

陕西省2009—2013年手足口病疫情时空流行特征分析

白尧 刘昆 谷旭 张康军 袁筱婕 邵中军

710032 西安,空军军医大学军事预防医学系军队流行病学教研室(白尧、刘昆、张康军、袁筱婕、邵中军);710054 西安市疾病预防控制中心传染病预防控制科(白尧);261021 潍坊医学院公共卫生与管理学院流行病与卫生统计学教研室(谷旭)

白尧、刘昆同为第一作者

通信作者:邵中军, Email:13759981783@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.09.003

【摘要】目的 探讨陕西省手足口病疫情的时空演变规律,为优化手足口病的防控策略提供科学依据。**方法** 2009—2013年手足口病疫情个案数据来源于中国疾病预防控制信息系统,同期人口数据和国内生产总值(GDP)数据来源于陕西省统计年鉴,采用R3.4.1、ArcGIS 10.2和SaTScan 9.2软件进行时空流行病学分析,采用基于Power-law算法的时空多成分模型分析手足口病的时空演变特征。**结果** 2009—2013年陕西省累计报告手足口病229 904例,年均发病率122.50/10万;手足口病季节性明显,4—7月病例数占总病例数的71.71%,高发病率县(区)主要分布在关中地区的中东部区域;时空扫描分析显示,2009—2013年陕西省疫情的一类聚集区固定在以西安市为中心的陕西省中部和东南部, $RR=2.24$ (95%CI:2.18~3.08);基于Power-law算法的时空多成分模型结果显示:陕西省手足口病疫情受先前时段疫情影响较大的县(区)主要有渭南市潼关县和蒲城县、西安市未央区(时间自相关成分值分别为1.14、0.97和0.89);本地发病风险较大的县(区)主要有渭南市华阴市、西安市长安区和雁塔区(局部特性成分值分别为5.08、4.12和4.08);疫情受临近区域影响较大的县(区)主要是西安市莲湖区和高陵县、咸阳市武功县(空间流行成分值分别为2.12、2.08和1.77)。2009—2012年陕西省的优势循环血清型为肠道病毒71型,2013年则变迁为其他肠道病毒。**结论** 陕西省手足口病疫情存在显著的时空异质性,疾病高发区采取针对性措施利于控制手足口病疫情。

【关键词】 手足口病;时空分布规律;Power-law算法

基金项目:国家传染病防治科技重大专项(2017ZX10105011);国家自然科学基金面上项目(81373058);陕西省自然科学基础研究计划项目(2017JQ8015);陕西省卫生计生科研基金项目(2016A002)

Analysis on the spatial-temporal characteristics of hand-foot-mouth disease in Shaanxi province, 2009–2013 Bai Yao, Liu Kun, Gu Xu, Zhang Kangjun, Yuan Xiaojie, Shao Zhongjun

Department of Epidemiology, School of Military Preventive Medicine, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China (Bai Y, Liu K, Zhang KJ, Yuan XJ, Shao ZJ); Department of Infection Disease Control and Prevention, Xi'an Center for Disease Prevention and Control, Xi'an 710054, China (Bai Y); Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health and Management, Weifang Medical College, Weifang 261021, China (Gu X)

Bai Yao and Liu Kun are the first authors who contributed equally to the article.

Corresponding author: Shao Zhongjun, Email: 13759981783@163.com

【Abstract】Objective To study the spatial-temporal dynamical features of hand-foot-mouth disease (HFMD) in Shaanxi Province, so as to provide evidence for the development of relative prevention and control programs on HFMD. **Methods** Surveillance data of HFMD was collected from the China Information System for Diseases Control and Prevention from 2009 to 2013. Related data on population and gross domestic product (GDP) was obtained from Shaanxi Statistical Yearbook. Statistical tools as R3.4.1, ArcGIS 10.2 and SaTScan 9.2 software were used to describe the spatial-

temporal distribution of the disease. Power-law method on spatial-temporal-multicomponent model was used to analyze the spatial-temporal evolution of the HFMD epidemics in Shaanxi Province.

Results A total of 229 904 cases of HFMD were reported in Shaanxi Province from 2009 to 2013, with an average annual incidence as 122.50 per 100 000. Obvious seasonal characteristics were noticed, with 71.71% of the total cases identified between April and July. Counties with high incidence were mainly distributed in the mid-and east parts of Guanzhong area. Through temporal and spatial scan statistics, we identified that Class I clustering area was fixed to the central and southeast regions of Shaanxi province which were around Xi'an City between 2009 and 2013, with the relative risk (*RR*) as 2.24, ranging from 2.18 to 3.08. Results from Power-law analysis showed that the continuous follow-up impact from the previous HFMD epidemics appeared strong in Tongguan, Pucheng districts of Weinan City and Weiyang district of Xi'an, with autoregressive components as 1.14, 0.97 and 0.89, respectively. The risk of HFMD seemed high in Huayin city, Changan and Yanta districts and with the endemic components as 5.08, 4.12 and 4.08, respectively. Impact of the epidemics on nearby districts was largely seen in Lianhu district of Xi'an, Wugong district of Xianyang and Gaoling district of Xi'an with epidemic components as 2.12, 2.08 and 1.77, respectively. The etiological constituents of HFMD were mainly Enterovirus 71 between 2009 and 2012, while HFMD was mainly caused by other entero-viruses, in 2013. **Conclusion** Significant spatial-temporal heterogeneity of HFMD was seen in Shaanxi province, which called for specific strategies to be developed in the highly endemic areas.

【Key words】 Hand-foot-mouth disease; Spatial-temporal epidemiological characteristics; Power-law method

Fund programs: China Special Grant for the Prevention and Control of Infection Diseases (2017ZX10105011); Surface project of National Natural Science Foundation of China (81373058); Natural Science Foundation Project of Shaanxi Province (2017JQ8015); Shaanxi Provincial Health and Family Planning Research Foundation (2016A002)

手足口病是一种由多种人肠道病毒引起、主要发生于≤5岁儿童的急性传染病,病原以肠道病毒71型(EV71)和柯萨奇病毒A组16型(Cox A16)两种血清型较为常见,容易出现脑炎、肺水肿和心肌炎等严重并发症,甚至死亡,病情进展快,尚无特效治疗药物,严重威胁儿童生命健康^[1-2]。我国于2008年5月2日将手足口病纳入丙类传染病报告管理,加大了对疾病的监测力度^[3];2016年全球首个EV71灭活疫苗在我国获批上市销售^[4]。手足口病流行特征具有显著的时间和空间聚集性趋势,在各地区流行呈现差异性^[5-6]。基于Power-law算法的时空多成分模型是在考虑了传染病长期趋势、季节效应及发病数据可能存在的过度离散性的基础上,通过对确定性空间权重矩阵再处理,定义了多种类型的空间传播方式,从而有效解决了数据的空间异质性问题,很好地模拟传染病的时空蔓延规律^[7-9]。本研究针对2009—2013年陕西省手足口病疫情,应用回顾性时空扫描分析和基于Power-law算法的时空多成分模型重点探讨手足口病疫情的时空流行特征及病原体演变规律,为优化疾病防控措施提供科学依据。

资料与方法

1. 数据来源:陕西省2009年1月1日至2013年12月31日手足口病疫情个案数据来源于《中国疾病预防控制信息系统》中的传染病报告系统。手足口

病病例定义分为临床诊断病例、实验室确诊病例、重症病例,参照原卫生部《手足口病防控指南(2009版)》以及《手足口病诊疗指南(2010版)》中的有关定义^[2]。同期人口数据和GDP数据来源于陕西省统计年鉴。

2. 研究方法:

(1)描述统计:使用Excel 2007、SPSS 20.0软件进行统计学描述,按发病时间整理陕西省2009—2013年个案疫情数据,绘制每年逐月发病数分布图呈现疾病季节性和周期性变化。根据年均发病率将所有县(区)分为四类:低发病区,年均发病率<60.00/10万;中等发病区,年均发病率为60.01/10万~150.00/10万;较高发病区,年均发病率为150.01/10万~200.00/10万;高发病区,年均发病率>200.01/10万。应用ArcGIS 10.2软件将手足口病各县(区)发病率与行政区划地图空间关联,分级渲染,绘制发病率空间分布图,同时绘制各年份手足口病病原构成在不同地区的分布特点。陕西省关中地区指由西安、宝鸡、咸阳、渭南、铜川、杨凌示范区构成的渭河平原区域。

(2)时空扫描统计分析:应用SaTScan 9.2软件对陕西省107个县(区)2009—2013年手足口病病例数、地理经纬度、人口数根据空间位置分年度进行时空聚集性分析^[10]。以<总人口50%为空间尺度,<90%的研究时间为时间尺度扫描计算确定陕西省手足口病发病聚集区。其分析原理为:对于服从

Poisson 分布的发病资料采用概率模型对不同区域间非均匀的人口密度进行校正,建立一个可改变位置及大小的圆柱或窗口(柱的横截面为空间维度窗口,纵截面为时间维度窗口),窗口移动扫描过程中通过似然比函数(log likelihood ratio, LLR)测算窗口内与窗口外发病情况的相对风险,从而发现时间、空间聚集性的存在。测算公式如下:

$$LLR = \log(c/n)c([C-c]/[C-n])(C-c)$$

公式中 C 代表研究期间 HFMD 总病例数, c 代表移动扫描窗口内手足口病的病例数, n 代表移动扫描窗口内预期病例数。扫描过程运用蒙特卡罗方法重复 999 次进行统计学检验,直到获得通过检验的似然比最大窗口。当检验统计量 LLR 的假设检验 $P < 0.01$ 时,认为扫描窗口内外 RR 值的差异有统计学意义,即该区域存在聚集性^[9]。聚集分析过程中被首先扫描探测到且 LLR 值最大者定义为一级聚集区,其他有统计学意义 LLR 值的扫描窗口定义为二级聚集区。

(3)时空联合分析:采用时空多成分模型分析。该模型是在带人口迁徙特征的泊松分支过程模型(Possion branching process model with immigration)的基础上扩展而来,它将区域内传染病发病风险分为3个成分:时间自相关(autoregressive)成分反映过去时段疫情在时间维度上对后续疫情产生的影响,局部特性(endemic)成分反映疫情的本地风险,空间流行(epidemic)成分反映临近区域对目标区域疫情产生的影响。假设研究区域分为 n 块,对于区域 i ($i \in 1, 2, 3, \dots, m$) 的发病人数为 $Y_{i,t}$,则时空多成分模型可写为:

$$\begin{aligned} \mu_{i,t} &= e_{i,t} \nu_{i,t} + \lambda_{i,t} Y_{i,t-1} + \theta_{i,t} \sum_{i \neq j} (w_{i,j} Y_{i-1,j}) \\ \log(\nu_{i,t}) &= \alpha_0 + \alpha_i + \beta_s + z^T \alpha + S_{eff} \\ S_{eff} &= \left\{ \sum_{s=1}^S [k_s \sin(\varphi_s t) + \delta_s \cos(\varphi_s t)] \right\} \\ \log(\lambda_{i,t}) &= \gamma_0 + \gamma_i + \mu^T \gamma \\ \log(\theta_{i,t}) &= \beta_0 + \beta_i + \kappa^T \beta \end{aligned}$$

式中, $\mu_{i,t}$ 是 $Y_{i,t}$ 作为负二项分布的条件均值; $e_{i,t}$ 是区域 i 在时间 t 的偏移变量,本研究采用人群密度作为偏移变量; $\nu_{i,t}$ 、 $\lambda_{i,t}$ 和 $\theta_{i,t}$ 分别定义为模型中的局部特性成分、时间自相关成分和空间流行成分; α_0 、 γ_0 和 β_0 为3种成分各自的常数项; α_i 、 γ_i 和 β_i 为各自成分的随机效应,服从均值为 0 的正态分布; β 和 S_{eff} 分别表示长期趋势和季节效应, $\varphi_s = 2\pi S/freq$,其中 S 和 $freq$ 分别代表周期数和频率; z^T 、 μ^T 和 κ^T 是各自成分纳

入的协变量矩阵; $w_{i,j}$ 是空间权重矩阵。协变量效应可分别纳入到3种成分中,而 α 、 γ 和 β 分别代表了协变量 z^T 、 μ^T 和 κ^T 对局部特性成分、时间自相关成分和空间流行成分的作用强度,模型优劣评价通过赤池信息量准则(akaike information criterion, AIC)完成。

基础模型中的局部特性成分控制了模型的长期趋势和季节特性,并纳入人口数据和GDP数据作为偏移变量;空间成分中对空间权重矩阵的定义选择一阶临近(疫情只向临近区域扩散);Power-law 算法中的最大阶数选择 10;考虑到人口流动对手足口病传播影响明显,输出结果中 Covariate(ar) 和 Covariate(end) 表示将流动儿童与本地儿童比值作为协变量纳入到时间自相关成分、局部特性成分中。

本研究采用 Power-law 算法对 2009—2013 年陕西省县(区)手足口病逐日疫情数据通过基础模型、Power-law、Covariate(ar)、Covariate(end) 的不同组合构建多时空成分模型。从时间自相关、局部特性成份、空间流行3种成份值来进行时空联合分析;为检验模型的实际效果,单独对 2013 年手足口病高发区的县(区)应用最优模型分析疾病的时空演变规律,相关分析采用 R3.4.1 软件的 surveillance 程序包实现^[11]。

结 果

1. 流行概况:2009—2013 年陕西省手足口病累计报告 229 904 例,其中重症 3 071 例(占比 1.43%),死亡 108 例;历年发病呈现一升一降的反复波动趋势,发病率依次为 77.82/10 万、155.26/10 万、84.80/10 万、154.46/10 万、140.18/10 万,年均发病率 122.50/10 万。2009—2013 年手足口病每年的流行高峰时间一致,均为春夏季高发,4—7 月病例数占全年病例数的 71.71%,但 2012 年 10—11 月也出现较为明显的小高峰,见图 1。陕西省 107 个县(区)均有报告病例,但发病呈现明显的地区聚集性,主要集

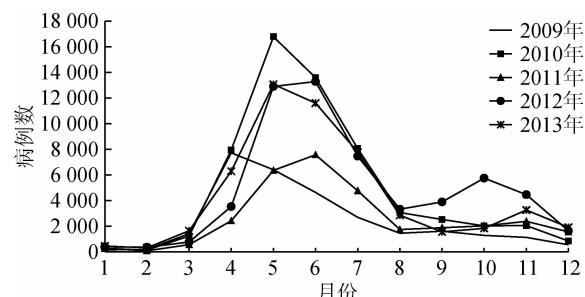


图 1 2009—2013 年陕西省手足口病疫情时间分布

中在西安市、渭南市、咸阳市；尤其是西安市病例数最多，占陕西省手足口病总病例数的41.07%；年均发病率 $>200.00/10$ 万的高发病县(区)有9个，分别为西安市未央区、长安区、雁塔区、高陵县和莲湖区，渭南市华阴市、潼关县、蒲城县，咸阳市武功县，见图2。5年间陕西省报告病例中，男性(139 816例)多于女性(90 088例)，男女比1.56:1；≤5岁儿童病例占总数的91.44%；病例以散居儿童和幼托儿童为主，占总病例的95.97%。

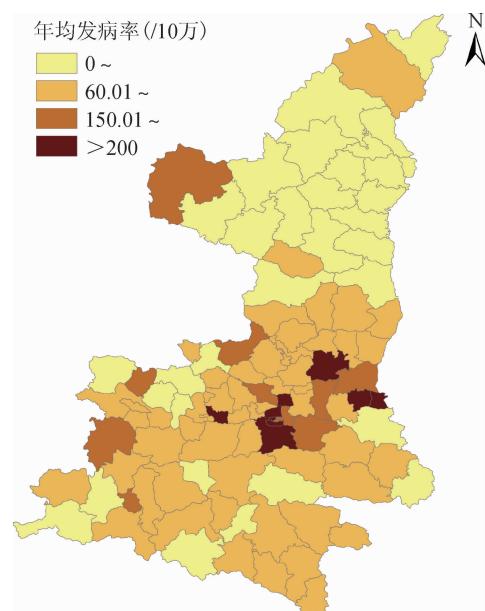


图2 2009—2013年陕西省手足口病发病率空间分布

2. 高发聚集区分析结果：时空扫描分析结果显示，2009—2013年陕西省手足口病疫情的一类聚集区位置相对固定，位于以西安市为中心的陕西省中部和东南部县(区)，其中2009年有42个县(区)，聚集时间从4月10日至6月7日， $RR=2.57$ ；2010年有21个县(区)，聚集时间从4月25日至5月31日， $RR=2.73$ ；2011年有26个县(区)，聚集时间从4月18日至6月11日， $RR=3.08$ ；2012年有16个县(区)，聚集时间从4月10日至6月20日， $RR=2.80$ ；2013年有26个

县(区)，聚集时间从4月8日至6月6日， $RR=2.18$ 。5年间，二类聚集区累计有25个县(区)，位置不固定，呈散在分布， RR 值介于1.46~2.20之间。见图3和表1。

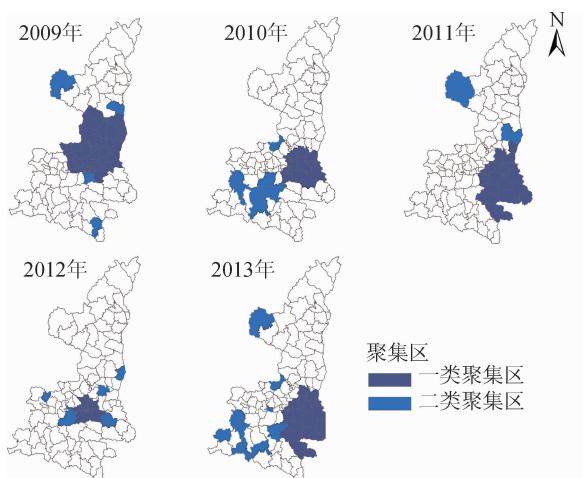


图3 2009—2013年陕西省手足口病发病时空聚集性扫描

3. 时空联合分析：对陕西省县(区)层面手足口病逐日疫情数据构建6个时空成分模型，基于Power-law算法的两个时空多成分模型明显优于其他模型，而不含协变量的基础模型+Power-law算法+协变量纳入到局部特性成分[Covariate(end)]的时空多成分模型为最优模型(AIC最小值为9 517)，此时模型中时间自相关成分、局部特性成分和空间流行成分值分别为0.190(95%CI: 0.175~0.224)、0.005(95%CI: 0.002~0.008)、0.009(95%CI: 0.004~0.014)，显示出陕西省手足口病疫情存在显著的时间自相关性、局部特性和空间流行特性。见表2。

基于最优模型对陕西省9个手足口病高发病县(区)(年均发病率 $>200.00/10$ 万)的2013年疫情拟合分析显示，就时间自相关成分而言，渭南市潼关县和蒲城县、西安市未央区的手足口病疫情受先前时段疫情的影响较大，3个区域的时间自相关成分值分别为1.14、0.97、0.89，且时段主要集中在3—5月；在控制季节效应后，渭南市华阴市、西安市长安区和

表1 2009—2013年陕西省手足口病疫情时空扫描分析结果

年份	聚集区类型	聚集中心	聚集半径(km)	位置	聚集时间	涉及县(区)数	RR值	P值
2009	一类聚集区	西安市阎良区	96.5	陕西省中部	2009年4月10日至6月7日	42	2.57	<0.001
	二类聚集区	无	-	位置不固定	2009年5月10—31日	4	1.94	<0.001
2010	一类聚集区	渭南市蒲城县	42.3	陕西省中东部	2010年4月25日至5月31日	21	2.73	<0.001
	二类聚集区	无	-	位置不固定	2010年4月30日至5月31日	9	1.46	<0.001
2011	一类聚集区	商洛市商州区	41.6	陕西省东南部	2011年4月18日至6月11日	27	3.08	<0.001
	二类聚集区	无	-	位置不固定	2011年5月1—25日	4	2.13	<0.001
2012	一类聚集区	西安市莲湖区	10.9	陕西省关中中部	2012年4月10日至6月20日	16	2.80	<0.001
	二类聚集区	无	-	位置不固定	2012年10月18日至11月8日	5	1.68	<0.001
2013	一类聚集区	商洛市商州区	44.1	陕西省东南部	2013年4月8日至6月6日	26	2.18	<0.001
	二类聚集区	无	-	位置不固定	2013年11月6日至12月31日	10	2.20	<0.001

雁塔区的局部特性成分值较大,分别为5.08、4.12和4.08,提示这些县(区)的手足口病发病的本地风险水平较高;对于空间流行成分而言,西安市莲湖区和高陵县、咸阳市武功县较大,局部特性成分值分别为2.12、2.08和1.77,提示这些县(区)的手足口病疫情受临近县区的影响较大。尤其是,渭南市蒲城县、咸阳市武功县的空间流行成分和时间自相关成分值较大,而局部特性成分值较小,提示该区域的手足口病疫情容易同时受临近县(区)和先前时段疫情的影响,且这种影响大于本地发病风险对疫情的影响。见图4。

4. 病原学时空分布特征:2009—2013年陕西省手足口病共报告实验室确诊病例6 530例,病原学诊

断比例为2.84%,其中EV71占44.52%(2 907例),Cox A16占19.02%(1 242例),其他肠道病毒占36.46%(2 381例)。但各年份的总体病原构成不同,2009—2012年陕西省的优势循环血清型为EV71,2013年则变迁为其他肠道病毒,见表3。陕西省手足口病病原构成时空分布存在差异,2009、2011年陕西省11个地市的优势循环血清型均为EV71;2010年除西安市、宝鸡市、咸阳市、延安市、安康市、商洛市外,其余地市的优势循环血清型为EV71;2012年除杨陵示范区外,其余地市的优势循环血清型为EV71;2013年除杨陵示范区外,其余地市的优势循环血清型为其他肠道病毒,见图5。

表2 2009—2013年陕西省手足口病疫情的时空多成分模型

时空多成分模型类型	时间自相关成分值 (95%CI)	空间流行成分值 (95%CI)	局部特性成分值 (95%CI)	赤池信息量准则 (AIC)
基础模型+Power-law算法	0.190(0.175~0.224)	0.005(0.002~0.008)	0.009(0.004~0.014)	9 518
基础模型+协变量纳入到时间自相关成分[Covariate(ar)]	0.187(0.175~0.224)	0.008(0.004~0.010)	0.021(0.017~0.028)	10 054
基础模型+协变量纳入到局部特性成分[Covariate(end)]	0.187(0.177~0.226)	0.008(0.005~0.011)	0.021(0.017~0.028)	10 048
基础模型+Power-law算法+协变量纳入到时间自相关成分[Covariate(ar)]	0.190(0.175~0.224)	0.005(0.002~0.008)	0.009(0.004~0.016)	9 528
基础模型+Power-law算法+协变量纳入到局部特性成分[Covariate(end)]	0.190(0.175~0.224)	0.005(0.002~0.008)	0.009(0.004~0.014)	9 517

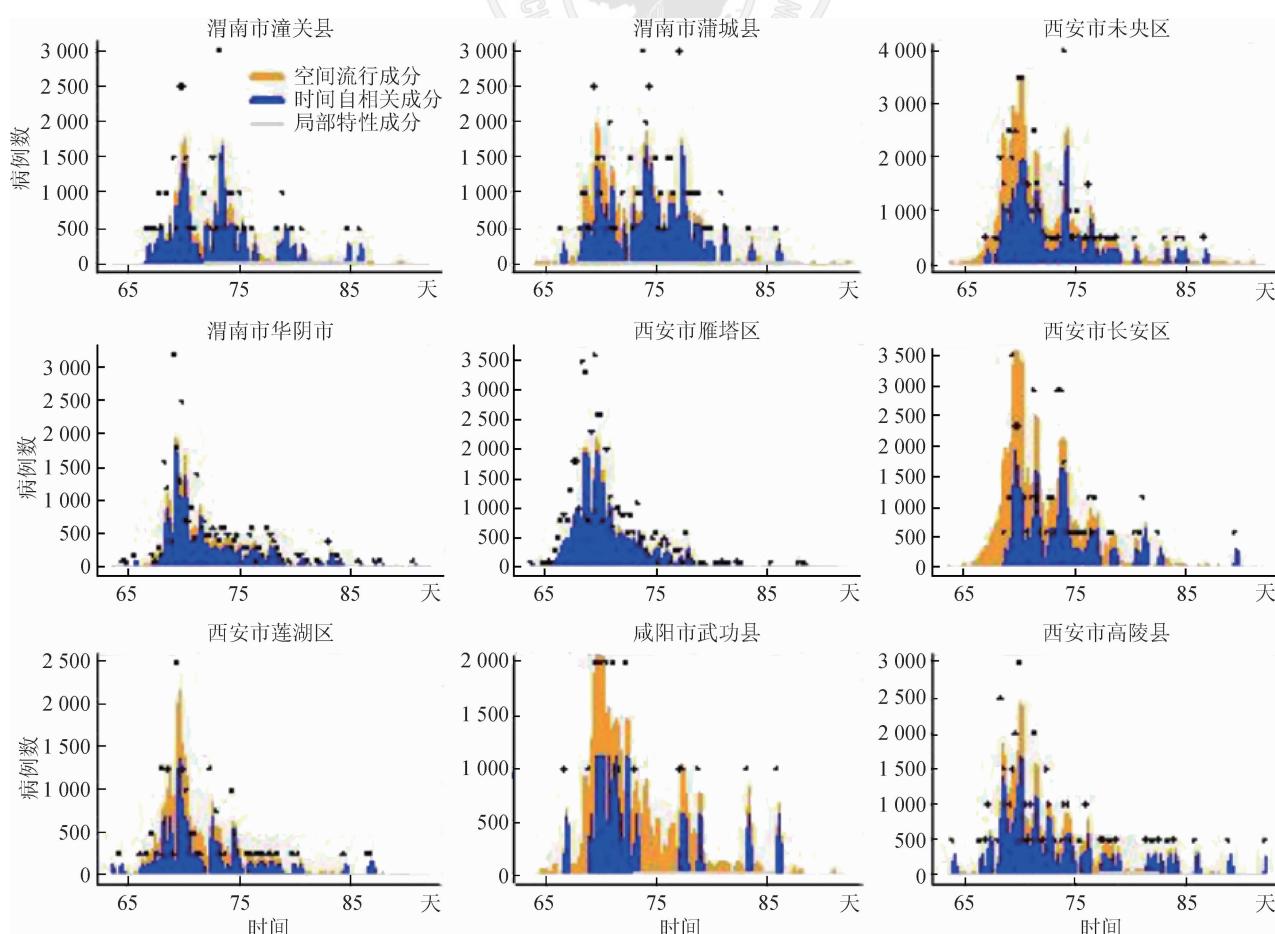


图4 2013年陕西省手足口病高发县(区)的时空联合分析

表3 2009—2013年陕西省手足口病病原学诊断检测结果

年份	实验室 诊断病例	肠道病毒71型		柯萨奇病毒 A组16型		其他肠道病毒	
		例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
2009	230	199	86.52	17	7.39	14	6.09
2010	1 097	489	44.58	409	37.28	199	18.14
2011	846	545	64.42	105	12.41	196	23.17
2012	1 873	1 073	57.29	345	18.42	455	24.29
2013	2 484	601	24.20	366	14.73	1517	61.07

讨 论

我国自2008年将手足口病纳入法定传染病报告管理以来,陕西省近年的手足口病发病数一直处于高位水平,疾病防控形势严峻。手足口病作为一种重点防控的传染病,明确疾病的时空流行特征,对如何采取针对性的防控措施、合理分配资源具有重要意义。本研究重点分析了陕西省人间手足口病疫情的流行特征和病原学分布特征,基于量化评估的

时空多成分Power-law算法的模型对于从宏观层面掌握疾病时空演变规律大有帮助。

本研究结果表明,陕西省手足口病疫情在时间、空间分布上存在一定的差异。时间分布上,发病高峰主要出现在每年的4—7月,这与国内其他地区报道基本一致^[12-13],分析其原因主要是,4—7月为气温适宜、相对湿度大、日照时间长,有利于手足口病病原在外环境存活,另一方面此时幼儿正值在园在学期间,活动增多,从而导致此时段手足口病发病风险较大。空间分布上,陕西省疫情高发区域主要集中在西安市未央区、长安区和雁塔区、渭南市华阴市、潼关县和蒲城县、咸阳市武功县等地,分析可能的原因是上述地区属于陕西省关中地区中东部区域,人口稠密、流动性大,旧城改造发展快、外环境状况差,从导致手足口病的持续高发。

本研究分析表明,陕西省高发地区手足口病疫情存在显著的时空异质性。对于局部特性成分值较

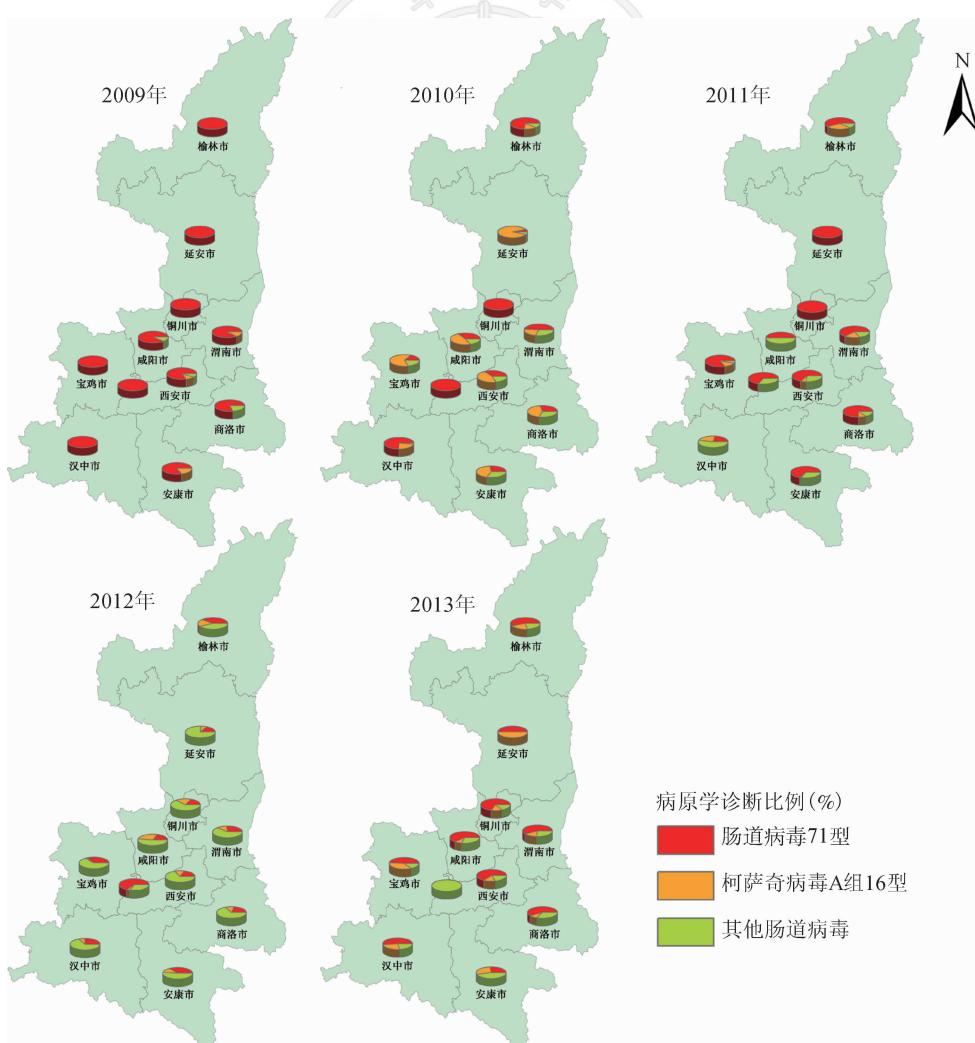


图5 2009—2013年陕西省手足口病病原学时空分布

大的渭南市华阴市、西安市长安区和雁塔区等区域,可能由于上述地区一直为疫源地,本地发病风险偏高,这些地区需要持续做好手足口病患者的管理和消毒、爱国卫生运动等工作,降低本地外环境中肠道病毒的含量。对时间自相关成分值较大的渭南市潼关县和蒲城县、西安市未央区等区域,重点应加强疫情预测预警分析与科学研判,及早发现并控制聚集性或暴发疫情,减少续发病例。对空间流行成分值较大的西安市莲湖区和高陵县、咸阳市武功县等区域,重点需要关注周边邻近区域的疫情动态走势,加强联防联动,以减少区域内的外来病例或交叉感染病例。而对于同时受到临近县(区)和先前时段疫情共同影响的渭南市蒲城县、咸阳市武功县等区域(空间流行成分值、时间自相关成分值均较大),需要在加强本地聚集性或暴发疫情控制工作的同时也应注意与周边邻近区域联防联动才能降低疫情的蔓延。

陕西省手足口病的病原构成呈现出不同年份、不同地区的流行分布存在差异,大多数年份陕西省各地区的的优势循环血清型为EV71,但也同时存在2013年以其他型别肠道病毒为主,部分地区以Cox A16为主的特点,这与其他相关研究报道基本一致^[12-14]。其主要原因是手足口病病原存在种类多、循环波动、难预测的特点,不同血清型病毒的传播能力不同,从而影响到不同年份、不同地区的疫情状况存在差异。

综上所述,鉴于手足口病发病的重点人群以≤5岁的散居儿童和幼托儿童为主,主要高发时段为每年春夏季,疫情存在显著的时空异质性,因此在手足口病防控过程中要在不同时段、不同区域针对性地采取措施,做好早期预警、分级响应,合理配置资源,通过推广规范化消毒和手卫生的措施切断传播途径,以及倡导EV71疫苗接种保护易感人群来更好地控制各地区的手足口病疫情。同时,对于手足口病病原学研究目前仍不够全面细致,今后手足口病病原学检测应重视对其他型别肠道病毒的检测,并进一步分型,以明确手足口病病原的变异、病原谱的变化以及对疫情的影响程度。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 中国疾病预防控制中心. 手足口病预防控制指南(2009年版)[EB/OL]. (2009-06-12) [2017-09-30]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/bl/szkb/jszl_2275/200906/t20090612_24707.html.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版)[EB/OL]. (2010-04-20) [2017-09-30]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3586/201004/46884.shtml>.
- [3] 常昭瑞,张静,孙军玲,等. 中国2008—2009年手足口病报告病例流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(7): 676-680. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.07.009.
- [4] Chang ZR, Zhang J, Sun JL, et al. Epidemiological features of hand, foot and mouth disease in China, 2008–2009 [J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32(7): 676–680. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.07.009.
- [5] 食药讯. 全球首个肠道病毒71型灭活疫苗在我国获批上市[J]. 首都食品与医药, 2016(5):43.
- [6] Food and Medicine News. The World's First Enterovirus type 71 inactivated vaccines approved listed in China [J]. Capit Food Med, 2016(5):43.
- [7] 肖革新,许艳,马家奇,等. 中国手足口病影响因素广义估计方程分析[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(9): 1225-1227. DOI: 10.11847/zggws2012-28-09-31.
- [8] Xiao GX, Xu Y, Ma JQ, et al. Analysis of influencing factors of hand-foot-mouth disease in China using generalized estimation equation [J]. Chin J Public Health, 2012, 28 (9) : 1225-1227. DOI: 10.11847/zggws2012-28-09-31.
- [9] Verguet S, Johri M, Morris SK, et al. Controlling measles using supplemental immunization activities: a mathematical model to inform optimal policy [J]. Vaccine, 2015, 33 (10) : 1291-1296. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.11.050.
- [10] Geilhufe M, Held L, Skrøvseth SO, et al. Power law approximations of movement network data for modeling infectious disease spread [J]. Biometr J, 2014, 56(3): 363-382. DOI: 10.1002/bimj.201200262.
- [11] Meyer S, Held L. Power-law models for infectious disease spread [J]. Ann Appl Stat, 2014, 8 (3) : 1612-1639. DOI: 10.1214/14-AOAS743.
- [12] Paul M, Held L. Predictive assessment of a non-linear random effects model for multivariate time series of infectious disease counts [J]. Stat Med, 2011, 30 (10) : 1118-1136. DOI: 10.1002/sim.4177.
- [13] Wang C, Li X, Zhang YJ, et al. Spatiotemporal cluster patterns of hand, foot, and mouth disease at the county level in mainland China, 2008–2012 [J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0147532. DOI: 10.1371/journal.pone.0147532.
- [14] Meyer S, Held L, Höhle M. Spatio-temporal analysis of epidemic phenomena using the R package surveillance [J]. J Stat Softw, 2017, 77(11):1-55. DOI: 10.18637/jss.v077.i11.
- [15] 王彦霞,许汴利,陈豪敏,等. 河南省2008—2010年手足口病流行趋势及病原学分析[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(8): 761-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2012.08.020.
- [16] Wang YX, Xu BL, Chen HM, et al. Analysis of epidemiological trends and etiology of hand-foot-mouth disease in Henan Province from 2008 to 2010 [J]. Chin J Prev Med, 2012, 46(8): 761-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2012.08.020.
- [17] 孙春云,林琳,刘渠,等. 深圳市龙岗区2008—2011年手足口病流行趋势分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(8):674-676.
- [18] Sun CY, Lin L, Liu Q, et al. Analysis of epidemiology on hand-foot-mouth disease in Longgang district of Shenzhen city, 2008–2011 [J]. Chin J Dis Control Prev, 2013, 17(8):674-676.
- [19] 黄学勇,康锴,许玉玲,等. 2008—2011年河南省手足口病患儿病原学监测结果[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(10): 883-887. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2012.10.005.
- [20] Huang XY, Kang K, Xu YL, et al. Etiology surveillance of hand-foot-mouth disease in Henan province between 2008 and 2011 [J]. Chin J Prev Med, 2012, 46 (10) : 883-887. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2012.10.005.

(收稿日期:2017-11-16)

(本文编辑:斗智)