

利用线性混合效应模型分析男男性行为人群中HIV疾病进程

唐林 凌倩 吕繁 汤后林 李培龙 葛琳 陈方方 蔡畅 李东民

中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心流行病学室,北京 102206

通信作者:李东民, Email:lidongmin@chinaaids.cn

【摘要】 **目的** 了解MSM不同年龄组中CD₄⁺T淋巴细胞计数(CD₄)的进展变化,进一步探索HIV感染的疾病进程。**方法** 利用我国艾滋病综合防治基本信息系统截至2019年5月31日、≥15岁、感染途径为男男性行为、抗病毒治疗前CD₄检测次数≥2的HIV/AIDS作为研究对象,采用线性混合效应模型拟合抗病毒治疗前的CD₄平方根与感染时间之间的线性消除关系,利用含有末次HIV阴性检测日期和首次阳性检测日期的CD₄值估计截距,采用 t 检验和 Z 检验对模型参数进行检验,并反向估计从HIV阳转到达CD₄<500、<350、<200个/μl的中位时间。**结果** 纳入研究对象共计26 754例,含有HIV末次阴性检测日期的共146例;年龄为 $M=27(P_{25} \sim P_{75}: 23 \sim 35)$ 岁;线性消除模型中,15~、25~和≥35岁年龄组的截距24.84(95%CI: 23.76~25.92)、23.94(95%CI: 22.86~25.02)、23.44(95%CI: 21.91~24.96);15~、25~、35~和≥45岁年龄组的斜率为-1.31(95%CI: -1.33~-1.25)、-1.37(95%CI: -1.40~-1.33)、-1.53(95%CI: -1.58~-1.47)、-1.59(95%CI: -1.68~-1.51);从HIV抗体阳转到CD₄<500、<350、<200个/μl的中位时间分别为1.29(95%CI: 0.79~1.81)、3.92(95%CI: 3.36~4.48)和7.21(95%CI: 6.58~7.81)年,其中15~岁年龄组到达3个CD₄阈值的中位时间最长,分别为1.89(95%CI: 1.05~2.85)、4.68(95%CI: 3.80~5.77)、8.17(95%CI: 7.23~9.42)年,≥45岁年龄组到达3个CD₄阈值的中位时间最短,分别为0.68(95%CI: 0.00~1.72)、2.98(95%CI: 1.91~4.14)、5.85(95%CI: 4.62~7.16)年。**结论** MSM中CD₄的消除率随着年龄的增大而进展加快,高龄组从HIV阳转到达不同CD₄阈值的进展时间比低龄组更短,提示MSM中高龄组受HIV感染的影响更大,早诊断并及早开展治疗有助于延缓疾病进程。

【关键词】 男男性行为人群; CD₄⁺T淋巴细胞; 线性混合效应模型; 艾滋病病毒/艾滋病

基金项目: 国家科技重大专项(2017ZX10201101-002-005)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20190918-00679

Using linear mixed-effects model to analyze the progression of HIV disease, among men who have sex with men

Tang Lin, Ling Qian, Lyu Fan, Tang Houlin, Li Peilong, Ge Lin, Chen Fangfang, Cai Chang, Li Dongmin
Department of Epidemiology, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Li Dongmin, Email: lidongmin@chinaaids.cn

【Abstract】 **Objective** To understand the progression of CD₄⁺T cells (CD₄) declining rate in different age groups among MSM and to further explore the pathogenesis of HIV infection. **Methods** Data regarding MSM who were diagnosed as HIV positive, aged ≥15 years, with homosexual route of transmission and with more than two records of CD₄ count retained before antiretroviral therapy (ART), were collected from the National AIDS Comprehensive Prevention Information System until May 31, 2019. Linear mixed effect model was used to fit the linear elimination relationship between the square root of CD₄ cell count and infection time before taking up the ART. To get the intercept estimation, we used the results from CD₄ count which containing the dates of last negativity and first positivity on HIV antibody testing. Both t test and Z test were used to test the model parameters. Median intervals from HIV seroconversion to CD₄<500, <350, <200 cells/μl were estimated. **Results** A total of 26 754 individuals were included in the study including 146 of them having records on the last date of being test negative. Their median age was 27 years old ($M=27, P_{25}-P_{75}: 23-35$). The intercept of the liner mixed models among 15-, 25- and ≥35 year olds were 24.84 (95%CI: 23.76-25.92), 23.94 (95%CI: 22.86-25.02), 23.44 (95%CI: 21.91-24.96) and the slope of the liner

mixed models among the 15–24, 25–34, 35–44 and ≥ 45 year olds were -1.31 (95% CI: -1.33 – -1.25), -1.37 (95% CI: -1.40 – -1.33), -1.53 (95% CI: -1.58 – -1.47) and -1.59 (95% CI: -1.68 – -1.51), respectively. Estimation on the median intervals from HIV seroconversion to $CD_4 < 500$, < 350 , < 200 cells/ μ l counts were 1.29 (95% CI: 0.79–1.81), 3.92 (95% CI: 3.36–4.48) and 7.21 (95% CI: 6.58–7.81), respectively. The median time of 15–24 age group from HIV seroconversion to reach the three CD_4 thresholds appeared the longest, as 1.89 (95% CI: 1.05–2.85), 4.68 (95% CI: 3.80–5.77) and 8.17 (95% CI: 7.23–9.42) years, respectively, the median time of ≥ 45 age group from HIV seroconversion to reach the three CD_4 thresholds appeared the shortest, as 0.68 (95% CI: 0.00–1.72), 2.98 (95% CI: 1.91–4.14), 5.85 (95% CI: 4.62–7.16) years, respectively. **Conclusions** Our findings suggested that the CD_4 declining rate had been accelerated along with ageing. Progression time from HIV seroconversion to different CD_4 thresholds appeared different, which was shorter in the older age group. Again, these findings showed the great impact of HIV infection among older age groups in the MSM population. Early diagnosis and treatment were bound to delay the progression of the disease.

【Key words】 Men who have sex with men; CD_4^+ T cells; Linear mixed-effects model; HIV/AIDS

Fund program: National Science and Technology Major Projects of China (2017ZX10201101–002–005)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338–20190918–00679

CD_4^+ T 淋巴细胞计数 (CD_4) 是反映 HIV 感染后疾病进程的重要生物标志物之一^[1], 国外多项研究显示^[2–6], 通过 CD_4 平方根随着时间的线性递减变化关系有助于了解 HIV 从感染到诊断发现甚至抗病毒治疗前的疾病进展状态, 而目前国内对 HIV 感染到诊断发现的队列研究相对较少, 不能直观地反映 HIV 从感染到诊断发现的疾病进程; 同时, 随着抗病毒治疗的不断推广, 尤其是近年来“发现即治疗”的防治策略的提出, 使得艾滋病的自然疾病进程更加难以观测^[7], 而利用既往的 HIV/AIDS 报告数据拟合 CD_4 衰减与感染时间之间的数量关系, 从而来反映 HIV 感染到诊断发现的疾病进程, 在国内的报道也相对较少^[8]。此外, 由于 CD_4 的重复测量形成一系列纵向数据, 同一个体重复测量次数之间不独立且存在一定的相关性, 采用传统的线性回归方法难以反映不同 CD_4 测量值之间的随机效应, 而利用线性混合效应模型处理不同测量个体之间的相关性更具优势^[9–10]。本研究利用国家艾滋病综合防治数据信息系统中男男性行为传播的病例报告数据, 采用线性混合效应模型基于全国水平探讨 HIV 感染后 CD_4 衰减与感染时间的数量变化关系, 旨在了解我国 MSM 中 HIV 感染的疾病进程。

对象与方法

1. 研究对象: 来源于我国艾滋病综合防治数据收集信息系统截至 2019 年 5 月 31 日 HIV/AIDS 报告数据。纳入标准: 年龄 ≥ 15 岁、感染途径为男男性行为传播、抗病毒治疗前 CD_4 检测次数 ≥ 2 的 HIV/AIDS。纳入研究对象共计 26 754 例, 其中含有 HIV 末次阴性检测日期记录的共计 146 例。本次研究经

过中国 CDC 性病艾滋病预防控制中心伦理委员会批准 (审批号: X190311565)。

2. 研究方法:

(1) 研究内容: ① 基本信息: 年龄、民族、文化程度等; ② 疾病相关变量: HIV 阳性诊断日期、 CD_4 检测结果、 CD_4 检测日期、末次 HIV 阴性检测日期、首次 HIV 阳性检测日期等。

(2) 线性混合效应模型: 采用线性混合效应模型拟合抗病毒治疗前 CD_4 随时间下降的规律, 建立 CD_4 平方根与感染时间之间的线性消除关系, $\sqrt{CD_4(t)} = a_i + (b_i \times t) + e_{ii}$, 其中 e_{ii} 是随机误差, 并利用现有数据库中含有末次 HIV 阴性检测日期与首次阳性检测日期的数据, 分别计算线性消除关系式中的截距 a_i 与斜率 b_i ^[11]。

(3) 相关定义: ① 阳转日期: 指 HIV 感染日期, 选取 HIV 末次阴性检测日期与首次阳性检测日期的时间间隔 ≤ 2 年的数据, 以末次阴性检测日期与首次阳性检测日期的中值作为阳转日期; ② 时间间隔 t_1 : 指历次 CD_4 检测日期与 HIV 阳转日期之差, 作为线性混合效应模型中 CD_4 消除模型中截距 a_i 的自变量; ③ 时间间隔 t_2 : 指历次 CD_4 检测日期与首次 CD_4 检测日期之差, 作为线性混合效应模型中 CD_4 消除模型中斜率 b_i 的自变量。

3. 统计学分析: 采用 SAS 9.4 软件进行数据的整理与分析, 采用线性混合效用模型按年龄分层计算 CD_4 平方根与感染时间之间的截距与斜率, 并通过此公式反向计算 HIV 感染到不同 CD_4 水平的时间间隔。计量资料采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 描述, 计数资料采用频数 (百分比) 描述; 模型参数检验采用 t 检验和 Z 检验。双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:研究对象 26 754 例,年龄 $M=27$ ($P_{25} \sim P_{75}: 23 \sim 35$) 岁, 25 ~ 34 岁 (占 40.52%, 10 840/26 754)、汉族 (占 94.89%, 25 386/26 754)、高中或以上文化程度 (占 72.60%, 19 422/26 754)、报告年在 2016 年以前 (占 86.26%, 23 075/26 754) 为主, 首次 CD_4 分布中, 首次 CD_4 (535 ± 200) 个/ μl , $CD_4 \geq 500$ 个/ μl (占 53.82%, 14 399/26 754)。

2. CD_4 消除模型中截距的估计: 15 ~、25 ~、 ≥ 35 岁年龄组固定截距 β_0 分别为 24.84、23.94、23.44, 代表着各年龄组总体的 CD_4 初始水平, 经过 t 检验, 各年龄组总体 CD_4 在初始水平差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 随机截距的方差估计 $\sigma_{u_0}^2$ 表示不同个体之间 (水平 2) 在初始测量的 CD_4 水平差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 残差的方差估计 $\sigma_{e_0}^2$ 表示同一个体内 (水平 1) 考虑随机截距后, 在个体内差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。全年龄组中固定截距为 $\beta_0 = 24.16$ ($P < 0.001$), 随机截距的方差估计为 $\sigma_{u_0}^2 = 12.54$ ($P < 0.001$), 表示在 MSM 个体之间初始 CD_4 水平的差异有统计学意义。见表 1。

3. CD_4 消除模型中斜率的估计: 模型中 15 ~、25 ~、35 ~、 ≥ 45 岁年龄组固定斜率 β_1 分别为 -1.31、-1.37、-1.53、1.59 ($P < 0.001$), 表示同一年龄组中的不同个体具有相同的斜率, 即 CD_4 随时间的消除率是固定的; 随机参数部分, 随机截距的方差估计 $\sigma_{u_0}^2$ 都为 0, 表示截距无随机效应; 对于时间 t_2 的随机斜率,

不同年龄组的方差估计 $\sigma_{u_1}^2$ 分别为 1.04、1.16、1.57、1.43, 经 Z 检验, 不同个体之间的 CD_4 消除率的差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。全年龄组中 CD_4 随时间的固定斜率为 $\beta_1 = -1.39$ ($P < 0.001$), 随机斜率的方差估计为 $\sigma_{u_1}^2 = 1.19$ ($P < 0.001$), 表示 CD_4 随着时间消除率在个体间的差异有统计学意义。见表 2。

4. HIV 阳转日期到不同 CD_4 水平的时间分布情况: 不同年龄组从 HIV 阳转日期到达 $CD_4 < 500$ 、 < 350 、 < 200 个/ μl 的时间分布。见表 3。其中 15 ~ 24 岁组达到 $CD_4 < 500$ 、 < 350 、 < 200 个/ μl 的中位时间最长, 分别为 1.89 (95% CI: 1.05 ~ 2.85)、4.68 (95% CI: 3.80 ~ 5.77)、8.17 (95% CI: 7.23 ~ 9.42) 年, ≥ 45 岁组达到 $CD_4 < 500$ 、 < 350 、 < 200 个/ μl 的中位时间最短, 分别为 0.68 (95% CI: 0.00 ~ 1.72)、2.98 (95% CI: 1.91 ~ 4.14)、5.85 (95% CI: 4.62 ~ 7.16) 年, 说明低年龄 CD_4 进展速度要低于高年龄组。

讨 论

据全国艾滋病疫情报告显示, 我国 HIV/AIDS 男男性行为传播在性传播中所占的比例已从 2010 年的 10.8% 上升至 2018 年的 22.7%, MSM 仍是艾滋病防控的重点人群^[12-13]。本研究显示, 纳入研究的 MSM 主要以 25 ~ 34 岁、汉族、高中及以上文化程度、首次 $CD_4 \geq 500$ 个/ μl 、报告年在 2016 年以前为主。纳入对象及其 CD_4 检测记录必须是在抗病毒治疗前的, 如果是在抗病毒治疗之后, 后续的 CD_4 进展已经不是自然状态下的进展。同时, 我国治疗标准也是不断改变的, 2004 年的治疗标准为 $CD_4 \leq 200$ 个/ μl 、2008 年为 ≤ 350 个/ μl 、2014 年为 ≤ 500 个/ μl 、2016 年对所有感染者实行“发现即治疗”防治策略^[7], 这导致 2016 年以后纳入的对象较少。

线性混合效应模型能够很好地处理不同水平之间的随机效应, 在纵向重复测量数据中有着较为广泛的应用^[1, 14]。本次研究显示, 通过线性混合效应模型从整体水平来拟合 CD_4 值与感染时间呈线性负相关, 且年龄越大斜率变化越快, 与美国、欧洲、巴西等国家 MSM 的 HIV 感染者 CD_4 变化趋势相符^[5-6, 15]; 其中模型估计的各年龄组截距与 CASCADE Collaboration^[2] 的研究 (22.98 ~ 23.40)、Lodi 等^[5] 的研究 (22.67 ~ 24.43) 结果相似, 但本研究的区间估计要略大于既往研究, 可能与随机截距模型估计过程中纳入含

表 1 CD_4^+ T 淋巴细胞消除模型随机截距的估计值

年龄组 (岁)	例数	参数	估计值 (95%CI)	s	t/Z 检验值	P 值	
15 ~	56	截距 (β_0)	24.84(23.76 ~ 25.92)	0.54	46.10 ^a	<0.001	
		随机参数					
		$\sigma_{u_0}^2$ (水平 2)	10.75	2.43	4.42 ^b	<0.001	
		$\sigma_{e_0}^2$ (水平 1)	4.20	0.61	6.87 ^b	<0.001	
25 ~	63	截距 (β_0)	23.94(22.86 ~ 25.02)	0.54	44.31 ^a	<0.001	
		随机参数					
		$\sigma_{u_0}^2$ (水平 2)	13.87	2.76	5.03 ^b	<0.001	
		$\sigma_{e_0}^2$ (水平 1)	3.81	0.50	7.70 ^b	<0.001	
≥ 35	27	截距 (β_0)	23.44(21.91 ~ 24.96)	0.74	31.59 ^a	<0.001	
		随机参数					
		$\sigma_{u_0}^2$ (水平 2)	10.04	3.18	3.16 ^b	<0.001	
		$\sigma_{e_0}^2$ (水平 1)	3.14	0.69	4.53 ^b	<0.001	
合计	146	截距 (β_0)	24.16(23.48 ~ 24.84)	0.35	69.97 ^a	<0.001	
		随机参数					
		$\sigma_{u_0}^2$ (水平 2)	12.54	1.68	7.46 ^b	<0.001	
		$\sigma_{e_0}^2$ (水平 1)	3.86	0.34	11.28 ^b	<0.001	

注: ^at 检验值; ^bZ 检验值; 截距 (β_0) 为固定参数

表 2 CD₄⁺T 淋巴细胞消除模型随机斜率的估计值

参数	估计值(95%CI)	s	t/Z 检验值	P 值
15 ~ 岁(n=9 187)				
固定参数				
截距(β_0)	-0.76(-0.79 ~ -0.73)	0.02	-49.83 ^a	<0.001
时间 t_2 (β_1)	-1.31(-1.33 ~ -1.25)	0.02	-76.65 ^a	<0.001
随机参数				
水平 2				
$\sigma_{u_0}^2$ (截距)	0.00	-	-	-
$\sigma_{u_{01}}^2$ (协方差)	0.48	0.02	24.92 ^b	<0.001
$\sigma_{u_1}^2$ (时间 t_2)	1.04	0.04	25.21 ^b	<0.001
水平 1				
$\sigma_{e_{ij}}^2$	3.26	0.03	95.01 ^b	<0.001
25 ~ 岁(n=10 841)				
固定参数				
截距(β_0)	-0.79(-0.82 ~ -0.76)	0.01	-56.64 ^a	<0.001
时间 t_2 (β_1)	-1.37(-1.40 ~ -1.33)	0.02	-81.51 ^a	<0.001
随机参数				
水平 2				
$\sigma_{u_0}^2$ (截距)	0.00	-	-	-
$\sigma_{u_{01}}^2$ (协方差)	0.46	0.02	27.04 ^b	<0.001
$\sigma_{u_1}^2$ (时间 t_2)	1.16	0.04	27.33 ^b	<0.001
水平 1				
$\sigma_{e_{ij}}^2$	3.26	0.03	104.64 ^b	<0.001
35 ~ 岁(n=4 451)				
固定参数				
截距(β_0)	-0.74(-0.78 ~ -0.70)	0.02	-34.41 ^a	<0.001
时间 t_2 (β_1)	-1.53(-1.58 ~ -1.47)	0.03	-52.15 ^a	<0.001
随机参数				
水平 2				
$\sigma_{u_0}^2$ (截距)	0.00	-	-	-
$\sigma_{u_{01}}^2$ (协方差)	0.48	0.03	16.52 ^b	<0.001
$\sigma_{u_1}^2$ (时间 t_2)	1.57	0.08	18.53 ^b	<0.001
水平 1				
$\sigma_{e_{ij}}^2$	3.12	0.05	66.03 ^b	<0.001
≥45 岁(n=2 265)				
固定参数				
截距(β_0)	-0.76(-0.82 ~ -0.70)	0.03	-24.59 ^a	<0.001
时间 t_2 (β_1)	-1.59(-1.68 ~ -1.51)	0.04	-37.67 ^a	<0.001
随机参数				
水平 2				
$\sigma_{u_0}^2$ (截距)	0.00	-	-	-
$\sigma_{u_{01}}^2$ (协方差)	0.63	0.05	13.42 ^b	<0.001
$\sigma_{u_1}^2$ (时间 t_2)	1.43	0.13	11.31 ^b	<0.001
水平 1				
$\sigma_{e_{ij}}^2$	3.27	0.07	45.28 ^b	<0.001
合计(n=26 754)				
固定参数				
截距(β_0)	-0.77(-0.79 ~ -0.75)	0.01	-86.65 ^a	<0.001
时间 t_2 (β_1)	-1.39(-1.41 ~ -1.37)	0.01	-128.89 ^a	<0.001
随机参数				
水平 2				
$\sigma_{u_0}^2$ (截距)	0.00	-	-	-
$\sigma_{u_{01}}^2$ (协方差)	0.48	0.01	42.83 ^b	<0.001
$\sigma_{u_1}^2$ (时间 t_2)	1.19	0.03	43.10 ^b	<0.001
水平 1				
$\sigma_{e_{ij}}^2$	3.25	0.02	162.45 ^b	<0.001

注: ^at 检验; ^bZ 检验; -不存在随机效应

有阴性检测日期的样本量较少(仅有 146 例)以及年龄分层有关。

对于线性消除模型中截距与斜率采用的是固定截距与固定斜率,表示的是从群体水平描述 CD₄ 随感染时间的变化关系,其中既考虑了群体水平,又考虑到不同个体间存在的差异,对于探讨疾病感染进程具有一定指导意义,尤其是在国内从 HIV 阳转到诊断发现的队列研究相对较少,此次研究为 CD₄ 与感染时间之间的消除模型的构建提供了依据。对于线性消除模型中截距与斜率估计过程中年龄分层略有不同,其中斜率的估计将 ≥35 岁组又细分为 2 个年龄组,对于探讨高年龄组中 CD₄ 随时间的消除关系具有一定的参考意义。

CD₄ 作为反映 HIV 感染后的疾病进程的重要生物标志物之一,研究 HIV 感染后不同时间节点 CD₄ 水平变化情况,对于了解 HIV 感染者的疾病进程有重要意义^[16],是构建艾滋病疫情估计模型的重要基础参数。本研究的 HIV 感染者从 HIV 感染到 CD₄<500、<350、<200 个/μl 的中位时间与 Lodi 等^[5]研究所得的 1.19(95% CI: 1.12 ~ 1.26)、4.20(95% CI: 4.09 ~ 4.28)、和 7.90(95% CI: 7.76 ~ 8.09) 年相近。国内有研究表明,近年来我国 HIV-1 流行的主要亚型为 CRF01_AE 和 CRF07_BC,尤其是在 MSM 中,CRF01_AE 亚型是加快疾病进程的主要原因^[17-18]。同时,欧洲 25 个队列研究显示^[5],高年龄组的 CD₄ 进展要快于低年龄组,提示不同年龄组 CD₄ 进展快慢存在差异,与本次研究结果显示不同年龄组到达同一 CD₄ 水平的的时间随着年龄增大而进展加快基本一致,表明高年龄组机体免疫力降低,CD₄ 进展加快。此外,国外还有研究表明^[3, 19],MSM 中 CD₄ 进展速度明显要高于其他传播途径人群,可能与该人群近年来 HIV 感染的基因亚型改变有关^[20]。

本研究采用艾滋病病例报告中抗病毒治疗前且有 ≥2 次的 CD₄ 检测记录拟合 CD₄ 衰减与感染时间的数量关系,由于线性消除模型中的截距是采用含有部分 HIV 末次阴性检测日期的数据进行估计的,样本量相对较少,可能会导致截距的估计存在偏倚。

综上所述,利用 CD₄ 消除模型拟合 MSM 中 CD₄ 衰减随感染时间的数量关系,CD₄ 消除

**表 3 HIV 感染阳转到不同 CD₄⁺T 淋巴细胞水平的
时间分布(年, 95%CI)**

年龄组(岁)	CD ₄ <500 个/μl	CD ₄ <350 个/μl	CD ₄ <200 个/μl
15 ~	1.89(1.05 ~ 2.85)	4.68(3.80 ~ 5.77)	8.17(7.23 ~ 9.42)
25 ~	1.15(0.35 ~ 2.00)	3.82(2.96 ~ 4.75)	7.15(6.22 ~ 8.18)
35 ~	0.71(0.00 ~ 1.77)	3.09(2.03 ~ 4.25)	6.08(4.92 ~ 7.36)
≥45	0.68(0.00 ~ 1.72)	2.98(1.91 ~ 4.14)	5.85(4.62 ~ 7.16)
合计	1.29(0.79 ~ 1.81)	3.92(3.36 ~ 4.48)	7.21(6.58 ~ 7.81)

率随着年龄的增大而进展加快;而高年龄组从 HIV 阳转到达不同 CD₄阈值的进展时间比低年龄组更短,提示 MSM 中高年龄组受 HIV 感染的影响更大,早诊断并及时的开展抗病毒治疗有助于延缓疾病进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Tilling K, Lawton M, Robertson N, et al. Modelling disease progression in relapsing-remitting onset multiple sclerosis using multilevel models applied to longitudinal data from two natural history cohorts and one treated cohort [J]. *Health Technol Assess*, 2016, 20(81): 1-48. DOI: 10.3310/hta20810.

[2] CASCADE Collaboration. Differences in CD₄ cell counts at seroconversion and decline among 5 739 HIV-1-infected individuals with well-estimated dates of seroconversion [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 34(1): 76-83. DOI: 10.1097/00126334-200309010-00012.

[3] Kiwanuka N, Robb MO, Kigozi G, et al. HIV-1 viral subtype differences in the rate of CD₄⁺ T-cell decline among HIV seroincident antiretroviral naive persons in Rakai district, Uganda [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 54(2): 180-184. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181c98fc0.

[4] Ng OT, Lin L, Laeyendecker O, et al. Increased rate of CD₄⁺ T-cell decline and faster time to antiretroviral therapy in HIV-1 subtype CRF01_AE infected seroconverters in Singapore [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15738. DOI: 10.1371/journal.pone.0015738.

[5] Lodi S, Phillips A, Touloumi G, et al. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD₄⁺ cell count thresholds <200, <350, and <500 cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(8): 817-825. DOI: 10.1093/cid/cir494.

[6] Touloumi G, Pantazis N, Pillay D, et al. Impact of HIV-1 subtype on CD₄ count at HIV seroconversion, rate of decline, and viral load set point in European seroconverter cohorts [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(6): 888-897. DOI: 10.1093/cid/cis1000.

[7] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 版) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, 11(6): 411-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.003.

Chinese Medical Association Infectious Diseases Society HIV Hepatitis C, Chinese Center for Disease Control and Prevention. National guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2018) [J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2018, 11(6): 411-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.003.

[8] 李爱华, 江震, 段松, 等. 基于 CD₄⁺T 淋巴细胞水平反推法估计云南省德宏傣族景颇族自治州 HIV 诊断发现率 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(8): 833-836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.08.011.

Li AH, Jing Z, Duan S, et al. Estimation of HIV diagnosis rate with CD₄⁺ T-lymphocyte level and infected-time model in

Dehong Prefecture, Yunnan Province [J]. *Chin J Prev Med*, 2018, 52(8): 833-836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.08.011.

[9] Huang YX, Chen R, Dagne G. Simultaneous Bayesian inference for linear, nonlinear and semiparametric mixed-effects models with skew-normality and measurement errors in covariates [J]. *Int J Biostat*, 2011, 7(1): 8. DOI: 10.2202/1557-4679.1292.

[10] Touloumi G, Pocock SJ, Babiker AG, et al. Estimation and comparison of rates of change in longitudinal studies with informative drop-outs [J]. *Stat Med*, 1999, 18(10): 1215-1233. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(19990530)18:10<1215::aid-sim118>3.0.co;2-6.

[11] 王济川, 谢海义, Fisher JH. 多层统计分析模型: SAS 与应用 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2009.

Wang JC, Xie HY, Fisher JH. Multilevel models: applications using SAS [M]. Beijing: Higher Education Press, 2009.

[12] 黑发欣, 王璐, 秦倩倩, 等. 中国 2006-2010 年男男性行为者艾滋病疫情分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(1): 67-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.01.015.

Hei FX, Wang L, Qin QQ, et al. Epidemic characteristics of HIV/AIDS among men who have sex with men from 2006 to 2010 in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(1): 67-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.01.015.

[13] 中国疾病预防控制中心, 性病艾滋病预防控制中心, 性病控制中心. 2018 年第 3 季度全国艾滋病性病疫情 [J]. *中国艾滋病性病*, 2018, 24(11): 1075. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2018.11.01.

Chinese Center for Disease Control and Prevention, Center for STD/AIDS Prevention and Control, STD Center. Update on the AIDS/STD epidemic in China the third quarter of 2018 [J]. *Chin J AIDS STD*, 2018, 24(11): 1075. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2018.11.01.

[14] Song RG, Hall HI, Green TA, et al. Using CD₄ data to estimate HIV incidence, prevalence, and percent of undiagnosed infections in the United States [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017, 74(1): 3-9. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001151.

[15] Szwarcwald CL, Pascom ARP, de Souza Júnior PRD. Estimation of the HIV incidence and of the number of people living with HIV/AIDS in Brazil, 2012 [J]. *J AIDS Clin Res*, 2015, 6(3): 1000430. DOI: 10.4172/2155-6113.1000430.

[16] Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD₄ cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 46(1): 72-77. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318134257a.

[17] He X, Xing H, Ruan YH, et al. A comprehensive mapping of HIV-1 genotypes in various risk groups and regions across China based on a nationwide molecular epidemiologic survey [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47289. DOI: 10.1371/journal.pone.0047289.

[18] Li XS, Xue YL, Zhou LM, et al. Evidence that HIV-1 CRF01_AE is associated with low CD₄⁺T cell count and CXCR4 co-receptor usage in recently infected young men who have sex with men (MSM) in Shanghai, China [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89462. DOI: 10.1371/journal.pone.0089462.

[19] Supervie V, Marty L, Lacombe JM, et al. Looking beyond the cascade of HIV care to end the AIDS epidemic: estimation of the time interval from HIV infection to viral suppression [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 73(3): 348-355. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001120.

[20] Volz EM, Le Vu S, Ratmann O, et al. Molecular epidemiology of HIV-1 subtype b reveals heterogeneous transmission risk: implications for intervention and control [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(10): 1522-1529. DOI: 10.1093/infdis/jiy044.

(收稿日期: 2019-09-18)

(本文编辑: 斗智)