

## 2008—2018 年宜昌市学校与非学校肺结核传播动力学模型研究\*

刘 乔<sup>1#</sup> 张 皓<sup>2#</sup> 陈秋萍<sup>1,3,4#</sup> 赵昀康<sup>1</sup> 瞿会敏<sup>1</sup> Roger Frutos<sup>3</sup> Laurent Gavotte<sup>4</sup> 刘建华<sup>2△</sup> 陈田木<sup>1△</sup>

**【摘要】目的** 利用数学模型量化学校和非学校不同场所之间的结核病传播能力,为学校肺结核暴发疫情防控提供定量的循证依据。**方法** 基于宜昌市传染病报告系统数据,通过调查收集结核病自然史参数和病例信息,将人口和报告的病例划分为学校和非学校两种场所,建立季节性和无季节性传播动力学模型,计算有效再生数(effective reproduction number,  $R_{eff}$ )评估学校和非学校两种场所结核病传播能力。**结果** 在研究期间,收集了来自湖北省宜昌市的 43485 例结核病病例的数据,其中学校结核病患者占 3.39%。拟合优度分析表明,季节性模型具有更好的拟合效果( $P<0.001$ )。季节性模型估计的结核病平均  $R_{eff}$  在宜昌市为 0.21 ( $IQR:0.16\sim 2.92$ )。非学校结核病患者平均  $R_{eff}$  是学校结核病患者 13 倍。**结论** 在该研究地区,结核病的传播性仍然不容忽视。非学校结核病患者相较于学校结核病患者传播能力更强。而结核病从非学校结核病患者到学校结核病患者之间的传播能力,对学校结核病患者有很大的影响。应严格采取具体的干预措施,如结核病筛查,以控制和预防学校结核病患者之间的结核病传播。

**【关键词】** 传播动力学模型 基本再生数 学校 结核病

**【中图分类号】** R181.2 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.06.002

## Modeling the Transmission Dynamics of Tuberculosis between School and Non-school Settings in Yichang, from 2008 to 2018

Liu Qiao, Zhang Hao, Chen Qiuping, et al (State Key Laboratory of Vaccines for Infectious Diseases, Xiang An Biomedicine Laboratory, State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, National Innovation Platform for Industry-Education Integration in Vaccine Research, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102)

**【Abstract】 Objective** Using a mathematical model to quantify the transmission capacity of tuberculosis (TB) between school and non-school settings to provide a quantitative and evidence-based basis for the prevention and control of TB outbreaks in schools. **Methods** Based on the data from the Yichang Infectious Disease Reporting System, the population and reported cases were divided into school and non-school settings through investigation and collection the nature history parameters and cases data of TB. The non-seasonal model and seasonal model were employed to calculate the effective reproduction number ( $R_{eff}$ ) to evaluate the transmissibility of TB transmission among in school and non-school settings. **Results** During the study period, data were collected on 43485 TB cases from Yichang, Hubei Province, of which 3.39% were school-based TB patients. Goodness-of-fit analysis showed that the seasonal model had a better fit ( $P<0.001$ ). The average  $R_{eff}$  of TB estimated from the seasonal model was 0.21 ( $IQR: 0.16\sim 2.92$ ) in Yichang City. The average  $R_{eff}$  of non-school-based TB patients was 13 times higher than that of school-based TB patients. **Conclusion** In the study area, transmission of TB remained high. Non-school-based TB patients have a higher transmission capacity compared to school-based TB patients. The transmission capacity from non-school-based TB patients to school-based TB patients has a significant impact on the latter. Specific interventions, such as TB screening, should be strictly implemented to control and prevent TB transmission among students.

**【Key words】** Transmission dynamics model; Basic regeneration number; School; Tuberculosis

结核病(tuberculosis)是全球成年人传染病死亡的主要原因,在全球范围内的发病率和死亡率均较高,在过去 25 年中一直被认为是全球公共卫生紧急事件。据估计,每年约有 1000 万人感染肺结核。在 30 个结核病高负担国家(主要是低收入和中等收入国家)的

结核病总发病率估计为每 10 万人中 183 人<sup>[1]</sup>。而作为全球 30 个结核病高负担的国家之一,我国结核病疫情形势也十分严峻,2019 年中国结核病新发患者数居全球第 3 位<sup>[2]</sup>。与此同时,结核病是青年人容易发生的一种慢性传染病。但大多数结核病文献的研究对象主要集中在成年人这一群体,同时,近几年来更多的关注和研究也主要集中在 10 岁以下的幼儿上,青少年在很大程度上被结核病控制工作所忽视<sup>[3]</sup>。2012 年全球青少年和年轻人(10~24 岁)结核病例为 178 万例,占有新发病例的 17%,并且其结核病病例数显示呈明显上升趋势<sup>[4]</sup>。在中国,结核病暴发常发生在幼儿园、小学、高中和大学等机构中<sup>[2]</sup>。2004—2021 年,全国共报告学生肺结核患者 908171 例,占全人群报告肺

\* 基金项目:广州实验室自立项目(SRPG22-007)

1. 传染病疫苗研发全国重点实验室,翔安创新实验室,分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室,国家医学攻关产教融合创新平台,厦门大学公共卫生学院(361102)

2. 宜昌市疾病预防控制中心

3. CIRAD, Intertryp, Montpellier

4. Université de Montpellier

#共同第一作者

△通信作者:陈田木,E-mail:13698665@qq.com;刘建华,E-mail:amour\_1114@163.com

结核患者(16902179例)的5.37%,已发表的数据显示,2014—2018年学生肺结核报告发病率上升了近30%<sup>[5]</sup>。由于学生主要以集体生活为主,人口密度大,接触密切,一旦出现肺结核疫情防控不力的情况,相较一般人群,将更容易发生结核病的暴发流行,造成广泛的社会影响<sup>[6-7]</sup>,并且由于治疗的时间长,传染性强,肺结核严重影响学生的身心健康和学校的教学秩序<sup>[8]</sup>。

一直以来,学校结核病防控都是我国结核病防治工作的重点,随着各项防控措施的规范化实施,学生肺结核患者发病得到了有效控制,但是聚集性疫情和学校结核病突发公共卫生事件仍然经常发生<sup>[9-10]</sup>。首先,患者的就诊延误是发生聚集性疫情的主要原因之一,大多数家长和学生缺乏对结核病知识的了解,在发病早期未能及时就诊,从而导致传染源的长期存在,引发聚集性疫情<sup>[11-12]</sup>。其次,校园环境和结核病应急设施不完善以及学校管理监测机制的缺陷使得肺结核在学生之间传播能力更强,传播时间更长<sup>[13]</sup>。此外,缺乏特异性的诊断也是重要原因。由于实验室诊断方法在幼儿和青少年中的收益率较低,学生对结核病的诊断主要依赖于临床表现,易出现漏诊<sup>[2]</sup>。同时,入学体检执行情况较差和非定点医疗机构报告及治疗不规范等原因也导致了校园肺结核疫情存在多风险点<sup>[14]</sup>。

近些年,越来越多的学者将数学模型应用在结核病研究中,已被用于描述疾病的自然史<sup>[15-16]</sup>、全球和地方层面的控制策略决策<sup>[17-18]</sup>以及评估新临床工具的潜在影响<sup>[19-20]</sup>。然而很少有研究使用数学模型来探索学校结核病的传播动态<sup>[21]</sup>。同时,有关青少年个体中结核感染和疾病进展风险的信息缺乏也在一定程度上阻碍了结核病针对性的控制工作<sup>[22]</sup>。

为了调查学校结核病流行现况,本研究基于宜昌市结核病病例数据,构建特定场所(学校-非学校)结核病传播动力学模型,分析结核病在学校的传播情况,探讨结核病在学校传播的特点,为采取合理有效的防治措施,控制结核病在学校的传播提供依据。

## 材料与方法

### 1. 资料来源

本研究通过湖北省宜昌市疾病控制和预防中心《传报卡信息管理系统》收集了2008—2018年宜昌市结核病病例报告数据。该数据集包括病例的个人信息(发病时间、诊断时间、性别、年龄、职业),人口统计数据从每个地区的统计年鉴中收集。

### 2. 分类标准

本研究纳入的通报结核病病例包括实验室确诊的肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)和临床诊断的PTB。PTB确诊病例表现为可能出现持续咳嗽两周以上、咯血、夜汗等PTB症状的患者。经痰涂片和(或)痰培养证实,可检测到抗酸杆菌或快速分子诊断工具(如GeneXpert)的阳性结果。PTB临床诊断病例定义为在实验室检查结果为阴性或相关结果缺失的情况下,胸片明显异常且抗炎治疗无效的患者<sup>[23-25]</sup>。2018年发布的关于结核病分类的最新通知,需要报告国家通报疾病监测系统,调整为“病原学阳性”(包括痰涂片阳性和痰培养阳性以及分子生物学检查阳性)、“病原学阴性”、“利福平耐药”、“无病原学结果”(包括未查痰和结核性胸膜炎)<sup>[26]</sup>。我们根据新的分类通知对所有的历史数据进行了重新分类,以保持一致性。

PTB的诊断是以病原学(包括细菌学和分子生物学)检查为主,结合流行病史、临床表现、胸部影像学检查、相关的辅助检查及鉴别诊断等进行综合分析做出诊断<sup>[27]</sup>。利福平耐药类别于2019年正式报告,只占收集的总数据的一小部分(<5%)。因此,为了保持总体数据的一致性,我们从分析中排除了这些数据。

### 3. 方法

#### (1) 模型建立

本研究构建了结核病的场所特异性传播模型,根据该模型,将总人群( $N$ )分为以下五个区域:易感者( $S$ )、潜伏者( $E$ )、结核病病原学阳性者( $I_p$ )、结核病病原学阴性者( $I_n$ )和恢复者( $R$ )。如图1。

#### (2) 参数估计

该模型的参数主要从参考文献或实际数据中获得:自然出生率( $br$ )、自然死亡率( $dr$ )、传染率( $\beta$ )、早期清除速率( $m$ )、早期清除比例( $\theta$ )、结核病病原学阴性者和结核病病原学阳性者之间的相对传染率( $\kappa$ )、潜伏者转化为结核病病原学阳性者的比例( $q$ )、潜伏者转化为结核病病原学阴性者的比例( $1-q$ )、潜伏者转化为结核病病原学阳性者的速率( $\omega_1$ )、潜伏者转化为结核病病原学阴性者的速率( $\omega_2$ )、治疗失败比例( $\lambda$ )、结核病病原学阳性者到潜伏者的比例( $\mu_1$ )、结核病病原学阴性者到潜伏者的比例( $\mu_2$ )、结核病病原学阳性者恢复速率( $\gamma_1$ )、结核病病原学阴性者恢复速率( $\gamma_2$ )、结核病病原学阳性者病死率( $f_1$ )、结核病病原学阴性者病死率( $f_2$ )、复发者的比例( $a$ )以及复发速率( $\tau$ )。参数 $\beta$ 由曲线拟合结果得到。部分参数( $br$ 、 $dr$ 、 $q$ )从实际数据中获得,其他参数从文献中获得。该模型中各变量和参数的描述详见表1。

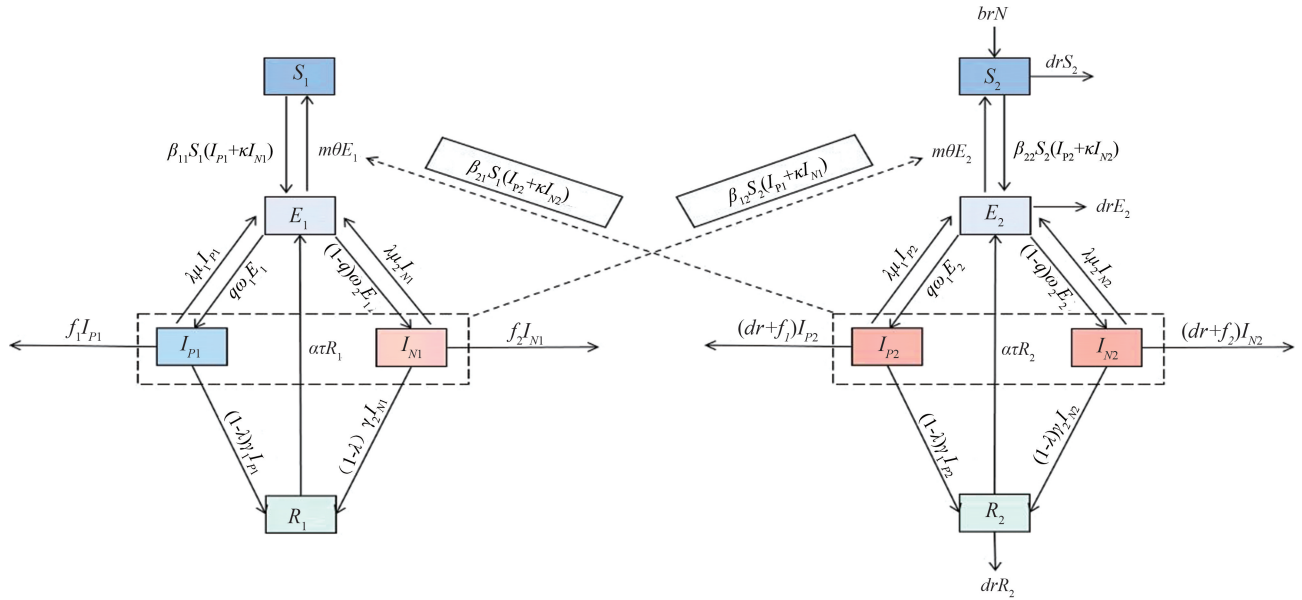


图 1 肺结核 SEI<sub>p</sub>I<sub>N</sub>R 模型

表 1 SEI<sub>p</sub>I<sub>N</sub>R 模型参数定义及数据来源

参数	定义	单位	取值	来源
$br$	自然出生率	1	/	统计年鉴
$dr$	自然死亡率	1	/	统计年鉴
$\beta$	传染率	人 <sup>-1</sup> ·月 <sup>-1</sup>	/	拟合
$\beta_{11}$	学校结核病患者之间的相对传染率	人 <sup>-1</sup> ·月 <sup>-1</sup>	/	拟合
$\beta_{22}$	非学校结核病患者之间的相对传染率	人 <sup>-1</sup> ·月 <sup>-1</sup>	/	拟合
$\beta_{12}$	学校结核病患者对非学校结核病人的相对传染率	人 <sup>-1</sup> ·月 <sup>-1</sup>	/	拟合
$\beta_{21}$	非学校结核病患者对学校结核病人的相对传染率	人 <sup>-1</sup> ·月 <sup>-1</sup>	/	拟合
$\kappa$	结核病原学阴性者和结核病原学阳性者之间的相对传染率	1	0.2	文献 <sup>[28]</sup>
$m$	早期清除速率	1	0.25	文献 <sup>[29]</sup>
$\theta$	早期清除比例	月	0.286	文献 <sup>[29]</sup>
$q$	潜伏者转化为结核病原学阳性者的比例	1	/	报告数据
$1-q$	潜伏者转化为结核病原学阴性者的比例	1	/	报告数据
$\omega_1$	潜伏者转化为结核病原学阳性者的速率	月	0.667	文献 <sup>[30]</sup>
$\omega_2$	潜伏者转化为结核病原学阴性者的速率	月	0.667	文献 <sup>[30]</sup>
$\lambda$	治疗失败比例	1	0.05	文献 <sup>[31]</sup>
$\mu_1$	结核病原学阳性者到潜伏者的比例	月	0.167	文献 <sup>[32]</sup>
$\mu_2$	结核病原学阴性者到潜伏者的比例	月	0.167	文献 <sup>[32]</sup>
$\gamma_1$	结核病原学阳性者恢复速率	月	0.286	文献 <sup>[33]</sup>
$\gamma_2$	结核病原学阴性者恢复速率	月	0.286	文献 <sup>[33]</sup>
$f_1$	结核病原学阳性者病死率	1	0.1284	文献 <sup>[34]</sup>
$f_2$	结核病原学阴性者病死率	1	0.1284	文献 <sup>[34]</sup>
$a$	复发者的比例	1	0.062	文献 <sup>[35]</sup>
$\tau$	复发速率	月	0.064	文献 <sup>[35]</sup>

(3) 微分方程

SEI<sub>p</sub>I<sub>N</sub>R 模型的微分方程的数学表达式如下：

$$\begin{aligned} \frac{dS_1}{dt} &= -\beta_{11}S_1(I_{P1} + \kappa I_{N1}) + m\theta E_1 - \beta_{21}S_1(I_{P2} + \kappa I_{N2}) \\ \frac{dE_1}{dt} &= \beta_{11}S_1(I_{P1} + \kappa I_{N1}) - m\theta E_1 + \beta_{21}S_1(I_{P2} + \kappa I_{N2}) - q\omega_1 E_1 + \lambda\mu_1 I_{P1} \\ &\quad - (1-q)\omega_2 E_1 + \lambda\mu_2 I_{N1} + \alpha\tau R_1 \\ \frac{dI_{P1}}{dt} &= q\omega_1 E_1 - \lambda\mu_1 I_{P1} - (1-\lambda)\gamma_1 I_{P1} - f_1 I_{P1} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_{N1}}{dt} &= (1-q)\omega_2 E_1 - \lambda\mu_2 I_{N1} - (1-\lambda)\gamma_2 I_{N1} - f_2 I_{N1} \\ \frac{dR_1}{dt} &= (1-\lambda)\gamma_1 I_{P1} + (1-\lambda)\gamma_2 I_{N1} - \alpha\tau R_1 \\ \frac{dS_2}{dt} &= brN - drS_2 - \beta_{22}S_2(I_{P2} + \kappa I_{N2}) + m\theta E_2 - \beta_{12}S_2(I_{P1} + \kappa I_{N1}) \\ \frac{dE_2}{dt} &= \beta_{22}S_2(I_{P2} + \kappa I_{N2}) - m\theta E_2 + \beta_{12}S_2(I_{P1} + \kappa I_{N1}) - drE_2 - q\omega_1 E_2 + \lambda\mu_1 I_{P2} \end{aligned}$$

$$-(1-q)\omega_2 E_2 + \lambda\mu_2 I_{N_2} + \alpha\tau R_2$$

$$\frac{d I_{P_2}}{dt} = q\omega_1 E_2 - \lambda\mu_1 I_{P_2} - (1-\lambda)\gamma_1 I_{P_2} - (dr+f_1)I_{P_2}$$

$$\frac{d I_{N_2}}{dt} = (1-q)\omega_2 E_2 - \lambda\mu_2 I_{N_2} - (1-\lambda)\gamma_2 I_{N_2} - (dr+f_2)I_{N_2}$$

$$\frac{dR_2}{dt} = (1-\lambda)\gamma_1 I_{P_2} + (1-\lambda)\gamma_2 I_{N_2} - \alpha\tau R_2 - drR_2$$

(4) 模型假设

所建立的 SEI<sub>p</sub>I<sub>N</sub>R 模型是基于以下事实和假设:

①假定非学校结核患者的自然死亡率为  $dr$ 。出生人口全部进入非学校结核病患者,其自然出生率设为  $br$ 。

②易感者( $S$ )经过与患者( $I$ )有效接触后,将以  $\beta SI$  的速率转变为潜伏者( $E$ ),其中  $\beta$  为传染率系数,同时将学校结核病患者之间的相对传染率设为  $\beta_{11}$ ,非学校结核病患者之间的相对传染率设为  $\beta_{22}$ ,学校结核病患者对非学校结核患者的相对传染率设为  $\beta_{12}$ ,非学校结核病患者对学校结核患者的相对传染率设为  $\beta_{21}$ 。

③高暴露个体可能发生早期清除,即身体可以清除结核分枝杆菌感染而不发展适应性免疫反应,因而可重新回到易感者的人群中<sup>[36]</sup>,设定早期清除速率为  $m$ ,早期清除比例为  $\theta$ 。

④结核病病原学阳性者( $I_p$ )和结核病病原学阴性者( $I_N$ )都有能力传播疾病,但是他们的传播能力存在差异,用  $K$  来衡量结核病病原学阳性者( $I_p$ )相对于结核病病原学阴性者( $I_N$ )的传染性( $\kappa < 1$ )<sup>[28]</sup>。

⑤潜伏者( $E$ )经过一段潜伏期后,以  $q\omega E$  的速率进一步发展成为活动性肺结核患者( $I$ ),潜伏者转化为结核病病原学阳性者( $I_p$ )和结核病病原学阴性者( $I_N$ )的比例分别设为  $q$  和  $(1-q)$ ,由潜伏者发展为结核病病原学阳性( $I_p$ )的速率设为  $\omega_1$ ,由潜伏者发展为结核病病原学阴性( $I_N$ )的速率设为  $\omega_2$ 。

⑥患者感染后可能会出现三种情况,第一种是有一定比例的治疗成功  $(1-\lambda)$  转化为移出者( $R$ ),  $1/\gamma$  为治愈期;第二种是治疗失败( $\lambda$ )而转化为暴露人群( $E$ )。第三种则是以  $fI$  的速率死亡, $f$  为病死率。设结核病病原学阳性者到潜伏者的比例为  $\mu_1$ ,结核病病原学阳性者到潜伏者的比例为  $\mu_2$ 。

⑦已经康复的人还是有再次感染的可能性,康复者会以  $\alpha\tau R$  的速率转变为潜伏者, $\alpha$  为复发者的比例, $\tau$  为复发速率。

(5) 基本再生数

基本再生数( $R_0$ )是决定一种疾病的传染性的一个重要参数。 $R_0$ 是在无干预条件下,1个病人能在其平均患病期内所能传染的人数,研究中由于  $R_0$  难以量化,通过计算有效再生数  $R_{eff}$ (干预后的基本再生数)以评估干预措施对人群中结核分枝杆菌相对传播性的

影响。在本研究中, $R_{eff}$ 采用下一代矩阵方法进行计算。在本研究中, $R_{eff1}$ 代表学校结核患者的传播性(从学校结核病患者到学校结核患者的传播性 $[R_{eff11}]$ 和从学校结核病患者到非学校结核病患者 $[R_{eff12}]$ 总和),而  $R_{eff2}$ 代表非学校结核患者的传播性(从非学校结核病患者到非学校结核病患者 $[R_{eff22}]$ 和从非学校结核病患者到学校结核患者的传播性 $[R_{eff21}]$ 总和)。

(6) 仿真方法和统计分析

采用 Berkeley Madonna 8.3.18 对发病率数据进行曲线拟合。利用该软件生成了估计的模型系数和干预效果的模拟。采用 4 阶龙格-库塔法进行曲线拟合,获得关键参数值:学校结核病患者对学校结核病患者( $\beta_{11}$ )、非学校结核病患者对非学校结核病患者( $\beta_{22}$ )、学校结核病患者对非学校结核病患者( $\beta_{12}$ )和非学校结核病患者对学校结核病患者( $\beta_{21}$ )的传染率。使用 SPSS 26.0 及 excel 2019 进行数据分析和图表的绘制。

(7) 季节性模型和无季节性模型

为了考虑结核病的潜在季节性传播,尽管季节性尚不清楚,我们在本研究中开发了两个模型,描述如下:

无季节性模型:不包括季节性因素

在无季节性模型中,根据报告的结核病病例数的特点,采用无季节性的 SEI<sub>p</sub>I<sub>N</sub>R 模型对每年的数据进行拟合,并分别计算相应的传播相对率( $\beta$ 、 $\beta_{11}$ 、 $\beta_{12}$ 、 $\beta_{22}$ 、 $\beta_{21}$ )。

季节性模型:包括季节性因素

在季节性模型中,我们在 SEI<sub>p</sub>I<sub>N</sub>R 模型中使用了季节性函数来拟合报告的结核病流行曲线,如下图所示:

$$\beta_t = \beta_0 \left( 1 + \sin \left( \frac{2\pi(t-c)}{T} \right) \right)$$

在这个方程中, $\beta_t$ 、 $\beta_0$ 、 $c$ 、 $T$  分别表示  $t$  时刻的传输速率、 $T=0$  时刻的传输速率,时间修正值(月)和潜在季节性循环。

通过计算  $R^2$  和  $P$  值,对拟合结果与收集的数据进行拟合优度检验<sup>[37-38]</sup>。传播阻断:模拟来自于基因敲除技术,通过敲除关键参数( $\beta_{11}$ 、 $\beta_{12}$ 、 $\beta_{22}$ 、 $\beta_{21}$ ),即每次模拟将其中一个参数设置为 0,再通过计算降低的病例数或发病率来估计一个参数的贡献。通过传播阻断验证学校结核病患者之间、非学校结核病患者之间、学校结核病患者对非学校结核病患者、非学校结核病患者对学校结核病患者这四条传播途径的传播能力。采用决定系数( $R^2$ )来评价曲线的拟合程度。

(8) 敏感性分析

本研究中,对结核病病原学阴性者和结核病病原学阳性者之间的相对传染率  $\kappa$ (0.1~0.9)和潜伏者转化为结核患者的速率  $\omega$ (0.1~0.9)两个参数进行敏

感性分析,每个参数按照其取值范围等分成 9 组。

### 结果

#### 1. 结核病流行病学

结核病患者的年龄范围为 0~97 岁,非学校场所结核病发病率有两个高峰:分别在 35~85 岁和 15~35 岁年龄组。学校结核病患者主要年龄在 17~18 岁之

间(图 2)。宜昌地区结核病患者多为男性,男女比例为 7:3。宜昌地区的前九种职业(占总病例的 92.99%)如下:农民、家务及待业、离退人员、工人、学生、商业服务、干部职员、民工和教师(图 3)。宜昌市的报告结核病例数总体呈缓慢下降趋势(图 4)。学校结核病在 2—4 月份出现发病高峰,7—10 月份出现小高峰,全年之中 1—2 月份发病率最低。

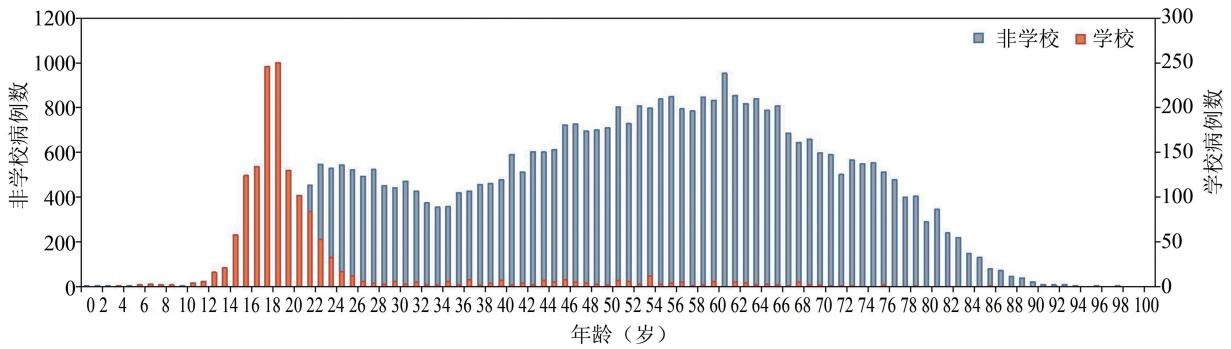


图 2 不同年龄段发病趋势

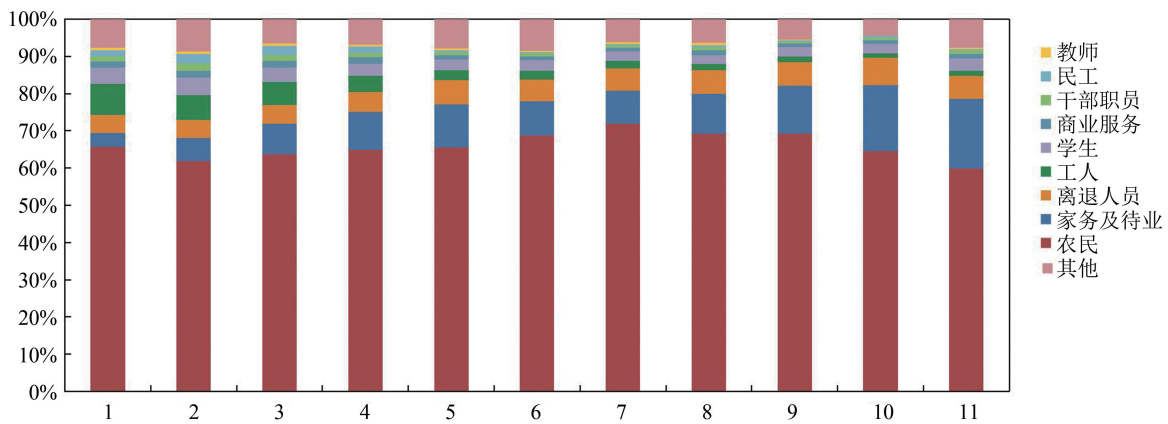


图 3 不同职业发病情况比较

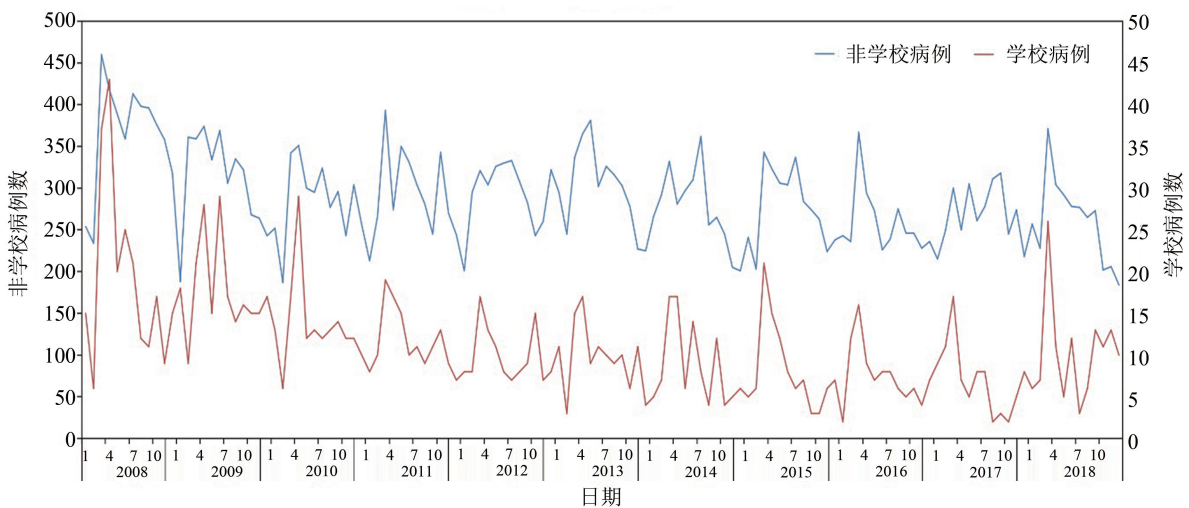


图 4 学校和非学校历年发病趋势

#### 2. 拟合结果

基于宜昌市的传报卡数据,我们分别对季节性模型和无季节性模型进行了拟合优度检验。计算 4 个模

型组(学校结核病患者人群病原学阳性组  $I_{P1}$ 、学校结核病患者人群病原学阴性组  $I_{N1}$ 、非学校结核病患者人群病原学阳性组  $I_{P2}$ 、非学校结核病患者人群病原学阴

性组  $I_{N2}$ ) 的  $R^2$  值。结果表明,两种结核病模型都能很好地符合结核病发病率的趋势(图 5)。但季节性模型

的加权拟合优度大于无季节性模型,两者的加权拟合优度  $R^2_{weighted}$  分别为 0.766 和 0.764。

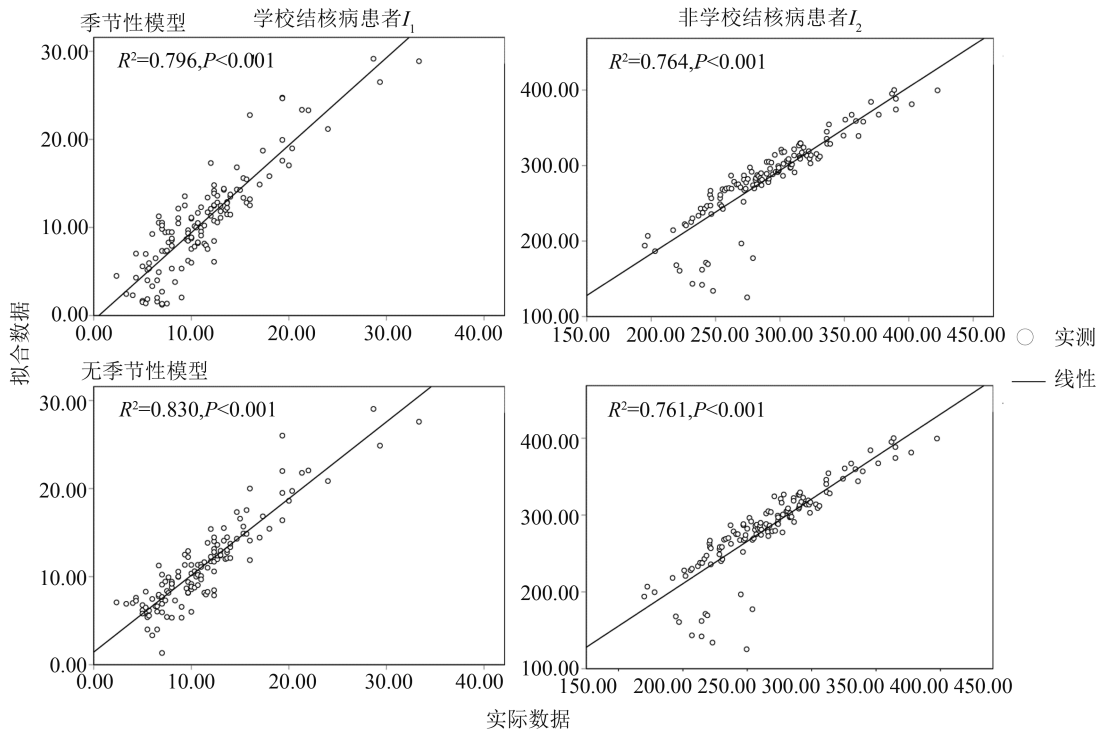


图 5 两种结核病模型拟合优度检验

### 3. 四个分组的传播能力比较

各区域不同种群间的  $R_{eff}$  结果如图 6 所示。

季节性模型:在宜昌市,混合人群中结核病的  $R_{eff}$  中位数为 0.21 ( $IQR:0.16\sim 2.92$ )。大多数结核病的传播是由于非学校结核病患者群体中的高传播,非学校结核病患者群体 ( $R_{eff2}$  中位数为 0.39 [ $IQR:0.31\sim 0.49$ ]) 包括非学校结核病患者对学校结核病患者人群 ( $R_{eff21}$  中位数为 0.00 [ $IQR:0.00\sim 0.02$ ]) 和非学校结核病患者对非学校结核病患者人群 ( $R_{eff22}$  中位数为 0.78 [ $IQR:0.62\sim 0.95$ ])。而学校结核病患者群体 ( $R_{eff1}$  中位数为 0.03 [ $IQR:0.00\sim 5.34$ ]) 包括学校结核病患者对学校结核病患者人群 ( $R_{eff11}$  中位数为 0.00 [ $IQR:0.00\sim 0.00$ ]) 和学校结核病患者对非学校结核病患者人群 ( $R_{eff12}$  中位数为 0.05 [ $IQR:0.00\sim 10.67$ ])。采用 Mann-Whitney  $U$  检验对学校和非学校结核病患者群体的  $R_{eff}$  进行统计学比较,结果显示两个群体间存在统计学差异 ( $P < 0.05$ )。  $R_{eff11}$  自 2008 年出现较大程度下降之后,始终保持着较为稳定的水平,除了 2008 年的  $R_{eff11}$ ,其余均小于 1。  $R_{eff12}$  在 2008—2012 年间较为稳定,但在 2012—2018 年出现骤升骤降的情况。  $R_{eff22}$  呈现下降趋势,但始终保持较高的水平(表 2)。

表 2 宜昌市学校和非学校结核病患者人群在季节性模型中的有效再生数

Year	$R_{eff11}$	$R_{eff12}$	$R_{eff22}$	$R_{eff21}$	$R_{eff1}$	$R_{eff2}$
2008	<u>0.01</u>	0.00	0.95	0.01	0.00	0.48
2009	0.00	0.00	0.78	0.00	0.00	0.39
2010	0.00	0.00	0.93	0.00	0.00	0.47
2011	0.00	0.04	0.91	0.00	0.02	0.46
2012	0.00	0.05	0.98	0.00	0.02	0.49
2013	0.00	10.67	0.50	0.01	5.34	0.26
2014	0.00	13.22	0.32	0.02	6.61	0.17
2015	0.00	6.34	0.62	0.02	3.17	0.32
2016	0.00	0.20	1.00	0.00	0.10	0.50
2017	0.00	10.90	0.74	0.03	5.45	0.38
2018	0.00	0.02	0.71	0.00	0.01	0.35
中位数	0.00	0.05	0.78	0.00	0.03	0.39
$P_{25}$	0.00	0.00	0.62	0.00	0.00	0.31
$P_{75}$	0.00	10.67	0.95	0.02	5.34	0.49

\*  $P_{25}$ :第 25 百分位数; $P_{75}$ :第 75 百分位数;下划线表示该传播途径中的异常值,筛选异常值的指标为中位数 $\pm 1.5 \times$ 四分位数间距; $R_{eff11}$ :从学校结核病患者到学校结核病患者传播性; $R_{eff12}$ :从学校结核病患者到非学校结核病患者传播性; $R_{eff22}$ :从非学校结核病患者到非学校结核病患者传播性; $R_{eff21}$ :从非学校结核病患者到学校结核病患者传播性; $R_{eff1}$ :学校结核病患者传播性; $R_{eff2}$ :非学校结核病患者传播性。

类似的传播关系之间和学校结核病患者和非学校结核病患者人群之间计算无季节性模型。混合人群中结核病的  $R_{eff}$  中位数为 0.28 ( $IQR:0.10\sim 3.37$ )。非学校结核病患者群体 [ $R_{eff2}$  中位数为 0.41 ( $IQR:0.19\sim$

0.49) ]包括非学校结核病患者对学校结核病患者人群 [ $R_{eff21}$  中位数为 0.01 ( $IQR:0.01 \sim 0.02$ )] 和非学校结核病患者对非学校结核病患者人群 [ $R_{eff22}$  中位数为 0.81 ( $IQR:0.36 \sim 0.95$ )]。而学校结核病患者群体 [ $R_{eff1}$  中位数为 0.14 ( $IQR:0.01 \sim 6.25$ )] 包括学校结核病患者对学校结核病患者人群 [ $R_{eff11}$  中位数为 0.00 ( $IQR:0.00 \sim 0.00$ )] 和学校结核病患者对非学校结核病患者人群 [ $R_{eff12}$  中位数为 0.28 ( $IQR:0.02 \sim 12.50$ )]。然而,相较于季节性模型来说,无季节性模型各分组历年  $R_{eff}$  稳定性较差,其在部分年份显示出较高的异常值,并且季节性模型的加权拟合优度大于无季节性模型,因此在后续研究中我们选择季节性模型展开分析(表 3)。

表 3 宜昌市学校和 非学校结核病患者人群在 无季节性模型中的有效再生数

年份	$R_{eff11}$	$R_{eff12}$	$R_{eff22}$	$R_{eff21}$	$R_{eff1}$	$R_{eff2}$
2008	0.39	0.00	0.95	0.01	0.19	0.48
2009	0.00	1.73	0.68	0.04	0.87	0.36
2010	0.00	0.00	0.93	0.02	0.00	0.48
2011	0.00	0.14	0.93	0.01	0.07	0.47
2012	0.00	0.10	0.97	0.01	0.05	0.49
2013	0.00	16.71	0.24	0.01	8.35	0.13
2014	0.00	12.50	0.24	0.02	6.25	0.13
2015	0.00	13.75	0.36	0.02	6.88	0.19
2016	0.00	0.28	0.99	0.00	0.14	0.50
2017	0.00	5.49	0.81	0.02	2.74	0.42
2018	0.00	0.02	0.70	0.00	0.01	0.35
中位数	0.00	0.28	0.81	0.01	0.14	0.41
$P_{25}$	0.00	0.02	0.36	0.01	0.01	0.19
$P_{75}$	0.00	12.50	0.95	0.02	6.25	0.49

\*  $P_{25}$ : 第 25 百分位数;  $P_{75}$ : 第 75 百分位数; 下划线表示该传播途径中的异常值, 筛选异常值的指标为中位数  $\pm 1.5 \times$  四分位数间距;  $R_{eff11}$ : 从学校结核病患者到学校结核病患者传播性;  $R_{eff12}$ : 从学校结核病患者到非学校结核病患者传播性;  $R_{eff22}$ : 从非学校结核病患者到非学校结核病患者传播性;  $R_{eff21}$ : 从非学校结核病患者到学校结核病患者传播性;  $R_{eff1}$ : 学校结核病患者传播性;  $R_{eff2}$ : 非学校结核病患者传播性。

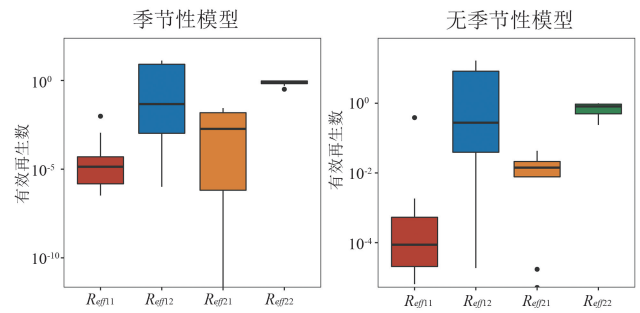


图 6 各种传播途径间的  $R_{eff}$  结果

#### 4. $\beta_{11}, \beta_{12}, \beta_{22}$ 和 $\beta_{21}$ 传播阻断后的新增病例数

根据敲除结果(图 7), 当从非学校结核病患者对学校结核病患者群体传播被完全阻断时 ( $knock-out \beta_{21}, k\beta_{21}$ ), 学校结核病病例数量明显减少, 减少了 25.1%。当在非学校结核病患者群体之间传播被完全阻断时 ( $k\beta_{22}$ ), 非学校结核病病例数减少了 74.8%, 学校结核病病例数减少了 5.8%。而学校结核病患者中的结核病传播被完全阻断时 ( $k\beta_{11}$ ), 学校和 非学校结核病病例数无明显变化。

此外, 我们进一步研究了阻断 50% 和 75% 的传播情况。结果显示, 随着阻断程度的减轻, 学校结核病患者和非学校结核病患者病例数均有不同程度的升高, 但非学校结核病患者病例数受影响程度更大, 尤其是非学校结核病患者群体之间传播 ( $\beta_{22}$ ) 对于非学校结核病患者影响, 当阻断程度为完全阻断、阻断 50%、阻断 75% 时, 非学校结核病患者病例数分别减少 74.8%、46.5%、26.1%。

#### 5. 敏感性分析

敏感性分析结果显示(图 8~9),  $SEI_p I_N R$  模型对  $Kappa$  值不敏感, 但对  $Omega$  值敏感。该结果提示, 仍需要更多真实世界准确的数据来确定模型中结核病潜伏期和潜隐期的时长。

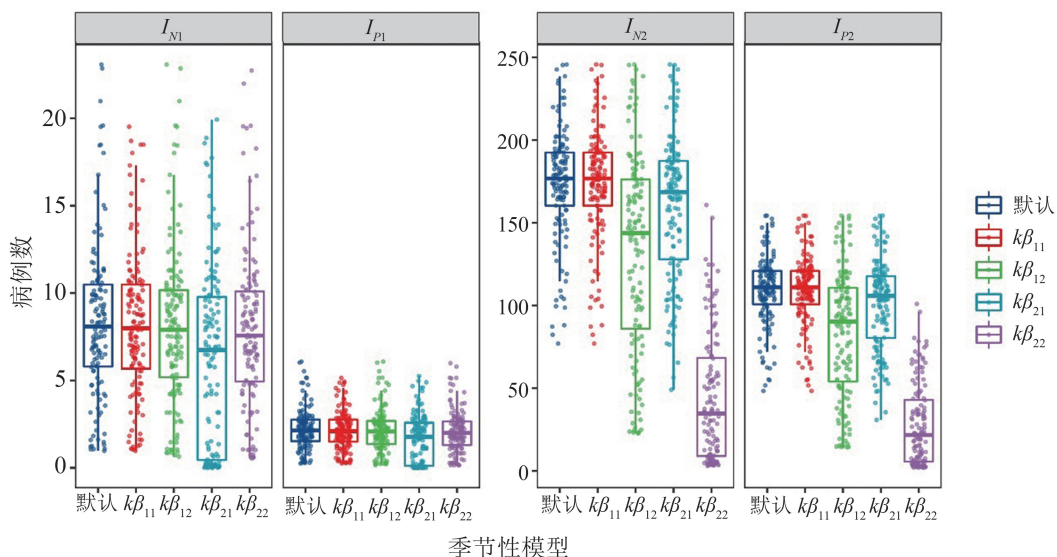
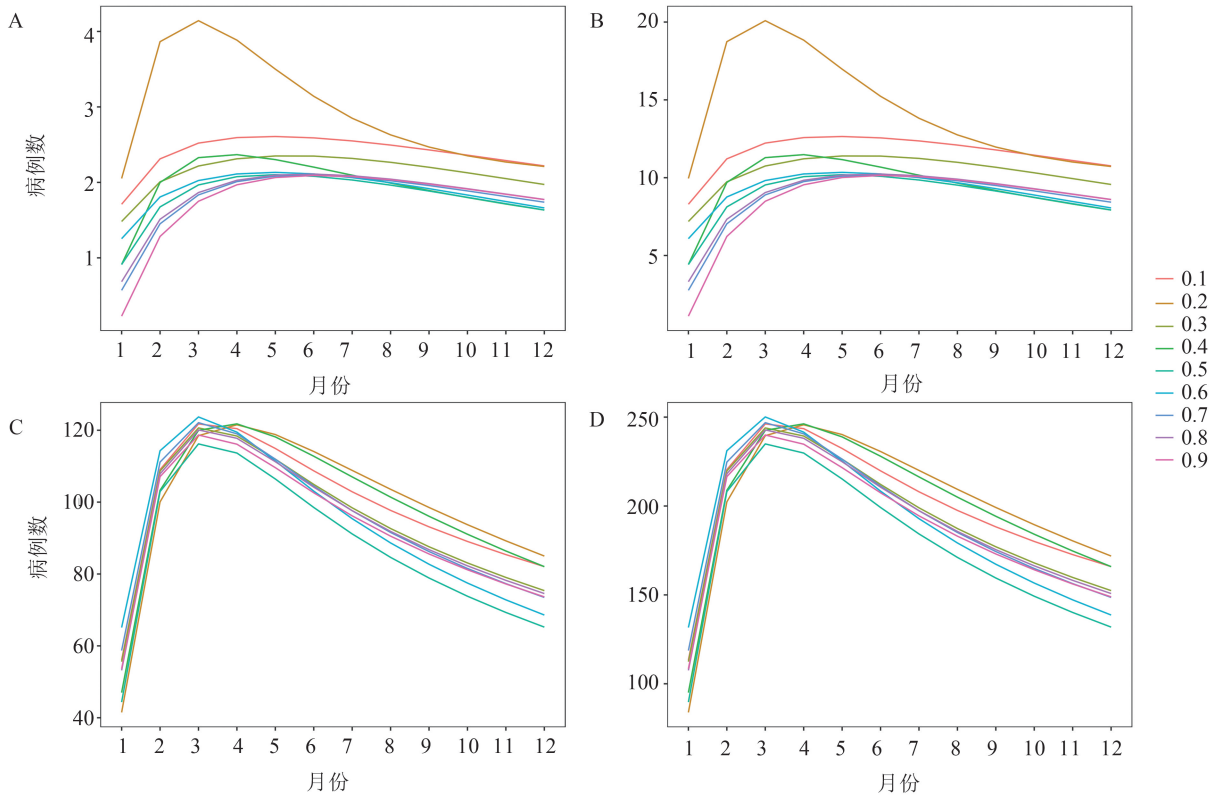
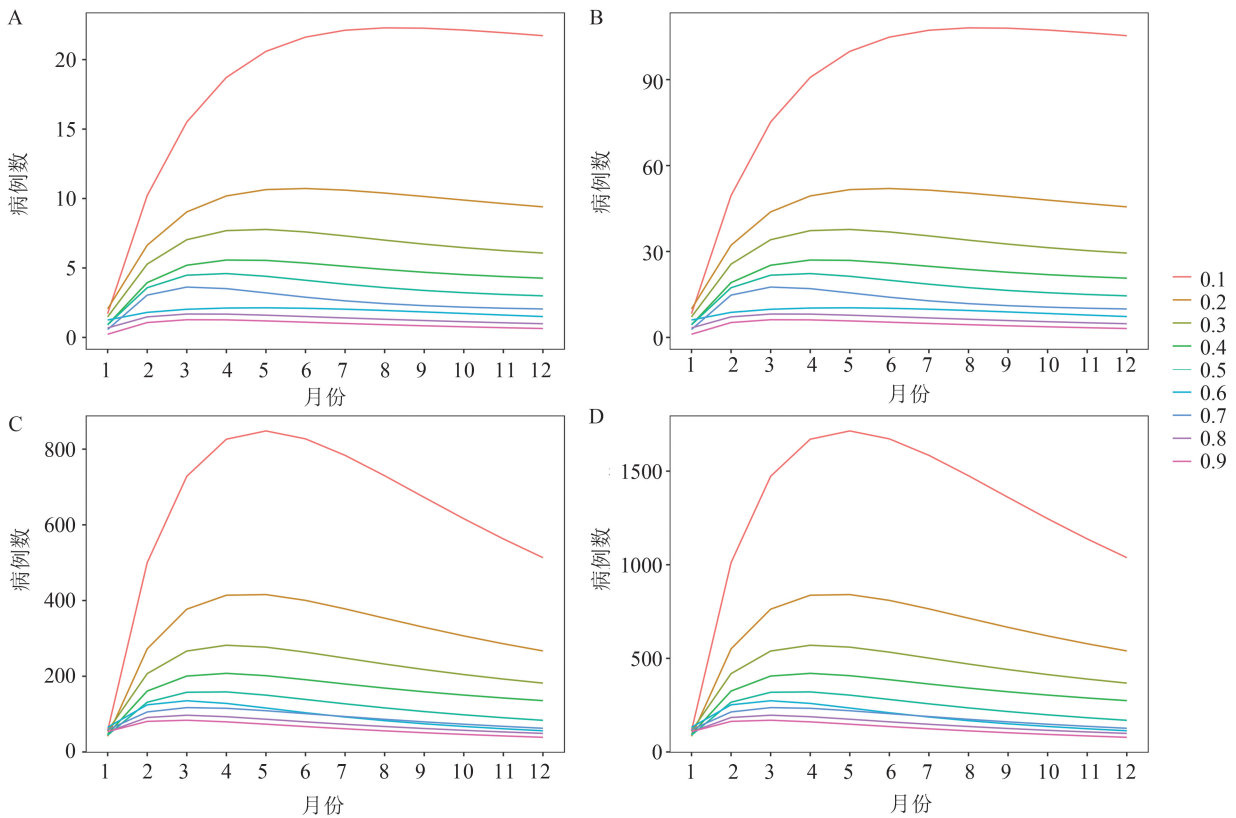


图 7  $\beta_{11}, \beta_{12}, \beta_{22}$  和  $\beta_{21}$  传播完全阻断后的新增病例数



A: 学校结核病原学阳性者; B: 学校结核病原学阴性者; C: 非学校结核病原学阳性者; D: 非学校结核病原学阴性者

图8 Kappa 值敏感性分析



A: 学校结核病原学阳性者; B: 学校结核病原学阴性者; C: 非学校结核病原学阳性者; D: 非学校结核病原学阴性者

图9 Omega 值敏感性分析

## 讨 论

### 1. 结核病流行病学特征

在宜昌市中,全人群和学生人群的结核病发病率均随着年份的增加而缓慢下降,这与 2021 年全球结核病报告和 2004—2021 年全国学校肺结核疫情分析提到的全国学生肺结核报告的结果相一致<sup>[5,31]</sup>。近年来,随着社会经济的发展,国家越来越重视结核病的防治工作。自进入 21 世纪,国家就在不断增加在结核病防治方面的投入,努力推进结核病患者的防治工作,推行结核病快速诊断新技术,并不断加强结核病健康教育工作<sup>[39]</sup>。2008 年发布了《中国结核病防治规划指南》后,2013 年卫生部成功启动“全国百千万志愿者结核病防治知识传播行动”以及 2017 年国务院办公厅日前印发《“十三五”全国结核病防治规划》<sup>[40]</sup>,将结核病防治纳入经济社会发展规划和健康中国行动,这些举措均使得结核病疫情稳步下降,为全球做出了重要贡献,此外,全球各地也在积极开展结核病控制项目,自 2005 实施现代结核病控制策略以来,全球结核病防控取得巨大成效<sup>[41]</sup>。

人群发病的年龄段主要集中在高中生和中老年阶段。在本研究中学校结核病患者发病年龄主要集中在 16~18 岁,而非学校结核病患者的结核病发病率有两个高峰:分别在 35~85 岁和 15~35 岁年龄组有小高峰。35~40 岁发病率开始迅速上升,到 58~62 岁达到高峰。随着年龄的增长,人体各项身体机能逐渐下降,免疫力降低,罹患各种疾病的风险也大大增加,再加上各种合并疾病如高血压、糖尿病,使得中老年人感染结核病的概率变得很高<sup>[42]</sup>。而学生结核病发病高峰主要集中在高中阶段。相关研究表明,学生的肺结核病例占中国总病例的 5.37%,而高中成为最常见的暴发地点<sup>[5,43-44]</sup>。这个阶段的学生面临较大的学业压力和就业压力,精神压力巨大,体育锻炼不足,加上这个年龄段营养需求高,很容易因抵抗力下降而发病<sup>[44-45]</sup>。

我们的研究发现学校结核病患者的发病呈现一定的季节性。在 2—4 月份出现发病高峰,全年之中 1—2 月份发病率最低。这与浙江省和全国学校肺结核患者发病特征分析的几项研究结果一致<sup>[46-49]</sup>。3—5 月份一般是集中开展升学学生体检的时间,7—10 月份会开展新生入学体检,容易在这个两个时间段发现更多学生病例,而且 1—2 月份正值春节假期,在此阶段发现的病例更不倾向于主动治疗<sup>[50]</sup>,同时,这两个阶段刚好处于学生寒暑假假期结束后开学的时间,学生在放假期间经社区传播感染,开学后更容易引起学校内的传播。男性的发病率远高于女性的发病率,这一结果与大多数研究的结果相一致,这可能与男性存

在吸烟、饮酒等高风险的不良生活习惯有关<sup>[42,51-53]</sup>。同时一些研究也报告了男性治疗依从性较低,并表明这可能是治疗失败的原因<sup>[54]</sup>。

### 2. 结核病传播动力学分析

本研究根据结核病的自然史和病例信息,构建了两个结核病的数学模型:季节性模型和无季节性模型。由于无季节性模型各分组历年  $R_{eff}$  稳定性较差,在部分年份显示出较高的异常值,同时考虑到宜昌市的结核病实际发病率可能存在季节性波动,我们认为季节性模型的分析结果可以更好地反映结核病率的真实情况。因此,我们计算了季节性模型的  $R_{eff}$ ,并进行了敲除分析。

总体而言,宜昌地区  $R_{eff}$  的中位数均小于 1,尤其是学校场所内的  $R_{eff}$  自 2008 年 ( $R_{eff} = 0.01$ ) 出现较大程度下降之后,始终保持着较为稳定的水平,这表明学校场所内结核病的流行暂时不太可能在宜昌市发生。同时,宜昌市 2008—2018 年的学校结核病总体发病率逐年平缓下降,这与这在一定程度上说明了学校肺结核防控工作取得了一定的成效。自 21 世纪以来,国家就针对学校肺结核发布了《学校结核病防控工作规范》《学校结核病防治工作手册》以及《学校结核病防治工作手册》等多个文件<sup>[5]</sup>,以促进和规范各项防控措施的落实。与此同时,2004 年启用了传染病报告信息管理系统和突发公共卫生事件管理信息系统,2017 年学校结核病也被纳入传染病预警系统,因而相较于一般人群,学生肺结核的监测灵敏度更高<sup>[55]</sup>。而且学校也加强结核病聚集性疫情的处置<sup>[56]</sup>,并与疾病预防控制机构联系紧密<sup>[57]</sup>,因而学校肺结核疫情能得到及时的管控。同时学校和儿童中的结核病暴发引起了媒体和社区的强烈关注,使得国家对学生人群的审查更为严格<sup>[3,46]</sup>。

$R_{eff12}$  在 2008—2012 年间较为稳定,但在 2012—2018 出现骤升骤降的情况,在 2012 年 ( $R_{eff12} : 10.67$ )、2013 ( $R_{eff12} : 13.22$ ) 和 2017 年 ( $R_{eff12} : 10.90$ ) 的传播率非常高,这可能与学校肺结核暴发疫情有关。一项在寄宿中学的结核病传播能力研究计算了学校环境中结核病感染有效再生数为 8.4<sup>[2]</sup>,充分表明学校肺结核发生暴发疫情,可引起多名学生感染,造成严重后果。同时在一项系统综述中表明,青少年相较于其他年龄段人群来说抵抗力更强,潜伏性感染者居多,结核病例检出率可能较低,但随着感冒等因素影响,该群体可能会进一步发展为具有传染性的个体<sup>[58]</sup>。无症状患者的大量存在形成的隐性传播,造成了人群更大的暴露风险,因此依旧极具威胁性<sup>[12]</sup>。最后,鉴于青少年社会混合模式的变化,将导致与传染性结核病例的接触。因此我们不仅应该继续加强学校内的管控,更要加强学校与社区、家庭之间的联系,联合学校、医疗机构、疾

控中心、家庭社区等社会各界积极落实各环节肺结核防控工作。

传播阻断的结果表明,非学校结核病患者对学校结核病患者群体传播和非学校结核病患者之间的传播对于学校结核病患者发病有显著影响。我们猜测主要有以下几个原因。首先,家庭学校之间的传播是重要传播途径之一。在几项研究中均论证了通过家庭成员间接触传播结核病的情况的存在<sup>[59-61]</sup>。家庭成员之间的接触和结核病史可能导致学生将结核病带到学校,引发学校内结核病的传播。同时,也有一项横断面研究中表明学生的结核病感染与所在社区的成人结核病例有关<sup>[62]</sup>。此外,历年上升的教师肺结核疫情也提示教师病例是学校肺结核暴发疫情的重大隐患<sup>[6,11]</sup>。同时,随着传播阻断程度的减轻,病例数均有不同程度的升高,相关部门可综合考虑传播阻断的效果及人力物力财力等方面采取相关的防控措施。

本研究存在一定的局限性。第一,本研究针对宜昌市这一个地区展开,受到研究对象及其数量的限制,在外推到其他省市地区时,可信度仍有待商榷。第二,本研究选取的研究时间是2008—2018年,没有考虑到2008年之前及2018年之后的情况,2020年之后,结核病的发病率可能会受到新冠疫情的影响,这一点尚未被考虑在本次研究之中。第三,本研究只分析了不同性别、不同性别及不同职业之间发病率的变化,没有分析人口流动、不同地区之间的差异。第四,我们未能细分17个非学生职业,以更好地阐明不同职业之间的传播机制,并量化不同的非学生职业对学校结核病患者群体的影响。

## 结 论

本研究通过构建特定场所(学校-非学校)结核病传播动力学模型,分析结核病在学校的传播情况,探讨结核病在学校传播能力。尽管中国的结核病发病率每年呈逐年下降趋势,但是下降趋势缓慢。结核病的传播主要集中在非学校结核病患者人群中,非学校结核病患者人群中的结核病传播率是学生群体的13倍。非学校结核病患者人群的传播不仅增加了非学校结核病患者结核病的发病率,也增加了学校结核病患者结核病的发病率。在学校暴发的结核病可能会在短时间内迅速提高结核病的传播能力,这将影响到其他群体中的结核病流行率。未来,应强化学校肺结核疫情监测,做好学生群体的监管工作,同时针对学校结核传播的季节性特征,应在学生假期结束时、返回学校时严格进行结核病筛查。

## 参 考 文 献

[1] Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis [J]. Lancet, 2019, 393

(10181): 1642-1656.

- [2] Ma MJ, Yang Y, Wang HB, et al. Transmissibility of tuberculosis among school contacts: an outbreak investigation in a boarding middle school, China [J]. Infect Genet Evol, 2015, 32: 148-155.
- [3] You NN, Zhu LM, Li GL, et al. A tuberculosis school outbreak in China, 2018: reaching an often overlooked adolescent population [J]. Epidemiol Infect, 2019, 147: e303.
- [4] Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, et al. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate [J]. Eur Respir J, 2018, 51(2): 1702352.
- [5] 陈卉, 张灿有, 张慧, 等. 2004—2021年全国学校肺结核疫情分析 [J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(8): 768-776.
- [6] 孟炜丽, 王芳华, 王春梅, 等. 学校结核病聚集性疫情的病例特点分析 [J]. 公共卫生与预防医学, 2017, 28(5): 130-131.
- [7] 曲辉. 某高校学生139例肺结核情况调查分析 [J]. 河南预防医学杂志, 2021, 32(1): 67-69.
- [8] 马斌忠, 赵金华, 李尔琛, 等. 青海省2011—2017年在校学生肺结核疫情分析 [J]. 中国学校卫生, 2019, 40(1): 141-143.
- [9] 陈卉, 夏憎憎, 张灿有, 等. 2014—2018年全国学生肺结核疫情变化趋势及特征分析 [J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(6): 662-668.
- [10] 成君, 赵雁林. 学校结核病防控工作的问题与对策 [J]. 中国学校卫生, 2021, 42(12): 1761-1764+1767.
- [11] 王远航, 朱国英, 葛锐, 等. 嘉兴市2011—2020年学校肺结核流行特征及就诊延迟状况 [J]. 中国学校卫生, 2022, 43(10): 1561-1564.
- [12] 周丽平, 侯双翼, 刘勋, 等. 湖北省2010—2013年学校结核病聚集性疫情分析 [J]. 中国学校卫生, 2015, 36(6): 887-889+893.
- [13] 孙明雷, 赵娟, 王晨, 等. 学校结核病疫情流行状况及防控策略 [J]. 中国学校卫生, 2021, 42(10): 1444-1448.
- [14] 王晨舟, 张磊, 张研, 等. 社会视角下武汉市肺结核学生患者疾病经济负担风险分析 [C]. 中国防痨协会第33届全国学术大会暨中国防痨科技奖颁奖大会, 青岛, 2021.
- [15] Blower SM, McLean AR, Porco TC, et al. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics [J]. Nat Med, 1995, 1(8): 815-821.
- [16] Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection [J]. Epidemiol Infect, 1997, 119(2): 183-201.
- [17] Dye C, Garnett GP, Sleeman K, et al. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. Directly observed short-course therapy [J]. Lancet, 1998, 352(9144): 1886-1891.
- [18] Dye C, Williams BG. Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century [J]. J R Soc Interface, 2008, 5(23): 653-662.
- [19] Abu-Raddad LJ, Sabatelli L, Achterberg JT, et al. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(33): 13980-13985.
- [20] Salomon JA, Lloyd-Smith JO, Getz WM, et al. Prospects for advancing tuberculosis control efforts through novel therapies [J]. PLoS Med, 2006, 3(8): e273.
- [21] Yates TA, Khan PY, Knight GM, et al. The transmission of Mycobacterium tuberculosis in high burden settings [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(2): 227-238.
- [22] Snow KJ, Nelson LJ, Sismanidis C, et al. Incidence and prevalence of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis among adolescents and young adults: a systematic review [J]. Epidemiol Infect, 2018, 146(8): 946-953.

- [23] Li T, Cheng Q, Li C, et al. Evidence for heterogeneity in China's progress against pulmonary tuberculosis; uneven reductions in a major center of ongoing transmission, 2005—2017 [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 615.
- [24] Liu K, Li T, Vongpradith A, et al. Identification and Prediction of Tuberculosis in Eastern China: Analyses from 10-year Population-based Notification Data in Zhejiang Province, China [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7425.
- [25] Liu K, Peng Y, Zhou Q, et al. Assessment of active tuberculosis findings in the eastern area of China: A 3-year sequential screening study [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 88: 34-40.
- [26] 中国结核病预防控制工作技术规范(2020年版) [EB/OL]. [2022-08-30]. <http://www.zgflzz.cn/CN/news/news329.shtml>
- [27] 肺结核诊断(WS 288—2017) [EB/OL]. [2022-08-25] <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/201712/a452586fd21d4018b0ebc00b89c06254.shtml>.
- [28] Ebenezer A. 结核病的数学模型 [D]. 上海: 华中师范大学, 2020.
- [29] Verrall AJ, Alisjahbana B, Apriani L, et al. Early Clearance of Mycobacterium tuberculosis: The INFECT Case Contact Cohort Study in Indonesia [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(8): 1351-1360.
- [30] Swaminathan N, Perloff SR, Zuckerman JM. Prevention of Mycobacterium tuberculosis Transmission in Health Care Settings [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35(4): 1013-1025.
- [31] Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [EB/OL]. [2022-09-30]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>.
- [32] Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis [J]. *Lancet*, 2011, 378(9785): 57-72.
- [33] Ahmed N, Hasnain SE. Molecular epidemiology of tuberculosis in India: moving forward with a systems biology approach [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2011, 91(5): 407-413.
- [34] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 386(9995): 743-800.
- [35] Shen X, Yang C, Wu J, et al. Recurrent tuberculosis in an urban area in China: Relapse or exogenous reinfection? [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2017, 103: 97-104.
- [36] Verrall AJ, Netea MG, Alisjahbana B, et al. Early clearance of Mycobacterium tuberculosis: a new frontier in prevention [J]. *Immunology*, 2014, 141(4): 506-513.
- [37] Chen T, Leung RK, Zhou Z, et al. Investigation of key interventions for shigellosis outbreak control in China [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95006.
- [38] Shin HY. A multi-stage SEIR(D) model of the COVID-19 epidemic in Korea [J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 1159-1169.
- [39] 王信德. 现代结核病控制策略与发展前景 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(75): 182-183.
- [40] 钟球, 尹建军, 高翠南, 等. 我国结核病防治科普工作的回顾与展望 [C]. 《中国防痨杂志》创刊 80 周年纪念暨学术会议, 贵阳, 2014.
- [41] 康万里, 李恬静, 王赛赛, 等. 全国活动性肺结核报告发病率变动趋势及预测研究 [J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(7): 681-684.
- [42] 张瑜, 卢鹏, 竺丽梅, 等. 2005—2020 年江苏省结核病发病和死亡趋势分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(9): 1309-1314+1334.
- [43] 陈伟, 陈秋兰, 夏愔愔, 等. 2008—2012 年全国学生结核病疫情特征分析 [J]. *中国防痨杂志*, 2013, 35(12): 949-954.
- [44] Yu H, Zhang Y, Chen X, et al. Whole-genome sequencing and epidemiological analysis of a tuberculosis outbreak in a high school of southern China [J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 83: 104343.
- [45] 游楠楠, 刘巧, 李忠奇, 等. 基于 ARIMA 模型的江苏省不同地区肺结核发病趋势的预测 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(6): 909-914+919.
- [46] 杜昕, 陈伟, 黄飞, 等. 2004—2008 年全国学生肺结核报告发病特征分析 [J]. *中国健康教育*, 2009, 25(11): 803-806+810.
- [47] 黄成康. 浙江省东阳市 2005—2012 年学校肺结核患者发病特征分析 [J]. *中国防痨杂志*, 2013, 35(11): 939-941.
- [48] 张玉, 叶建君, 刘勋, 等. 湖北省 2009—2013 年学生结核病疫情特征 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2015, 26(3): 84-86.
- [49] Khaliq A, Batool SA, Chaudhry MN. Seasonality and trend analysis of tuberculosis in Lahore, Pakistan from 2006 to 2013 [J]. *J Epidemiol Glob Health*, 2015, 5(4): 397-403.
- [50] Yang Y, Guo C, Liu L, et al. Seasonality Impact on the Transmission Dynamics of Tuberculosis [J]. *Comput Math Methods Med*, 2016, 2016: 8713924.
- [51] Horne DJ, Hubbard R, Narita M, et al. Factors associated with mortality in patients with tuberculosis [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 258.
- [52] Rehm J, Rovira P, Llamosas-Falcón L, et al. Dose-Response Relationships between Levels of Alcohol Use and Risks of Mortality or Disease, for All People, by Age, Sex, and Specific Risk Factors [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2652.
- [53] Viana PVS, Paiva NS, Villela DAM, et al. Factors associated with death in patients with tuberculosis in Brazil: Competing risks analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240090.
- [54] Kwon YS, Kim YH, Song JU, et al. Risk factors for death during pulmonary tuberculosis treatment in Korea: a multicenter retrospective cohort study [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(9): 1226-1231.
- [55] 张海清, 佟飞, 李莉. 徐州市 2017—2019 年学校结核病聚集性疫情处置情况分析 [J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(34): 37-38.
- [56] 马晓雪, 陈慧娟, 郭雪丽, 等. 2011-2019 年贵州省学校肺结核流行特征分析 [J]. *疾病监测*, 2021, 36(11): 1133-1137.
- [57] 傅国祥, 邵艳侠, 陈泓. 一起高校学生肺结核病暴发疫情流行病学调查 [J]. *中国学校卫生*, 2010, 31(2): 244-245.
- [58] Schepisi MS, Motta I, Dore S, et al. Tuberculosis transmission among children and adolescents in schools and other congregate settings: a systematic review [J]. *New Microbiol*, 2019, 41(4): 282-290.
- [59] 郑亦慧, 陈俊, 张宇艳, 等. 上海市普陀区结核菌近期传播特征及影响因素研究 [J]. *环境与职业医学*, 2014, 31(5): 368-372.
- [60] Lohmann EM, Koster BF, le Cessie S, et al. Grading of a positive sputum smear and the risk of Mycobacterium tuberculosis transmission [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(11): 1477-1484.
- [61] Nair D, Rajshekhar N, Klinton JS, et al. Household Contact Screening and Yield of Tuberculosis Cases—A Clinic Based Study in Chennai, South India [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162090.
- [62] Middelkoop K, Bekker LG, Liang H, et al. Force of tuberculosis infection among adolescents in a high HIV and TB prevalence community: a cross-sectional observation study [J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 156.