

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.11.001

· 论 著 ·

2005—2017 年新疆 14 个地州市基于传染病动力学结核病流行状况定量研究

李虎玲¹, 张学良², 王 凯²

(1 新疆医科大学公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2 新疆医科大学医学工程技术学院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

[摘 要] **目的** 对新疆 14 个地(州、市)结核病发病数据进行建模分析, 定量给出新疆各地(州、市)结核病的流行状况, 并对新疆各地(州、市)结核病新发病数进行预测。**方法** 采用动力学模型对新疆 14 个地(州、市)2005—2014 年的结核病数据进行拟合, 利用 2015—2017 年结核病数据进行验证, 对验证结果进行评价, 得到各地区参数的估计值和基本再生数(R_0), 并对各地(州、市)2018—2022 年新发结核病数据进行预测。**结果** 2015—2017 年结核病数据验证结果显示, 实际值均落在预测值曲线 95% 置信区间内, 模型拟合效果良好。南疆喀什地区 R_0 为 11.38 (95% CI: 11.33~11.50), 东疆地区乌鲁木齐市和北疆地区的伊犁哈萨克自治州 R_0 分别为 5.46 (95% CI: 5.28~5.50)、2.22 (95% CI: 2.18~2.28), 南疆地区结核病疫情远高于北疆和东疆地区, 尤其是喀什地区结核病疫情最严重。2018—2022 年预测结果显示, 大部分地区结核病新发病数在波动中呈缓慢增长趋势。**结论** 此结核病动力学模型拟合良好, 具有可行性, 可以用来预测结核病新发病数, 同时应采取干预措施, 加强对南疆地区的管理, 控制结核病的流行。

[关键词] 结核病; 肺结核病; 动力学模型; 基本再生数; 预测

[中图分类号] R181.8 R52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)11-0945-06

A quantitative study on the epidemic situation of tuberculosis based on the transmission disease dynamics in 14 prefectures of Xinjiang from 2005 to 2017

LI Hu-ling¹, ZHANG Xue-liang², WANG Kai² (1 College of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2 College of Medical Engineering and Technology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

[Abstract] **Objective** To quantitatively analyze the epidemic situation of tuberculosis (TB) by modeling the data of tuberculosis in prefectures of Xinjiang, and predict the new cases of tuberculosis in prefectures of Xinjiang. **Methods**

A dynamic model was used to fit the data of TB in 14 prefectures in Xinjiang from 2005 to 2014, the results of the fitting were verified by tuberculosis data in 2015–2017, verified results were evaluated, estimated values and basic reproductive numbers (R_0) of parameters in each region were obtained, data of new TB in 2018–2022 were predicted. **Results** The verification of TB data in 2015–2017 showed that the actual values fell within the 95% confidence interval of the predictive value curve, model was fit well. R_0 in Southern Kashgar was 11.38 (95% CI: 11.33–11.50), R_0 in Urumqi City in Eastern Xinjiang and Ili Kazak Autonomous Prefecture in Northern Xinjiang were 5.46 (95% CI: 5.28–5.50) and 2.22 (95% CI: 2.18–2.28) respectively. The epidemic situation of TB in Southern Xinjiang was more serious than that in Northern and Eastern Xinjiang, epidemic situation of TB in Kash-

[收稿日期] 2018-03-25

[基金项目] 国家自然科学基金(11461073); 新疆自治区科技重大专项(2017A03006-1)

[作者简介] 李虎玲(1992-), 女(汉族), 河南省周口市人, 硕士研究生, 主要从事传染病动力学建模研究。

[通信作者] 王凯 E-mail: wangkaimath@sina.com

gar Prefecture was most serious. The predicted results showed that the number of new TB from 2018 to 2022 will slowly grow in most prefectures. **Conclusion** The dynamical model of TB fits well and is feasible in this study, it can be used for prediction of new TB cases, intervention and management in Southern Xinjiang should be strengthened to control the prevalence of TB.

[Key words] tuberculosis; pulmonary tuberculosis; dynamical model; basic reproductive number; predict

[Chin J Infect Control, 2018, 17(11):945-950]

结核病是由结核分枝杆菌(简称结核菌)引起的慢性呼吸道传染病^[1],是一种对人类健康构成严重危害的慢性传染性疾病,已成为全球关注的严重公共卫生问题。结核病在全球广泛流行,东南亚和西太平洋地区的结核病人最多,占全球的 58%,其中印度、印度尼西亚和中国的结核病人分别占全球的 23%、10% 和 10%^[2]。世界卫生组织于 2016 年发布的全球结核病报告表明,2016 年中国结核病的发病数为 92 万例,发病率为 67/10 万,结核病死亡数为 3.5 万例,死亡率为 2.6/10 万,在全球 22 个结核病高负担国家中,中国的结核病发病例数居第 3 位,仅次于印度和印度尼西亚^[3]。新疆是全国结核病高发省区之一,2011—2015 年新疆结核病发病率高于全国水平,位居全国 31 省市首位,2015 年传染病网络直报系统数据显示,结核病发病率是全国的 2.9 倍^[4-5]。2016 年结核病累计发病数 46 973 例,发病率为 199.04/10 万,死亡 300 例,死亡率为 1.27/10 万^[6]。新疆结核病疫情十分严重,本研究通过建立结核病的传染病动力学模型定量给出新疆各地(州、市)结核病的流行状况,确定结核病防控重点地区,并预测各地(州、市)未来几年结核病的发病情况,显示疾病的发展趋势,揭示疾病的流行规律,为人类防控传染病流行提供理论基础和数据依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心统计的 2005 年 1 月—2017 年 12 月新疆 14 个地(州、市)结核病每月新发病数量,见图 1。

1.2 方法

1.2.1 数学模型 1995 年 Blower 等^[7]在 Nature Medicine 期刊提出肺结核传播模型,模型中将人群分成三类:易感者(X),潜伏感染者(L)和活跃的传染性肺结核患者(T),模型的框图如图 2 所示。

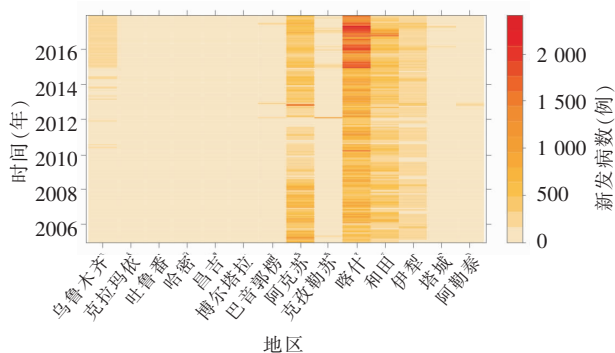


图 1 2005—2017 年新疆 14 个地(州、市)结核病每月新发病数量分布图

Figure 1 Distribution of the number of new TB cases per month in 14 prefectures of Xinjiang in 2005 - 2017

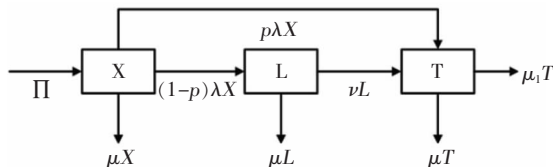


图 2 结核病传播模型框图

Figure 2 Block diagram of transmission of TB model

该模型由下面的微分方程组表示:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = \Pi - \beta XT - \mu X \\ \frac{dL}{dt} = (1 - p)\beta XT - \nu L - \mu L \\ \frac{dT}{dt} = \nu L + p\beta XT - (\mu + \mu_i) T \end{cases}$$

其中, Π 表示单位时间进入易感人群的数量; μ 表示人群的自然死亡率; β 表示传染率,反映单个活动性患者成功感染单个易感者的可能性;当易感者被活动性患者感染,有 $(1 - p)$ 的可能性转化为潜伏感染者, p 的概率直接转化成活动性肺结核患者; ν 表示潜伏感染者体内病菌被激活,转化为活动性肺结核的系数; μ_i 表示因病死亡率。

1.2.2 结核病基本再生数(R_0) R_0 表示在发病初期,当所有人均为易感者时,一个患者在其平均患病期内所传染的人数^[8]。通常, $R_0 = 1$ 可作为决定疾病是否消亡的一个阈值,当 $R_0 < 1$ 时,疾病逐步

消亡;而当 $R_0 > 1$ 时,疾病将始终存在而形成地方病。 R_0 的值越大疾病疫情越严重,本文使用的结核病模型的 R_0 计算公式为

$$R_0 = \frac{\beta \Pi (\nu + p\mu)}{\mu(\nu + \mu)(\mu + \mu_i)}$$

1.2.3 模型拟合与参数估计 为估计各地区的 R_0 ,我们需要对模型的一些参数值进行估计。在参数估计之前,先确定一些参数。对可以确定的参数解释如下:(a) 新疆人口平均寿命为 72.35 岁,故 $\mu = 0.01382$;(b) 根据新疆统计年鉴提供的各地区人口数量,结合人口方程 $\frac{dN}{dt} = \Pi - \mu N$,可以估计出各地区 Π 的值,详见表 1;(c) 假设新疆各地区人口体质差异不大, μ_i 和 p 根据文献^[9]中提供的值来代替, $\mu_i = 0.139$, $p = 0.05$ 。模型中有两个参数 β 和 ν 需要根据 2005 年 1 月—2014 年 12 月各地区结核病月发病数量进行反估计。假设累积发病数用 C 表示,可以得到累积发病数的方程为

$$\frac{dC}{dt} = \nu L + p\beta X T$$

采用马尔可夫链蒙特卡洛(MCMC)算法,可以估计出各地区 β 和 ν 值,详见表 1。

1.3 统计学处理 应用 R 3.4.1 分析软件对所有数据进行统计处理,MCMC 参数估计方法应用 R 3.4.1 中的 deBInfer 包。

2 结果

2.1 模型拟合结果 利用模型(1)拟合新疆 14 个地(州、市)2005—2014 年 10 年的结核病累计发病数的变化趋势,并用 2015—2017 年结核病累计数据进行验证,模型拟合结果良好,详见图 3。图中红色的点是新疆 14 个地(州、市)实际结核病累计发病数据,蓝色的点是各地(州、市)2015—2017 年结核病累计发病数的预测值,蓝色的曲线是模型拟合的结核病累计发病数,灰色部分是由该曲线 95% 置信区间(CI)形成的置信带。利用模型(1)拟合各地(州、市)2005—2014 年结核病累计发病人数得到的各参数的估计值,见表 1。

表 1 新疆 14 个地(州、市)结核病动力学模型中参数的估计值

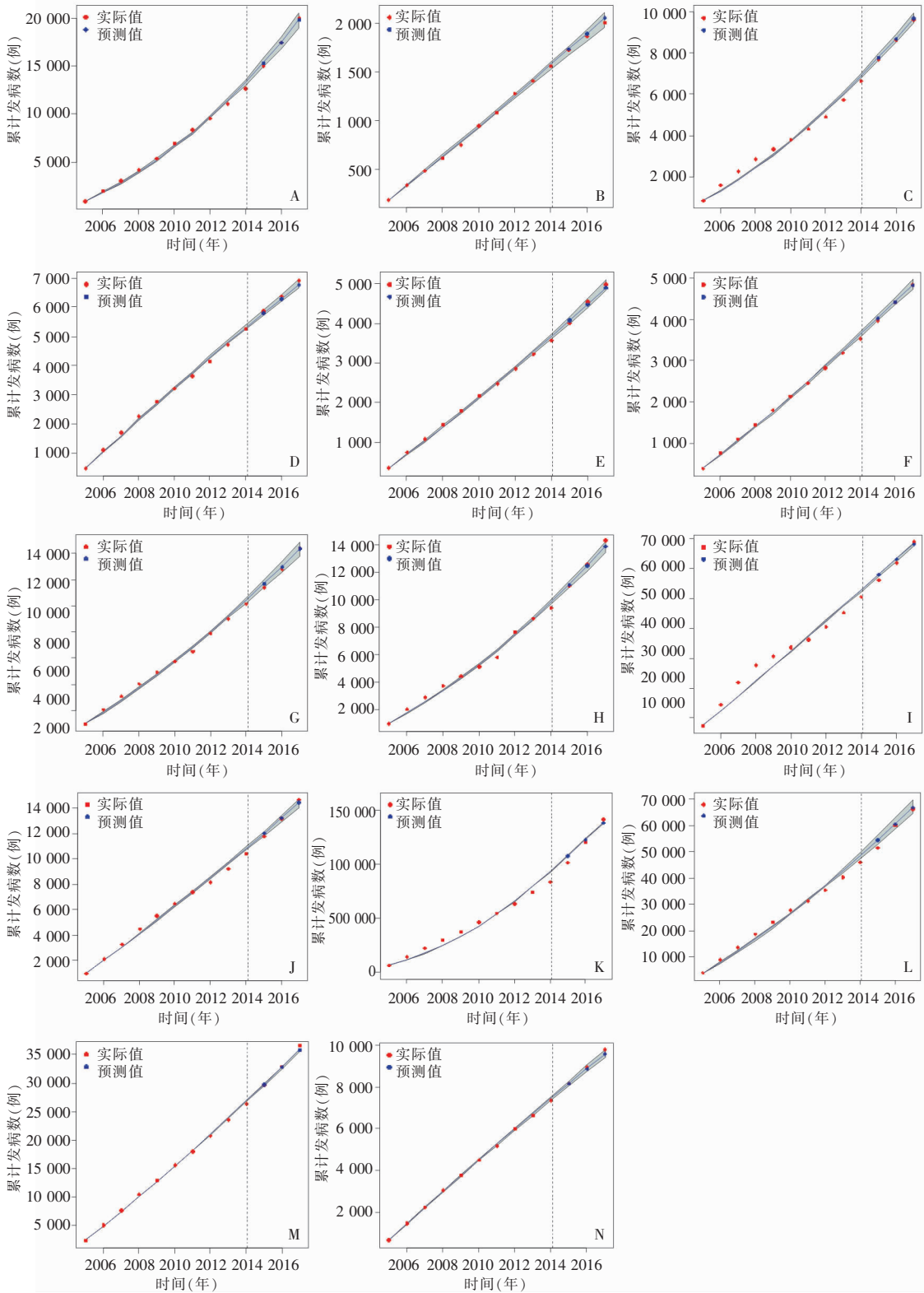
Table 1 Estimated parameter values in TB dynamic model of 14 prefectures of Xinjiang

地区	Π	$\beta(95\%CI)$	$\nu(95\%CI)$
乌鲁木齐市	41 465	$1.88 \times 10^{-6} (1.78 \times 10^{-6}, 1.89 \times 10^{-6})$	0.001 59(0.001 58,0.001 62)
克拉玛依市	6 220	$1.87 \times 10^{-6} (1.33 \times 10^{-6}, 2.53 \times 10^{-6})$	0.003 91(0.003 78,0.004 01)
昌吉回族自治州	20 733	$2.54 \times 10^{-6} (2.19 \times 10^{-6}, 2.83 \times 10^{-6})$	0.000 61(0.000 57,0.000 65)
吐鲁番地区	9 675	$3.24 \times 10^{-7} (1.16 \times 10^{-7}, 5.14 \times 10^{-7})$	0.003 83(0.003 70,0.003 93)
哈密地区	8 293	$2.18 \times 10^{-6} (1.88 \times 10^{-6}, 2.47 \times 10^{-6})$	0.002 41(0.002 35,0.002 46)
博尔塔拉蒙古自治州	8 293	$2.24 \times 10^{-6} (2.08 \times 10^{-6}, 2.26 \times 10^{-6})$	0.002 33(0.002 28,0.002 41)
巴音郭楞蒙古自治州	20 733	$1.79 \times 10^{-6} (1.76 \times 10^{-6}, 1.80 \times 10^{-6})$	0.002 30(0.002 27,0.002 33)
克孜勒苏柯尔克孜自治州	8 984	$5.44 \times 10^{-6} (4.70 \times 10^{-6}, 6.37 \times 10^{-6})$	0.004 10(0.003 83,0.004 33)
阿克苏地区	35 936	$3.55 \times 10^{-7} (3.52 \times 10^{-7}, 3.57 \times 10^{-7})$	0.005 27(0.005 26,0.005 27)
塔城地区	15 895	$1.17 \times 10^{-6} (1.16 \times 10^{-6}, 1.32 \times 10^{-6})$	0.002 91(0.002 87,0.002 94)
喀什地区	62 198	$1.80 \times 10^{-6} (1.79 \times 10^{-6}, 1.83 \times 10^{-6})$	0.002 90(0.002 84,0.002 97)
和田地区	31 790	$1.31 \times 10^{-6} (1.23 \times 10^{-6}, 1.42 \times 10^{-6})$	0.004 48(0.004 40,0.004 56)
伊犁哈萨克自治州	69 109	$3.64 \times 10^{-7} (3.57 \times 10^{-7}, 3.75 \times 10^{-7})$	0.002 31(0.002 30,0.002 32)
阿勒泰地区	11 057	$4.55 \times 10^{-7} (7.37 \times 10^{-8}, 8.31 \times 10^{-7})$	0.003 10(0.003 02,0.003 20)

2.2 R_0 分析 根据参数估计值并结合 R_0 公式,分别估计出 14 个地(州、市)的 R_0 值,见表 2。14 个地(州、市)中,喀什地区的 R_0 最大[11.38 (95%CI: 11.33~11.50)]; R_0 在 5~7 之间的地区包括乌鲁木齐市、和田地区、克孜勒苏柯尔克孜自治州; R_0 在 2~4 之间的地区包括伊犁哈萨克自治州、昌吉回族自治州、巴音郭楞蒙古自治州, R_0 在 1~2 之间的地区包括克拉玛依市、哈密地区、博尔塔拉蒙古自治州、阿克苏地区、塔城地区; $R_0 < 1$ 的地区包括吐鲁

番地区、阿勒泰地区。将 14 个地(州、市)的 R_0 表示在新疆地图上,按照 R_0 值的大小,以颜色的深浅表示各地(州、市)结核病的发病严重程度,即颜色越深表示该地区结核病疫情比较严重,相反则较轻。新疆地区结核病疫情最严重,尤其是喀什地区。见图 4。

2.3 模型预测结果 利用结核病模型,预测新疆 14 个地(州、市)2018—2022 年结核病新发病数,见图 5。大部分地区 2018—2022 年结核病新发病数



A 乌鲁木齐市; B 克拉玛依市; C 昌吉回族自治州; D 吐鲁番地区; E 哈密地区; F 博尔塔拉蒙古自治州; G 巴音郭楞蒙古自治州; H 克孜勒苏柯尔克孜自治州; I 阿克苏地区; J 塔城地区; K 喀什地区; L 和田地区; M 伊犁哈萨克自治州; N 阿勒泰地区

图 3 新疆 14 个地(州、市)结核病累计发病数实际值与预测值

Figure 3 Actual and predictive accumulative occurrence of TB in 14 prefectures of Xinjiang

表 2 新疆 14 个地(州、市)的 R_0 值

Table 2 R_0 values of 14 prefectures of Xinjiang

地区	R_0 (95%CI)
乌鲁木齐市	5.46(5.28,5.50)
克拉玛依市	1.43(1.03,1.89)
昌吉回族自治州	2.25(1.99,2.45)
吐鲁番地区	0.38(0.14,0.60)
哈密地区	1.63(1.42,1.85)
博尔塔拉蒙古自治州	1.65(1.53,1.68)
巴音郭楞蒙古自治州	3.26(3.21,3.29)
克孜勒苏柯尔克孜自治州	6.17(5.49,6.99)
阿克苏地区	1.89(1.87,1.89)
塔城地区	1.89(1.86,2.13)
喀什地区	11.38(11.33,11.50)
和田地区	5.55(5.22,5.97)
伊犁哈萨克自治州	2.22(2.18,2.28)
阿勒泰地区	0.53(0.09,0.96)

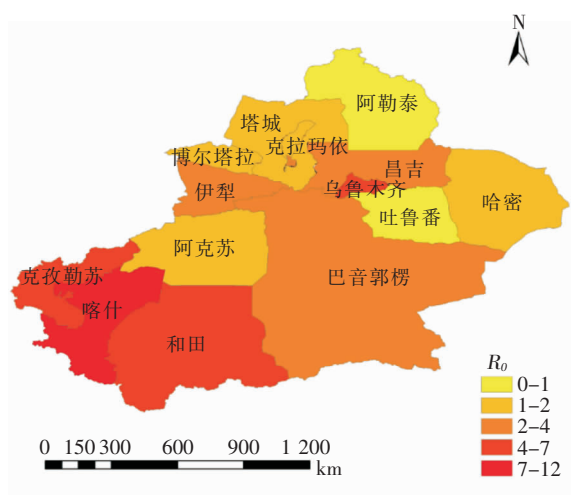


图 4 新疆 14 个地(州、市) R_0 值

Figure 4 R_0 values of 14 prefectures of Xinjiang

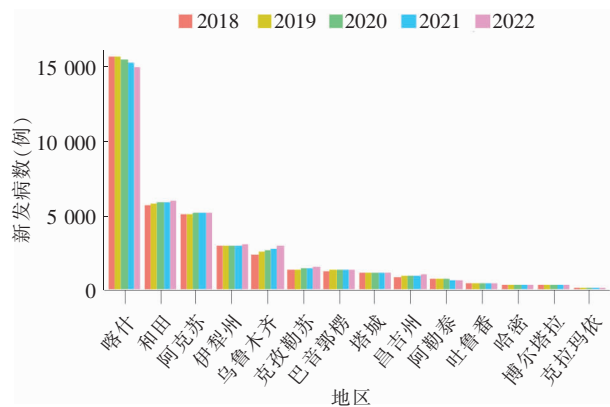


图 5 新疆各地(州、市)2018—2022 年结核病新发病数的预测值

Figure 5 Predictive values of TB new cases in prefectures of Xinjiang in 2018 - 2022

在波动中呈现缓慢上升趋势,虽然喀什地区结核病新发病例数有所下降,但新发病基数较大,若对此未采取有效的控制措施,预计到 2021 年累积发病数为 196 610 例,2022 年喀什地区结核病的累积发病数为 210 514 例,2022 年新发病数达 14 954 例。

3 讨论

目前,对结核病的流行病学研究方法主要包括描述性研究、分析性研究、实验性研究,而动力学研究相对较少^[10]。肺结核传播动力学方法是肺结核预防控制的一种新方法,随着肺结核传播模型的完善和在防治工作中的应用,肺结核传播动力学模型在预防医学中的诸多成功应用案例,充分说明了肺结核模型应用于传染病预测与控制是合理的,也是可行的。

本研究利用动力学模型,根据结核病发病数据,通过 MCMC 方法给出参数估计值,并模拟出新疆 14 个地(州、市)的 R_0 值。通过 R_0 值的大小可知,结核病在新疆南疆地区最严重,尤其是喀什地区 ($R_0 = 11.38, 95\%CI: 11.33 \sim 11.50$)。近年调查研究表明,南疆地区活动性肺结核和菌阳性肺结核患病率分别高于东疆地区 2~7 倍,高于北疆地区 1~3 倍,充分说明新疆结核病防治工作的艰巨性和长期性^[9,11]。2011—2015 年全疆结核病报告发病率总体在波动中呈现上升趋势,南疆地区发病率最高的喀什地区 5 年平均报告发病率为 380.79/10 万。喀什地区结核病疫情严重的原因可能受经济条件、结核病防治人力资源匮乏、人群对疾病的防控意识较低等因素的影响。此外,生活习惯和交通等条件也是南疆地区结核病疫情高发的原因^[12,5]。本组研究结果显示,北疆地区伊犁州结核病疫情较严重 ($R_0 = 2.22, 95\%CI: 2.18 \sim 2.28$)。这与全疆实行新型结核病服务体系有关,早些年多数以因症就诊为主,患者缺乏主动就诊意识。自 2012 年起,新疆正式开始在全疆范围内推行新型结核病防治服务体系,截至 2015 年年末,全疆 94 个县(市、区)已全部落实完成。在新型防治服务体系下,伊犁哈萨克自治州医疗机构服务水平和查痰意识增强,提高了肺结核病例的发现水平,转诊(占 53.2%)成为发现患者的主要途径^[13-15]。各地(州、市)2005—2017 年结核病每月新发病数的分布图显示,2014 年之后,伊犁哈萨克自治州、喀什地区、和田地区、阿克苏地区、克孜勒苏柯尔克孜自治州和乌鲁木齐市的结核病病

例数显著增加,说明在新型结核病服务模式中,结核病防治工作取得了明显进步。东疆地区,乌鲁木齐市结核病疫情较为严重($R_0 = 5.46, 95\%CI: 5.28 \sim 5.50$)。乌鲁木齐市患病率高与筛查肺结核病的方法检出率高有关,其次,影响乌鲁木齐市肺结核发病的可能因素主要还有人口密度高。乌鲁木齐市的结核病疫情较严峻,需要在以后的工作中加强对医疗机构规范化管理和督导检查工作,提高各级医疗机构结核病的发现、报告和转诊比例,适当增加医疗卫生资源的投入,尤其是结核病防控专业机构及防疫人员,进一步促进肺结核的防控工作^[16-17]。

结核病动力学模型预测各地(州、市)2018—2022 年结核病新发病情况,结果显示大部分地区结核病新发病数在波动中呈现逐年稳步增长趋势,虽然南疆的喀什地区结核病新发病数有下降趋势,但由于历年新发病基数较大,导致喀什地区的结核病负担仍然较重,提示新疆维吾尔自治区结核病重点监控对象为南疆喀什地区。

综上所述,新疆结核病疫情仍十分严重,有关部门应当高度重视结核病疫情较严重的地区,尤其是南疆地区,如在喀什地区建立结核病综合防治示范区,提高喀什地区结核病防治服务能力,关注疫情较重的区(县),并在政策上给予倾斜,技术上给予支持,从而从根本上控制新疆结核病的疫情。

[参 考 文 献]

- [1] Andrews JR, Noubary F, Walensky RP, et al. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(6): 784 - 791.
- [2] 王巧智, 龚德华. 结核病疫情现状和控制策略[J]. 实用预防医学, 2017, 24(3): 257 - 259.

- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [R]. Geneva: WHO, 2016: 15 - 42.
- [4] 2015 年新疆传染病网络直报系统肺结核疫情报告[R]. 乌鲁木齐市: 新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心, 2016.
- [5] 贺湘焱, 徐月贞, 陆阳, 等. 新疆结核病预防控制现状分析及对策建议[J]. 卫生软科学, 2017, 31(10): 52 - 56.
- [6] 新疆维吾尔自治区卫生和计划生育委员会. 新疆维吾尔自治区 2016 年法定报告传染病疫情通告[EB/OL]. (2017-01-11) [2017-06-15]. <http://www.xjhfdc.gov.cn/>.
- [7] Blower SM, McLean AR, Porco TC, et al. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics[J]. Nat Med, 1995, 1(8): 815 - 821.
- [8] 马知恩. 传染病动力学的数学建模与研究[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 12.
- [9] 符俐萍. 新疆维吾尔自治区第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编[M]. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2013: 1 - 5.
- [10] 张磊, 刘艳红. 动力学模型在预测深圳市宝安区结核病的应用[J]. 大家健康, 2015, 9(8): 25 - 26.
- [11] 杨津明, 杰恩斯·斯马胡勒, 邵新蓉, 等. 新疆维吾尔自治区 2010—2011 年结核病流行病学抽样调查结果分析[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(12): 960 - 964.
- [12] 靳圆圆, 姚雪梅, 王微, 等. 新疆涂阳结核病的流行特征及地区聚集性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(2): 239 - 242.
- [13] 陈皓月, 雷淑钦, 戴江红. 新疆新型结核病防治服务体系实施效果评价[J]. 疾病预防控制通报, 2016, 31(6): 55 - 58.
- [14] 彭勇, 于华, 王仙. 网络直报系统下新疆伊犁州肺结核病患者分析[J]. 传染病信息, 2012, 25(1): 41 - 43.
- [15] 曹雅晴, 王小平, 彭勇. 伊犁州新型结核病防治服务模式下患者来源效果分析[J]. 医药前沿, 2016, 6(9): 68 - 69.
- [16] 陈阳贵, 芮宝玲, 陈颖, 等. 乌鲁木齐市结核病流行病学抽样调查[J]. 现代预防医学, 2013, 40(20): 3872 - 3874.
- [17] 杨建东, 马丽, 卢耀琴, 等. 2009—2013 年乌鲁木齐市肺结核病时空分布及影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(8): 1359 - 1362.

(本文编辑:付陈超、左双燕)