

# 多状态马尔科夫模型分析四川省泸州市 2010–2021 年抗病毒治疗 HIV 感染者的疾病转归及其影响因素

牛丹丹<sup>1</sup> 汤后林<sup>1</sup> 陈方方<sup>1</sup> 肖体呈<sup>2</sup> 陈晨<sup>2</sup> 刘宏<sup>2</sup> 吕繁<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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;<sup>2</sup>泸州市疾病预防控制中心,泸州 646000

通信作者:吕繁,Email:fanlv@chinaaids.cn

**【摘要】** 目的 构建多状态马尔科夫模型分析抗病毒治疗 HIV 感染者的疾病转归及其影响因素。方法 对四川省泸州市 2010–2021 年抗病毒治疗 HIV 感染者进行回顾性队列分析,将疾病状态划分为 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞(CD4)计数 >500、350~、200~、≤199 个/μl 和死亡(S1~S5 依次表示),构建连续时间离散状态的可逆多状态马尔科夫模型分析疾病进展规律。结果 共纳入 7 542 例抗病毒治疗 HIV 感染者,年龄  $M(Q_1, Q_3)$  为 53.4(41.2, 64.5) 岁。感染者 S3→S2 的转移强度较大。随访期间,感染者 S4→S5 的转移概率逐渐升高。抗病毒治疗 HIV 感染者疾病转归的影响因素分析结果显示,与 15~24 岁者相比,≥45 岁者 S2→S1、S3→S2 和 S4→S3 的转移强度较低,S3→S4 的转移强度较高;与单身者相比,已婚者 S3→S2 和 S4→S3 的转移强度较高,S3→S4 和 S4→S5 的转移强度较低;基线 CD4 计数 ≤500 个/μl 者 S1→S2 的转移强度高于 >500 个/μl 者;2011–2015 年被诊断者 S3→S4 的转移强度低于 2010 年及以前被诊断者。结论 抗病毒治疗 HIV 感染者倾向于向上一疾病状态转移,提示抗病毒治疗有利于免疫重建;较大年龄(≥45 岁)、已婚、基线 CD4 计数较低和 2010 年及以前被诊断均是其疾病进展的危险因素。

**【关键词】** 艾滋病病毒; 抗病毒治疗; 疾病转归; 马尔科夫模型

基金项目:中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金(2021-ZHCH330-001)

## Multi-state Markov model analysis of disease outcomes and influencing factors in HIV infected individuals receiving antiretroviral therapy in Luzhou of Sichuan province, 2010-2021

Niu Dandan<sup>1</sup>, Tang Houlin<sup>1</sup>, Chen Fangfang<sup>1</sup>, Xiao Ticheng<sup>2</sup>, Chen Chen<sup>2</sup>, Liu Hong<sup>2</sup>, Lyu Fan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Epidemiology, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; <sup>2</sup>Luzhou Prefectural Center for Disease Control and Prevention, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Lyu Fan, Email: fanlv@chinaaids.cn

**【Abstract】 Objective** To construct a multi-state Markov model and analyze the disease outcomes and its influencing factors in HIV infected individuals receiving antiretroviral therapy. **Methods** A retrospective cohort analysis was conducted in HIV infected individuals receiving antiretroviral therapy in Luzhou of Sichuan province from 2010 to 2021. The disease status was

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220401-00251

收稿日期 2022-04-01 本文编辑 斗智

引用格式:牛丹丹,汤后林,陈方方,等.多状态马尔科夫模型分析四川省泸州市 2010-2021 年抗病毒治疗 HIV 感染者的疾病转归及其影响因素[J].中华流行病学杂志,2022,43(9):1394-1400. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220401-00251.

Niu DD, Tang HL, Chen FF, et al. Multi-state Markov model analysis of disease outcomes and influencing factors in HIV infected individuals receiving antiretroviral therapy in Luzhou of Sichuan province, 2010-2021[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(9):1394-1400. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220401-00251.



divided into CD4<sup>+</sup>T lymphocytes (CD4) counts >500 cells/ $\mu$ l, 350-500 cells/ $\mu$ l, 200-349 cells/ $\mu$ l,  $\leq$  199 cells/ $\mu$ l and death indicated by S1-S5 in turn. A reversible continuous-time discrete-state multi-state Markov model was constructed for the analysis of disease progression features. **Results** A total of 7 542 HIV infected individuals receiving antiretroviral therapy were included, and the median age ( $Q_1, Q_3$ ) was 53.4 (41.2, 64.5) years old. The transition intensity of S3 $\rightarrow$ S2 was higher. During follow-up, the transition probability of S4 $\rightarrow$ S5 increased gradually. Influencing factors analysis of disease outcomes in HIV infected individuals receiving antiretroviral therapy showed that compared with individuals 15-24 years old, the transition intensities of S2 $\rightarrow$ S1, S3 $\rightarrow$ S2 and S4 $\rightarrow$ S3 were lower and the transition intensity of S3 $\rightarrow$ S4 was higher in individuals  $\geq$ 45 years old. Compared with single individuals, the transition intensities of S3 $\rightarrow$ S2 and S4 $\rightarrow$ S3 were higher and the transition intensities of S3 $\rightarrow$ S4 and S4 $\rightarrow$ S5 were lower in married individuals. The transition intensity of S1 $\rightarrow$ S2 was higher in individuals with baseline CD4 counts  $\leq$ 500 cells/ $\mu$ l than in individuals with baseline CD4 counts >500 cells/ $\mu$ l. The transition intensity of S3 $\rightarrow$ S4 in individuals diagnosed during 2011-2015 was lower than that in individuals diagnosed in 2010 and before. **Conclusions** HIV infected individuals receiving antiretroviral therapy tended to shift to the previous disease status, suggesting that antiretroviral therapy was conducive to immune reconstitution. Older age ( $\geq$ 45 years old), being married, low baseline CD4 counts and being diagnosed in 2010 and before were the risk factors for disease progression.

**【 Key words 】** HIV; Antiretroviral therapy; Disease outcomes; Markov model

**Fund program:** Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2021-ZHCH330-001)

艾滋病作为一种严重威胁人类健康的传染病,其流行给社会带来巨大挑战<sup>[1]</sup>。为清晰认识该疾病的进展规律,帮助分析其传播特征和流行现状,学者们开始尝试通过数学模型进行 HIV 感染者疾病转归的探索<sup>[2-3]</sup>。1989 年 Longini 等<sup>[4]</sup>率先使用多状态马尔科夫模型开展艾滋病自然病程研究,将疾病进程划分为 5 个阶段:①已感染且抗体阴性;②抗体阳性且无症状;③艾滋病前期;④艾滋病临床阶段;⑤死亡,估算出潜伏期和不同感染阶段间的转移概率。随着抗病毒治疗(ART)药物的广泛使用,艾滋病由一种致死性疾病变成可防可控的慢性传染病<sup>[5]</sup>,国外学者陆续对 ART 的 HIV 感染者(感染者)疾病进展规律开展研究,例如 2019 年 Wang 等<sup>[6]</sup>通过构建多状态马尔科夫模型对 ART 感染者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞(CD4)计数变化规律进行分析,发现种族、地区和传播途径等影响 ART 感染者疾病转归,对 ART 感染者相关防控具有重要指导意义。我国 2016 年对所有 HIV 感染者均建议实施 ART<sup>[7]</sup>,全国范围的 ART 覆盖率也由 2005 年的 9.8% 上升至 2020 年的 92.9%<sup>[8]</sup>,然而,国内尚未针对 ART 感染者的疾病转归及其影响因素开展相关研究。本研究构建连续时间离散状态的多状态马尔科夫模型分析 2010-2021 年四川省泸州市 ART 感染者的疾病转归及其影响因素,为制定艾滋病防控策略及卫生资源的合理分配提供参考依据。

## 资料与方法

1. 资料来源:我国艾滋病综合防治信息系统。2010-2021 年四川省泸州市 ART 感染者作为研究对象进行回顾性队列分析,启动 ART 时年龄 $\geq$  15 岁。观测指标包括:①社会人口学信息:年龄、性别、婚姻状况和文化程度;②CD4 计数随访信息:随访次数、检测时间和检测结果;③其他信息:死亡时间、诊断年份、ART 年份和病毒载量。排除标准:①仅有 1 次 CD4 计数随访记录;②CD4 计数随访信息缺失。

### 2. 相关定义:

(1) 病毒学失败<sup>[9]</sup>: ART 感染者启动 ART 的 48 周后血浆 HIV RNA 持续 $>200$  拷贝数/ml;或出现病毒学反弹:在达到病毒学完全抑制后又出现 HIV RNA $\geq 200$  拷贝数/ml 的情况。

(2) 转移强度 $[P_n(t)]^{[10]}$ : 状态间转移的瞬时风险,即在时刻  $t$  处于状态  $r$  的个体,在极短时间  $\delta t$  后转移到状态  $s$  的可能性,公式:  $P_n(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P[X(t + \delta t) = s | X(t) = r]}{\delta t}, r \neq s, rs = 1, \dots, R$ 。

(3) 转移概率 $[P_n(t_0, t)]^{[10]}$ : 时刻  $t_0$  处于状态  $r$  的个体,在未来某个时刻  $t_0+t$  处于状态  $s$  的可能性,公式:  $P_n(t_0, t) = P(\text{state } s \text{ at time } t_0 + t | \text{state } r \text{ at time } t_0)$ 。

3. 研究内容:构建连续时间离散状态的可逆多状态马尔科夫模型,对四川省泸州市 2010-2021 年 ART 感染者的疾病转归及其影响因素进行统计学分析,疾病状态划分为 5 个:①S1: CD4 计数 > 500 个/ $\mu\text{l}$ ;②S2: CD4 计数 350~500 个/ $\mu\text{l}$ ;③S3: CD4 计数 200~349 个/ $\mu\text{l}$ ;④S4: CD4 计数  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$ ;⑤S5: 死亡。其中状态 S1~S4 均为暂态, S5 为吸收态,即病程不能从死亡转移至其他状态。见图 1。根据文献将年龄、性别、文化程度、婚姻状况、基线 CD4 计数水平、诊断年份、ART 年份和病毒学失败情况作为研究变量纳入模型,分析 ART 感染者疾病转归的影响因素。

4. 统计学分析:采用 SPSS 21.0 软件进行数据整理和分析,非正态分布的计量资料采用  $M(Q_1, Q_3)$  表示;计数资料采用频数和构成比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;使用 R 4.1.2 软件的 msm 软件包进行多状态马尔科夫模型构建、转移强度和转移概率估计<sup>[11]</sup>,模型主要采用 Quasi-Newton 迭代法进行转移强度和转移概率的最大似然估计,影响因素分析时对分类变量设置哑变量,各变量对状态间转移强度的影响采用 HR 值(95%CI)表示。双侧检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

### 结 果

1. 基本情况:2010-2021 年四川省泸州市共有 7 542 例 ART 感染者纳入研究,随访时间  $M(Q_1, Q_3)$  为 2.4(1.5, 4.6) 年。ART 感染者年龄  $M(Q_1, Q_3)$  为 53.4(41.2, 64.5) 岁,  $\geq 45$  岁感染者占 68.3%(5 154/7 542);基线 CD4 计数水平 >500 个/ $\mu\text{l}$  者占 8.8%(667/7 542);ART 感染者的诊断年份和 ART 年份在 2016-2021 年分别占 76.7%(5 787/7 542) 和 77.2%(5 824/7 542)。见表 1。

2. ART 感染者的疾病转归情况:

(1)随访期疾病状态转移频数(表 2):1 108 次从 CD4 计数 >500 个/ $\mu\text{l}$  转移至 350~500 个/ $\mu\text{l}$ , 1 352 次从 CD4 计数为 350~500 个/ $\mu\text{l}$  转移至 200~349 个/ $\mu\text{l}$ , 1 119 次从 CD4 计数为 200~349 个/ $\mu\text{l}$  转移至  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$ , 357 次从 CD4 计数  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$  转移至死亡,以此类推。

(2)随访期疾病状态间转移强度(表 3):CD4 计数水平从 200~349 个/ $\mu\text{l}$  至 350~500 个/ $\mu\text{l}$  的转移强度较大(0.814),其次是从  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$  转移至 200~349 个/ $\mu\text{l}$  (0.802) 和从 350~500 个/ $\mu\text{l}$  转移至 >500 个/ $\mu\text{l}$  (0.688)。CD4 计数水平从  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$  转移至 200~349 个/ $\mu\text{l}$  的转移强度约是从  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$  转移至死亡的 9.7 倍(0.802/0.083);CD4 计数水平从 200~349 个/ $\mu\text{l}$  转移至 350~500 个/ $\mu\text{l}$  的转移强度约是从 200~349 个/ $\mu\text{l}$  转移至  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$  的 2.4 倍(0.814/0.342);CD4 计数水平从 350~500 个/ $\mu\text{l}$  转移至 >500 个/ $\mu\text{l}$  的转移强度(0.688)高于从 350~500 个/ $\mu\text{l}$  转移至 200~349 个/ $\mu\text{l}$  的转移强度(0.657),即 CD4 计数水平从  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$  转移至 200~349 个/ $\mu\text{l}$ 、从 200~349 个/ $\mu\text{l}$  转移至 350~500 个/ $\mu\text{l}$  和从 350~500 个/ $\mu\text{l}$  转移至 >500 个/ $\mu\text{l}$  的瞬时风险较高。

(3)随访期疾病状态间转移概率:ART 感染者和疾病状态定义为可逆性转移,故可以停留在原状态、向上一疾病状态转移或者向下一疾病状态转移,按照 1、3、5、7、9 和 12 年的 6 个时间节点比较 ART 感染者各疾病状态转移概率(图 2)。随访期间,CD4 计数水平从 >500 个/ $\mu\text{l}$  转移至 350~500 个/ $\mu\text{l}$  和从 350~500 个/ $\mu\text{l}$  转移至 >500 个/ $\mu\text{l}$  的转移概率先升高后降低,在第 3 年达到峰值;CD4 计数水平从 350~500 个/ $\mu\text{l}$  转移至 200~349 个/ $\mu\text{l}$ 、从 200~349 个/ $\mu\text{l}$  转移至 350~500 个/ $\mu\text{l}$ 、从 200~349 个/ $\mu\text{l}$  转移至  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$  和从  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$  转移至 200~349 个/ $\mu\text{l}$  的转移概率逐渐降低,从 CD4 计数水平  $\leq$

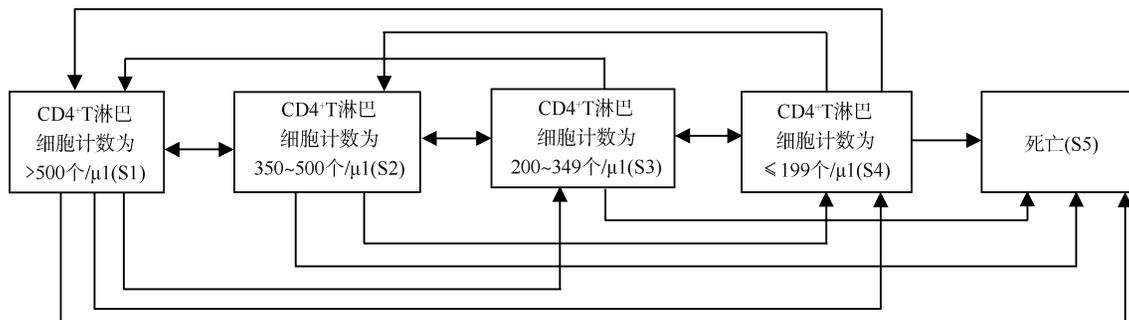


图 1 抗病毒治疗 HIV 感染者疾病转归模式图

**表 1** 2010–2021 年四川省泸州市抗病毒治疗 HIV 感染者社会人口学信息、HIV 诊断和抗病毒治疗情况

变量	合计 (n=7 542)	基线 CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数水平(个/μl)				χ <sup>2</sup> 值	P 值
		≤199(n=2 772)	200~(n=2 886)	350~(n=1 217)	>500(n=667)		
年龄组(岁)						50.43	<0.001
15~	486	125	191	116	54		
25~	830	282	313	151	84		
35~	1 072	393	421	161	97		
≥45	5 154	1 972	1 961	789	432		
性别						20.85	<0.001
男	5 452	2 085	2 042	869	53		
女	2 090	687	844	348	614		
婚姻状况						6.17	0.404
单身	3 933	1 361	1 351	583	311		
已婚	3 606	1 409	1 535	633	356		
不详	3	2	0	1	0		
文化程度						19.74	0.020
文盲	986	371	395	138	82		
小学	3 467	1 313	1 278	552	324		
初中	1 953	719	757	318	159		
高中及以上	1 136	369	456	209	102		
诊断年份						98.96	<0.001
2010 年及以前	84	29	47	5	3		
2011–2015 年	1 671	699	687	207	78		
2016–2021 年	5 787	2 044	2 152	1 005	586		
抗病毒治疗年份						160.56	<0.001
2010–2015 年	1 718	712	768	185	53		
2016–2021 年	5 824	2 060	2 118	1 032	614		
病毒学失败情况						22.51	0.001
是	544	169	223	97	55		
否	5 700	2 077	2 227	906	490		
不详	1 298	526	436	214	122		

注:χ<sup>2</sup>检验不包括不详组

**表 2** 2010–2021 年四川省泸州市抗病毒治疗 HIV 感染者随访期疾病状态转移频数矩阵(次)

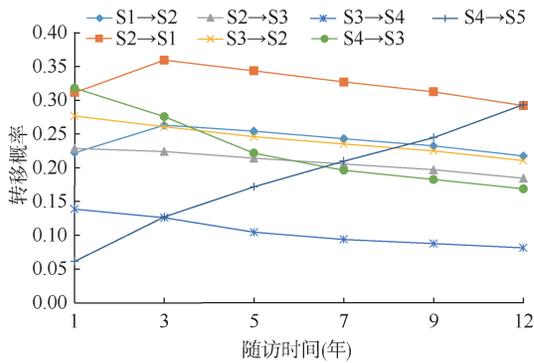
CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数水平(个/μl)	CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数水平(个/μl)				死亡
	>500	350~	200~	≤199	
>500	4 458	1 108	382	108	66
350~	1 930	3 333	1 352	240	95
200~	934	2 568	4 823	1 119	191
≤199	189	485	2 124	3 689	357
死亡	0	0	0	0	0

注:表格内数值为行状态到列状态的转移频数

**表 3** 2010–2021 年四川省泸州市抗病毒治疗 HIV 感染者随访期疾病状态转移强度矩阵

CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数水平(个/μl)	CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数水平(个/μl)				死亡
	>500	350~	200~	≤199	
>500	-0.557	0.483	0.040	0.020	0.014
350~	0.688	-1.377	0.657	0.018	0.014
200~	0.038	0.814	-1.212	0.342	0.017
≤199	0.015	0.002	0.802	-0.901	0.083
死亡	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

199 个/ $\mu\text{l}$  转移至死亡的转移概率逐渐升高。



注: S1~S5 分别代表 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数 >500、350~、200~、≤199 个/ $\mu\text{l}$  和死亡

图 2 2010~2021 年四川省泸州市抗病毒治疗 HIV 感染者不同随访时间疾病状态间转移概率

3. ART 感染者疾病转归的影响因素分析: 剔除婚姻状况信息不详者 3 例, 对 7 539 例 ART 感染者的疾病转归进行影响因素分析, 纳入变量包括年龄、性别、婚姻状况、文化程度、基线 CD4 计数水平、诊断年份、ART 年份和病毒学失败情况。单因素分

析结果显示, 所有变量均对 ART 感染者疾病转归有影响。将所有变量纳入多因素分析结果显示, 年龄、婚姻状况、基线 CD4 计数水平和诊断年份对 ART 感染者疾病转归有影响(表 4), 表 4 仅展示相邻的疾病状态转移。其他变量固定不变, 与 15~24 岁者相比, ≥45 岁 ART 感染者 S2→S1、S3→S2 和 S4→S3 的转移强度均较低, S3→S4 的转移强度较高; 与单身者相比, 已婚者 S3→S2 和 S4→S3 的转移强度较高, S3→S4 和 S4→S5 的转移强度较低; 基线 CD4 计数 ≤199 个/ $\mu\text{l}$ 、200~349 个/ $\mu\text{l}$  和 350~500 个/ $\mu\text{l}$  者 S1→S2 的转移强度均高于基线 CD4 计数 >500 个/ $\mu\text{l}$  者; 2011~2015 年被诊断者 S3→S4 的转移强度低于 2010 年及以前被诊断者。

### 讨 论

多状态马尔科夫模型对具有多状态多阶段发展特点的艾滋病具有很强的适用性<sup>[12-13]</sup>, 目前已广泛应用于艾滋病疾病进展规律<sup>[14]</sup>、疫情估计和预

表 4 2010~2021 年四川省泸州市抗病毒治疗 HIV 感染者疾病转归的多因素分析[HR 值(95%CI)]

变量	S1→S2	S2→S1	S2→S3	S3→S2	S3→S4	S4→S3	S4→S5
年龄组(岁)							
15~	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
25~	0.78 (0.60~1.01)	0.76 (0.61~0.95) <sup>a</sup>	0.84 (0.62~1.13)	0.83 (0.65~1.06)	1.16 (0.79~1.70)	0.95 (0.73~1.24)	0.58 (0.28~1.19)
35~	1.00 (0.78~1.28)	0.76 (0.60~0.94) <sup>a</sup>	0.89 (0.66~1.18)	0.80 (0.62~1.01)	1.01 (0.69~1.49)	0.73 (0.56~0.95) <sup>a</sup>	1.03 (0.54~1.96)
≥45	1.06 (0.84~1.34)	0.64 (0.52~0.78) <sup>a</sup>	0.90 (0.69~1.18)	0.60 (0.48~0.75) <sup>a</sup>	1.52 (1.07~2.16) <sup>a</sup>	0.75 (0.59~0.96) <sup>a</sup>	1.74 (0.97~3.10)
婚姻状况							
单身	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
已婚	1.06 (0.91~1.23)	1.08 (0.95~1.22)	1.14 (0.99~1.32)	1.19 (1.06~1.34) <sup>a</sup>	0.85 (0.73~0.98) <sup>a</sup>	1.17 (1.05~1.30) <sup>a</sup>	0.52 (0.40~0.68) <sup>a</sup>
基线 CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数水平(个/ $\mu\text{l}$ )							
≤199	2.41 (1.85~3.14) <sup>a</sup>	0.69 (0.47~1.01)	1.23 (0.77~1.96)	0.66 (0.37~1.15)	1.07 (0.58~1.95)	0.72 (0.40~1.28)	0.48 (0.15~1.50)
200~	1.98 (1.57~2.49) <sup>a</sup>	0.83 (0.58~1.20)	1.45 (0.91~2.29)	1.46 (0.83~2.55)	0.66 (0.66~1.21)	0.70 (0.39~1.25)	1.17 (0.37~3.71)
350~	1.76 (1.37~2.27) <sup>a</sup>	1.49 (1.03~2.15) <sup>a</sup>	1.26 (0.78~2.02)	1.76 (0.97~3.19)	0.87 (0.45~1.66)	0.58 (0.28~1.21)	2.98 (0.89~9.94)
>500	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
诊断年份							
2010 年及以前	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2011~2015 年	0.75 (0.51~1.09)	0.84 (0.60~1.17)	0.84 (0.60~1.18)	1.09 (0.83~1.43)	0.66 (0.46~0.96) <sup>a</sup>	0.80 (0.57~1.10)	1.03 (0.54~1.96)
2016~2021 年	0.77 (0.52~1.14)	0.79 (0.56~1.12)	1.01 (0.71~1.43)	1.17 (0.88~1.54)	0.96 (0.66~1.40)	1.10 (0.79~1.53)	0.60 (0.31~1.16)

注: S1~S5 分别代表 CD4 计数水平(个/ $\mu\text{l}$ ): >500、350~、200~、≤199 和死亡; <sup>a</sup>P<0.05

测<sup>[15]</sup>及卫生经济学评价<sup>[16]</sup>等众多领域,积极发挥其在艾滋病研究领域的独特优势,有利于艾滋病防控策略的制定和卫生资源的合理分配。ART有效改善了 HIV 感染者的生存状况,研究 ART 感染者的疾病转归有利于个体水平 ART 效果评估并指导临床决策<sup>[17]</sup>。本研究通过构建多状态马尔科夫模型分析 ART 感染者疾病转归情况,估算了不同疾病状态转移强度和转移概率,揭示了其疾病进展情况,并通过影响因素的探索为艾滋病防控决策提供参考依据。

对 ART 感染者疾病状态转移强度的估算结果显示 CD4 计数水平从  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$  转移至 200~349 个/ $\mu\text{l}$ 、从 200~349 个/ $\mu\text{l}$  转移至 350~500 个/ $\mu\text{l}$  和从 350~500 个/ $\mu\text{l}$  转移至  $>500$  个/ $\mu\text{l}$  的瞬时风险较高,即 ART 感染者更倾向于向上一疾病状态发生转移,提示 ART 有利于感染者发生免疫重建。转移概率估算结果显示,随着时间的推移,ART 感染者 CD4 计数水平从  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$  至死亡的转移概率逐渐升高,表明 CD4 计数  $\leq 199$  个/ $\mu\text{l}$  时疾病进展加快,死亡概率增加,该发现与其他研究结果一致<sup>[18]</sup>,提示做好 CD4 计数长期连续监测的重要性,当 CD4 计数出现明显下降时,应及时分析原因并做出调整以避免死亡发生<sup>[19]</sup>。

ART 感染者疾病转归的影响因素分析提示年龄、婚姻状况、基线 CD4 计数水平和诊断年份均是其影响因素。与较低年龄组(15~24 岁)相比,较高年龄组( $\geq 45$  岁)ART 感染者向上一疾病状态转移风险较低,向下一疾病状态转移风险较高,提示较高年龄组 ART 感染者疾病进展较快,该结论与其他研究结果一致<sup>[20]</sup>;已婚 ART 感染者向上一疾病状态转移风险高于单身者,提示已婚者较有利于发生免疫重建,这与 Andualem 和 Ayele<sup>[21]</sup>研究结果不同;基线 CD4 计数  $\leq 500$  个/ $\mu\text{l}$  的 ART 感染者向下一疾病状态转移风险高于  $>500$  个/ $\mu\text{l}$  者,提示较低基线 CD4 计数加快疾病进程,与其他研究结果一致<sup>[17]</sup>,我国 2016 年将治疗标准调整为所有 HIV 感染者一经诊断均推荐接受 ART<sup>[7]</sup>,该策略有利于 HIV 感染者在基线 CD4 计数水平较高的早期被治疗,从而延缓疾病进程;2011~2015 年被诊断的 ART 感染者向下一疾病状态转移风险低于 2010 年及以前被诊断者,提示 2010 年及以前被诊断者疾病进展风险更高,考虑由于 2010 年及以前该地区 CD4 计数水平检测力度不足、ART 药物疗效有限或防控策略不够优化等原因所致。另外,Wang 等<sup>[6]</sup>、

Andualem 和 Ayele<sup>[21]</sup>、Zingoni 等<sup>[22]</sup>在研究中发现,男性和女性均可能增加 ART 感染者疾病进展的风险,Dessie 等<sup>[23]</sup>研究发现,文化程度是 HIV 感染者疾病进展的影响因素,Nosyk 等<sup>[19]</sup>研究发现,2004 年以前的 ART 感染者疾病进展风险是 2004 年及以后者的 1.2~1.5 倍,Shoko 等<sup>[24]</sup>研究发现南非地区 ART 感染者无论 CD4 计数水平高低,一旦发生病毒学失败,其死亡率将会增加,以上发现均与本研究结果不同,考虑可能由于研究地区或者样本量大小差异所致,国内对 ART 感染者疾病转归的研究较少,影响因素如治疗时长<sup>[22]</sup>、耐药性等的研究仍有待加强。

本研究构建的多状态马尔科夫模型与以往研究多以感染状态为划分标准不同,采用 CD4 计数水平描述 ART 感染者的疾病转归,除病毒载量以外,CD4 计数水平也是重要的 ART 效果评价指标,对了解机体免疫力水平变化规律至关重要,我国对 ART 感染者 CD4 计数水平长期连续的随访监测保证了数据的准确性。

本研究存在局限性。首先,对于多状态马尔科夫模型的构建较为简单,未考虑 ART 感染者疾病进程中可能出现的 ART 中断或耐药等更为复杂的情形,而这些因素或许影响疾病进程,因此更加完善的模型有待进一步研究;其次,对 ART 感染者疾病转归影响因素的研究仅是初步的探讨,鉴于样本量有限并缺乏详细的 ART 方案、耐药性或 ART 中断等个案信息,影响因素的研究可能略有欠缺,未来研究中可以考虑更全面的 ART 信息,从而详细了解 ART 感染者疾病转归的相关影响因素。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 牛丹丹:研究设计、数据整理、数据分析、论文撰写;汤后林、陈方方:研究设计、论文修改;肖体呈、陈晨、刘宏:数据整理;吕繁:研究设计、研究指导、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] Wu ZY, Chen JF, Scott SR, et al. History of the HIV epidemic in China[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2019, 16(6): 458-466. DOI:10.1007/s11904-019-00471-4.
- [2] 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. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(19971015)16:19<2191:aid-sim645>3.0.co;2-5.
- [3] Asena TF, Goshu AT. Comparison of sojourn time distributions in modeling HIV/AIDS disease progression [J]. *Biom Lett*, 2017, 54(2): 155-174. DOI: 10.1515/bile-2017-0009.
- [4] Longini IM, Clark Jr WS, Haber M, et al. The stages of HIV

- infection: waiting times and infection transmission probabilities[M]//Castillo-Chavez C. Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology. Berlin: Springer, 1990:111-137. DOI:10.1007/978-3-642-93454-4\_5.
- [5] Papa F, Felici G, Franzetti M, et al. Impact of ART-induced viral suppression on the HIV epidemic in Italy[J]. *Math Med Biol*, 2020, 37(2): 183-211. DOI: 10.1093/imammb/dqz010.
- [6] Wang LW, Krebs E, Min JE, et al. Combined estimation of disease progression and retention on antiretroviral therapy among treated individuals with HIV in the USA: a modelling study[J]. *Lancet HIV*, 2019, 6(8):e531-539. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30148-1.
- [7] Cao W, Hsieh E, Li TS. Optimizing treatment for adults with HIV/AIDS in China: successes over two decades and remaining challenges[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2020, 17(1): 26-34. DOI:10.1007/s11904-019-00478-x.
- [8] 吴尊友. 我国实现艾滋病防治策略三个 90% 的进展与挑战[J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(12):1187-1189. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.12.001.  
Wu ZY. The progress and challenges of promoting HIV/AIDS 90-90-90 strategies in China[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2016, 20(12): 1187-1189. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.12.001.
- [9] 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 年版)[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 867-884. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.002.  
AIDS and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, China Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2018) [J]. *Chin J Int Med*, 2018, 57(12): 867-884. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.002.
- [10] 石舒原, 赵厚宇, 刘志科, 等. 多状态马尔科夫模型估计 2 型糖尿病患者慢性并发症累积数量的转移概率及影响因素研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(7):1274-1279. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210128-00075.  
Shi SY, Zhao HY, Liu ZK, et al. Application of multi-state Markov model in studying transition of number of chronic complications and influencing factors in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(7):1274-1279. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210128-00075.
- [11] Jackson CH. Multi-state models for panel data: The msm Package for R[J]. *J Stat Softw*, 2011, 38(8): 1-28. DOI: 10.18637/jss.v038.i08.
- [12] 唐林, 孙坤, 陈方方, 等. 艾滋病疫情估计与预测方法研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(6): 731-738. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.024.  
Tang L, Sun K, Chen FF, et al. Progress on estimation and projection of HIV epidemics[J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(6): 731-738. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.024.
- [13] 刘世安, 李晓松, 苏茜, 等. Markov 模型对具有波动性特征传染病发病趋势短期预测的初步探讨[J]. *现代预防医学*, 2010, 37(10): 1815-1817, 1820. DOI: CNKI: SUN: XDYF.0.2010-10-006.
- Liu SA, Li XS, Su X, et al. Study on the Markov model on short-term prediction for the trends of infectious diseases with volatility characteristics by[J]. *Mod Prev Med*, 2010, 37(10): 1815-1817, 1820. DOI: CNKI: SUN: XDYF.0.2010-10-006.
- [14] Shoko C, Chikobvu D. Time-homogeneous Markov process for HIV/AIDS progression under a combination treatment therapy: cohort study, South Africa[J]. *Theor Biol Med Model*, 2018, 15(1):3. DOI:10.1186/s12976-017-0075-4.
- [15] Sun XD, Yang WM, Tang SY, et al. Declining trend in HIV new infections in Guangxi, China: insights from linking reported HIV/AIDS cases with CD4-at-diagnosis data[J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 919. DOI: 10.1186/s12889-020-09021-9.
- [16] Delacruz JJ, Brennan-Ing M, Kakolyris A, et al. The cost effectiveness of mental health treatment in the lifetime of older adults with HIV in New York City: a Markov approach[J]. *Pharmacoecoon Open*, 2021, 5(2): 221-236. DOI:10.1007/s41669-020-00238-3.
- [17] Ross JM, Ying R, Celum CL, et al. Modeling HIV disease progression and transmission at population-level: The potential impact of modifying disease progression in HIV treatment programs[J]. *Epidemics*, 2018, 23: 34-41. DOI: 10.1016/j.epidem.2017.12.001.
- [18] Binquet C, Le Teuff G, Abrahamovicz M, et al. Markov modelling of HIV infection evolution in the HAART era[J]. *Epidemiol Infect*, 2009, 137(9):1272-1282. DOI:10.1017/S0950268808001775.
- [19] 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. DOI:10.1097/QAI.0b013e3182976891.
- [20] Wang LW, Min JE, Zang X, et al. Characterizing human immunodeficiency virus antiretroviral therapy interruption and resulting disease progression using population-level data in British Columbia, 1996-2015[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(9):1496-1503. DOI:10.1093/cid/cix570.
- [21] Anduaem BD, Ayele BT. Progression of HIV disease among patients on ART in Ethiopia: application of longitudinal count models[J]. *Front Public Health*, 2020, 7: 415. DOI:10.3389/fpubh.2019.00415.
- [22] Zingoni ZM, Chirwa TF, Todd J, et al. HIV disease progression among antiretroviral therapy patients in Zimbabwe: a multistate Markov model[J]. *Front Public Health*, 2019, 7:326. DOI:10.3389/fpubh.2019.00326.
- [23] Dessie ZG, Zewotir T, Mwambi H, et al. Modelling of viral load dynamics and CD4 cell count progression in an antiretroviral naive cohort: using a joint linear mixed and multistate Markov model[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20: 246. DOI:10.1186/s12879-020-04972-1.
- [24] Shoko C, Chikobvu D, Bessong PO. A Markov model for the effects of virological failure on HIV/AIDS progression in tuberculosis co-infected patients receiving antiretroviral therapy in a rural clinic in northern South Africa[J]. *S Afr Med J*, 2020, 110(4): 313-319. DOI: 10.7196/SAMJ.2020.v110i4.13934.