

## 浙江省结核病疫情预测和防控策略分析\*

张乐<sup>1,3</sup> 陆祖宏<sup>2</sup> 贾忠伟<sup>3</sup>

(1. 北京大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计系, 北京100191; 2. 东南大学生物科学与医学工程学院, 南京210096; 3. 中国药物依赖性研究所, 北京100191)

**摘要** 了解结核病疫情发展趋势是制定结核病防控策略的前提, 而采取不同防控策略对疫情控制效果不同. 本研究根据浙江省结核病流行特点, 构建传播模型, 并利用浙江省结核病监测数据和调查数据拟合模型. 应用该模型预测浙江省2009-2050年结核病流行过程, 发现浙江省总结核发病数和耐多药肺结核发病数均呈缓慢下降趋势, 现行结核病防控策略难以达到消灭结核的全球目标. 其次, 提高结核病治疗成功率, 治疗潜伏期结核病和降低传染率的防控策略可大幅减少结核病发病. 评估各防控策略效果可为制定结核病防控策略提供科学依据.

**关键词** 结核病, 耐多药结核病, 疫情预测, 防控策略.

MR(2000)主题分类号 97M60

## A dynamic model of tuberculosis transmission and control in Zhejiang, China

ZHANG Le<sup>1,3</sup> LU Zuhong<sup>2</sup> JIA Zhongwei<sup>3</sup>

(1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100191; 2. State Key Lab for Bioelectronics, School of Biological Sciences and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096; 3. National Institute on Drug Dependence, Peking University, Beijing 100191)

**Abstract** In this paper, we construct a mathematical model of the spread and control of tuberculosis according to the tuberculosis transmission characteristics. By fitting the model with Zhejiang tuberculosis surveillance data and survey data, we predict the number of tuberculosis cases and multidrug resistant tuberculosis. The long-term vision of national TB elimination cannot be achieved with current strategy, though The number of tuberculosis and multidrug resistant tuberculosis are projected to decrease slowly from 2009 to 2050. Among various control strategies, increasing treatment success rate, treating latent tuberculosis, and reducing

\*国家自然科学基金(U1611264和61571001)资助课题.

收稿日期: 200x-xx-xx, 收到修改稿日期: 200x-xx-xx.

编委:

transmission rate could help curb the epidemic of tuberculosis. Reasonable comparison and selection of prevention and control strategies in Zhejiang is crucial in tuberculosis control.

**Keywords** Tuberculosis, Multidrug resistant tuberculosis, epidemic prediction, prevention and control strategies.

## 1 引言

结核病是当今全球三大传染病之一,同时也是十大死因之一<sup>[1, 2]</sup>. 耐多药结核病的出现,给结核病防控带来巨大挑战<sup>[3]</sup>. 浙江省自19世纪90年代起,连续开展了结核病和耐药结核病监测<sup>[4]</sup>. 作为全国首批开展监测的省份之一,浙江省面临着患病人数多及结核杆菌感染率高的控制挑战. 为此,亟需了解浙江省结核病疫情的发展趋势,评估结核病防控策略效果. 应用数学模型预测传染病发病率的国外研究较多<sup>[5, 6]</sup>,但在我国较少. 国内研究对结核病防控策略方法描述较多<sup>[7]</sup>,对结核病防控策略的评价鲜有. 本研究通过建立浙江省结核病疫情预测和防控模型的数学模型<sup>[8]</sup>,根据结核病流行规律,使用浙江省结核病调查和网络专报数据和参数,从理论上拟合结核病在浙江省的传播过程<sup>[9]</sup>. 进一步预测结核病疫情发展趋势,评价结核病防控策略,以合理选择防控策略,减少结核病发病和向耐药结核病发展.

## 2 模型的建立

假设涂阳肺结核病人通过接触传播,涂阴肺结核,肺外结核及结核性胸膜炎不具有传染性,将总人群( $P$ )分为6类:易感者( $S$ ),潜伏者( $E$ ),耐多药肺结核病患者( $I_1$ ),非耐多药肺结核病患者( $I_2$ ),非传染性结核患者( $N$ )和治愈者( $R$ ),其中 $P = S + E + I_1 + I_2 + N + R$ . 模型流程见图1.

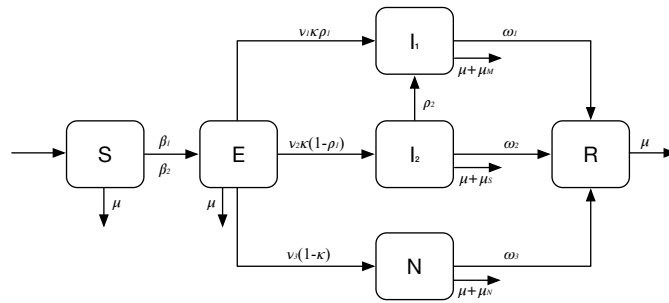


图1 动力学模型示意图  
(Figure 1 Frame of dynamic model)

模型方程为

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu P + \mu_1 I_1 + \mu_2 I_2 + \mu_3 N - \beta_1 S I_1 - \beta_2 S I_2 - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \beta_1 S I_1 + \beta_2 S I_2 - (\nu_1 + \nu_2 + \nu_3 + \mu) E\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dI_1}{dt} &= \nu_1\kappa\rho_1E + \rho_2I_2 - (\omega_1 + \mu + \mu_1)I_1 \\ \frac{dI_2}{dt} &= \nu_2\kappa(1 - \rho_1)E - (\rho_2 + \omega_2 + \mu + \mu_2)I_2 \\ \frac{dN}{dt} &= \nu_3(1 - \kappa)E - (\omega_3 + \mu + \mu_3)N \\ \frac{dR}{dt} &= \omega_1I_1 + \omega_2I_2 + \omega_3N - \mu R \\ P &= S + E + I_1 + I_2 + N + R\end{aligned}\tag{2.1}$$

其中 $\beta_1, \beta_2$ 分别表示耐多药肺结核患者和非耐多药肺结核患者的传染率,  $\nu_1, \nu_2$ 和 $\nu_3$ 分别表示潜伏期患者向耐多药肺结核, 非耐多药肺结核和非传染性结核的进展率,  $\kappa$ 表示总结核病患者中传染性肺结核的比例,  $\rho_1, \rho_2$ 分别表示原发性和获得性肺结核的耐药率,  $\omega_1, \omega_2$ 和 $\omega_3$ 分别表示耐多药肺结核, 非耐多药肺结核和非传染性结核的治疗成功率,  $\mu_1, \mu_2$ 和 $\mu_3$ 分别表示耐多药肺结核, 非耐多药肺结核和非传染性结核的因病死亡率,  $\mu$ 表示自然死亡率.

3 模型参数及拟合方法

**模型参数** 利用浙江省全球基金耐多药结核病防治项目资料<sup>[10]</sup>, 浙江省结核病耐药监测资<sup>[4, 11]</sup>, 浙江省结核病网络专报工作资料<sup>[12]</sup>及浙江省卫生统计年鉴资料, 拟合浙江省结核病及耐药肺结核发病情况. 模型中 $\omega_1, \mu_1$ 来自浙江省全球基金耐多药结核病防治项目资料,  $\rho_1, \rho_2$ 来自浙江省耐药监测资料,  $\kappa, \omega_2, \omega_3, \mu_2$ 和 $\mu_3$ 来自浙江省结核病网络专报工作资料,  $\mu$ 来自浙江省卫生统计年鉴资料,  $\beta_1, \beta_2, \nu_1, \nu_2$ 和 $\nu_3$ 根据浙江省结核病网络专报资料进行拟合, 具体参数值见表1.

表1 模型参数值  
(Table 1 Parameters of the dynamic model)

参数	定义	估计值
$\beta_1$	耐多药肺结核病的传染率	$1 * 10^{-6}$
$\beta_2$	非耐多药肺结核病的传播率	$1 * 10^{-7}$
$\nu_1$	潜伏期结核病患者向耐多药肺结核进展的进展率	0.02
$\nu_2$	潜伏期结核病患者向非耐多药肺结核进展的进展率	0.003
$\nu_3$	潜伏期结核病患者向非传染性结核进展的进展率	0.004
$\kappa$	总结核患者中传染性结核的比例	0.35
$\rho_1$	原发性肺结核耐药率	0.033
$\rho_2$	获得性肺结核耐药率	0.015
$\omega_1$	耐多药肺结核治疗成功率	0.7
$\omega_2$	非耐多药肺结核治疗成功率	0.9
$\omega_3$	非传染性结核治疗成功率	0.9
$\mu$	自然死亡率	0.006
$\mu_1$	耐多药肺结核的因病死亡率	0.061
$\mu_2$	非耐多药肺结核的因病死亡率	0.02
$\mu_3$	非传染性结核的因病死亡率	0.002

**模型拟合** 应用上述参数, 在Matlab R2016a (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) 中拟合模型, 模拟结核病疫情发展趋势. 预测至2035和2050年, 浙江省总结核发病数和耐多药肺结核发病数.

在保持其他参数恒定不变的情况下, 改变各防控策略在模型中所对应的参数值, 对比不同防控策略下(防控策略幅度均增强30%) 浙江省结核病的预测发病数. 本模型进行分析的参数有: 结核病患者治疗成功率( $\omega_1, \omega_2, \omega_3$ ), 结核病传染率( $\beta_1, \beta_2$ ), 治疗潜伏期结核的比例( $\nu_1, \nu_2, \nu_3$ ), 患者获得性耐药率( $\rho_2$ ), 它们分别对应四种结核病防控策略, 即提高结核病患者治疗成功率, 降低结核病传染率, 治疗潜伏期结核病, 减少结核病获得性耐多药.

进一步对比防控策略幅度增强5% - 30%时结核发病数变化情况, 找出模型中影响结核病疫情较显著的几个参数, 即找出对应结核病防控策略.

#### 4 模型拟合结果

**浙江省结核病疫情预测** 2009 - 2050年, 浙江省结核病疫情总体呈缓慢下降趋势. 由图2(a)可见, 2009年浙江省结核病患者约3.86万例, 在目前结核病防控策略下, 至2035年, 浙江省约有2.5万例结核病患者, 至2050年, 浙江省约有2.1万例结核病患者. 预测显示, 浙江省结核病控制效果远不能达到世界卫生组织发布的目标, 即2035年终止结核病疫情的阶段性目标(发病率 $< 10/100\ 000/\text{年}$ ), 和2050年消灭结核病的全球目标(发病率 $< 1/100\ 000/\text{年}$ )<sup>[13]</sup>.

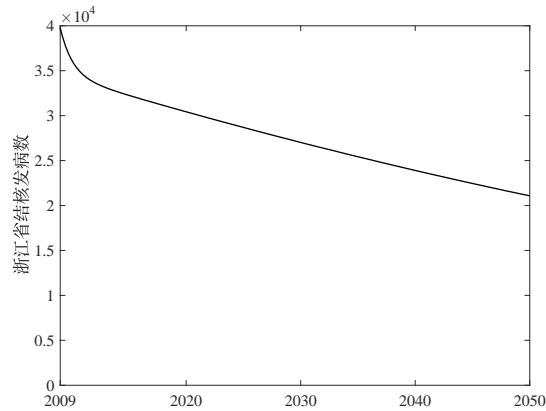


图2(a) 浙江省结核病预测  
(Figure 2(a) Prediction of tuberculosis cases)

图2(b)提示, 2009 - 2050年, 浙江省耐多药肺结核病疫情呈先上升后缓慢下降趋势. 2009年浙江省耐多药肺结核患者约2000例, 至2035年, 浙江省有约1900例耐多药结核病患者, 而至2050年, 浙江省仍约有1600例耐多药肺结核病患者. 预测显, 浙江省耐多药结核病疫情控制进展缓慢, 同样难以达到2050年消灭结核病的全球目标(发病率 $< 1/100\ 000/\text{年}$ )<sup>[13]</sup>.

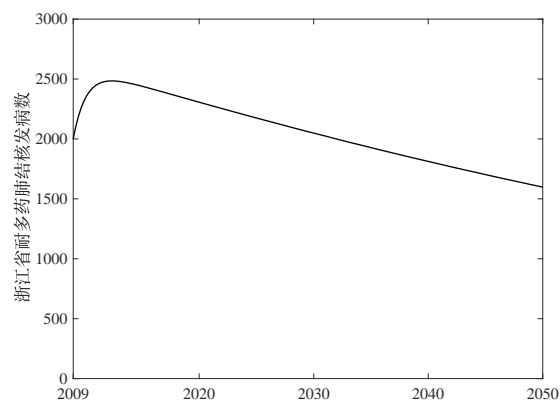


图2(b) 浙江省耐多药结核病预测  
(Figure 2(b) Prediction of multidrug-resistant tuberculosis cases)

**浙江省结核病防控策略评价** 图3显示了2009 - 2050年间, 估计浙江省采用四种防控策略(幅度均增强30%时) 的结核病防控效果. 至2050年, 治疗潜伏期结核病的防控效果优于提高治疗成功率, 优于降低传染率, 优于减少获得性耐多药. 短期内, 治疗潜伏期结核和提高治疗成功率防控效果显著, 同时也有良好的长期防控效果, 而降低传染率的防控策略的长期防控效果较为显著. 减少获得性耐多药对总体结核病疫情的长期和远期效果均不显著. 根据疫情控制效果总体评价, 治疗潜伏期结核防控策略长期控制效果好, 短期内也能有效控制结核病疫情.

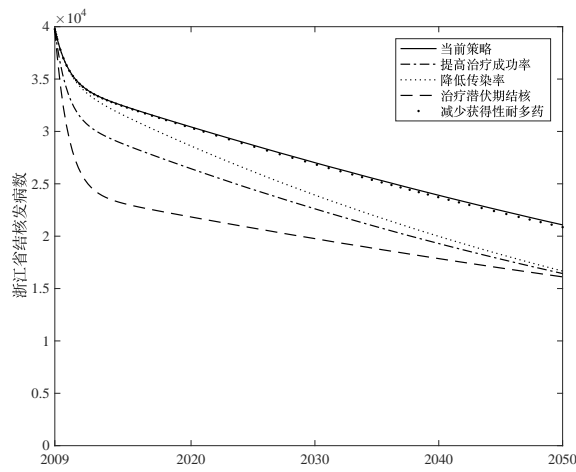


图3 浙江省结核病防控策略效果评价  
(Figure 3 Effects of tuberculosis preventive and control measures)

在四个防控策略中, 提高治疗成功率、降低传播率、治疗潜伏期结核病三个策略对总体结核病疫情发展影响较为显著(表1). 在仅提高5% 防控策略幅度时, 提高治

疗成功率对结核病疫情的控制效果(8.02%)优于减低传播率(3.75%),降低传染率又优于治疗潜伏期结核(3.56%).随着防控策略幅度增加,每提高治疗成功率幅度5%,疫情控制增强程度逐渐降低,当提高治疗成功率幅度增至30%时,疫情控制增强效果降低至1.97%;每提高治疗潜伏期结核幅度5%,疫情控制增强程度逐渐增加,当提高治疗成功率幅度增至30%时,疫情控制增强效果增加至5.35%;而降低传染率防控策略和减少获得性耐多药防控策略幅度每提高5%,结核病疫情控制增强程度改变较小.

表2 浙江省结核病防控效果分析  
(Table 2 Effects of tuberculosis preventive and control measures)

防控策略	增强幅度	估计2050年 结核病例数	结核疫情 变化程度	防控策略	增强幅度	估计2050年 结核病例数	结核疫情 变化程度
提高治疗 成功率	-	21080	-	治疗潜伏 期结核	-	21080	-
	5%	19390	8.02%		5%	20330	3.56%
	10%	17930	7.53%		10%	19550	3.84%
	15%	17500	2.40%		15%	18740	4.14%
	20%	17110	2.23%		20%	17890	4.54%
	25%	16760	2.05%		25%	17020	4.86%
	30%	16430	1.97%		30%	16110	5.35%
降低 传染率	-	21080	-	减少获得 性耐药	-	21080	-
	5%	20290	3.75%		5%	21040	0.19%
	10%	19520	3.79%		10%	21010	0.14%
	15%	18780	3.79%		15%	20970	0.19%
	20%	18060	3.83%		20%	20930	0.19%
	25%	17350	3.93%		25%	20900	0.14%
	30%	16670	3.92%		30%	20860	0.19%

## 5 讨论

本研究预测,浙江省在当前结核病防控策略下,至2035年,结核病疫情控制不能达到世界卫生组织提出的终止结核病疫情的阶段性目标(发病率 $< 10/100\ 000$ /年),至2050年,结核病疫情控制也不能达到世界卫生组织提出的消灭结核病的最终战略目标(发病率 $< 1/100\ 000$ /年)<sup>[13]</sup>.主要原因可能有以下四点.首先,结核病是中国第二大传染病,患病人数众多,而发病者仅占结核杆菌感染者少部分,约为5% - 10%,有隐藏的庞大潜伏感染人群<sup>[14]</sup>.其次,结核病直接通过呼吸道传播,防控难度大,而国内人口流动频繁,把病人全部隔离起来不切实际,增加了切断传播途径的难度<sup>[15]</sup>.第三,艾滋病人更易感染结核杆菌,随着中国进入艾滋病患者快速增长时期,艾滋病病毒与结核菌双重感染者数量增加.最后,结核耐药性降低了治愈率,治疗难度大的结核病人成为慢性传染源,产生更多难治的原发耐药病人<sup>[16]</sup>.

对各结核病防控策略分析,四个防控策略中,提高治疗成功率,降低传播率,治疗潜伏期结核病三个防控策略对整体结核疫情的控制效果较为显著.在小幅度增

强防控策略力度时( $< 10\%$ ), 提高结核病治疗成功率对控制结核病疫情效果最好, 降低传染率第二, 治疗潜伏期结核次之。这是因为提高治疗成功率是控制结核病最直接的措施, 不仅可以直接减少患者人数, 还能减少患者患病时间, 从而减少结核病传播。而大幅度增强防控力度时( $> 25\%$ )时, 治疗潜伏期结核效果最好, 提高结核病治疗成功率第二, 降低传染率次之。这可能是由于中国结核杆菌感染人群庞大, 治疗潜伏期结核病可以干预更多人。2000年全国结核病流行病学抽样调查显示<sup>[17]</sup>, 采用结核菌素皮肤试验方法, 估计中国潜伏期结核病感染率为44.5%。最新研究显示, 采用干扰素- $\gamma$ 释放试验方法, 估计中国农村人口潜伏期结核感染率为13% - 20%<sup>[18]</sup>。对结核杆菌感染人群进行潜伏期结核病治疗, 可以在人们感染结核杆菌而还未发病时, 及时遏制中国庞大结核病感染者人群发病。在所有防控策略中, 减少结核病获得性耐多药对疫情影响最小, 这是因为耐多药结核病只是总结核病中的一小部分。尽管如此, 减少结核病获得性耐多药对控制耐多药结核病疫情意义重大, 在结核病耐药情况尤为严重的中国, 该策略不容忽视<sup>[19]</sup>。

通过本研究分析发现, 浙江省现行结核病防控策略不足以达到消灭结核病的目标。需要在加强结核病防控力度同时, 根据浙江省对不同策略实施的能力, 优选不防控策略, 以达到消灭结核病的终极目标。建立理论模型过程中, 本研究创新地考虑到结核病原发性耐多药和获得性耐多药对疫情传播的影响。浙江省结核病耐药监测尚未完全覆盖, 该模型为浙江省结核病耐药情况提供理论依据。该模型也为浙江省结核病防控策略评价提供了工具, 为全国结核病防控策略制定提供一定参考。

本研究虽力求严谨, 仍然存在以下几点局限性: 首先, 考虑到复杂度, 模型并未将潜伏期患者按照风险程度分组。对潜伏期结核病进行治疗是控制结核病的有效手段, 对特定群体, 如艾滋病患者、糖尿病患者、矽肺患者和医疗工作者等高危人群, 有必要定期筛查。而对非特殊群体, 可根据具体实施能力而定。其次, 由于没有艾滋病与结核病共患及浙江省结核病人流动的相关参数, 理论模型未能对这两个方面防控策略进行分析。

综上所述, 在现阶段下, 在浙江省消灭结核病仍是持久战。未来可对不同高危人群采取不同防控策略, 评估更多防控策略效果, 如控制艾滋病与结核病共患、控制结核病患者流动等, 以辅助浙江省乃至全国结核病疫情管理, 最终实现消灭结核病的战略目标。

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: Wolrd Health Organization, 2016.
- [2] World Health Organization. The top 10 causes of death worldwide. Geneva: Wolrd Health Organization, 2017.
- [3] Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China. *New England Journal of Medicine*, 2012, **366**(23): 2161-2170.

- 
- [4] Wang X, Fu Q, Li Z, et al. Drug-resistant tuberculosis in Zhejiang province, China, 1999 - 2008. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, **18**(3): 496.
- [5] Sergeev R, Colijn C, Murray M, et al. Modeling the dynamic relationship between HIV and the risk of drug-resistant tuberculosis. *Science Translational Medicine*, 2012, **4**(135): 135ra67.
- [6] Whang S, Choi S, Jung E. A dynamic model for tuberculosis transmission and optimal treatment strategies in South Korea. *Journal of Theoretical Biology*, 2011, **279**(1): 120-131.
- [7] 周泽文, 陶丽华, 胡代玉, 等. 重庆市1998-2009年肺结核疫情分析及防控策略探讨. 现代预防医学, 2013, **40**(2): 201-207.  
(Zhao Z Y, Tao L H, Hu D Y. Prediction and preventive measures of pulmonary tuberculosis in Chongqing, China. *Modern Preventive Medicine*, 2013, **40**(2): 201-207.)
- [8] 詹思延. 流行病学. 北京: 人民卫生出版社, 2012.  
(Zhan S Y. Epidemiology. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.)
- [9] 马知恩, 周义仓, 王稳地, 等. 传染病动力学的数学建模与研究. 北京: 科学出版社, 2004.  
(Ma Z E, Zhou Y C, Wang W D, et al. Mathematical modeling and research on dynamics of infectious diseases. Beijing: Science Press, 2004)
- [10] Zhang L, Meng Q, Chen S, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in Zhejiang, China, 2009-2013. *Clinical Microbiology and Infection*, 2017.
- [11] Wu B, Zhang L, Liu Z, et al. Drug-resistant tuberculosis in Zhejiang Province, China: an updated analysis of time trends, 1999-2013. *Global Health Action*, 2017, **10**(1): 1293925.
- [12] Peng Y, Chen S H, Zhang L, et al. Multidrug-resistant Tuberculosis Burden among the New Tuberculosis Patients in Zhejiang Province: An Observational Study, 2009-2013. *Chinese Medical Journal*, 2017, **130**(17): 2021-2026.
- [13] World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [14] 高微微. 我对结核潜伏感染管理的一点看法. 临床肺科杂志, 2015, **20**(11): 1941-1942.  
(Gao W W. Personal view on the management of latent tuberculosis infection. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2015, **20**(11): 1941-1942.)
- [15] Corbett E L, Watt C J, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of internal medicine*, 2003, **163**(9): 1009-1021.
- [16] Velayati A A, Farnia P, Farahbod A M. Overview of drug-resistant tuberculosis worldwide. *International Journal of Mycobacteriology*, 2016, **5**(Supplement 1): S161.
- [17] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2000年全国结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志, 2002, **24**(2): 98-107.  
(National tuberculosis epidemiological sampling survey technical steering group. National tuberculosis epidemiological sampling survey in 2000. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2002, **24**(2): 98-107.)
- [18] Gao L, Lu W, Bai L, et al. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2015, **15**(3): 310-319.
- [19] 中华人民共和国卫生部. 全国结核病耐药性基线调查报告(2007-2008年). 北京: 人民卫生出版社, 2010.  
(Chinese Ministry of Health. National TB drug resistance baseline survey report(2007-2008). Beijing: People's Medical Publishing House, 2010.)