

一个年龄结构模型，用于广泛获得抗逆转录病毒药物对南非艾滋病毒流行的潜在影响

Bull. Math. Biol. 72 (2010) 2180 – 2198

[hal : 01349881](#)

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, 法国邦迪
nicolas.bacaer@ird.fr

Carel Pretorius

SACEMA, DST / NRF
南非斯泰伦博斯大学 流行病学分析和建模卓越中心

Bertran Auvert

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, 凡尔赛大学, INSERM U687, 巴黎, 法国

摘要

Granich等。[柳叶刀373 (2009) 48–57]最近通过一个简单的数学模型建议，每年进行一次艾滋病毒检测，对所有检测到的HIV阳性个体立即进行抗逆转录病毒治疗，这可能导致南非该病的长期下降。它可以在几年内挽救数百万人的生命。但是，该模型表明，使用较少的测试无法实现这种下降。许多观察家指出，在实践中进行年度测试非常困难。尽管如此，仍在进行小规模试验。在本文中，我们使用了更现实的年龄结构模型。该模型表明，最近报道的高水平使用安全套可能已经导致南非艾滋病毒的长期减少。该模型还建议，例如每年进行20%人口测试的试验也会很有趣。他们在减少死亡率和发病率方面将获得相似但较小的收益。它们将更容易推广到更大的人群。它们不会导致艾滋病毒的长期持续存在。

我们的模拟最终表明，在过去的20年中，南非的发病年龄分布发生了巨大变化。这使人们对EPP / Spectrum目前使用的假设产生怀疑，这是联合国艾滋病规划署用于估计的软件。

1.简介

目前仅在南非就有超过500万的HIV阳性患者[10, p. 1]。[35]。每年有30万人死于艾滋病[10, p. 1]。[35]尽管有抗逆转录病毒计划，该计划为已检出HIV状况且CD4计数低于200的人群提供治疗。南非的治疗建议可能会将这一门槛提高到350。问题仍然是，许多艾滋病毒感染者无视自己的状况，并在感染的晚期才去医院治疗，此时CD4计数已经远远低于350或200。

建模工作[14]表明，每年进行一次HIV检测，发现每个人都立即接受抗逆转录病毒治疗，无论CD4计数如何，都可能导致HIV流行长期下降。这将挽救数以百万计的生命。该模型还表明，较低的测试频率不足以应对这种下降，但仍可以挽救大量生命。[14]中使用的模型的结构和假设相对简单，有些乐观。但是，结果令人惊讶，许多专家开始将抗逆转录病毒药物不仅视为一种治疗方法，而且还考虑作为一种可能的预防方法，

2009年，世界卫生组织召开了几次会议，以更好地了解[14]提出的战略的成本和收益。抗逆转录病毒药物（包括医学监测）每位患者每年花费几百美元[14]。即使新的“测试与治疗”策略可以挽救数百万人的生命，但部署该策略至少一到两年，每年仍将花费数十亿美元。建模可以帮助供资机构确定这样一个昂贵的项目是否值得尝试。

在本文中，我们使用年龄结构模型研究[14]的“测试和治疗”策略。我们考虑一个平均假设社区，在该社区中，年龄金字塔，艾滋病毒流行率和死亡率统计数字与南非的全国水平相同。该模型还包括自HIV感染以来的时间变量以及考虑了HIV干预历史的各种参数。当然，在模型中应包含哪些细节的问题是有争议的。与中非或西非相比，为什么这种流行病在南非如此迅速地传播尚无共识。

根据[16]，在矿山工作的大量流动人口以及相关的性工作者是一个关键因素。如果是这种情况，原则上将需要与我们的模型不同的模型，几组风险很大。但是，我们将以较高的初始HIV感染率来表示，这是性工作者及其服务对象最初流行的结果。其他作者坚持男性包皮环切术的水平较低[28]或初婚年龄相对较晚[4]的事实。这些因素仅通过HIV传播的可能性和性伴侣的特定年龄轮换率来隐式考虑。

已经有大量针对艾滋病的年龄结构模型，例如参见[2、17、18、23]。我们的目标是尝试开发最简单的年龄结构模型，以适合南非的艾滋病毒感染率和死亡率年龄数据，包括2008年的人口调查[21]。因此，结果是中等复杂性：使用抗逆转录病毒药物不同于第一种模型[2]，但是没有风险组[17]和成对对[18]，并且具有发病机理的机械假设不像[23]。我们模型的主要挑战之一是重现1990年代初期流行病的快速增长以及最近在南非观察到的水平上的稳定。

第2节介绍了模型的参数。这些方程在附录中给出。第三部分显示了我们的模型如何拟合历史数据。它还显示了在以下三种情况下对未来十年的预测：当前的抗逆转录病毒计划的继续，适度的“测试和治疗”策略（每年有20%的人口接受测试）以及密集的“测试和治疗”策略几乎如[14]中所述，但每年有50%的人口接受测试。结果表明，如果最近报道的高水平使用避孕套与现实相差不远并且还在持续，那么所有情况都会导致艾滋病毒的长期减少。但如第4节所示，额外的“测试与治疗”策略可以在未来十年中挽救大量生命，并且这一数字随着测试频率的增加而增加。因此，按[14]的要求进行的年度测试可能对未来测试的成功并不那么关键。

我们的模型还表明，在过去的十年中，南非的发病年龄分布变化很大，这可能是因为在年轻人中安全套的使用比其他群体的使用增长更快。这使人们对EPP / Spectrum软件用于计算特定年龄段的HIV发病率的方法产生怀疑。EPP / Spectrum是UNAIDS使用的估算软件。

2.模型

我们模型的方程式和参数值的摘要可以在附录中找到。我们的计算机程序可在www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/SAHIV.sci上获得，并与Scilab (<http://www.scilab.org>) 一起运行，它是与MatLab非常相似的免费软件。

2.1人口统计学

该模型包括0到100岁之间的人。模拟始于1986年（有关此选择的说明，请参见下面的2.4节）。我们想象一个社区，其年龄结构与整个南非相同。为此，使用了美国人口普查局的国际数据库[26]（图1a）。由于[26]给出了5岁年龄组的人口，因此将年龄分布在每个组中获得平滑的年龄金字塔。1986年，年龄金字塔重新定标为有20例男性出生和20例女性出生。因此，该社区共有大约1400人。

由于模拟是从1986年的感染者开始的（请参阅第2.4节），这意味着成人的最初HIV感染率约为1/1000。如果加倍时间是一年，那么艾滋病毒的流行率将在四年内达到百分之一。如果我们考虑一个更大的社区，例如100,000人，最初只有一个人被感染，那么要达到这个水平，要花十年的时间。但是，患病率在1986年非常低，而在1991年已经相当高（见第3节）。换句话说，我们认为该流行病分为两个阶段：

- 1986年左右，全国性工作者的渗透过程非常迅速，导致许多社区的患病率约为1/1000，
- 1986年以后的普遍流行病。

我们仅对此第二阶段建模。

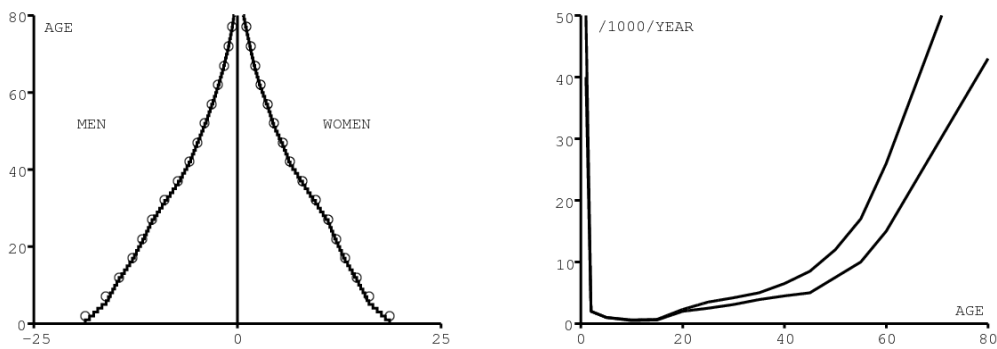


图1. (a) 1986年的年龄金字塔。(b) 按年龄划分的男性死亡率（顶部曲线）和女性死亡率（底部曲线）。

使用典型曲线[1, p. [6]用于15岁以上的HIV阴性人群的死亡率。根据[25]，我们有1990年出生的孩子

- 43/1000名女孩的婴儿死亡率（一年之前）
- 57/1000名女孩5年之前的死亡率
- 47/1000名男孩的婴儿死亡率
- 63/1000名男孩5岁之前的死亡率。

在5至15岁之间，我们尝试做出合理的选择（图1b）。

过去二十年来，南非发生了人口转变。由于这很难建模，因此我们仅以1986年以来报告的每年出生人数为基础，到[2020]推断到2020年。更具体地说，与1986年相比，考虑了出生人数的成比例减少（图2a）。

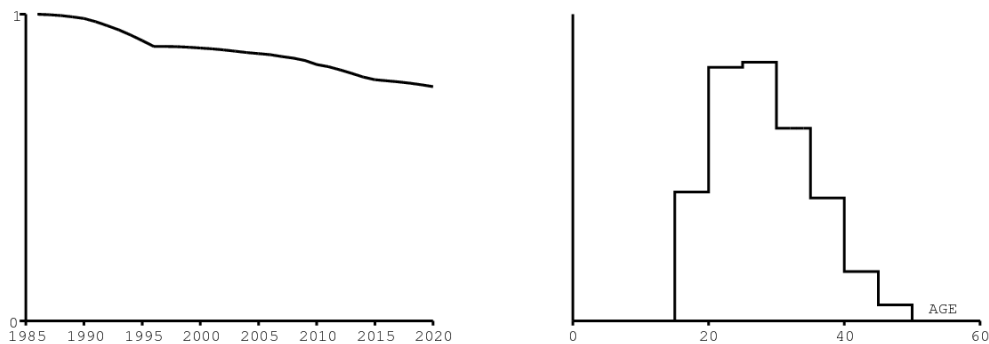


图2. (a) 与1986年相比，1986年至2020年之间报告和预测的年度出生人数减少。(b) 按年龄标准化的女性生育率（未显示垂直比例）。

尽管没有对出生过程进行机械建模，但仍需要以年龄标准化的女性生育率来估计艾滋病毒的母婴传播。5岁年龄组的曲线取自[25]，如图2b所示。为简单起见，假设每个年龄段的生育率是一致的。

2.2性行为

假设在图3a中给出了男性性伴侣的自转率与女性年龄的函数关系。因此，根据约翰内斯堡附近贫民窟的橘子农场（Orange Farm）对15至30岁的女性进行的一项研究，我们相对比较适合男性性伴侣的累积数量（图3b，来自Bertran Auvert）。但是，如果我们不考虑性伴侣人数的严重低估，则很难用我们的模型模拟再现南非艾滋病流行的迅速增长。因此，将使用校正因子，如下面第2.5节所述。

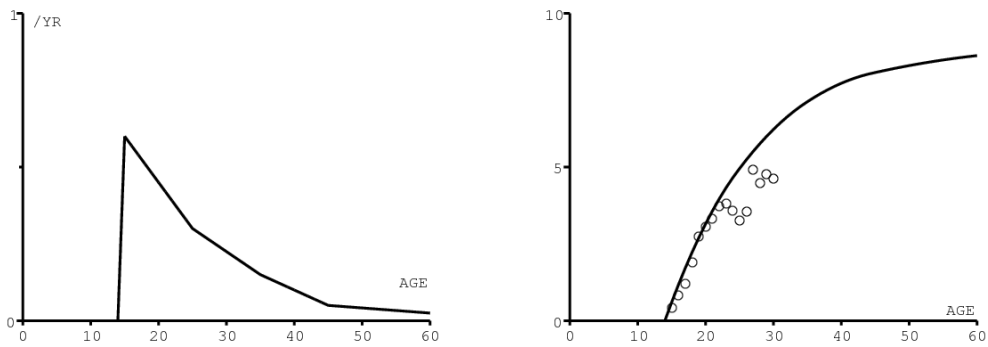


图3. (a) 根据女性年龄的男性性伴侣的轮换率。(b) 根据女性年龄划分的男性性伴侣累积数量。(a) 和 (b) 忽略漏报。

假设描述 x 岁女性如何选择 y 岁男性伴侣的函数是三角概率分布，

- 等于0 $y < x_{\min}(x)$ 和 $y > x_{\max}(x)$,
- 在最大 $y = x_{\text{opt}}(x)$,
- 线性线性关系（图4a和图4b中的实线）。

$x_{\min}(x)$, $x_{\max}(x)$ 和 $x_{\text{opt}}(x)$ 是适用于来自两个城市的数据的函数：位于开普敦市附近的古古莱图（图4a，来自M. Kamupira和L. Myer的个人通讯）和位于约翰内斯堡以西的卡尔顿维尔（图4b，来自于约翰内斯堡的个人通讯）B.威廉姆斯）。

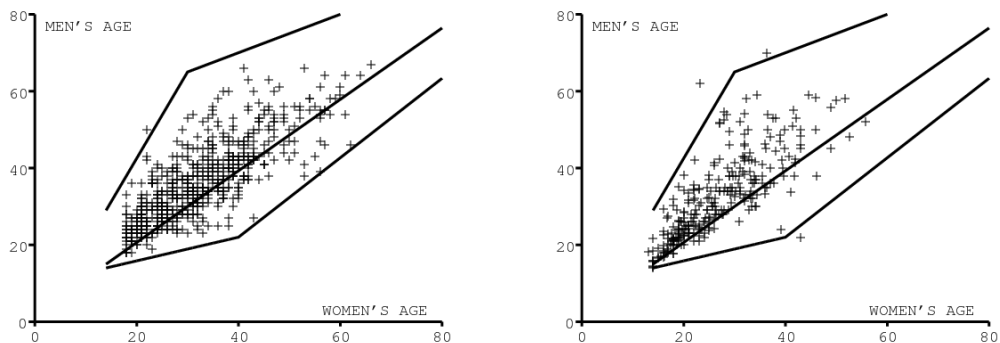


图4.根据女性年龄选择男性伴侣。这三行分别对应最小年龄，首选年龄和最大年龄。数据来自古古列 (a) 和卡尔顿维尔 (b)。

2.3使用避孕套

2002年，2005年和2008年的国家调查包含有关上次性交期间使用安全套的统计数据[21, p. 1]。45]。妇女报告的避孕套使用百分比及其置信区间可在图5a和图5b中找到，分别针对15-24岁（白色圆圈），25-49岁（黑色钻石）和超过50年的钻石（白色钻石）。1998年15-24岁和25-49岁年龄段的数据是人口统计和健康调查得出的数据的平均值[6, p. 6. 89]。注意，男性报告的避孕套使用统计数据并未考虑在内[21, p. 1]。45]，在15-24岁年龄段中明显更高。

对于我们的模型，为简单起见，假定使用是女人年龄的函数，而不是男人年龄的函数。如数据所示，它是14岁时首次性交后年龄的线性下降函数[21, p. 1. 45]。假定避孕套的最大使用量在1987年至1995年之间从0%线性增加到10%，在1995年至2007年之间从10%线性增加到80%，此后保持不变。假定避孕套的使用随着年龄的增长呈指数下降。假定它随着年龄的增长而降低的速率随时间降低，以获得与数据更好的拟合度。请参阅附录中的详细信息。

在所有年龄段，安全套的使用仍可能增加。但是，保守地认为它将保持在2008年所报告的高水平。图5a显示了该模型在20、35和60岁（某种程度上代表15-24岁，25-49岁和50岁以上年龄段）的避孕套使用时间随时间的变化。（实线）。

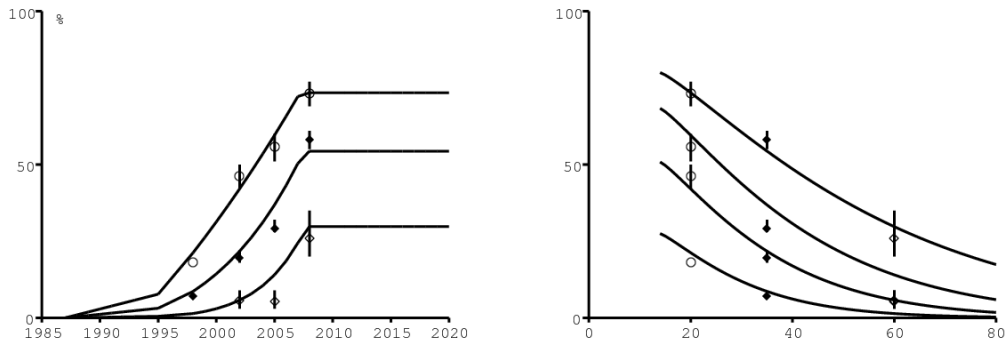


图5. (a) 模型中的20、35和60岁年龄段使用安全套的时间（实线，从上到下）和15-24、25-49和50岁年龄组的数据和更多。(b) 根据年龄在1998年，2002年，2005年和2008年使用安全套的情况（从下到上）。数据与(a)中的年龄段相同。

图5b显示了1998、2002、2005和2008年使用安全套的相同水平，但按年龄划分。至于性伴侣的数量，报告的性伴侣水平可能存在统计偏差。使用安全套，过度举报的偏见。为简化起见，我们仅调整对性伴侣数量的偏见。

2.4 艾滋病病毒，预防母婴传播和抗逆转录病毒药物

假定没有抗逆转录病毒药物的艾滋病病毒阳性人群的艾滋病相关死亡率取决于感染后的时间，而不取决于成人和5岁以上儿童的年龄。更确切地说，我们假设这对应于[14]中形状参数等于2.25的Weibull生存曲线。但是，我们的平均寿命为10年而不是11年，因为这可以更好地拟合图8a。图6a显示了将受感染妇女在20岁时的自然死亡率和AIDS死亡率相结合的生存曲线。对于5岁以下的HIV阳性儿童，在其出生的第一年内，额外的额外死亡率高达30%。我们假设5年后，超额死亡率线性回归到与成年人相同的水平。这个假设与[13]的数据非常吻合。因此，图6a显示了出生时被感染的女孩的生存曲线。

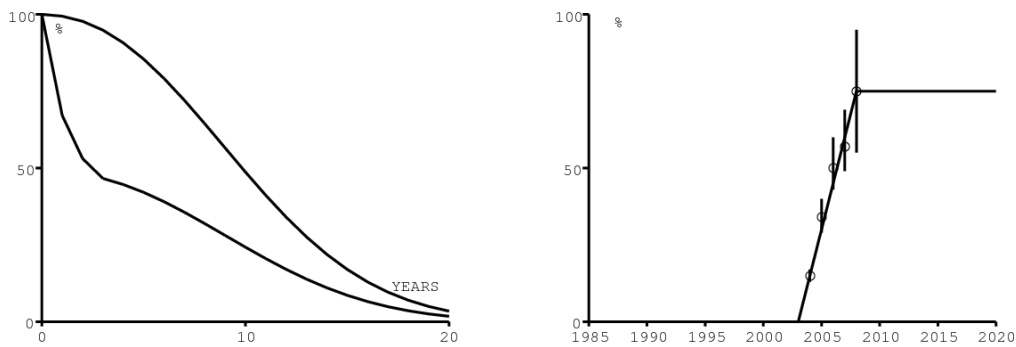


图6. (a) 受感染女孩的出生时生存曲线（底部曲线）和受感染妇女20岁时的生存曲线（顶部曲线）随感染时间的变化而变化。(b) 获得预防母婴传播的机会。

在南非，奈韦拉平自2002年以来已在公立医院开始使用。据信奈韦拉平将母婴传播HIV的可能性从40%降低到5%（请参见[23]进行进一步讨论）。在2003年至2008年之间，预防母婴传播的机会从0增加到75%，此后保持不变（图6b）。图6b中2004-2008年的数据和置信区间来自[24, p. 278]和[27, p. 101]。

假定在2003年至2007年之间，对当前抗逆转录病毒程序的访问权限从0%增加到100%（下面的图7a，虚线）。假定在该程序中，无论感染者的年龄和时间长短，只有40%的HIV感染者最终会接受抗逆转录病毒药物。选择该百分比以适合接受抗逆转录病毒药物的总人数（请参见下面的图8b）。如果有接受抗逆转录病毒药物的男性和女性人数的单独数据，那么女性人数肯定会更高，因为妇女在探望孕妇后可以接受抗逆转录病毒药物，因此我们可以使用不同的百分比。CD4阈值从200变为350，因此最终接受抗逆转录病毒治疗的HIV感染者所占百分比没有明显变化，因为治疗开始时CD4的平均计数已经远远低于200；只有当艾滋病病毒感染者开始感到非常恶心时，他们才去医院，接受检查并最终得到治疗。

如同[14]中假设的那样，接受抗逆转录病毒药物的人的传染性比不接受抗逆转录病毒药物的人低100倍，即使这有点乐观。

最后，假定接受抗逆转录病毒治疗的人的AIDS相关死亡率恒定，等于开始治疗前死亡率的一半。例如，某人在感染10年后开始使用抗逆转录病毒药物，他们因艾滋病而导致的额外死亡率从每年13.6%下降到每年6.8%，因此平均可以存活15年。感染15年后开始使用抗逆转录病毒药物的人发现，由于艾滋病而导致的额外死亡率从每年22%降至每年11%，因此平均可以存活9年。鉴于HIV阴性人群中CD4数目的可变性，很难将这些假设转化为CD4数目[14, 增补, 图1]。如[14]所述，每年有1.5%的人停止治疗。

我们假定第一个感染者是1986年进入我们的模型的。1986年进行的一项大规模调查显示，当时南非几乎没有艾滋病病毒[12]。可以任意地假定第一位感染者是一名16岁的女性。但是请注意，从老年妇女开始，因此男性性伴侣的轮换率较低，这种流行曲线会移动几年。当然，第一种情况也可能是男人。

2.5 性伴侣的传播，漏报的可能性和调整方法

一个模型必须重现南非流行病的两个特征：一开始就非常迅速地增长，并在十年内以高流行水平稳定下来。在[14]没有年龄结构的模型中，这是获得的，具有很高的初始可重复性，并假设由于行为改变，发病率随患病率呈指数下降。这也意味着当由于干预而减少患病率时，发病率往往会增加。该模型产生了逻辑曲线，因此只需调整两个或三个参数以使其适合HIV数据即可。[3]使用相同的方法。

在我们更机械的模型中，模拟表明，如图3a所示，很难通过性伴侣的旋转速度重现流行病的迅速增长。感染力涉及这一比率的乘积，该比率与夫妻传播的可能性有关（一般来说，男人与女人之间以及女人与男人之间都不同）。

即使选择较高的夫妻传播概率值（从男人到女人的传播比例为85%，从女人到男人的传播比例为50%），也必须假设男性性伴侣的真实累积数是图3b中报告的两倍。这导致了一生中男性性伴侣的累积数量趋于16，而不是8。因此，我们在2002年，2005年和2008年对HIV感染率进行了很好的调整[21]。

3.模拟

我们从2010年开始尝试了三种方案：

- 第一个采用当前的抗逆转录病毒方案（等待艾滋病病毒感染者到医院接受测试），并且该方案保持不变，
- 第二种是“测试与治疗”策略，每年要对20%的人口进行测试，
- 第三项采用“测试与治疗”策略，每年对50%的人口进行测试。

最初的“测试与治疗”策略提出了在连续时间模型[14]中每年等于1的测试率。在我们的模型中（时间步长为一年），这相当于每年覆盖率等于63%（ $1 - e^{-1} \approx 63\%$ ）。为了实施“测试与治疗”策略，我们假设在2010年至2012年之间采用率从0%线性增加到100%（图7a，实线）。

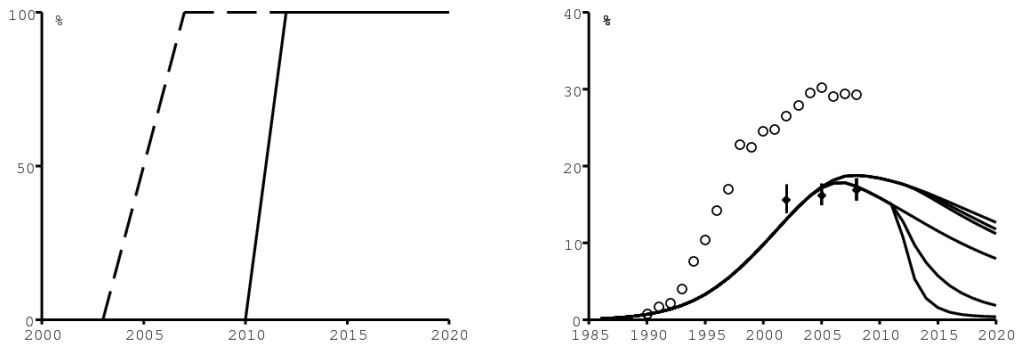


图7. (a) 访问当前的抗逆转录病毒程序（虚线）和“测试和治疗”策略（实线）。(b) 艾滋病病毒在产前诊所（圈子）和15至49岁人口中的流行（该模型顶部的三个实线，来自[21]的数据）。底部的三个实线显示15至49岁年龄段的人群中没有抗逆转录病毒药物的艾滋病病毒感染者的患病率。

首先让我们关注汇总统计信息。图7b（从上到下）显示了产前诊所的艾滋病病毒患病率，15至49岁人口中的艾滋病病毒患病率以及15至49岁人口中没有抗逆转录病毒药物的艾滋病病毒阳性人的患病率。1990-2008年来自产前诊所（白色圆圈）的数据来自[10, p. 109]。7]。15至49岁人口的黑点来自[21, p. 1. 31]。图7b顶部的实线（这三种情况很难区分）取自我们的模型，并显示了15至49岁人口的普遍性。

这两种“测试与治疗”策略对艾滋病毒的总体流行率影响很小，因为新感染人数的减少被艾滋病死亡率的降低所抵消。图7b中的底部三个实线代表没有抗逆转录病毒药物的HIV阳性人群。最低的曲线对应于测试频率最高的策略。与[14, 图4B]不同，即使在没有“测试与治疗”策略的基准情况下，艾滋病毒的患病率也会下降（并且渐近收敛到零）。当然，这并不意味着不需要新的干预。

图8a显示了死亡率，即死亡总数除以总人口。白色菱形对应于记录的死亡[22]，白色菱形对应于[1]估算的死亡，黑色菱形对应于[26]估算的死亡。最近的死亡登记人数（白钻，2007年）可能会在明年进行修订，因为延误了死亡登记的处理。我们的模型没有考虑到非艾滋病死亡率的持续下降，这是根据[26]在1990年代初期死亡率小幅下降的原因（这种下降在1980年代更为明显，数据未显示）。显然，测试频率最高的“测试与治疗”策略可以最大程度地降低死亡率。

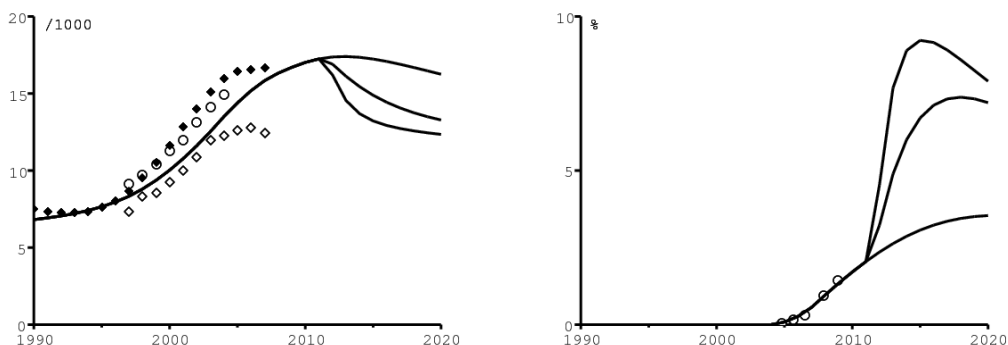


图8. (a) 死亡率。(b) 接受抗逆转录病毒药物的总人口比例。

图8b显示了该模型如何拟合接受抗逆转录病毒药物的总人口比例的数据。据报道[11, P. [16, 第16页], 2004年10月有19,500人从公共卫生部门接受抗逆转录病毒药物, 2005年7月为78,000, 2006年3月为140,000。[56], 接受抗逆转录病毒剂治疗的人数在2007年12月达到458,951, 在2008年12月达到700,500。]。在最密集的“测试与治疗”策略中, 使用抗逆转录病毒药物的人数将在2015年之后开始减少。

图9a显示了根据这三种情况在成年人 (≥ 15 岁) 中HIV的发生率。2008年曲线斜率的突然变化是由于2008年之前安全套使用量的增长以及我们假设安全套使用量在2008年之后保持不变的缘故(图5)。图9a中的圆圈(黑点)代表联合国艾滋病规划署(南非精算师协会对ASSA的估计)对成人发病率的2008年估算值[10, p. 35]。根据我们的模型, 当前的抗逆转录病毒方案的发病率仍将高于0.5% 到2020年

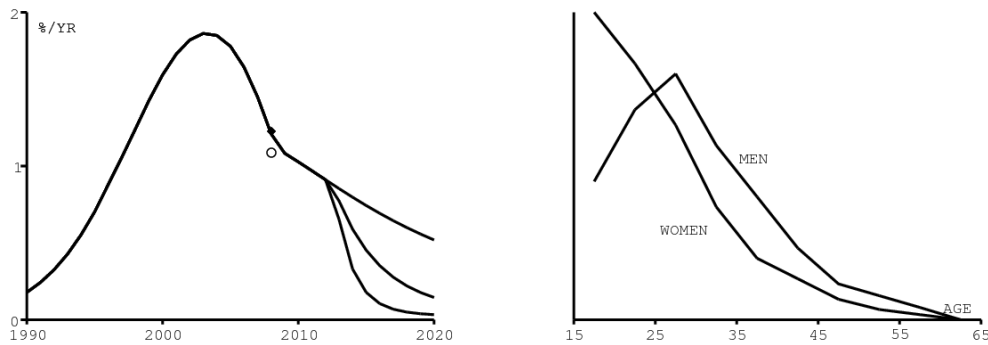


图9. (a) 该模型中的成年人 (≥ 15 岁) 艾滋病毒的发病率, 以及根据联合国艾滋病规划署(圆圈)和ASSA(黑点)得出的2008年估计值 [10, p. 35]。 (b) 根据Spectrum软件对艾滋病毒发病率的标准化年龄分布进行假设[23, p. [16]用于一般性流行病(未标明垂直比例)。

在汇总这些统计数据之后, 让我们看一下按年龄划分的统计数据。首先, 让我们回顾一下, 联合国艾滋病规划署用于估算的软件Spectrum, 假设男女艾滋病毒发病率的标准化年龄分布随时间变化是恒定的(图9b); 总发生率的时间变化由另一个软件EPP给出[23, p. 16]。

相比之下, 图10显示了我们的模型中HIV感染的年龄分布如何随时间变化。有相当大的变化。无论是男性(图10a)还是女性(图10b), 发病率最高的年龄都朝着1990年至2010年之间的年龄增长转变。这是由于安全套使用量的增加。根据图5, 年轻人的成长速度比老年人快。

请注意, Spectrum中使用的男性分布(图9b)接近2000年的分布, 最大发病率达到25至30岁。但是我们的模拟表明, 2010年将达到35左右的峰值(图10a)。同样, Spectrum用于妇女的分布(图9b)接近1990年的分布, 发病率随着年龄的增长而降低。但是, 对于2000年和2010年, 我们得到的分布完全不同。

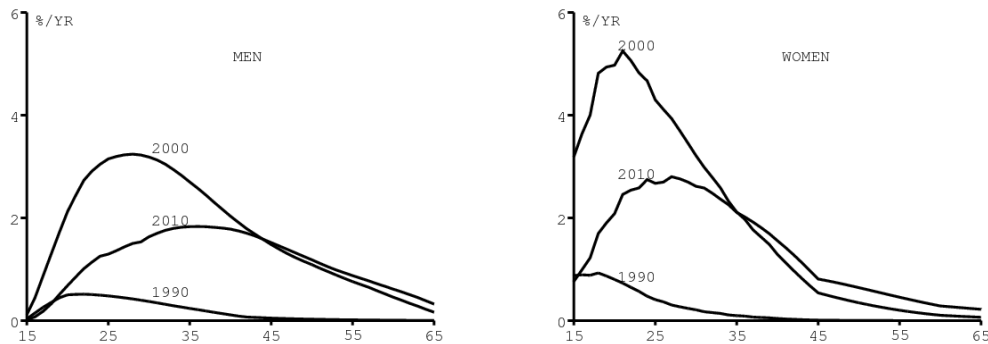
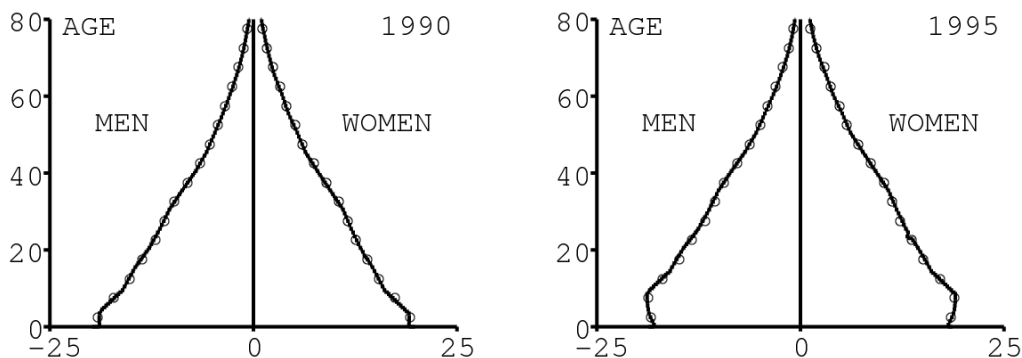


图10. (a) 1990、2000和2010年男性中艾滋病毒感染的年龄分布。 (b) 女性中艾滋病毒的发病率相同。

图11显示了模型生成的年龄金字塔。我们将金字塔每5年与[26] (白色圆圈) 给出的金字塔进行比较, 以进行检查。重要的是要具有正确的年龄结构, 以便能够根据年龄调整汇总数据和分解数据。



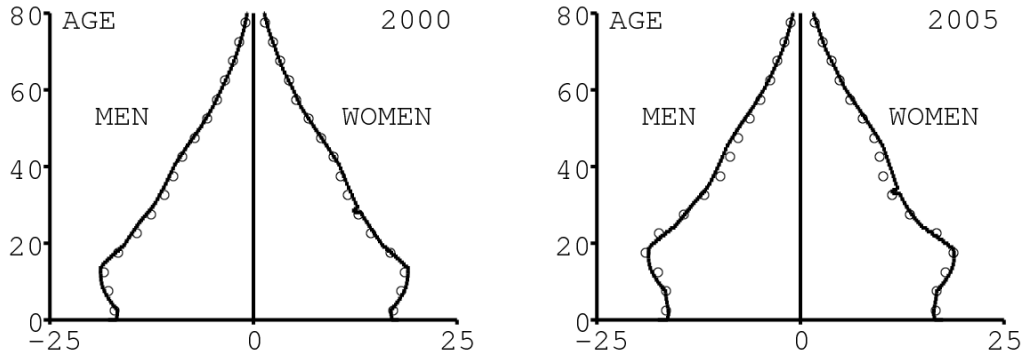
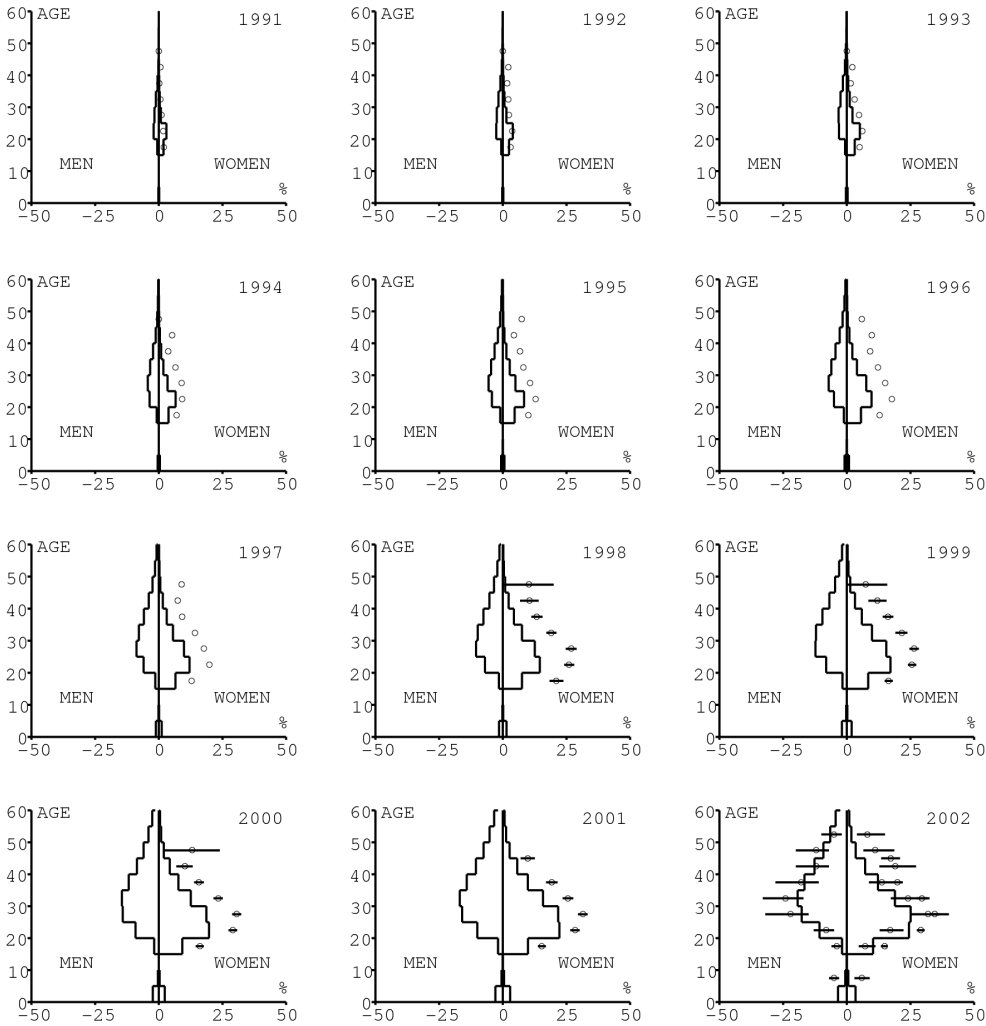


图11. 1990、1995、2000和2005年的年龄金字塔。

图12显示了该模型如何拟合1991-2008年期间5岁年龄组的HIV流行年龄数据。回想一下图7a，直到2010年之后我们的三种情况才开始有所不同。有两组数据。第一个系列代表了产前诊所中妇女中艾滋病毒的流行：在1991-1997年间[8, p. 1]中给出的数据没有置信区间。[8]和[5]中1998-2000年的置信区间，以及[7, p. 2001]中的2001-2002年。[9], 2003-2005年的[9, p. 9]。[13]和2006-2008年的[10, p. 13]。[8]。

第二组数据来自2002年[19]，2005 [20]和2008 [21]进行的三个国家调查。它们不仅涵盖妇女，还涵盖男子和儿童。置信区间在图12中用水平条表示。数据是5岁年龄组的数据，但2002年和2008年的儿童除外，他们被分为2至14岁年龄组。图12中的点设置为年龄组的中位年龄。从2002年，2005年和2008年可以看出，产前诊所的数据高估了同一年龄组女性的患病率。我们将模型的参数调整为人口数据。因此，产前诊所的数据是模拟患病率的上限。对图12中数据的拟合并不完美。2002年，老年妇女的艾滋病毒感染率明显被低估，而2005年青年妇女的艾滋病毒感染率被高估了。用2008年的数据进行调整是相当不错的。



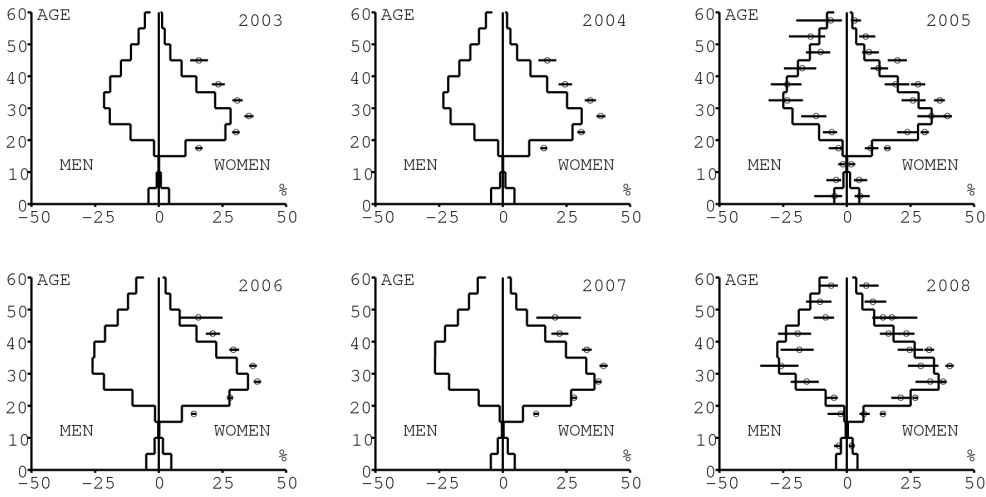


图12. 1991年至2008年按年龄（垂直轴）分男女中艾滋病毒的流行情况。数据来自产前诊所（1991-2008年）和人口调查（2002年，2005年和2008年）。

图13显示了该模型如何拟合5岁年龄组的特定年龄死亡率数据。再次有两组数据：

- 1997年至2007年的一系列死亡记录[22, p. 2]。45-48],
- 仅在1997-2004年间校正过的一系列死亡事件[1, p. 1]。169]。

根据[26]，通过将某一年的5岁年龄组的死亡人数除以该年龄组的人口，可以计算出与该数据相对应的死亡率。我们试图用校正后的死亡率调整模型。登记死亡的死亡率与死亡率之间存在显著差异，特别是对于5岁以下的儿童。

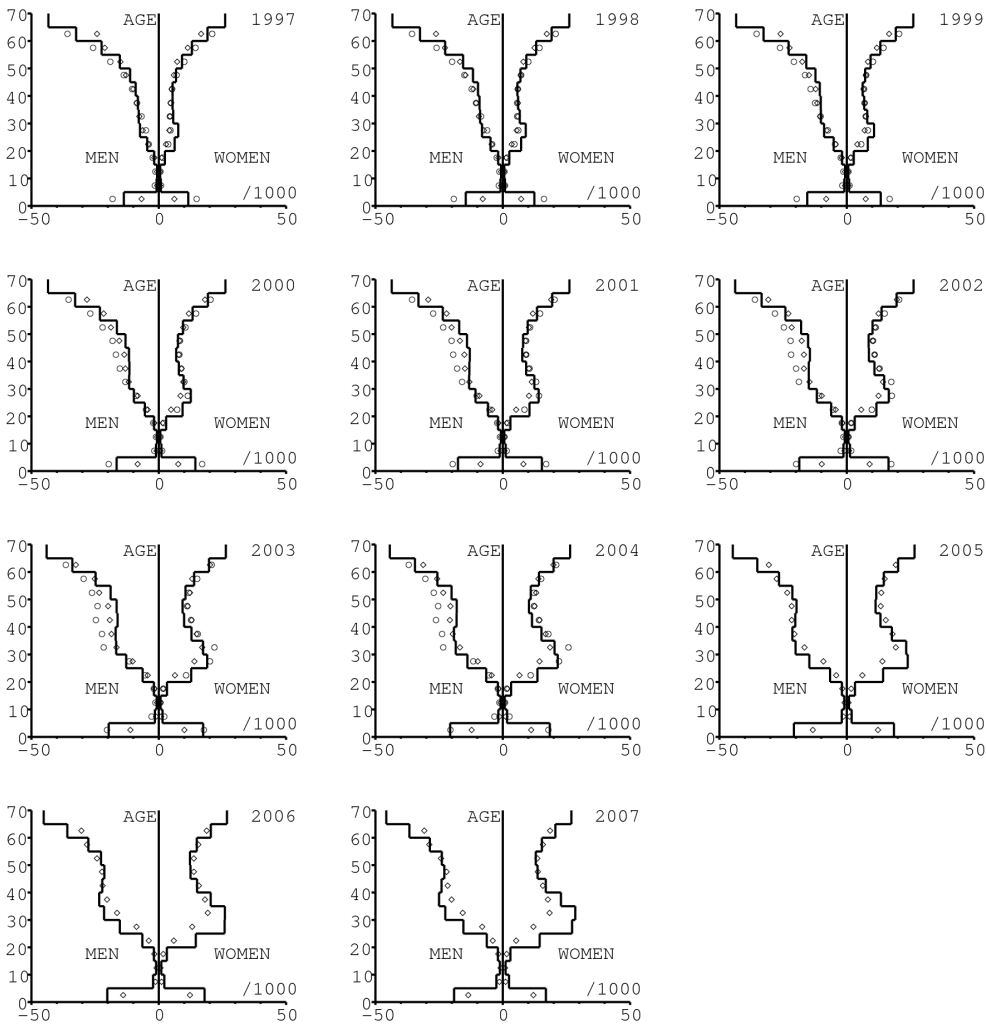


图13. 1997年至2007年随年龄变化的男性和女性死亡率（垂直轴）。数据对应于登记的死亡人数（1997-2007年）和校正的死亡人数（1997-2004年）。

4. 讨论

将图9a中曲线的差异扩大到南非整个成年人口（约3500万人）的艾滋病病毒感染率。与当前的抗逆转录病毒计划相比，在2010-2020年期间，每年有20%的人口接受检测的“测试和治疗”策略将预防850,000例新感染。每年测试50%的人口，该策略将防止140万新感染。

现在比较死亡率的图8a中的曲线。南非的总人口约为4800万。与当前的抗逆转录病毒计划相比，每年有20%的人口接受测试的“测试与治疗”策略可以防止100万例死亡。每年测试50%人口的策略将防止150万人死亡

最后，比较图8b中抗逆转录病毒药物患病率的曲线，并将其放回到南非总人口规模中。假定第一线（可能还有第二线）抗逆转录病毒药物和医学随访的费用约为每年1,000美元（更详细的讨论请参见[14]）。

每年测试20%人口的“测试与治疗”策略所代表的抗逆转录病毒药物比2010-2020年期间的当前抗逆转录病毒计划多约1400万人×年。这将额外花费140亿美元。挽救每条生命的额外费用约为14,000美元。如果测试50%的人口，则数字将是2200万人×年，220亿美元和15,000美元。

这些结论类似于[14]。但是，我们的模型表明，[14]要求的长期消除艾滋病毒的年度检测频率并不是那么关键。“测试和治疗”策略的目标将更多是在目前居住在南非的500万人口中检测出最多的HIV阳性人群，并避免在未来几年内可预见的死亡。从更实际的角度来看，这种策略提出了许多问题。但是我们的结果表明，每年仅对20%的社区进行测试就可以开始试验。南非2007年至2011年国家战略计划的目标已经是，每年对所有成年人中的四分之一进行测试（<http://www.info.gov.za/otherdocs/2007/aidsplan2007/>）。

从我们的模型中得出的第二个教训是，南非的艾滋病毒感染年龄分布可能有很大差异。这使人们怀疑联合国艾滋病规划署使用其当前版本的EPP / Spectrum软件中的假设来估计全世界的艾滋病毒统计数据。具体地说，Spectrum假定在流行期间HIV感染的年龄分布没有变化。与我们的模型不同，在Spectrum软件中，没有使用机械假设来计算发病率的时间和年龄依赖性（请参阅附录中的方程式（1） - （2））。相反，Spectrum使用EPP软件产生的成年人发病率；这种发病率取决于时间，而不取决于年龄；它是通过拟合汇总的患病率数据而获得的。然后，Spectrum假设，如果没有人口和健康调查表明该国艾滋病毒的流行，则发病年龄分布如图9b所示。如果有一个或两个调查，则从这些调查中计算出一年发病率的年龄分布[15]。但是，据认为，自流行开始以来，这样获得的年龄分布就保持不变[23, p. 15-17]。因此，频谱可以在不同年龄段之间通过EPP分配成年人的发病率。图10表明，在流行期间，发病年龄分布可能有很大差异。综上所述，我们的模型建议更改Spectrum计算随时间变化的年龄分布的方式。我们模型中的机械方法可能是替代方法。

附录：模型方程

索引 k 表示女性（ $k = f$ ）或男性（ $k = m$ ）。

- $S_k(t, x)$ 在性爱的健康人群 k 在年龄组 X 在时间 ≥ 1 牛逼（ $t \geq t_0$ ）。年龄等级 x 实际上对应于确切年龄在 $x-1$ 和 x 之间的人。
- $I_k(t, x, y)$ 是性别的人口 k 在年龄组 X 在时间 t 牛逼谁一直HIV阳性的 y 年无抗逆转录病毒药物（ $1 \leq y \leq X$ ）。
- $A_k(t, x, y)$ 是性爱的血清阳性人口 k 在年龄组 X 在时间 t 牛逼谁接受抗逆转录病毒药物和谁花 y 年（ $1 \leq y < X$ 含）感染，但没有治疗。换句话说，当被感染者不接受治疗时，计数器 y 随时间增加。在治疗期间它保持恒定。如果停止治疗，则此人会回到/隔间，并且仪表会随着时间的流逝而再次增长。

为了方便起见，我们定义

$$I_k^*(t, x) = \sum_{y \leq x} I_k(t, x, y), \quad A_k^*(t, x) = \sum_{y < x} A_k(t, x, y),$$

和 $N_k(t, x) = S_k(t, x) + I_k^*(t, x) + A_k^*(t, x)$ 。

表1定义了不同的参数及其值。更具体地说，艾滋病造成的超额死亡率为

$$\rho(x, y) = \rho_0(1 - x/4) + \rho_1(y) x/4$$

与 $\rho_0 = 0,4$ 和

$$(1 - \rho_1(1))(1 - \rho_1(2)) \cdots (1 - \rho_1(y)) = \exp(-0,0039 y^{2,25}).$$

除此以外，

$$c(t, x) = c_0(t) \exp(-c_1(t) (x - 14)^{1,2}), \quad \forall x \geq 14.$$

我们假设参数 $c_0(t)$ 在1987年至1995年期间从0%线性增加到10%，然后在1995年至2007年之间从10%线性增加到80%，此后保持不变。参数 $c_1(t)$ 在1998年之前等于0.03，在2008年线性下降到0.01，此后保持不变。给定HIV阳性儿童的生存曲线具有理想的形状（图6a），并鉴于使用安全套的数据（图5a, b），很难避免这种费力的假设。

表1.符号和参数值。

k	性别（男女）	f 要么 m	
t_0	引入艾滋病的年份	1986	[12]
\tilde{t}	时间	$t \geq t_0$	
ω	考虑的最大年龄	100年	
X	年龄	$1 \leq x \leq \omega$	
y	感染后没有抗逆转录病毒药物的时间	$1 \leq y \leq x$	
x_0	首次感染妇女的年龄	16岁	选择
$b(t_0)$	男性（和女性）每年的出生时间 t_0	20	调整

p_f	HIV传播的可能性（男女之间）	85%	调整
p_m	HIV传播的可能性（男女之间）	50%	调整
q_0	母婴传播的可能性	40%	[23]
q_1	预防母婴传播的可能性	5%	[23]
ε	人们对抗逆转录病毒药物的相对感染性	1%	[14]
ϕ	停止抗逆转录病毒药	1.5%	[14]
τ	接受艾滋病检测的年度比例	0、20、50%	
$N_k(t_0, x)$	时代金字塔 t_0	图1a	[26]
$\mu_k(x)$	如果艾滋病阴性，死亡率	图1b	[1]
$b(t)/b(t_0)$	出生的演变	图2a	[26]
$\beta(x)$	正常女性生育率	图2b	[25]
u	少报男性性伴侣	0.5	调整
$u r(x)$	男性性伴侣离职率	图3	奥维特
$s(x, y)$	男性性伴侣的选择	图4	数据
$c(t, x)$	使用避孕套	图5	[6, 21]
$\rho(x, y)$	艾滋病造成的过高死亡率	图6a	[13]
$\rho_1(y)$	成人因艾滋病而死亡	图6a	[14]
$\sigma(y)$	抗逆转录病毒死亡率	$\rho_1(y)/2$	
$h_1(t)$	预防母婴传播	图6b	[27]
$h_2(t)$	访问当前的抗逆转录病毒程序	图7a	
$h_3(t)$	访问“测试和治疗”	图7a	
ψ	目前开始使用抗逆转录病毒药物的比例	40%	调整

保留[14]的符号并设置 $J_k(t, x) = I_k^*(t, x) + \varepsilon A_k^*(t, x)$ 。假定感染力为

$$\lambda_f(t, x) = 1 - \exp\left(-p_f(1 - c(t, x)) r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z)\right),$$

$$\lambda_m(t, x) = 1 - \exp\left(-p_m \sum_z (1 - c(t, z)) r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x)\right).$$

$\lambda_f(t, x)$ 和 $\lambda_m(t, x)$ 都介于0和1之间。当HIV和抗逆转录病毒药物的流行率较低时，

$$\lambda_f(t, x) \simeq -p_f(1 - c(t, x)) r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z), \quad (1)$$

$$\lambda_m(t, x) \simeq -p_m \sum_z (1 - c(t, z)) r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x). \quad (2)$$

关于 $\lambda_f(t, x)$,

- x 岁女性的男性性伴侣的轮换率等于 $r(x)$,
- 很有可能 $s(x, z)$, 男性伴侣的年龄为 z
- 很有可能 $J_m(t, z)/N_m(t, z)$, 该男性伴侣具有传染性。

关于 $\lambda_m(t, x)$,

- 年龄的妇女 z 选择年龄段的男性 x 的概率 $s(z, x)$
- x 岁的男人有一个分享 $1/N_m(t, x)$ x 岁男性的“性需求”。

这种模式完全由妇女的选择指导。这避免了平衡男性和女性偏好的问题。在某种程度上，它看起来像经典的人口统计学模型，其中出生数量取决于妇女的数量而不是男性的数量，或者是媒介传播疾病的模型，其中蚊子以一定比例叮咬人类[2]。

新生儿艾滋病呈阳性的概率为

$$\pi(t) = \left(q_0(1 - h_1(t)) + q_1 h_1(t)\right) \frac{\sum_x \beta(x) I_f^*(t, x)}{\sum_x \beta(x) N_f(t, x)},$$

这意味着使用抗逆转录病毒药几年的妇女不会将艾滋病传播给孩子。

假定抗逆转录病毒药物的启动率为

$$\theta(t, x, y) = h_2(t) \rho(x, y) \psi / (1 - \psi) + h_3(t) \tau.$$

请注意，使用当前的抗逆转录病毒程序 ($h_2 = 1$ 和 $h_3 = 0$)，艾滋病呈阳性的人同时面临两个风险：一定程度的死亡风险 $\rho(x, y)$ 以及以一定速度启动抗逆转录病毒药物的风险（或机会） $\rho(x, y) \psi / (1 - \psi)$ 。因此， ψ 分数最终会启动抗逆转录病毒药物。

定义当时的初始条件 t_0 。 $N_k(t_0, x)$ 给出了所有 $1 \leq X \leq \omega$ 。

- 对于所有的 $1 \leq X \leq \omega$, $S_k(t_0, x) = N_k(t_0, x)$ 和 $S_m(t_0, x_0) = N_m(t_0, x_0) - 1$ 。
- 对于所有 $1 \leq Y \leq X \leq \omega$, $I_k(t_0, x, y) = 0$ 和 $I_m(t_0, x_0, 1) = 1$ 。
- $A_k(t_0, x, y) = 0$ 对于所有 $1 \leq y < X \leq \omega$ 。

用 $t \geq t_0$ 和 $1 \leq x \leq \omega - 1$, 健康人口由

$$S_k(t+1, 1) = b(t)(1 - \pi(t)),$$

$$S_k(t+1, x+1) = (1 - \mu_k(x))(1 - \lambda_k(t, x))S_k(t, x).$$

给予未经治疗的感染人群 $t \geq t_0$ 和 $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ 通过

$$I_k(t+1, 1, 1) = b(t)\pi(t),$$

$$I_k(t+1, x+1, 1) = (1 - \mu_k(x))\lambda_k(t, x)S_k(t, x),$$

$$I_k(t+1, x+1, y+1) = (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y))(1 - \theta(t, x, y))I_k(t, x, y)$$

$$+ \phi(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y))A_k(t, x, y).$$

给出了接受治疗的人群 $t \geq t_0$ 和 $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ 通过

$$A_k(t+1, x+1, y) = (1 - \phi)(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y))A_k(t, x, y)$$

$$+ (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y))\theta(t, x, y)I_k(t, x, y),$$

和 $A_k(t, 1, 1) = 0$ 对于所有 t 。

谢谢

本文的部分内容在世卫组织 [模拟抗逆转录病毒疗法对结核病和艾滋病毒影响的工作会议](#) (2009年11月4日至6日, 日内瓦) 上以及在联合国艾滋病规划署会议上“开发艾滋病毒估算模型”中作了介绍 (伦敦, 2010年1月19日至20日, <http://www.epidem.org>)。特别感谢Brian Williams的建议和Mercy Kamupira的数据共享。

书目参考

1. B. A. Anderson, H. E. Phillips, (2006), Adult mortality (age 15–64) based on death notification data in South Africa : 1997–2004, Report No. 03–09–05, Statistics South Africa, Pretoria. <http://www.statssa.gov.za>
2. R. M. Anderson, R. M. May, (1990), Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control, Oxford University Press, Oxford.
3. Bacaër, N., Ouifki, R., Pretorius, C., et coll., 2008. Modeling the joint epidemics of TB and HIV in a South African township. J. Math. Biol. 57, 557–593.
4. Bongaarts, J., 2007. Late marriage and the HIV epidemic in sub-Saharan Africa. Popul. Stud. (Camb.) 61(1), 73–83.
5. Department of Health of South Africa, (2001), National HIV and Syphilis Sero-prevalence Survey of women attending Public Antenatal Clinics in South Africa 2000.
6. Department of Health, Medical Research Council, Measure DHS+, (2002), South Africa Demographic and Health Survey 1998, Department of Health, Pretoria.
7. Department of Health of South Africa, (2003), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2002.
8. Department of Health of South Africa, (2004), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2003.
9. Department of Health of South Africa, (2006), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2005.
10. Department of Health of South Africa, (2009), 2008 National Antenatal Sentinel HIV and Syphilis Prevalence Survey, South Africa.
11. R. Dorrington, L. Johnson, D. Bradshaw, et coll., (2006), The demographic impact of HIV/AIDS in South Africa : National and Provincial Indicators for 2006, Centre for Actuarial Research, South African Medical Research Council and The Actuarial Society of South Africa.
12. Dusheiko, G. M., Brink, B. A., Conradie, J. D., et al., 1989. Regional prevalence of hepatitis B, delta, and human immunodeficiency virus infection in southern Africa : a large population survey. Am. J. Epidemiol. 129, 138–45.
13. Ferrand, R. A., Corbett, E. L., Wood, R., et al., 2009. AIDS among older children and adolescents in Southern Africa : projecting the time course and magnitude of the epidemic. AIDS 23, 2039–2046.
14. Granich, R. M., Gilks, C. F., Dye, C., et al., 2009. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model. Lancet 373(9657), 48–57.
15. Hallett, T. B., Zaba, B., Todd, J., et al., 2008. Estimating incidence from prevalence in generalized epidemics : Method and validation. PLoS Med. 5(4) : e80.
16. Hargrove, J., 2008. Migration, mines and mores : the HIV epidemic in southern Africa. South African J. Sci. 104, 53–61.
17. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., 2006. Modelling the demographic impact of HIV/AIDS in South Africa and the likely impact of interventions. Demogr. Res. 14, 541–573.
18. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., Bradshaw, D., et al., 2009. Sexual behaviour patterns in South Africa and their association with the spread of HIV : Insights from a mathematical model. Demogr. Res. 21, 289–339.
19. O. Shisana, L. Simbayi, (2002), Nelson Mandela HSRC Study of HIV/AIDS, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
20. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2005), South African National HIV Prevalence, HIV Incidence, Behaviour and Communication Survey 2005, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
21. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2008), South African National HIV Prevalence, Incidence, Behaviour and Communication Survey 2008, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
22. Statistics South Africa, (2009), Mortality and causes of death in South Africa, 2007 : Findings from death notification.
23. J. Stover, (2009), AIM : A computer program for making HIV/AIDS projections and examining the demographic and social impacts of AIDS, Futures Group International, Washington.
24. ONUSIDA, (2008), Report on the global AIDS epidemic.
25. United Nations Statistics Division, (2009), UNData.
26. US Census Bureau, (2009), International Database.
27. OMS, ONUSIDA, UNICEF, (2009), Towards universal access, scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, progress report 2009.
28. Williams, B. G., Lloyd-Smith, J. O., Gouws, E., et coll., 2006. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. PLoS Med. 3(7), 1032–1040.