

空间流行病学与分子流行病学结合分析在结核病研究中的应用进展

陈文明 周庆荣 王晓萌 毛辉曙 王萍 周琳 王伟炳

200032 上海,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室,教育部公共卫生安全重点实验室,健康风险预警治理协同创新中心(陈文明、王伟炳); 324100 江山市疾病预防控制中心(周庆荣、毛辉曙、王萍); 310051 杭州,浙江省疾病预防控制中心结防所(王晓萌、周琳)

通信作者:王伟炳, Email: wwb@fudan.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.12.024

【摘要】 空间流行病学和分子流行病学方法在结核病研究中已广泛使用,但二者均具有各自的局限性,而二者的结合则为结核病研究提供了新的思路和方法。文中所有引用文章均来自中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed 和 Web of Science 四个数据库。空间流行病学和分子流行病学结合的方法在国外的结核病研究中已广泛使用,在确定区域地方性的流行菌株基因型、结核病传播方式及危险因素分析、耐药结核病、结核病防控措施等方面均具有重要意义,值得国内该领域的研究学者和疾病防控工作者进行借鉴和学习。

【关键词】 结核病; 空间流行病学; 分子流行病学

基金项目: 英国国际发展部资助的中英全球卫生支持项目(GHSP-CS-OP302); 国家自然科学基金(81673233); 浙江省科技厅重大专项计划项目(2014C03034)

Integration of spatial epidemiology and molecular epidemiology used for study on tuberculosis

Chen Wenming, Zhou Qingrong, Wang Xiaomeng, Mao Huishu, Wang Ping, Zhou Lin, Wang Weibing
Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Social Risks Governance in Health, Shanghai 200032, China (Chen WM, Wang WB); Center for Disease Control and Prevention of Jiangshan, Jiangshan 324100, China (Zhou QR, Mao HS, Wang P); Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China (Wang XM, Zhou L)

Corresponding author: Wang Weibing, Email: wwb@fudan.edu.cn

【Abstract】 Spatial epidemiology and molecular epidemiology have been widely used in the studies of tuberculosis (TB), but each with limitations. Integration of the two methods provides new ideas and methods in TB research. All referenced articles are from CNKI, Wan Fang database, PubMed database and Web of Science database. Method of combining spatial epidemiology and molecular epidemiology has been widely used in determining the local epidemic strains of TB genotype, the transmission mechanism, risk factors of TB, drug-resistant TB, as well as evaluating the effectiveness of TB prevention and control measures. Application of the combined methods is of important significance in the studies of TB, thus worthy to be further introduced to researchers and disease prevention and control workers in this country.

【Key words】 Tuberculosis; Spatial epidemiology; Molecular epidemiology

Fund programs: China UK Global Health Support Programme funded by the UK Department of International Development (GHSP-CS-OP302); National Natural Science Foundation of China (81673233); Provincial Science and Technology Major Projects of Zhejiang (2014C03034)

从全球范围来看,结核病仍然是一个非常严重的公共卫生问题。据 WHO 报告,2014 年全球新发和复治结核病患者 960 万人,我国患者数为 82.6 万,仅次于印度居全球第二。2014 年全国肺结核的发病率为 65.63/10 万,占所有法定报告传染病的 28.9%,病死率达 0.25%^[1]。近年来,空间流行病学

作为流行病学的一个分支得到迅速发展,已被广泛应用于结核病的研究中,包括绘制结核病专题地图、疾病聚集性分析、事态学分析、时空模型建立和结核病防治策略效果评估等方面,对结核病的防治具有重要的指导意义,国内已有这方面的综述^[2-4]。分子流行病学则是将传统流行病学与分子生物

学相结合的一门学科,在结核病近期传播及其危险因素、结核病复发原因、暴发流行的调查、实验室污染的鉴定、内源性复燃和外源性再感染的区分、高危人群的鉴定等方面取得了一系列成果^[5-6]。

但是,空间流行病学和分子流行病学也都具有各自的局限性,为了更加全面地认识和了解结核病、正确认识结核病的流行和传播规律,制定切实有效的控制措施,需要将新的理论和方法应用于结核病研究中。空间流行病学与分子流行病学二者相结合进行分析,可以将空间聚集性分析、时空模型等与基因分型技术、分子进化分析等结合,为研究结核病的流行和传播规律提供了新的思路和方向。本文将对国内外结核病空间流行病学与分子流行病学结合分析的研究进展进行综述。

一、确定区域地方性的流行菌株基因型

运用分子流行病学中的基因分型技术将结核分枝杆菌进行基因分型后,结合结核病患者的家庭地址等空间信息,确定不同地区主要流行的菌株基因型。Richardson 等^[7]采用 IS6110 的方法,对南非 Cape 镇流行的北京基因型菌株亚群 F29 家族菌株进行了基因分型,结果发现菌株中存在 5 个簇,对成簇病例进行了 GPS 定位,结果显示成簇病例在空间分布上是广泛的,提示 F29 基因型菌株是研究区域地方性的流行菌株。Moonan 等^[8]对美国 2005—2009 年培养阳性病例的菌株通过 spoligotyping 和 12 位点结核分枝杆菌散在分布数目可变串联重复顺序分析(MIRU-VNTR)方法进行基因分型确定近期传播病例,并结合其空间信息发现,在南部各州由近期传播造成的菌株谱系主要为欧美谱系,而在西部和东北部各州由近期传播造成的菌株谱系则主要为东亚谱系。

二、确定热点区域及形成原因

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,包括全局分析和局部分析,后者可以用来分析各个具体区域结核病的分布是否具有自相关性,即判断该区域是否为结核病的聚集区域(热点)^[9]。将空间自相关分析所确定的热点区域与患者的结核分枝杆菌基因型信息结合,则可进一步分析热点区域内的菌株特征及其形成的原因。Gurjav 等^[10]对澳大利亚新南威尔士州 2009—2013 年的所有涂片阳性结核病患者进行空间扫描分析发现 4 个热点区域,并结合所有菌株的 24 位点 MIRU 基因分型结果发现,其中一个热点区域中北京型菌株所占的比例明显多于非热点区域,认为基因分型技术与空间分析数据相结合对确定针对性强的防控措施具有指导意义。Séraphin 等^[11]对美国 Florida 州 2009—2013 年的 2 510 例患者采用 spoligotyping 和 24 位点 MIRU-VNTR 进行基因分型,并分别针对感染不同谱系菌株的患者进行时空扫描分析,发现 Haarlem 家族的聚集区域为加拿大移民较多的该州北部农村地区,而北京家族的两个聚集区域则位于其他国家移民较多的该州南部城镇地区。

三、结核病传播方式

分子流行病学中研究结核病传播的前提是假设在一定的时间内,来自于同一传染源的菌株基因型是相同的,定义

具有相同基因型的菌株为“簇”菌株,成簇菌株提示患者可能是近期被同一传染源所感染^[12]。通过对感染成簇菌株的患者进行相关场所的 GPS 定位,即可获得成簇菌株及高危场所等的空间分布特征,进而推断研究区域内结核病传播的方式。

1. 近期传播的主要方式:运用分子流行病学中的基因分型技术可以确定近期传播病例,结合其空间信息对近期传播的方式进行探索,对控制结核病的传播具有指导意义。刘媛等^[13]采用 7 个位点 MIRU-VNTR 基因分型方法,对我国江苏省阜宁县活动性肺结核患者菌株进行基因分型,结果发现 12 个簇,结合成簇患者的空间信息发现,成簇患者的空间分布总体呈散在分布,提示短时间内的偶然接触可能为阜宁县结核病传播的主要方式,主要发生在罗桥镇、吴滩镇、陈集镇。Haase 等^[14]在加拿大蒙特利尔市进行空间扫描研究发现热点区域的基础上,结合所有患者的 IS6110-RFLP 和 spoligotyping 基因分型结果,在国外出生人群最大的结核病高发区中确认了近期传播,认为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会更易发现局部近期传播。

2. 近期传播的主要场所:在基因分型技术获得由近期传播所造成的结核病例的基础上,空间技术则可进一步对病例常去的公共场所进行分析,发现传播的高危场所。Izumi 等^[15]对日本 Shinjuku 市 2003—2011 年所有培养阳性的 643 例病例的菌株采用 IS6110-RFLP 方法进行基因分型分析,结果 43.7% 的病例为成簇患者,然后结合这些患者常去场所的位置信息,发现其中本地居民和无家可归者常去场所在铁路站点附近形成明显的聚集区域,而基因型唯一的病例中却并没有形成聚集区域,说明该市结核病近期传播的主要场所为铁路站点附近。Chamie 等^[16]对乌干达农村地区 Tororo 为期一年的 54 例结核病例进行调查和分析,采用 spoligotyping 方法发现 64% 的病例为基因成簇患者,对患者治疗前 1 个月所去过的公共场所进行空间分析,发现 6 个基因簇中的 5 例患者所去过的场所有重合现象,这些场所包括酒吧、礼拜场所和超市,不仅确定了近期传播的存在,而且找出了传播的高危场所。

3. 高危人群:在结核病的传播中至关重要,确定其人群类型及空间信息能有效地控制结核病的传播。Barnes 等^[17]对美国洛杉矶 162 例培养阳性结核病患者采用 IS6110-RFLP 方法进行基因分型,确定 96 例为成簇患者中无家可归者占大多数,结合其空间位置及去过的空间场所,发现成簇病例中去过 3 个收容所(其中每个至少发现 1 例具有感染性的结核病患者)的人明显多于非成簇患者,因此认为分子流行病学与空间信息的结合比其与接触者调查的结合更容易减少结核病的传播。Ricks 等^[18]采用美国 2005—2009 年国外出生的结核患者的 spoligotyping 和 12 位点 MIRU-VNTR 基因分型结果,并结合其空间信息进行空间扫描研究,其中并未形成任何聚集区域病例就被认为是由复燃所造成的病例,结果发现国外出生的 22 151 例病例中 83.7% 为复燃造成的病例,说明针对国外出生人群的结核病策略应重点放在既往感

染的复燃所造成的结核病。

四、危险因素分析

空间流行病学在结核病的危险因素研究方面也起到重要作用,不仅用于验证传统流行病学的研究结果和发现新的地理相关危险因素,结合分子生物学信息,还可以发现不同基因型结核分枝杆菌的危险因素。Weis等^[19]结合美国德克萨斯州 Tarrant 县 1993—2002 年培养阳性结核病患者的基因分型和患者的空间分布模式进行了分析,结果显示移民较多的地区主要为菌株基因型唯一的患者,而与移民较多地区相邻的地区内则以菌株基因型成簇的患者为主,说明该地区结核病患者的近期传播主要是由移民造成的。Moonan等^[20]对美国 Tarrant 县连续 8 年的所有新培养阳性结核病患者进行分析,将病例的空间信息与 IS6110-RFLP 和 spoligotyping 分型结果相结合,并应用广义估计方程分析模型,发现无家可归、美国出生、非裔美国人、男性、居住于结核病高发地区是感染不同基因型结核分枝杆菌及地理聚集的危险因素($P < 0.05$),并且发现部分结核病高发地区并不是由近期传播造成的。Bishai等^[21]在美国巴尔的摩市研究中先用 IS6110-RFLP 方法进行基因型分型,找出了 84 个成簇病例,通过接触者调查的方法发现其中只有 20 例病例(第 1 组)存在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吸食毒品较为普遍的地区,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,可见地理分析和分子流行病学结合的方法在寻找危险因素方面可以发挥重要作用,且基于地理位置的控制措施比接触者调查更加有效。

五、耐药结核病的传播及扩散机制

耐药结核病治愈率低、死亡率高,对患者造成严重的经济负担,而目前对耐药结核病的认识非常有限,传统的空间流行病学和分子流行病学方法都具有一定的局限性,两种方法的结合则在耐药结核病的研究中有明显的优势。

1. 不同基因型耐药菌株的空间分布:分子流行病学方法可以确定耐药菌株的基因型,结合其空间分布信息,则可确定不同基因型菌株的空间分布特征,为研究耐药菌株的进化提供线索。Cohen等^[22]对南非 KwaZulu-Natal 的 337 株菌株进行全基因测序,发现 Tugela Ferry 基因型为主要的广泛耐药菌株,通过该基因型在本省 11 个地区的地理分布图发现,其分布于全省范围内,在 Umzinyathi 和 Zululand 两个地方所占比例较高,为进一步研究该基因型耐药菌株的耐药进化和传播提供了线索和依据。

2. 耐药菌株的传播方式:Zelner等^[23]对秘鲁利马 2009—2012 年的培养阳性结核病患者进行空间分析,发现部分耐药结核病高发地区与其他地区相比,OR 值为 3.19(95%CI: 2.33~4.36),结合菌株的 24 位点 MIRU-VNTR 分型结果发现,特定基因型的耐多药结核病患者具有明显的空间聚集性,说明该地区的耐多药结核病是由局部传播造成的,阻断传播的措施将会有利于该地区耐多药结核病的控制。Chang等^[24]对 2007—2008 年中国台湾地区的 494 例耐多药结核菌

株采用 spoligotyping 方法进行基因分型,其中 50% 为北京基因型,结合患者的空间信息后,发现耐药率最高的东部地区的菌株以北京型(62.5%)和 Haarlem 型为主(28.1%),其他地区则多种基因型相对均匀分布,提示耐多药菌株在东部地区很可能存在局部传播。

3. 耐药菌株的传播路径:传播路径是传染病研究的热点之一,对防止耐药结核的传播尤为重要。de Beer等^[25]对欧盟地区 2003—2011 年的 2 092 株耐多药/广泛耐药菌株采用 24 位点 MIRU 和 spoligotyping 的方法进行基因成簇分析,发现 45% 为成簇菌株,且其中 50% 的菌株为北京型,结合患者的空间分布信息后发现,东部的爱沙尼亚、立陶宛等国家成簇患者较多,且多数为欧洲地区中已发现的基因型,说明不同国家之间的国际传播为欧洲地区耐多药/广泛耐药结核病传播的主要途径。Ritacco等^[26]对阿根廷 2003—2009 年的 883 株耐多药/广泛耐药菌株采用 IS6110-RFLP 和 spoligotyping 的方法进行基因分型,发现 56% 的菌株形成了 7 个主要簇,结合病例的空间信息分析,耐多药结核病的传播主要来源于 HIV 感染率较高的热点区域,主要位于北部和东北部地区,最大的簇位于东部的 Buenos Aires 及周边地区,其中 10% 的菌株来自于周边邻国(主要为玻利维亚和巴拉圭)的移民。

六、结核病防控措施

运用空间聚集性分析可以确定结核病的热点区域,然后结合该地区内患者的分子生物学信息,可分析热点区域形成的原因,进而制定针对性强的防控措施。Gallego等^[27]对澳大利亚 New South Wales 州 2004—2006 年的 930 例患者的菌株采用 12 位点 MIRU 和 spoligotyping 的方法进行基因分型,发现北京家族菌株占 24.1%, East African Indian 家族菌株占 11.8%,结合其空间位置信息发现,前者均匀分布在该州,而后者则在该州中部具有明显的聚集趋势,因此认为该州在传统的注重北京家族菌株危险性的同时,也应采取相应措施控制 East African Indian 家族菌株的扩散和流行。Prussing等^[28]对美国马里兰州 2004—2010 年的所有培养阳性患者的空间聚集性分析发现两个热点区域,结合热点区域内患者与热点区域外患者的基因分型结果发现,热点区域的形成并非近期传播所造成,而是与热点区域的经济条件差和人口密集有关,因此认为空间分析与分子流行病学技术的结合分析可以更加准确的确定结核病的高危人群并制定有针对性的干预措施。Ribeiro等^[29]通过对巴西维多利亚 2003—2007 年的培养阳性患者菌株进行分子成簇分析,并结合空间聚集分析,发现主要是由该城市周边的一小部分菌株的传播造成的,并认为在近期传播率高的地区周边进行人群筛查可以有效的发现病例。空间信息与基因分型技术的结合,可为发病率高的发展中国家制定有效结核病控制措施提供依据。

综上所述,空间流行病学方法与分子流行病学技术的结合,不仅可以从空间角度去认识结核病的分布,还可以从分子角度去研究结核病的传播模式,在结核病研究中应用越来越广泛,对制定针对性强的区域性防控策略具有重要的指导

意义。空间分析对数据的要求高、数据量大、种类多、不易获得,通常需要应用多种软件,是一项复杂繁琐的工作,对研究者提出了较高要求。分子流行病学方法也要求研究者具有一定的实验技能,各种基因分型方法操作均较为繁琐,造成工作量很大。因此,目前国内将空间流行病学与分子流行病学相结合的研究很少见。在结核病发病率较低的国家如美国、澳大利亚等,分子流行病学实验已成为结核病常规防治工作的一部分,使用较为广泛。在结核病研究中,空间流行病学与分子流行病学相结合的分析方法发挥着无可取代的作用,未来会在耐药结核病的传播机制及制定针对性强的防控措施等方面具有重要意义。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会. 中国卫生和计划生育统计年鉴(2015年)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2015. National Health and Family Planning Commission. China health and family planning statistics yearbook 2015 [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2015.
- [2] 李新旭,周晓农,王黎霞. 结核病空间分布特征及影响因素研究进展[J]. 中国公共卫生,2014,30(1):102-106. DOI:10.11847/zgggs2014-30-01-31. Li XX, Zhou XN, Wang LX. Progress on spatial distribution characteristics and influencing factors of tuberculosis[J]. Chin J Public Health, 2014, 30(1): 102-106. DOI: 10.11847/zgggs2014-30-01-31.
- [3] 应倩,陈坤. 空间分析技术在结核病研究中的应用进展[J]. 疾病监测,2012,27(4):330-334. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2012.4.023. Ying Q, Chen K. Progress in application of spatial analysis in tuberculosis research[J]. Dis Surveill, 2012, 27(4): 330-334. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2012.4.023.
- [4] 孙果梅,高谦,彭文祥. 结核病空间流行病学研究进展[J]. 中华流行病学杂志,2010,31(10):1188-1191. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.10.026. Sun GM, Gao Q, Peng WX. Progress on spatial epidemiology of tuberculosis[J]. Chin J Epidemiol, 2010, 31(10): 1188-1191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.10.026.
- [5] 刘毅,程君,李传友. 结核分枝杆菌基因分型的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(5):375-377. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.05.019. Liu Y, Cheng J, Li CY. Progress on genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2013, 36(5): 375-377. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.05.019.
- [6] 沈鑫,梅建,高谦. 结核病分子流行病学研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志,2006,29(2):118-120. Shen X, Mei J, Gao Q. Advances in the study of molecular epidemiology of tuberculosis[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2006, 29(2): 118-120.
- [7] 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[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2002, 6(11):1001-1011.
- [8] Moonan PK, Ghosh S, Oeltmann JE, et al. Using genotyping and geospatial scanning to estimate recent *Mycobacterium tuberculosis* transmission, United States[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(3): 458-465. DOI: 10.3201/eid1803.111107.
- [9] Krieger N. Place, space, and health: GIS and epidemiology[J]. Epidemiology, 2003, 14(4): 384-385. DOI: 10.1097/01.ede.0000071473.69307.8a.
- [10] Gurjav U, Jelfs P, Hill-Cawthorne GA, et al. Genotype heterogeneity of *Mycobacterium tuberculosis* within geospatial hotspots suggests foci of imported infection in Sydney, Australia[J]. Infect Genet Evol, 2016, 40: 346-351. DOI: 10.1016/j.meegid.2015.07.014.
- [11] Séraphin MN, Lauzardo M, Doggett RT, et al. Spatiotemporal clustering of *Mycobacterium tuberculosis* complex genotypes in Florida: genetic diversity segregated by country of birth[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153575. DOI: 10.1371/journal.pone.0153575.
- [12] Alland D, Kalkut GE, Moss AR, et al. Transmission of tuberculosis in New York City-An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods[J]. N Engl J Med, 1994, 330(24): 1710-1716. DOI: 10.1056/NEJM199406163302403.
- [13] 刘媛,王学高,刘美伶,等. 江苏省阜宁县活动性肺结核病患者分子成簇与空间聚集研究[J]. 中华传染病杂志,2013,31(8): 449-453. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.08.001. Liu Y, Wang XG, Liu ML, et al. A molecular and spatial clustering analysis of active pulmonary tuberculosis patients in Funing county of Jiangsu Province, China[J]. Chin J Infect Dis, 2013, 31(8): 449-453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.08.001.
- [14] Haase I, Olson S, Behr MA, et al. Use of geographic and genotyping tools to characterise tuberculosis transmission in Montreal[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2007, 11(6): 632-638.
- [15] Izumi K, Ohkado A, Uchimura K, et al. Detection of tuberculosis infection hotspots using activity spaces based spatial approach in an urban Tokyo, from 2003 to 2011[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138831. DOI: 10.1371/journal.pone.0138831.
- [16] Chamie G, Wandera B, Marquez C, et al. Identifying locations of recent TB transmission in rural Uganda: a multidisciplinary approach[J]. Trop Med Int Health, 2015, 20(4): 537-545. DOI: 10.1111/tmi.12459.
- [17] Barnes PF, Yang ZH, Preston-Martin S, et al. Patterns of tuberculosis transmission in Central Los Angeles[J]. JAMA, 1997, 278(14): 1159-1163. DOI: 10.1001/jama.1997.03550140051039.
- [18] Ricks PM, Cain KP, Oeltmann JE, et al. Estimating the burden of tuberculosis among foreign-born persons acquired prior to entering the U.S., 2005-2009[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27405. DOI: 10.1371/journal.pone.0027405.
- [19] Weis SE, Oppong JR, Denton CJ, et al. Foreign-born status and geographic patterns of tuberculosis genotypes in Tarrant county, Texas[J]. Prof Geogr, 2007, 59(4): 478-491. DOI: 10.1111/j.1467-9272.2007.00636.x.
- [20] Moonan PK, Bayona M, Quitugua TN, et al. Using GIS technology to identify areas of tuberculosis transmission and incidence[J]. Int J Health Geogr, 2004, 3(1): 23. DOI: 10.1186/1476-072X-3-23.
- [21] Bishai WR, Graham NMH, Harrington S, et al. Molecular and geographic patterns of tuberculosis transmission after 15 years of directly observed therapy[J]. JAMA, 1998, 280(19): 1679-1684. DOI: 10.1001/jama.280.19.1679.
- [22] Cohen KA, Abeel T, Manson McGuire A, et al. Evolution of extensively drug-resistant tuberculosis over four decades; whole genome sequencing and dating analysis of mycobacterium tuberculosis isolates from KwaZulu-Natal[J]. PLoS Med, 2015, 12(9): e1001880. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001880.
- [23] Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, et al. Identifying hotspots of multidrug-resistant tuberculosis transmission using spatial and molecular genetic data[J]. J Infect Dis, 2016, 213(2): 287-294. DOI: 10.1093/infdis/jiv387.
- [24] Chang CW, Wu MH, Chuang PC, et al. Characteristics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan: a population-based study[J]. Infect Genet Evol, 2011, 11(3): 633-639. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.01.021.
- [25] de Beer JL, Ködmön C, van der Werf MJ, et al. Molecular surveillance of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis transmission in the European Union from 2003 to 2011[J]. Eurosurveillance, 2014, 19(11): 20742. DOI: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.11.20742.
- [26] Ritacco V, López B, Ambroggi M, et al. HIV infection and geographically bound transmission of drug-resistant tuberculosis, argentina[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(11): 1802-1810. DOI: 10.3201/eid1811.120126.
- [27] Gallego B, Sintchenko V, Jelfs P, et al. Three-year longitudinal study of genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in a low prevalence population[J]. Pathology, 2010, 42(3): 267-272. DOI: 10.3109/00313021003631346.
- [28] Prussing C, Castillo-Salgado C, Baruch N, et al. Geo-epidemiologic and molecular characterization to identify social, cultural, and economic factors where targeted tuberculosis control activities can reduce incidence in Maryland, 2004-2010[J]. Public Health Rep, 2013, 128 Suppl 3: 104-114.
- [29] Ribeiro FKC, Pan W, Bertolde A, et al. Genotypic and spatial analysis of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a high-incidence urban setting[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(5): 758-766. DOI: 10.1093/cid/civ365.

(收稿日期:2016-07-14)

(本文编辑:王岚)