转的风险。见图 2。

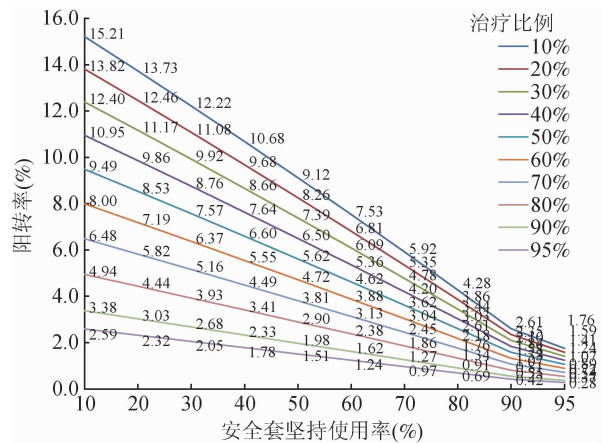


图2 贝努利过程模型拟合 HIV 单阳家庭安全套坚持使用率对配偶阳转的影响预测

(2) 安全套坚持使用率一定水平情况下, 抗病毒治疗覆盖率对配偶阳转的作用: 根据调查地区的既往单阳家庭数并结合新报告的单阳家庭数, 假定调查地区有单阳家庭 5 000 个, 若单阳家庭安全套坚持使用率为 90% 且抗病毒治疗覆盖率为 90% 的情况下, 根据预测结果, 所有对象观察 1 年, 单阳家庭配偶阳转的累积概率为 0.55%, 其配偶阳转的人数为 $5\ 000 \times 0.55\% = 28$ 人; 若单阳家庭安全套坚持使用率为 90% 且抗病毒治疗覆盖率为 50% 的情况下, 所有对象观察 1 年, 单阳家庭配偶阳转的累积概率为 1.58%, 其配偶阳转的人数为 $5\ 000 \times 1.58\% = 79$ 人。由此可见, 在安全套坚持使用率 90% 不变情况下, 如果单阳家庭抗病毒治疗覆盖率从 50% 提高到 90%, 可以减少 64.5% (51/79) 的配偶阳转的风险。见图 3。

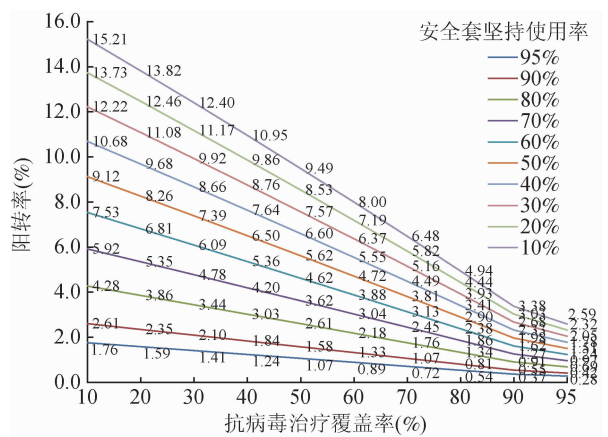


图3 贝努利过程模型拟合 HIV 单阳家庭抗病毒治疗覆盖率对配偶阳转的影响预测

(3)在安全套坚持使用率和抗病毒治疗覆盖率一定水平情况下,性行为频次对配偶阳转的作用:如果单阳家庭安全套坚持使用率和抗病毒治疗覆盖率均为90%的情况下,1年内单阳家庭发生性行为频次分别为20次和80次时,其配偶阳转的累积阳转概率分别为0.28%和1.23%,也即单阳家庭阳性方性行为频次从20次增加到80次时,可以增加4.4倍配偶阳转的风险。见图4。如果单阳家庭安全套坚持使用率为50%且抗病毒治疗覆盖率为90%的情况下,1年内单阳家庭发生性行为频次分别为20次和80次时,其配偶阳转的累积阳转概率分别为0.99%和4.39%,也即单阳家庭阳性方性行为频次从20次增加到80次时,可以增加4.4倍配偶阳转的风险。见图5。由此可见,在安全套坚持使用率较低情况下,通过减少配偶间性行为频次可以有效降低配偶阳转的风险。

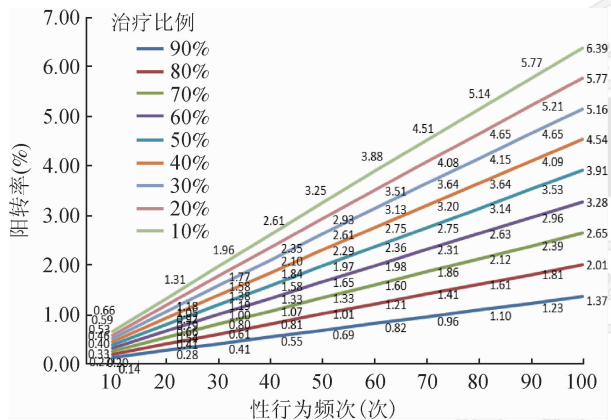


图4 贝努利过程模型拟合 HIV 单阳家庭安全套坚持使用率 90%水平下性行为频次对配偶阳转的影响预测

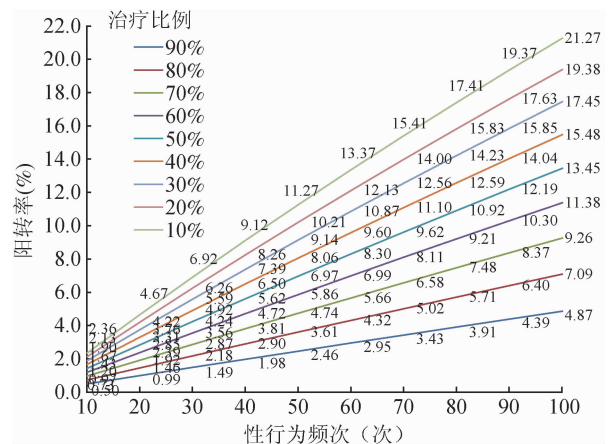


图5 贝努利过程模型拟合 HIV 单阳家庭安全套坚持使用率 50%水平下性行为频次对配偶阳转的影响预测

讨 论

国外有多项研究结果证实,通过抗病毒治疗可

以减少单阳家庭配偶间 HIV 传播的风险^[19-20]。一项前瞻性研究分析发现,坚持使用安全套可以减少配偶间 93%性传播风险^[16]。在国内的一项前瞻性队列研究结果证实,抗病毒治疗可以减少单阳家庭间 67%的传播风险^[21]。

数学模型对于预测 HIV 流行及防治措施的效果非常有用^[22]。本次对于单阳家庭 HIV 性传播预防的动力学模型,采取的是累积概率模型即贝努利过程模型^[6-9],单阳家庭阴性配偶感染结果(1=阳性,0=阴性)符合该模型的特点。通过模型模拟了抗病毒治疗覆盖率、安全套坚持使用等措施对单阳家庭配偶传播的影响作用大小。分别模拟出单阳家庭 HIV 新发感染率及减少的 HIV 新发感染人数。

从模拟的结果看,安全套坚持使用率对于预防单阳家庭配偶阳转的作用贡献最大。在实际干预工作中,如果在抗病毒治疗比例达到 90%的情况下,如果单阳家庭坚持使用比例从 50%提高到 90%,可以减少 80.7%的配偶阳转的风险(以 5 000 个单阳家庭随访 1 年统计可以减少 117 个单阳家庭配偶阳转)。同时,从模型拟合结果也看到,在安全套坚持使用率达到 90%情况下,如果单阳家庭阳性方接受抗病毒治疗的比例从 50%提高到 90%,可以减少 64.5%的配偶阳转的风险(以 5 000 个单阳家庭随访 1 年统计可以减少 51 个单阳家庭配偶阳转)。另外,结果还提示,性行为频次对配偶阳转的有比较重要影响作用,在安全套坚持使用率和抗病毒治疗覆盖率一定情况下,通过减少配偶间性行为频次从而降低配偶阳转的风险。

另外,当安全套坚持使用率和抗病毒治疗覆盖率均达到 90%水平下,单阳家庭配偶间性传播的风险降到很低的水平,年累积阳转率仅为 0.55%。模型拟合的结果是建立在干预措施达到一定水平的情况下所能达到的预防效果,对于每个单阳家庭,要具体分析评估各项措施的可行性并给予指导,如对于有生育需求的单阳家庭,指导他(她)们如何将配偶间传播风险降到最低的情况下进行生育。模型拟合中,只考虑了几种主要的影响因素,如果单阳家庭双方如患有其他性传播疾病,可能会增加感染 HIV 的风险。因此,本模型结果是从群体角度的保守性估计,基于贝努利过程模型的模拟结果有待在实际工作中进一步验证。一方面可与基于艾滋病综合防治数据信息系统中的单阳家庭配偶阳转数据进行比较,另一方面可作为预防单阳家庭配偶间传播的干预措施效果的参考。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 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[R]. 北京:中华人民共和国卫生部,2011.
Ministry of Health People's Republic of China, United Nations AIDS Program, World Health Organization. Estimates of the HIV epidemic in China[R]. Beijing:Ministry of Health, 2011.
- [2] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 2011年全国艾滋病防治工作年会资料汇编[R]. 北京:中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心,2011.
National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Information on the national annual meeting on HIV/AIDS prevention and control in 2011 [R]. Beijing: National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2011.
- [3] Pearson CR, Kurth AE, Cassels S, et al. Modeling HIV transmission risk among Mozambicans prior to their initiating highly active antiretroviral therapy[J]. *AIDS Care*, 2007, 19(5): 594-604. DOI: 10.1080/09540120701203337.
- [4] Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model [J]. *Lancet*, 2009, 373(9657): 48-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61697-9.
- [5] Blower SM, Gershengorn HB, Grant RM. A tale of two futures: HIV and antiretroviral therapy in San Francisco [J]. *Science*, 2000, 287(5453): 650-654.
- [6] Pinkerton SD, Abramson PR. Evaluating the Risks: a bernoulli process model of HIV infection and risk reduction [J]. *Eval Rev*, 1993, 17(5): 504-528.
- [7] Pinkerton SD, Abramson PR. The bernoulli-process model of HIV transmission: applications and implications [M]//Holtgrave DR. *Handbook of economic evaluation of HIV prevention programs*. Boston, MA: Springer, 1998: 13-32.
- [8] Holtgrave DR, Leviton LC, Wagstaff DA, et al. Cumulative probability of HIV infection: a summary risk measure for HIV prevention intervention studies [J]. *AIDS Behav*, 1997, 1(3): 169-172. DOI: 10.1023/B:AIBE.0000002977.08417.5e.
- [9] Benotsch EG, Mikytuck JJ, Ragsdale K, et al. Sexual risk and HIV acquisition among men who have sex with men travelers to Key West, Florida: a mathematical modeling analysis [J]. *AIDS Patient Care STDs*, 2006, 20(8): 549-556. DOI: 10.1089/apc.2006.20.549.
- [10] Rotella JJ, Dinsmore SJ, Shaffer TL. Modeling nest survival data: a comparison of recently developed methods that can be implemented in MARK and SAS [J]. *Anim Biodiv Conserv*, 2004, 27(1): 187-205.
- [11] Kroese DP, Taimre T, Botev ZI. *Handbook of monte carlo methods* [M]. Hoboken: John Wiley & Sons, 2011.
- [12] Tang HL, Wu ZY, Mao YR, et al. Risk factor associated with negative spouse HIV seroconversion among sero-different couples: a nested case-control retrospective survey study in 30 counties in rural China [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164761. DOI: 10.1371/journal.pone.0164761.
- [13] Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology* [M]. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2008.
- [14] 汤后林,毛宇嵘,许娟,等. 盈江县新发现HIV/AIDS病例的配偶感染状况及相关行为调查[J]. *中国艾滋病性病*, 2014, 20(6): 409-411. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2014.06.011.
Tang HL, Mao YR, Xu J, et al. An analysis on HIV infection situation and related behaviors among married couples whose spouses newly diagnosed HIV infection in Yingjiang County, Yunnan Province [J]. *Chin J AIDS STD*, 2014, 20(6): 409-411. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2014.06.011.
- [15] Boily MC, Baggaley RF, Wang L, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(2): 118-129. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70021-0.
- [16] Del Romero J, Castilla J, Hernando V, et al. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2010, 340: C2205. DOI: 10.1136/bmj.c2205.
- [17] Pinkerton SD, Abramson PR. Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission [J]. *Soc Sci Med*, 1997, 44(9): 1303-1312. DOI: 10.1016/S0277-9536(96)00258-4.
- [18] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 493-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1105243.
- [19] Anglemyer A, Rutherford GW, Horvath T, et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 4: CD009153. DOI: 10.1002/14651858.CD009153.pub3.
- [20] 陈方方,王岚,韩娟,等. 河南省驻马店市HIV单阳家庭阴性配偶抗体阳转率及其影响因素研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(1): 10-14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.01.003.
Chen FF, Wang L, Han J, et al. HIV sero-conversion rate and risk factors among HIV discordant couples in Zhumadian city, Henan Province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34(1): 10-14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.01.003.
- [21] He N, Duan S, Ding YY, et al. Antiretroviral therapy reduces HIV transmission in discordant couples in rural Yunnan, China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e77981. DOI: 10.1371/journal.pone.0077981.
- [22] El-Sadr WM, Coburn BJ, Blower S. Modeling the impact on the HIV epidemic of treating discordant couples with antiretrovirals to prevent transmission [J]. *AIDS*, 2011, 25(18): 2295-2299. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834c4c22.

(收稿日期:2018-01-15)

(本文编辑:斗智)