

## 结核病空间流行病学研究进展

孙果梅 高谦 彭文祥

**【关键词】** 结核病; 空间流行病学; 聚集性分析

**Progress on spatial epidemiology of tuberculosis** SUN Guo-mei<sup>1</sup>, GAO Qian<sup>1</sup>, PENG Wen-xiang<sup>2</sup>. 1 Key Laboratory of Medical Molecular Virology, Ministry of Education and Health, Fudan University, Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2 Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education, Fudan University

Corresponding author: PENG Wen-xiang, Email: gisrsgps@163.com

**【Key words】** Tuberculosis; Spatial epidemiology; Cluster analysis

结核病在全球范围内仍然是一个严重的公共卫生问题,我国是全球 22 个结核病高负担国家之一,据 WHO 报告,2007 年全球共有 927 万结核病新发病例,其中我国约为 130 万<sup>[1]</sup>。正确认识结核病流行传播规律对制定切实有效的控制措施具有重要意义,但由于结核病具有潜伏感染等特点,使人们对其传播流行规律的认识还很不全面。目前有很多新的理论和方法应用到结核病流行病学研究中,空间流行病学就是其中较新颖的一种。本文对国内外结核病空间流行病学的研究进展进行综述。

空间流行病学主要研究人群中疾病与健康状态的空间分布及其影响因素,包括疾病制图、生态学分析与聚集性分析<sup>[2]</sup>;其主要支撑技术与方法有地理信息系统(GIS)、遥感(RS)、全球卫星定位系统(GPS)、空间统计与贝叶斯统计等。空间流行病学作为流行病学的一个新颖分支,在近 10 年得到迅速发展,已被广泛应用于疾病的预防控制。空间流行病学应用于结核病研究较早是在 1985 年, Froggatt<sup>[3]</sup>绘制了 Bradford 地区的结核病例标地图。此后,国内外研究者在绘制结核病专题地图、疾病聚集性分析、生态学分析、时空模型建立和结核病防治策略效果评估等方面进行了相关研究,从空间角度揭示了结核病的分布与传播规律,对结核病防治策略的制定有重要的指导意义。

1. 结核病专题地图: 结核病专题地图制作对特定地区结核病的防治策略制定有重要的指导意义。其制图方法主

要有简单制图和基于模型疾病制图。

(1)简单制图:对结核病空间资料的分析一般先从简单制图开始<sup>[3-12]</sup>,包括基础地图和结核病专题地图。基础地图通常只显示人口学数据,可为下一步结核病数据的分析提供线索,如 Jia 等<sup>[5]</sup>绘制的 2000—2006 年北京市常住人口和流动人口密度图。而结核病专题地图则是把结核病的相关信息如发病率等,叠加到基础地图上,使结核病专题信息与人口学等基础信息联合显示出来,并可提示两者之间的关系。如 Chan-Yeung 等<sup>[4]</sup>在对中国香港的研究中制作了低教育水平人群、老龄人群和低收入家庭中结核病例的分布图,发现低教育程度、老龄人和低收入人是结核病的高危因素。但简单制图方法存在较大问题,即没有考虑到风险本底的作用。比如,制作结核病发病数点图时,如果不考虑不同区域人口密度的差异,就会在人口密度高的地方出现结核病例的“聚集”,对研究者造成误导,认为该地区可能是结核病的高发地区。因此,在制作结核病专题地图时,需要用统计方法来消除风险本底的误导作用,常用的方法有标准化、平滑技术等。如 Uthman 等<sup>[6]</sup>制作的非洲 1991—2006 年每年平均结核病与 HIV/AIDS 共感染(TB-HIV 共感染)死亡者的空间平滑百分比地图和超额危险度地图,并得出结论只有同时控制结核病和艾滋病才能降低共感染者的死亡率,从而减轻两种疾病的负担。

(2)基于模型的疾病制图:简单制图只是应用描述性方法将疾病信息直观地显示在地图上,难以得到具有普遍意义的结果。因此,基于模型的疾病制图更有意义。在选择建模方法时,除了考虑采用经典统计方法还是贝叶斯统计方法外,还应注意以下方面:①数据类型:是点数据、线数据还是面数据;②分布假设:数据服从二项分布或 Poisson 分布等;③随机效应:需考虑空间异质性、空间自相关性和时间自相关性所带来的随机效应等。例如在印度 Madurai 市结核病的研究中<sup>[13]</sup>,使用二项分布模型计算期望病例数,再用二项与 Poisson 分布复合模型评估人群异质性,并用经验贝叶斯方法进行统计分析,结果使用二项分布模型时发现 72 个结核病病房中的 26 个为高危病房,而使用复合模型发现 15 间病房的标准死亡死亡率 > 1,且这 15 间病房中有 7 间位于河边,其余均为拥挤病房。因此得出复合模型适于研究有地理差异的疾病数据的结论。Jr Rodrigues 等<sup>[14]</sup>在巴西圣保罗地区的研究中使用了高斯地质统计学模型(Gaussian geostatistical model)制作艾滋病病例中结核病发病风险专题地图,在艾滋病人群中发现了 4 个结核病高发的地区,并确证了结核病的传播风险与地理位置有关;艾滋病的传播风险与其社会活动相关,而与地理位置无关的结论。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.10.026

作者单位: 200032 上海, 复旦大学上海医学院教育部医学分子病毒学重点实验室 复旦大学生物医学研究院(孙果梅、高谦); 复旦大学公共卫生学院流行病学教研室 公共卫生安全教育部重点实验室(彭文祥)

通信作者: 彭文祥, Email: gisrsgps@163.com

2. 疾病的空间自相关分析与聚集性探测:空间自相关是指空间位置上越靠近的事物或现象就越相似。空间自相关分3种:正相关、负相关和零相关。空间自相关分析包括全局分析和局部分析。前者用来分析整个研究区域内结核病的分布是否具有自相关性,即是否为随机分布;后者则用来分析某个具体地点结核病的分布是否具有自相关性,即判断该地点是否为结核病的聚集地(“热点”)。进行空间自相关分析与聚集性探测的主要方法有:

(1) Moran's *I* 统计量: Moran's *I* 统计量用于全局空间自相关分析<sup>[5,6,12]</sup>,结果介于-1~1之间。正值为正相关,负值为负相关,且绝对值越大自相关性越强,疾病越容易出现聚集现象。Jia等<sup>[5]</sup>用 Moran's *I* 研究2000—2006年北京市结核病例的空间自相关性,结果发现常住人口中结核病例的 *I* 值在-0.46~-0.14之间,而流动人口中结核病例的 *I* 值在0.11~0.99之间,通过 *Z* 检验说明流动人口中存在正自相关性。

(2) *G* 统计量:即 Getis's *G*<sup>\*</sup> 统计量<sup>[15,12]</sup>,常用来进行局部空间自相关分析。彭斌等<sup>[12]</sup>应用 *G* 统计量对重庆市黔江区50个乡镇结核病发病的“热点”区域进行研究,结果 *G* 值绝对值>1的有16个,其中正值有9个,负值有7个。*G* 值越接近0,说明结核病在该区域周围没有聚集现象,呈随机分布;*G* 值的绝对值越大,聚集程度越高,即形成“热点”区域,当 *G* 值为正值时,该聚集区域为结核病的高发区域,负值时为低发区域。

(3) 空间扫描统计量 (spatial scan statistic): 空间扫描统计量可用于分析疾病在时间、空间或时空分布上是否存在聚集性,不仅可判断是否有聚集性存在,还能对聚集位置进行定位<sup>[13]</sup>。空间扫描是在地图上设定一个扫描窗口,使窗口中心在整个研究区域中移动扫描,寻找结核病的聚集地区。国外研究者广泛应用空间扫描统计量进行结核病的聚集性分析<sup>[8,9,16-20]</sup>。大多数研究者发现结核病具有空间聚集性,如 Nunes<sup>[9]</sup>对葡萄牙的结核病例进行时空扫描,结果确定2000—2004年在三个地区 (Porto, Setúbal 和 Lisbon) 结核病的发病存在聚集性,并确定2002年是全国性的结核病高发时段。Onozuka 和 Hagihara<sup>[17]</sup>对日本福冈市1999—2004年的结核病例进行时空扫描研究,单纯空间扫描结果发现存在三个可能的集群,而时空扫描发现2000年在北九州工业区存在一个最可能的集群。但 Oeltmann 等<sup>[19]</sup>在美国的研究并没有发现结核病存在空间聚集性。进行时空扫描时要考虑扫描窗口的大小和形状,在空间分辨率和时间尺度之间权衡, Higgs 等<sup>[20]</sup>在对洛杉矶无家可归者的研究中,通过对使用病例精确地址和使用普查地区中心点地址两种方法的比较发现,当空间窗口<0.2 km时,无论病例数多少,使用其精确地址均可提高检测灵敏度;在空间窗口≥1 km时,两种方法均很难检测到聚集性;空间窗口取值在0.2~1 km之间时,随着病例数的增多,使用其精确地址灵敏度越高。当时间窗口≤2个月时,两种方法结果相似;而时间窗口>2个月时,使用精确地址可发现更多聚集性。因此可得出结论,在空间窗口<0.2 km、时间窗口>2个月时,使用病例的精确地址可同时提高探测的灵敏度和及时性。

通过对空间聚集性方法的评价, Song 和 Kulldorff<sup>[21]</sup>认为, Moran's *I* 统计量在进行全局聚集性探测时准确性较差,建议在进行全局分析时,使用 Tango's maximized excess events test (MEET) 统计量<sup>[22]</sup>,而在进行局部聚集性分析时使用空间扫描统计量。但 Kulldorff 提出的空间扫描统计方法也有局限性,其扫描窗口只能是圆形或椭圆形,目前已有基于任意形状的空间扫描统计方法<sup>[23]</sup>。根据 Kulldorff<sup>[24]</sup>的研究以及其他对血吸虫病和肝癌的空间聚集性研究<sup>[25,26]</sup>,不同的空间统计学方法分析聚集性的范围大小与形状是不一样的,因此在进行结核病的空间聚集性分析时应选用多种方法进行探测。

3. 结核病生态学研究: 生态学研究是在群体水平上研究各种暴露因素与结核病之间的关系,通过描述不同人群中暴露因素的状况和结核病发病频率,分析该因素是否为结核病的危险因素。空间流行病学在危险因素研究方面也起到重要作用,既可以验证传统流行病学的研究成果,又可以发现新的地理相关危险因素。结核病的生态学研究主要包括以下内容:

(1) 社会经济水平: 社会经济水平高低对结核病的流行状况影响较大,相关研究也较多<sup>[4,10,16,27]</sup>。如对巴西东南部的研究发现<sup>[10]</sup>,社会经济水平低的地区其结核病发病率是高经济水平地区的2倍;对马达加斯加首都 Antananarivo 市的研究也得到相似结果<sup>[16]</sup>。

(2) 生活方式: 近年来的研究表明,结核病传播与家庭外的一些公共场所有关,而这些公共场所又与某些生活方式有关。Munch 等<sup>[7]</sup>使用 *K*-均数聚类技术和 Poisson 回归分析对南非 Cape Town 的研究发现,结核病报告率除了与失业、人口稠密等社会人口学因素有关外,还与研究地区的酒吧密度存在显著的相关性;提示当地的特殊生活方式——群体性饮酒为结核病的一个高危因素。Murray 等<sup>[11]</sup>则应用定性技术对各种可能的结核病传播“热点”场所进行研究,根据各场所的拥挤程度、人群特征、通风情况等做出综合评分,结果表明酒吧、诊所、教堂等地的传播危险更高。

(3) 流动人口增加: 近年来随着社会经济发展,流动人口成为结核病传播的一个新的高危因素。研究发现北京市流动人口中存在结核病聚集性和4个“热点”<sup>[5]</sup>,而常住人口无全局聚集性,只有1个“热点”;表明流动人口增加是结核病增加的一个危险因素。对加拿大蒙特利尔市1996—2000年结核病例的研究也得出相似结果<sup>[8]</sup>;在国外出生人群中观察到4个高发率区域,而本国出生人群中只有1个高发区。

(4) 其他地理相关因素: 除上述危险因素外,其他地理环境相关因素也可能与结核发病相关。如牧童等<sup>[27]</sup>发现四川省茂县海拔与儿童结核病发病率之间有明显的相关性。

4. 结核病危险度评价: 点源或线源危险度评价是指对某一点(如传染源)或某条线(如公路或河流)附近的疾病危险程度进行评估的一种小区域研究。在建立危险度评价模型时,暴露测量是一个难点,目前既没有较好的直接测量方法,也没有合理的暴露评价方法。Jones 等<sup>[28]</sup>对2007年5月一个 MDR-TB 患者所乘航班上的乘客进行定量微生物危险

评估,暴露测量使用多区域 Markov 模型,结果发现靠近感染源和飞机尾部的乘客感染风险较高,与 Ko 等<sup>[29]</sup>在稳态假设前提下应用简单一舱室模型(OBM)和连续舱室模型(SBM)得出的结论相似。

5. 疾病空间模型的建立:疾病模型的建立属于理论流行病学的范畴,是指用数学公式定量地表达病因、宿主、环境之间构成的疾病流行规律。疾病模型在空间流行病学中应用广泛,包括空间回归模型、贝叶斯时空模型等。

(1)空间回归模型:应用于结核病的空间回归模型主要是 Poisson 回归模型<sup>[4-7]</sup>。它是在假设结核病的发病服从 Poisson 分布的前提下使用的,可用来观察人口学因素或空间因素与结核病例数之间的联系。比如基于 GIS 的多水平额外 Poisson 回归模型<sup>[5]</sup>、多水平 Poisson 增长曲线模型<sup>[6]</sup>等。

(2)贝叶斯时空模型:时空模型可同时考虑时间相关性、空间相关性和时空交互作用,能更全面的反映结核病分布的时空趋势。贝叶斯统计学通过构建分层贝叶斯模型,结合马尔科夫链-蒙特卡罗(MCMC)方法,可以有效地进行基于模型的疾病分布图制作、疾病时空聚集性分析和疾病的生态学分析等<sup>[30]</sup>。通过贝叶斯时空分析,可以识别结核病分布的时间和空间趋势,揭示其潜在的危险因素并可制作基于模型的平滑地图。比如, Souza 等<sup>[31]</sup>在巴西东北部 Olinda 市 1996—2000 年结核发病率的研究中使用了 4 个分层全贝叶斯模型(远端模型、近端和远端模型、近端和远端随机效应模型以及零空间随机效应模型),通过 MCMC 方法来评估结核发病的相对风险,结果确认近端和远端随机效应模型最可靠,并发现每户人口数、复治病例数和单户病例超过 1 例的户数 3 个因素的相对危险度均 $\geq 1.8$ 。

6. 与分子流行病学结合分析:分子流行病学在研究结核病的近期传播、结核分枝杆菌的基因型分型和进化等方面取得了一定成果,但也存在着一些问题<sup>[32]</sup>。①分子流行病学的一些结果难以解释,应用基因型分型方法得出的成簇病例之间难以发现其流行病学联系;②分子流行病学研究只能针对结核分枝杆菌培养阳性的病例,对于菌阴病例无法研究。

空间流行病学与分子流行病学结合分析为研究结核病的流行和传播规律提供了新的思路。Haase 等<sup>[8]</sup>在加拿大蒙特利尔市进行空间扫描研究发现“热点”的基础上,进一步进行基因型分型,结果在国外出生人群中最大的一个结核病高发区中确认了近期传播,结论是:在一个总体发病率较低的城市中,空间流行病学和分子流行病学方法的联合使用更易发现局部近期传播。Richardson 等<sup>[33]</sup>对南非 Cape Town 流行的一个北京基因型菌株亚群——F29 家族菌株进行基因型分型,发现存在 5 个簇,然后对成簇病例应用 GPS 定位。结果显示成簇病例在空间上是广泛分布的,这提示 F29 基因型菌株是研究区域地方性的流行菌株。Bishai 等<sup>[34]</sup>在美国 Baltimore 的研究中首先应用基因型分型找出 84 个成簇病例,并应用接触者调查的方法发现其中只有 20 个病例(第 1 组)有确定的流行病学联系,地理分析发现他们集中在经济水平较低且毒品盛行的地区;另外的 64 例(第 2 组)未发现流行病学联系,地理分析发现他们多分布于第 1 组的外围地

区。因此得出结论基于地理位置的控制措施比接触者调查更有效。

7. 结核病控制措施评价:由于结核病的死灰复燃,WHO 于 1997 年强化了 DOTS (directly observed therapy, short course) 控制策略<sup>[35]</sup>。应用空间流行病学方法可以评价 DOTS 策略的效果。Jacobson 等<sup>[36]</sup>对墨西哥 Veracruz 市 DOTS 策略强化前后耐药药(MDR)结核病例的地理分布改变进行了研究,发现强化前 MDR 与非 MDR 病例距市中心的距离中位数差异无统计学意义,但强化后即出现差异,MDR 病例数降低,且多分布在更贫困、更偏远的地区。Tanser 和 Wilkinson<sup>[37]</sup>在南非 Hlabisa 对 1991 年和 1996 年每户家庭到医院、诊所、社区卫生工作者(CHW)或志愿监测者的平均距离进行了比较,结果发现诊所的增加和 CHWs 集中到作为治疗点的医院使平均距离从 29.6 km 减少到 4.2 km,而志愿者的增加则使其再减少到 800 m。说明 DOTS 策略在 Hlabisa 的实施大大提高了病例就诊的可达性,也论证了空间流行病学方法评价 DOTS 策略的可行性。

8. 总结:空间流行病学方法可制作疾病专题地图,应用可视化技术更直观地了解结核病的分布状况并进行分析。还可进行空间分布模式研究,确定结核病是随机分布、均匀分布,还是具有空间聚集性,若是随机分布则采用传统流行病学方法;若存在空间聚集性则采用空间流行病学方法。此外,基于贝叶斯统计方法的空间模型,可用来发现新的结核病危险因素,或进行危险度评价。但空间流行病学也对研究者提出了更高的要求。首先,对于医学研究者来讲,空间分析是一项复杂繁琐的工作,通常需要应用多种软件,且不同的软件分析的重点不同,这就要求研究者要熟悉各种软件的优缺点并熟练操作。其次,进行空间统计分析时,需要考虑空间特性与时间特性,建立的统计模型非常复杂,国际上更偏重于应用贝叶斯统计方法进行建模,因此对习惯于传统统计学思想的研究者是一个新的挑战。再次,空间分析对数据的要求更高,除疾病相关数据外,还需要人口或地理相关数据等,数据量大,种类多且不易获得。尽管如此,由于疾病分布与传播等特征往往与空间位置密切相关,而空间流行病学方法在位置数据分析中起到无可替代的作用。目前国内外研究者对空间流行病学越来越重视,也不断开发各类分析软件,如空间扫描统计分析软件 SaTScan (<http://www.satscan.org/>)、贝叶斯统计分析软件 WinBUGS (<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>)以及 GIS 与遥感分析的软件 ILWIS (<http://52north.org/>)等。结核病空间流行病学未来的研究方向主要集中在耐药结核病的时空聚集性探测、空间传播动力学研究、贝叶斯时空模型的建立以及空间流行病学与传统和分子流行病学的结合应用,为全面深入地认识结核病的传播与流行规律以及耐药结核病的分布状况提供新的思路与方法。

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis control-epidemiology, strategy, financing. Geneva: WHO Report 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411).

- [2] Lawson AB. *Statistical Methods in Spatial Epidemiology*, 2nd ed. Wiley, New York, 2006: 424.
- [3] Froggatt K. Tuberculosis: spatial and demographic incidence in Bradford, 1980–02. *J Epidemiol Community Health*, 1985, 39(1): 20–26.
- [4] Chan-Yeung M, Yeh A, Tam CM, et al. Socio-demographic and geographic indicators and distribution of tuberculosis in Hong Kong: a spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(12): 1320–1326.
- [5] Jia ZW, Jia XW, Liu YX, et al. Spatial analysis of tuberculosis cases in migrants and permanent residents, Beijing, 2000–2006. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(9): 1413–1419.
- [6] Uthman OA, Yahaya I, Ashfaq K, et al. A trend analysis and sub-regional distribution in number of people living with HIV and dying with TB in Africa, 1991 to 2006. *Int J Health Geogr*, 2009, 8: 65.
- [7] Munch Z, van Lill SW, Booysen CN, et al. Tuberculosis transmission patterns in a high-incidence area: a spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(3): 271–277.
- [8] Haase I, Olson S, Behr MA, et al. Use of geographic and genotyping tools to characterise tuberculosis transmission in Montreal. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(6): 632–638.
- [9] Nunes C. Tuberculosis incidence in Portugal: spatiotemporal clustering. *Int J Health Geogr*, 2007, 6: 30.
- [10] Vendramini S, Santos M, Gazetta CE, et al. Tuberculosis risks and socio-economic level: a case study of a city in the Brazilian south-east, 1998–2004. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(11): 1231–1235.
- [11] Murray EJ, Marais BJ, Mans G, et al. A multidisciplinary method to map potential tuberculosis transmission 'hot spots' in high-burden communities. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(6): 767–774.
- [12] Peng B, Zhang Y, Hu DY, et al. Using spatial analysis technique to explore spatial distribution of tuberculosis. *Chin J Health Statistics*, 2007, 24(3): 229–231. (in Chinese)  
彭斌, 张鹰, 胡代玉, 等. 利用空间分析技术探讨结核病发病的空间分布模式. *中国卫生统计*, 2007, 24(3): 229–231.
- [13] Chandrasekaran K, Arivarignan G. Disease mapping using mixture distribution. *Indian J Med Res*, 2006, 123(6): 788–798.
- [14] Jr Rodrigues A, Ruffino-Netto A, De Castilho EA. Spatial distribution of *M. tuberculosis*-HIV coinfection in Sao Paulo State, Brazil, 1991–2001. *Rev Saude Publica*, 2006, 40(2): 265–270.
- [15] Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Commun Stat Theory Methods*, 1997, 26: 1481–1496.
- [16] Randremanana RV, Sabatier P, Rakotomanana F, et al. Spatial clustering of pulmonary tuberculosis and impact of the care factors in Antananarivo city. *Trop Med Int Health*, 2009, 14(4): 429–437.
- [17] Onozuka D, Hagihara A. Geographic prediction of tuberculosis clusters in Fukuoka, Japan, using the space-time scan statistic. *BMC Infect Dis*, 2007, 7: 26.
- [18] Tiwari N, Adhikari CM, Tewari A, et al. Investigation of geo-spatial hotspots for the occurrence of tuberculosis in Almora district, India, using GIS and spatial scan statistic. *Int J Health Geogr*, 2006, 5: 33.
- [19] Oeltmann JE, Varna JK, Ortega L, et al. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak among US-bound Hmong refugees, Thailand, 2005. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(11): 1715–1721.
- [20] Higgs BW, Mohtashemi M, Grinsdale J, et al. Early detection of tuberculosis outbreaks among the San Francisco homeless: trade-offs between spatial resolution and temporal scale. *PLoS One*, 2007, 2(12): e1284.
- [21] Song C, Kulldorff M. Power evaluation of disease clustering tests. *Int J Health Geogr*, 2003, 2(1): 9.
- [22] Tango T. A test for spatial disease clustering adjusted for multiple testing. *Stat Med*, 2000, 19(2): 191–204.
- [23] Tango T, Takahashi K. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. *Int J Health Geogr*, 2005, 4: 11.
- [24] Kulldorff M. Commentary: Geographical distribution of sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in France. *Int J Epidemiol*, 2002, 31: 495–496.
- [25] Zhang ZJ, Carpenter TE, Lynn HS, et al. Location of active transmission sites of *Schistosoma japonicum* in lake and marshland regions in China. *Parasitology*, 2009, 136: 737–746.
- [26] Peng WX, Chen Y, Jiang QW, et al. Spatial analysis of hepatocellular carcinoma and socioeconomic status in China from a population-based cancer registry. *Cancer Epidemiol*, 2010, 34(1): 29–33.
- [27] Mu T, Zhang HN, Sun YH, et al. The trend-surface analysis of childhood tuberculosis in Maoxian based on Geographic Information System (GIS). *Chin J Child Health Care*, 2009, 17(4): 422–427. (in Chinese)  
牧童, 张会娜, 孙永华, 等. 基于GIS的四川茂县儿童结核病疫情趋势面分析. *中国儿童保健杂志*, 2009, 17(4): 422–427.
- [28] Jones RM, Masago Y, Bartrand T, et al. Characterizing the risk of infection from *Mycobacterium tuberculosis* in commercial passenger aircraft using quantitative microbial risk assessment. *Risk Anal*, 2009, 29(3): 355–365.
- [29] Ko G, Thompson KM, Nardell EA. Estimation of tuberculosis risk on a commercial airliner. *Risk Anal*, 2004, 24(2): 379–388.
- [30] Lawson AB. *Bayesian Disease Mapping: Hierarchical Modeling in Spatial Epidemiology*. CRC Press, 2009: 344.
- [31] Souza WV, Carvalho MS, Albuquerque M, et al. Tuberculosis in intra-urban settings: a Bayesian approach. *Trop Med Int Health*, 2007, 12(3): 323–330.
- [32] Shen X, Mei J, Gao Q. Progress on molecular epidemiology of tuberculosis. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2006, 29(2): 118–120. (in Chinese)  
沈鑫, 梅建, 高谦. 结核病分子流行病学研究进展. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(2): 118–120.
- [33] Richardson M, van Lill SW, van Der Spuy GD, et al. Historic and recent events contribute to the disease dynamics of Beijing-like *Mycobacterium tuberculosis* isolates in a high incidence region. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(11): 1001–1011.
- [34] Bishai WR, Graham NM, Harrington S, et al. Molecular and geographic patterns of tuberculosis transmission after 15 years of directly observed therapy. *JAMA*, 1998, 280(19): 1679–1684.
- [35] WHO. *Global tuberculosis control: WHO Report*, 1997: 5–6.
- [36] Jacobson LM, Garcia-Garcia MD, Hernandez-Avila JE, et al. Changes in the geographical distribution of tuberculosis patients in Veracruz, Mexico, after reinforcement of a tuberculosis control programme. *Trop Med Int Health*, 2005, 10(4): 305–311.
- [37] Tanser F, Wilkinson D. Spatial implications of the tuberculosis DOTS strategy in rural South Africa: a novel application of geographical information system and global positioning system technologies. *Trop Med Int Health*, 1999, 4(10): 634–638.

(收稿日期: 2010-05-30)

(本文编辑: 尹廉)