

浙江省结核病疫情预测和防控模型的建立

张乐 陆祖宏 贾忠伟

【摘要】 目的 构建浙江省结核病疫情预测和防控模型，预测浙江省结核病疫情发展趋势，评估不同防控策略的疫情控制效果。**方法** 根据浙江省结核病流行病学特点、耐药特征及治疗现状，建立结核病动力学传播模型。利用该模型对浙江省 2009-2050 年结核病流行过程进行模拟，预测结核病、耐多药结核病发病趋势，评价不同防控策略对结核病控制效果的差异。**结果** 浙江省结核病发病数和耐多药肺结核发病数总体均呈缓慢下降趋势，现行结核病防控策略难以达到消灭结核的目标。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。**结论** 建立浙江省结核病疫情预测和防控模型，可为浙江省乃至全国结核病发展趋势预测和防控策略评价提供理论依据。

【关键词】 结核病； 耐多药结核病； 理论模型； 预测； 防控策略

基金项目： 国家自然科学基金（U1611264、61571001）

A dynamic model of tuberculosis transmission and control in Zhejiang Province, China Zhang Le*, Lu Zuhong, Jia Zhongwei **Department of epidemiology and biostatistics, School of public health, Peking University, Beijing, 100191, China; National Institute of Drug Dependence, Peking University, Beijing, 100191, China*

Corresponding author: Jia Zhongwei, Email: urchinjj@163.com

【Abstract】 Objective Build a mathematical model of the spread and control of tuberculosis to predict the number of tuberculosis cases and compare between different control strategies. **Methods** According to the tuberculosis transmission characteristics, drug-resistant epidemiological characteristics and clinical characteristics, design and calibrate a dynamic model. Predict the number of tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis cases from 2009 to 2050, compare the effect of different strategies in controlling tuberculosis. **Results** The number of tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis are projected to decrease slowly from 2009 to 2050. The long-term vision of national TB elimination cannot be achieved with current strategy. Increasing tuberculosis treatment success rate, treating latent tuberculosis, and reducing transmission rate could decrease tuberculosis incidence. **Conclusion** The established transmission and control model help to choose better tuberculosis control strategies in Zhejiang province and also helpful for the improvement of national tuberculosis control.

【Key words】 Tuberculosis; Multidrug-resistant tuberculosis; mathematical model; Predict; Prevention and control strategy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (U1611264, 61571001)

作者单位: 100191 北京, 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(张乐); 中国药物依赖性研究所(贾忠伟); 北京大学生物工程系(陆祖宏)

通信作者: 贾忠伟, Email: urchinjj@163.com

结核病是当今全球三大传染病之一，同时也是全球十大死因之一^[1,2]。2015 年全球约 1000 万人罹患结核病，180 万人死于结核病，48 万人患耐多药结核病^[1]。耐多药结核病的出现^[3]，不仅加重了患者个人的病情、加剧了治疗的难度、延长了病程，同时也给全球结核病的防控和管理带来了巨大的挑战。

我国是全球结核病高负担国家之一。据世界卫生组织结核病全球报告显示，2015 年，中国结核病、耐多药结核病患者数分别居全球第三、二位，分别占全球总病例数的 10%，17%。浙江省自 19 世纪 90 年代起，就开展了连续的结核病、耐药结核病监测^[4]。在结核患病人数多、结核杆菌感染率高的国情下，浙江省虽作为全国首批开展结核病监测的省份之一，同样面临着结核病控制的挑战。为此，亟需了解浙江省结核病疫情的发展趋势，评估结核病控制措施的效果，以合理应用和联合应用可行性高、效果好的防控策略，减少结核病的发病和进一步发展。

对传染病的研究可以概括为三种方法：观察性研究，实验性研究和理论性研究，其中建立数学模型是研究结核病发生发展趋势的一种重要理论性研究方法^[5]。传染病动力学数学模型可根据结核病流行规律，建立微分方程模型，使用符合疾病现实情况的参数，模拟结核病在人群中的传播过程^[6]。应用传染病动力学模型传染病预测发病率在国外研究较多^[7,8]，但在我国发展缓慢、应用较少，同时对结核病防控策略方法描述的研究较多^[9]，但对结核病防控策略的评价鲜有研究。本文利用浙江省现实参数，建立模型并进行数值模拟，从而预测结核病疫情发展趋势，评价结核病防控策略。

资料和方法

一、资料来源

1. 浙江省全球基金耐多药结核病防治项目工作资料（2009-2013 年）；
2. 浙江省结核病网络专报数据库（2009-2014 年）。

二、研究方法

1. 结核病传播动力学模型的建立

根据浙江省结核病的流行特点、耐药特征及治疗现状，将人群分为六个部分（图 1），即 S（易感者）、E（潜伏者）、 I_{MDR} （耐多药肺结核病患者）、 $I_{Non-MDR}$ （非耐多药肺结核病患者）、N（非传染性结核患者）和 R（治愈者）。其中 β_1 、 β_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， ν_1 、 ν_2 、 ν_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， k 表示总结核病患者中传染性肺结核的比例， ρ_1 、 ρ_2 分别表示原发性和获得性肺结核的耐药率， ω_1 、 ω_2 、 ω_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， μ_1 、 μ_2 、 μ_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， μ 表示自然死亡率。图 2 将结核病传播过程示意图用微分方程组的形式表示，以进行下一步的数值模拟和预测。

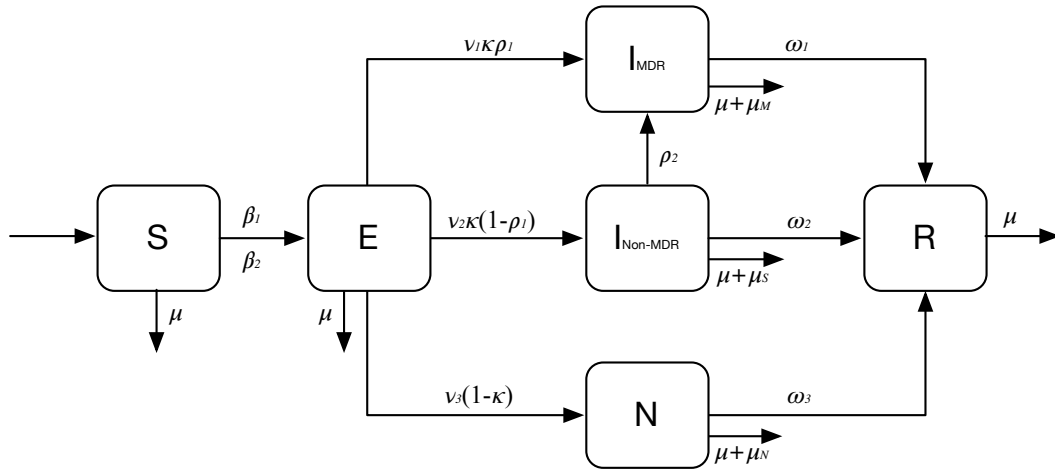


图 1 结核病传播过程的动力学模型示意图

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \mu P + \mu_1 I_1 + \mu_2 I_2 + \mu_3 N - \beta_1 S I_1 - \beta_2 S I_2 - \mu S \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta_1 S I_1 + \beta_2 S I_2 - (v_1 + v_2 + v_3 + \mu) E \\
 \frac{dI_1}{dt} &= v_1 \kappa \rho_1 E + \rho_2 I_2 - (\omega_1 + \mu + \mu_1) I_1 \\
 \frac{dI_2}{dt} &= v_2 \kappa (1 - \rho_1) E - (\rho_2 + \omega_2 + \mu + \mu_2) I_2 \\
 \frac{dN}{dt} &= v_3 (1 - \kappa) E - (\omega_3 + \mu + \mu_3) N \\
 \frac{dR}{dt} &= \omega_1 I_1 + \omega_2 I_2 + \omega_3 N - \mu R \\
 P &= S + E + I_1 + I_2 + N + R
 \end{aligned}$$

图 2 结核病传播动力学模型微分方程组

2. 模型模拟参数

模型参数值来自于浙江省全球基金耐多药结核病防治项目数据和传染病信息报告工作管理数据^[10]，具体参数值见表 1。结核病传播模型数值模拟的具体步骤为：将 S、E、 I_{MDR} 、 $I_{\text{Non-MDR}}$ 、N 和 R 的初始值及模型参数值代入微分方程组（图 2），并用 Matlab R2016a (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) 进行模型模拟，预测浙江省总体结核和耐多药肺结核到 2050 年的发病数及疫情发展趋势。

表 1 结核病传播动力学模型参数值

参数	定义	估计值
β_1	耐多药结核病的传染率	$1 * 10^{-6}$
β_2	非耐多药的结核病的传播率	$1 * 10^{-7}$
v_1	潜伏期结核病患者向耐多药结核进展的进展率	0.02
v_2	潜伏期结核病患者向非耐多药结核进展的进展率	0.003
v_3	潜伏期结核病患者向非传染性结核进展的进展率	0.004

k	总结核患者中传染性肺结核的比例	0.35
ρ_1	原发性肺结核耐药率	0.033
ρ_2	获得性肺结核耐药率	0.015
ω_1	耐多药结核治疗成功率	0.7
ω_2	非耐多药结核治疗成功率	0.9
ω_3	非传染性结核治疗成功率	0.9
μ	自然死亡率	0.006
μ_1	耐多药结核的因病死亡率	0.061
μ_2	非耐多药结核的因病死亡率	0.02
μ_3	非传染性结核的因病死亡率	0.002

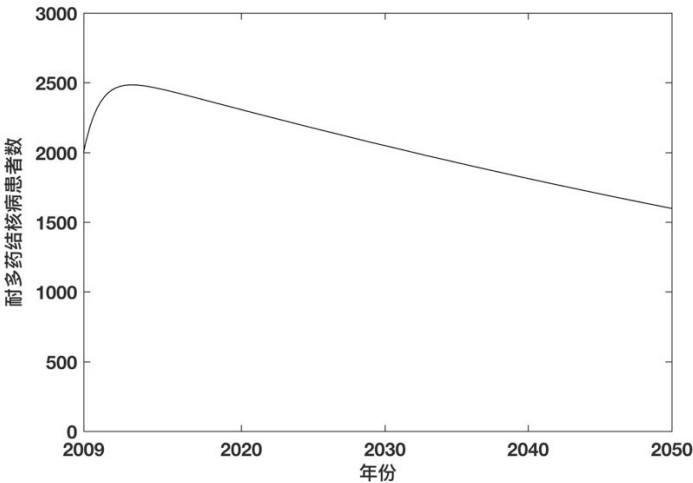
3. 优选防控策略

在保持其他参数恒定不变的情况下，改变某个防控策略在模型中所对应的参数值，评估在该防控策略下的结核病发病趋势，对比不同防控策略对结核病疫情的影响。对比防控策略幅度增强 5%，10%，15%，20%，25%，30%时的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，即找出对应的结核病防控策略。

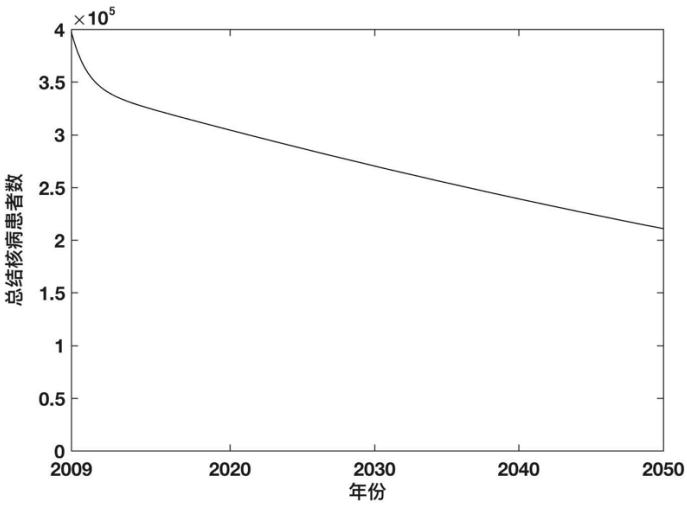
研究结果

一、浙江省结核病疫情预测

2009 至 2050 年，浙江省结核病疫情总体呈缓慢下降趋势（图 3）。从图 3（a）可以看出，2009 年浙江省约有 2000 例耐多药结核病患者，在目前的耐多药结核病防控策略下，耐多药结核病疫情不能得到有效控制，至 2035 年，浙江省有约 1900 例耐多药结核病发病；至 2050 年，浙江省仍约有 1600 例耐多药结核病发病。逆转浙江省耐多药结核病发病趋势，需要更加有效的耐多药结核病控制措施。图 3（b）提示，2009 年浙江省结核病患者约为 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，以平均每年减少约 430 例结核病患者速度，浙江省约有 2.1 万例结核病患者，而这远不能达到世界卫生组织发布的 2050 年消灭结核病的全球目标（发病率 $<1/100000$ /年）^[11]。



(a) 浙江省耐多药结核病发病趋势



(b) 浙江省结核病发病趋势

图 3

二、浙江省结核病防控策略评价

本模型进行分析的参数有：结核病患者治疗成功率、结核病传染率、治疗潜伏期结核的比例、患者获得性耐药率，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。

至 2050 年，在分析的四个策略当中，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总体结核病疫情发展影响较为显著。表 1 显示，在仅提高 5%防控策略幅度时，提高治疗成功率防控策略对结核病疫情的控制效果（8.02%）优于减低传播率防控策略（3.75%），降低传染率防控策略又优于治疗潜伏期结核防控策略（3.56%）。随着防控策略幅度增加，每提高治疗成功率防控策略幅度 5%，疫情控制增强程度逐渐降低，当提高治疗成功率防控策略幅度增加至 30%时，结核病疫情控制增强效果减低至 1.97%；每提高治疗潜伏期结核防控策略幅度 5%，疫情控制增强程度逐渐增加，当提高治疗成功率防控策略幅度增加至 30%时，结核病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 1 结核病防控策略的防控效果分析结果

防控策略	幅度（%）	疫情变化程度（%）*	防控策略	幅度（%）	疫情变化程度（%）*
	0	-		0	-
	5	8.02		5	3.56
提高治疗成功率	10	7.53	治疗潜伏期结核病	10	3.84
	15	2.40		15	4.14
	20	2.23		20	4.54
	25	2.05		25	4.86
	30	1.97		30	5.35

	0	-		0	-
	5	3.75		5	0.19
	10	3.79		10	0.14
降低传染率	15	3.79	减少获得性 耐多药	15	0.19
	20	3.83		20	0.19
	25	3.93		25	0.14
	30	3.92		30	0.19

*疫情变化程度(%)：结核病控制策略幅度每增加5%，至2050年结核病患病数减少的变化百分比。

图4显示了防控策略幅度增强30%时的结核病防控效果。至2050年，治疗潜伏期结核病防控策略的防控效果优于提高治疗成功率防控策略，优于降低传染率防控策略，优于减少获得性耐多药防控策略。治疗潜伏期结核防控策略不仅长期控制效果好，在短期内也可有效控制结核病疫情。

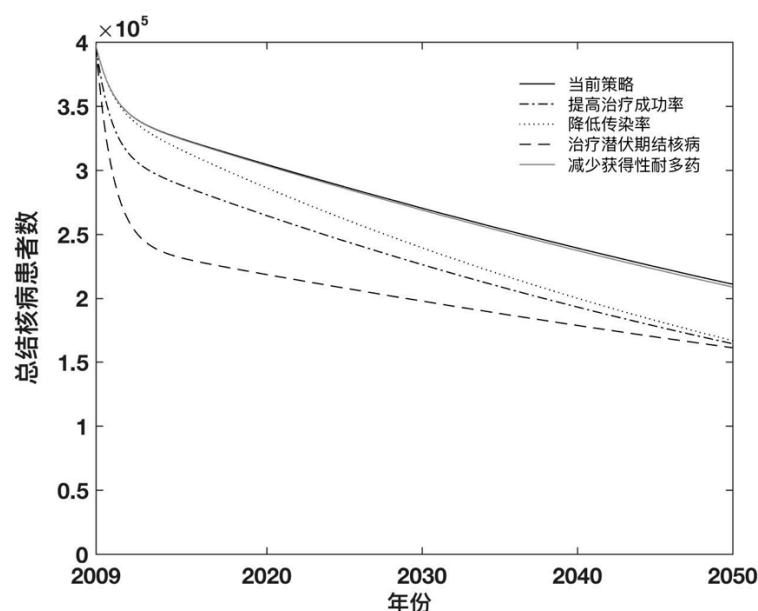


图4 结核病防控策略的防控效果评价

讨论

本研究预测，在当前结核病防控策略下，截至2035年，结核病疫情不能得到良好控制，结核病疫情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）；截止2050年，结核病疫情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）^[11]。主要原因是中国结核感染者基数大、人口流动频繁、艾滋病流行增加且耐药性日趋严重。首先，结核病是中国第二大传染病，患病人数众多，而发病者仅占有所有结核杆菌感染者少数，约为5%-10%，有一组隐藏的庞大潜伏感染人群^[12]。其次，结核病直接通过呼吸道传播，防控难度较大，而国内人口流动频繁，把这些病人都隔离起来也是不切实际的，增加了切断传播途径这种常规措施的难度^[13]。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，结核耐药性问题的出现降低了治愈率，那些

治疗难度大结核病人成为主要的慢性传染源，将产生更多难治的原发耐药病人^[14]。

对各结核病防控策略分析，四个防控策略即提高结核病治疗成功率、降低结核病传播率、治疗潜伏期结核病和减少结核病获得性耐多药中，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的防控策略对控制结核病疫情效果最好，降低传染率的防控策略第二，治疗潜伏期结核病次之。这是因为提高治疗成功率是控制结核病最直接的措施，它不仅可以直接治愈患者减少患者人数，还能减少患者患病时间，从而减少人群中结核病传播。而大幅度增强防控力度时（>25%）时，治疗潜伏期结核病效果最好，提高结核病治疗成功率第二，降低传染率的防控策略次之。这可能是因为中国结核杆菌感染人群庞大，治疗潜伏期结核病防控策略可以干预更多人。2000 年全国结核病流行病学抽样调查显示^[15]，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- γ 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%^[16]。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。在所有增加防控策略幅度时（0%-30%），减少结核病获得性耐多药的防控策略对总结结核病疫情影响最小，这是因为耐多药结核病只是总结结核病疫情中的一小部分。尽管如此，减少结核病获得性耐多药的防控策略可对控制耐多药结核病疫情有较大意义，在结核病耐药情况尤为严重的中国，该策略仍不容忽视^[17]。

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的同时，根据浙江省对不同策略实施的能力，优选不同的防控策略，将不同的防控策略相互结合，以期达到消灭结核病的终极目标。通过本研究建立的浙江省结核病疫情预测和防控模型，为浙江省发展趋势预测和防控策略评价提供了模型工具，辅助结核病的疫情管理工作，也为全国优选结核病防控策略提供一定参考。

在建立结核病疫情的预测和防控模型过程中，鉴于浙江省结核病耐多药监测尚未完全建立，即未能覆盖所有报告结核病患者及未发现的结核病患者，为预测浙江省耐多药结核病发病情况，建立模型考虑了结核病原发性耐多药和获得性耐多药对疫情传播的影响。本研究虽力求严谨，仍然存在以下几点局限性：首先，考虑到模型复杂度，模型并未将潜伏期患者进行患病风险程度分组。对潜伏期结核病进行治疗是控制结核病的有效手段，对待特定群体，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，十分有必要定期筛查；而对于非特殊群体，可根据当地的具体实施能力而定。其次，由于没有艾滋病与结核病共患、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的防控策略进行分析。综上所述，在现阶段下，消灭结核病仍是持久战。未来可以对不同高危人群采取不同的防控策略，同时评估更多的防控策略效果，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的疫情管理，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: World Health Organization, 2016.
- [2] World Health Organization. The top 10 causes of death worldwide[EB/OL] (2017/01/01)[2017/07/12]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>.
- [3] Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China[J]. New England Journal of Medicine, 2012, 366(23): 2161-70. DOI: 10.1056/NEJMoa1108789.
- [4] Wang X, Fu Q, Li Z, et al. Drug-resistant tuberculosis in Zhejiang province, China, 1999–2008[J]. Emerging infectious diseases, 2012, 18(3): 496. DOI: 10.3201/eid1803.110760.
- [5] 詹思延. 流行病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [6] 马知恩, 周义仓, 王稳地, 等. 传染病动力学的数学建模与研究[M]. 北京: 科学出版社, 2004.
- [7] Sergeev R, Colijn C, Murray M, et al. Modeling the dynamic relationship between HIV and the risk of drug-resistant tuberculosis[J]. Science translational medicine, 2012, 4(135): 135ra67-ra67. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003815.
- [8] Whang S, Choi S, Jung E. A dynamic model for tuberculosis transmission and optimal treatment strategies in South Korea[J]. Journal of theoretical biology, 2011, 279(1): 120-31. DOI: 10.1016/j.jtbi.2011.03.009.
- [9] 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[J]. 现代预防医学, 2013, 40(2): 201-7. DOI: 1003-8507(2013)02-0201-03.
- [10] Zhang L, Meng Q, Chen S, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in Zhejiang, China, 2009-2013[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2017. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.07.008.
- [11] World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [12] 高微微. 我对结核潜伏感染管理的一点看法[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(11): 1941-2.
- [13] Corbett E L, Watt C J, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic[J]. Archives of internal medicine, 2003, 163(9): 1009-21.
- [14] 北京市海淀区疾病预防控制中心. 为什么控制和消灭结核病还要打持久战?[EB/OL] (2009/02/04)[2017/07/12]. <http://www.hdcdc.org/TuberculosisCenter/200911148728.html>.
- [15] 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[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(2): 98-107.
- [16] Gao L, Lu W, Bai L, et al. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2015, 15(3): 310-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71085-0.
- [17] 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)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.