

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

李艺璇 王岳 王伟炳 陆一涵[△]

(复旦大学公共卫生学院流行病学教研室 上海 200032)

【摘要】 目的 建立上海、浙江地区手足口病动力学模型,分析手足口病发展规律和流行情况,预测不同疫苗覆盖场景下疾病的变化趋势。**方法** 建立包含疫苗接种在内的8个仓室结构的系统动力学模型,运用2015—2017年手足口病发病数据对模型进行拟合,计算出基本再生数,并模拟不同疫苗覆盖情况下手足口病发病情况。**结果** 2015—2017年上海和浙江的基本再生数分别为:1.578、1.602、1.931和1.599、1.724、1.657。随着EV-A71疫苗接种率的上升,EV-A71所致手足口病的发病率呈现明显下降趋势;接种率达到80%时,EV-A71所致手足口病病例数将减少1/3左右。敏感性分析表明,未去医院就诊比例(P_1)、疾病传播率(β)和未去医院就诊的康复率(γ_1)对发病数的影响最大。**结论** 手足口病在上海和浙江地区人群中持续存在,EV-A71疫苗对于控制手足口病有一定的效果;由于EV-A71疫苗不具有其他肠道病毒交叉保护作用,应积极研发多价疫苗。

【关键词】 手足口病; SEIR模型; 疫苗覆盖场景; 基本再生数; 敏感性分析

【中图分类号】 R186 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2020.04.008

A dynamic model of hand, foot and mouth disease under different vaccine coverage conditions in Shanghai and Zhejiang Province

LI Yi-xuan, WANG Yue, WANG Wei-bing, LU Yi-han[△]

(Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To establish a dynamic model of hand, foot and mouth disease (HFMD) in Shanghai and Zhejiang Province, so as to analyze the epidemic condition of HFMD and to predict the impact of different vaccine coverages on the disease. **Methods** We built an 8-compartment dynamic model related to vaccination and used the incidence data of HFMD from 2015 to 2017 to fit the model. We also calculated the basic regeneration numbers, and simulated the incidence of HFMD under different vaccine coverage conditions. **Results** From 2015 to 2017, R_0 of Shanghai and Zhejiang Province were 1.578, 1.602, 1.931 and 1.599, 1.724, 1.657, respectively. With the increase of EV-A71 vaccine coverage, the incidence of HFMD caused by EV-A71 decreased gradually. When the vaccination rate reached 80%, the number of cases of HFMD caused by EV-A71 decreased by about 1/3. Sensitivity analysis showed that the parameters P_1 (proportion of infectious but not hospitalized), β (transmission rate) and γ_1 (recovery rate of infectious but not hospitalized) had the greatest effect on the number of cases. **Conclusion** HFMD will be prevalent constantly in Shanghai and Zhejiang Province. EV-A71 vaccine has a good effect on the control of HFMD. In addition, since the vaccine itself does not have the cross-protection effect of other pathogens, multivalent vaccines should be actively developed to improve the protection effectiveness.

世界卫生组织项目(2018/805784-0);国家科技重大专项(2017ZX10103009-005)

[△]Corresponding author E-mail: luyihan@fudan.edu.cn

网络首发时间:2020-07-24 14:25:34 网络首发地址:https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.R.20200724.1120.010.html

【Key words】 hand, foot and mouth disease (HFMD); SEIR model; vaccine coverage conditions; basic reproductive number; sensitivity analysis

* This work was supported by the WHO Program (2018/805784-0) and National Science and Technology Major Project (2017ZX10103009-005).

手足口病是一种常见的传染病,主要由多种肠道病毒引起。感染通常发生于5岁以下、尤其是3岁以下的儿童^[1]。手足口病一年四季均可发生,但夏季和秋季发病率较高^[2]。导致手足口病的肠道病毒有20多种,其中以肠道病毒71型(EV-A71)和柯萨奇病毒A16型(CV-A16)最为常见。中国大陆70%的重症手足口病病例和90%的手足口病相关死亡病例由EV-A71型所引起。

手足口病已成为我国严重的公共卫生问题。自2007年以来,我国手足口病发病率不断上升并伴有严重疫情^[3],其中上海^[4]和浙江^[5]的疫情也比较严重。鉴于手足口病的广泛传播和潜在严重性,中国和其他国家通过动态模型来解释手足口病传播动态并进行公共卫生干预措施。此前,Chuo等^[6]建立了一个简单的确定性易感-感染-恢复(SIR)模型来预测马来西亚沙捞越发生手足口病期间的感染人数。Yang等^[7]使用SEIR模型,根据手足口病的潜伏期增加一个仓室表示暴露人群(E)。通过在SEIR模型中加入隔离室(Q),建立SEIQR模型模拟手足口病传播,发现隔离是手足口病防护的最佳策略^[8]。但是这些模型未考虑接种疫苗的因素,目前也没有针对上海市和浙江省手足口病动力学模型的研究。

手足口病临床上无特效药物,主要防治措施为隔离传染源和切断传播途径。预防EV-A71所致手足口病最好的方法就是接种疫苗。目前中国大陆的三家生产商已完成EV-A71疫苗的三期临床试验,并于2015年12月获得了中国食品药品监督管理局的批准。共有3种单价EV-A71疫苗获得了许可,而两价EV-A71/CV-A16疫苗也在开发中。目前还需要更多的研究来评估这些不同疫苗在中国和其他地区预防手足口病暴发的安全性和有效性。

本研究通过建立SEIR动力学模型,了解手足口病在上海市和浙江省的传播情况,并预测不同接种方案下手足口病的负担变化。利用现有的EV-A71疫苗,模拟不同的覆盖率场景下对手足口病发病率产生的不同影响。此外我们还进行了敏感性

分析,以发现哪些关键因素可能与手足口病的传播有关。

资 料 和 方 法

数据来源 2015—2017年上海市和浙江省每月手足口病例数来自上海市^[9]和浙江省^[10]疾病预防控制中心传染病报告系统,如表1所示;人口学数据包括5岁以下儿童人数、出生率和5岁以下儿童死亡率,来自国家统计局^[11];传播率、疾病持续时间、血清型分布和疫苗效力等参数来自于以往文献报道^[12-13]。

表1 上海市和浙江省2015—2017年每月报告的手足口病病例数

Tab 1 The total number of HFMD patients reported in Shanghai and Zhejiang Province from 2015 to 2017

Month/ Year	Zhejiang Province			Shanghai		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
January	2 955	8 254	5 783	1 572	1 300	1 334
February	1 184	2 041	1 847	452	639	660
March	2 555	5 391	2 361	1 479	1 715	691
April	8 097	14 306	3 656	3 966	2 893	944
May	12 972	28 587	7 601	5 247	5 919	1 297
June	21 336	42 891	14 941	7 663	10 592	2 260
July	11 508	25 583	12 959	5 318	11 190	2 956
August	5 783	10 404	3 939	2 974	5 654	1 489
September	5 446	5 868	4 485	2 503	3 214	2 159
October	7 140	13 185	9 366	2 435	4 586	4 403
November	10 197	18 080	7 749	2 885	6 018	3 495
December	11 408	12 440	8 288	3 423	4 013	2 604

HFMD: Hand, foot and mouth disease.

模型描述 根据手足口病的自然病史和接种疫苗的干预,将人群分为8个仓室,建立了扩展SEIR模型来评估上海市和浙江省手足口病的传播和发病率。总人数(N)分为4类:手足口病易感人群(S)、手足口病的相关病原体暴露人群(E),感染人群(I),康复人群(R)。除了康复人群这一类别之外,其余3类按照疫苗接种、病原体类型和住院情况

再分为2~3个组别:接种人群(V)、未接种疫苗的暴露人群(E_1)、接种EV-A71疫苗的暴露人群(E_2),未去医院就诊的感染人数(I_1),感染非EV-A71所致的手

足口病(I_2)和感染EV-A71所致的手足口病(I_3)。因此,总人数用 $N=S+V+E_1+E_2+I_1+I_2+I_3+R$ 表示。模型中涉及的参数和描述如图1和表2所示。

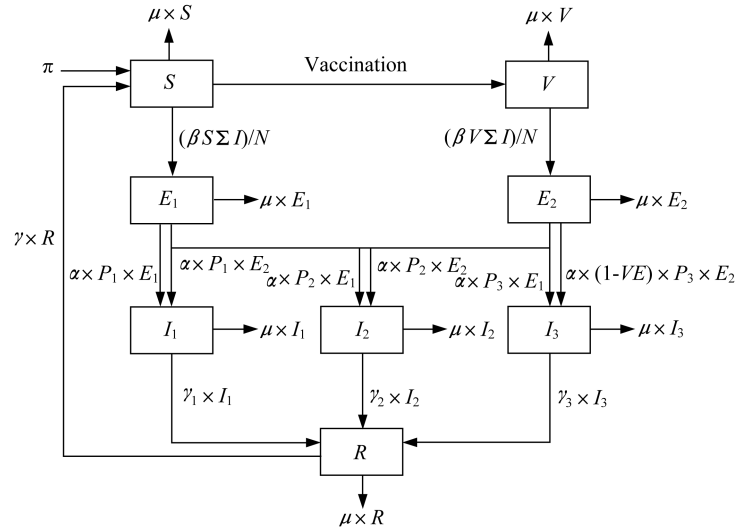


图1 手足口病8个仓室扩展SEIR模型

Fig 1 An extended SEIR model of HFMD including 8 compartments

表2 模型相关参数描述和来源

Tab 2 Description and source of model parameters

Parameters	Description	Source
$S(0)$	Number of susceptible children under 5	Fixed ^[11]
$V(0)$	Vaccinated	Fixed ^[13]
$E(0)$	Number of exposed under incubation periods	MSS
$I_1(0)$	Infectious but not hospitalized	MSS
$I_2(0)$	Infectious with pathogens other than EV-A71	Calculated, $0.55 \times \text{reported cases in January}/30^{[14]}$
$I_3(0)$	Infectious with EV-A71-HFMD	Calculated, $0.45 \times \text{reported cases in January}/30^{[14]}$
$R(0)$	Recovered	Assumed
α	Progression rate	Assumed
β	Transmission rate, contact frequency \times infection efficiency	MSS
P_1	Proportion of I_1	MSS
P_2	Proportion of I_2	Calculated, $0.55 \times (1 - P_1)$
P_3	Proportion of I_3	Calculated, $0.45 \times (1 - P_1)$
τ_1	Recovery rate of I_1	MSS
τ_2	Recovery rate of I_2	MSS
τ_3	Recovery rate of I_3	MSS
τ	Relapse rate	MSS
π	Birth rate	Fixed ^[11]
μ	Death rate of children under 5	Fixed ^[11]
v	The number of vaccinated people per day	Fixed ^[13]
VE	Vaccine efficacy	Fixed ^[15]
R_0	Basic reproductive number	Calculated

*The proportions of EV-A71-HFMD and no EV-A71-HFMD are 45% and 55%, respectively. MSS: Minimum sum of square.

SEIR 模型传播动力学微分方程描述如下:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \pi N + \gamma R - \frac{\beta S \sum I}{N} - v - \mu S \\ \frac{dV}{dt} = v - \frac{\beta V \sum I}{N} - \mu V \\ \frac{dE_1}{dt} = \frac{\beta S \sum I}{N} - \alpha P_j E_1 - \mu E_1 \quad (\text{where } j=1, 2, 3) \\ \frac{dE_2}{dt} = \frac{\beta V \sum I}{N} - \alpha \times [P_1 + P_2 + (1-VE) \times P_3] E_2 - \mu E_2 \\ \frac{dI_1}{dt} = \alpha P_1 E_1 - \gamma_1 I_1 - \mu I_1 \quad (\text{where } i=1, 2) \\ \frac{dI_2}{dt} = \alpha P_2 E_1 - \gamma_2 I_2 - \mu I_2 \\ \frac{dI_3}{dt} = \alpha P_3 E_1 + (1-VE) \alpha P_3 E_2 - \gamma_3 I_3 - \mu I_3 \\ \frac{dR}{dt} = \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 + \gamma_3 I_3 - \gamma R - \mu R \end{cases} \quad (1)$$

模型假设 该模型基于以下4个假设:

(1) 5岁以下儿童数初值为 $S(0)$,所有新生儿均为易感人群。将1月份报告的病例数除以30,得到 $I_2(0)+I_3(0)$ 的初值。

(2) 假设接种疫苗的人在接种EV-A71疫苗后立即受到保护,不存在对其他病毒株的交叉保护。未考虑疫苗接种后手足口病原体变化的可能性。

(3) 据中国CDC手足口病报告可知手足口病死亡人数极少,约为万分之一。因此,在本模型中没有考虑手足口病死亡率,并将死亡率设置为 $\mu=0$ 。

(4) 自从EV-A71疫苗于2016年12月在中国推出以来,疫苗的使用量仍然非常低。我们假设没有明显影响疾病的传播率 β ,在2016年之前和研究期间每个人都易感。

参数估计 使用MATLAB R2018b (version 9.5)中的fminsearch工具^[12]计算最小平方和^[16](minimun sum of square, MSS)来估计参数,该工具用于求解无约束非线性规划问题的最小值。只有当fminsearch的结果收敛后,才能得到所有的最优参数值。

$$MSS = \sum \left(\log_2(1 + \text{data per month}) - \log_2 \left(1 + I_2 \text{ and } I_3 \text{ on day1} + \text{on day2} + \dots + \text{on day28, or 29, 30, 31} \right) \right)^2 \quad (2)$$

其中 I_2 表示非EV-A71所致手足口病的患者数量, I_3 表示EV-A71手足口病的患者数量。

基本再生数(R_0)的推导 基本再生数(R_0)在流行病学研究具有重要意义。它是在引入一个典

型的感染个体后,在完全易感人群中产生的继发性病例的预期数量。本研究,我们使用van den Driessche方法计算了2015年和2016年的基本再生数(R_0)^[17]。 R_0 与传输速率(β),进展速度(α)的比例 $I_1, I_2, I_3(P_1, P_2, P_3)$,康复率($\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$)和死亡率(μ)有关,方程表达式如下:

$$R_0 = \frac{\beta}{\alpha + \mu} + \frac{\beta \alpha P_1}{(\alpha + \mu)(\gamma_1 + \mu)} + \frac{0.3 \times \beta \alpha (1 - P_1)}{(\alpha + \mu)(\gamma_2 + \mu)} + \frac{0.7 \times \beta \alpha (1 - P_1)}{(\alpha + \mu)(\gamma_3 + \mu)} \quad (3)$$

结 果

模型拟合 将拟合好的参数取值代入模型,计算出2015到2017年上海市和浙江省手足口病发病数拟合值。结果如图2所示,手足口病发病呈现明显的季节性,2015—2016年上海市和2015—2017年浙江省模型拟合数据与真实数据近似,一年内都存在两个发病高峰,分别在6~7月和11~12月出现;但2017年上海市发病高峰在10~11月,小高峰在6~7月。2016年发病人数及发病高峰人数高于2015年,2017年的发病人数及发病高峰人数呈现明显下降趋势。通过模型方程式和van den Driessche的计算方法,推导出本次研究模型的 R_0 值,2015—2017年上海市手足口病基本再生数 R_0 的值分别为1.578、1.602和1.931;2015—2017年浙江省手足口病基本再生数 R_0 的值分别为1.599、1.724和1.657, R_0 均大于1,说明手足口病将会在人群中流行甚至暴发。

为了检验模型拟合结果与现实报告病例数之间的拟合优度,我们使用 χ^2 检验并考虑以下假设。 H_0 :拟合结果(HFMD病例数)等于表1中所示的报告数据; H_1 :拟合结果不等于表1中所示的报告数据。 χ^2 值和 P 值显示在表3中。所有 P 值均大于0.05,因此,不能拒绝5%显著性水平的原假设,拟合结果是对真实值的良好估计。

不同疫苗覆盖场景下上海市和浙江省疾病负担预测 为了解不同疫苗覆盖场景下手足口发病率的差异,引入如下疫苗接种比例:(1)0%,全年不接种EV-A71疫苗;(2)10% EV-A71疫苗覆盖率;(3)30% EV-A71疫苗覆盖率;(4)50% EV-A71疫苗覆盖率;(5)80% EV-A71疫苗覆盖率;(6)100%

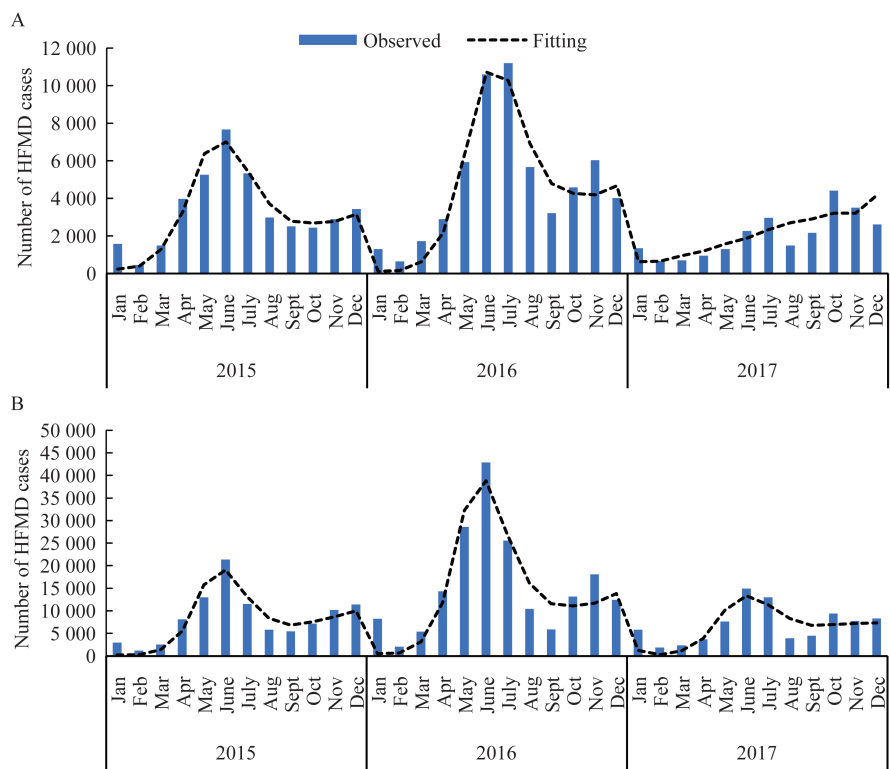


图2 2015—2017年上海市(A)和浙江省(B)手足口病病例数与月报告病例数的拟合结果
Fig 2 Fitting result between the simulated number and the monthly reported cases of HFMD in Shanghai (A) and Zhejiang Province (B), 2015–2017.

表3 2015—2017年上海市和浙江省模型拟合结果的卡方检验

Tab 3 Chi-square test results of fitting model in Shanghai and Zhejiang Province, 2015–2017

Parameter	Shanghai			ZhejiangProvince		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Degrees of freedom	3	3	3	3	3	3
Accepting value at 5% significant level	7.815	7.815	7.815	7.815	7.815	7.815
χ^2	0.15	0.88	0.03	1.41	3.47	2.18
P value	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

EV-A71 疫苗覆盖率。使用模型来模拟不同疫苗覆盖情景下上海市和浙江省 EV-A71 手足口病的发病率。结果如图 3 所示,在上海市和浙江省随着疫苗接种率的上升, EV-A71 手足口病的发病率呈现明显下降趋势,接种率达到 80%, EV-A71 所致手足口病病例数将减少 1/3 左右,发病仍然存在季节性趋势,发病高峰在 6~7 月。

敏感性分析 考虑模型中对 R_0 值产生影响的参数, R_0 的表达式中与疾病属性相关的参数 β 、 α 、 γ_1 、 γ_2 、 γ_3 可看作模型中的独立变量,而其他与人口统计学数值相关的参数可看作为常量。估计 5 个参数在拟合值上下 5% 区间内的变化对 EV-A71 手足口病病例数的影响,并根据敏感性分析得出影响范

围,结果如图 4 和 5 所示。敏感性分析曲线表明,上海市和浙江省的疾病传播率(β)、未去医院就诊比例(P_1)、未去医院就诊的康复率(γ_1)、非 EV-A71 感染患者的康复率(γ_2)、EV-A71 感染患者康复率(γ_3)对 EV-A71 手足口病的发病率影响方向和程度存在不同。随着参数 β 的增加,手足口病例数也随之增加,其他 4 个参数呈现相反趋势。同时,可以清楚地看到 P_1 、 β 和 γ_1 对病例数的影响最大, γ_2 和 γ_3 对病例数的影响相对较轻微。

讨 论

目前有很多研究从公共卫生或统计模型的角度

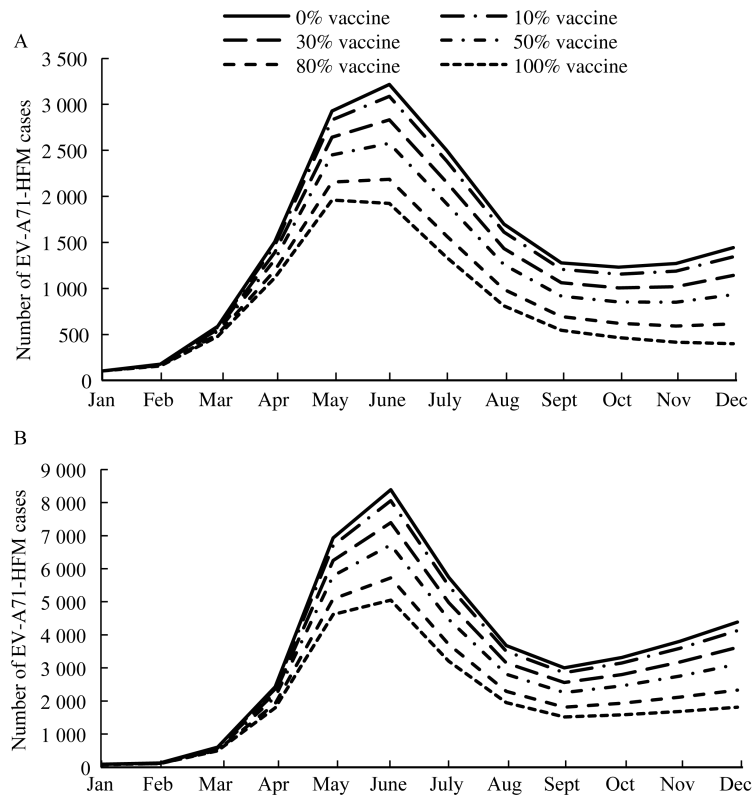


图3 在不同疫苗覆盖率下上海市(A)和浙江省(B)EV-A71手足口病病例数变化

Fig 3 Number of EV-A71-HFMD cases changes in Shanghai (A) and Zhejiang Province (B) under different EV-A71 vaccine coverage rates

度来控制 and 预防手足口病,然而基于数学模型来模拟手足口病的发病动态,预测不同疫苗覆盖情况下手足口病疾病负担的文章却很少。本研究根据手足口病流行特点,考虑疾病的潜伏期和EV-A71疫苗接种情况,利用上海市和浙江省的手足口病发病例数构建了含有8个参数的SEIR模型。2015—2017年上海市和浙江省模型拟合数据与真实数据近似,并且发现手足口病发病呈现明显的季节性,这与国内其他地区^[18]的发病情况和模型拟合结果一致。

R_0 是疾病暴发的重要指标。它的值表示一定时间内一名感染者在易感人群中传染而发生新感染的人数。如果 R_0 大于1,即平均每一个处于传染期的感染个体在易感人群中传染大于1人,疾病就会在人群中流行甚至暴发。如果 R_0 小于1,平均每一个处于传染期的感染个体在易感人群中传染少于1人,传染规模不会扩大,一般认为疾病不会流行,感染就会消失。在我们的研究中, R_0 的公式由4部分组成。这与中国台湾学者^[19]的一项研究相一致。在本研究中,2015—2017年上海市和浙江省的 R_0 值都大于1。从

理论上讲,如果没有其他干预措施,手足口病在人群中仍会流行甚至有暴发的风险。

除了建立SEIR模型来了解报道的手足口病数据外,本研究还引入了疫苗接种来预测手足口病发病率如何随着疫苗覆盖率的不同而变化。结果显示在上海市和浙江省,随着疫苗接种率的上升,EV-A71手足口病的发病率呈现明显下降趋势,发病仍然存在季节性趋势,发病高峰在6~7月。因此可以看出EV-A71疫苗接种对于控制EV-A71所致手足口病来说有重要影响。虽然一般认为EV-A71疫苗可以预防EV-A71,但不能预防CV-A16感染,其他血清型别所致的手足口病可能无法因接种EV-A71疫苗而得到很好控制。

在本研究中,我们还进行了敏感性分析,研究了不同参数对手足口病发病率的影响。发现这5个参数对EV-A71手足口病的发病率影响方向和程度存在不同。随着参数 β 的增加,手足口病例数也随之增加,其他4个参数呈现相反趋势。同时,可以清楚地看到 P_1 、 β 和 γ_1 对病例数的影响最大, γ_2 和 γ_3 对病例数的影响相对较轻。从生物学意义角度来考

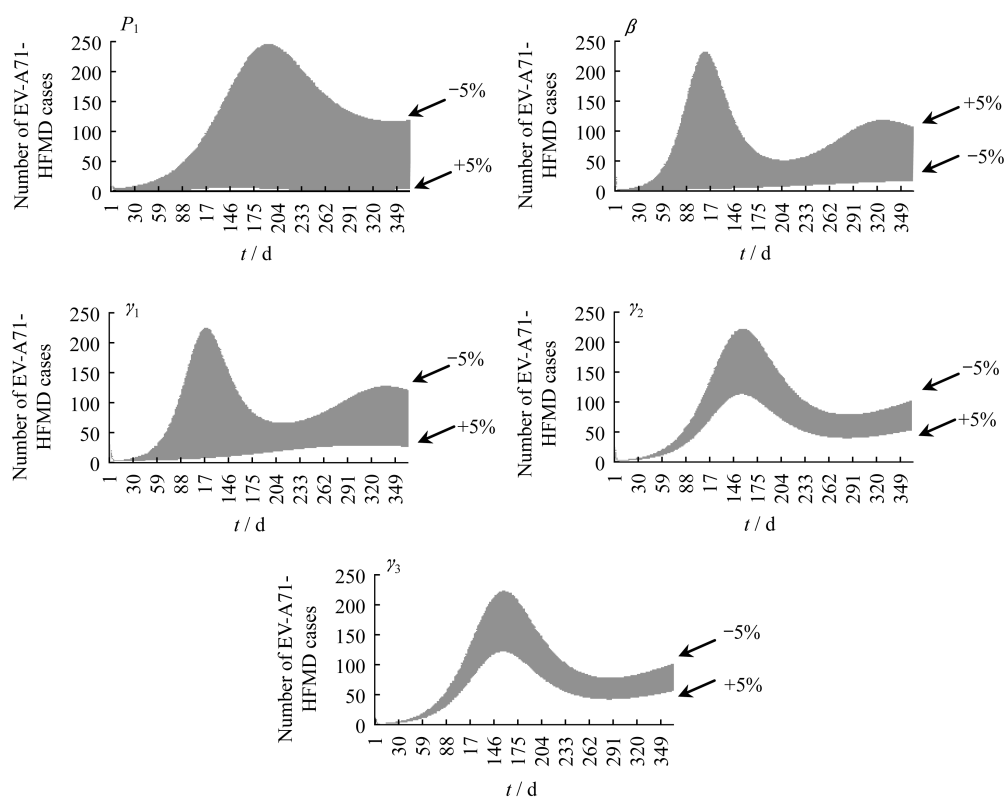


图4 上海市动力学模型5个参数的敏感性分析

Fig 4 Sensitivity analysis of five parameters of SEIR model in Shanghai

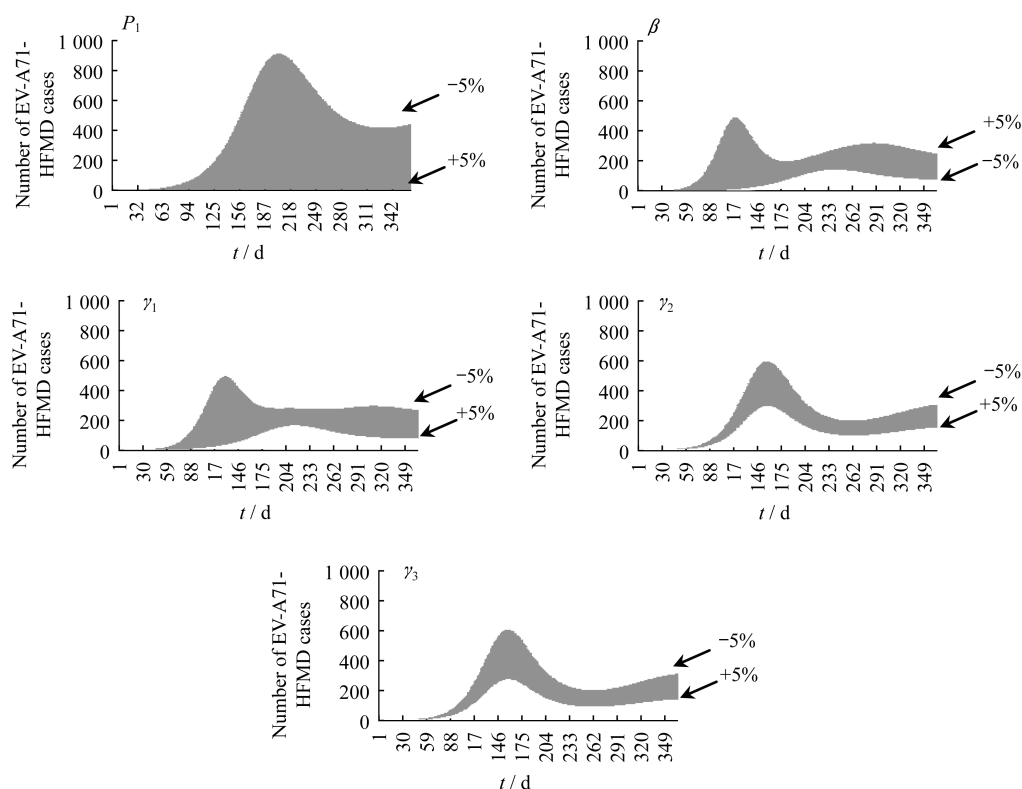


图5 浙江省动力学模型5个参数的敏感性分析

Fig 5 Sensitivity analysis of five parameters of SEIR model in Zhejiang Province

虑, β 也称为传输速率,由两部分组成:接触频率 \times 感染效率,感染效率是由不同病原体自身的特性决定的,很难进行干预,因此可以通过其他方式改变接触频率的值。 γ_1 表示感染但没有住院的人的康复率,等于恢复时间的倒数。由于大多数手足口病是自限性疾病,感染但未住院的患者占有手足口病患者的绝大多数,因此家庭护理和抗病毒药物自购需求是影响疾病传播的关键因素。总的来说,可以从以下几个方面来控制手足口病:包括在传播的早期隔离患者,更规律地洗手和良好通风^[20],以及为患者提供更好的治疗条件,从而增加 γ_1 、 γ_2 和 γ_3 的值。

本研究尚存在以下不足:第一,由于手足口病可由多种血清型肠病毒引起,现有的EV-A71疫苗对其他肠病毒亚型没有交叉保护,虽然EV-A71疫苗为控制由EV-A71引起的手足口病提供了更具体、更有效的方法,但其对手足口病整体流行的预防作用非常有限。第二,研究所采用的手足口病疫情资料按月统计,无法获得每日的病例数,这可能会对模型的准确性产生一定影响。第三,EV-A71疫苗于2016年底在中国推出,但是在调查中,我们发现人们对这种疫苗的接受程度普遍较低,因为它的有效性有限且价格昂贵。因此,本研究中疫苗覆盖率只是基于我们的假设,考虑到成本效益,可能在未来无法实现较高的覆盖率。

参 考 文 献

- [1] XING W, LIAO Q, VIBOUND C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(4): 308-318.
- [2] WANG J, HU T, SUN D, et al. Epidemiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Shandong, China, 2009-2016 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-9.
- [3] LIU S, PAN H, LIU P, et al. Comparative epidemiology and virology of fatal and nonfatal cases of hand, foot and mouth disease in mainland China from 2008 to 2014 [J]. *Rev Med Virol*, 2015, 25(2): 115-128.
- [4] 张海兵, 曹广文, 刘清. 2009—2016年上海市奉贤区重症手足口病流行特征分析[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(5): 649-652.
- [5] 周建红, 张艳, 邱圣. 2011—2015年嘉兴市秀洲区手足口病聚集性疫情流行病学和病原学特征分析[J]. *中国农村卫生事业管理*, 2017, 37(8): 938-940.
- [6] CHUO F, THING S, LABADIN J. A simple deterministic model for the spread of hand, foot and mouth disease (HFMD) in Sarawak [C]. // The Second Asia International Conference on Modelling & Simulation (AMS). IEEE, Washington DC, USA, 2008.
- [7] YANG J, CHEN Y, ZHANG F. Stability analysis and optimal control of a hand-foot-mouth disease (HFMD) model [J]. *J Appl Math Comput*, 2013, 41(1-2): 99-117.
- [8] LIU J. Threshold dynamics for a HFMD epidemic model with periodic transmission rate [J]. *Nonlinear Dynamics*, 2011, 64(1-2): 89-95.
- [9] 上海市卫生健康委员会. 上海市法定报告传染病疫情 [EB/OL]. (2018-02-01) [2019-9-25]. <http://wsjkw.sh.gov.cn/yqxx/index.html>.
- [10] 浙江省疾病预防控制中心. 浙江省疾病预防控制中心传染病报告 [EB/OL]. (2018-02-08) [2019-9-25]. <http://www.cdc.zj.cn/>.
- [11] 中华人民共和国国家统计局. 中华人民共和国国家统计局国家数据 [EB/OL]. (2018-10-20) [2019-9-25]. <http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01>.
- [12] LI Y, ZHANG J, ZHANG X. 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.
- [13] 中国疾病预防控制中心. 中国免疫规划信息管理系统 [EB/OL]. (2019-03-15) [2019-9-25]. <http://www.gavi.chinacdc.cn/gavi>.
- [14] 安志杰, 刘艳, 廖巧红. 肠道病毒71型灭活疫苗使用技术指南 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2016, 22(4): 458-464.
- [15] ZHU F, XU W, XIA J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(9): 818-828.
- [16] ZHANG X, ZHAO Y, NEUMANN A. Partial immunity and vaccination for influenza [J]. *J Comput Biol*, 2010, 17(12): 1689-1696.
- [17] DRIESSCHE V, WATMOUGH P. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission [J]. *Math Biosci*, 2002, 180(1-2): 29-48.
- [18] 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): 157-163.
- [19] LAI C, JIANG D, WU H, et al. A dynamic model for the outbreaks of hand, foot, and mouth disease in Taiwan [J]. *Epidemiol Infect*, 2016, 144(7): 1500-1511.
- [20] WANG J, CAO Z, ZENG D, et al. Assessment for spatial driving forces of HFMD prevalence in Beijing, China [C]. // Proceedings of the Second ACM SIGSPATIAL International Workshop on the Use of GIS in Emergency Management, University of Chinese Academy of Sciences, 2016.

(收稿日期: 2019-10-08; 编辑: 张秀峰)