

不同诊断情景下结核病负担预测的动力学模型研究

王岳¹ 王文灿¹ 李涛² 陈仕敏¹ 汪业胜¹ 陈伟² 王伟炳¹

¹复旦大学公共卫生学院公共卫生安全教育部重点实验室,上海 200032; ²中国疾病预防控制中心结核病控制中心,北京 102206

通信作者:王伟炳, Email: wwb@fudan.edu.cn; 陈伟, Email: chenwei@chinacdc.cn

【摘要】 **目的** 通过建立考虑不同诊断情景的结核病动力学模型,预测不同延迟诊断时间和及时就诊率下发病负担,为控制结核病的传播提供建议。**方法** 建立系统动力学模型拟合中国 CDC 2005—2018 年结核病年发病例数,计算结核病基本再生数(R_0),通过诊断情景相关参数的数值变化探究其对结核病发病负担影响。**结果** 模型符合程度的 χ^2 检验结果: $\chi^2=1.102$, $P=1.000$ 。通过本模型计算得到的结核病 $R_0=0.063<1$,说明在中国结核病会逐渐走向消亡。减少延迟诊断时间和提高及时就诊率短期内引起感染后到医院诊断治疗者人数波动,长期可使感染后未到医院就诊人数持续减少。**结论** 本研究模型是对 2005—2018 年结核病发病趋势的良好拟合。在减少延迟诊断时间和提高及时就诊率的诊断情景下,对于结核病长期负担的减少有重要意义,并进一步探讨模型有待改进的地方。

【关键词】 结核病; SEIR 模型; 基本再生数; 延迟诊断时间; 及时就诊率

基金项目:国家重大传染病防治科技重大专项(2017ZX10202302-005, 2017ZX10201302-007-003); 国家自然科学基金(81673233)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190706-00497

Disease burden of tuberculosis under different diagnostic scenarios in China: a dynamic modeling study

Wang Yue¹, Wang Wencan¹, Li Tao², Chen Shimin¹, Wang Yesheng¹, Chen Wei², Wang Weibing¹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, Shanghai 200032, China; ²National Center for Tuberculosis Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding authors: Wang Weibing, Email: wwb@fudan.edu.cn; Chen Wei, Email: chenwei@chinacdc.cn

【Abstract】 **Objective** Under different diagnostic scenarios, we tried to establish a tuberculosis dynamic model, to predict the incidence burden and to provide evidence for developing the prevention and control programs of tuberculosis. **Methods** A systematic dynamic model was established to fit the annual incidence rates of tuberculosis data from the China CDC, between 2005 and 2018. Basic reproductive number (R_0) was calculated. Impact of different diagnostic scenarios on tuberculosis burden was explored by numerical changes in diagnosis-related parameters. **Results** Results from the Chi-square test indicated that the model accuracy appeared as: $\chi^2=1.102$ ($P=1.000$). Also, the computed result showed that $R_0=0.063<1$, indicating that tuberculosis would gradually be disappearing in China. Approaches that including 'reducing the delayed diagnosis time' or 'improving the timely medical treatment' would end the fluctuations of the number of infectious and hospitalized patients and thus leading to continuous reduction in the number of these patients, in a long run. **Conclusions** This model fitted well for the trend of tuberculosis incidence rates between 2005 and 2018. Reducing the delay time in diagnosis and improving the rate of timely medical treatment could effectively reduce the long-term burden of tuberculosis. Improvement of this model would be further explored.

【Key words】 Tuberculosis; SEIR model; Basic reproductive number; Delayed diagnosis time; Timely hospital visit rate

Fund programs: Major Infectious Disease Prevention and Control of National Science and Technology Major Project of China (2017ZX10202302-005, 2017ZX10201302-007-003); National Natural Science Foundation of China (81673233)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190706-00497

据 WHO 报告,结核病为全世界十大死因之一,2017 年全球有 1 000 万人患有结核病,160 万人因该病死亡。WHO 制定了在 2035 年消除结核病的目标。中国是结核病高负担国家,2017 年新发结核病患者估计为 889 000 人,在全球 22 个结核病高负担国家中位列第二位,仅次于印度^[1]。1962 年 Waaler 等^[2]发表了结核病动力学数学模型,将仓室理论应用到结核病传播中,建立了线性离散模型,明确肯定数学模型在结核病传播研究中的地位,数学模型研究逐渐成为预测未来疾病发展趋势的重要手段之一。目前,国内外学者针对结核病动力学模型的研究多集中在无干预方式下未来发病趋势的预测,或未来引入疫苗后潜在效应的评估,而关于目前结核病患者就诊方式对发病负担影响的研究较少。本研究通过建立动力学模型预测不同诊断情景下结核病发病负担的变化,探索改变诊断模式对结核病防治的效果。

资料与方法

1. 数据来源:主要分为三部分,第一部分为中国 CDC 法定传染病报告历年中国结核病发病数,收集 2005—2018 年每年 12 个月结核病发病合并总例数^[3]。第二部分为 WHO 中国结核病专报中结核病治愈率、发现率、死亡率、发病率等^[1]。第三部分为中国国家统计局信息中人口统计学数据,包括自然出生率、人口总数等^[4]。

2. 模型描述:基于基础仓室模型结核病 SEIR 模型,使用 VensimPLP (Ventana Systems, Inc.) 软件搭建出在结核病相关总人群(N)中考虑延迟就诊和治疗依从性差而丢失的结核病患者 SEDILR 模型^[5],模型共分为 6 个仓室:易感者(S)、潜伏者(E)、感染后到医院诊断治疗者(I)、感染后未到医院诊断治疗者(D)、治疗依从性不好而未完全治愈者(L)、完全治愈者(R)。与结核病发病相关的总人群数 $N=S+E+I+D+L+R$,同时 $\beta_1, \beta_2, v, d, j, d_1, a, b, p, r, \mu, \mu_1, \pi$ 分别表示疾病有效传播率(β_1 对应 I 类人群和 D 类人群, β_2 对应 L 类人群)、疾病进展率(结核病潜伏者经过一定潜伏期进入活性感患者的过程,单位时间转化率)、结核病就诊比例、感染者及时诊断比例、延迟诊断时间倒数、治疗人群丢失率、治疗人群痊愈率、治疗丢失人群所占比例、复发率、自然死亡率、因结核病死亡率、出生率。在模型中,由易感者(S)人群经过接触带有传染性的 I、D、L 人群进而感染为结核病患者,最初感染的结核病患者进入潜伏期,即 E 类

人群, E 类人群经过潜伏期进而转变为具有传染性的 I 和 D 两部分,而 D 部分中又分为两种人群,一部分是始终未发现的具有传染能力的结核病患者,另一部分为延迟诊断的患者,这部分延迟诊断的患者经过一定时间去医院诊断进入 I 类人群, I 类人群经过治疗分为治愈完成的患者 R 类和治愈未完成而丢失的患者 L。从 D 类人群到 I 类人群的动力学方程表示延迟就诊的过程,即延迟就诊的患者所占比例 $\left(\frac{d-d_j}{1-d_j}\right)$ 、延迟就诊率(延迟就诊时间倒数 d_1)和 D 仓室患者人数 3 项的乘积。模型基本结构图(图 1)及微分方程组表示如下:

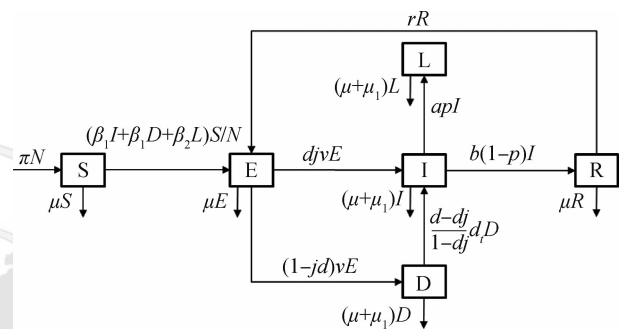


图 1 考虑诊疗情景的结核病模型仓室图

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \pi N - \frac{S(\beta_1 I + \beta_2 L)}{N} - \mu S \\ \frac{dE}{dt} = \frac{S(\beta_1 I + \beta_2 L)}{N} - v E + r R - \mu E \\ \frac{dI}{dt} = dj v E + \frac{d-d_j}{1-d_j} d_1 D - a p I - b(1-p) I - (\mu + \mu_1) I \\ \frac{dD}{dt} = E(1-jd)v - \frac{d-d_j}{1-d_j} d_1 D - (\mu + \mu_1) D \\ \frac{dL}{dt} = a p I - (\mu + \mu_1) L \\ \frac{dR}{dt} = b(1-p) I - r R - \mu R \end{cases} \quad (1)$$

3. 模型假设:

(1) 对于初始易感人群总数 $S(0)$ 按照总人口减去依据 2000 年结核病流行病学抽样调查中结核病感染率计算的结核病患者,即假设未感染结核病的人群均具有易感性,结核病患者发病后被诊断即接受相应的治疗。

(2) 模型中不考虑结核病的分类,即每一个仓室的人群均为所有类型的肺结核患者,不区分易感菌感染结核病患者和耐药菌感染结核病患者。

(3) 模型中对于治愈率、病死率、人口自然出生率、未发现率、及时就诊率,均看作固定值,因这些比例在近几年之间未发生巨大变化,采取 WHO 最新

报告值。

(4)模型中假设未接受完整治疗流程而从医院丢失的病例不会自愈,也不会再次返回医院救治,即这部分病例最终走向死亡。

4. 基本再生数(R_0)推导: R_0 是传染病动力学模型中重要的一个评价指标。 R_0 指在一定时间内将一个感染者病例引入一定空间的无病人群时产生的二次感染病例的平均数^[6]。因此, R_0 是一种流行病严重程度度的度量指标。如果 $R_0 > 1$,则意味着人群处于地方性平衡,地方病稳定状态较稳定,感染会在人群中传播,甚至会流行暴发;如果 $R_0 \leq 1$ 则意味着未感染人群处于无病平衡状态,感染将在人群中消失^[7]。

采用下一代矩阵法^[8],运用MATLAB软件推导出 R_0 的表达式。为了方便描述,在此将 $m_1 = v + \mu$, $m_2 = -r$, $m_3 = -djv$, $m_4 = ap + b(1-p) + (\mu + \mu_1)$, $m_5 = -d \frac{1-j}{1-dj}$, $m_6 = (jd-1)v$, $m_7 = d \frac{1-j}{1-dj} d_i + (\mu + \mu_1)$, $m_8 = -ap$, $m_9 = \mu + \mu_1$, $m_{10} = (p-1)b$, $m_{11} = r + \mu$ 。

$$R_0 = \frac{\beta_1 [(m_5 - m_4)m_6 - m_3m_7]m_9m_{11} + \beta_2(m_3m_7 - m_5m_6)m_8m_{11}}{m_9(m_2m_3m_7m_{10} + m_1m_4m_7m_{11} - m_2m_5m_6m_{10})} \quad (2)$$

此模型中 R_0 大小与有效传染率 β_1 和 β_2 、疾病进展率 v 、结核病发现就诊所占比例 d 、诊断的结核病患者中及时就诊所占比例 j 、延迟诊断率 d_i 、未经过完整治疗的丢失进展率 a 、治愈进展率 b 、复发率 r 、自然死亡率 μ 及因结核病病死率 μ_1 有关。

5. 模型符合程度的 χ^2 检验:运用SPSS 22.0软件进行统计学检验。为了检验拟合参数下模型计算结果与实际情况的符合程度,将模型计算得到的2005—2018年结核病年发病例数和中国每年实际报道的结核病发病例数进行 χ^2 检验。假设检验:原假设 H_0 :模型拟合数据和实际数据相同。备择假设 H_1 :模型拟合数据和实际数据不全相同。

结 果

1. 参数估计:本模型的参数依据现实情况做出合理估算以及依据文献数据取得区间值,运用MATLAB R2018a (version 9.4)中的fminsearch的优化工具箱计算出最小均方和(Minimum sum of square, MSS)的一组参数^[9],即获得最佳的拟合效果(表1)。

2. 模型拟合:将上述拟合好的参数取值代入模型,计算出2005—2018年结核病发病数拟合值。根据图2结果显示,模型拟合数据是真实数据的良好近似。为了进一步检验拟合参数下模型所得到的结果与真实发病数的符合程度, χ^2 检验结果如下(图2):

Pearson χ^2 检验得到 $\chi^2 = 1.102$, $P = 1.000 > 0.05$,模型预测数据和真实数据差异无统计学意义,模型结果对真实发病数拟合良好。在模型符合程度良好的参数设定下,用MATLAB软件实现微分方程的数据迭代,求得2005—2018年中国结核病传播的 $R_0 = 0.063 < 1$,提示结核病在中国会逐渐消亡。

表1 模型相关参数来源及取值

参数	意 义	取值区间	取值	来源
β_1	I类、D类人群将结核传播给易感者的有效传播率	0.000 1 ~ 50	0.392 9	拟合/MSS
β_2	L类人群将结核传播给易感者的有效传播率	0.000 1 ~ 50	0.020 2	拟合/MSS
v	疾病进展率(疾病进展时间倒数)	0.000 1 ~ 1	0.015 6	拟合/MSS
d	结核病就诊比例	0 ~ 1	0.87	文献估计 ^[1]
j	感染者及时诊断比例	0 ~ 1	0.8	文献估计 ^[10]
d_i	延迟诊断率(延迟诊断时间倒数)	0.01 ~ 24	12	文献估计 ^[10]
a	治疗人群丢失率	0 ~ 12	6.730 7	拟合/MSS
b	治疗人群痊愈率	0 ~ 12	5.490 3	拟合/MSS
p	治疗丢失人群所占比例	0 ~ 1	0.07	文献估计 ^[1]
r	复发率	0 ~ 0.01	0.000 3	拟合/MSS
π	出生率	固定	0.010 94	国家统计局 ^[4]
μ	自然死亡率	固定	0.014	国家统计局 ^[4]
μ_1	因结核病死亡率	固定	0.04	文献估计 ^[1]
N	总人群人数	固定	1.3×10^9	国家统计局 ^[4]
$S(0)$	易感者初始人数	$< 1.3 \times 10^9$	721 500 000	文献估计 ^[11-12]
$E(0)$	潜伏者初始人数	$< 1.3 \times 10^9$	576 357 399	文献估计 ^[11-12]
$I(0)$	感染后到医院诊断治疗者初始人数	固定	1 509 485	中国CDC统计数据 ^[3]
$D(0)$	感染后未到医院诊断治疗者初始人数	$< 6 \times 10^8$	527 452	文献估计 ^[11-12]
$L(0)$	治疗依从性不好而未完全治愈者初始人数	$< 6 \times 10^8$	105 664	文献估计 ^[11-12]
$R(0)$	完全治愈者初始人数	固定	0	假设

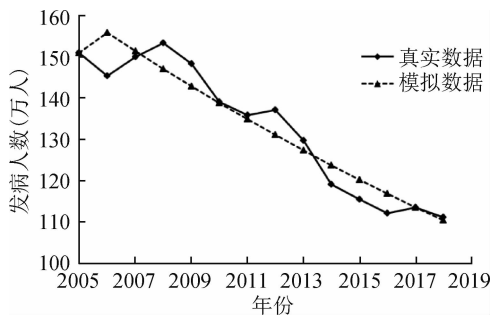


图2 中国2005—2018年结核病年发病报告数和拟合值

3. 不同诊断情景下结核病负担预测:本研究通过改变模型参数中及时诊断率 j 和延迟诊断进展率 d_i (延迟诊断时间倒数)的数值大小,引入多种不同诊断情景,分别探究其对仓室D和仓室I的影响,从而预测未来结核病负担。

利用 VensimPLP 软件进行不同诊断情景的模拟,结果显示:及时诊断率分别为50%、70%、90%时对仓室I主要引起短期波动,且随着及时诊断率的提高,仓室I中结核病患者数有一定增加(图3A)。延迟诊断时间分别为0.5、6、12个月时对仓室I主要引起短期波动,且延迟时间越短,仓室I中患者数越多(图3B)。及时诊断率分别为50%、70%、90%时对仓室D主要引起长期变化。随着及时诊断率的提升,仓室D中的结核病患者数持续减少(图3C)。延迟诊断时间分别为0.5、6、12个月时对仓室D主要引起长期波动,且随延迟时间减短,仓室D中结核病患者数大幅减少(图3D)。

讨论

本研究根据结核病传播史及结核病患者的一般

就诊流程,建立了考虑延迟诊断时间和及时就诊率的结核病动力学模型。在参数确定方面,通过查阅文献、结合结核病传播和诊疗特点以及利用 MATLAB 软件进行拟合,估计出了一系列更符合真实情况的参数,对2005—2018年间已报道的结核病发病数进行了良好的模拟。通过模型方程式和 van den Driessche 的计算方法,推导出本研究模型的 R_0 值为 $0.063 < 1$,表明在中国结核病会逐步走向消亡,不会引起暴发。

在结核病的防治过程中,及时发现患者,进行早期筛查,提高筛查率和就诊率可以有效控制结核病在人群中的传播,降低结核病患者诊疗延误时间可以有效提高治愈率,减少耐药率,进而更加有效地控制和管理结核病在人群中的影响。已有大量文献和实践事实表明,不论是结核病患者自身就诊延误还是医疗机构包括医院、社区卫生服务中心、结核病防治所的确诊延误和治疗延误,都会造成结核病患者在人群中传播程度加深^[13-14]。本研究重点关注了不同延迟诊断时间和及时就诊率情景下,结核病发病负担的变化。通过改变模型中对应的参数,观察两个仓室中结核病患者数量的改变。预测结果显示,当及时诊断率增加时,短时间内虽会引起登记结核病患者人数增加,但由于其接受了良好的治疗干预,能有效地控制并治愈结核病,从长期效应来看并不会引起登记结核病患者数的上升。反而,由于原本未及时就诊且未登记在案的结核病患者能更多地转化为登记患者,使这批患者能接受更好的治疗和管理,消除这一潜在传染源不可知、不可控、不可防的公共卫生问题。模型预测结果同样显示,减少延迟

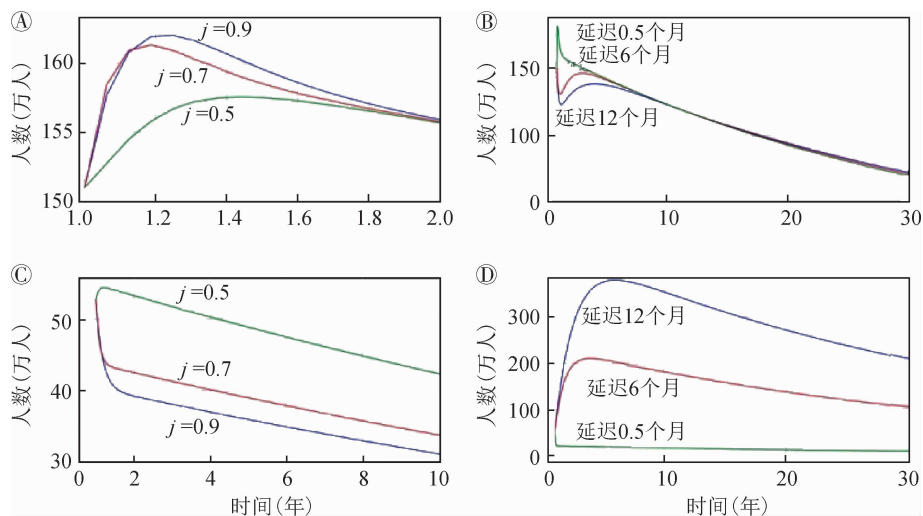


图3 不同及时诊断率和延迟诊断时间下仓室I和D人数的变化

诊断时间具有类似的效应,即尽管短时间内使登记在案的结核患者数量略有上升,但长期来看并未造成其数量的明显增加,反而极大地减少了原本未登记在案的结核患者数量。这对于结核病长期负担的减少和促进结核病防控战略的推进具有重要意义。

本研究存在局限性。在模型参数假设中,一些固定参数如发现率、及时诊断率、患者延迟诊断时间等应随着时间而变化,虽然一些参数在近十年变化幅度较小,但模型为了简化计算过程将这些参数设定为固定值。此外,由于结核病的复杂性,在动力学模型中如何更好地拟合其传播过程是值得进一步研究的,尤其是不规范治疗或其他耐药患者传播可能造成的耐药结核患者的出现,会对结核病的预防和治疗带来巨大挑战,但本模型中暂未区分敏感结核患者和耐药结核患者。一方面提高参数的准确性,另一方面不断细化模型使之更加符合结核病传播的实际,将能对未来结核病发病负担做出更准确的预测。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2018 [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [2] Waaler H, Geser A, Andersen S. The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis [J]. Am J Public Health Nations Health, 1962, 52(6): 1002-1013. DOI: 10.2105/AJPH.52.6.1002.
- [3] 中国疾病预防控制中心. 2019 年 12 月全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. [2019-07-01]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7923/202001/ab5cbab3f8bc46c08cc7b6c4aef85441.shtml>. Chinese CDC. Online direct reporting of official infectious diseases [EB/OL]. [2019-07-01]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7923/202001/ab5cbab3f8bc46c08cc7b6c4aef85441.shtml>.
- [4] 国家统计局. 中华人民共和国国家统计局人口学数据 [DB/OL]. [2019-07-01]. <http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01>. National Bureau of Statistics. Annual demographic data [EB/OL]. [2019-07-01]. <http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01>.
- [5] Moualeu-Ngangue DP, Röblitz S, Ehrig R, et al. Parameter identification in a tuberculosis model for Cameroon [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0120607. DOI: 10.1371/journal.pone.0120607.
- [6] Heesterbeek H, Anderson RM, Andreasen V, et al. Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health [J]. Science, 2015, 347(6227): aaa4339. DOI: 10.1126/science.aaa4339.
- [7] Ozcaglar C, Shabbeer A, Vandenberg SL, et al. Epidemiological models of *Mycobacterium tuberculosis* complex infections [J]. Mathemat Biosci, 2012, 236(2): 77-96. DOI: 10.1016/j.mbs.2012.02.003.
- [8] van den Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission [J]. Mathemat Biosci, 2002, 180(1/2): 29-48. DOI: 10.1016/S0025-5564(02)00108-6.
- [9] Li Y, Zhang JH, Zhang XA. Modeling and preventive measures of hand, foot and mouth disease (HFMD) in China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2014, 11(3): 3108-3117. DOI: 10.3390/ijerph110303108.
- [10] 严非. 中国结核病控制现状、问题与对策——社会评价案例研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2007. Yan F. Current situation and strategy for tuberculosis control in China [D]. Shanghai: Fudan University, 2007.
- [11] 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): 65-66. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2002.02.001. National Technical Steering Group of the Epidemiological Sampling Survey for Tuberculosis. Report on nationwide random survey for the epidemiology of tuberculosis in 2000 [J]. Chin J Antitubercul, 2002, 24(2): 65-66. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2002.02.001.
- [12] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508. Technical Guidance Group of the Fifth National TB Epidemiological Survey, Office of the Fifth National Tuberculosis Epidemiological Sampling Survey. The fifth national tuberculosis epidemiological survey in 2010 [J]. Chin J Antitubercul, 2012, 34(8): 485-508.
- [13] 贾忠伟, 陆祖宏. 诊断与治疗延误对结核病传播作用 [J]. 系统科学与数学, 2016, 36(1): 28-36. Jia ZW, Lu ZH. Effect of delayed diagnosis and treatment on transmission of tuberculosis [J]. J Syst Sci Mathemat Sci, 2016, 36(1): 28-36.
- [14] 李亮, 许绍发. 中国结核病诊疗现状及展望 [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(8): 643-646. DOI: 10.7504/nk2015070101. Li L, Xu SF. Current situation and prospect on tuberculosis diagnosis and treatment in China [J]. Chin J Pract Int Med, 2015, 35(8): 643-646. DOI: 10.7504/nk2015070101.

(收稿日期: 2019-07-06)

(本文编辑: 李银鸽)