

## 手足口病传播动力学模型的研究进展

洪洁<sup>1</sup> 赵峥<sup>1</sup> 苏晴<sup>1</sup> 黄家祺<sup>1</sup> 陈希<sup>1</sup> 乐佳徐<sup>1</sup> 刘修良<sup>1</sup> 胡艺<sup>1</sup> 高道舟<sup>2</sup> 张志杰<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>复旦大学公共卫生学院流行病学与卫生统计教研室,上海 200032;<sup>2</sup>上海师范大学数学系,上海 200234

通信作者:张志杰,Email:epistat@gmail.com

**【摘要】** 手足口病是由多种肠道病毒引起的常见儿童传染病,我国是全球手足口病报告发病、死亡最多的国家。掌握手足口病的流行规律,可为防控措施的有效制定提供针对性的科学依据。传播动力学模型着眼于传染病的传播机制,可通过增减、细分仓室来模拟真实情景开展疾病的流行规律研究,灵活度较高,受到研究者的关注。为了更有效地开展手足口病的动力学模型研究,全面了解该领域的相关研究进展是必要的。本文基于研究目的的不同对动力学模型的研究进展进行分类总结。回顾发现,现在的文献多是使用 SIR 动力学模型或其扩展模型(如 SEIR 模型),较少含有复杂的因素仓室,研究或通过对某区域的手足口病数据拟合以获得某些重要流行病学参数(如基本再生数);或对不同干预场景进行模拟,评估措施效果;或进行预测,揭示未来流行趋势;也有一些文章考虑了模型中参数的影响因素,尚无动力学模型同时考虑年龄结构、人口流动、季节性与周期性、疫苗接种等因素。

**【关键词】** 手足口病; 数学模型; 传播动力学

**基金项目:**国家自然科学基金(81673239);上海市卫生健康委重点学科建设(GWV-10.1-XK16);上海市自然科学基金(20ZR1440600)

### Research advances in transmission dynamic models on hand, foot, and mouth disease

Hong Jie<sup>1</sup>, Zhao Zheng<sup>1</sup>, Su Qing<sup>1</sup>, Huang Jiaqi<sup>1</sup>, Chen Xi<sup>1</sup>, Le Jiaxu<sup>1</sup>, Liu Xiuliang<sup>1</sup>, Hu Yi<sup>1</sup>, Gao Daozhou<sup>2</sup>, Zhang Zhijie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Health Statistics, Fudan University, Shanghai 200032, China;

<sup>2</sup>Department of Mathematics, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China

Corresponding author: Zhang Zhijie, Email: epistat@gmail.com

**【Abstract】** Hand, foot, and mouth disease (HFMD) is a common childhood infectious disease caused by various enteroviruses. China has the most significant number of reported cases and deaths of HFMD over the globe. Understanding the epidemic laws of HFMD can provide a scientific basis for designing prevention and control measures. The dynamic transmission models focus on the transmission mechanism of infectious diseases. They can simulate the actual situation to study the epidemic rules of diseases by adding, deleting, and subdividing compartments. More researchers have paid attention to dynamic models because of their high flexibility. To carry out the dynamic model of the HFMD research more effectively, a comprehensive understanding of related research progress in this field is deeply needed. In this paper, based on various researchers' different research purposes of dynamic models, the research progress was classified and summarized, providing meaningful guidance for model construction methods and future research directions and references for dynamic modeling of other models of infectious diseases. It was found that most studies used the SIR dynamic model or its extended model (such as the SEIR model), and few studies contained a complex factor compartment. Some important epidemiological parameters (such as  $R_0$ ) were obtained by studying the HFMD cases in a specific region, simulating different intervention

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211221-01006

收稿日期 2021-12-21 本文编辑 万玉立

引用格式:洪洁,赵峥,苏晴,等.手足口病传播动力学模型的研究进展[J].中华流行病学杂志,2022,43(6):966-973.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211221-01006.

Hong J, Zhao Z, Su Q, et al. Research advances in transmission dynamic models on hand, foot, and mouth disease[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(6):966-973. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211221-01006.



scenarios to evaluate the effect of measures, or revealing the future trend by model prediction. However, there is no dynamic model simultaneously considering age structure, population moving, seasonality and periodicity, and vaccination.

**【Key words】** Hand, foot, and mouth disease; Mathematical model; Transmission dynamics

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81673239); Program for Key Disciplines Construction of Health Bureau of Shanghai (GWV-10.1-XK16); Natural Science Foundation of Shanghai Municipality (20ZR1440600)

手足口病是由多种肠道病毒引起的常见儿童传染病,近二十年来主要在亚洲地区流行,我国是全球手足口病报告发病、死亡最多的国家。柯萨奇病毒 A16 型(CV-A16)和肠道病毒 71 型(EV71)是手足口病暴发的最主要病原体。目前全球几起严重的手足口病疫情均由 EV71 引起。尽管手足口病的年度季节性非常明确,但不同地区手足口病的流行仍显示不同的长期循环模式,从规则的年度或多年周期到不规则的模式。例如, EV71 在马来西亚和日本的周期为 3 年<sup>[1]</sup>,但在中国为 1 年<sup>[2]</sup>。手足口病作为一个严重的公共卫生问题,对受影响地区造成了相当大的疾病负担和经济影响<sup>[3-4]</sup>。研究手足口病的流行规律,可为防控措施的制定提供针对性的科学依据。

动力学模型着眼于传染病的传播机制研究,可通过增减、细分仓室来模拟真实情景开展疾病的流行规律研究,灵活度较高。使用动力学模型探讨手足口病的流行规律,可以大大提升人们在群体水平上认识手足口病的发生、发展和暴发的影响因素,为预防和控制手足口病大规模、大范围的传播起到重要作用,最终为公共卫生决策提供科学依据。

因此,本文将全面回顾动力学模型在手足口病方面的研究进展,期望为今后模型的构建以及研究方向的确提供参考依据。

#### 一、文献检索策略

1. 检索策略:文献回顾使用的检索式:(手足口病+HFMD+"肠\*病毒 71"+"EV\*71"+"EV71"+"柯萨奇\*A16"+"CoxA16"+"CV\*16"+"CA16"+"柯萨奇\*A6"+"CoxA6"+"CV\*6"+"CA6"+"柯萨奇\*A10"+"CoxA10"+"CV\*10"+"CA10")\*(SIR+SIRQ+SEIR+SEIRQ+"动力学模型"+"数学模型"+"机制模型"+"集合种群模型")。

将“手足口病”相关词汇限制在标题字段,“模型”相关词汇限制在摘要或主题字段,在英文数据库 Web of Science、PubMed、Elsevier Science Direct 和中文数据库中国知网、万方数据知识服务平台 5 个文献库中检索截至 2021 年 12 月 16 日的文献,共检索到 200 篇文献。

2. 纳入和排除标准:纳入标准:①文献语言为中文或英文;②研究疾病为手足口病;③明确为动力学模型研究。排除标准:①非手足口病动力学模型的综述;②重复文献;③不涉及动力学模型;④动力学理论相关文献。

3. 筛选结果与流程:共检索到 200 篇文献,其中中文 131 篇,英文 69 篇;去除 64 篇重复文献、72 篇不相关或者纯理论模型的文献以及 3 篇无全文的文献,最后剩下 61 篇相

关文献。包括 32 篇中文文献和 29 篇英文文献。

#### 二、动力学模型研究进展汇总

将检索到的文献,根据使用动力学模型进行手足口病研究的目的不同分为模型拟合、模型预测以及考虑模型中参数的影响因素三大类。

##### 1. 模型拟合:

(1)获得流行病学重要参数:流行病学参数是反映疾病流行规律的重要指标,具有指示的作用。通过文献回顾发现(表 1),有 7 篇文献,通过拟合经典 SIR[易感者(S)-感染者(I)-恢复者(R)]模型,得到了基本再生数( $R_0$ )这个重要参数,其中 2 篇将手足口病的流行阶段进行了分类,分为报告病例上升和报告病例下降阶段,并分别估计了  $R_0$ 。剩下的文献对 SIR 模型进行了扩展[如:增加了 E(易感者)-H(住院者)仓室、考虑年龄结构的影响等],同样对  $R_0$  这个参数进行估计,其中有 4 篇文献分不同亚型估计了  $R_0$ 。总的来看,估计  $R_0$  的最小值为 1.007 9,最大值为 8.86,结果差异较大,大部分文献估计的  $R_0$  值在 1~2 之间,部分文献估计的  $R_0$  值非常大(>20)。EV71 手足口病的  $R_0$  值范围为 2.93~26.63, CV-A16 手足口病的  $R_0$  值范围为 2.50~27.13。2016 年, EV71 疫苗在我国上市,将研究的时间范围按照疫苗上市前后分为两段,在中国疫苗上市以后估计  $R_0$  值的最小值为 1.032 8,最大值为 1.35,疫苗上市前的  $R_0$  值最小值为 1.007 9,最大值为 8.86(只有一篇文章估计的  $R_0$  为 8.86,若去掉该估计值后,疫苗上市前  $R_0$  值的最小值为 1.007 9,最大值为 1.761)。总的来看,疫苗上市后  $R_0$  的整体范围有缩小的趋势。

(2)模拟不同场景:在动力学模型中,通过增加模型仓室的数量以及调整模型中的参数,来模拟不同干预场景下手足口病的流行情况。表 2 中的文献使用模型进行了场景模拟,回顾发现主要目的是通过模拟不同场景,如不同干预防控措施、不同疫苗接种率等来评价其对手足口病的影响,研究结果都表明一系列的防控策略对手足口病的防治是有好的效果的,且随着 EV71 疫苗免疫接种覆盖率的增加, EV71 所致手足口病的发病数逐渐减少。有研究通过对比有无干预措施,来说明有干预措施的效果,如实施干预措施后确实可以有效推迟手足口病发病高峰的到来时间,减少高峰发病人数,也是说明干预措施对手足口病的防治有着积极的效果。部分研究通过对手足口病的污染环境进行了模拟,提示了清洁环境以及加强个人卫生的重要性。

##### 2. 模型预测:采用动力学模型预测疫情的动态发展趋

表 1 以获得流行病学重要参数为主要目的的研究

文献(发表年份)	研究时间	模型种类	估计参数	主要结果
Liu <sup>[5]</sup> (2021)	2015-2018	SEIR	$R_0$	每年分别为 1.08、1.10、1.35 和 1.17
Zhao <sup>[6]</sup> (2021)	2018/01 至 2019/12	SEIR	$R_0$	1.424 6
Ding <sup>[7]</sup> (2020)	2012/01 至 2018/04	SEILR	$R_0$	1.007 9
Luo <sup>[8]</sup> (2020)	2009/04 至 2017/12	SIR	$R_{asc}&R_{des}$	$R_{asc}$ : 1.34(95%CI: 1.28~1.40), $R_{des}$ : 0.73(95%CI: 0.69~0.76)
李艺璇 <sup>[9]</sup> (2020)	2015-2017	SEIR	$R_0$	上海市和浙江省每年分别为 1.578、1.602、1.931 和 1.599、1.724、1.657
高秀娟 <sup>[10]</sup> (2020)	2018/03/31 至 2018/05/30	SIR	$R_0$	2.96
Chen <sup>[11]</sup> (2019)	2009/04 至 2017/12	SIR	$R_{asc}&R_{des}$	平均 $R_{asc}$ : 1.53(95%CI: 1.46~1.61), 平均 $R_{des}$ : 0.67(95%CI: 0.63~0.70)
Li <sup>[12]</sup> (2019)	/	SEILR	$R_0$	1.0328
Huang <sup>[13]</sup> (2019)	2014/01 至 2018/12	SEIAR	$R_{eff}$	1.15
Zhao <sup>[14]</sup> (2016)	2008-2012	TSIR	$R_0$	全国 31 个省份的 $R_0$ 值
贾斯月 <sup>[15]</sup> (2019)	2013-2016	SEIeIR	$R_0$	每年分别为 1.31、1.37、1.34 和 1.38
贾斯月 <sup>[16]</sup> (2019)	2013-2016	SEIeIR	$R_0$	5 岁以下儿童每年为 1.23、1.28、1.25、1.30
吴彬 <sup>[17]</sup> (2019)	2013-2017	SEIUTR	$R_0$	高发年: 4.789, 低发年: 3.192
Chadsuthi <sup>[18]</sup> (2018)	2016	SEIeIHR	$R_0$	1.441
李华 <sup>[19]</sup> (2018)	2012-2016	SEIHRS	$R_0$	1.038 0~1.091 9
黄娇 <sup>[20]</sup> (2018)	2013-2017	TSIR	$R_0$	总体: 2.21( $Q_1, Q_3$ : 1.96, 2.50), EV71: 2.93( $Q_1, Q_3$ : 2.64, 3.26)
董闪闪 <sup>[21]</sup> (2018)	2007-2016	SVEIeIQR	$R_0$	1.23
汪金燕 <sup>[22]</sup> (2018)	2013	SEIR	$R_0$	1.761
Du <sup>[23]</sup> (2017)	2009-2012	TSIR	$R_0$	总体: 4.621( $Q_1, Q_3$ : 3.907, 5.823), EV71: 3.023( $Q_1, Q_3$ : 2.289, 4.292), CV-A16: 7.767( $Q_1, Q_3$ : 6.903, 10.353)
Wu <sup>[24]</sup> (2017)	2015-2016	SEIR	$R_0$	2015 年: 1.192 4; 2016 年: 1.214 6
Wang <sup>[25]</sup> (2016)	2013	SEIeIR	$R_0$	1.74
Lai <sup>[26]</sup> (2016)	1998-2008	SIR	$R_0$	2008 年: 1.37(95%CI: 0.24~5.84)
Wang <sup>[27]</sup> (2016)	2013	SEIeIR	$R_0$	1.509
Takahashi <sup>[28]</sup> (2016)	2009/01 至 2013/12	多血清型 TSIR	$R_0$	EV71: 26.63( $Q_1, Q_3$ : 23.14, 30.40), CV-A16: 27.13( $Q_1, Q_3$ : 23.15, 31.34)
Wang <sup>[29]</sup> (2015)	2009-2014	SIS	$R_0$	1.000 1
叶荫 <sup>[30]</sup> (2015)	2012-2014	SEIR	$R_0$	1.019 5
仲连发 <sup>[31]</sup> (2016)	2009-2011	分年龄结构的 SIR	$R_0$	8.86
崔景安 <sup>[32]</sup> (2014)	2010-2012	SEIR	$R_0$	1.079 6
马扬军 <sup>[33]</sup> (2013)	2009/04 至 2011/10	SEIeIQR	$R_0$	1.01
Ma <sup>[34]</sup> (2011)	2004-2009	/	$R_0$	EV71: 5.48( $Q_1, Q_3$ : 4.20, 6.51), CV-A16: 2.50( $Q_1, Q_3$ : 1.96, 3.67)
李春 <sup>[35]</sup> (2011)	2008/05/04 至 2008/05/11	SEIR	$R_0$	1.4

注: SEIR: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-恢复者(R); SEILR: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-亚临床感染者(L)-恢复者(R); SEIAR: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-无症状感染者(A)-恢复者(R); TSIR: 带时间序列的 SIR 模型; SEIeIR: 易感者(S)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-恢复者(R); SEIUTR: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-患病未就诊者(U)-患病且就诊者(T)-恢复者(R); SEIeIHR: 易感者(S)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-住院者(H)-恢复者(R); SEIHRS: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-住院者(H)-恢复者(R)-易感者(S); SVEIeIQR: 易感者(S)-疫苗接种者(V)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-隔离者(Q)-恢复者(R); SIS: 易感者(S)-感染者(I)-易感者(S); SEIeIQR: 易感者(S)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-隔离者(Q)-恢复者(R);  $R_0$ : 基本再生数;  $R_{eff}$ : 有效再生数;  $R_{asc}$ : 在报告病例上升期间疾病的基本再生数;  $R_{des}$ : 在报告病例下降期间疾病的基本再生数

势、强度、时空动态过程,对于合理分配医疗卫生资源、确定有效的防控措施等方面有重要作用。表 3 中使用动力学模型进行预测的文献,对当前时间段的发病进行预测(3 篇),再与实际发病情况进行对比,以此来说明模型的预测效果,研究结果表明模型预测与实际发病情况比较吻合;7 篇文章

接着对未来时间段手足口病的发病情况进行预测,以此来预测手足口病的未来发病趋势,可以为手足口病的防治提供理论依据,研究结果表明模型可以预测未来时间段的手足口病的发病趋势,对手足口病的防治具有很好的参考价值。



表 2 以情景模拟评估防控策略为主要目的的研究

文献(发表年份)	研究时间	模型种类	场景设计	主要结果
李艺璇 <sup>[9]</sup> (2020)	2015-2017	SEIR	模拟不同疫苗覆盖情况下手足口病发病情况	疫苗接种率的上升, EV71 所致手足口病的发病率呈现明显下降趋势
周峰 <sup>[36]</sup> (2020)	/	具有年龄结构的 SIR	分别对接触矩阵、疫苗接种率、有效接触率取不同值来模拟接触模式, 免疫策略以及有效接触对传播的影响	降低有效接触率(通过隔离或减少去公共场所)、提高疫苗接种率及疫苗覆盖率, 均能有效减少人群中的染病数
段春晓 <sup>[37]</sup> (2019)	2009-2018	SVHEIeQR	模拟不同患儿隔离率、疫苗接种率、洗手率的对手足口病发病的效果, 并进行比较评价	通过对 3 种干预措施的模拟结果比较表明, 最佳的干预措施是进行疫苗的接种, 其次是提高人群洗手率, 隔离治疗对手足口病整体疫情防控作用不显著
贾斯月 <sup>[15]</sup> (2019)	2013-2016	SEIeIR	模拟不同疫苗覆盖率下手足口病发病率的变化	疫苗接种可有效减少 EV71 所致手足口病的发病数
Chadsuthi <sup>[18]</sup> (2018)	2016	SEIeIHR	通过模拟降低间接传播率和清除病原体率来考察	要预防手足口病的传播, 应提倡经常清洁环境和医疗预防措施, 包括降低直接传播率
Shi <sup>[38]</sup> (2019)	2015-2017	SVEIeIQRW	通过调整模型中的参数来模拟不同干预措施的影响	提高病毒清除率、婴幼儿接种率和传染病个体隔离率可以有效控制手足口病在中国的传播
黄娇 <sup>[20]</sup> (2018)	2013-2017	TSIR	模拟不同免疫策略对襄阳市城区 EV71 相关手足口病发病的影响分析	与常规接种 EV71 疫苗策略相比较, 采取集中接种和常规接种相结合策略 EV71 病例数减少幅度更大
汪金燕 <sup>[22]</sup> (2018)	2013	SEIR	模拟不同污染环境中的病毒清除率、直接传染率和间接传染率对疾病传播的影响	通过降低直接传染、间接传染率和增加病毒清除率可有效的延缓疾病暴发的时间和控制疾病暴发的峰值
刘建华 <sup>[39]</sup> (2017)	2008-2016	SIR	将接触系数分为 3 个不同的状态, 考察各因素间影响程度及模拟疫情走势	由于不同的参数设定, 当不采取任何防控措施时, 约经过 30 个单位时间感染者数量就很快上升至峰值; 随着防控措施落实程度变化, 高峰出现推迟, 且峰值下降迅速
刘立 <sup>[40]</sup> (2017)	2009-2012	具有年龄结构的 SDR	模拟免疫覆盖率和疫苗保护率对手足口病的发病率的影响	假如手足口病疫苗保持 90% 的免疫覆盖率, 疫苗保护率达到 60%, 手足口病发病率就会降低一半
Lai <sup>[26]</sup> (2016)	1998-2008	SIR	模拟分析隔离措施对手足口病患率的影响	隔离策略推迟了手足口病的流行高峰, 减少了手足口病病例总数
Wang <sup>[25]</sup> (2016)	2010-2014	SEIeIR	通过调整模型中的参数来模拟不同干预措施和环境的影响	加强疫苗接种策略、经常清洁环境及加强个人卫生, 是控制手足口病感染的有效措施
Samanta <sup>[41]</sup> (2015)	/	SEIeIQRS	模拟分析疫苗接种率对手足口病的影响	当脉冲接种率大于临界接种率时, 传染病种群即灭绝
Li <sup>[42]</sup> (2014)	2009/03 至 2012/12	SEIQRS	模拟不同策略下的预防措施对手足口病的影响	预防措施的实施, 使手足口病迅速得到控制, 感染人数也会在一段时间内迅速下降
王梦圆 <sup>[43]</sup> (2014)	/	SI	模拟小范围内, 1 例感染者和 10 例感染者情况的疾病流行情况	隔离等措施对于手足口病的防治会产生非常好的效果
任钦 <sup>[44]</sup> (2013)	2008/01 至 2012/12	SIR	模拟对比有无干预措施对手足口病的发病人数的影响	实施干预措施后确实可以有效推迟手足口病发病高峰的到来时间, 减少高峰发病人数
郭静 <sup>[45]</sup> (2009)	2008/05/02 以来	复杂网络的 SIS	模拟手足口病在不同干预措施下的流行趋势	及时采取干预措施对手足口病的传播有决定性的影响

注: SEIR: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-恢复者(R); SVHEIeQR: 易感者(S)-疫苗接种者(V)-住院者(H)-潜伏期(E)-感染者(I)-隐性感染者(Ie)-隔离者(Q)-恢复者(R); SEIeIR: 易感者(S)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-恢复者(R); SEIeIHR: 易感者(S)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-住院者(H)-恢复者(R); SVEIeIQRW: 易感者(S)-疫苗接种者(V)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-隔离者(Q)-恢复者(R)-受污染环境的病原体密度(W); TSIR: 带时间序列的 SIR 模型; SDR: 易感者(S)-感染者(D)-恢复者(R); SEIeIQRS: 易感者(S)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-隔离者(Q)-恢复者(R); SEIQRS: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-隔离者(Q)-恢复者(R); SI: 易感者(S)-感染者(I); SIS: 易感者(S)-感染者(I)-易感者(S)

3. 考虑模型参数的影响因素: 动力学模型的复杂程度一部分取决于模型中参数的个数, 另一部分取决于对模型中参数的影响因素的考虑, 而手足口病的相关影响因素(如疫苗接种率、气象因素、环境因素、人口流动等)都可以被纳

入到模型中考虑, 但相对复杂。

在表 4 中, 有 7 篇文献考虑了影响因素对模型中某一参数的影响。有文献研究了气候因素、假期、春运等因素对传染率的影响, 都得到了手足口病传染率具有明显季节性的

表 3 以流行预测为目的的研究

文献(发表年份)	研究时间	模型种类	数据集		主要结果
			拟合集	预测集	
Zhan <sup>[46]</sup> (2019)	2008/01/01 至 2011/12/01	SEIR	2008-2011	2009-2011	模型在实际到达高峰前三周成功地预测了暴发的高峰周
贾斯月 <sup>[15-16]</sup> (2019)	2013-2016	SEIeIR	2013-2014	2015-2016	预测发病数与实际发病数大致吻合
李华 <sup>[19]</sup> (2018)	2012-2016	SEIHRS	2012-2016	2017	预测 2017 年的患病人数为 1 673.86 千人
罗冬梅 <sup>[47]</sup> (2018)	2009-2014	SEIeIQR	2009-2014	2015-2060	模型预测了 2028 全年发病数 4 250 例; 2029-2060 年间缓慢上升随后趋于稳定; 2060 年发病数 10 136 例
陈廉锐 <sup>[48]</sup> (2016)	2008-2013	SEIT	2008-2013	2015	估计的 2015 年陕西省每月手足口病的发病人数与 2008-2012 年平均每月发病人数进行了比较, 比较结果显示基本一致
崔景安 <sup>[32]</sup> (2014)	2010-2012	SEIR	2010-2012	2013-2014	预测了 2013 年手足口病的疫情趋势, 得到很好的结果; 又进一步预测了 2014 年手足口病暴发的高峰期以及高峰期患病的人数
李勇 <sup>[49]</sup> (2014)	2009/03 至 2013/12	SEIQR	2011-2012	2014	预测的患病总人数的峰值在 5-7 月之间
景妮琴 <sup>[50]</sup> (2012)	2007-2010	SEIR	2007-2010	未来 50 年	预测在 2016 年左右中国手足口病将会出现一次高峰, 将趋于一个稳定的状态, 成为一种地方病
周海峰 <sup>[51]</sup> (2010)	2008/01/01 至 2009/08/31	SEIS	2008/04/01 至 2008/07/30	2008/04/01 至 2008/07/30	建立的模型能预测手足口病未来数日内的单日发病数和累积发病数
赵永男 <sup>[52]</sup> (2009)	2008	SIR	2008/03/07 至 2008/05/31	2008/05/31 后几个月	模型预测了研究时间段后几个月手足口病在中国阜阳市的暴发趋势

注: SEIR: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-恢复者(R); SEIeIR: 易感者(S)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-恢复者(R); SEIHRS: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-住院者(H)-恢复者(R)-易感者(S); SEIeIQR: 易感者(S)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-隔离者(Q)-恢复者(R); SEIT: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-患病且就诊者(T); SEIQR: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-隔离者(Q)-恢复者(R); SEIS: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-易感者(S); SIR: 易感者(S)-感染者(I)-恢复者(R)

结论, 且受气候、假期和春运等因素的影响, 如开学会导致手足口病的流行以及会影响流行的季节性。3 篇文献研究了  $R_0$  的影响因素。其中 1 篇文献研究了疫苗接种率、接触率和隔离率对  $R_0$  的影响因素, 得到疫苗接种率和隔离率的增加以及接触率的减小, 会使  $R_0$  降低; 1 篇文献研究了开学、气候对  $R_0$  的影响, 研究结果表明开学是手足口病暴发高峰

的主要原因, 春季学期的气象因素也应引起高度关注; 1 篇文献研究了疫苗和环境因素对  $R_0$  的影响, 得到了无症状感染者和受污染环境是新增手足口病感染的主要原因。

三、总结与展望

动力学模型是传染病研究领域中的一个重要工具, 是根据人群在疾病传播过程中所处的不同状态或环节形成对

表 4 建模中纳入参数影响因素的研究

文献(发表年份)	研究时间	模型种类	模型参数	影响因素	主要结果
Zhao <sup>[53]</sup> (2019)	2008-2011	SIR	传播率	学校学期、春节期间、气象因素、人口流量	3 个省手足口病的传播率有复杂的季节性。中国的春节期间、人口流动和(或)学校学期可以解释手足口病传播率的大部分季节性
Dai <sup>[54]</sup> (2019)	2010/01/01 至 2015/12/31	SEIQR	$R_0$	开学、气象因素	开学是手足口病暴发高峰的主要原因, 春季学期的气象因素也应引起高度关注
唐驰 <sup>[55]</sup> (2019)	2016	SIR	传染率	有效管理率	提高医院的有效管理率、降低管理后患者的传染率能够有效控制疫情
王燕芬 <sup>[56]</sup> (2019)	2009-2016	TSIR	传染率	气候、假期、春运	手足口病传染率都有明显的季节性, 受气候、假期和春运的影响
董闪闪 <sup>[21]</sup> (2018)	2007-2016	SVEIeIQR	$R_0$	疫苗接种率, 接触率和隔离率	疫苗接种率和隔离率的增加以及接触率的减小, $R_0$ 降低
Wang <sup>[27]</sup> (2016)	2013	SEIeIR	$R_0$	疫苗和环境因素	无症状感染者和受污染环境是新增手足口病感染的主要原因
仲连发 <sup>[57]</sup> (2015)	2009-2011	分年龄结构的 SIR	传播率	学校开学	开学会导致手足口病的流行以及会影响流行的季节性

注: SIR: 易感者(S)-感染者(I)-恢复者(R); SEIQR: 易感者(S)-潜伏期(E)-感染者(I)-隔离者(Q)-恢复者(R); TSIR: 带时间序列的 SIR 模型; SVEIeIQR: 易感者(S)-疫苗接种者(V)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-隔离者(Q)-恢复者(R); SEIeIR: 易感者(S)-潜伏期(E)-隐性感染者(Ie)-感染者(I)-恢复者(R)

应的仓室,人群随着自身感染状态的变化在仓室间移动,这种变化通常采用微分方程组描述。建立传播动力学模型时,需要清楚传染病传播机制,以群体中疾病的发生、发展为线索导向,以反映疾病动力学特征的模型为研究工具,通过动力学模型来拟合与模拟疾病的流行传播过程,获取传染病的传播动力学参数,预测疾病的发生发展趋势,进一步分析和研究疾病传播的驱动因素,以确定有效控制和预防传染病的方法和策略。

本文通过对手足口病动力学模型方面的文献回顾发现,当前对手足口病动力学模型的研究多是借助数学仓室结构建立的微分方程模型对手足口病进行相关研究,沿用了 Kermack 和 Mckendrick<sup>[58]</sup>在 1927 年和 1932 年提出的仓室模型。他们把人群分为易感者、感染者和恢复者三大类,分别用 S, I, R 表示,构造了著名的 SIR 流行病仓室模型,建立微分方程组来描述传染病传播。研究基本上是在此基础上对模型进行扩展得到更为复杂的动力学模型,如:SEIR 等模型。研究对某区域范围内的手足口病数据进行拟合,或得到模型某些具体特殊意义的重要参数(如  $R_0$ ),但不同研究估计的  $R_0$  值差异较大,而  $R_0$  要求在疾病流行初期且不存在任何干预措施,我们认为由于手足口病在中国流行多年并且已有完善的防控措施体系和疫苗接种措施,因此估计手足口病的有效再生数( $R_e$ )是比较合适的,以及后续研究可从不同年龄段以及不同流行阶段进行考虑;或对不同干预场景进行模拟,以此来评价不同干预措施的实施效果,但不同场景的模拟是种假设,与实际情况存在部分差异,后续研究可以考虑将影响因素纳入模型中;或进行了模型预测,预测未来某时间段内的手足口病的发病情况,但在预测时可能忽略了未来可能采取的防控措施的影响,如疫苗的接种,防控措施的实施;其中有一些文章探讨了模型中的参数的影响因素,如传染率、 $R_0$  等。考虑模型参数的影响因素:医院的有效管理率、气候、假期、春运、开学、人口流量、疫苗、环境等。但研究中建立的模型对现实情况进行了一定程度的简化,如没有同时考虑年龄结构、人口流动、季节性、与周期性、疫苗接种等因素。由于手足口病发病环境的多样性以及影响因素的复杂性,在保证可行性的前提下,应尽可能将较多因素考虑到模型中,使得模型的拟合与预测更加贴近于现实情况。

自 2016 年 EV71 疫苗在我国上市后,手足口病的流行特征已发生变化。疫苗上市之前,我国手足口病的流行以 EV71 和 CV-A16 为主,疫苗上市后,由于 EV71 疫苗的高效性, EV71 血清型所导致的手足口病占比越来越小,同时非 EV71 血清型所引起的手足口病占比则升高,如:柯萨奇病毒 A10 型(CV-A10)和柯萨奇病毒 A6 型(CV-A6)逐渐成为世界范围内的手足口病发生的原因。目前还没有研究回答是什么原因导致手足口病不同血清型的发病率随时间变化以及将人口因素、周期性、空间异质性等潜在影响因素同时纳入模型进行分析,尚无一个合理且公认的机制来解释手足口病的变化规律。而这将直接影响到对未来疾病发生发

展趋势的预测以及优势血清型的确定,进而影响到新的单价或多价手足口病疫苗的开发。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Podin Y, Gias ELM, Ong F, et al. Sentinel surveillance for human enterovirus 71 in Sarawak, Malaysia: lessons from the first 7 years[J]. BMC Public Health, 2006, 6: 180. DOI: 10.1186/1471-2458-6-180.
- [2] Xing WJ, Liao QH, Viboud C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(4): 308-318. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70342-6.
- [3] Feng HF, Duan GC, Zhang RG, et al. Time series analysis of hand-foot-mouth disease hospitalization in Zhengzhou: establishment of forecasting models using climate variables as predictors[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87916. DOI: 10.1371/journal.pone.0087916.
- [4] Lee BY, Wateska AR, Bailey RR, et al. Forecasting the economic value of an Enterovirus 71 (EV71) vaccine[J]. Vaccine, 2010, 28(49): 7731-7736. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.09.065.
- [5] Liu ZX, Tian J, Wang Y, et al. The burden of hand, foot, and mouth disease among children under different vaccination scenarios in China: a dynamic modelling study [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 650. DOI: 10.1186/s12879-021-06157-w.
- [6] Zhao HY, Shi L, Wang J, et al. A stage structure HFMD model with temperature-dependent latent period[J]. Appl Math Modell, 2021, 93: 745-761. DOI: 10.1016/j.apm.2021.01.010.
- [7] Ding ZQ, Li Y, Cai YL, et al. Optimal control strategies of HFMD in Wenzhou, China[J]. Complexity, 2020, 2020: 5902698. DOI: 10.1155/2020/5902698.
- [8] Luo KW, Rui J, Hu SX, et al. Interaction analysis on transmissibility of main pathogens of hand, foot, and mouth disease: A modeling study (a STROBE-compliant article) [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(11): e19286. DOI: 10.1097/MD.00000000000019286.
- [9] 李艺璇, 王岳, 王伟炳, 等. 不同疫苗覆盖场景下上海市和浙江省手足口病发病负担预测的动力学模型[J]. 复旦学报: 医学版, 2020, 47(4): 513-520. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.04.008.  
Li YX, Wang Y, Wang WB, et al. A dynamic model of hand, foot, and mouth disease under different vaccine coverage conditions in Shanghai and Zhejiang Province[J]. Fudan Univ J Med Sci, 2020, 47(4): 513-520. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.04.008.
- [10] 高秀娟. 基于微分方程的手足口病传播数学模型建立与数值模拟[J]. 现代科学仪器, 2020(5): 212-214.  
Gao XJ. Mathematical model and numerical simulation of HFMD transmission based on differential equation[J]. Mod Sci Instrum, 2020(5): 212-214.
- [11] Chen SL, Yang D, Liu RC, et al. Estimating the transmissibility of hand, foot, and mouth disease by a dynamic model[J]. Public Health, 2019, 174: 42-48. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.05.032.
- [12] Li Y, Huang M, Peng L. A multi-group model for estimating the transmission rate of hand, foot and mouth disease in mainland China[J]. Math Biosci Eng, 2019, 16(4): 2305-2321. DOI: 10.3934/mbe.2019115.
- [13] Huang ZH, Wang MZ, Qiu LX, et al. Seasonality of the



- transmissibility of hand, foot and mouth disease: a modelling study in Xiamen City, China[J]. *Epidemiol Infect*, 2019, 147:e327. DOI:10.1017/S0950268819002139.
- [14] Zhao JJ, Jiang FC, Zhong LF, et al. Age patterns and transmission characteristics of hand, foot and mouth disease in China[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1):691. DOI: 10.1186/s12879-016-2008-y.
- [15] 贾斯月, 李靖欣, 朱凤才. 基于 EV71 疫苗接种的江苏省手足口病动力学模型研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(3):253-258. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2019.03.002. Jia SY, Li JX, Zhu FC. A dynamic model of hand foot and mouth disease in Jiangsu province based on EV71 vaccination[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2019, 23(3): 253-258. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2019.03.002.
- [16] 贾斯月. 江苏省手足口病动力学模型构建及数据模拟[D]. 南京:南京医科大学, 2019. Jia SY. Establishment of dynamic models and data simulation for hand, foot and mouth disease in Jiangsu province[D]. Nanjing:Nanjing Medical University, 2019.
- [17] 吴彬. 湖南省手足口病传染病动力学模型研究[D]. 长沙:湖南师范大学, 2019. Wu B. Study of Hand-foot-mouth disease in Hunan province with epidemic dynamic model[D]. Changsha: Hunan Normal University, 2019.
- [18] Chadsuthi S, Wichapeng S. The modelling of hand, foot, and mouth disease in contaminated environments in Bangkok, Thailand[J]. *Comput Math Methods Med*, 2018, 2018:5168931. DOI:10.1155/2018/5168931.
- [19] 李华, 刘三红, 方奕乐, 等. 儿童手足口病的数学建模和计算机模拟[J]. *数学物理学报*, 2018, 38(5):1032-1040. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3998.2018.05.018. Li H, Liu SH, Fang YL, et al. Mathematical modeling and computer simulation on hand, foot and mouth disease in children[J]. *Acta Math Sci*, 2018, 38(5): 1032-1040. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3998.2018.05.018.
- [20] 黄娇. EV-A71 疫苗上市后对襄阳市城区手足口病流行影响研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2018. Huang J. Effect of the enterovirus 71 vaccine introduction on hand, foot and mouth disease in the urban area of Xiangyang city[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2018.
- [21] 董闪闪. EV71 手足口病模型的研究[D]. 武汉:华中师范大学, 2018. Dong SS. Study on EV71 hand-foot-mouth disease model [D]. Wuhan:Central China Normal University, 2018.
- [22] 汪金燕. 污染环境对手足口病传播的影响与建模研究[J]. *数学的实践与认识*, 2018, 48(16):162-167. Wang JY. Modeling the effects of contaminated environments on HFMD infections[J]. *Math Pract Theory*, 2018, 48(16):162-167.
- [23] Du ZC, Zhang WJ, Zhang DM, et al. Estimating the basic reproduction rate of HFMD using the time series SIR model in Guangdong, China[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0179623. DOI:10.1371/journal.pone.0179623.
- [24] Wu CQ. Analysis of a hand-foot-mouth disease model with standard incidence rate and estimation for basic reproduction number[J]. *Math Comput Appl*, 2017, 22(2): 29. DOI:10.3390/mca22020029.
- [25] Wang JY, Xiao YN, Peng ZH. Modelling seasonal HFMD infections with the effects of contaminated environments in mainland China[J]. *Appl Math Comput*, 2016, 274: 615-627. DOI:10.1016/j.amc.2015.11.035.
- [26] Lai CC, Jiang DS, Wu HM, et al. A dynamic model for the outbreaks of hand, foot, and mouth disease in Taiwan[J]. *Epidemiol Infect*, 2016, 144(7):1500-1511. DOI:10.1017/S0950268815002630.
- [27] Wang JY, Xiao YN, Cheke RA. Modelling the effects of contaminated environments on HFMD infections in mainland China[J]. *Biosystems*, 2016, 140: 1-7. DOI: 10.1016/j.biosystems.2015.12.001.
- [28] Takahashi S, Liao QH, Van Boeckel TP, et al. Hand, foot, and mouth disease in China: modeling epidemic dynamics of enterovirus serotypes and implications for vaccination [J]. *PLoS Med*, 2016, 13(2): e1001958. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001958.
- [29] Wang XY, Ma WJ, Ma SH, et al. Modelling HFMD epidemic with periodic infection rate based on data analysis[C]// 27th Chinese Control and Decision Conference. Qingdao: IEEE, 2015:843-846. DOI:10.1109/CCDC.2015.7162036.
- [30] 叶荫. 北京市手足口病和肺结核病的数学模型研究[D]. 北京:北京建筑大学, 2015. Ye Y. Research on the mathematical models of hand foot mouth disease and tuberculosis in Beijing[D]. Beijing: Beijing University of Civil Engineering and Architecture, 2015.
- [31] 仲连发. 基于年龄结构的中国大陆手足口病分析[D]. 青岛:青岛大学, 2016. Zhong LF. Age structure-based analysis of hand, foot and mouth disease in Mainland China[D]. Qingdao: Qingdao University, 2016.
- [32] 崔景安, 叶荫, 宋国华, 等. 北京市手足口病的流行趋势预测[J]. *生物数学学报*, 2014, 29(1):131-135. Cui JA, Ye M, Song GH, et al. Prediction about the epidemic trend of HFMD in Beijing[J]. *J Biomath*, 2014, 29(1): 131-135.
- [33] 马扬军. 具有隐性传染的手足口病动力学模型的研究[D]. 太原:中北大学, 2013. Ma YJ. Study on dynamic model of hand, foot and mouth disease with latent infection[D]. Taiyuan:North University of China, 2013.
- [34] Ma E, Fung C, Yip SHL, et al. Estimation of the basic reproduction number of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 in hand, foot, and mouth disease outbreaks[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(8): 675-679. DOI:10.1097/INF.0b013e3182116e95.
- [35] 李春. 手足口病传播的数学建模与研究[D]. 信阳:信阳师范学院, 2011. Li C. The modeling and analysis for the transmission of hand foot mouth disease[D]. Xinyang: Xinyang Normal University, 2011.
- [36] 周峰, 祝光湖, 唐甜. 年龄结构、接触模式和接种对手足口病传播机制的影响[J]. *应用数学和力学*, 2020, 41(5): 557-567. DOI:10.21656/1000-0887.400175. Zhou F, Zhu GH, Tang T. Effects of age structure, contact patterns and vaccination on transmission of the hand-foot-mouth disease[J]. *Appl Math Mech*, 2020, 41(5):557-567. DOI:10.21656/1000-0887.400175.
- [37] 段春晓. 基于系统动力学模型的手足口病干预措施效果评价[D]. 南京:东南大学, 2019. Duan CX. Evaluation of effectiveness of hand, foot and mouth disease intervention measures based on system dynamics model[D]. Nanjing:Southeast University, 2019.
- [38] Shi L, Zhao HY, Wu DY. Modelling and analysis of HFMD with the effects of vaccination, contaminated environments and quarantine in mainland China[J]. *Math Biosci Eng*, 2019, 16(1): 474-500. DOI: 10.3934/mbe.

- 2019022.
- [39] 刘建华. 手足口病发病趋势预测及传播动力学模拟研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2017.  
Liu JH. Research on prediction of incidence trends and simulation of transmission dynamics of hand foot and mouth disease[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2017.
- [40] 刘立, 卜宪岭, 韩江涛, 等. 石家庄市手足口病数学模型的建立及应用[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(11):2280-2283. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.11.02.  
Liu L, Pu XL, Han JT, et al. Establishment and application of hand-foot-and-mouth disease mathematical model in Shijiazhuang city[J]. Matern Child Health Care China, 2017, 32(11): 2280-2283. DOI: 10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411.2017.11.02.
- [41] Samanta GP. A delayed hand-foot-mouth disease model with pulse vaccination strategy[J]. Comput Appl Math, 2015, 34(3):1131-1152. DOI:10.1007/s40314-014-0170-7.
- [42] Li Y, Zhang JH, Zhang XN. 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.
- [43] 王梦圆, 马文文, 孙牧, 等. 手足口病传播的数学模型研究[J]. 生物医学工程研究, 2014, 33(1):35-38. DOI:10.19529/j.cnki.1672-6278.2014.01.009.  
Wang MY, Ma WW, Sun M, et al. Research for transmission of hand-foot-mouth disease based on mathematical model [J]. J Biomed Eng Res, 2014, 33(1):35-38. DOI:10.19529/j.cnki.1672-6278.2014.01.009.
- [44] 任钦, 曾海燕, 解合川, 等. 传染病动力学在 手足口病预测及防控上的应用初探[J]. 现代预防医学, 2013, 40(20): 3721-3725.  
Ren Q, Zeng HY, Xie HC, et al. Preliminary exploration of the application of epidemic dynamics on the prediction and prevention of hand-foot-and-mouth disease (HFMD) [J]. Mod Prev Med, 2013, 40(20):3721-3725.
- [45] 郭静, 金水高. 基于复杂网络的手足口病传播模型研究[J]. 中国卫生统计, 2009, 26(1):14-17. DOI:10.3969/j.issn.1002-3674.2009.01.004.  
Guo J, Jin SG. HFMD spreading model based on complex network[J]. Chin J Health Stat, 2009, 26(1): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2009.01.004.
- [46] Zhan ZC, Dong WH, Lu YM, et al. Real-time forecasting of hand-foot-and-mouth disease outbreaks using the integrating compartment model and assimilation filtering [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):2661. DOI:10.1038/s41598-019-38930-y.
- [47] 罗冬梅, 徐加波, 冯兴, 等. 基于传染病动力学模型的新疆手足口病流行的预测与控制分析[J]. 数学的实践与认识, 2018, 48(22):154-160.  
Luo DM, Xu JB, Feng X, et al. Application and analysis of seasonal dynamic model in the hand-foot-mouth disease epidemic of Xinjiang[J]. Math Pract Theory, 2018, 48(22): 154-160.
- [48] 陈廉锐, 梁霞, 宗妍, 等. 离散 SEIT 手足口病模型的 动力学性态分析与应用[J]. 数学建模及其应用, 2016, 5(1):49-53, 68. DOI:10.3969/j.issn.2095-3070.2016.01.008.  
Chen LR, Liang X, Zong Y, et al. The dynamics and application of a discrete SEIT model for the hand-foot-mouth disease[J]. Math Model Appl, 2016, 5(1):49-53, 68. DOI:10.3969/j.issn.2095-3070.2016.01.008.
- [49] 李勇. 中国手足口病动力学模型与数据模拟[D]. 武汉:华中师范大学, 2014.  
Li Y. Dynamics models and data simulation of hand, foot and mouth disease (HFMD) in China[D]. Wuhan: Central China Normal University, 2014.
- [50] 景妮琴. 两类人群的手足口病模型的研究[J]. 大家, 2012(18):101, 103.  
Jing NQ. Hand-foot-mouth disease models in two populations[J]. Master, 2012(18):101, 103.
- [51] 周海峰. 基于 GIS 的手足口病扩散模型与空间分布研究——以宁波市为例[D]. 宁波:宁波大学, 2010.  
Zhou HF. A Study on the spread model and spatial distribution of HFMD based on GIS—a case study of Ningbo [D]. Ningbo:Ningbo University, 2010.
- [52] 赵永勇, 刘萍, 史峻平, 等. 2008 年中国阜阳手足口病爆发的研究调查[J]. 数学的实践与认识, 2009, 39(20):86-91.  
Zhao YN, Liu P, Shi JP, et al. The research about outbreak of hand, foot and mouth disease in Fuyang China, in 2008[J]. Math Pract Theory, 2009, 39(20):86-91.
- [53] Zhao JJ, Hu XY. The complex transmission seasonality of hand, foot, and mouth disease and its driving factors[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):521. DOI: 10.1186/s12879-019-4153-6.
- [54] Dai CX, Wang Z, Wang WM, et al. Epidemics and underlying factors of multiple-peak pattern on hand, foot and mouth disease in Wenzhou, China[J]. Math Biosci Eng, 2019, 16(4):2168-2188. DOI:10.3934/mbe.2019106.
- [55] 唐驰, 郭泽强, 罗娜, 等. 基于 SIR 模型对 2016 年南宁市手足口病传染源管理效果的评价[J]. 实用预防医学, 2019, 26(1): 114-116. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-3110.2019. 01.033.  
Tang C, Guo ZQ, Luo N, et al. Application of SIR model to assessing the effectiveness of management of infection source of hand, foot and mouth disease in Nanning City, 2016[J]. Pract Prev Med, 2019, 26(1): 114-116. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.01.033.
- [56] 王燕芬, 王旭峰, 赵继军. 中国各省、自治区与直辖市手足口病传染率分析[J]. 复杂系统与复杂性科学, 2019, 16(3): 79-86. DOI:10.13306/j.1672-3813.2019.03.008.  
Wang YF, Wang XF, Zhao JJ. Analysis of transmission rate of hand, foot and mouth disease in provinces, autonomous regions and municipalities of China[J]. Complex Syst Compl Sci, 2019, 16(3): 79-86. DOI: 10.13306/j.1672-3813.2019.03.008.
- [57] 仲连发, 张志诚, 赵继军. 基于年龄结构的中国大陆手足口病流行特性的分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(7): 651-654, 687. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2015.07.002.  
Zhong LF, Zhang ZC, Zhao JJ. Age-structured model and analysis of hand foot and mouth disease in China[J]. Chin J Dis Control Prev, 2015, 19(7): 651-654, 687. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2015.07.002.
- [58] Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics-I. 1927[J]. Bull Math Biol, 1991, 53(1/2):33-55. DOI:10.1007/BF02464423.