

应用仿真模型模拟甲型H1N1流感的街道社区传播

肖洪 田怀玉 赵曛 李亚品

【导读】 采用可视化仿真模型对甲型H1N1流感在不同人口密度街道、社区的传播进行模拟仿真,探寻传播规律和特点,为采取合理防控措施提供科学依据。将全部人群按易感-感染-移出(SIR)模型划分为易感人群、感染人群和免疫人群,人群的年龄构成根据第五次人口普查基本情况设置,个体依据网络随机接触模型进行接触与运动,致死率与感染方式按照甲型H1N1流感医学描述进行设定。实例分析结果表明,感染率与社区街道人口密度有密切关系,疫情前期人口感染率增长速度较快,人口密度在50人/hm²以上的社区持续传播甲型H1N1流感的概率较大;对照组试验表明,在社区内接种疫苗可以有效地抑制甲型H1N1流感的传播。结论:人口密度、是否接种疫苗是甲型H1N1流感流行的危险因素。

【关键词】 甲型H1N1流感;仿真模型;易感-感染-移出模型;传播模拟

Study on the spread of influenza A (H1N1) under community based simulation model XIAO Hong^{1,2}, TIAN Huai-yu², ZHAO Jian³, LI Ya-pin⁴. 1 School of Info-Physics and Geomatics Engineering, Central South University, Changsha 410083, China; 2 College of Resources and Environment Science, Hunan Normal University; 3 Peking University Health Science Center; 4 State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Science
Corresponding author: XIAO Hong, Email: xiaohong.hnnu@gmail.com

This work was supported by grants from the Key Discipline Construction Project in Hunan Province (No. 2008001) and National Natural Science Foundation of China (No. 40971038)

【Introduction】 A simulation experiment was carried out by applying the simulation model to spread of influenza A (H1N1) in communities with different population density. Population at the community-level was divided into susceptible, infected and recovered ones, according to the susceptible-infective-removal (SIR) model, and the age structure of the population was set on the basis of data from the Fifth Population Census. Contact and moving of the individuals were based on the Network Random Contact Model and the mortality and infection mode were established in line with the influenza A (H1N1) medical description. The results of an example analysis showed that the infection rate was closely related to the density of the community-based population while the rate on early infection grew rapidly. Influenza A (H1N1) seemed more likely to break out in the community with population density of over 50/hm². Comparative tests showed that vaccination could effectively restrain the spread of influenza A (H1N1) at the community level. **Conclusion** Population density, and the coverage of influenza vaccination were risk factors for influenza A (H1N1) epidemics. Results of the experiment showed of value, for prevention and vaccination on this topic.

【Key words】 Influenza A (H1N1); Simulation model; Susceptive-infective-removal model; Spread simulation

2009年初甲型H1N1流感的暴发给全球带来了巨大冲击^[1]。研究并掌握甲型H1N1流感传播规律和特点,可为该病防控提供科学依据。虽然数理模

型可以在宏观上对疾病的流行周期得出令人满意的结果^[2-4],但无法模拟真实的生活场景和微观景象^[5]。本研究结合甲型H1N1流感的数理统计模型,病毒传播的流行病学特点及计算机仿真模型,构建甲型H1N1流感在不同人口密度下的社区街道仿真传播模型,根据流行病学特征编写特征程序,并进行社区街道人群随机接触传播的多次模拟仿真实验。考虑到甲型H1N1流感防治工作中政府的主导作用和采取的防控措施,将接种疫苗后的模拟情况作为对照试验,应用以上平台对甲型H1N1流感在社区中的传播

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.06.024

基金项目:湖南省重点学科建设项目(2008001);国家自然科学基金(40971038)

作者单位:410083 长沙,中南大学信息物理工程学院(肖洪);湖南师范大学资源与环境科学学院(肖洪、田怀玉);北京大学医学部(赵曛);军事医学科学院微生物流行病研究所病原微生物生物安全国家重点实验室(李亚品)

肖洪、田怀玉同为第一作者

通信作者:肖洪, Email: xiaohong.hnnu@gmail.com

过程做出完整的模拟,得到传播情况的预测结果。

基本原理

1. 甲型H1N1流感流行病学特征:甲型H1N1流感临床症状、体征、临床经过和预后与普通感冒相似^[6]。根据卫生部甲型H1N1诊疗方案(2009年第3版)描述,甲型H1N1流感的特点:①传染源:甲型H1N1流感患者为主要传染源,无症状感染者也具有传染性。目前尚无动物传染人类的证据^[6]。②传染途径:主要通过飞沫经呼吸道传播,也可通过口腔、鼻腔、眼等处黏膜直接或间接接触传播;接触患者的呼吸道分泌物、体液和被病毒污染的物品亦可能引起感染。通过气溶胶经呼吸道传播有待进一步确证^[6]。其中飞沫传播距离一般 $<2\text{ m}$ ^[7]。③易感人群:人群普遍易感^[6],是否感染取决于接触机会和防护措施。有文献报告患者多数年龄在25~45岁,以青壮年为主^[8]。山东省疾病预防控制中心调查显示,接种季节性流感疫苗对甲型H1N1流感无保护作用,而未接种季节性流感疫苗的人群,各个年龄段具有其自身的抵抗力,儿童完全没有交叉保护抗体,18~64岁人群仅6%~9%有交叉保护抗体,64岁以上老年人33%有交叉保护抗体^[7]。④潜伏期:潜伏期一般为1~7 d,多数为1~3 d^[6]。⑤致死率:根据目前的发病人数及死亡人数统计,甲型H1N1流感的致死率接近1%^[9]。

2. 模型框架:建立基于个体的时空仿真模型是一种研究疾病传播的新方法^[10-12],目前该方法已成为进行复杂系统分析及模拟的重要手段。针对甲型H1N1流感大流行这种复杂系统问题时,本研究构建了由多智能体系统(multi-agent system, MAS)和地理环境空间数据库组成的仿真模型,通过研究智能体(agent)在地理环境中的相互作用,掌握甲型H1N1流感的时空传播规律。模型以数学模型为基础,依据卫生部甲型H1N1诊断方案(2009年第3版)中定义的甲型H1N1流感病毒传播特征,依据发病状态引入了符合其特点的易感-感染-移出(SIR)模型^[13],根据统计年鉴的统计数据及卫生部公布的疫情防控数据设定模拟社区的基本情况,使用普遍性的宏观数据,模拟甲型H1N1流感病毒在普遍街道内的微观传播过程。

(1) SIR模型:该模型把人群划分为3类,即易感类 S (此类对象为未感染,但存在被传染类对象传染的可能)、传染类 I (为已患有疾病的对象,并能传染他人)、康复类 R (此类对象已从疾病中康复,并具有免疫力), $N(t)=S(t)+I(t)+R(t)$,式中 $N(t)$ 是 t 时

刻的总人口。SIR模型用于研究上述3类对象的数量随着时间的变化规律。

本研究对甲型H1N1流感的SIR模型做出以下假设:①假设易感类 $S(t)$ 受传染病的影响,其人数随时间而变化的变化率与 t 时刻易感类人数和 t 时刻感染人数成正比;②假设从传染者 $I(t)$ 到康复者 $R(t)$ 及死亡的速率与 t 时刻感染人数成正比;③由于每日社区外来流动人口流量无法核实,因此假设在模型中不考虑外来流动人口agent。具体数学模型:

$$S = b(S+R) + (1-q)I - \beta\lambda(N) \frac{S}{N}I - dS \quad (1)$$

$$I = \beta\lambda(N) \frac{S}{N}I + qI + \delta R - (d + \gamma + \alpha)I \quad (2)$$

$$R = \gamma I - dR \quad (3)$$

$$N = S + I + R \quad (4)$$

式中: S 为易感者人数; R 为康复者人数; I 为传染者人数; N 为总人口; $\lambda(N)$ 为具有一般形式的非线性饱和和接触率; b 为各类人群的出生率; q 为垂直传染的概率, $0 \leq q \leq 1$; β 为易感者与病例接触的发病概率; d 为各类人群的自然死亡率; α 为感染者的因病死亡率; γ 为治愈率; δ 为康复者的免疫失效率(其中包括甲型H1N1病毒的变异在人群中的传染)。

(2) MAS: MAS并非特指某个系统,而是一种模拟的框架,其核心是对单个agent行为的模拟,系统通过计算机编程实现^[14]。MAS的基本模拟单位是“agent”,一个agent是一个系统内的任何参与者、任何能产生影响自身和其他agent事件的实体。本研究构建的MAS中agent个体代表个体的人,存在年龄、健康状态、位置上的差异,个体之间的相互接触是随机的,环境也是均质的^[15]。依据流感SIR模型将agent分为4种状态:易感、感染(病毒携带者且自身患病)、免疫(从感染状态中康复并具有免疫力)和死亡。由于现有MAS不能满足本研究所采用的模型和行为框架,为此开发了基于NetLogo的模拟平台,一个开源的MAS可编程建模环境,具有灵活性和拓展性。该环境使用栅格表达空间,agent可在栅格空间中活动;系统通过命令语句控制agent的导向和移动步数。每一步(一个单位计算时间)占据一个栅格,连续起来就能够模拟人的移动。本研究的甲型H1N1流感病毒传播模拟平台由4个主要部分组成:①全局变量用来存储整个模拟过程所有agent或栅格都使用的数据。②agent表达能够做决策并移动的个体。每个agent有4种需求,即回家(休息)、选择方向、光顾公共场所、原地停留。系统根据agent的需求模拟其下一步的决策和行为。③栅格空间表达

地理空间环境。由表达实际中 100 m×100 m 的栅格组成,以 1 hm²作为研究基本单位,更大面积的街道社区可视为由更多个实验区组成。每个栅格属于 3 种类型中的一种:街道为 agent 的活动空间,居住地用于 agent 休息,商店为 agent 的购物场所。④操作界面是提供控制和实时观察模拟环境变化的媒介(图 1)。

(3) 传染过程模拟:使用 agent 之间动态随机接触来确定病毒的传播,而其接触行为采用动态随机接触模型。把一个人看作网络中的一个节点,人与人的联系看作 2 个节点间的线,这样就模拟了一个小环境范围内的接触网^[16]。

在疾病传染过程中个体带有年龄、健康状况和位置参数,而病毒则存在于宿主个体中,通过宿主的移动、与其他个体随机接触进行传播。模型参数根据甲型 H1N1 流感的传播特点进行试验设置,涉及的参数取值:潜伏期长度为 3 d,康复期长度为 7 d,(传染)接触距离为 < 2 m,死亡率 α 为 1%。图 2 显示人群在地理空间环境中产生行为,每次实验使用随机函数生成居住地和公共场所的位置坐标,居住地数量等于实验设置的人口数量除以 3,agent 每天要回到自己的居住地一次,并应用蚁群算法选择访问距自己最近的公共场所^[17]。根据我国第五次人口普查的人口年龄构成基本情况^[18](0~14 岁占总人口的 22.89%, 15~64 岁占 70.15%, ≥65 岁占 6.96%)设置街道社区的人口年龄比例;在甲型 H1N1 流感的传播周期中,人口出生率和自然死亡率相对不变化(2008 年全国人口出生率为 12.14% 和自然死亡率为 7.06%^[18]),并设定垂直传染率 *q* 为 1,对 H1N1 流感的仿真分析中时间以“天”作为基本单位,而人口普查和统计时一般以“年”为单位,所以需要把来源数据除以 365,即 $b=3.32602739E-4$, $d=1.93424657E-4$ 。根据卫生部甲型 H1N1 流感防控工作信息通报^[19],将确诊病例与传播时间数据带入 SPSS 进行回归分析,感染速度、传播时间与三次方程 *f* 拟合效果最好,相关参数 $R^2=0.993$, $F=1997.625$, $b_0=629.920$, $b_1=132.517$, $b_2=-3.926$, $b_3=0.056$ 。根据公式 (5) 获得平均 β 为 4.2359%, 由此设定在不同人口密度的街道社区初始状态下有 4.2349% 的人口携带甲型 H1N1 流感病毒。

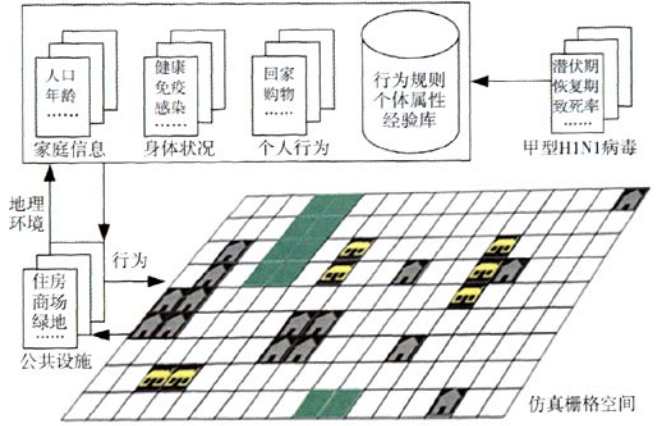
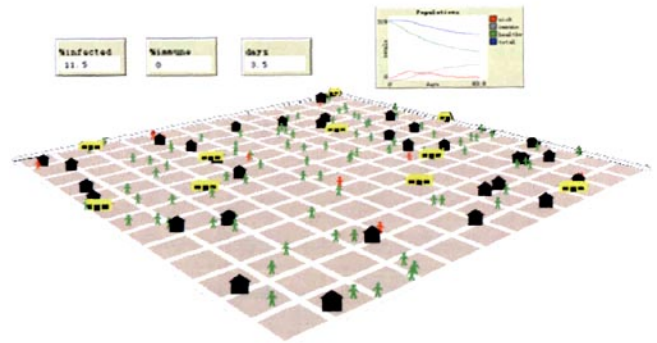


图 1 仿真模型系统框架



注:黑色屋子代表居住地,黄色方块代表公共场所,绿色 agent 代表从未被感染的健康个体,红色 agent 代表病毒携带者,灰色 agent 代表感染后康复且已获得抗体的个体

图 2 仿真模型截图

实例分析

试验一,模拟在未接种疫苗的街道社区人群中甲型 H1N1 流感传播过程。对 5 种不同人口密度(分别是 25 人/hm², 50 人/hm², 75 人/hm², 100 人/hm² 和 > 100 人/hm²)的街道社区进行模拟,每种人口密度条件下进行 30 次随机试验取得均值并进行处理,得到不同人口密度街道社区疫情传播模拟结果(图 3)。一方面,随着人口密度的增长,街道社区暴发甲型 H1N1 流感的概率逐渐增加,感染率快速增加时段是在潜伏期后的 1 周时间内,对于人口密度超过 50 人/hm² 的街道社区,其暴发甲型 H1N1 流感的概率是低人口密度街道社区概率的 2 倍以上,且最高感染率将达到 54%;另一方面,由于甲型 H1N1 流感的传染率高、致死率低等特点,疫情持续周期较长。因此对于人口密度超过 25 人/hm² 的社区要做好预防工作,并要做好疫区的隔离以避免社区间交叉感染。

试验二,模拟甲型 H1N1 流感在接种疫苗的街道社区内传播过程。根据卫生部公布的数据显示甲型 H1N1 流感疫苗的保护率可达 85% 以上^[20],以此为基础对接人群的抵抗力进行设置,模拟接种疫

$$\hat{\beta} = \frac{\frac{f(1)+f(2)}{2}i_{(1)} + \frac{f(2)+f(3)}{2}i_{(2)} + \dots + \frac{f(t-1)+f(t)}{2}i_{(n-1)} - \sum_{i=1}^{n-1} \hat{f}_i}{\sum_{i=1}^{n-1} \hat{f}_i} \quad (5)$$

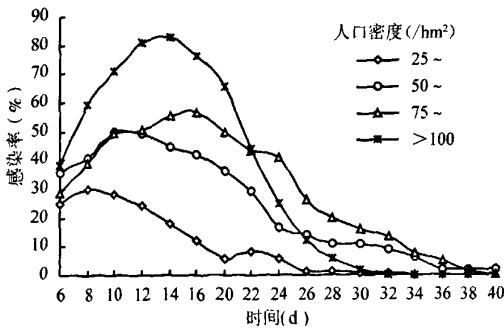


图3 不同人口密度下模拟甲型H1N1流感感染率比较

苗人群对甲型H1N1流感传播的防护作用,在试验一的运行框架基础上增加了试验二的扩展条件,2次试验的对比结果见表1。结果表明,街道社区人群接种疫苗能够有效地抑制甲型H1N1流感传播,形成强有力的防护人群,在短时间内对特定病毒的传播起到抑制作用,并根据试验二的结果,在人口密度>50人/hm²的街道社区内接种疫苗效果显著,同时实施地区性管制可以有效控制甲型H1N1流感传播。

表1 不同人口密度社区中甲型H1N1流感疫苗接种人群和未接种人群的感染率(%)对比

人口密度 (/hm ²)	1周疫情		2周疫情		3周疫情		4周疫情	
	试验一	试验二	试验一	试验二	试验一	试验二	试验一	试验二
25	12.1	26.5	0	18.1	0	7.4	0	1.1
50	10.3	37.3	2.1	44.4	0	33.6	0	11.1
75	6.7	35.6	1.4	55.3	0	46.8	0	20.9
>100	3.3	48.3	2.7	82.9	1.3	55.9	0	6.6

注:试验一为人群接种甲型H1N1疫苗的街道社区模拟,试验二为未接种疫苗的模拟;“趋近为0”

讨 论

将个体行为模型与MAS结合模拟疾病的传播,已经成为国外相关研究和实践领域的前沿方法。本研究在MAS支持下结合流行病学,实现了甲型H1N1流感在易感人群、感染人群和康复人群间的传播模拟,构建了动态且能描述多种人群在街道社区相互作用的模拟仿真模型。需要说明的是,本研究旨在提供一种初步的仿真尝试而非完备的模拟系统,模拟的结果仅显示该模型能够较好地描述疾病传播过程,在时间和空间中对总体数量级趋势作出的判断。

模型主要是针对甲型H1N1流感疫情的趋势分析和预测,分析的前提条件只是在现有的医疗水平和控制管理的基础上进行,实际情况有可能不同。如果条件改变,例如特效药物或甲型H1N1流感病毒出现抗药性变异均有可能延长或缩短其流行周期。由于牵涉到多种客观因素,以及数据和信息局限性等,模型还有待进一步研究和发发展:①模型参数的确定。目前对甲型H1N1流感的研究处于发展中,因此模型中的医学描述存在部分主观成分。②模型的数据有待

进一步扩充和完善。本研究的实验并未使用现实中的实际病例数据,因此对仿真分析的完善和准确有影响。③空间行为决策比较复杂,牵涉到多种客观因素,且更容易受到“agent”日常行为决策偏好的影响,导致观测对象的行为受随机扰动影响较大,因此有必要加强对“agent”空间行为和决策的研究。

参 考 文 献

- [1] WHO. 2009. http://www.who.int/csr/don/2009_2010_2009/en/index.html.
- [2] Hu XL, Zhou YC. The Periodic solution of a SIR epidemic model with periodic infection rate. J Biomathematics, 2008, 23(1):91-100. (in Chinese) 胡新利, 周义仓. 具有周期传染率的SIR传染病模型的周期解. 生物数学学报, 2008, 23(1):91-100.
- [3] Cao ZD, Wang JF, Gao YG. Risk factors and autocorrelation characteristics on severe acute respiratory syndrome in Guangzhou. Acta Geographica Sinica, 2008, 63(9):981-993. (in Chinese) 曹志冬, 王劲峰, 高一鸽. 广州SARS流行的空间风险因子与空间相关性特征. 地理学报, 2008, 63(9):981-993.
- [4] Zhou HP, Cai SH. Susceptible-infected-susceptible disease spread model based on sparsely distributed crowd. J Central China Normal University(Natural Sciences), 2008, 42(3):385-395. (in Chinese) 周海平, 蔡绍洪. 基于群体稀疏分布的SIS疾病传播模型. 华中师范大学学报(自然科学版), 2008, 42(3):385-395.
- [5] Christoph A. Spatial simulation model for infectious viral diseases with focus on SARS and the common Flu: International Conference on System Sciences, 2004.
- [6] The State Council of People's Republic of China. Influenza A (H1N1) treatment program. 3rd ed. 2009. http://www.gov.cn/gzdt/2009-2010/2013/content_1437636.htm, 2009-10-13. (in Chinese) 中华人民共和国中央人民政府. 甲型H1N1流感诊疗方案. 3版. 2009. http://www.gov.cn/gzdt/2009-2010/2013/content_1437636.htm, 2009-10-13.
- [7] The Health Department of Shandong Province, Shandong Center for Disease Control and Prevention. Characteristics of influenza A (H1N1) and prevention policy. www.sdws.gov.cn. (in Chinese) 山东省卫生厅, 山东省疾病预防控制中心. 甲型H1N1流感特点和防控策略. www.sdws.gov.cn.
- [8] Ye DQ. Pandemic and response of influenza A (H1N1). Chin J Dis Control Prev, 2009, 13(3):216-218. (in Chinese) 叶冬青. 甲型H1N1流感的流行与应对. 中华疾病控制杂志, 2009, 13(3):216-218.
- [9] <http://scitech.people.com.cn/GB/25509/55787/157047/157048/9400310.html>.
- [10] Adams LA, Barth-Jones DC, Chick SE. Simulations to evaluate HIV vaccine trial designs. Simulation, 1998, 71(4):228-241.
- [11] Bian L. Object-oriented representation for modeling mobile objects in an aquatic environment. Int J Geog Info Sci, 2000, 14:603-623.
- [12] Bousquet F, Page CL, Bakam I. Multi-agent simulations of hunting wild meat in a village in eastern Cameroon. Ecol Model, 2001, 138:331-346.
- [13] Anderson RM. Infectious diseases of humans. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- [14] Chebeane HFE. Towards the use of a multi-agents event based design to improve reactivity of production system. Computers & Industrial Engineering, 1999, 37:9-13.
- [15] Bian L. A conceptual framework for an individual-based spatially explicit epidemiological model. Environment and Planning B: Planning and Design, 2004, 31:381-395.
- [16] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small world' networks. Nature, 1998, 393:440-442.
- [17] Zhang GL, Li ZY. Emotional model based on ant colony algorithm. J Computer Applications, 2009, 10:2758-2761. (in Chinese) 张国丽, 李祚泳. 基于蚁群算法的情感模型研究. 计算机应用, 2009, 10:2758-2761.
- [18] National Bureau of Statistics of China. China Statistics Yearbook (2009). 2009. (in Chinese) 中国统计局. 中国统计年鉴(2009). 2009.
- [19] Ministry of health of the People's Republic of China. Prevention and control information of influenza A (H1N1) (2009). <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgt/s3582/200911/244453.htm>. (in Chinese) 卫生部. 甲型H1N1流感防控工作信息通报(2009). <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgt/s3582/200911/244453.htm>.
- [20] <http://medicine.people.com.cn/GB/10297186.html>.

(收稿日期:2009-12-03)
(本文编辑:张林东)